



ACTIVIDAD CATALÍTICA DE COMPUESTOS DE PALADIO (II) Y NÍQUEL (II)
CON LIGANDOS N-HETEROCÍCLICOS.

Gala Paulina De la Vega Quintero, Química

Universidad del Valle
Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Departamento de Química
2018



ACTIVIDAD CATALÍTICA DE COMPUESTOS DE PALADIO (II) Y NÍQUEL (II)
CON LIGANDOS N-HETEROCÍCLICOS.

Gala Paulina De la Vega Quintero, Química
Tesis para optar al título de Doctora en Ciencias-Química

Directores:
Esperanza Galarza de Becerra, Dra. Sc.- Química
Fernando Cuenú Cabezas, Dr. Sc.- Química

Universidad del Valle
Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Departamento de Química
2018



ACTIVIDAD CATALÍTICA DE COMPUESTOS DE PALADIO (II) Y NÍQUEL (II) CON LIGANDOS N-HETEROCÍCLICOS.

Gala Paulina De la Vega Quintero, Química

Palabras claves:

Aminopirazoles

Iminas

Azoles

Ligandos betadicetoiminatos

Complejos de paladio

Complejos de níquel

Polimerización de etileno

Reacción de Mizoroki-Heck

NOTA ACLARATORIA

Este trabajo se realizó en el marco de los proyectos:

“SÍNTESIS DE DERIVADOS PIRAZÓLICOS DE IMINAS, ACOPLAMIENTO A PALADIO Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA EN LA REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO C-C TIPO MIZOROKI-HECK EN MEDIO ACUOSO DE HALUROS DE ARILO Y ESTIRENO”

A cargo del Dr. Sci. Fernando Cuenú Cabezas, con recursos del Departamento de Química de la Universidad del Quindío y contó con la participación de los estudiantes de pregrado de la misma universidad:

Jennifer Londoño Salazar

Natalia Muñoz Patiño

John Eduard Torres Gonzáez

Jhesua Valencia Ocampo

“NUEVOS COMPLEJOS DE Ni(II) y Pd(II) SOPORTADOS EN LIGANDOS TRIAZOLES. SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN y ESTUDIO *in vitro* DE SU ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA”

A cargo del Ms. Sci. Julián Patiño Rivera, con recursos de la Universidad del Valle sede Yumbo y contó con la participación de la estudiante de pregrado de la Universidad del Atlántico:

Carolina Vesga Hernández

“COMPLEJOS DE COORDINACIÓN: SÍNTESIS Y USOS EN POLIMERIZACIÓN DE OLEFINAS”

A cargo del Ph.D. en Química René Rojas Guerrero, con recursos de FONDECYT y la Pontificia Universidad Católica de Chile y contó con la participación de la doctora en ciencias:

Carolina Esther Valdebenito Calabrán

DEDICATORIA

A mi familia, gracias por todo.

Vivir es enfrentar un problema tras otro. La forma en que lo encaras hace la diferencia.-Benjamin Franklin.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco sinceramente a todos y cada uno de quienes me colaboraron en la realización de este trabajo, sin su ayuda valiosa nada de esto habría sido posible.

A Dios, que lo es todo.

A Orlandito quien le dio sentido a este trabajo.

A los saurios quienes hicieron de mi lo que soy, en lo bueno.

A mis hermanos queridos, por todo su apoyo.

A la Universidad del Valle, en cuyas instalaciones no solo me formé como profesional, sino también, conocí gente fantástica, profesores, compañeros y amigos.

A la Universidad del Quindío que me abrió sus puertas, en la realización de este trabajo.

A los profesores, Esperanza Galarza y Fernando Cuenú, quienes no solo dirigieron este trabajo, sino que me apoyaron en las dificultades.

A Lucho y Carlos, por ayudarme con la espectroscopia y los consejos.

A mis compañeros y amigos del laboratorio GISIOMCA.

A los chicos del GICOC en Armenia, su ayuda fue valiosísima.

Al profesor Rene Rojas en la Pontificia Universidad Católica de Chile y mis compañeros de laboratorio ahí, quienes me enseñaron mucho.

TABLA DE CONTENIDO

Dedicatoria	i
Agradecimientos.....	ii
Tabla de Contenido	iii
Listado de tablas	viii
Listado de Figuras.....	x
Listado de Esquemas.....	xiii
Listado de Anexos.....	xv
Abreviaturas	xviii
RESUMEN	1
Abstract	2
Capítulo 1: Introducción	3
Capítulo 2: ESTADO DEL ARTE.....	5
2.1. Ligandos dicetoiminatos	5
2.2. Ligandos derivados de azoles	8
2.3. Ligandos derivados de Iminas	11
2.4. Referencias	13
Capítulo 3: JUSTIFICACIÓN	18
Capítulo 4: OBJETIVOS	19
4.1 Objetivo General	19
4.2 Objetivos Específicos	19
Capítulo 5: Sección Experimental	20
5.1 Generalidades	20
5.2 Equipos	20
5.3 Refencias	21
Capítulo 6: LIGANDOS β -DICETOIMINATOS Y Complejos de NÍQUEL (II) para POLIMERIZAR ETILENO.....	22
6.1. Introducción.....	22
6.2. Planteamiento del problema	23
6.3. Objetivos	23
6.3.1. Objetivo General:	23
6.3.2. Objetivos Específicos:.....	23
6.4. Sección Experimental.....	24

6.4.1. Metodología Sintética.....	24
6.4.1.1. Síntesis de N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida.....	24
6.4.1.2. Síntesis de cloruro de N-(2,6-diisopropilfenil)acetoimidoilo.....	24
6.4.1.3. Síntesis de N-1-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)acetamidina.....	24
6.4.1.4. Síntesis del ligando N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)-etil]-N-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)etilacetamidina.....	25
6.4.1.5. Síntesis del complejo de níquel (II) [NiBr ₂ {[N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)etil]-N-(2,3,4,5,6-pentafluorofenilimino)etil]acetamidina}].....	25
6.4.2. Polimerización de etileno.....	25
6.5. Análisis de los resultados.....	26
6.5.1. Síntesis del ligando N-1-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)acetamidina 22	26
6.5.2. Síntesis del ligando N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)-etil]-N-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)etilacetamidina 23	28
6.5.3. Síntesis del complejo de níquel (II) [NiBr ₂ {[N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)etil]-N-(2,3,4,5,6-pentafluorofenilimino)etil]acetamidina}] 25	30
6.5.4. Polimerización de etileno utilizando el complejo de níquel 25 activado con MAO.....	32
6.5.5. Síntesis del ligando N-(4-cianofenil)-N'-(2,6-diisopropilfenil)acetamidina 28	33
6.5.6. Reacción entre el ligando 28 con el complejo ZrCpCl ₃	34
6.5.7. Síntesis del ligando N-(4-imino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ilideno)-2,6-diisopropilfenilina 31	35
6.6 Conclusiones.....	37
6.7 Referencias.....	37
Capítulo 7: Derivados de azoles y complejos de paladio (II) para acoples c-c en la reacción de mizoroki-heck.....	40
7.1 Introducción.....	40
7.2 Planteamiento del problema.....	43
7.3 Objetivos.....	44
7.3.1 Objetivo General.....	44
7.3.2. Objetivos Específicos.....	44
7.4 Sección Experimental.....	44
7.4.1 Metodología Sintética.....	44
7.4.1.1. 1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metanona)benceno, 34	44
7.4.1.2. Síntesis del ligando 1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metil)benceno 36	45

7.4.2. Síntesis de los complejos metálicos.....	45
7.4.2.1. Síntesis de [Pd(NN-(1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metanona)benceno))Cl ₂] 37	45
7.4.2.2. Síntesis de [Pd(NN-(1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metil)benceno))Cl ₂] 38	46
7.4.3. Ensayos catalíticos de los compuestos 37 y 38 en la reacción de Mizoroki-Heck.	46
7.4.4. Estudio in vitro de la actividad biológica de los ligandos 34 y 36 y los complejos 37 y 38 frente al hongo <i>Aspergillus niger</i>	46
7.5. Análisis de los resultados	47
7.5.1. Síntesis y caracterización de ligandos benzotriázólicos NN	47
7.5.1.1. Compuesto 1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metanona)benceno 34	47
7.5.1.2. Compuesto 1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metil)benceno 36	51
7.5.2. Síntesis y caracterización de los complejos metálicos	54
7.5.2.2. [Pd(NN-(1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metil)benceno))Cl ₂] 38	57
7.5.3. Propiedades catalíticas de los complejos de paladio en la reacción Mizoroki- Heck.	59
7.5.4. Actividad biológica mediante ensayos in vitro de los ligandos y complejos frente al hongo <i>Aspergillus Niger</i>	63
7.6 Conclusiones.....	65
7.7 Referencias	66
Capítulo 8: BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE PIRAZOL Y SUS COMPLEJOS DE Pd(II) EN LA REACCIÓN DE MIZOROKI-HECK.....	68
8.1 Introducción.....	68
8.2 Planteamiento del Problema.....	70
8.3 Objetivos	71
8.3.1. Objetivo General	71
8.3.2. Objetivos Específicos.....	71
8.4 Sección Experimental.....	72
8.4.1 Metodología sintética	72
8.4.1.1. Síntesis de aminopirazoles 41a-d	72
8.4.1.2. Síntesis de iminas	73
a) Síntesis de iminas derivadas de salicilaldehído 43a-c	74
b) Síntesis de iminas derivadas de hidroxibenzaldehído 45a-d	76
c) Síntesis de iminas derivadas de 2-piridincarboxialdehído 47b-d	77
8.4.1.3. Síntesis de los complejos de paladio.....	79
a) Complejos de paladio (II) con pirazoles	79

b) Complejos de paladio (II) con saliciliminas	80
c) Complejos de paladio (II) con hidroxibenciliminas.....	82
d) Complejos de paladio (II) con piridinbenciliminas	83
8.4.2. Estudio catalítico de los complejos de paladio (II) en la reacción de Mizoroki-Heck	84
8.4.3. Evaluación de la actividad antifúngica de los compuestos 41a-d , 45a-d , 48a-d y 50a-d	86
8.4.4. Evaluación de la actividad antifúngica de los compuestos 41a-d y 48a-d	87
8.5 Discusión de los Resultados.....	88
8.5.1. Caracterización espectroscópica de Ligandos y complejos.....	89
8.5.1.1. Ligandos aminopirazoles 41a-d y los complejos de paladio 48a-d	89
a) Ligandos aminopirazoles 41a-d	89
b) Complejos de paladio (II) 48a-d	98
8.5.1.2. Ligandos saliciliminas 43a-c y complejos de paladio 49a-c	103
a) Ligandos saliciliminas 43a-c	103
b) Complejos de paladio 49a-c	113
8.5.1.3. Ligandos hidroxibenciliminas 45a-d y complejos de paladio 50a-d	117
a) Ligandos hidroxibenciliminas 45a-d	117
b) Complejos de Paladio (II) 50a-b	126
8.5.1.4. Ligandos piridinbenciliminas 47b-d y complejos de paladio 51b-d	133
a) Ligandos piridinbenciliminas 47b-d	133
b) Complejos de paladio (II) 51b-d	139
8.5.2. Reacciones de acoplamiento Mizoroki-Heck con los complejos 48a-d , 49a-c , 50a-d y 51b-c	143
a) Reciclaje del catalizador	147
b) Efecto de la concentración	148
c) Efecto de la base	148
d) Efecto de la temperatura	149
e) Efecto del exceso de ligando con base.....	150
h) Test de mercurio.....	150
8.5.2.1. Ciclo catalítico propuesto.....	152
8.5.3. Actividad Biológica.....	154
8.5.3.1. Actividad Antifúngica	154
8.5.3.2. Actividad citotóxica	160
8.6 Conclusiones.....	163

8.7 Referencias	164
Capítulo 9: Perspectivas	170
ANEXOS	172

LISTADO DE TABLAS

Tabla 6.1. Distancias (Å) y ángulos de enlace (deg) seleccionados para los compuestos 22, 23 y 25.....	31
Tabla 6.2. Reacciones de polimerización de etileno ^a	33
Tabla 7.1. Asignaciones de las bandas infrarrojas características para 34.....	49
Tabla 7.2. Asignaciones de las bandas infrarrojas características para 36.....	53
Tabla 7.3. Bandas típicas de 34 y su presencia en 37, en cm ⁻¹	54
Tabla 7.4. Asignación de las bandas de FT-IR de los compuestos 36 y 38.....	57
Tabla 7.5. Señales de RMN ¹ H para los compuestos 36 y 38.....	58
Tabla 7.6. Señales de RMN ¹³ C para los compuestos 36 y 38.....	58
Tabla 8.1. Compilación de las bandas de FT-IR (en KBr) para los compuestos 41a-d.....	95
Tabla 8.2. Señales de RMN ¹ H para los compuestos 41a-d.....	96
Tabla 8.3. Señales de RMN ¹³ C para los compuestos 41a-d.....	97
Tabla 8.4. Longitudes de onda para los compuestos 41a-d.....	98
Tabla 8.5. Bandas FT-IR para los ligandos 41a-d y los complejos 48a-d.....	101
Tabla 8.6. Señales de RMN ¹ H para los compuestos 41a-d y 48a-d.....	101
Tabla 8.7. Señales de RMN ¹³ C para los compuestos 41a-d y 48a-d.....	102
Tabla 8.8. Bandas de absorción para cada complejo y su respectivo ε en L mol ⁻¹ cm ⁻¹	103
Tabla 8.9. Principales bandas de FT-IR para los compuestos 43a-c.....	111
Tabla 8.10. Señales de RMN ¹ H para los compuestos 43a-c.....	111
Tabla 8.11. Señales de RMN ¹³ C para los compuestos 43a-c.....	112
Tabla 8.12. Longitudes de onda para los compuestos 43a-c.....	113
Tabla 8.13. Bandas FT-IR para los ligandos 60a-c y los complejos 49a-c.....	116
Tabla 8.14. Señales de RMN ¹ H para los ligandos 43a-c y los complejos 49a-c.....	116
Tabla 8.15. Compilación de las bandas de FT-IR (en KBr) para los compuestos 45a-d.....	123
Tabla 8.16. Señales de RMN ¹ H para los compuestos 45a-d.....	124
Tabla 8.17. Señales de RMN ¹³ C para los compuestos 45a-d.....	125
Tabla 8.18. Longitudes de onda de los compuestos 45a-d.....	126
Tabla 8.19. Bandas FT-IR para los ligandos 45a-d y los complejos 50a-d.....	130
Tabla 8.20. Señales de RMN ¹ H para los compuestos 45a-d y 50a-d.....	131
Tabla 8.21. Señales de RMN ¹³ C para los compuestos 45a-d y 50a-d.....	132
Tabla 8.22. Longitudes de onda de los complejos de paladio 50a-d.....	132
Tabla 8.23. Bandas FT-IR para los ligandos 47b-d.....	138
Tabla 8.24. Señales de RMN ¹ H para los compuestos 47b-d.....	138
Tabla 8.25. Señales de RMN ¹³ C para los compuestos 47b-d.....	139

Tabla 8.26. Bandas de FT-IR para los ligandos 47b-d y los complejos 51b-d.....	142
Tabla 8.27. Señales de RMN ¹ H para los ligandos 47b-d y los complejos 51b-c.	142
Tabla 8.28. Actividad catalítica de los complejos Pd-pirazol en las reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck entre <i>p</i> -bromobenzaldehído y estireno en DMF.	143
Tabla 8.29. Comparación de la actividad catalítica de los complejos sintetizados en las reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck entre <i>p</i> -bromobenzaldehído y estireno en DMF/H ₂ O.	144
Tabla 8.30. Reacciones de Mizoroki-Heck entre haluros de arilo y estireno, usando los catalizadores 48a-d y 51b-d, solvente DMF.	145
Tabla 8.31. Reacciones de Mizoroki-Heck entre bromobenzaldehídos y estireno, usando los catalizadores 48a-d y 50a-d, solvente DMF.	146
Tabla 8.32. Comparación de los complejos 50a-d en las reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno en DMF....	147
Tabla 8.33. Reciclaje del catalizador 50c durante la reacción de Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno en DMF.	148
Tabla 8.34. Efecto de la concentración del acople Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno en DMF empleando el catalizador 50c.....	148
Tabla 8.35. Efecto de la base en el acople Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno en DMF empleando el catalizador 50c.....	149
Tabla 8.36. Efecto de la temperatura en el acople Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno en DMF empleando el catalizador 50c.....	149
Tabla 8.37. Efecto del exceso de ligando con base entre yodobenceno y estireno en DMF empleando el catalizador 50c.....	150
Tabla 8.38. Test de Hg y reciclaje del catalizador 50c entre yodobenceno y estireno en DMF.	151
Tabla 8.39. Test de Hg y reciclaje del catalizador 50c entre yodobenceno y estireno en DMF/H ₂ O.....	152
Tabla 8.40. Hongos utilizados y características experimentales.	155
Tabla 8.41. Concentraciones Inhibitorias Mínimas y Concentraciones Fungicidas Mínimas (CIM y CFM en µg/mL, mostradas como CIM/CFM)	156
Tabla 8.42. Concentraciones y porcentajes de inhibición de los compuestos 45a-d y 50a-d frente a <i>Candida albicans</i> y <i>Cryptococcus neoformans</i>	157
Tabla 8.43. Concentración inhibitoria media (IC ₅₀) en µM.....	160

LISTADO DE FIGURAS

Figura 2.1. Estructura general de las iminas.	11
Figura 2.2. Estructura del pirazol.....	13
Figura 6.1. Diagrama ORTEP del compuesto 22.	28
Figura 6.2. Diagrama ORTEP de 23 dibujado al 50% de probabilidad. Se omiten los hidrógenos por claridad.....	29
Figura 6.3. Diagrama ORTEP de 25 dibujado al 50% de probabilidad. Se omiten los hidrógenos por claridad.....	31
Figura 6.4. Estructura cristalina del compuesto 31.....	36
Figura 7.1. Espectro de masas para el ligando 34.	48
Figura 7.2. Posible descomposición de 34 tras bombardeo con electrones.....	48
Figura 7.3. Espectro RMN ^1H en CDCl_3 para 34, a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada.	50
Figura 7.4. Espectro RMN ^{13}C para 34 (tomado en CDCl_3), a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada.....	51
Figura 7.5. Espectro de masas para el ligando 36.	52
Figura 7.6. Estructura propuesta para el compuesto 36.....	53
Figura 7.7. Espectro RMN ^1H (obtenido en $\text{DMSO } d^6$) para 37, a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada.	56
Figura 7.8. Evidencia fotográfica de los ensayos biológicos. A) Cepa de <i>Aspergillus Niger</i> utilizada en los ensayos biológicos. B) Ensayo realizado con el Caldo RPMI 1640. C) Controles positivos y negativos de los ensayos biológicos. D) Microtiter donde se observa el crecimiento del hongo <i>A. Niger</i> , en todos los pozos, de las sustancias que se probaron.....	64
Figura 8.1. Estructura general de las iminas.	69
Figura 8.2. Aminopirazoles 41a-d, sintetizados.....	89
Figura 8.3. Espectro de masas del compuesto 41b.	89
Figura 8.4. Espectro IR del compuesto 41b.	91
Figura 8.5. Espectro RMN ^1H del compuesto 41b, tomado en CDCl_3	92
Figura 8.6. Ampliación RMN ^1H y constantes de acoplamiento del compuesto 41b.	92
Figura 8.7. Espectro RMN ^{13}C del compuesto 41b.....	93
Figura 8.8. Espectro RMN DEPT 135 del compuesto 41b.	93
Figura 8.9. Espectro HSQC del compuesto 41b.....	94
Figura 8.10. Diagrama ORTEP del Compuesto 41b.	94
Figura 8.11. Interacciones moleculares del compuesto 41b (Rayos X).....	95
Figura 8.12. Espectro UV-Vis de los compuestos 41a-d, solvente acetonitrilo.....	97
Figura 8.13. Complejos de paladio con aminopirazoles, 48a-d.....	98

Figura 8.14. Espectro FT-IR del complejo 48b tomado en KBr.	99
Figura 8.15. Espectro ^1H RMN del complejo 48b, tomado en DMSO d_6	100
Figura 8.16. Espectro RMN ^{13}C para el complejo 48b, tomado en DMSO d_6	100
Figura 8.17. Ligandos iminas derivados de salicilaldehído 43a-c.	103
Figura 8.18. Espectro de masas del compuesto 43a.	104
Figura 8.19. Espectro FT-IR del compuesto 43a.	105
Figura 8.20. Espectro RMN ^1H para el compuesto 43a.	106
Figura 8.21. Ampliación del espectro experimental ^1H RMN en la zona aromática del compuesto 43a.	107
Figura 8.22. Espectro RMN ^{13}C del compuesto 43a.	108
Figura 8.23. Estructura molecular del compuesto 43a, obtenida por rayos-X, se muestra en el nivel del 50% de probabilidad.	108
Figura 8.24. a) Diagrama de empaquetamiento del compuesto 43a paralelo a (100). Las líneas punteadas representan las interacciones $\pi \dots \pi$ y C-H... π . b) Interacciones entre $\text{Cg}_1 \dots \text{Cg}_2$ y C-H... Cg_3	109
Figura 8.25. a) mapeado $dnorm$ sobre la superficie de Hirshfeld para visualizar los intercontatos b) Huella digital de la interacción H...H. d_i es la distancia interna más cercana para un punto dado sobre la superficie de Hirshfeld y d_e es la distancia externa más cercana entre contactos.	110
Figura 8.26. Complejos de paladio 49a-c.	113
Figura 8.27. Espectro FT-IR del complejo de paladio 49a, tomado en KBr.	114
Figura 8.28. a) Espectro RMN ^1H del complejo de paladio 49a, b) ampliación zona aromática, tomado en DMSO d_6	115
Figura 8.29. Ligandos hidroxibencilaminas, 45a-c, sintetizados.	117
Figura 8.30. Espectro de masas del compuesto 45a, obtenido por impacto electrónico.	118
Figura 8.31. Espectro IR del compuesto 45a, obtenido en KBr.	119
Figura 8.32. Espectro de RMN ^1H del compuesto 45a, tomado en DMSO d_6	120
Figura 8.33. Ampliación en la zona aromática del espectro de RMN ^1H del compuesto 45a.	121
Figura 8.34. Espectro RMN ^{13}C del compuesto 45a, tomado en DMSO d_6	121
Figura 8.35. Espectro DEPT 135 del compuesto 45a, tomado en DMSO d_6	122
Figura 8.36. Estructura molecular del compuesto 45a.	122
Figura 8.37. Estructuras propuestas para los complejos de paladio (II) 50a-d.	126
Figura 8.38. Espectro FT-IR del complejo 50a, tomado en KBr.	127
Figura 8.39. Espectro de RMN ^1H del complejo 50a, tomado en DMSO d_6	128
Figura 8.40. Espectro RMN ^{13}C del complejo 50a, tomado en DMSO d_6	129
Figura 8.41. Espectro DEPT 135 del complejo 50a.	129
Figura 8.42. Estructuras de los compuestos piridinbenciliminas 47b-d.	133

Figura 8.43. Espectro de masas del compuesto 47b.	133
Figura 8.44. Espectro FT-IR del compuesto 47b.	135
Figura 8.45. Espectro RMN ^1H del compuesto 47b, tomado en acetona d_6	136
Figura 8.46. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 47b, tomado en acetona d_6	137
Figura 8.47. Espectro DEPT 135 del compuesto 47b.	137
Figura 8.48. Complejos de paladio (II) 51b-d.	140
Figura 8.49. Espectro FT-IR del complejo 51b, tomado en pastilla de KBr.	140
Figura 8.50. Espectro de RMN ^1H del complejo 51b.	141
Figura 8.51. Test de mercurio en DMF a las 6 horas de reacción (Catálisis homogénea).	151
Figura 8.52. Test de mercurio en DMF/ H_2O a las 6 horas de reacción (Catálisis homogénea).	151
Figura 8.53. Ejemplo de microplaca con sus respectivos controles. CC = control de esterilidad de las soluciones de los compuestos, CI = control de inóculo.	155

LISTADO DE ESQUEMAS

Esquema 2.1. Dos diferentes rutas sintéticas para sintetizar “nacnac”.	5
Esquema 2.2. Reacción de condensación para obtener ligandos del tipo “nacnac”.	6
Esquema 2.3. Síntesis de los ligandos y complejos de zinc 2-4.	6
Esquema 2.4. Estructuras y numeración de imidazol 9, 1,2,4-triazol 10 y 1,2,3-triazol 11.	8
Esquema 2.5. Síntesis de derivados de azol con actividad antifúngica.	9
Esquema 2.6. Obtención de los complejos de paladio (II) 15 y 16.	10
Esquema 2.7. Mecanismo de formación de iminas.	12
Esquema 6.1. Síntesis de N-(1,6-diisopropilfenil)acetamida 19.	26
Esquema 6.2. Síntesis del cloruro de N-(1,6-diisopropilfenil)acetimidilo 20.	27
Esquema 6.3. Síntesis del ligando N-1-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)acetamidina 22.	27
Esquema 6.4. Síntesis del ligando N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)-etil]-N'-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)etilacetamidina 23.	29
Esquema 6.5. Obtención del complejo $[\text{NiBr}_2\{\text{N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)etil]-N-(2,3,4,5,6-pentafluorofenilimino)etil}\text{acetamidina}]\}$ 25.	30
Esquema 6.6. Producto esperado de la reacción entre 22 y 24.	32
Esquema 6.7. Síntesis del N-(4-cianofenil)-N'-(2,6-diisopropilfenil)acetimidamida 28.	34
Esquema 6.8. Síntesis del complejo $[\text{ZrCp}(\text{Cl})_2\{\text{N-(4-cianofenil)-N'-(2,6-diisopropilfenil)acetamidina}\}]$ 29.	35
Esquema 6.9. Reacción entre 20 y 2-aminobenzonitrilo 30.	36
Esquema 7.1. Reacción de Mizoroki-Heck (R_1 = arilo o vinilo; X = I o Br; R_2 = grupo atrayente de electrones).	40
Esquema 7.2. Mecanismo propuesto por Heck cuando el precursor es $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ asociado a ligandos monofosfina L.	42
Esquema 7.3. Ruta de síntesis de 34.	47
Esquema 7.4. Síntesis del Ligando 51.	51
Esquema 7.5. Mecanismo propuesto para la síntesis del ligando 36.	52
Esquema 7.6. Síntesis del complejo 37.	54
Esquema 7.7. Síntesis de 38.	57
Esquema 7.8. Reacción tipo Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno.	60
Esquema 7.9. Activación del complejo catalítico por la base $\text{N}(\text{Et})_3$.	61
Esquema 7.10. Ciclo catalítico propuesto para la reacción Mizoroki-Heck de los complejos de PdCl_2L_n .	62

Esquema 8.1. Ejemplo de la reacción de Mizoroki-Heck.	68
Esquema 8.2. Ejemplo de la reacción Suzuki-Miyaura.	68
Esquema 8.3. Ejemplo de la reacción Sonogashira.	68
Esquema 8.4. Síntesis de los aminopirazoles 41a-d.	72
Esquema 8.5. Síntesis de las saliciliminas 43a-c.	74
Esquema 8.6. Síntesis de las hidroxibenciliminas 45a-d.	76
Esquema 8.7. Síntesis de las piridinbenciliminas 47b-d.	78
Esquema 8.8. Síntesis de complejos de paladio tipo $[Pd_2Cl_4(N-Het)_2]$ 48a-d, donde N-Het son los aminopirazoles 41a-d.	79
Esquema 8.9. Síntesis de complejos de paladio tipo $[Pd_2Cl_4(N-Het)_2]$ 49a-c, donde N-Het son las saliciliminas 43a-c.	81
Esquema 8.10. Síntesis de complejos de paladio tipo $[Pd_2Cl_4(N-Het)_2]$ 50a-d, donde N-Het son las hidroxibenciliminas 45a-d.	82
Esquema 8.11. Síntesis de complejos de paladio tipo $[Pd_2Cl_4(N-Het)_2]$ 51b-d, donde N-Het son las piridinbenciliminas 47a-d.	84
Esquema 8.12. Reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck con los complejos de Paladio sintetizados.	86
Esquema 8.13. Patrones de fragmentación para el compuesto 41b.	90
Esquema 8.14. Ruta de fragmentación del compuesto 43a.	104
Esquema 8.15. Patrón de fragmentación para el compuesto 45a.	118
Esquema 8.16. Fragmentos de masas del compuesto 47b.	134
Esquema 8.17. Reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck entre estireno y <i>p</i> -bromobenzaldehído.	143
Esquema 8.18. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Mizoroki-Heck. ...	153

LISTADO DE ANEXOS

Anexo 1. Espectro RMN ^1H para el ligando 28 en CDCl_3	172
Anexo 2. Espectro RMN ^{13}C para el ligando 28 en CDCl_3	173
Anexo 3. Espectro RMN DEPT 135 para el ligando 28 en CDCl_3	173
Anexo 4. Espectro RMN ^1H del complejo 29 tomado en CDCl_3	174
Anexo 5. Condiciones de cromatógrafo para ensayos de catálisis con compuestos de paladio	175
Anexo 6. Espectro infrarrojo para 34.....	175
Anexo 7. Espectro ^1H - ^1H COSY de 34.	176
Anexo 8. Espectro DEPT para 34.	176
Anexo 9. Espectro HMBC para 34.	177
Anexo 10. Espectro infrarrojo para 36.	177
Anexo 11. Espectro RMN ^1H para 36 en acetona- d_6 , a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática.	178
Anexo 12. Espectro ^1H - ^1H COSY de 36.	179
Anexo 13. Espectro DEPT para 36.	179
Anexo 14. Espectro HMBC para 36.	180
Anexo 15. Espectro HSQC para 36.....	181
Anexo 16. Espectro RMN ^{13}C para 36, a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática.	182
Anexo 17. Espectro FT-IR del complejo 37.....	182
Anexo 18. Espectro FT-IR de 38.	183
Anexo 19. Espectro RMN ^1H para 38, a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática.	184
Anexo 20. Espectro RMN ^{13}C para 38, a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática.	185
Anexo 21. Espectro RMN DEPT 135 para 38.	185
Anexo 22. Espectro de masas para el compuesto 41c.	185
Anexo 23. Espectros de FT-IR para los compuestos 41a, 41c-d, tomados en pastilla de KBr.....	187
Anexo 24. Espectros de RMN ^1H para los compuestos 41a CDCl_3 , 41c-d, en DMSO d_6	188
Anexo 25. Espectros de RMN ^{13}C para los compuestos 41a CDCl_3 , 41c en DMSO d_6	189
Anexo 26. Espectros de FT-IR para los compuestos 48a, 48c-d, tomados en pastilla de KBr.....	191
Anexo 27. Espectros de RMN ^1H para los compuestos 48a, 48c-d, en DMSO d_6	192

Anexo 28. Espectros de RMN ^{13}C para los compuestos 48a-c en DMSO d_6	193
Anexo 29. Espectro HSQC del ligando 43a.	194
Anexo 30. Espectros de FT-IR para los compuestos 43b-c, tomados en pastilla de KBr.	195
Anexo 31. Espectros de RMN ^1H para los compuestos 43b-c en CDCl_3	196
Anexo 32. Espectros de RMN ^{13}C para los compuestos 43b-c en CDCl_3	197
Anexo 33. Espectro de RMN HSQC para el compuesto 43c en CDCl_3	197
Anexo 34. Espectros de RMN HMBC para los compuestos 43b-c en CDCl_3	198
Anexo 35. Espectros de UV-vis para los compuestos 43b-c en CH_3CN	199
Anexo 36. Espectros de FT-IR para los complejos 49b-c en Pastilla de KBr.	200
Anexo 37. Espectros de RMN ^1H para los complejos 49b-c en DMSO d_6	201
Anexo 38. Espectro HSQC del compuesto 45a.	202
Anexo 39. Espectro HMBC del ligando 45a.	202
Anexo 40. Espectros de masas de los ligandos 45b-d.	203
Anexo 41. Espectros de FT-IR para los compuestos 45b-d, tomados en pastilla de KBr.	204
Anexo 42. Espectros de RMN ^1H para los compuestos 45b en acetona d_6 y 45c-d en DMSO d_6	207
Anexo 43. Espectros de RMN ^{13}C para los compuestos 45b en acetona d_6 y 45c-d en DMSO d_6	209
Anexo 44. Espectros de RMN DEPT para los compuestos 45b en acetona d_6 y 45c-d en DMSO d_6	210
Anexo 45. Espectros de RMN HSQC para los compuestos 45b en acetona d_6 y 45c-d en DMSO d_6	211
Anexo 46. Espectros RMN HMBC para los compuestos 45b en acetona d_6 y 45c-d en DMSO d_6	212
Anexo 47. Espectros de UV-vis para los compuestos 45b-d en CH_3CN	213
Anexo 48. Espectros de FT-IR para los complejos 50b-d, tomados en pastilla de KBr.	213
Anexo 49. Espectros de RMN ^1H para los complejos 50b-d en DMSO d_6	216
Anexo 50. Espectros de RMN ^{13}C para los complejos 50b-d en DMSO d_6	218
Anexo 51. Espectros de RMN DEPT para los complejos 50b-d en DMSO d_6	219
Anexo 52. Espectros de UV-vis para los complejos 50b-d en acetonitrilo.	220
Anexo 53. Espectros de masas de los ligandos 47c-d.	221
Anexo 54. Espectros de FT-IR de los ligandos 47c-d, tomados en pastilla de KBr.	222
Anexo 55. Espectros de RMN ^1H de los ligandos 47c tomado en acetona d_6 y 47d, tomado en DMSO d_6	223

Anexo 56. Espectros de RMN ^{13}C de los ligandos 47c tomado en acetona d_6 y 47d, tomado en DMSO d_6	224
Anexo 57. Espectros de FT-IR de los complejos 51c-d tomados en pastilla de KBr.	225
Anexo 58. Espectros de RMN ^1H del complejo 51c tomado en acetona d_6	225

ABREVIATURAS

Acac: Acetilacetato

Bta: Benzotriazol

DCM: Diclorometano

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

EI-MS: Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico

ESI-MS: Espectrometría de Masas por Ionización por Electro spray

FT-IR: Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier

MAO: Metilaluminoxano

Nacnac: Ligandos β -dicetoiminatos

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear Protónica

RMN ¹³C: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono trece

RMN DEPT: Resonancia Magnética Nuclear de mejora sin distorsión por polarización (Distortionless Enhancement by Polarization)

RMN HMBC: Resonancia Magnética Nuclear de correlación heteronuclear de enlaces múltiples (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)

RMN HSQC: Resonancia Magnética Nuclear de coherencia cuántica heteronuclear simple (Heteronuclear single quantum coherence)

TOF: Frecuencia de recambio (Turn Over Frequency)

TON: Número de recambio (Turn Over Number)

RESUMEN

La química de coordinación representa un área muy estudiada de las ciencias naturales, sin embargo, la gran variedad de compuestos que pueden obtenerse hace que sigan siendo vigentes las diferentes investigaciones en este campo. Es por ello que en este trabajo se presentan los resultados de la investigación en química de coordinación de ligandos N-heterocíclicos derivados de β -dicetoiminatos, triazoles y bases de Schiff, con los metales de transición Níquel (II) y Paladio (II), adicional a esto se estudió la actividad catalítica de los compuestos de coordinación obtenidos en las reacciones de polimerización de etileno (con Ni) y el acople C-C Mizoroki-Heck (con Pd). Para los complejos de paladio se evaluó también su actividad antifúngica.

Los resultados obtenidos demuestran la gran variabilidad de reacciones químicas que se pueden efectuar al comparar elementos que se encuentran en el mismo grupo de la tabla periódica, desde aspectos como la solubilidad hasta la forma de coordinación del ligando al metal, encontrándose en general en este trabajo, que los complejos de paladio son los más robustos, solubles y eficientes como catalizadores, llegando incluso a comportarse como catalizadores verdes ya que son activos en agua.

La actividad biológica de algunos de los ligandos y complejos aquí obtenidos también fue estudiada, encontrando que, si bien la actividad biológica no es muy alta, debido entre otros aspectos a la solubilidad de los complejos, se pueden hacer observaciones interesantes respecto a la estructura de los compuestos y su actividad.

ABSTRACT

Coordination chemistry represents one of the most studied areas in natural sciences; however, the great variety of compounds that can be gained from this, allows all the research in this field to continue to be valid. Which is why its work represents its findings in coordination chemistry N-heterocyclic ligands derived from β -diketiminate, triazoles and Schiff bases, with the transition metals Nickel (II) and Palladium (II), in addition to this, the catalytic activity has been studied of the coordination compounds the reactions of ethylene polymerization (with Ni) and the C-C Mizoroki-Heck (with Pd). For the palladium complexes, its antifungal activity has also been evaluated.

The obtained findings, show the great variability in the chemical reactions that can be generated when comparing elements that are in the same group of the periodic table, from aspects such as solubility to the way of coordination of the ligand to the metal, being generally found in this work, that the palladium complexes are the most robust, soluble and efficient as catalysts, even behaving as green catalysts since they are active in water.

The biological activity of some of the ligands and complexes obtained here, was also studied, finding out that, although the biological activity is not that high, due to other aspects to the solubility of the complexes, interesting observations can be sought regarding the structure of the compounds and their activity.

CAPÍTULO 1 : INTRODUCCIÓN

Las reacciones catalíticas no solo disminuyen los tiempos de reacción, sino que en muchos casos, la presencia del catalizador facilita la formación de los productos de reacción buscados, es por ello que esta es un área de constante investigación en química. A lo largo del tiempo se ha concluido que existen reacciones químicas que son más fáciles de llevar a cabo para cierto tipo de metales que para otros, por ejemplo, las reacciones de hidrogenación han tenido al rodio como principal protagonista,¹ el paladio ha desempeñado un papel excepcional en los acoples C-N tipo Buchwald-Hartwig² y acoples C-C tipo Sonogashira,³ Suzuki-Miyaura⁴ y Mizoroki-Heck⁵ y el níquel se ha utilizado con mucho éxito en las reacciones de polimerización de olefinas.⁶

Es importante destacar, que si bien es cierto que los centros metálicos experimentan cambios ya sea en su número de oxidación y/o en su número de coordinación durante los diferentes pasos de los ciclos catalíticos, el rol que desempeñan los ligandos sobre esos centros metálicos no es menos importante al del metal, puesto que la estabilidad aportada por los ligandos, facilita a los complejos metálicos experimentar las reacciones catalíticas. De ahí proviene la importancia en escoger ligandos adecuados no solo para el metal con el que se piensa trabajar, sino también para el tipo de reacción a catalizar. Al respecto se han escrito muy buenas revisiones donde se describe el efecto que tiene el metal sobre el centro metálico y como puede llegar a afectarle.⁷

Entre los ligandos más estudiados con éxito se encuentran los derivados de fosfinas, los cuales son electrónicamente y estéricamente muy variados, lo que les confiere un gran rango de aplicabilidad.⁸ Sin embargo, la estabilidad de las fosfinas es su punto débil, encontrándose que las condiciones fuertes de reacción las desactivan fácilmente, en otros casos su síntesis y manipulación requiere condiciones anhidras, las cuales son difíciles de lograr en muchos de los laboratorios de investigación del país, es por ello que se plantea el uso de ligandos derivados de compuestos heterocíclicos, los cuales pueden sustituirse de forma tal que se logran muchas de las cualidades de las fosfinas, con la ventaja de que poseen una mayor estabilidad y menor precio dos adjetivos importantes con miras en la aplicación industrial de los catalizadores. Los ligandos escogidos pertenecen a familias que han demostrado ser activas en las reacciones catalíticas estudiadas en este trabajo y son derivados de β -dicetoiminatos para ser unidos a níquel y utilizados en polimerización de etileno y ligandos derivados de azoles y de iminas unidos a paladio y evaluados en la reacción de Mizoroki-Heck.

La síntesis de los ligandos y sus respectivos complejos metálicos, se hizo de forma térmica, en el caso de los derivados de β -dicetoiminatos y de iminas tuvo que sintetizarse un precursor previamente. Una vez bien caracterizados los compuestos obtenidos se llevaron a cabo las reacciones catalíticas en las cuales se evaluó el tiempo de la reacción, el uso de bases (para el caso de los acoples C-C) y de co-catalizador para la polimerización. Adicionalmente, al revisar la literatura se observó

que los sistemas sintetizados no han sido utilizados únicamente como catalizadores, sino que también han sido estudiados biológicamente, es por ello que los complejos de paladio fueron evaluados como agentes antifúngicos, siguiendo protocolos estandarizados para este tipo de pruebas, los compuestos de níquel por haber sido sintetizados durante una pasantía no hubo la posibilidad de hacer este tipo de análisis.

Este documento hace un recorrido por dos metales de transición del mismo grupo y sus complejos con ligandos N-heterocíclicos, para hacer más amena su lectura, se ha dividido en nueve capítulos, el primero de ellos es esta introducción, seguido por un estado del arte en el cual se presentan resultados actualizados en el área de la síntesis de complejos de metales de transición con ligantes N-heterocíclicos, posteriormente se presenta la justificación a este trabajo, los objetivos del mismo, una sección experimental, los tres capítulos siguientes son uno por cada tipo de ligando N-heterocíclico estudiado, los cuales a su vez se subdividen en las secciones de marco teórico, objetivos, metodología, discusión de los resultados, conclusiones y referencias, como una forma de sintetizar los resultados obtenidos para cada tipo de sistema estudiado y por último un capítulo de perspectivas.

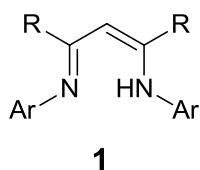
Referencias

-
- 1 Kraft, S.; Ryan, K.; Kargbo, R.B. "Recent advances in asymmetric hydrogenation of tetrasubstituted olefins". *J. Am. Chem. Soc.*, 139 (2017) 11630-11641.
 - 2 Heravi, M.H.; Kheilkordi, Z.; Zadsirjan, V.; Heydari, M.; Malmir, M. "Buchwald-Hartwig reaction: an overview". *J. Organomet. Chem.*, 861 (2018) 17-104.
 - 3 Blouin, S.; Pertschi, R.; Schoenfelder, A.; Suffert, J.; Blond, G. "Molecular diversity of cyclooctatetraenes through palladium-catalyzed cascade reactions". *Adv. Synth. Catal.*, 360 (2018) 2166-2171.
 - 4 Li, Y.; Dong, Y.; Wei, Y.-L.; Jv, J.-J.; Chen, Y.-Q.; Ma, J.-P.; Yao, J.-J.; Dong, Y.-B. "Reusable palladium N-heterocyclic tetracarbene for aqueous Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction: homogeneous catalysis and heterogeneous recovery". *Organometallics*, 37 (2018) 1645-1648.
 - 5 Kong, W.; Wang, Q.; Zhu, J. "Water as hydride source in palladium-catalyzed enantioselective reductive Heck-reactions". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56 (2017) 3987-3991.
 - 6 Chen, M.; Chen, C. "Rational design of high-performance phosphine sulfonate nickel catalysts for ethylene polymerization and copolymerization with polar monomers". *ACS Catal.*, 7 (2017) 1308-1312.
 - 7 Kumbhar, A. "Functionalized nitrogen ligands for palladium catalyzed cross-coupling reactions (part 1)". *J. Organomet. Chem.*, 848 (2017) 22-88.
 - 8 Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; van Leeuwen, P.W.N.M. "Supramolecular catalysis. Part 1: non-covalent interactions as a tool for building and modifying homogeneous catalysts". *Chem. Soc. Rev.*, 43 (2014) 1660-1733.

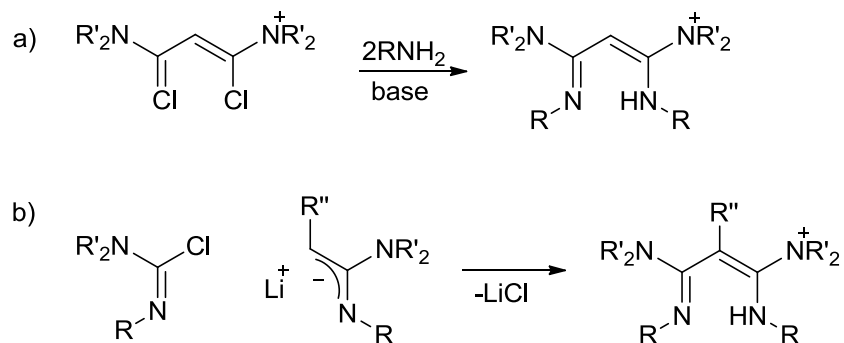
CAPÍTULO 2 : ESTADO DEL ARTE

2.1. Ligandos dicetoiminatos

Los ligandos β -dicetoiminatos, también llamados “nacnac”, con la fórmula general $\{\text{ArNC(R)}\}_2\text{CH}$ **1**, donde Ar = aril y R = CH_3 o un grupo más voluminoso, han sido ampliamente utilizados, debido a sus propiedades para estabilizar o generar ambientes de coordinación únicos, lo cual facilita trabajar con especies organometálicas muy reactivas en la síntesis de complejos metálicos con diferentes aplicaciones entre ellas biológicas¹, como fotosensibilizadores² y especialmente como catalizadores, en donde se resalta la gran cantidad de metales con los que pueden reaccionar, desde los de grupo principal,³ hasta lantánidos,⁴ pasando por los del bloque d.⁵

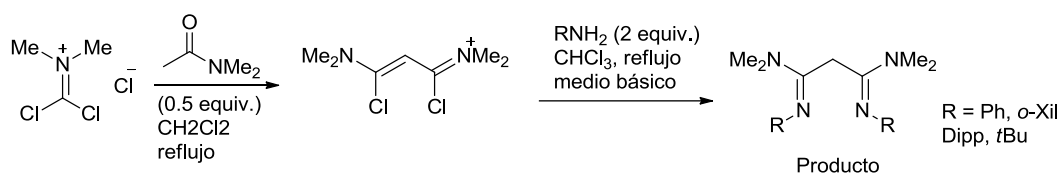


Desde el procedimiento de síntesis inicialmente reportado por Janousek y Viehne en 1971⁶ los ligandos “nacnac” pueden obtenerse por diversos métodos, dos de los cuales están representados en el esquema 2.1, en a) se observa la condensación de RNH_2 (R = aril, alquil) con un esqueleto bifuncional preformado o como en b) el acople de dos unidades aminoimina por medio de la posición C2 del esqueleto.⁷



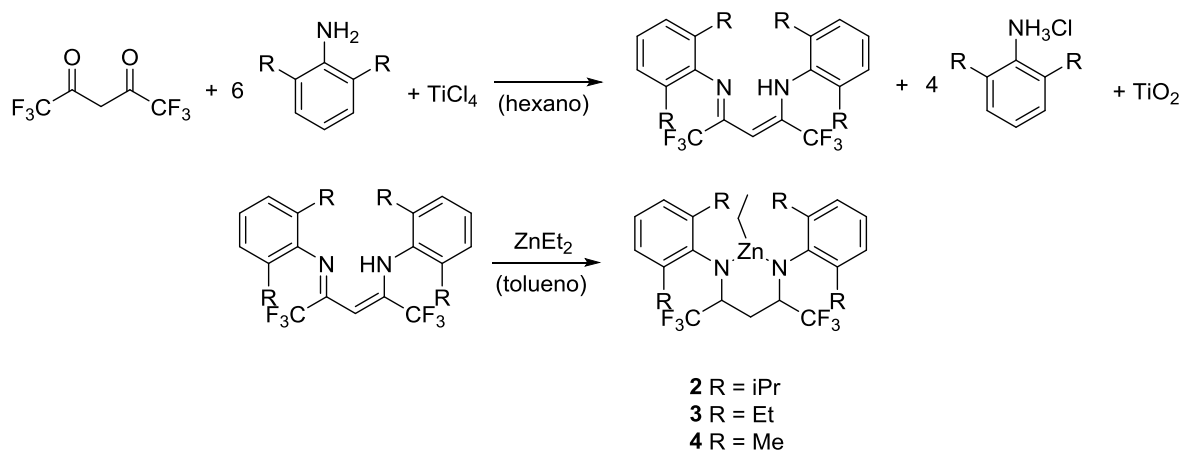
Esquema 2.1. Dos diferentes rutas sintéticas para sintetizar “nacnac”.

La ruta a) del esquema 2.1 involucra un paso previo, esquema 2.2, el cual consiste en la reacción entre la sal de Viehe (diclorometilen- cloruro de dimetiliminio) con N,N-dimetilacetamida, seguida por la adición *in situ*, de la anilina escogida, para dar el producto.



Esquema 2.2. Reacción de condensación para obtener ligandos del tipo “nacnac”.

El diseño de los catalizadores es un proceso importante que parte desde las propiedades del ligando, en este sentido, se aprovecha la naturaleza mono-aniónica del grupo β -dicetoiminato y su fuerte capacidad para coordinarse a especies neutras, además, las posibles sustituciones sobre el átomo dador de nitrógeno pueden proveer de estabilidad estérica y modificar las propiedades electrónicas del ligando y así su influencia sobre el centro metálico.⁸ Un ejemplo es, en la síntesis de los complejos de zinc **2-4**, donde se utilizaron ligandos β -diiminatos derivados de 1,1,1,5,5,5-hexafluor-2,4-pentanodiona, en una reacción de condensación (que incluye el uso de cloruro de titanio para hacerla más reactiva) y la anilina correspondiente, esquema 2.3.⁹



Esquema 2.3. Síntesis de los ligandos y complejos de zinc **2-4**.

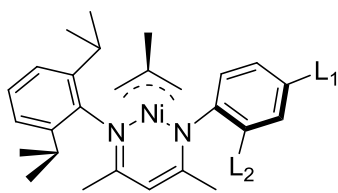
Los complejos sintetizados se utilizaron en la polimerización de cadena abierta de lactonas, encontrándose que cuando el sustituyente es el grupo metilo no se obtiene el producto deseado; esta es una prueba de cómo la naturaleza estérica del sustituyente afecta la actividad del complejo, ya que al ser el metilo el sustituyente de menor tamaño no puede impedir la coordinación del complejo al monómero, por lo tanto no se da la reacción catalítica.

Como se mencionó previamente, existe una gran diversidad de metales que pueden unirse a ligandos “nacnac” y de esta manera ampliar los tipos de reacciones catalíticas que pueden realizarse, prestándose una gran atención a las polimerizaciones, en especial en las que se usan complejos Ni-nacnac. Se han evaluado sistemas catalíticos de níquel con ligandos β -diimina tanto catiónicos

como aniónicos, siendo estos últimos los menos estudiados.¹⁰ En ambos sistemas se ha establecido que tanto las propiedades electrónicas como el tamaño de los sustituyentes de los ligandos afectan no solo la cantidad de ramificaciones en los productos, sino también el peso molecular de los polímeros obtenidos.¹¹ Los complejos alílicos (y metílicos) de Ni(II) son difíciles de activar debido a sus bajas velocidades de iniciación,¹² por eso se hace necesario el uso de co-catalizadores, entre los cuales el metilaluminoxano (MAO) y derivados de boro, como el B(C₆F₅)₃ son muy utilizados, ya que hacen al catalizador más activo hacia la polimerización de etileno.¹³

Desde 1958 se utilizan los llamados catalizadores de Ziegler-Natta para la polimerización de etileno, en un principio se obtuvieron polímeros de cadenas largas y lineales principalmente.¹⁴ Las modificaciones a dichos catalizadores durante estos 60 años han incluido desde cambiar los centros metálicos, se pasó de los tradicionales Ti, Zr, Cr o V, a incluir metales como Pd y Ni y también el tipo de ligandos ha cambiado, ya que van desde los derivados de ciclopentadieno hasta ligandos de tipo iminato, para estos últimos, en 1995 Brookhart y colaboradores descubrieron que incorporar sustituyentes estéricamente voluminosos como el 2,6-diisopropil en los catalizadores de Ni(II) y Pd(II) es determinante en la generación de polímeros de alto peso molecular, ya que estos sustituyentes voluminosos reducen drásticamente la velocidad de transferencia de cadena.¹⁵

En estudios realizado por Trofymchuk y colaboradores en 2013¹⁶ y 2015¹⁷ en complejos de Ni(II) con ligandos β-dicetoiminatos **5-8**, encontraron que la co-activación de los complejos con derivados boranos conlleva a un aumento significativo en la actividad catalítica de los mismos en la polimerización de etileno, lo cual plantea que la influencia del impedimento estérico es esencial para incrementar la actividad del catalizador.



- 5** L₁ = CNBF₃, L₂ = H
6 L₁ = H, L₂ = CNBF₃
7 L₁ = CNB(C₆F₅)₃, L₂ = H
8 L₁ = H, L₂ = CNB(C₆F₅)₃

Al observar la estructura del complejo, se sugiere que la integración de B(C₆F₅)₃ puede impedir el sitio de coordinación axial del centro metálico, lo cual favorece la formación de polímeros de cadena larga, de hecho en los resultados obtenidos por los investigadores encuentran que los polímeros obtenidos con el catalizador **7**, son el doble de largos a los obtenidos con el catalizador **8** bajo las mismas condiciones de reacción. En contraste, la activación de los catalizadores **5** y **6** con BF₃ lleva a la producción de oligómeros. A la luz de estos resultados, se determina que la posición del co-catalizador es crucial para la longitud de la cadena del producto y esto lleva a la producción de oligómeros (con **5** y **6**) o polímeros (con **7** y **8**).

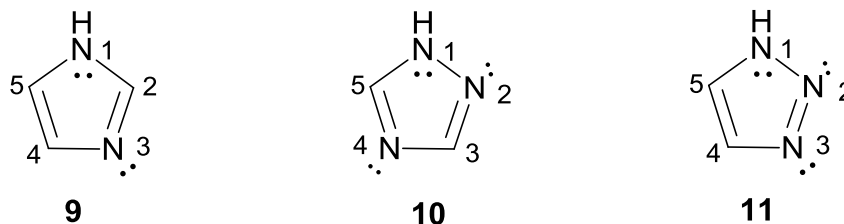
2.2. Ligandos derivados de azoles

Los azoles son ligandos de tipo N-heterocíclicos los cuales han mostrado buena actividad biológica, la cual se potencializa al formar complejos con metales de transición.¹⁸ Son compuestos con carácter básico intermedio en el modelo de ácidos y bases duros y blandos, lo cual facilita que puedan unirse a metales que sean ácidos intermedios como Cu(II), Ni(II) o Zn(II),¹⁹ en consecuencia estos pares ácido-base intermedios forman enlaces favorables. El imidazol generalmente es considerado una base intermedia, por ser un donante σ moderado y un débil aceptor π , con un carácter dador σ y aceptor π entre el encontrado para aminas saturadas como el amoníaco (NH₃) y aminas insaturadas como la piridina,²⁰ esto lo ubica por encima de los donores basados en oxígeno y por debajo del amoníaco y la piridina en la serie espectroquímica.

El orden de la serie de ligandos donores con nitrógenos básicos se establece como: NH₃ > imidazol > piridina, mientras que el orden en el que se incrementa su capacidad aceptora π es el inverso. Para los metales intermedios, la fuerza del enlace sigue el orden: imidazol > NH₃ > piridina, reflejando una importancia dominante del enlace σ pero también una contribución significativa del enlace π .¹⁹

Los triazoles son ligandos más básicos que los respectivos imidazoles, con una mayor interacción π -aceptora y una débil donación- σ (menos básicos que los imidazoles).²¹ Para los azoles, la serie en la que se incrementa la basicidad- σ y disminuye la acidez- π sigue el orden: 1,2,4-triazol > pirazol > tiazol >> imidazol.²² En consecuencia, los ligandos triazoles son mejores para estabilizar metales más blandos.

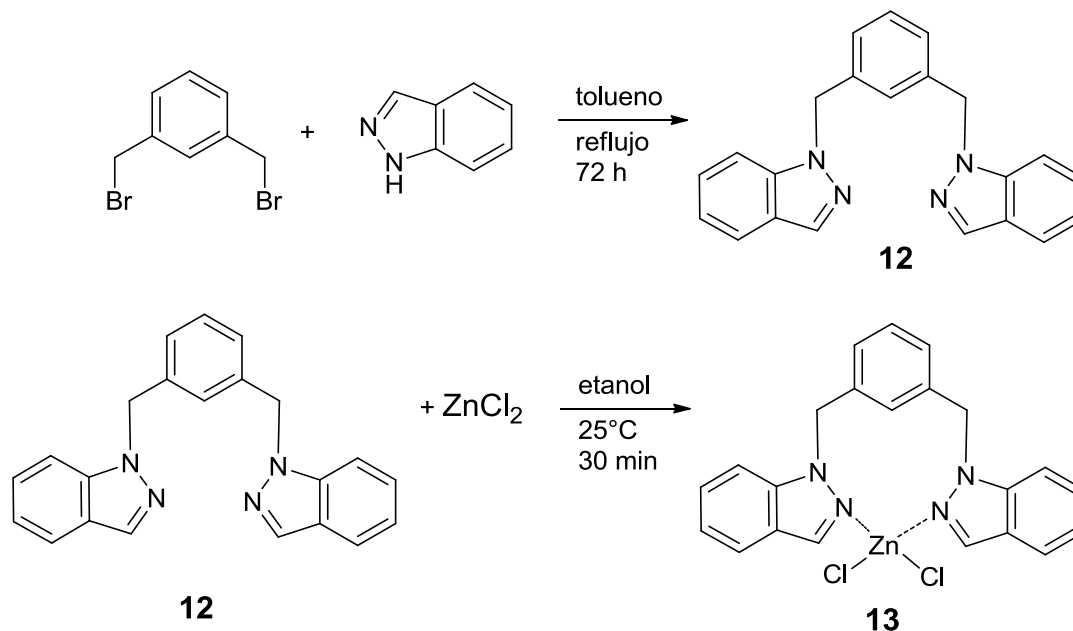
En el esquema 2.4 se representan el imidazol **9**, 1,2,4-triazol **10** y 1,2,3-triazol **11**. Se denomina N1 al nitrógeno de tipo pirrólico y N3 (**9**), N2 (**10**) y N4 (**11**) al nitrógeno de tipo piridínico. N1 tiene hibridación sp^2 y el par libre de electrones se dona al sistema π -orbital del anillo para obtener la aromaticidad, sin embargo, para el N3 su par solitario se representa libremente de este nitrógeno básico y el sitio predominante para la coordinación.¹⁸



Esquema 2.4. Estructuras y numeración de imidazol **9**, 1,2,4-triazol **10** y 1,2,3-triazol **11**.

Por sus propiedades electrónicas, los ligandos azoles se utilizan en la obtención de ligandos tipo pincer y así se explora otro aspecto significativo de los ligandos, el

impedimento estérico. En un reporte del grupo de Hurtado y colaboradores de 2016,²³ describen la síntesis y la actividad biológica de derivados de azoles, el esquema 2.5 muestra la síntesis de uno de ellos y su respectivo complejo con zinc.

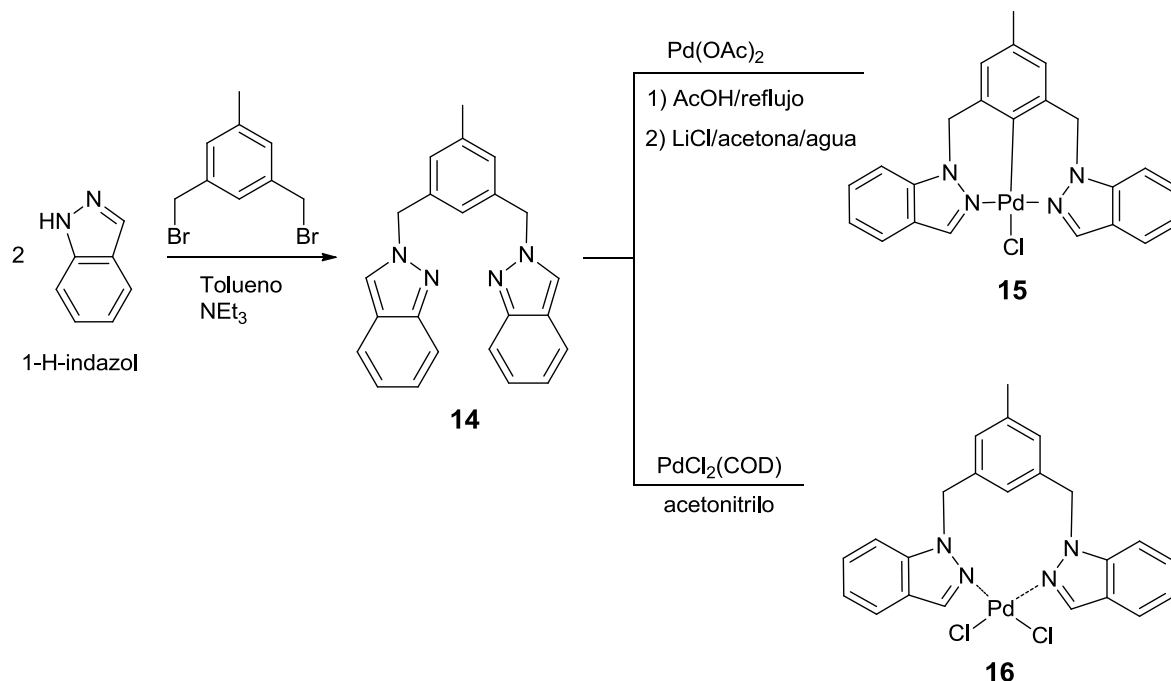


Esquema 2.5. Síntesis de derivados de azol con actividad antifúngica.

Los ligandos y complejos obtenidos, fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas, mostrando por ejemplo en el espectro IR del ligando **12** la pérdida del protón NH del grupo indazol, la cual también fue observada en los experimentos de RMN mono y bidimensionales. Se evidenció experimentalmente el fuerte carácter quelante de los ligandos, obteniéndose el complejo **13** casi inmediatamente comenzó la reacción, dando complejos de naturaleza tetraédrica. La fácil obtención de **13** puede deberse también a la naturaleza intermedia tanto del ligando (base) como del complejo de zinc (ácido) según se discutió previamente. En cuanto a su actividad biológica, en el estudio antibacterial se observó que los complejos presentaron actividad antibacterial moderada al menos en uno de los tipos de bacterias analizados, presentando mayor actividad hacia las bacterias gram-positivas. Los investigadores atribuyen esta actividad al hecho de mejorar la solubilidad, biodisponibilidad y con esto interactuar más fácilmente con el ADN bacterial. Respecto a la actividad antifúngica, los resultados fueron menores en eficiencia, en parte porque al usar Zn, un metal esencial para los hongos, estos tienen un mecanismo para excretar el exceso, otro factor que afecta la actividad biológica es que al estar los medicamentos comerciales basados en azoles, los hongos han adquirido resistencia a este tipo de moléculas.

Junto a la actividad biológica de los complejos de azoles y metales de transición, también se ha estudiado su actividad catalítica, encontrándose por ejemplo, que el

ligando **14**, al reaccionar con acetato de paladio, actúa como ligando tipo pincer, produciendo el complejo **15**, pero al reaccionar con ciclooctadienilcloropaladio(II) actúa como un ligando quelato, llevando a la obtención del complejo **16**, esquema 2.6,²⁴ como pudo comprobarse por medio del análisis espectroscópico.



Esquema 2.6. Obtención de los complejos de paladio (II) **15** y **16**.

Los complejos **15** y **16** fueron probados como catalizadores en la polimerización de etileno y en las reacciones de acople C-C de Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura. En el caso de la polimerización de etileno, los investigadores reportan que ambos complejos mostraron una actividad moderada al ser comparados con otros complejos que no incluyen metalocenos, la cual para el complejo **15** se ve mejorada al adicionar el co-catalizador MAO, pero con **16** la adición del MAO lleva a la descomposición del complejo. La actividad catalítica del complejo **15** es inferior, incluso a la de otros complejos similares sintetizados por el mismo grupo. En cuanto a la actividad de los complejos **15** y **16** en la reacción de Suzuki-Miyaura, entre los sustratos bromobenceno, clorobenceno y 4-clorotolueno y el ácido fenilborónico, los investigadores encontraron una actividad baja en ambos catalizadores, siendo el complejo **15** más activo que el **16**. El cambio de hacer la reacción térmica a usar radiación de microondas, mejoró ligeramente la actividad y redujo el tiempo de reacción. Entre los halobencenos utilizados, el sustituido con bromo dio mejores resultados y el 4-clorotolueno, no fue transformado por el catalizador. Y en la reacción de Mizoroki-Heck los resultados tampoco fueron alentadores, estuvieron por debajo de los reportados en la literatura. Los catalizadores solo fueron ligeramente activos cuando el sustrato fue yodobenceno y no bromobenceno, además para el complejo **15** se observó la formación de un precipitado negro, el

cual se atribuye a la formación de paladio metálico. Por todos los resultados catalíticos obtenidos por los investigadores y comparándolos con los reportados en la literatura, los investigadores concluyen que la presencia del grupo metilo sobre el anillo bencénico tiene un efecto negativo sobre las propiedades electrónicas del ligando **14**, lo que lleva a los bajos resultados catalíticos.

2.3. Ligandos derivados de Iminas

Se conoce como imina a aquel compuesto orgánico con estructura general $RR'C=NR''$, donde R'' puede ser un H o un sustituyente orgánico, en cuyo caso a la imina se le conoce como base de Schiff, debido a que las iminas al igual que las aminas son básicas. Por su estructura general, figura 2.1, se observa que las iminas son análogos nitrogenados de los aldehídos y cetonas, presentándose un doble enlace carbono-nitrógeno, en lugar del doble enlace carbono-oxígeno.

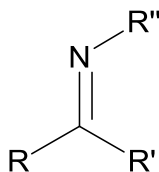
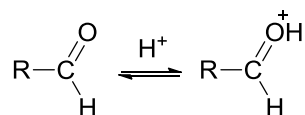


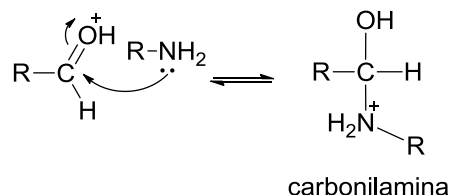
Figura 2.1. Estructura general de las iminas.

Las iminas se obtienen de la condensación de amoníaco o una amina primaria con un aldehído o cetona en medio ácido generalmente.²⁵ El mecanismo general de formación de iminas, esquema 2.7, comienza con la protonación del grupo carbonílico, lo que aumenta la polaridad positiva sobre el carbono y favorece el ataque nucleofílico, posteriormente se da el ataque nucleofílico de la amina al grupo carbonilo del aldehído o cetona, seguido de la protonación del átomo de oxígeno, con la consecuente desprotonación del átomo de nitrógeno que da lugar a un intermediario estable denominado carbonilamina, este intermediario se transforma en imina al perder agua y formar un doble enlace. La deshidratación sigue el mismo mecanismo de la deshidratación de alcoholes mediante catálisis ácida. Al elongarse el enlace del grupo hidroxilo, este se convierte en un buen grupo saliente (agua). El catión resultante está estabilizado por resonancia cumpliéndose que cada átomo tiene su octeto completo y la carga positiva está localizada sobre el átomo de nitrógeno. La pérdida del protón da lugar a la imina.²⁶

Etapa 1: Protonación del grupo carbonilo

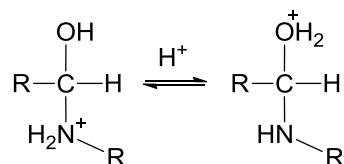


Etapa 2: Ataque nucleofílico de la amina primaria al carbono carbonílico

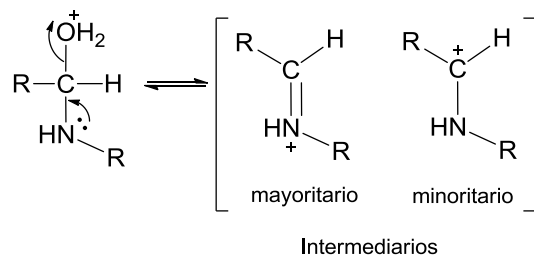


Nota: la segunda parte de este mecanismo es una deshidratación por un ácido.

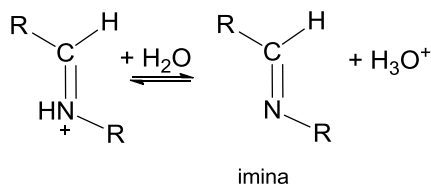
Etapa 3: Protonación del grupo hidroxilo



Etapa 4: Pérdida de agua y formación de la imina protonada



Etapa 5: Desprotonación del catión



Esquema 2.7. Mecanismo de formación de iminas.

Debido a que las iminas tienen dos grupos R sustituyentes, estas pueden modificarse estérica y electrónicamente. Se obtienen resultados interesantes cuando uno de los grupos R es un derivado de pirazol.²⁷ Los pirazoles son heterocíclicos de cinco miembros de la familia de los azoles y constituyen una clase de compuestos altamente estudiados en química, más de 10000 artículos en el ISI Web of Science en los últimos 18 años lo confirman. Existen numerosas rutas de

síntesis para obtenerlos²⁸ y sus aplicaciones van en áreas tan diversas como la tecnología,²⁹ la medicina³⁰ y la catálisis.³¹

El pirazol, figura 2.2, es un heterocíclico aromático rico en electrones π . Experimenta reacciones de sustitución electrofílica, principalmente en la posición 4 del anillo y ataques nucleofílicos en las posiciones 3 y 5.

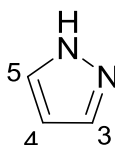


Figura 2.2. Estructura del pirazol.

A pesar que los compuestos nitrogenados (como las iminas y sus derivados pirazólicos) no poseen las excelentes características electrónicas que tienen las fosfinas, en cuanto a su capacidad para donar densidad electrónica y así favorecer las reacciones de adición oxidativa de los metales de transición, para formar el intermediario arilo-metal-haluro (en las reacciones de Mizoroki-Heck), o el intermediario metaldihidruro (en las reacciones de hidrogenación o de hidroformilación), los compuestos nitrogenados se coordinan muy bien a metales de transición como el paladio debido a que sus enlaces están basados en la donación σ del nitrógeno, cuando el ligante nitrogenado es un compuesto de tipo amino, el enlace metal-nitrógeno posee un alto carácter iónico, así estos compuestos nitrogenados son buenos donores de densidad electrónica y malos aceptores de electrones, pero, los compuestos N-heterocíclicos, se comportan como donores σ y aceptores π , lo que favorece grandemente la adición oxidativa aumentando la conversión de los haluros de arilo o de la molécula de hidrógeno.³² Una ventaja adicional sobre las fosfinas de los compuestos N-heterocíclicos es que son muy estables a altas temperaturas. Esto ha generado que complejos nitrogenados basados en imidazoles o piridinas, sean observados con mucho interés para los químicos orgánicos debido a su baja toxicidad y alta estabilidad, comparada a los ligantes basados en fosfinas. Además las iminas pueden ser acopladas a metales de transición para la formación de complejos quelatos, los cuales tienen diversas aplicaciones biológicas como antimaláricos,³³ y en tratamientos para el Alzheimer³⁴, también los complejos metálicos de iminas han sido utilizados en reacciones catalíticas homogéneas³⁵ y heterogéneas.³⁶

2.4. Referencias

1. a) Cabrera, A.R.; Espinosa-Bustos, C.; Faúndez, M.; Meléndez, J.; Jaque, P.; Danilue, C.G.; Aguirre, A.; Rojas, R.S.; Salas, C.O. "New imido-yl-indazole platinum (II) complex as potential anticancer agents: Synthesis, evaluation of cytotoxicity, cell death and experimental-theoretical DNA interactions studies". *J. Inorg. Biochem.*, 174 (2017) 90-101.

-
- b) Becerra, A.; Quintero, C.; Morales, V.; Valderrama, M.; Aguirre, A.; Faúndez, M.A.; Rojas, R.S. "Synthesis of 4(3H)quinazolinimines with selective cytotoxic effect on human acute promyelocytic leukemia cells". *Bioorg. Med. Chem.*, 25 (2017) 2681-2688.
- 2 Shon, J.-H.; Teets, T.S. "Potent bis-cyclometalated iridium photoreductants with β -diketiminato ancillary ligands". *Inorg. Chem.*, 56 (2017) 15295-15303.
- 3 a) Sarish, S. P.; Nemberma, S.; Nagendran, S.; Roesky, R.W. "Chemistry of soluble β -diketiminatoalkaline-earth metal complexes with M-X bonds (M = Mg, Ca, Sr; X = OH, Halides, H)". *Acc. Chem. Res.*, 44 (2011) 157-170.
- b) Koehne, I.; Graw, N.; Teuteberg, T.; Herbst-Irmer, R.; Stalke, D. "Introducing NacNac-like bis(4,6-isopropylbenzoxazol-2-yl)methanide in s-block metal coordination". *Inorg. Chem.*, 556 (2017) 14968-14978.
- 4 Edelmann, F.T. "Lanthanides and actinides: Annual survey of their organometallic chemistry coverign the year 2013". *Coord. Chem. Rev.*, 284 (2015) 124-205.
- 5 a) Webster, R.L. " β -Diketiminato complexes of the first row transition metals: applications in catalysis". *Dalton Trans.*, 46 (2017) 4483-4498.
- b) Beesam, R.; Nareddular, D.R. "Pd and Ni complexes of a novel vinylidene β -diketime ligands: their applications as catalyst in Heck coupling and alkyne trimerization". *Appl. Organomet. Chem.*, 31 (2017) e3696 (8pp).
- 6 Janousek, Z.; Viehe, H.G. "Condensation of dichloromethyl-ammonium chloride ("phosgene immonium chloride") with C,N-dialkylcarboxamides". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 10 (1971) 574-575.
- 7 Do, D.C.H.; *et al.* "Highly electron-rich β -diketiminato systems: synthesis and coordination chemistry of amino-functionalized "N-nacnac" ligands". *Chem. Eur. J.*, 23 (2017) 5830-5841.
- 8 Bourget-Merle, L.; Lappert, M.F.; Sever, J.R. "The chemistry of β -diketiminato metal complexes". *Chem. Rev.*, 102 (2002) 3031-3066.
- 9 Kronast, A.; Reiter, M.; Altenbuchner, O.T.; Jandl, C.; Pathig, A.; Rieger, B. "Electron-deficient β -diiminato-zinc-ethyl complexes: synthesis, structure, and reactivity in ring-opening polymerization of lactones". *Organometallics*, 35 (2016) 681-685.
- 10 Ionkin, A.S.; Marshall, W.J. "ortho-S-methylfuran- and benzofuran- substituted η^3 -allyl(α -diimine)nickel(II) complexes: synthesis, structural characterization, and the first polymerization results". *Organometallics*, 23 (2004) 3276-3283.
- 11 Kläui, W.; Bongards, J.; Reiß, G.I. "Novel nickel(II) complexes for the catalytic copolymerization of ethylene and carbón monoxide: polyketone synthesis in supercritical carbon dioxide". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39 (2000) 3894-3896.
- 12 Lee, B.Y.; Kim, Y.H.; Shin, H.J.; Lee, C.H. "Synthesis, molecular structures and norbornene polymerization of methallyl nickel(II) complexes of 2-(diphenylamino)benzoate". *Organometallics*, 21 (2002) 3481-3484.
- 13 a) Chen, M.; Zou, W.; Tai, Z.; Chen, C. "Norbornene homopolymerization and copolymerization with ethylene by phosphine sulfonate nickel catalyst". *Polym. Chem.*, 6 (2015) 2669-2676.

-
- b) Mu, I.; Pan, L.; Song, D.; Li, Y. "Neutral nickel catalyst for olefin homo- and copolymerization: relationship between catalyst structures and catalytic properties". *Chem. Rev.*, 115 (2015) 12091-12137.
- 14 López-Maya, E.; van Grieken, R.; Carrero, A.; Paredes, B. "Influence of stereospecificity and molecular weight on mechanical properties of iso-syndio-polypropylene obtained by combination of metallocene catalysts". *Eur. Polym. J.*, 90 (2017) 183-194.
- 15 Johnson, L. K.; Killian, C. M.; Brookhart, M. "New Pd(II)- and Ni(II)-based catalysts for polymerization of ethylene and α -olefins". *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 6414-6415.
- 16 Trofymchuk, O.S.; Gustsulyak, D.V.; Quintero, C.; Parves, M.; Daniliuc, C.G.; Piers, W.E.; Rojas, R.S. "N-Arylciano- β -diketiminate methallyl nickel complexes: Synthesis, adduct formation, and reactivity toward ethylene". *Organometallics*, 32 (2013) 7323-7333.
- 17 Trofymchuk, O.S.; Barrera Galland, G.; Milan, M.A.; Rojas, R.S. "Methyl branching in polyethylene from homopolymerization of ethylene with N-arylciano- β -diketiminate methallyl nickel-B(C₆F₅)₃". *J. Polym. Sci. Part A*, 53 (2015) 452-458.
- 18 a) Contreras, R.; Flores-Parra, A.; Mijangos, E.; Téllez, F.; López-Sandoval, H.; Barba-Behrens, N. "From mono to polydentate azole and benzazole derivatives, versatile ligands for main group and transition metal atoms". *Coord. Chem. Rev.*, 253 (2009) 1979-1999.
- b) McGivern, T.J.P.; Afsharpour, S.; Marmion, C.J. "Copper complexes as artificial DNA metallonucleases: from Sigman's reagent to next generation anti-cancer agents?". *Inorg. Chim. Acta*, 472 (2018) 12-39.
- 19 Pearson, R.G. "Hard and soft acids and bases". *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (1963) 3533-3539.
- 20 Sundberg, R.J.; Martin, R.B. "Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems". *Chem. Rev.*, 74 (1974) 471-517.
- 21 Reddy, D.; Akerman, K.J.; Akerman, M.P.; Jagany, D. "A kinetic investigation into the rate of chloride substitution from chloro terpyridine platinum (II) and analogous complexes by a series of azole nucleophiles". *Transition Met. Chem.*, 36 (2011) 593-602.
- 22 Barszcz, B.; Gabryszewski, M.; Kuligi, J.; Lenarcik, B. "Potentiometric studies on complexes of silver (I) solutions. Part 2: Correlation between the solubility of the silver (I)-azole complexes and the ligand basicity". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 10 (1986) 2025-2028.
- 23 Castillo, K.F.; Bello-Vieda, N.J.; Nuñez-Dallos, N.G.; Pastrana, H.F.; Celis, A.M.; Restrepo, S.; Hurtado, J.J.; Ávila, A.G. "Metal complex derivatives of azole: a study on their synthesis, characterization, and antibacterial and antifungal activities". *J. Braz. Chem. Soc.*, 27 (2016) 2334-2347.
- 24 Hurtado, J.; Ibañez, A.; Rojas, R.; Valderrama, M. "Palladium (II) complexes bearing the new pincer ligand 3,5-bis(indazol-2-ylmethyl)toluene: synthesis and catalytic properties". *Inorg. Chem. Comm.*, 13 (2010) 1025-1028.

-
- 25 Weissman, H.; Milstein, D. "Highly active Pd(II) cuclometallated imine catalyst for the Suzuki reaction". *Chem. Commun.*, 1999 (1999) 1901-1902.
- 26 Formación de iminas. (2018, abril 8). Química orgánica. <https://www.quimicaorganica.org/aldehidos-y-cetonas/230-formacion-de-iminas.html>
- 27 a) Cuenú, F.; Londoño-Salazar, J.; Torres, J.E.; Abonía, R.; D'Vries, R.F. "Synthesis, structural characterization and theoretical studies of a new Schiff base 4-(((3-(tert-butyl)-(1-phenyl)pyrazol-5-yl)imino)methyl)phenol. *J. Mol. Struct.*, 1152 (2018) 163-176.
- b) Lunagariya, M.V.; Thakar, K.P.; Kanthecha, D.N.; Patel, M.N. "Synthesis, characterization and biological applications of substituted pyrazolone core based platinum(II) organometallic compounds". *J. Organomet. Chem.*, 854 (2018) 49-63.
- 28 a) Elkanzi, N.A.A. "Short review on the synthesis of thiophene, pyrazole, and thiazole derivatives". *J. Chin. Chem. Soc.*, 65 (2018) 189-204.
- b) Devi, N.; Shankar, R.; Singh, V. "4-Formyl-pyrazole-3-carboxylate: A useful aldo-x-bifunctional precursor for the synthesis of pyrazole-fused/substituted frameworks". *J. Heterocycl. Chem.*, 55 (2018) 373-390.
- c) Jubeen, F.; Iqbal, S.Z.; Shafiq, N.; Khan, M.; Parveen, S.; Iqbal, M.; Nazir, A. "Eco-friendly synthesis of pyrimidines and its derivatives: A review on broad spectrum bioactive moiety with huge therapeutic profile". *Synth. Commun.*, 48 (2018) 601-625.
- 29 a) Qu, Y.Y.; Babailov, S.P. "Azo-linked high-nitrogen energetic materials". *J. Mater. Chem. A*, 6 (2018) 1915-1940.
- b) Al Mousawi, A.; et al. "Copper photoredox catalyst for polymerization upon near UV or visible light: structure/reactivity/efficiency relationships and use in LED project 3D printing resins". *Polym. Chem.*, 8 (2017) 568-580.
- 30 a) Farahi, M.; Karami, B.; Banaki, A.; Rastgoo, F.; Eskandari, K. "TSA- catalyzed regioselective synthesis of medicinally important 4-aryl-susbstited dihydropyrimidine derivatives fused to pyrazole and triazole scaffolds via an efficient and green Domino reaction". *Mon. Chem.*, 148 (2017) 1469-1475.
- b) Mello, F.V.C.; Carvalho, A.S.; Bastos, M.M.; Boechat, N.; Aiub, C.A.F.; Felzenszwalb, J. "Evaluation of genotoxic effects of new molecules with possible trypanocidal activity for Chagas disease treatment". *Sci. World J.*, 2013 (2013) 287319 (8p).
- 31 a) Nikpassand, M.; Fekri, L.Z.; Nabatzadeh, M. "Fe₃O₄@SiO₂@KIT-6 as an efficient and reusable catalyst for the synthesis of novel derivatives of 3,3'((aryl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylene)bis(1H-indole)". *Comb. Chem. High T. Sci.*, 20 (2017) 533-538.
- b) Khadir, N.; Tavakoli, G.; Assoud, A.; Bagherzadeh, M.; Booghael, P.M. "Synthesis and crystal structures of a series of (mu-thiophenolato)(mu-pyrazolato-N,N') Double bridged dipalladium(II) complexes and their application in Mizoroki-Heck reaction as highly efficient catalyst". *Inorg. Chim. Acta*, 440 (2016) 107-117.
- 32 Kawamora, K.; Haneda, S.; Gan, A.; Eda, K.; Hayashi, M. "2-Phenylimidazole-PdCl₂ and 2-Phenylimidazoline-PdCl₂ complexes: single-crystal and powder X-ray diffractometry, ¹H NMR spectra, and comparasion of catalytic activities in coupling reactions". *Organometallics*, 27 (2008) 3748-3752.

-
- 33 Baartzes, N.; Stringer, T.; Chellan, P.; Combrinck, J.M.; Smith, P.J.; Hutton, A.T.; Smith, G.S. "Synthesis, characterization, antiparasitic evaluation and electrochemical studies of water-soluble heterobimetallic ferrocenyl complexes". *Inorg. Chim. Acta*, 446 (2016) 111-115.
- 34 Jang, H.; Romiti, F.; Torker, S.; Haveyda, A.H. "Catalytic diastereo- and enantioselective additions of versatile allyl groups to N-H ketimines". *Nat. Chem.*, 9 (2017) 1269-1275.
- 35 a) Poma, A.; Forni, A.; Baldoli, C.; Mussini, P.R.; Bossi, A. "Cyclometalated Pt(II) complexes with a bidentate Schiff-base ligand displaying unexpected *cis/trans* isomerism: synthesis, structures and electronic properties". *Dalton Trans.*, 46 (2017) 12500-12506.
- b) Yao, Z.-J.; Li, K.; Li, P.; Deng, W. "Mononuclear half-sandwich iridium and rhodium complexes through C-H activation: synthesis, characterization and catalytic activity". *J. Organomet. Chem.*, 846 (2017) 208-211.
- 36 Anbarasu, G.; Malathy, M.; Karthikeyan, P.; Rajavel, R. "Silica functionalized Cu(II) acetylacetonate Schiff base complex: An efficient catalyst for the oxidative condensation reaction of benzyl alcohol with amines". *J. Solid State Chem.*, 253 (2017) 305-312.

CAPÍTULO 3 : JUSTIFICACIÓN

Este trabajo ratifica el papel de la química inorgánica al revisar las diferentes reacciones que pueden experimentar los complejos metálicos de Ni(II) y Pd(II) frente a ligandos N-heterocíclicos y posteriormente evaluar la actividad catalítica de los mismos, analizando como la naturaleza de cada complejo formado afecta su actividad catalítica en las reacciones bien estudiadas de polimerización de etileno y la reacción de Heck, respectivamente.

Se busca además establecer un patrón respecto a la forma en que los ligandos afectan el desempeño catalítico y la actividad biológica de los compuestos sintetizados, puesto que al estudiar el efecto que produce trabajar con series de ligandos orgánicos, donde la posición y la naturaleza electrónica de los grupos sustituyentes es variada sistemáticamente, se contribuye a la química sintética y al desarrollo de nuevos y mejores catalizadores, que cumplan con los requisitos de robustez, estabilidad, eficiencia e incluso utilizarse bajo las condiciones más verdes posibles. También es posible realizar una relación entre la estructura y la actividad antifúngica de los compuestos sintetizados, con miras en combatir desde la química la resistencia desarrollada por hongos, en especial aquellos que se encuentran comunmente en ambientes hospitalarios y que pueden llegar a ser mortales para pacientes con sistemas inmunodeprimidos.

CAPÍTULO 4 : OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Estudiar las reacciones de formación de compuestos y la actividad catalítica en las reacciones de polimerización de etileno y la reacción de Mizoroki-Heck, de complejos de Ni(II) y Pd(II) con ligandos N-heterocíclicos.

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1. Sintetizar ligandos β -dicetiminatos, estudiar su reactividad con sales de Ni(II), caracterizar ligandos y complejos y estos últimos estudiarlos en la reacción catalítica de polimerización de etileno.

4.2.2. Sintetizar ligandos de tipo azoles y estudiar su reactividad con sales de Pd(II), caracterizar los productos obtenidos y evaluar la actividad catalítica de los nuevos complejos en la reacción Mizoroki-Heck.

4.2.3. Sintetizar ligandos imino-pirazólicos, caracterizarlos y estudiar su reactividad con complejos de Pd(II) y estudiar su actividad catalítica homogénea en la reacción de Mizoroki-Heck.

4.2.4. Evaluar la actividad antifúngica de los complejos de paladio obtenidos, utilizando el método de microdilución por caldo.

CAPÍTULO 5 : SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.1 Generalidades

Todos los solventes y reactivos de partida fueron obtenidos por medio de casas comerciales como Sigma-Aldrich y Merck. Los solventes fueron secados previamente a su utilización, según los reportes de la literatura, antes de usarlos en las respectivas reacciones¹.

5.2 Equipos

Las reacciones se monitorearon usando placas de silica gel Merck F254 que se revelaron empleando una lámpara UVSL-25 con longitudes de onda corta y larga. Los análisis de IR se realizaron en un espectrofotómetro FTIR-8400/8900 SHIMADZU serie N° A20963900666 con un rango de 400 a 4000 cm^{-1} y en un NICOLET 6700 FT-IR 4000-225 cm^{-1} en pastillas de KBr para muestras sólidas, en nujol para aceites y en el solvente apropiado para muestras líquidas. Los espectros electrónicos se tomaron en un espectrofotómetro UV-VIS 160A SHIMADZU en un rango de 200-800 nm. Los espectros RMN ^1H y ^{13}C , se tomaron en el espectrofotómetro BRUKER 400 UltraShield Avance II de 400 MHz, usando tetrametilsilano como estándar interno. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Büchi. El análisis elemental se realizó en un Agilent elemental analyzer y en un equipo CHN Analyzer Flash EA 1112 Series. Los espectros de masas por impacto electrónico fueron obtenidos en un cromatógrafo de gases acoplado a masas GCMS-QP2010 Ultra de marca SHIMADZU con automuestreador AOC-20i+s, con modo de ionización por impacto electrónico a 70eV.

Las reacciones de polimerización se realizaron en un reactor tipo Parr de 125 mL con tolueno como solvente. Este cuenta con un manómetro, presión entre 2 y 4 bar, una termocupla y un sistema de agitación mecánica, 1000 rpm. Además, se encuentra conectado a un baño termostático, con el cual se controló la temperatura de reacción entre 40-70°C. Las reacciones se detienen cerrando la válvula de etileno y desactivando el catalizador y exceso de MAO con una mezcla Metanol/HCl (10 %). El polímero obtenido es filtrado, lavado y secado hasta peso constante. El peso molecular (M_w) y el índice de polidispersión de los polímeros se determinaron por cromatografía de permeación de geles en un cromatógrafo Waters Alliance GPC2000 provisto con un detector de índice de refracción diferencial (model 150C). Se utilizaron un conjunto de 3 columnas Styragel HT (HT6E, HT5 y HT3) que permiten determinar pesos entre 500 y 1×10^7 g/mol. Como fase móvil se utilizó 2,2,4-triclorobenceno (TCB), al cual se le adicionó 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (BHT) como antioxidante (0,025%). La concentración de las muestras fue de 2.5 mg/mL y el flujo de análisis fue 1 mL/min la temperatura fue de 135 °C. La calibración universal fue realizada con estándares de poliestireno con estrecha distribución de pesos moleculares.

Las reacciones de acoplamiento C-C se realizaron en un balón de tres bocas, de 50 mL, con un condensador, inmerso en un baño de aceite, la agitación se realizó con una barra magnética. El análisis de los contenidos de las mezclas de reacción, se realizaron en un cromatógrafo de gases Agilent 6890A Chromatograph, con una columna capilar AT5 (5% fenilmetilsiloxano) 30 m x 0.25 mm x 0.1 μ m y el GC-MS fueron realizados en un Jeol-GC y en un espectrómetro de masas GCMS-QP2010. Otras columnas cromatograficas utilizadas son HP-5 y DBWax.

5.3 Refencias

¹ **Perrin, D.; Armarego, W.L.** (1980). *Purification of Laboratory Chemicals (2ed)*. New York: US, Pergamon Press Ltda.

CAPÍTULO 6 : LIGANDOS β -DICETOIMINATOS Y COMPLEJOS DE NÍQUEL (II) PARA POLIMERIZAR ETILENO.

6.1. Introducción

El polietileno es uno de los materiales más utilizados a nivel mundial.¹ En su producción el uso de los catalizadores tipo Ziegler-Natta ha tenido gran protagonismo,² uno de los aspectos interesantes para observar es que dependiendo del tipo de catalizador utilizado, se pueden variar las características de los polímeros obtenidos.³

Después del desarrollo de los muy exitosos catalizadores metallocenos, han sido investigados muchos sistemas catalíticos eficientes basados en metales de transición temprana y tarde,⁴ soportados principalmente en ligandos multidentados como NO, NN, y NNN.⁵ Una de las principales razones para este incremento en el número de investigaciones es el fácil acceso a una gran variedad de ligandos bi-, tri- e incluso tetra-dentados, los cuales pueden coordinarse y estabilizarse efectivamente a los metales de transición, proveyendo acceso a complejos que en la presencia de co-catalizadores, generan especies catalíticas muy activas para la polimerización de olefinas, entre ellos se encuentran los derivados N,N'-acetilacetatonatos, conocidos también como β -dicetoiminatos o "nacnac",⁶ los cuales son capaces de estabilizar o generar ambientes únicos de coordinación y dar soportes a reactivos organometálicos o catalizadores.⁷ El esqueleto de los ligandos nacnac es análogo al del acetilacetonato (acac), pero los átomos de oxígeno están intercambiados por sustituyentes nitrogenados del tipo NR (R = alquil, silil, Ar), esta sustitución en el átomo de nitrógeno permite una protección de tipo estérico al centro metálico.

Como los sistemas metalocénicos son altamente dependientes del uso de co-catalizadores costosos como el MAO⁸, ha habido un incremento en el interés en desarrollar sistemas que requieran menos cantidad de co-catalizador (o incluso nada), con el fin de hacer el proceso más rentable. Ejemplos destacables en sistemas de metales de transición tardía incluyen el sistema DuPont Versipol,⁹ el cual ha mostrado que el diseño adecuado y la síntesis de complejos organometálicos pueden llevar a aumentos en la actividad catalítica incluso cuando se reducen las concentraciones de co-catalizador. Adicionalmente, ha sido posible desarrollar compuestos que no requieren co-catalizador.¹⁰ Estos catalizadores son de hecho más recomendados para la preparación de oligómeros y polímeros incorporando funcionalidades polares. Algunos tipos de ligandos (por ejemplo, los derivados saliciliminos) han sido utilizados en la preparación de sistemas catalíticos basados en zirconio y han probado ser extremadamente activos para la polimerización de etileno.¹¹

Interesantemente nuevos “conceptos” han sido aplicados a sistemas catalíticos para aumentar y controlar mejor la reactividad, reducir la concentración de co-catalizador y tener mayor control sobre las propiedades del polímero. Este concepto involucra la síntesis de ligandos con una funcionalidad adicional, por ejemplo, bases de Lewis con grupos tales como CO y CN en el esqueleto del ligando.¹² Esta funcionalidad permite la complejación de un ácido de Lewis y la generación de una especie zwitterionica, la cual altera las propiedades electrónicas del centro metálico. El fuerte ácido de Lewis tris(pentafluorofenil)borano, $B(C_6F_5)_3$, es particularmente capaz de coordinarse fuertemente y polarizar estos tipos de funcionalidades en complejos de metales de transición tardía.¹³

6.2. Planteamiento del problema

La gran importancia que tiene el polietileno en la vida cotidiana, hace que su obtención sea objeto de estudio constante, sus variedades de alta y baja densidad se utilizan casi por igual, es por ello que existe la necesidad de obtenerlo con la mayor pureza y selectividad posible. En este sentido la síntesis de catalizadores metálicos que produzcan polietileno con propiedades específicas y en buenos rendimientos es indudable. Se espera que utilizando un centro metálico de conocida reactividad, como Ni, con nuevos ligandos del tipo (N,N) generen compuestos de coordinación activos para la polimerización de olefinas. Las características específicas del ligando y la presencia de grupos funcionales permitirán modular la densidad electrónica y consecuentemente la reactividad del metal hacia la polimerización.

6.3. Objetivos

6.3.1. Objetivo General:

Sintetizar ligandos β -dicetoiminatos, hacerlos reaccionar con sales de Ni(II), caracterizar ligandos y complejos y estos últimos estudiarlos en la reacción de polimerización de etileno.

6.3.2. Objetivos Específicos:

6.3.2.1. Sintetizar y caracterizar un ligando de tipo nacnac y su respectivo complejo de níquel (II)

6.3.2.2. Determinar la actividad catalítica del complejo sintetizado hacia la polimerización de etileno.

6.4. Sección Experimental

6.4.1. Metodología Sintética.

6.4.1.1. Síntesis de N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida.

A una solución de 2,6-diisopropilanilina, (5 g, 28.2 mmol) en 50 mL de tolueno seco y trietilamina (12 mL, 86.1mmol) se le agregó lentamente cloruro de acetilo (2 mL, 28.2 mmol) a -20°C. La solución pasó de transparente a amarilla con la formación de un precipitado color crema. La mezcla se dejó bajo reflujo por 3h, luego el tolueno y la trietilamina fueron removidos bajo vacío y el residuo disuelto en 50 mL de DCM. La solución fue lavada tres veces con 50 ml de agua, secada sobre MgSO₄, y filtrada. El solvente fue removido bajo vacío, obteniéndose un sólido blanco. El producto fue aislado y purificado mediante recristalización en tolueno, obteniéndose un sólido blanco en un 31% de rendimiento. FT-IR (KBr, cm⁻¹) ν NH = 3022 cm⁻¹, ν C=O = 1649 cm⁻¹; RMN ¹H (399.95 MHz, CDCl₃, 298 K, δ ppm): 7.35-7.15 (m, 3H, H-Ph), 6.72 (s, 1H, NH), 3.06 (sep, 2H, ³J_{H-H} = 8 Hz, CH-*i*Pr), 2.20 (s, 3H, CH₃), 1.18 (d, 12H, ³J_{H-H} = 8 Hz, CH₃-*i*Pr). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 298 K, δ ppm): 196.33, 142.01, 129.27, 128.05, 125.46, 83.71, 54.55, 28.61, 24.27, 17.97.

6.4.1.2. Síntesis de cloruro de N-(2,6-diisopropilfenil)acetoimidoilo.

Se disolvió pentacloruro de fósforo (5.5 g, 26.4 mmol) en 30 mL de benceno a 30°C. Posteriormente, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se le adiciona N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida (5.5 g, 25.1 mmol). La solución se colocó bajo reflujo durante 3h, tornándose de color amarillo intenso. El benceno y las impurezas volátiles fueron eliminados mediante destilación a presión reducida (30-40°C), obteniéndose un aceite café-rojizo. El compuesto fue aislado y purificado de éste aceite mediante destilación a presión reducida (90-95°C en alto vacío). Se obtuvo un aceite transparente en un 18% de rendimiento. FT-IR (KBr, cm⁻¹): ν C=N = 1708. RMN ¹H (399.95 MHz, CDCl₃, 298 K, δ ppm): 7.14 (s, 3H, H-Ph), 2.77 (sep, 2H, ³J_{H-H} = 8 Hz, CH-*i*Pr), 2.64 (s, 3H, CH₃), 1.17 (d, 12H, ³J_{H-H} = 8 Hz, CH₃-*i*Pr).

6.4.1.3. Síntesis de N-1-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)acetamidina.

A una solución de cloruro de N-(2,6-diisopropilfenil)acetoimidoilo (1 g, 4.2 mmol) en tolueno se le adicionó 2,3,4,5,6-pentafluoroanilina (0.77 g, 4.2 mmol). La reacción se dejó a reflujo durante 6 h. Se obtuvo un precipitado que se filtró, correspondiendo a N-1-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)acetamidina·HCl. El sólido se disolvió en 30 mL de DCM y se lavó tres veces con una solución acuosa al 25% de NH₃. La solución se secó bajo Na₂SO₄ y el solvente se removió al vacío obteniéndose un aceite amarillo. El producto final se obtuvo como cristales blancos después de su purificación desde metanol con un 70 % de rendimiento. FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3402(s), 3061(w), 2968(s), 2929(m), 2869(m), 1638(s). EI-MS(+): m/z =

385.16. RMN ^1H (399.95 MHz, CDCl_3 , 298 K, δ ppm): 7.33-7.20 (m, 3H, H-Ph), 5.95 (s, 1H, NH), 3.22 (m, 2H, CH-*i*Pr), 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.29 (d, 6H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6,4$ Hz, CH_3 -*i*Pr), 1.23 (d, 6H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz, CH_3 -*i*Pr). RMN ^{13}C (399.95 MHz, CDCl_3 , 298 K, δ ppm): 159.78, 146.08, 132.27, 128.95, 124.16, 123.85, 29.04, 28.65, 24.44, 23.46, 23.04, 18.51. RMN ^{19}F (200 MHz, CDCl_3 , 298 K, δ ppm) = -146.60, -153.99, -162.61.

6.4.1.4. Síntesis del ligando N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)-etil]-N-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)etilacetamidina

A (0.8 g, 2.1 mmol) de una solución de N-1-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)acetamidina en 20 mL de tolueno se le adicionó un equivalente de cloruro de N-(2,6-diisopropilfenil)acetoimidoilo (0.5 g, 2.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó bajo reflujo por 24h, luego se filtró y colectó el precipitado formado, que se disolvió en DCM y trató con una solución acuosa de NH_3 al 25%. La solución se secó con Na_2SO_4 y el solvente se removió bajo vacío obteniéndose un aceite amarillo. Este fue purificado por cristalización en etanol dando como producto un sólido blanco en un 68% de rendimiento. RMN ^1H (399.95 MHz, CDCl_3 , 298 K, δ /ppm): 7.38-7.22 (m, 3H, H-Ph), 7.09-6.99 (m, 3H, H-Ph), 3.26 (sep, 2H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz, CH-*i*Pr), 2.79 (sep, 2H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz, CH-*i*Pr), 2.12 (s, 3H, CH_3), 1.91 (s, 3H, CH_3), 1.26 (dd, 12H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz, CH_3 -*i*Pr), 1.17 (d, 12H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz, CH_3 -*i*Pr), 0.96 (d, 12H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz, CH_3 -*i*Pr). RMN ^{13}C (399.95 MHz, CDCl_3 , 298 K, δ /ppm): 163.25, 157.78, 147.59, 144.25, 137.09, 136.79, 129.34, 124.53, 123.49, 123.14, 29.12, 28.20, 24.69, 24.41, 23.62, 22.66, 20.23, 19.52. RMN ^{19}F (200 MHz, CDCl_3 , 298 K, δ ppm) -146.16, -157.56, -158.64. EI-MS(+): m/z = 586.2.

6.4.1.5. Síntesis del complejo de níquel (II) $[\text{NiBr}_2\{\text{N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)-etil]-N-(2,3,4,5,6-pentafluorofenilimino)-etil}]\text{acetamidina}]$

Un equivalente de dibromo-2-metoxietiléterníquel (II) (0,14 g, 4,17 mmol) se adicionó a una solución de N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)-etil]-N-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)etilacetamidina (0.16 g, 4.17 mmol) en DCM. La mezcla fue agitada a reflujo por 4 días. La solución resultante de color morada fue filtrada, el solvente evaporado y el sólido extraído con éter. El producto un sólido morado con un 77 % de rendimiento. Análisis Elemental (%) $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{Br}_2\text{F}_5\text{N}_3\text{Ni}$ (M = 803.09 g/mol): calculado = C 50.78; H 5.01; N 5.23, experimental = C 49.84; H 5.46; N 5.33. FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3047(d), 2968(s), 2928(s), 2870(d), 1635(s), 1300(s).

6.4.2. Polimerización de etileno

Antes de cada polimerización, el material utilizado en la reacción, se mantuvo en el horno a 100 °C, aproximadamente por 2 horas. Tanto el catalizador como el co-catalizador MAO fueron adicionados al reactor dentro de una cámara de atmósfera

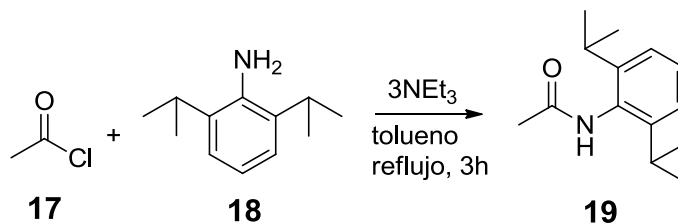
inerte y disueltos en tolueno, adicionados al reactor, donde se controlaron la temperatura de reacción, la presión y la agitación mecánica.

Las reacciones se realizaron en 50 mL de tolueno a temperaturas entre 40 – 70 °C, presión entre 2-4 bar y agitación constante de 1000 rpm. El tiempo de reacción fue de 30 min con una relación Al/catalizador de 2000. Las reacciones se detuvieron cerrando la válvula de etileno y desactivando el catalizador y exceso de MAO con una mezcla Metanol/HCl (10 %). El polímero obtenido fue filtrado, lavado y secado hasta peso constante.

6.5. Análisis de los resultados

6.5.1. Síntesis del ligando *N*-1-(2,6-diisopropilfenil)-*N'*-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)acetamidina **22**.

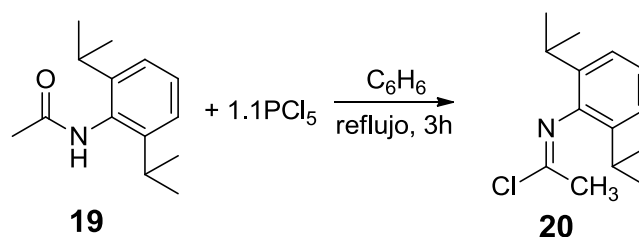
Esta se realizó sintetizando primero la *N*-(1,6-diisopropilfenil)acetamida **19** siguiendo la metodología reportada por Boere¹⁴ presentada en el esquema 6.1, a partir de cloruro de acetilo **17** y 2,6-diisopropilanilina **18**.



Esquema 6.1. Síntesis de *N*-(1,6-diisopropilfenil)acetamida **19**.

El compuesto **19** se obtiene como un precipitado color crema, al cual se le elimina el solvente al vacío, se re-disuelve el precipitado en DCM y se lava con dos porciones de agua destilada, secándolo sobre MgSO₄, el solvente orgánico se elimina al vacío y el sólido se cristaliza en tolueno, el rendimiento es del 31%. En el espectro de FT-IR se observan las bandas asociadas a las vibraciones de los enlaces N-H (3022 cm⁻¹) y ν C=O (1649 cm⁻¹). El espectro de RMN confirma la estructura propuesta para **19** y se observa el protón NH a 6.72ppm.

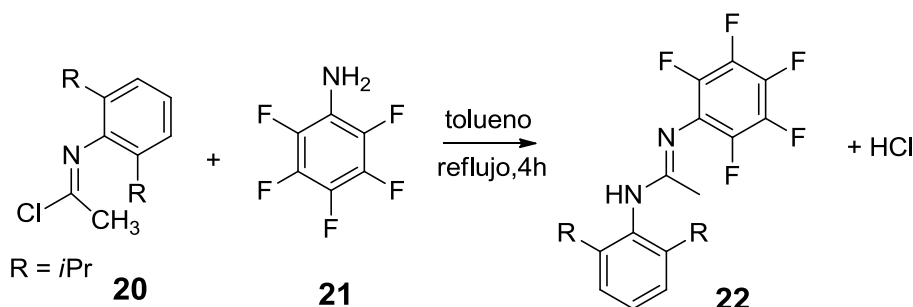
Una vez se ha sintetizado **19**, se procede a sintetizar el cloruro de *N*-(1,6-diisopropilfenil)acetimidoilo siguiendo la metodología reportada por Caris¹⁵, partiendo de **19** con un ligero exceso de pentacloruro de fósforo, según el esquema 6.2:



Esquema 6.2. Síntesis del cloruro de N-(1,6-diisopropilfenil)acetimidoilo **20**.

Transcurridas las tres horas del reflujo en benceno, a la solución amarilla se le elimina el solvente al vacío, quedando un aceite rojizo, el cual se destila en un microdestilador a presión reducida obteniéndose un aceite transparente el cual se almacena en atmósfera inerte a 2°C, rendimiento 18%. El espectro de FT-IR claramente muestra la desaparición de las bandas asociadas con el N-H y C=O, en cambio se observa la aparición de la banda con la vibración del enlace C=N a 1708 cm^{-1} , también en el espectro de RMN se observa la desaparición de la señal asociada con el NH.

Una vez se tiene el compuesto **20**, se procede a la síntesis de **22** según se describe en el esquema 6.3.



Esquema 6.3. Síntesis del ligando N-1-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)acetamidina **22**.

La reacción representada en el esquema 6.3, produjo el compuesto **22** como un precipitado blanco, el cual luego de filtrarse de la solución madre, fue disuelto en DCM y lavado con $\text{NH}_3(\text{ac})$ al 25%, posteriormente secado sobre Na_2SO_4 , se eliminó el DCM a presión reducida y se cristalizó el compuesto en metanol. Su caracterización espectroscópica es coherente con la estructura propuesta para **22**, observándose los protones NH a 5.95 ppm e (CH-*i*Pr) a 3.22 ppm y su estructura de rayos X se presenta en la figura 6.1.

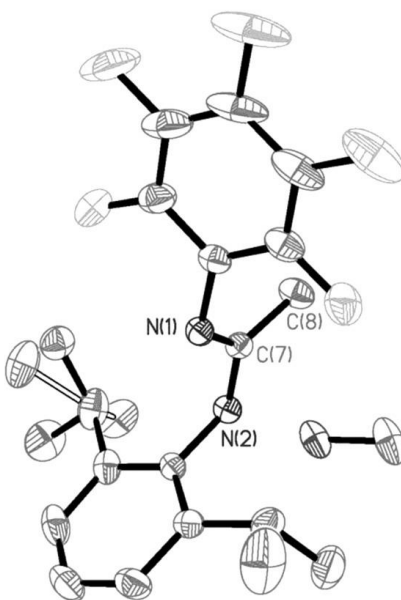
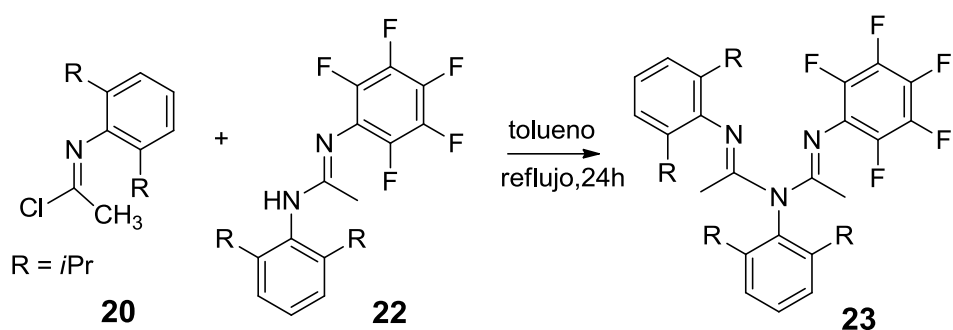


Figura 6.1. Diagrama ORTEP del compuesto **22**.

La figura 6.1 muestra que en estado sólido los dos átomos de nitrógeno y el carbono del metilo comparten un plano, asumiendo una geometría trigonal planar alrededor del átomo de carbono C(7), la cual se encuentra ligeramente distorsionada, mientras que los dos anillos fenílicos son perpendiculares a ese plano. Los ángulos de enlace entre N(2)-C(7)-N(1), C(8)-C(7)-N(1) y N(2)-C(8)-C(7) son $120.0(2)^\circ$, $124.5(2)^\circ$ y $115.5(2)^\circ$ respectivamente afirmando así la geometría trigonal planar. Las distancias de enlace en torno al carbono C(7); C(7)-N(1), C(7)-N(2) y C(7)-C(8) son $1.298(2)$ Å, $1.339(2)$ Å y $1.502(2)$ Å respectivamente, sus valores son un claro indicio del carácter doble y simple de estos enlaces, en especial en el caso del enlace C(7)-N(1) la menor longitud permite suponer que el enlace es doble y que el átomo de hidrógeno se encuentra sobre el nitrógeno N(2) y el enlace C(7)-C(8) por su longitud es un enlace sencillo. Junto con el compuesto **22** co-cristalizó una molécula de HCl, este se formó como subproducto de la reacción como se observa en el esquema 6.3.

6.5.2. Síntesis del ligando *N'*-(2,6-diisopropilfenil)-*N*-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)-etil]-*N*-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)etilacetamidina **23**.

La reacción se llevó a cabo haciendo reaccionar un mol de **20** con un mol de **22** según se describe gráficamente en el esquema 6.4.



Esquema 6.4. Síntesis del ligando N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)-etil]-N'-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)etilacetamida **23**.

De esta reacción se obtuvo un aceite amarillo el cual fue tratado igual que en el caso de **22** quedando al final un sólido blanco. Su caracterización por RMN indica la formación de un solo isómero y entre sus señales características destacan las relacionadas con los protones de los grupos isopropilo (en ppm) 3.26 (sep, 2H, CH-*i*Pr) y 2.79 (sep, 2H, CH-*i*Pr), la asimetría del ligando es lo que genera dos ambientes diferentes y por ende los grupos isopropilo no son equivalentes como ocurría en el precursor **22** donde solo aparecía una señal asociada a este grupo funcional en 3.22 ppm. También se obtuvieron cristales, por evaporación lenta a temperatura ambiente, de una solución de **23** en EtOH, la estructura cristalina de este compuesto se muestra en la figura 6.2.

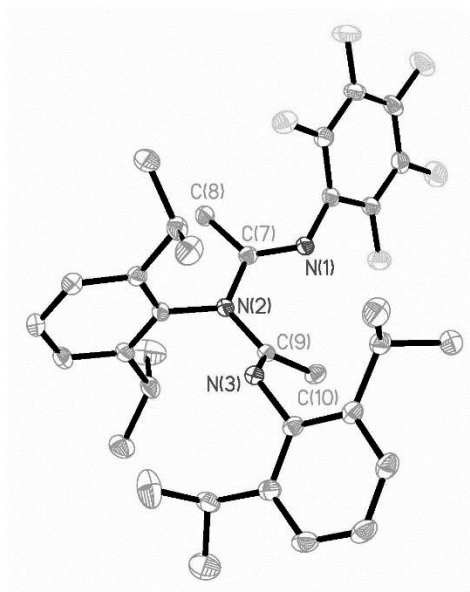
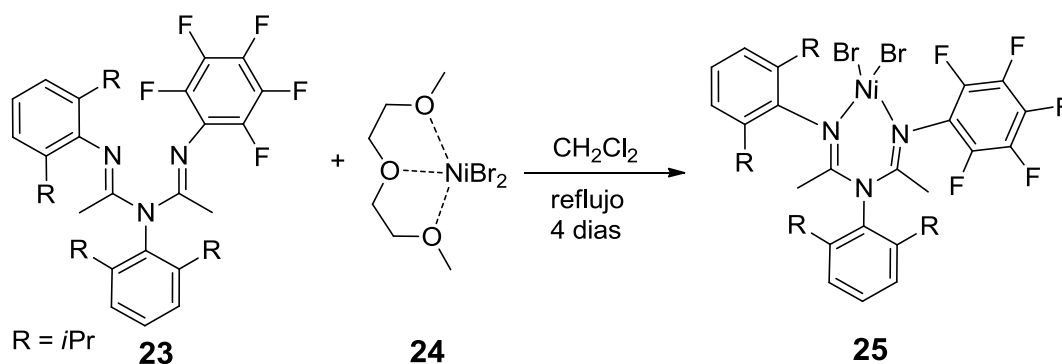


Figura 6.2. Diagrama ORTEP de **23** dibujado al 50% de probabilidad. Se omiten los hidrógenos por claridad.

En el compuesto **23** los dos átomos de nitrógeno, N(1) y N(2) están en un plano en común con C(7), C(9) y C(8) mientras que el tercer átomo de nitrógeno N(3) se encuentra ligeramente doblado fuera del plano como ocurre en otros compuestos de este tipo reportados en la literatura.¹⁶ Las distancias entre los átomos N(1)-C(7) y N(3)-C(9) son 1.285(2) Å y 1.264(2) Å, cuyos valores son consistentes con un doble enlace y las distancias entre N(2)-C(7) y N(2)-C(9) son 1.383(2) Å y 1.437(2) Å las cuales son consistentes con un enlace sencillo.

6.5.3. Síntesis del complejo de níquel (II) [NiBr₂{[N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)etil]-N-(2,3,4,5,6-pentafluorohenilimino)etil]acetamidina}] **25.**

Una vez se obtuvo y caracterizó el ligando **23** se procedió a llevar a cabo la reacción entre éste y el complejo dibromo-2-metoxietil éter níquel (II) **24** como se representa en el esquema 6.5.



Esquema 6.5. Obtención del complejo [NiBr₂{[N'-(2,6-diisopropilfenil)-N-[1-(2,6-diisopropilfenilimino)etil]-N-(2,3,4,5,6-pentafluorohenilimino)etil]acetamidina}] **25**.

El producto final se obtuvo luego de hacer reaccionar 1 equivalente de **23** con el complejo de níquel (II) **24** en DCM bajo atmósfera inerte por 4 días posteriores a los cuales fue filtrado y se obtuvieron cristales morados por difusión lenta de una solución de diclorometano en tolueno, la estructura cristalina de este compuesto se muestra en la figura 6.3, donde se observa su geometría tetraédrica. La naturaleza paramagnética de este complejo metálico hizo imposible su identificación por RMN.

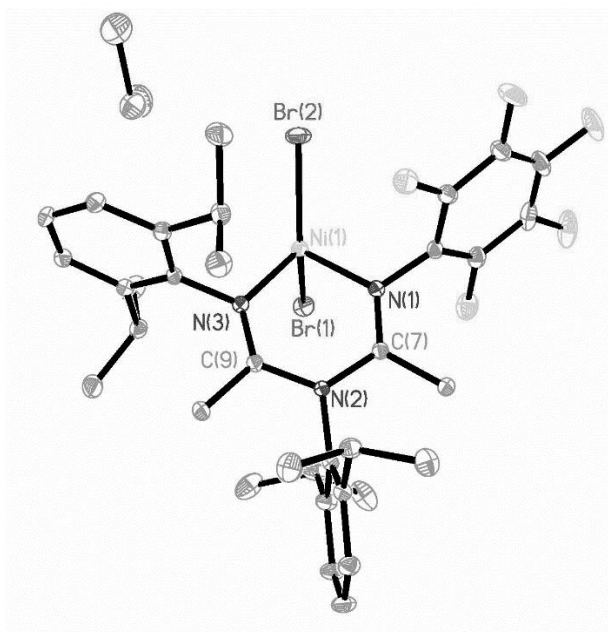


Figura 6.3. Diagrama ORTEP de **25** dibujado al 50% de probabilidad. Se omiten los hidrógenos por claridad.

La estructura molecular revela la presencia de un anillo quelato de seis miembros formado por el modo de enlace N,N característico de los ligandos nacnac, al enlazarse a centros metálicos.¹⁷ La geometría tetraédrica en torno al níquel está distorsionada, por ejemplo, el átomo de Br(1) es casi perpendicular al plano que contiene el anillo metálico, esto se corrobora con el ángulo de enlace N(3)-Ni-Br(1) 100.1(5)°, mientras que el ángulo N(3)-Ni-Br(2) es 122.0(5)°. Las distancias de enlace N(1)-C(7), N(3)-C(9), son 1.294(3) Å, 1.286(3) Å respectivamente indicando enlaces dobles en la imina y las longitudes de enlace N(2)-C(7) y N(2)-C(9) 1.397(3) Å y 1.413(3) Å respectivamente demuestran el carácter de enlace sencillo del nitrógeno de tipo amina.

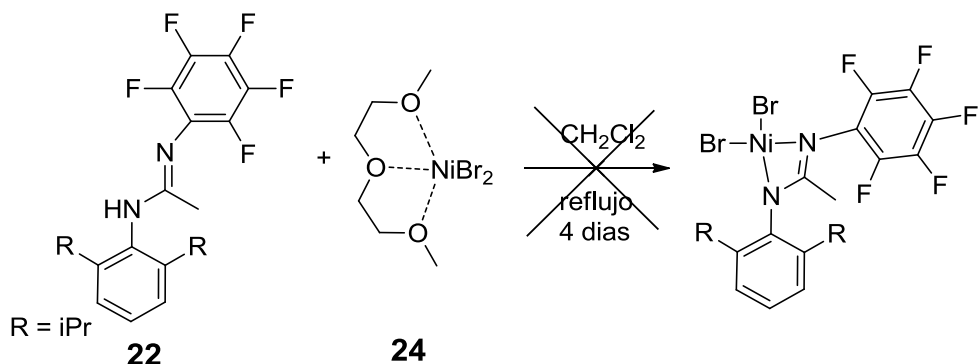
La tabla 6.1 resume los principales valores en cuanto a distancias y ángulos de enlace obtenidos para los compuestos **22**, **23** y **25**, se observa cómo se mantiene la identidad de la estructura base de los compuestos, en especial a lo referente con la posición de la imina, también se observa cómo se reduce la amplitud del ángulo de enlace entre C(7)-N(2)-C(9), al pasar de **23** a **25** como consecuencia de la distorsión generada en torno al átomo de níquel.

Tabla 6.1. Distancias (Å) y ángulos de enlace (deg) seleccionados para los compuestos **22**, **23** y **25**.

22		23		25	
N(1)-C(6)	1.401(2)	C(7)-N(1)	1.285(2)	N(1)-C(7)	1.294(3)
N(1)-C(7)	1.298(2)	C(7)-C(8)	1.503(2)	N(2)-C(7)	1.397(3)

N(2)-C(7)	1.339(2)	C(7)-N(2)	1.383(2)	N(2)-C(9)	1.413(3)
N(2)-C(9)	1.430(2)	C(9)-N(2)	1.437(2)	N(3)-C(9)	1.286(3)
C(7)-C(8)	1.502(2)	C(9)-C(10)	1.500(2)	Ni-N(1)	1.976(2)
N(1)-C(7)-N(2)	120.0(2)	C(9)-N(3)	1.264(2)	Ni-Br(1)	1.965(2)
N(1)-C(7)-C(8)	124.5(2)	N(1)-C(7)-N(2)	117.1(1)	Ni-Br(2)	2.371(4)
N(2)-C(7)-C(8)	115.5(2)	N(1)-C(7)-C(8)	125.7(1)	N(1)-Ni-N(3)	88.1(7)
C(7)-N(1)-C(6)	118.2(2)	N(3)-C(9)-N(2)	116.5(1)	N(3)-Ni-Br(1)	100.1(5)
C(7)-N(2)-C(9)	124.9(2)	N(2)-C(9)-C(10)	117.4(1)	N(3)-Ni-Br(2)	122.0(5)
		C(9)-N(2)-C(7)	119.7(1)	N(1)-Ni-Br(1)	110.1(5)
				N(1)-Ni-Br(2)	113.2(5)
				C(7)-N(2)-C(9)	126.1(2)

Se realizó la reacción entre el ligando **23** y el complejo de níquel **24**, esquema 6.6, sin embargo, no fue posible la coordinación entre ambos, como se evidenció en la obtención de una solución azul correspondiente al complejo **24** y el ligando **23** precipitaba como un sólido blanco.



Esquema 6.6. Producto esperado de la reacción entre **22** y **24**.

6.5.4. Polimerización de etileno utilizando el complejo de níquel **25** activado con MAO

El descubrimiento de Brookhart de la polimerización de etileno utilizando complejos de níquel (II) con ligandos α -diiminas, abrió las puertas al uso de este metal, el cual, cuando se activa con metilaluminoxano (MAO), incrementa su actividad hacia la polimerización de etileno y α -olefinas.¹⁸ En este trabajo se estudió la actividad catalítica del complejo **25** hacia la polimerización de etileno y se comparó con la del complejo $[\text{NiBr}_2\{\text{N},\text{N}'\text{-bis-(2,6-dimetil-fenil)-N-[1-(2,6-dimetil-fenilimino)etil]-acetamidina}\}]$ **26** el cual comparte en común con **25**, el anillo de 6 miembros entre el Ni(II) y el ligando nacnac,¹³ ambos complejos fueron activados con MAO. Los datos más relevantes de la catálisis se reportan en la tabla 6.2.

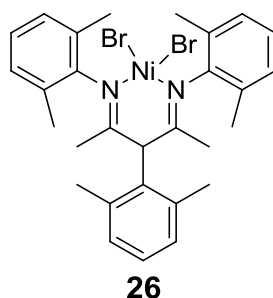


Tabla 6.2. Reacciones de polimerización de etileno^a.

Catalizador	Temp. (°C)	Actividad ^b	M _w ^c (kg/mol)	M _w /M _n	T _f (°C)
25	60	387	162	2.5	134
25	70	145	122	1.6	134
26	60	95	112	1.9	136

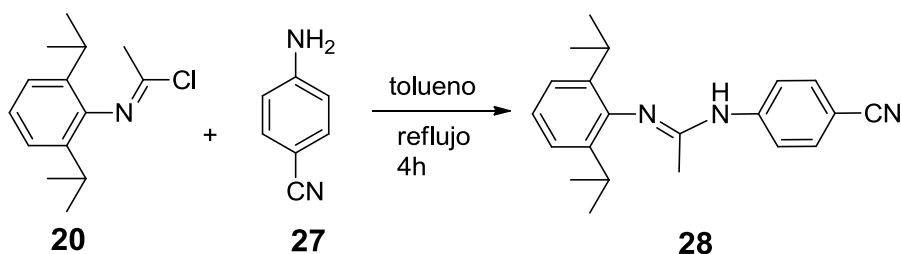
^aLas polimerizaciones fueron realizadas en reactor autoclave de 500 mL con 8 μmol de precatalizador en proporción Al/Ni 2000 en 100 mL de tolueno, presión 4 bar de etileno, tiempo de reacción 30min; ^bActividad = kg polímero/(mol Ni)(h); ^c Peso molecular determinado mediante GPC utilizando poliestireno como estándar; ^dPunto de fusión °C.

El complejo **25** es activo hacia la polimerización de etileno en presencia del MAO, obteniéndose una mayor actividad a 60°C, lo que permite proponer que las altas temperaturas descomponen el sitio activo del catalizador **25**. También en la tabla 6.2 se observa como la actividad del complejo **25** es superior a la del **26** lo que es consecuencia del mayor carácter positivo del centro metálico en **25** causado por el grupo electroatractor pentafluoroanilina que le drena densidad electrónica al Ni(II) haciéndolo más reactivo hacia el monómero de etileno, esto probablemente se deba a la disminución de las barreras de inserción, de forma similar a lo predicho teóricamente por Ziegler *et al.* para los sistemas NiDAB.¹⁹ Respecto al peso molecular de los polímeros obtenidos, se observa que es alto para el compuesto **25** a 60°C con una disminución notable al aumentar la temperatura, esto como consecuencia de una mayor transferencia de la cadena. El mayor impedimento estérico en **25** respecto a **26** favorece la formación de polímeros de mayor peso molecular, ya que el impedimento estérico dificulta la terminación de la cadena.

Producto de este trabajo se publicó un paper en la revista Journal of Organometallic Chemistry.²⁰

6.5.5. Síntesis del ligando *N*-(4-cianofenil)-*N'*-(2,6-diisopropilfenil)acetamidina **28**.

Esta se realizó como se representa en el esquema 6.7.



Esquema 6.7. Síntesis del N-(4-cianofenil)-N'-(2,6-diisopropilfenil)acetimidamida **28**.

La purificación de este producto se hizo de la misma forma que para los compuestos **22** y **23** obteniéndose un 55% de rendimiento. Su espectro de RMN ^1H (tomado en CDCl_3) se muestra en el anexo 1.

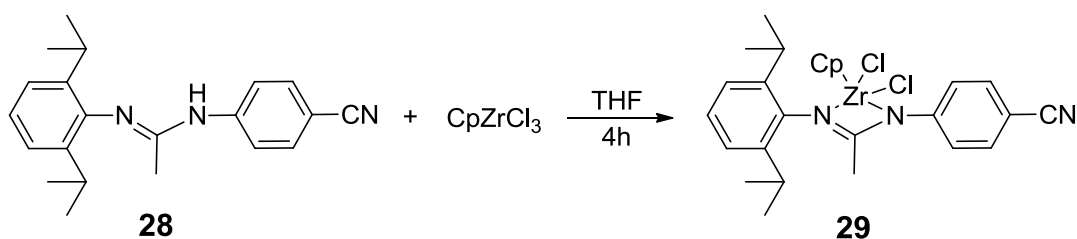
Los protones asociados a los carbonos 2, 3 y 4 aparecen entre 7.68 y 7.46 ppm e integran para 3H, el protón asociado al N22, aparece como un singulete que integra para un protón en 6.53 ppm, los asociados a los carbonos C7 y C10 son un septuplete que integra para 2H entre 2.95 y 2.91 ppm, los asociados al C15 aparecen como un singulete que integra para 3H en 1.81 ppm y los asociados con los protones de los Carbonos 8, 9 y 11, 12 integran para 12H apareciendo como un doblete de dobletes entre 1.19 y 1.14 ppm. Asociadas a estas señales aparecen otras que probablemente se relacionen con otro isómero de este ligando, pero dicho estudio (a temperaturas variables) no pudo realizarse.

Siguiendo con la caracterización del ligando se hicieron experimentos de RMN ^{13}C y DEPT 135, cuyos espectros se muestran en los anexos 2 y 3.

Se observan las señales relacionadas con los carbonos C17 y C19 las cuales aparecen en 133.3 ppm, la de 123.5 ppm relacionada con C2 y C4, la de 120.0 ppm relacionada con C16 y C20, la de 120.0 ppm que se relaciona con el C23 o carbono del grupo ciano y no aparece en el espectro DEPT figura 6.6, la de 28.9 ppm relacionada con C7 y C10, 23.3 ppm relacionada con C8, C9, C11 y C12 y la de 17.5 ppm relacionada con C15. Es importante resaltar que no se observa una señal sobre los 150 ppm que se relacione con el carbono imínico.

6.5.6. Reacción entre el ligando **28** con el complejo ZrCpCl_3

Esta reacción se describe en el esquema 6.8.



Esquema 6.8. Síntesis del complejo $[ZrCp(Cl)_2\{N-(4\text{-cianofenil})-N'-(2,6\text{-diisopropilfenil})\text{acetamidina}\}]$ **29**.

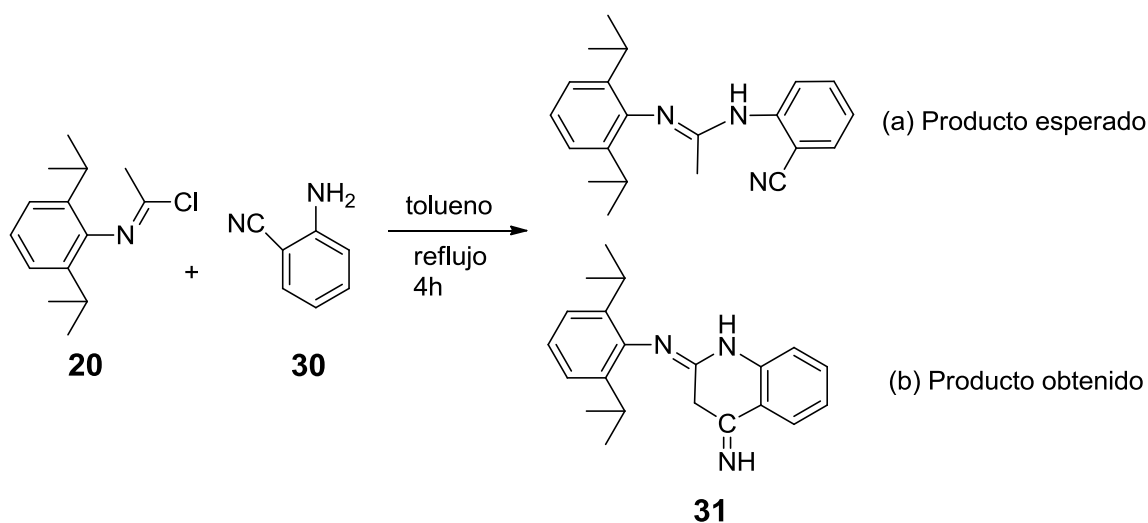
En este caso el ligando **28** se hace reaccionar con KH por 3h hasta observar que no se desprende más hidrógeno, posteriormente se filtra y se adiciona sobre una solución en THF de $CpZrCl_3$ observándose un ligero cambio de color de amarillo claro a oscuro, la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N_2 por 4h, luego de las cuales se elimina el solvente a presión reducida y se lava con éter y hexano hasta obtener un polvo amarillo con un rendimiento del 75%. Dicho complejo fue caracterizado por RMN 1H , el espectro se muestra en el anexo 4.

Este espectro presenta muchas impurezas asociadas con los solventes entre ellos el THF, el éter y el hexano, pero aparte de eso pueden verse las señales relacionadas con los protones $CH\text{-}i\text{-}Pr$ en 2.99 ppm, los cuales se encuentran ligeramente corridos a campo bajo respecto al ligando libre; en 1.85 ppm se encuentran los protones relacionados con el CH_3 del ligando y en 6.17 ppm los relacionados con el grupo ciclopentadienilo del complejo, vale la pena resaltar que no se observa el protón de la imina, lo que descarta que el ligando estuviera protonado.

Dicho complejo metálico fue evaluado en la polimerización de etileno, utilizando MAO como co-catalizador (en un ratio Al/Zr 500), encontrando una actividad de $2300\text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}\text{ h}^{-1}$ la cual se encuentra entre las más altas reportadas para este tipo de sistemas con anillos de cuatro miembros.²¹ Lastimosamente por falta de tiempo, no se pudo ampliar la información catalítica.

6.5.7. Síntesis del ligando *N*-(4-imino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ilideno)-2,6-diisopropilanilina **31**.

Esta se realizó siguiendo las mismas condiciones de reacción que llevaron a la obtención del compuesto **29** y se esperaba un producto como el representado en el apartado (a) del esquema 6.9, en realidad se obtuvo el representado en el apartado (b) y marcado como **31**.



Esquema 6.9. Reacción entre **20** y 2-aminobenzonitrilo **30**.

La purificación de este producto se hizo igual que en los casos anteriores obteniendo un rendimiento del 46%, se obtuvieron cristales de este producto por evaporación lenta de una solución de hexano. La figura 6.4, presenta la estructura del ligando **31**.

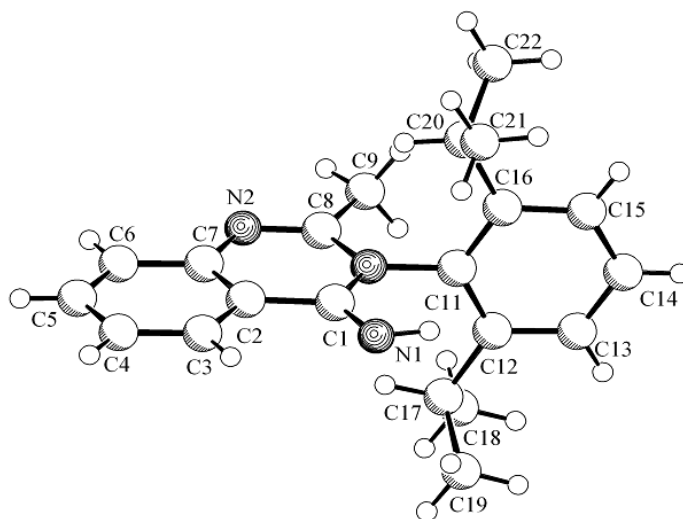


Figura 6.4. Estructura cristalina del compuesto **31**.

La figura 6.4 corrobora la estructura propuesta para **31** en la cual dada la cercanía entre el grupo CN con el metilo de la imina, se produjo el cierre del anillo de seis miembros. Aunque esta estructura es interesante, no era el objetivo perseguido, puesto que se quería obtener un ligando de tipo imínico y estudiar su comportamiento catalítico.

6.6 Conclusiones

6.6.1. Sintetizar los ligandos a partir de cloruro de imidoilo resultó ser un método muy eficiente para la síntesis de los ligandos acetamidínicos, sin embargo, es necesario controlar las condiciones de reacción para evitar la ciclación en el caso de los ligandos derivados de 2-aminobenzonitrilo.

6.6.2. La reacción entre los ligandos acetamidínicos con el precursor de níquel (II) **24** con el ligando **23** lleva a la obtención de un anillo de cinco miembros que estabiliza al complejo **25**, mientras que al reaccionar al complejo **24** con el ligando **22** no se puede formar un anillo de cinco miembros sino de cuatro, el cual tiene mucha mayor tensión lo que no permite la formación del complejo entre el ligando y el metal.

6.6.3. El complejo de níquel **25** presentó actividad hacia la polimerización de etileno en presencia de MAO. Las reactividades en general son moderadas comparadas a aquellas reportadas en literatura para sistemas similares. Las propiedades de los polímeros siguen las tendencias esperadas en relación al entorno estérico del centro metálico, a mayor impedimento estérico en el centro metálico se obtienen polímeros de mayor peso molecular. El polietileno obtenido es de alto peso molecular, temperaturas de fusión de 135 °C, características para los polietilenos lineales

6.7 Referencias

-
- 1 Ahmed, T.; *et al.* "Biodegradation of plastics: current scenario and future prospects for environmental safety". *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 25 (2018) 7287-7298.
 - 2 Sauter, D.W.; Taofik, M.; Boisson, C. "Polyolefins, a success story". *Polymers*, 9 (2017) 185-197.
 - 3 Wang, Z.; Liu, Q.; Solan, G.A.; Sun, W.-H. "Recent advances in Ni-mediated ethylene chain growth: N-imine-donor ligand effects on catalytic activity, thermal stability and oligo/polymer structure". *Coord. Chem. Rev.*, 350 (2017) 68-83.
 - 4 a) Gladysz, J.A. "Frontiers in metal-catalyzed polymerization: designer metallocenes, designs on new monomers, demystifying MAO, metathesis dishabille". *Chem. Rev.*, 100 (2000) 1167-1682.
b) Kaminsky, W.; Funck, A.; Hahnsen, H. "New application for metallocene catalysts in olefin polymerization". *Dalton Trans.*, 41 (2009) 8803-8810.
 - 5 a) Takeuchi, D. "Recent progress in olefin polymerization catalyzed by transition metal complexes: new catalysts and new reactions". *Dalton Trans.*, 2 (2010) 311-328.
b) Gibson, V.C.; Spitzmesser, S.K. "Advances in non-metallocene olefin polymerization catalysis". *Chem. Rev.*, 103 (2003) 283-316.
 - 6 a) Ittel, S.D.; Johnson, L.K.; Brookhart, M. "Late-metal catalysts for ethylene homo- and copolymerization". *Chem. Rev.*, 100 (2000) 1169-1204.

-
- b) Mecking, S. "Cationic nickel and palladium complexes with bidentate ligands for the C-C linkage of olefins". *Coord. Chem. Rev.*, 203 (2000) 325–351.
- 7 Holland, P.L. "Electronic structure and reactivity of three-coordinate iron complexes". *Acc. Chem. Res.*, 41 (2008) 905-914.
- 8 Busico, V. "Metal-catalysed olefin polymerization into the new millennium: a perspective outlook". *Dalton Trans.*, 41 (2009) 8794–8802.
- 9 a) Johnson, L.K.; Killian, C.K.; Brookhart, M. "New Pd(II)- and Ni(II)-based catalysts for polymerization of ethylene and α -olefins". *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 6414–6415.
- b) U.S. patent 5,866,663, "Process of Polymerizing Olefins".
- 10 a) Rojas, R.; Galland, G.B.; Wu, G.; Bazan, G.C. " α -Iminocarboxamide nickel complexes: synthesis and uses in ethylene polymerization". *Organometallics*, 26 (2007) 5339–5345.
- b) Song, D.-P.; Wu, J.-Q.; Ye, W.-P.; Mu, H.-L.; Li, Y.-S. "Accessible, highly active single-component β -ketiminato neutral nickel (II) catalyst for ethylene polymerization". *Organometallics*, 29 (2010) 2306–2314.
- 11 Makio, H.; Kashiwa, N.; Fujita, T. "FI Catalysts: A new family of high performance catalyst for olefin polymerization". *Adv. Synth. Catal.*, 344 (2002) 477–493.
- 12 a) Byrne, C.M.; Allen, S.D.; Lobkovsky, E.B.; Coates, G.W. "Alternating copolymerization of limonene oxide and carbon dioxide". *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2004) 11404–11405.
- b) Shimokawa, C.; Teraoka, J.; Tachi, Y.; Itoh, S. "A functional model for pMMO (particulate methane monooxygenase): Hydroxylation of alkanes with H_2O_2 catalyzed by beta-diketiminato copper (II) complexes". *J. Inorg. Biochem.*, 100 (2006) 1118–1127.
- 13 a) Boardman, B.M.; Valderrama, J.M.; Muñoz, F.; Wu, G.; Bazan, G.C.; Rojas, R. "Remote activation of nickel complexes by coordination of $B(C_6F_5)_3$ to an exocyclic carbonitrile functionality". *Organometallics*, 27 (2008) 1671–1674.
- b) Azoulay, J.D.; Rojas, R.S.; Serrano, A.V.; Ohtaki, H.; Galland, G.B.; Bazan, G.C. "Nickel α -keto- β -diimine initiators for olefin polymerization". *Angew. Chem., Int. Ed.*, 48 (2009) 1089-1092.
- 14 Boere, R.T.; Klassen, V.; Wolmershauser, G. "Synthesis of some very bulky N,N'-disubstituted amidines and initial studies of their coordination chemistry". *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 0 (1998) 4147-4154.
- 15 Caris, R.; Peoples, B.C.; Valderrama, M.; Wu, G.; Rojas, R. "Mono and bimetallic nickel bromide complexes bearing azolate-imine ligands: synthesis, structural characterization and ethylene polymerization studies". *J. Organomet. Chem.*, 694 (2009) 1795-1801.
- 16 Valdebenito, C.; Garland, M.T.; Quijada, R.; Rojas, R. "Acetamidine complexes as catalysts for ethylene polymerization". *J. Organomet. Chem.*, 694 (2009) 717-725.
- 17 Camp, C.; Arnold, J. "On the non-innocence of "Nacnacs": ligand-based reativity in β -diketiminato supported coordination compounds". *Dalton Trans.*, 45 (2016) 14462-14498.

18 Op cit 9 a)

19 Szabo, M.J.; Galea, N.M.; Michalak, A.; Yang, S.-Y.; Groux, L.F.; Piers, W.E.; Ziegler, T. "Copolymerization of ethylene with polar monomers: chain propagation and side reactions. A DFT theoretical study using zwitterionic Ni(II) and Pd(II) catalysts". *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 14692-14703.

20 Peoples, B.C.; De la Vega, G.; Valdebenito, C.; Quijada, R.; Ibañez, A.; Valderrama, M.; Rojas, R. "Nickel pre-catalysts bearing [(N)-imidoylamidine] ligands; influence of the presence of pyridine and pentafluorophenyl groups in ligand backbone on the reactivity in ethylene polymerizations". *J. Organomet. Chem.*, 700 (2012) 147-153.

21 Ryken, S.A.; Schafer, L.L. "N,O-Chelating four-membered metallacyclic titanium (IV) complexes for atom-economic catalytic reactions". *Acc. Chem. Res.*, 48 (2015) 2576-2586.

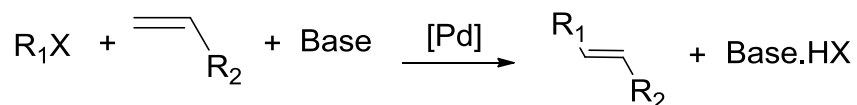
CAPÍTULO 7 : DERIVADOS DE AZOLES Y COMPLEJOS DE PALADIO (II) PARA ACOPLÉS C-C EN LA REACCIÓN DE MIZOROKI-HECK

7.1 Introducción

La reacción de Mizoroki-Heck es aquella en la que se forma un enlace C-C entre un halogenuro (de arilo normalmente, sustituido con bromo o yodo) y una olefina, en presencia de base.¹ Así, esta reacción se ha convertido en una herramienta básica en síntesis, facilitando la forma para ensamblar moléculas.² En cuanto a las condiciones, casi todos los tipos de solventes y medios han sido estudiados y no han sido del todo descartados, a menudo se han realizado pequeñas variaciones de la estructura del sustrato, la naturaleza de la base, los ligandos, temperatura, presión, etc., conduciendo a resultados diversos.³ Las tendencias en la reactividad y selectividad son irregulares y con frecuencia se rompen cuando nadie se lo espera, calificándose la química de las reacciones Mizoroki-Heck como un rompecabezas fascinante.⁴

La reacción presenta una de las maneras más simples para obtener olefinas diversamente sustituidas,⁵ colorantes para celdas solares,⁶ y también se ha utilizado en la síntesis de fármacos,⁷ incluidos los derivados del ácido α -aril-propiónico tales como el Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, Indoprofeno, entre otros, donde la ruta catalítica involucra dos pasos de síntesis, el primer paso es una reacción de Mizoroki-Heck, seguida de una carbonilación, lo cual presenta reacciones ambientalmente limpias.⁸

El uso de catalizadores de paladio en la reacción de Mizoroki-Heck, aprovecha la reactividad del paladio en sus ciclos catalíticos, esta reactividad proviene de la capacidad de las especies de Pd (0) para realizar reacciones de adición oxidativa con varios enlaces C-X y la adición de los productos intermedios R-Pd-X a enlaces insaturados.⁹ La reacción clásica consiste en la formación de enlaces entre dos centros de carbono sp^2 mediante una sustitución total de un enlace C-H de un alqueno por R_1 del sustrato R_1X en condiciones básicas, esquema 7.1.



Esquema 7.1. Reacción de Mizoroki-Heck (R_1 = arilo o vinilo; X = I o Br; R_2 = grupo atrayente de electrones).

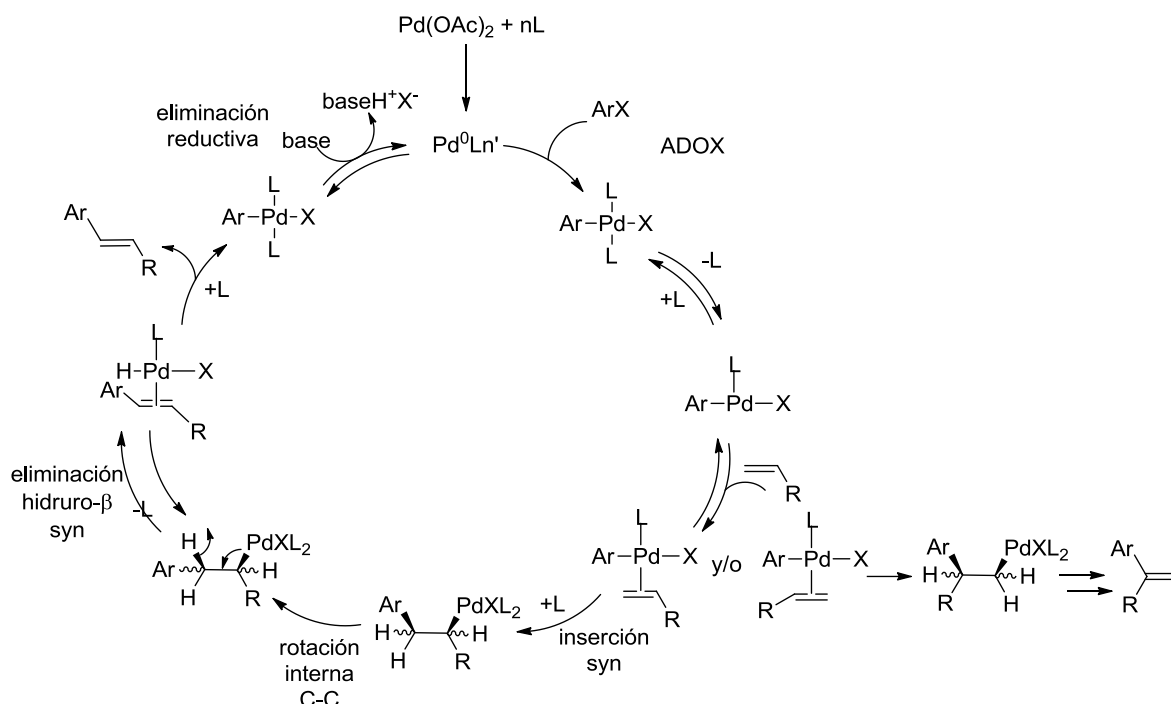
En los primeros reportes sobre la reacción de Mizoroki-Heck los catalizadores más utilizados eran los derivados de paladio, bien sean especies de paladio cero, tales como $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ y $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ o sales de Pd (II), tales como $[\text{PdCl}_2]$, $[\text{Pd}_2(\text{OAc})_3]$. Además se encontró fundamental para el avance de la reacción, la adición de bases débiles orgánicas o inorgánicas (tales como aminas terciarias, carbonatos, fosfatos

y acetatos de metales alcalinos), para neutralizar el ácido HX, formado durante la sustitución del halógeno del Ar-X por la olefina.¹⁰

Una de las desventajas de los anteriores sistemas catalíticos era la precipitación del paladio, factor que limitaba el tiempo de vida de la especie activa, debido a la formación de un sedimento metálico inactivo. Esta desventaja fue solucionada con la adición de fosfinas lábiles y hemilábiles, las cuales previenen la clusterización del metal, aumentando así la estabilidad del sistema, donde es muy importante controlar factores como la relación estequiométrica entre el ligando y el complejo metálico ya que la adición de un pequeño exceso del ligando fosfina inhibe la reacción y también controlar la temperatura de la reacción debido a que al efectuar las reacciones catalíticas a altas temperaturas se favorece la formación de óxidos de fosfinas, los cuales llevan a la formación del denominado “paladio negro”.¹¹

Ante las dificultades que pueden experimentar los complejos de paladio con ligandos fosfinas, han surgido los compuestos N-heterocíclicos como un buen reemplazo a los ligandos basados en fósforo, si bien, estos ligandos nitrogenados no poseen las excelentes características electrónicas que tienen las fosfinas, en cuanto a su capacidad para donar densidad electrónica y así favorecer las reacciones de adición oxidativa de los metales de transición, para formar el intermediario arilo-metal-haluro en las reacciones de Mizoroki-Heck, los compuestos nitrogenados se coordinan muy bien a paladio y puesto que no poseen orbitales $d\pi$ vacíos, sus enlaces se basan en una pura donación σ del nitrógeno, cuando el ligante nitrogenado es un compuesto amino, por lo tanto el enlace metal-nitrógeno posee un alto carácter iónico, así los compuestos nitrogenados son buenos donores de densidad electrónica y malos aceptores de electrones, pero, los compuestos N-heterocíclicos se comportan como donores σ y aceptores π , lo que favorece grandemente la adición oxidativa favoreciendo la conversión de los haluros de arilo o de la molécula de hidrógeno.¹² Además una ventaja de los compuestos nitrogenados es que son muy estables a altas temperaturas. Esto ha generado que complejos nitrogenados basados en imidazoles, piridinas o triazoles, sean observados con mucho interés para los químicos orgánicos debido a su baja toxicidad y alta estabilidad, comparada a los ligandos basados en fosfinas.¹³ Kawamura y colaboradores realizaron la síntesis y caracterización del complejo 2-fenilimidazol- PdCl_2 , para usarlo en la reacción Mizoroki-Heck entre 4-bromotolueno y *t*-butil acrilato en DMF a 120 °C; el catalizador presentó una alta actividad catalítica llegando a un 96% de conversión en 24 horas de reacción y además no se observó la presencia de paladio negro en el transcurso de la reacción.¹⁴

En 1974 Dieck y Heck propusieron un mecanismo para explicar la reacción catalizada por $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ y un ligando monofosfina, dicho mecanismo se presenta en el esquema 7.2.¹⁵



Esquema 7.2. Mecanismo propuesto por Heck cuando el precursor es $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ asociado a ligandos monofosfina L.

En el mecanismo se observa que después de la formación de $\text{Pd}(0)$ a partir del precursor $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ por un proceso de reducción no muy bien definido, los siguientes pasos del ciclo catalítico son:

i) La adición oxidativa del haluro de arilo al complejo de $\text{Pd}(0)$. Tal paso se soporta por datos previos a la investigación de Heck, donde en 1971 Fitton y Rick¹⁶ determinaron este tipo de reacciones con un orden de reactividad: $\text{ArI} > \text{ArBr} \gg \text{ArCl}$ y $p\text{-GEA-ArX} > p\text{-GED-ArX}$ (GEA = grupo electro atrayente, GED = grupo electro donante).

ii) La adición oxidativa da un haluro σ -aril-paladio(II). El *trans*- ArPdXL_2 , el cual se coordina primero al alqueno, después de la disociación de una fosfina, entonces experimenta una *inserción syn* del alqueno, llevando a un haluro σ -alquil-paladio(II). El paso en el que se disocia la fosfina se soporta en el hecho que la reacción del *trans*- $\text{PhPdBr}(\text{PPh}_3)_2$ con etileno se inhibe en exceso de fosfina. La reacción del ArPdXL_2 con un alquino, se conoce como carbopaladación (formación de un enlace Pd-C), este es el origen de la regioselectividad de la reacción de Mizoroki-Heck. De hecho, esquema 7.1, se pueden formar dos complejos isoméricos σ -alquil-paladio(II) a causa de la arilación α o β del alqueno, lo que genera un alqueno arilado ramificado o lineal, respectivamente.

iii) Una rotación interna en el enlace C-C del haluro σ -alquil-paladio(II) tiene un hidrógeno- β sp^3 enlazado en una posición *syn* respecto al átomo de paladio. La *eliminación de hidruro- β syn* da como resultados un haluro de hidruropaladio(II) enlazado al alqueno arilado. Esta reacción puede ser reversible (favorecida en las reacciones de Mizoroki-Heck sin fosfinas), como propuso Heck al explicar algunas isomerizaciones en los alquenos arilados finales por la re-adición del haluro de hidruropaladio (II) en el enlace C=C con una regioselectividad reversa.

iv) Después de la disociación del alquenoarilo, el haluro de hidruropaladio(II) experimenta una eliminación reductiva reversible para regenerar el complejo activo de Pd(0). La base cambia este equilibrio hacia el catalizador de Pd(0) atrapando el haluro de hidrógeno.

7.2 Planteamiento del problema

Las reacciones catalíticas en fase homogénea como las reacciones de acoplamiento C-C, tipo Mizoroki-Heck, requieren de catalizadores muy activos y selectivos ya que generalmente se presentan subproductos no deseados, los cuales aumentan los costos o pueden generar desechos tóxicos que deben ser posteriormente tratados. Además, las reacciones catalíticas como las reacciones de acoplamiento C-C, tipo Mizoroki-Heck, utilizan DMF como solvente, el cual es poco amigable con el medio ambiente.

Uno de los inconvenientes que presenta la reacción de acoplamiento C-C, tipo Mizoroki-Heck, es que por sus condiciones se requiere de catalizadores estables a altas temperaturas. Los catalizadores basados en fosfinas presentan buena selectividad, pero su actividad disminuye rápidamente debido a que los complejos fosfinados, sufren una lenta disociación de sus ligantes, con la formación de paladio metálico, dando origen a la formación de clúster de Paladio (0), generando con esto una disminución en la actividad del catalizador, además las fosfinas a altas temperaturas se oxidan, lo que conlleva a la pérdida de actividad del sistema catalítico. Por lo tanto, al trabajar con complejos de paladio con ligantes fosfinas, se necesitan un ambiente libre de oxígeno, solventes libres de agua y de otros factores que afecten la oxidación de las fosfinas e incrementan los costos de la reacción.

Por lo tanto, en éste caso, se plantea utilizar complejos de paladio unidos a derivados de azoles, y así utilizar los complejos formados en reacciones de acoplamiento C-C, tipo Mizoroki-Heck, puesto que es bien sabido, que los compuestos nitrogenados poseen la capacidad de coordinarse fuertemente a metales de transición y además son muy estables a la oxidación, lo que permitiría utilizar los complejos de paladio con los ligantes azoles, en las reacciones tipo Mizoroki-Heck a altas temperaturas y además como los ligantes N-heterocíclicos son estables a la oxidación, se podría utilizar el agua como solvente o como uno de los disolventes que disminuya la utilización de DMF, disminuyendo de esta manera los efectos contaminantes del DMF, además, no se necesitaría de una atmósfera inerte, ni sería necesario secar los solventes antes de realizar las reacciones.

7.3 Objetivos

7.3.1 Objetivo General

Sintetizar ligandos de tipo azoles del tipo NN y hacerlos reaccionar con sales de Pd(II), caracterizar los productos obtenidos y evaluar la actividad catalítica de los nuevos complejos en la reacción Mizoroki-Heck.

7.3.2. Objetivos Específicos

7.3.2.1. Sintetizar y caracterizar espectroscópicamente los ligandos derivados de azoles 1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metanona)benceno y 1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metil)benceno.

7.3.2.2. Sintetizar y caracterizar espectroscópicamente los complejos de paladio (II) con ligandos derivados de azoles.

7.3.2.3. Estudiar la actividad catalítica en la reacción de Mizoroki-Heck de los complejos de paladio obtenidos sobre los sustratos yodobenceno y estireno.

7.3.2.4. Estudiar la actividad biológica de los ligandos y complejos obtenidos sobre el hongo *Aspergillus niger* utilizando el método de microdilución.

7.4 Sección Experimental

7.4.1 Metodología Sintética

7.4.1.1. 1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metanona)benceno, **34**.

Una mezcla de tolueno 5 mL, **32** (586.8 mg; 4.9 mmol) y trietilamina (1.5 ml) se calentó a 130 °C durante 30 minutos, posteriormente se le agregó una disolución de dicloruro de isoftaloilo, **33**, (500 mg; 2.5 mmol) en tolueno (10 ml), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72h con agitación constante, bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Posterior al tiempo de reacción se secó al vacío para retirar el solvente; el sólido obtenido fue disuelto en cloroformo y a este se le hizo una extracción con solución acuosa de NaCl saturada (3 x 15 ml). La fase orgánica fue separada y secada con MgSO₄ anhidro. Se agregó éter etílico para precipitar el ligando de la solución de CHCl₃, obteniéndose 381.2 mg de un sólido color blanco (Rendimiento: 41.78%). El ligando **34** fue soluble en solventes polares. FT-IR (KBr, cm⁻¹): ν CH-Ph 3082.25, ν CO 1695.43, ν C=C-C 1487.12, ν C-N 1450.47, ν benzotriazol 1039.63, ν benzotriazol 869.89; RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, ppm): 8.46 (d, 2H, J=8.2Hz) H10, 8.21 (d, 2H, J=8.2Hz) H7, 7.86 (t, 1H, J=7.9Hz) H1, 7.61 (t, 2H, J=7.8Hz) H9, 7.78 (t, 2H, J=7.7Hz) H8, 8.59 (d, 2H, J=8.2Hz) H3, 9.10 (s, 1H) H2. RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃, ppm): 165.56 C5, 145.85 C11, 132.22 C4, 132.05 C6, 135.02 C2, 136.25 C3, 130.75 C7, 128.76 C8, 126.67 C9, 120.38 C10, 114.85 C1; EI MS (m/z): 368 M⁺, 222 [M-146].

7.4.1.2. Síntesis del ligando 1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metil)benceno **36**.

Una mezcla de benzotriazol, **32**, (676.6 mg; 5.7 mmol) disuelto en 5 mL de tolueno y trietilamina (1.5 ml; 1.09 mol) se calentó a 130 °C durante 30 minutos con agitación constante, a esta mezcla se añadió una disolución de 1,3-(bisclorometil)benceno, **35**, (500 mg; 2.4 mmol) en tolueno (10 ml), llevándose a reflujo durante 72h con agitación constante, usando bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Posterior al tiempo de reacción se realizó secado al vacío para retirar el solvente; el sólido obtenido fue disuelto en cloroformo y a este se le hizo una extracción con solución acuosa de NaCl saturada (3 x 15 ml). La fase orgánica fue separada y secada con MgSO₄ anhidro. Se agregó éter etílico para precipitar el ligando, obteniéndose 518.8 mg de un sólido color blanco (Rendimiento: 53.08%). Este ligando **36** presentó buena solubilidad en los solventes orgánicos comunes. FT-IR (KBr, cm⁻¹): ν CH-Ph 3057.17, ν_{as} -CH₂ 2980.02, ν C=C-C 1492.90, ν C-N 1452.40, ν benzotriazol 1078.21, ν benzotriazol 902.69; RMN ¹H (400MHz, CD₃COCD₃, ppm): 8.03 (d, 2H) H10, 7.62 (d, 2H) H7, 7.40 (s.a, 1H) H1, 7.43 (d.a, 2H) H9, 7.47 (d.a, 2H) H8, 7.37 (d, 2H) H3, 7.33 (s, 1H) H2, 5.98 (s, 4H) H5. RMN ¹³C (100MHz, CD₃COCD₃, ppm): 51.16 C5, 146.14 C11, 136.75 C4, 132.90 C6, 129.44 C2, 127.23 C3, 119.47 C7, 123.74 C8, 127.60 C9, 110.19 C10, 126.32 C1; EI MS (m/z): 340 M⁺, 207 [M-132].

7.4.2. Síntesis de los complejos metálicos

Previo al montaje para las reacciones de coordinación metal – ligando, se preparó el precursor bisacetónitrildicloropaladio(II) utilizado en la síntesis de los complejos **37** y **38**. Partiendo de 500mg (2.8 mmol) de cloruro de paladio (II) anhidro se agregaron 15 ml de acetonitrilo seco, la mezcla se calentó a reflujo por 5 horas en atmósfera inerte de nitrógeno, obteniéndose 468.1mg (1.8 mmol) del precursor de paladio, [PdCl₂(CH₃CN)₂].

7.4.2.1. Síntesis de [Pd(NN-(1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metanona)benceno))Cl₂] **37**

Se agregaron 100 mg (0.27 mmol) de **34** en 10 ml de THF calentando a 50 °C hasta completa disolución, a la solución de ligando se añadió una cantidad equimolar de [PdCl₂(CH₃CN)₂] (70 mg; 0.27 mmol), la reacción se mantuvo a reflujo durante 16 horas con agitación constante, al término de la reacción se filtró y lavó en caliente con CH₂Cl₂, acetona y éter etílico. Se obtuvo 55.5 mg de sólido color pardo, que fue secado 60°C y almacenado al vacío (Rendimiento: 36.32%). FT-IR (KBr, cm⁻¹): ν CO 1621.22, ν C=C-C 1489.42, ν C-N 1447.26, ν benzotriazol 1025.84, ν benzotriazol 854.83; RMN ¹H (400MHz, DMSO d₆, ppm): 8.38 (d, 2H, J=8.2Hz) H10, 8.33 (d, 2H, J=8.2Hz) H7, 7.95 (t, 1H, J=7.9Hz) H1, 7.71 (t, 2H, J=7.8Hz) H9, 7.89 (t, 2H, J=7.7Hz) H8, 8.50 (d, 2H, J=8.2Hz) H3, 8.82 (s, 1H) H2. RMN ¹³C (100MHz, DMSO d₆, ppm): 166.23 C5, 145.77 C11, 132.38 C4, 132.19 C6, 134.18 C2, 136.36 C3, 131.44 C7, 127.34 C8, 124.89 C9, 120.63 C10, 115.01 C1.

7.4.2.2. Síntesis de [Pd(NN-(1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metil)benceno))Cl₂] 38

A una solución de **36** (100 mg; 0.29 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregaron 75.2 mg (0.29 mmol) de [PdCl₂(CH₃CN)₂], la reacción se llevó a reflujo durante 15 horas con agitación constante, posterior al tiempo de reacción se filtró el sólido obtenido y se lavó con CH₂Cl₂, acetona y éter etílico, los 127.6 mg del sólido resultante de color amarillo ocre fueron secados a 60°C y almacenados al vacío (Rendimiento: 85%). FT-IR (KBr, cm⁻¹): ν CH-Ph 3062.96, ν_{as} -CH₂ 2960.73, ν C=C-C 1492.90, ν C-N 1454.33, ν benzotriazol 1001.06, ν benzotriazol 950.91; RMN ¹H (400MHz, DMSO d₆ ppm): 8.05 (d, 2H) H10, 7.74 (d, 2H) H7, 7.40 (t, 3H) H1, 7.48 (t, 2H) H9, 7.40 (t, 3H) H8, 7.27 (d, 2H) H3, 7.32 (s, 1H) H2, 5.48 (s, 4H) H5. RMN ¹³C (100MHz, DMSO d₆, ppm): 51.23 C5, 145.76 C11, 136.95 C4, 133.08 C6, 129.86 C2, 127.93 C3, 119.69 C7, 124.50 C8, 128.04 C9, 111.05 C10, 127.72 C1

*7.4.3. Ensayos catalíticos de los compuestos **37** y **38** en la reacción de Mizoroki-Heck.*

La reacción fue llevada a cabo utilizando un balón de dos bocas como recipiente de reacción, dentro del cual se adicionó una solución del catalizador de paladio en DMF (**37**: 0.8ml de 0.2024 mg/mL; **38**: 0.7ml de 0.2126 mg/mL), trietilamina (0.1 mL; 0.72 mmol), 0.1 mL (0.89 mmol) de yodobenceno, y 8 mL de DMF como solvente, a una temperatura de 140 °C con agitación vigorosa durante 30 minutos, posteriormente se agregaron 0.15 mL (1.3 mmol) de estireno manteniendo la temperatura y la agitación.

El seguimiento de la reacción se hizo por cromatografía de gases, tomando muestras cada hora, durante 12 horas, se tomaron además muestras de las horas 23 y 24 de reacción, agregando 0.1 mL de N(Et)₃ después de cada toma de muestra. Las condiciones del cromatógrafo de gases se encuentran en el anexo 5. Los productos obtenidos de la reacción fueron separados y caracterizados por cromatografía de gases acoplada a masas.

*7.4.4. Estudio in vitro de la actividad biológica de los ligandos **34** y **36** y los complejos **37** y **38** frente al hongo *Aspergillus niger**

Para la evaluación de la actividad antifúngica se utilizó el método de microdilución en caldo, método estandarizado y recomendado por la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos.¹⁷

El procedimiento se hizo de acuerdo a las recomendaciones de la CLSI M38-A. La cepa empleada fue suministrada por el laboratorio de docencia del Departamento de Biología de la Universidad del Valle. El grupo de microbiología de la Universidad del Valle a cargo de la Dra. Sci. Neyla Benítez realizó los ensayos biológicos.

Para el crecimiento del hongo se usó el método de microdilución en caldo, utilizando caldo Mueller Hinton (MH), además se usó el método de difusión en agar de papa y

dextrosa (PDA, por sus siglas en inglés potato dextrose agar), los medios de cultivo fueron incubados a 35 °C durante 5 días. Para aumentar la concentración de conidias, se tomaron conidias de un cultivo joven de *A. Niger* (5 días) y se suspendieron en 1 mL de solución salina, se agitó fuertemente, a partir de este inóculo inicial, se preparó una dilución 10-1 en un tubo eppendorf con solución salina, se rotuló y este fue el inóculo que se utilizó para el ensayo de prueba. Se verificó el número de conidias por el método de recuento estándar en placa en agar PDA, obteniéndose un valor de 1.15×10^5 esporas/mL.

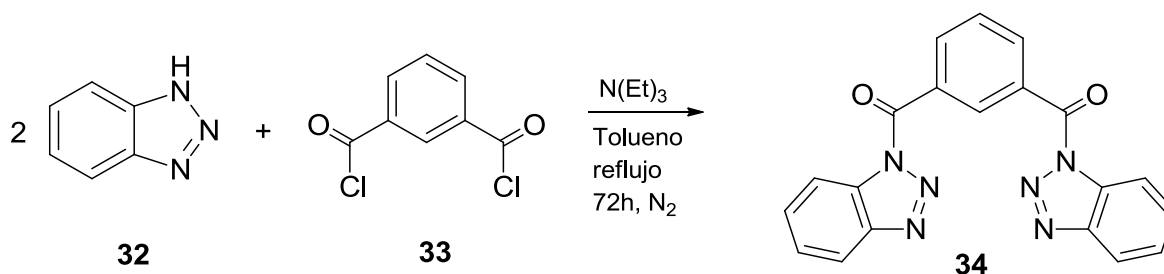
Posteriormente, se procedió a realizar los ensayos por los dos métodos mencionados, teniendo en cuenta el protocolo recomendado por la CLSI, en ambos casos se utilizó el medio de cultivo Mueller Hinton. Se prepararon las diluciones de 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625, 0.03125 µg/mL para cada uno de los compuestos a ensayar, como control positivo se utilizó el ketoconazol a una concentración de 16 µg/mL; y como control negativo el inóculo del hongo *A. Niger*, sin ninguna sustancia de prueba. Las placas de microdilución fueron incubadas a 35°C por cinco días, tiempo después del cual se leyeron los resultados. Se observó que con ambos métodos se obtuvo el mismo resultado. Finalmente, se escogió el método de microdilución en caldo ya que ofrece mayores facilidades de operación durante el montaje de los ensayos. Adicionalmente, se hicieron pruebas para verificar si hubo o no inhibición en el crecimiento de *A. Niger* en placas de Agar PDA.

7.5 Análisis de los resultados

7.5.1. Síntesis y caracterización de ligandos benzotriazólicos NN

7.5.1.1. Compuesto 1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metanona)benceno **34**

La síntesis de **34** se hizo por reacción directa de **32**, **33** y N(Et)₃ en tolueno durante 72 horas, esquema 7.3.



Esquema 7.3. Ruta de síntesis de **34**.

El ligando **34** se obtiene como un precipitado blanco, estable al aire, con un rendimiento de 41.78% y punto de descomposición de 184 °C. El ligando fue caracterizado por FT-IR, espectrometría de masas, RMN mono y bidimensional (¹H, ¹³C, en CDCl₃), las asignaciones se corroboraron con ayuda de estudios

bidimensionales. El espectro de masas obtenido por impacto electrónico, permitió observar el ion molecular esperado $m/z = 368$ $[M]^+$, figura 7.1.

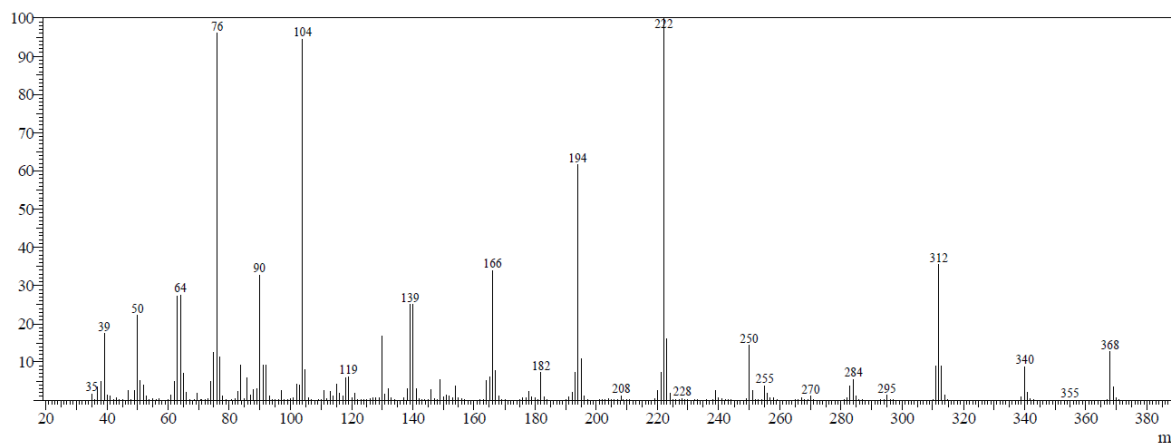


Figura 7.1. Espectro de masas para el ligando **34**.

El espectro de masas de **34** muestra un patrón de fragmentaciones que permite observar el rompimiento del entre el anillo central y el grupo benzotriazol, con el que se libera un primer grupo del benzotriazol, esto se soporta con el pico 222 m/z y el benzotriazol libre a 118 m/z . también se observa que es muy probable que el anillo de benzotriazol en sí mismo presenta diversos rompimientos, para dar más claridad a esto, en la figura 7.2, se presentan las posibles fragmentaciones de este ligando.

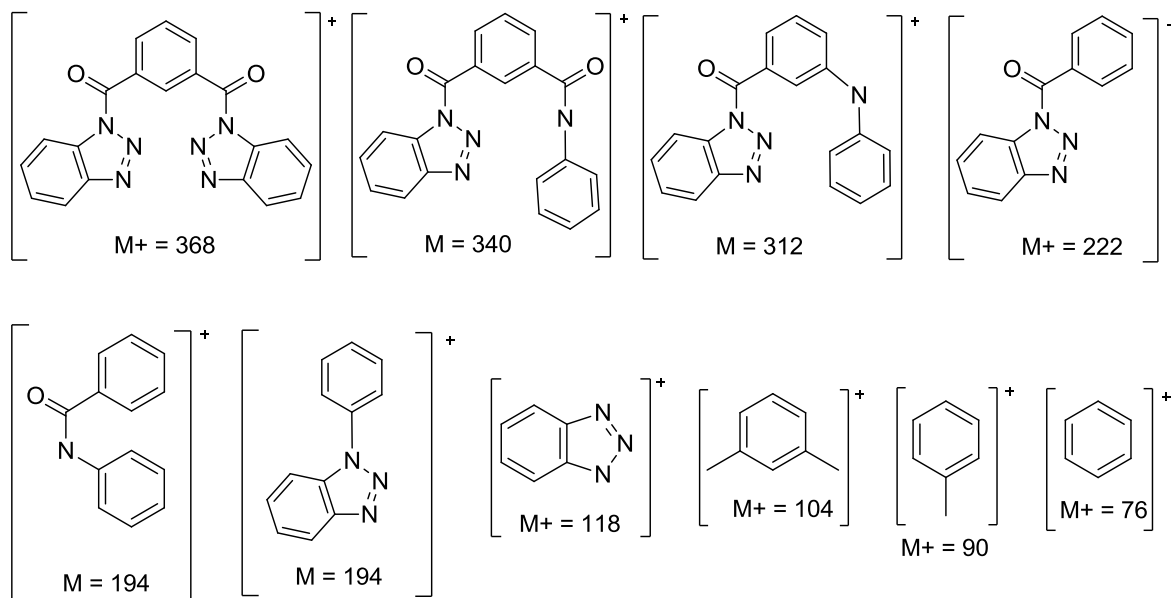


Figura 7.2. Posible descomposición de **34** tras bombardeo con electrones.

El análisis del espectro infrarrojo del compuesto **34** (anexo 6) muestra que la banda característica N-H a 3400 cm^{-1} del benzotriazol está ausente, se observa en 1695.43

cm⁻¹ la banda característica de los grupos carbonilos, en 1450.47 cm⁻¹ se observa la banda de tensión del enlace N-C relacionada con el enlace entre las moléculas de benzotriazol y el anillo central de isoftaloilo. Las asignaciones para las bandas características del compuesto **34**, se presentan en la tabla 7.1.

Tabla 7.1. Asignaciones de las bandas infrarrojas características para **34**.

Banda (cm ⁻¹)	Asignación
3082.25	Estiramientos asimétricos C-H de los anillos aromáticos
1695.43	Estiramiento de los grupos carbonilos
1487.12	Estiramiento C=C-C de los anillos aromáticos
1450.47	Estiramientos simétricos del enlace C-N
1209.37	Flexión en el plano de enlaces C-H
1039.63	Característica de benzotriazoles Estiramiento simétrico N-N

El espectro de RMN ¹H para el ligando **34** con las señales asignadas a cada hidrógeno y la numeración de la molécula se encuentra en la figura 7.3. Los tripletes a 7.61 ppm (H-9, 2H) y 7.78 ppm (H-8, 2H) con constantes de acoplamiento J= 7.8 Hz y J=7.7 Hz respectivamente, los dobletes a 8.21 ppm (H-7, J= 8.2 Hz) y 8.46 ppm (H-10, J= 8.2 Hz) corresponden a los hidrógenos de los anillos benzotriazólicos. La señal a 7.86 ppm perteneciente a H-1 que integra para 1H, muestra un triplete característico para el hidrógeno de esta naturaleza, con una constante de acoplamiento de J= 7.9 Hz, el doblete a 8.59 ppm, integra para 2H, corresponde a H3 y su constante de acoplamiento es J= 8.2 Hz, a 9.1 ppm se encuentra el singulete perteneciente a H-2, señal que integra para 1H. Se advierte que la presencia o ausencia de este hidrógeno en los espectros de los complejos metálicos es importante pues permite corroborar si hubo o no, formación de enlace metal-carbono. Todos los datos obtenidos fueron corroborados con análisis los espectros bidimensionales y son consistentes con la formulación propuesta (COSY, anexo 7).

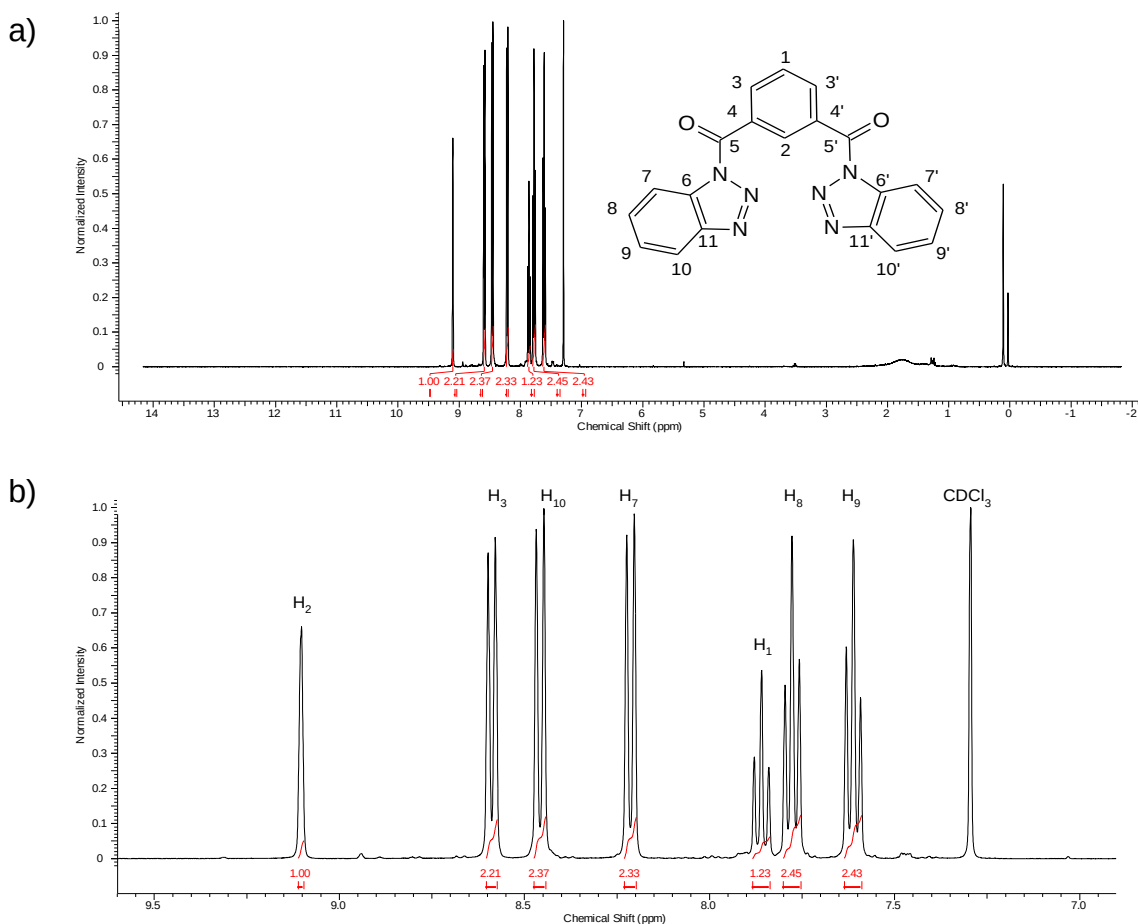


Figura 7.3. Espectro RMN ^1H en CDCl_3 para **34**, a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada.

En la figura 7.4 se observa el espectro RMN ^{13}C para **34**, indicando la asignación de cada señal a los carbonos correspondientes. La señal a 165.56 ppm perteneciente a C5 corresponde a los carbonos cuaternarios de los carbonilos conectores. Las señales a 145.85, 132.22 y 132.05 ppm son asignadas a los carbonos cuaternarios C11, C4 y C6 respectivamente. La señal a 135.02 ppm correspondiente a C2 (CH) es una asignación importante pues permitirá saber si hay o no enlace M-C al reaccionar con un centro metálico. Las asignaciones fueron corroboradas con análisis bidimensionales (DEPT y HMBC, anexos 8 y 9 respectivamente) y son acordes con la propuesta formulada.

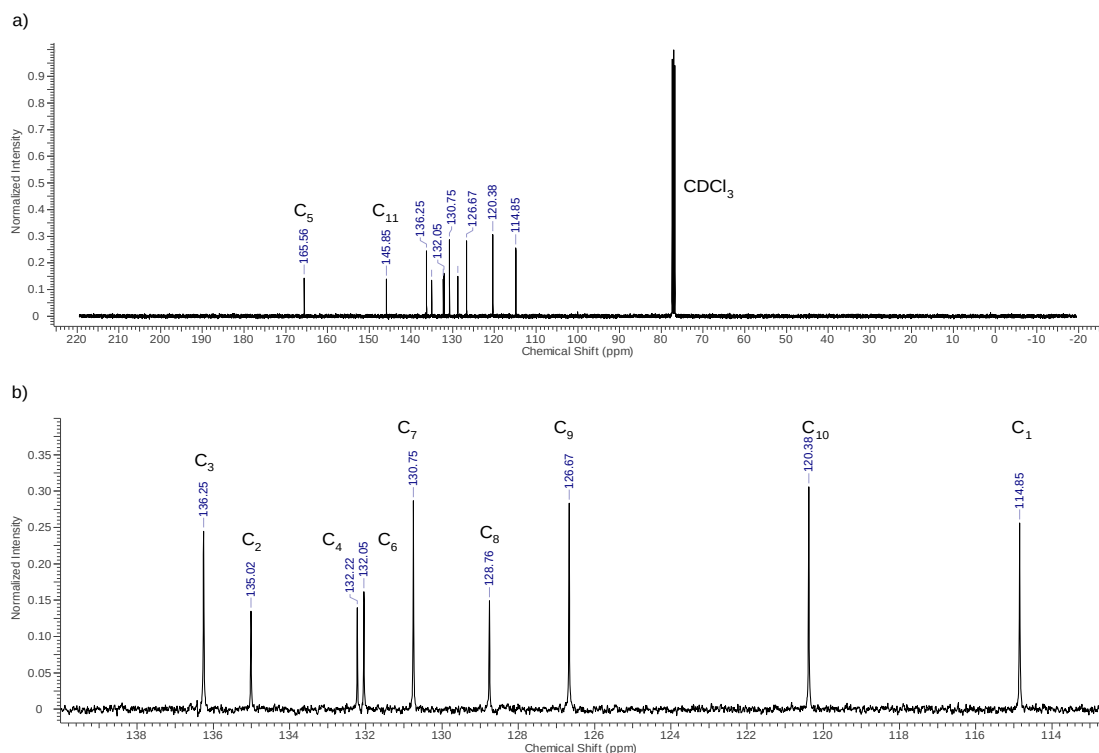
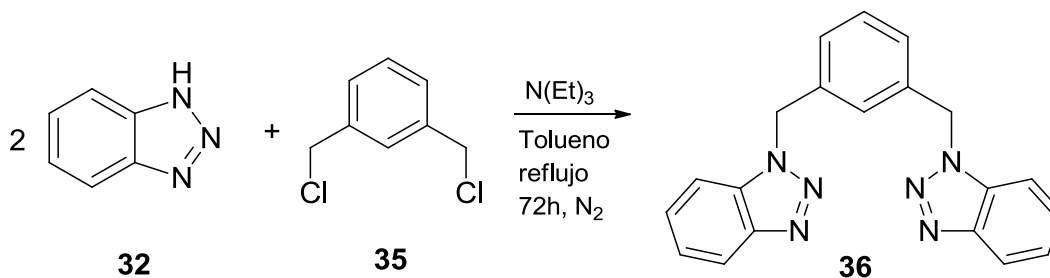


Figura 7.4. Espectro RMN ^{13}C para **34** (tomado en CDCl_3), a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada.

7.5.1.2. Compuesto 1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metil)benceno **36**

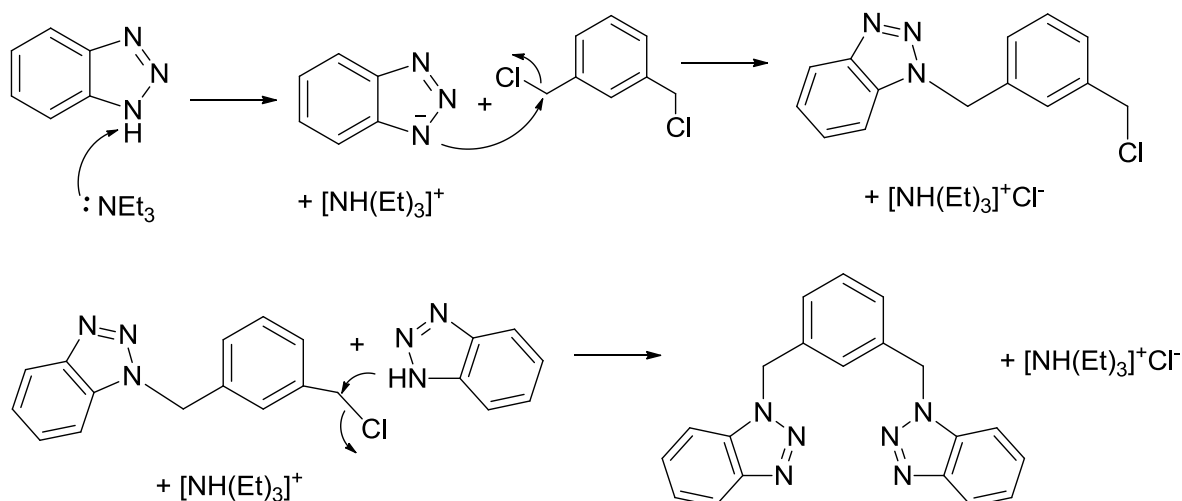
Este ligando se prepara por la reacción directa del derivado de azol **32** y el cloruro de xileno **35**, en tolueno con presencia de la base $\text{N}(\text{Et})_3$ por un periodo de 72 horas, esquema 7.4. El producto precipita como un sólido blanco, estable al aire, con un rendimiento de 53.08% y punto de fusión a 138 °C.



Esquema 7.4. Síntesis del Ligando **36**.

Al ser esta una reacción de sustitución nucleofílica, se propone mecanismo, esquema 7.5, en donde la trietilamina sustrae el hidrógeno 1H del benzotriazol, dando lugar a un complejo aniónico, un ataque nucleofílico por parte de este complejo sobre el carbono halogenado del cloruro **35** provoca la sustitución del

átomo de cloro por el grupo benzotriazólico, el segundo átomo de cloro en el nuevo fragmento heterocíclico es sustituido por la segunda molécula de benzotriazol, obteniéndose el ligando **36**.



Esquema 7.5. Mecanismo propuesto para la síntesis del ligando **36**.

La caracterización del ligando **36** se hizo por espectrometría de masas y por espectroscopia de FT-IR y RMN mono y bidimensional. El espectro de masas, figura 7.5, obtenido por la técnica de impacto electrónico permitió observar el ion molecular esperado $m/z = 340$ $[M]^+$.

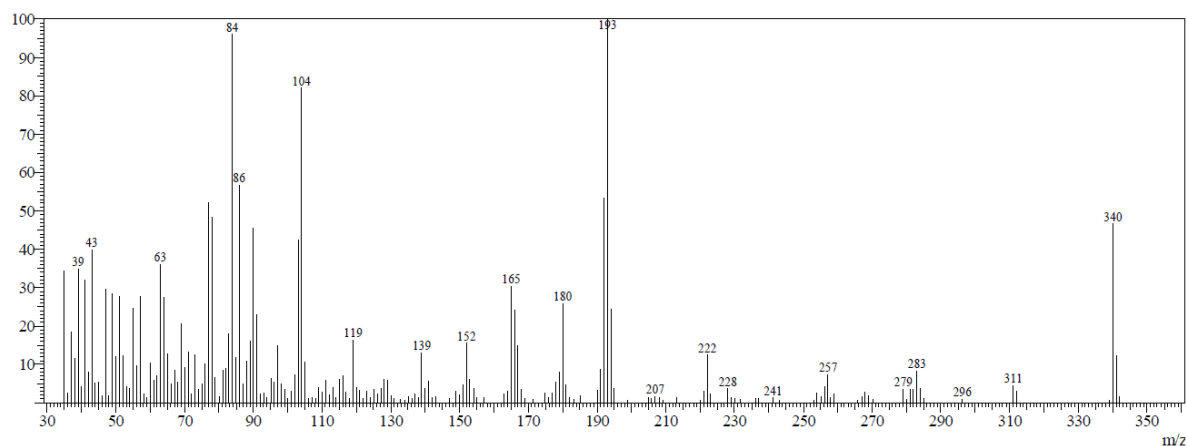


Figura 7.5. Espectro de masas para el ligando **36**.

La ruta de fragmentación del ligando **36**, es muy similar a la observada para el ligando **34**, es decir, se pierde el grupo benzotriazol, como se observa en el pico 207 m/z y el benzotriazol libre a 118 m/z .

La espectroscopia infrarroja muestra claramente el enlace entre el carbono metilénico del precursor **35** y el nitrógeno del anillo benzotriazólico, la banda

característica N-H a 3400 cm^{-1} del benzotriazol está ausente lo cual también es un indicativo de la reacción, a 1452.40 cm^{-1} se observa una banda indicando tensión del enlace N-C originado, además se observa en el FT-IR que siguen estando presentes las otras bandas características de cada grupo funcional, se presentan en la tabla 7.2 y el espectro de FT-IR se puede observar en el anexo 10.

Tabla 7.2. Asignaciones de las bandas infrarrojas características para **36**.

Banda (cm^{-1})	Asignación
3057.17	Estiramientos asimétricos C-H de los anillos aromáticos
2980.02	Estiramientos asimétricos de los grupos metilenos
1492.90	Estiramiento C=C-C de los anillos aromáticos
1452.40	Estiramientos simétricos del enlace C-N
1226.73	Flexión en el plano de enlaces C-H
1078.21	Característica de benzotriazoles Estiramiento simétrico N-N

En la figura 7.6 se observa la numeración para **36**, el espectro de RMN ^1H para este compuesto se presenta en el anexo 11. Se observan los cuatro protones del benceno como singulete H-2, doblete H-3 y singulete ancho H1 a 7.37, 7.33 y 7.40 ppm respectivamente, estas señales son confirmadas por el valor de sus integrales y la información arrojada por los análisis bidimensionales, los cuales se pueden observar en los anexos 12-15 para COSY, DEPT, HMBC y HSQC respectivamente. Los protones H3 del benceno mostraron constantes de acoplamiento de 5.46 Hz. El singulete a 5.98 ppm que integra para 4H es asignado a los grupos conectores CH_2 entre el anillo central y los benzotriazoles, existe un desplazamiento importante de esta señal puesto que los metilenos en el reactivo de partida **35** aparecían a 4.63 ppm, lo cual es un fuerte indicio del cambio en el ambiente químico entorno al anillo bencénico, además, el espectro DEPT corrobora esta señal. El espectro COSY permitió confirmar las asignaciones para cada H con base en las interacciones esperadas, las señales a 7.62, 8.03, 7.43 y 7.47 corresponden a los hidrógenos H-7, H-10, H-8 y H-9 de los benzotriazoles respectivamente. Todos los datos obtenidos son consistentes con la formulación propuesta.

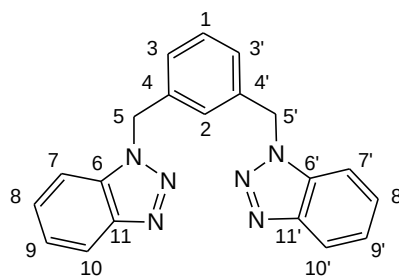


Figura 7.6. Estructura propuesta para el compuesto **36**.

En el anexo 16 se presenta el espectro RMN ^{13}C del ligando **36**. La señal a 51.16 ppm se asigna a los metilenos, para los carbonos cuaternarios C6, C4 y C11 se

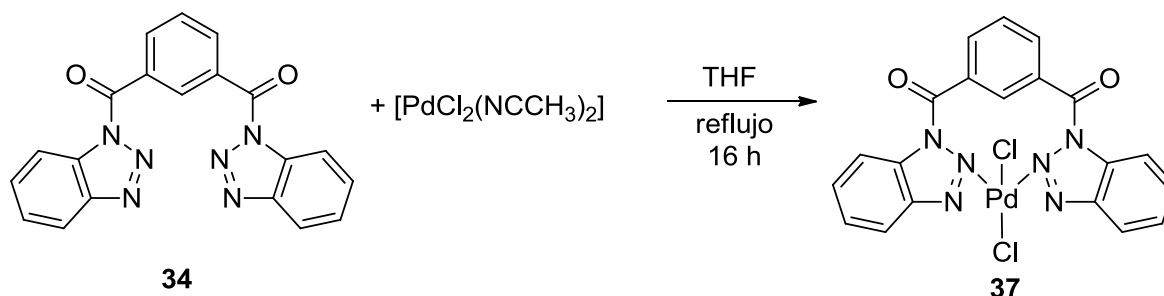
establecen las señales a 132.90 ppm, 136.75 y 146.14 ppm respectivamente. La señal a 129.44 ppm corresponde a C2, es una asignación importante pues en el momento de hacer la reacción con el metal, esta permitirá saber si hay o no enlace M-C, desapareciendo o no la señal en el DEPT del compuesto de coordinación, esto a su vez indicará si la coordinación del ligando al metal es del tipo NCN (pincer) o NN (ligando bidentado).

7.5.2. Síntesis y caracterización de los complejos metálicos

Los ligandos pincer pueden coordinarse a un centro metálico de forma tridentada y generar complejos muy estables con altos rendimientos. Protocolos descritos en la literatura han demostrado que es posible sintetizar complejos ciclometalados de paladio (II) y níquel (II) utilizando los mismos ligandos, sin embargo, se ha evidenciado que por las mismas rutas sintéticas es posible obtener complejos con los ligandos actuando con un metal de forma pincer y con el otro como quelatos.¹⁸ A continuación se discute la síntesis y caracterización de los complejos sintetizados.

7.5.2.1. [Pd(NN-(1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metanona)benzeno)Cl₂] **37**

En esta síntesis se hizo reaccionar el ligando **34** con [PdCl₂(CH₃CN)₂] en THF a reflujo durante 16h, esquema 7.6. Posterior al proceso de filtrado, lavado y secado se obtuvo un sólido de color pardo, estable al aire, con un rendimiento del 36.33 %. El complejo obtenido fue caracterizado por FT-IR y RMN (¹H-¹³C), las asignaciones se corroboran con estudios bidimensionales.



Esquema 7.6. Síntesis del complejo **37**.

Del espectro de FT-IR tomado en KBr, anexo 17, cuyas bandas aparecen tabuladas en la tabla 7.3, puede observarse que las bandas del complejo presentan un leve corrimiento respecto al ligando libre, estos desplazamientos son evidencia de la coordinación del ligando al centro metálico.

Tabla 7.3. Bandas típicas de **34** y su presencia en **37**, en cm⁻¹.

Asignación	34	37
v(C-H)ar	3082.25	-
v(C=O)	1695.43	1621.22
v(C=C-C)ar	1487.12	1489.42

v(C-N)	1450.47	1447.26
δ (C-H)	1209.37	1213.37
v(N-N)bta	1039.63	1025.84

El carácter higroscópico del compuesto se evidencia en el espectro FT-IR, para el complejo **37** aparece una banda muy intensa y ancha que se extiende desde 3700 hasta 2400 cm^{-1} , hecho que impide la identificación de la banda correspondiente a $\nu(\text{C-H})$ de los anillos aromáticos, sin embargo, puede observarse la banda a 1213.37 cm^{-1} que corresponde a la flexión del anillo aromático, también se observa como sigue apareciendo la banda relacionada con la presencia del enlace C-N, por lo que se observa que el ligando sigue teniendo al benzotriazol (bta) en su estructura. En general la coordinación del centro metálico lleva a una disminución en la energía de las vibraciones, esto sirve como indicio para saber que el paladio estabiliza la molécula del ligando.

En la figura 7.7 se presenta el espectro de RMN ^1H y la numeración para **37**. En este espectro se observa un desplazamiento de las señales, respecto al ligando libre, ocasionado por la coordinación al centro metálico de paladio, obviamente teniendo muy claro que hubo un cambio en el solvente de trabajo, para el ligando libre fue cloroformo y en este caso se trata de dimetilsulfóxido, sin embargo, como consta en la literatura, la diferencia de desplazamientos químicos generados por el cambio entre estos solventes es lo suficientemente baja como para evitar que se pueda hacer la comparación entre ambos espectros, incluso se ha propuesto que la concentración afecta incluso más los desplazamientos químicos que los solventes de trabajo.¹⁹ La señal del protón característico para identificar el tipo de coordinación, H2, se aparece a 8.82 ppm como un singulete que integra para 1H, este es un indicio de que la coordinación fue del tipo NN y no NCN, por lo tanto no se trata de un ligando que se comporte como un pincer. Las demás señales se han desplazado ligeramente hacia campo más bajo a las del ligando libre como consecuencia de la coordinación del centro metálico.

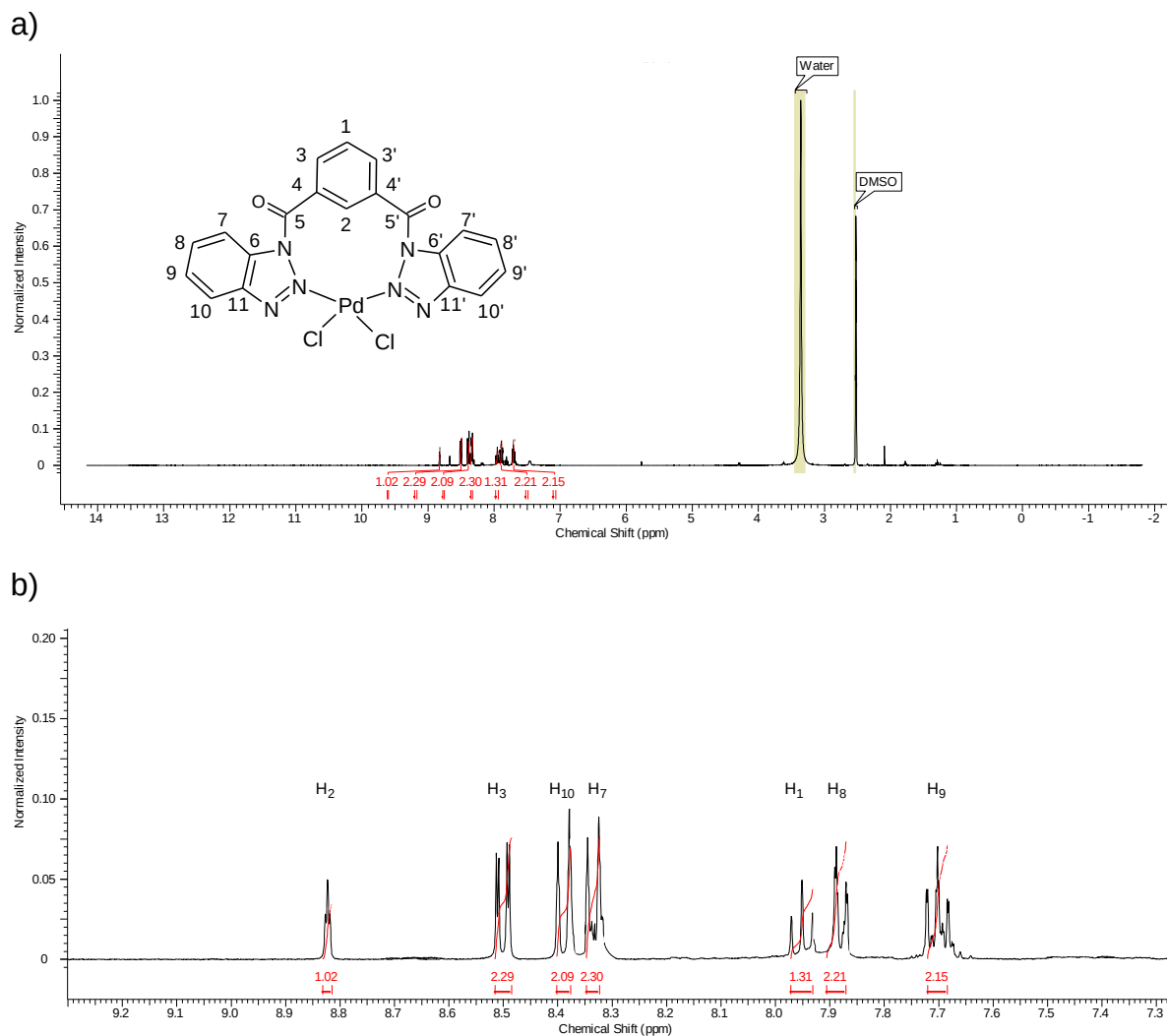


Figura 7.7. Espectro RMN ^1H (obtenido en $\text{DMSO } d_6$) para **37**, a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada.

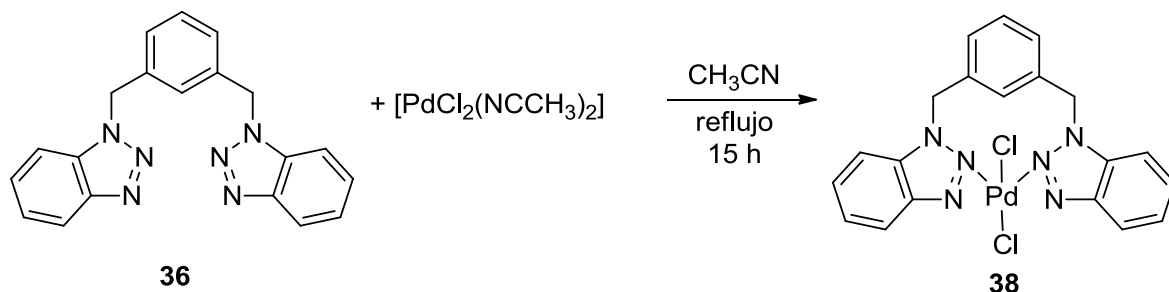
En el espectro RMN ^{13}C para **37**, se observa un leve desplazamiento en las señales respecto a **34**, sin embargo, nada que indique un cambio drástico en el ambiente de los núcleos de carbono, las señales que aparecen en el espectro corresponden de la siguiente manera: 166.23 ppm (C, C5), 145.77 ppm (C, C11), 132.19 ppm (CH, C3), 134.18 ppm (CH, C2), 132.38 ppm (C, C4), 132.19 ppm (C, C6), 131.44 ppm (CH, C7), 127.34 ppm (CH, C8), 124.89 ppm (CH, C9), 120.63 ppm (CH, C10), 115.01 (CH, C1). Estas asignaciones fueron realizadas con apoyo del espectro DEPT 135, el cual mostró la señal correspondiente a C2, visible mostrando que no hubo la coordinación M-C y por lo tanto el ligando no es de tipo pincer.

Los espectros de resonancia magnética nuclear mostraron una disminución en la intensidad de las señales como una consecuencia del cambio en el ambiente

químico de la molécula del complejo, el centro metálico afecta el efecto de resonancia de los núcleos orgánicos.

7.5.2.2. [Pd(NN-(1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metil)benceno))Cl₂] 38

En la síntesis de este compuesto se hizo reaccionar el ligando **36** con [PdCl₂(CH₃CN)₂] en acetonitrilo a reflujo constante durante 15h, esquema 7.7. Posterior al proceso de filtrado, lavado y secado se obtuvo un sólido de color amarillo-café, estable al aire, con un rendimiento del 85%.



Esquema 7.7. Síntesis de 38.

El compuesto obtenido fue caracterizado mediante técnicas FT-IR y RMN (¹H-¹³C) corroborando las asignaciones con la ayuda de estudios bidimensionales.

El espectro de FT-IR para el complejo **38**, tomado en KBr se presenta en el anexo 18. El paralelo entre los espectros del ligando y el complejo, se presenta en la tabla 7.4.

Tabla 7.4. Asignación de las bandas de FT-IR de los compuestos **36** y **38**.

Asignación	36	38
νCH Ph	3057.17	3062.96
ν _{as} CH ₂	2980.02	2960.73
νC=C-C	1492.90	1492.90
νC-N	1452.40	1454.33
νN-N (bta)	1078.21	1001.06

De la tabla se observa un leve desplazamiento en las bandas, con excepción de la banda característica del estiramiento simétrico N-N en los benzotriazoles del ligando que se pronunciaba hacia los 1078.21 cm⁻¹, esto puede asociarse a la coordinación del ligando al centro metálico de paladio a través de la parte nitrogenada del ligando. Este comportamiento es mucho más marcado para este complejo que para el **37**, donde el corrimiento de esta banda fue mucho menor.

En el anexo 19 se muestra el espectro RMN-¹H del complejo **38**, obtenido en DMSO d₆. Las señales del espectro se presentan en la tabla 7.5 y se asignan respecto a la

figura 7.6. Se observa en general un desplazamiento de las señales debido a la coordinación al centro metálico.

Tabla 7.5. Señales de RMN ^1H para los compuestos **36** y **38**.

Asignación	36 (ppm)	38 (ppm)
H-2	1H, s, 7.33	1H, s, 7.32
H-3	2H, d, 7.37	2H, d, 7.27
H-1	1H, s.a. 7.40	3H, t. 7.40
H-5	4H, s, 5.98	4H, s, 5.48
H-7	2H, d, 7.62	2H, d, 7.74
H-8	2H, d.a. 7.47	3H, t, 7.40
H-9	2H, d.a. 7.43	2H, t, 7.48
H-10	2H, d, 8.03	2H, d, 8.05

En este complejo se observa también la presencia del H-2 a 7.32 ppm como un singulete, por lo que el ligando **36** tampoco actuó como un pincer. Los grupos metileno que son conectores entre el anillo aromático central y los benzotriazoles aparecen a 5.96 ppm como un singulete que integra para 4H. No se observa el perfil espectroscópico de un sistema AB, pues se mantienen las señales características del ligando **36** indicando que no hubo un cambio mayor en los ambientes de los protones del ligando libre comparados con los del complejo, tampoco se observa la presencia de otro isómero, lo que descarta que exista un reacomodo en el anillo de benzotriazol. Los protones H3 del anillo aromático central aparecen como un doblete a 7.27 ppm ($J = 7.2$ Hz), el protón concerniente a H1 aparece junto con los protones H8, mostrando una naturaleza química muy similar.

En los anexos 21 y 22 se presentan los espectros RMN ^{13}C y DEPT para **38**. Las señales se reúnen en la tabla 7.6.

Tabla 7.6. Señales de RMN ^{13}C para los compuestos **36** y **38**.

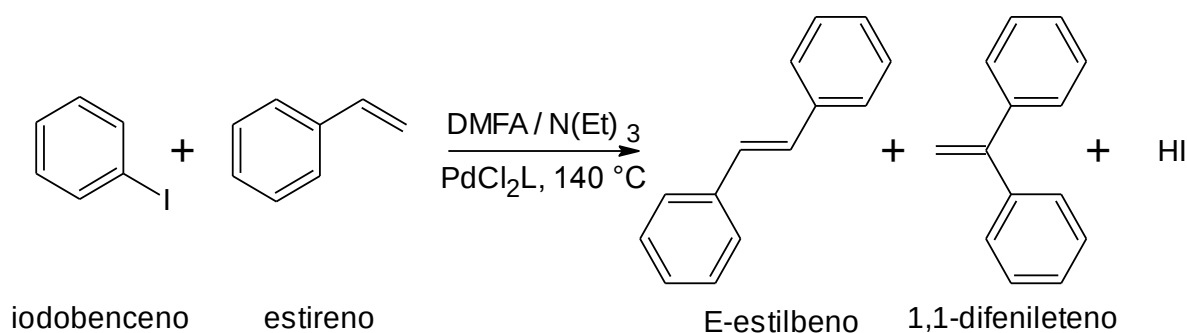
Asignación	36 (ppm)	38 (ppm)
CH ₂	51.16	51.23
C-6	132.90	133.08
C-4	136.75	136.95
C-11	146.14	145.76
C-2	129.44	129.36
C-9	127.60	128.04
C-3	127.23	127.93
C-1	126.32	127.72
C-8	123.74	124.50
C-7	119.47	119.69
C-10	110.19	111.05

La asignación de los carbonos cuaternarios a 145.76 ppm (C-11), 136.95 ppm (C-4) y 133.08 ppm (C-6), se hizo con base en el espectro DEPT 135. A 129.86 ppm se encuentra la señal de C-2, visible en el DEPT, señal importante que indica que no hay enlace M-C, y que es acorde a lo observado en el espectro de RMN ^1H , de donde se concluye que la coordinación con el centro metálico fue de forma bidentada NN, es decir, el ligando **36** actúa como un quelato y no como un pincer en su coordinación al complejo **38**. En el rango de 111.05 a 128.04 ppm se observan las señales para los demás carbonos terciarios. La señal a 51.23 ppm corresponde a C5, de los grupos metilenos. Para ambos ligandos y complejos se observa un comportamiento muy similar, en su espectroscopía, esto era de esperarse por la similitud de ambos compuestos, sin embargo, la presencia de los grupos carbonilo que se comportan como electroattractores, hace que las señales de **34** y **37** aparezcan a campo más bajo que para sus contrapartes **36** y **38**. Este efecto del carbonilo se espera que también genere diferencias en el comportamiento catalítico de ambos compuestos.

7.5.3. Propiedades catalíticas de los complejos de paladio en la reacción Mizoroki-Heck.

Los complejos de paladio, con ligantes N-heterocíclicos bidentados derivados de benzotriazol, **37** y **38**, se emplearon catalizadores en la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck, del halogenuro de arilo yodobenceno con el alqueno estireno, proponiéndose estos sistemas catalíticos, como una alternativa a los complejos de paladio con ligantes fosfina, debido a razones económicas y químicas, puesto que los ligantes fosfina son costosos, tóxicos y no recuperables. En aplicaciones industriales a gran escala o a escalas semi-industriales, las fosfinas pueden ser una gran carga económica, más que el paladio mismo, el cual puede ser recuperado en alguna etapa o en algún estado de producción, o de los desechos. La razón química, es menor reactividad de los complejos de paladio completamente saturados, como resultado se necesita una mayor carga de catalizador, para obtener apropiadas velocidades de reacción, lo cual aumenta los costos de producción.¹⁰

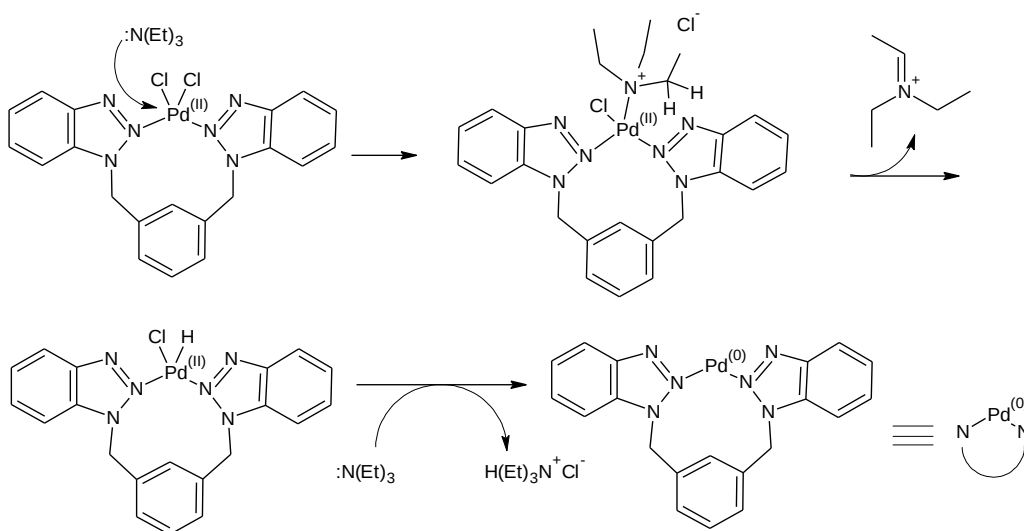
En el esquema 7.8, se muestra, las condiciones de reacción del acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck, de yodobenceno con estireno, usando como precursores catalíticos complejos del tipo PdCl_2L ($\text{L} = \textbf{37}$ o **38**) con una relación catalizador:sustrato de 1:3000. Usando el catalizador **37** se obtuvo un porcentaje de conversión del 91,59% respecto al yodobenceno y selectividad hacia el *E*-estilbeno del 80,72%, posterior a las 24h de reacción. Al utilizar el complejo **38**, transcurridas 24 horas de reacción se llega a un porcentaje de conversión del 97.19% respecto al yodobenceno, la selectividad hacia el *E*-estilbeno es de un 85.87 %.



Esquema 7.8. Reacción tipo Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno.

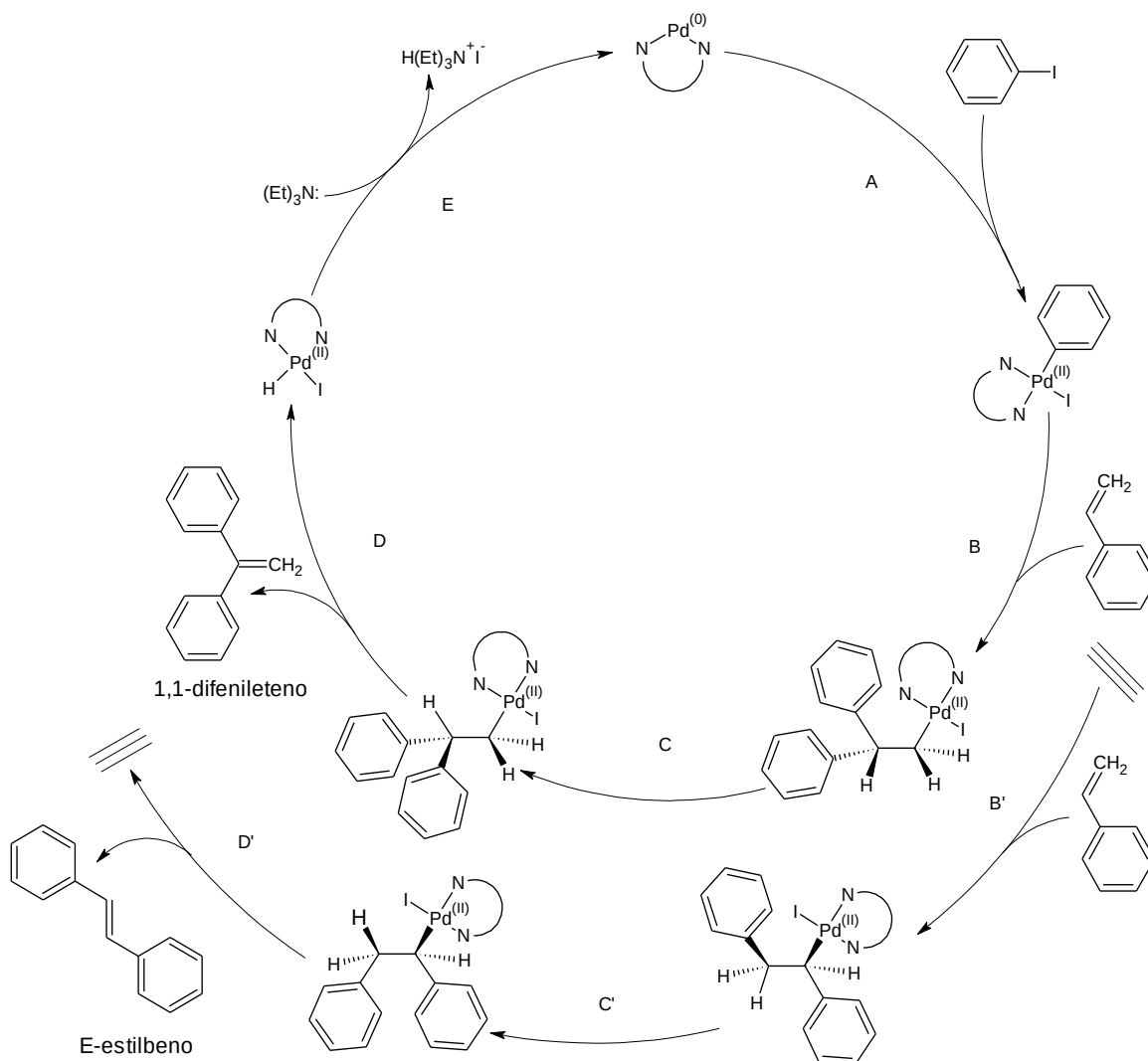
Los resultados de la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck, entre el yodobenceno y estireno, usando como precursores catalíticos los complejos **37** y **38** respectivamente, muestran que ambos catalizadores son regioselectivos hacia el *E*-estilbeno, manteniendo la selectividad en 80-85% en el transcurso de la reacción. Después de una hora de reacción, se evidencia un mayor porcentaje de conversión, o consumo del yodobenceno, en la reacción catalizada por la especie **37**, 84.62%, frente al 60.98% convertido por el **38**, valores que se encuentran dentro del promedio para especies de este tipo,²⁰ a su vez el porcentaje de selectividad de cada especie producida también se ve afectado por la diferencia en los ligandos de cada catalizador. El precursor catalítico del tipo **37** ofrece una selectividad hacia el *E*-estilbeno de 85.03% y de 14.97% hacia el 1,1-difenileteno, mientras que **38** es selectivo en un 53.51% y 36.49% hacia *E*-estilbeno y 1,1-difenileteno respectivamente.

En el mecanismo propuesto para la activación del complejo precursor del tipo $[\text{PdCl}_2\text{L}]$, esquema 7.9, el átomo de paladio se coordina a una molécula de trietilamina, desplazando el átomo de cloro, un hidruro de la molécula de trietilamina se coordina al centro metálico desplazando $[\text{NCH}_2(\text{CH}_3)_2]^+\text{Cl}^-$, en el siguiente paso ocurre una eliminación reductiva obteniéndose la especie $[\text{PdL}](0)$ que es la verdadera especie activa en la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.



Esquema 7.9. Activación del complejo catalítico por la base N(Et)_3 .

En el esquema 7.10 se propone el ciclo catalítico para la reacción. Después de formada la especie Pd(0) rápidamente realiza una adición oxidativa del haluro de arilo, generando la especie Ar-Pd(II)-I , paso A, este proceso ocurre en una reacción concertada en la cual se da la ruptura del enlace C-X a la vez que se forman los enlaces M-C y M-X .



Esquema 7.10. Ciclo catalítico propuesto para la reacción Mizoroki-Heck de los complejos de PdCl_2L_n .

En una inserción migratoria, paso B, Ar-Pd(II)-I se añade al doble enlace del estireno de forma concertada, en una especie de adición electrofílica clásica, el ataque al doble enlace generaría el enlace Pd-C en el lado rico en hidrógenos, a la vez que la densidad electrónica cercana al grupo arilo del estireno se une al enlace Pd-Ar , rompiendo este y creando el nuevo enlace C-C , esta sería la ruta para la formación del 1,1-difenil-eteno. En el paso B', correspondiente al ciclo que definiría la formación del *E*-estilbeno, sucede algo similar en lo que al proceso concertado se refiere, por la reacción entre el carbono terciario y el centro metálico de paladio, creando el enlace Pd-C y generando el desplazamiento del grupo arilo enlazado al catalizador hacia el carbono secundario del estireno, sin embargo sería el impedimento estérico del grupo arilo del estireno, lo que provocaría que la adición *syn* sobre el doble enlace forme el isómero *trans* del estilbeno.

En el paso C del ciclo catalítico propuesto para la obtención de 1,1-difeniletano se genera una rotación de enlace C-C, seguida por β -hidroeliminación, paso D, produciendo el nuevo alqueno sustituido, el cual es eliminado del sistema, y el hidruro de paladio, que en la etapa E, por medio de una eliminación reductiva con la adición de más base, en este caso $N(Et)_3$, elimina HI del complejo, dejando la especie activa de Pd(0), donde se incorpora nuevamente el complejo de paladio al ciclo catalítico para la continuación de la reacción. Con respecto a las etapas propuestas para la obtención del *E*-estilbeno, la rotación de enlace en el paso C' se hace necesario para la β -hidroeliminación del paso D', produciendo el alqueno y el hidruro metálico, que sigue la misma secuencia hacia una eliminación reductiva para la incorporación de la especie de paladio al ciclo catalítico.

7.5.4. Actividad biológica mediante ensayos in vitro de los ligandos y complejos frente al hongo Aspergillus Niger.

La evaluación de actividad biológica de los ligandos y complejos se realizó utilizando el método de microdilución en caldo, recomendado por el CLSI, además se usó el método de difusión en agar de papa y dextrosa (PDA) para verificar la presencia del hongo. La actividad *in vitro* antimicrobiana se evaluó en un rango de 0.03125 a 16 $\mu\text{g/mL}$ usando como solvente DMSO/Caldo RPMI (1:50) para los ligantes libres **34** y **36** y los complejos de paladio **37** y **38** en el hongo filamentoso *Aspergillus Niger* usando como control positivo ketoconazol a una concentración de 16 $\mu\text{g/mL}$ y como control negativo el inóculo de *A. Niger*, sin ninguna sustancia de prueba. Cada medio de cultivo fue incubado a 35°C durante un periodo de 5 días.

Después del periodo de incubación se leyeron los resultados y se reportó a *A. Niger* como resistente cuando hubo presencia del hongo en cada pozo del ensayo, lo que fue verificado por crecimiento del hongo de estudio en placas de agar PDA. Los ligantes libres, los complejos de paladio no presentaron actividad antifúngica en el rango de concentraciones utilizadas frente a *A. Niger*, la evidencia fotográfica de los ensayos biológicos se muestran en la figura 7.8.

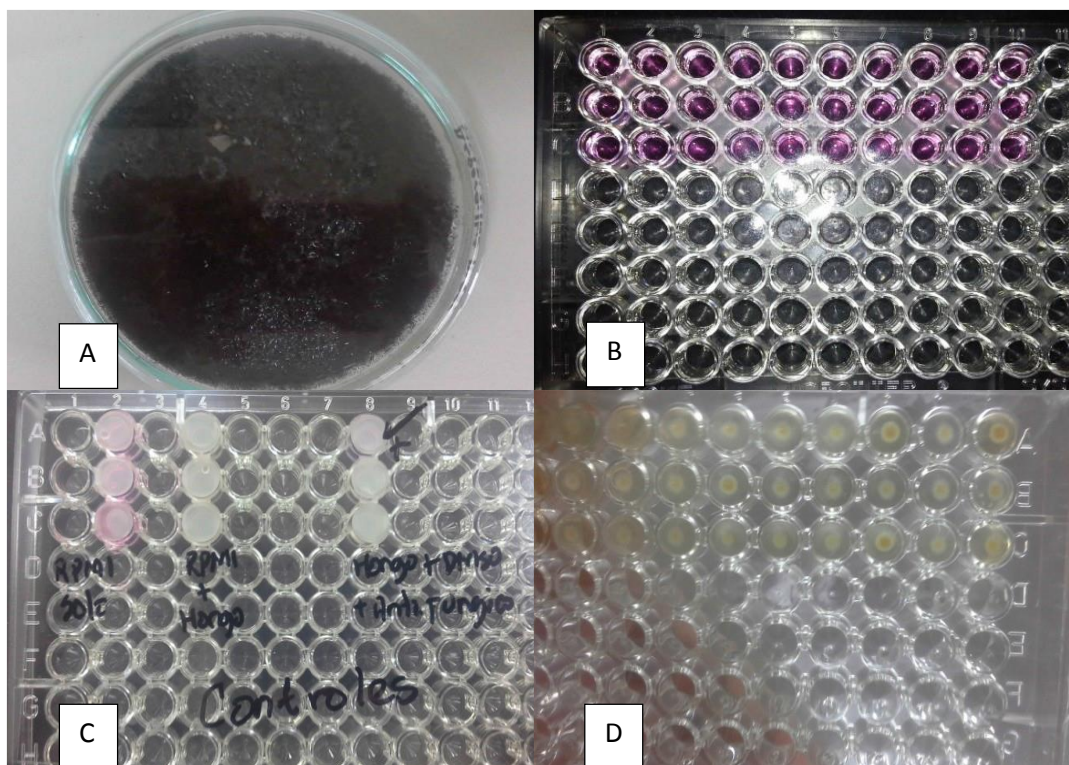


Figura 7.8. Evidencia fotográfica de los ensayos biológicos. A) Cepa de *Aspergillus Niger* utilizada en los ensayos biológicos. B) Ensayo realizado con el Caldo RPMI 1640. C) Controles positivos y negativos de los ensayos biológicos. D) Microtiter donde se observa el crecimiento del hongo *A. Niger*, en todos los pozos, de las sustancias que se probaron.

La inactividad de los compuestos puede deberse a:

- 1) Los compuestos se disocian, es decir, no sean estables en condiciones fisiológicas intracelulares.
- 2) Los compuestos no sean solubles en condiciones intracelulares, o extracelulares, considerando los niveles de acidez que pueda generar el organismo con sus excreciones.
- 3) En el caso de los complejos metálicos, puede ser que el metal central se hidroliza.

Para confirmar o descartar las situaciones anteriores, se puede hacer un estimado de especiación acuosa de los complejos hallando las constantes de hidrólisis de los metales (K_h), las constantes de acidez (K_a) de los ligandos y las constantes de afinidad ($\log \beta$) de los ligandos por el respectivo metal, con estos datos se puede hacer una simulación de las especies a lo largo del rango de pH y elaborar una gráfica de distribución relativa, en caso de no hallarse K_a para los ligandos, se podría hacer una simulación con ligandos parecidos y sus respectivos valores, teniendo

así una manera de predecir qué tan estables son los complejos en condiciones celulares.

Para realizar un estudio modelo de la estabilidad acuosa del complejo, la opción más fácil es monitorear el complejo disuelto en condiciones acuosas celulares, con el pH correspondiente, disuelto en agua, agregando una mínima concentración de solvente, DMSO, máximo al 5%, ajustando la fuerza iónica a 1M, usando un buffer para mantener el pH correspondiente a *Aspergillus Niger* y añadiendo citrato, molécula intracelular muy común que puede hacer las veces de ligando competitivo. Hecho esto, se monitorea el espectro del complejo disuelto en estas condiciones durante 72 horas, si el espectro cambia considerablemente es porque el complejo se disocia o se modifica con el tiempo, y si el espectro disminuye es porque precipita y en caso tal, los compuestos no serían activos. Si algo no es soluble en medio acuoso, una vez que pase la membrana, precipita y pierde actividad irreversiblemente.

El citosol intracelular está mayormente compuesto por agua, electrolitos y macromoléculas,²¹ si el ligando pasa la membrana, siendo muy probable, dado que es lipofílico, cuando llegue al citosol no habrá entrega-liberación a los objetivos intracelulares, el citocromo P450 y la enzima 14 α -lanosterol desmetilasa, indispensables en la ruta sintética del ergosterol, objetivo útil para las drogas antifúngicas, por su presencia en las membranas celulares de los hongos y su ausencia en las membranas de las células animales.

El problema con los complejos puede ser realmente simple, el siguiente paso es hacerlos solubles en agua, añadir grupos hidrofílicos que no se coordine al metal, abriendo nuevas ventanas al diseño de los ligandos derivados de benzotriazoles. El problema podría no ser reactividad, podría ser solo de solubilidad.

7.6 Conclusiones

7.6.1. Se han sintetizado y caracterizado nuevos complejos de Pd (II), estables al aire, conteniendo ligandos bidentados NN-donores. Las estructuras de los ligandos: 1,3-bis((1H-benzotriazol-1-il)metil)benceno y 1,3-bis(1H-benzotriazol-1-il)metanona)benceno fueron caracterizadas espectroscópicamente.

7.6.2. Los complejos de paladio sintetizados fueron altamente activos como catalizadores en la reacción de Mizoroki-Heck que involucra yodobenceno y estireno como sustratos: se evidenció gran selectividad hacia la producción de *E*-estilbeno.

7.6.3. La cinética de la reacción se ve afectada por la presencia de los grupos carbonílicos en el precursor catalítico **37**, aumentando el porcentaje de conversión con respecto a **38**.

7.6.4. Los resultados de actividad antifúngica para los ligandos libres y sus complejos metálicos con Pd (II) descartan actividad contra la especie de *Aspergillus*

estudiada con las condiciones de solubilidad presentes para los complejos y ligandos.

7.7 Referencias

- 1 Beletskaya, I.; Cheprakov, A. "The Heck reaction as a shapering stone of palladium catalysis". *Chem. Rev.*, 100 (2000) 3009-3066.
- 2 Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. "Recent advances in transition-metal-catalyzed synthetic transformations of organosilicon reagents". *ACS Catal.*, 7 (2017) 631-651.
- 3 Sangeeta, J. "Heck reaction-state of the art". *Catalysts*, 7 (2017) 267-310.
- 4 Schrieter, F.; Soellener, J.; Strassner, T. "Cross-coupling catalysis by an anionic palladium complex". *ACS Catal.*, 7 (2017) 3004-3009.
- 5 Shrestha, B.; Basnet, P.; Dhungana, R.K.; Shekhar, K.C.; Thapa, S.; Sear, J.M.; Giri, R. "Ni-catalyzed regioselective 1,2-dicarboxylation of olefins by intercenting Heck intermediates as imine-stabilized transient metallacycles". *J. Am. Chem. Soc.*, 139 (2017) 10653-10656.
- 6 Martinis, S.; Avó, J.; Lima, J.; Nogueira, J.; Andrade, L.; Mendes, A.; Pereira, A.; Branco, P.S. "Styryl and phenylethynyl based coumarin chromophores for dye sensitized solar cells". *J. Photochem. Photobiol. A-Chem.*, 353 (2018) 564-569.
- 7 Deplanche, K.; Bennett, J.A.; Mikheenko, J.P.; Omajali, J.; Wells, A.S.; Measows, R.E.; Wood, J.; Macwkie, L.E. "Catalytic activity of biomass-supported Pd nanoparticles: Influence of the biological component in catalytic efficacy and potential application in 'green' synthesis of fine chemicals and pharmaceuticals". *Appl. Catal. B-Environ.*, 147 (2014) 651-665.
- 8 Ramming, D.; et al. "Transition-metal catalyzed synthesis of ketoprofen". *J. Braz. Chem. Soc.*, 11 (2000) 105-111.
- 9 Badenock, J.C.; Gribble, G.W. "Chapter four- Metal catalyzed coupling with heterocycles". *Adv. Heterocycl. Chem.*, 120 (2016) 99-136.
- 10 Oestreich, M. (2009). *The Mizoroki-Heck reaction*. West Sussex, UK: Wiley, 5-60.
- 11 Parshall, G.W.; Ittel, S.D. (1992). *Homogeneous Catalysis* (2ed). NY, US: Wiley-Interscience, 99-100.
- 12 Menezes da Silva, V.H.; de Lima Batista, A.P.; Navarro, O.; Braga, A. C. "Theoretical study on selectivity trends in (N-heterocyclic carbene)-Pd catalyzed Mizoroki-Heck reactions: Exploring density functionals methods and molecular models". *J. Comput. Chem.*, 38 (2017) 2371-2377.
- 13 Sun, N.; Chen, M.; Jin, L.; Zhao, W.; Hu, B.; Shen, Z.; Hu, X. "An efficient Pd-NHC catalyst system in situ generated from Na₂PdCl₄ and PEG-functionalized imidazolium salts for Mizoroki-Heck reactions in water". *Beilstein J. Org. Chem.*, 13 (2017) 1735-1744.
- 14 Kawamura, K.; Haneda, S.; Gan, Z.; Eda, K.; Hayashi, M. "2-Phenylimidazole-PdCl₂ and 2-Phenylimidazoline-PdCl₂ Complexes: Single-Crystal

and Powder X-ray Diffractometry, ^1H NMR Spectra, and Comparison of Catalytic Activities in Coupling Reactions". *Organometallics*, 27 (2008) 3748-3752.

15 Dieck, H.A.; Heck, R.F. "Organophosphine palladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions". *J. Am. Chem. Soc.*, 96 (1974) 1133-1136.

16 Fitton, P.; Rick, E.A. "The addition of arylhalides to tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)". *J. Organomet. Chem.*, 28 (1971) 287-288.

17 Lacasa, E.; Mazuelos, E.; Espinel-Ingroff, A. (2007) "Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos" en *Guía práctica de identificación y diagnóstico en micología clínica (2ed)*. Bilbao, España: Revista Iberoamericana de Micología. 15a1-15a17.

18 Puerta Lombardi, B.M.; Brown, R.M.; Gendy, C.; Chang, C.Y.; Chivers, T.; Roester, R. "Nickel and Platinum PCP Pincer Complexes Incorporating an Acyclic Diaminoalkyl Central Moiety Connecting Imidazole or Pyrazole Rings". *Organometallics*, 36 (2017) 3250-3256.

19 a) Molchanov, S.; Gryff-Keller, A. "Solvation of amides in DMSO and CDCl_3 : An attempt at quantitative DFT-Based interpretation of ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts". *J. Phys. Chem., A*, 121 (2017) 9645-9653.

b) Barone, V.; Improta, R.; Rega, N. "Quantum mechanical computations and spectroscopy: from small rigid molecules in the gas phase to large flexible molecules in solution". *Acc. Chem. Res.*, 41 (2008) 605-616.

c) Suhr, H. "Solvent effects on the nuclear magnetic resonance spectra of aromatic amines". *Mol. Phys.*, 6 (1963) 153-155.

d) Looker, J.H.; Mader, W.; Kingsbury, C.A. "Solvent shifts in the NMR spectra of monomethoxy flavones a comparasion of four solvents systems". *J. Heterocycl. Chem.*, 12 (1975) 467-470.

e) Mitra, A.; Seaton, P.J.; Assarpour, R.A.; Williamson, T. "Unprecedented concentration dependent chemical shift variation in ^1H -NMR studies: A caveat in the investigations of molecular recognition and structure elucidation". *Tetrahedron*, 54 (1998) 15489-15498.

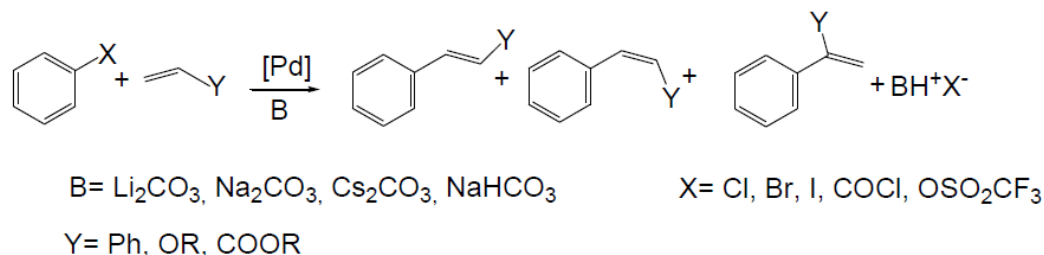
20 Pratihari, J.L.; Mandal, P.; Lin, C.-H.; Lai, C.-K.; Mal, D. "Azo amida palladium(II) complexes: synthesis, characterization and application in C-C cross-coupling reactions". *Polyhedron*, 135 (2017) 224-230.

21 Stone, E.; Fung, H.; Kirschenbaum, H. "Casponfungin: an echinocandin antifungal agent". *Clin. Ther.*, 24 (2002) 351-377.

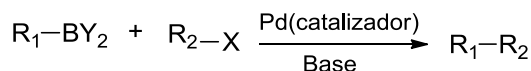
CAPÍTULO 8 : BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE PIRAZOL Y SUS COMPLEJOS DE Pd(II) EN LA REACCIÓN DE MIZOROKI-HECK

8.1 Introducción

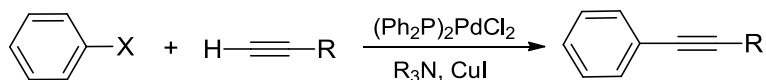
Las reacciones de acoplamiento, entre ellas las que promueven la obtención de enlaces carbono-carbono son uno de los objetivos en la síntesis de muchos compuestos importantes. Los catalizadores que contienen metales de transición representan las herramientas más útiles para lograr reacciones de acoplamiento cruzado en condiciones suaves con altos rendimientos.^{1,2} Los catalizadores de paladio han sido ampliamente utilizados en la reacción de Mizoroki-Heck, esquema 8.1,³ el acoplamiento de Suzuki-Miyaura, esquema 8.2⁴ y la reacción de Sonogashira, esquema 8.3⁵. En particular, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de haluros de arilo para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono tienen una amplia aplicación en la síntesis orgánica.



Esquema 8.1. Ejemplo de la reacción de Mizoroki-Heck.



Esquema 8.2. Ejemplo de la reacción Suzuki-Miyaura.



Esquema 8.3. Ejemplo de la reacción Sonogashira.

Se han planteado ciclos catalíticos para los tres acoples, sin embargo, en la búsqueda de nuevos catalizadores, no solo más eficientes sino también ambientalmente amigables, han aparecido vacíos en el momento de explicar cada paso del ciclo catalítico.

Como se observó en el capítulo anterior, los ligandos ejercen una gran importancia en la actividad catalítica de los complejos metálicos, en este sentido en este capítulo el estudio se enfoca, ya no en ligandos derivados de azoles, sino en derivados de iminas con pirazoles, otra clase de ligandos N-heterocíclicos. Una imina es un grupo funcional o compuesto químico que contiene un doble enlace carbono-nitrógeno,

con el nitrógeno unido a un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico. Si este grupo no es un átomo de hidrógeno, entonces el compuesto puede a veces ser referido como una base de Schiff. Una imina es un grupo funcional o compuesto orgánico con estructura general $RR'C=NR''$, figura 8.1, donde R'' puede ser un H o un grupo orgánico.⁶

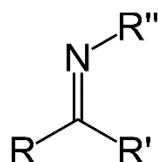


Figura 8.1. Estructura general de las iminas.

Las iminas pueden ser acopladas a metales de transición, para la formación de quelatos, los cuales poseen diferentes tipos de aplicaciones biológicas como antimaláricos,⁷ en tratamientos para el Alzheimer⁸ y en reacciones catalíticas.⁹ En la formación de complejos quelatos tanto en la química de la coordinación de metales de transición como de los elementos de los grupos principales, las bases de Schiff han jugado un importante papel como modelos estereoquímicos tanto por su accesibilidad preparativa como por su variabilidad estructural.^{10,11}

Una de las ventajas de las iminas es que pueden acoplarse a otras moléculas orgánicas como los ligandos N-heterocíclicos, entre ellos pueden escogerse derivados de ligandos con un amplio uso en catálisis como por ejemplo diiminas,¹² dipiridina,¹³ bisimidazol,¹⁴ pirazol¹⁵ e hidrazonas,¹⁶ todos ellos fuertes donores σ . De los resultados del capítulo anterior se observa que los sustituyentes en los ligandos pueden hacer más robustos a los catalizadores, esto recae en la naturaleza del sustituyente, ya que los electroatrayentes, normalmente, tienden a aumentar la actividad del catalizador, mientras que los sustituyentes electrodonantes disminuyen la actividad.¹⁷ Sin embargo, la influencia estérica/electrónica del ligando también depende de la naturaleza del metal, de los sustituyentes sobre los anillos de los ligandos y su posición con los ligandos. Generalmente cuando los ligandos poseen anillos aromáticos o heteroaromáticos con sustituyentes en sus posiciones *orto* y *para*, ellos llevarán a catalizadores más activos, pero un inconveniente es que usualmente se requieren procedimientos de varios pasos para prepararlos, lo que reduce sus rendimientos. Es por esto que este capítulo se centra en estudiar el efecto de la posición de los sustituyentes sobre el anillo aromático de derivados de imina-pirazol en complejos de paladio(II) utilizados en la reacción de Mizoroki-Heck.

Adicionalmente a la actividad catalítica de los complejos sintetizados, se le estudiará su actividad antifúngica, puesto que a pesar de muchos avances en el ámbito de los fármacos antifúngicos, las infecciones por hongos siguen afectando a muchos individuos, convirtiéndose en una problemática en los sistemas de salud y en la economía. *Candida spp*, especialmente *Candida albicans*, es la quinta causa más común de infecciones hospitalarias, y la tasa de mortalidad por Candidemia se

acerca al 40%. *Cryptococcus neoformans* es otro patógeno fúngico involucrado en numerosas infecciones como lo es la neumonía, meningitis y criptococosis que conducen a la morbilidad y la mortalidad.¹⁸ El género *Aspergillus* también tiene un impacto notable en la salud pública, ya que comprende especies descritas como patógenos humanos y productores de micotoxinas. En promedio, cientos de conidios aéreos son inhalados por los seres humanos cada día, siendo esta la principal ruta de la infección por hongos, causando infecciones pulmonares.¹⁹ Los dermatofitos son un grupo de hongos adaptados a la queratina de pieles humanas y animales; son muy contagiosos y responsables de numerosos brotes. En la última década, la incidencia de dermatofitosis ha aumentado dramáticamente. El clima húmedo, las malas condiciones higiénicas y el aumento del número de huéspedes inmunocomprometidos son ideales para el crecimiento de dermatofitos.²⁰ La resistencia que pueden desarrollar este tipo de microorganismos hace que exista una gran necesidad de diseñar nuevas estructuras químicas antifúngicas alternativas a las existentes, en este sentido las iminas unidas a paladio han mostrado poseer actividad biológica,²¹ lo que hace que sea interesante en este trabajo estudiar su actividad antifúngica.

8.2 Planteamiento del Problema

Las reacciones catalíticas en fase homogénea, requieren de catalizadores muy activos y muy selectivos ya que generalmente se presentan subproductos no deseados, los cuales aumentan los costos o pueden generar desechos tóxicos que deben ser posteriormente tratados. Además, utilizan solventes, poco amigables con el medio ambiente. Tradicionalmente se han utilizado fosfinas como ligandos para este tipo de catálisis homogénea,²² sin embargo, las altas temperaturas a las que se llevan a cabo la mayoría de las reacciones generan una disociación de los ligandos vía eliminación reductiva que conlleva a la obtención de clúster de paladio (0), esto se traduce en la pérdida de actividad del catalizador, en otros casos, las altas temperaturas favorecen la oxidación de las fosfinas, lo que también reduce la actividad del sistema catalítico.

Las iminas unidas a pirazoles han demostrado ser compuestos orgánicos muy estables, además de versátiles,²³ con propiedades electrónicas fácilmente modificables se perfilan como excelentes ligandos en la síntesis de complejos metálicos, en especial para actuar como reemplazo de las fosfinas, quienes a pesar de sus excelentes propiedades catalíticas, tienen el problema de la fácil oxidación y de requerir solventes poco amigables con el medio ambiente.

Los catalizadores metálicos son la base de muchas industrias químicas, entre ellas las que realizan procesos que conllevan a la formación de enlaces C-C son de vital importancia para la industria farmacéutica,²⁴ ya que este tipo de “química fina” se requiere con frecuencia para la obtención de las moléculas con actividad biológica, por esto la síntesis y caracterización de catalizadores metálicos que permitan la obtención de las moléculas objetivo es mandatoria. Sin embargo, muchas de las condiciones empleadas para sintetizar estos compuestos siguen siendo poco

amigables con el medio ambiente, es por esto que sintetizar catalizadores que sean activos a temperaturas moderadas y en solventes no necesariamente anhidros, incluso llegar a utilizar agua como solvente es un reto importante en el desarrollo y síntesis de nuevos catalizadores estables a la oxidación y es en eso que se centra este capítulo, en analizar la actividad de nuevos complejos de paladio con ligandos derivados de iminopirazoles en la reacción de Mizoroki-Heck, en el solvente tradicional DMF y una mezcla de DMF y agua.

En los últimos años, los hongos han surgido como causa principal de infecciones humanas, especialmente entre los huéspedes inmunocomprometidos, lo que genera un gran impacto sobre la morbilidad y la mortalidad en el mundo, por ello, existe una necesidad urgente de nuevas estructuras químicas con potencial antifúngico como alternativas a las existentes, debido a esto, los iminopirazoles y los complejos de paladio se les evaluó la actividad antifúngica frente a hongos clínicamente importantes *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y algunas cepas de *Aspergillus* y *Dermatophytes*.

8.3 Objetivos

8.3.1. Objetivo General

Sintetizar ligandos imino-pirazólicos, caracterizarlos y hacerlos reaccionar con complejos de Pd(II) y estudiar su actividad catalítica homogénea en la reacción de Mizoroki-Heck.

8.3.2. Objetivos Específicos

8.3.2.1. Sintetizar y caracterizar iminas derivadas de fenil-aminopirazoles y salicilaldehído, 4-hidroxibenzaldehído, 2-nitrobenzaldehído y 4 nitrobenzaldehído.

8.3.2.2. Acoplar los ligandos obtenidos a paladio (II) y caracterizar los complejos de paladio obtenidos.

8.3.2.3. Evaluar la actividad catalítica de los complejos de paladio con los ligantes imino-pirazoles sintetizados, en las reacciones de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck de 4-bromoacetofenona y estireno en medio acuoso.

8.3.2.4. Evaluar de efecto de la posición del grupo nitro en el ligante imino-pirazólico, en la actividad y selectividad de los complejos de paladio en las reacciones de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.

8.3.2.5. Evaluar el efecto del tipo de sustituyente donador o aceptor de densidad electrónica en el anillo aromático imino-fenil del ligante pirazol-imino en las reacciones de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.

8.3.2.6. Evaluar la actividad antifúngica de los derivados pirazólicos de iminas y complejos de paladio empleando la técnica de microdilución en placa, frente a *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y algunas cepas de *Aspergillus* y

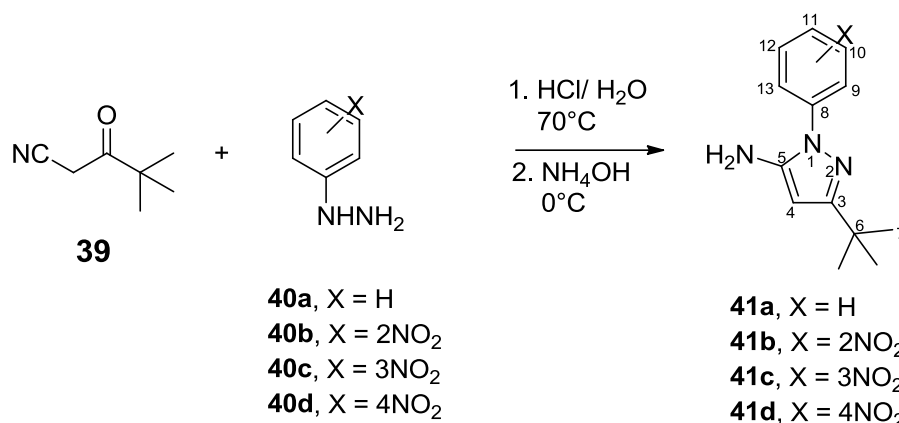
Dermatophytes.

8.4 Sección Experimental

8.4.1 Metodología sintética

8.4.1.1. Síntesis de aminopirazoles **41a-d**.

Los aminopirazoles 3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina **41a**, 1-(2-nitrofenil)-3-*tert*-butil-5-aminopirazol **41b**, 3-*tert*-butil-1-(3-nitrofenil)-5-aminopirazol **41c** y 3-*tert*-butil-1-(4-nitrofenil)-5-aminopirazol **41d** fueron sintetizados siguiendo la metodología reportada en la literatura (Esquema 8.4).²⁵ Se hizo reaccionar 4.4 g (35.18 mmoles) de 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo **39** y una cantidad equimolar de la correspondiente hidracina (35,18 mmoles) **40a-d**, luego, se adicionó 4 mL de HCl concentrado y agua (32 mL), la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 60 minutos con agitación constante, luego se adicionó nuevamente 4 mL de HCl concentrado y se calentó la mezcla por una hora más. Terminada la reacción, se adicionó hielo y se neutralizó con hidróxido de amonio, con la formación de un precipitado. Los sólidos formados se filtraron al vacío y se lavaron con agua (5X50 mL) y hexano (2X50 mL).



Esquema 8.4. Síntesis de los aminopirazoles **41a-d**.

El compuesto **41a**, se obtuvo como un sólido beige con un rendimiento del 76%, P.F. 71.5-72.3°C; Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₇N₃: C% 72.52, H% 7.96, N% 19.52, Análisis elemental experimental C% 72.78, H% 7.65, N% 19.65; IR (KBr cm⁻¹) ν_{as} -NH₂ 3413.55, ν_s -NH₂ 3286.27, ν Ph-H 3076.87, ν_{as} -CH₃ 2962.27, ν_s -CH₃ 2865.84, ν-C=N 1558.28; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ (δ en ppm): 1.24 (s, 9H) H del grupo *tert*-butil, 5.42 (s, 2H) NH₂, 5.50 (s, 1H) H-4, 7.30 (m, 1H) H-11, 7.45 (t, 2H) H-10, 7.55 (d, 2H) H-9; RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃ (δ en ppm): 30,33 C-7, 32.25 C-6, 87.64 C-4, 124.0 C-9, 126.9 C-10, 129.37 C-8, 138.86 C-11, 144.8 C-5, 162.34 C-3; m/z (%): 260 (M⁺, 54.72), 245 (M⁺-15, 84.40), 218 (M⁺-42, 100), 199 (M⁺-61, 54.83).

El pirazol **41b** es un sólido amarillo claro, se obtuvo con un rendimiento del 76%, P.F. 105.6°C; Análisis elemental calculado para la fórmula $C_{13}H_{16}N_4O_2$: C% 59.99, H% 6.20, N% 21.52, O% 12.29, Análisis elemental experimental C% 60.11, H% 6.17, N% 21.48; IR (KBr, cm^{-1}) $\nu_{as}-NH_2$ 3396.2, ν_s-NH_2 3276.63, ν Ph-H 3070.27, $\nu_{as}-CH_3$ 2969.99, ν_s-CH_3 2865.84, $\nu-C=N$ 1564.06, $\nu_{as}-NO_2$ 1531.28, ν_s-NO_2 1349.99; RMN 1H (400 MHz) ($CDCl_3$, δ en ppm): 1.30 (s.a, 9H) H-7 del grupo *tert*-butil, 3.62 (s, 2H) H-15 del grupo amino, 5.60 (s.a, 1H) H-4, 7.54 (t, 1H) H-11 ($^3J=7.173$), 7.66 (d, 1H) H-13 ($^3J=6.335$), 7.71 (t, 1H) H-12 ($^3J=7.932$), 7.95 (d, 1H) H-10 ($^3J=8.115$); RMN ^{13}C (100 MHz) ($CDCl_3$, δ en ppm) 30.17 C del grupo *tert*-butil, 32.45 C-6, 88.92 C-4, 125.27 C-10, 128.69 C-11, 128.70 C-13, 132.05 C-8, 133.1 C-12, 145.95 C-9, 146.39 C-5, 164.19 C-3; m/z (%) 260 (M^+ , 70.69), 218 (M^+-42 , 100), 245 (M^+-15 , 97.96).

El compuesto **41c**, es un sólido amarillo y se obtuvo con un rendimiento del 90%, P.F. 101.85°C; Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{16}N_4O_2$; C% 59.99; H% 6.20; N% 21.52, Análisis elemental experimental C% 60.36, H% 6.42, N% 21.88; IR (KBr cm^{-1}) $\nu_{as}-NH_2$ 3394.27, ν_s-NH_2 3305.56, ν Ph-H 3081.84, $\nu_{as}-CH_3$ 2958.41, ν_s-CH_3 2861.99, $\nu-C=N$ 1592.99, $\nu_{as}-NO_2$ 1508.14, ν_s-NO_2 1338.42; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 (δ en ppm): 1.23 (s.a, 9H) H del grupo *tert*-butil, 5.48 (s.a, 3H), H-15 y H-4, 7.74 (t, 1H) H-12, 8.09 (m, 2H) H-9 y H-13, 8.44 (s, 1H) H-11; RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 (δ en ppm): 30.47 C del grupo *tert*-butil, 32.37 C-6, 88.73 C-4, 120.08 C-9, 116.48 C-11, 128.19 C-13, 130.94 C-12, 141.03 C-8, 148.38 C-10, 148.57 C-5, 162.64 C-3; m/z (%): 260 (M^+ , 54.72), 245 (M^+-15 , 84.40), 218 (M^+-42 , 100), 199 (M^+-61 , 54.83).

El pirazol **41d**, es un sólido amarillo oscuro, se obtuvo con rendimiento del 83%. P.F. 102.8 °C; Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{16}N_4O_2$; C% 59.99, H% 6.20, N% 21.52, Análisis elemental experimental C% 60.32, H% 6.25, N% 21.58. IR (KBr cm^{-1}) $\nu_{as}-NH_2$ 3396.20, ν_s-NH_2 3305.56, $\nu=C-H$ 3083.77, $\nu_{as}-CH_3$ 2958.41, ν_s-CH_3 2863.91, $\nu C=N$ 1569.85, $\nu C=C$ 1592.99, $\nu_{as} NO_2$ 1508.14, $\nu_{as} NO_2$ 1338.42, $\nu =C-H$ 752, $\nu C=C$ 690; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 (δ en ppm): 1.31 ppm (s, 9H) H-7 del grupo *tert*-butil, 3.83 (s, 2H) H-13 del grupo amino, 5.62 (s.a, 1H) H-4, 7.89 (d, 2H) H-9 ($^3J=9.21$), 8.30 (d, 2H) H-10 ($^3J=9.22$); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 δ en ppm): 30.46 C-7, 32.36 C-6, 88.75 C-4, 116.45 C-9, 120.18 C-13, 128.18 C-10, 130.92 C-12, 141.03 C-8, 148.37 C-5, 148.56 C-11, 162.64 C-3.

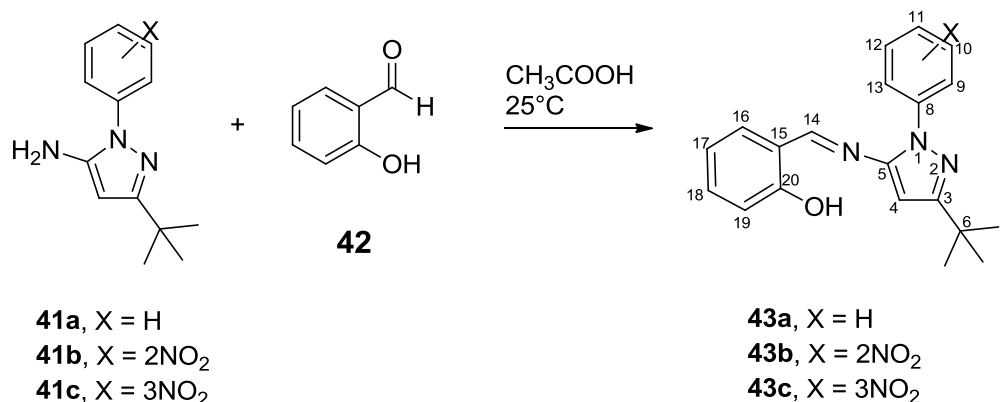
8.4.1.2. Síntesis de iminas

La síntesis de las iminas se realizó utilizando técnicas ambientalmente amigables al ser libres de solventes, como fusión, microondas y macerado. En las tres técnicas, los precursores aminopirazoles se hicieron reaccionar con los respectivos aldehídos (salicilaldehído, 4-hidroxibenzaldehído y 2-piridincarboxialdehído), en una relación molar 1:1. Para la técnica de fusión, en un tubo de ensayo corto se adicionó el correspondiente aldehído y la cantidad equimolar del aminopirazol, dicha mezcla se llevó a 120 °C en un tubo de ensayo durante aproximadamente 30 minutos,

terminada la reacción, se dejó reposar a temperatura ambiente obteniendo un sólido. Para microondas, al igual que fusión, se adicionó en un vaso el correspondiente aldehído con una cantidad equimolar de cada aminopirazol, luego se llevó a un microondas de 600 vatios con potencia de 50 watt por 3 periodos de 10 segundos, obteniéndose así el sólido. Para la técnica de macerado, en un vaso de precipitado se adicionó el aldehído y el precursor aminopirazol, luego, se adicionaron 5 gotas de ácido acético glacial, el cual actúa como catalizador y se agitó vigorosamente hasta la completa reacción. En las tres técnicas, las reacciones fueron seguidas por cromatografía de capa delgada y los sólidos obtenidos fueron lavados con agua y secados al vacío.

a) Síntesis de iminas derivadas de salicilaldehído **43a-c**.

Las iminas (*E*)-2(((3-*tert*-butil)-1fenil-pirazol-5-il)imino)metil)fenol **43a**; (*E*)-2(((3-*tert*-butil)-1-(2-nitrofenil)pirazol-5-il)imino)metil)fenol **43b** y (*E*)-2(((3-*tert*-butil)-1-(3-nitrofenil)-(pirazol-5-il)imino)metil)fenol **43c**, fueron sintetizadas utilizando el método de macerado en ácido acético, esquema 8.5, por la reacción entre el correspondiente aminopirazol **41a-c**, con salicilaldehído **42**.



Esquema 8.5. Síntesis de las saliciliminas **43a-c**.

Macerado en ácido acético: En un vaso de precipitado se tomaron 100 mg (0.82 mmoles) de **42** y una cantidad equimolar del correspondiente pirazol (0.82 mmoles), luego se adicionaron 5 gotas de ácido acético glacial y se agitó vigorosamente hasta la completa reacción de sus precursores (la reacción se siguió por CCD). Posteriormente los sólidos obtenidos se lavaron con agua (5X20 mL) y se filtraron al vacío hasta sequedad.

Para la síntesis del compuesto **43a**, se probaron otros métodos: reflujo en etanol, y microondas.

Reflujo en Etanol: Se pesaron 50 mg de salicilaldehído y una cantidad equimolar del compuesto **41a** en 5 mL de etanol y se llevó a reflujo a 80°C, en un balón. El tiempo de reacción fue de 5 horas (la reacción se siguió por CCD), posteriormente se

elimino el solvente al vacío y se obtuvo un sólido amarillo claro con un rendimiento de 89.3%.

Microondas: En un vaso de precipitado de 5 mL se pesaron 50 mg de salicilaldehído y una cantidad equimolar del compuesto **41a**, luego se llevó a un microondas de 600 vatios. El tiempo de la reacción fue de 30 segundos (la reacción se siguió CCD) y el rendimiento fue del 95,6%.

A pesar que el método anterior fue el que mostró mayor rendimiento, en ocasiones se explotaba la mezcla y se perdían los reactivos. Es por ello que se optó por la técnica de macerado en ácido acético por ser el método más verde y seguro.

El compuesto **43a** se obtuvo como un sólido amarillo claro con un porcentaje de rendimiento del 92.3%. Punto de fusión: 127.8 – 128.8 °C; UV-vis disolución MeCN, $\lambda_{\text{máx}}$ nm, (log ϵ), λ_1 197 (5.36), λ_2 219 (4.79), λ_3 233 (4.79), λ_4 276 (4.42), λ_5 308 (4.53), λ_6 324 (4.54), λ_7 357 (4.59), λ_8 381 (4.37); IR (KBr cm^{-1}): $\nu_{\text{Ph-H}}$ 3060.63, $\nu_{\text{as}}-\text{CH}_3$ 2958.41, $\nu_{\text{s}}-\text{CH}_3$ 2863.91, $\nu-\text{C}=\text{N}$ 1604.56; RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6 δ en ppm): 6.38 (s.a, 1H) H-4, 1.44 (s.a, 9H) H-7, 7.63 (d, 2H) H-9 ($^3J=7.61$), 7.52 (t, 2H) H-10 ($^3J=7.61$), 7.38 (t, 1H) H-11, 8.76 (s.a, 1H) H-14, 6.97 (m, 1H) H-16, 6.99 (m, 1H) H-17, 7.4 (t, 1H) H- 18 ($^3J=7.61$), 7.38 (t, 1H) H-19 ($^3J=7.61$), 12.08 (s, 1H) OH; RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO d_6 δ en ppm): 162.60 C3, 90.05 C4, 147.55 C5, 32.6 C6, 30.52 C-7, 138.99 C8, 124.71 C-9, 128.98 C-10, 127.53 C-11, 162.01 C-14, 188.70 C15, 117.39 C-16, 119.46 C17, 132.5 C18, 134.33 C19, 160.67 C20; m/z (%) 319 (M^+ , 100), 302 (M^+ - 17, 14.58), 304 (M^+ - 15, 77.76), 57 (6.61).

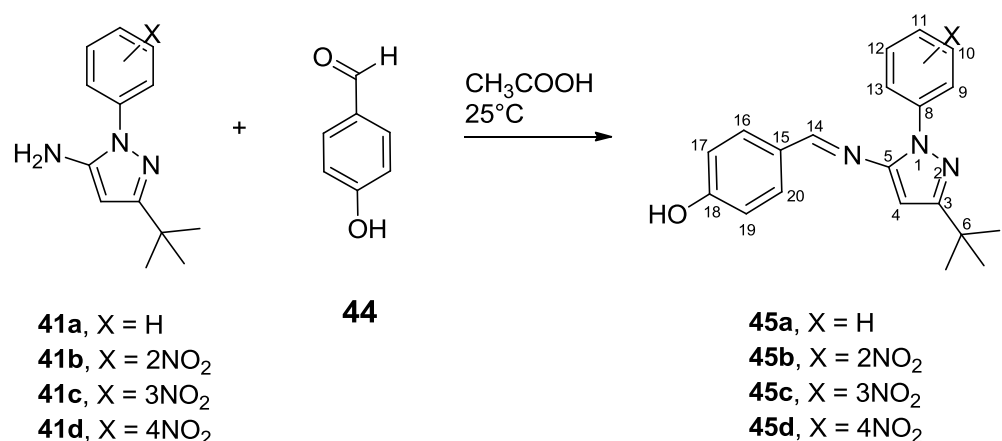
El compuesto **43b** se obtuvo como un sólido amarillo intenso con un porcentaje de rendimiento del 89.2%. Punto de fusión: 115 – 120°C ; UV-vis disolución MeCN, $\lambda_{\text{máx}}$ nm, (log ϵ), λ_1 196 (4.79), λ_2 219 (4.66), λ_3 231 (4.65), λ_4 278 (4.36), λ_5 310 (4.46), λ_6 325 (4.45), λ_7 357 (4.47), λ_8 384 (4.25); IR (KBr cm^{-1}): $\nu_{\text{Ph-H}}$ 3068.39, $\nu_{\text{as}}-\text{CH}_3$ 2958.46, $\nu_{\text{s}}-\text{CH}_3$ 2863.96, $\nu-\text{C}=\text{N}$ 1604.59, $\nu_{\text{as}}-\text{NO}_2$ 1537.09 cm^{-1} , $\nu_{\text{s}}-\text{NO}_2$ 1361.58; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 δ en ppm): 6.41 (s.a, 1H) H-4, 1.4 (s.a, 9H) H-7, 8.04 (d, 1H) H-10 ($^3J=8.0$), 7.72 (t, 1H) H-11 ($^3J=7.42$), 7.61 (t, 1H) H-12 ($^3J=7.42$), 7.79 (d, 1H) H-13 ($^3J=7.61$), 8.75 (s.a, 1H) H-14, 6.94 (t, 1H) H-16, 6.98 (t, 1H) H-17, 7.42 (t, 1H) H-18, 7.38 (t, 1H) H-19, 11.68 (s.a, 1H) OH; RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 δ en ppm): 164.4 C3, 90.05 C4, 148.82 C5, 32.77 C6, 30.27 C-7, 132.11 C8, 146.1 C-9, 128.28 C-10, 132.96 C-11, 129.23 C-12, 129.22 C13, 163.23 C-14, 118.75 C15, 117.33 C16, 119.53 C17, 133.24 C18, 134.21 C19, 160.69 C20; m/z (%) 364 (M^+ - 100), 347 (M^+ - 17, 18.9), 349 (M^+ - 15, 51.95), 57 (5.29).

El compuesto **43c** se obtuvo como un sólido amarillo intenso con un porcentaje de rendimiento del 93.5%. Punto de fusión: 138 – 142°C; UV-vis disolución MeCN, $\lambda_{\text{máx}}$ nm, (log ϵ): λ_1 195 (4.79), λ_2 217 (4.56), λ_3 236 (4.62), λ_4 274 (4.4), λ_5 310 (4.35), λ_6 324 (4.35), λ_7 357 (4.36), λ_8 383 (4.09); IR (KBr cm^{-1}): $\nu_{\text{Ph-H}}$ 3097.27, $\nu_{\text{as}}-\text{CH}_3$ 2968.06, $\nu_{\text{s}}-\text{CH}_3$ 2863.91, $\nu-\text{C}=\text{N}$ 1604.56, $\nu_{\text{as}}-\text{NO}_2$ 1527.42, $\nu_{\text{s}}-\text{NO}_2$ 1346.14; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 δ en ppm): 6.41 (s.a, 1H) H-4, 1.44 (s.a, 9H) H-7, 8.24 (s,

1H) H-9, 8.58 (d, 1H) H-11, 7.69 (t, 1H) H-12, 8.00 (d, 1H) H-13, 8.8 (s.a, 1H) H-14, 6.98 (t, 2H) H-16, 7.02 (m, 2H) H-17, 7.44 (m, 2H) H-18, 7.42 (t, 2H) H-19, 11.85 (s.a, 1H) OH; RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃ δ en ppm): 163.76 C3, 91.32 C4, 148.2 C5, 32.73 C6, 30.36 C-7, 140.03 C8, 121.76 C-9, 148.7 C-10, 119.53 C-11, 129.8 C-12, 129.78 C13, 163.43 C-14, 118.72 C15, 117.42 C16, 119.5 C17, 132.97 C18, 134.41 C19, 160.78 C20; m/z (%) 364 (M⁺, 100), 347 (M⁺- 17, 18.9), 349 (M⁺ - 15, 51.95), 57 (5.29).

b) Síntesis de iminas derivadas de hidroxibenzaldehído **45a-d**.

Las iminas (Z)-4-(((3-(*tert*-butil)-(1-fenil) pirazol-5-il)imino)metil)fenol **45a**; (Z)-4-(((3-(*tert*-butil)-(2-nitrofenil)pirazol-5-il)imino)metil)fenol **45b**; (Z)-4-(((3-(*tert*-butil)-(3-nitrofenil)pirazol-5-il)imino)metil)fenol **45c** y (Z)-4-(((3-(*tert*-butil)-(4-nitrofenil)pirazol-5-il)imino)metil)fenol **45d**, fueron sintetizadas macerando en ácido acético hidroxibenzaldehído **44** con el correspondiente aminopirazol **41a-d**, esquema 8.6.



Esquema 8.6. Síntesis de las hidroxibenciliminas **45a-d**.

El compuesto **45a** se obtuvo como un sólido beige con un porcentaje de rendimiento del 97.1%. Punto de fusión: 155.3 – 156.4 °C; IR (KBr cm⁻¹): ν-OH 3455.98, ν-Ph-H 3058.70, ν_{as} -CH₃ 2964.20, ν_s -CH₃ 2865.84, ν-C=N 1618.06, ν-C-OH 1241.99; RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆ δ en ppm): 1.34 (s.a, 9H) H-7; 6.48 (s.a, 1H) H-4; (J=8.39) 6.90 (d, 2H) H-18 y H-19; (J=7.41) 7.33 (t, 1H) H-11; (J=7.61) 7.50 (t, 2H) H-10 y H-12; (J=8.39) 7.75 (d, 4H) H-9 y H-13, H-16 y H-20; 8.76 (s, 1H) H-14; 10.28 (s, 1H) OH; RMN ¹³C (100 MHz, DMSO d₆ δ en ppm): 30.70 C-7; 32.66 C-6; 90.91 C-4; 116.40 C-17 y C-19; 123.86 C-9 y C-13; 126.51 C-11; 127.61 C-15; 129.09 C-10 y C-12; 131.49 C-16 y C-20; 140.00 C-8; 151.01 C-5; 161.46 C-14; 161.69 C-3; 161.77 C-18.; m/z (%) 319 (M⁺, 83.43), 304 (M⁺ - 15, 100), 57 (13.54).

El compuesto **45b** se obtuvo como un sólido amarillo opaco con un porcentaje de rendimiento del 91.9%. Punto de fusión: 173.2 – 174.7 °C; IR (KBr cm⁻¹): ν-OH 3436.71, ν-Ph-H 3064.41, ν_{as} -CH₃ 2962.27, ν_s -CH₃ 2871.63, ν-C=N 1606.49, ν-C-OH 1241.99; RMN ¹H (400 MHz, acetona d₆ δ en ppm): 1.37 (s,9H) H-7, 6.50

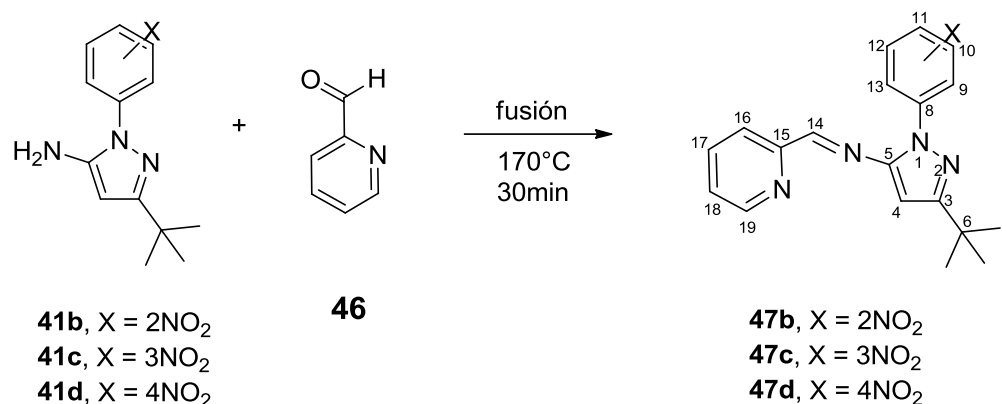
(s,1H) H-4, (J=6.63 Hz) 6.96 (d,2H) H-18 y H-19, (J=7.22 Hz) 7.67 (t, 1H) H-11, (J=6.44 Hz) 7.75 (d, 2H) H-16 y H-20, (J=7.22 Hz) 7.83 (d, 1H) H-13, (J=8.20 Hz) 7.87 (t, 1H) H-12, (J=8 Hz) 8.07 (d,1H) H-10, 8.74 (s,1H) H-14, 9.23 (s, 1H) OH; RMN ^{13}C (100 MHz, acetona d_6 δ en ppm): 29.74 C-7, 32.43 C-6, 89.51 C-4, 115.76 C-17 y C-19, 124.57 C-10 y C-12, 127.82 C-15, 127.95 C-11, 128.85 C-13, 131.33 C-16, 132.44 C-8, 132.97 C-12, 145.52 C-9, 151.17 C-5, 160.96 C-14, 161.38 C-18, 163.30 C-3; m/z (%) 364 (M^+ , 100), 349 ($\text{M}^+ - 15$, 88.3), 318 ($\text{M}^+ - 46$, 21.4), 57 (4.64).

El compuesto **45c** se obtuvo como un sólido amarillo intenso con un porcentaje de rendimiento del 87.8%. Punto de fusión: 175.6 – 176.8 °C; IR (KBr cm^{-1}): ν -OH 3423.20, ν -Ph-H 3095.34, ν_{as} -CH₃ 2958.41, ν_{s} -CH₃ 2863.91, ν -C=N 1596.85, ν -C-OH 1238.14; RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6 δ en ppm): 1.35 (s,9H) H-7; 6.61 (s,1H) H-4 ; (J=8.59 Hz) 6.95 (d,2H) H-18 y H-19; (J=8.19 Hz) 7.79 (t, 1H) H-12; (J=8.59 Hz) 7.83 (d, 2H) H-16 y H-20; (J=8.19 Hz) 8.15 (d, 1H) H-9; (J=8 Hz) 8.33 (d, 1H) H-13; 8.82 (s,1H) H-14; 8.84 (s,1H) H-11; 10.36 (s, 1H) OH; RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO d_6 δ en ppm): 30.52 C-7, 32.78 C-6, 92.02 C-4, 116.49 C-17 y C-19, 117.30 C-11, 120.61 C-9, 127.36 C-15, 128.77 C-12, 130.76 C-13, 131.80 C-16 y C-20, 140.74 C-8, 148.37 C-10, 151.74 C-5, 162.05 C-18, 162.50 C-14, 162.81 C-3; m/z (%) 364 (M^+ , 100), 349 ($\text{M}^+ - 15$, 88.3), 318 ($\text{M}^+ - 46$, 21.4), 57 (4.64).

El compuesto **45d** se obtuvo como un sólido amarillo claro con un porcentaje de rendimiento del 94.1%. Punto de fusión: 177.3 – 178.1 °C; IR (KBr cm^{-1}): ν -OH 3326.77, ν -Ph-H 3022.06, ν_{as} -CH₃ 2962.27, ν_{s} -CH₃ 2863.91, ν -C=N 1596.85, ν -C-OH 1241.99; RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6 δ en ppm): 1.35 (s,9H) H-7, 6.61 (s,1H) H-4, (J=8.59 Hz) 6.95 (d,2H) H-18 y H-19, (J=8.59 Hz) 7.83 (d, 2H) H-16 y H-20, (J=9.37 Hz) 8.20 (d, 2H) H-9 y H-13, (J=9.37 Hz) 8.37 (d, 2H) H-10 y H-12 8.81 (s, 1H) H-14, 10.37 (s, 1H) OH; RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO d_6 δ en ppm): 30.44 C-7, 32.82 C-6, 92.62 C-4, 116.49 C-17 y C-19, 123.03 C-9 y C-13, 125.06 C-10 y C-12, 127.31 C-15, 132.00 C-16, 144.77 C-8, 145.06 C-11, 152.35 C-5, 162.19 C-18, 162.79 C-14, 163.45 C-3; m/z (%) 364 (M^+ , 100), 349 ($\text{M}^+ - 15$, 64.2), 318 ($\text{M}^+ - 46$, 21.0), 57 (33.9).

c) Síntesis de iminas derivadas de 2-piridincarboxialdehído **47b-d**.

Las iminas (*E*)-3-*tert*-butil-1-(2-nitrofenil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-imina **47b**, (*E*)-3-*tert*-butil-1-(3-nitrofenil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-imina **47c** y (*E*)-3-*tert*-butil-1-(4-nitrofenil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-imina **47d**, fueron sintetizadas fundiendo 2-piridincarboxialdehído **46** con el correspondiente aminopirazol **41b-d**, en proporción 1:1 a 170°C por 30 minutos, esquema 8.7.



Esquema 8.7. Síntesis de las piridinbenziliminas **47b-d**.

El compuesto **47b** se obtuvo como un sólido amarillo claro con un porcentaje de rendimiento del 86.9%. Punto de fusión: 126,6 – 128,3°C; IR (KBr cm⁻¹): ν-CH pirazol 3116.56, ν-Ph-H 3054.84, ν_{as} -CH₃ 2958.41, ν_s -CH₃ 2863,91, ν-C=N 1606.49; RMN ¹H (400 MHz, acetona d₆ δ en ppm): 1.40 (s.a, 9H) H-7, 6.78 (s.a, 1H) H-4, 8.12 (d, 1H) H-10, 7.72 (t, 1H) H-11, 7.90 (t, 1H) H-12, 7.85 (d, 1H) H-13, 7.99 (d, 1H) H-16, 7.92 (t, 1H) H-17, 7.49 (d.d, 1H) H-18, 8.73(s.1H) H-19; RMN ¹³C (100 MHz, acetona d₆ δ en ppm): 163.67 C-3, 91.02 C-4, 149.7 C-5, 32.50 C-6, 29.71 C-7, 132.13 C-8, 145.58 C-9, 124.70 C-10, 128.43 C-11, 133.2 C-12, 129.03 C-13, 161.56 C-14, 154.12 C-15, 121.27 C-16, 136.64 C-17, 125.73 C-18, 149.93 C-19; m/z (%) 349 (M⁺, 53.2), 334 (M⁺ - 15, 27.8), 271 (M⁺ - 78, 89.3), 57 (100).

El compuesto **47c** se obtuvo como un sólido amarillo intenso con un porcentaje de rendimiento del 92.1%. Punto de fusión: 131.8 – 133.5 °C; IR (KBr cm⁻¹): ν-CH pirazol 3128.13, ν-Ph-H 3089.56, ν_{as} -CH₃ 2960.34, ν_s -CH₃ 2863,91, ν-C=N 1616.13; RMN ¹H (400 MHz, acetona d₆ δ en ppm): 6.80 (s.a, 1H) H-4, 1.43 (s.a, 9H) H-7, 8.85 (d, 1H) H-9, 8.41(d, 1H) H-11, 7.82 (t, 1H) H-12, 8.21 ppm (d, 1H) H-13, 8.80 ppm (s.1H) H-14, 8.27 (d, 1H) H-16, 7.97 (t, 1H) H-17, 7.55 (d.d, 1H) H-18, 8.77 (s.1H) H-19; RMN ¹³C (100 MHz, acetona d₆ δ en ppm): 163.06 C-3, 92.37 C-4, 149.94 C-5, 32.45 C-6, 29.6 C-7, 140.75 C-8, 117.56 C-9, 148.48 C-10, 128.63 C-11, 129.97 C-12, 129.33 C-13, 162.02 C-14, 154.36 C-15, 121.46 C-16, 136.8 C-17; 125.78 C-18, 150.00 C-19; m/z (%) 349 (M⁺, 100), 334 (M⁺ - 15, 58.9), 271 (M⁺ - 78, 58.3).

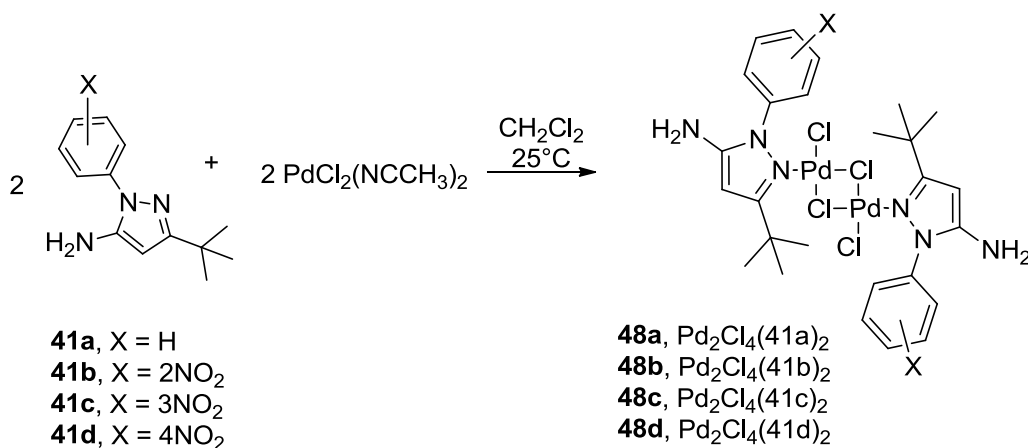
El compuesto **47d** se obtuvo como un sólido amarillo claro con un porcentaje de rendimiento del 82.0%. Punto de fusión: 134.3 – 135.5 °C; IR (KBr cm⁻¹): ν-CH pirazol 3114.63, ν-Ph-H 3050.99, ν_{as} -CH₃ 2956.49, ν_s -CH₃ 2860.06, ν-C=N 1621.92; RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆ δ en ppm): 6.91 (s.a,1H) H-4, 1.36 (s.a, 9H) H-7, 8.15 (d, 2H) H-9 y H-13, 8.38 (d, 2H) H-10 y H-12, 8.90 (s.1H) H-14, 8.18 (d, 1H) H-16, 7.97 (t, 1H) H-17, 7.99 (d.d,1H) H-18, 8.78 (s,1H) H-19; RMN ¹³C (100 MHz, DMSO d₆ δ en ppm): 163.62 C-3, 94.11 C-4; 150.49 C-5; 32.91 C-6; 30.41 C-7; 144.60 C-8; 123.70 C-9 y C-13; 125.08 C-10 y C-12; 145.20 C-11; 162.87 C-14;

154.10 C-15; 122,46 C-16; 137.76 C-17 ;126,69 C-18; 150.53 C-19; m/z (%) 349 (M⁺, 39.4), 334 (M⁺ - 15, 18.5), 271 (M⁺ - 78, 100).

8.4.1.3. Síntesis de los complejos de paladio

a) Complejos de paladio (II) con pirazoles

Para la coordinación de los aminopirazoles a paladio, se utilizó una relación molar 1:1 entre cada ligando y la sal de paladio (diclorobis(acetonitrilo)paladio (II)). Ambos compuestos se hicieron reaccionar en diclorometano seco y atmósfera inerte de N₂ a temperatura ambiente, inmediatamente la mezcla de reacción cambio de color naranja claro a rojo intenso, se dejaron reaccionar por 7 horas y posteriormente se eliminó el solvente al vacío y los sólidos rojos obtenidos, se lavaron con éter etílico (5X5mL), esquema 8.8.



Esquema 8.8. Síntesis de complejos de paladio tipo [Pd₂Cl₄(N-Het)₂] **48a-d**, donde N-Het son los aminopirazoles **41a-d**.

El complejo [Pd₂Cl₄(41a)₂], **48a**, se obtuvo con un rendimiento del 93%, Punto de descomposición 271,7°C; Análisis elemental calculado para la fórmula C₂₆H₃₄Cl₄N₆Pd₂: C% 39.77, H% 4.36, Cl% 18.06, N% 10.70, Pd% 27.11. Análisis elemental experimental: C% 40.02, H% 4.28, N% 10.66; IR (KBr cm⁻¹): ν_{as} -NH₂ 3440, ν_s -NH₂ 3301, ν Ph-H 3062, ν_{as}-CH₃ 2962, ν_s-CH₃ 2869, ν-C=N 1623, ν-C=C 1565. IR región 480-240 cm⁻¹ (KBr cm⁻¹) ν-Pd-Cl_{terminal} 341, ν-Pd-Cl_{puente} 299 (*trans* a cloro) y ν Pd-Cl_{puente} 270 (*trans* a pirazol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1.19 (s.a, 9H) H del grupo *tert*-butil, 5.14 (s, 2H) NH₂, 5.38 (s, 1H) H-4, 7.25 (t, 1H) H-11, 7.42 (t, 2H) H-10, 7.54 (d, 2H) H-9; RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 30.36 C-7, 32.20 C-6, 90.02 C-4, 123.99 C-9, 127.16 C-10, 129.58 C-8, 138.67 C-11, 148.29 C-5, 161.29 C-3; m/z 567 (M⁺-215), 215 (M⁺-567), 200, 173.

El complejo [Pd₂Cl₄(41b)₂], **48b**, se obtuvo con un rendimiento del 95%, Punto de descomposición. 165-168°C; Análisis elemental calculado para la fórmula C₂₆H₃₂Cl₄N₈O₄Pd₂: C% 35.68, H% 3.69, Cl% 16.20, N% 12.80, O% 7.31, Pd%

24.32. Análisis elemental experimental C% 35.71, H% 3.58, N% 13.84; IR (KBr cm^{-1}) $\nu_{\text{as}}-\text{NH}_2$ 3444.41, $\nu_{\text{s}}-\text{NH}_2$ 3320.98, ν Ph-H 3097.27, $\nu_{\text{as}}-\text{CH}_3$ 2964.20, $\nu_{\text{s}}-\text{CH}_3$ 2867.77, $\nu-\text{C}=\text{N}$ 1629.63, $\nu_{\text{as}}-\text{NO}_2$ 1531.14, $\nu_{\text{s}}-\text{NO}_2$ 1344.21; RMN ^1H (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ en ppm); 1.105 (s.a, 9H) H-7 del grupo *tert*-butil, 3.53 (s, 2H) NH_2 , 5.49 (s.a, 1H) H-4, 7.58 (m, 3H) H-11, H-13 y H-12, 7.85 (d, 1H) H-10; RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 29.28 C-7, 32.34 C-6, 87.61 C-4, 145.87 C-9, 130.94 C-13, 126.06 C-10, 136.41 C-12, 134.90 C-8, 130.12 C-11, 150.68 C-5, 162.31 C-3.

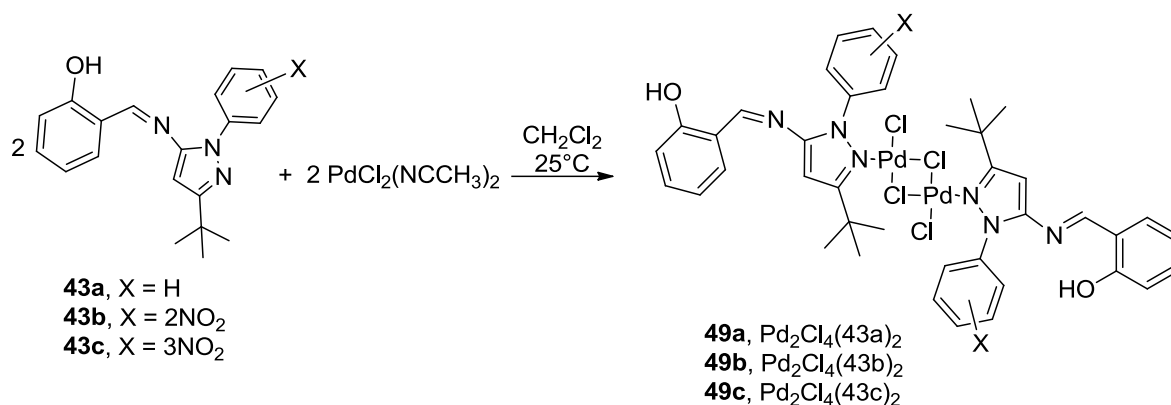
El complejo $[\text{Pd}_2\text{Cl}_4(41\text{c})_2]$, **48c**, se obtuvo con un rendimiento del 97%, Punto de descomposición 228-230°C; Análisis elemental calculado para la fórmula $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_4\text{Pd}_2$: C% 35.68, H% 3.69, Cl% 16.20, N% 12.80, O% 7.31, Pd% 24.32. Análisis elemental experimental C% 35.44, H% 3.64, N% 12.76; m/z (%) 260 (M^+ , 77.6), 218 (M^+-27 , 100), 245 (M^+-15 , 99.4). IR (KBr cm^{-1}) $\nu_{\text{as}}-\text{NH}_2$ 3448.1, $\nu_{\text{s}}-\text{NH}_2$ 3320.82, ν -Ph-H 3087.48, $\nu_{\text{as}}-\text{CH}_3$ 2967.91, $\nu_{\text{s}}-\text{CH}_3$ 2870.52, $\nu-\text{C}=\text{N}$ 1560.13, $\nu_{\text{as}}-\text{NO}_2$ 1533.13, $\nu_{\text{s}}-\text{NO}_2$ 1352.82. IR región 480-240 cm^{-1} (KBr cm^{-1}) ν -Pd-N 410, ν -Pd-Cl_{terminal} 339, ν -Pd-Cl_{puente} 313 (*trans* a cloro) y ν -Pd-Cl_{puente} 285 (*trans* a pirazol). RMN ^1H (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ en ppm); 1.31 (s.a, 9H) H del grupo *tert*-butil; 5.60 (m 3H), NH_2 y H-4; 7.80 (t, 1H) H-12; 8.16 (m, 2H) H-9 y H-13; 8.51 (s, 1H) H-11; RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 30.38 C-7, 32.40 C-6, 88.79 C-4, 120.80 C-9, 128.94 C-13, 148.61 C-10, 131.10 C-12, 140.13 C-8, 117.32 C-11, 148.86 C-5, 162.49 C-3.

El complejo $[\text{Pd}_2\text{Cl}_4(41\text{d})_2]$, **48d**, se obtuvo con un rendimiento del 97%, Punto de descomposición 198-200°C; Análisis elemental calculado para la fórmula $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_4\text{Pd}_2$: C% 35.68, H% 3.69, Cl% 16.20, N% 12.80, O% 7.31, Pd% 24.32. Análisis elemental experimental C% 36.01, H% 3.73, N% 12.71; IR (KBr cm^{-1}) $\nu_{\text{as}}-\text{NH}_2$ 3446.34, $\nu_{\text{s}}-\text{NH}_2$ 3326.77, ν -Ph-H 3070.20, $\nu_{\text{as}}-\text{CH}_3$ 2966.13, $\nu_{\text{s}}-\text{CH}_3$ 2867.77, $\nu-\text{C}=\text{N}$ 1558.28, $\nu_{\text{as}}-\text{NO}_2$ 1525.49, $\nu_{\text{s}}-\text{NO}_2$ 1344.14; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 (δ en ppm): 2.5 (s, 9H) H-7 del grupo *tert*-butil, 5.49 (s.a, 2H) NH_2 , 5.67 (s, 1H) H-4, 7.66 (d, 2H) H-9, 7.86 (d, 2H) H-10. RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 (δ en ppm) 30.18 C del grupo *tert*-butil; 32.43 C-6, 88.37 C-4, 125.36 C-10, 145.04 C-11, 143.98 C-8, 123.18 C-9, 146.60 C-5; 163.11 C-3.

b) Complejos de paladio (II) con saliciliminas

Los complejos fueron sintetizados pesando 40 mg (0.155 mmol) de diclorobis(acetonitrilo)paladio(II), disolviéndolo en 2mL de diclorometano seco y se agitando hasta obtener un sólido en suspensión debido a la baja solubilidad de la sal de paladio; posteriormente en otro recipiente se disolvió una cantidad casi equimolar de la imina correspondiente, **43a-c**, (0.156 mmol) en 2mL de diclorometano seco. La segunda disolución se agregó a la primera en agitación rápida. Inmediatamente la mezcla de reacción cambio de color naranja claro a rojo intenso y se tornó una solución homogénea. Se dejó bajo agitación por 8 horas en atmósfera inerte hasta asegurar la coordinación completa del ligante al metal, por CCD. Se eliminó el solvente al vacío a temperatura ambiente. Después se lavó el

sólido con éter etílico (3X5mL) para retirar el exceso de imina. Se obtuvieron sólidos de color rojo escarlata, esquema 8.9.



Esquema 8.9. Síntesis de complejos de paladio tipo [Pd₂Cl₄(N-Het)₂] **49a-c**, donde N-Het son las saliciliminas **43a-c**.

El complejo [Pd₂Cl₄(43a)₂], **49a**, se obtuvo con un rendimiento del 96.3%, Punto de descomposición 195–205°C; Análisis elemental calculado para la fórmula C₄₀H₄₂Cl₄N₆O₂Pd₂: C% 48.36, H% 4.26, Cl% 14.27, N% 8.46, O% 3.22%, Pd% 21.42. Análisis elemental experimental: C% 48.52, H% 4.37, N% 9.48; IR (KBr cm⁻¹) ν-OH 3062.56, ν-Ph-H 3062.56, ν_{as}-CH₃ 2960.34, ν_s-CH₃ 2865.84, ν-C=N 1662.42 y 1608.42; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 66.69 (s.a, 2H) H-4, 1.34 (s.a, 18H) H-7, 7.60 (d, 4H) H-9 y H-13, 7.53 (t, 4H) H-10 y H-12, 7.40 (d, 6H) H-11, H-18 y H-19, 9.10 (s.a, 2H) H-14, 6.91 (d, 2H) H-16, 6.99 (t, 2H) H-17; 11.78 (s, 1H) OH.

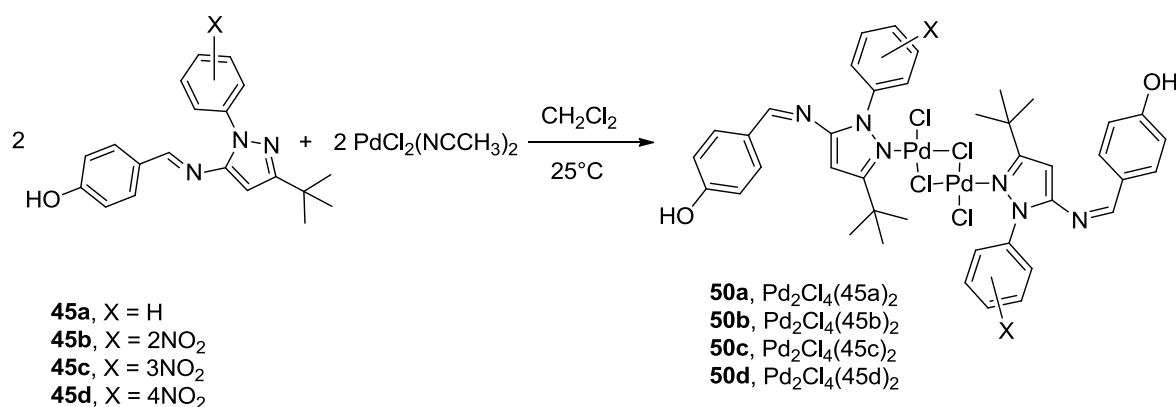
El complejo [Pd₂Cl₄(43b)₂], **49b**, se obtuvo con un rendimiento del 94.5%, Punto de descomposición 195 – 205 °C; Análisis elemental calculado para la fórmula C₄₀H₄₀Cl₄N₈O₆Pd₂: C% 44.34, H% 3.72, Cl% 13.09, N% 10.34, O% 8.86%, Pd% 19.64. Análisis elemental experimental: C% 42.00, H% 3.67, N% 11.47; IR (KBr cm⁻¹) ν-OH 3440.55, ν-Ph-H 3076.06, ν_{as}-CH₃ 2962.00, ν_s-CH₃ 2867.77, ν-C=N 1662.42 y 1606.49, ν_{as}-NO₂ 1535.14, ν_s-NO₂ 1344.21; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6.71 (s.a, 1H) H-4, 1.30 (s.a, 9H) H-7, 8.10 (d, 1H) H-10, 7.72 (t, 1H) H-11, 7.60 (t, 1H) H-12, 7.80 (d, 1H) H-13, 9.10 (s.a, 1H) H-14, 6.92 (t, 1H) H-16, 6.97 (t, 1H) H-17, 7.60 (t, 1H) H-18, 7.63 (t, 1H) H-19, 11.29 (s.a, 1H) OH.

El complejo [Pd₂Cl₄(43c)₂], **49c**, se obtuvo con un rendimiento del 95.2%, Punto de descomposición 195–205°C; Análisis elemental calculado para la fórmula C₄₀H₄₀Cl₄N₈O₆Pd₂: C% 41.37, H% 3.72, Cl% 13.09, N% 10.34, O% 8.86%, Pd% 19.64. Análisis elemental experimental: C% 42.00, H% 3.72, N% 10.50; IR (KBr cm⁻¹) ν-OH 3442.48, ν-Ph-H 3085.70, ν_{as}-CH₃ 2962.27, ν_s-CH₃ 2865.84, ν-C=N 1662.42 y 1606.49, ν_{as}-NO₂ 1533.21, ν_s-NO₂ 1349.99; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 6.74 (s.a, 2H) H-4, 1.36 (s.a, 18H) H-7, 8.23 (t, 4H) H-9 y H13, 8.60

(s, 2H) H-11, 6.99 (m, 4H) H-12, 9.16 (s.a, 2H) H-14, 6.97 (m, 4H) H-16, 7.81 (m, 4H) H-17, 7.44 (t, 2H) H-18, 7.79 (m, 2H) H-19, 11.85 (s.a, 1H) OH.

c) Complejos de paladio (II) con hidroxibenciliminas

Los complejos de paladio, **50a-d**, fueron sintetizados disolviendo 80 mg (0.31 mmol) de diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) en 2 mL de CH₂Cl₂ seco; luego se agregó la correspondiente imina, **45a-d**, (0.32 mmol) disuelta en 2 mL de CH₂Cl₂ seco. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 8 horas bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución resultante se le eliminó el solvente al vacío a temperatura ambiente, el sólido obtenido se lavó con éter etílico (3X5mL) para retirar el exceso de imina. Los sólidos obtenidos tenían color rojo escarlata, esquema 8.10.



Esquema 8.10. Síntesis de complejos de paladio tipo [Pd₂Cl₄(N-Het)₂] **50a-d**, donde N-Het son las hidroxibenciliminas **45a-d**.

El complejo [Pd₂Cl₄(45a)₂], **50a**, se obtuvo con un rendimiento del 71.1%, Punto de descomposición 195–205°C; Análisis elemental calculado para la fórmula C₄₀H₄₂Cl₄N₆O₂Pd₂: C% 48.36, H% 4.26, Cl% 14.27, N% 8.46, O% 3.22%, Pd% 21.42. Análisis elemental experimental: C% 49.91, H% 4.22, N% 9.41; IR (KBr cm⁻¹) ν-OH 3432.84, ν-Ph-H 3072.2, ν_{as}-CH₃ 2962.27, ν_s-CH₃ 2865.84, ν-C=N 1629.63; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 1.33 (s.a, 18H) H-7, 6.48 (s.a, 2H) H-4, (J=8.59 Hz) 6.90 (d, 4H) H-18, (J=7.22 Hz) 7.33 (t, 2H) H-11, (J=7.61 Hz) 7.50 (t, 4H) H-10, (J=8.59 Hz) 7.74 (d, 8H) H9-H16, 8.76 (s, 2H) H-14, 10.28 (s, 2H) OH; RMN ¹³C (400 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 30.70 C-7, 32.66 C-6, 90.91 C-4, 116.4 C-17, 123.86 C-9, 126.51 C-11, 127.61 C-16, 129.09 C-10, 131.49 C-16, 139.99 C-8, 151.01 C-5, 161.47 C-14, 161.68 C-3, 161.77 C-18.

El complejo [Pd₂Cl₄(45b)₂], **50b**, se obtuvo con un rendimiento del 63.2%, Punto de descomposición 195–205°C; Análisis elemental calculado para la fórmula C₄₀H₄₀Cl₄N₈O₆Pd₂: C% 44.34, H% 3.72, Cl% 13.09, N% 10.34, O% 8.86%, Pd% 19.64. Análisis elemental experimental: C% 44.21, H% 3.67, N% 10.47; IR (KBr cm⁻¹) ν-OH 3463.68, ν-Ph-H 3060.63, ν_{as}-CH₃ 2966.13, ν_s-CH₃ 2865.84, ν-C=N 1635.42, ν_{as}-NO₂ 1533.21, ν_s-NO₂ 1346,14; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ en

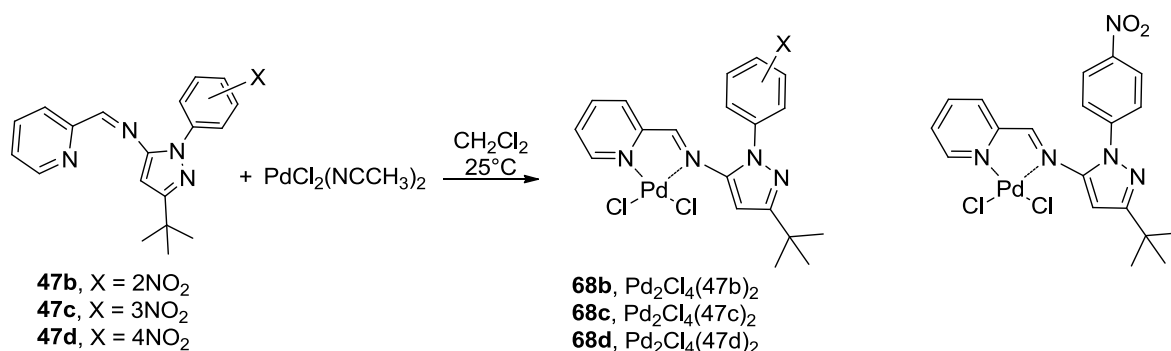
ppm): 1.32 (s,18H) H-7, 6.55 (s,2H) H-4, 6.88 (d,4H) H-17, 7.65 (t, 2H) H-12, 7.76 (d, 4H) H-16, 7.86 (t, 2H) H-11, 7.80 (d, 2H) H-13, 8.07 (d, 2H) H-10, 8.72 (s,2H) H-14, 10.29 (s, 2H) OH; RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 30.41 C-7, 32.40 C-6, 90.52 C-4, 116.32 C-18, 125.17 C-10, 127.22 C-16, 128.83 C-12, 129.14 C-13, 131.68 C-17, 132.03 C-8, 133.98 C-11, 145.31 C-9, 151.23 C-5, 161.97 C-15, 162.07 C-19, 163.33 C-3.

El complejo $[\text{Pd}_2\text{Cl}_4(45\text{c})_2]$, **50c**, se obtuvo con un rendimiento del 50.6%, Punto de descomposición 195 – 205 °C; Análisis elemental calculado para la fórmula $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_6\text{Pd}_2$: C% 44.34, H% 3.72, Cl% 13.09, N% 10.34, O% 8.86%, Pd% 19.64. Análisis elemental experimental: C% 45.21, H% 3.69, N% 11.78; IR (KBr cm^{-1}) ν -OH 3428.98, ν -Ph-H 3091.48, $\nu_{\text{as}}\text{-CH}_3$ 2964.23, $\nu_{\text{s}}\text{-CH}_3$ 2865.84, $\nu\text{-C=N}$ 1631.56, $\nu_{\text{as}}\text{-NO}_2$ 1533.21, $\nu_{\text{s}}\text{-NO}_2$ 1349.99; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 1.35 (s,18H) H-7; 6.61 (s,2H) H-4 ; 6.94 (d,4H) H-17; 7.83 (m, 6H) H12-H16; 8.15 (d, 2H) H-11; 8.33 (d, 2H) H-13; 8.82 (s,2H) H-14; 8.84 (s,2H) H-9; 10.36 (s, 2H) OH; RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 30.51 C-7, 32.78 C-6, 92.03 C-4, 116.49 C-17, 117.32 C-9, 120.64 C-11, 127.36 C-16, 128.79 C-13, 130.78 C-12, 131.81 C-16, 140.73 C-8, 148.39 C-10, 151.75 C-5, 162.14 C-18, 162.53 C-14, 162.83 C-3.

El complejo $[\text{Pd}_2\text{Cl}_4(45\text{d})_2]$, **50d**, se obtuvo con un rendimiento del 57.8%, Punto de descomposición 195 – 205 °C; Análisis elemental calculado para la fórmula $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_6\text{Pd}_2$: C% 44.34, H% 3.72, Cl% 13.09, N% 10.34, O% 8.86%, Pd% 19.64. Análisis elemental experimental: C% 45.76, H% 3.49, N% 10.92; IR (KBr cm^{-1}) ν -OH 3450.02, ν -Ph-H 3070.27, $\nu_{\text{as}}\text{-CH}_3$ 2865.84, $\nu_{\text{s}}\text{-CH}_3$ 2865.84, $\nu\text{-C=N}$ 1631.56, $\nu_{\text{as}}\text{-NO}_2$ 1527.42, $\nu_{\text{s}}\text{-NO}_2$ 1346.14; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 1.35 (s,18H) H-7; 6.62 (s,2H) H-4; 6.95 (d,4H) H-18; 7.83 (d, 4H) H-16; 8.20 (d, 4H) H-9; 8.38 (d, 4H) H-10; 8.81 (s, 2H) H-14; 10.37 (s, 2H) H-18; RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 30.37 C-7, 32.83 C-6, 92.63 C-4, 116.51 C-18, 123.06 C-9, 125.08 C-10, 127.31 C-16, 132.0 C-17, 144.78 C-8, 145.06 C-11, 152.35 C-5, 162.19 C-18, 162.81 C-14, 163.47 C-3.

d) Complejos de paladio (II) con piridinbenciliminas

Los complejos de paladio, **51b-d**, fueron sintetizados disolviendo 40 mg (0.155 mmol) de diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) en 2 mL de CH_2Cl_2 seco; luego se agregó la correspondiente imina, **47b-d**, (0.156 mmol) disuelta en 2 mL de CH_2Cl_2 seco. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 8 horas bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución resultante se le eliminó el solvente al vacío a temperatura ambiente, el sólido obtenido se lavó con éter etílico (3X5mL) para retirar el exceso de imina. Los sólidos obtenidos tenían color rojo, esquema 8.11.



Esquema 8.11. Síntesis de complejos de paladio tipo [Pd₂Cl₄(N-Het)₂] **51b-d**, donde N-Het son las piridinbenciliminas **47a-d**.

El complejo [PdCl₂(47b)], **51b**, se obtuvo con un rendimiento del 50.0%, Punto de descomposición 275.8 °C; Análisis elemental calculado para la fórmula C₁₉H₁₉Cl₂N₅O₂Pd: C% 43.33, H% 3.64, Cl% 13.46, N% 13.00, O% 6.08%, Pd% 20.20. Análisis elemental experimental: C% 45.79, H% 3.74, N% 12.43; IR (KBr cm⁻¹) ν-Ph-H 3068.34, ν_{as}-CH₃ 2960.34, ν_s-CH₃ 2863.91, ν-C=N 1604.56, ν_{as}-NO₂ 1531.28, ν_s-NO₂ 1351.92; RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆, δ en ppm): 6.71 (s.a, 1H) H-4, 1.36 (s.a, 9H) H-7, 8.37 (m, 3H) H-10, H-12 y H-13, 8.01 (t, 1H) H-11; 9.14 (s.1H) H-14; 8.48 (m. 2 H) H-16; H-17, 8.16 (d.d, 1H) H-18; 9.00 (s.1H) H-19.

El complejo [PdCl₂(47c)], **51c**, se obtuvo con un rendimiento del 75.0%, Punto de descomposición 280.3°C; Análisis elemental calculado para la fórmula C₁₉H₁₉Cl₂N₅O₂Pd: C% 43.33, H% 3.64, Cl% 13.46, N% 13.00, O% 6.08%, Pd% 20.20. Análisis elemental experimental: C% 38.37, H% 3.40, N% 11.91; IR (KBr cm⁻¹) ν-Ph-H 3064.48, ν_{as}-CH₃ 2962.27, ν_s-CH₃ 2865.84, ν-C=N 1616.13, ν_{as}-NO₂ 1531.28, ν_s-NO₂ 1369.28; RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆, δ en ppm): 6.64 (s.a, 1H) H-4, 1.40 (s.a, 9H) H-7, 8.55 (d, 1H) H-9, 8.46 (d, 1H) H-11, 7.79 (t, 1H) H-12, 8.22 (d, 1H) H-13, 9.25 (s.1H) H-14, 8.53 (d, 1H) H-16, 8.07 (t, 1H) H-17, 8.16 (d.d, 1H) H-18, 9.21 (s.1H) H-19.

El complejo [PdCl₂(47d)], **51d**, se obtuvo con un rendimiento del 80.8%, Punto de descomposición 283.7°C; Análisis elemental calculado para la fórmula C₁₉H₁₉Cl₂N₅O₂Pd: C% 43.33, H% 3.64, Cl% 13.46, N% 13.00, O% 6.08%, Pd% 20.20. Análisis elemental experimental: C% 38.39, H% 3.61, N% 11.57; IR (KBr cm⁻¹) ν-Ph-H 3099.20, ν_{as}-CH₃ 2960.34, ν_s-CH₃ 2865.84, ν-C=N 1592.69, ν_{as}-NO₂ 1508.14, ν_s-NO₂ 1338.42; RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆, δ en ppm): 6.71 (s.a, 1H) H-4, 1.36 (s.a, 9H) H-7, 8.36 (d, 4H) H-9, H10, H12 y H13, 9.14 (s.1H) H-14, 8.16 (d, 1H) H-16, 8.01 (t, 1H) H-17, 7.90 (d.d, 1H) H-18, 8.98 (s.1H) H-19.

8.4.2. Estudio catalítico de los complejos de paladio (II) en la reacción de Mizoroki-Heck

Se realizó la reacción de Mizoroki-Heck entre diferentes haluros de arilos y estireno,

esquema 8.12, utilizando como catalizador los complejos aquí sintetizados. Las reacciones tuvieron seguimiento por cromatografía de gases y los productos se caracterizaron por cromatografía de gases acoplada a masas. En general las reacciones fueron realizadas en un balón a 140°C, utilizando una relación catalizador:sustrato 1:3000, usando como base K₂CO₃, la relación estireno:haluro:base (1:1.2:1.5) y como solvente una mezcla 1:1 de DMF:H₂O(6mL en total), evaluando el tiempo de la reacción.

Se realizaron cambios en las condiciones de la reacción para evaluar el efecto de temperatura, efecto de la base entre otros. El porcentaje de conversión fue realizado con relación a las áreas obtenidas en los cromatogramas, como se muestra en la ecuación 8.1:

$$\%Conver\ PhI = \left(1 - \left(\frac{a\ PhI}{a\ total}\right)\right) * 100 \text{ Ecuación 8.1}$$

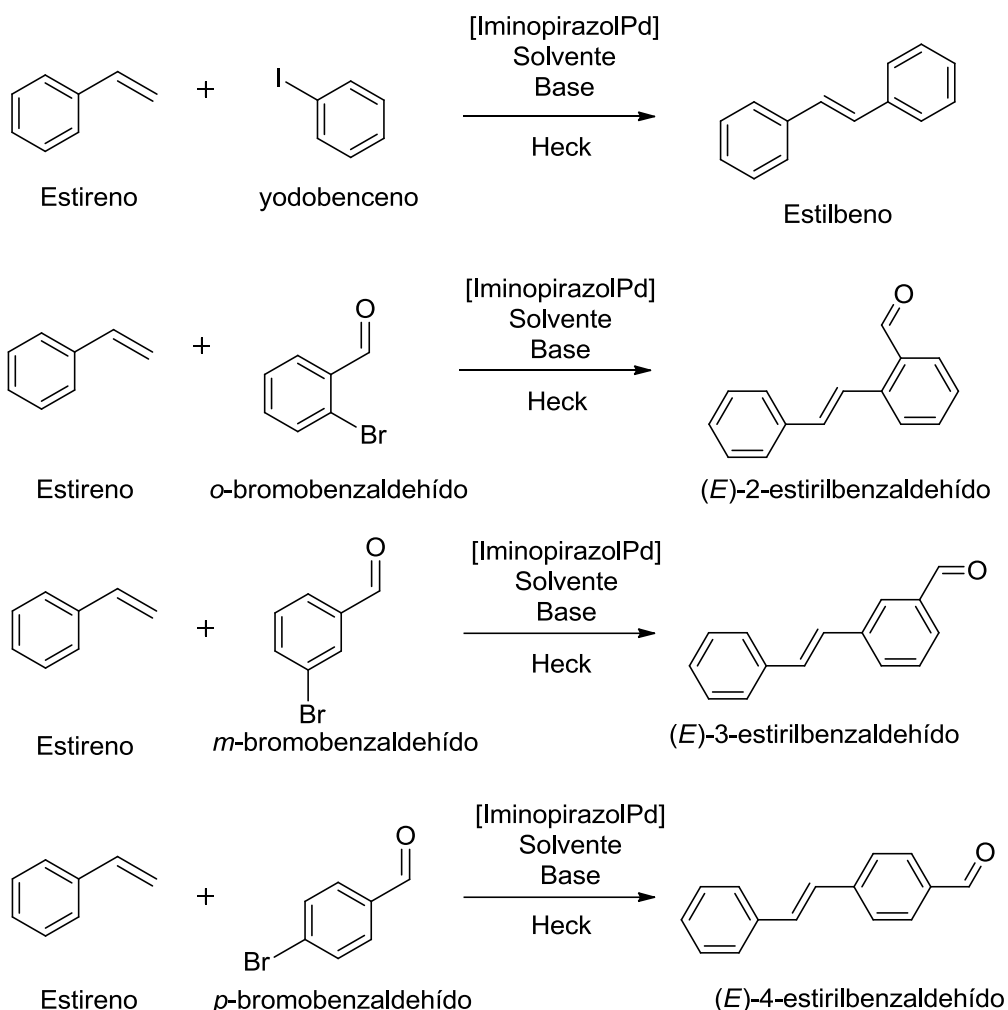
La selectividad de los de los productos en reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck se calculó en base con el área de cada uno de los productos, como se muestra en la ecuación 8.2:

$$\%Selectividad\ A = \frac{a\ Producto\ A}{a\ Producto\ A + a\ Producto\ B} \text{ Ecuación 8.2}$$

Dónde: *a Producto A* es el área de integración obtenida mediante el cromatograma correspondiente al producto A. *a Producto B* es el área de integración obtenida mediante el cromatograma correspondiente al producto B. Para determinar la actividad del catalizador se utilizó el TON y TOF, que se calcularon como se muestra a continuación:

$$TON = \frac{n\ moles\ de\ PhI\ convertido}{n\ moles\ de\ catalizador}$$

$$TOF = \frac{TON}{tiempo\ de\ reacción}$$



Esquema 8.12. Reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck con los complejos de Paladio sintetizados.

8.4.3. Evaluación de la actividad antifúngica de los compuestos **41a-d**, **45a-d**, **48a-d** y **50a-d**.

La actividad antifúngica fue determinada utilizando los métodos de microdilución en caldo M27-A3²⁶ para levaduras y M38-A2²⁷ para hongos filamentosos del Instituto clínico y laboratorio estándar, siguiendo las guías del Instituto Clínico y Laboratorio Estándar (NCCLS, 2002). Los fármacos antifúngicos ketoconazol (Janssen Pharmaceutica) y anfotericina B (Sigma Chemical Co.) fueron incluidos como controles positivos. Los compuestos **41a-d**, **45a-d**, **48a-d** y **50a-d** y los fármacos de referencia se ensayaron frente a los microorganismos *Candida albicans* ATCC 10231, *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264, *Aspergillus fumigatus* ATCC 26934, *A. flavus* ATCC 9170, *A. niger* ATCC 9029, *Microsporium gypseum* C 115, *Trichophyton rubrum* C 113 y *T. mentagrophytes* ATCC 9972, procedentes de la

American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA (ATCC) y del Centro de Referencia en Micología, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

La concentración mínima inhibitoria (CIM) se calculó distribuyendo, en cada pozo de la microplaca, 100 μ L de la suspensión de inóculo junto con 100 μ L de las soluciones del compuesto. Se realizaron dos controles: de inóculo (**CI**) como control del 100% crecimiento y (**CC**) de esterilidad de las soluciones de los compuestos. Las microplacas se incubaron a 28-30 °C en atmósfera húmeda, sin agitación durante el tiempo adecuado, de acuerdo con el crecimiento de cada hongo (24-48 horas para levaduras y 3 a 6 días para hongos filamentosos). La CIM de hongos filamentosos fue definida como la mínima concentración en la que no se observó crecimiento visible. En el caso de las levaduras, la CIM fue determinada espectrofotométricamente a 405 nm con un lector de microplacas VersaMax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EEUU) como la mínima concentración que produjo una inhibición total del crecimiento.

*8.4.4. Evaluación de la actividad antifúngica de los compuestos **41a-d** y **48a-d**.*

Los compuestos **41a-d** y **48a-d** se sometieron a evaluación de citotoxicidad mediante el método de microdilución en placa contra tres tipos diferentes de líneas celulares de cáncer; HeLa (Adenocarcinoma epitelial, cuello uterino, humano, ATCC CCL-2), Caco-2 (Adenocarcinoma colorrectal, colon, humano, ATCC HTB-37) y THP-1 (leucemia monocítica aguda, sangre periférica, humano, ATCC TIB-202). Y contra una línea celular no cancerígena HFF (Piel prepucio humano, ATCC SCRC-1041). Todos los tipos de células se obtuvieron de la American Type Culture Collection, Rockville, Maryland y los estudios se realizaron en el Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad del Quindío, Armenia, Quindío.

Las líneas celulares HeLa, Caco-2 y HFF-1 se cultivaron como monocapas y se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), la línea celular THP-1 se cultivó en suspensión y se mantuvo en medio RPMI. Ambos medios de cultivo suplementados con suero fetal bovino al 10% (SFB), 100 U/mL de penicilina y estreptomycin 100 μ g/mL en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ a 37°C, en matraces T-25 y se subcultivaron dos veces por semana. Para los ensayos, se colocaron células (1x10³ células/pozo en 200 μ l de medio completo) en cada pozo de una placa de fondo plano de 96 pozos. Las células HeLa, Caco-2 y HFF-1 se dejaron adherir durante la noche, y luego se trataron todas las líneas celulares con cuatro concentraciones (200, 100, 50 y 25 μ M) de los compuestos durante 24 h. Se realizó la proliferación celular del control (células no tratadas). Como indicador de crecimiento, se añadieron a los pozos 1 μ l de resazurina [0,4 mg/mL] disuelto en agua destilada y se incubó a 37°C durante 3 h. Un cambio en el color de azul a rosa indicó las células metabólicamente activas. Un cambio en el color del control de crecimiento a rosa indicó el crecimiento adecuado de las células y ningún cambio en el color del control estéril indicó la ausencia de contaminantes. La densidad óptica de las muestras se midió por espectrofotometría en un equipo Epoch (Gen5, BioTek, Winooski, VT, USA) directamente en placas a λ = 570 nm y λ = 603 nm.

8.5 Discusión de los Resultados

Los compuestos sintetizados han sido caracterizados por análisis elemental, espectroscopia IR, RMN ^1H y ^{13}C y espectrometría de masas como se evidenció en la sección 8.4. Para la correcta asignación de los carbonos e hidrógenos se emplearon técnicas bidimensionales como COSY, HMBC y HSQC.

En la caracterización de los ligandos se observó en la espectrometría de masas, para todos los casos, el pico correspondiente al ion molecular $[\text{M}^+]$ confirmando así el peso molecular de los compuestos planteados. En la espectroscopia IR las bandas más significativas son las correspondientes al sustituyente *tert*-butil (ν_{as} y ν_{s} (CH_3)), que aparecen entre 2970 y 2861 cm^{-1} , al anillo pirazólico $\nu(\text{C}=\text{N})$, entre 1590 y 1610 cm^{-1} y al sustituyente nitro (ν_{as} y ν_{s} ($\text{N}=\text{O}$)) en 1531 y 1330 cm^{-1} , en todos los ligandos, y las correspondientes al sustituyente amina $\nu(\text{N}-\text{H}_2)$ entre 3400 y 3300 cm^{-1} , en los pirazoles.

En los espectros de RMN de los ligandos hay tres zonas claramente diferenciadas. En cuanto al RMN ^1H , a campo bajo aparecen las señales de los protones aromáticos entre 8.95 y 7.30 ppm, a campo alto aparecen los protones del sustituyente *tert*-butil del pirazol (1.23 - 1.37 ppm), mientras que en la zona central aparecen los protones del carbono unido al nitrógeno pirazólico y los protones del sustituyente amina de los pirazoles entre 3.60 y 6.70 ppm. En los ligandos derivados de iminas se observa el protón del carbono imínico.

En cuanto a los complejos, el análisis elemental indica una relación Pd:ligando 1:1 y una relación Pd:Cl 1:2, siendo consistente con complejos cuadrado planares con dos cloro tipo puente, según otros reportados en la literatura,²⁸ para todos los compuestos, excepto para los derivados de piridinbencilimina, en los cuales por actuar el ligando como un quelato, no se forma el dímero. En los espectros IR de los complejos con paladio se observan las bandas características de cada ligando pero con desplazamientos a mayores o menores frecuencias respecto al ligando libre, mostrando así la coordinación al metal, además en los espectros a bajas frecuencias se evidencian las bandas características de los enlaces $\text{Pd}-\text{Cl}_{\text{puente}}$ y $\text{Pd}-\text{Cl}_{\text{terminal}}$ corroborando así lo observado en el análisis elemental y siendo consistente con un dímero de paladio cuadrado planar en donde cada átomo central de paladio esta unido a un cloro terminal, a dos cloros puente y al ligante pirazol. En los espectros de RMN, al igual que en los de IR, se presentan las mismas señales características del ligando con desplazamientos a campo alto y bajo en algunos casos indicando así la coordinación con el metal.

A continuación se presenta la caracterización completa de algunos de los compuestos y complejos, los demás espectros pueden observarse en los anexos.

8.5.1. Caracterización espectroscópica de Ligandos y complejos

8.5.1.1. Ligandos aminopirazoles **41a-d** y los complejos de paladio **48a-d**.

a) Ligandos aminopirazoles **41a-d**.

Los aminopirazoles **41a-d**, figura 8.2, fueron sintetizados siguiendo el método reportado en la literatura.²⁵

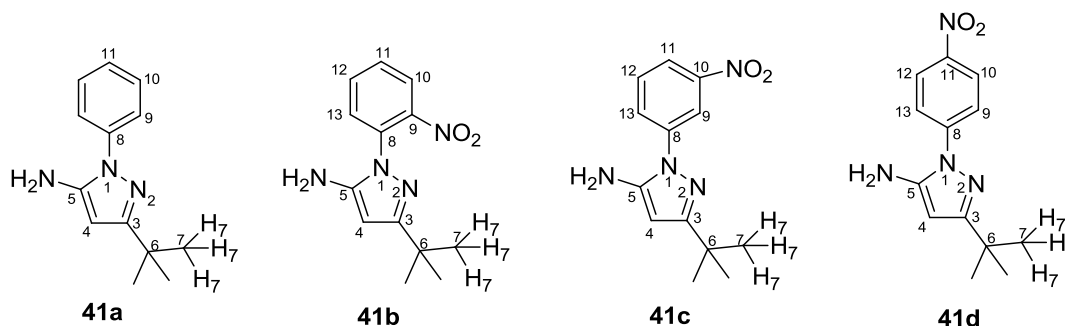


Figura 8.2. Aminopirazoles **41a-d**, sintetizados.

El análisis será realizado con base al compuesto **41b** y al final de la sección se hace un paralelo entre los cuatro compuestos.

En la figura 8.3 se observa el espectro de masas (obtenido por impacto electrónico) del compuesto **41b**, en el que el ion molecular M^+ tiene una masa de 260 m/z (70.69%) y la masa 218 m/z $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$ (100%) corresponde al pico base. Otros picos observados son 245 m/z (97.96%) y 57 m/z (15.43%), asignadas a la pérdida de un ion metilo M^+-15 y a la pérdida del ion *tert*-butilo respectivamente. Los patrones de fragmentación se presentan en el esquema 8.13, es interesante que la molécula prefiera perder al sustituyente *tert*-butilo que al grupo nitro, por ejemplo, esto se debe a que al ser el nitro un grupo desactivante atrae hacia sí la carga del anillo pirazólico, estabilizándose y fortaleciendo el enlace. El espectro de masas para el compuesto **41c** se presenta en el anexo 22.

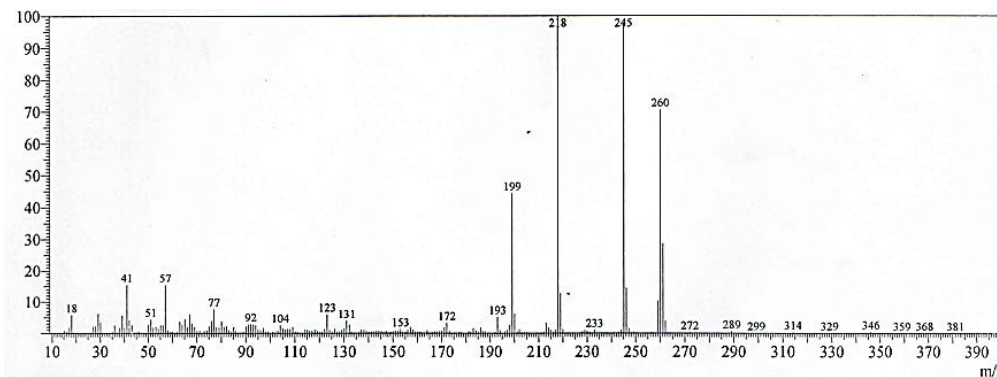
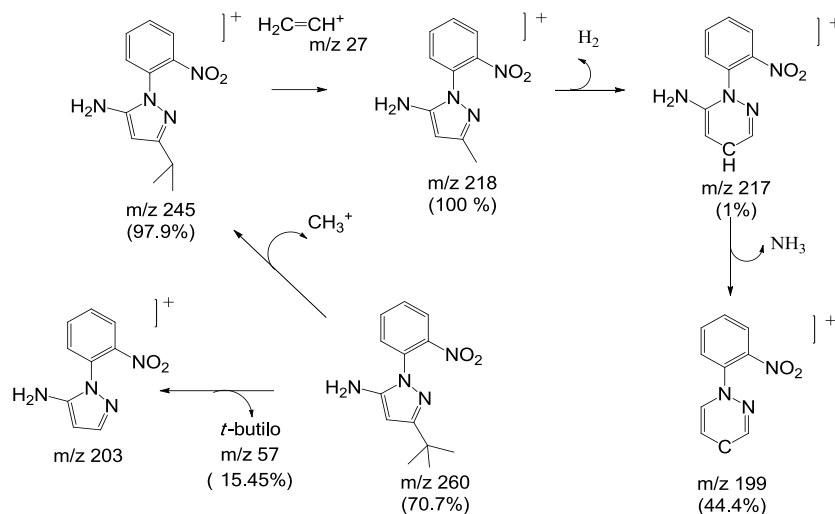


Figura 8.3. Espectro de masas del compuesto **41b**.



Esquema 8.13. Patrones de fragmentación para el compuesto **41b**.

El espectro FT-IR para el compuesto **41b**, figura 8.4, presenta bandas de estiramiento asimétrico y simétrico N-H a 3396.20 cm^{-1} y $(3276.63 - 3207.00)\text{ cm}^{-1}$ del grupo amina, las cuales son características cuando se presenta un enlace de hidrógeno;²⁹ estiramiento H-C= 3182.13 cm^{-1} del pirazol, estiramiento C-H aromático a 3070.27 cm^{-1} , estiramiento asimétrico CH_3 2969.99 cm^{-1} y estiramiento simétrico a 2865.84 cm^{-1} del grupo *tert*-butil, vibraciones de estiramiento C=C y estiramiento C=N del anillo pirazólico a 1587.21 cm^{-1} y 1564.06 cm^{-1} respectivamente, además, vibraciones de estiramiento C=C del anillo bencénico a 1508 cm^{-1} . También se observan las bandas atribuidas al estiramiento asimétrico y simétrico NO del grupo $-\text{NO}_2$ a 1531.28 cm^{-1} y 1349.99 cm^{-1} . Las bandas a 1473.00 y 1384.71 cm^{-1} corresponden a las $\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$ y $\nu_{\text{s}}\text{CH}_3$ y la banda a 1245.85 cm^{-1} es consistente con el estiramiento C-NH₂. Además, en la región entre 2000 y 1800 cm^{-1} se presenta el patrón de bandas consistentes con las vibraciones de flexión fuera del plano de un anillo aromático *orto* sustituido. Finalmente, a bajas frecuencias se observa a 852.42 cm^{-1} la banda característica de nitrobencono correspondiente a la $\nu\text{-C-NO}_2$ y a 740.57 cm^{-1} una banda atribuida de la flexión fuera del plano =C-H. Se destaca también que no se observa ninguna banda asociada a los precursores oxopentanitrilo ni de la hidracina. Los espectros de FT-IR para los ligandos **41a**, **41c** y **41d** se presentan en el anexo 23.

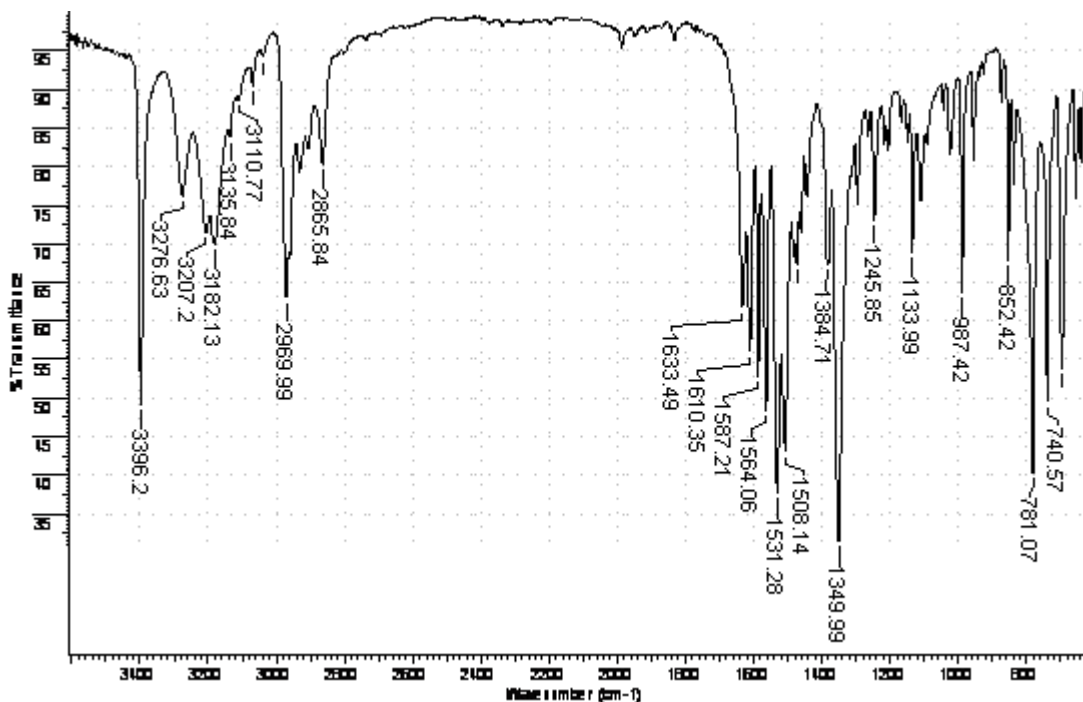


Figura 8.4. Espectro IR del compuesto **41b**.

En la figura 8.5 se presenta el espectro RMN ^1H del compuesto **41b** tomado en CDCl_3 , en este se observan 7 señales, las cuales se asignan con relación a la figura 8.2. La señal a 1.30 ppm, observada como un singlete y que integra para 9 protones es asignada a los protones del grupo *tert*-butilo, la señal a 3.62 ppm, la cual integra para dos protones y se observa como una señal ancha, es asignada a los protones del grupo amino, el singlete a 5.6 ppm, que integra para 1 protón es asignado al hidrógeno 4 del anillo pirazólico. En la figura 8.6 se presenta la ampliación de la zona aromática del espectro RMN protónico y las constantes de acoplamiento. El protón *meta* al grupo nitro (H-11), que se presenta como un triplete y que integra para un protón, es observado a 7.54 ppm y presenta acoplamiento *orto* ($^3J = 7.173$), el doblete a 7.66 ppm que integra para un protón, es asignado al hidrógeno 13 ($^3J = 6.335$), el triplete a 7.71 ppm que integra para 1 protón y presenta constante de acoplamiento de 7.932, es asignado al protón *orto* al grupo nitro (H-12), finalmente el doblete a 7.95 ppm que integra para un protón es asignado al H-10 ($^3J = 8.115$). En el anexo 24 se encuentran los espectros RMN ^1H para los ligandos **41a**, **41c** y **41d**.

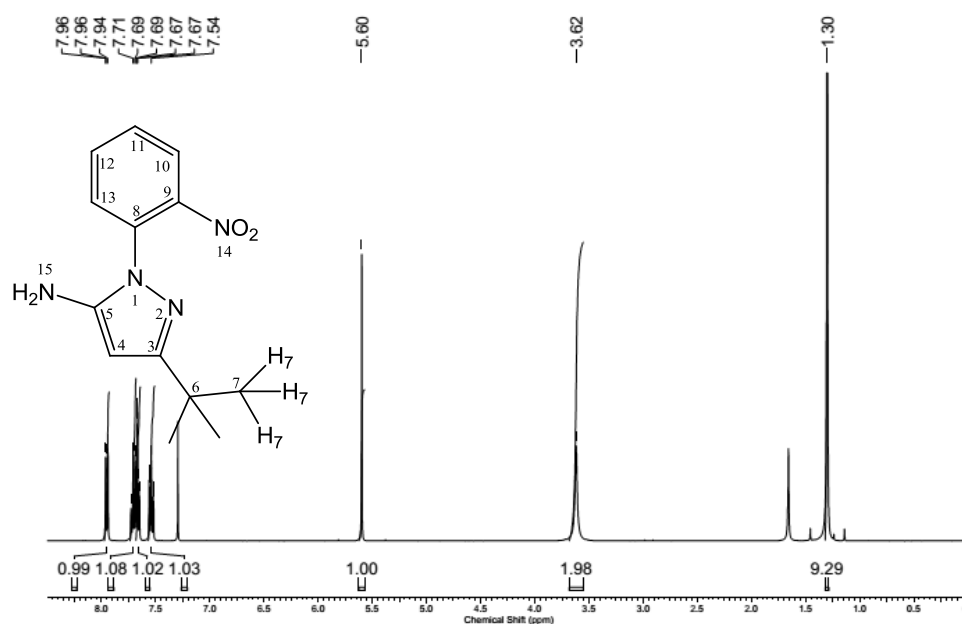


Figura 8.5. Espectro RMN ^1H del compuesto **41b**, tomado en CDCl_3 .

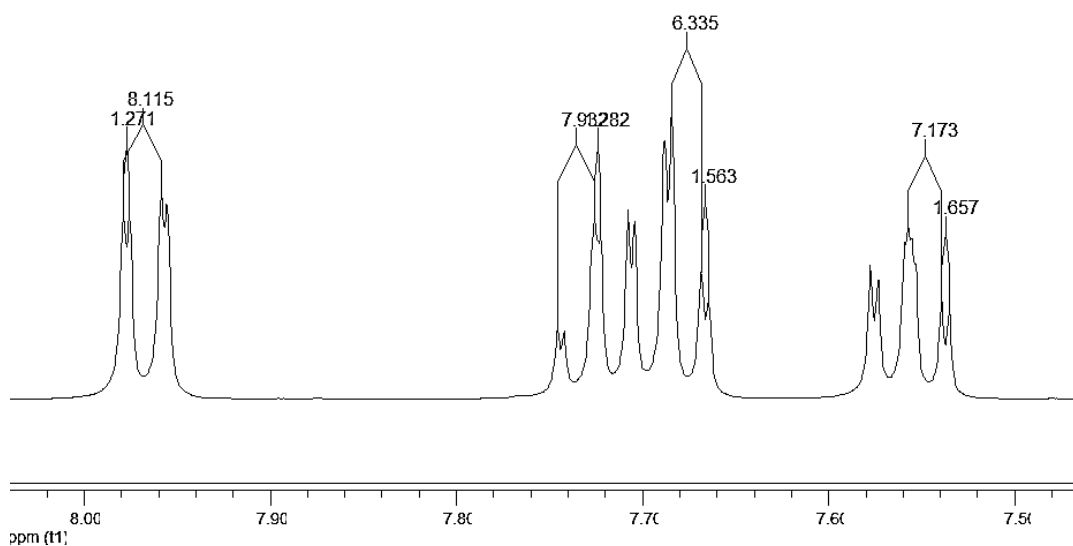


Figura 8.6. Ampliación RMN ^1H y constantes de acoplamiento del compuesto **41b**.

En la figura 8.7 se presenta el espectro RMN ^{13}C del compuesto **41b**, en donde se observan 11 señales pertenecientes a los carbonos esperados en la molécula, los cuales se asignaron así: (δ en ppm) 30.17 C-7 del grupo *tert*-butil; 32.45 C-6 (Cq), 88.92 C-4, 125.27 C-10, 128.69 C-11, 128.70 C-13, 132.05 C-8 (Cq), 133.1 C-12, 145.95 C-9 (Cq), 146.39 C-5 (Cq), 164.19 C-3 (Cq). Así mismo en la figura 8.8 se presenta el espectro DEPT 135 donde se observan 6 señales correspondientes a los carbonos no cuaternarios de la molécula, lo que termina de corroborar la

asignación de los carbonos. En el anexo 25 se presenta los espectros de RMN ^{13}C para los ligandos **41a**, **41c** y **41d**.

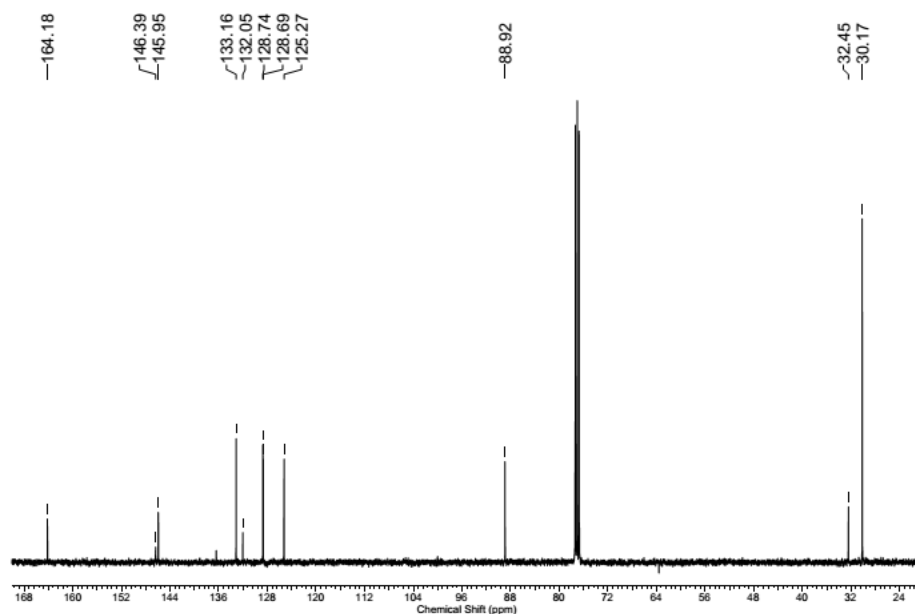


Figura 8.7. Espectro RMN ^{13}C del compuesto **41b**.

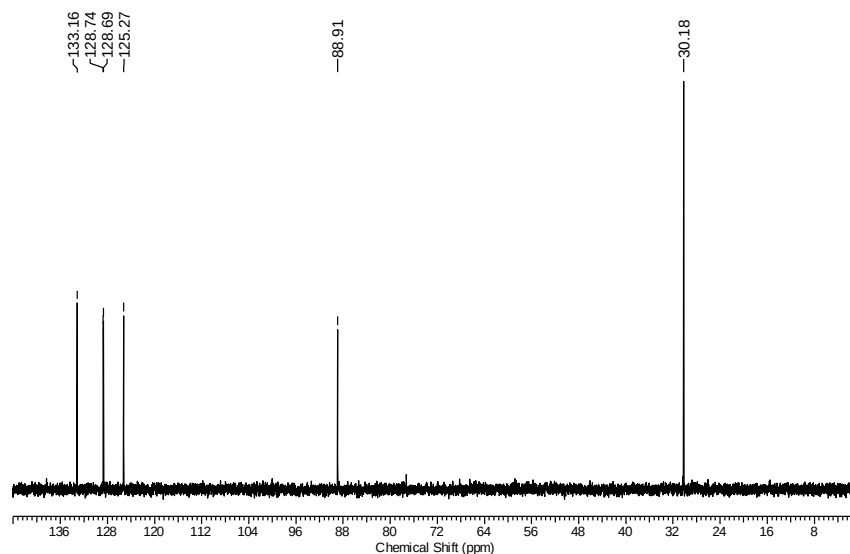


Figura 8.8. Espectro RMN DEPT 135 del compuesto **41b**.

En el espectro HSQC del compuesto **58b**, figura 8.9, se muestra la correlación entre hidrógenos y carbonos enlazados directamente. Se observa la correlación de los hidrógenos del grupo *tert*-butilo con el carbono C-7, la del hidrógeno H-4 del anillo pirazólico con el carbono C-4. También se evidencia la correlación entre los

hidrógenos aromáticos (H-10, H-11, H-12 y H-13) con los carbonos C-10, C-11, C-12 y C-13 respectivamente. Permitiendo corroborar las asignaciones dadas para la molécula anteriormente.

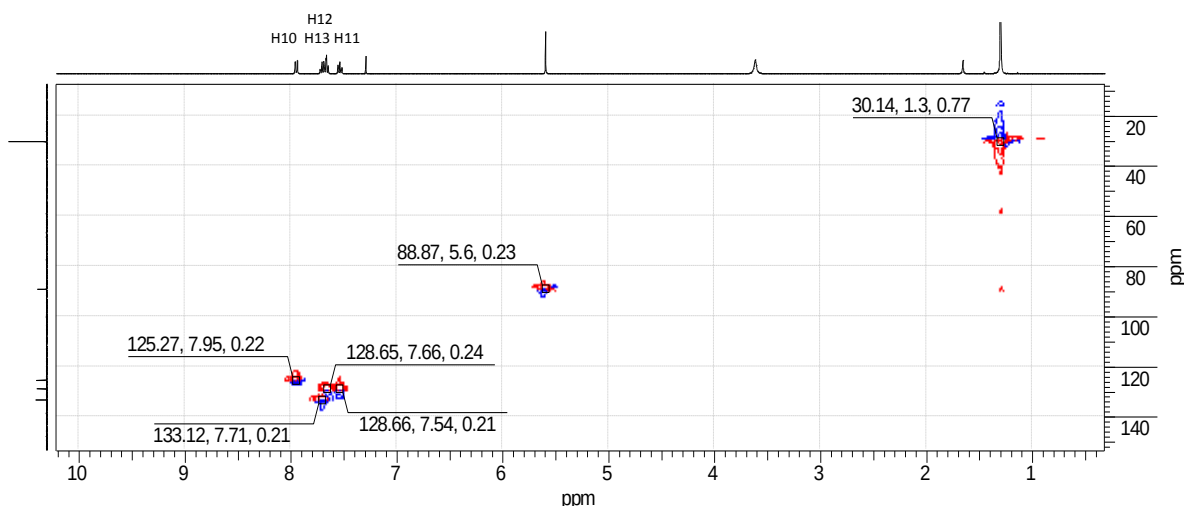


Figura 8.9. Espectro HSQC del compuesto **41b**

El compuesto **41b** se cristalizó por la técnica de evaporación lenta, a partir de una disolución en diclorometano. Se obtuvieron cristales amarillos, los cuales fueron difractados, obteniéndose la estructura presentada en la figura 8.10, la cual confirma completamente la estructura del compuesto **41b**. Dimensiones de la celda: a, b, c (Å) 11.2518(4), 9.3675(3), 13.1240(4) Å α , β , γ (°) 90, 100.3760(10), 90. V (Å³) 1360.66(8), Z = 4, F (000) = 552, Dx (Mg m⁻³) = 1.271, Mo K α , μ (mm⁻¹) = 0.089, tamaño del cristal (mm) = 0.398 x 0.129 x 0.085. Depósito CCDC No. 1538642.

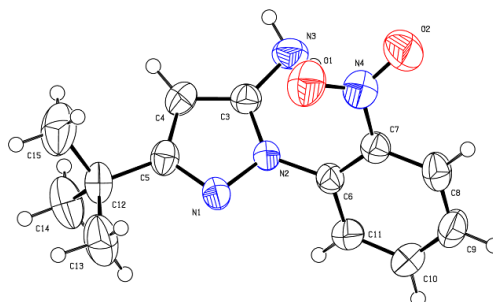


Figura 8.10. Diagrama ORTEP del Compuesto **41b**.

En la figura 8.11, se pueden observar las interacciones moleculares que presenta el compuesto **41b**, obtenidas a partir de la difracción de rayos X. En esta se evidencia la presencia de un puente de hidrógeno entre uno de los hidrógenos del grupo amino de una molécula y el nitrógeno pirazólico de otra. La presencia de este enlace de hidrógeno corrobora lo mencionado anteriormente en el espectro IR, en donde el desdoblamiento de la vibración simétrica del grupo amino debido a la

resonancia de fermi se da cuando se presentan puentes de hidrógeno entre uno de los protones de este grupo.

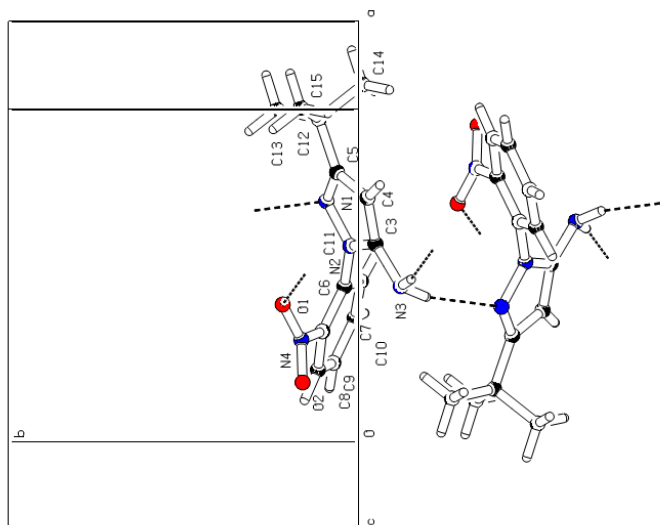


Figura 8.11. Interacciones moleculares del compuesto **41b** (Rayos X)

Habiendo analizado los datos espectroscópicos para el complejo **41b**, a continuación se procede a hacerlo en forma comparativa para los complejos **41a-d**. En la tabla 8.1 se presenta la información del FT-IR para los compuestos **41a-d**, donde se compara la posición de las bandas dependiendo de la posición del sustituyente, o la ausencia del mismo.

Tabla 8.1. Compilación de las bandas de FT-IR (en KBr) para los compuestos **41a-d**.

Asignación	41a (cm ⁻¹)	41b (cm ⁻¹)	41c (cm ⁻¹)	41d (cm ⁻¹)
ν_{as} -NH	3413.55	3396.20	3394.27	3440.55
ν_s -NH	3286.27	3276.63	3305.56	3301.70
ν H-C= pirazol	3190.14	3182.16	3178.27	3178.29
ν H-C Ph	3070.87	3070.27	3081.84	3062.56
ν_{as} CH ₃	2962.87	2969.99	2958.41	2962.27
ν_s CH ₃	2865.84	2865.84	2861.99	2869.70
δ -NH ₂	1633.49	1633.49	1646.99	1643.13
ν C=C pirazol	1598.78	1587.21	1592.99	1592.99
ν C=N pirazol	1558.28	1564.06	1565.99	1569.85
ν_{as} NO ₂	--	1531.28	1508.14	1508.14
ν_s NO ₂	--	1349.99	1338.92	1338.92

De la tabla 8.1 se observa que las vibraciones son afectadas por la posición del sustituyente nitro.

La tabla 8.2 resume las principales señales en el RMN ^1H para los compuestos **41a-d**, basadas en la numeración de la figura 8.2, se hace la aclaración que por cuestiones de solubilidad, no todos se tomaron en el mismo solvente, sino que para los compuestos **41a** y **41d** se tomaron en CDCl_3 y en **41b-c** se utilizó $\text{DMSO } d_6$.

Tabla 8.2. Señales de RMN ^1H para los compuestos **41a-d**.

Asignación	41a ppm	41b ppm	41c ppm	41d ppm
H7	1.24	1.30	1.23	1.31
NH ₂	5.42	3.62	5.48	3.83
H4	5.50	5.60		5.62
H11	7.30	7.54	8.44	--
H13	7.55	7.66	8.09	7.89
H9		--		
H12	7.45	7.71	7.74	8.30
H10		7.95	--	

El comportamiento observado en la tabla 8.2, es esperado, los protones relacionados al grupo *tert*-butilo, salen a campo más alto y las integrales muestran claramente la presencia de los 9 protones. Donde sí hay diferencias es con respecto a la posición del grupo amino, pero esto se debe al solvente con el que se obtuvo el espectro, en el DMSO , este tipo de protones puede sufrir un intercambio con el solvente y desplazarse a campo bajo. En la tabla también se observa que la posición del sustituyente sobre el anillo es fácilmente verificable, la reducción en el número de señales en los compuesto simétricos **41a** y **41d**, es gran prueba de esto, ya que los protones 13 y 9, lo mismo que los 12 y 10 se hacen equivalentes. También se observa como el protón H10 tiene un cambio en su ambiente energético a causa del grupo nitro vecino y se desplaza a campo bajo en el compuesto **41b**, este efecto es igual para el **41c**, donde el protón H11 se desplaza a campo bajo por la presencia del grupo nitro vecino, lo mismo que los protones H9 y H13, debido a la naturaleza electro-atrayente del grupo NO_2 .

La tabla 8.3 presenta las señales en el RMN ^{13}C para los compuestos **41a-d**, usando la numeración de la figura 8.2, se recuerda que los compuestos **41a** y **41d** se tomaron en CDCl_3 y en **41b-c** se utilizó $\text{DMSO } d_6$.

Tabla 8.3. Señales de RMN ^{13}C para los compuestos **41a-d**.

Asignación	41a ppm	41b ppm	41c ppm	41d ppm
C7	30.33	30.17	30.47	30.46
C6	32.25	32.45	32.37	32.36
C3	162.34	164.13	162.64	162.64
C4	87.64	88.92	88.73	88.75
C5	144.80	146.39	148.57	148.37
C9	124.00	145.95	120.08	116.45
C13		128.70	128.19	120.18
C10	126.90	125.27	148.38	128.18
C12		133.10	130.94	130.92
C11	138.86	128.69	116.48	148.56
C8	129.37	132.05	141.03	141.03

En cuanto a los resultados de UV-vis, se sabe que las transiciones electrónicas se clasifican generalmente de acuerdo con los orbitales comprometidos o con partes específicas de la molécula involucrada.³⁰ El espectro UV-Vis de los compuestos **41a-d** se presenta en la figura 8.12. La primera banda entre 193-194 nm se atribuye a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ internas, típicas de los anillos aromáticos, la segunda banda encontrada en el rango 220-250 nm se atribuye a una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ asociada al pirazol y al anillo fenil.³¹ Finalmente la banda de absorción restante (λ_3), a menor energía, situada entre 320-330 nm, se atribuye a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ relacionadas con el cromóforo nitro,³² esto se confirma debido a que en el compuesto **41a** esta banda no se observa.

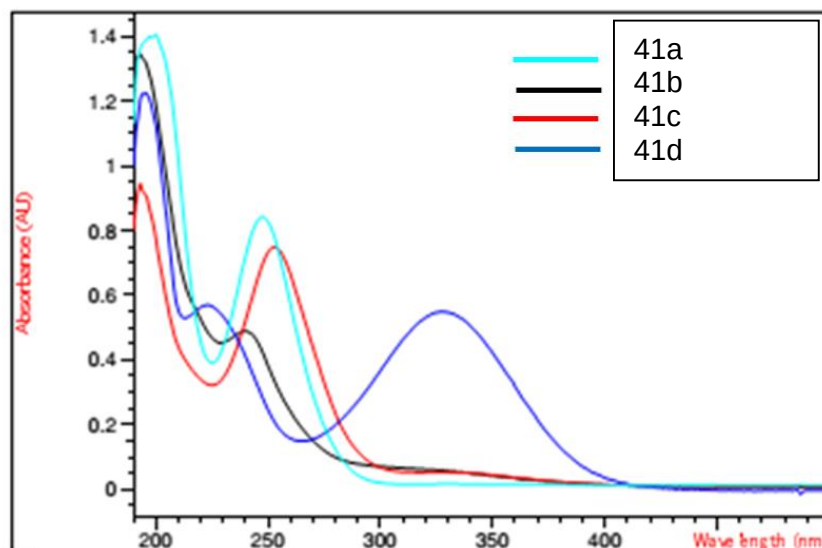
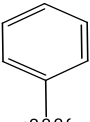
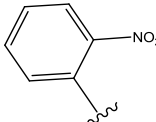
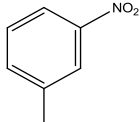
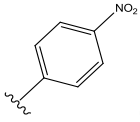


Figura 8.12. Espectro UV-Vis de los compuestos **41a-d**, solvente acetonitrilo.

En la tabla 8.4, se presentan las longitudes de onda para cada compuesto con su respectivo ϵ , en donde se puede observar que el sustituyente nitro del grupo fenilo tiene influencia significativa sobre la longitud de onda de absorción y la absorbancia, debido a que este grupo permite la conjugación de electrones no enlazantes con electrones π para formar la conjugación $n-\pi$, dando lugar a un cambio en las longitudes de absorción.³³ λ_1 no se afecta por la posición de este grupo, mientras λ_2 y λ_3 se desplazan. Cuando el sustituyente nitro está en posición *meta* se presenta el mayor corrimiento batocrómico.

Tabla 8.4. Longitudes de onda para los compuestos **41a-d**.

Compuesto	 41a	 41b	 41c	 41d
λ_{exp} (ϵ L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	193 (33024) 247 (17529)	194 (26146) 241 (13248) 322 (1167)	194 (27204) 253 (24493) 331 (885)	194 (16517) 224 (12677) 328 (12880)

b) Complejos de paladio (II) 48a-d.

Una vez estuvieron bien identificados los ligandos **41a-d**, se procedió a hacerlos reaccionar con el complejo de paladio (II) [PdCl₂(NCCH₃)₂] manteniendo una relación equimolar entre ambos, obteniendo los complejos **41a-d**, figura 8.13. De nuevo, la discusión se hará para uno de los complejos y los otros se analizarán por comparación al final de la sección.

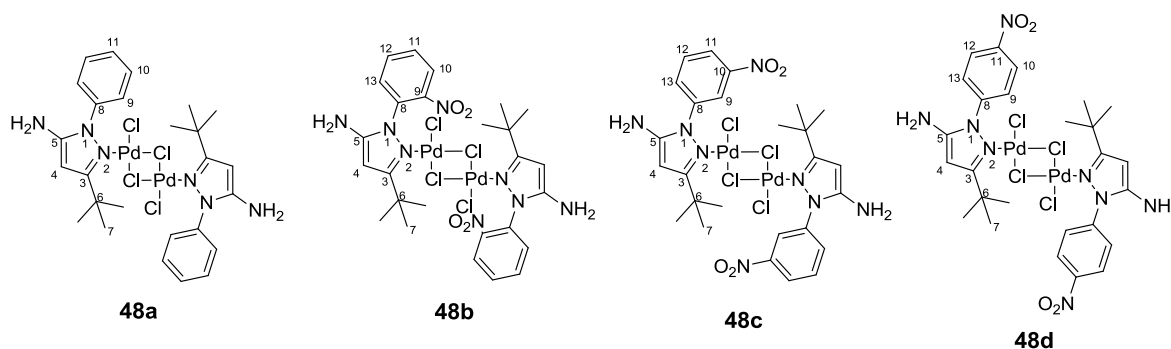


Figura 8.13. Complejos de paladio con aminopirazoles, **48a-d**.

La figura 8.14, muestra el espectro IR del complejo [Pd₂Cl₄(41b)₂], **48b**, en donde se observan que las bandas asociadas al ligando **41b** han experimentado ligeros desplazamientos, pero estos son significativos en el sentido que muestran la coordinación al metal. Por ejemplo, las vibraciones asimétricas y simétricas del

grupo amino, que en el ligando libre se encuentran a 3396.20 y 3276.63 cm^{-1} , en el complejo son observadas a 3444.41 y 3320.98 cm^{-1} , indicando un fortalecimiento de los enlaces N-H; el mismo fenómeno es observado con las vibraciones del grupo nitro, las cuales se desplazaron a mayores frecuencias, pasando de 1531.28 y 1349.99 cm^{-1} a 1535.14 y 1344.21 cm^{-1} para las vibraciones asimétrica y simétrica respectivamente. Además, una de las características más notorias en el espectro es que las vibraciones del grupo nitro aumentaron su intensidad frente a las del ligando libre. También se observa que se conservan las bandas relacionadas con la presencia de los anillos de benceno y pirazol, por lo que se descarta que durante la reacción hubiese ruptura de uno de los anillos. Los espectros FT-IR de los complejos **48a**, **48c-d** se presentan en el anexo 26.

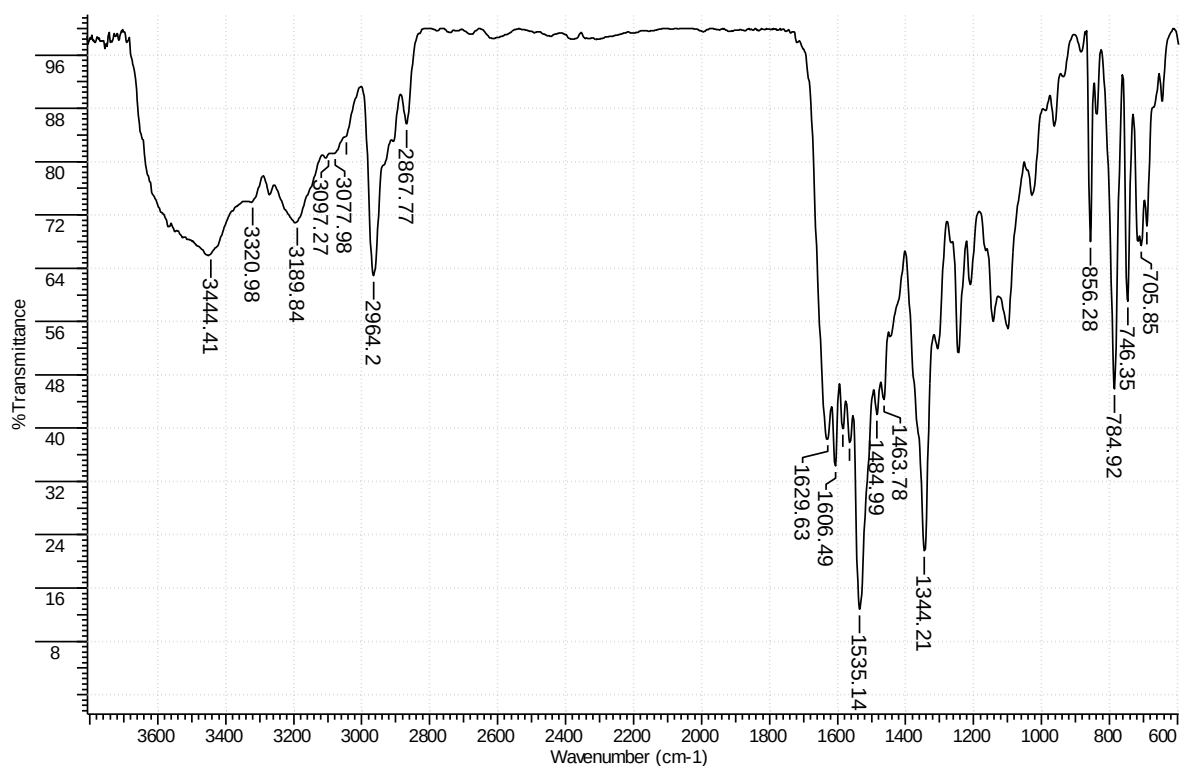


Figura 8.14. Espectro FT-IR del complejo **48b** tomado en KBr.

La figura 8.15 muestra el espectro RMN ^1H del complejo $[\text{Pd}_2\text{Cl}_4(41\text{b})_2]$, **48b**, la característica más importante es que todas las señales se han desplazado a campo alto, los protones del grupo *tert*-butilo que en el ligando se encuentran a 1.30 ppm en el complejo se han desplazado a 1.16 ppm, de igual manera el protón H-4 (H-pirazol), que en el ligando libre se observa a 5.60 en el complejo se ha desplazado a 5.49 ppm, lo anterior es consistente con un ambiente electrónico donde el ligando actúa como un buen dador σ . Los espectros RMN ^1H para los complejos **48a**, **48c-d** se presentan en el anexo 27.

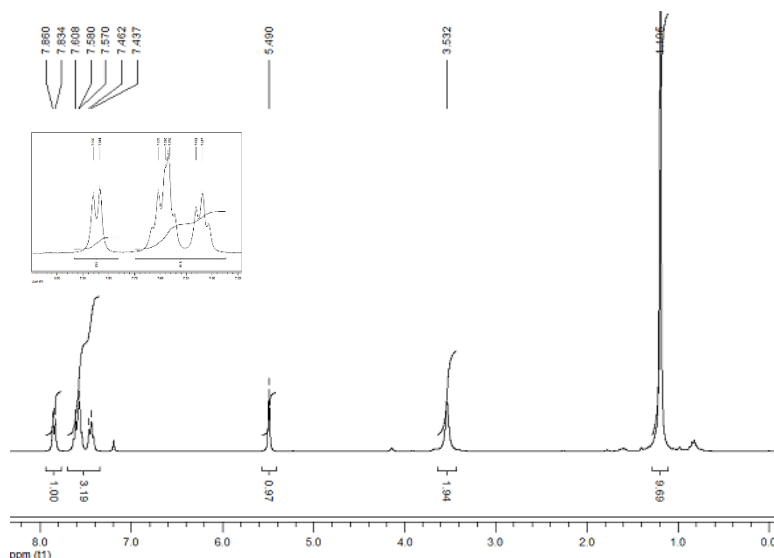


Figura 8.15. Espectro ^1H RMN del complejo **48b**, tomado en $\text{DMSO } d_6$.

En cuanto a la espectroscopia de RMN ^{13}C , figura 8.16, se encuentra que para el complejo **48b**, hay un total de 12 señales, 29.98 CH_3 (L 30.17), 32.34 C *tert*-butilo (L 32.45), 87.61 C-4 (L 88.92), 126.06 C-10 (L 125.27), 130.12 C-11 (L 128.69), 130.94 C-13 (L 128.7), 134.90 C-8 (L 132.05), 136.41 C-12 (L 133.1), 145.87 C-9 (L 145.95), 150.68 C-5 (L 146.39), 162.31 C-3 (L 164.19), mostrando principalmente un desplazamiento hacia campo bajo, siendo este comportamiento completamente consistente a lo observado en el espectro protónico. Los espectros de RMN ^{13}C para los complejos **48a**, **48c-d** se encuentran en el anexo 28.

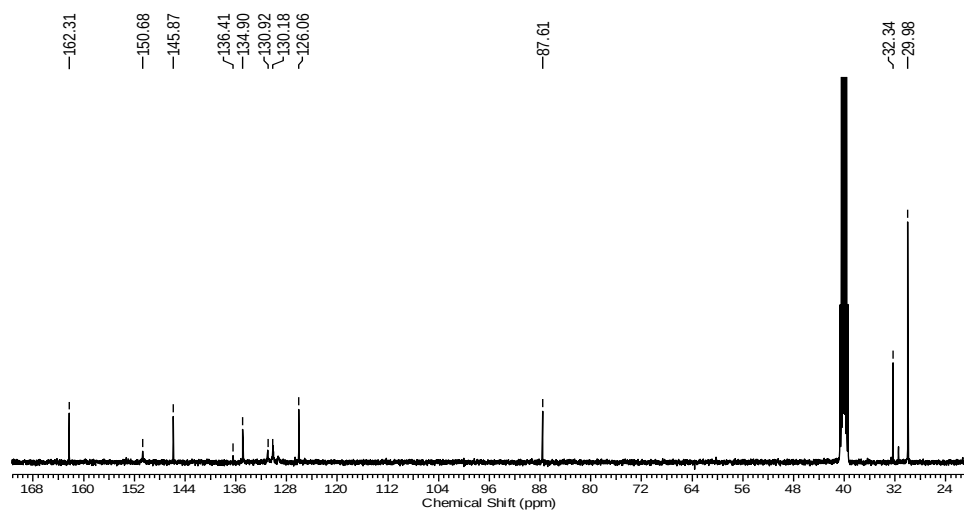


Figura 8.16. Espectro RMN ^{13}C para el complejo **48b**, tomado en $\text{DMSO } d_6$.

Teniendo en cuenta que el análisis elemental mostraba una relación Pd:ligando 1:1 y una relación Pd:Cl 1:2, esto es consistente con complejos cuadrado planares con

dos cloro tipo puente, por lo que puede proponerse que el compuesto es un dímero y se puede considerar como un buen donador σ .

En el momento de comparar los complejos **48a-d** con sus respectivos ligandos, se sigue el mismo orden que se empleó para la discusión del complejo **48b**, esto es empezar por la espectroscopía de FT-IR. La tabla 8.5 presenta las bandas vibracionales tanto de ligandos como de complejos para facilitar su comparación. Todos los espectros fueron obtenidos usando la técnica de pastilla de KBr.

Tabla 8.5. Bandas FT-IR para los ligandos **41a-d** y los complejos **48a-d**.

Asignación	41a (cm ⁻¹)	48a (cm ⁻¹)	41b (cm ⁻¹)	48b (cm ⁻¹)	41c (cm ⁻¹)	48c (cm ⁻¹)	41d (cm ⁻¹)	48d (cm ⁻¹)
ν_{as} -NH	3413.55	3440.00	3396.20	3444.41	3394.27	3448.10	3396.20	3446.34
ν_s -NH	3286.27	3301.10	3276.63	3320.98	3305.56	3320.82	3305.56	3326.77
ν H-C= pir	3190.14		3182.16	3189.84	3178.27		3182.13	3182.13
ν H-C Ph	3070.27	3061.89	3070.27	3097.27	3081.84	3087.48	3083.77	3072.20
ν_{as} CH ₃	2962.27	2962.00	2969.99	2964.20	2958.41	2967.91	2958.41	2966.13
ν_s CH ₃	2865.27	2869.00	2865.84	2867.77	2861.99	2870.52	2863.91	2867.77
ν C=C pir	1598.78		1587.21	1587.21	1592.99		1592.99	1596.85
ν C=N pir	1558.28	1623.00	1564.06	1564.06	1565.99	1560.13	1569.85	1558.28
ν_{as} NO ₂	--		1531.28	1535.14	1508.14	1533.13	1508.14	1525.49
ν_s NO ₂	--		1349.99	1344.21	1338.92	1352.82	1338.42	1346.14

Como puede verse la coordinación al metal, produce el fortalecimiento de los enlaces NH₂ y NO₂ con sus respectivos anillos, esto porque al actuar el ligando como un buen dador σ , fortalece su coordinación al metal, aumentando la energía de la vibración y esto se refleja en que los complejos **48a-d** presenten sus bandas de vibración a mayor número de onda.

La tabla 8.6 resume las principales señales en el RMN ¹H para los compuestos **41a-d** y **48a-d** siguiendo la numeración de la figura 8.2, se recuerda que por cuestiones de solubilidad, no todos se tomaron en el mismo solvente, sino que para los compuestos **41a** y **41d** se tomaron en CDCl₃ y en **41b-c** y **48a-d** se utilizó DMSO d₆.

Tabla 8.6. Señales de RMN ¹H para los compuestos **41a-d** y **48a-d**.

Asignación	41a ppm	48a ppm	41b ppm	48b ppm	41c ppm	48c ppm	41d ppm	48d ppm
H7	1.24	1.19	1.30	1.11	1.23	1.31	1.31	1.26
NH ₂	5.42	5.14	3.62	3.52	5.48	5.60	3.83	3.94
H4	5.50	5.38	5.60	5.49			5.62	5.58
H11	7.30	7.25 (t, 1H)	7.54	7.58	8.44	8.51	--	--
H13	7.55	7.54	7.66		8.09	8.16	7.89	7.95
H9			--	--				
H12	7.45	7.42	7.71	7.58	7.74	7.80	8.30	8.36
H10			7.95	7.85	--	--		

La tendencia que se observa en cuanto a la coordinación del ligando al paladio, es que los complejos desplazan las señales respecto al ligando libre, lo que es indicativo del cambio en el ambiente electrónico del ligando. Al actuar este como un dador σ , la densidad de carga del ligando se desplaza hacia el metal, siendo consistente con ligandos que se comportan como buenos donores σ y pobres aceptores π . Esto es confirmado al tener en cuenta la blandura de estos compuestos, en donde respecto a los otros pirazoles, estos son los más polarizables y con mayor capacidad para donar electrones al paladio. Se observa también que los espectros no muestran cambios significativos en los protones de los anillos bencénicos entre complejos y ligandos libres, siendo tal vez la excepción el complejo **48c**, donde el grupo nitro está en la posición *meta* del anillo, esto es congruente con el hecho de que el grupo nitro es un desactivante en esa posición, por lo tanto, el ligando ya no dona su carga con la misma efectividad y por ello el desplazamiento es hacia campo bajo, puesto que la desactivación incrementa la intensidad del campo magnético de los protones.

Al observar los datos de espectroscopia de RMN ^{13}C , se observa que los desplazamientos de las señales son poco pronunciados, tabla 8.7, lo que si se observa es que la presencia del grupo nitro es fácilmente verificable en todos los complejos sustituidos. Se observa también que para el complejo **48d**, la simetría del complejo se observa al verse la equivalencia de las señales de los carbonos C9-C13 y C10-C12, lo que ratifica que la coordinación entre el ligando y el metal, estabiliza al complejo.

Tabla 8.7. Señales de RMN ^{13}C para los compuestos **41a-d** y **48a-d**.

Asignación	41a ppm	48a ppm	41b ppm	48b ppm	41c ppm	48c ppm	41d ppm	48d ppm
C7	30.33	30.36	30.17	29.28	30.47	30.38	30.46	30.18
C6	32.25	32.20	32.45	32.34	32.37	32.40	32.36	32.43
C3	162.34	161.29	164.13	162.31	162.64	162.49	162.64	163.11
C4	87.64	90.02	88.92	87.61	88.73	88.79	88.75	89.37
C5	144.80	148.24	146.39	150.68	148.57	148.86	148.37	149.60
C9	124.00	123.99	145.95	145.87	120.08	120.80	116.45	123.18
C13			128.70	130.94	128.19	128.94	120.18	
C10	126.90	127.16	125.27	125.06	148.38	148.61	128.18	125.36
C12			133.10	136.41	130.94	131.10	130.92	
C11	138.86	138.67	128.69	130.12	116.48	117.32	148.56	145.04
C8	129.37	129.58	132.05	134.90	141.03	140.13	141.03	143.98

Los espectros de absorción UV-Vis de los ligandos y sus complejos de Pd (II) se tomaron en acetonitrilo. En tabla 8.8 se muestran las bandas de absorción de cada complejo las cuales presentan pequeños desplazamientos batocrómicos e hipsocrómicos respecto a los espectros del ligando libre, y además, un gran cambio en las intensidades relativas. En el intervalo de 193-345 nm aparecen tres bandas de absorción intensas ($\epsilon = 10^4 - 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) que se atribuyen a transiciones intra-ligando. Además, los complejos exhiben una banda alrededor de 450-454 nm que no se presenta en los ligandos libres, la cual se atribuye a una transición de transferencia de carga del complejo (de metal a ligando),³⁴ la cual se da desde los orbitales $d\pi$ del metal hacia los orbitales π^* del pirazol. Se puede observar que esta

banda presenta la mayor intensidad en el complejo **48a**, lo que es consistente con lo mencionado anteriormente en el RMN, en donde se corrobora que el ligando **41a** se comporta mayormente como un aceptor π , en comparación con los demás ligandos. Además, entre los complejos que tienen ligandos con sustitución NO_2 el complejo **48c** presenta la mayor intensidad en la banda de transferencia de carga, por lo cual se espera que tenga los enlaces más fuertes metal-ligando y sea más activo en reacciones tipo Mizoroki-Heck.

Tabla 8.8. Bandas de absorción para cada complejo y su respectivo ϵ en $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$.

Complejo	Longitud de onda en nm			
	$\lambda_1 (\epsilon)$	$\lambda_2 (\epsilon)$	$\lambda_3 (\epsilon)$	$\lambda_4 (\epsilon)$
48a	193 (106048)	242 (78779)	342 (6539)	454 (1903)
48b	193 (97288)	242 (81873)	329 (3233)	451 (630)
48c	193 (74794)	240 (79865)	333 (5988)	453 (1369)
48d	193 (60551)	242 (39966)	320 (10125)	450 (623)

Para los complejos cuadrados planares de Pd(II) , se esperan tres transiciones d-d permitidas por espín principalmente en el rango de 230 a 340 nm.³⁵ En estos complejos estas transiciones son traslapadas por las intensas transiciones intra-ligando ($\pi \rightarrow \pi^*$ en el pirazol).

8.5.1.2. Ligandos saliciliminas **43a-c** y complejos de paladio **49a-c**.

a) Ligandos saliciliminas **43a-c**.

De forma similar a como se hizo en la sección anterior, en esta se discute para el compuesto **43a** y al final de la sección se hace un comparativo entre los compuestos **43a-c**, figura 8.17.

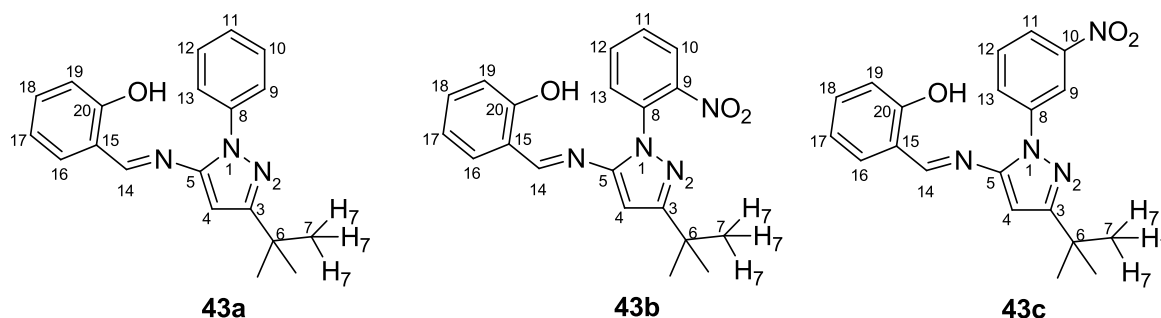


Figura 8.17. Ligandos iminas derivados de salicilaldehído **43a-c**.

En la figura 8.18 se presenta el espectro de masas para el compuesto **43a**, donde se aprecia que el pico base corresponde al ion molecular M^+ el cual tiene una masa de 319 m/z (100%). Otras masas observadas son 57 m/z (6.61%), asignada al ion *tert*-butil, además, también se observó el ion $[\text{M}-57]^+$ en 262 m/z (4.39%). El ion

fenilo y sus iones contrapartes aparecen con picos en 77 m/z (18%) y 242 m/z (0.3%) $[M-77]^+$ respectivamente. El ion con 304 m/z (77.76%) $[M-15]^+$ corresponde a la pérdida de un ion metilo. Finalmente se observó la pérdida de un ion hidroxilo, congruente con 302 m/z (14.58%) $[M-17]^+$. En el esquema 8.14 se representa la ruta de fragmentación del compuesto **43a**.

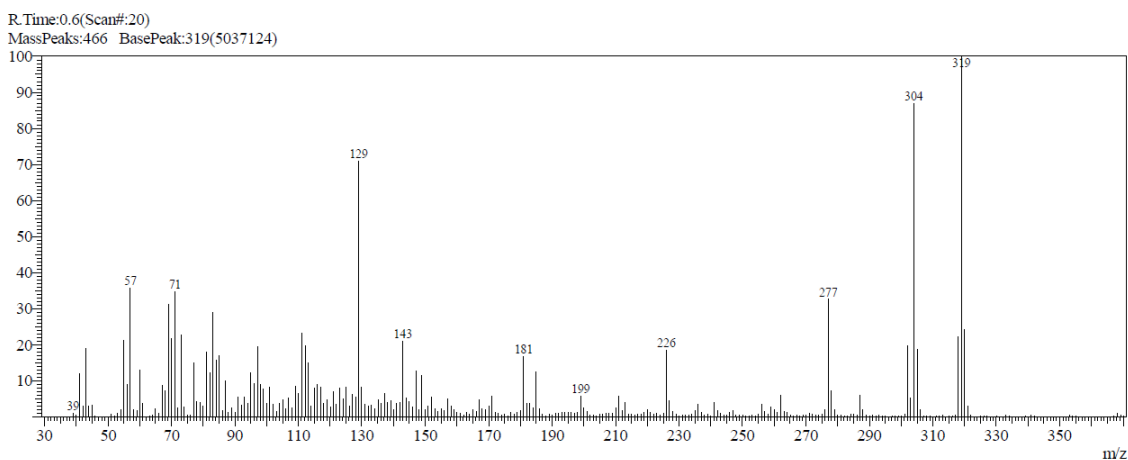
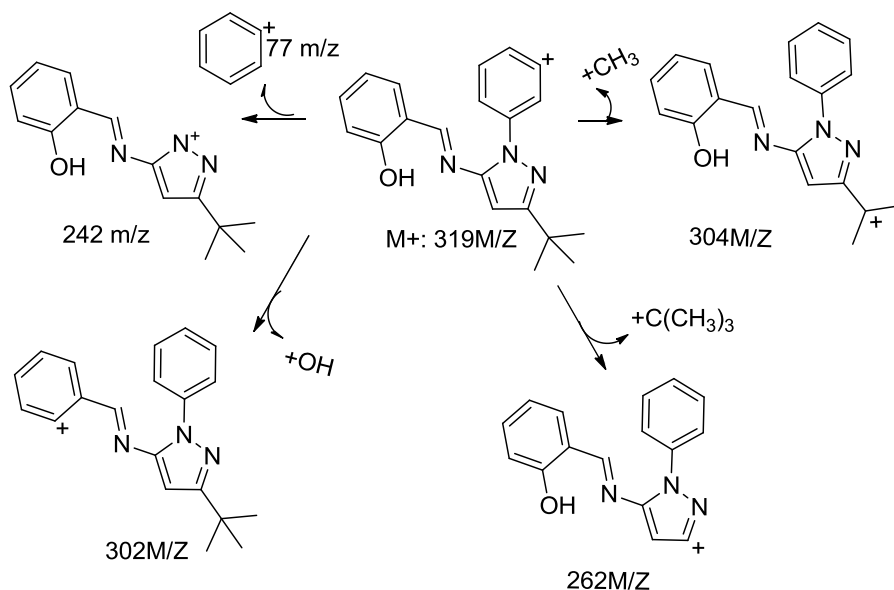


Figura 8.18. Espectro de masas del compuesto **43a**.



Esquema 8.14. Ruta de fragmentación del compuesto **43a**.

En la figura 8.19 se presenta el espectro FT-IR del compuesto **43a** tomado en KBr.

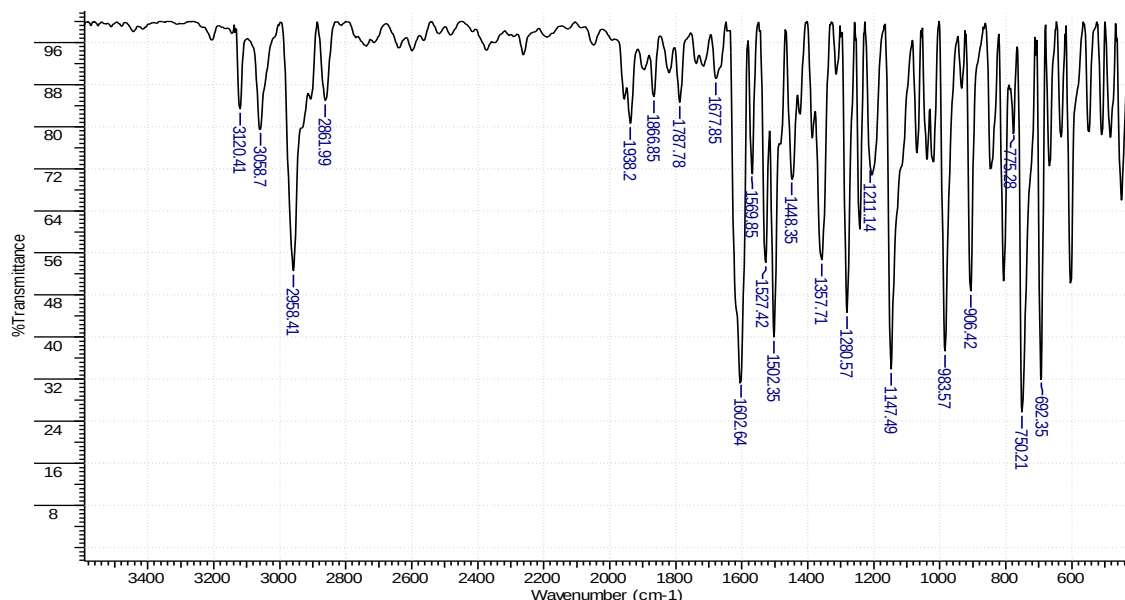


Figura 8.19. Espectro FT-IR del compuesto **43a**.

La vibración del grupo hidroxilo (ν OH), generalmente aparece como una banda fuerte y ancha, que puede observarse en una región alrededor de 3500 cm^{-1} .³⁶ En este trabajo se observa la banda ν OH a 3120.41 cm^{-1} un valor similar al reportado por otros autores,³⁷ debido a las interacciones entre el nitrógeno del grupo imínico y el átomo de hidrógeno del fenol, la cual puede considerarse que genera un enlace de hidrógeno intramolecular. En general, la frecuencia de vibración del enlace en el plano atribuida al O-H, se ubica en la región entre $1150\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$. El espectro presenta una banda de FT-IR entre media y fuerte a 1147.49 cm^{-1} , soportando más la hipótesis de un enlace de hidrógeno. La frecuencia debida a la vibración del O-H fuera del plano se encuentra generalmente en la región entre $650\text{--}770\text{ cm}^{-1}$, en el espectro del compuesto **43a** aparece a 775.28 cm^{-1} . Respecto a las vibraciones de estiramiento C-H normalmente se observan en la región comprendida entre $3000\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$, en el compuesto **43a**, se observa la banda de vibración del anillo a 3058.70 cm^{-1} , este valor está de acuerdo con otros reportes $3040\text{--}3089\text{ cm}^{-1}$.³⁸ La banda a 2958 cm^{-1} se asigna a la banda de tensión asimétrica del CH_3 , mientras que la banda débil a 2862 cm^{-1} se relaciona con el modo simétrico del CH_3 . A 1570 cm^{-1} se observa una banda intensa en el espectro experimental, la cual se asignó al grupo C=N.

En los experimentos de resonancia magnética nuclear protónica se sabe que los cambios químicos del protón en moléculas orgánicas generalmente varían mucho con el ambiente electrónico del mismo. Un hidrógeno enlazado o cercano a un grupo electro-donante aumenta el apantallamiento y desplaza la resonancia hacia menores frecuencias, mientras que un átomo o grupo electro-atractor puede disminuir el apantallamiento y desplazar la resonancia del protón enlazado hacia mayores frecuencias.³⁹ En el espectro RMN ^1H del compuesto **43a**, figura 8.20,

tomado en DMSO d_6 y cuya numeración se hace con base en la figura 8.17, las señales integran para 21 protones.

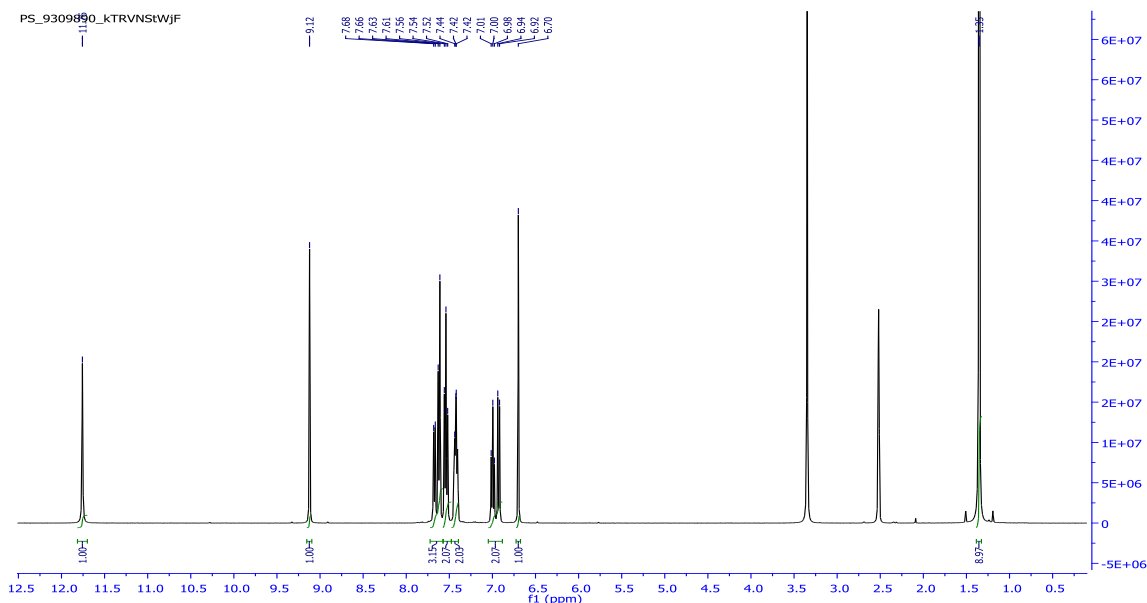


Figura 8.20. Espectro RMN ^1H para el compuesto **43a**.

Los grupos OH están ubicados a campo bajo de acuerdo a lo esperado para este tipo de grupos, 12.08 ppm, sin embargo, en este caso se encuentra desplazado a campo más bajo lo que corrobora lo observado en el espectro de FT-IR, es decir, hay presencia de un enlace puente de hidrógeno intra-molecular debido a la desprotonación ejercida por el átomo de nitrógeno. También se observan las señales de los protones aromáticos 7.63 ppm (d, 2H) H-9 y H-13 ($J^3=7.61$); 7.52 ppm (t, 2H) H-10 y H-12 ($J^3=7.61$) y es interesante observar que el protón H11, aparece junto con los protones del anillo fenólico H-18 y H-19 a 7.38 ppm (t, 3H), los cuales tienden a salir a campo más alto por sufrir menos la desprotección del grupo hidroxilo, para el caso del H-11, por estar más alejado de anillo pirazólico, este protón queda más desprotegido y por eso sale junto a H-18 y H-19, figura 8.21.

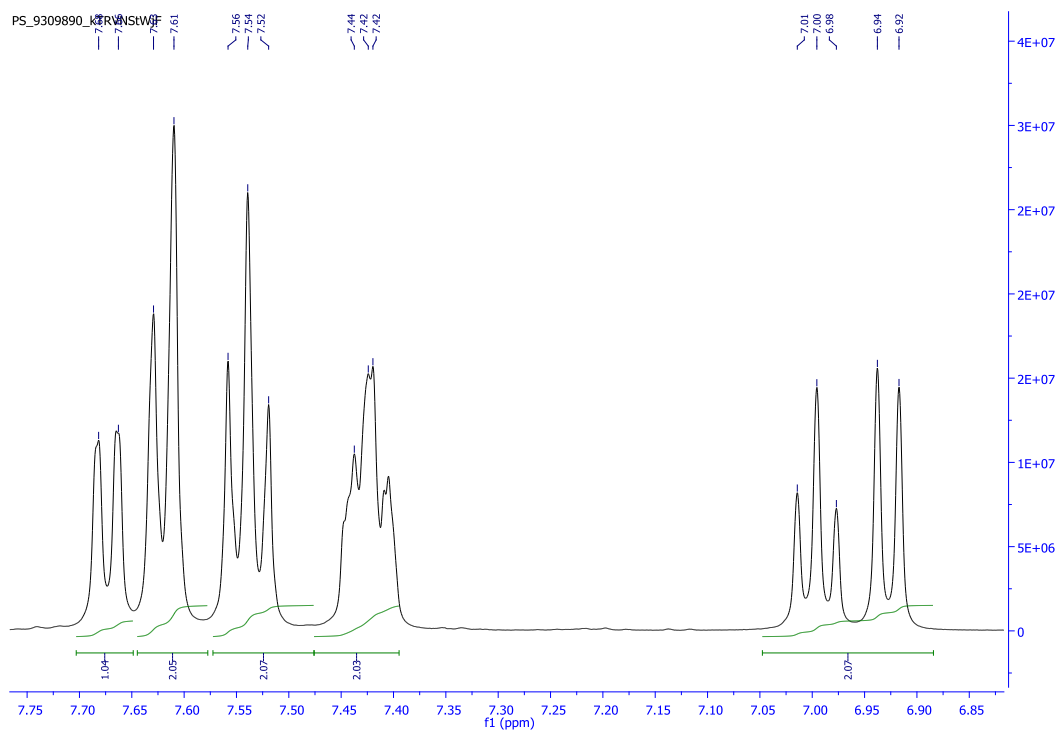


Figura 8.21. Ampliación del espectro experimental ^1H RMN en la zona aromática del compuesto **43a**.

El espectro de RMN ^{13}C , figura 8.22, muestra los 20 carbonos del compuesto **43a**. 162.6 ppm C-3; 90.05 ppm C-4; 147.55 ppm C-5; 32.6 ppm C-6; 30.52 ppm C-7; 138.99 ppm C-8; 124.71 ppm C-9; 128.98 ppm C-10; 127.53 ppm C-11; 162.01 ppm C-14; 188.7 ppm C-15; 117.39 ppm C-16; 119.46 ppm C-17; 132.5 ppm C-18; 160.67 ppm C-19. Las asignaciones se corroboraron con el experimento HSQC anexo 29.

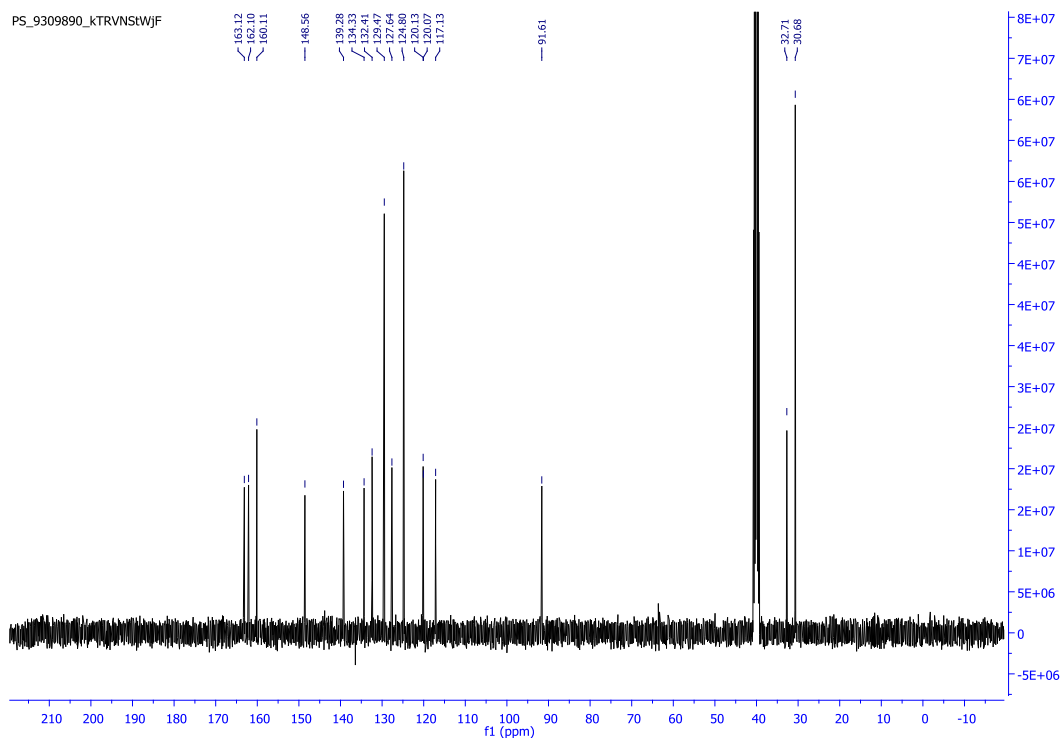


Figura 8.22. Espectro RMN ^{13}C del compuesto **43a**.

El compuesto **43a** cristalizó a partir de una disolución concentrada de metanol caliente, la cual se dejó enfriar lentamente formando cristales amarillos claro. El diagrama ORTEP, figura 8.23, confirma que se obtuvo la molécula planteada inicialmente y confirma la presencia de un enlace de hidrógeno intra-molecular que se había evidenciado en los espectros de FT-IR y RMN ^1H .

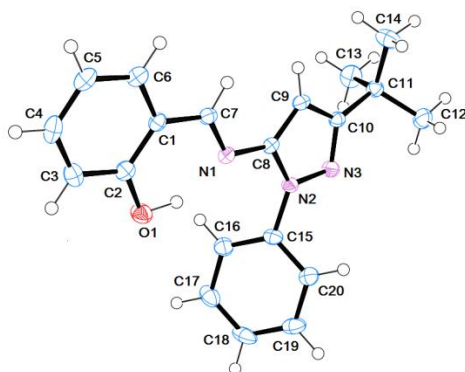


Figura 8.23. Estructura molecular del compuesto **43a**, obtenida por rayos-X, se muestra en el nivel del 50% de probabilidad.

A nivel supramolecular, para el compuesto **43a**, no se observan las interacciones clásicas de enlaces de hidrógeno ni otros enlaces de hidrógeno de contacto

comunes tales como C-H...X (X= O, N), mientras que si se observan interacciones $\pi \dots \pi$ y C-H... π , figura 8.24. En la literatura se ha reportado un compuesto similar, el 3-*tert*-butil-5-((4-metoxibenciliden)amino)-1-fenilpirazol (CSD refcode VAGYOS),²¹ con presencia de interacciones C-H... π . El segmento central C1-C7-N1-C8 en el compuesto **43a**, presenta una planaridad aproximada con los anillos de fenol y pirazol pero no se observa planaridad con el anillo fenílico. Esta planaridad posiblemente induce a que los anillos de fenol y pirazol se orienten hacia ellos mismos en un crecimiento cristalino “cara a cara”. Esta aproximación permite que las interacciones $\pi \dots \pi$ sean más efectivas. Estudios recientes han considerado que las interacciones de no-enlace $\pi \dots \pi$ son responsables del crecimiento cristalino.⁴⁰ El análisis del crecimiento cristalino del compuesto **43a** muestra que éste se ha desarrollado en forma “cara a cara” y un apilamiento C-H... π .

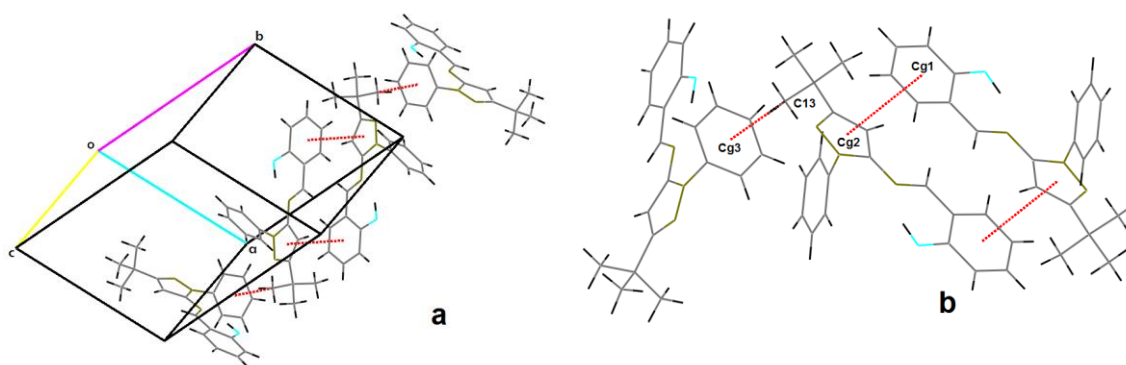


Figura 8.24. a) Diagrama de empaquetamiento del compuesto **43a** paralelo a (100). Las líneas punteadas representan las interacciones $\pi \dots \pi$ y C-H... π . b) Interacciones entre $Cg_1 \dots Cg_2$ y C-H... Cg_3 .

Los anillos de fenol y pirazol se observan a una distancia de 3.771 Å, entre sus posiciones centroides $Cg_1 \dots Cg_2^i$ ($i = 2-x, 1-y, -z$) y ellos interactúan con otras moléculas por medio de interacciones C-H... π . La última interacción es llevada a cabo entre uno de los átomos de carbono (C13) del grupo *tert*-butil y el anillo de fenilo de la una molécula vecina, mostrando C-H... Cg_3^{ii} ($ii = x, 1/2-y, 1/2-z$) con una distancia de 3.535 Å. Se observa que estas interacciones avanzan paralelas a (100), figura 8.25. El traslape de los anillos se acentúa por la naturaleza de la interacción entre los mismos: el anillo del pirazol es rico en electrones, mientras que el anillo de fenol es deficiente en electrones, lo que los hace interactuar favorablemente y tener una buena tendencia a formar interacciones $\pi \dots \pi$ “cara a cara”.³⁷ Las interacciones “cara a cara” fueron visualizadas usando superficies de Hirshfeld, figura 8.25a. Sobre las superficies pueden observarse puntos rojos, los cuales representan las regiones de interacción con otras moléculas, específicamente entre los anillos de fenol y pirazol. En la figura 8.25b se observa la ausencia de otras interacciones

fuertes, tales como los enlaces de hidrógeno, ya que en la matriz no se observan las interacciones típicas en forma de picos o garras propios para este tipo de enlaces.

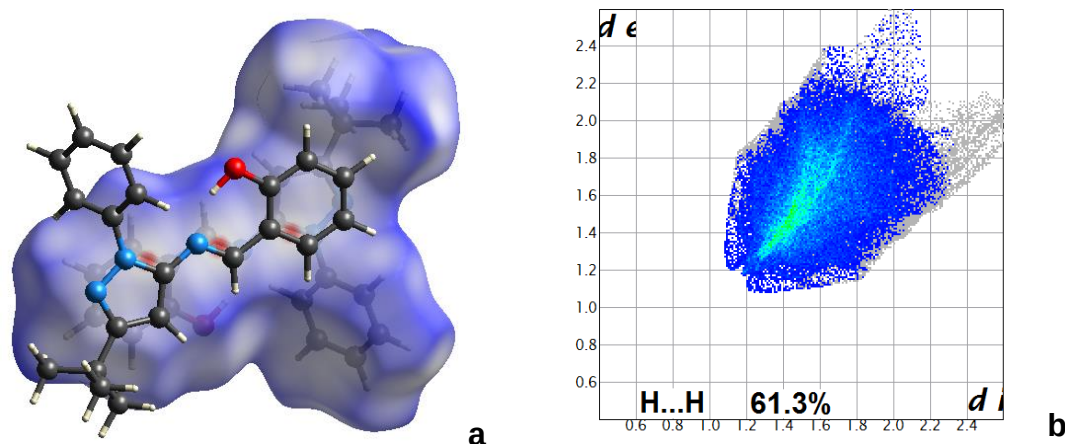


Figura 8.25. a) mapeado ***dnorm*** sobre la superficie de Hirshfeld para visualizar los intercontactos b) Huella digital de la interacción H...H. ***d_i*** es la distancia interna más cercana para un punto dado sobre la superficie de Hirshfeld y ***d_e*** es la distancia externa más cercana entre contactos.

Las contribuciones más importantes de los inter-contactos en las superficies de Hirshfeld (Figura 8.25b) fueron, H...H (61.3%), C...H (17.8%), N...H (6.1%), C...C (6.3%). Con esto se observa que pese a existir un enlace de hidrógeno intramolecular entre el átomo de hidrógeno del fenol y el nitrógeno imínico, este no afecta el crecimiento supramolecular del cristal.

Producto de este trabajo se publicó un artículo en la revista Journal of Molecular Structure, 1150 (2017) 366-373.

Una vez caracterizado el compuesto **43a**, se procede a hacer la comparación entre los compuestos **43a-c**. En los espectros de masas de los compuestos **43b-c**, anexo 30, se observa que los picos base corresponden al ion molecular, m/z 319 para **43a** y m/z 364 para **43b-c**. También se observa que el segundo pico más abundante es el relacionado con la pérdida de grupo metilo $[M-15]^+$ m/z 304 en **43a** y 349 para **43b-c** y el último pico que se resalta es la pérdida del grupo *tert*-butil m/z 262 para **43a** y 322 para **43b-c**. Este comportamiento igual al observado en los complejos **41a-d**.

Respecto a las bandas de FT-IR se observa que todas salen en las regiones esperadas con la excepción de la banda correspondiente al OH, lo que significa que en los tres compuestos existe el enlace de hidrógeno intra-molecular con el átomo de nitrógeno imínico. Los espectros pueden observarse en el anexo 31 y en la tabla

8.9 se resumen las principales bandas para los tres compuestos. Todos los espectros fueron obtenidos en pastilla de KBr.

Tabla 8.9. Principales bandas de FT-IR para los compuestos **43a-c**.

Asignación	43a (cm ⁻¹)	43b (cm ⁻¹)	43c (cm ⁻¹)
ν H-C= pirazol	3120.41	3130.11	3126.20
ν H-C Ph	3060.63	3068.39	3097.27
ν_{as} CH ₃	2958.41	2958.46	2968.06
ν_s CH ₃	2861.99	2863.96	2863.91
ν C=N pirazol	1602.64	1604.59	1604.56
ν_{as} NO ₂		1537.09	1527.42
ν_s NO ₂		1361.58	1346.14

La tabla 8.10 compila las señales de RMN ¹H para los compuestos **43a-c**, los espectros aparecen en el anexo 28. Estas señales son congruentes con las estructuras planteadas en la figura 8.17, en los cuales por la presencia del enlace de hidrógeno intra-molecular, la señal del grupo OH aparece desplazada a campo muy bajo, en especial para el compuesto **43a** por no poseer el grupo electroatrayente NO₂, que le drena densidad electrónica a la molécula.

Tabla 8.10. Señales de RMN ¹H para los compuestos **43a-c**.

Asignación	43a ppm	43b ppm	43c ppm
OH	12.08	11.68	11.85
H4	6.38	6.41	6.41
H7	1.44	1.40	1.44
H9	7.63	--	8.24
H13		7.79	8.00
H10	7.52	8.04	--
H12		7.61	7.69
H11	7.38	7.72	8.58
H14	8.76	8.75	8.80
H16	6.97	6.94	6.98
H17	6.99	6.98	7.02
H18	7.40	7.42	7.42
H19	7.38	7.38	7.38

De la tabla se observa que la presencia del sustituyente nitro tiene el efecto esperado, es decir, desplaza las señales del protón adyacente, H-10 para **43b** y H-11 para **43c**, a campo bajo. También se observa fácilmente que el grupo nitro es un electroatrayente más poderoso que el hidroxilo, por lo tanto los protones del anillo fenólico se encuentran a campo más alto que los del anillo sustituido con nitro.

Los resultados de RMN ¹³C se consignan en la tabla 8.11, espectros en el anexo 29. En este caso se observa que los desplazamientos están dentro del rango de los

esperados para este tipo de compuestos, ya que son muy similares a los observados para los ligandos **41a-d**, aunque puede distinguirse entre los dos anillos aromáticos, el del fenol y el que está unido al pirazol.

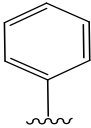
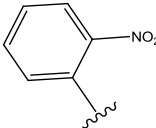
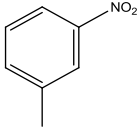
Tabla 8.11. Señales de RMN ^{13}C para los compuestos **43a-c**.

Asignación	43a ppm	43b ppm	43c ppm
C3	162.60	164.40	163.76
C4	90.05	90.05	91.32
C5	147.55	148.82	148.20
C6	32.60	32.77	32.73
C7	30.52	30.27	30.36
C8	138.99	132.11	140.03
C9	124.71	146.10	121.76
C13		129.22	129.78
C10	128.98	128.28	119.53
C12		129.23	129.80
C11	127.53	132.96	119.53
C14	162.01	163.23	163.43
C15	188.70	118.75	118.72
C16	117.39	117.33	117.42
C17	119.46	119.53	119.50
C18	132.50	133.24	132.97
C19	134.33	134.21	134.41
C20	160.67	160.69	160.78

La identificación tanto de protones y carbonos se hizo con apoyo de los espectros bidimensionales HSQC anexo 30 y HMBC anexo 31, de los tres ligandos, en especial para distinguir los dos tipos de anillo aromáticos, ya que al momento de la coordinación al metal, se pueden distinguir fácilmente los anillos y así identificar cual ambiente es el que se ve más afectado por la presencia del metal y con esto determinar con cuál átomo ocurre la coordinación.

En cuanto a los resultados de UV-vis de los compuestos **43a-c**, los cuales fueron obtenidos en acetonitrilo y se reportan en la tabla 8.12 y cuyos espectros se muestran en el anexo 32, se observa que hay dos bandas de absorción, la primera de ellas es un hombro, localizado en el rango 381-383 nm, $\log \epsilon$ (4.1-4.37) que debido a su baja intensidad está asociado a una transición $\pi^* \leftarrow n$, que involucra a los electrones sin compartir ubicados sobre los átomos de nitrógeno de los enlaces $-\text{C}=\text{N}$. y la otra banda presenta una intensa absorción en el rango 357-367 nm, $\log \epsilon$ (4.3-4.6) y se atribuye a una transición $\pi^* \leftarrow \pi$ debida al cromóforo deslocalizado $-\text{C}=\text{NC}=\text{C}-$ perteneciente al pirazol. Las bandas de absorción ubicadas a mayor energía son transiciones $\pi^* \leftarrow \pi$ internas, típicas de los anillos aromáticos.

Tabla 8.12. Longitudes de onda para los compuestos **43a-c**.

Compuesto	 43a	 43b	 43c
λ nm (ϵ L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	197 (229086) 219 (61659) 233 (61659) 276 (26303) 324 (34674) 357 (38909) 381 (23492)	196 (61659) 219 (45709) 231 (44668) 278 (22909) 325 (28184) 357 (29512) 384 (22387)	195 (61659) 217 (36308) 236 (41687) 274 (24547) 324 (22387) 357 (22909) 383 (12303)

b) Complejos de paladio 49a-c

La figura 8.26 presenta las estructuras de los complejos de paladio (II) **49a-c**, el análisis se hace con el complejo **49a** y al final se hace una comparación de los tres complejos.

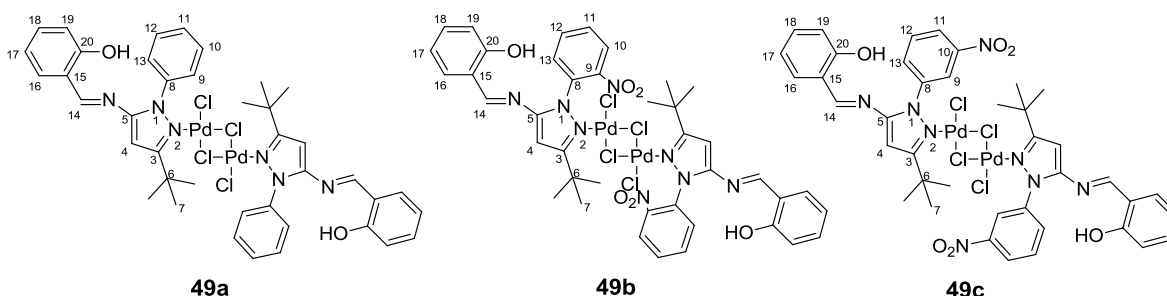


Figura 8.26. Complejos de paladio **49a-c**.

El espectro FT-IR del complejo [Pd₂Cl₄(**43a**)₂] **49a**, figura 8.27, presenta las frecuencias de vibración debidas al estiramiento del OH (3454.05 cm⁻¹); estiramiento H-C= del pirazol (3130.06 cm⁻¹); estiramiento C-H aromático (3062.56 cm⁻¹); estiramiento asimétrico C-H carbono -CH₃ (2960.34 cm⁻¹) y estiramiento simétrico (2865.84 cm⁻¹) correspondientes al *tert*-butilo; estiramiento -C=N (1662.42 cm⁻¹) y (1608.42 cm⁻¹) que corresponde al grupo imino. Si bien no se observa un gran corrimiento respecto a las bandas del ligando libre, figura 8.19, sí se observa la aparición de la banda relacionada al OH, esto es muy importante porque muestra que al coordinarse el metal hay una modificación en la configuración del ligando, lo que puede ocurrir es que se dé una rotación del anillo de fenol entorno al enlace imínico y con esto a la ruptura del puente de hidrógeno intra-molecular que se presentaba en el ligando libre. Los espectros FT-IR de los complejos **49b-c** se presentan en el anexo 33.

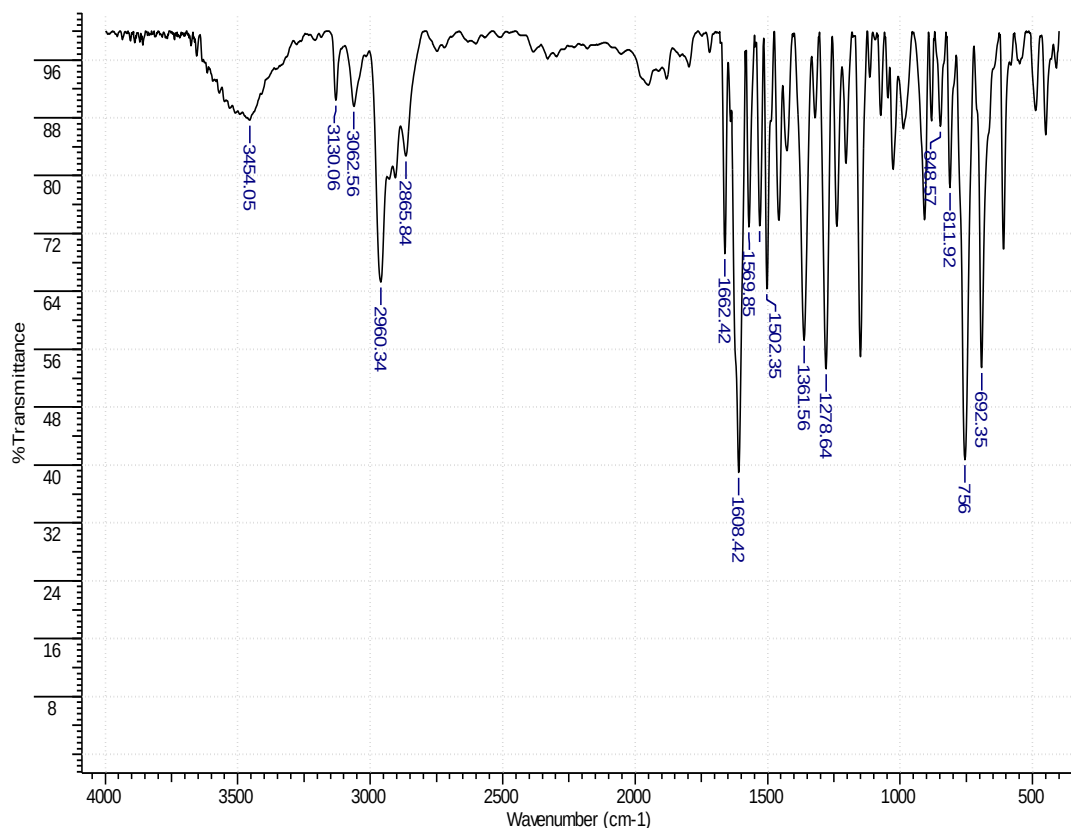


Figura 8.27. Espectro FT-IR del complejo de paladio **49a**, tomado en KBr.

En el espectro de RMN ^1H del complejo **49a** tomado en $\text{DMSO-}d_6$, figura 8.28, tiene un total de 42 señales, lo que es congruente con proponer una estructura dimérica. En este caso hay un comportamiento similar al observado en el FT-IR y es que el desplazamiento de las señales no es muy notorio, con excepción del relacionado con el OH, lo que sostiene la hipótesis del cambio en la posición del anillo fenólico respecto al átomo de nitrógeno de la imina, puesto que el protón de la imina también se encuentra desplazado. Los protones se identificaron así: 6.69 ppm (Ligando 6.38 ppm) (s.a, 2H) H-4; 1.34 ppm (Ligando 1.44 ppm) (s.a, 18H) H-7; 7.60 ppm (Ligando 7.63 ppm) (d, 4H) H-9 y H13, 7.53 ppm (Ligando 7.52 ppm) (t, 4H) H-10 y H12; 7.40 ppm (Ligando 7.38 ppm) (d, 6H) H-11, H18 y H19; 9.10 ppm (Ligando 8.76 ppm) (s.a, 2H) H-14; 6.91 ppm (Ligando 6.97 ppm) (d, 2H) H-16; 6.99 ppm (Ligando 6.99 ppm) (t, 2H) H-17; 11.78 ppm (Ligando 12.08 ppm) (s, 2H) OH. Los espectros RMN ^1H para los complejos **49b-c** están en el anexo 34, por la baja solubilidad de los complejos no fue posible registrar los espectros de RMN ^{13}C para estos complejos.

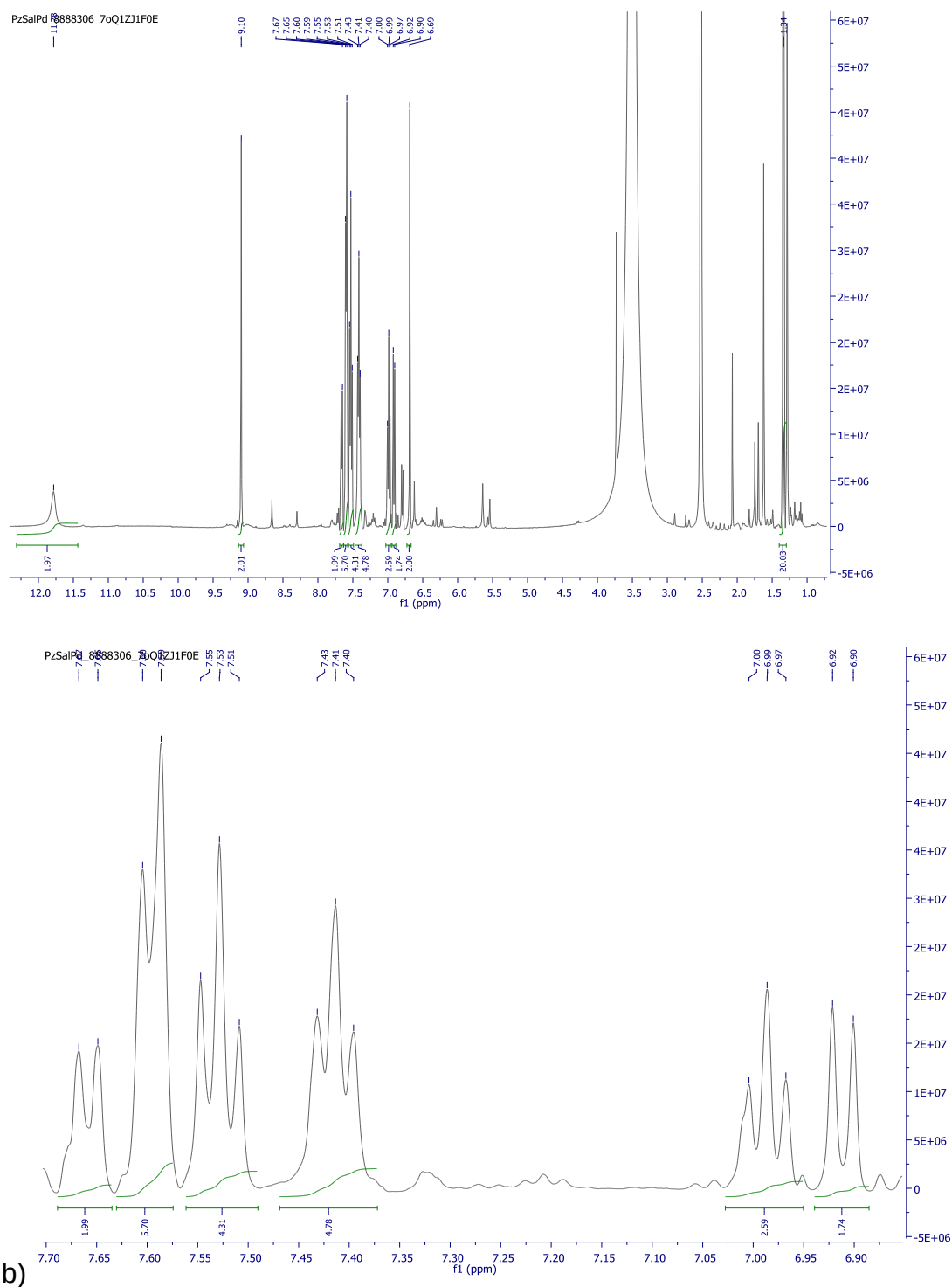


Figura 8.28. a) Espectro RMN ^1H del complejo de paladio **49a**, b) ampliación zona aromática, tomado en $\text{DMSO } d_6$.

Al comparar para los tres complejos, **49a-c** con sus ligandos **43a-c**, se observa en sus bandas de FT-IR, tabla 8.13, que sí se puede postular la coordinación del metal al ligando puesto que cerca de 3440 cm^{-1} se presenta la vibración OH, lo que supone una ruptura en el enlace de hidrógeno intra-molecular, debido a la coordinación al paladio. También se presenta una banda a 1662 cm^{-1} característica de un enlace $\text{C}=\text{N}$, por lo que se descarta la ruptura de la base de Schiff.

Tabla 8.13. Bandas FT-IR para los ligandos 60a-c y los complejos **49a-c**.

Asignación	43a (cm^{-1})	49a (cm^{-1})	43b (cm^{-1})	49b (cm^{-1})	43c (cm^{-1})	49c (cm^{-1})
$\nu\text{-OH}$	--	3454.05	--	3508.65	--	3442.48
$\nu\text{H-C= pir}$	3120.41	3130.05	3130.11	3131.98	3126.20	3133.91
$\nu\text{H-C Ph}$	3060.63	3062.56	3068.39	3076.06	3097.27	3085.70
$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$	2958.41	2960.39	2958.46	2962.27	2968.06	2962.27
$\nu_{\text{s}}\text{CH}_3$	2863.91	2865.84	2863.96	2867.77	2863.91	2865.84
$\nu\text{C=N pir}$	1602.64	1608.42	1604.59	1606.49	1604.56	1606.49
$\nu_{\text{as}}\text{NO}_2$	--	--	1537.09	1535.14	1527.42	1533.21
$\nu_{\text{s}}\text{NO}_2$	--	--	1361.58	1344.21	1346.14	1349.99

Respecto a las señales de RMN ^1H para los complejos **49a-c**, tabla 8.14, se observa que no hay cambios significativos en los protones del anillo fenólico entre complejos y ligandos libres, pero si en los protones del grupo OH de los fenoles que se desplazaron a campo alto debido a su protección, pues ya no soportan la atracción de tipo coulombiana que ejercía el átomo de nitrógeno de la imina sobre el.⁴¹ Los protones del anillo pirazólico y del azometino fueron desplazados a campo bajo, esto porque como ya no existe el enlace de hidrógeno intramolecular, el grupo imina puede donar su carga al anillo pirazólico y con esto hace que el ligando sea una mejor base de Lewis y genera un complejo más estable con el paladio.

Tabla 8.14. Señales de RMN ^1H para los ligandos **43a-c** y los complejos **49a-c**.

Asignación	43a ppm	49a ppm	43b ppm	49b ppm	43c ppm	49c ppm
OH	12.08	11.78	11.68	11.29	11.85	11.85
H4	6.38	6.69	6.41	6.71	6.41	6.74
H7	1.44	1.34	1.40	1.30	1.44	1.36
H9	7.63	7.60	--	--	8.24	8.23
H13			7.79	7.80	8.00	
H10	7.52	7.53	8.04	8.10	--	--
H12			7.61	7.60	7.69	6.99
H11	7.38	7.40	7.72	7.72	8.58	8.60
H14	8.76	9.10	8.75	9.10	8.80	9.16
H16	6.97	6.91	6.94	6.92	6.98	6.97
H17	6.99	6.99	6.98	6.97	7.02	7.8
H18	7.40	7.40	7.42	7.60	7.42	7.44
H19	7.38	7.40	7.38	7.63	7.38	7.79

La interpretación de las señales RMN ^1H , sugieren que la transferencia de carga está siendo favorecida hacia el metal por los desplazamiento a campo bajo de los protones y el rompimiento del enlace de hidrógeno intra-molecular que supone una menor disponibilidad de los electrones no enlazantes del nitrógeno de la imina. Sin embargo, los protones del grupo *tert*-butilo son desplazados a campo alto, esto como consecuencia de la coordinación del paladio por el nitrógeno de este anillo lo que confirma una retrodonación de carga a los orbitales de antienlace tipo π del metal al ligando.

8.5.1.3. Ligandos hidroxibencilimininas **45a-d** y complejos de paladio **50a-d**.

a) Ligandos hidroxibencilimininas **45a-d**.

Los ligandos hidroxibencilimininas **45a-d**, figura 8.29, se obtuvieron por la reacción entre hidroxibencilamina con el correspondiente aminopirazol **41a-d**. El análisis se realiza con el compuesto **45a**.

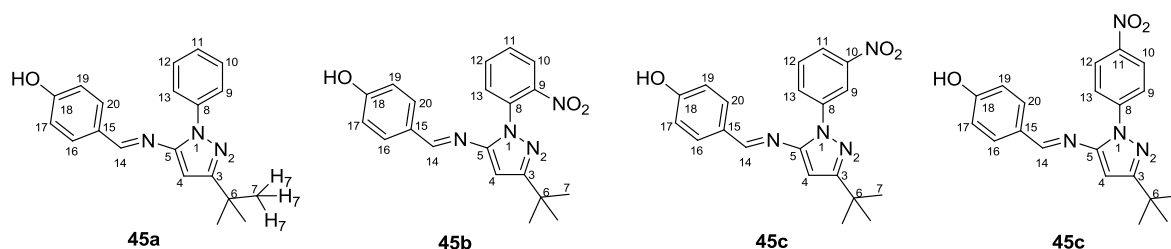


Figura 8.29. Ligandos hidroxibencilaminas, **45a-c**, sintetizados.

La figura 8.30 muestra el espectro de masas del compuesto **45a**, en donde el ión molecular posee una relación masa carga 319 m/z (83.43%) correspondiente a la estructura planteada, también se observa la señal del pico base con una relación masa carga de 304 m/z (100%) que corresponde a la pérdida del grupo metilo [$M^+ - 15$]. Otros picos observados son 57 m/z (13.54 %) asignado a la pérdida del *tert*-butilo, además se observa el ion [$M^+ - 57$] con 262 m/z (3.49 %). Se observa además la pérdida del ion [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$] 42 m/z (9.14 %) y su contraparte [$M^+ - 42$] con 277 m/z (63.65%), el ion con 77 m/z (23.29 %) se asigna a la pérdida del grupo fenilo, el ion con 226 m/z (5.39%) corresponde a la pérdida del fenol ($M - 93$), estas fragmentaciones se representan en el esquema 8.15.

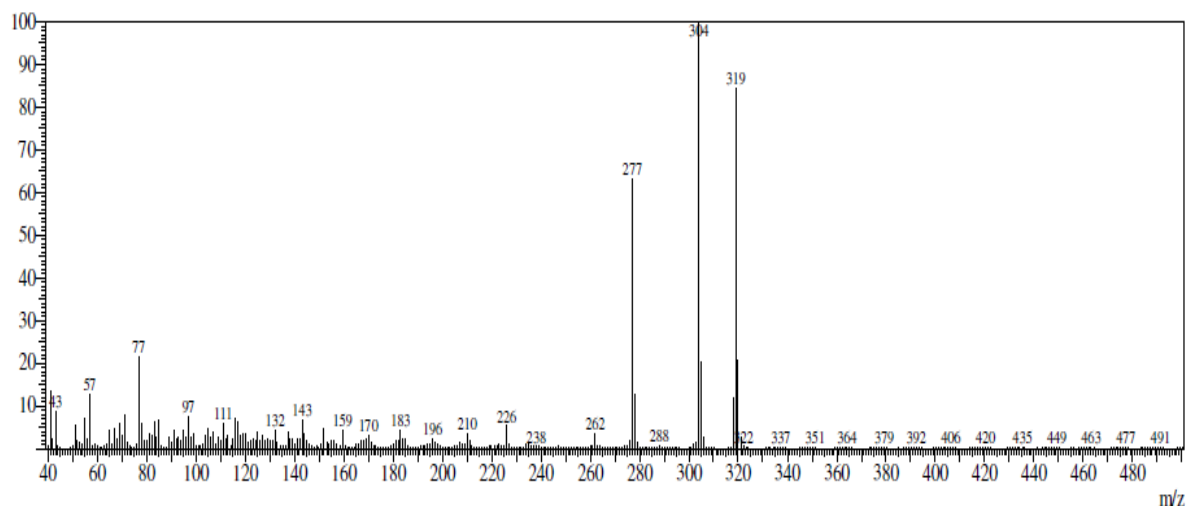
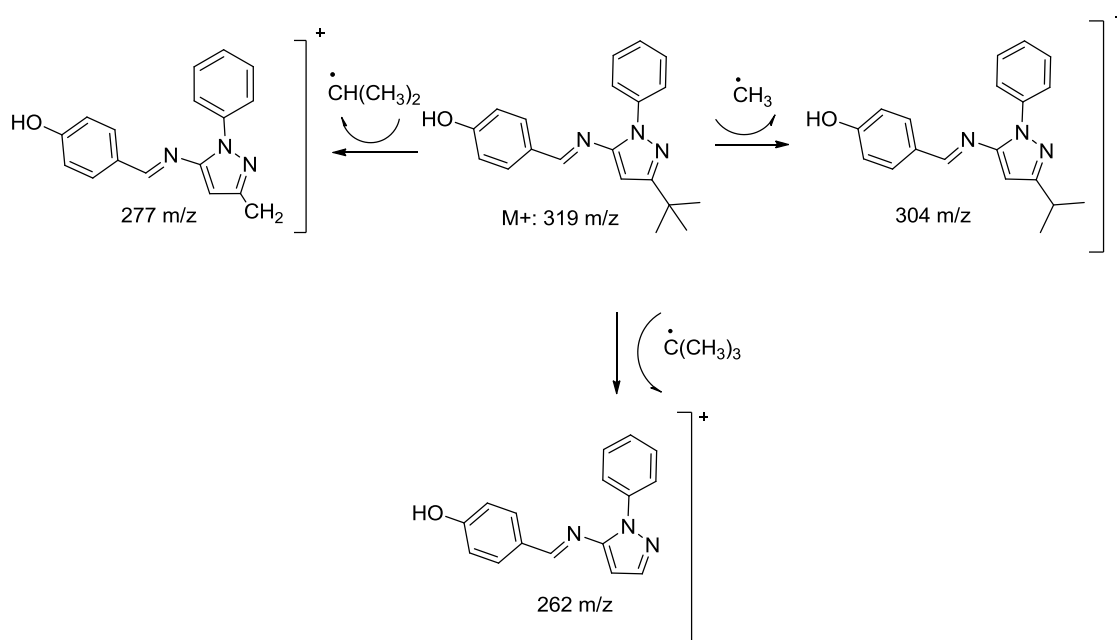


Figura 8.30. Espectro de masas del compuesto **45a**, obtenido por impacto electrónico.

Es de resaltar que este espectro de masas presenta un patrón de fragmentación muy similar al observado para el compuesto **43a**, figura 8.18, lo cual radica en el hecho que las moléculas son isómeros posicionales y además se sigue observando lo que se evidenció desde el aminopirazol **41b** y es que la pérdida del grupo *tert*-butilo es el factor común en los tres tipos de compuestos.



Esquema 8.15. Patrón de fragmentación para el compuesto **45a**.

El espectro de FT-IR del compuesto **45a**, figura 8.31, presenta las frecuencias de vibración del enlace O-H (3455 cm^{-1}) y estiramiento del enlace C-OH (1241 cm^{-1})

del fenol; estiramiento H-C= (3124 cm^{-1}) del pirazol; estiramiento C-H aromático (3058 cm^{-1}); estiramiento asimétrico (2964 cm^{-1}) y estiramiento simétrico (2865 cm^{-1}) correspondiente al del C-H alifático del *tert*-butilo; la vibración del enlace C=N (1618 cm^{-1}) correspondiente al grupo imino; estiramiento del enlace C=C del anillo bencénico (1527 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} y 1448 cm^{-1}), deformación simétrica C-H del grupo *tert*-butilo (1363 cm^{-1}); flexión del enlace C-OH (1272 cm^{-1}) del grupo fenol, flexión C-H fuera del plano del benceno 1,4 disustituido (838 cm^{-1}); benceno monosustituido (754 y 678 cm^{-1}). En comparación con el IR del precursor **41a**, no se observan las típicas bandas asignadas a las frecuencias vibracionales de tensión asimétrica (3440 cm^{-1}) y simétrica (3301 cm^{-1}), pertenecientes al grupo NH_2 del pirazol, ni se observa la banda intensa (1689 cm^{-1}) del grupo carbonilo por parte del aldehído, mostrando que efectivamente se produjo la condensación y comparándolo con su homólogo **43a**, aquí si se observan las bandas relacionadas al grupo OH, puesto que no hay la posibilidad de un enlace de hidrógeno intramolecular.

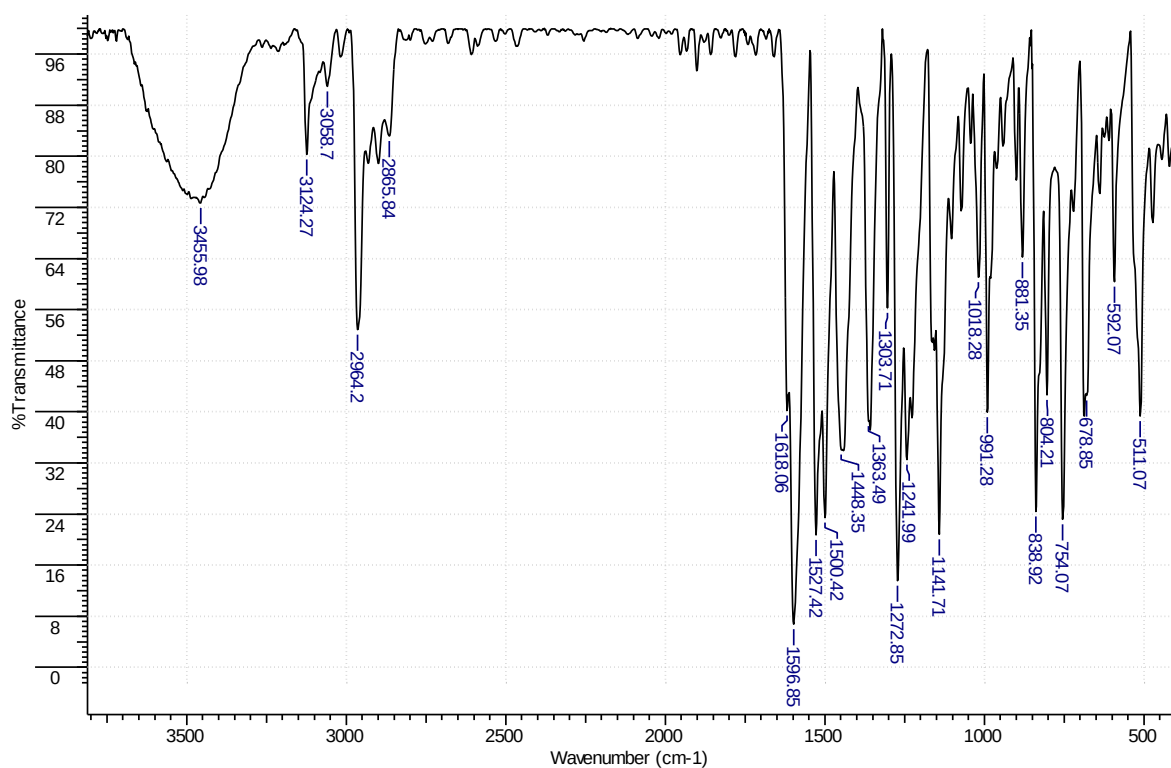


Figura 8.31. Espectro IR del compuesto **45a**, obtenido en KBr.

Respecto a la espectroscopia de RMN ^1H , figura 8.32, del compuesto **45a**, el espectro obtenido en $\text{DMSO}-d_6$, las señales se asignan con relación a la figura 8.29, el cual presentó ocho señales que integran para 21 protones, las señales fueron asignadas de la siguientes manera: 1.34 ppm (s, 9H) H-7; 6.48 ppm (s, 1H) H-4; ($^3J=8.39\text{ Hz}$) 6.90 ppm (d, 2H) H-19; ($^3J=7.41\text{ Hz}$) 7.33 ppm (t, 1H) H-11; ($^3J=7.61\text{ Hz}$) 7.50 ppm (t, 2H) H-10; ($^3J=8.39\text{ Hz}$) 7.75 ppm (d, 4H) H-9, H-13, H-16 y H-20; 8.76 ppm (s, 1H) H-14; 10.28 ppm (s, 1H) OH.

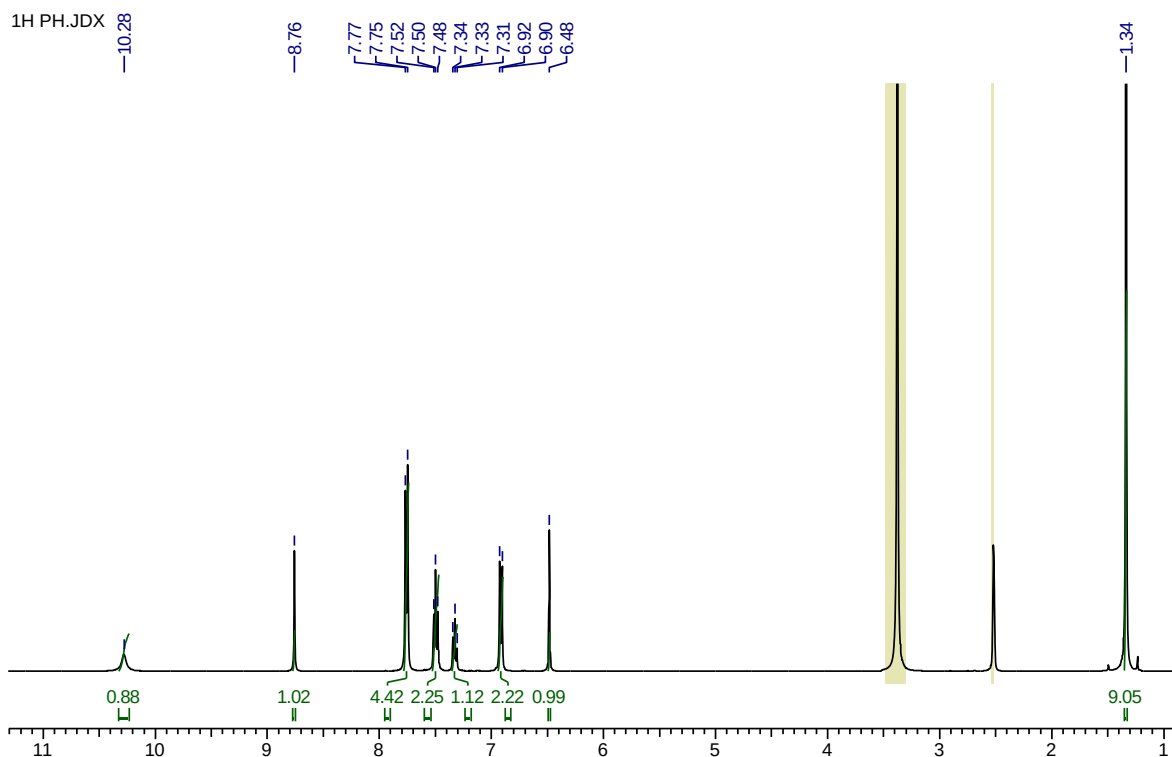


Figura 8.32. Espectro de RMN ^1H del compuesto **45a**, tomado en DMSO d_6 .

Una característica importante es que no se observan las señales, pertenecientes a los protones NH_2 3.74 ppm (s, 2H) y CHO 9.82 ppm (s, 1H) de los precursores, corroborando la formación de la imina, esta nueva señal se observa a 8.76 ppm (s, 1H) H-14, también se observa la señal del grupo OH, pero de baja intensidad debido a que por su naturaleza este protón se puede intercambiar con los del solvente DMSO d_6 . La ampliación en la zona aromática del espectro del compuesto **45a**, figura 8.33, muestra que al igual a lo observado para el compuesto **43a**, las señales de los protones relacionadas con los anillos aromático y fenólico, es decir protones H-9 y H-13 (que están más cerca de los átomos de nitrógeno en el anillo aromático) y H-16 y H-20, en el anillo fenólico, aparecen juntos.

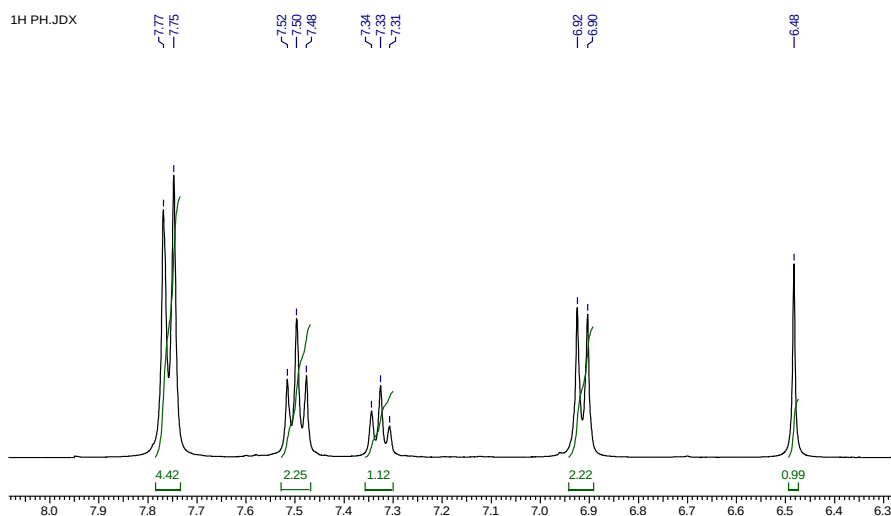


Figura 8.33. Ampliación en la zona aromática del espectro de RMN ^1H del compuesto **45a**.

La figura 8.34 muestra el espectro RMN ^{13}C del compuesto **45a** tomado en $\text{DMSO-}d_6$, las señales se asignan con relación a la figura 8.29, en este espectro se observaron 14 señales para 20 carbonos las cuales se asignaron de la siguiente forma: 30.70 ppm C-7; 32.66 ppm C-6; 90.91 ppm C-4; 116.40 ppm C-18; 123.86 ppm C-9 y C13; 126.51 ppm C-11; 127.61 ppm C-15; 129.09 ppm C-10 y C12; 131.49 ppm C-16 y C-20; 140.00 ppm C-8; 151.01 ppm C-5; 161.46 ppm C-14; 161.69 ppm C-3; 161.77 ppm C-18.

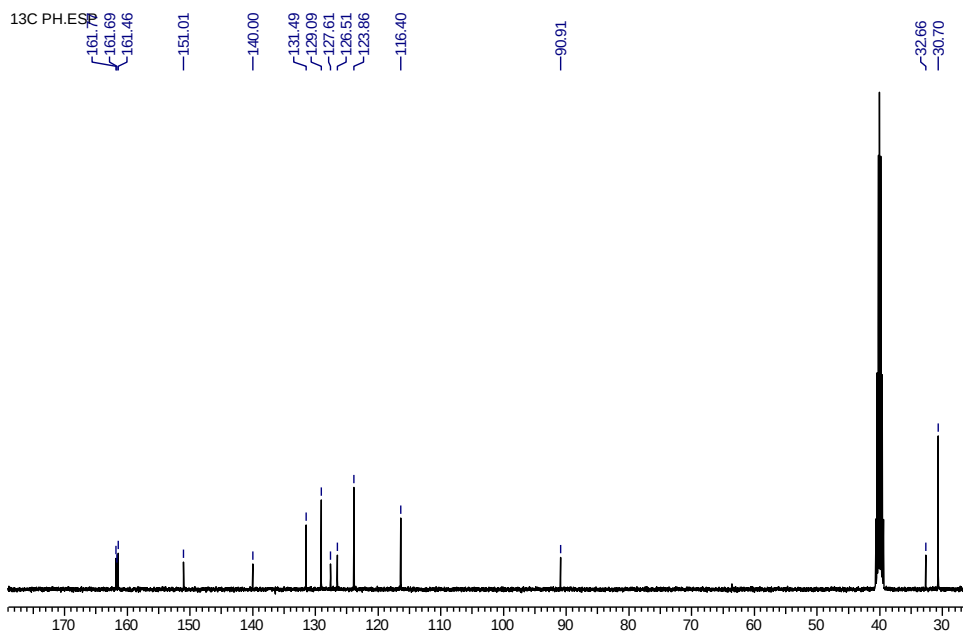


Figura 8.34. Espectro RMN ^{13}C del compuesto **45a**, tomado en $\text{DMSO } d_6$.

La verificación de los carbonos cuaternarios se hizo utilizando el experimento DEPT 135, figura 8.35, el cual presentó 8 señales; lo cual corrobora los carbonos cuaternarios C-3, C-5; C-6; C-8; C-15 y C-18.

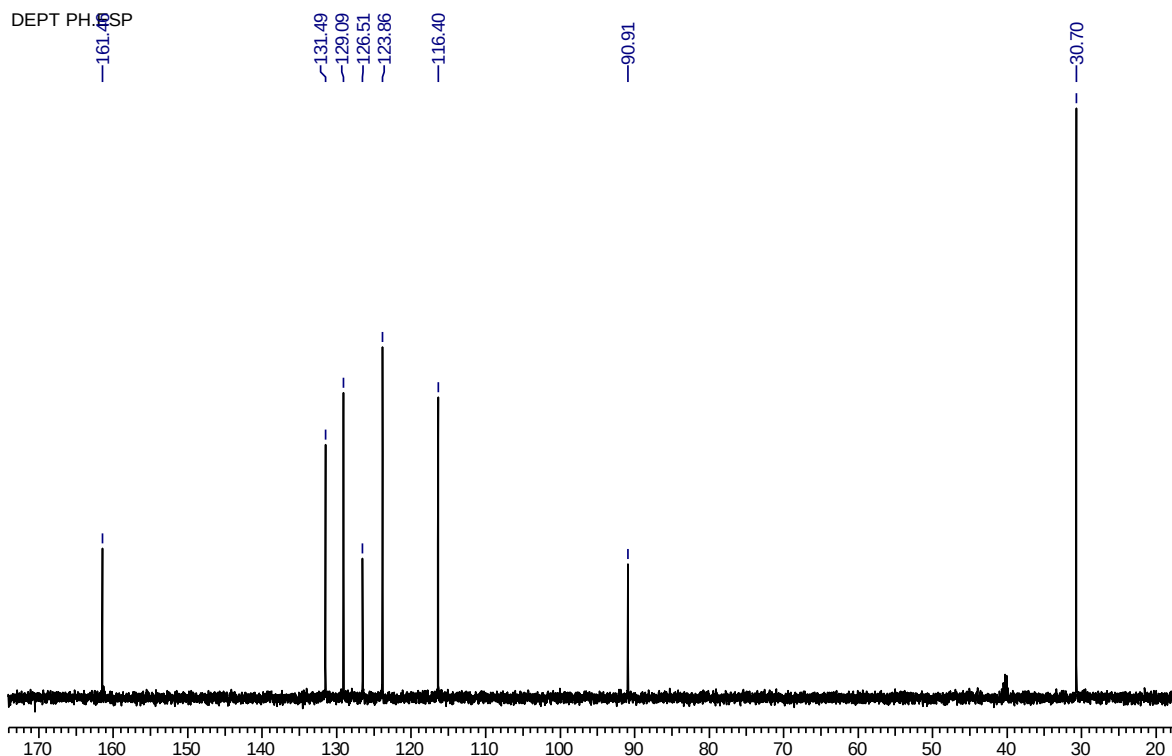
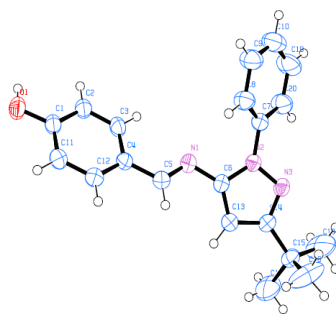


Figura 8.35. Espectro DEPT 135 del compuesto **45a**, tomado en DMSO d_6 .

La corroboración total de las señales se hizo utilizando los experimentos bidimensionales HSQC y HMBC, anexos 38 y 39, respectivamente.

El compuesto **45a** se cristalizó a partir de una solución concentrada de acetona mediante evaporación lenta de solvente formando cristales amarillos claro. El diagrama ORTEP confirma que se obtuvo la molécula planteada inicialmente, figura 8.36.



El compuesto **45a** cristalizó en el grupo espacial monoclinico P21/n con una molécula por unidad asimétrica. Dimensiones de la celda: a, b, c (Å) 11.530(3), 12.717(4), 12.327(3) Å α , β , γ (°) 90, 103.890(5), 90. V (Å³) 1754.5(8), Z = 4, F (000)= 680, Dx (mg m⁻³) = 1.209, Mo K α , μ (mm⁻¹)= 0.089. Este compuesto está formado por tres grupos alrededor del anillo pirazol: i) un grupo fenol-imina que presenta un ángulo de torsión entre los anillos C3-C4-C14-N2 = 42.44(3)°, ii) un grupo fenilo con un ángulo de torsión C12-C13-N2-N3 = 43.72(3)° y finalmente, iii) un grupo *tert*-butilo.

Al comparar los espectros de masas para los compuestos **45b-d**, anexo 40, se observa que, igual a lo observado para **45a**, en todos coincide el peso molecular esperado, m/z = 364, también se observa el pico a 349 [M-15]⁺, el de la pérdida del *tert*-butilo [CH(CH₃)₂]⁺ a 322, los patrones de fragmentación de los espectros no solo son similares entre ellos sino también con los de los compuestos **43a-c**.

En los espectros de FT-IR también se observan semejanzas entre los cuatro compuestos, anexo 41 para **45b-d** y figura 8.31 para **45a**, donde está clara la presencia del grupo hidroxilo, además del grupo nitro para **45b-d**. En la tabla 8.15 se recogen las principales bandas de FT-IR para los compuestos **45a-d**, tomados en pastilla de KBr.

Tabla 8.15. Compilación de las bandas de FT-IR (en KBr) para los compuestos **45a-d**.

Asignación	45a (cm ⁻¹)	45b (cm ⁻¹)	45c (cm ⁻¹)	45d (cm ⁻¹)
ν -OH	3455.98	3436.70	3423.20	3326.77
δ -C-OH	1241.99	1241.99	1238.14	1241.99
ν H-C= pirazol	3124.27	3131.98	3124.27	3141.63
ν H-C Ph	3058.70	3064.41	3095.34	3022.06
ν_{as} CH ₃	2964.20	2962.27	2958.41	2962.27
ν_s CH ₃	2865.84	2871.63	2863.91	2863.91
ν -C=N	1618.06	1606.49	1596.85	1596.85
ν_{as} NO ₂	--	1535.14	1533.21	1511.99
ν_s NO ₂	--	1357.71	1348.06	1334.56

La simetría que existe entre los compuestos **45a** y **45d** hace que el valor de sus bandas de transmitancia sean similares, también se observa que al sustituirse el anillo aromático con el grupo nitro, este ejerce su efecto electroatrayente, lo que hace que la energía de la vibración de la banda asociada a la imina se corra hacia el IR lejano.

La comparación de las señales del RMN ¹H para los compuestos **45a-d**, tabla 8.16, muestra también que estos no solo son similares entre sí, sino también con los compuestos **43a-c**. Los espectros de RMN ¹H de los ligandos **45b-d** están en el anexo 42 junto a su respectiva ampliación en la zona aromática.

Tabla 8.16. Señales de RMN ^1H para los compuestos **45a-d**.

Asignación	45a ppm	45b ppm	45c ppm	45d ppm
OH	10.28	9.23	10.06	10.37
H4	6.48	6.50	6.61	6.61
H7	1.34	1.37	1.35	1.35
H9	7.75	--	8.84	8.20
H13		7.83	8.33	
H10	7.50	8.07	--	8.37
H12		7.87	7.77	
H11	7.33	7.67	8.15	--
H14	8.76	8.74	8.82	8.81
H16	7.75	7.75	7.83	7.83
H20				
H18	6.90	6.94	6.95	6.95
H19				

De la tabla 8.16 puede observarse que los compuestos **45a** y **45d**, los más simétricos, comparten características, como lo son los protones que salen juntos por ser equivalentes, se observa también que los valores de los desplazamientos son similares para los protones del anillo fenólico, sin embargo, se observa que la presencia del grupo nitro desplaza las señales del anillo aromático hacia campo más bajo en el compuesto **45d**, de las mismas señales en el compuesto **45a**. En los cuatro compuestos se observa, igual a como ocurrió con los ligandos **43a-c**, que los dos anillos, el aromático y el fenólico, se diferencian uno del otro, en especial porque las señales de los protones del anillo fenólico salen a campo más alto que las del anillo aromático, que sufre del efecto electroattractor del grupo nitro.

Haciendo la comparación entre estos ligandos sustituidos en la posición *para*, **45a-d**, con el grupo hidroxilo, tabla 8.16, con los ligandos **43a-c**, donde la sustitución con el grupo hidroxilo fue en la posición *orto*, tabla 8.10, se observa que las señales relacionadas al protón OH se han desplazado a campo alto, en los ligandos **45a-d**, respecto a las encontradas para los ligandos **43a-c**, esto se debe a que al estar en la posición *para*, ya no se forma el enlace de hidrógeno intra-molecular, que era una fuerza extra en la molécula y por ello la señal sufre un corrimiento hacia campo más alto, obviamente al ser el grupo hidroxilo un desactivante, la densidad que recibe el protón imínico no cambia tanto, por lo que su señal no sufre un desplazamiento significativo en ninguno de los casos. En el caso del protón H-4 (relacionado con el anillo del pirazol), este por poseer el mismo ambiente tampoco sufre un corrimiento muy significativo en los compuestos **45a-d**, respecto al observado en los compuestos **43a-c**.

La tabla 8.17 consigna las señales relacionadas al experimento de RMN ^{13}C , de los compuestos **45a-d**. Los espectros de los ligandos **45b-d** están en el anexo 43.

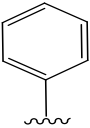
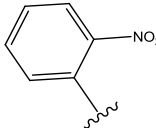
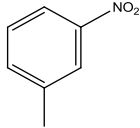
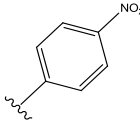
Tabla 8.17. Señales de RMN ^{13}C para los compuestos **45a-d**.

Asignación	45a ppm	45b ppm	45c ppm	45d ppm
C3	161.69	163.30	162.81	163.45
C4	90.91	89.51	92.02	92.62
C5	151.01	151.17	151.74	152.35
C6	32.66	32.43	32.78	32.82
C7	30.70	29.74	30.52	30.44
C8	140.00	132.44	140.74	144.77
C9	123.86	145.52	117.30	123.03
C13		128.85	130.76	
C10	129.09	124.57	148.37	125.06
C12		132.97	128.77	
C11	126.51	127.95	120.61	145.06
C14	161.46	160.96	162.50	162.79
C15	127.61	127.82	127.36	127.31
C16	131.49	131.33	131.80	132.00
C20				
C17	116.40	115.76	116.49	116.50
C19				
C18	161.77	161.38	162.05	162.19

Lo observado en la tabla 8.17 es muy similar en cuanto al comportamiento observado en el RMN ^1H de los compuestos **45a-d**, y que también guarda similitud con lo observado para los compuestos **43a-c**, con la diferencia que el anillo del fenol en este caso es simétrico, lo que hace que se reduzca el número de señales, pero en cuanto a los desplazamientos son muy similares a los consignados en la tabla 8.11. Las asignaciones de las señales de RMN tanto de el experimento protónico como el carbono trece, para los ligandos **45b-d** se hicieron con apoyo de los experimentos DEPT 135, HSQC y HMBC anexos 44-46, respectivamente.

Lo espectros UV de los compuestos **45a-d**, anexo 47, fueron realizados en acetonitrilo como solvente. Las longitudes de onda de los espectros UV-visible de los iminopirazoles, tabla 8.18, muestran tres bandas de absorción características. La absorción intensa en el rango 336-330 nm, $\log \epsilon$ (4.30-4.13), se asigna probablemente a la transición $\pi-\pi^*$ dentro del grupo cromóforo $\text{C}=\text{N}$ azometino. Por otra parte, las bandas que aparecen a 240-225 nm y 298-280 nm se asignan posiblemente a la transición $\pi-\pi^*$ asociadas con los anillos aromáticos (fenilos).⁴² Al tener un sustituyente auxocromo como lo es el grupo nitro, se observan desplazamientos hipsocrómicos de un máximo de absorción a una menor longitud de onda, ocasionados por el sustituyente.

Tabla 8.18. Longitudes de onda de los compuestos **45a-d**.

Compuesto	 45a	 45b	 45c	 45d
λ nm (ϵ L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	234 (44668) 298 (36308) 334 (46774)	225 (27542) 282 (11482) 330 (13490)	240 (25704) 280 (19498) 334 (19953)	225 (17783) 330 (17378)

b) Complejos de Paladio (II) 50a-b.

Los complejos **50a-d** sintetizados se presentan en la figura 8.37, el análisis se hace respecto al complejo **50a** y al final se hace una comparación entre los cuatro complejos sintetizados.

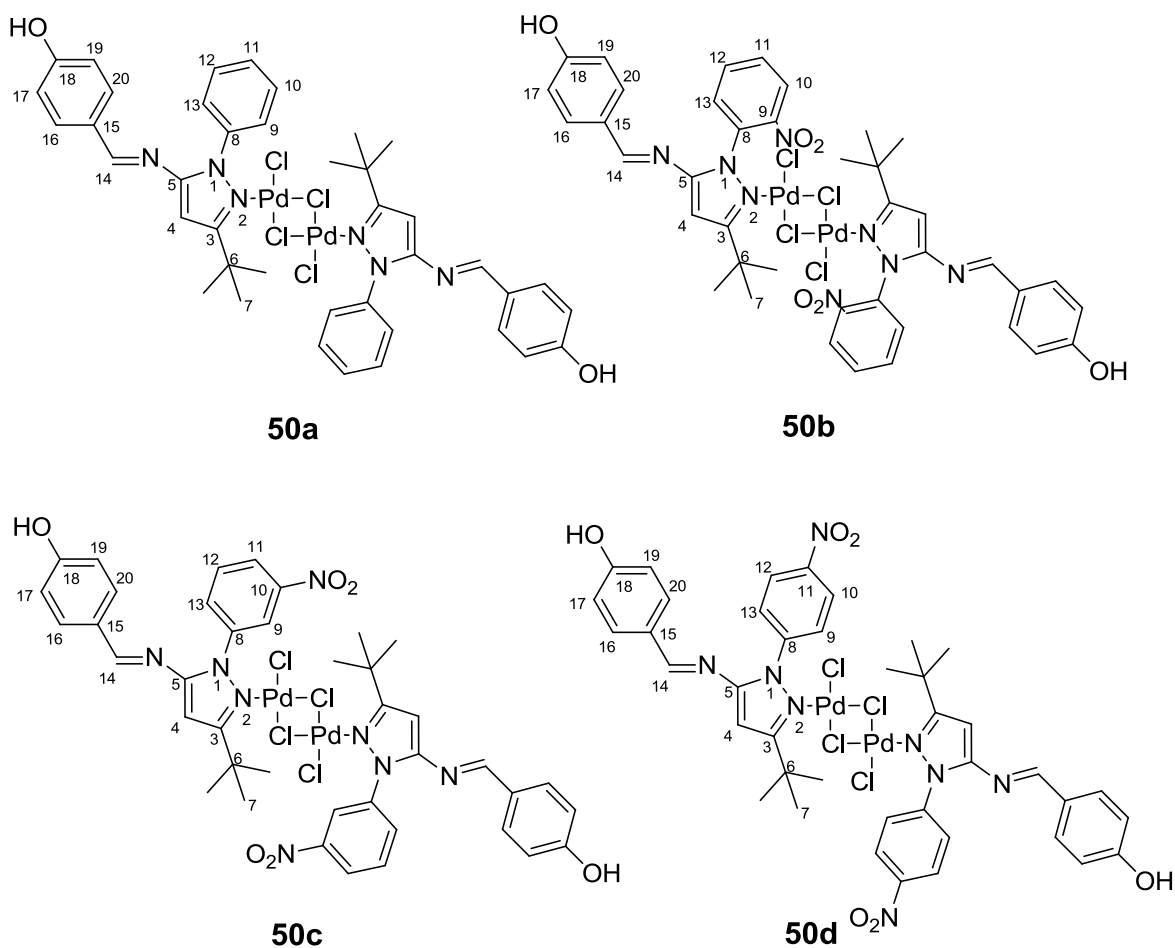


Figura 8.37. Estructuras propuestas para los complejos de paladio (II) **50a-d**.

En la figura 8.38 se muestra el espectro FT-IR del complejo $[\text{Pd}_2\text{Cl}_4(45\text{a})_2]$, **50a**, el cual presenta desplazamientos de las frecuencias vibracionales de los enlaces O-H 3465.63 cm^{-1} del fenol, H-C= 3131.98 cm^{-1} del pirazol, C-H 3072.20 cm^{-1} del anillo aromático, -C=N 1629.63 cm^{-1} correspondiente al grupo imino; las cuales se encuentran desplazadas a mayores frecuencias, al ser comparadas con las del ligando libre, **45a**, O-H 3455.98 cm^{-1} , H-C= 3124.27 cm^{-1} del pirazol; C-H 3058.70 cm^{-1} del anillo aromático, -C=N 1618.06 cm^{-1} correspondiente al grupo imino; estos desplazamientos a mayores frecuencias indican la coordinación del metal por el nitrógeno del pirazol, fortaleciendo los enlaces debido a la retrodonación de densidad de carga que realiza el metal a los orbitales $p\pi^*$ vacíos del pirazol.

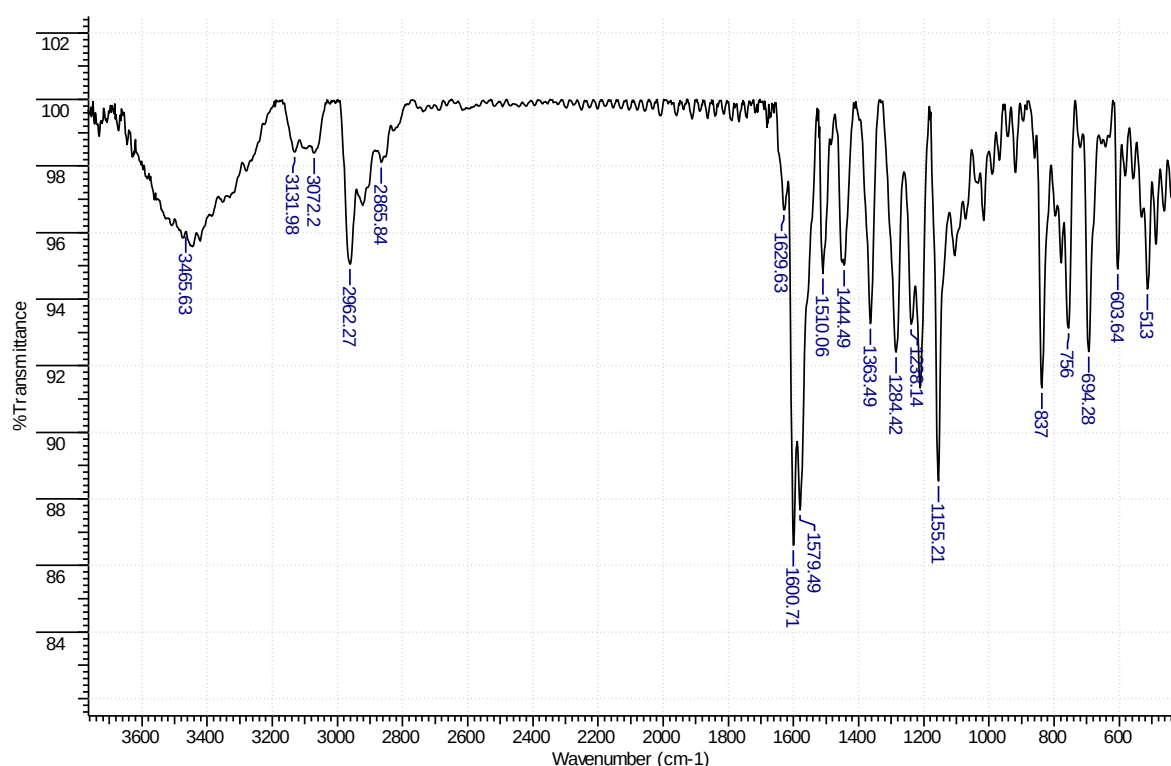


Figura 8.38. Espectro FT-IR del complejo **50a**, tomado en KBr.

La figura 8.39 muestra el espectro RMN ^1H del complejo **50a** tomado en $\text{DMSO}-d_6$, las señales se asignan con relación a la figura 8.37. En este se encuentran ocho señales que integran para 42 protones, las señales fueron asignadas de la siguiente manera: 1.33 ppm (ligando: 1.34 ppm) (s, 18H) H-7; 6.48 ppm (ligando: 6.48 ppm) (s, 2H) H-4; ($^3J=8.59\text{ Hz}$) 6.90 ppm (ligando: 6.90 ppm) (d, 4H) H-18 y H-19; ($^3J=7.22\text{ Hz}$) 7.33 ppm (ligando: 7.33 ppm) (t, 2H) H-11; ($^3J=7.61\text{ Hz}$) 7.50 ppm (ligando: 7.50 ppm) (t, 4H) H-10 y H-12; ($^3J=8.59\text{ Hz}$) 7.74 ppm (ligando: 7.75 ppm) (d, 8H) H-9 y H-13, H-16 y H-20; 8.76 ppm (ligando: 8.76 ppm) (s, 2H) H-14; 10.26 ppm (ligando: 10.28 ppm) (s, 2H) OH.

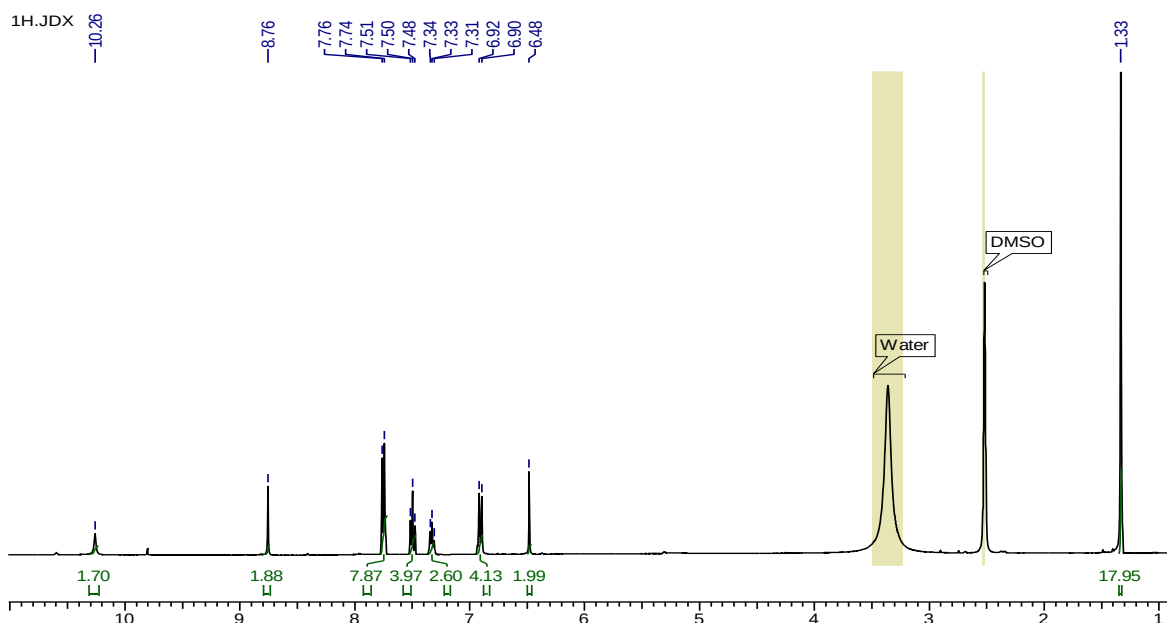


Figura 8.39. Espectro de RMN ^1H del complejo **50a**, tomado en DMSO d_6 .

En general no se observa ningún desplazamiento al hacer la comparación entre el complejo **50a** y el ligando libre **45a**, por lo cual no puede decirse que haya una coordinación entre el ligando y el metal.

La figura 8.40 muestra el espectro de RMN ^{13}C del complejo **50a** tomado en DMSO- d_6 , las señales se asignan con relación a la figura 8.37. En el espectro se observan catorce señales para cuarenta carbonos, las señales fueron asignadas de la siguientes manera: 30.70 ppm C-7; 32.66 ppm C-6; 90.91 ppm C-4; 116.4 ppm C-18; 123.86 ppm C-9 y C-13; 126.51 ppm C-11; 127.61 ppm C-16 y C-20; 129.09 ppm C-10 y C-12; 131.49 ppm C-17 y C-19; 139.99 ppm C-8; 151.01 ppm C-5; 161.47 ppm C-14; 161.68 ppm C-3; 161.77 ppm C-18. En este espectro se observa el mismo comportamiento que en el espectro protónico y es que todas las señales se han desplazado muy poco respecto a las del ligando libre.

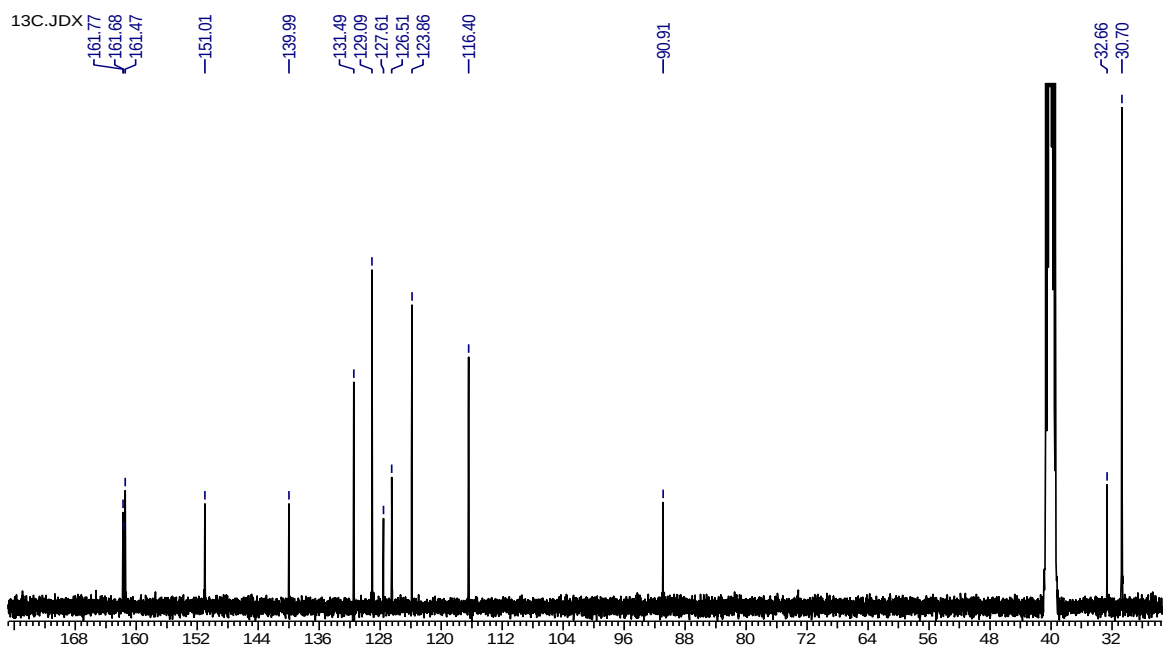


Figura 8.40. Espectro RMN ^{13}C del complejo **50a**, tomado en DMSO d_6 .

La figura 8.41 muestra el espectro DEPT 135 del complejo **50a**, tomado en DMSO- d_6 , el cual presentó 8 señales; lo cual corrobora los 12 carbonos cuaternarios, 6 por cada ligando.

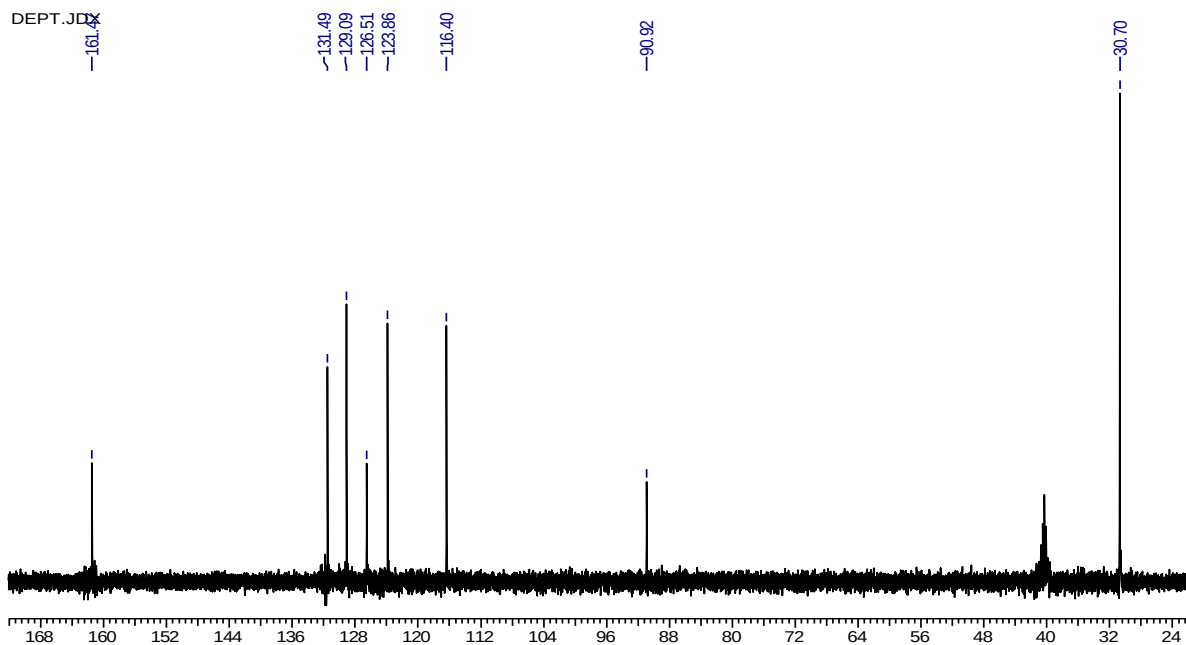


Figura 8.41. Espectro DEPT 135 del complejo **50a**.

La espectroscopia de RMN no muestra ninguna variación en las señales de ligando libre y complejo, esto puede deberse a que no existe una retrodonación con el metal, lo que hace que el ambiente químico del ligando no varíe significativamente.

Las bandas de FT-IR entre los ligandos **45a-d** y los complejos **50a-d**, se presentan en la tabla 8.19, los espectros en el anexo 48.

Tabla 8.19. Bandas FT-IR para los ligandos **45a-d** y los complejos **50a-d**.

Asignación	45a (cm ⁻¹)	50a (cm ⁻¹)	45b (cm ⁻¹)	50b (cm ⁻¹)	45c (cm ⁻¹)	50c (cm ⁻¹)	45d (cm ⁻¹)	50d (cm ⁻¹)
ν -OH	3455.98	3465.63	3436.70	3463.70	3423.20	3428.98	3326.77	3450.20
ν H-C= pir	3124.27	3131.98	3131.98	3143.56	3124.27	3128.13	3141.63	3178.27
ν H-C Ph	3058.70	3072.20	3064.41	3060.63	3095.34	3091.48	3022.06	3070.27
ν_{as} CH ₃	2964.20	2962.27	2962.27	2966.13	2958.41	2964.20	2962.27	2964.20
ν_s CH ₃	2865.84	2865.84	2871.63	2865.84	2863.91	2865.84	2863.91	2865.84
ν -C=N imi	1618.06	1629.63	1606.49	1635.42	1596.85	1631.56	1596.85	1631.56
ν_{as} NO ₂	--	--	1535.14	1533.21	1533.21	1533.21	1511.99	1527.42
ν_s NO ₂	--	--	1357.71	1346.14	1348.06	1349.99	1334.56	1346.14

En los cuatro complejos, **50a-d**, se observa un desplazamiento hacia mayor energía del enlace C=N de la imina, lo que es indicativo de la coordinación del ligando al metal y se relaciona con la fuerza del ligando como dador σ , sin embargo, se observa una menor intensidad de la misma, por lo que la energía de la transición no es la misma, esto se justifica ya que al coordinarse al metal, el ligando dona carga a este, y al tener el grupo hidroxilo en posición *para* (un grupo desactivante) atrae hacia sí la energía de la imina, lo que reduce la intensidad de la señal. Este comportamiento es más evidente que el observado en los complejos **49a-c**, tabla 8.13, donde el corrimiento en la banda de la imina es menor para el complejo respecto al ligando, sin embargo, en los complejos **49a-c**, se mantuvo una alta intensidad en la banda, esto quiere decir que la presencia del grupo OH en la posición 2 del anillo fenólico aumenta la atracción entre el átomo de nitrógeno de la imina y el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo, lo que se traduce en una estabilización de los complejos y por ende no haya cambios bruscos en sus espectros. Todas las demás bandas de los complejos **50a-d** no muestran cambios significativos respecto a las del ligando libre,

En la tabla 8.20 se consignan las principales señales de RMN ¹H para los compuestos **45a-d** y **50a-d** siguiendo la numeración de la figura 8.37. Los espectros de los complejos **50a-d** se obtuvieron en DMSO d₆ y se presentan en el anexo 49.

Tabla 8.20. Señales de RMN ^1H para los compuestos **45a-d** y **50a-d**.

Asignación	45a ppm	50a ppm	45b ppm	50b ppm	45c ppm	50c ppm	45d ppm	50d ppm
OH	10.28 (s, 1H)	10.28 (s, 2H)	9.23 (s, 1H)	9.23 (s, 2H)	10.06 (s, 1H)	10.36 (s, 2H)	10.37 (s, 1H)	10.37 (s, 2H)
H4	6.48 (s, 1H)	6.48 (s, 2H)	6.50 (s, 1H)	6.55 (s, 2H)	6.61 (s, 1H)	6.61 (s, 2H)	6.61 (s, 1H)	6.62 (s, 2H)
H7	1.34 (s, 9H)	1.33 (s, 18H)	1.37 (s, 9H)	1.32 (s, 18H)	1.35 (s, 9H)	1.35 (s, 18H)	1.35 (s, 9H)	1.35 (s, 18H)
H9	7.75 (d, 4H)	7.74 (d, 8H)	--	--	8.84 (d, 1H)	8.84 (d, 2H)	8.20 (d, 2H)	8.20 (d, 4H)
H13			7.83 (d, 1H)	7.79 (d, 2H)	8.33 (d, 1H)	8.33 (d, 2H)		
H10	7.50 (t, 2H)	7.50 (t, 4H)	8.07 (d, 1H)	8.07 (d, 2H)	--	--	8.37 (d, 2H)	8.38 (d, 2H)
H12			7.87 (t, 1H)	7.86 (t, 2H)	7.77 (t, 1H)	7.83 (m, 6H)		
H11	7.33 (t, 1H)	7.33 (t, 2H)	7.67 (t, 1H)	7.66 (t, 2H)	8.15 (d, 1H)	8.15 (d, 2H)	--	--
H14	8.76 (s, 1H)	8.76 (s, 2H)	8.74 (s, 1H)	8.72 (s, 2H)	8.82 (s, 1H)	8.82 (s, 2H)	8.81 (s, 1H)	8.81 (s, 2H)
H16	7.75 (d, 4H)	7.74 (d, 8H)	7.75 (t, 2H)	7.75 (t, 4H)	7.83 (d, 2H)	7.83 (m, 6H)	7.83 (d, 2H)	7.83 (d, 4H)
H20								
H18	6.90 (d, 2H)	6.90 (d, 4H)	6.94 (d, 2H)	6.87 (d, 4H)	6.95 (d, 2H)	6.94 (d, 4H)	6.95 (d, 2H)	6.95 (d, 4H)
H19								

El comportamiento observado en la tabla, muestra que para los cuatro complejos no hay un corrimiento en sus señales frente a las del ligando libre.

Al observar los datos de espectroscopia de RMN ^{13}C , tabla 8.21, se observa la misma tendencia de los protónicos, los espectros RMN ^{13}C y DEPT 135 están en los anexos 50 y 51 respectivamente. Este tipo de comportamiento no es inusual en complejos de paladio con bases de Schiff⁴³ y se explica basado en que el complejo metálico estabiliza el ambiente del ligando, puesto que la coordinación es por medio del nitrógeno del anillo pirazólico y este sistema es rico en electrones π .

Tabla 8.21. Señales de RMN ^{13}C para los compuestos **45a-d** y **50a-d**.

Asignación	45a ppm	50a ppm	45b ppm	50b ppm	45c ppm	50c ppm	45d ppm	50d ppm
C3	161.69	161.68	163.30	163.33	162.81	162.83	163.45	163.49
C4	90.91	90.91	89.51	90.52	92.02	92.03	92.62	92.63
C5	151.01	151.01	151.17	151.23	151.74	151.75	152.35	152.35
C6	32.66	32.66	32.43	32.40	32.78	32.78	32.82	32.83
C7	30.70	30.70	29.74	30.41	30.52	30.51	30.44	30.37
C8	140.00	139.99	132.44	132.03	140.74	140.73	144.77	144.78
C9	123.86	123.86	145.52	145.31	117.30	117.32	123.03	123.06
C13			128.85	129.14	130.76	128.79		
C10			124.57	125.17	148.37	148.39		
C12	129.09	129.09	132.97	133.98	128.77	130.78	125.06	125.08
C11	126.51	126.51	127.95	128.83	120.61	120.64	145.06	145.06
C14	161.46	161.47	160.96	161.97	162.50	162.50	162.79	162.81
C15	127.61	127.61	127.82	127.22	127.36	127.36	127.31	127.31
C16	131.49	127.61	131.33	131.68	131.80	131.80	132.00	132.00
C20								
C17								
C19	116.40	131.49	115.76	116.32	116.49	116.49	116.50	116.51
C18	161.77	161.77	161.38	162.07	162.05	162.14	162.19	162.19

Los espectros UV-vis de los complejos de paladio, anexo 52, fueron obtenidos en acetonitrilo como solvente, se realizaron diluciones para elaborar una gráfica con un R^2 cercano a uno. Las absorptividades molares (ϵ) se obtuvieron a partir de la pendiente de la curva.

Al comparar las bandas del espectro UV-vis de los complejos de paladio con los del ligante libre, fueron observados cambios en la energía de estas bandas debido a la formación del complejo, presentando un efecto hipsocrómico, aumentando el ϵ_{max} , exhibiendo bandas de mayor intensidad. Las longitudes de onda de los espectros UV-visible de los complejos, tabla 8.22 muestran tres bandas de absorción características. Una absorción intensa en el rango 331-340 nm, $\log \epsilon$ (4.29-4.05), se asigna probablemente a la transición $\pi-\pi^*$ dentro del grupo cromóforo C=N azometino. Por otra parte, la banda que aparece a 280-285 nm $\log \epsilon$ (4.37-4.6) se asigna posiblemente a la transición desde los orbitales $d\pi$ llenos del Pd a los orbitales $p\pi^*$ vacíos del pirazol.⁴⁴ La banda que aparece a 240 nm se relaciona a la transición $\pi-\pi^*$ asociadas con los anillos bencénicos y pirazólicos.⁴⁵ [

Tabla 8.22. Longitudes de onda de los complejos de paladio **50a-d**.

Complejo	λ_1 nm/ ($\log \epsilon$)	λ_2 nm/ ($\log \epsilon$)	λ_3 nm/ ($\log \epsilon$)
50a	240 (4.45)	280 (3.6)	340 (4.05)
50b	240 (4.89)	280 (4.37)	334 (4.25)
50c	240 (4.97)	-	331 (4.25)
50d	240 (4.71)	285 (4.34)	331 (4.29)

8.5.1.4. Ligandos piridinbenciliminas **47b-d** y complejos de paladio **51b-d**.

a) Ligandos piridinbenciliminas **47b-d**

Los ligandos **47b-d**, figura 8.42, se obtuvieron al realizar la reacción entre piridincarboxialdehído y el correspondiente aminopirazol **41b-d**.

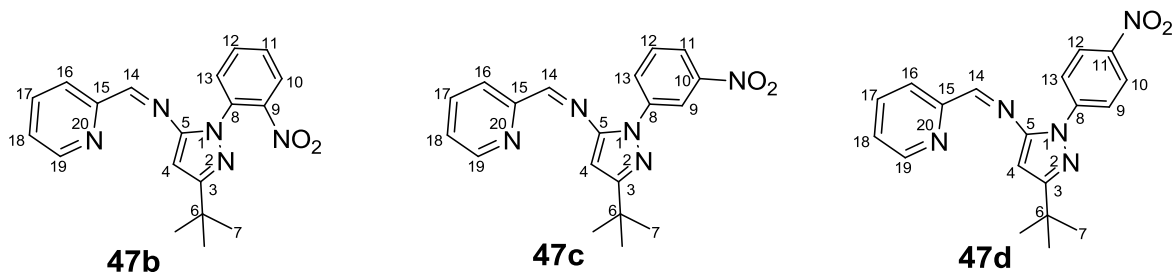


Figura 8.42. Estructuras de los compuestos piridinbenciliminas **47b-d**.

El análisis se hace para el compuesto **47b** y al final de la sección se hace un comparativo entre los tres ligandos.

El espectro de masas del compuesto **47b**, figura 8.43, exhibe el ion molecular con una relación masa carga de 349 m/z (53.2%), el cual es congruente con la estructura planteada. En su patrón de fragmentación, esquema 8.16, también se observa un pico M^+ a 350 m/z (14.37%) y el resto de la fragmentación coincide con lo observado en los otros compuestos sintetizados y es la pérdida de un grupo metilo $[M-15]^+$ 334 m/z (27.76%) y se observa la pérdida del anillo piridínico $[M-78]^+$ 271 m/z (89.27 %), la pérdida de este anillo enlazado directamente al grupo imina, no se observó para los compuestos **43a-c** ni **45a-d**, por lo que queda claro que la piridina está enlazada más débilmente que los anillos fenólicos, esto muestra que la imina se fortalece al estar enlazada a grupos desactivantes, como los fenoles, pero en presencia de un grupo más básico, se debilita. Los espectros de masas de los compuestos **47c-d** se presentan en el anexo 53.

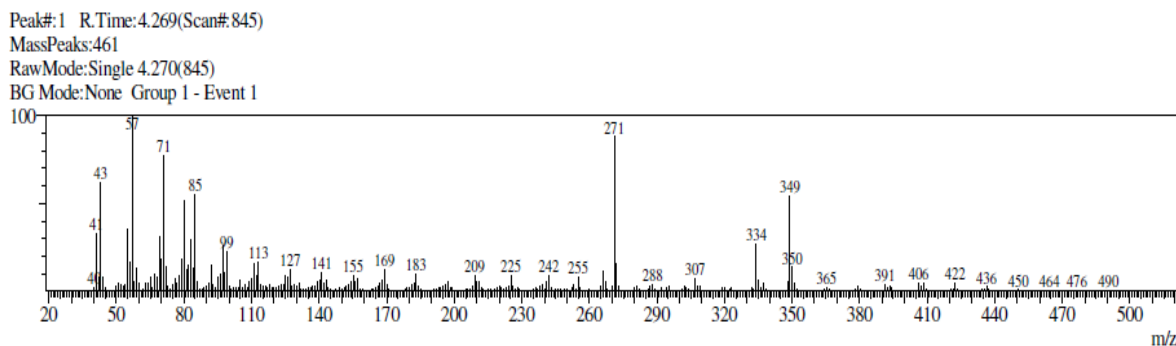
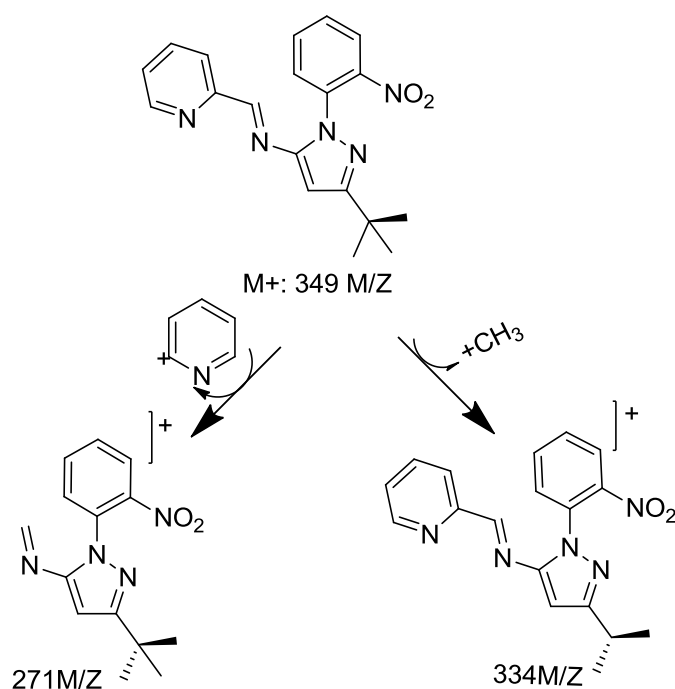


Figura 8.43. Espectro de masas del compuesto **47b**.



Esquema 8.16. Fragmentos de masas del compuesto **47b**.

En el espectro de FT-IR del compuesto **47b** tomado en pastilla de KBr, figura 8.44, se observan las frecuencias vibracionales del estiramiento de H-C= (3116.56 cm^{-1}) del anillo del pirazol; C-H aromático (3054.84 cm^{-1}); estiramiento asimétrico (2958.41 cm^{-1}) y simétrico (2863.91 cm^{-1}) del C-H alifático del grupo *tert*-butilo; -C=N (1606.49 cm^{-1}) correspondiente al grupo imino; C=N y C=C correspondientes al estiramiento del anillo de la piridina (1566.54 cm^{-1} y 1463.78 cm^{-1} respectivamente); estiramientos asimétrico (1533.21 cm^{-1}) y simétrico (1353.85 cm^{-1}) del grupo NO₂. Los espectros de FT-IR para los compuestos **47c-d**, están en el anexo 54.

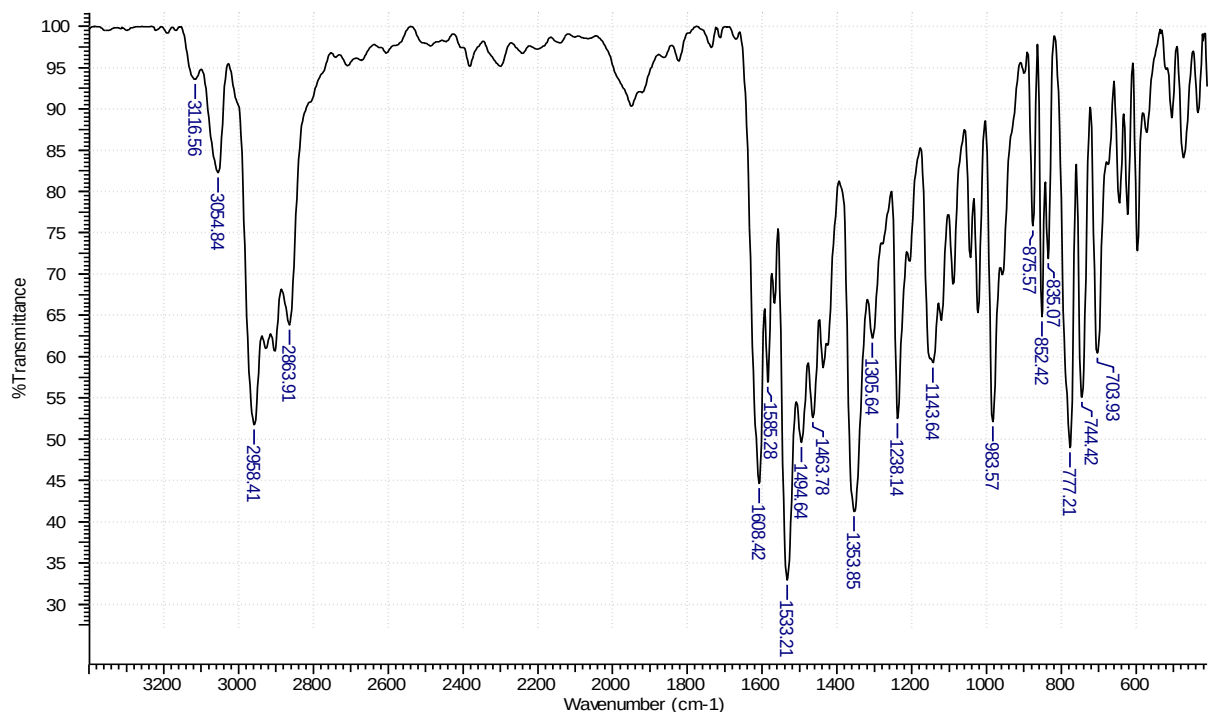


Figura 8.44. Espectro FT-IR del compuesto **47b**.

Al comparar este espectro con el de los otros compuestos imina sintetizados, se observa que la posición de las señales no varía, sin embargo, la intensidad y posición de las bandas asociadas al grupo *tert*-butilo, esconden a las de la piridina, por lo que esta es una forma de verificar que si está presente este grupo en el compuesto **47b**.

El espectro de RMN ^1H del ligando **47b** tomado en acetona d_6 , figura 8.45, presenta 11 señales que integran para 19 protones. En este espectro, al igual que en el de FT-IR, se revela la presencia del anillo piridínico, puesto que se observan los protones asociados a este anillo a 7.99 ppm (d, 1H) H-16; 7.92 ppm (t, 1H) H-17; 7.49 ppm (d.d, 1H) H-18; 8.73 ppm (s.a, 1H) H-19, los cuales se encuentran a campo más bajo a los del anillo bencénico, por la basicidad de este compuesto. Los otros protones se asignan así: 6.78 ppm (s.a, 1H) H-4 ; 1.40 ppm (s.a, 9H) H-7; 8.12 ppm (d, 2H) H-10; 7.72 ppm (t, 1H) H-11; 7.90 ppm (t, 1H) H-12; 7.85 ppm (d, 1H) H-13; 8.81 ppm (s, 1H) H-14. Los espectros de RMN ^1H para los compuestos **47c-d**, están en el anexo 55.

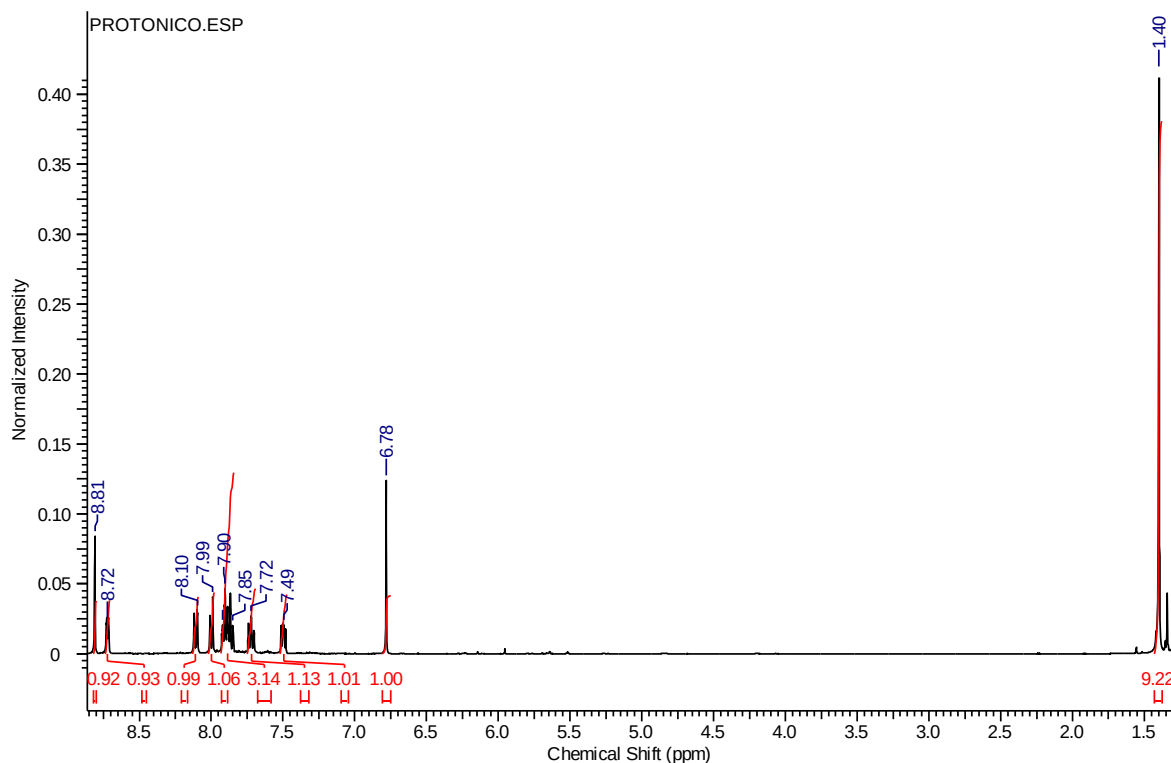


Figura 8.45. Espectro RMN ^1H del compuesto **47b**, tomado en acetona d_6 .

El espectro de RMN ^{13}C del compuesto **47b** tomado en acetona d_6 , figura 8.46, presenta 17 señales las cuales se asignan de la siguiente manera : 163.67 ppm C-3, 91.09 ppm C-4; 149.70 ppm C-5; 32.50 ppm C-6 ; 29.71 ppm C-7; 132.13 ppm C-8; 145.58 ppm C-9; 124.70 ppm C-10; 128.43 ppm C-11; 133.18 ppm C-12; 129.03 ppm C-13; 161.59 ppm C-14; 154.25 ppm C-15; 121.27 ppm C-16; 136.64 ppm C-17; 125.73 ppm C-18; 149.93 ppm C-19. Los espectros de RMN ^{13}C para los ligandos **47c-d**, están en el anexo 56.

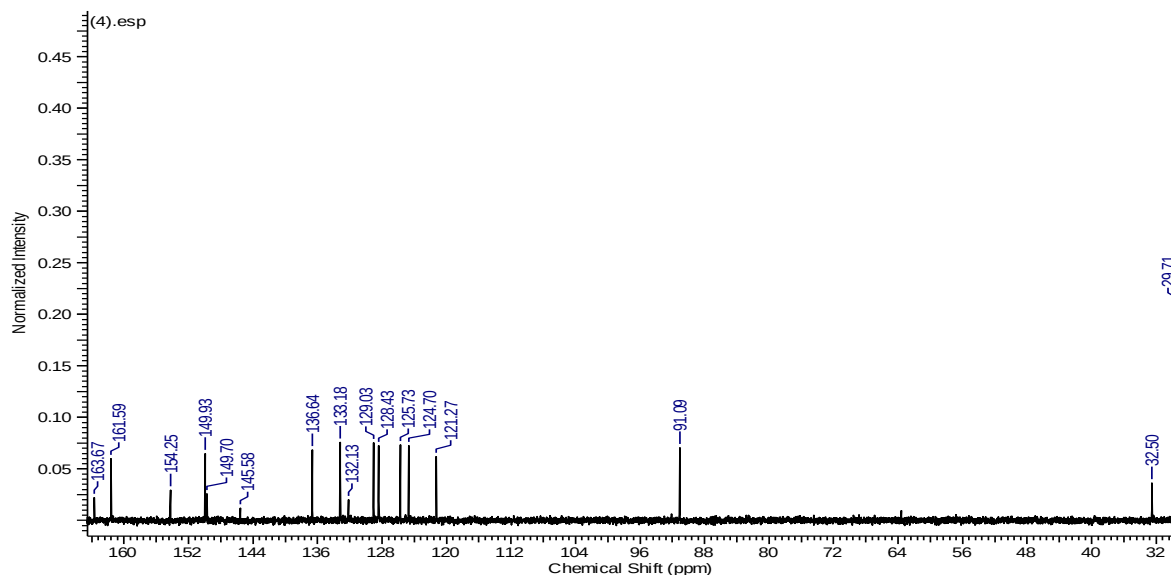


Figura 8.46. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **47b**, tomado en acetona d_6 .

El espectro DEPT 135 del compuesto **47b**, figura 8.47, corrobora los carbonos cuaternarios C-3, C-5; C-6; C-8; C-9 y C-15.

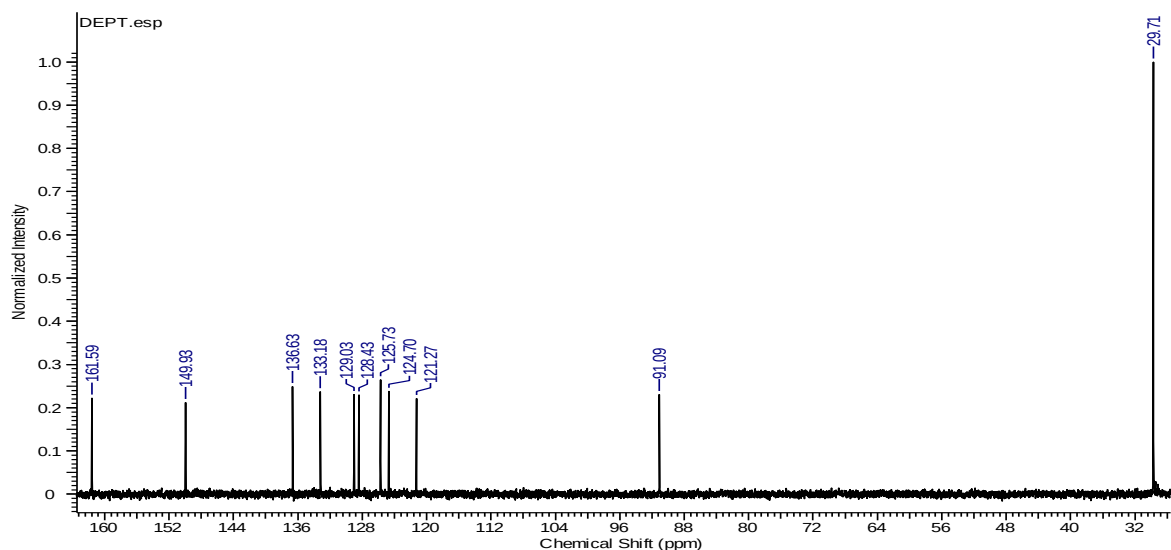


Figura 8.47. Espectro DEPT 135 del compuesto **47b**.

Los espectros de masas para los compuestos **47b-d**, presentan un patrón de fragmentación muy similar, en el que los tres compuestos muestran su ion molecular 349 m/z , los otros iones más abundantes son los relacionados con la pérdida de un grupo metilo del tert-butilo $[\text{M}-15]^+$ (334 m/z) y el ion asociado a la pérdida del anillo de piridina $[\text{M}-78]^+$ (271 m/z). Este comportamiento en las fragmentaciones de los compuestos **47b-d**, es muy similar al observado en los otros compuestos aminopirazoles, es decir, sus rutas de fragmentación involucran la pérdida de un

grupo metilo y también se observa que independientemente de la posición de los grupos sustituyentes, las fragmentaciones están relacionadas con la fuerza de los enlaces.

La tabla 8.23, resume las principales frecuencias vibracionales de los ligandos **47b-d**, todos ellos obtenidos en pastilla de KBr.

Tabla 8.23. Bandas FT-IR para los ligandos **47b-d**.

Asignación	47b (cm ⁻¹)	47c (cm ⁻¹)	47d (cm ⁻¹)
$\nu_{\text{H-C= pira}}$	3116.56	3128.13	3114.63
$\nu_{\text{H-C Ph}}$	3054.84	3058.70	3050.99
ν_{asCH_3}	2958.41	2952.63	2956.49
ν_{sCH_3}	2863.91	2863.91	2860.06
$\nu_{\text{C=N imi}}$	1606.49	1616.13	1621.92
$\nu_{\text{C=N py}}$	1566.54	1585.28	1591.06
$\nu_{\text{C=C py}}$	1463.78	1465.71	1469.56
ν_{asNO_2}	1533.21	1521.64	1537.06
ν_{sNO_2}	1353.85	1346.14	1334.56

Las bandas que aquí se observan, no solo son cercanas entre los compuestos **47b-d**, sino también con las otras iminas **43b-c** y **45b-d**, tablas 8.9 y 8.15 respectivamente, lo cual es absolutamente lógico, puesto que se trata de los mismos grupos funcionales, CH fenilo, C=N imina, CH₃ del grupo *tert*-butilo, NO₂. Además de esto, en los compuestos **47b-d**, se observa la presencia del anillo piridínico con la aparición de las bandas C=N y C=C de la piridina.

La tabla 8.24, recolecta los datos de espectroscopía de RMN ¹H de los ligandos **47b-d**, por cuestiones de solubilidad, los ligandos **47b-c** se obtuvieron en acetona d₆ y el ligando **47d** se obtuvo en DMSO d₆. La asignación se hace con base a la figura 8.42.

Tabla 8.24. Señales de RMN ¹H para los compuestos **47b-d**.

Asignación	47b ppm	47c ppm	47d ppm
H4	6.78 (s.a, 1H)	6.80 (s, 1H)	6.92 (s, 1H)
H7	1.40 (s, 9H)	1.43 (s, 9H)	1.36 (s, 9H)
H9	--	8.95 (d, 1H)	8.15 (d, 2H)
H13	7.85 (d, 1H)	8.20 (d, 1H)	
H10	8.12 (d, 1H)	--	8.39 (d, 2H)
H12	7.90 (t, 1H)	7.82 (t, 1H)	
H11	7.72 (t, 1H)	8.41 (d, 1H)	---
H14	8.81 (s, 1H)	8.80 (s, 1H)	8.91 (s, 1H)
H16	7.99 (d, 1H)	8.27 (d, 1H)	8.18 (d, 1H)
H17	7.92 (t, 1H)	7.97 (t, 1H)	8.00 (t, 1H)
H18	7.49 (d.d, 1H)	7.55 (d.d, 1H)	7.59 (d.d, 1H)
H19	8.73 (s, 1H)	8.77 (s, 1H)	8.77 (s, 1H)

De la tabla se observa que las señales de los protones del anillo de piridina se encuentran desplazadas a campo más bajo que las del anillo bencénico, comportamiento opuesto al observado en los compuestos **43b-c** y **45b-d**, (tablas 8.10 y 8.16 respectivamente) esto debido a que en el anillo de piridina, el átomo de nitrógeno disminuye la densidad electrónica de forma más considerable a los otros iminopirazoles sustituidos con un hidroxilo. La tabla 8.25, recopila las señales de RMN ^{13}C de los ligandos **47b-d**.

Tabla 8.25. Señales de RMN ^{13}C para los compuestos **47b-d**.

Asignación	47b ppm	47c ppm	47d ppm
C3	163.67	163.06	163.62
C4	91.09	92.39	94.11
C5	149.70	149.94	150.49
C6	32.50	32.46	32.91
C7	29.71	29.66	30.41
C8	132.13	146.72	144.60
C9	145.58	117.56	123.70
C13	129.03	120.33	
C10	124.70	148.45	125.08
C12	133.18	129.97	
C11	128.43	128.63	145.20
C14	161.59	162.02	162.87
C15	154.25	154.36	154.10
C16	121.27	121.46	122.46
C17	136.64	136.86	137.76
C18	125.73	125.87	126.69
C19	149.93	150.64	150.53

La posición de las señales de carbono trece, confirma lo observado en la tabla 8.24, y es que se pueden diferenciar los dos anillos que tienen los compuestos **47b-d**, además al compararlos con los compuestos **43b-c** y **45b-d**, no se observa un desplazamiento significativo, lo que corrobora una misma naturaleza en todos los iminopirazoles sintetizados.

b) Complejos de paladio (II) **51b-d**

Los complejos de paladio (II) **51b-d**, figura 8.48, fueron sintetizados a partir del complejo $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ con la respectiva imina **47b-d**.

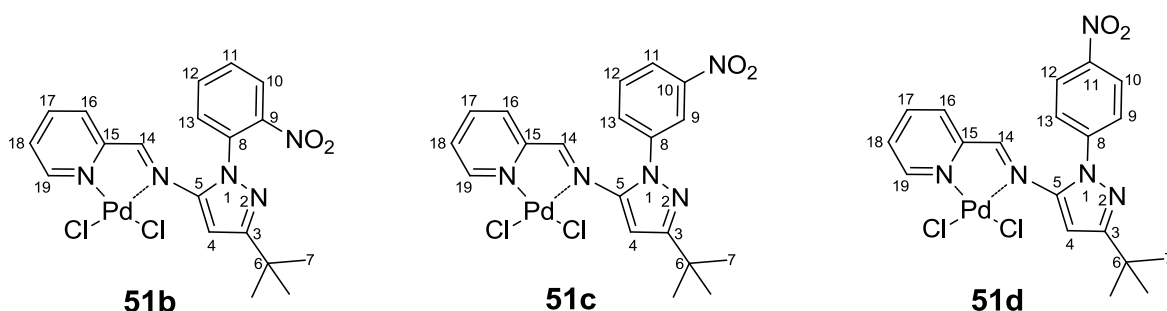


Figura 8.48. Complejos de paladio (II) **51b-d**.

El complejo **51b**, fue caracterizado por FT-IR en pastilla de KBr, el espectro se presenta en la figura 8.49 y el de los complejos **51c-d**, en el anexo 57.

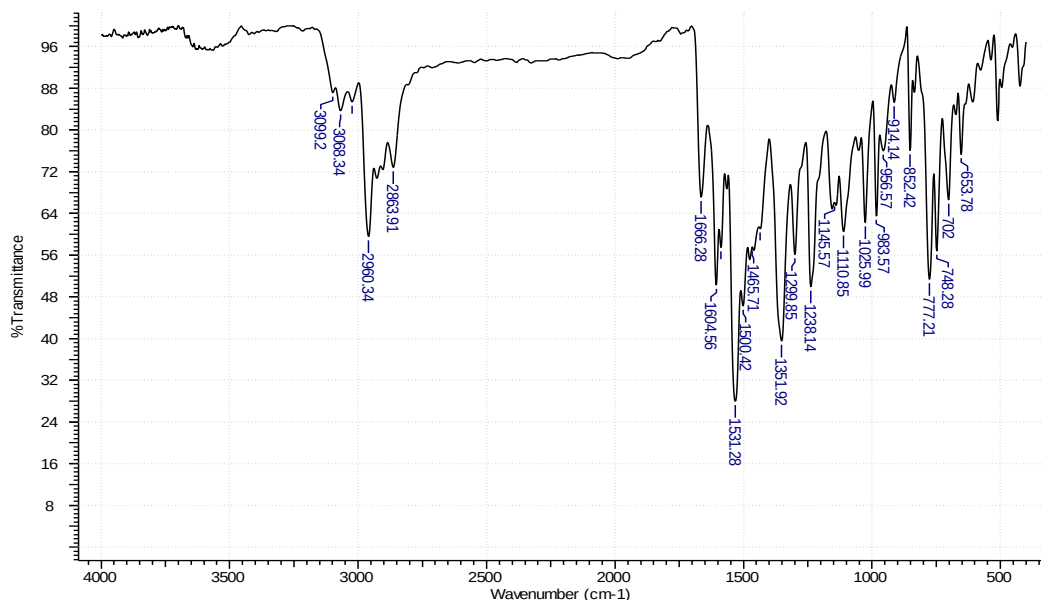


Figura 8.49. Espectro FT-IR del complejo **51b**, tomado en pastilla de KBr.

El espectro FT-IR del complejo **51b**, permite observar las frecuencias vibracionales correspondientes al ligando, **47b**, por ejemplo se observa la banda $\text{C}=\text{N}$ correspondiente a la imina a 1604.56 cm^{-1} ; la banda $\text{C}=\text{N}$ correspondiente al anillo de la piridina 1565.21 cm^{-1} ; se encuentra solapada con la banda de la imina, y la banda $\text{C}=\text{C}$ del anillo piridínico se observa a 1457.11 cm^{-1} . Este fuerte cambio en el entorno de la piridina lleva a pensar en que la coordinación está ocurriendo por este anillo.

La figura 8.50 muestra el espectro RMN ^1H del complejo $[\text{PdCl}_2(\text{47b})]$, **51b**, tomado en DMSO-d_6 , la asignación de las señales se hace con base en la figura 8.48. El espectro presenta 8 señales las cuales se integran para diecinueve protones, las señales fueron asignadas de la siguiente manera: 6.71 ppm (s.a, 1H) H-4; 1.36 ppm (s.a, 9H) H-7; 8.37 (m, 3H) H-10, H-12 y H-13; 8.01 ppm (t, 1H) H-11; 9.14 ppm

(s.1H) H-14; 8,48 ppm (m. 2 H) H-16 y H-17; 8.16 ppm (d.d, 1H) H-18; 9.00 ppm (s.1H) H-19.

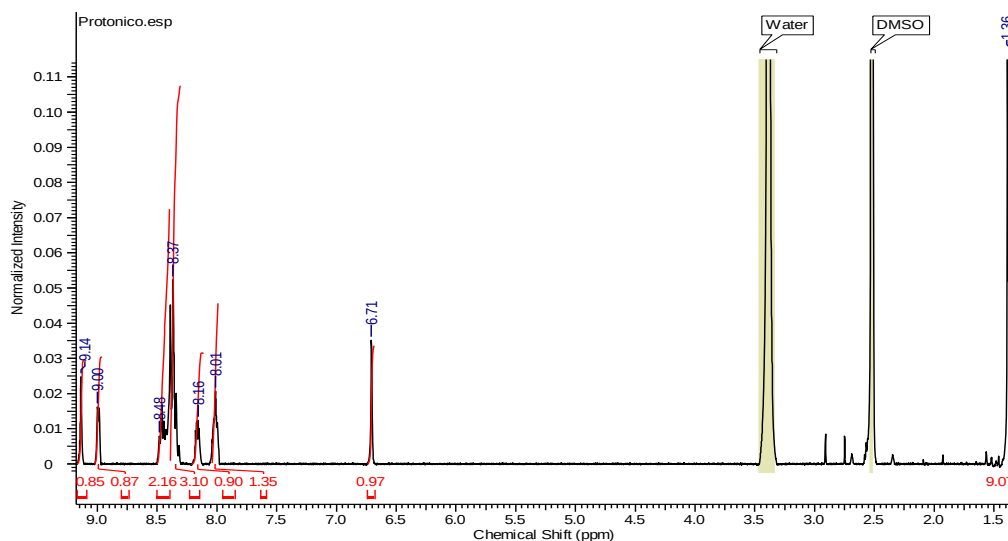


Figura 8.50. Espectro de RMN ¹H del complejo **51b**.

Comparando el anterior espectro RMN ¹H con el espectro RMN ¹H del compuesto **47b**, figura 8.45, se observa que la gran mayoría de los protones se desplazan a campo bajo, lo cual indica que el metal disminuye la densidad electrónica del ligando, es decir, que el ligando **47b**, se comporta como un buen donador σ de densidad electrónica hacia el átomo de paladio, por otra parte se puede observar que los protones H-18 y H-14 se desplazan a campo bajo en comparación a los H-4 y H-7 por lo tanto se infiere que el metal se está coordinando por medio del N del anillo piridínico y el átomo de nitrógeno del grupo imino más no por el átomo de nitrógeno del anillo pirazólico. Este comportamiento es opuesto al observado en los complejos **49a-c** y **50a-d**, ya que en esos complejos la coordinación era utilizando el nitrógeno pirazólico puesto que, estéricamente, era el sitio de coordinación más disponible para formarse el complejo, en cambio con la presencia del nitrógeno piridínico, la basicidad de ese átomo y en general del anillo, aunada a que el nitrógeno de la imina también presenta carácter básico, y que la distancia entre el nitrógeno de la imina y el del anillo de piridina permite que el átomo de paladio se sitúe en esa posición, facilita la formación de un anillo quelato de cinco miembros con el átomo de paladio, los cuales son muy estables.⁴⁶

Lastimosamente la baja solubilidad del complejo **51b**, no permitió la obtención de su espectro de RMN ¹³C.

Las bandas de FT-IR encontradas en los complejos **51b-d**, se comparan con las de los ligandos **47b-d** en la tabla 8.26, todos ellos se obtuvieron en pastilla de KBr.

Tabla 8.26. Bandas de FT-IR para los ligandos **47b-d** y los complejos **51b-d**.

Asignación	47b (cm ⁻¹)	51b (cm ⁻¹)	47c (cm ⁻¹)	51c (cm ⁻¹)	47d (cm ⁻¹)	51d (cm ⁻¹)
ν H-C= pira	3116.56	3099.20	3128.13	3128.13	3114.63	3099.20
ν H-C Ph	3054.84	3068.34	3058.70	3064.48	3050.99	3023.99
ν_{as} CH ₃	2958.41	2960.34	2952.63	2962.27	2956.49	2960.34
ν_s CH ₃	2863.91	2863.91	2863.91	2865.84	2860.06	2865.84
ν C=N imi	1606.49	1604.56	1616.13	1616.13	1621.92	1592.99
ν C=N py	1566.54	1565.21	1585.28	1585.28	1591.06	--
ν C=C py	1463.78	1465.71	1465.71	1461.85	1469.56	1444.49
ν_{as} NO ₂	1533.21	1531.28	1521.64	1531.28	1537.06	1508.40
ν_s NO ₂	1353.85	1351.92	1346.14	1359.28	1334.56	1338.42

Lo observado en la espectroscopia de FT-IR se relaciona más que con la posición de las señales, es en su forma, figura 8.49 y anexo 57, esto permite ver que el entorno más afectado es el relacionado con el anillo de piridina, lo que señala a que sea este el sitio de coordinación. El cambio más brusco se observa para el complejo **51d**, donde la banda relacionada con el nitrógeno piridínico se desvanece por completo y la del enlace C=C del anillo sufre un corrimiento a menor energía.

La tabla 8.27 recopila los datos de RMN ¹H para los complejos **51b-c**, el **51d** fue insoluble para poder caracterizarlo, esta es la misma razón por la que no se lograron obtener espectros de RMN ¹³C para los tres complejos. El espectro de RMN ¹H del complejo **51b**, obtenido en DMSO d₆ aparece en la figura 8.50 y el del complejo **51c**, registrado en acetona d₆, en el anexo 58.

Tabla 8.27. Señales de RMN ¹H para los ligandos **47b-d** y los complejos **51b-c**.

Asignación	47b ppm	51b ppm	47c ppm	51c ppm	47d ppm
H4	6.78 (s.a, 1H)	6.71 (s.a, 1H)	6.80 (s, 1H)	6.64 (s, 1H)	6.92 (s, 1H)
H7	1.40 (s, 9H)	1.36 (s, 9H)	1.43 (s, 9H)	1.40 (s, 9H)	1.36 (s, 9H)
H9	--	--	8.95 (d, 1H)	8.55 (d, 1H)	8.15 (d, 2H)
H13	7.85 (d, 1H)	8.37 (m, 3H)	8.20 (d, 1H)	8.22 (d, 1H)	
H10	8.12 (d, 1H)		--	--	8.39 (d, 2H)
H12	7.90 (t, 1H)		7.82 (t, 1H)	7.79 (t, 1H)	
H11	7.72 (t, 1H)	8.01 (t, 1H)	8.41 (d, 1H)	8.46 (d, 1H)	---
H14	8.81 (s, 1H)	9.14 (s, 1H)	8.80 (s, 1H)	9.28 (s, 1H)	8.91 (s, 1H)
H16	7.99 (d, 1H)	8.48 (m, 2H)	8.27 (d, 1H)	8.53 (d, 1H)	8.18 (d, 1H)
H17	7.92 (t, 1H)		7.97 (t, 1H)	8.07 (t, 1H)	8.00 (t, 1H)
H18	7.49 (d.d, 1H)	8.16 (d.d, 1H)	7.55 (d.d, 1H)	8.16 (d.d, 1H)	7.59 (d.d, 1H)
H19	8.73 (s, 1H)	9.00 (s, 1H)	8.77 (s, 1H)	9.21 (s, 1H)	8.77 (s, 1H)

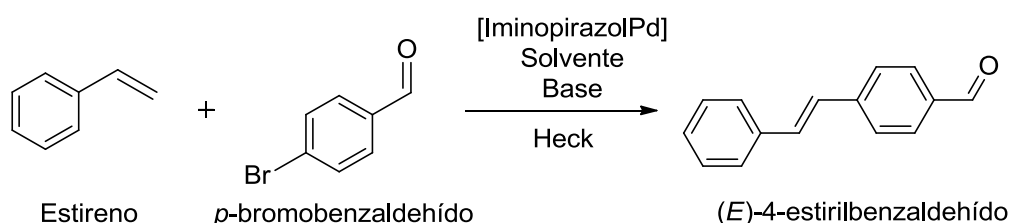
En ambos complejos se observa un desplazamiento de las señales hacia campo bajo, en especial para los protones H14 y H19, que corresponden al grupo imina y el protón vecino al nitrógeno de la piridina, este hallazgo confirma lo observado en los espectros de FT-IR y es que son precisamente la imina y la piridina por donde

se da la coordinación al metal, estos desplazamientos también señalan que el ligando actúa como un buen dador σ .

8.5.2. Reacciones de acoplamiento Mizoroki-Heck con los complejos **48a-d**, **49a-c**, **50a-d** y **51b-c**.

Los cuatro sistemas catalíticos sintetizados se emplearon en la reacción de acople C-C Mizoroki-Heck para comparar su actividad catalítica. Los resultados demostraron una alta actividad catalítica y la eficiencia de estos catalizadores.

En la actualidad los estilbenos son objeto de estudio debido a su amplia gama de actividad biológica y potencial valor terapéutico,⁴⁷ por lo tanto la reacción de Mizoroki-Heck que aquí se plantea es entre estireno y 4-bromobenzaldehído, para la obtención de 4-estirilbenzaldehído, esquema 8.17, también puede obtenerse el producto de la isomerización, difeniletieno.



Esquema 8.17. Reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck entre estireno y *p*-bromobenzaldehído.

La tabla 8.28 resume los resultados de la reacción de Mizoroki-Heck planteada en el esquema 8.17.

Tabla 8.28. Actividad catalítica de los complejos Pd-pirazol en las reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck entre *p*-bromobenzaldehído y estireno en DMF.

No.	Catalizador	Tiempo (h)	%Conversión	Selectividad		TOF (h ⁻¹)	TON
				4-estirilbenzaldehído	Isómero		
1	48a	2	46	67	33	696	1386
2	48b	2	69	100	0	1030	2060
3	48c	2	51	100	0	765	1530
4	48d	2	79	54	46	1193	2387
5	49a	24	94	98	2	118	2823
6	49b	24	73	98	2	86	2124
7	49c	8	95	97	3	355	2837
8	50a	2	43	65	35	345	1290
9	50b	2	60	93	7	900	1800
10	50c	2	100	95	5	1500	3000
11	50d	2	94	95	5	1410	2820
12	51b	24	61	100	0	77	1845
13	51c	24	82	98	2	103	2468
14	51d	24	5	100	0	6	148

Relación catalizador:sustrato 1:3000; relación estireno:haluro:K₂CO₃ 1:1.3:1.5; solvente DMF 4mL, 160°C.

La tabla 8.28 muestra que la actividad y selectividad de los sistemas catalíticos esta determinada por lo factores electrónicos, observando los complejos con los ligantes aminopirazoles (**48a-d**), entradas 1 a 4, se determina que la posición del grupo nitro en el anillo bencénico afecta tanto la actividad como la selectividad del complejo, cuando el grupo nitro se encuentra en las posiciones 2 y 3, los catalizadores son regioselectivos hacia la formación del 4-estirilbenzaldehído, mostrando que estos ligandos favorecen que el intermediario paladio arilo al interaccionar con el estireno, el paladio preferirá el enlace con el carbono de mayor densidad de carga (carbono mas sustituido) debido a que el grupo nitro en posición 2 generará una carga parcial positiva en el nitrógeno 1 del pirazol, favoreciendo la transferencia de densidad de carga entre el paladio y el pirazol, fortaleciendo el enlace entre el metal y el ligando y además favoreciendo la donación de densidad electrónica del carbono más sustituido, todo esto favorece que se genere la regioselectividad y la regioestereoselectividad obteniendo un 100 % del 4-estirilbenzaldehído.

En la entrada 10 de la tabla 8.28 se observa que el mejor catalizador es el complejo **50c**, cuyas características son tener un anillo fenólico con el sustituyente hidroxilo en la posición 4 y en el anillo bencénico unido al pirazol, está sustituido con un grupo nitro en la posición 3.

La tabla 8.29 muestra los estudios de actividad catalítica de los complejos usando agua como uno de los solventes, observándose que los complejos presentan actividad y generalmente pierden actividad pero se hacen más regioselectivos hacia el 4-estirilbenzaldehído.

Tabla 8.29. Comparación de la actividad catalítica de los complejos sintetizados en las reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck entre *p*-bromobenzaldehído y estireno en DMF/H₂O.

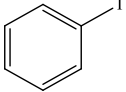
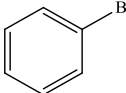
No.	Catalizador	Tiempo (h)	%Conversión	Selectividad		TOF (h ⁻¹)	TON
				4-estirilbenzaldehído	Isómero		
1	48a	4	12	69	31	59	352
2	48b	4	40	86	14	303	1214
3	48c	4	44	85	15	328	1310
4	48d	4	13	100	0	104	416
5	49a	24	52	100	0	65	1564
6	49b	24	42	100	0	156	1254
7	49c	8	76	100	0	184	2273
8	50a	6	100	91	9	500	3000
9	50b	6	100	91	9	500	3000
10	50c	6	100	93	7	500	3000
11	50d	6	100	91	9	500	3000
12	51b	24	33	100	0	42	1001
13	51c	24	76	97	3	95	2279
14	51d	24	4	100	0	5	120

Relación catalizador:sustrato 1:3000; relación estireno:haluro:K₂CO₃ 1:1.3:1.5; solvente DMF/H₂O (1:1) 6mL en total, 160°C.

En este caso los catalizadores **50a-d** siguen presentando la mejor actividad, pero se observa en todos los casos que hubo una reducción en la actividad.

Al realizar la reacción de Mizoroki-Heck se ha encontrado que la actividad de los catalizadores disminuye al aumentar la electronegatividad de los haluros de arilo, esto debido a que la energía de disociación del enlace C-X se hace mayor a medida que se incrementa la electronegatividad del halógeno.⁴⁸ En este trabajo se hizo una comparación entre los haluros de arilo, bromobenceno y yodobenceno, usando los catalizadores que presentaron las menores actividades en las tablas 8.28 y 8.29, **48a-d** y **51b-d** esto con el fin de identificar más fácilmente el efecto del halógeno. Los resultados de este trabajo se resumen en la tabla 8.30.

Tabla 8.30. Reacciones de Mizoroki-Heck entre haluros de arilo y estireno, usando los catalizadores **48a-d** y **51b-d**, solvente DMF.

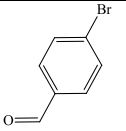
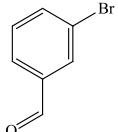
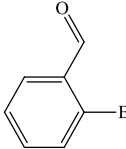
Sustrato	Complejos	Tiempo (h)	% Conversión	%Selectividad		TOF (h ⁻¹)	TON
				<i>trans</i> -estilbeno	1,1-difenileno		
	48a	2	20	69	31	296	592
	48b	2	49	71	29	732	1464
	48c	2	77	89	11	1160	2321
	48d	2	97	88	12	1459	2917
	51b	5	76	100	0	456	2280
	51c	5	100	97	3	600	3000
	51d	5	62	100	0	372	1860
	48a	2	11	100	-	171	342
	48b	2	42	88	12	625	1249
	48c	2	65	88	12	982	1963
	48d	2	68	89	11	1031	2064
	51b	24	38	100	0	48	1151
	51c	24	92	97	0	115	2755
	51d	24	12	100	0	15	360

Relación catalizador:sustrato 1:3000; relación estireno:haluro:K₂CO₃ 1:1.3:1.3; solvente DMF 4mL, 160°C.

En este caso es fácil corroborar lo observado por otros investigadores y es que mientras más fuerte sea el enlace C-halógeno, más difícil será romperlo y sin esta ruptura no puede darse el acople C-C. Al comparar estos resultados con los reportados por Gholivand y colaboradores, quienes obtuvieron rendimientos inferiores al 70% para bromobenceno y estireno después de 8 horas de reacción, se observa que los catalizadores **48c-d**, son mucho más activos.⁴⁹

Otra comparación importante es la posición del halógeno sobre el anillo bencénico, por esto se utilizaron los catalizadores **48a-b** y **50a-b**, para comparar no solo la posición del halógeno en el bromobenzaldehído, sino también la posición del grupo nitro sobre el anillo bencénico el catalizador y evaluar también la ausencia de este grupo. Los resultados se presentan en la tabla 8.31.

Tabla 8.31. Reacciones de Mizoroki-Heck entre bromobenzaldehídos y estireno, usando los catalizadores **48a-d** y **50a-d**, solvente DMF.

Sustrato	Complejos	Tiempo (h)	% Conversión	%Selectividad		TOF (h ⁻¹)	TON
				estirilaldehído	1,1-difeniletano		
	48a	2	46	67	32	693	1386
	48b	2	69	100	0	1030	2060
	48c	2	51	100	0	764	1529
	48d	2	79	54	46	1193	2387
	50a	2	43	65	35	645	1290
	50b	2	60	93	7	900	1800
	50c	2	100	95	5	1500	3000
	50d	2	100	95	5	1410	2820
	48a	2	16	100	0	235	470
	48b	2	82	81	19	1229	2458
	48c	2	100	68	32	1500	3000
	48d	2	91	49	51	1361	2722
	50a	2	100	89	11	1500	3000
	50b	2	100	89	11	1500	3000
	50c	2	100	91	9	1500	3000
	50d	2	100	88	12	1500	3000
	48a	24	3	100	0	4	97
	48b	24	31	92	8	39	927
	48c	24	69	100	0	86	2065
	48d	24	9	100	0	12	276
	50a	24	13	83	17	16	390
	50b	24	8	100	0	10	240
	50c	24	100	100	0	125	3000
	50d	24	70	95	5	88	2100

Relación catalizador:sustrato 1:3000; relación estireno:haluro:K₂CO₃ 1:1.3:1.5; solvente DMF 4mL, 160°C.

En este caso al comparar entre la posición del bromobenzaldehído, se observa que el más difícil de acoplar es el 2-bromobenzaldehído, aquí el efecto estérico es quien gobierna, puesto que al estar en la posición para, el aldehído, que es un grupo voluminoso, dificulta el ataque al átomo de bromo, por lo que extraer este sustituyente se dificulta mucho, de ahí la gran cantidad de tiempo que debe invertirse en las reacciones. El orden de reactividad encontrado es *m*-CHOPh > *p*-CHOPh >> *o*-CHOPh, lo cual concuerda totalmente con lo reportado en la literatura,⁵⁰ esto se relaciona con que la adición oxidativa (paso determinante del ciclo catalítico) se ve favorecida cuando el carbono unido al haluro es parcialmente positivo y al ser el bromo un desactivante *meta*, es en esa posición donde logra el efecto. En cuanto a la posición del sustituyente NO₂ o su ausencia, se observa que cuando no está presente este grupo los catalizadores son menos eficientes, **48a** y **50a**, mientras que cuando está en la posición 3, **48c** y **50c**, es cuando se obtiene su mayor poder catalítico, esto se debe al efecto electrónico desactivante del grupo nitro en la posición 3, por lo que cuando se ubica ahí, facilita estabilizar la nube π sobre el anillo pirazólico y fortalecer el enlace Pd-pirazol, debilitando el enlace Pd-Cl y facilitando la sustitución de este último grupo en el ciclo catalítico. También se

observa que el anillo fenólico tiene un efecto positivo sobre los catalizadores, por ello los catalizadores **50a-d** son más eficientes que los catalizadores **48a-d**, esto se discutió previamente al comparar todos los sistemas catalíticos sintetizados.

La tabla 8.32 presenta los datos de la actividad de los catalizadores **50a-d**, en el acople entre yodobenceno y estireno.

Tabla 8.32. Comparación de los complejos **50a-d** en las reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno en DMF.

Catalizador	Tiempo (h)	%Conversión	%Selectividad		TOF (h ⁻¹)	TON
			Estilbeno	Isómero		
50a	2	71	88	12	353	706
50b	2	92	88	12	460	920
50c	2	100	90	10	500	1000
50d	2	90	90	10	450	900

Condiciones: 0,1 mL de PhI; 0,13 mL de Estireno; K₂CO₃ 0.161 g. 160°C; Relación Cat:Sus 1:1000; DMF 6 mL

Como se muestra en la tabla 8.32, los catalizadores son activos y selectivos hacia la formación del *trans*-etilbeno en la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck, entre yodobenceno y estireno, en donde se observa que el complejo **50c** presentó mayor actividad catalítica ya que a las dos horas de reacción convirtió el 100% del yodobenceno obteniendo un TON de 1000 y TOF de 500, esto es atribuido a la posición *meta* del grupo nitro en el anillo aromático bencénico, ya que retira electrones del fenilo causando la desestabilización del carbocatión; por lo tanto el electrófilo que se enlaza tendrá que donar menor densidad electrónica, caso contrario sucede con las orientaciones *orto* y *para*, ya que al ser las más deshabitadas de densidad electrónica el electrófilo tendrá que donar mayor densidad electrónica disminuyendo la velocidad de reacción.

Comparando los resultados reportados en la tabla 8.32 con lo reportado por Taira, T. et al⁵¹ bajo las condiciones: yodobenceno (1:1000), estireno (0.78 mmol), NEt₃ (0.69 mmol), DMF, 24 h, el porcentaje de conversión frente al estilbeno fue del 95%, en cambio el catalizador **50c** en 2 horas logró un porcentaje de conversión del 100% mostrando una excelente actividad frente a esta olefina.

De acuerdo a la tabla 8.32 se observó que el mejor catalizador fue **50c** debido a esto, se decidió realizar estudios de reciclaje del catalizador, efecto de la concentración, efecto de la base, efecto de la temperatura, efecto del exceso de ligando con base, efecto del exceso de ligando sin base, efecto sin base y test de gota de Hg.

a) Reciclaje del catalizador

El reciclaje del catalizador **50c** se realizó durante 10 horas, en el cual cada 2 horas se adicionó la misma cantidad de sustratos iniciales (yodobenceno, estireno y K₂CO₃). La actividad catalítica evidenció que durante los cinco ciclos, la selectividad hacia el *trans*-etilbeno se mantuvo constante mostrando una alta regioselectividad

por parte del catalizador, sin embargo, después de la quinta adición de sustratos, disminuyó el porcentaje de conversión a un 68%, tabla 8.33. Este resultado es importante desde el punto de vista industrial y medioambiental, ya que el catalizador presentó una alta actividad y excelente reutilización convirtiéndolo en un catalizador de paladio muy atractivo para la síntesis de nuevos compuestos.

Tabla 8.33. Reciclaje del catalizador **50c** durante la reacción de Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno en DMF.

Catalizador	Tiempo (h)	%Conversión	%Selectividad		TOF (h ⁻¹)	TON
			Estilbeno	Isómero		
50c	2	99	89	11	1485	2970
	4	96	89	11	1440	5760
	6	83	89	11	1237	7425
	8	81	89	11	1207	9660
	10	68	89	11	1015	10155

Condiciones: 0,1 mL de PhI; 0,13 mL de Estireno; K₂CO₃ 0.161 g. Temperatura de reacción 160°C; Relación Cat:Sus 1:3000; DMF 6 mL

b) Efecto de la concentración

El estudio del efecto de la concentración se realizó usando diferentes concentraciones del catalizador **50c**, tabla 8.34. La actividad catalítica evidenció que hasta una concentración de 1:3000 el porcentaje de conversión permanece sin cambios y sin disminución en la selectividad hacia el *trans*-etilbeno, sin embargo, a una concentración 1:10000 disminuye el porcentaje de conversión a un 74% y la selectividad hacia el *trans*-etilbeno a un 88%.

Tabla 8.34. Efecto de la concentración del acople Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno en DMF empleando el catalizador **50c**.

Catalizador	Tiempo (h)	%Conversión	%Selectividad		TOF (h ⁻¹)	TON	Concentración
			Estilbeno	Isómero			
50c	2	100	89	11	500	1000	1:1000
	2	99	89	11	1485	2970	1:3000
	2	87	89	11	2175	4350	1:5000
	2	74	88	12	3700	7400	1:10000

Condiciones: 0,1 mL de PhI; 0,13 mL de Estireno; K₂CO₃ 0.161 g. Temperatura de reacción 160°C; Relación Cat:Sus 1:1000, 1:3000, 1:5000, 1:10000; DMF 6 mL

c) Efecto de la base

En la tabla 8.35, se presenta el estudio del efecto de la base, encontrándose que las mejores bases bajo las condiciones de reacción fueron: Carbonato de potasio y trietilamina, presentando el carbonato de potasio un mayor porcentaje de conversión en 2 horas, esto es debido a que la fuerza básica de los oxígenos aumenta con el tamaño del catión alcalino (K>Na>Li) acelerando la oxidación de Pd(II) a Pd(0), esto es consiste con los resultados obtenidos, ya que el mayor

porcentaje de conversión fue con el carbonato de potasio (99%), seguido del carbonato de sodio (53%) y finalmente el carbonato de litio (37%) mostrando que la actividad del catalizador es afectada por la base empleada. Cabe resaltar que las bases Et₃N y NaAc generan también una alta actividad catalítica, esto debido a que presentan una buena solubilidad en DMF lo que facilita su función dentro del ciclo catalítico.

Tabla 8.35. Efecto de la base en el acople Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno en DMF empleando el catalizador **50c**.

Catalizador	Tiempo (h)	%Conversión	%Selectividad		TOF (h ⁻¹)	TON	Base
			Estilbeno	Isómero			
50c	2	99	89	11	1485	2970	K ₂ CO ₃
	2	53	89	11	795	1590	Na ₂ CO ₃
	2	37	86	14	555	1110	Li ₂ CO ₃
	2	84	89	11	1260	2520	Et ₃ N
	2	78	89	11	1170	2340	NaAc

Condiciones: 0,1 mL de PhI; 0,13 mL de Estireno; Li₂CO₃ 0.086 g; Na₂CO₃ 0.1236 g; K₂CO₃ 0.161 g, Et₃N 0.118 g, NaAc 0.096 g. Temperatura de reacción 160°C; Relación Cat:Sus 1:3000; DMF 6 mL

d) Efecto de la temperatura

Teniendo en cuenta las mismas condiciones de reacción, se varió la temperatura en los siguientes intervalos: 100, 120, 140 y 160 °C, se utilizó carbonato de potasio por su mayor porcentaje de conversión. Como se muestra en la tabla 8.36, el complejo **50c** funcionó de manera eficiente incluso a 160°C, es interesante que la selectividad hacia *trans*-etilbeno se mantuvo igual en los cuatro experimentos, lo cual indica que el complejo es estable, activo y regioselectivo. En contraste, se ha informado de que la eficiencia de complejos de Pd basados en PPh₃ monodentados utilizados como catalizadores para las reacciones de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck comúnmente reduce sus actividades cuando la temperatura es superior a 140°C. Este inconveniente es frecuentemente asociado a los procesos de oxidación del fósforo en tales ligandos.⁵²

Tabla 8.36. Efecto de la temperatura en el acople Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno en DMF empleando el catalizador **50c**.

Catalizador	Tiempo (h)	%Conversión	%Selectividad		TOF (h ⁻¹)	TON	Temperatura (°C)
			Estilbeno	Isómero			
50c	2	68	89	11	1020	2040	100
	2	77	89	11	1155	2310	120
	2	92	89	11	1380	2760	140
	2	99	89	11	1485	2970	160

Condiciones: 0,1 mL de PhI; 0,13 mL de Estireno, K₂CO₃ 0.161 g. Temperatura de reacción: 100°C, 120°C, 140°C y 160°C; Relación Cat:Sus 1:3000; DMF 6 mL

e) Efecto del exceso de ligando con base

Al adicionar el ligando **45c** libre, el catalizador pierde actividad catalítica, presentando un porcentaje de conversión del 88% al cabo de 4 horas para una relación Cat:Lig 1:5 y un porcentaje de conversión de 23% para una relación Cat:Lig 1:10, tabla 8.37. Esto es consistente con el bloqueo de los sitios de coordinación del metal central, por parte de los ligandos iminopirazólicos, que se coordinan fuertemente bloqueando los sitios para posibles interacciones con los sustratos.

Tabla 8.37. Efecto del exceso de ligando con base entre yodobenceno y estireno en DMF empleando el catalizador **50c**.

Catalizador	Tiempo (h)	%Conversión	%Selectividad Estilbeno	%Selectividad Isómero	TOF (h ⁻¹)	TON	Exceso de ligando
50c	2	75	89	11	1125	2250	1:5
	4	88	89	11	660	2640	1:5
	2*	16	91	9	240	480	1:10
	4*	23	92	8	172	690	1:10

Condiciones: 0,1 mL de PhI; 0,13 mL de Estireno, K₂CO₃ 0.161 g. Temperatura de reacción: 160°C; Relación Cat:Sus 1:3000; DMF 6 mL, relación Cat:Lig 1:5; 1:10, * mismos sustratos iniciales exceptuando la base.

Al realizar la reacción con los mismos sustratos iniciales exceptuando la base, se observa que el porcentaje de conversión es casi nulo al cabo de 4 horas de reacción, llegando solo a un 3% de conversión, tabla 8.37. Esto demuestra la importancia de la base en la reacción de Mizoroki-Heck, ya que ésta hace más lenta la adición oxidativa, acelera la carbopaladación, favorece el reciclaje del complejo de Pd(0), a partir del complejo de paladio(II), formado en el proceso de eliminación de hidrogeno β, por el desplazamiento de la reversible eliminación reductiva hacia el complejo de paladio(0).⁴⁸

h) Test de mercurio

La adición de Hg(0), no afecta la actividad del catalizador, ni la selectividad hacia los productos de reacción, mostrando que la reacción es de tipo homogéneo. Widegren y Finke⁵³ encontraron que al adicionar un exceso de mercurio metálico (con respecto al complejo metálico) a la mezcla de reacción, conduce a la formación de una amalgama en la superficie de la partícula heterogénea, envenenando el sistema catalítico, generando el bloqueo de los sitios activos y por ende deteniendo la reacción, pero si el catalizador es homogéneo no se presenta envenenamiento, figura 8.51. Éste método es además descrito por otros trabajos.²⁸ Este resultado indica que el complejo **50c** hace parte de la especie catalíticamente activa y es la responsable tanto de la actividad como de la selectividad, tabla 8.38. Cabe mencionar que estas reacciones no se han realizado en una atmósfera inerte, simplemente se realiza la reacción con el sistema al aire libre, por lo tanto, a pesar que la reacción se ha realizado a una alta temperatura se ha comprobado que el catalizador **50c**, es estable al aire y a las altas temperaturas, y lo más importante es que después de 3 ciclos de reciclaje del catalizador su selectividad se ha mantenido en un 89 %.



Figura 8.51. Test de mercurio en DMF a las 6 horas de reacción (Catálisis homogénea).

Tabla 8.38. Test de Hg y reciclaje del catalizador **50c** entre yodobenceno y estireno en DMF.

Catalizador	Tiempo (h)	%Conversión	%Selectividad		TOF (h ⁻¹)	TON
			Estilbeno	Isómero		
50c	2	99	89	11	1485	2970
	4	93	89	11	1395	5580
	6	82	90	10	1230	7380

Condiciones de reacción: yodobenceno 0.56 mL, estireno 0.75 mL, K₂CO₃ 0.9 g, relación Cat:Hg (1:40) **50c** 1.82 mg, Hg 13.5 mg, temperatura 160 °C, solvente DMF (6 mL), relación Cat:Sust 1:3000.

En la tabla 8.39 se muestran los resultados del test de mercurio con el reciclaje del catalizador **50c** utilizando DMF/agua (1:1) como solventes, observándose que hay una disminución en su actividad pero un aumento en la selectividad hacia el *trans*-etilbeno con respecto a los datos obtenidos en la tabla 8.38, esto indica que el precursor catalítico continua siendo activo en los 3 ciclos catalíticos, demostrando que el complejo es estable en medio acuoso y no sufre oxidación, esto se corrobora porque no se observó la formación del paladio negro figura 8.52. Lo anteriormente observado indica que cuando se usa agua como uno de los solventes no se forman nanoparticulas de paladio, siendo el complejo de paladio ligando la especie catalíticamente activa.

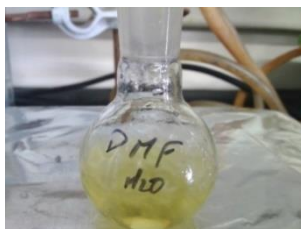


Figura 8.52. Test de mercurio en DMF/H₂O a las 6 horas de reacción (Catálisis homogénea).

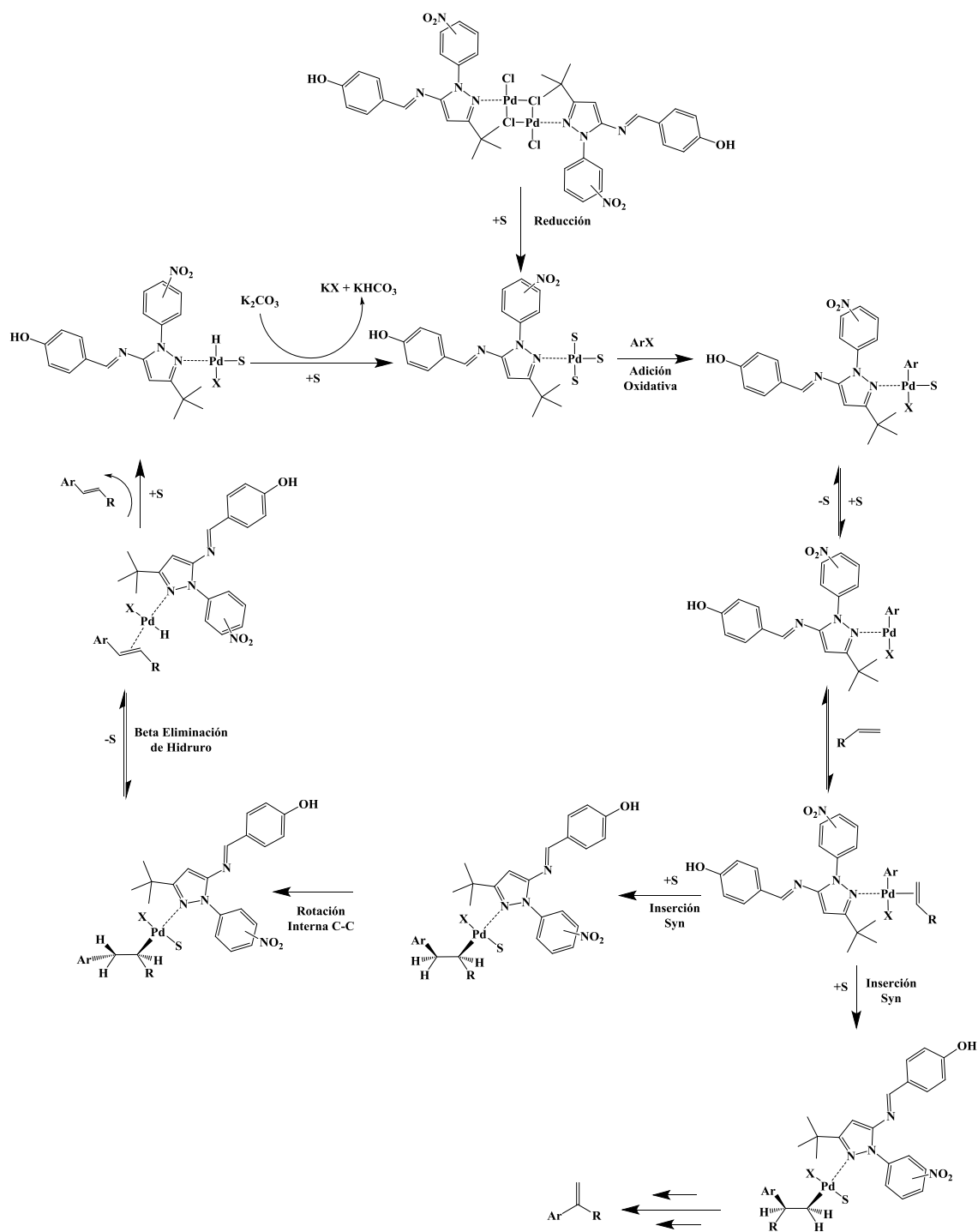
Tabla 8.39. Test de Hg y reciclaje del catalizador **50c** entre yodobenceno y estireno en DMF/H₂O.

Catalizador	Tiempo (h)	%Conversión	%Selectividad		TOF (h ⁻¹)	TON
			Estilbeno	Isómero		
50c	2	82	93	7	1230	2460
	4	84	89	11	1260	5040
	6	78	89	11	1170	7020

Condiciones de reacción: yodobenceno 0.56 mL, estireno 0.75 mL, K₂CO₃ 0.9 g, relación Cat:Hg (1:40) **50c** 1.82 mg, Hg 13.5 mg, temperatura 160 °C, solvente DMF/H₂O (1:1) (10 mL), relación catalizador :sustrato 1:3000.

8.5.2.1. Ciclo catalítico propuesto

Teniendo en cuenta que los mejores catalizadores resultaron ser los complejos **50a-d**, se propone un ciclo catalítico para la reacción de Mizoroki-Heck entre un haluro de arilo y un alqueno.



S= DMF; X= I, Br

Esquema 8.18. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Mizoroki-Heck.

En el esquema 8.18 se muestra el ciclo de Heck propuesto. Consiste en la formación del catalizador, seguida de la adición oxidativa efectuada por el haluro de arilo; el segundo paso consiste en un equilibrio entre el solvente y la especie anteriormente formada para generar una vacante de coordinación para que así se pueda ligar la olefina (estireno). Una vez coordinado el estireno al paladio ocurre una inserción migratoria tipo *sinperiplanar*, este paso es fundamental para determinar la regioselectividad del catalizador, puesto que en este paso ocurre la inserción del areno en uno de los dos carbonos de la instauración. A continuación ocurre una rotación de los carbonos de la olefina para formar un hidrógeno en posición *sinperiplanar* al metal; se desliga la olefina del catalizador y ocurre la eliminación reductiva catalizada por la base y formar así la especie catalíticamente activa Pd⁰.

8.5.3. Actividad Biológica

8.5.3.1. Actividad Antifúngica

La candidosis o candidiasis es una micosis causada por diversas especies de levaduras del género *Candida*. Cualquier tejido puede ser afectado por lo que se presentan diversos cuadros clínicos, cada uno de ellos asociado directamente al estado inmunológico del paciente. Las candidosis de mucosas y piel son las más frecuentes, mientras que las sistémicas son de evolución aguda o crónica y generalmente severas.⁵⁴

La criptococosis es una micosis sistémica aguda, subaguda o crónica, inicialmente pulmonar causada principalmente por *Cryptococcus neoformans* (vars. *neoformans* y *grubii*) y *Cryptococcus gattii*. La forma pulmonar es generalmente transitoria, leve y no reconocida. Las lesiones cutáneas, óseas o viscerales pueden presentarse durante la diseminación de la enfermedad, pero la inclusión del sistema nervioso central con meningitis subaguda o crónica es la forma más familiar de la micosis. Aunque el hongo tiene una amplia distribución mundial y se encuentra de manera abundante en la naturaleza, solamente causa enfermedad grave en personas con resistencia inmunológica muy baja. En la actualidad, la incidencia de la criptococosis es paralela a la presentada por el SIDA.⁵⁵

Las estructuras de los antifúngicos tienen gran variedad pero la presencia de ciclos de 5 átomos en los cuales el nitrógeno forme parte del ciclo, puede considerarse un grupo farmacóforo, pues en ausencia de este las moléculas pierden actividad biológica contra los hongos.⁵⁶

Se evaluó la actividad antifúngica de los compuestos **41a-d**, **45a-d** y de los complejos **48a-d** y **50a-d**, los fármacos antifúngicos ketoconazol (Janssen Pharmaceutica) y anfotericina B (Sigma Chemical Co.) fueron incluidos como controles positivos frente a los microorganismos *Candida albicans* ATCC 10231, *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264, *Aspergillus fumigatus* ATCC 26934, *A. flavus* ATCC 9170, *A. niger* ATCC 9029, *Microsporum gypseum* C 115, *Trichophyton rubrum* C 113 y *T. mentagrophytes* ATCC 9972, procedentes de la American Type

Culture Collection, Rockville, MD, USA (ATCC) y del Centro de Referencia en Micología, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

Para la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) se distribuyeron, en cada pozo de la microplaca, 100 µL de la suspensión de inóculo junto con 100 µL de las soluciones de los compuestos. Se realizaron dos controles: de inóculo (**CI**) y de esterilidad de las soluciones de los compuestos (**CC**) de la forma en que se muestra en la figura 8.53.

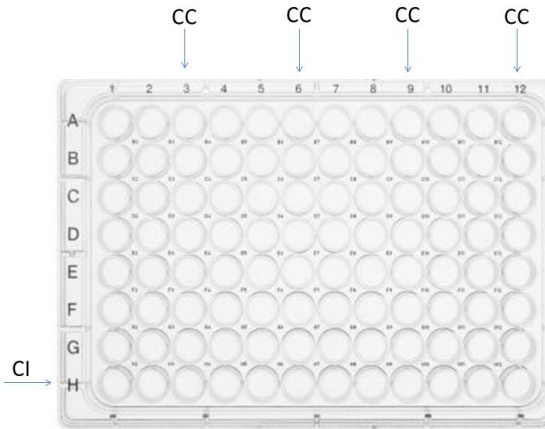


Figura 8.53. Ejemplo de microplaca con sus respectivos controles. CC = control de esterilidad de las soluciones de los compuestos, CI = control de inóculo.

Las microplacas se incubaron a 28-30°C en atmósfera húmeda, sin agitación durante un tiempo establecido de acuerdo con el crecimiento de cada hongo, tabla 8.40. La CIM de hongos filamentosos fue definida como la mínima concentración en la que no se observó crecimiento visible. En el caso de las levaduras, donde el crecimiento se puede determinar midiendo los cambios en la turbidez, la CIM fue determinada espectrofotométricamente a 405 nm con un lector de microplacas VersaMax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EEUU) como la mínima concentración que produjo una inhibición total del crecimiento.

Tabla 8.40. Hongos utilizados y características experimentales.

	Hongos	Tiempo de incubación	Observación del crecimiento
Levaduras	<i>Candida albicans</i>	24 h	Espectrofotométrica
	<i>Cryptococcus neoformans.</i>	48 h	
Aspergillus	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus Niger</i>	72 h	Visual
Dermatofitos	<i>Microsporum gypseum</i> <i>Trychophyton rubrum</i> <i>Trychophyton mentagrophytes</i>	7 d	Visual

Con la misma metodología utilizada para la determinación de la CIM, para levaduras, se determinaron las mínimas concentraciones que provocaron una disminución del 80% y 50% del crecimiento con respecto al control de crecimiento y se definieron como CIM₈₀ y CIM₅₀ respectivamente. De los pocillos de la determinación de CIM en los cuales no se observó desarrollo fúngico, se tomó una alícuota (10 µL) y se sembró en cajas de petri conteniendo agar sabouraud. Las placas se incubaron a 28°C el tiempo necesario según los requerimientos del hongo y se determinó la CFM como la mínima concentración en la que no se observó crecimiento visible.

La tabla 8.41 resume la concentración mínima de compuestos que inhiben completamente el crecimiento (CIM) y la concentración mínima de compuesto que mata los hongos (Concentración Fungicida Mínima, CFM) de ocho hongos patógenos incluyendo levaduras (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*), hialohyphomycetes (*Aspergillus spp*) y dermatofitos (*Microsporum* y *Trichophyton spp*).

Tabla 8.41. Concentraciones Inhibitorias Mínimas y Concentraciones Fungicidas Mínimas (CIM y CFM en µg/mL, mostradas como CIM/CFM)

Compuesto	Ca	Cn	Afl	Afu	Ani	Mg	Tr	Tm
41a	>250	>250	>250	>250	>250	250/>250	>250	>250
41b	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
41c	>250	250/>250	>250	>250	>250	250/250	125/250	125/250
41d	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
45a	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
45b	>250	>250	>250	>250	>250	>250	250/>250	250/>250
45c	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
45d	>250	>250	>250	>250	>250	250/>250	250/>250	250/>250
48a	>250	250/>250	>250	>250	>250	>250	250/>250	>250
48b	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
48c	>250	125/250	>250	>250	>250	125/>250	125/>250	125/>250
48d	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
51a	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
51b	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
51c	>250	>250	>250	>250	>250	250/>250	250/>250	250/>250
51d	>250	>250	>250	>250	>250	125/>250	125/>250	125/>250
Anfotericina B	0.98	0.25	0.49	0.49	0.49	0.12	0.06	0.06
Ketoconazol	0.49	0.25	0.12	0.49	0.25	0.06	0.03	0.03

Ca: *Candida albicans*; Cn: *Cryptococcus neoformans*; Afl: *Aspergillus flavus*; Afu: *Aspergillus fumigatus*; Ani: *Aspergillus niger*; Mg: *Microsporum gypseum*; Tr: *Trichophyton rubrum*; Tm: *Trichophyton mentagrophytes*.

Como se observó en la tabla 8.41, frente a todo el panel de hongos convencionales el compuesto que presentó la mejor actividad inhibitoria en comparación con todos los compuestos evaluados fueron el ligando **41c** presentando CIM de 125 µg/mL

frente a *Trychophyton rubrum* y *Trychophyton mentagrophytes* y su complejo **48c**, el cual también inhibió el crecimiento de más cepas además de *Tr* y *Tm* de *Cryptococcus neoformans* y *Microsporum gypseum*. El complejo **50d** también presentó actividad contra *Tr*, *Tm* y *Cn*. Los demás compuestos no presentaron actividad, sin embargo, todos los complejos de paladio mostraron un efecto antifúngico significativamente mayor que los simples ligandos, como se comprueba en las gráficas 8.1-8.3, donde se hace un comparativo entre el porcentaje de inhibición y la concentración frente a las levaduras *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*, en la tabla 8.42 se presentan los datos de los compuestos **45a-d** y **50a-d**.

Tabla 8.42. Concentraciones y porcentajes de inhibición de los compuestos **45a-d** y **50a-d** frente a *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*.

Compuesto	Hongo	Concentración en µg/mL									
		250	125	62.5	31.2	15.6	7.8	3.9	MIC ₁₀₀	MIC ₅₀	MIC ₂₅
45a	Ca	10,57±0,96	6,83±0,06	3,03± 0,04	0	0	0	0	>250	>250	>250
	Cn	19,30±2,03	11,64± 1,79	0	0	0	0	0	>250	>250	>250
45b	Ca	23,59± 0,46	7,95± 0,56	4,42± 0,25	2,33± 0,77	1,96± 0,59	1,92± 0,22	1,35± 0,55	>250	>250	>250
	Cn	26,48± 0,50	23,85± 0,16	13,67± 0,24	7,07±0,40	4,42± 1,01	3,98±0,90	0	>250	>250	>250
45c	Ca	13,81± 0,79	4,92± 1,61	2,45± 0,94	0,71± 1,94	0,65± 0,23	0,41± 0,06	0	>250	>250	>250
	Cn	46,12± 0,23	35,66± 3,04	27,72± 0,30	26,20±0,22	23,52± 1,77	13,43±0,58	8,05±1,88	>250	>250	>250
45d	Ca	20,61±0,77	9,96± 0,22	6,51± 0,27	2,69± 0,73	2,33± 0,65	2,26± 0,23	0,65± 0,05	>250	>250	>250
	Cn	39,51± 2,18	3,94± 0,74	0	0	0	0	0	>250	>250	>250
50a	Ca	17,46± 0,04	5,89± 0,41	1,96± 0,77	1,11±1,23	0	0	0	>250	>250	>250
	Cn	23,61± 2,82	19,98± 0,53	10,13±1,23	8,51±1,36	0	0	0	>250	>250	>250
50b	Ca	30,82±1,54	8,92±0,65	3,61±0,77	0,95±0,57	0,29±0,40	0	0	>250	>250	>250
	Cn	92,07±0,50	90,96±1,39	90,43±1,82	38,41±2,30	4,28±1,36	0	0	>250	62.5	62.5
50c	Ca	59,58±0,19	19,56±1,20	6,34±0,30	1,21±0,21	0,84±0,24	0,65±0,14	0	>250	>250	250
	Cn	56,85±1,56	47,01±1,10	38,74±0,09	36,28±2,97	30,87±1,32	30,83±0,64	28,32±2,66	>250	>250	250
50d	Ca	79,99±0,04	24,23±0,83	9,06±0,54	2,01±0,36	1,64±0,04	0	0	>250	250	250
	Cn	81,61±1,46	70,14±1,53	56,26±2,51	30,04±1,06	29,20±0,16	21,86±0,78	2,40±1,02	>250	250	62.5
Anfotericina B	Ca	100	100	100	100	100	100	100	1.00	0.50	0.25
	Cn	100	100	100	100	100	100	100	1.25	0.50	0.25

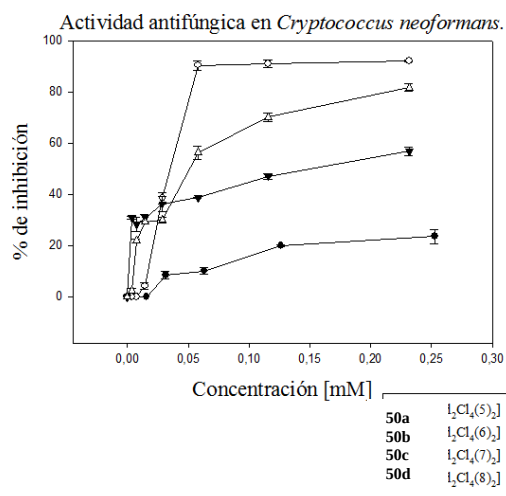
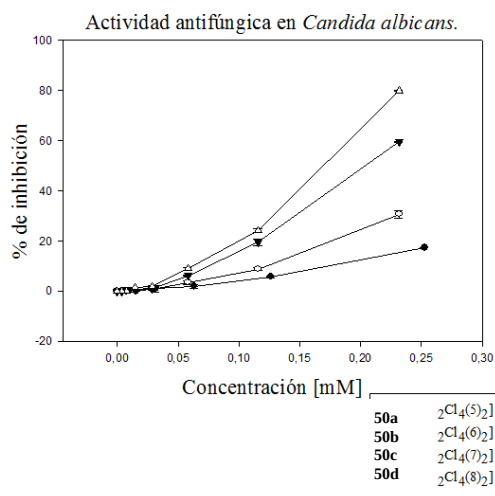
En la tabla 8.42, existe una clara diferencia en la actividad de los ligandos **45a-d** en relación a los complejos **50a-d**. Frente a *Candida albicans*, ningún ligando mostró una inhibición del 50% a concentraciones por debajo de 250 µg/mL, mientras que los complejos mostraron una mejor capacidad de inhibición siendo **50c**

moderadamente activo con una CIM₅₀ de 250 µg/mL y **50d** con una CIM₈₀ de 250 µg/mL. En cambio con *Cryptococcus neoformans* tanto los ligandos como sus complejos mostraron una mejor capacidad de inhibición comparado con *Candida albicans*, siendo el ligando **45c** moderadamente activo a 250 µg/mL con un porcentaje de inhibición del 46.12%. Los complejos **50b-d** fueron moderadamente activos alcanzando porcentajes de inhibición de 92.07%, 56,85% y 81,61% a 250 µg/mL respectivamente. Al relacionar estructura-actividad se puede observar que el uso de sustituyentes electroatrayentes en el anillo bencénico, como lo es el grupo nitro, aumentó la actividad inhibidora en *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans* tanto de los ligandos como de los complejos en comparación con el ligando **45a** y su complejo **50a** que no está sustituido, esto puede ser debido a que los sustituyente electroatrayentes ayudan a aumentar la respuesta biológica de la molécula, pues le confieren un carácter lipofílico y mayor eficiencia frente a infecciones fúngicas.

También se evidencia el efecto de la posición del sustituyente con la actividad antifúngica, siendo las posiciones del grupo nitro *orto* y *para* con respecto al pirazol las más activas para *C. neoformans* y *C. albicans*. Los compuestos *N*-heterocíclicos tienen mayor incidencia de inhibir la citocromo P-450-3-A de las células de las levaduras, a través de la inactivación de la enzima C-14- α -dimetilasa, con lo cual se interrumpe la síntesis del ergosterol en la membrana celular. Debido a la falta de ergosterol se comienzan a acumular esteroides tóxicos intermedios, aumenta la permeabilidad de la membrana y se interrumpe el crecimiento del hongo.⁵⁷

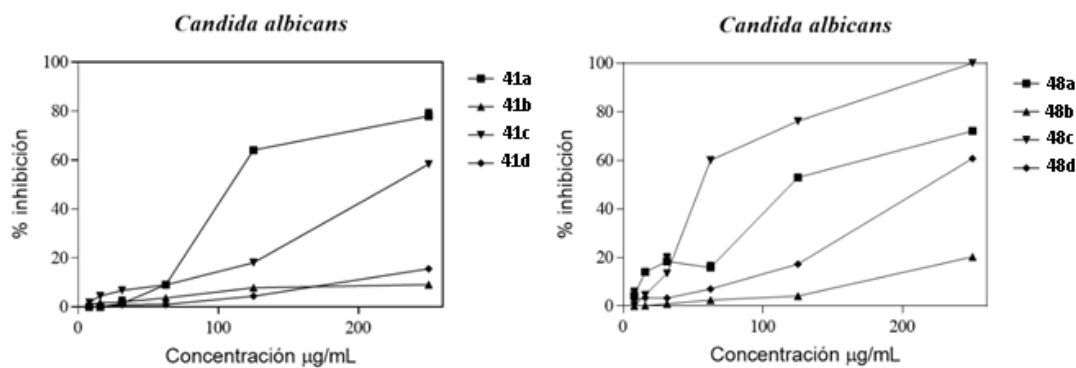
Basándose en los resultados de la tabla 8.42, se observa que los complejos muestran mejores actividades tanto en *Candida albicans* como en *Cryptococcus neoformans*, observándose que los complejos necesitan una menor concentración (0.2 mM) para lograr un mayor porcentaje de inhibición, caso contrario sucede con los ligandos, que necesitan una mayor concentración (0.8 mM) sin embargo no logran un buen porcentaje de inhibición. De lo anterior se puede concluir que el empleo de complejos de paladio potencializan la actividad antifúngica, necesitando menos milimoles para mejorar el porcentaje de inhibición.

El efecto inhibidor de los complejos para *C. albicans* se puede ordenar de mayor a menor como: **50d**, **50c**, **50b** y **50a** y para *C. neoformans* es **50b**, **50d**, **50c** y **50a**, se tomó como referencia la Anfotericina B. Se evidencia como el efecto de la posición del sustituyente incide en la actividad antifúngica, siendo las posiciones del grupo nitro con respecto al pirazol *para* **50d** y *meta* **50c** las más activas para *C. albicans* y las posiciones *orto* **50b** y *para* **50d** las más activas para *C. neoformans*, esto se observa más claramente en la gráfica 8.1, donde se compara la actividad antifúngica de los complejos de paladio **50a-d** frente a las levaduras estudiadas.

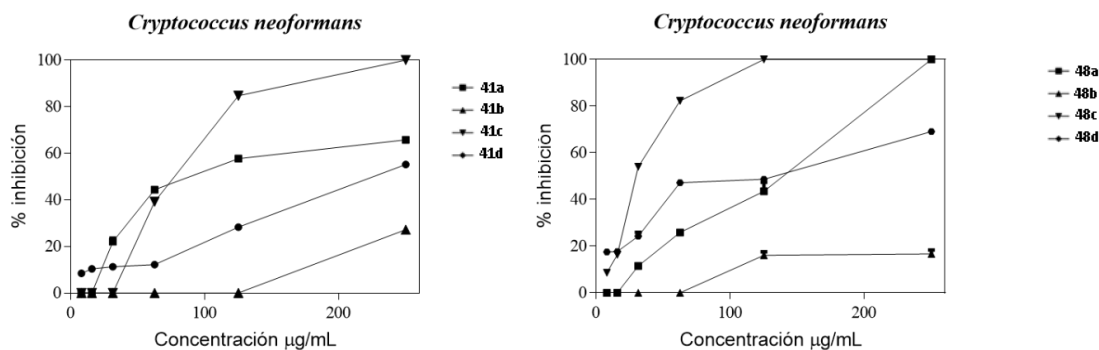


Gráfica 8.1. Porcentaje de inhibición Vs Concentración frente a *C. albicans* y *C. neoformans* de los complejos **50a-d**.

En las gráficas 8.2 y 8.3, se compara la actividad antifúngica frente a las levaduras *C. albicans* y *C. neoformans* de los compuestos **41a-d** y **48a-d**.



Gráfica 8.2. Efecto antifúngico de los compuestos **41a-d** y **48a-d**, frente a *C. albicans*.



Gráfica 8.3. Efecto antifúngico de los compuestos **41a-d** y **48a-d**, frente a *C. albicans*.

En *Candida albicans* se puede observar que entre los ligandos, el que presentó mayor porcentaje de inhibición fue el **41a** y entre los complejos el **48c**, donde su ligando **41c**, ya presentaba actividad, pero esta se incrementó al darse la coordinación, contrario a lo ocurrido con el ligando **41a**, el cual al coordinarse al metal disminuyó su actividad. Los ligandos **41d** y el **41b** no presentaron mayor actividad pero esta aumentó al coordinarse a paladio. En cuanto a *Cryptococcus neoformans* para los ligandos **41b-d** la actividad mejoró al coordinarse a paladio. El ligando **41a** a bajas concentraciones disminuyó su actividad al estar acoplado, pero a altas concentraciones (250µg/mL), la actividad mejoró inhibiendo el 100% del crecimiento. El ligando **41c** presentó la mayor inhibición, y su actividad mejoró significativamente al coordinarse a paladio. La actividad de los compuestos **48a**, **48b** y **48d** aumentó en comparación con sus precursores **41a**, **41b** y **41c** lo que indica que la presencia del grupo funcional imina es un factor que influye en la actividad inhibitoria que presentan los compuestos.

8.5.3.2. Actividad citotóxica

En la tabla 8.43 se presenta la concentración inhibitoria media (concentración de un fármaco que se requiere para una inhibición del crecimiento del 50% in vitro) de los compuestos **41a-d** y **48a-d** ensayados frente a las cuatro líneas celulares evaluadas: HeLa (Adenocarcinoma epitelial, cuello uterino, humano, ATCC CCL-2), Caco-2 (Adenocarcinoma colorrectal, colon, humano, ATCC HTB-37) y THP-1 (leucemia monocítica aguda, sangre periférica, humano, ATCC TIB-202). Y contra una línea celular no cancerígena HFF (Piel prepucio humano, ATCC SCRC-1041). En general se puede observar que la actividad de los ligandos aumentó al coordinarse a paladio, este resultado apoya firmemente lo observado en la actividad antifúngica acerca de que la actividad biológica se potencia en la presencia de centros metálicos.

Tabla 8.43. Concentración inhibitoria media (IC₅₀) en µM

Compuesto	HFF	HeLa	Caco-2	THP-1
41a	198.2	>200	>200	>200
41b	>200	>200	>200	>200
41c	>200	195.4	>200	98.01
41d	197.8	>200	>200	70.29
48a	90.83	37.9	137.4	21.9
48b	82.09	93.43	194.6	64.06
48c	49.75	66.34	116.8	25.06
48d	78.14	84.32	195.3	49.63

En la gráfica 8.4, se representa la relación entre la concentración vs. el porcentaje de inhibición de los compuestos en las diferentes líneas celulares, en donde se evidencia fácilmente lo mencionado anteriormente acerca de que la actividad citotóxica de los compuestos aumenta al estar coordinado a paladio. Los compuestos evaluados frente a las líneas celulares cancerígenas se compararon frente a la línea celular HFF no cancerígena con el fin de obtener un compuesto que

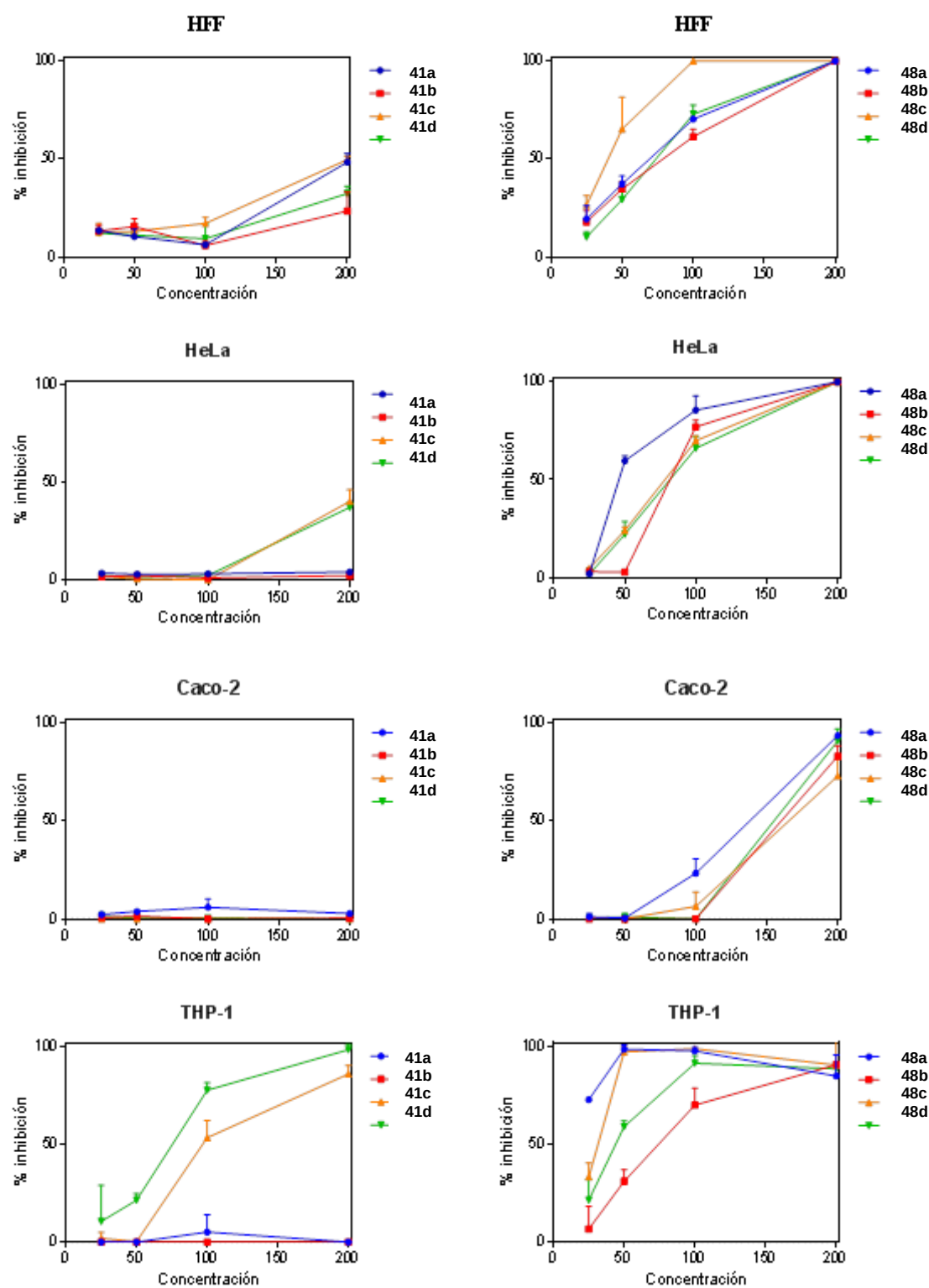
presenta alta actividad frente al cáncer y nada o poca actividad frente a células sanas.

En general frente a la línea celular HeLa (cáncer de cérvix) la actividad de todos los compuestos es similar a la presentada en la línea celular no cancerígena HFF, aunque el complejo **48a** presenta actividad un poco mayor en HeLa que en HFF.

La línea celular Caco (cáncer de colon), fue la más resistente a todos los compuestos. Los ligandos **41a-d** no presentaron actividad frente a esta línea celular, los complejos **48a-d** presentaron un poco más de actividad a la mayor concentración pero esta es comparable con la presentada frente a la línea HFF por lo cual no pueden ser considerados buenos fármacos para el tratamiento de este tipo de cáncer al no ser selectivos.

Todos los compuestos tienen mayor actividad frente a la línea celular THP-1 (Leucemia), presentando en la mayoría de los casos mayor actividad frente a esta línea cancerígena que en la línea no cancerígena HFF. Los ligandos **41c-d** a 100 y 200 μM inhibieron entre 55 y 98% de la línea cancerígena frente a 17 y 45% de la línea no cancerígena. El complejo **48a** aumentó drásticamente frente a HFF inhibiendo a 25 μM 73% de la línea THP-1 y 20 % de la línea HFF y a 50 μM 99% (THP-1) frente a 37% (HFF). Estos resultados son prometedores debido a que presentan nuevas estructuras con alta actividad anticancerígena que no afectan a las células sanas y pueden ser un inicio para estudios posteriores con el fin de obtener un fármaco como alternativa a los existentes para el tratamiento de este tipo de cáncer.

Mediante estos ensayos surgieron algunas conclusiones acerca de las relaciones estructura-actividad sobre los compuestos evaluados. Entre los ligandos la presencia del grupo NO_2 en posiciones *meta* y *para* mejora la actividad citotóxica frente a las líneas celulares cancerígenas, en los complejos la actividad disminuye al incorporar en la estructura el sustituyente electro atrayente NO_2 siendo más activo el complejo **48a**, por lo que se presume que el carácter lipofílico que presentan los complejos con ligandos sustituidos con el grupo nitro, afecta la entrada del complejo a la célula por lo que se reduce la actividad. Este comportamiento es opuesto al observado en la actividad antifúngica y tiene sentido ya que la membrana celular en los hongos tiene una composición diferente a la de las células animales.



Gráfica 8.4. Concentración vs. Porcentaje de inhibición de los compuestos **41a-d** y **48a-d** en diferentes líneas celulares.

8.6 Conclusiones

8.6.1. Se sintetizaron nuevos pirazoles (**41a-d**) y a partir de ellos nuevos ligandos tipo iminas **43a-c**, **45a-d** y **47b-d**, derivados de nitrofenilpirazoles, todos los análisis espectroscópicos coinciden con las estructuras propuestas. Los compuestos **41b**, **43a** y **45a** se cristalizaron y se realizó su caracterización por DRX-Monocristal.

8.6.2. Los iminopirazoles se coordinaron a paladio y los estudios espectroscópicos de IR y RMN lo confirman debido a desplazamientos en las frecuencias de vibración y desplazamientos a campo alto de las señales de los protones de los anillos bencénicos, del grupo *tert*-butil y los del grupo hidroxilo con respecto al ligando libre, siendo consistente con la retrodonación de densidad de carga que realiza el metal desde los orbitales $d\pi$ llenos a los orbitales $p\pi^*$ vacíos del pirazol.

8.6.3. Los complejos con sustituyentes nitro, mostraron ser catalizadores eficientes, en especial el complejo **50c** que posee el grupo nitro en posición *meta* con respecto al pirazol, presentó una alta actividad catalítica. El grupo electroatrayente en esa posición favorece la formación de la especie catalíticamente activa de Pd^0 , este tipo de sustituyentes permite que el paladio tenga un carácter más electrófilo lo que favorece la captación del hidruro de la olefina. Además, se determinó que cuando las reacciones se realizan en DMF los complejos presentan una alta actividad catalítica y selectividad hacia los productos *trans*-estilbeno y estirilaldehídos, sin embargo, cuando se utiliza DMF/agua como solvente la actividad disminuye pero la selectividad se mantiene, mostrando que en los dos sistemas los complejos son activos y no sufren oxidación por efecto del agua. Al realizar el test de la gota de mercurio se determinó que todas las reacciones son homogéneas puesto que no hubo disminución en la actividad de los catalizadores y no se observó la formación de una amalgama negra en la superficie.

8.6.4. Los compuestos **41a-d**, **45a-d**, **48a-d** y **50a-d** se evaluaron como agentes con potencial actividad antifúngica frente a diferentes levaduras y hongos filamentosos. Mediante los resultados obtenidos se encontró que la mejor actividad inhibitoria en comparación con todos los compuestos evaluados la presentó el ligando **45c** y su complejo **50c** lo que demuestra que la sustitución en la posición *meta* del grupo nitro e introducir el grupo funcional imino a la estructura, tiene un mayor efecto en la actividad de los complejos y que enlazarlos a paladio aumenta la actividad, lo cual abre las puertas a nuevas aplicaciones de estos ligandos con otros complejos metálicos.

8.6.5. Los compuestos **41a-d** y **48a-d** se evaluaron como agentes con potencial anticancerígeno mediante pruebas de citotoxicidad frente a tres líneas celulares cancerígenas y una no cancerígena. Se obtuvo en general que la citotoxicidad de los ligandos, **41a-d**, aumentó al coordinarse a paladio. Frente a las tres líneas cancerígenas evaluadas se encontró que los compuestos son más citotóxicos hacia las células THP-1 y en la mayoría de los casos más selectivos hacia esta que hacia

células no cancerígenas (HFF), lo cual indica que este tipo de compuestos pueden ser potenciales agentes anticancerígenos contra leucemia.

8.7 Referencias

- 1 Molnár, A. "Efficient, selective, and recyclable palladium catalysts in carbon-carbon coupling reactions". *Chem. Rev.*, 111 (2011) 2251–2320.
- 2 Johansson S.C.C.; Kitching, M.O.; Colacot, T.J.; Snieckus, V. "Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51 (2012) 5062–5085.
- 3 Asthana, M.; Neha, S.; Radhey. S. "Densely functionalized 1,2-dihydrobenzo[b][1,6]naphthyridines: one-pot synthesis via sequential Ugi and Heck reactions". *Tetrahedron*, 70 (2014) 7996-8003.
- 4 Khazaei, A.; Rahmati, S.; Hekmatian, Z.; Saeednia, S. "A green approach for the synthesis of palladium nanoparticles supported on pectin: Application as a catalyst for solvent-free Mizoroki–Heck reaction". *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 372 (2013) 160–166.
- 5 Chen, S.J.; Wang, Y.Y.; Yao, W.M.; Zhao, X.L.; VO-Thanh, G.; Liu, Y. "An ionic phosphine-ligated rhodium(III) complex as the efficient and recyclable catalyst for biphasic hydroformylation of 1-octene". *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 378 (2013) 293–298.
- 6 Kawamura, K.; Haneda, S.; Gan, Z.; Eda, K.; Hayashi, M. "2-Phenylimidazole–PdCl₂ and 2-Phenylimidazoline–PdCl₂ Complexes: single-crystal and powder X-ray diffractometry, ¹H NMR spectra, and comparison of catalytic activities in coupling reactions". *Organometallics*, 27 (2008) 3748-3752.
- 7 Jarrahpour, A.; Ebrahimi, E.; Sinou, V.; Latour, C.; Brunel, J. M. "Diastereoselective synthesis of potent antimalarial cis-β-lactam agents through a [2 + 2] cycloaddition of chiral imines with a chiral ketene". *Eur. J. Med. Chem.*, 87 (2014) 364-371.
- 8 Li, S-Y.; Wang, X-B.; Kong, L-Y. "Design, synthesis and biological evaluation of imine resveratrol derivatives as multi-targeted agents against Alzheimer's disease". *Eur. J. Med. Chem.*, 7 (2014) 36-45.
- 9 Yuan, L.; Xu, Y.; Hu, X.; Yang, G.; Wu, Y. "A water-soluble palladium-salen catalyst modified by pyridinium salt showing higher reactivity and recoverability for Heck coupling reaction". *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 396 (2015) 55-60.
- 10 Schiff, H. "A new series of organic bases". *Ann. Chem.*, 131 (1864) 118-119.
- 11 Holm, R. H.; Everett G. W.; Chakravorty, A. "Metal complexes of Schiff bases and β-ketoamines". *Progr. Inorg. Chem.*, 7 (1966) 83-214.
- 12 Ye, B.; Wang, L.; Hu, X.; Redshaw, C.; Sun, W.-H. "2-(1-Aryliminoethyl)cycloheptapyridylpalladium complexes: synthesis, characterization and the use in the Heck-reaction". *Inorg. Chim. Acta*, 407 (2013) 281-288.
- 13 Buchmeiser, M.R.; Schareina, T.; Kempe, R.; Wurst, K. "Bis(pyrimidine)-based palladium catalysts: synthesis, X-ray structure and applications in Heck–, Suzuki–,

-
- Sonogashira–Hagihara couplings and amination reactions”. *J. Organomet. Chem.*, 634 (2001) 39-46.
- 14 Xiao, J.C.; Twamley, B.; Shreeve, J.M. “An ionic liquid-coordinated palladium complex: a highly efficient and recyclable catalyst for the Heck reaction”. *Org. Lett.*, 6 (2004) 3845-3847.
- 15 Guerrero, M.; Pons, J.; Ros, J. “Effect of *N*1-substituted pyrazolic hybrid ligands on palladium catalysts for the Heck reaction”. *J. Organomet. Chem.*, 695 (2010) 1957-1960.
- 16 Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. “Phosphine-free palladium catalyzed Mizoroki–Heck reaction using hydrazone as a ligand”. *J. Org. Chem.*, 71 (2006) 6834-6839.
- 17 Elantabli, F.M.; *et al.* “Thiophene based imino-pyridyl palladium(II) complexes: Synthesis, molecular structures and Heck coupling reactions”. *J. Organomet. Chem.*, 843 (2017) 40-47.
- 18 Zuo, R.; Garrison, A.T.; Basak, A.; Zhang, P.; Huigens III, R.W.; Ding, Y. “In vitro antifungal and antibiofilm activities of halogenated quinoline analogues against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*”. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 48 (2016) 208–211.
- 19 Anjo, S.I.; Figueiredo, F.; Fernandes, R.; Manadas, B.; Oliveira, M. “A proteomic and ultrastructural characterization of *Aspergillus fumigatus*’ conidia adaptation at different culture ages”. *J. Proteomics*, 161 (2017) 47-56.
- 20 Gozubuyuk, G.S.; Aktas, E.; Yigit, N. “An ancient plant *Lawsonia inermis* (henna): determination of in vitro antifungal activity against dermatophytes species”. *J. Mycol. Med.*, 24 (2014) 313-318.
- 21 a) Rudbari, H.A.; Irvani, M.R.; Muzam, V.; Askani, B.; Khorshidifard, M.; Habibi, N.; Bruno, G. “Synthesis, characterization, X-ray crystal structures and antibacterial activities of Schiff base ligands derived from allylamine and their vanadium(IV), cobalt(III), nickel(II), copper(II), zinc(II) and palladium(II) complexes”. *J. Mol. Struct.*, 1125 (2016) 113-120.
- b) Elhusseiny, A.F.; Aazam, E.S.; Al-Amri, H.M. “Synthesis of new microbial pesticide metal complexes derived from coumarin-imine ligand”. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 128 (2014) 852-863.
- 22 Islas, R.E.; Cardenas, J.; Gavino, R.; Garcia-Rios, E.; Lomas-Romero, L.; Morales-Serna, J. “Phosphinito palladium(II) complexes as catalysts for the synthesis of 1,3-enynes, aromatic alkynes and ynones”. *RSC Advances*, 7 (2017) 9780-9789.
- 23 a) Dhokale, N.T.; Karale, B.K.; Nagawade, A.V. “Synthesis, characterization and antibacterial studies on Mn(II) and Fe(II) complexes of N, O donor salicyloylpyrazoleoxime Schiff bases”. *Orient. J. Chem.*, 33 (2017) 165-172.
- b) Yang, Z-W.; Wang, J.-F.; Peng, L.-J.; You, X.-L.; Cui, H.-L. “Thermal 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine imines with alkynes affording N,N-bicyclic pyrazolidinones under microwave irradiation”. *Tetrahedron Lett.*, 57 (2016) 5219-5222.
- c) Brider, J.; Rowe, T.; Gibler, D.J.; Gottsponer, A.; Delancey, E.; Branscum, M.D.; Ontko, A.; Gilmore, D.; Alam, M.A. “Synthesis and antimicrobial studies of

azomethine and N-arylamine derivatives of 4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzoic acid as potent anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agents *Med. Chem. Res.*, 25 (2016) 2691-2697.

24 Grabowski, H.; Brain, C.; Taub, A.; Guha, R. "Pharmaceutical Patent Challenges: Company Strategies and Litigation Outcomes". *Am. J. Health Econ.*, 3 (2017) 33-59.

25 a) Hernández-Ortega, S.; Cuenú-Cabezas, F.; Abonia-González, R.; Cabrera-Ortiz, A. "3-*tert*-Butyl-1-(3-nitro-phenyl)-1H-pyrazol-5-amine". *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online*, E68 (2012) o3171.

b) Low, J.N.; Cobo, J.; Abonia, R.; Quiroga, J.; Glidewell, C. "5-Amino-3-*tert*-butyl-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazole forms hydrogen-bonded sheets of alternating R {² 2} (20) and R {⁶ 6} (32) rings". *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.*, 60 (2004) o194–o195.

26 Clinical and Laboratory Standards Institute. (2008). *M27-A3 Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard* (2th Ed). Wayne: US, CLSI.

27 Clinical and Laboratory Standards Institute. (2008). *M38-A2 Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard* (2th Ed). Wayne: US, CLSI.

28 Cuenu, F.; Abonia, R.; Bolaños, A.; Cabrera, A. "Synthesis, structural elucidation and catalytic activity toward a model Mizoroki–Heck C–C coupling reaction of the pyrazolic Tröger's base Pd₄Cl₈(PzTB)₂ complex". *J. Organomet. Chem.*, 696 (2011) 1834-1839.

29 Solcá, N.; Dopfer, O. "Interaction between aromatic amine cations and quadrupolar ligands: Infrared spectra of aniline⁺–(N₂)_n (n = 1–5) complexes". *J. Phys. Chem. A*, 106 (2002) 7261-7270.

30 Bhagyasree, J.B.; Varghese, H.T.; Panicker, C.Y.; Samuel, J.; Van Alsenoy, C.; Bolelli, K.; Yildiz, I.; Aki, E. "Vibrational spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, ¹H NMR and UV) investigations and computational study of 5-nitro-2-(4-nitrobenzyl) benzoxazole". *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 102 (2013) 99-113.

31 a) Ozdemir, M.; Sonmez, M.; Sen, F.; Dincer, M.; Ozdemir, N. "A novel one-pot synthesis of heterocyclic compound (4-benzoyl-5-phenyl-2-(pyridin-2-yl)-3,3a-dihydropyrazolo[1,5-c]pyrimidin-7(6H)-one): Structural (X-ray and DFT) and spectroscopic (FT-IR, NMR, UV-Vis and Mass) characterization studies". *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 137 (2015) 1304-1314.

b) Faundez-Gutierrez, R.; Macleod-Carey, D.; Zarate, X.; Bustos, C.; Molins, E.; Schott, E. "Synthesis, characterization and DFT study of a new family of pyrazole derivatives". *Polyhedron*, 81 (2014) 414-420.

32 Michalski, J.; Kucharska, E.; Szaśiadek, W.; Lorenc, J.; Hanuza, J. "Excited states of selected hydrazo-compounds on the example of 5-nitro-2-(2-phenylhydrazinyl)pyridine and its 3-, 4- or 6-methyl isomers". *J. Mol. Struct.*, 1123 (2016) 80-91.

33 Guo, J.; Ren, T.; Zhang, J.; Li, G.; Li, W.; Yang, L. "Crystal structure characterization as well as theoretical study of spectroscopic properties of novel

- Schiff bases containing pyrazole group". *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 95 (2012) 135-142.
- 34 Tušek-Božić, L.; Juribašić, M.; Traldi, P.; Scarcia, V.; Furlani, A. "Synthesis, characterization and antitumor activity of palladium(II) complexes of monoethyl 8-quinolylmethylphosphonate". *Polyhedron*, 27 (2008) 1317-1328.
- 35 a) Zanvettor, N.T.; Nakahata, D.H.; de Paiva, R.E.F.; Ribeiro, M.A.; Cuin, A.; Corbi, P.P.; Formiga, A.L.B. "Copper(II), palladium(II) and platinum(II) complexes with 2,2-thiophen-yl-imidazole: Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray crystallographic studies and interactions with calf-thymus DNA". *Inorg. Chim. Acta*, 443 (2016) 304-315.
- b) Khadir, N.; Tavakoli, G.; Assoud, A.; Bagherzadeh, M.; Boghaei, D.M. "Synthesis and crystal structures of a series of (μ -thiophenolato)(μ -pyrazolato-N,N') double bridged dipalladium(II) complexes and their application in Mizoroki–Heck reaction as highly efficient catalysts". *Inorg. Chim. Acta*, 440 (2016) 107-117.
- 36 Smith, B. (1999). *Infrared Spectral Interpretation. A Systematic Approach*. Washington DC: US, CRC.
- 37 a) Krishnakumar, V.; Balachandran, V. "DFT studies, vibrational spectra and conformational stability of 4-hydroxy-3-methylacetophenone and 4-hydroxy-3-methoxyacetophenone". *Spectrochim. Acta A.*, 61 (2005) 2510–2525.
- b) Sundaraganesan, N.; Anand, B.; Meganathan, C.; Joshua, B-D. "FT-IR, FT-Raman spectra and *ab initio* HF, DFT vibrational analysis of 2,3-difluoro phenol". *Spectrochim. Acta A.*, 68 (2007) 561–566.
- 38 Silverstein, M.; Clayton Basseler, G.; Morill, C. (1981). *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. NY: US, Wiley.
- 39 Andersson, M.P.; Uvdal, P. "New scale factors for harmonic vibrational frequencies using the B3LYP density functional method with the triple- ζ basis set 6-311+G(d,p)". *J. Phys. Chem. A*, 109 (2005) 2937–2941.
- 40 Kobayashi, K.; Masu, H.; Shuto, A.; Yamaguchi, K. "Control of face-to-face π - π stacked packing arrangement of anthracene rings via chalcogen–chalcogen interaction: 9,10-bis(methylchalcogeno)anthracenes". *Chem. Mater.*, 17 (2005) 6666-6673.
- 41 Szady-Chelmieniecka, A.; Kdodziej, B.; Morawiak, M.; Kamiński, B.; Schilf, W. "Spectroscopic studies of the intramolecular hydrogen bonding in o-hydroxy Schiff bases, derived from diaminomaleonitrile, and their deprotonation reaction products". *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 189 (2018) 330-341.
- 42 Govindasamy, P.; Gunasekaran, S.; Ramkumaar, G.R. "Natural bond orbital analysis, electronic structure and vibrational spectral analysis of N-(4-hydroxyl phenyl) acetamide: A density functional theory". *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 130 (2014) 621-633.
- 43 a) Faghih, Z.; Neshat, A.; Wojtczak, A.; Faghih, Z.; Mohammadi, Z.; Varestan, S. "Palladium (II) complexes based on Schiff base ligands derived from ortho-vanillin; synthesis, characterization and cytotoxic studies". *Inorg. Chim. Acta*, 471 (2018) 404-412.

- b) Saijad, M.A.; Christensen, K.E.; Rees, N.H.; Schwerdtfeger, P.; Harrison, J.A.; Nielson, A.J. "Chasing the agostic interaction in ligand assisted cyclometallation reactions of palladium(II)". *Dalton Trans.*, 46 (2017) 16126-16138.
- 44 Kaya Y.; Içsel C.; Yılmaz V.T.; Buyukgungor O. "A palladium(II) complex containing both carbonyl and imine oxime ligands: Crystal structure, experimental and theoretical UV-vis, IR and NMR studies". *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 108 (2013) 133-140.
- 45 Tamayo López L.V. (2011) "Síntesis, caracterización de complejos de Pd(II) con ligantes tiosemicarbazonas, sus compuestos de inclusión en β - ciclodextrina con posible actividad biológica". Tesis de Maestría en Química. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Bogotá D.C, Colombia.
- 46 a) Massai, L.; Pratesi, A.; Bogojeski, J.; Banchini, M.; Pillozzi, S.; Massori, L.; Bugarcic, Z.D. "Antiproliferative properties and biomolecular interactions of three Pd(II) and Pt(II) complexes". *J. Inorg. Biochem.*, 166 (2016) 1-6.
- b) Wang, R.; Zhao, M.; Chen, C. "Influence of ligand second coordination sphere effects on the olefin (co)polymerization properties of α -diimine Pd(II) catalysts". *Polym. Chem.*, 7 (2016) 3933-3938.
- 47 Man, N.Y.T.; Knight, D.R.; Stewart, S.G.; McKinley, A.J.; Riley, T.V.; Hammer, K.A. "Spectrum of antibacterial activity and mode of action of a novel tris-stilbene bacteriostatic compound". *Sci. Rep.*, 8 (2018) 1-9.
- 48 Oestreich, M. (2009). *The Mizoroki-Heck reaction*. West Sussex, UK: Wiley, 5-60.
- 49 Gholivand, K.; Salami, R.; Farhadfar, K.; Butcher, R.J. "Synthesis and structural characterization of Pd(II) and Cu(I) complexes containing dithiophosphorus ligand and their catalytic activities for Heck reaction". *Polyhedron*, 119 (2016) 267-276.
- 50 Fall, Y.; Doucet, H.; Santelli, M. "Selective Heck reaction of aryl bromides with cyclopent-2-en-1-one or cyclohex-2-en-1-one". *Tetrahedron*, 65 (2009) 489-495.
- 51 Taira T.; Yanagimoto T.; Sakai K.; Sakai H.; Endo, A.; Imura, T. "Synthesis of surface-active N-heterocyclic carbene ligand and its Pd-catalyzed aqueous Mizoroki-Heck reaction". *Tetrahedron*, 72 (2016) 4117-4122.
- 52 Buchmeiser M.R.; Wurst K. "Access to well-defined heterogeneous catalytic systems via ring-opening metathesis polymerization (ROMP): Applications in palladium(II)-mediated coupling reactions". *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 11101-11107.
- 53 Widegren J.A.; Finke R.G. "A review of the problem of distinguishing true homogeneous catalysis from soluble or other metal-particle heterogeneous catalysis under reducing conditions". *J. Mol. Catal. A*, 198 (2003) 317-341.
- 54 Abrao, P.H.O.; et al. "Synthesis and Biological Evaluation of New Eugenol Mannich Bases as Promising Antifungal Agents". *Chem. Biol. Drug. Des.*, 86 (2015) 459-465.
- 55 Alwan, W.S.; Kaspoormath, R.; Palkar, M.B.; Patel, H.M.; Rane, R.A.; Shaikh, M.S.; Kajee, A.; Mlisana, K.P. "Novel imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles as promising antifungal agents against clinical isolate of *Cryptococcus neoformans*". *Eur. J. Med. Chem.*, 95 (2015) 154-525.

-
- 56 Lyman, C.; Walsh, T. "Systemically administered antifungal agents. A review of their clinical pharmacology and therapeutic applications". *Drugs*, 44 (1992) 9-35.
- 57 Hiemenz, J.W.; Walsh, J. "Lipid formulations of amphotericin B: Recent progress and future directions". *Clin. Infect. Dis.*, 22 (1996) 133-44.

CAPÍTULO 9 . PERSPECTIVAS

A partir de los estudios y discusiones de esta Tesis Doctoral, las perspectivas de trabajos futuros se orientan en tres direcciones.

Primera seguir estudiando el efecto del cambio en el tipo de sustituyente sobre el anillo unido a la imina, aquí se planteó el uso del anillo fenol, con el grupo hidroxilo en las posiciones 2 y 4 y también el uso del anillo de piridina, pero dado que los grupos nitro mostraron afectar la actividad catalítica de los complejos de paladio obtenidos, a futuro se buscará que también hayan sustituyentes nitro en el anillo de la imina, en las tres posiciones *orto*, *meta* y *para*, esperando que al ser el nitro un grupo electroatrayente, el par electrónico del nitrógeno de la imina esté más disponible para enlazarse con el paladio y así formar un enlace Pd-N lo suficientemente estable para soportar las condiciones catalíticas de la reacción de Mizoroki-Heck.

Segunda, teniendo en cuenta los buenos valores de TON y TOF de los catalizadores de paladio con iminas sintetizados, se planea también utilizarlos en otro tipo de acople C-C, específicamente en la reacción de Sonogashira, puesto que en esta reacción también se usan los haluros de arilo, pero en vez de alquenos, se usan alquinos. Las características electrónicas de los ligandos obtenidos permiten su utilización en este tipo de reacción, pero el aspecto más importante para proponer estos sistemas catalíticos en este tipo de reacción, es la naturaleza estérica del ligando imina enlazado al centro metálico, debido al hecho que al ser voluminoso, este puede facilitar el paso de transmetalación que se ha propuesto en el ciclo catalítico de esta reacción. El estudio de la cinética de los acoples C-C propuestos hace parte importante de las perspectivas de este trabajo, ya que estos estudios proporcionan información que lleva al planteamiento de mecanismos de reacción.

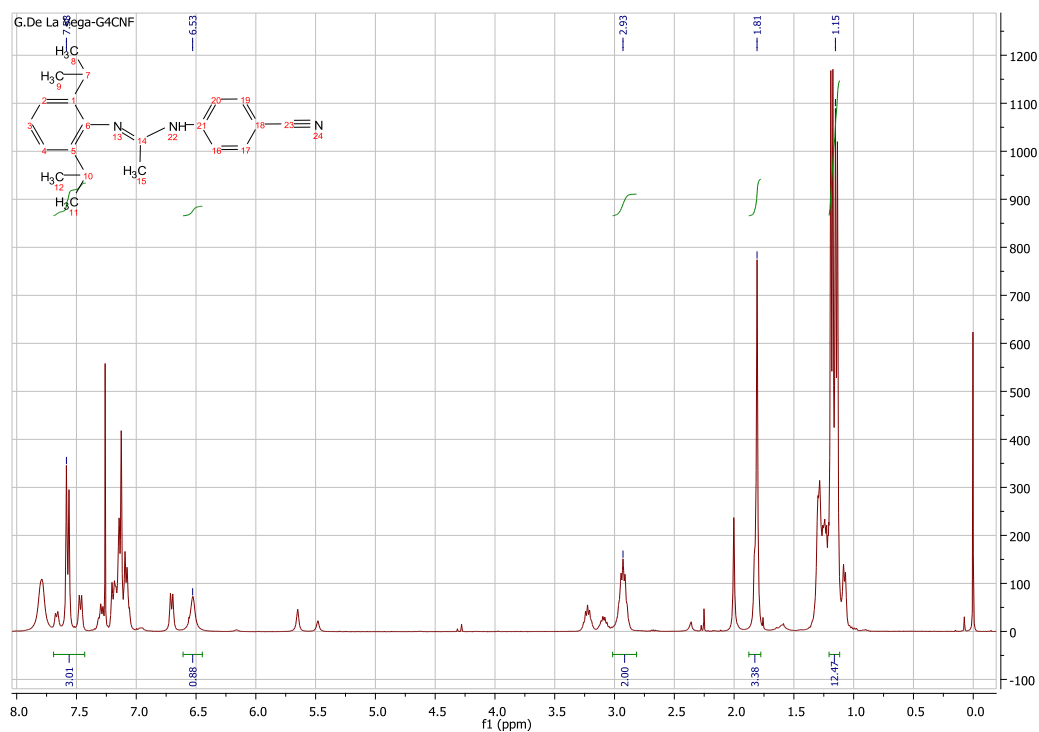
Tercera, respecto a los derivados de azoles, las síntesis que se buscan en el futuro tienden a modificar las propiedades electrónicas del anillo central, para obtener ligandos tipo pincer, los cuales tienen características electrónicas muy interesantes, además de la mayor estabilidad de los complejos obtenidos lo que los lleva a estabilizar metales de transición pequeños, activos y económicos como níquel y cobre, esto con miras, no solo a sistemas catalíticos, sino también ampliar su utilización como agentes antifúngicos y/o bactericidas. En este caso con miras a lograr el objetivo de obtener ligandos tipo pincer, se deben hacer cambios en las condiciones de síntesis, estudiar el efecto de sustituyentes electrodonantes para favorecer la basicidad del anillo central y de esta manera propiciar que se dé la formación del ligando pincer.

Finalmente sería de interés la realización de un estudio de las propiedades electroquímicas de los compuestos obtenidos, como una forma de complementar la información catalítica de los sistemas estudiados, al entender su naturaleza redox mediante medidas de voltametría cíclica, cronoamperometría para obtener

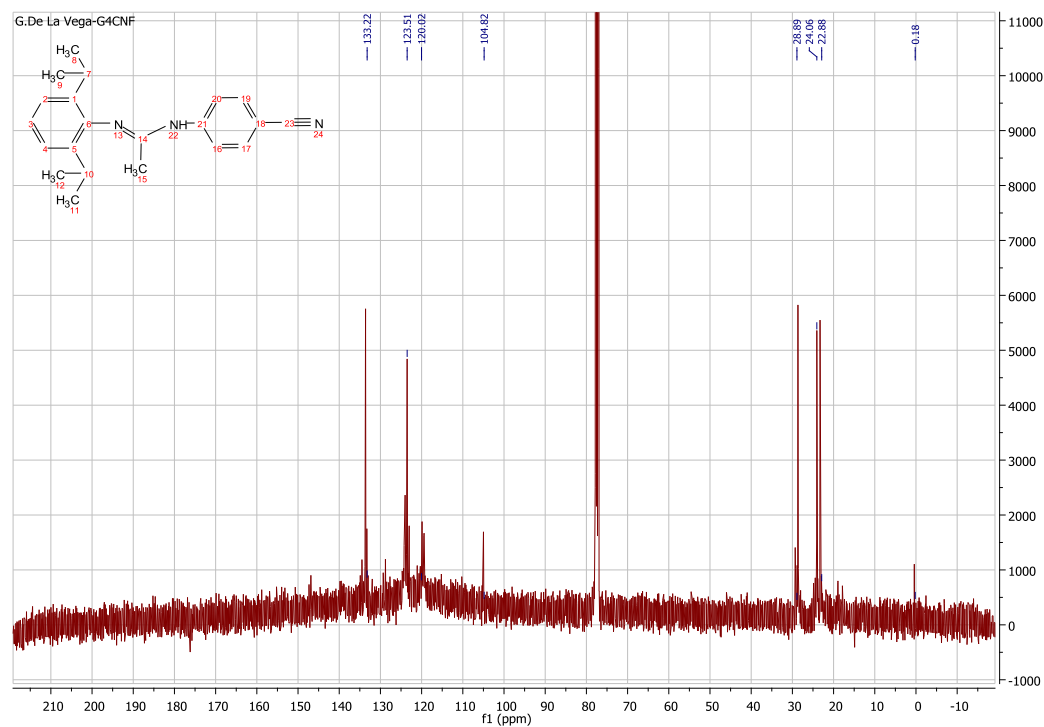
parámetros cinéticos y estudios de impedancia para determinar constantes de formación de los compuestos.

Dado que parte de este trabajo se realizó en la Universidad del Quindío y otros centros educativos, es otra de las perspectivas continuar fortaleciendo comunidad académica e investigativa con instituciones nacionales e internacionales. La mejor forma de hacer esto es plantear un proyecto en el que se parta de la síntesis de nuevos derivados de azoles, con un anillo central azufrado y sustituyentes nitrogenados, de manera tal que se usen las características electrónicas de los compuestos N-heterocíclicos para obtener complejos robustos electrónicamente, que puedan actuar como catalizadores, pero con la presencia del átomo de azufre, que ha demostrado favorecer la actividad biológica. La caracterización de los compuestos debe incluir las técnicas presentadas en este documento de tesis, además, del uso de una técnica de espectrometría de masas, suave como el ESI-MS, que permita la verificación del ion molecular de los complejos obtenidos y obviamente un arduo trabajo en la búsqueda de monocristales. La reacción propuesta para la catálisis es la de Mizoroki-Heck, evaluando los parámetros estudiados en este trabajo de investigación y complementando estos resultados con estudios electroquímicos para proponer un ciclo catalítico y una cinética de la reacción. El proyecto puede finalizar con el estudio biológico de los compuestos caracterizados, el método a seguir depende del microorganismo a ser estudiado.

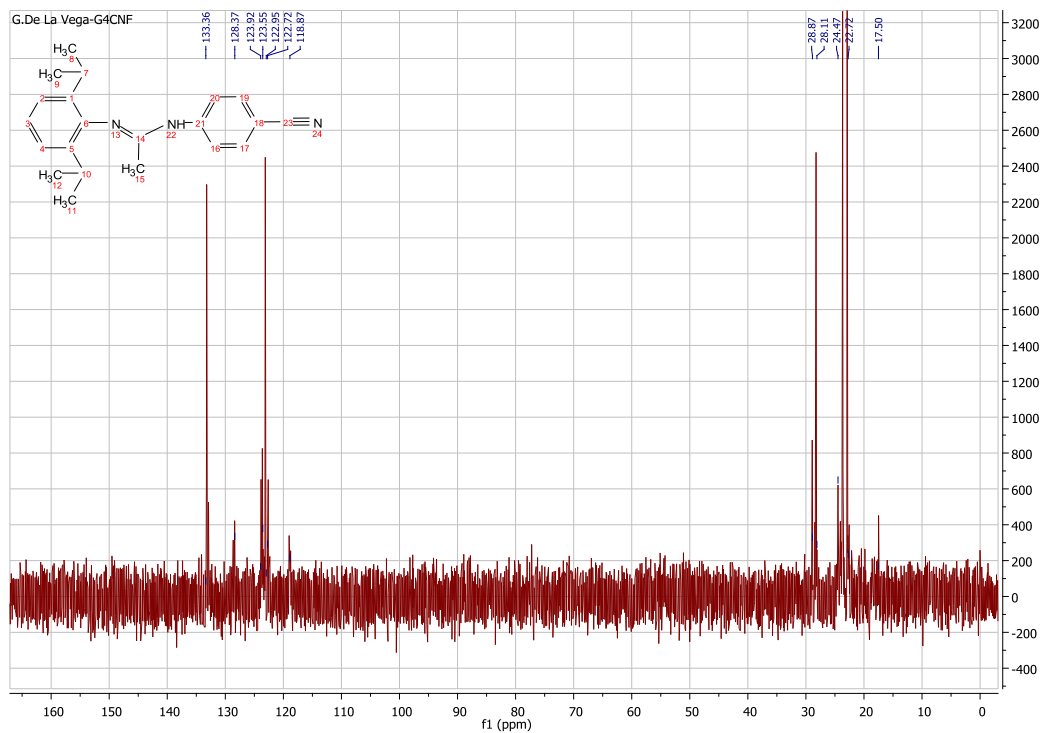
ANEXOS



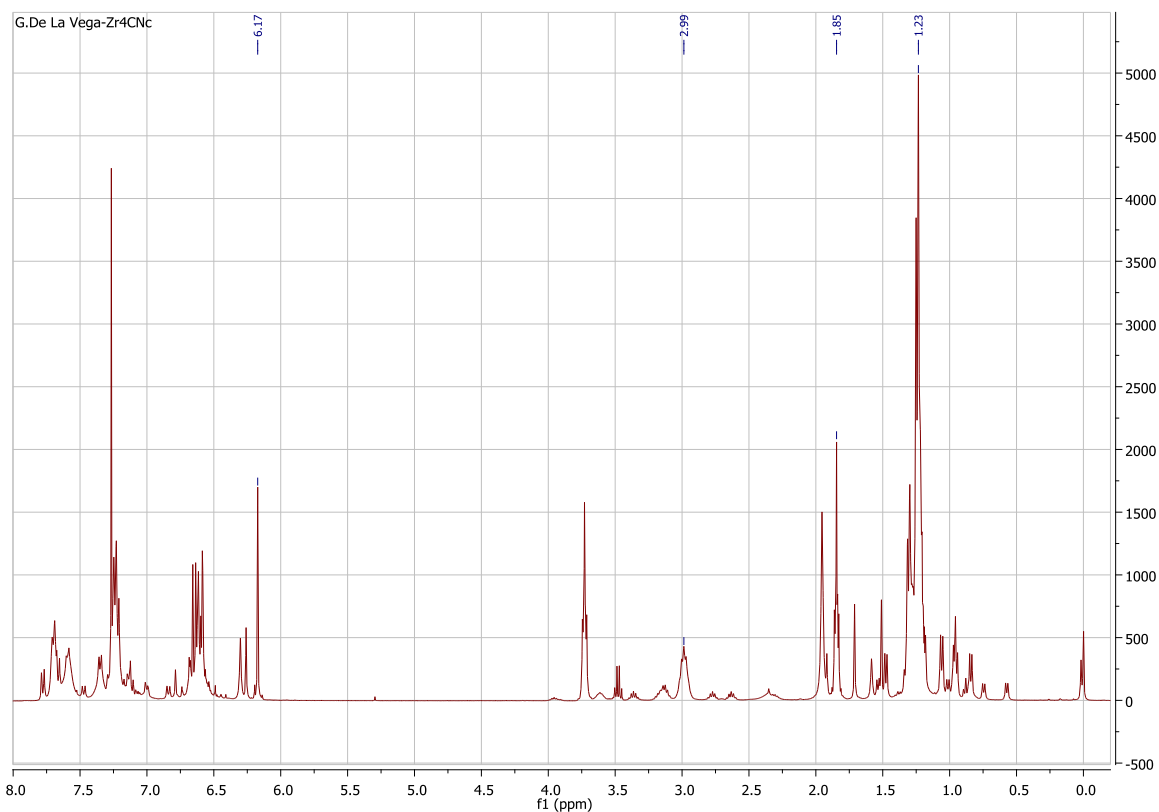
Anexo 1. Espectro RMN ^1H para el ligando **28** en CDCl_3 .



Anexo 2. Espectro RMN ^{13}C para el ligando **28** en CDCl_3 .



Anexo 3. Espectro RMN DEPT 135 para el ligando **28** en CDCl_3 .

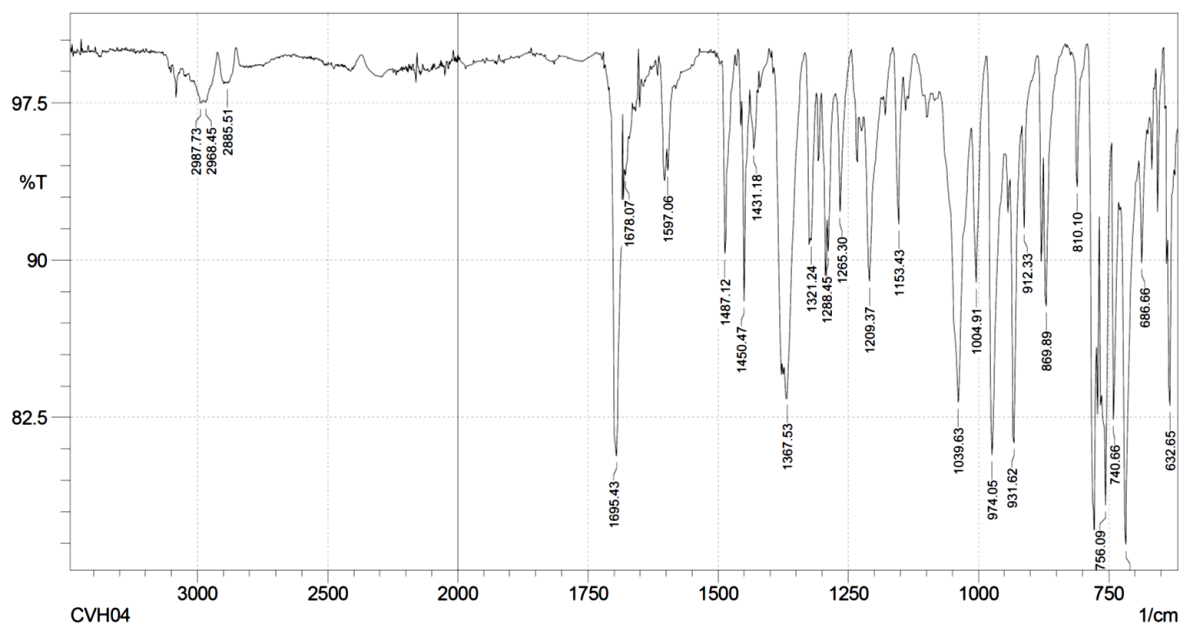


Anexo 4. Espectro RMN ^1H del complejo **29** tomado en CDCl_3 .

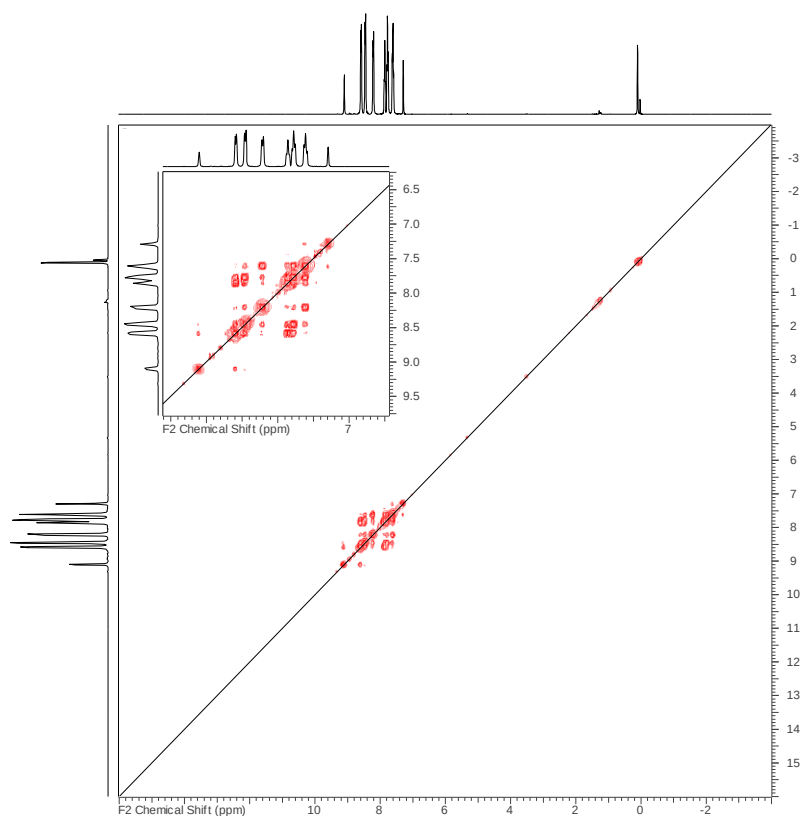
		Velocidad °C/min	Valor °C	Tiempo de espera (min)	Tiempo de ejecución (min)
Horno	Inicio	-	100	1	1
	Rampa 1	10	200	2	13
	Rampa 2	20	280	20	37
	Temperatura posterior a la ejecución: 50 °C				
	Temperatura máxima: 300 °C				
	Temperatura del inyector: 250 °C				
Inyector	Presión: 12.9 psi				
	Flujo total (He): 50 mL/min				
	Modo: Split Relación de Split: 19.9:1 Flujo: 46.2 mL/min				
	Ajustes de gas (He)				
Columna	Modo: Flujo constante		Presión: 12.9 psi		
			Flujo: 2.3 mL/min		
			Velocidad promedio: 41 cm/s		
Detector	Temperatura: 300 °C				
	Flujo de H ₂ : 40 mL/min				
	Flujo de aire: 400 mL/min				
	Flame: ON				

	Electrómetro: ON
	Desviación de encendido: 2 pA

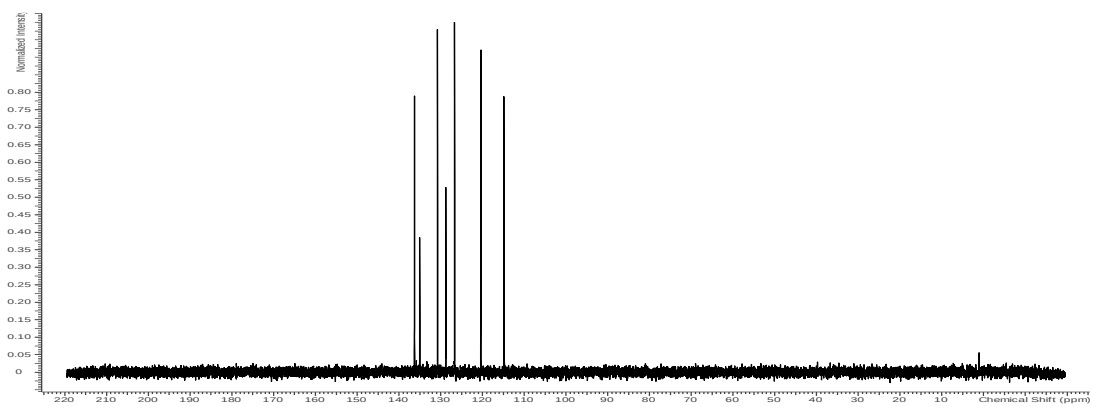
Anexo 5. Condiciones de cromatógrafo para ensayos de catálisis con compuestos de paladio



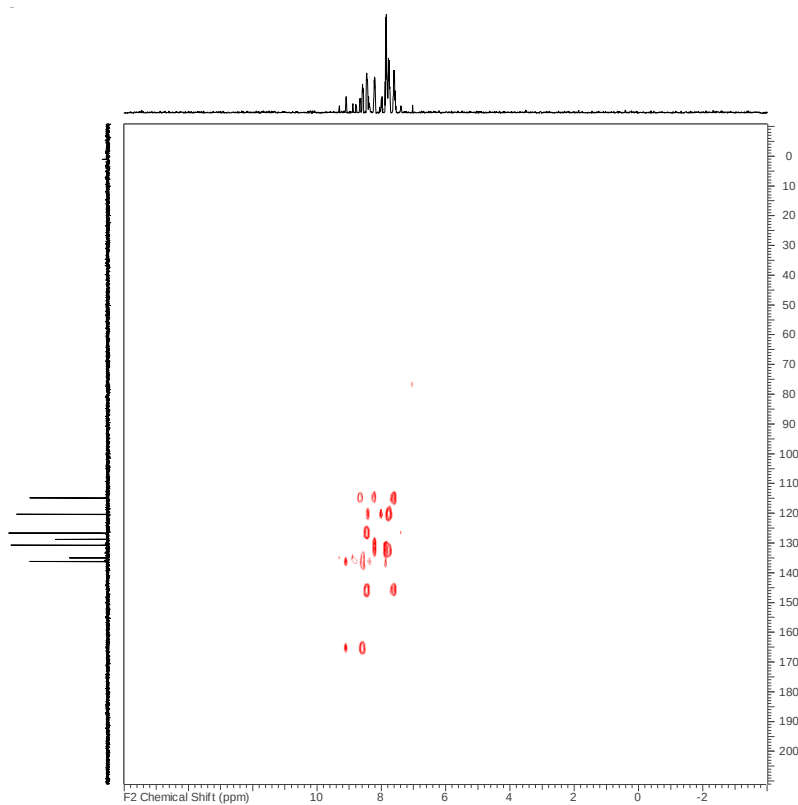
Anexo 6. Espectro infrarrojo para 34.



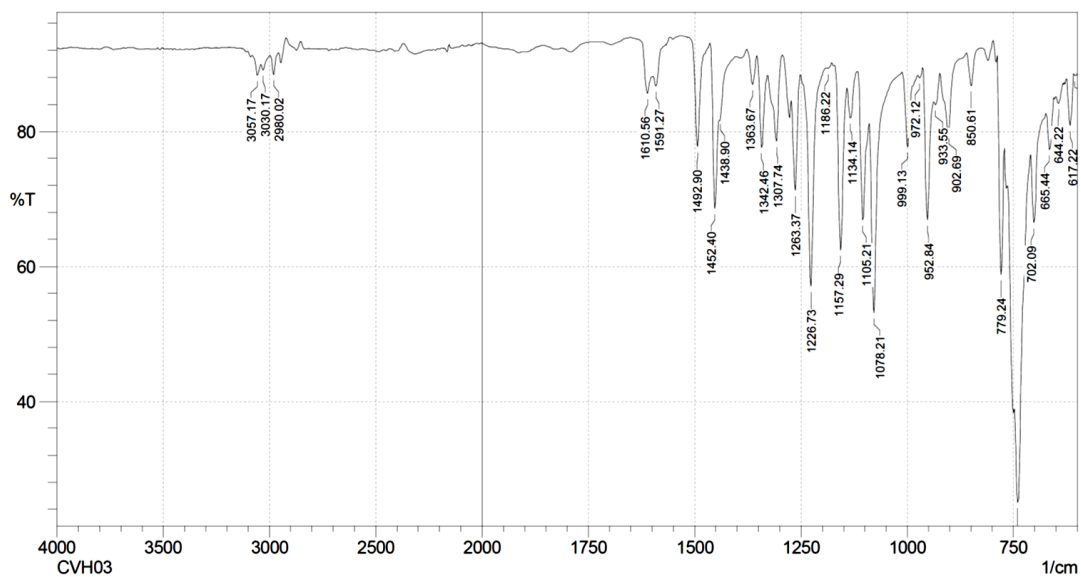
Anexo 7. Espectro ^1H - ^1H COSY de **34.**



Anexo 8. Espectro DEPT para **34.**

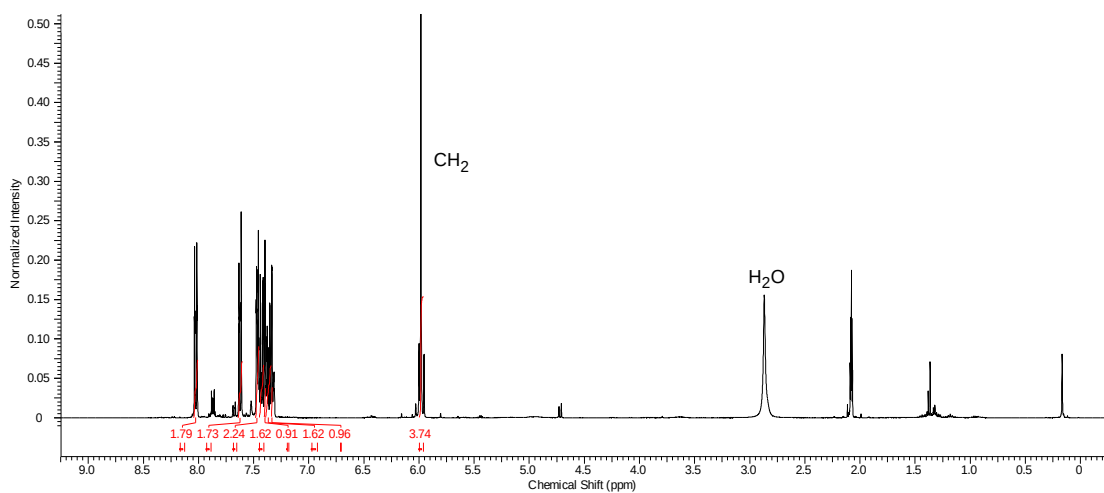


Anexo 9. Espectro HMBC para 34.

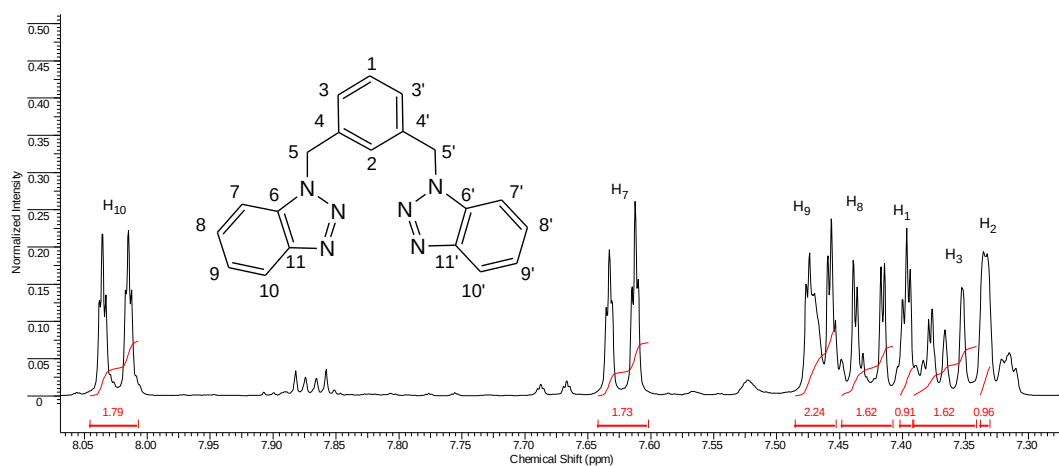


Anexo 10. Espectro infrarrojo para 36.

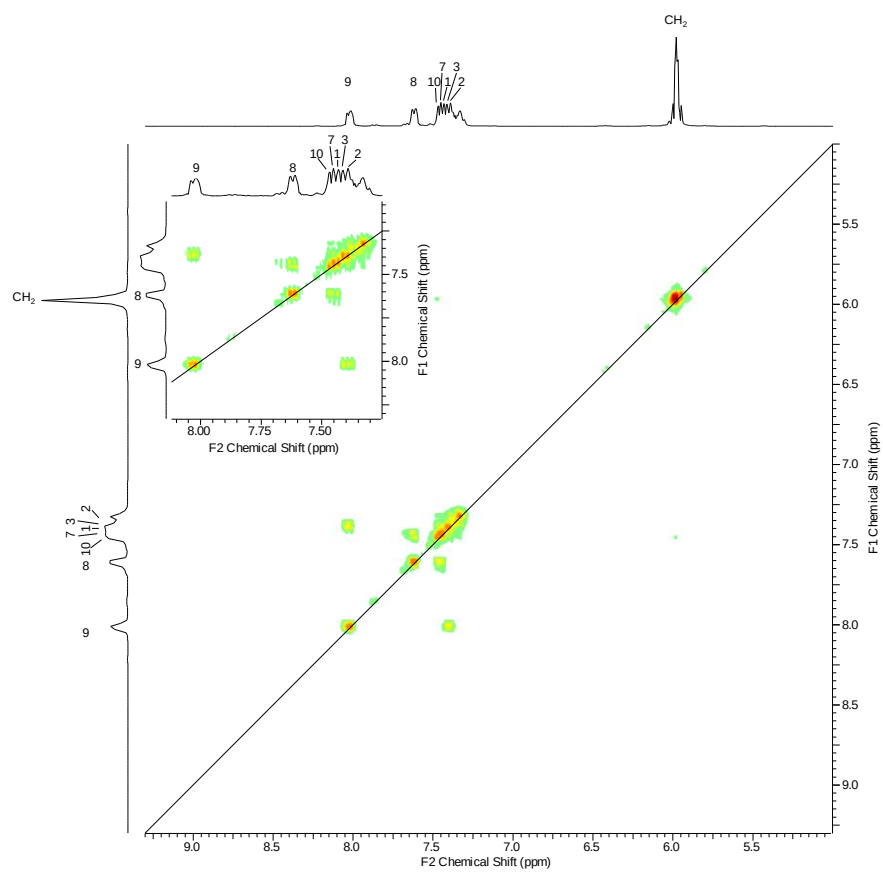
a)



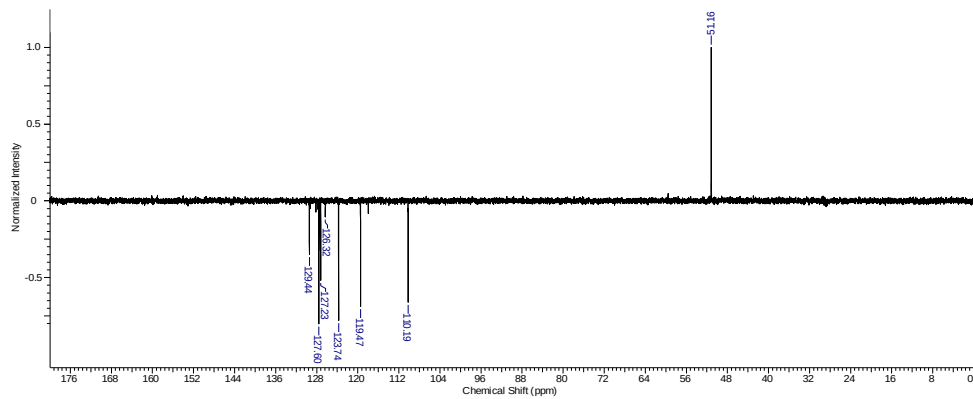
b)



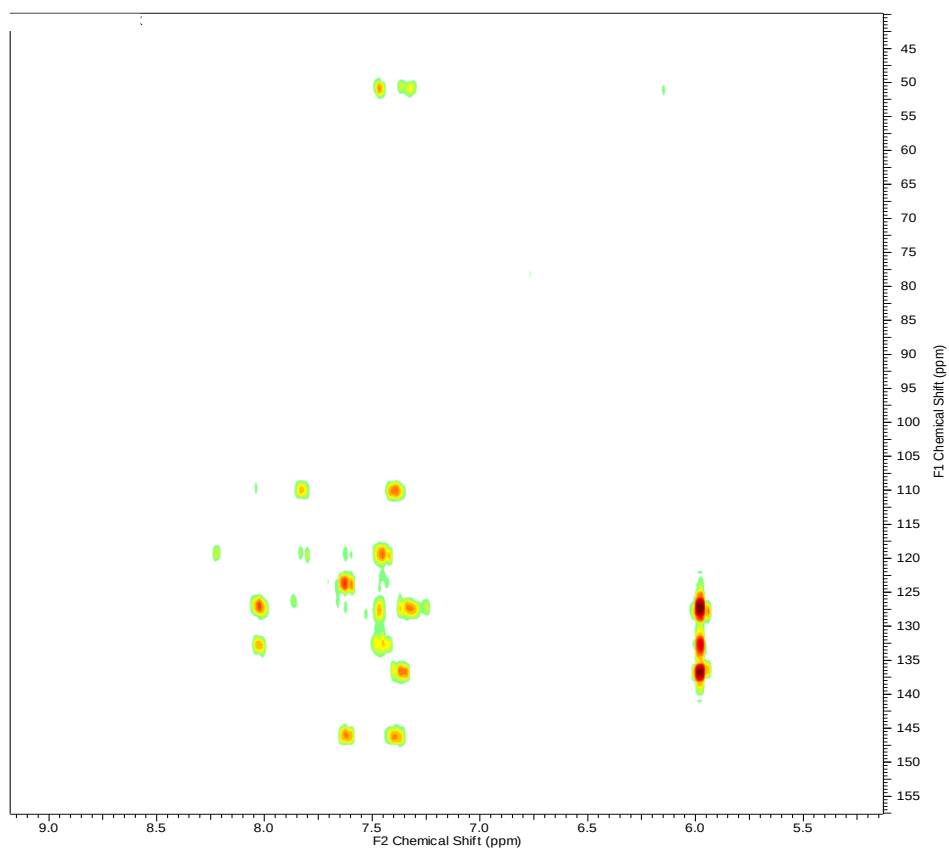
Anexo 11. Espectro RMN ^1H para **36** en acetona- d_6 , a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática.



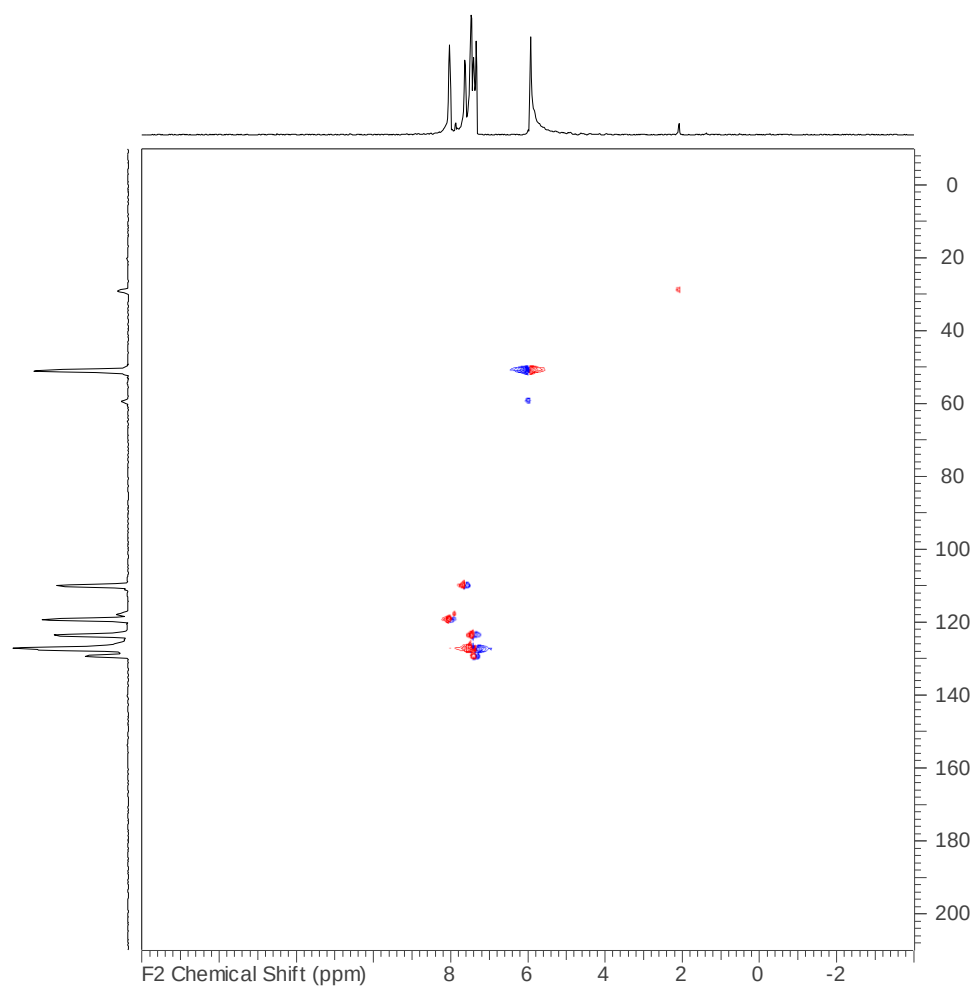
Anexo 12. Espectro ^1H - ^1H COSY de 36.



Anexo 13. Espectro DEPT para 36.

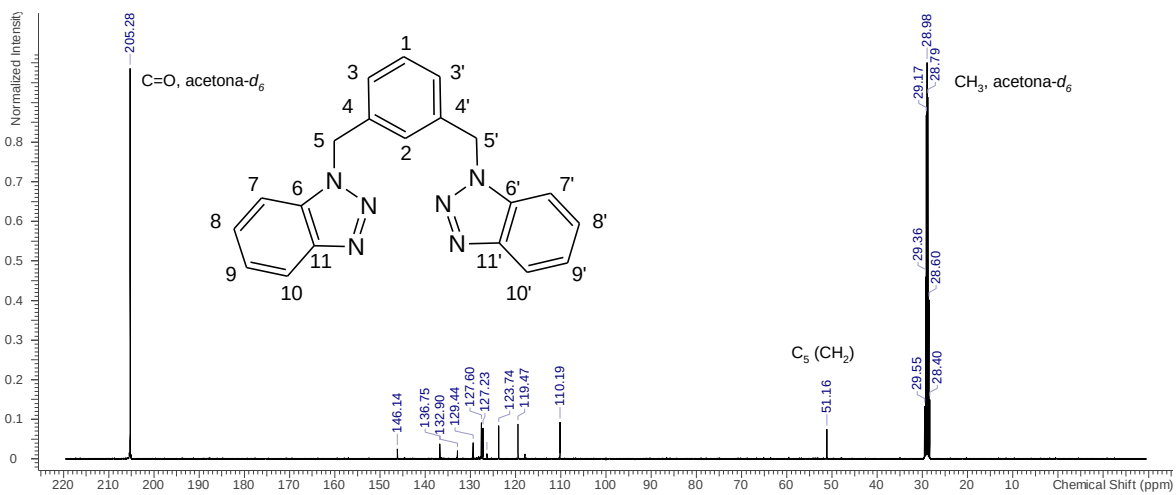


Anexo 14. Espectro HMBC para **36**.

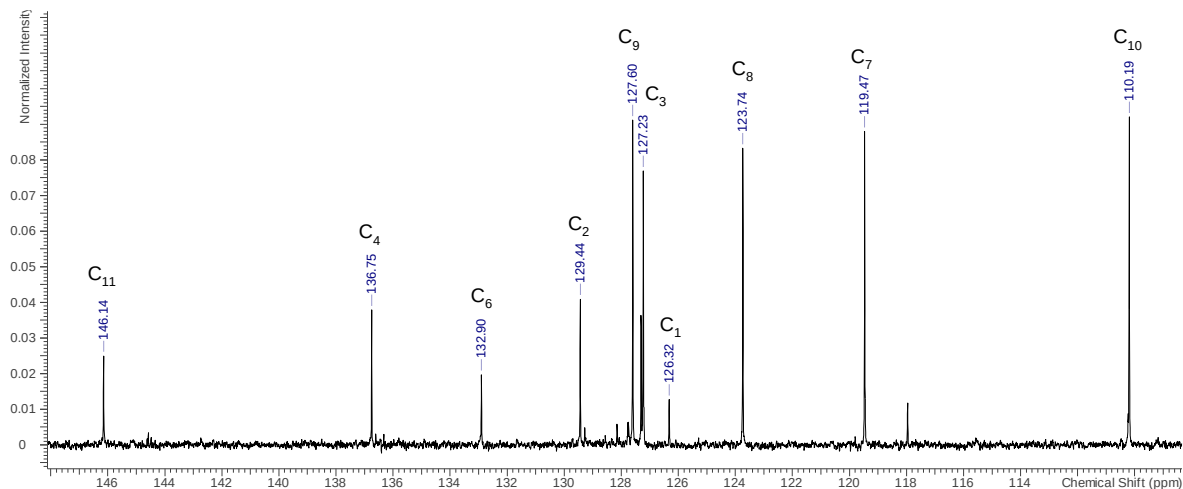


Anexo 15. Espectro HSQC para 36.

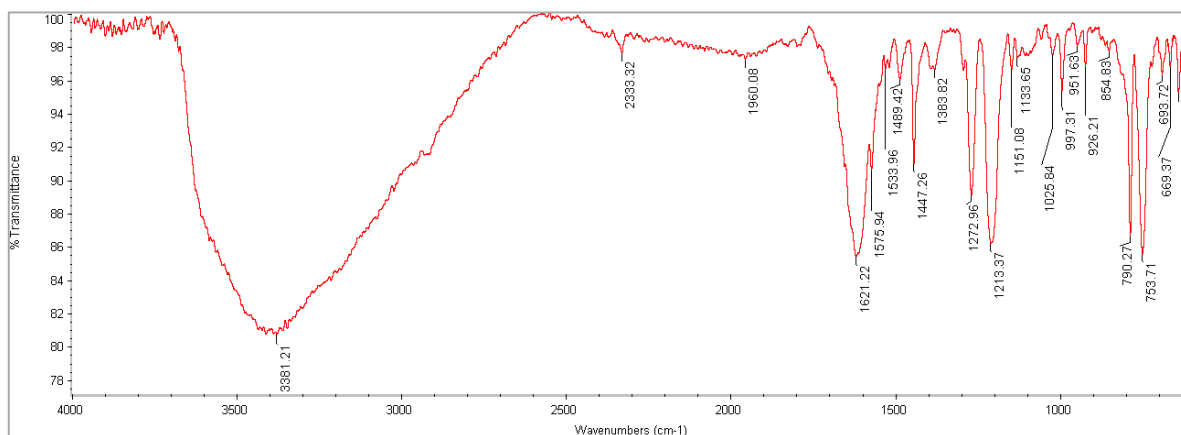
a)



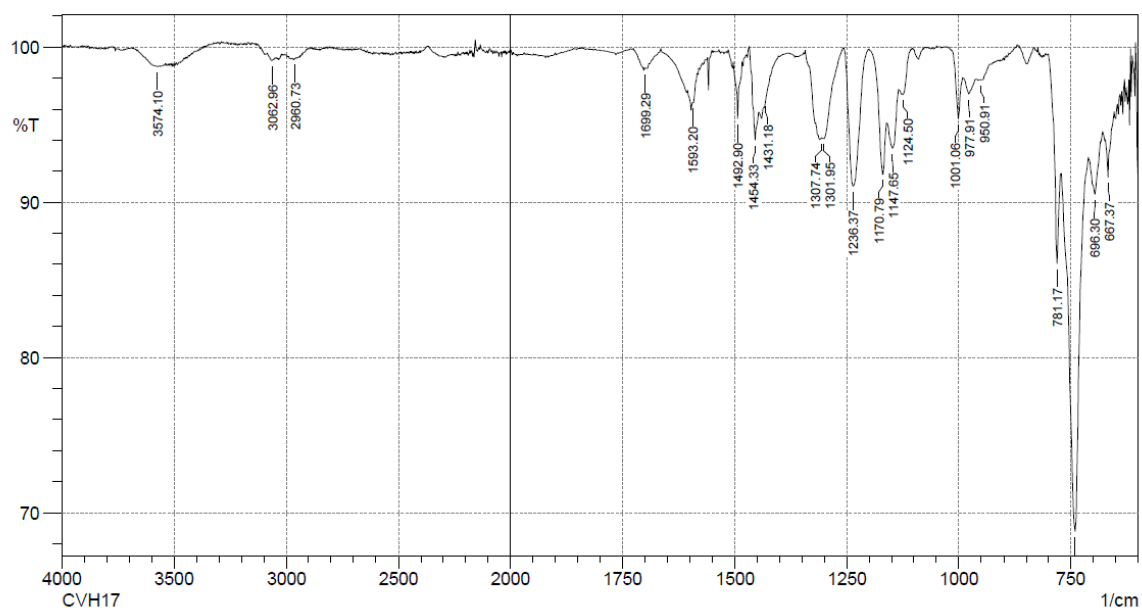
b)



Anexo 16. Espectro RMN ¹³C para **36**, a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática.

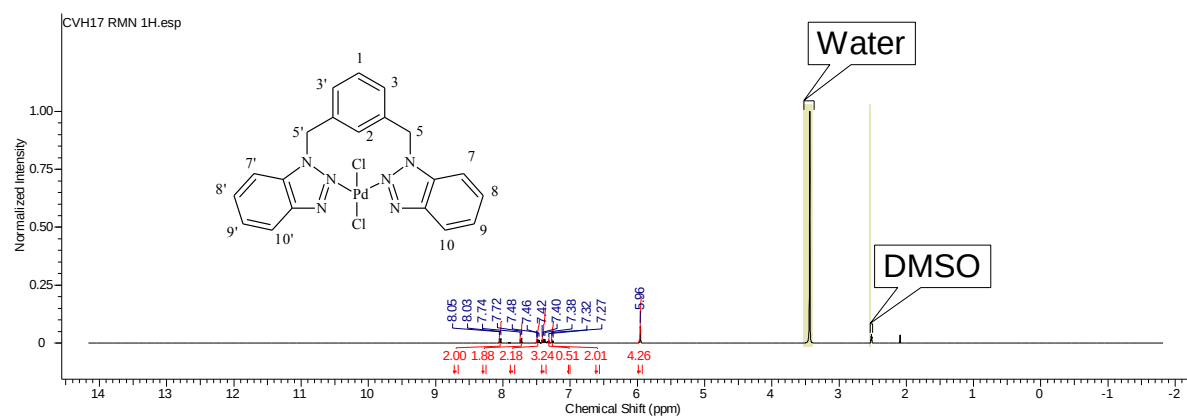


Anexo 17. Espectro FT-IR del complejo **37**.

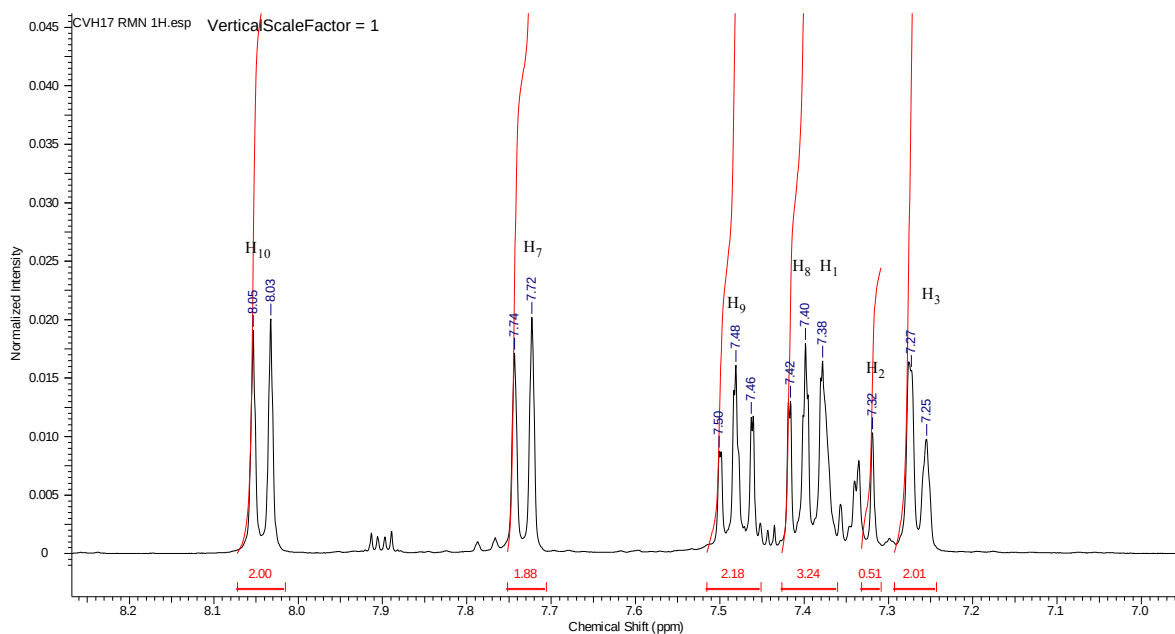


Anexo 18. Espectro FT-IR de 38.

a)

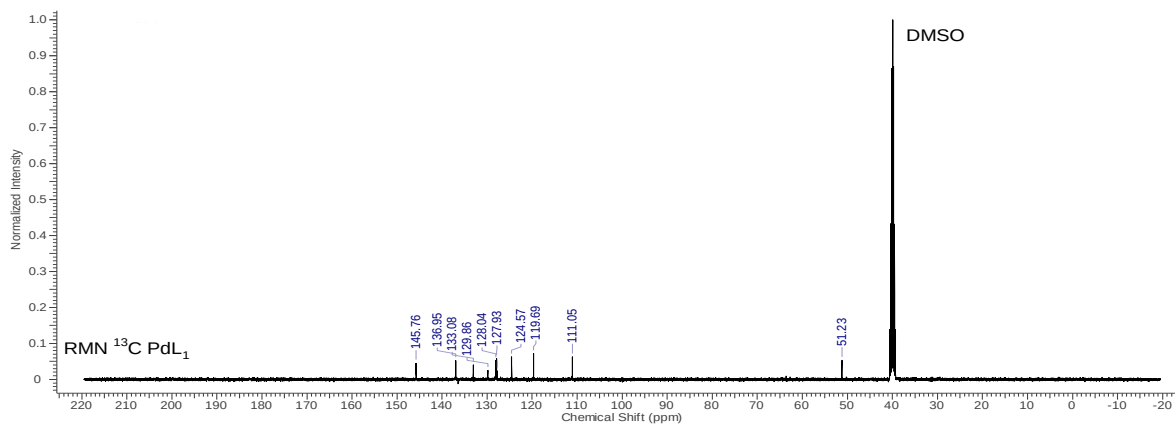


b)

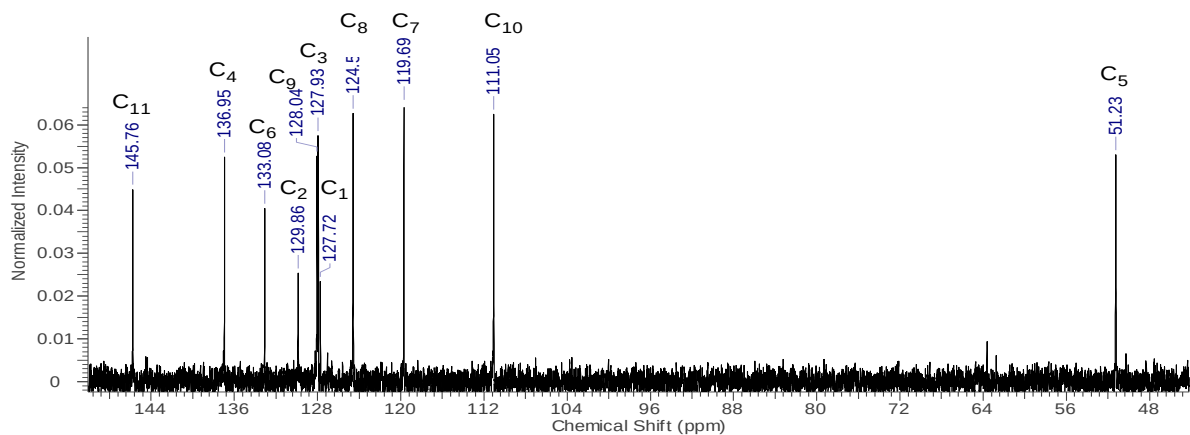


Anexo 19. Espectro RMN ^1H para **38**, a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática.

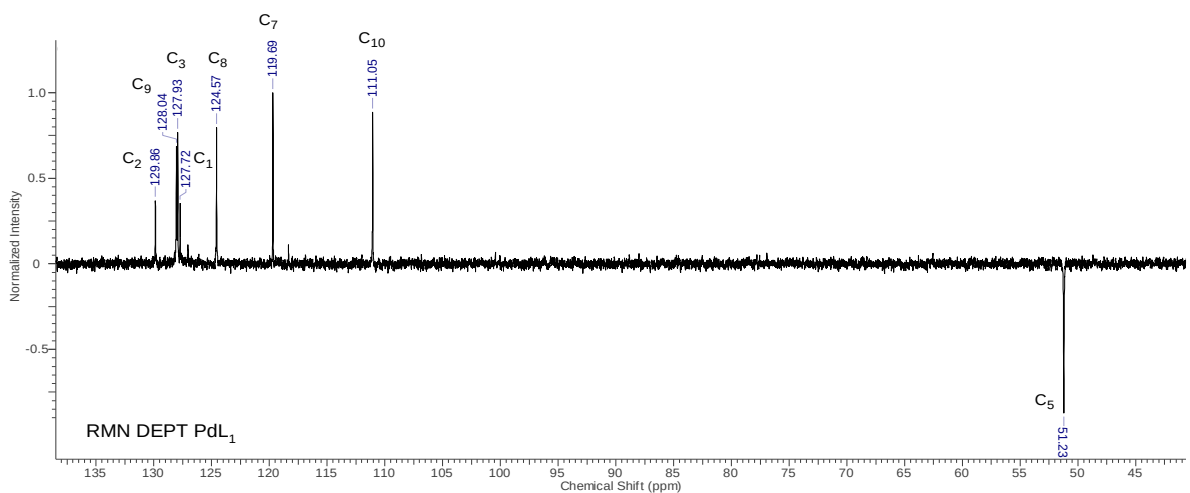
a)



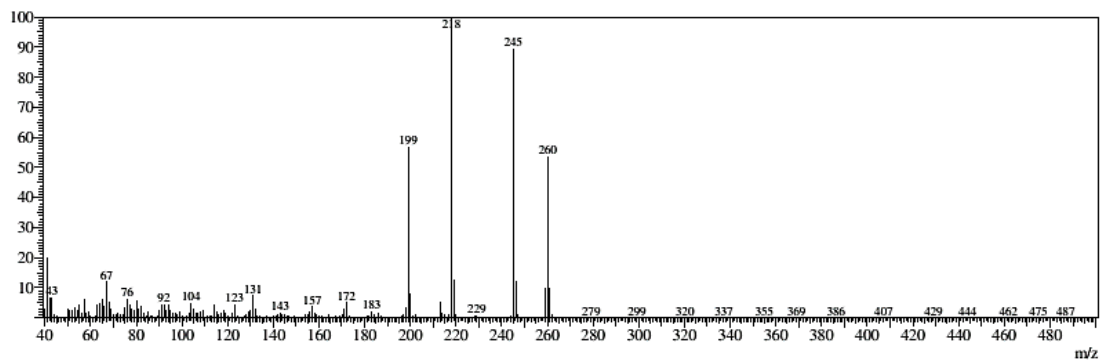
b)



Anexo 20. Espectro RMN ^{13}C para **38**, a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática.

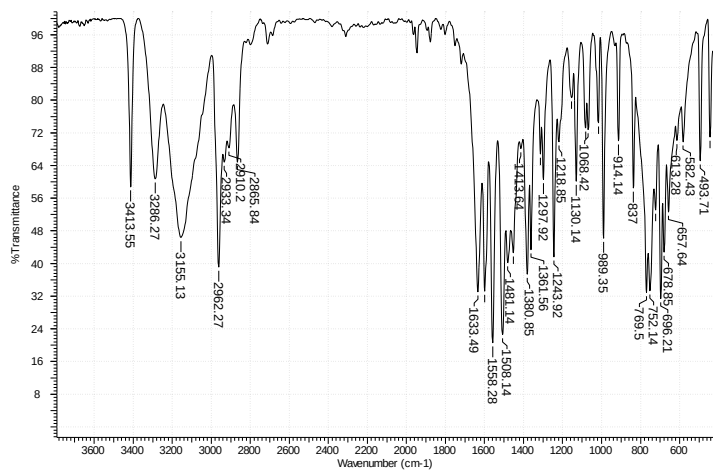


Anexo 21. Espectro RMN DEPT 135 para **38**.

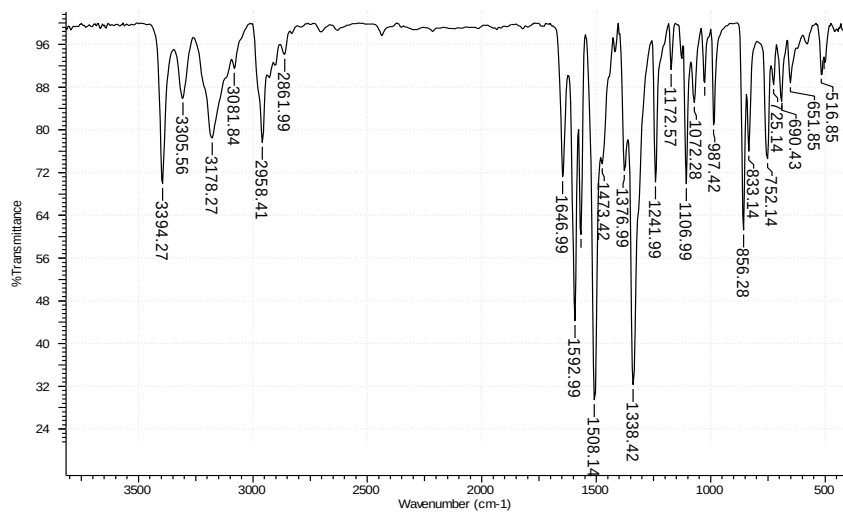


Anexo 22. Espectro de masas para el compuesto **41c**.

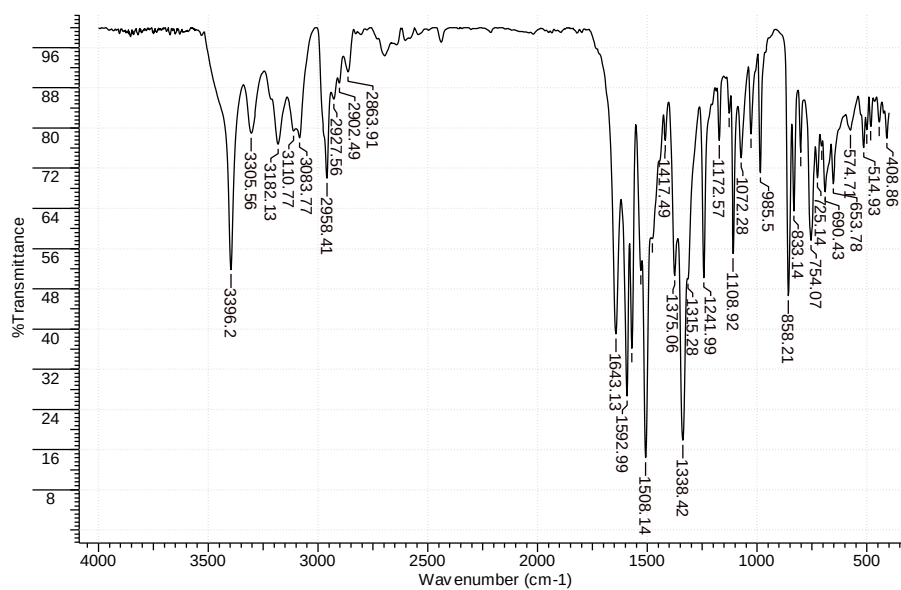
41a



41c

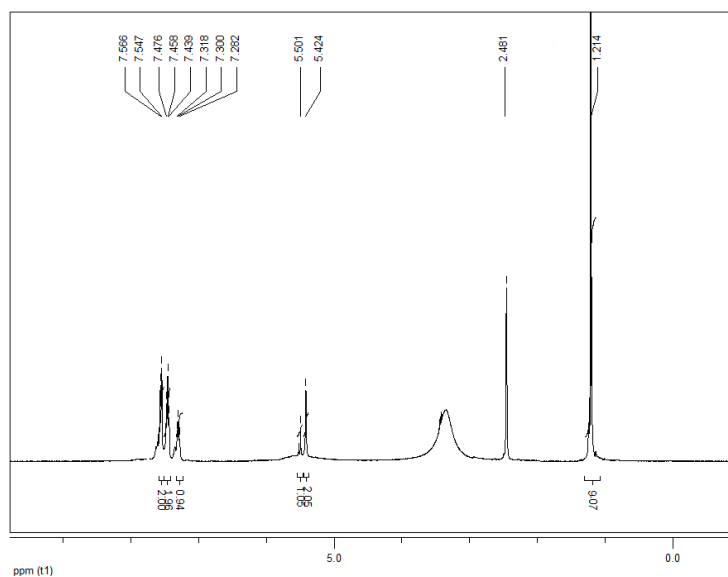


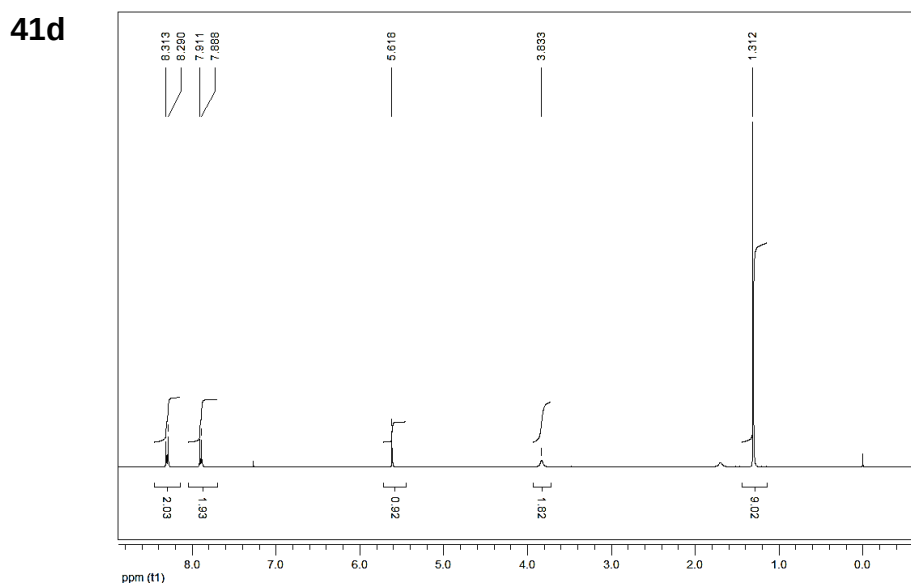
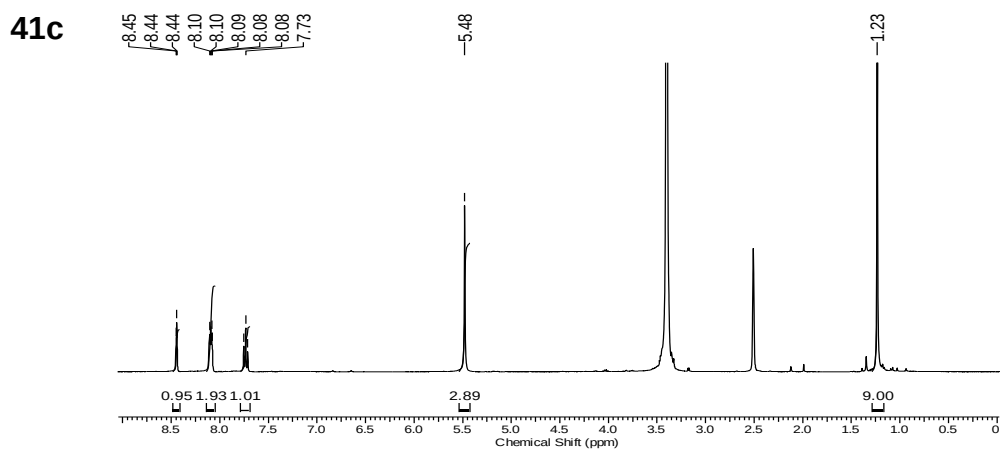
41d



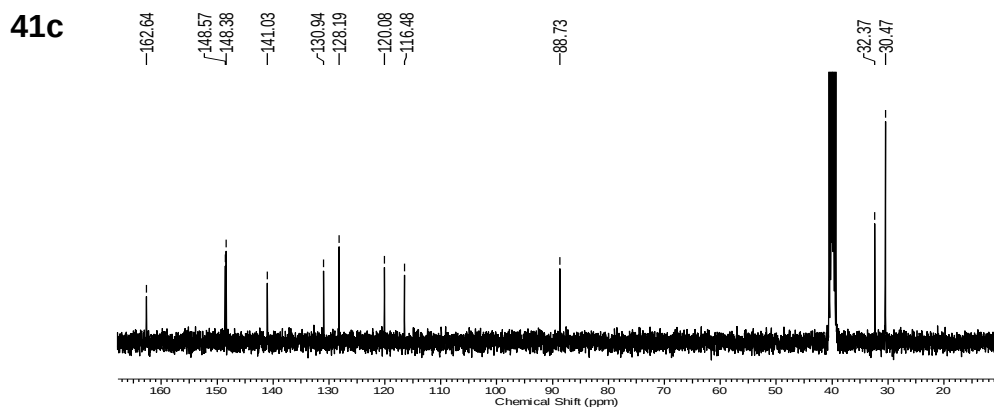
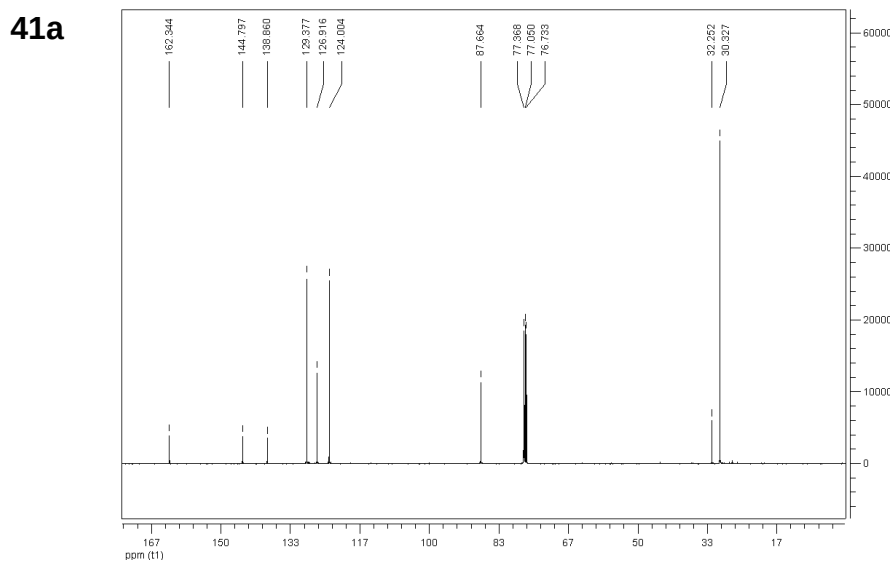
Anexo 23. Espectros de FT-IR para los compuestos **41a**, **41c-d**, tomados en pastilla de KBr.

41a



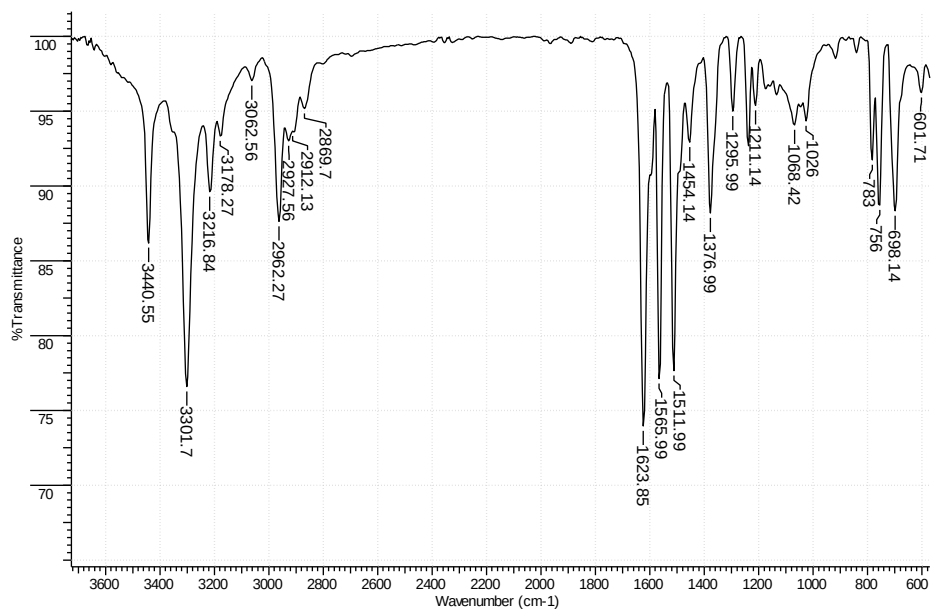


Anexo 24. Espectros de RMN ^1H para los compuestos **41a** CDCl_3 , **41c-d**, en $\text{DMSO } d_6$.

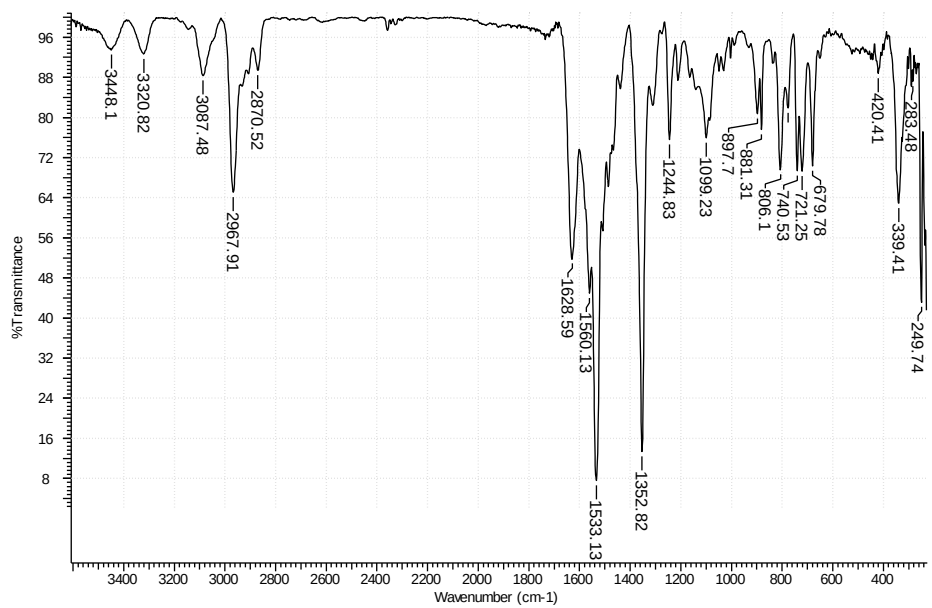


Anexo 25. Espectros de RMN ^{13}C para los compuestos **41a** CDCl_3 , **41c** en $\text{DMSO } d_6$.

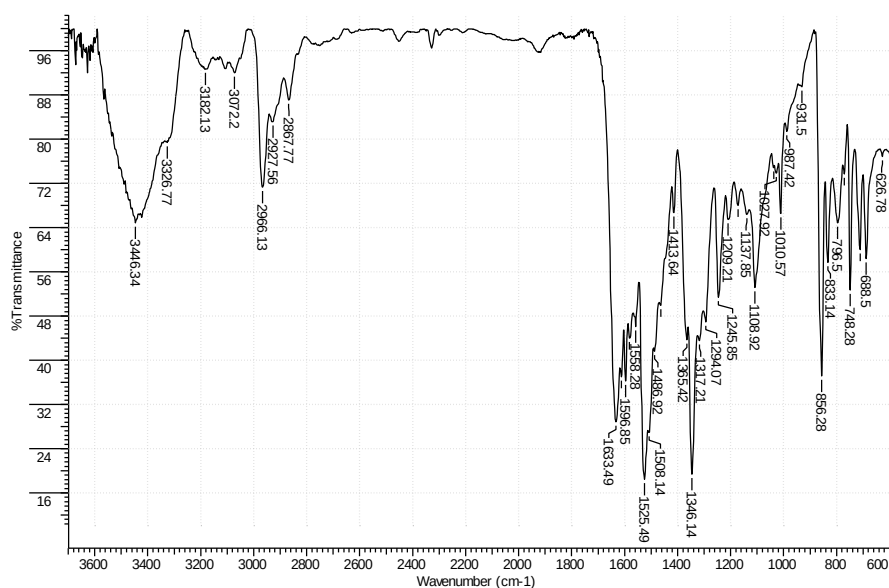
48a



48c

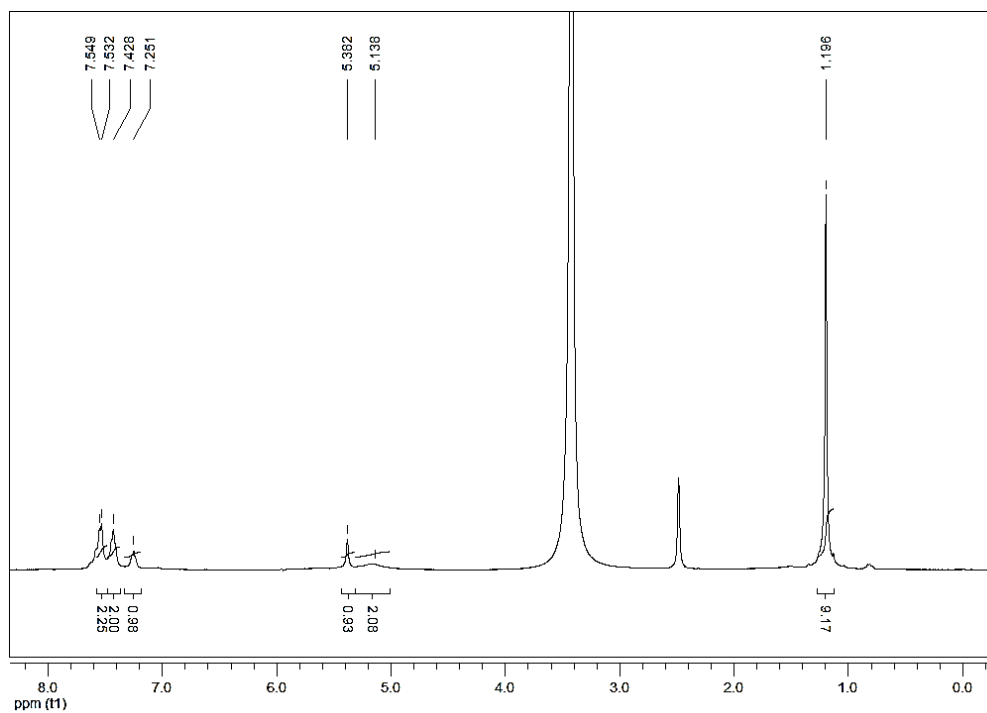


48d

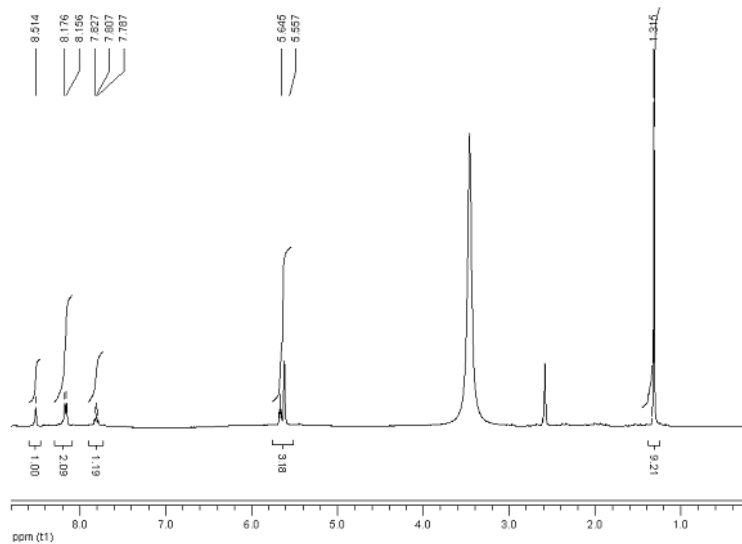


Anexo 26. Espectros de FT-IR para los compuestos **48a**, **48c-d**, tomados en pastilla de KBr.

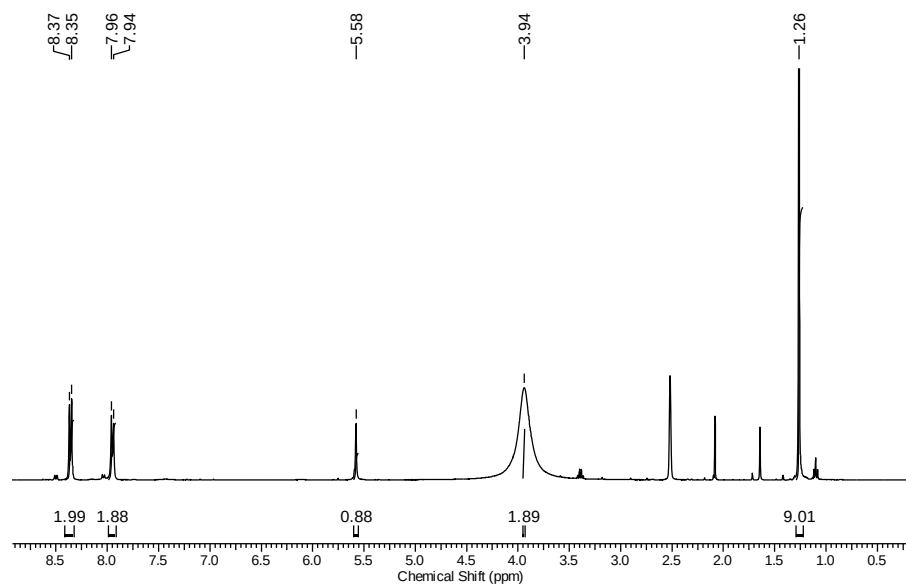
48a



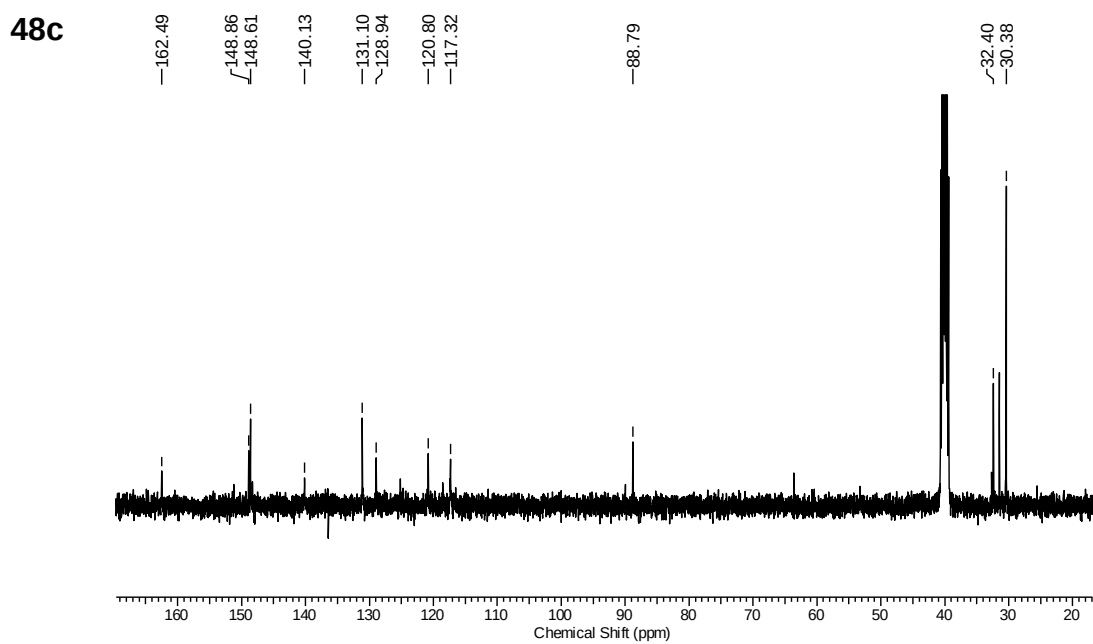
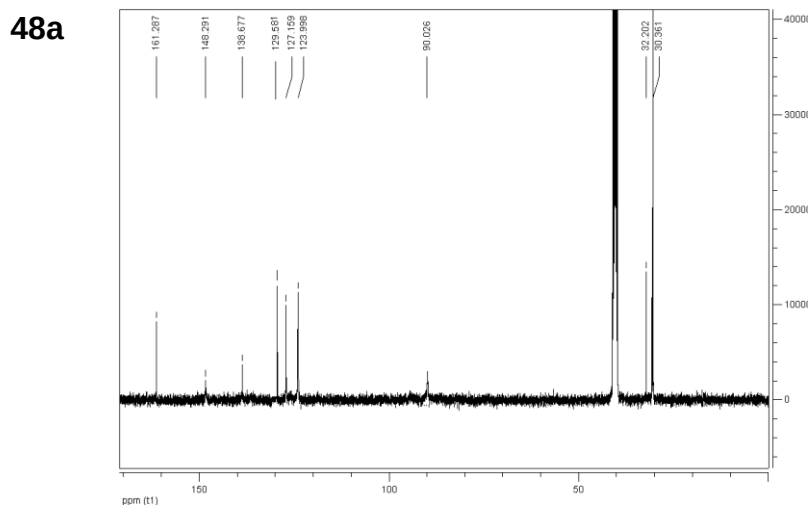
48c



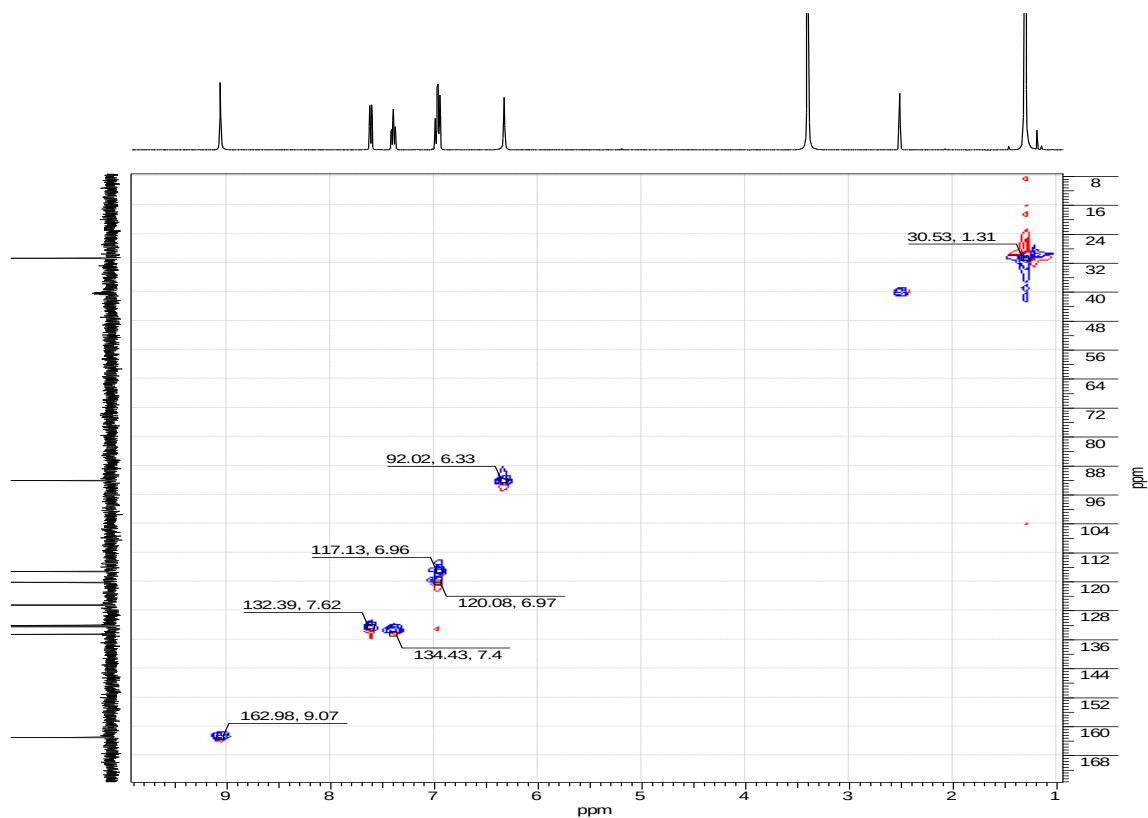
48d



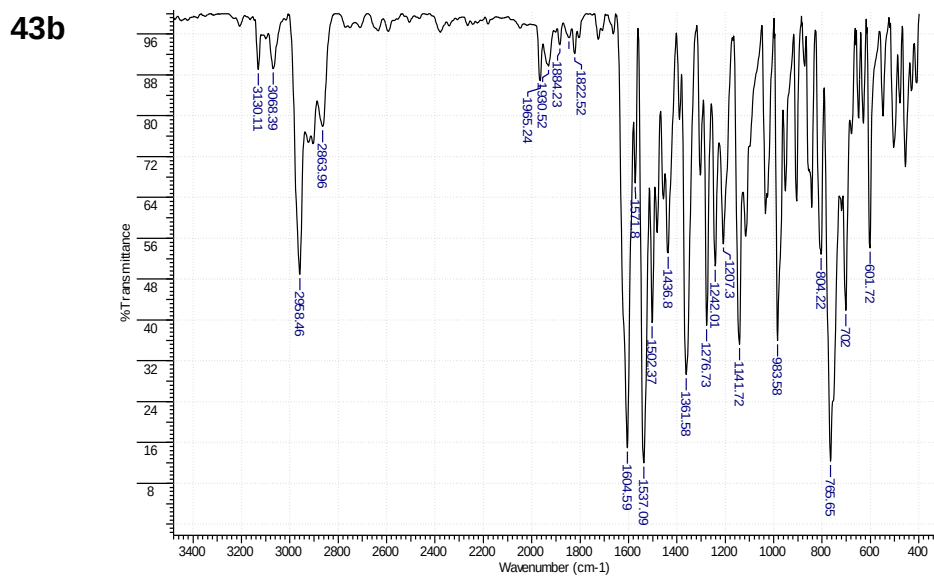
Anexo 27. Espectros de RMN ¹H para los compuestos **48a**, **48c-d**, en DMSO d₆.

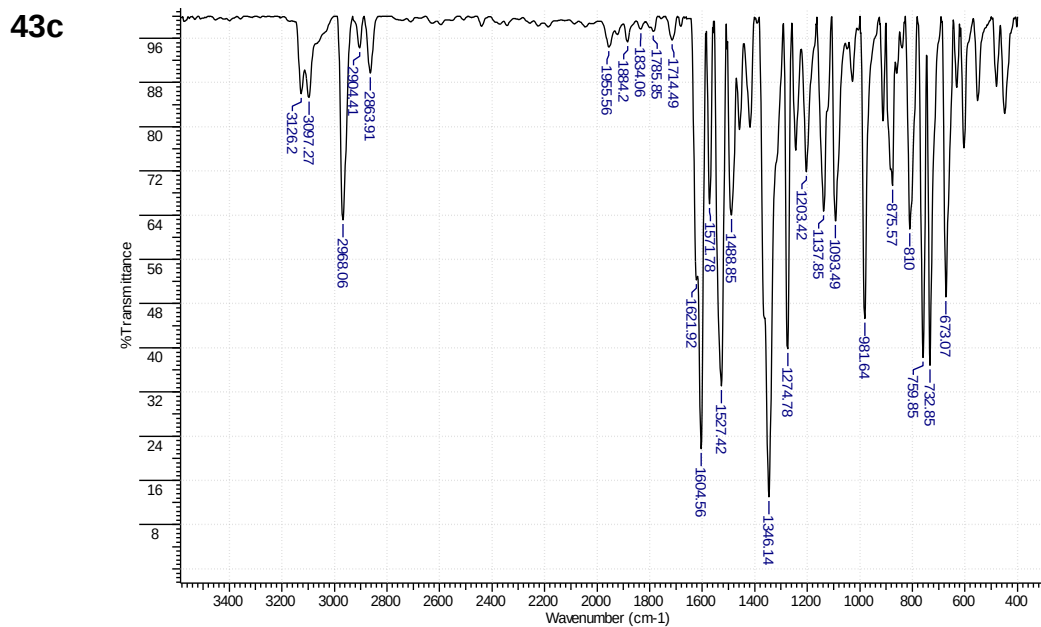


Anexo 28. Espectros de RMN ^{13}C para los compuestos **48a-c** en DMSO d_6 .

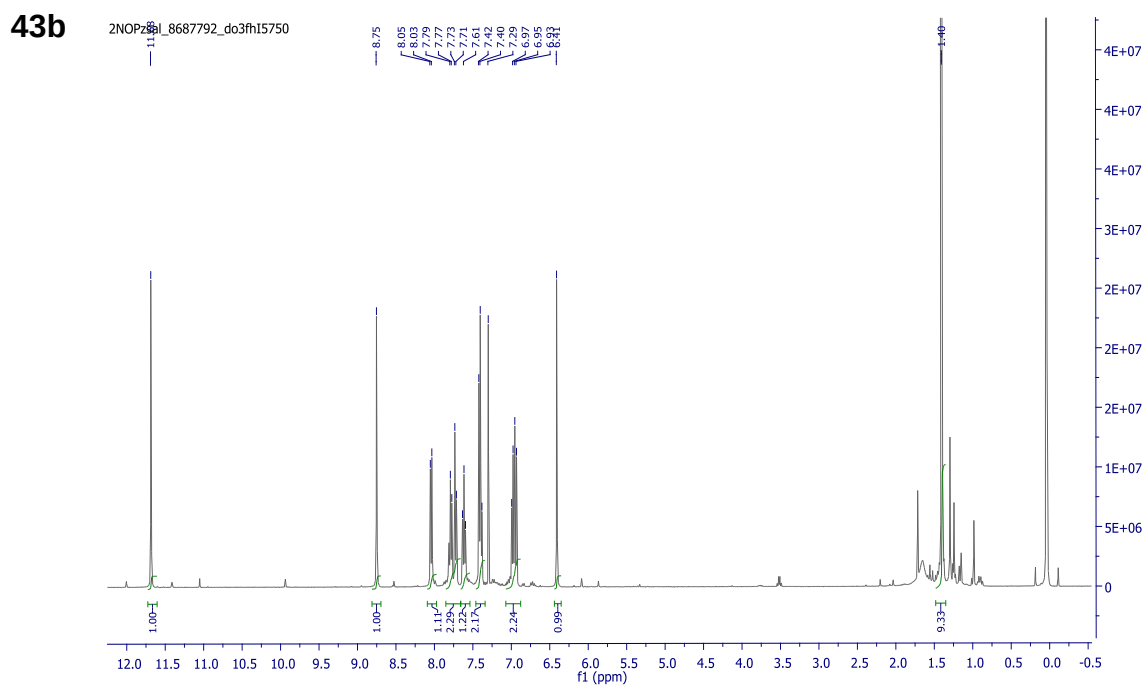


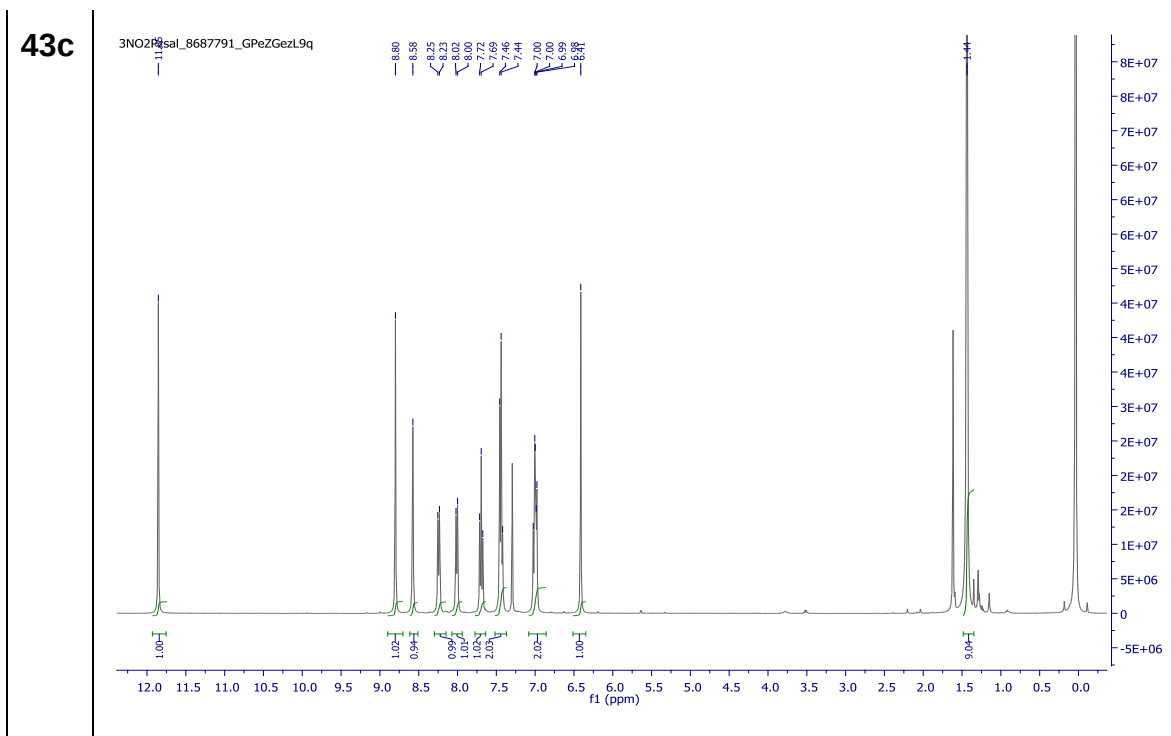
Anexo 29. Espectro HSQC del ligando 43a.



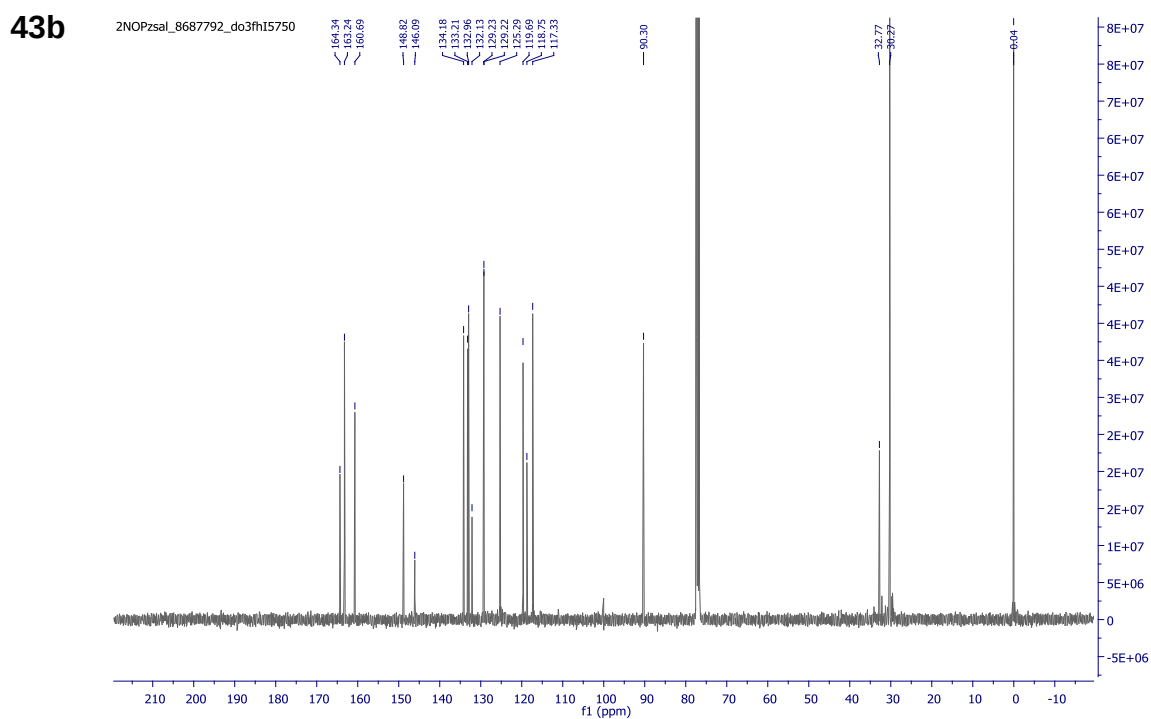


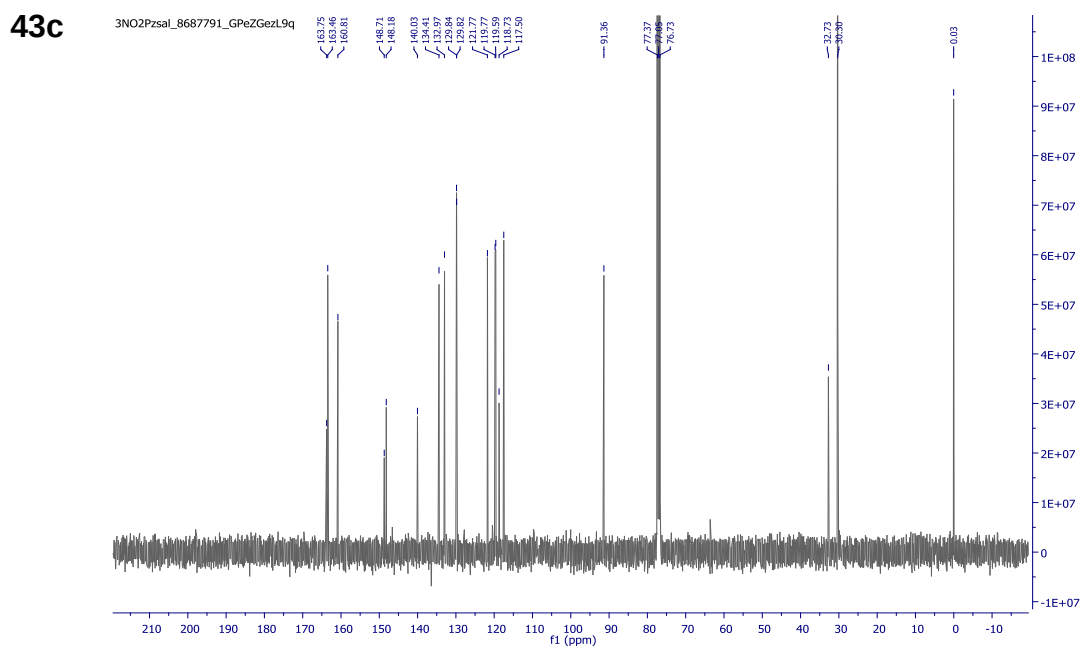
Anexo 30. Espectros de FT-IR para los compuestos **43b-c, tomados en pastilla de KBr.**



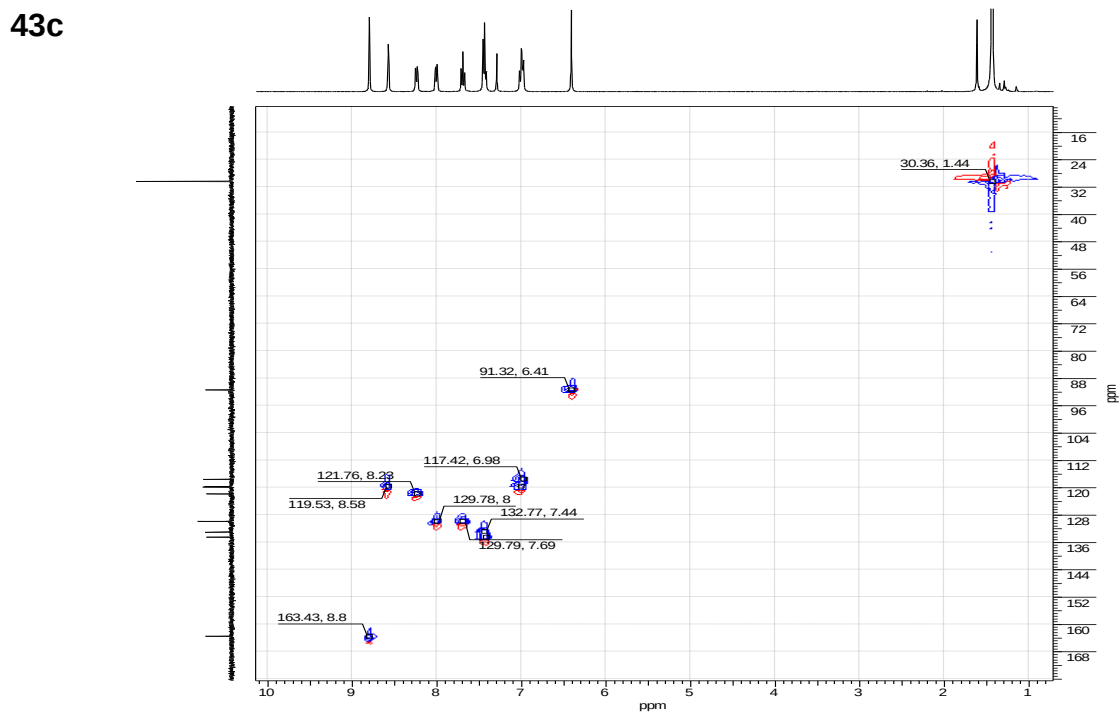


Anexo 31. Espectros de RMN ^1H para los compuestos **43b-c en CDCl_3 .**



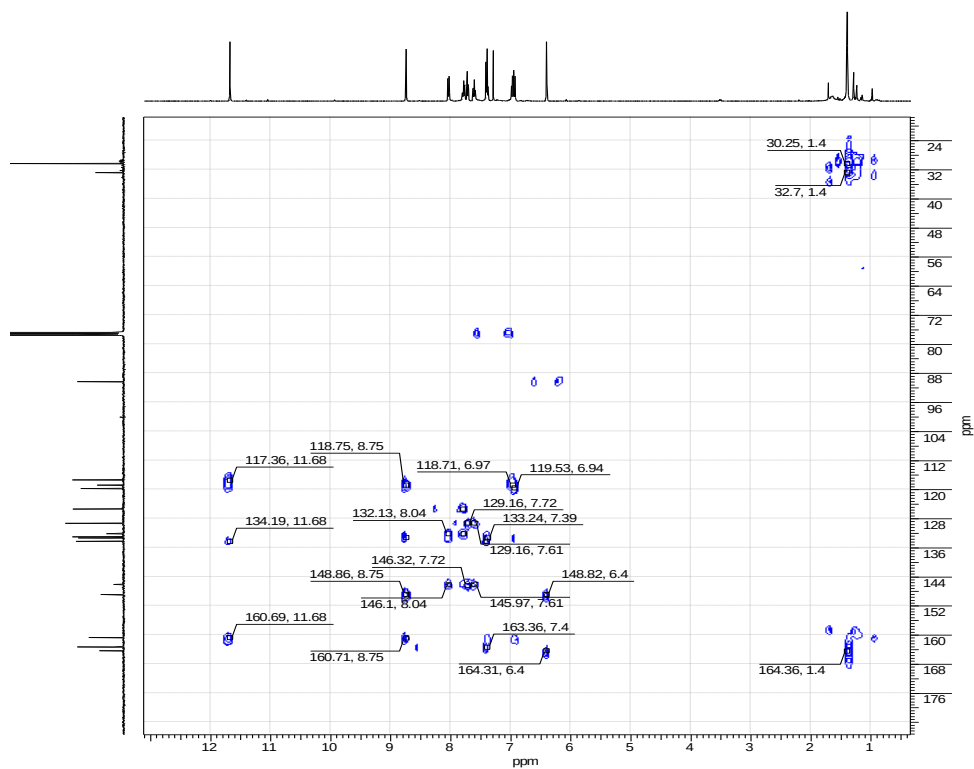


Anexo 32. Espectros de RMN ^{13}C para los compuestos **43b-c** en CDCl_3 .

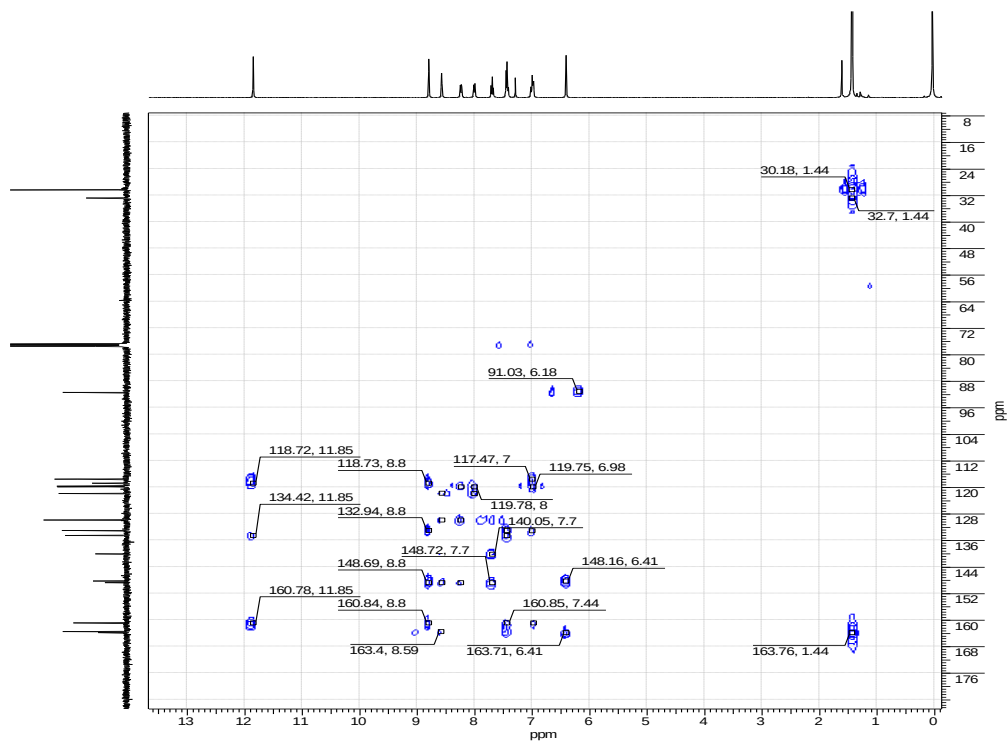


Anexo 33. Espectro de RMN HSQC para el compuesto **43c** en CDCl_3 .

43b

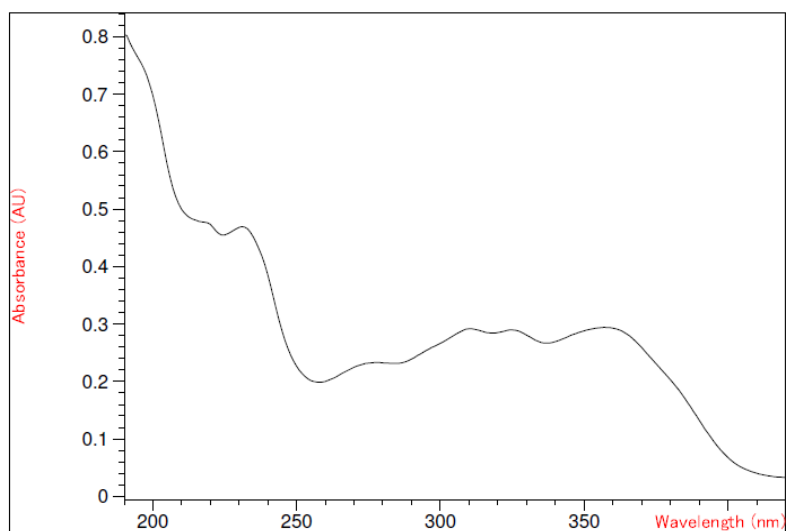


43c

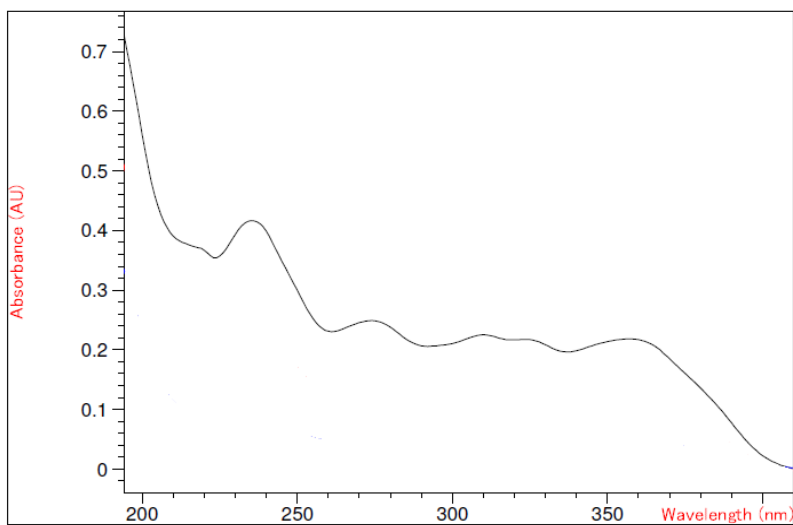


Anexo 34. Espectros de RMN HMBC para los compuestos **43b-c** en CDCl_3 .

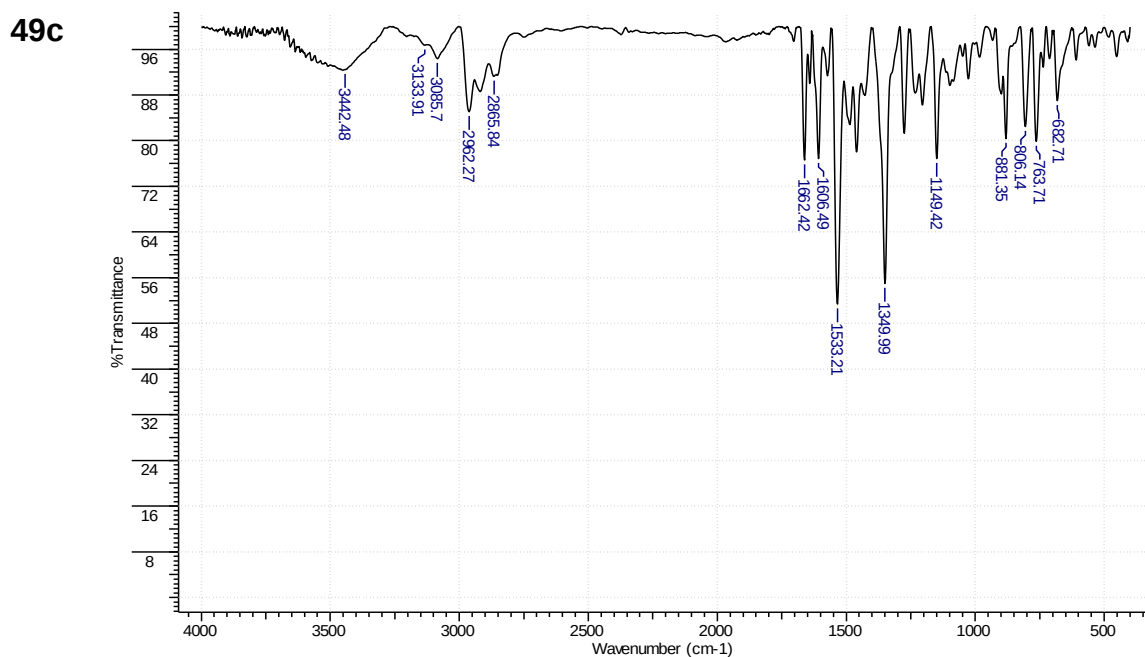
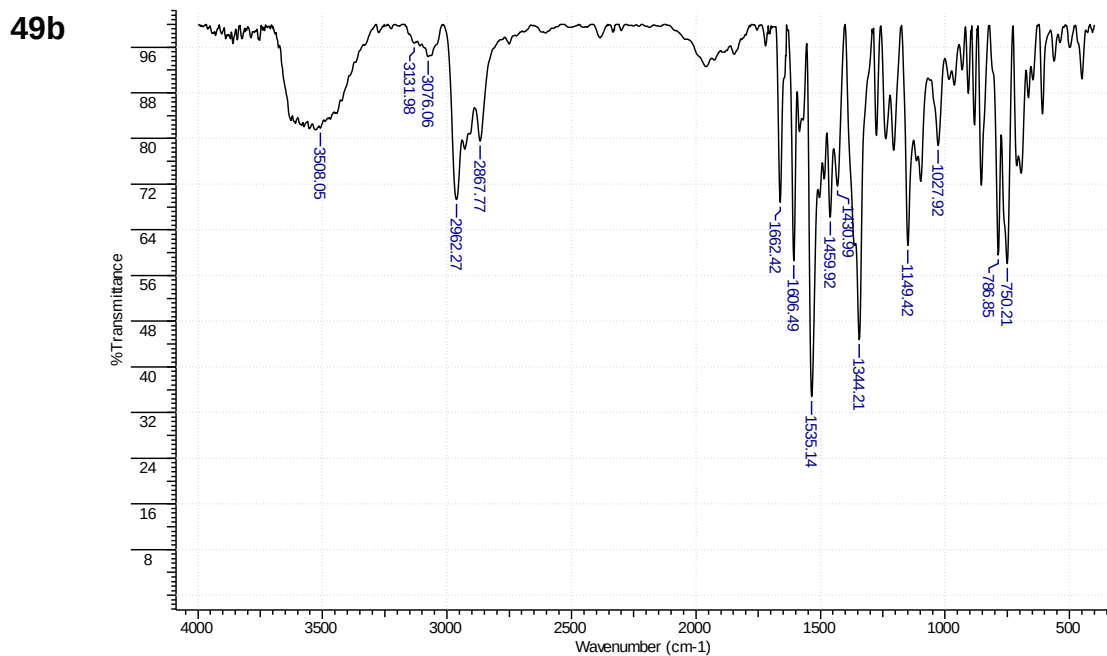
43b



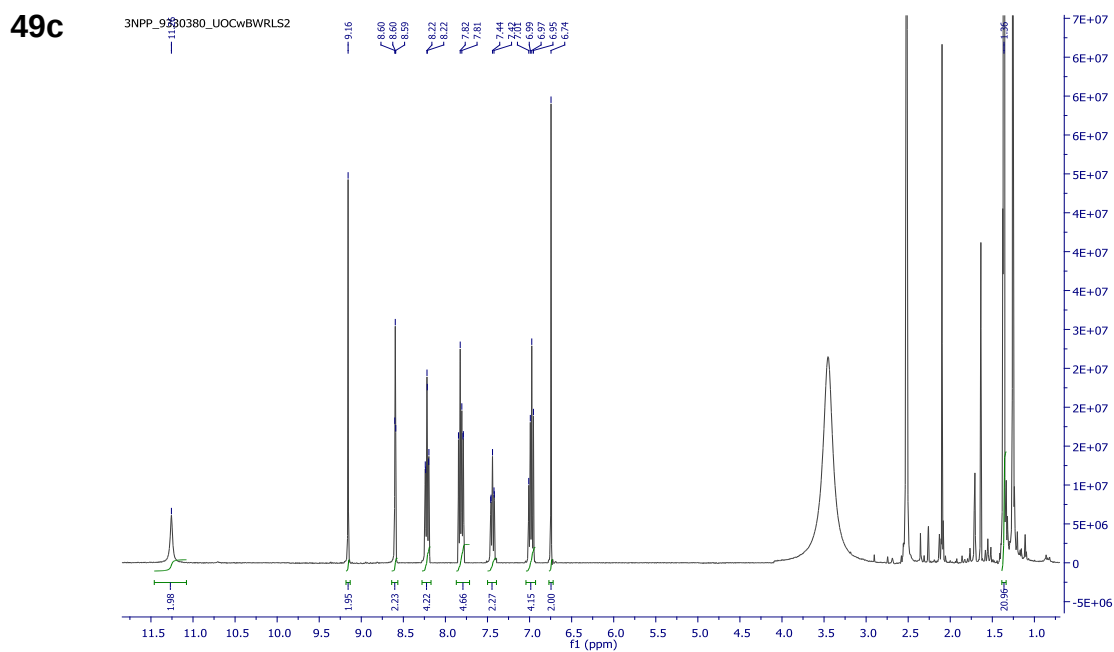
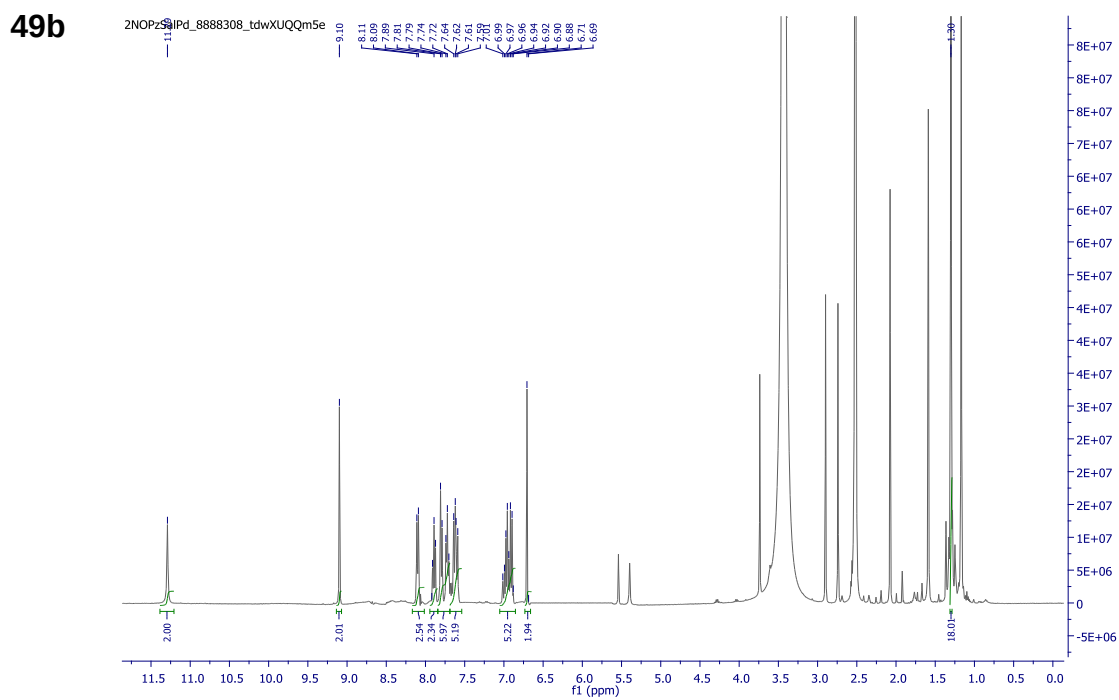
43c



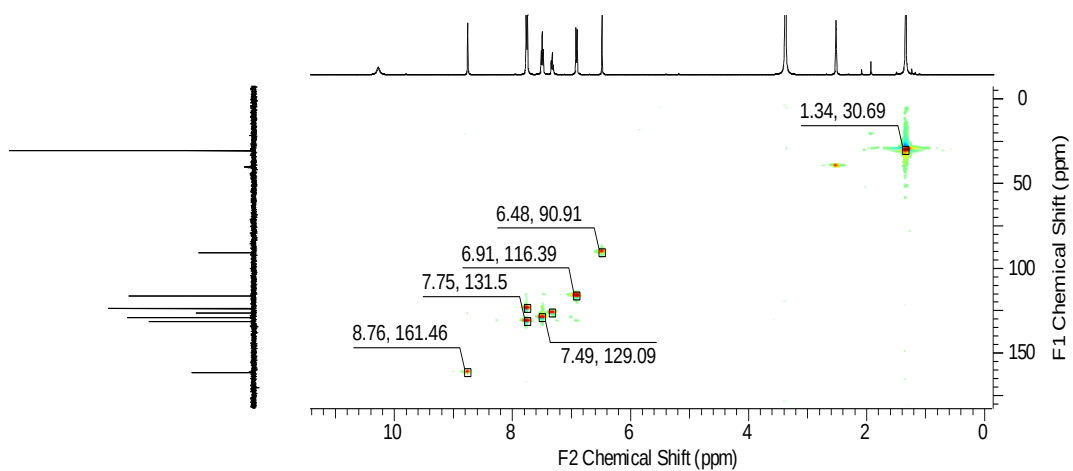
Anexo 35. Espectros de UV-vis para los compuestos **43b-c** en CH₃CN.



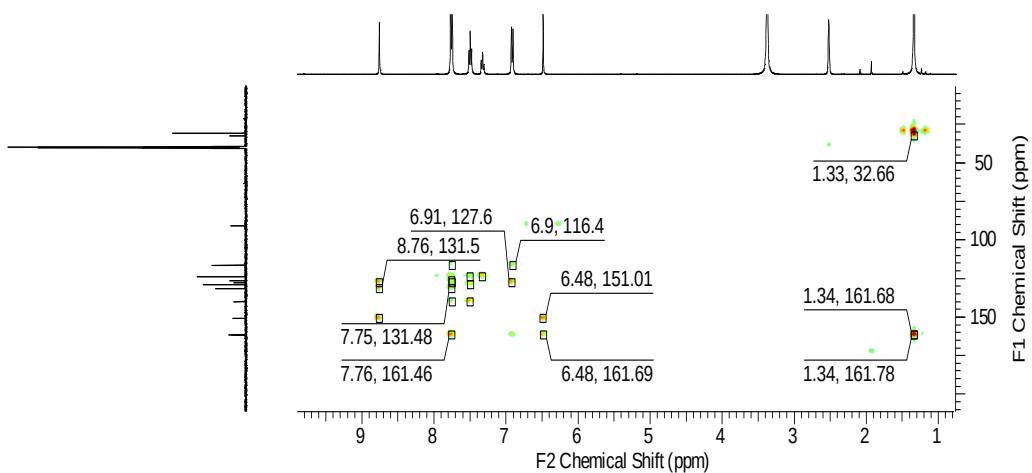
Anexo 36. Espectros de FT-IR para los complejos **49b-c** en Pastilla de KBr.



Anexo 37. Espectros de RMN ^1H para los complejos **49b-c** en DMSO d_6 .

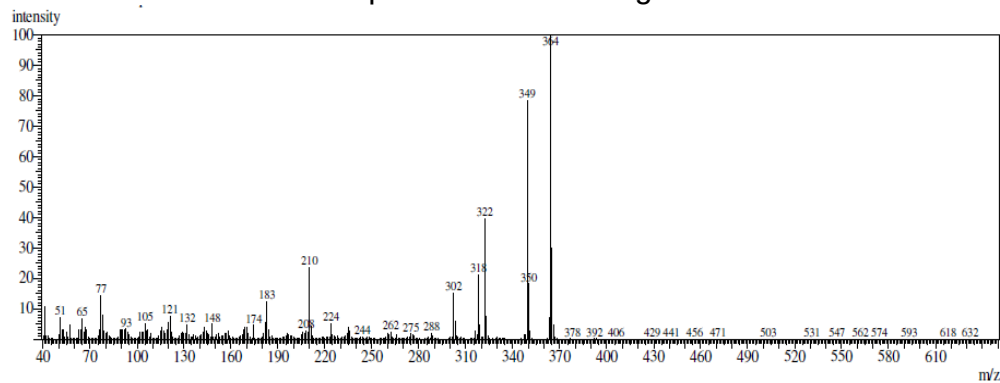


Anexo 38. Espectro HSQC del compuesto 45a.

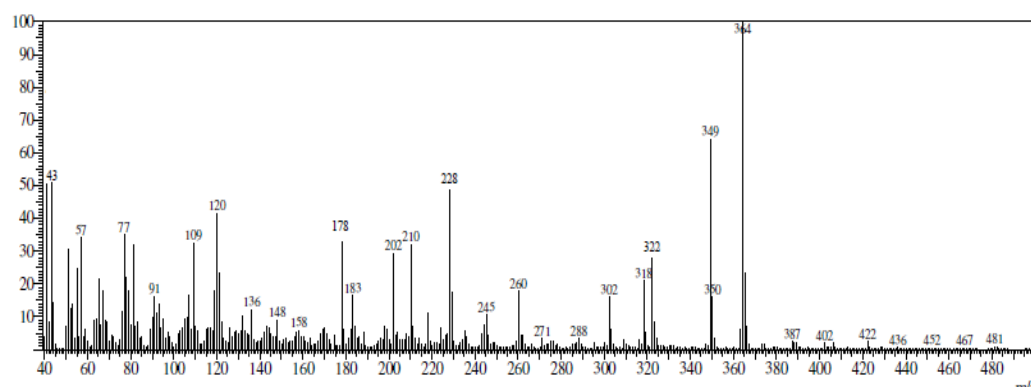


Anexo 39. Espectro HMBC del ligando 45a.

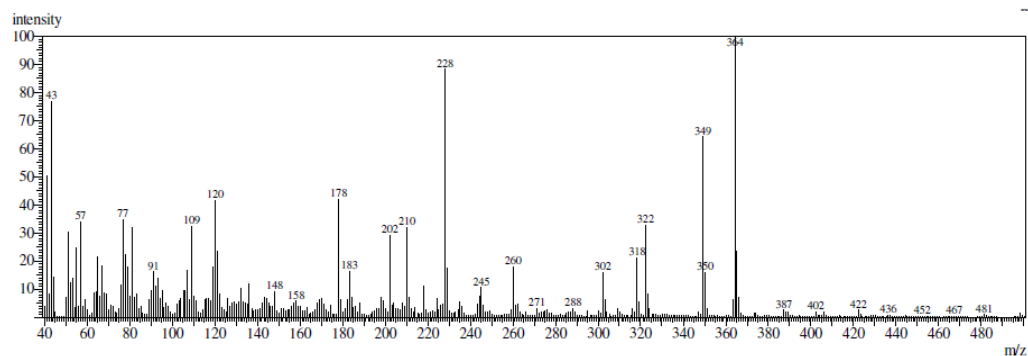
45b



45c

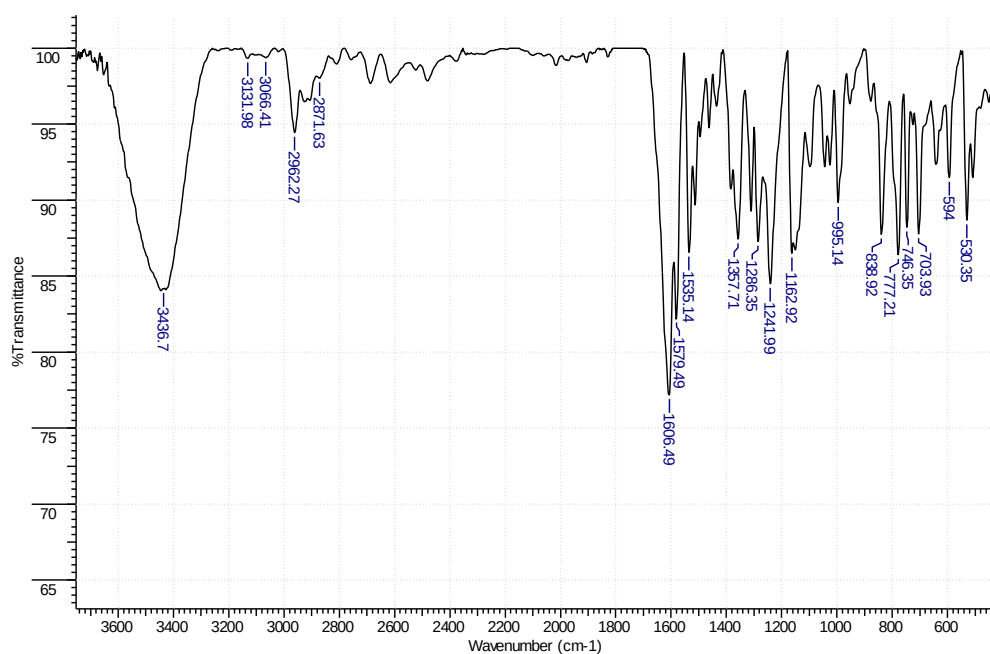


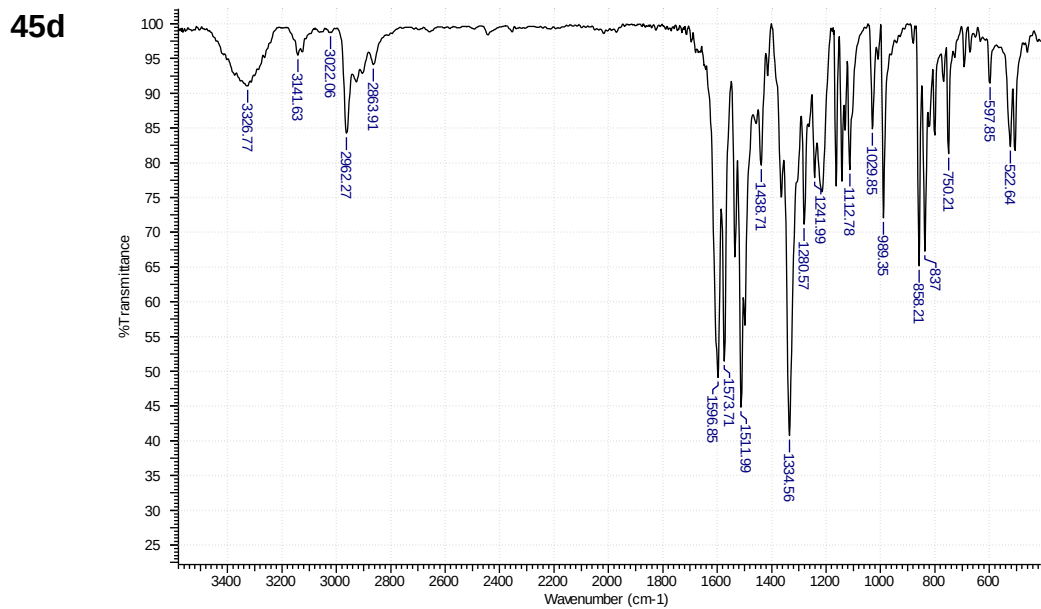
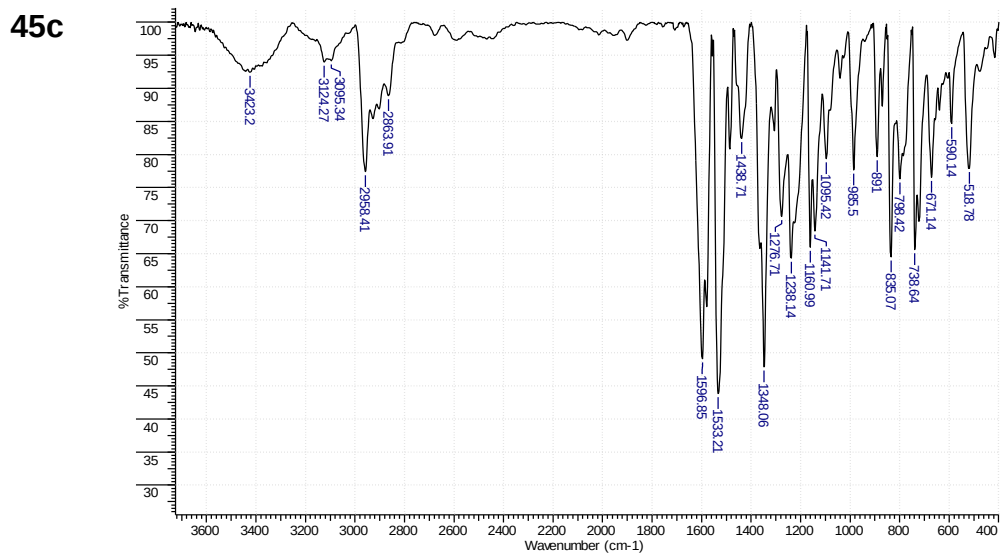
45d



Anexo 40. Espectros de masas de los ligandos 45b-d.

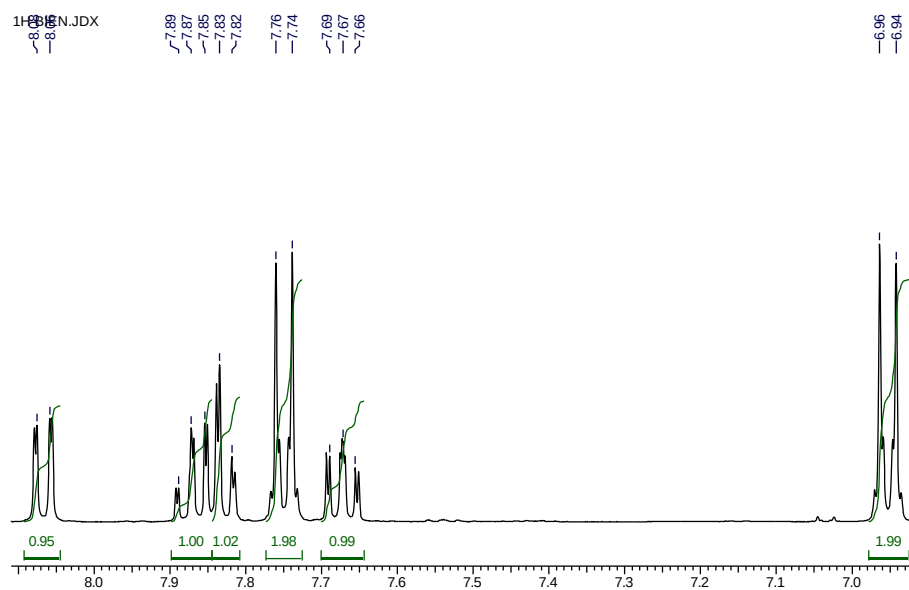
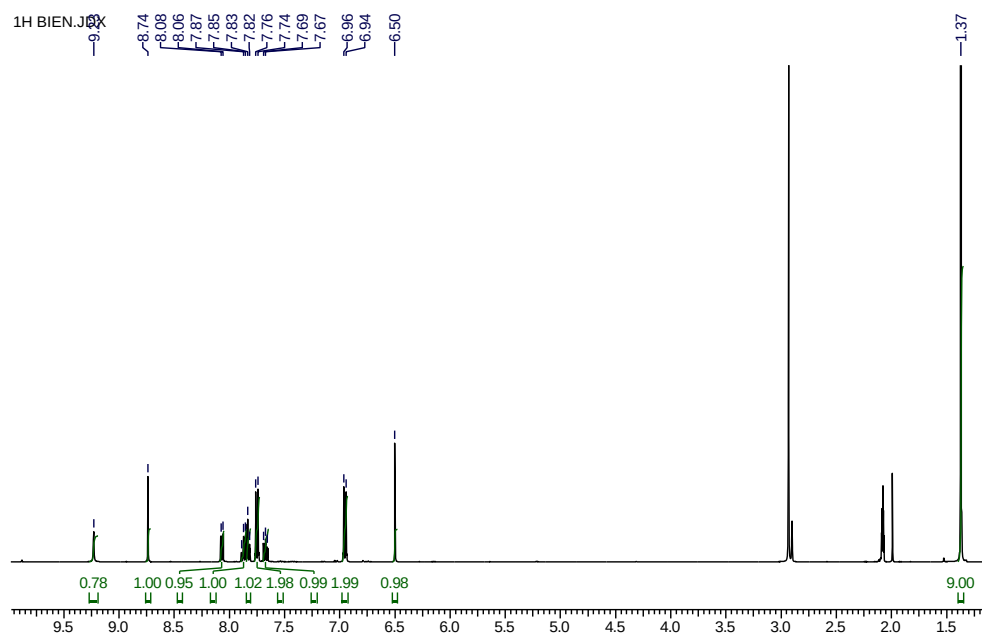
45b



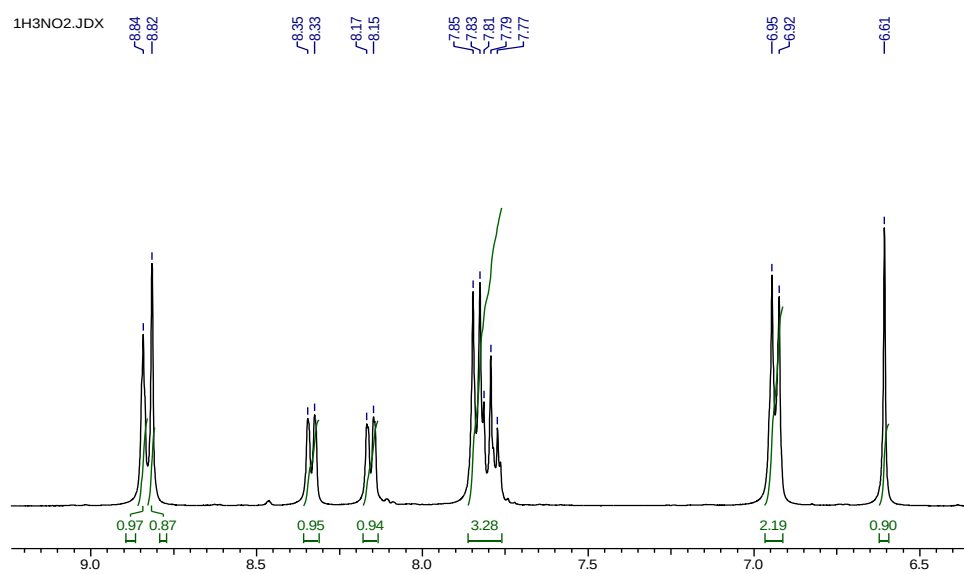
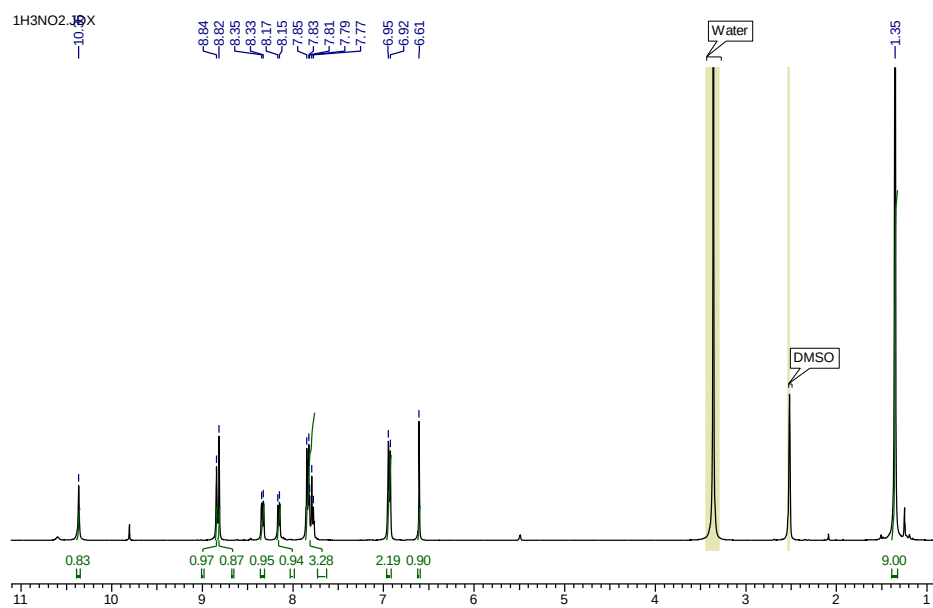


Anexo 41. Espectros de FT-IR para los compuestos **45b-d**, tomados en pastilla de KBr.

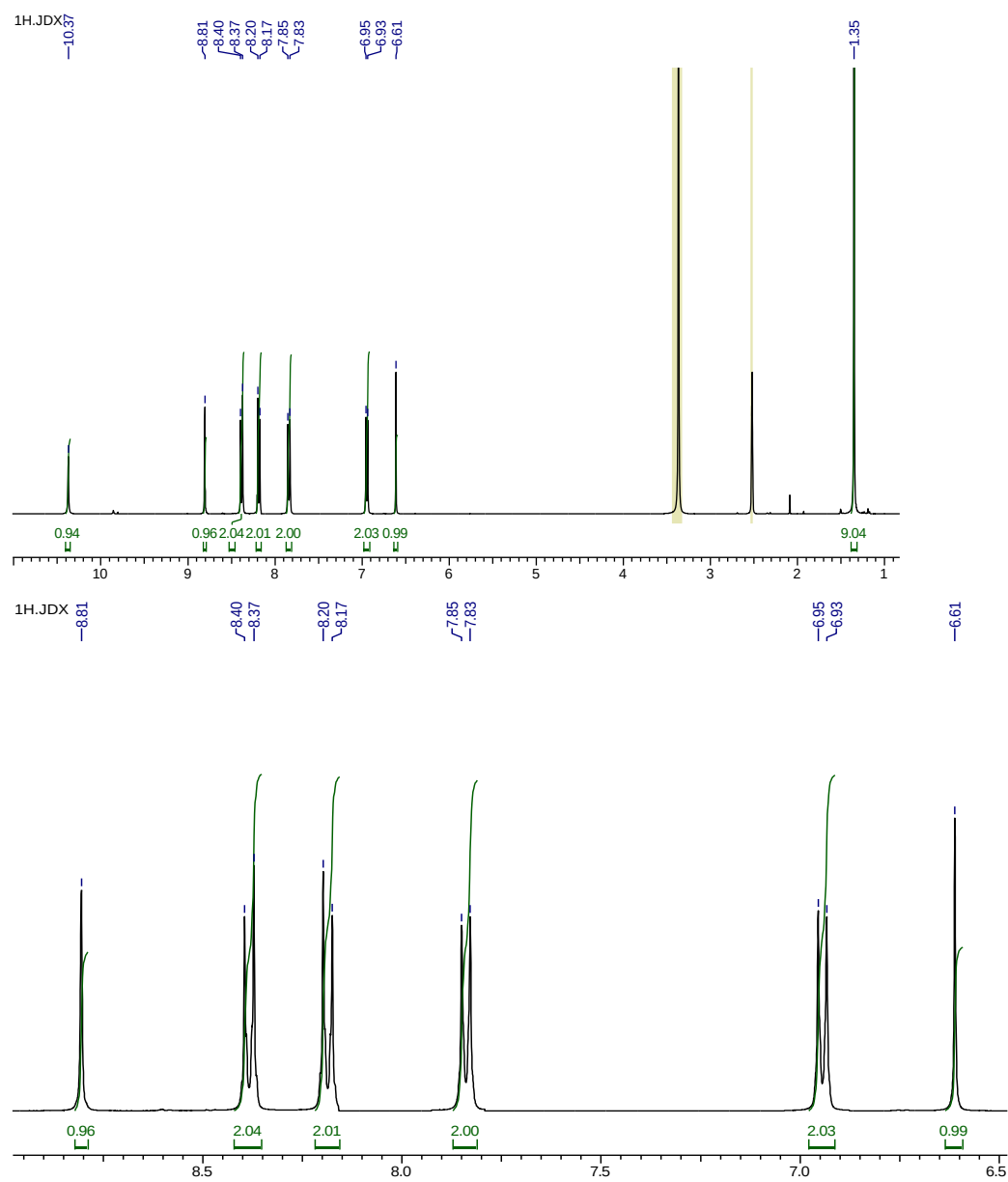
45b



45c

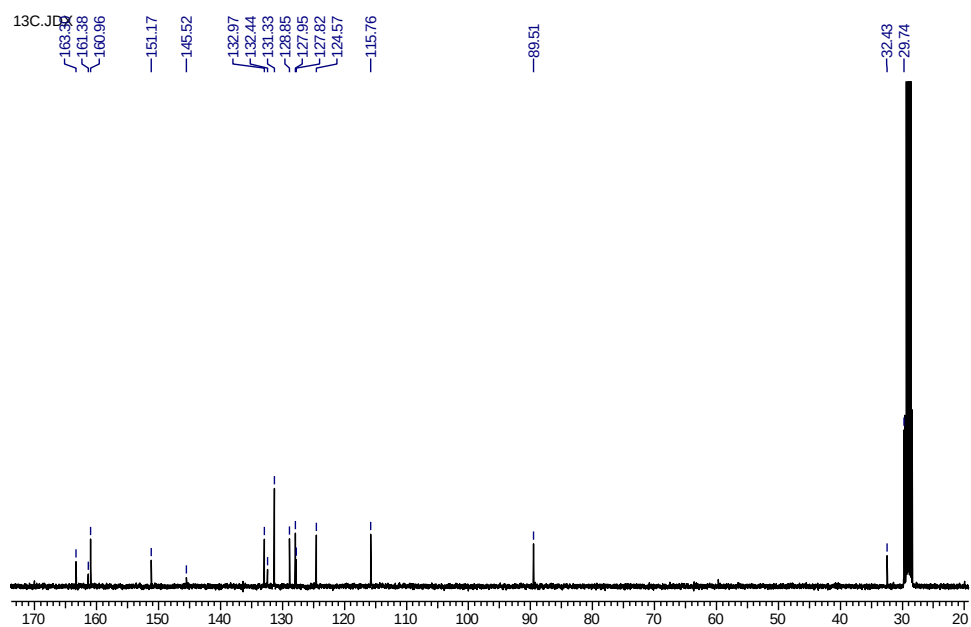


45d

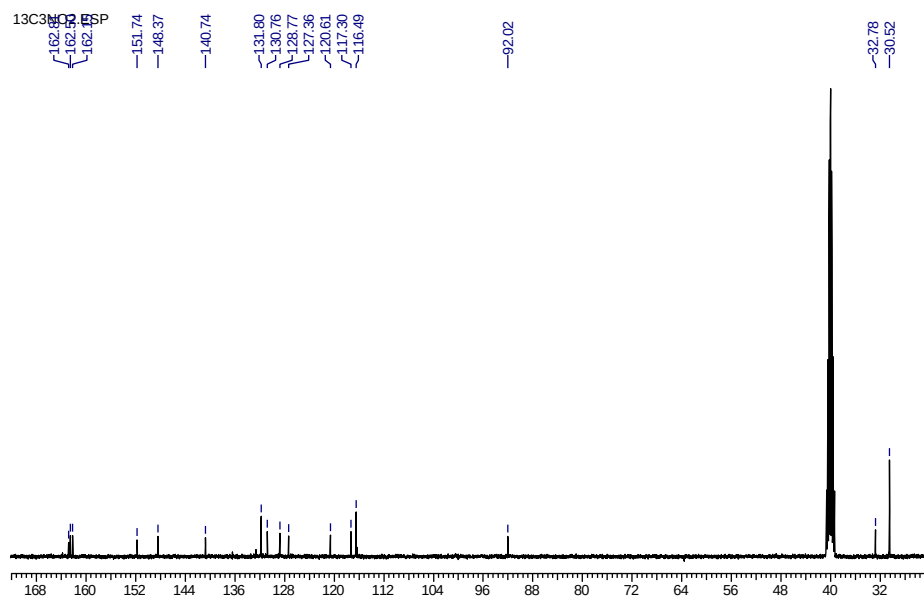


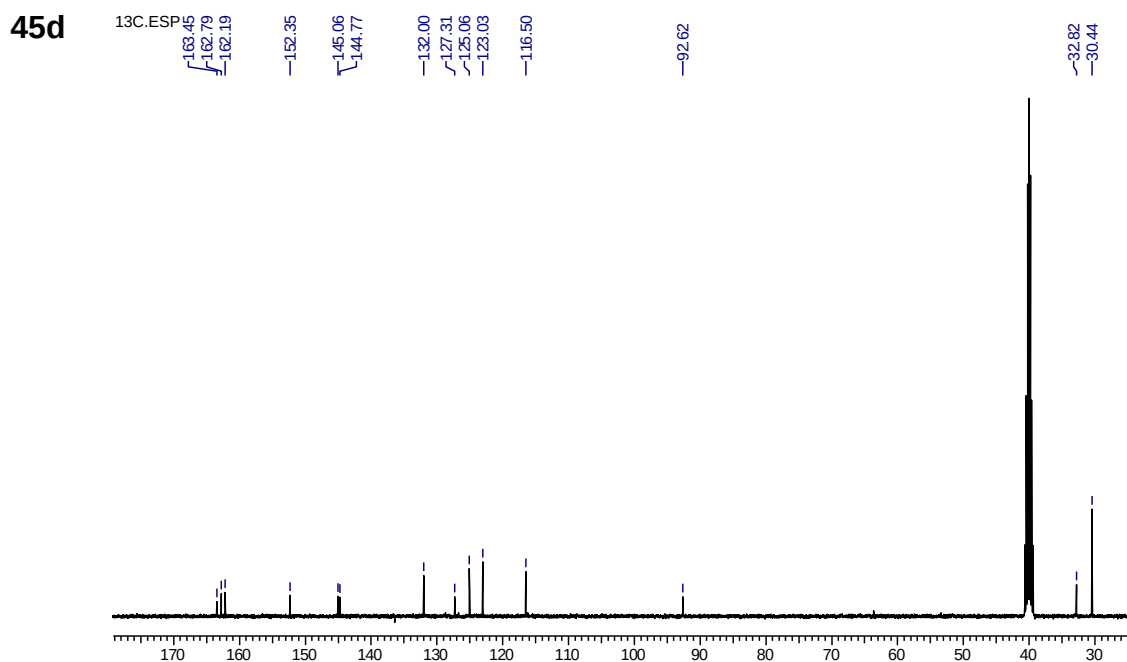
Anexo 42. Espectros de RMN ^1H para los compuestos **45b** en acetona d_6 y **45c-d** en DMSO d_6 .

45b

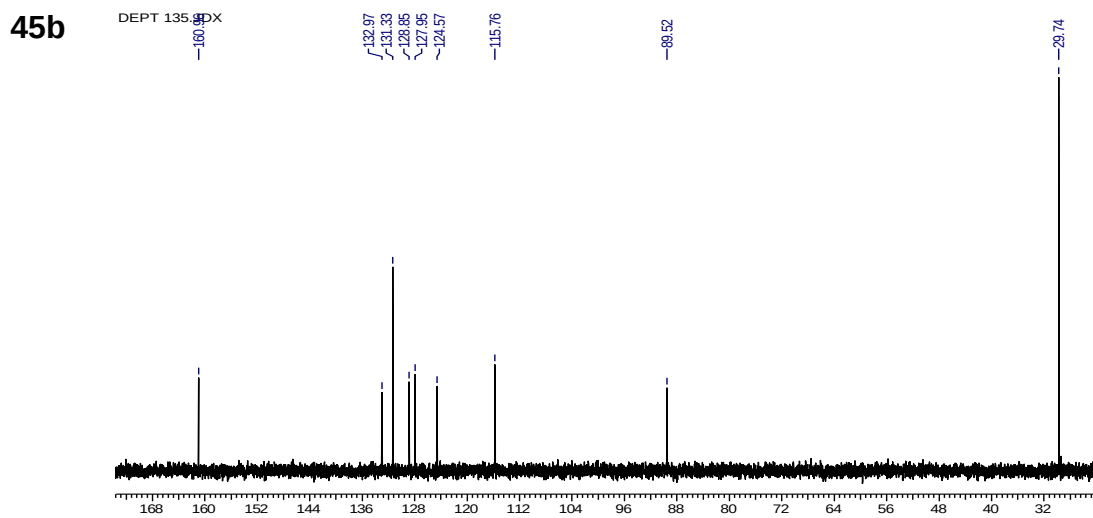


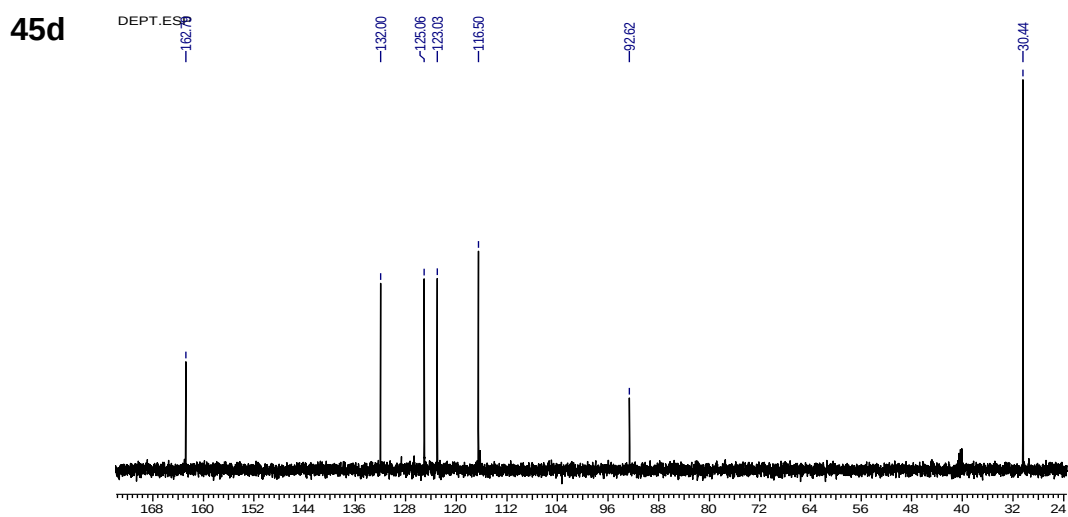
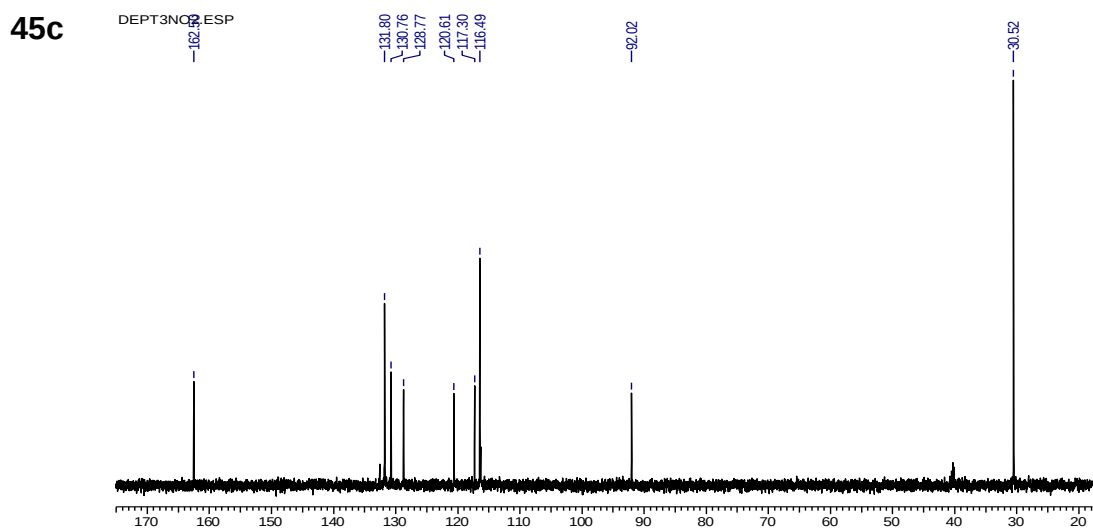
45c





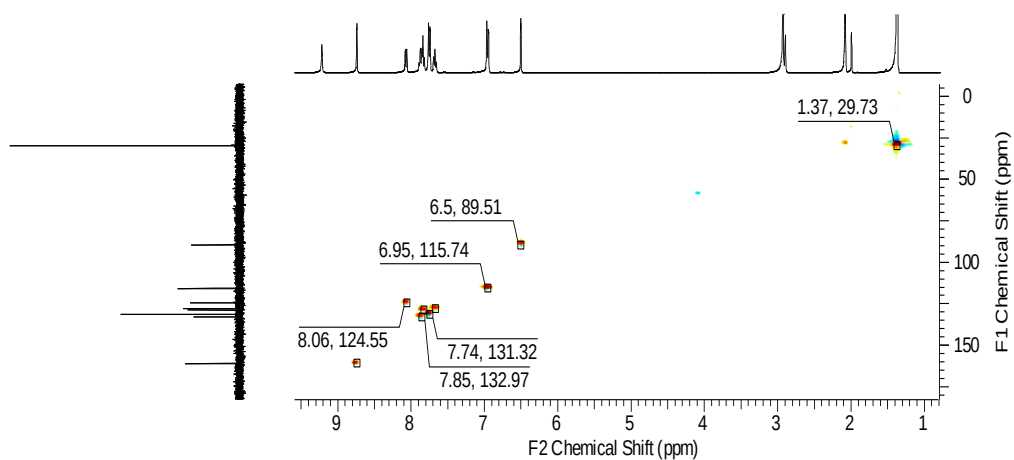
Anexo 43. Espectros de RMN ¹³C para los compuestos 45b en acetona d₆ y 45c-d en DMSO d₆.



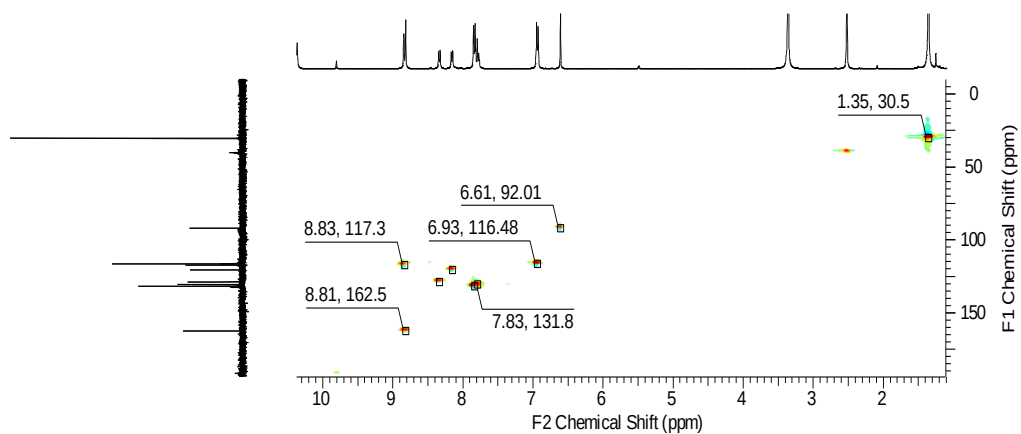


Anexo 44. Espectros de RMN DEPT para los compuestos **45b** en acetona d_6 y **45c-d** en DMSO d_6 .

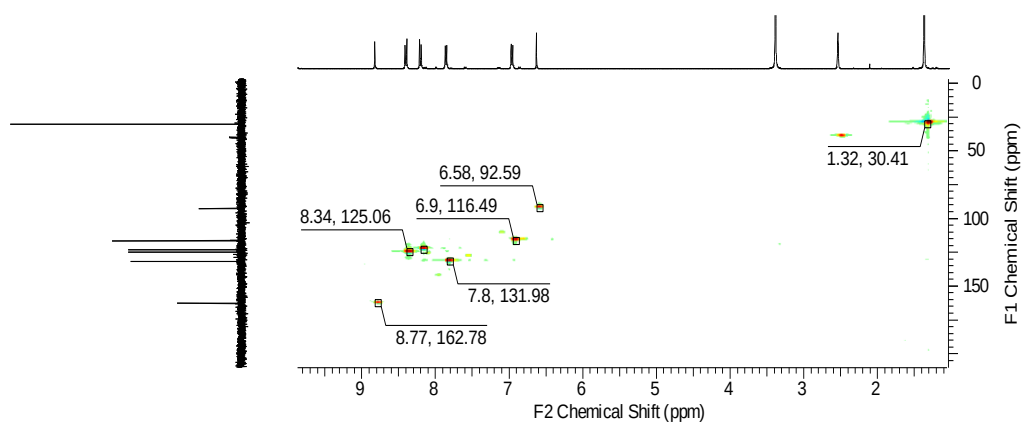
45b



45c

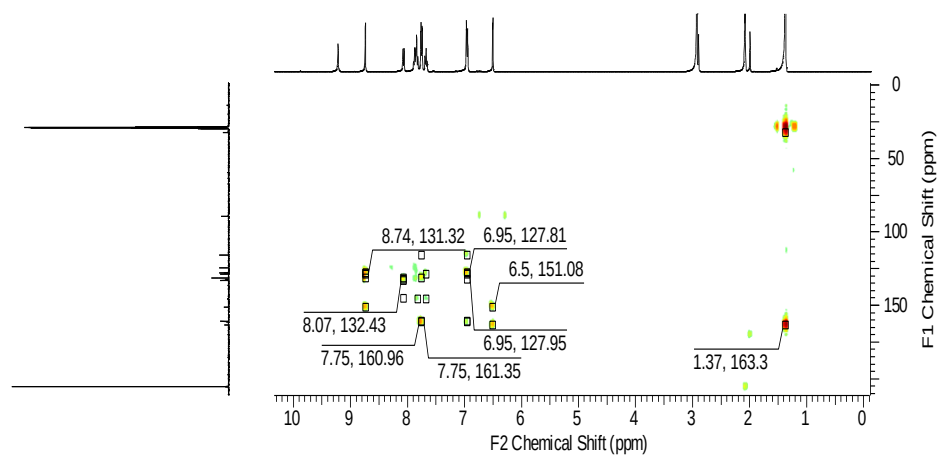


45d

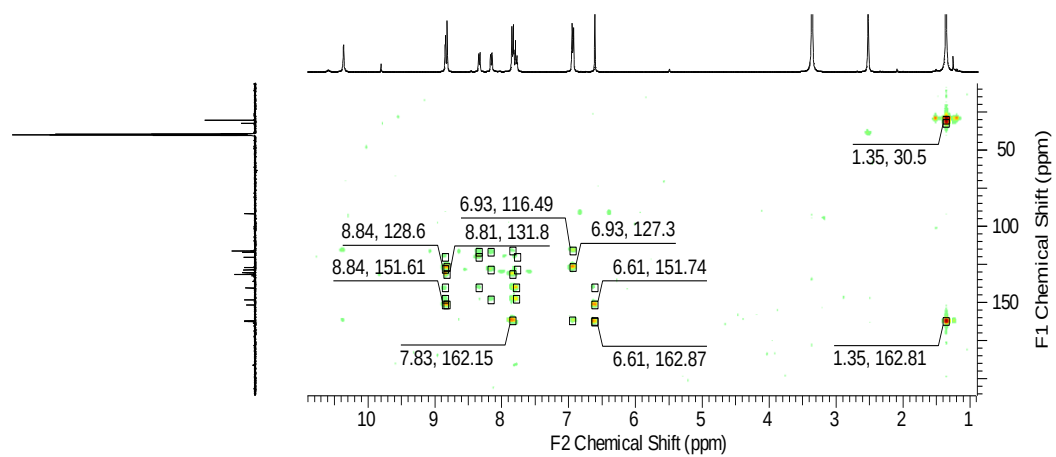


Anexo 45. Espectros de RMN HSQC para los compuestos **45b** en acetona d_6 y **45c-d** en DMSO d_6 .

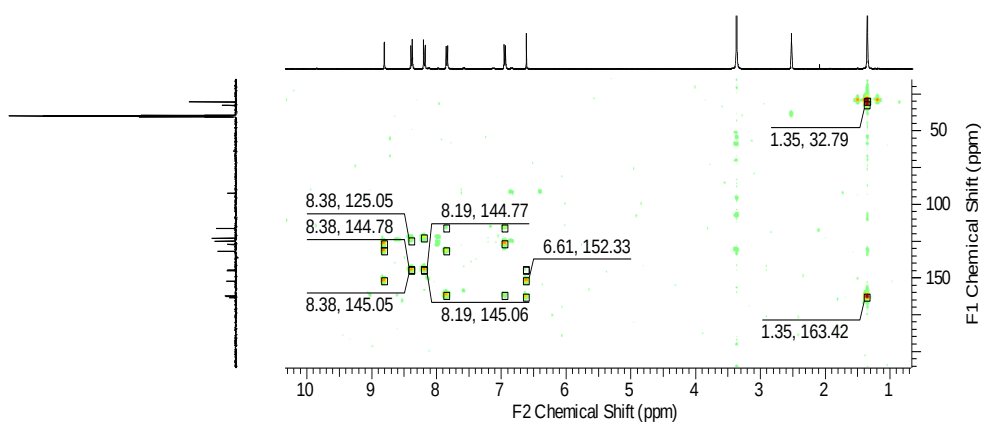
45b



45c

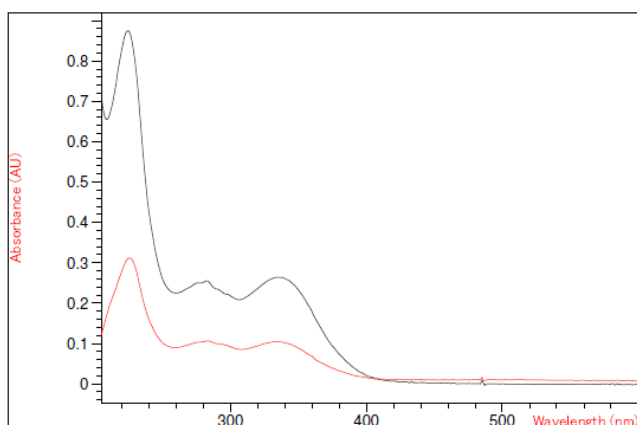


45d

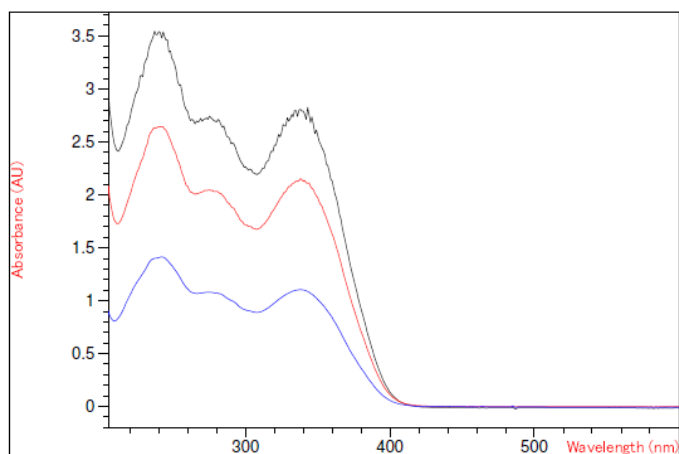


Anexo 46. Espectros RMN HMBC para los compuestos **45b** en acetona d_6 y **45c-d** en DMSO d_6 .

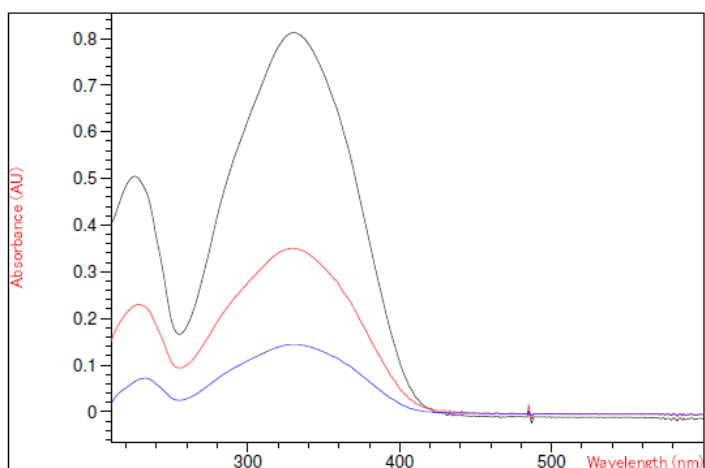
45b



45c



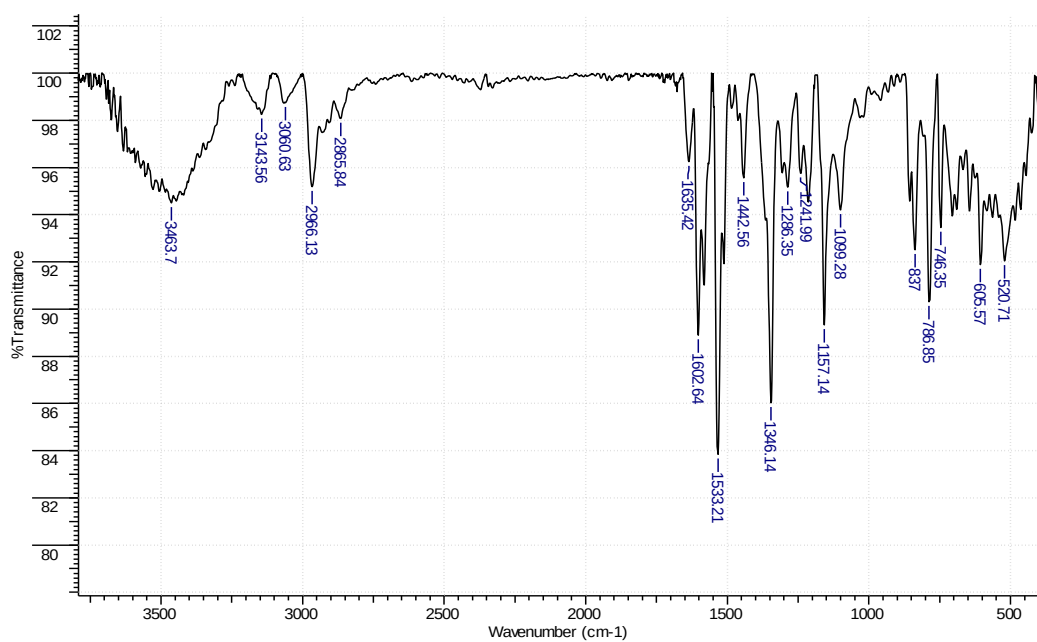
45d



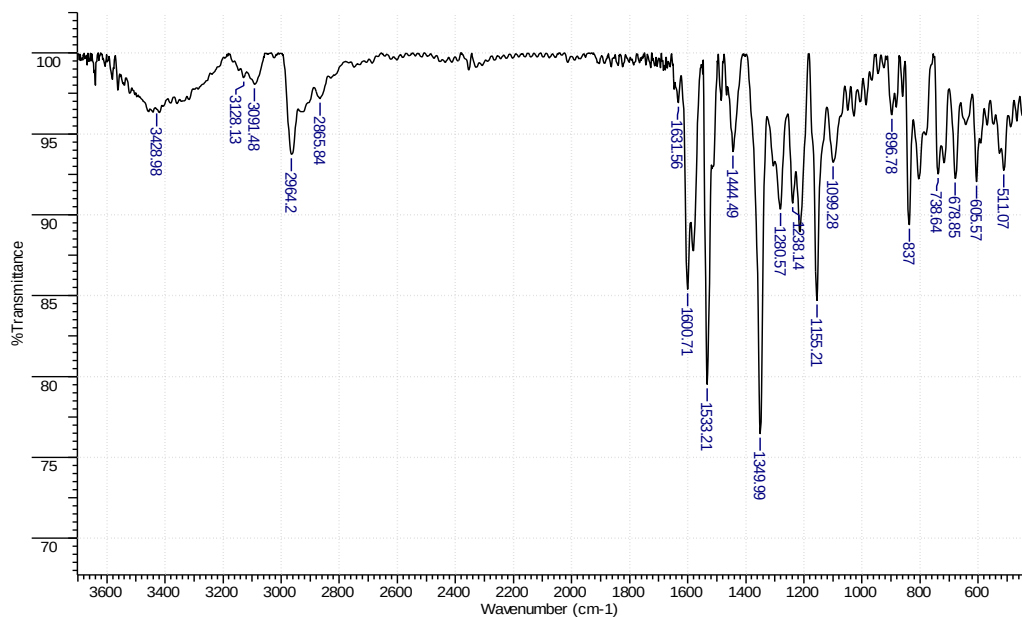
Anexo 47. Espectros de UV-vis para los compuestos **45b-d** en CH₃CN.

Anexo 48. Espectros de FT-IR para los complejos **50b-d**, tomados en pastilla de KBr.

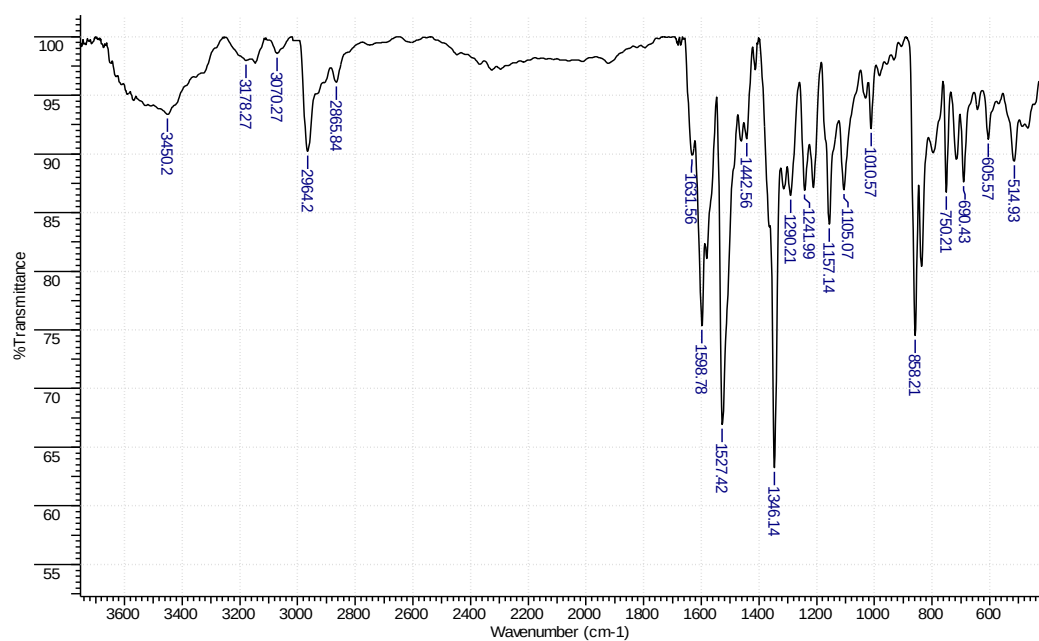
50b



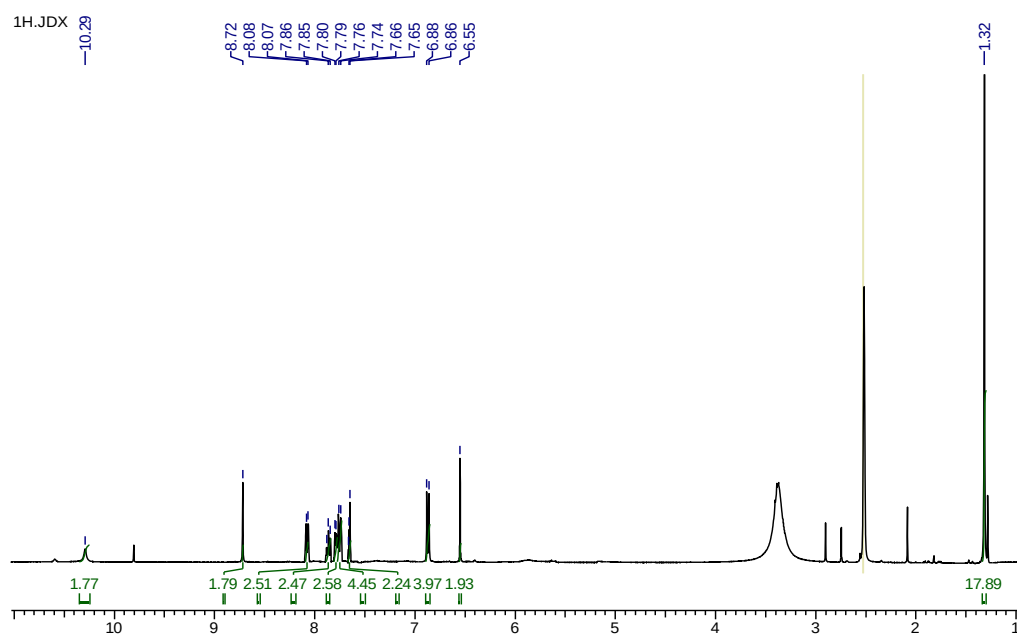
50c

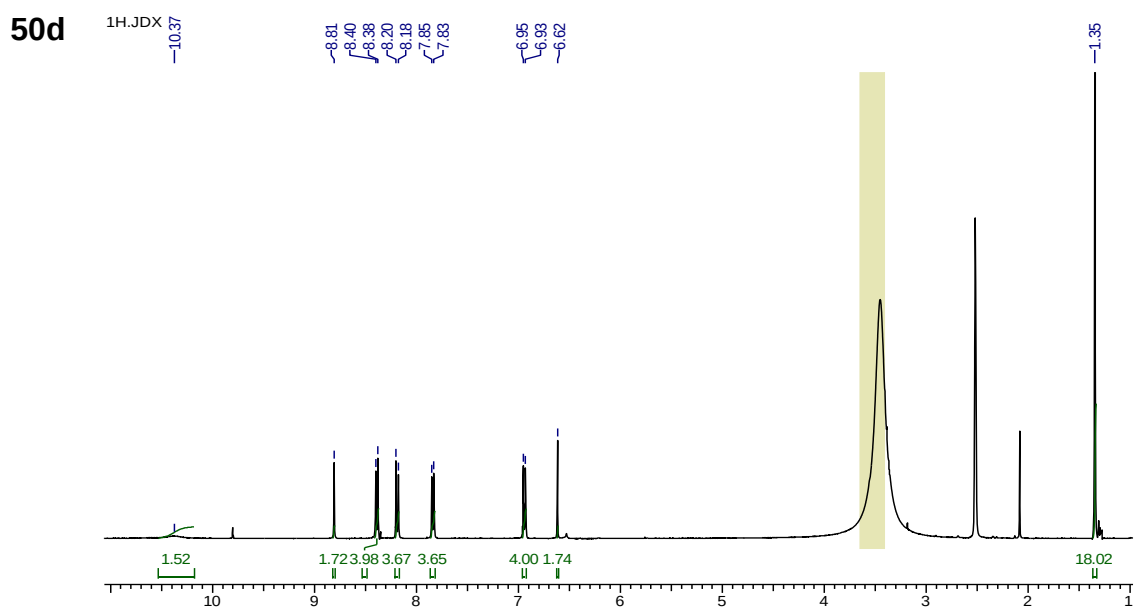
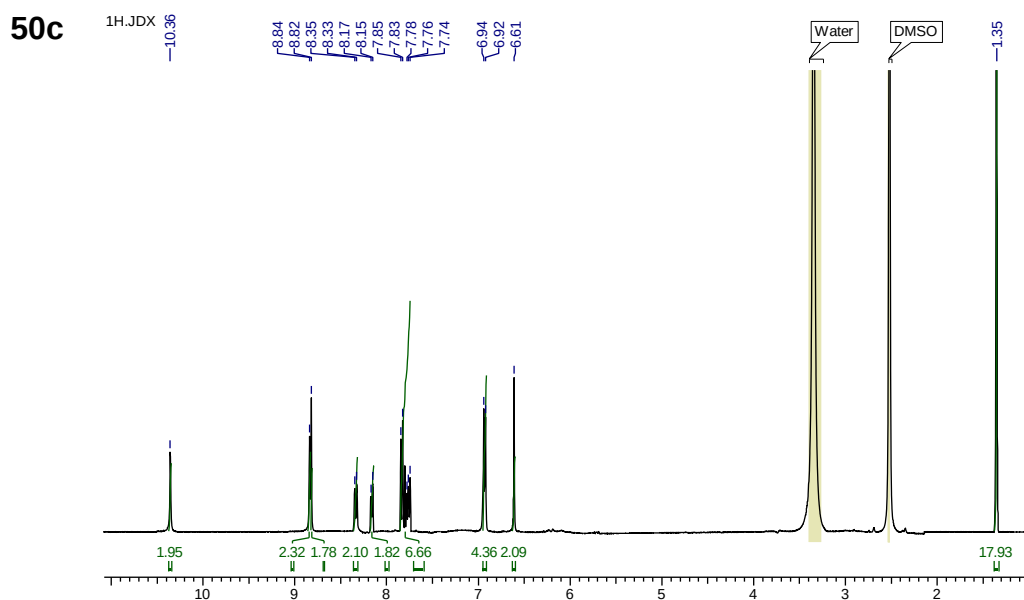


50d

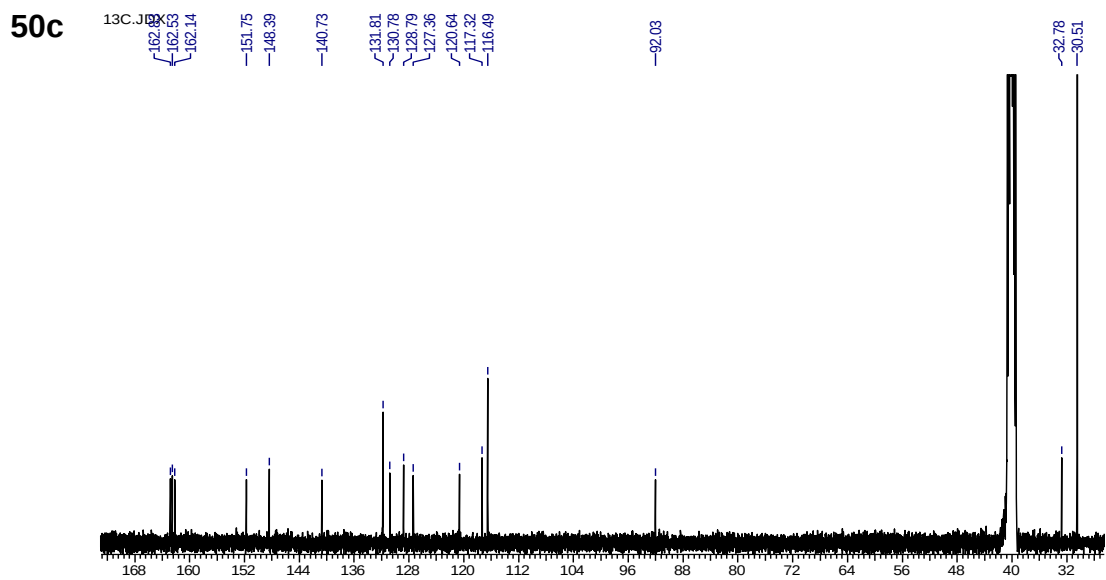
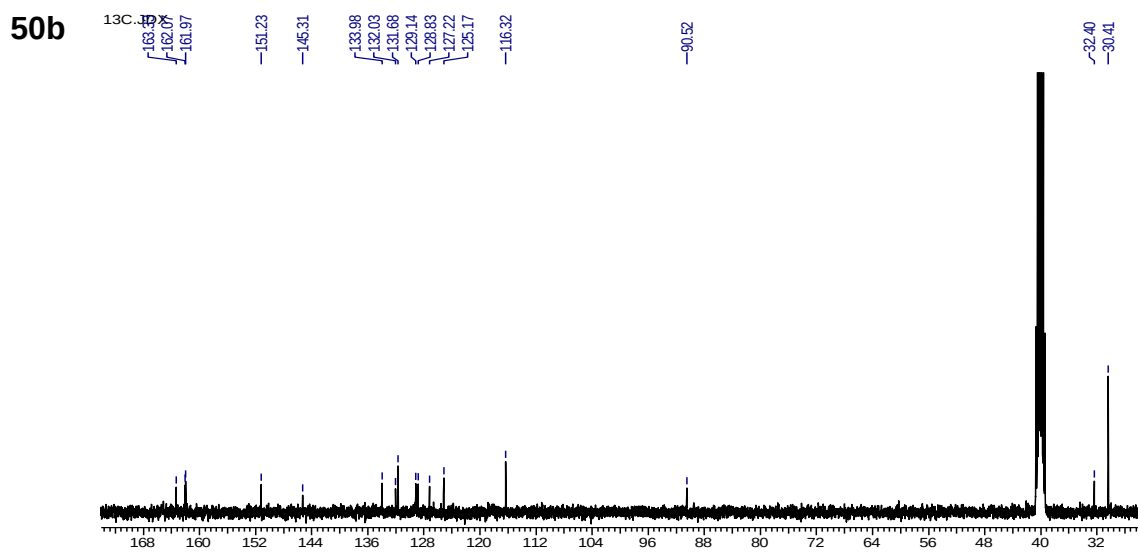


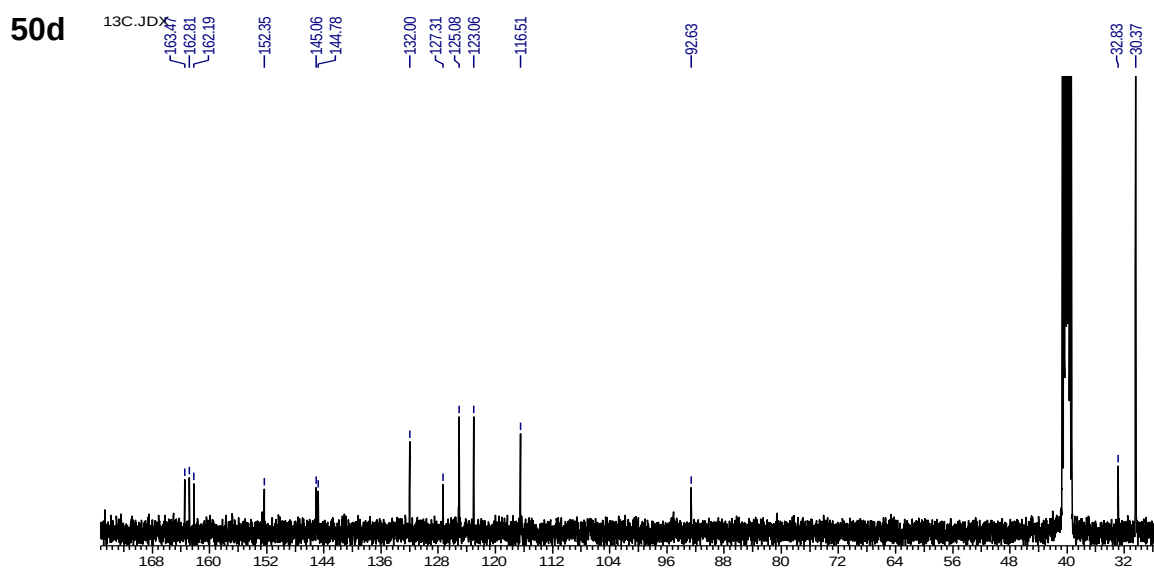
50b



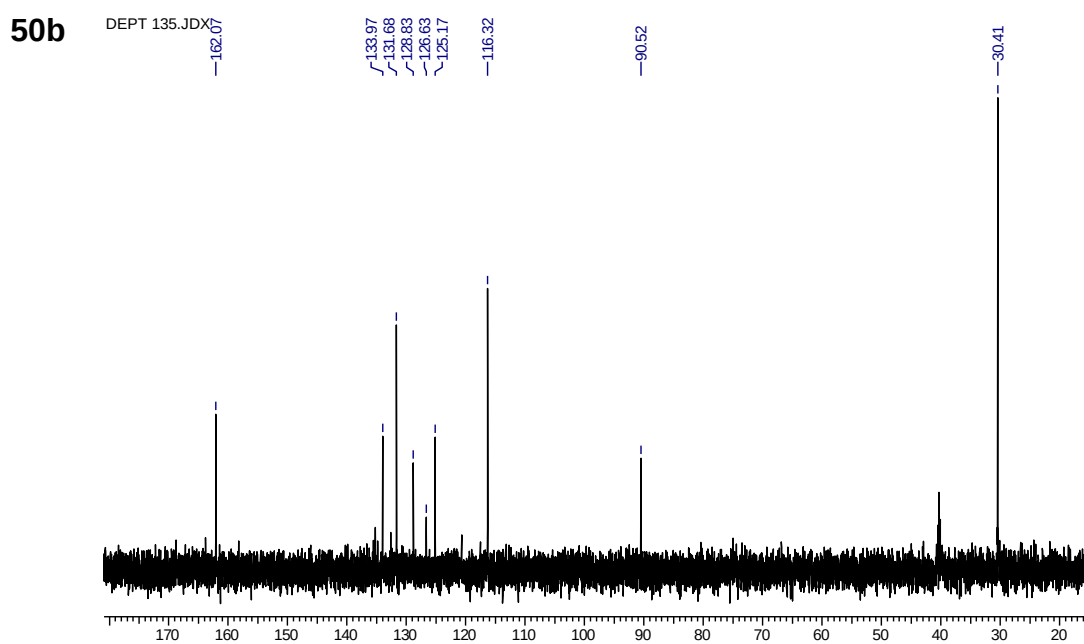


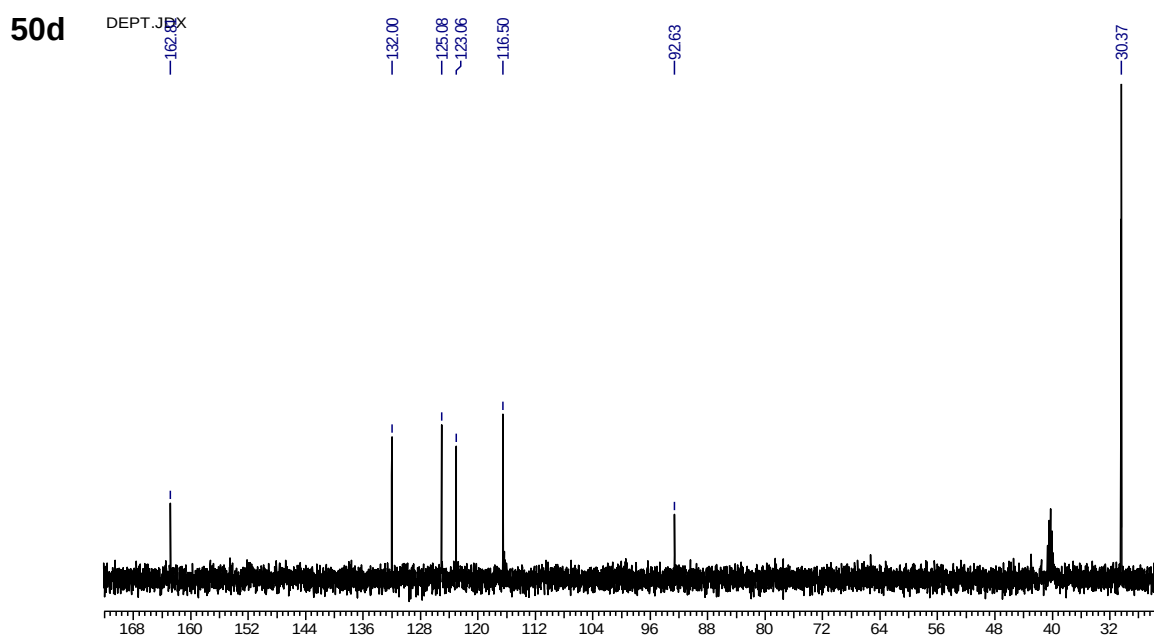
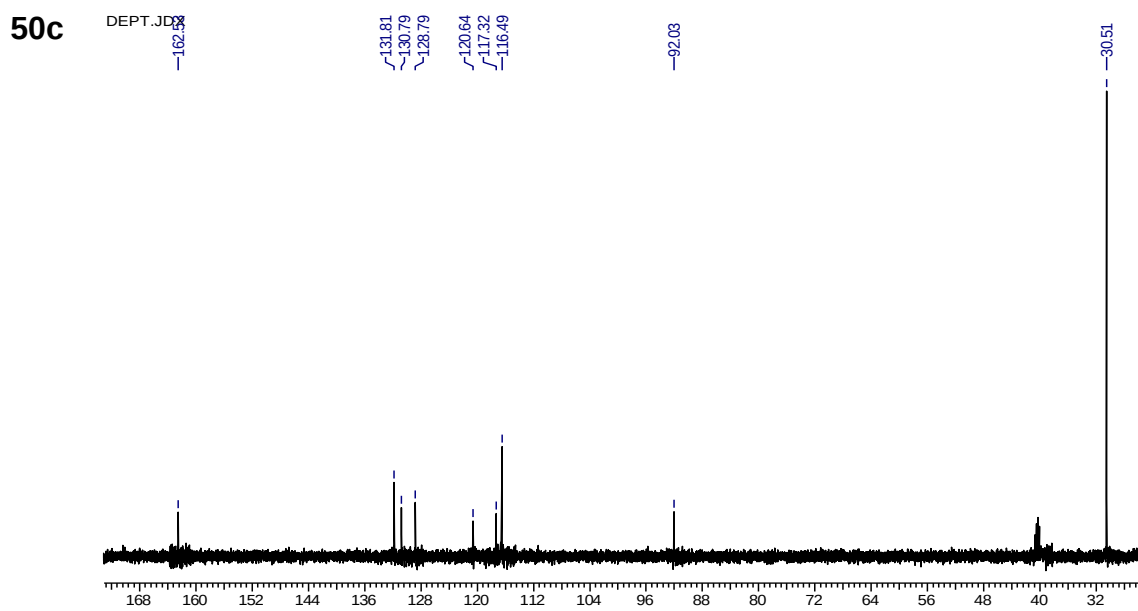
Anexo 49. Espectros de RMN ¹H para los complejos **50b-d** en DMSO d₆.





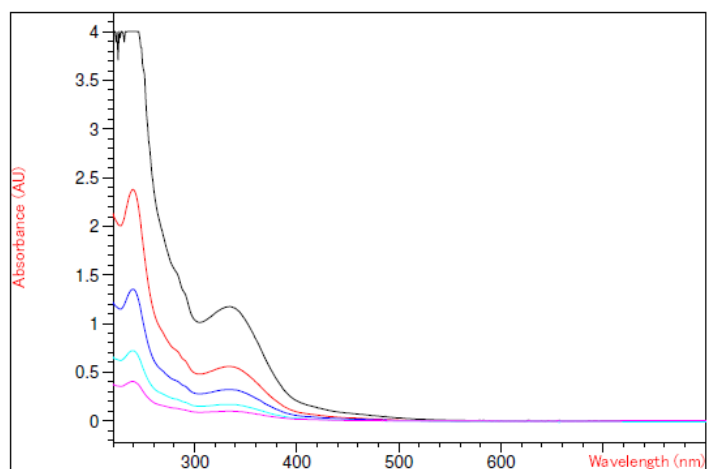
Anexo 50. Espectros de RMN ¹³C para los complejos 50b-d en DMSO d₆.



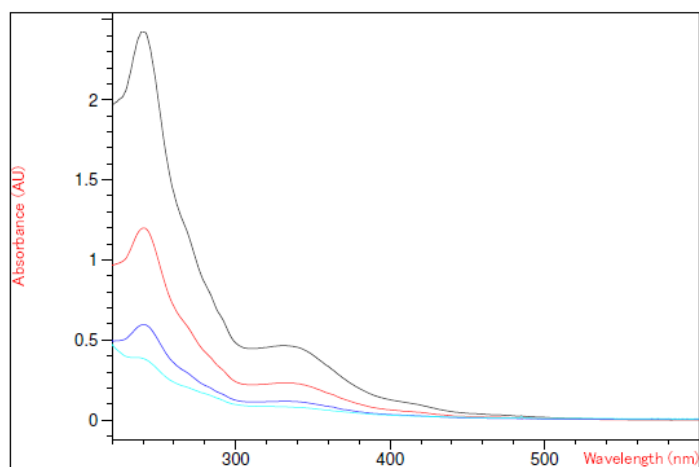


Anexo 51. Espectros de RMN DEPT para los complejos **50b-d** en DMSO d_6 .

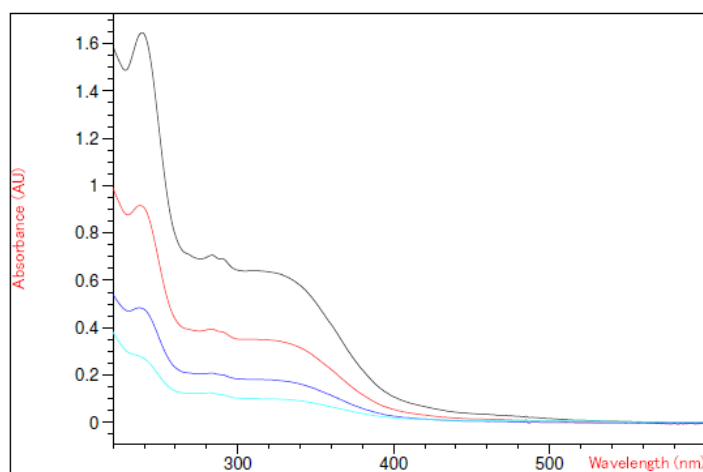
50b



50c



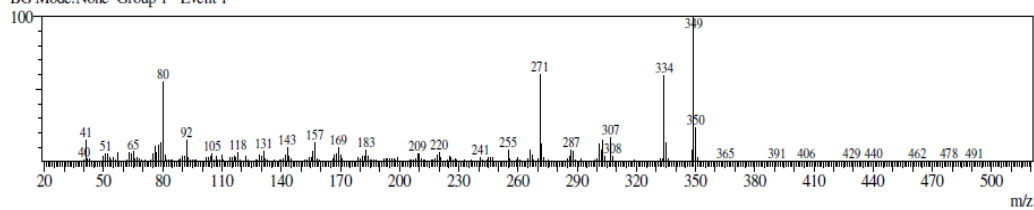
50d



Anexo 52. Espectros de UV-vis para los complejos **50b-d** en acetonitrilo.

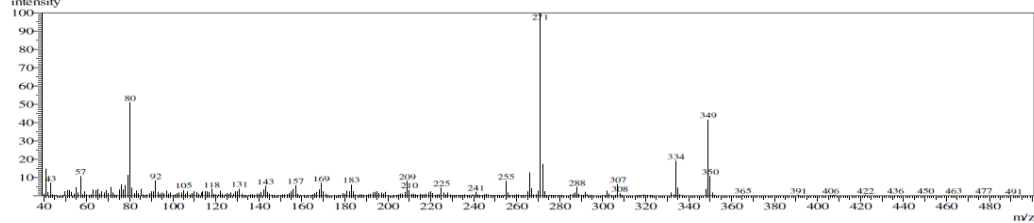
47c

Peak#:1 R.Time:4.249(Scan#:841)
MassPeaks:461
RawMode:Single 4.250(841)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



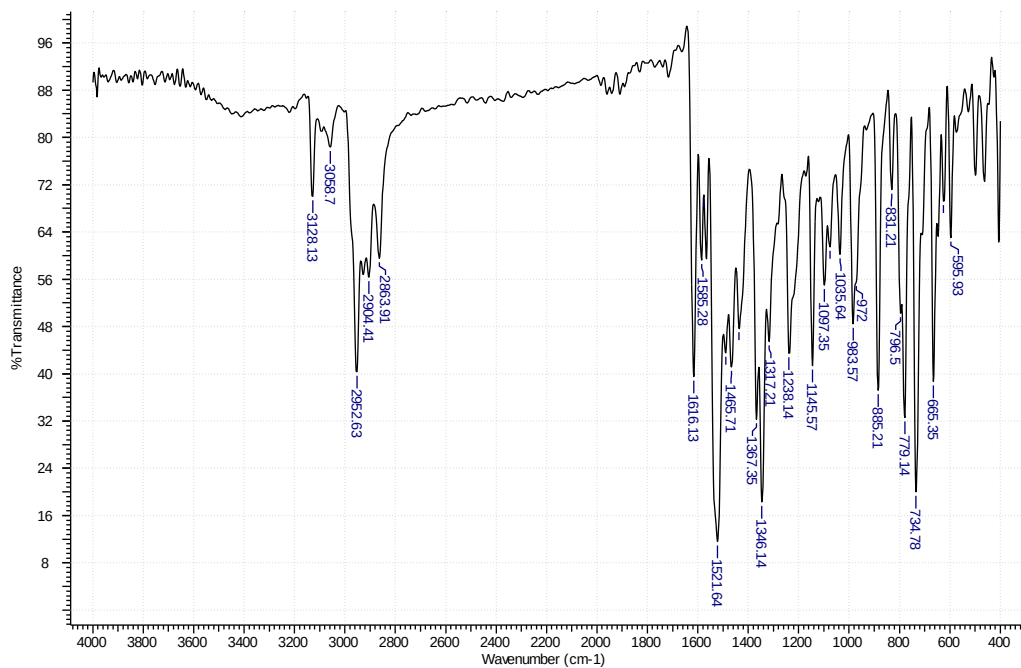
47d

Peak#:1 R.Time:3.669(Scan#:725)
MassPeaks:461
RawMode:Single 3.670(725)
BG Mode:None Group 1 - Event 1 Scan

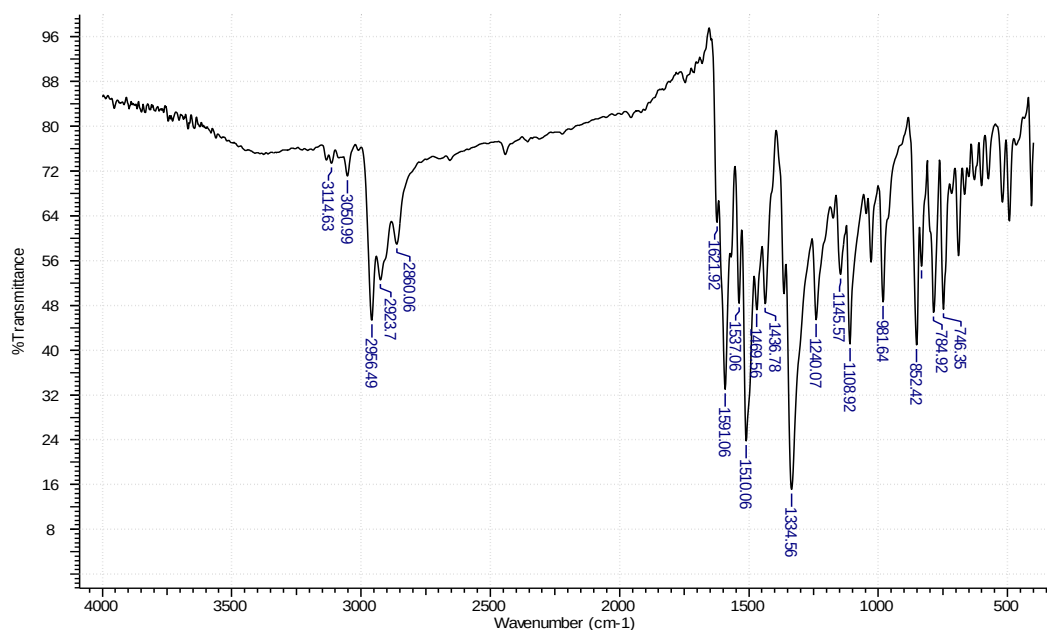


Anexo 53. Espectros de masas de los ligandos 47c-d.

47c

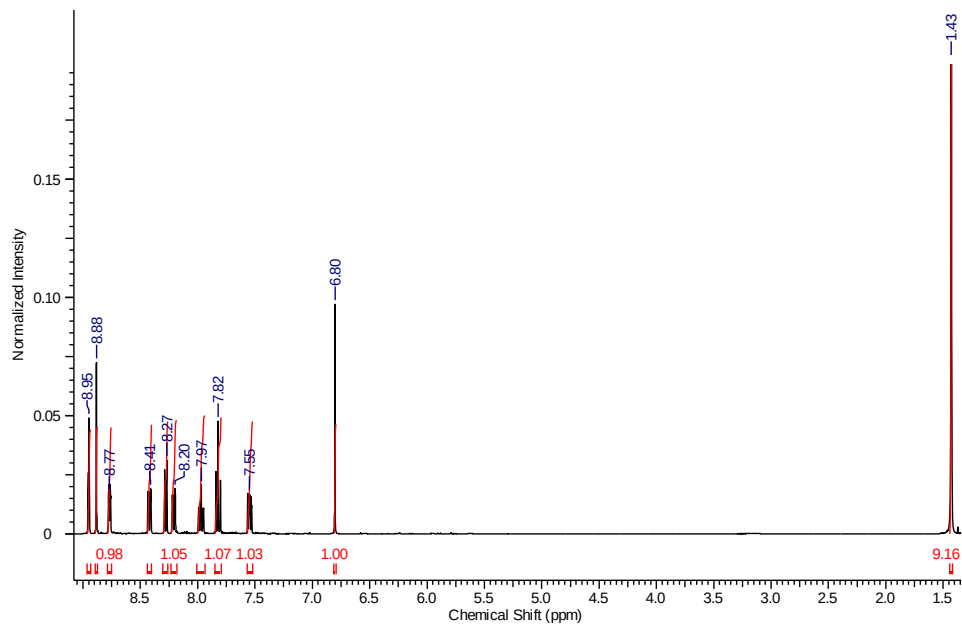


47d

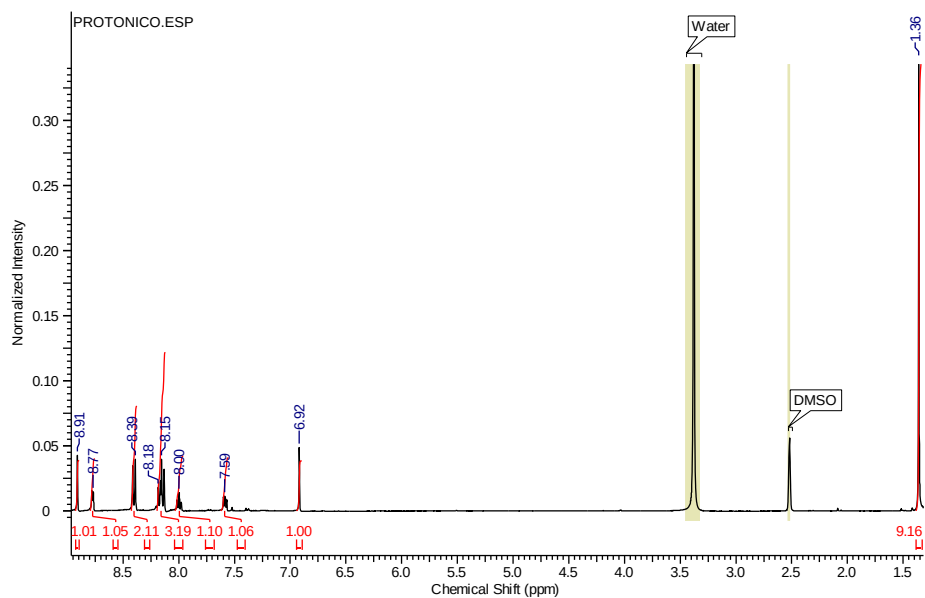


Anexo 54. Espectros de FT-IR de los ligandos **47c-d**, tomados en pastilla de KBr.

47c

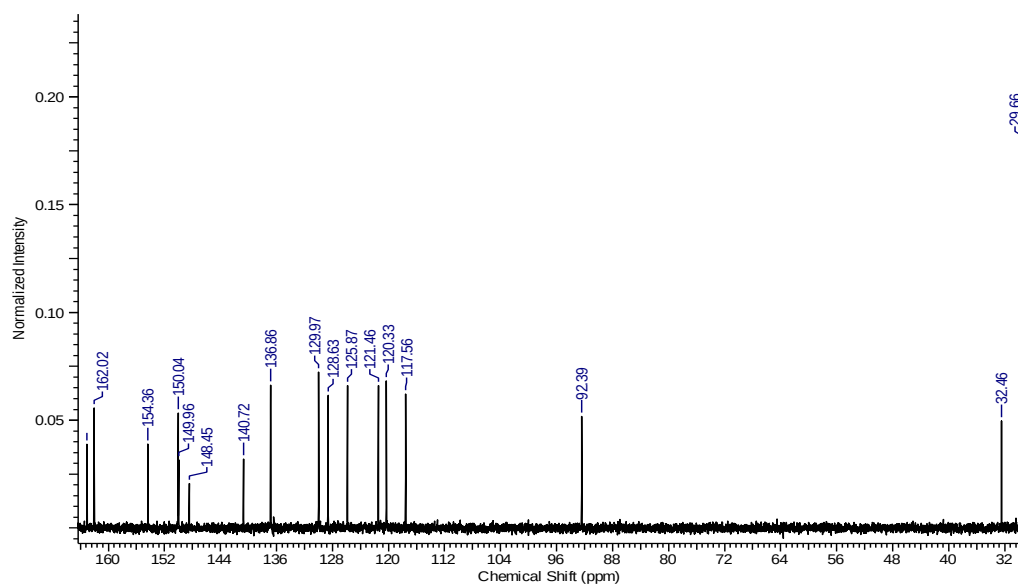


47d

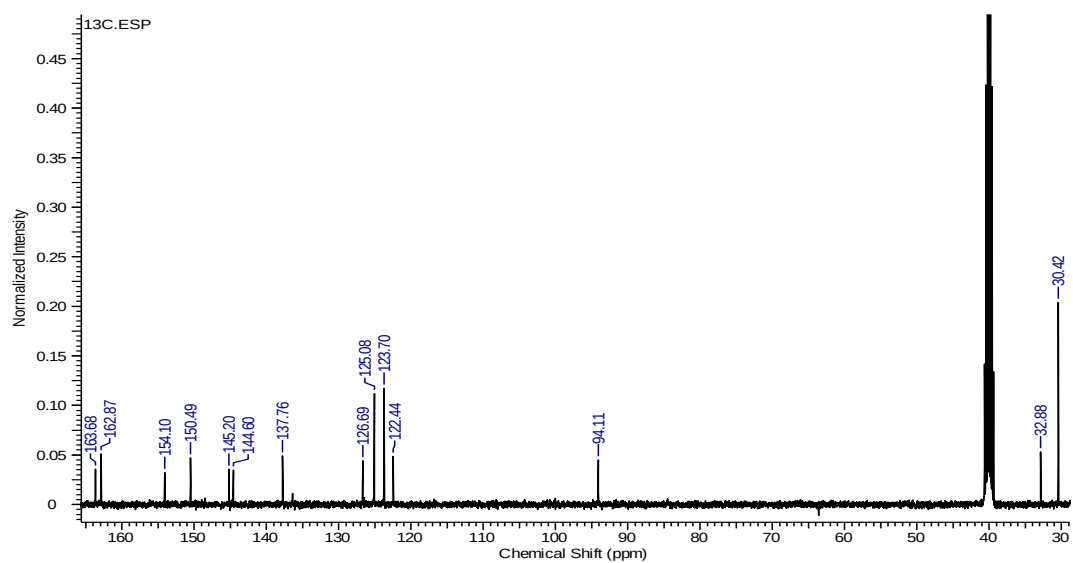


Anexo 55. Espectros de RMN ^1H de los ligandos **47c** tomado en acetona d_6 y **47d**, tomado en $\text{DMSO } \text{d}_6$.

47c

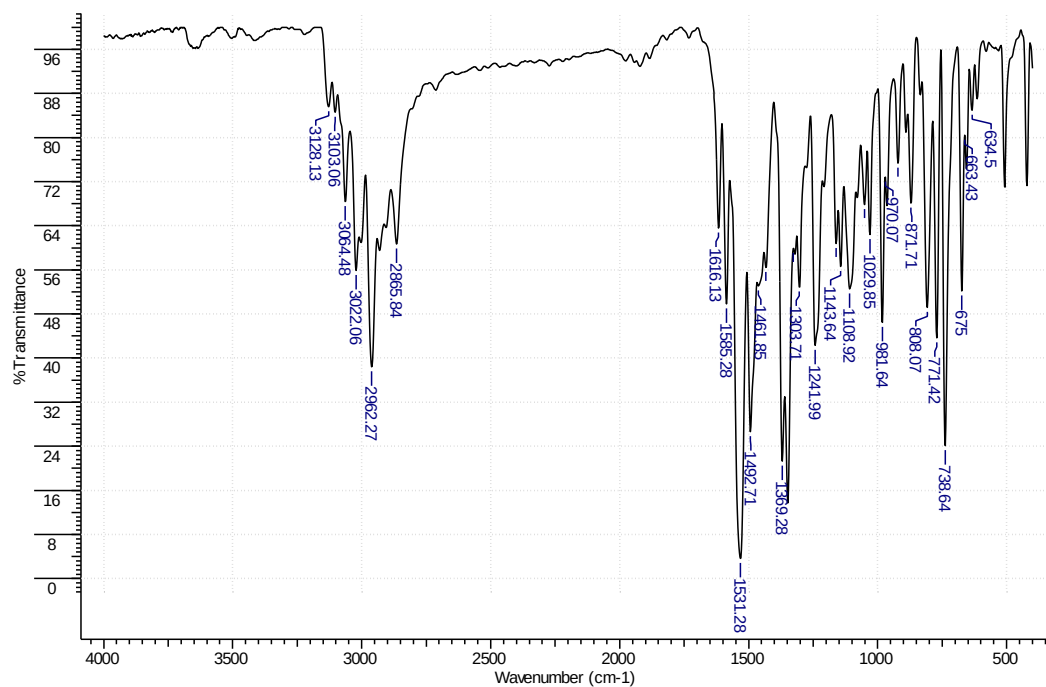


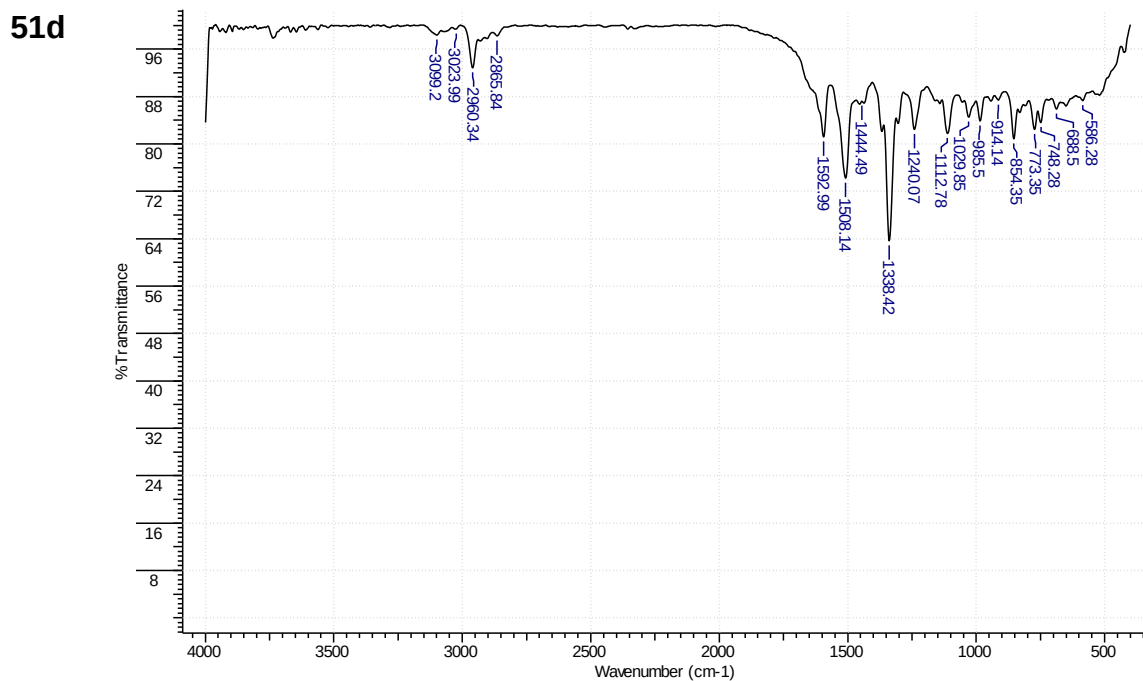
47d



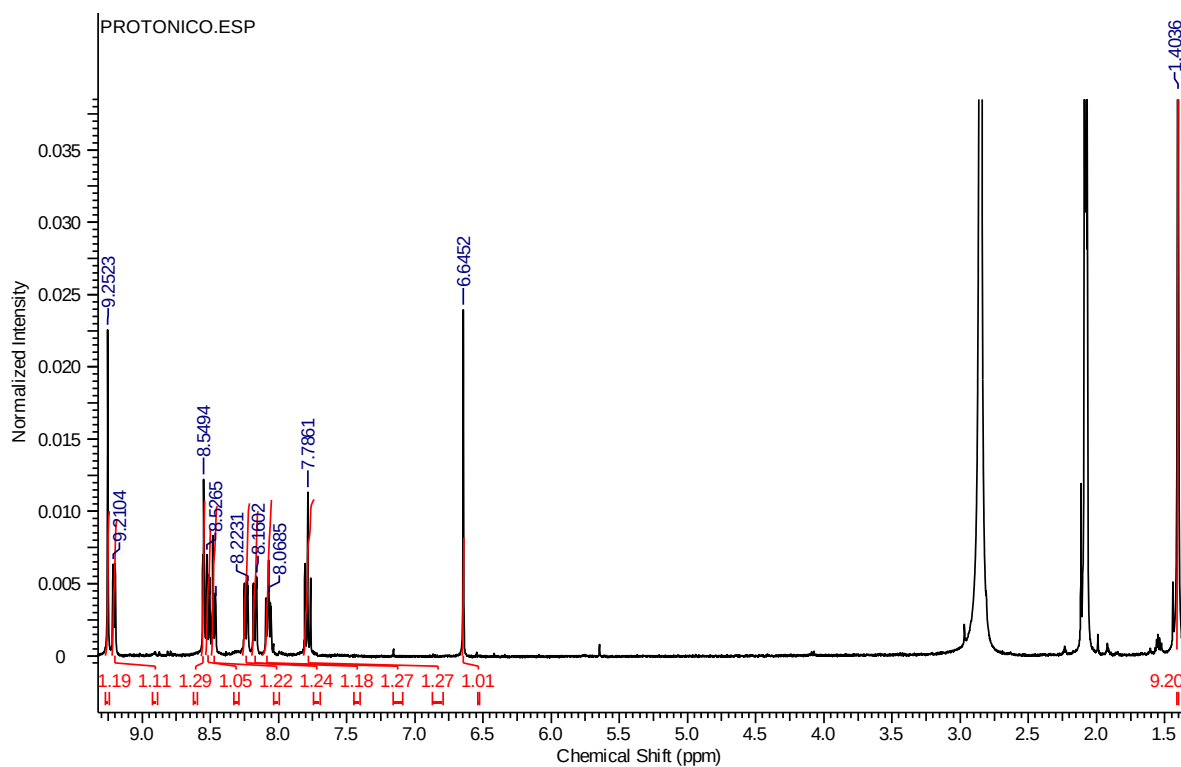
Anexo 56. Espectros de RMN ¹³C de los ligandos **47c** tomado en acetona d₆ y **47d**, tomado en DMSO d₆.

51c





Anexo 57. Espectros de FT-IR de los complejos **51c-d** tomados en pastilla de KBr.



Anexo 58. Espectros de RMN ¹H del complejo **51c** tomado en acetona d₆.