



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Compuestos de Pd(II) y Ligantes *m*-hidroxi Sustituidos.
Síntesis, Caracterización y Evaluación Catalítica

TESIS PARA GRADUACIÓN POR
EXAMEN PROFESIONAL
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Alcives Avila Sorrosa

TUTOR

Dr. David Morales Morales
Instituto de Química, UNAM

COMITÉ TUTOR

Dr. Juventino García Alejandre
Facultad de Química, UNAM
Dr. Eduardo Peña Cabrera
Facultada de Química, Universidad de Guanajuato

MÉXICO, D.F. JUNIO DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO

Dr. Anatoly Yatsimirsky
Presidente

Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens
Vocal

Dr. Armando Daniel Cabrera Ortíz
Vocal

Dr. Eduardo Peña Cabrera
Vocal

Dr. José Iván Castillo Pérez
Secretario

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Posgrado en Ciencias Químicas por brindarme la oportunidad de formar parte de su comunidad y recibir una excelente educación académica.

Al Dr. David Morales Morales por su total apoyo en el desarrollo y culminación de este trabajo, pero sobre todo por su confianza, sus consejos y su invaluable amistad.

Al Dr. Eduardo Sola Laraya por su invitación y apoyo para participar en su línea de investigación en el Instituto de Ciencias de Materiales de Aragón de la Universidad de Zaragoza.

Al Comité Tutelar, formado por el Dr. Juventino García Alejandre, el Dr. Eduardo Peña Cabrera, quienes con sus consejos y sugerencias contribuyeron en la mejora del trabajo de investigación.

A los miembros del jurado por el análisis del manuscrito, las observaciones y sugerencias que ayudaron a mejorar el escrito final.

Al Instituto de Química de la UNAM y a su cuerpo académico, en particular al Dr. Armando Cabrea Ortiz, al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, al Dr. Iván Castillo Pérez y al Dr. Ronan Le Legadec, por sus consejos y comentarios alentadores.

Al personal técnico-académico del Instituto de Química de la UNAM, en particular al M. en C. Simón Hernández Ortega, al Dr. Rubén Alfredo Toscano, al Dr. Francisco Javier Pérez Flores y al I.Q. Luis Velasco Ibarra.

A mis compañeros de grupo de investigación por su gran espíritu de cooperación, en especial a la M. en C. Fabiola E. Estudiante Negrete por su amistad y ayuda en las reacciones de catálisis, a la Dra. Carmela Crisóstomo Lucas por su gran compañerismo que siempre mostró hacia mí. A la Dra. Reyna Reyes Martínez por el apoyo en los análisis en estado sólido y arreglos supramoleculares.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada (167248) y los financiamientos a través del proyecto CB2010/154732. También, a los Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-DGAPA-UNAM) (IN201711-3).

Finalmente y con gran cariño a mis padres, familiares y amigos que siempre me han apoyado, en especial a mis tíos Gisela Guzmán y Vicente Gómez.

Para Odette.....

y todos aquellos que ya no están, pero me hacen ser.

Este trabajo de investigación se realizó en el laboratorio investigación No.3 del Departamento de Química Inorgánica (Instituto de Química-UNAM), con la asesoría del Dr. David Morales Morales. Los resultados obtenidos fueron presentados en los siguientes congresos y foros científicos de la especialidad:

V Congreso de Encuentro de Química Inorgánica

“Síntesis y Evaluación Catalítica de compuestos Bimetálicos Pseudopinza de Pd(II)”. Guadalajara, México, 2011.

7° Congreso de Reunión de la Academia de Química Orgánica

“Síntesis de compuesto pinza no simétrico de Pd(II) y su evaluación catalítica en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki”. Cuernavaca, México, 2011.

Ponencia en La Actividad Académica QUIMIUNAM

“Synthesis and Catalytic Evaluation of Bimetallic Pseudopincer Compounds of Pd (II) in Cross-coupling Reactions”. Ciudad Universitaria, México D.F., 2011.

Ponencia en el Simposio Interno del Instituto de Química (UNAM)

“Síntesis de paladaciclos con interacciones no covalentes a partir de bases de Schiff y su potencial actividad catalítica”. México, D.F., 2010.

Parte de estos resultados están publicados en una revista del área de investigación con arbitraje internacional. Referencia bibliográfica: Avila-Sorros, A.; Estudiante-Negrete, F.; Hernández-Ortega, S.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta.* 2010, 363, 1262–1268.

ÍNDICE

Resumen	
Introducción	
Capítulo 1	
1.1 Paladaciclos.....	11
1.1.1 Definiciones y características estructurales.....	12
1.1.2 Sitios potenciales de modificación.....	18
1.2 Preparación de paladaciclos.....	19
1.2.1 Activación directa C-H.....	20
1.2.2 Adición oxidativa.....	20
1.2.3 Transmetalación.....	22
1.2.4 Halopaladación de alquinos heterosustituidos.....	25
1.2.5 Método de Uozumi o introducción de ligante.....	26
1.3 Paladaciclos en reacciones de acoplamiento cruzado.....	27
1.4 Ligantes en el diseño de catalizadores metálicos.....	30
1.4.1 Ligantes hemilábiles.....	31
1.4.2 Ligantes cooperativos.....	32
1.4.3 Ligantes con sitios de reconocimiento molecular.....	32
1.5 Ligantes imínicos en química organometálica y de coordinación.....	33
Hipótesis.....	36
Objetivos.....	36
Capítulo 2	
2.1 Síntesis y caracterización de ligantes imínicos <i>m</i> -hidroxisustituidos y modificaciones estructurales.....	39
2.1.1 Caracterización espectroscópica.....	40
2.1.2 Análisis estructural y arreglos cristalinos.....	65
2.2 Síntesis del ligante imínicos deshidroxilado [(<i>E</i>)- <i>N</i> -benciliden-2,4,6-trimetilbencenamina] (2.14).....	77

2.2.1 Caracterización espectroscópica.....	77
2.3 Conclusiones.....	81
Capítulo 3	
3.1 Síntesis de compuestos organometálicos de Pd(II) a partir de ligantes <i>m</i> -hidroxisustituidos.....	83
3.1.1 Síntesis del paladaciclo monomérico pseudopinza (3.1).....	84
3.1.1.1 Caracterización espectroscópica.....	84
3.1.1.2 Caracterización estructural.....	88
3.1.1.3 Optimización de condiciones de reacción.....	91
3.1.2 Obtención del paladaciclo [Pd ₂ (L) ₄] (3.2) como producto de la reacción de paladación del ligante 2.2	93
3.1.2.1 Caracterización estructural.....	93
3.1.3 Síntesis de los paladaciclos [Pd ₂ (μ-Cl) ₂ (L) ₂] (3.3 , 3.4 , 3.5 , 3.6).....	97
3.2 Síntesis de paladaciclos tipo pinza no simétricos.....	129
3.2.1 Síntesis del complejo tipo pinza no simétrico NCN (3.7).....	129
3.2.1.1 Caracterización espectroscópica.....	130
3.2.2 Síntesis del complejo tipo pinza no simétrico PCN (3.8).....	136
3.2.2.1 Caracterización espectroscópica.....	137
3.3 Factores potenciales que influyen en la paladación de los ligantes imínicos <i>m</i> -hidroxisustituidos.....	143
3.3.1 Efectos electrónicos de los sustituyentes del anillo <i>N</i> -arílico.....	143
3.3.2 Efecto de coordinación del grupo (-OH) y propuestas mecanísticas de paladación.....	146
3.4 Conclusiones.....	153

Capítulo 4

4.1 Reacciones de acoplamiento cruzado C-C.....	155
4.1.1 Reacción de Heck.....	156
4.1.2 Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura.....	160
4.2 Propiedades catalíticas de los complejos de Pd (II) en reacciones de acoplamiento cruzado.....	163
4.2.1 Evaluación catalítica del paladaciclo monomérico 3.1 en reacciones de acoplamiento cruzado C-N y C-C.....	163
4.3 Evaluación catalíticas de los paladaciclos $[\text{Pd}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{L})_2]$ en reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.....	173
4.3.1 Elección del catalizador.....	173
4.3.2 Evaluación catalítica del paladaciclo bimetálico $[\text{Pd}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{L}_2)]$ (3.5) en reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.....	174
4.4 Evaluación catalítica del complejo $[\text{Pd}_2(\text{L})_4]$ (3.2).....	177
4.5 Evaluación catalítica del complejo tipo pinza no simétrico NCN (3.7).....	179
4.6 Evaluación catalítica del complejo tipo pinza no simétrico PCN (3.8).....	181
4.7 Comparación catalítica de los diferentes tipos paladaciclos obtenidos en clorobenzenos.....	184
4.6 Conclusiones.....	187
5 Sección experimental.....	188
Anexo.....	205

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AcOH	Ácido acético
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
cm ⁻¹	Centímetros recíprocos
cod	Cicloocta-1,5-dieno
DEPT	Siglas en ingles <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
FAB ⁺	Siglas en ingles <i>Fast Atom Bombardment</i>
h	Horas
HETCOR	Siglas en ingles <i>Heteronuclear Chemical Shift Correlation</i>
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
MHz	Megahertz
mL	Militros
MM	Mallas moleculares
MeCN	Acetonitrilo
OAc	Ión acetato
ORTEP	Siglas en ingles <i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid</i>
Ph	Sustituyente fenilo
Ph ₃ P	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN- ¹³ C{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN- ¹⁹ F	Resonancia Magnética Nuclear de Flúor 19

RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1
RMN- ³¹ P { ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de Fósforo 31
SEA	Sustitución Electrofílica Aromática
T.A.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TOF	Sigla en inglés <i>Turn Over Frequency</i>
TON	Siglas en inglés <i>Turn Over Number</i>
TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
Å	Angstrom
2D	Dos dimensiones
°C	Grados Celsius
+ <i>I</i>	Efecto inductivo electrodonador
- <i>I</i>	Efecto inductivo electroattractor
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
[M] ⁺	Ion molecular
+ <i>M</i>	Efecto mesomérico electrodonador
- <i>M</i>	Efecto mesomérico electroattractor
m/z	Relación masa-carga
σ	Parámetro de Hammett

RESUMEN

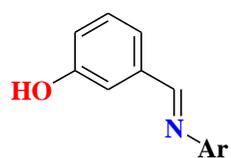
En esta tesis se informan los resultados obtenidos del trabajo de investigación realizado en el diseño y síntesis de compuestos organometálicos de Pd(II) derivados de ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos, así como su evaluación catalítica en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura y C-N del tipo Buchwald-Hartwig. Se discuten también, aspectos relacionados con la influencia de las variaciones estructurales de los sustituyentes en los fragmentos imínicos y del grupo hidroxilo en las reacciones de paladación. Destacándose también la obtención de un paladaciclo tipo pinza no simétrico (PCN) a través de un método novedoso de introducción de ligante por funcionalización del grupo hidroxilo (activación de enlaces P-C). Así como un análisis detallado de los posibles arreglos supramoleculares en estado sólido conferidos por los grupos funcionales presentes en las moléculas tanto de ligantes libres como en los correspondientes derivados paladados obtenidos.

ABSTRACT

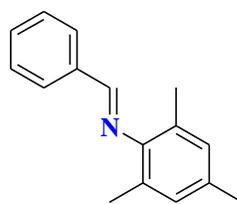
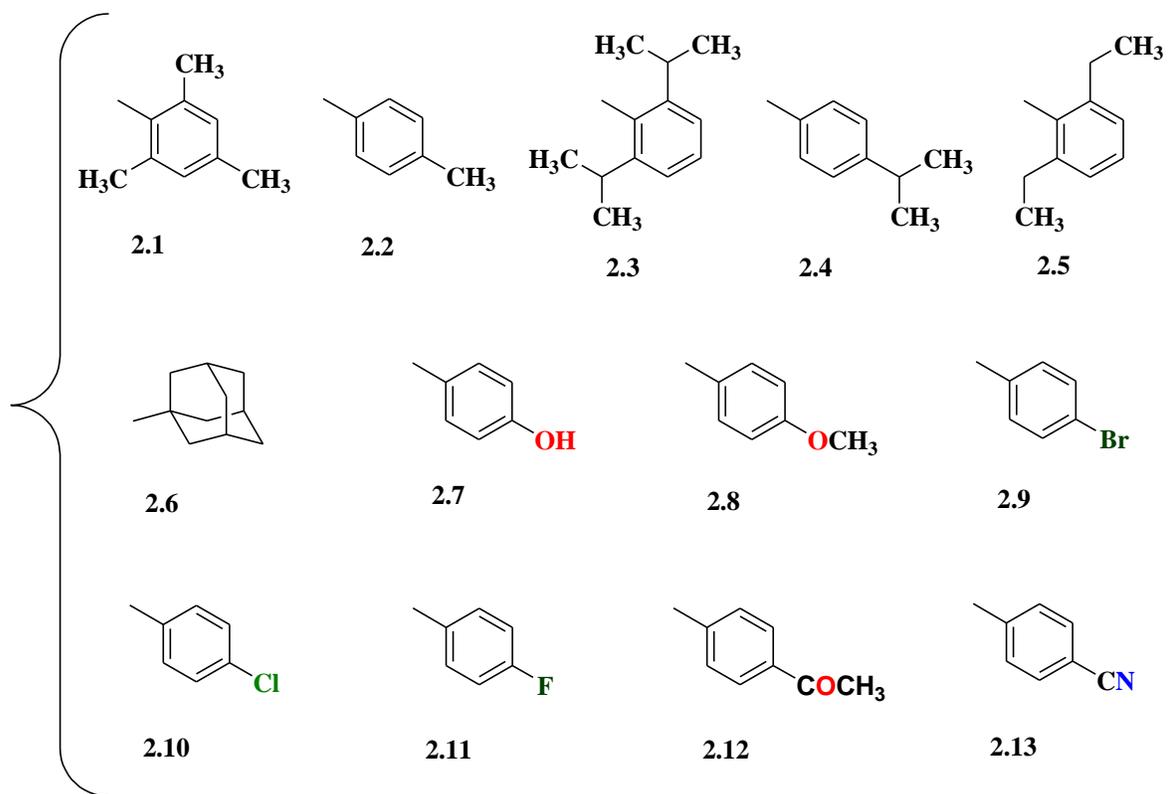
The results attained on the synthesis and characterization of a series of iminic *m*-hydroxy substituted ligands and their corresponding Pd(II) complexes are reported. The catalytic activity for the later was explored on Suzuki-Miyaura and C-N Buchwald-Hartwig cross coupling reactions. The effect on the palladation reactions, both steric and electronic of the different functional groups (imine and -OH) on the ligands is also discussed. Moreover, a novel procedure for the synthesis of non-symmetric PCN pincer ligands is disclosed. This procedure being based on the P-C_{Ar} bond activation for the production of a phosphinite-imine PCN Pd(II) pincer complex. Due to the presence of the hydroxy functional group on the body of the molecules, their supramolecular analysis was performed in order to determine the predominant non-covalent interactions in the solid state.

LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

LIGANTES IMÍNICOS

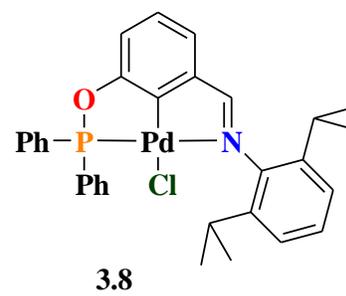
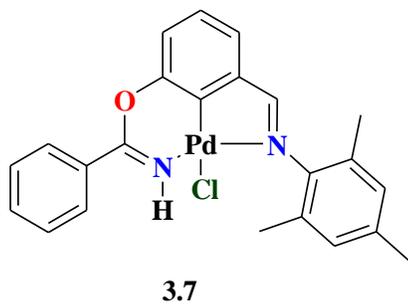
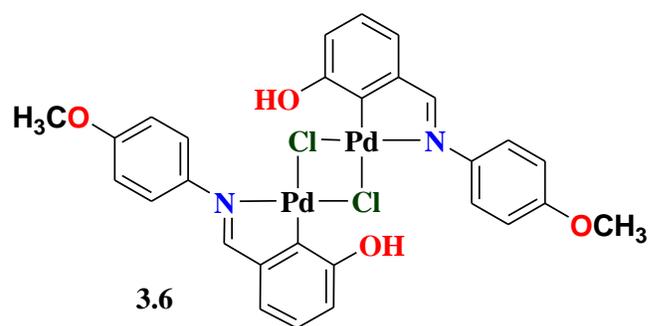
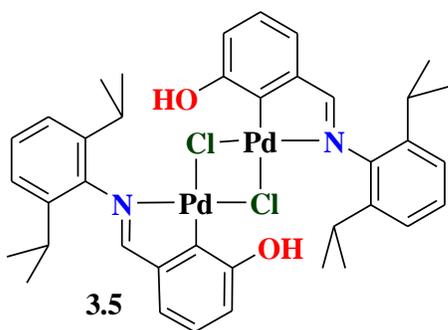
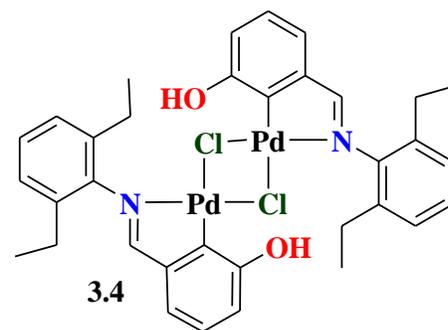
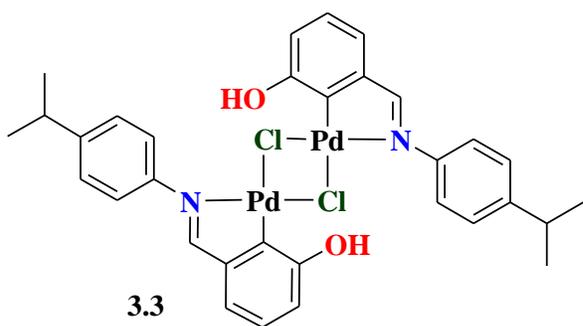
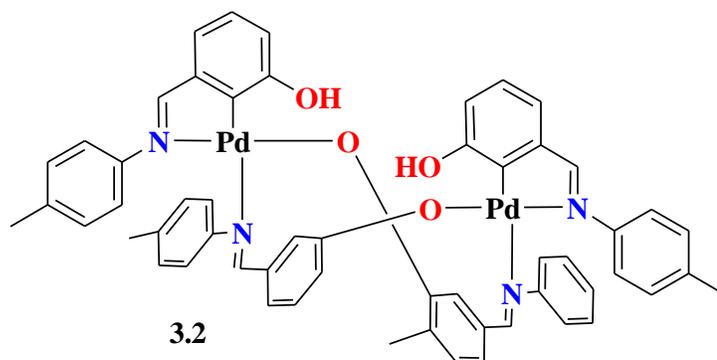
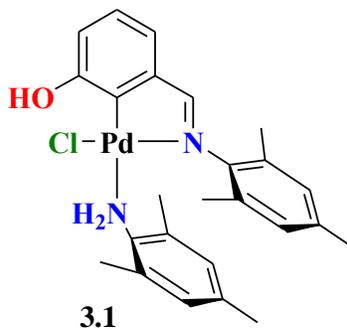


Ar =



2.14

PALADACICLOS



Introducción

Después de más de un siglo de haberse iniciado la química de coordinación por Alfred Werner, esta importante rama de la química inorgánica ha derivado en nuevas áreas interdisciplinarias en continuo crecimiento como la química bioinorgánica, química de los materiales, polímeros y química organometálica. Esta última se encuentra en la interfase de la química orgánica e inorgánica clásica, siendo el enlace carbono-metal el punto central de su estudio. La química organometálica de metales de transición ha experimentado un enorme desarrollo como disciplina científica y ha sido objeto de importantes investigaciones y aplicaciones a nivel industrial.

Durante las últimas décadas la comunidad química ha atestiguado el creciente desarrollo de diferentes estrategias sintéticas que emplean catalizadores de metales de transición, cuyas aplicaciones han ido más allá del matraz para consolidarse hoy en día como herramientas sintéticas imprescindibles en la síntesis fina a gran escala de diversos compuestos de alto valor agregado. En este contexto y sin duda alguna, las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por catalizadores de metales de transición para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo, se han constituido como una de las más poderosas y flexibles herramientas de transformación conocida por los químicos y han revolucionado la práctica de la síntesis química durante las últimas dos décadas.

Dentro de estas metodologías, destacan aquellas que emplean catalizadores a base de paladio, las cuales por su gran versatilidad y tolerancia a diferentes grupos funcionales, inherentes a las propiedades únicas de éste metal, ocupan un lugar prominente dentro de estas estrategias sintéticas. Tal ha sido su impacto en la química contemporánea, que sus descubridores han sido galardonados recientemente con el Premio Nobel de Química 2010.

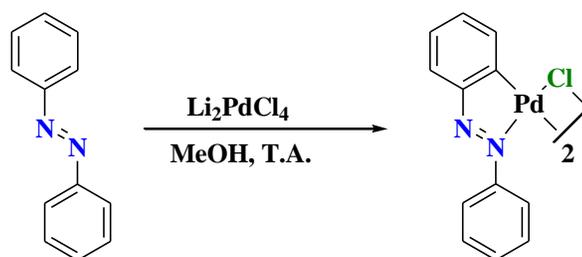
Por otro lado, es sabido que el enlace de un ligante a un metal a través de dos o más enlaces (quelato), así como la variación de factores estéricos y electrónicos son estrategias fundamentales en el desarrollo y optimización de nuevos catalizadores con metales de transición. Sin embargo, las tendencias actuales en el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos, involucran un papel más activo de los ligantes, tomando parte en los mecanismos de reacción y formando parte integral del catalizador, e inclusive en procesos de reconocimiento molecular.

Capítulo 1
Antecedentes

1.1 Paladaciclos

Dentro de la gran variedad de complejos de metales de transición, los paladaciclos se han dimensionado como un grupo importante de compuestos organometálicos con una química muy rica y variada, al igual que sus propiedades. Debido a estas últimas, los paladaciclos han encontrado aplicaciones relevantes en las diferentes áreas de la química, siendo la catálisis homogénea una de las más importantes.

La síntesis y estudio de los paladaciclos inició a mediados de la década de los años 1960's con la síntesis y caracterización del producto de la ciclopaladación del azobenceno (Esquema 1.1).^[1] A partir de estos trabajos pioneros de Cope, Siekman y Friedrich, a la fecha se han realizado un número nutrido de publicaciones sobre su síntesis, aspectos estructurales y electrónicos, así como aplicaciones en síntesis orgánica, catálisis organometálica, química supramolecular, etc.,^[2] además, estos complejos han sido identificados como intermediarios importantes en muchas reacciones mediadas por catalizadores a base de paladio, hecho que los ha convertido en especies valiosas en el estudios mecanísticos de estos procesos.^[3]



Esquema 1.1. Ciclopaladación del azobenceno.

[1] (a) Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272. (b) Cope, A. C.; Friedrich, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909.

[2] (a) Parshall, G. W. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 139. (b) Dehand, J.; Pfeffer, M. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *18*, 327. (c) Bruce, M. I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 73. (d) Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **1979**, *28*, 97. (e) Omae, I. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 287. (f) Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **1980**, *32*, 235. (g) Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *42*, 245. (h) Constable, E. C. *Polyhedron* **1984**, *3*, 1037. (i) Gupta, V. K.; Kiefer, G. E. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 451. (j) Pfeffer, M. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 335. (k) Spencer, J.; Pfeffer, M. *Adv. Met. Org. Chem.* **1998**, *6*, 103. (l) Bohm, W. A.; V. P. W.; Reisinger, C. P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23. (m) Albrecht, M.; van Koten, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3750. (n) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917. (o) van der Boom, M. E.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1759. (p) Singleton, J. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1837. (q) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, *15*, 2419. (r) Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 995. (s) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055. (t) Dupont, J.; Consorti, C.S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527. (u) Moreno, I.; SanMartin, R.; Inés, B.; Herrero, M. T.; Domínguez, E. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 878. (v) Günay, M. E.; Ilyashenko, G.; Richards, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2782. (w) Dunina, V. V.; Gorunova, O. N.; Zykov, P. A.; Kochetkov, K. A. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 51.[3] Dyker, G. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1567.

1.1.1 Definiciones y características estructurales

En general, los paladaciclos pueden ser definidos como compuestos organopaladados que poseen al menos un enlace C-Pd, estabilizado de manera intramolecular por uno o dos grupos donadores neutros (Y). De acuerdo al fragmento orgánico estas especies organometálicas son clasificadas en dos categorías importantes que se abrevian **CY** y **YCY'**,^[4] como se muestra en la siguiente Figura.

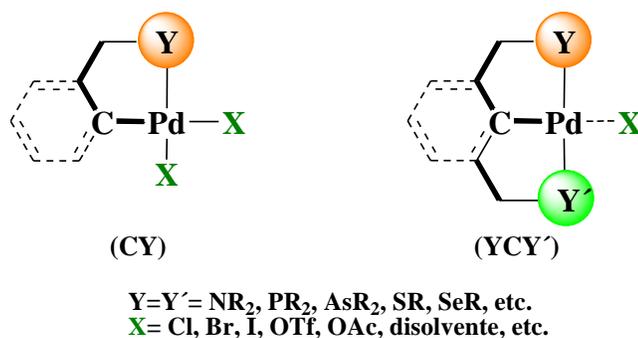


Figura 1.1. Clasificación de los paladaciclos de acuerdo al fragmento orgánico.

Como se puede observar, en el caso de primera categoría (**CY**), la parte orgánica rodea al núcleo de paladio actuando como un ligante quelante bidentado C-aniónico donador de cuatro electrones. Este grupo de compuestos usualmente se presentan formando especies diméricas con puentes de halógenos o acetato, y pueden encontrarse generalmente en dos principales formas isoméricas: *transoide* y *cisoide* (Figura 1.2).

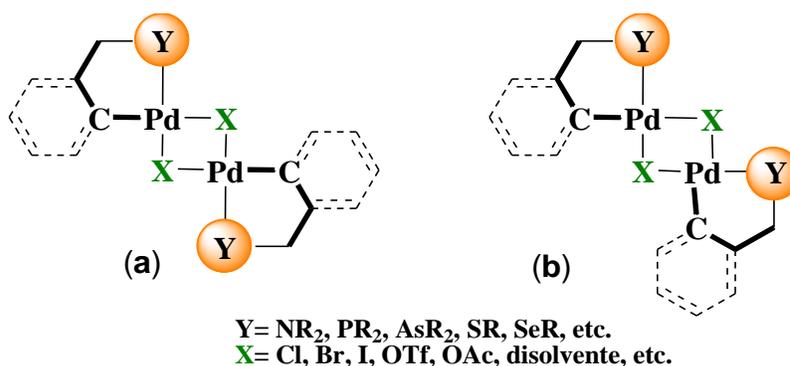


Figura 1.2. Isomería geométrica *transoide* (a) y *cisoide* (b) en paladaciclos tipo **CY**.

[4] (a) Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*. 2008, Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim. (b) Morales-Morales, D.; Jensen, C. M. *The Chemistry of Pincer Compounds*. 2007, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands.

Los paladacilos de tipo **CY** son los más abundantes, y no solamente forman especies diméricas, sino también, pueden presentarse como estructuras bisciclopaladadas (**1.1**), monoméricas heterobimetálicas (**1.2**), monoméricas catiónicas (**1.3**) o monoméricas aniónicas (**1.4**), dependiendo de la naturaleza de los otros ligandos (**X**) (Figura 1.3). En lo que respecta al carbono metalado, puede tener hibridación sp^2 y formar parte de un sistema aromático, que es lo más usual (**1.1-1.4**), o menos común, donde el paladio se enlaza a carbonos alifáticos con hibridación sp^3 (**1.5-1.7**), también pueden encontrarse en carbonos vinílicos (hibridación sp^2) (**1.8 y 1.11**) (Figura 1.4).

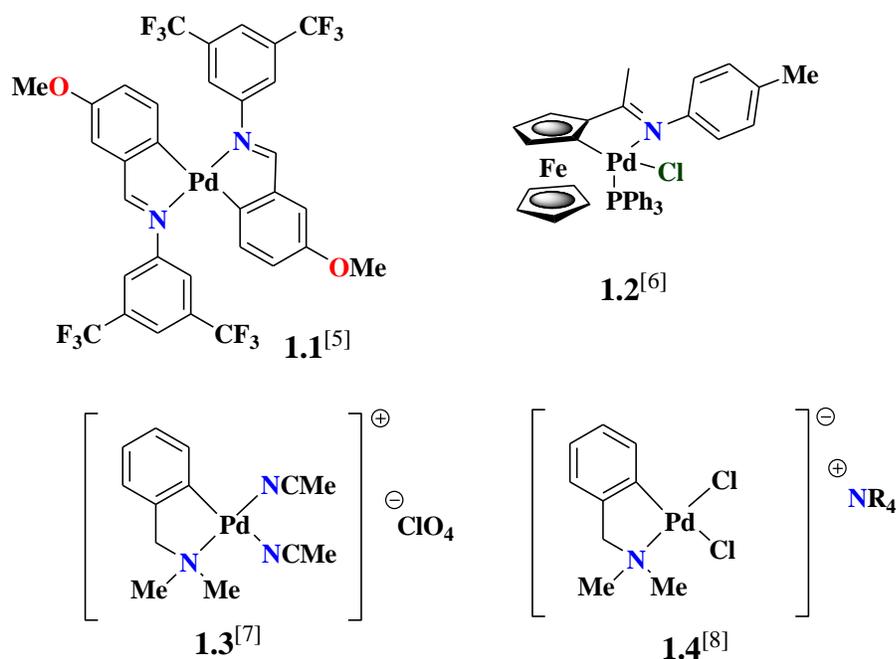


Figura 1.3. Diferentes tipos de paladacilos **CY**.

[5] Kilic, A.; Kilinc, D.; Tas, E.; Yilmaz, I.; Durgun, M.; Ozdemir, I.; Yasar, S. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 697.

[6] Huang, M.; Feng, Y.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2012**, 68, 376.

[7] Chen, K.; Li, Y.; Pullarkat, S. A.; Leunga, P. -H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 83.

[8] Braunstein, P.; Dehand, J.; Pfeffer, M. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1974**, 10, 581.

La gran diversidad estructural de los paladaciclos estriba en la enorme cantidad de ligantes que potencialmente pueden *orto*-paladarse, ampliando así las posibilidades de encontrar al átomo donador neutro (Y) en diferentes grupos funcionales como en azocompuestos, aminas, iminas, piridinas, tioetonas, tioéteres, éteres, amidas, oxazolinas, arsinas, etc. Sin embargo, los paladaciclos más conocidos son derivados de ligantes nitrogenados (aminas, iminas, piridinas, etc), y forman generalmente metalociclos de cinco y seis miembros, aunque por supuesto lo anterior no es una regla, ya que se pueden encontrar paladaciclos del tipo CY, que pueden ir, desde tres hasta diez o más miembros que conforman el metalociclo (Figura 1.4).

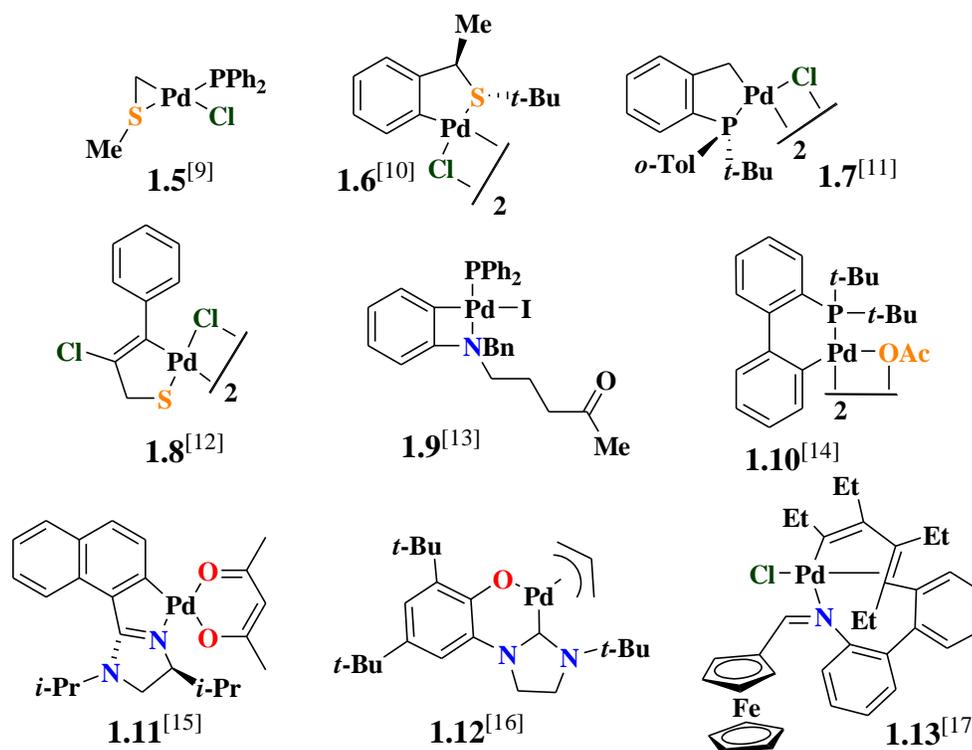


Figura 1.4. Paladaciclos CY con diferentes tamaños de anillo.

- [9] McPherson, H. M.; Wardell, J. L. *Inorg. Chim. Acta.* **1983**, *75*, 37.
 [10] Dupont, J.; Gruber, A. S.; Fonseca, G. S.; Monteiro, A. L.; Ebeling, G. *Organometallics* **2001**, *20*, 171.
 [11] Dunina, V. V.; Gorunova, O. N.; Livantsov, M. V.; Grishin, Y. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2907.
 [12] Dupont, J.; Basso, N. R.; Meneghetti, M. R.; Konrath, R. A.; Burrow, R.; Horner, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 2386.
 [13] Sole, D.; Vallverdu, L.; Solans, X.; Font-Bardía, M.; Bonjoch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1587.
 [14] Zim, D.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2413.
 [15] Cannon, J. S.; Frederick, J. H.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1939.
 [16] Ren, H.; Yao, P.; Xu, S.; Song, H.; Wang, B. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 2092.
 [17] Benito, M.; López, C.; Morvan, X.; Solans, X.; Font-Bardía, M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 4470.

Los paladaciclos del tipo **YCY'**, también conocidos como compuestos tipo pinza, presentan una estructura muy particular e interesante, en estos casos el fragmento orgánico rodea y coordina al centro metálico, actuando como un ligante quelante tridentado C-aniónico donador de seis electrones, donde los grupos donadores (**Y**) se coordinan de manera lateral al metal, estabilizando el enlace σ C-Pd y formando en este caso dos metalociclos que se fusionan por el enlace C-Pd (Figura 1.1).^[4] Los primeros paladaciclos tipo pinza fueron obtenidos como derivados de ligantes difosfina en 1976, por Moulton y Shaw.^[18] Aunque inicialmente pasaron desapercibidos, hoy en día estos compuestos derivados de paladio constituyen un tópico importante de investigación de la química organometálica y de coordinación, siendo apreciados por su excepcional estabilidad térmica y gran eficiencia en transformaciones químicas que implican la activación de enlaces fuertes (C-H, C-C, C-Cl, etc).^[2m,o,p, 4,19] Así como también, la fácil modificación del fragmento orgánico en diferentes puntos de su estructura los hace muy atractivos en el diseño y síntesis de nuevos sistemas catalíticos.

Las estructuras de los paladaciclos tipo pinza pueden ser simétricas o no simétricas. En el caso de las primeros, que son las sistemas más usuales y por tanto también las más estudiadas, generalmente involucran un anillo aromático *orto*, *orto*-disustituido del tipo **YCY** (**Y**= **NR₂**, **SR**, **PR₂**, etc.), de tal forma que estos complejos contienen el mismo grupo donador neutro (**Y**), por lo que es frecuente denotar estos sistemas como **NCN**, **SCS** y **PCP** respectivamente, para hacer referencia a los átomos del ligante que están enlazados directamente al centro metálico. Algunos ejemplos de este tipo de paladaciclos, son mostrados en la Figura 1.5 (**1.14**, **1.15**, **1.16** y **1.17**), la mayoría de ellos han sido utilizados como catalizadores en reacciones orgánicas de manera eficiente. También es posible encontrar dentro de esta clasificación a compuestos cuyo fragmento orgánico puede ser alifático, ejemplo de ello es el complejo **1.16** con un ligante difosfina.

[18] Moulton, C. J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1976**, 1020.

[19] (a) Rybtchinski, B.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 870. (b) Morales-Morales, D.; Lee, D. W.; Wang, Z. H.; Jensen, C. M. *Organometallics* **2001**, *20*, 1144. (c) Morales-Morales, D. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2004**, *48*, 338. (d) Ben-David, Y.; Milstein, D. *Inorg. Chim. Acta.* **2004**, *357*, 4015. (e) Szabó, K. J. *Synlett* **2006**, *6*, 811.

En lo que respecta a los paladacillos tipo pinza no simétricos, denotados YCY' , se caracterizan estructuralmente por contener un ligante monoaniónico tridentado híbrido, es decir, que los grupos donadores neutros son diferentes ($Y \neq Y'$). En estos casos los metalociclos formados varían, pudiendo ser equivalentes o diferentes, por ejemplo los compuestos **1.18** (CCN), **1.19** (CCN) y **1.20** (SCN), forman dos metalociclos equivalentes de cinco miembros, siendo estos los más típicos, o de seis miembros para el caso del metalociclos tipo pinza **1.21** (SCN). También se pueden encontrar dentro de las estructuras de los paladacillos, metalociclos no equivalentes como el compuesto **1.22** (PCN), que contiene dos metalociclos de cinco y seis miembros.

Durante la última década se ha tenido un gran interés en la obtención de esta clase particular de paladacillos YCY' , debido a que la no equivalencia de los dos grupos donadores ha demostrado conferir mayor reactividad en procesos catalíticos, en comparación con análogos simétricos.^[20] Por supuesto, la obtención de estos complejos representa un reto mucho mayor, debido a que generalmente el ligante de partida requiere de varias etapas de síntesis para la introducción de los diferentes grupos donadores, lo cual hace muy laboriosa la obtención de estas especies. Por lo anterior, existe un número mucho menor de reportes de paladacillos tipo pinza no simétricos en comparación con aquellos de estructura simétrica.^[21]

[20] (a) Consorti, C. S.; Ebeling, G.; Flores, F. R.; Rominger, F.; Dupont, J. *Adv. Synth. Cat.* **2004**, *246*, 617. (b) Rosa, G. R.; Rosa, C. H.; Rominger, F.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Inorg. Chim. Acta.* **2006**, *359*, 1947. (c) Moreno, I.; SanMartin, R.; Inés, B.; Churrua, F.; Domínguez, E. *Inorg. Chim. Acta.* **2010**, *363*, 1903. (d) Solano-Prado, M. A.; Estudiante-Negrete, F.; Morales-Morales, D. *Polyhedron* **2010**, *18*, 592.

[21] Inés, B.; Moreno, I.; SanMartin, R.; Domínguez, E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8448.

La Figura 1.5, muestra algunos ejemplos de compuestos pinza, donde se puede observar que, a diferencia de los paladacilos de tipo CY, un grupo adicional Y, aumenta la diversidad estructural de estas especies, lo cual también se refleja en sus propiedades (reactividad).

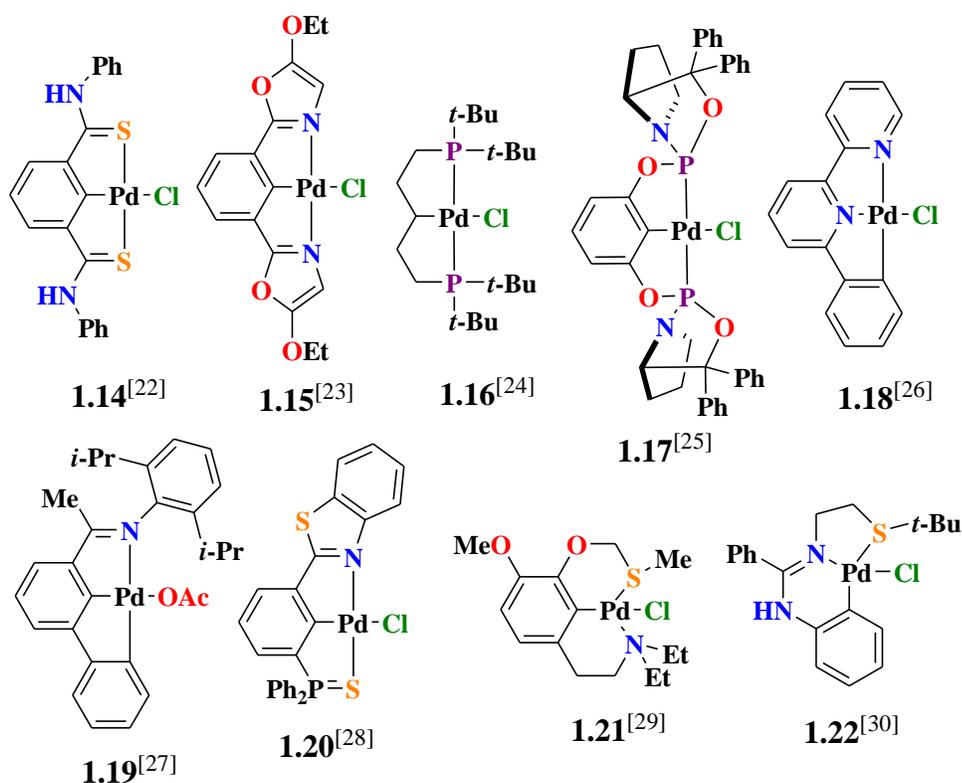


Figura 1.5. Ejemplos de paladacilos pinza simétricos y no simétricos empleados en catálisis.

[22] Begum, R. A.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 964.

[23] Xu, G.; Luo, Q.; Eibauer, S.; Rausch, A. F.; Stempfhuber, S.; Zabel, M.; Yersin, H.; Reiser, O. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8800.

[24] Seligson, A. L.; Trogler, W. C. *Organometallics* **1993**, *12*, 738.

[25] Niu, J. -L.; Chen, Q. -T.; Hao, X. -Q.; Zhao, Q. -X.; Gong, J. -F.; Song, M. -P. *Organometallics* **2010**, *29*, 2148.

[26] Lai, S. W.; Cheung, T. C.; Chan, M. C. W.; Cheung, K. K.; Peng, S. M.; Che, C. M. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 255.

[27] Bianchini, C.; Lenoble, G.; Oberhauser, W.; Parisel, S.; Zanolini, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4794.

[28] Kozlov, V. A.; Aleksanyan, D. V.; Nelyubina, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Petrovskii, P. V.; Vasil'ev, A. A.; Odinets, I. L. *Organometallics* **2011**, *30*, 2920.

[29] Holton, R. A.; Davis, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4175.

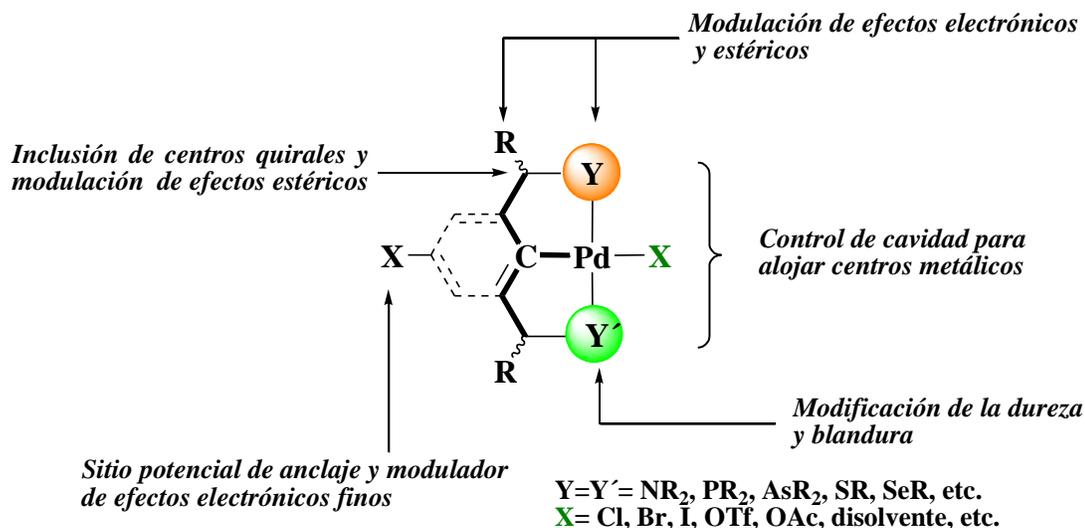
[30] Wang, W. -C.; Peng, K. -F.; Chen, M. -T.; Chen, C. -T. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 3022.

1.1.2 Sitios potenciales de modificación

La estructura aparentemente sencilla de los paladacillos, tanto del tipo **CY** como **YCY**, permite realizar modificaciones en diferentes puntos de sus respectivos esqueletos básicos, las cuales por supuesto repercutirán en las propiedades del centro metálico, en este caso el paladio; permitiendo modular la estabilidad y reactividad del metal. ^[2m,p,u,4,31] Para explicar lo anterior con un poco más de claridad, podemos tomar como ejemplo la estructura de los compuestos tipo pinza, y centrarnos principalmente sobre el fragmento orgánico como eje modulador de factores estéricos y electrónicos. En el Esquema 1.2, se muestra el esqueleto base de un paladacillo **YCY**; podemos notar que los efectos estéricos importantes pueden ser controlados al modificar el tamaño de los sustituyentes del grupo donador (**Y**), o también por la introducción de sustituyentes en la posición bencílica, que también pueden repercutir en sus propiedades electrónicas. El aumento del tamaño de los sustituyentes junto con los efectos electrónicos pueden influir en la velocidad de la adición oxidativa, transmetalación y la eliminación reductiva, esto pensando en un ciclo catalítico en transformaciones mediadas por paladio que pudieran llevar a cabo este tipo de paladacillos.

En lo que respecta a los factores electrónicos, estos pueden ser modificados dependiendo de las características donadoras de (**Y**), así como de los sustituyentes unidos directamente al átomo donador. Adicionalmente, es posible modificar la dureza y blandura de los grupos donadores **Y**, que tendrá implicaciones sobre la afinidad de estos grupos hacia el centro metálico. Otras modificaciones estructurales que pueden realizarse sobre el fragmento orgánico, consisten en la introducción de diferentes grupos en el anillo aromático, dando con ello el potencial de modular efectos electrónicos de una manera más fina. Es posible también introducir sitios potenciales de reconocimiento molecular o de anclaje, sobre la unidad aromática. La gran versatilidad de la estructura de los paladacillos también puede permitir la introducción de centros quirales, tanto en las posiciones bencílica como en los mismos grupos donadores neutros **Y**.

[31] (a) Aydin, J.; Selander, N.; Szabó, K. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8999. (b) Schuster, M.; Botoshansky, E. M.; Gandelman, M. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8764.



Esquema 1.2. Sitios potenciales de modificación en la estructura de los paladaciclos.

Lo anterior muestra de manera general la versatilidad estructural de los paladaciclos, así como las amplias posibilidades para la obtención de una variedad importante de derivados ciclopaladados con propiedades únicas que pueden encontrar diferentes aplicaciones en química y áreas afines, destacando por supuesto en transformaciones orgánicas con potencial relevancia a nivel industrial.

1.2 Preparación de paladaciclos

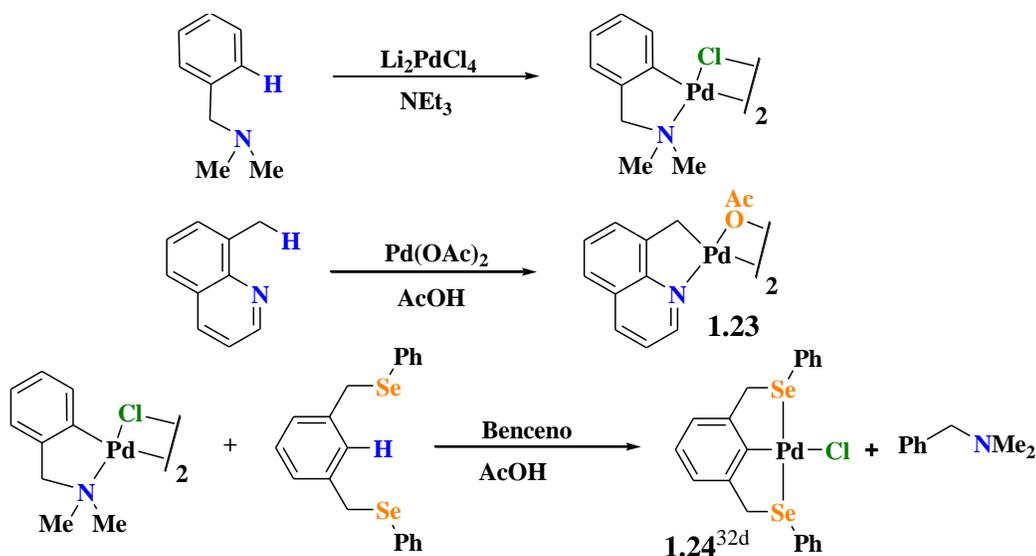
Existen diferentes alternativas sintéticas para poder llevar a cabo la preparación de paladaciclos, entre las cuales encontramos tres principales rutas: la activación directa del enlace C-H, la adición oxidativa y la transmetalación.^[2m,t,u,4a,32] Otro método alternativo recientemente desarrollado es el de introducción de ligante o método de Uozumi.^[33] Como se ha revisado los paladaciclos pueden presentar un ligante alifático o aromático, sin embargo estos últimos además de ser de nuestro particular interés son los más versátiles en cuanto a variabilidad estructural, por lo anterior la mayoría de los métodos de preparación que a continuación se presentan están enfocados a este tipo de compuestos.

[32] (a) Trofimenko, S. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1215. (b) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917. (c) Yao, Q.; Kinney, E. P.; Zheng, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2997. (d) Dupont, J.; Beydoun, N.; Pfeffer, M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, 1715.

[33] (a) Kimura, T.; Uozumi, Y. *Organometallics* **2008**, *27*, 5159. (b) Kimura, T.; Uozumi, Y. *Organometallics* **2006**, *25*, 4883.

1.2.1 Activación directa C-H

La activación directa del enlace C-H asistida por heteroátomo, es la metodología más simple y directa para la construcción de paladaciclos, ya que no se requiere de la activación o prefuncionalización del ligante para la formación selectiva del enlace σ carbono-metal. Los agentes más comunes de paladación vía activación C-H son las sales de tetracloropaladato o PdCl_2 , empleando una base en ambos casos, así también pueden lograrse buenos resultados usando acetato de paladio en ácido acético o benceno.^[2t,4a] Otra opción es por transciclopaladación, en la cual hay un proceso de intercambio de ligante (Esquema 1.3).^[32c]

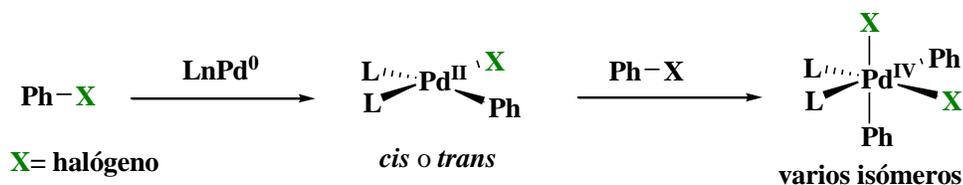


Esquema 1.3. Principales agentes para la paladación por activación directa C-H.

1.2.2 Adición oxidativa

La adición oxidativa es un método alternativo muy útil en la obtención de paladaciclos que difícilmente pueden generarse por la activación directa C-H, o que poseen grupos reactivos susceptibles a ser afectados.^[2t,4a] La adición oxidativa puede llevarse a cabo en sustratos electrofílicos como halogenuros de arilo, sulfonatos, tosilatos, acetatos, carbonatos, etc. Sin embargo, por su fácil manejo y reactividad los sustratos frecuentemente usados para la formación de paladaciclos son los ligantes arilhalogenados.^[4a]

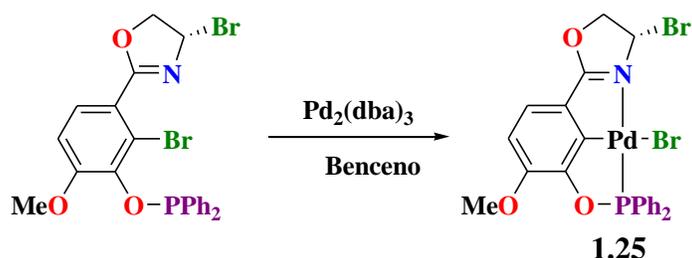
Las fuentes de paladio comúnmente usadas son $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4]$, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ o $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, en donde el paladio se encuentra en bajo estado de oxidación $[\text{Pd}(0)]$.^[21] El proceso de adición oxidativa origina generalmente en el aumento en dos unidades el estado formal de oxidación del metal. Sin embargo, en muchos casos es muy frecuente observar que el proceso de adición oxidativa por la inserción del metal entre dos átomos enlazados covalentemente, en este caso C-halógeno, formando dos nuevos enlaces C-M y M-X, aumentando en dos unidades tanto el estado de oxidación del metal como el número de coordinación. Ejemplo de lo anterior, son los estados de oxidación del paladio frecuentemente implicados en una adición oxidativa por la inserción entre dos átomos enlazados, los cuales son: (0), (II) y (IV). En el siguiente Esquema (1.4), se describen dos procesos consecutivos de adición oxidativa en un sustrato arilhalogenado usando $\text{Pd}(0)$ como precursor, y también se muestran los complejos formados con los diferentes estados de oxidación del paladio que se han mencionado. Así, en la primera adición oxidativa sobre $\text{Pd}(0)$ genera un complejo cuadrado plano de $\text{Pd}(\text{II})$, mientras que en el segundo, que es menos común, se genera un complejo octaédrico de $\text{Pd}(\text{IV})$ (Esquema 1.4).^[4a]



Esquema 1.4. Proceso de adición oxidativa y estados de oxidación del paladio.

En la síntesis del paladaciclo **1.25** realizada por Motoyama *et al.*,^[34] se muestran las ventajas y utilidad del método de adición oxidativa para la obtención de paladaciclos complejos multifuncionalizados (Esquema 1.5). En esta síntesis se parte de un ligante arílico halogenado a base de una oxazolidina bromada, empleando $\text{Pd}_2(\text{dba})_2 \cdot \text{CHCl}_3$, como fuente de $\text{Pd}(0)$, es importante notar que la adición oxidativa se efectúa en el enlace C-Br del anillo aromático y no en el del anillo de oxazolidina, mostrando así tolerancia y selectividad al proceso de paladación, sin afectar los demás grupos funcionales potencialmente reactivos del ligante.

[34] Motoyama, Y.; Shimozone, K.; Nishiyama, H. *Inorg. Chim. Acta.* **2006**, 359, 1725.

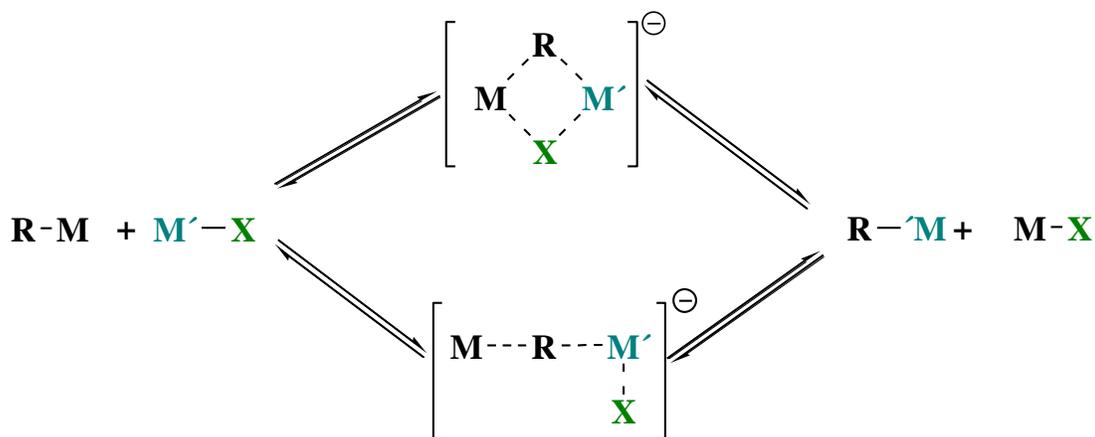


Esquema 1.5. Obtención del paladaciclo PCN a través de una adición oxidativa.

El principal inconveniente de este protocolo de paladación está en función de la accesibilidad o preparación del ligante halogenado de partida, ya que su obtención frecuentemente requiere de varias etapas de síntesis.

1.2.3 Transmetalación

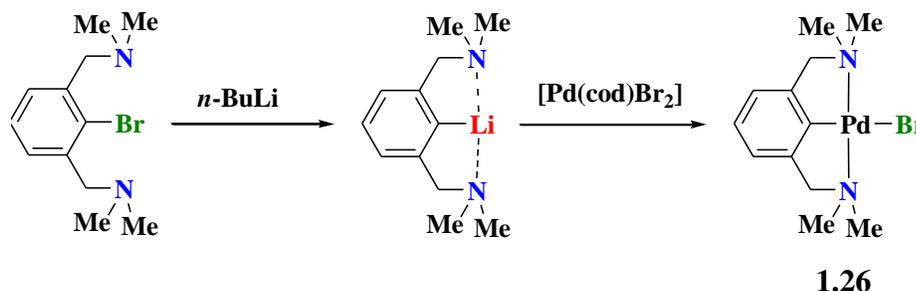
La transmetalación es otra de las alternativas para la generación de paladacilos, y consiste en la transferencia de un ligante hidrocarbonado alifático o aromático de un metal M a otro diferente M' , donde de manera simultánea, otro ligante que generalmente es un halógeno X , es transferido del metal M' al metal M . Como se observa en el Esquema 1.6, el proceso puede ser representado por un equilibrio con dos posibles estados de transición.^[4a]



Esquema 1.6. Proceso de transmetalación.

Entre las condicionantes importantes que favorecen el avance de la transformación hacia la derecha (productos), son qué: **M** debe ser menos electronegativo que **M'**. Comúnmente **M** es un metal alcalino (Li o Na) o alcalinotérreo (Mg), un elemento representativo como B, Si, Sn, etc., o bien un metal como Zn, Hg, Cu, etc. Mientras **M'** debe ser un metal de transición como en este caso paladio.^[4a]

Un ejemplo concreto del proceso de transmetalación para la síntesis de paladaciclos, es el caso del paladaciclo **1.26**^[35] (Esquema 1.7) generado en dos etapas; en la primera un ligante arílico con grupos nitrogenados neutros (**NMe₂**), es tratado con *n*-butil-litio para la formación del intermediario organolitado tipo pinza. En la segunda etapa, ocurre la transmetalación entre el compuesto organolitado de la primera etapa y el compuesto de paladio [Pd(cod)Br₂], generando de esta manera el correspondiente compuesto tipo simétrico.

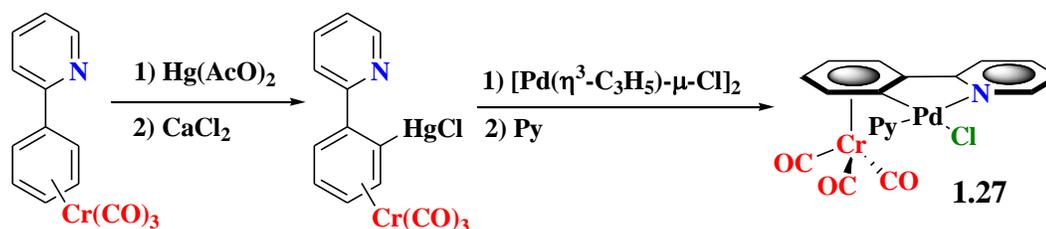


Esquema 1.7. Obtención del paladaciclo **1.26** vía transmetalación.

Como se ha mencionado anteriormente, además de los derivados de litio, también se pueden generar derivados de Zn, Hg, Cu, Au, etc. El siguiente ejemplo, muestra la obtención de un derivado organomercurado a partir de la mercuración directa de un ligante biarílico nitrogenado, activado con Cr(CO)₃, que posteriormente es transmetalado con [Pd(η³-C₃H₅)-μ-Cl]₂, para obtener el paladaciclo monomérico con plano quiral **1.27** (Esquema 1.8).^[36] Esta estrategia puede también ser empleada con derivados ferrocénlicos y otros ligantes que poseen unidades organometálicas tipo emparedado para la obtención de diferentes compuestos organopaladados quirales.

[35] Grove, D. M.; van Koten, G.; Louwen, J. N.; Noltes, J. G.; Spek, A. L.; Ubbels, H. J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6609.

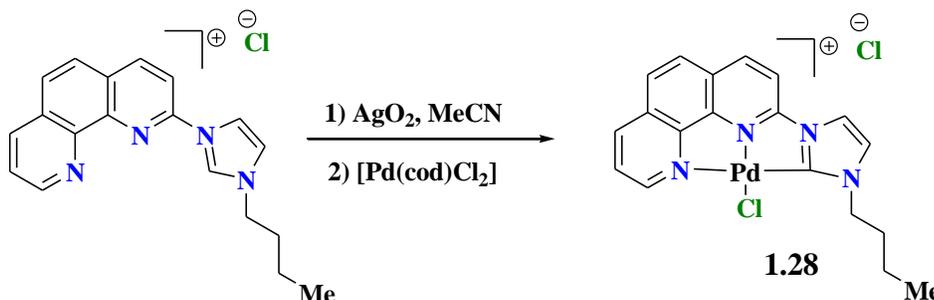
[36] Berger, A.; de Cian, A.; Djukic, J. P.; Fischer, J.; Pfeffer, M. *Organometallics* **2001**, *20*, 3230.



Esquema 1.8. Obtención del paladaciclo monomérico quiral **1.27** por transmetalación.

Otro método muy utilizado recientemente para la obtención de paladaciclos de tipo carbénicos, es el tratamiento de diferentes ligantes con anillos aromáticos heterocíclicos de imidazolio con AgO_2 para dar lugar a los derivados de plata. Estos últimos al ser tratados en un paso ulterior, generalmente con un compuesto de Pd(II), experimentan una reacción de transmetalación y la formación del enlace C-Pd.

El siguiente ejemplo reportado por Chen y Gu en el 2009,^[37] muestra de manera representativa la preparación de paladaciclos a través del método de transmetalación antes mencionado. En este caso se parte de un ligante de imidazolio que contiene fenantrolina, el cual al ser tratado con AgO_2 en acetonitrilo y posteriormente con el compuesto de Pd(II) genera el paladaciclo tipo pinza NNC **1.28** (Esquema 1.9).



Esquema 1.9. Síntesis por transmetalación del paladaciclo carbénico **1.28**.

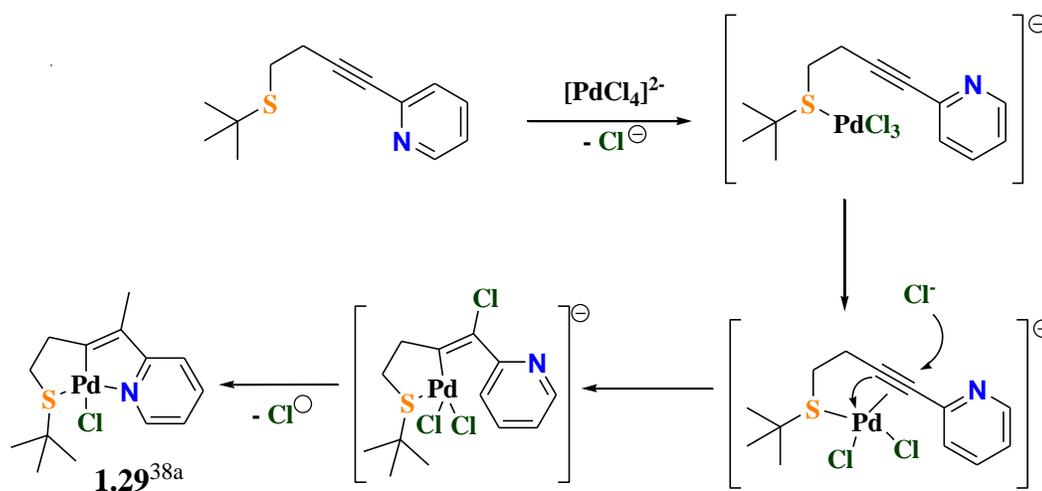
Los ejemplos anteriormente citados para el método de transmetalación, muestran otra alternativa versátil para la síntesis de diferentes tipos de paladaciclos, siendo de manera general una estrategia selectiva y tolerante a diferentes grupos funcionales en condiciones medias de reacción.

[37] Gu, S.; Chen, W. *Organometallics* **2009**, 28, 909.

Dentro de los inconvenientes de la estrategia de transmetalación, al igual que en el caso del método de adición oxidativa, es el hecho de los métodos de transmetalación también requieren de varias etapas de síntesis, y además de que algunos derivados metálicos a transmetalarse pueden resultar tóxicos o muy reactivos.

1.2.4 Halopaladación de alquinos heterosustituidos

La halopaladación de alquinos, es también uno de los métodos alternativos relativamente sencillos que permite tener acceso principalmente a paladacilos con carbonos paladados de tipo vinílico. Este protocolo de síntesis ha sido implementado por Dupont y colaboradores,^[38] (Esquema 1.10). Esta estrategia de síntesis consiste en tratar el correspondiente alquino heterosustituido con Li_2PdCl_4 . La reacción procede, según algunos estudios mecanísticos realizados, mediante la previa coordinación del heteroátomo donador al centro electrofílico de Pd, seguido de la reacción de adición nucleofílica de un ion cloruro al enlace triple, derivando en la formación del enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Pd}$, seguido de la coordinación del nitrógeno piridínico al metal para obtener finalmente el paladacilo correspondiente (**1.29**).



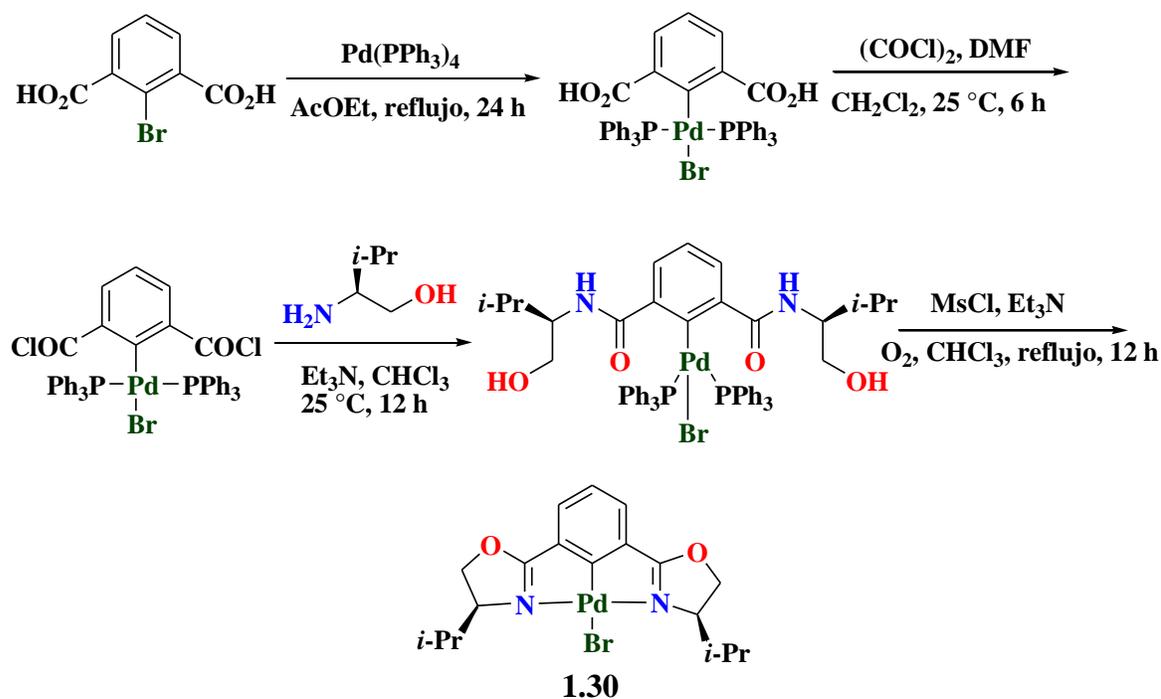
Esquema 1.10. Síntesis del paladacilo **1.29** (SCN), por halopaladación de alquino.

[38] (a) Ebeling, G.; Meneghetti, M. R.; Rominger, F.; Dupont, J. *Organometallics* **2002**, *21*, 3221. (b) Zanini, M. L.; Meneghetti, M. R.; Ebeling, G.; Livotto, P. R.; Rominger, F.; Dupont, J. *Inorg. Chim. Acta.* **2003**, *350*, 527. (c) Consorti, C. S.; Ebeling, G.; Flores, F. R.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 617.

1.2.5 Método de Uozumi o introducción de ligante

El método de introducción de ligante reportado por Uozumi, constituye una nueva estrategia empleada usualmente para la obtención de paladaciclos tipo pinza simétricos.^[33] A diferencia de las metodologías antes mencionadas, el método de introducción de ligante consiste en la formación previa del enlace organometálico C-Pd (usualmente por adición oxidativa) y posteriormente la introducción de los grupos donadores. Las ventajas que ofrece este nuevo método, es la gran regioselectividad para formar el enlace C-Pd, aun en ligantes inestables y/o muy impedidos estéricamente.

En el Esquema 1.11 se muestra la síntesis del paladaciclo tipo pinza a base de oxazolidinas **1.30**, reportado en el 2008 por Kimura y Uozumi.^[33b] En la secuencia de síntesis se pueden apreciar las etapas seriadas involucradas en esta novedosa estrategia sintética.



Esquema 1.11. Ruta sintética del paladaciclo **1.30** (NCN), por el método de Uozumi.

Con lo anterior hemos realizado una descripción general sobre las principales características relacionadas a la arquitectura molecular de los paladaciclos y las modificaciones potenciales que pueden realizarse sobre la estructura base de estas interesantes especies organopaladadas, además de los principales métodos existentes para su síntesis.

1.3 Paladaciclos en reacciones de acoplamiento cruzado

Dentro de los sistemas catalíticos de paladio libres de fosfinas que promueven las reacciones de acoplamiento cruzado C-C y C-heteroátomo, los paladaciclos han demostrado ser los catalizadores homogéneos más eficientes en condiciones suaves de reacción, con cantidades bajas y alta actividad, lo cual se atribuye a la extraordinaria estabilidad térmica y escasa sensibilidad a la humedad de estas especies, que los hace de fácil manejo.^[39] Las características que exhiben estos compuesto organopaladados son un reflejo por supuesto, de los factores estéricos y electrónicos conferidos por el ligante y la manera particular en que se coordina al centro de paladio. De hecho, existen varias versiones comerciales para transformaciones catalíticas mediadas por paladio.^[40]

Aunque los paladaciclos se han conocido desde los años de 1960's, no fue hasta 1995, cuando Hermann y Beller realizaron el primer reporte del uso de estos compuestos paladados en reacciones de acoplamiento C-C. En este informe pionero de Hermann y Beller, se reportó que el paladaciclo dimérico **1.31** y complejos de estructuras similar, promovían de manera eficiente las reacciones de Heck y Suzuki, usando electrófilos poco activados como *p*-bromobenzaldehído, empleando cantidades bajas de **1.31** (5×10^{-4} mol%), con elevados TON's (Figura 1.31).^[2s,4,41]

[39] (a) Bedford, R. B. *Chem. Commun.* **2003**, 1787. (b) Chitanda, J. M.; Wua, S. -C.; Quail, J. W.; Foley, S. R. *Inorg. Chim. Acta.* **2011**, 379, 122.

[40] (a) Alacida, E.; Nájera, C.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2085. (b) Schnyder, A.; Indolese, A. F.; Studer, M.; Blaser, H. - U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3668. (c) Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Lawrence, S. E.; Scully, P. N. *Chem. Commun.* **1998**, 2095.

[41] Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Ofele, K.; Reisinger, C. P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1844.

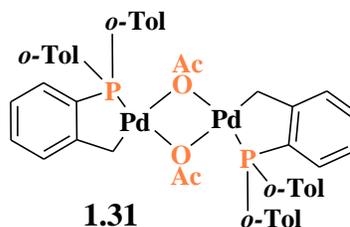


Figura 1.6. Paladaciclo de trio-*o*-tolilfosfina o de Hermann-Beller.

Con los resultados “sin precedentes” del complejo de Hermann-Beller, los paladaciclos rápidamente emergieron como los catalizadores más eficientes para este tipo de transformaciones hasta ese momento, extendiendo sus aplicaciones a los demás protocolos de acoplamiento, tanto de tipo C-C (Stille, Kumada y Negishi, y Sonogashira), como C-heteroátomo (aminación Buchwald-Hartwig). Así, la gran actividad catalítica y la estabilidad de este paladaciclo fue detonante para la obtención de una gran variedad de paladaciclos fosforados, nitrogenados, azufrados, con grupos oxigenados, etc., tanto de tipo **CY** como **YCY**.^[2n,t,4] Hoy en día estos complejos siguen siendo un tópico importante de estudio para la química organometálica, y referentes en el diseño de nuevos catalizadores homogéneos para transformaciones orgánicas, que representa una área de gran interés para nuestro grupo de investigación.

Dentro de los numerosos reportes y revisiones sobre la síntesis y aplicación de los paladaciclos, podemos citar el trabajo de Serrano y colaboradores,^[42] donde muestra la versatilidad y fácil variación estructural y aplicación en síntesis orgánica de los paladaciclos. Los paladaciclos monoméricos (**CY**), de este informe contienen un ligante imínico que permanece constante, mientras las variaciones estructurales son realizadas en el ligante fosfina (PR_3) e imidato (X) (Figura 1.7). La serie de complejos paladados obtenidos fueron evaluados en una reacción modelo de acoplamiento C-C de bromuro de bencilo y ácido fenilborónico (Suzuki) para dar el correspondiente difenilmetano (Esquema 1.12).

[42] Serrano, J. L.; García, L.; Pérez J.; Pérez E.; García, J.; Sánchez, G.; Sehnal, P.; De Ornelas, S.; Williams, T. J.; Fairlamb, I. J. S. *Organometallics* **2011**, *30*, 5095.

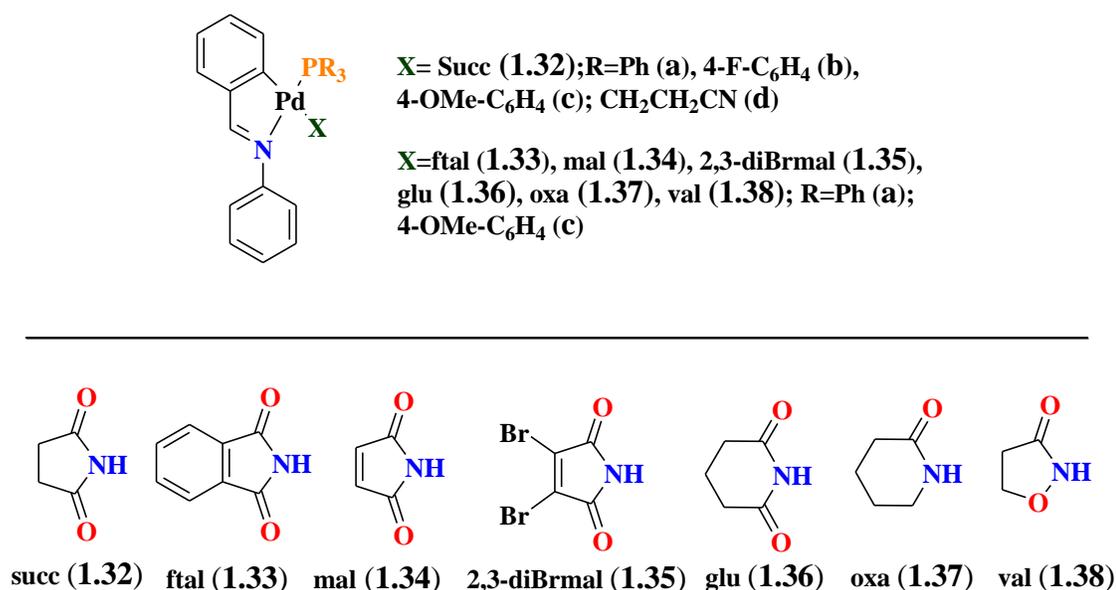
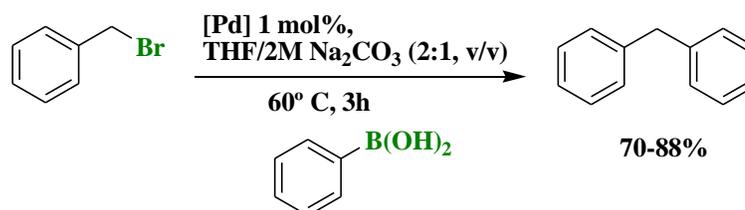


Figura 1.7. Paladaciclos monoméricos con ligantes fosfina e imidatos.



Esquema 1.12. Acoplamiento de bromuro de bencilo y ácido fenilborónico.

El mejor desempeño catalítico en esta reacción se logró con los catalizadores **1.32a** y **1.36a**, dando 86 y 88% de rendimiento de difenilmetano respectivamente, mientras el catalizador **1.35a**, presentó el rendimiento más bajo (70%).

Complementando lo anterior, también se realizó un estudio usando la misma reacción de acoplamiento para examinar la influencia del ligante fosfina en la actividad catalítica, para ello emplearon los paladaciclos de la serie de ligantes succimidatos, y fueron variando los sustituyentes en el ligante fosfina (**X= Succ (1.32)**; R= Ph (**a**), 4-F-C₆H₄ (**b**), 4-OMe-C₆H₄ (**c**); CH₂CH₂CN (**d**)).

Los resultados mostraron que los complejos con fosfinas alifáticas **1.32d**, presentaron los mejores resultados, mientras los catalizadores menos eficientes, fueron aquellos con ligantes fosfinas sustituidos con anillos aromáticos ricos en densidad electrónica (**1.32c**). Los autores no dan una interpretación explícita sobre estos resultados; sin embargo, puede verse en el primer estudio, un equilibrio entre el volumen y los efectos electrónicos. En el caso del segundo estudio de los sustituyentes de las fosfinas, puede ser el efecto de retrodonación del átomo de fósforo hacia los anillos aromáticos el que repercute en el menor desempeño catalítico de los paladacilos.

El reporte de Serrano pone de manifiesto como la modificación sistemática de ligantes es una estrategia fundamental en la optimización de catalizadores con metales de transición. Así, es bien conocido que al variar factores estéricos y electrónicos en un sistema de ligantes enlazado a un centro metálico, repercutirá en el desempeño catalítico de este último.

1.4 Ligantes en el diseño de catalizadores metálicos

“El poder de la química organometálica moderna yace en el control de las propiedades de los centros metálicos mediante modificaciones sistemáticas del ligante.”^[43]

La frase anterior resume la estrategia clásica para modular las propiedades de un centro metálico a través de efectos estéricos y electrónicos. No obstante, las tendencias actuales dirigidas al desarrollo de nuevos sistemas catalíticos con metales de transición, en principio más activos y eficientes, consideran un papel más activo de los ligantes, en los cuales, no únicamente sean parte integral del catalizador, sino que también tomen parte en los mecanismos de reacción.^[44] Entre estos catalizadores integrales encontramos a aquellos que poseen ligantes híbridos y/o hemilábiles,^[45] ligantes cooperativos^[46] y con sitios adicionales de coordinación o de reconocimiento molecular a través de interacciones no covalentes.^[47]

[43] Niu, J. -L.; Hao, X. -Q.; Gong, J. -F.; Song, M. -P. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5135.

[44] Meeuwissen, J.; Sandee, A. J.; Bruin, B.; Siegler, M. A.; Spek, A. L.; Reek, J. N. H. *Organometallics* **2010**, *29*, 2421.

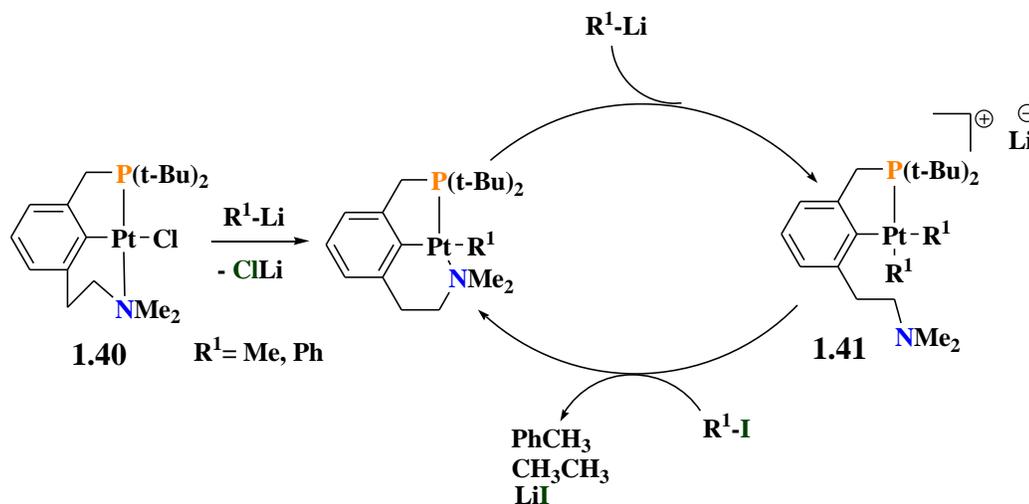
[45] (a) Braunstein, P. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3953. (b) Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680.

[46] (a) Grützmacher, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1814. (b) Patureau, F. W.; Kuil, M.; Sandee, A. J.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3180. (c) Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Science* **2007**, *317*, 790. (d) Zweifel, T.; Naubron, J. -V.; Grützmacher, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 559. (e) Maire, P.; Böttner, T.; Breher, F.; Le Floch, P.; Grützmacher, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6318. (f) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931.

[47] (a) Sawamura, M.; Ito, Y. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 857. (b) Börner, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 327. (c) Šmejkal, T.; Breit, B. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2008**, *47*, 311. (d) Grützmacher, C. U.; Breit, B. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2008**, *47*, 7346. (e) Šmejkal, T.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3946. (f) Breuil, P. -A. R.; Patureau, F. W.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2162.

1.4.1 Ligantes hemilábiles

El fenómeno de hemilabilidad ocurre regularmente con ligantes híbridos que poseen grupos coordinantes (Y), con una marcada diferencia de la capacidad donadora, de tal manera que uno de ellos se enlaza mucho más fuerte al centro metálico, mientras otro lo hace de manera más lábil, lo cual también es consecuencia de los efectos *trans* distintos de ambos grupos. Lo anterior dará lugar a que uno de los dos grupos coordinantes, salga y entre de la esfera de coordinación en forma reversible.^[48,49] Un ejemplo muy ilustrativo que resalta las ventajas de este tipo de ligantes, es el complejo de Pt(II) **1.40**, reportado por Milstein y colaboradores.^[50] Este complejo de platino fue empleado en reacciones de acoplamiento C-C de yodocompuestos usando como nucleófilos compuestos de organolitio (Esquema 1.13). La reactividad de este compuesto de platino resultó mucho mayor en comparación con sus análogos de ligantes simétricos (NCN y PCP), y se atribuye a la habilidad del brazo de amina terciaria de salir fácilmente de la esfera coordinación, permitiendo el fácil acceso del sustrato (nucleófilo), así como a la estabilización de intermediarios reactivos que se forman durante el proceso catalítico.



Esquema 1.13. Reactividad del complejo de Pt(II) con ligante hemilábil.

[48] (a) Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680. (b) Bassetti, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4473.

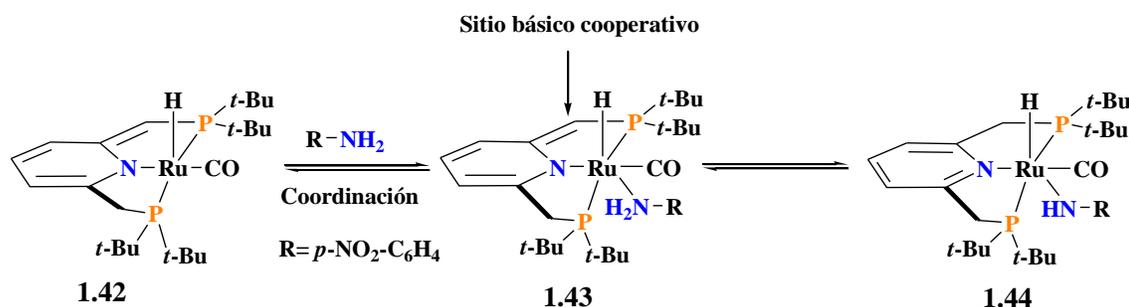
[49] Poverenov, E.; Gandelman, M.; Shimon, L.; Rozenberg, H.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4673.

[50] (a) Grützmacher, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1814. (b) Patureau, F. W.; Kuil, M.; Sandee, A. J.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3180. (c) Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Science* **2007**, *317*, 790. (d) Zweifel, T.; Naubron, J. -V.; Grützmacher, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 559.

1.4.2 Ligantes cooperativos

Los ligantes cooperativos tienen la característica de participar directamente en las reacciones de activación de enlaces en un proceso reversible. Así, un catalizador metálico con un ligante cooperativo, operan de manera conjunta sinergizando la fácil activación de enlaces químicos en una transformación.^[51]

El complejo tipo pinza **1.42** (Esquema 1.14), es un ejemplo representativo de catalizadores metálicos con ligantes cooperativos. En este caso, se activa un enlace H-N de una anilina. La activación del enlace toma lugar con la transferencia del protón hacia el sitio básico del brazo insaturado, dando con ello la aromatización del anillo de piridina. Como muestra el Esquema 1.14, la reacción es reversible y la activación del enlace implicado se lleva a cabo de manera conjunta entre el ligante y el metal.



Esquema 1.14. Complejo de Ru(II) con ligante cooperativo y activación H-N .

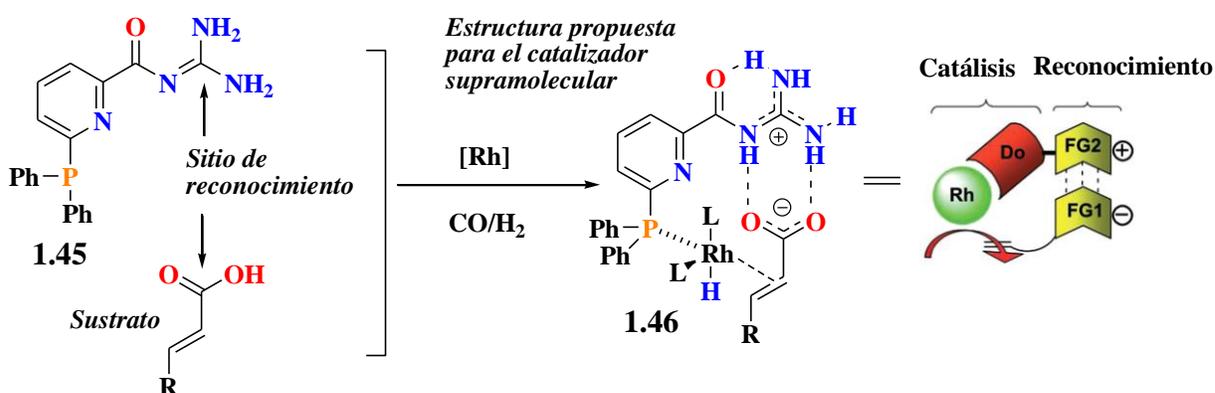
1.4.3 Ligantes con sitios de reconocimiento molecular

Este tipo de ligantes presentan algunas características que encontramos en sistemas biológicos, tales como las enzimas, que poseen grupos que pueden enlazarse con una molécula sustrato mediante interacciones no covalente (enlaces de hidrógeno, interacciones $\pi\text{-}\pi$, etc.), de tal manera que el sustrato es orientado y acercado hacia el sitio catalítico, dando lugar a transformaciones muy eficientes y selectivas.^[52]

[51] Khaskin, E.; Iron, M. A.; Shimon, L. J. W.; Jing Zhang, J.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8542.

[52] (a) Sandee, A. J.; Reek, J. N. H. *Dalton Trans.* **2006**, 3385. (b) Meeuwissen, J.; Reek, J. N. H. (b) Das, S.; Brudvig, G. W.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2008**, 413. (c) van Leeuwen, P. W. N. M. *Supramolecular Catalysis*. **2008**, Wiley-VCH, FRG.

Un ligante con las características antes descritas, se muestra en el Esquema 1.15, donde se puede notar que el ligante posee grupos que pueden coordinarse al metal (Rh) y también de reconocimiento molecular para “anclar” al sustrato y acercarlo al centro catalítico. El ligante **1.45** fue utilizado en la hidroformilación-d Descarboxilación de ácidos carboxílicos α , β -insaturados mediada por rodio, obteniendo mejores rendimientos y selectividad, comparado con otros ligantes carentes del grupo fosfina, o del sitio de reconocimiento molecular. El sistema catalítico propuesto por los autores (**1.46**), explica la actividad y selectividad del proceso, ya que el ligante es acercado y orientado al núcleo de rodio a través de interacciones no covalentes.^[53]



Esquema 1.15. Sistema catalítico con ligante con sitios de reconocimiento molecular.

1.5 Ligantes imínicos en química organometálica y de coordinación

El desarrollo de nuevos ligantes como se ha comentado anteriormente, representa una actividad importante en química de coordinación y organometálica para el desarrollo de nuevos catalizadores. Dentro de los diferentes tipos de ligantes nitrogenados encontramos a las iminas o bases de Schiff, consideradas como ligantes privilegiados por su versátil síntesis y gran variabilidad estructural que permiten modular factores estéricos y electrónicos de una manera fina y racionalizada,^[54] así como la introducción de grupos coordinantes y/o con el potencial de establecer interacciones no covalentes.

[53] Šmejkal, T.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3946.

[54] Nath, M.; Saini, P. K. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 7077.

Al revisar la literatura relacionada con las áreas antes mencionadas podemos encontrar claros ejemplos de la importancia de estos compuestos nitrogenados en la formación de una gran gama de complejos metálicos con diferentes tipos de metales, tanto de los bloques tempranos como tardíos en diferentes estados de oxidación. La Figura 1.8, muestra una serie de complejos metálicos con ligantes imínicos, en los cuales se resaltan las características antes mencionadas, destacando la diversidad estructural de los ligantes que vislumbran las amplias posibilidades para la obtención de manera sistemática, de ligantes con propiedades únicas para el control de las propiedades de un centro metálico.

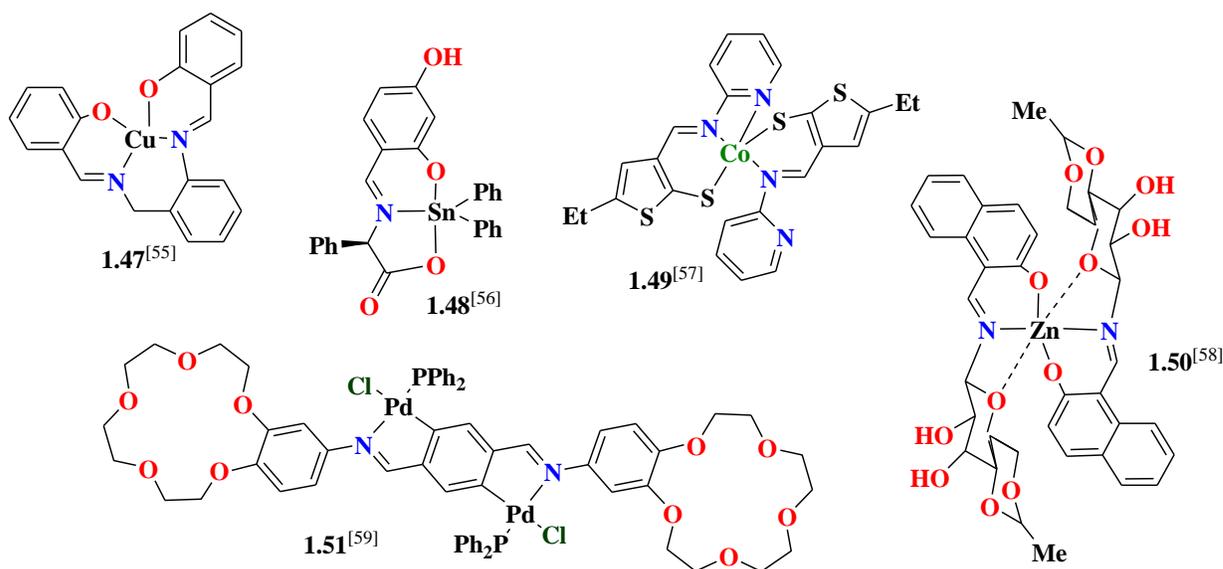


Figura 1.8. Ligantes imínicos en derivados organometálicos y de coordinación.

[55] Sasaki, M.; Manseki, K.; Horiuchi, H.; Kamagai, M.; Sakamoto, M.; Sakiyama, H.; Ishida, Y.; Sakai, M.; Sadaoka, Y.; Ohba, M.; Okawa, H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 3, 259.

[56] Kobakhidze, N.; Farfán, N.; Romero, M.; Mendez-Stivalet, J. M.; Ballinas-Lopez, G.; García-Ortega, H.; Domínguez, O.; Santillan, R.; Sánchez-Bartéz, F.; Gracia-Mora, I. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 1189.

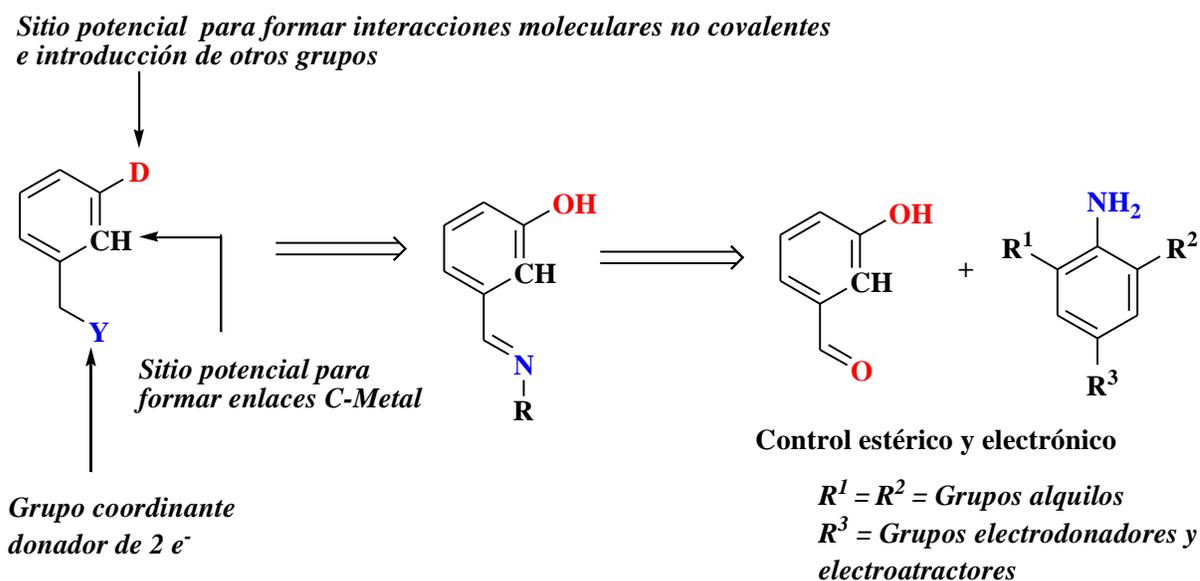
[57] Garnovskii, A. D.; Kharisov, B. I. *Synthetic Coordination and Organometallic Chemistry*. **2003**, Marcel Dekker, Inc. New York.

[58] Rajsekhar, G.; Rao, C. P.; Nattinen, K.; Rissanen, K. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, 6, 1156.

[59] Fernández, A.; López-Torres, M.; Castro-Juiz, S.; Merino, M.; Vázquez-García, D.; Vila, J. M.; Fernández, J. J. *Organometallics* **2011**, 30, 386.

Con los antecedentes anteriores se planteó el diseño y síntesis de un ligante versátil con el potencial de formar complejos organometálicos de Pd(II), cuya estabilidad y reactividad pueda ser modulada a través factores estéricos y electrónicos. Además de permitir la introducción de un grupo hidroxilo que confiera la habilidad de formar interacciones no covalentes por enlaces de hidrógeno para actuar como un sitio potencial de reconocimiento molecular. Así mismo, la funcionalización de este grupo permitirá aumentar la variabilidad estructural de los derivados organometálicos de Pd(II) y por supuesto sus propiedades catalíticas en reacciones de acoplamiento cruzado C-C.

El Esquema 1.16 resume a manera de diagrama retrosintético, el diseño del ligante planteado. Así mismo dicho esquema muestra los reactivos de partida y también de manera implícita las reacciones requeridas para la obtención del ligante planteado.



Esquema 1.16. Diagrama retrosintético del diseño del ligante planteado.

Hipótesis

Los antecedentes previamente expuestos dan grandes posibilidades para el diseño y síntesis de ligantes imínicos *m*-hidroxisustituídos, los cuales además de ser sintéticamente accesibles, permitirán llevar a cabo modificaciones estructurales y obtener derivados organometálicos de Pd(II) térmicamente estables y de fácil manejo en condiciones ambientales de humedad y oxígeno.

Las modificaciones estéricas y electrónicas sobre el anillo *N*-arílico del ligante imínico *m*-hidroxisustituído permitirán modular las propiedades catalíticas del centro de paladio en reacciones de acoplamiento cruzado, con mayor énfasis en la obtención de compuestos biarílicos empleando el protocolo sintético de Suzuki-Miyaura. Así, se espera que la introducción de grupos donadores relativamente voluminosos al anillo *N*-arílico del ligante imínico *m*-hidroxisustituído, repercuta en una mejora de la actividad catalítica de los derivados organometálicos de Pd(II), aunado a los aspectos supramoleculares conferidos por el grupo hidroxilo que puede actuar como potencial sitio de coordinación o de reconocimiento molecular hacia un sustrato y dar lugar a procesos más selectivos. Es posible también tener una amplia variedad estructural de derivados de Pd(II) a través de la funcionalización del grupo hidroxilo, lo cual también se reflejará en sus propiedades catalíticas.

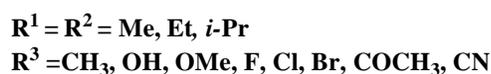
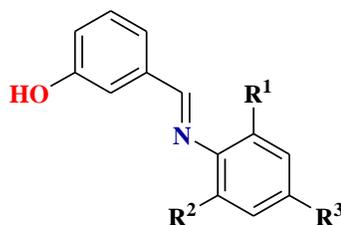
Objetivos

- ***Objetivo general***

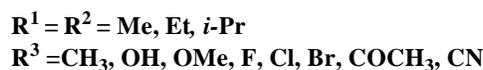
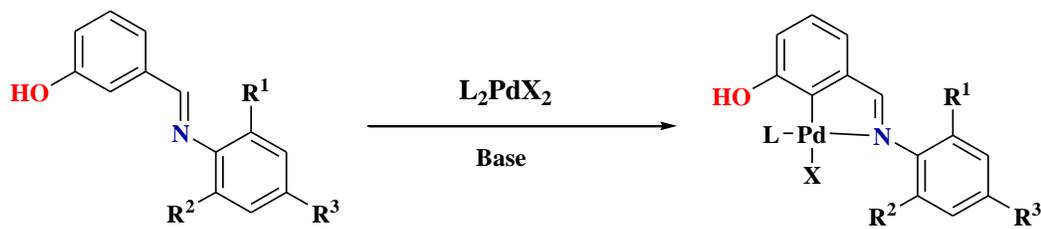
Diseñar y sintetizar compuestos organometálicos de Pd(II), cuyas propiedades catalíticas podrán ser fácilmente moduladas mediante factores estéricos y electrónicos, como resultado de la variación estructural sobre un ligante imínico *m*-hidroxisustituído. Así también, la funcionalización del grupo –OH mediante la estrategia de introducción de ligante, ampliará la variabilidad estructural de los derivados paladados, al igual que sus propiedades catalíticas.

➤ **Objetivo Particulares**

- Sintetizar y caracterizar diferentes ligantes imínicos *m*-hidroxisustituídos, introduciendo grupos electrodonadores y electroattractores, sobre las posiciones *orto* y *para* del anillo *N*-arílico.



- Obtener los derivados organometálicos de estos ligantes con Pd(II) a través del método directo de activación C-H.



- Llevar a cabo la evaluación catalítica de los derivados de Pd(II) obtenidos en una reacción modelo de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura para seleccionar el complejo de paladio con la mejor actividad catalítica. Con este último llevar a cabo la obtención de diferentes compuestos biarílicos mediante reacciones de acoplamiento cruzado de tipo C-C empleando el protocolo sintético de Suzuki-Miyaura, y de ser posible extender a reacciones de tipo C-heteroátomo (Buchwald-Hartwig).

Capítulo 2
Síntesis de ligantes imínicos

2.1 Síntesis y caracterización de ligantes imínicos *m*-hidroxisustituídos y modificaciones estructurales

De manera general, la síntesis de los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituídos se llevó a cabo empleando un método sencillo, el cual consistió en una reacción de condensación entre el *m*-hidroxibenzaldehído y diferentes aminas primarias aromáticas *para* y *orto*-sustituídas con diferentes grupos (electrodonadores y electroattractores), empleando mallas moleculares de 4 Å como catalizador y agente desecante^[60] (Tabla 2.1).

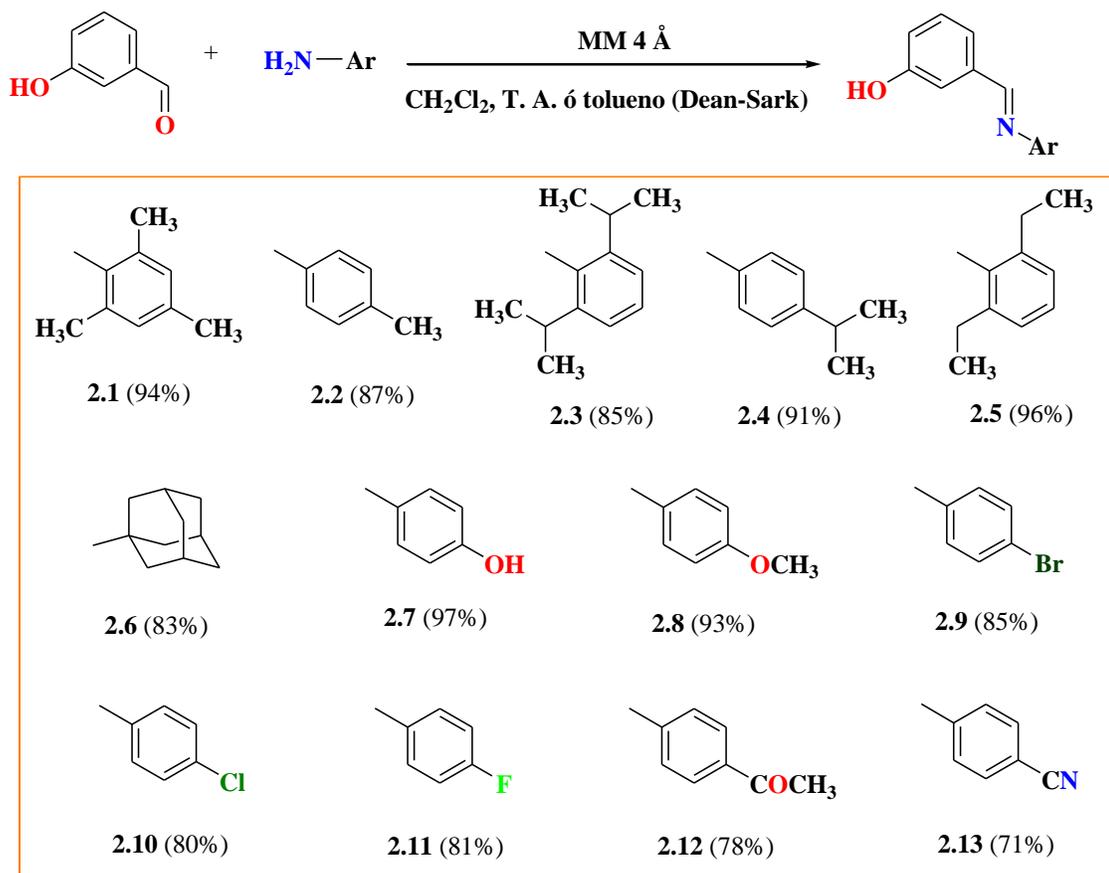


Tabla 2.1. Síntesis y rendimientos de los compuestos imínicos *m*-hidroxisustituídos.

Esta metodología además de llevarse a cabo a temperatura ambiente y en disolventes con puntos de ebullición bajos, también presenta la ventaja de recuperar las mallas moleculares y ser reutilizadas.

[60] (a) Taylor, G. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1981**, 3132. (b) Iovel', I.; Golomba, L.; Popelis, Yu.; Grinberga, S.; Lukevics E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 779.

En la mayoría de las reacciones se utilizó CH₂Cl₂ como disolvente; sin embargo para las iminas más polares (**2.12** y **2.13**), se emplearon mezclas de CH₂Cl₂ con disolventes polares próticos. Para el caso del compuesto *para*-hidroxisustituido **2.6**, se empleó el método convencional, llevando a cabo la reacción a reflujo de tolueno con cantidades catalíticas de TsOH, auxiliado de una trampa de humedad (Dean-Stark).

Todos los ligantes se obtuvieron como sólidos blancos, a excepción de los compuestos **2.12** y **2.13** (rojizo y café ámbar, respectivamente), y se almacenaron bajo atmósfera de nitrógeno protegidos de la luz, sin observar descomposición aparente. Los rendimientos aislados oscilan entre 71 y 97%, mostrando mejores resultados en aquellos compuestos con grupos donadores.

2.1.1 Caracterización espectroscópica

La caracterización de la serie de imino compuestos se realizó mediante los diferentes análisis espectroscópicos de rutina (IR, RMN-¹H, RMN-¹³C{¹H}), espectrometría de masas (IE), análisis elemental, y en los casos donde se logró hacer crecer cristales con características adecuadas, fue posible llevar a cabo estudios por difracción de rayos X. Los resultados obtenidos de los diferentes análisis, permitieron establecer de manera inequívoca las estructuras moleculares propuestas para la serie de ligantes *m*-hidroxisustituidos sintetizados. Así también, se evidenció la gran estereoselectividad de la metodología de síntesis, ya que de las dos posibilidades estereoisoméricas (*E* y *Z*), únicamente se observó la formación del isómero *E*, en todos los casos.

En la espectroscopía vibracional de IR, se pueden identificar claramente en la región de frecuencia 3600-1200 cm⁻¹, las bandas de vibración características y diagnósticas para los grupos funcionales esperados. Las bandas de estiramiento O-H (3650-3200 cm⁻¹), se observan anchas con intensidad variable, indicativo de la formación de enlaces de hidrógeno, mientras que las bandas del enlace C=N (1634-1585 cm⁻¹), son finas e intensas. Los sustituyentes alquílicos, se evidencian con las banda de estiramiento C-H en el intervalo de 2900 a 2800 cm⁻¹. También se pueden identificar las vibraciones relacionadas con los anillos aromáticos, tales como sobretonos (1650-2000 cm⁻¹), C-C (1625-1575), así como las bandas en la llamada “huella dactilar” (900-680 cm⁻¹), que corroboran la presencia de anillos bencénico.

La señal diagnóstica más importante para esta serie de compuestos imínicos *m*-hidroxisustituídos, corresponde a la banda vibracional de estiramiento C=N, cuyos valores en números de onda se resume en la Tabla 2.1. Los valores muestran de manera general, que en comparación al resto de la serie, los compuestos *orto*-alquildisustituídos presentan las frecuencias de vibración más altas, que de cierta forma puede ser indicativo de un nivel menor de conjugación o deslocalización del doble enlace imínico y por tanto un carácter mayor de doble enlace.

Tabla 2.1 Bandas de IR correspondiente a las vibraciones de estiramiento C=N.

Compuesto	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	2.10	2.11	2.12	2.13
ν C=N (cm ⁻¹)	1633	1625	1634	1623	1630	1634	1625	1626	1627	1621	1626	1585	1624

En contraste, resulta interesante el compuesto **2.12**, que bajo los argumentos y aseveraciones anteriores, presenta el valor de vibración C=N más bajo, y puede ser interpretado como el ligante con el enlace imínico con mayor carácter de enlace sencillo, lo que también permite inferir, que es el compuesto con mejor deslocalización electrónica. Lo anterior es congruente con los aspectos teóricos y experimentales que se esperan para el compuesto mencionado. Por ejemplo, si proponemos una estructura de resonancia para darnos una idea de las repercusiones electrónicas que tiene el grupo electroattractor acetilo, sobre el sistema π -conjugado (Tabla 2.2). Se puede observar que los enlaces dobles C-heteroátomo (carbonilos) aumentan su carácter de enlace sencillo al extender la conjugación del sistema π , desplazando no únicamente el enlace C=N a frecuencias bajas (1585 cm⁻¹), sino también al enlace C=O (1655 cm⁻¹), que usualmente se observa a frecuencias mayores de 1670 cm⁻¹ en cetonas aromáticas, como la acetofenona.

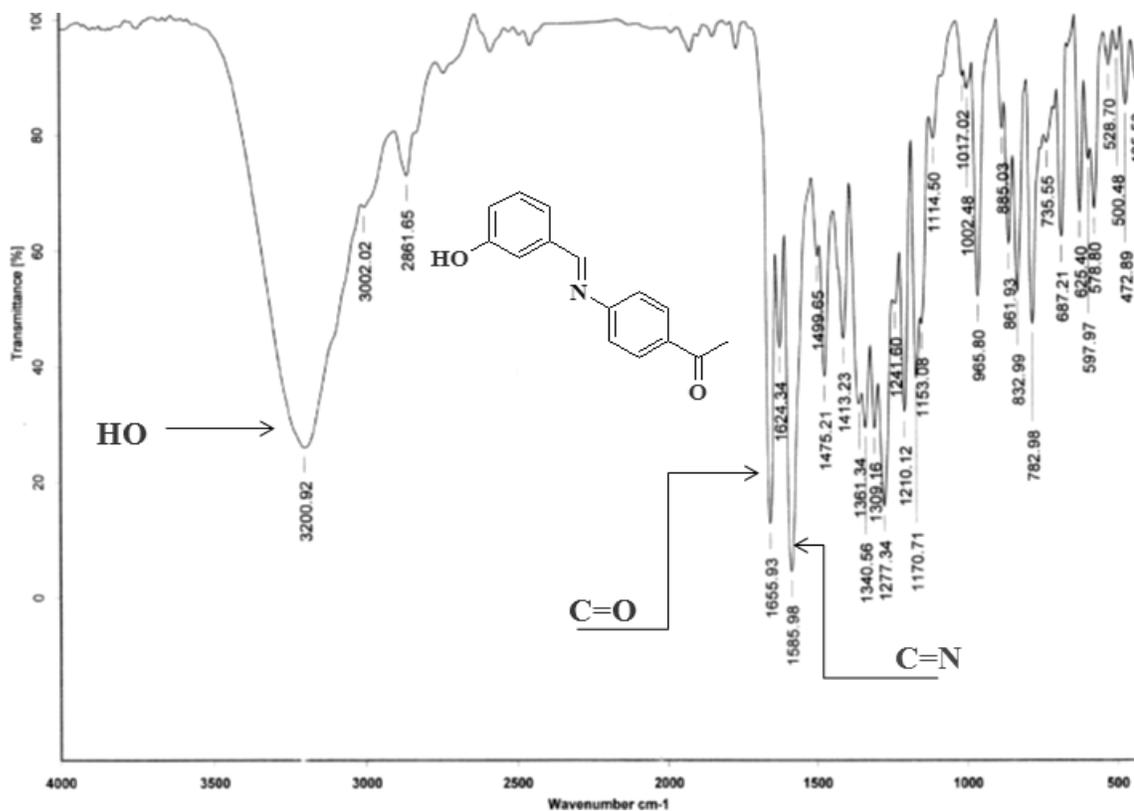


Figura 2.1. Espectro de IR del compuesto 2.12 y principales bandas de vibración.

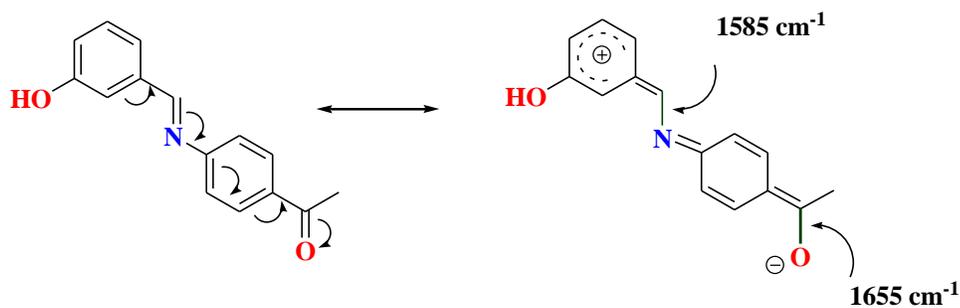


Tabla 2.2. Estructuras de resonancia de la deslocalización de los enlaces C=N y C=O.

El análisis por espectrometría de masas de baja resolución por impacto electrónico (IE), para la serie de ligantes imínicos, muestra de manera muy clara en todos los casos, la formación del ión molecular, que en varios espectros también corresponde al pico base (ver Tabla 2.2). De este análisis también se destaca, el cumplimiento de la regla del nitrógeno, donde todos los compuestos, a excepción del compuesto 2.13, presentan como es de esperar un ion molecular impar (Tabla 2.2). Otro aspecto relevante principalmente para los compuestos halogenados (Cl y Br), es la clara observación de los fragmentos M+2 con las abundancias isotópicas conocidas.

El espectro de masas de la Figura 2.2, correspondiente al ligante clorado **2.10**, es un ejemplo representativo de los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituídos con sustituyentes en la posición *para*, así podemos ver la presencia del ion molecular, correspondiente en este caso a ^{35}Cl y ^{37}Cl (231 y 233 respectivamente) con las abundancias isotópicas esperadas (^{35}Cl ; 75.77, ^{37}Cl ; 24.23), donde el ion que contiene el isótopo de ^{35}Cl , corresponde al pico base. Se observan detalladamente los fragmentos M-1 ($m/z= 230/232$), M-93 ($m/z= 138/140$), M-120 ($m/z= 111/113$) y el pico $m/z= 28$, este último es debido a la pérdida de ácido cianhídrico. El fragmento $m/z= 196$ se forma como consecuencia de la pérdida del halógeno (es notorio también en **2.9** y **2.11**).

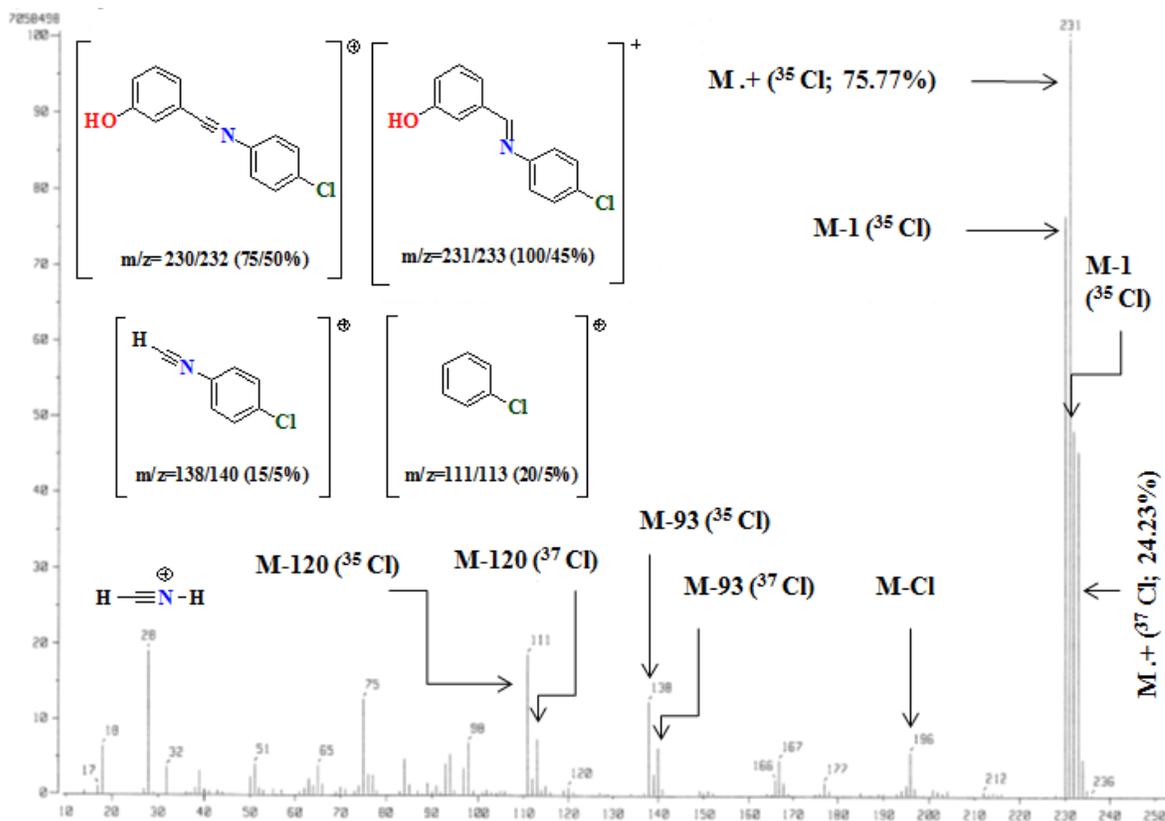


Figura 2.2. Espectro de masas del ligante **2.10** y principales fragmentos con abundancias isotópicas conocidas.

Para el caso de los ligantes sustituidos en las posiciones *orto* con sustituyentes alquílicos ramificados relativamente voluminosos, como los compuestos **2.23** y **2.25**, muestran un patrón de fragmentación con algunas diferencias al de los ligantes *para*-sustituídos.

Los compuestos *orto*-sustituídos, aparentemente presentan menos susceptibilidad a perder el grupo imino y la conjugación entre ambos anillos aromáticos, lo cual puede ser atribuido a la presencia de los sustituyentes mencionados, ya que el patrón de fragmentación para estos ligantes, muestran una mayor tendencia a romperse en los grupos alquílicos en lugar de experimentar las rupturas de tipo alfa, que son características para estos compuestos. Por ejemplo, para el caso de la molécula **2.23**, que es el ligante *orto*, *orto*-disustituído con el grupo isopropilo, al someterse a la fragmentación por impacto electrónico (IE), muestra los siguientes fragmentos con las correspondientes abundancias relativas (Figura 2.3).

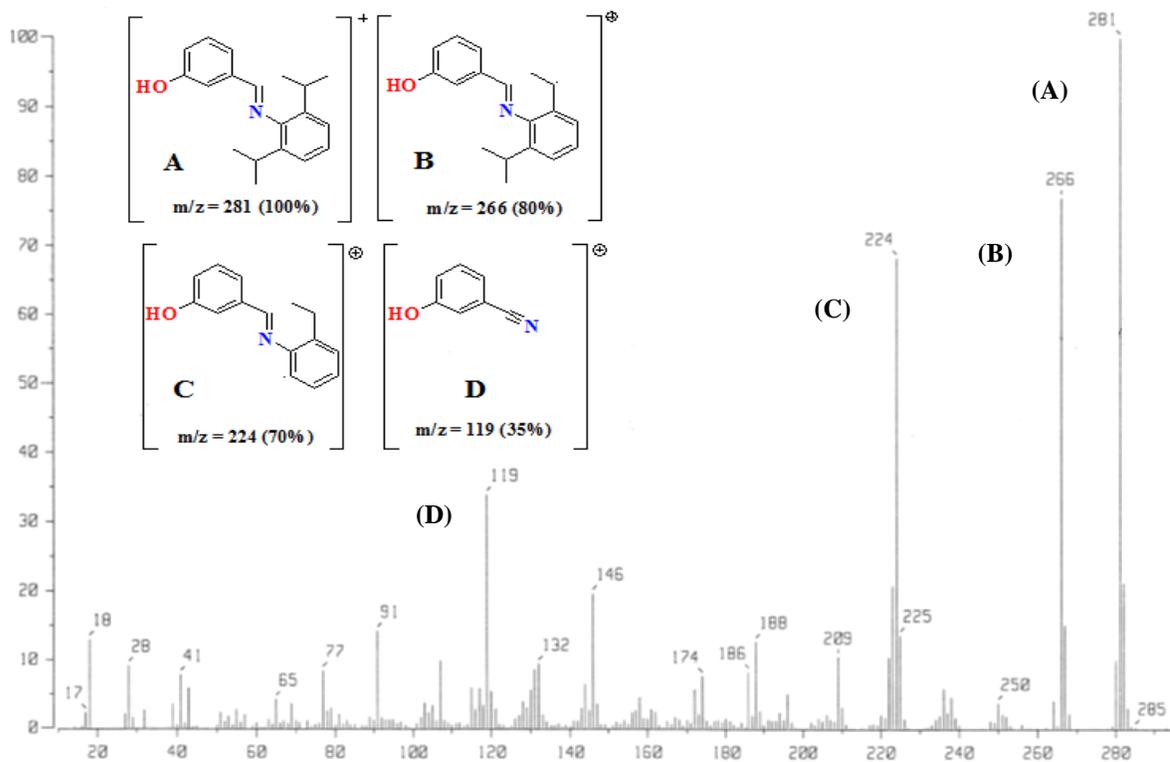


Figura 2.3. Espectro de masas del ligante **2.23** y principales fragmentos.

Si observamos estos cuatro fragmentos (**A**, **B**, **C** y **D**), que corresponden a los más abundantes (Figura 2.3), se puede notar que en los tres primeros, la parte medular del ligante, que corresponde al grupo imino y el sistema π -deslocalizado se mantienen constantes. Se observa también, que partiendo desde el ion molecular y a la vez pico base **A**, hasta el fragmento **D**, hay una pérdida paulatina de los grupos isopropilos y finalmente del grupo imino junto con sistema π -deslocalizado. Sin embargo, es de notar que los fragmentos más abundantes mantienen el grupo imino y la conjugación entre ambos sistemas bencénicos.

El compuesto **2.5**, presenta cierta similitud al anterior, ya que también se observa la formación del ion molecular, y cuatro fragmentos abundantes, tres de los cuales contienen la parte medular del ligante imínico (Figura 2.4).

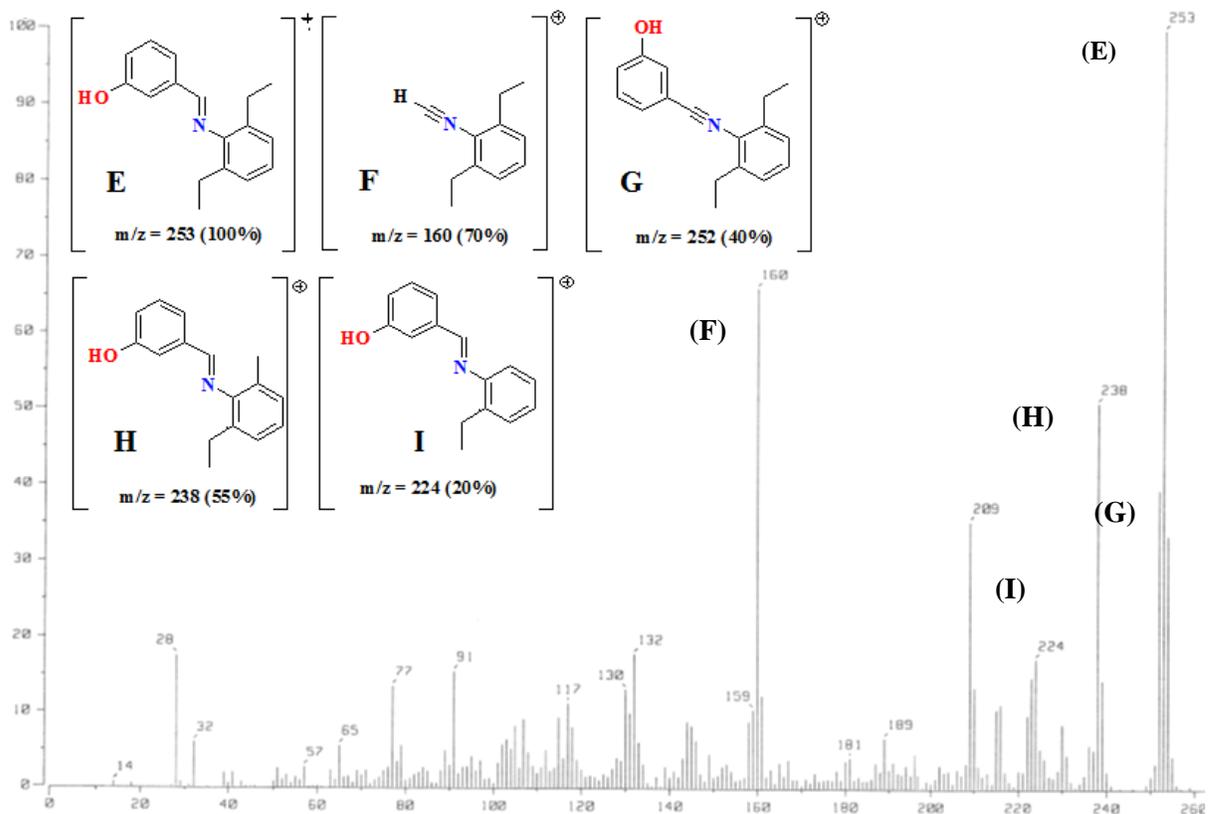


Figura 2.4. Espectro de masas del ligante **2.5** y principales fragmentos.

Dentro de los cinco principales fragmentos formados, se destacan al igual que en el caso del compuesto **2.3**, los que presentan el grupo imino y el sistema π -deslocalizado, aunque en el caso del ligante **2.5**, hay una mayor tendencia a perder el grupo imínico principal y la conjugación de ambos anillos bencénicos, posiblemente como consecuencia de un menor grado de ramificación de los sustituyentes etilo. Sin embargo y de manera general, tanto el compuesto **2.3** como el **2.5**, muestran una menor tendencia a experimentar las rupturas típicas para estos compuestos que conducen a la pérdida del grupo imino y del sistema π -conjugado, contrastando con sus análogos de la serie que poseen sustituyentes en la posición *para*, quienes muestran una mayor tendencia a experimentar la pérdida del grupo imino y del sistema π -conjugado, como consecuencia de las rupturas principalmente de tipo alfa que a continuación se explicaran.

Los procesos de ruptura para la formación de los principales fragmentos observados en los espectros de masas para los diferentes ligantes imínicos, se resumen de manera general en el Tabla 2.3.

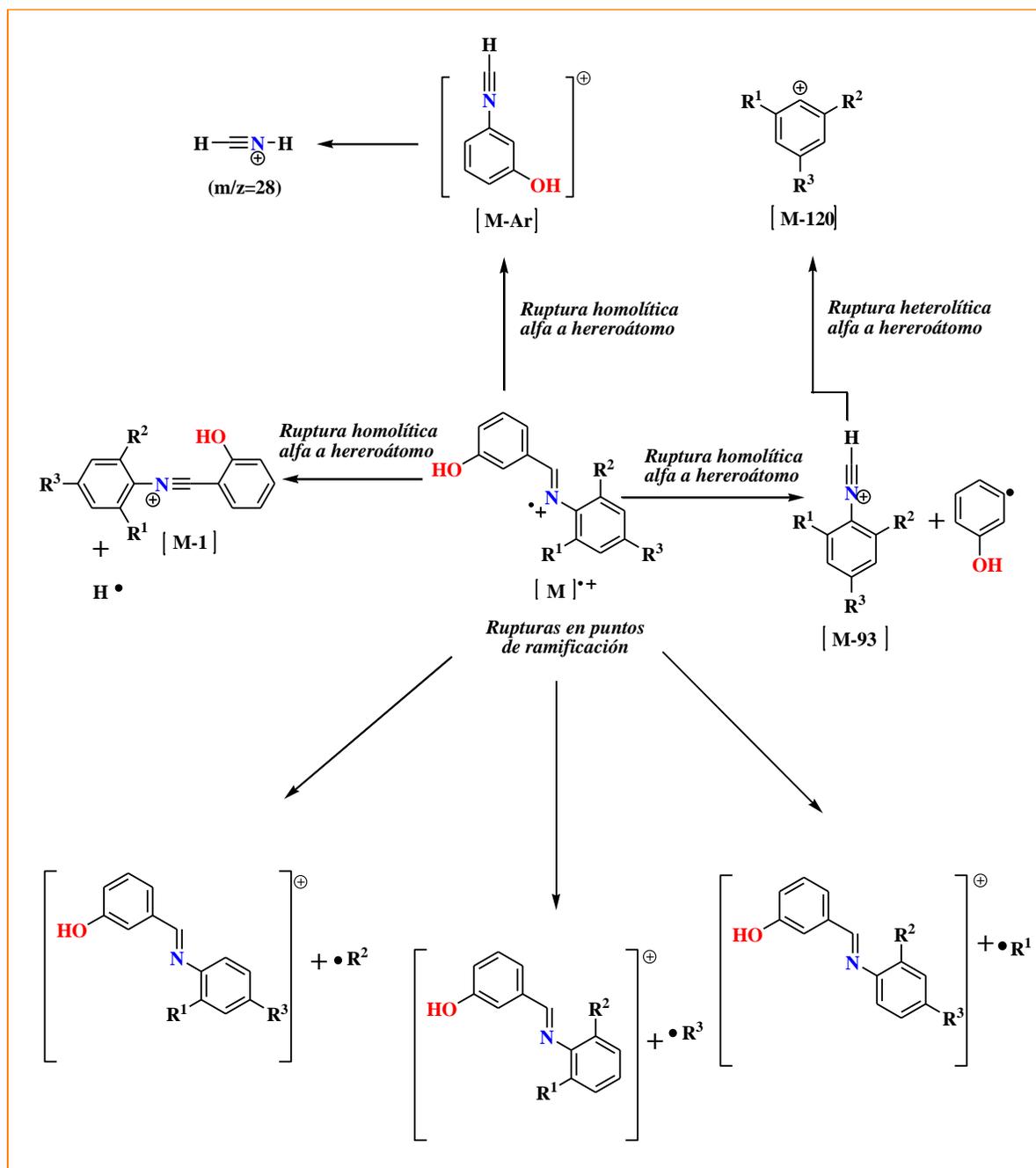


Tabla 2.3. Principales rupturas y fragmentos de los ligantes imínicos.

Como es de esperar, las rupturas homolíticas y heterolítica alfa a heteroátomo (nitrógeno), típicas del grupo funcional imino, así como la pérdida de ácido cianhídrico, son los procesos más importantes, que dan lugar a los iones más abundantes para la mayoría de la serie de compuestos estudiados. Otras rupturas que también se observan y cobran importancia, principalmente en los ligantes *orto*, *orto*-disustituídos, son aquellas propias de los sustituyentes unidos a los anillos bencénicos enlazados al nitrógeno imínico (**R¹**, **R²** y **R³**), como se mencionó para los ligantes **2.3** y **2.5**.

En la siguiente Tabla, se concentran los principales fragmentos y sus abundancias relativas, del análisis por espectrometría de masas para todos los compuestos de la serie, en la cual se constatan las generalidades y tendencias antes discutidas.

Tabla 2.2. Principales fragmentos y abundancias relativas de los ligantes imínicos.

Ligante	Fragmentos (m/z)					
	[M] ⁺	[M-1] ⁺	[HCNH] ⁺	[M-93] ⁺	[M-120] ⁺	Otros
2.1	239 (100)	238 (45)	Poco abundante	146 (70)	119 (5)	223 (20), 131 (15)
2.2	211 (100)	210 (90)	28 (20)	118 (10)	91 (25)	65 (15), 196 (5)
2.3	281 (100)	280 (5)	28 (10)	188 (15)	Poco abundante	266 (80), 224 (70)
2.4	239 (60)	238 (5)	28 (15)	No se observa	119 (<5)	224 (100), 103 (20), 196 (5)
2.5	253 (100)	252 (40)	28 (20)	160 (70)	133 (5)	238 (55), 209 (35), 91 (15)
2.6	255 (35)	254 (5)	No se observa	No se observa	135 (100)	198 (20), 93 (10)
2.7	213 (100)	212 (85)	28 (20)	120 (20)	No se observa	65 (15), 93 (10)
2.8	227 (100)	226 (15)	28 (35)	134 (5)	107 (<5)	212 (80)
2.9	275/277 (100/97)	274/276 (57/60)	Poco abundante	182/184 (14/15)	155/157 (20/21)	196 (25)
2.10	231/233 (100/45)	230/232 (75/50)	28 (25)	138/140 (15/5)	111/113 (20/5)	196 (10)
2.11	215 (80)	215 (100)	28 (40)	122 (20)	95 (35)	75 (10), 196 (<5)
2.12	239 (55)	238 (5)	28 (60)	No se observa	Poco abundante	224 (100), 43 (5)
2.13	222 (100)	221 (95)	28 (<5)	129 (10)	102 (20)	111 (5)

En lo que atañe al análisis espectroscópico de RMN para los principales núcleos activos presentes en los compuestos imínicos en estudio (^1H , ^{13}C y ^{19}F), para todos los casos muestran el número de señales y desplazamientos químicos esperados. En los espectros de RMN- ^1H se observan los diferentes conjuntos de señales esperadas para los hidrógenos, tanto aromáticos como alifáticos, así como la de los diferentes grupos funcionales presentes en los ligantes. A continuación se hace un breve análisis de algunos espectros de RMN- ^1H , tomando un compuesto representativo de los diferentes tipos de ligantes sintetizados (*orto*, *orto*-disustituidos con sustituyentes alquílicos, *para*-sustituidos con grupos electrodonadores, *para*-sustituidos con halógenos y *para*-sustituidos con grupos electroattractores).

Para el caso de los compuestos *orto*, *orto*-disustituidos con sustituyentes alquílicos, se analiza el compuesto **2.3** como ejemplo representativo (Figura 2.5). El espectro de RMN para este compuesto, muestra la señal correspondiente al hidrógeno fenólico ($-\text{OH}$), como una señal simple y ancha, con un desplazamiento químico de δ 6.73 ppm, siendo junto con el compuesto **2.1**, los únicos ejemplos donde esta señal aparece a campo más alto en relación al hidrógeno imínico. Este último, presenta una señal simple muy fina en δ 8.08 ppm, que como es de esperar presenta una integral para 1H. Mientras en la zona aromática, en el intervalo de δ 7.37-7.39 ppm, pueden notarse un conjunto de señales anchas traslapadas que corresponden a los hidrógenos 3 y 5, mientras el hidrógeno 6 se observa como un aparente triplete en δ 7.31 ($J = 7.9$ Hz). Hacia campo más alto encontramos el hidrógeno 1 del anillo bencénico hidroxisustituido (unidad estructural aromática constante para todos los ligantes), con un desplazamiento de δ 6.94 ppm, presentando una multiplicidad de doble de doble de dobles (ddd), indicativo del acoplamiento con los otros tres hidrógenos (3, 5 y 6) del anillo aromático hidroxisustituido, cuyos valores en Hertz de las constantes de acoplamiento son las siguientes: $J = 7.9, 2.5, 1.3$ Hz, las cuales son consistentes para un acoplamiento *orto* y *meta* (ddd, $^3J_{\text{H1H6}}$ orto = 7.9; $^4J_{\text{H1H5}}$ meta = 2.5 y $^4J_{\text{H1H3}}$ meta = 1.3, 1H. Esta señal en el compuesto **2.1**, se encuentra a δ 6.92 (ddd, $J = 7.9, 2.3, 1.4$ Hz), mientras que en el compuesto **2.5**, aparece como una señal múltiple traslapada con otras señales aromáticas. Cabe mencionar, que con excepción del compuesto **2.7**, esta es la señal de todo el conjunto aromático desplazada a campo más alto en todos los ligantes.

Los hidrógenos 12, 13 y 14 del anillo bencénico unido al nitrógeno imínico, aparecen como señales múltiples en los compuestos **2.3** y **2.5**. Para el compuesto **2.1**, las señales de la unidad bencénica unida al nitrógeno imínico corresponden únicamente a los hidrógenos 12 y 14, muestran una señal simple en 6.87 ppm.

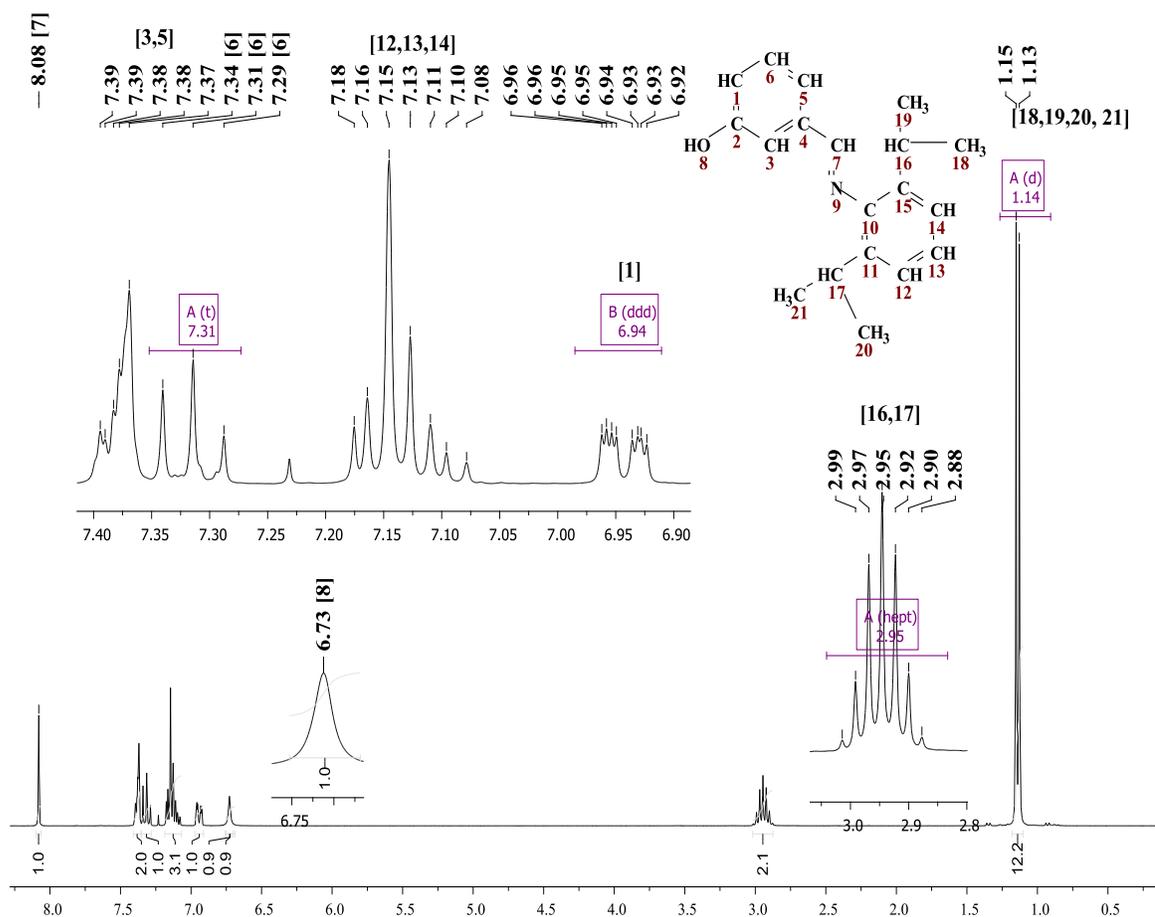


Figura 2.5. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto **2.3**.

Los espectros de RMN -¹³C{¹H}, para todos los compuestos imínicos de la serie, muestran la señal diagnóstica del grupo imino (C=N), así como el número de señales aromáticas y alifáticas esperadas. Continuando con el análisis de los ligantes *orto*, *orto*-disustituidos y el compuesto representativo **2.3** (Figura 2.6), se pueden ver de campo bajo hacia campo alto, todas las señales en forma de singuletes. Los núcleos de carbono desplazados a campo más bajo, corresponden a aquellos que están unidos directamente a los átomos más electronegativos (nitrógeno y oxígeno). Como es de esperar, la señal del grupo funcional principal C=N, es la desplazadas a campo más bajo (δ 162.91 ppm), como consecuencia de los efectos inductivos de

desprotección (-I) del átomo de nitrógeno. En seguida encontramos a los carbonos aromáticos cuaternarios 2 y 10, con desplazamientos químicos de δ 156.42 y δ 148.71 ppm respectivamente. Mientras que los carbonos desplazados a campo más alto, y por tanto más protegidos electrónicamente, corresponden a los carbonos 1, 3 y 5, lo cual puede deberse al efecto de blindaje del -OH, que aumenta la densidad electrónica sobre estos carbonos por donación electrónica a través de un efecto de mesomérico (+M). De manera similar, este mismo orden de desplazamiento químico se muestra para los compuestos **2.1** y **2.5**, donde los carbonos 1 y 3 son los más blindados electrónicamente.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, también del compuesto **2.3**, se distinguen claramente en la zona alifática, dos señales para el grupo isopropilo, una a δ 28.07 ppm correspondiente a los dos carbonos metínicos y la otra a δ 23.65 ppm que corresponde a los cuatro metilos. En el compuesto **2.1**, las señales alifáticas de los dos metilos de las posiciones *orto*, se encuentran a δ 18.33 ppm, y la del metilo de la posición *para* en δ 20.82 ppm. Así también, los sustituyentes etilo del compuesto **2.5**, muestran una señal para los carbono metilénicos en δ 24.57 ppm, mientras la señal para los metilos aparecen a δ 14.61 ppm.

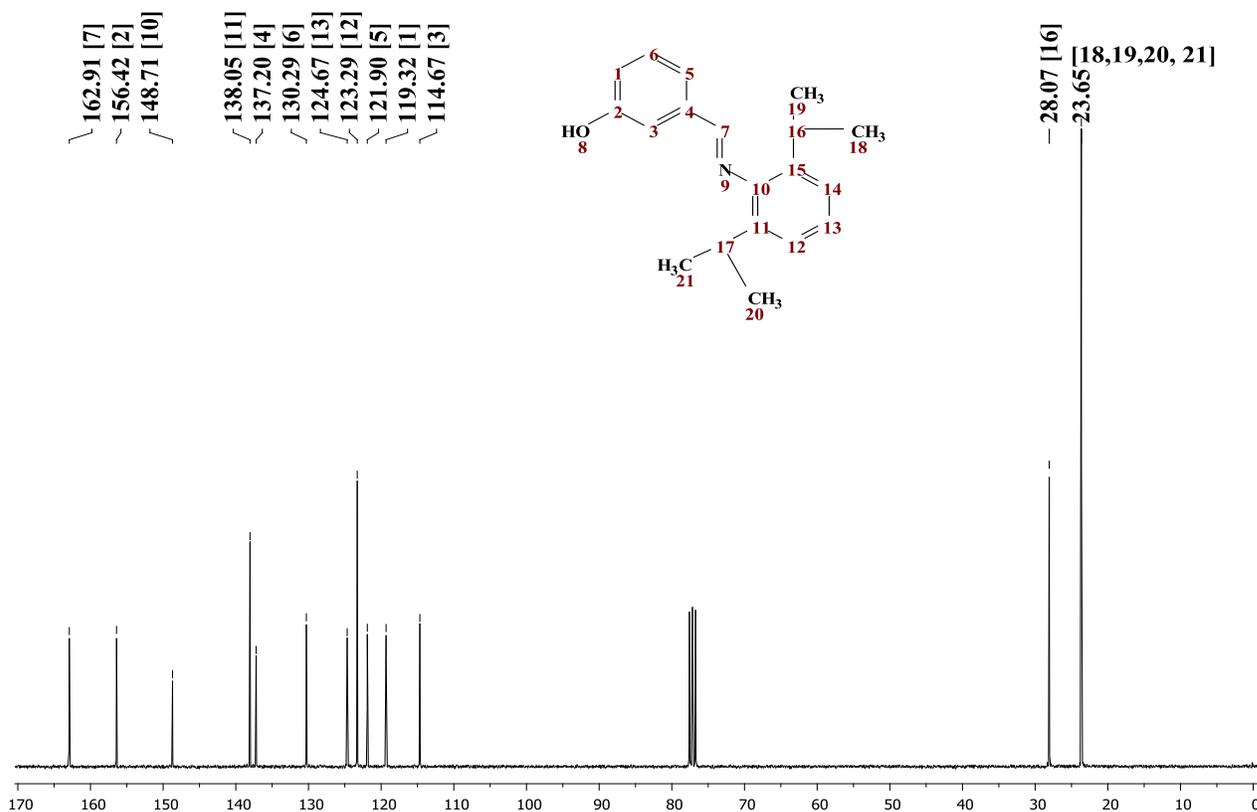


Figura 2.6. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **2.3**.

Para los compuestos que presentan sutituyentes en la posición *para*, con efectos donadores importantes, tales como los compuestos **2.7** y **2.8**, muestran tanto en los espectros de RMN-¹H como de ¹³C, diferencias en los desplazamientos químicos en comparación principalmente con sus análogos electroattractores, siendo más notorios en la unidad aromática enlazada al nitrógeno imínico. Para ejemplificar lo anterior se analiza el ligante **2.7**, en cuyo espectro de RMN-¹H (Figura 2.7), se pueden ver a campo más bajo las señales fenólicas e imínica que integran para dos y tres respectivamente, mientras que las señales aromáticas más desplazadas a campo alto corresponden a los hidrógenos 12 y 14 del sistema aromático AA'BB', siendo también las señales más desplazadas a campo alto de toda la serie de ligantes imínicos sintetizados. Este efecto de protección o blindaje electrónico debe ser posible por el efecto donador (+M) del grupo hidroxilo, aumentando la densidad electrónica sobre los hidrógenos 12 y 14. Esta tendencia se observa también en el compuesto **2.8** (ver anexo 6.1), que contiene el grupo donador metoxilo, y curiosamente también en el compuesto fluorado **2.11**. Como se verá más adelante, los compuestos con sustituyentes electroattractores muestran una tendencia contraria a los ligantes donadores, ya que como es de esperar, las posiciones *orto* están electrónicamente menos blindadas.

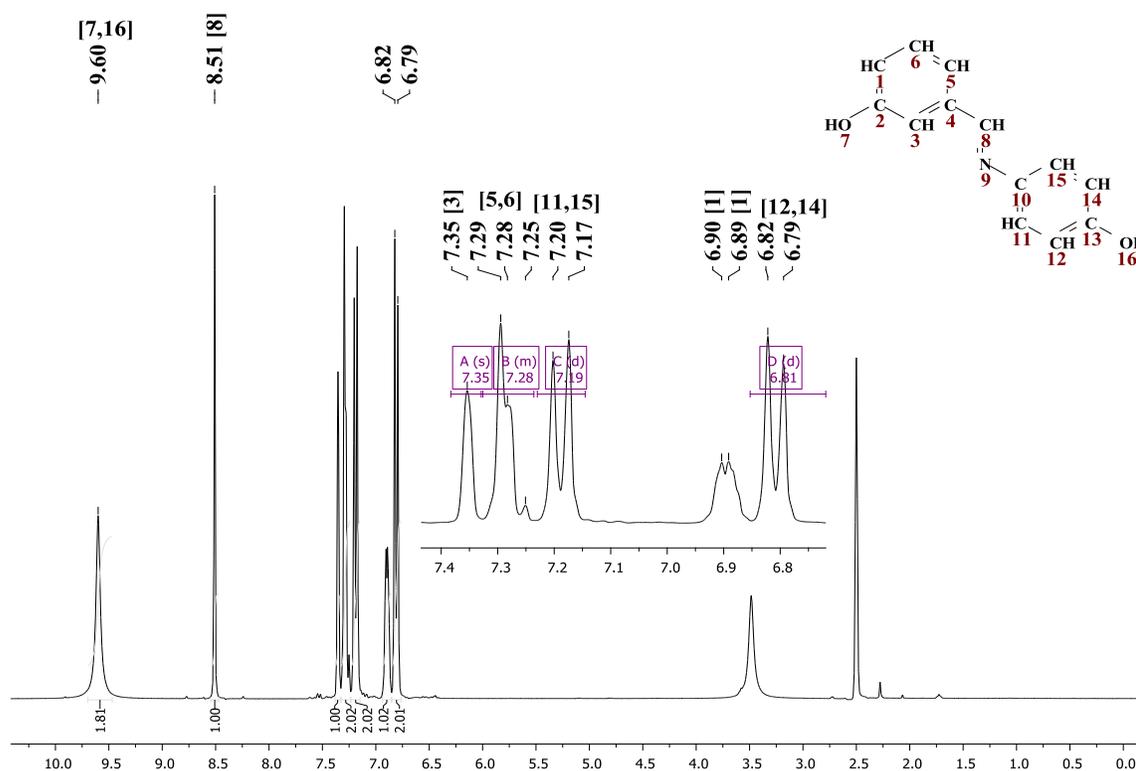


Figura 2.7. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) del compuesto **2.7**.

El espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto que se ha tomado como ejemplo, **2.7**, exhibe todas las señales de los diferentes tipos de carbonos (Figura 2.8). A campo bajo, aparecen tres señales con desplazamientos químicos muy cercanos (δ 157.73, δ 157.27 y δ 156.34), como en la mayoría de los casos, la señal del carbono imínico es la más desplazada a campo bajo de la triada de señales. La siguiente señal, que aparece a δ 157.27 ppm corresponde al carbono cuaternario 2, *ipso* al grupo hidroxilo del anillo bencénico *meta*-disustituido, mientras que el carbono 13, *ipso* al hidroxilo del anillo aromático *para*-disustituido, es la señal que se encuentra a δ 156.34 ppm. Estas tres señales aparecen de manera similar en el compuesto **2.8** (δ 157.90, δ 157.64 y δ 157.26) (ver anexo 6.2), con la diferencia que el carbono 13 *ipso* al grupo metoxilo se encuentra a campo más bajo en relación al carbono 2, *ipso* al hidroxilo. Por otro lado, los carbonos del sistema AA'BB', que se encuentran *orto* al grupo donador (12 y 14), son los más desplazados a campo alto, tanto en el compuesto **2.7** como el **2.8**, que al igual que en los espectros de RMN- ^1H , consecuencia del efecto +*M* de los grupos donadores.

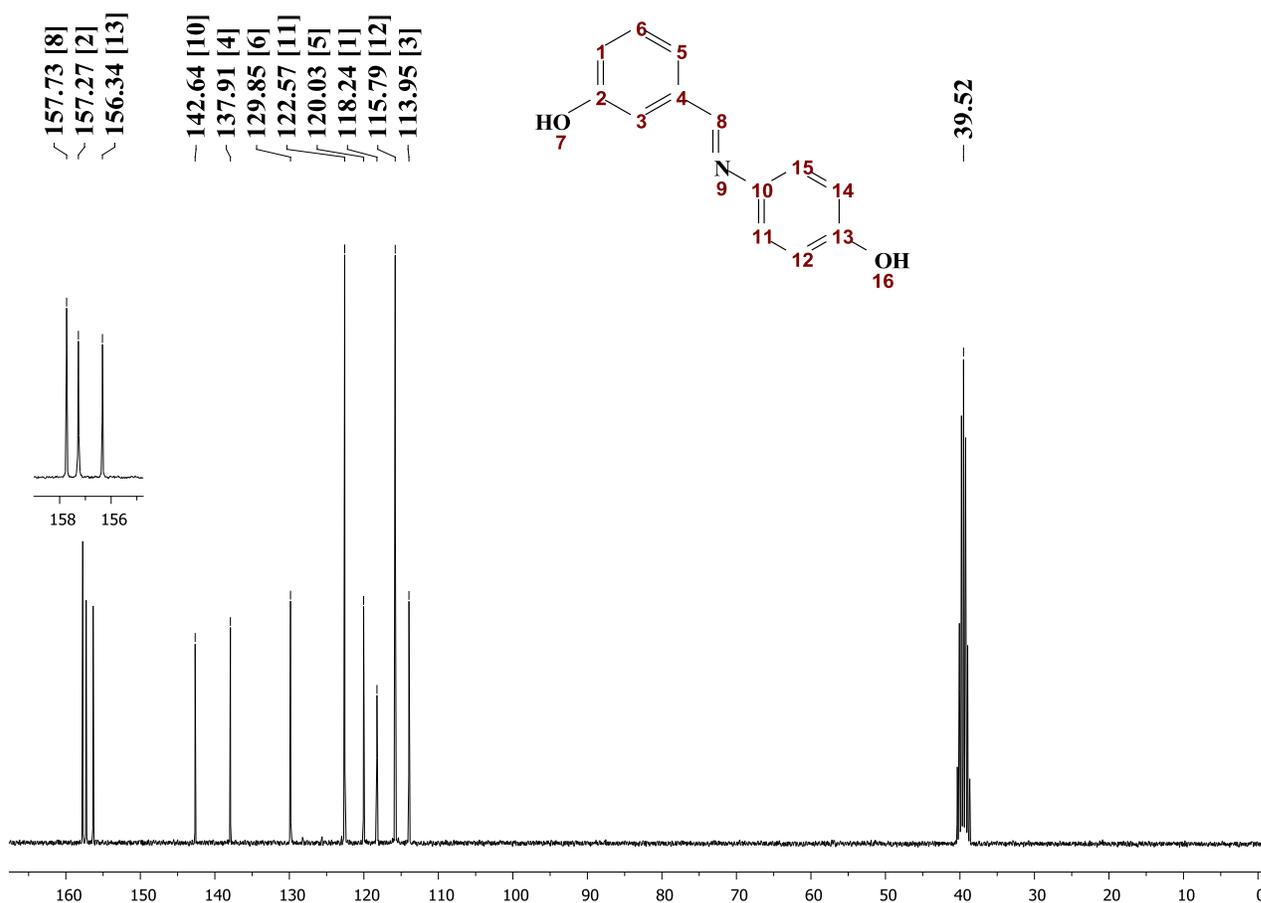


Figura 2.8. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, DMSO- d_6) del compuesto **2.7**.

La Figura 2.9 muestra el espectro de RMN-¹H del ligante fluorado **2.11**, como ejemplo de los ligantes halogenados. Se observan a δ 9.13 ppm la señal del hidrógeno del grupo hidroxilo, a campo más alto (δ 8.29 ppm), se encuentra la señal imínica. Mientras que los hidrógenos aromáticos de ambos sistemas se muestran en el intervalo de δ 7.32 a 6.89 ppm, la mayoría como señales múltiples traslapadas, que integran en conjunto para el número de hidrógenos esperados. Siendo la señal correspondiente al hidrógeno 3 la única con multiplicidad distinguible (singulete) en δ 7.32 ppm, a pesar que las señales de los hidrógenos *orto* al flúor (12 y 14), aparecen también traslapadas con la señal del hidrógeno, se nota que están desplazadas a campo alto, por la influencia del flúor que ejerce un posible efecto donador +*M*. En lo que respecta a los ligantes halogenados con Cl y Br (**2.10** y **2.9**), en estos sí se distinguen claramente las señales del sistema AA'BB' del anillo aromático halogenado, las cuales aparecen como señales dobles con constantes de acoplamiento alrededor de 8 Hz, que al contrario al ligante fluorado **2.11**, los hidrógenos 12 y 14 del sistema AA'BB', son los más desprotegidos en ambos casos. Esta desprotección puede deberse, a que impera un efecto inductivo (-*I*), más que un efecto donador +*M*.

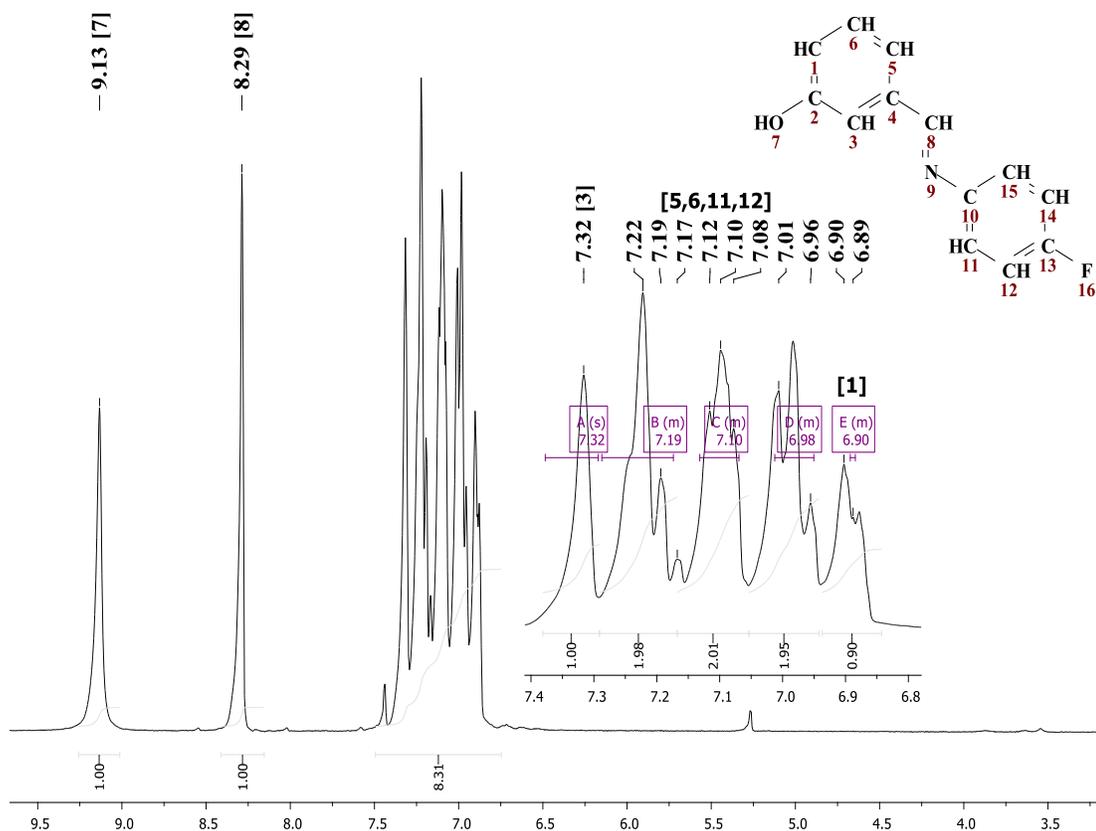


Figura 2.9. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto **2.11**.

En ambos compuestos halogenados (**2.10** y **2.9**), la señal del hidrógeno 1, es la más desplazada a campo alto, mostrando una multiplicidad de doble de triples (δ 6.95, $J = 6.6, 2.4$), para el caso del ligante clorado (anexo 6.5), y un multiplete complejo en δ 6.96 ppm para el ligante bromado (anexo 6.3).

Las señales de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para el ligante fluorado **2.11** (Figura 2.10), presentan la influencia del átomo de flúor en cuanto a desplazamientos químicos y multiplicidades, principalmente en el anillo aromático unido al nitrógeno imínico.

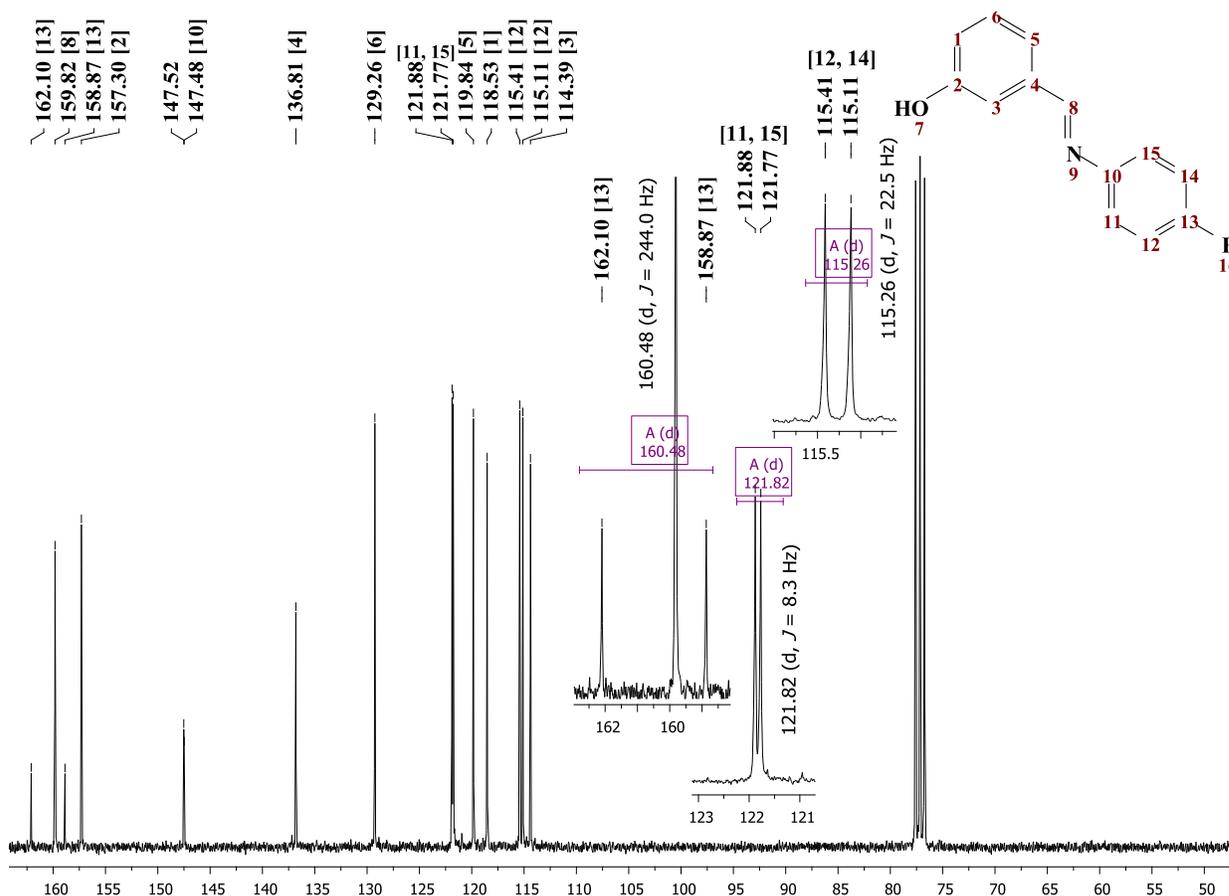


Figura 2.10. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **2.11**.

En este ligante la señal más desplazada a campo bajo e incluso del carbono imínico, como consecuencia del fuerte efecto inductivo del flúor, corresponde precisamente al carbono 13 *ipso* a flúor, presentando un desplazamiento químico de δ 160.48 ppm. Este carbono también presenta un fuerte acoplamiento con el flúor, dando una señal doble con una constante de acoplamiento a un enlace de 244.0 Hz. Los carbonos del sistema AA'BB' (11, 15 y 12,14), también aparecen como dobletes.

De este conjunto de carbonos metínicos, los que se encuentran *meta* al átomo de flúor (11 y 15), tienen un desplazamiento químico de δ 121.82 ppm y presentan una multiplicidad doble por acoplamiento *W* con el flúor ($J= 8.3$ Hz).

En el caso de los carbonos *orto* a flúor (12 y 14), aparecen también como señales dobles, desplazadas a campo más alto en relación los carbonos a los carbonos 11 y 15, lo cual confirma el posible efecto donador $+M$ del flúor, observado en el espectro de ^1H . Dicha señal aparece a δ 115.26 ppm con una constante de acoplamiento de 22.5 Hz. En adición a lo anterior, el carbono cuaternario 13, *ipso* al nitrógeno imínico también muestra acoplamiento a larga distancia con el sustituyente flúor, mostrando un desplazamiento químico de δ 147.50 ppm con una multiplicidad doble y constante de acoplamiento de 2.8 Hz.

Aunado a lo anterior, también se realizó un análisis espectroscópico de RMN heteronuclear de ^{19}F ($I= 1/2$). Este núcleo además de ser activo a la RMN, presenta una abundancia isotópica natural del 100%, cuyas señales pueden ser diagnósticas para compuestos que contienen este átomo. Así, el espectro del compuesto fluorado **2.11** (Figura 2.11), exhibe una sola señal con una multiplicidad aparente de singulete en δ -117.29 ppm, siendo este desplazamiento químico característico para flúor unido a un anillo aromático.

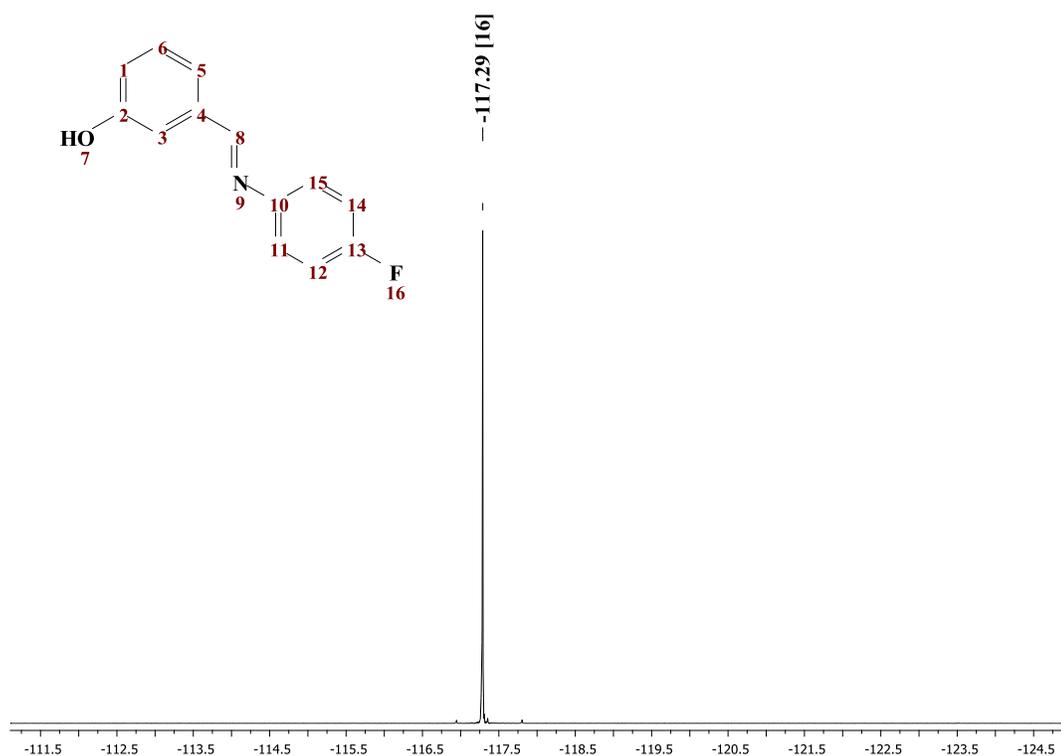


Figura 2.11. Espectro de RMN- ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) del compuesto **2.11**.

Las señales de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, correspondientes a los compuestos halogenados **2.9** (anexo 6.4) y **2.10** (anexo 6.6), presentan algunas diferencias con respecto al ligante fluorado, principalmente en los carbonos *orto* e *ipso* al halógeno (12, 13 y 14), las cuales son consistentes con lo observado frecuentemente en los espectros de ^1H . Por ejemplo, en los ligantes *para*-sustituídos con cloro y bromo, las señales de los carbonos del sistema AA'BB', *orto* a los halógenos (12 y 14), muestran un efecto de desprotección electrónica por parte del halógeno, contrario al ligante fluorado. Este hecho como se mencionó en los espectros de ^1H , puede ser justificado debido a que impera un efecto inductivo de desprotección del halógeno en lugar de uno de donación por efecto de resonancia. Caso contrario en los carbonos *ipso* (13), de los ligantes con cloro y bromo, donde se presenta un importante efecto de protección. En el compuesto clorado el carbono *ipso* tiene un desplazamiento químico de δ 130.20 ppm, y δ 119.02 ppm para el bromado, mientras que el análogo fluorado presenta un dramático desplazamiento químico de δ 160.48 ppm. Estos hechos pueden ser explicados por el efecto del átomo pesado, el cual cobra gran importancia en los átomos pertenecientes a las filas más bajas de la tabla periódica con tamaños de radios atómicos considerables, cuya gran nube electrónica provoca un apantallamiento sobre los núcleos más pequeños que se encuentran unidos a este tipo de átomos. Así, se nota que este efecto resulta más importante para el carbono unido al bromo, el cual se encuentra más desplazado a campo alto, seguido del carbono enlazado a cloro, que como es de esperar presenta un efecto pantalla menor, al ser menos pesado y voluminoso que el átomo de bromo. Mientras que para el caso del flúor, al ser un átomo ligero no presenta dicho efecto y prevalece de manera importante el efecto inductivo desprotector.

En los ligantes *para*-sustituídos con grupos altamente electroattractores (**1.12** y **2.13**), se presentan los efectos de desprotección y protección esperados, los cuales son más marcados al igual que en los casos anteriores, sobre el anillo bencénico unido al nitrógeno imínico. Para discutir lo más destacado del análisis de RMN de estos dos compuestos, se muestra a continuación el compuesto **2.12** como ejemplo, dicho compuesto posee el grupo acetilo. En la Figura **2.12**, se muestra el espectro de RMN- ^1H . Se observan las señales del fenol y del grupo imino en δ 9.78 y δ 8.54 ppm de manera respectiva. Enseguida, yendo hacia campo alto, se encuentra una señal doble (δ 8.00, $J = 8.2$ Hz, 2H), del sistema AA'BB', que corresponden a los hidrógenos 12 y 14. En δ 7.39 y δ 7.36 aparecen un par de señales como singuletes aparentes, que en este mismo orden pertenecen a los hidrógenos 5 y 6 del sistema aromático hidroxisustituído.

Posteriormente se encuentra una señal doble en δ 7.32 ($J = 8.0$ Hz), ligeramente traslapada con las señales de los hidrógenos antes mencionados, perteneciente a los hidrógenos 11 y 15 del sistema AA'BB'. La señal aromática desplazada a campo más alto, como en la mayoría de los casos, corresponde al hidrógeno 1 del anillo bencénico hidroxisustituido, esta señal aparece en δ 6.97 ppm como un aparente doblete. Con respecto a la señal del metilo del grupo acetilo, como es de esperar, aparece en la zona alifática como un singulete que integra para 3H. El compuesto **2.13**, muestra de manera general el mismo orden en desplazamientos químicos de las señales aromáticas, aunque un poco más desplazadas hacia campo alto, así también presentan similitudes en las multiplicidades, con la diferencia que en el ligante **2.13**, la señal del hidrógeno 1, muestra una multiplicidad de doble de triples ($J = 6.9, 2.3$ Hz), con un desplazamiento químico idéntico al ligante con el grupo acetilo.

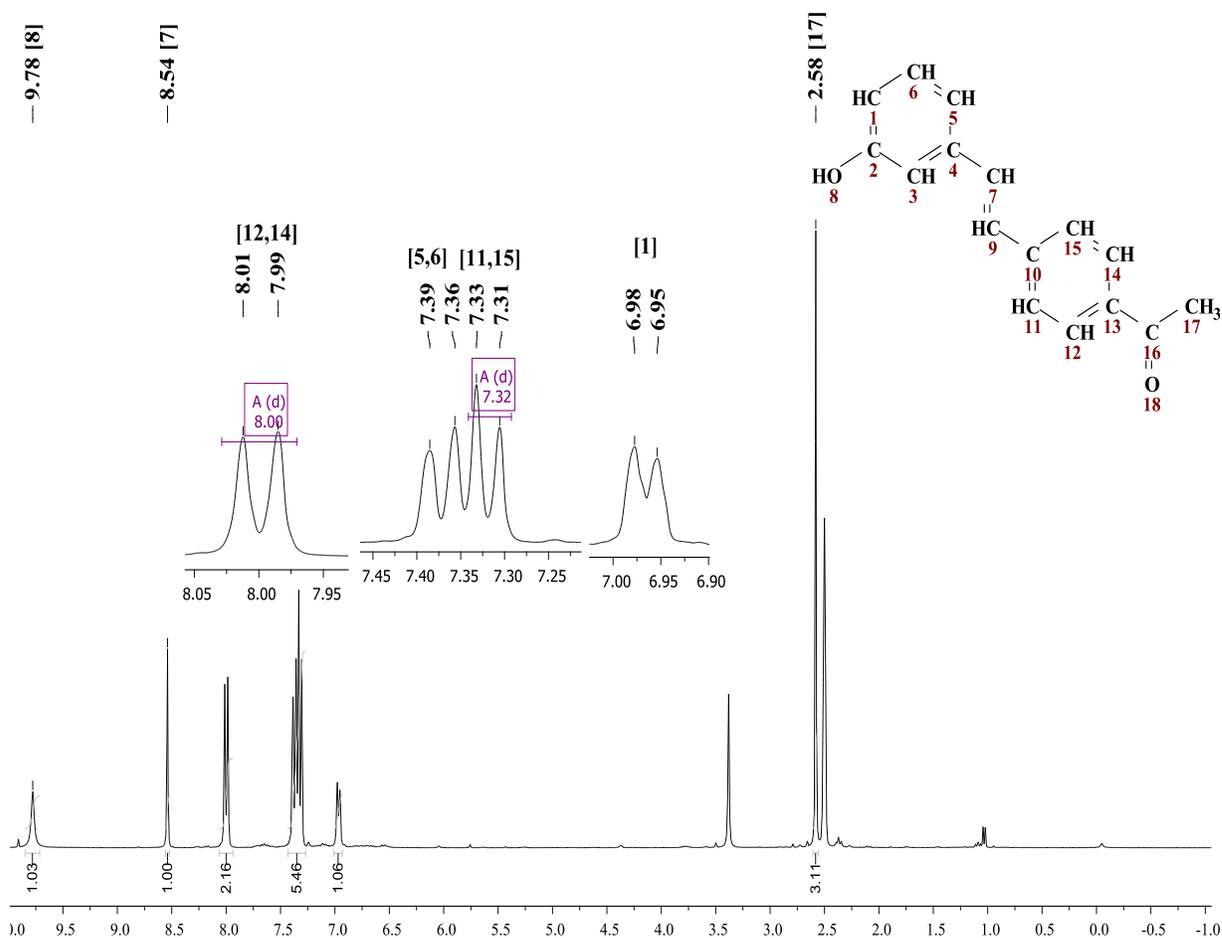


Figura 2.12. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) del compuesto **2.12**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del ligante **2.12**, (Figura 2.13), aparecen el total de señales esperadas, destacando la correspondiente al grupo carbonilo del grupo acetilo, que presenta el mayor desplazamiento químico hacia campo bajo con un valor típico de δ 196.98 ppm para una cetona conjugada. Del conjunto de carbonos del sistema AA'BB' del anillo aromático unido al acetilo, los carbonos 12 y 14 aparecen a campo más bajo por la influencia del grupo carbonílico. La señal que corresponde al metilo muestra un desplazamiento de δ 26.66 ppm, característico de carbono alfa a un carbonilo.

Para el compuesto **2.13**, las señales de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, son congruentes con los desplazamientos químicos esperados. Así, se observa que los carbonos más desplazados hacia campo bajo corresponden en primer lugar al grupo imino (δ 163.47 ppm), seguido de los carbonos cuaternarios *ipso* a los núcleos más electronegativos (N y O), con desplazamientos químicos similares al compuesto **2.12**, que demuestra también un efecto electrotractor del grupo nitrilo.

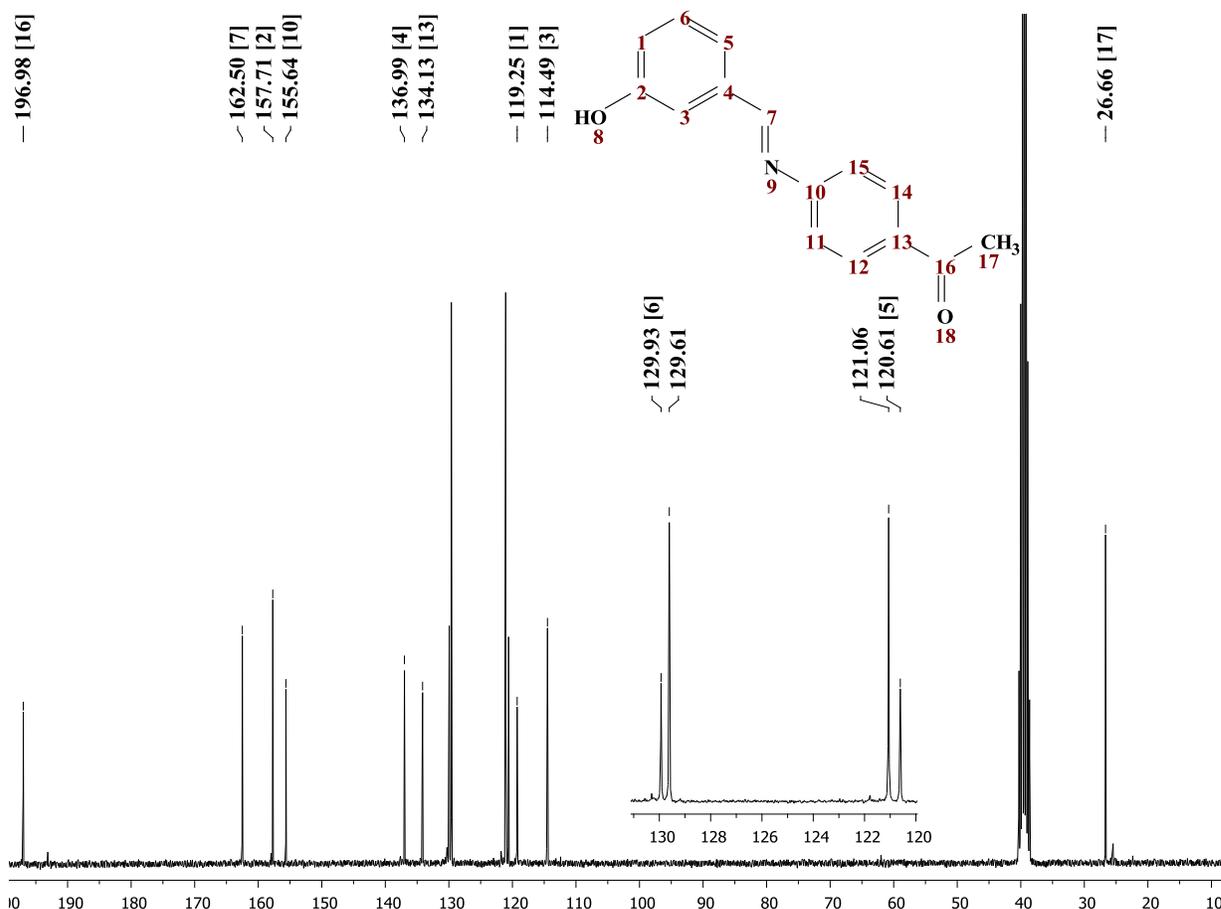


Figura 2.13. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) del compuesto **2.13**.

Las señales características que distinguen al ligante **2.13**, corresponden al carbono *ipso* al grupo nitrilo y el mismo carbono del grupo nitrilo. Para el caso del carbono *ipso* (13), se observa un efecto de blindaje importante, ya que es la señal desplazada a campo más alto de todos los carbonos aromáticos por encima del carbono 3, este blindaje se observa en la mayoría de los ligantes. El desplazamiento químico a campo alto del carbono 13, del compuesto **2.13**, es consecuencia del efecto de blindaje observado para protones acetilénico, y es debido a la anisotropía magnética del triple enlace de simetría cilíndrica, en otras palabras el carbono 13 se encuentra en la zona de protección de la corriente diamagnética del grupo nitrilo. Finalmente, el carbono cuaternario del grupo nitrilo muestra el típico desplazamiento químico de δ 119.10 ppm. Es importante mencionar que los estudios espectroscópicos de RMN fueron complementados con experimentos en 2D de correlación de desplazamientos químicos heteronuclear ^{13}C - ^1H (HETCOR), con los cuales se realizaron las asignaciones de las diferentes señales de los espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C . La siguiente Figura muestra un ejemplo de correlación heteronuclear para el compuesto **2.13**. El espectro de HETCOR del ligante **2.13** (Figura 2.14), correlaciona las señales de ^1H con un experimento DEPT de ^{13}C . Este experimento en 2D, muestra la señal que corresponde al hidrógeno 1, desplazada a campo alto (δ 6.97 ppm), que en este caso muestra una multiplicidad de doble de triple (dt). Dicha señal correlaciona claramente con el carbono desplazado a δ 119.61 ppm. En el espectro de ^{13}C , la señal aromática desplazada hacia campo más alto (δ 114.73 ppm), es asignada al carbono 3, y correlaciona con la señal de hidrógeno más desplazada a campo bajo del conjunto de señales traslapadas que aparecen en el intervalo δ 7.30-7.38 ppm. Esta señal de hidrógeno en varios ligantes se muestra como una señal simple que es asignada al hidrógeno *para* al grupo hidroxilo (5). Así también, se puede distinguir que la señal de carbono que aparece a δ 130.06 ppm, se corresponde con la señal múltiple de hidrógeno deslaza a campo más alto del conjunto de señales traslapadas del anillo bencénico hidroxisustituido, la cual es asignada al hidrógeno *meta* al grupo hidroxilo (6). Para el caso de las señales del anillo bencénico sustituido con el grupo nitrilo, se observan claramente en el espectro DEPT de ^{13}C , dos señales con la misma altura, que descuellan entre las demás. De este par de señales, la desplazada a campo más alto (δ 122.05 ppm), se asigna a los carbonos 11 y 15, y se corresponde con la señal de hidrógeno del sistema AA'BB', traslapada con los hidrógenos bencénico (5, 6).

Mientras que la otra señal de carbono desplazada a campo más bajo, asignada a los carbonos *orto* al grupo nitrilo (12 y 14), correlaciona perfectamente con la señal doble de hidrógeno desplazada a δ 7.83 ppm.

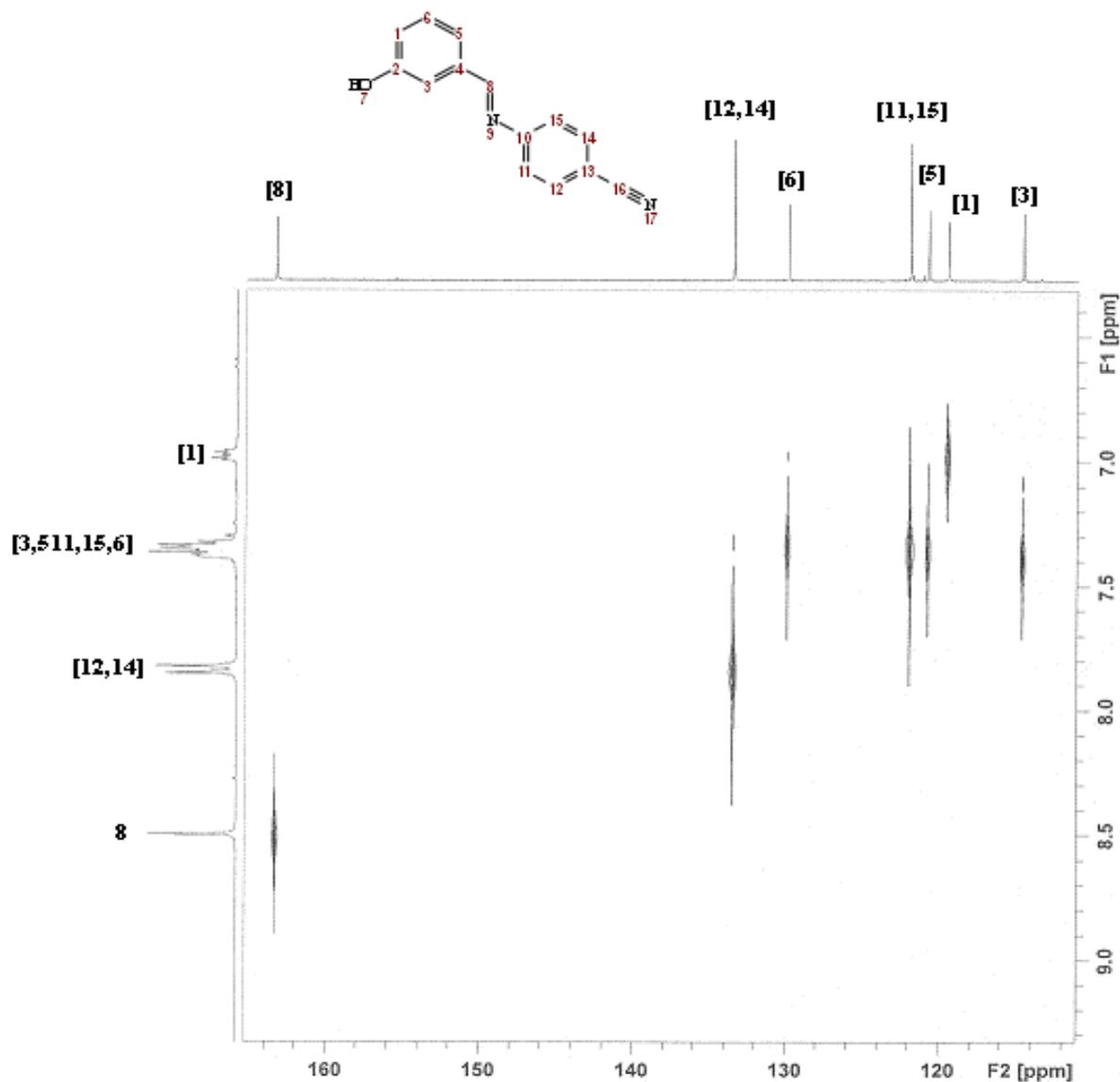
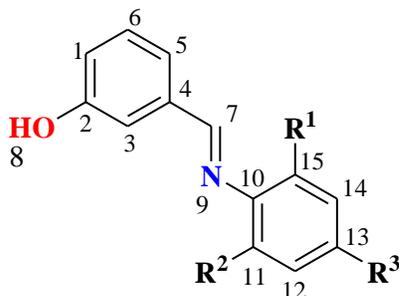


Figura 2.14. Espectro HETCOR (DMSO- d_6) del ligante imínico *para*-sustituido 2.14.

Finalmente, las señales desplazadas a campo más bajo, tanto en ^1H como de ^{13}C , corresponde a la señal diagnóstica del grupo funcional principal, imino.

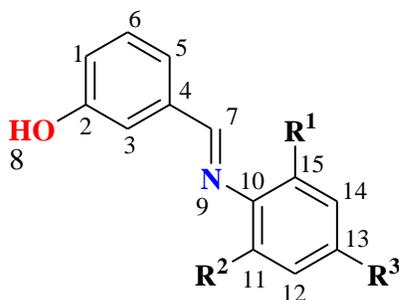
Todos los datos de desplazamientos químicos y multiplicidades de las principales señales concerniente a la espectroscopia de RMN- ^1H , para la serie completa de ligantes sintetizados, se resumen en la Tabla 2.3. En las primeras dos columnas se muestran los datos de desplazamientos y multiplicidad para los dos principales grupos funcionales. En seguida se encuentran las columnas para los hidrógenos del anillo bencénico hidroxisustituido, enumerados según la estructura molecular que se muestra en dicha tabla. En las últimas tres columnas se muestran los datos para el anillo bencénico unido al nitrógeno imínico, así como también los correspondientes a los diferentes sustituyentes (\mathbf{R}^1 , \mathbf{R}^2 y \mathbf{R}^3). De manera análoga la Tabla 2.4 concentra los datos espectroscópicos de RMN- ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. La mayoría de los ligantes fueron analizados en CDCl_3 a temperatura ambiente, sin embargo en el caso de los más polares (**2.27**, **2.9**, **2.10**, **2.13** y **2.13**), se adquirieron usando $\text{DMSO-}d_6$ como disolvente.

Tabla 2.3. Desplazamientos químicos y multiplicidades de RMN-¹H de los ligantes.



Compuesto	HC=N	-OH	H ₁	H ₃	H ₅	H ₆	H _{12, 14}	R ¹ , R ²	R ³
2.1	8.06 (s, fino)	7.45 (s, ancho)	6.92 (ddd)	7.35 (m)	7.33 (m)	7.28 (t)	6.87 (s)	2.09 (s)	2.24 (s)
2.2	8.35 (s, fino)	9.33 (s, fino)	6.86 (m)	7.33 (s)	7.21 (m)	7.20 (m)	7.05 (d)	7.12 (d)	2.9 (s)
2.3	8.08 (s, fino)	6.73 (s, fino)	6.94 (ddd)	7.39 (m)	7.37 (m)	7.31 (t)	7.15 (m)	2.95(sep); 1.4 (d)	7.11 (m)
2.4	8.38 (s, fino)	9.38 (s, ancho)	6.88 (dt)	7.34 (s)	7.24 (m)	7.22 (t)	7.10 (d)	7.19 (d)	2.88(sep); 1.20 (d)
2.5	8.06 (s, fino)	8.91 (s, ancho)	6.95- 7.0 (m)	7.44 (s)	7.31 (m)	7.28 (m)	7.07 (m)	2.40(q); 1.03 (t)	7.01 (m)
2.6	8.10 (s, fino)	8.85 (s, ancho)	6.75 (ddd)	7.16 (s)	7.11 (m)	7.06 (m)	2.07 (s, ancho); 1.58-1.69 (m)		
2.7	8.51 (s, fino)	9.60 (s, fino)	6.90 (m)	7.35 (s)	7.29 (m)	7.28 (m)	6.81 (d)	7.19 (d)	9.60 (s, fino)
2.8	8.33 (s, fino)	9.08 (s, fino)	6.83 (m)	7.32 (s)	7.22 (m)	7.20 (m)	6.87 (m)	7.12 (m)	3.74 (s)
2.9	8.54 (s, fino)	9.75 (s, fino)	6.96 (m)	7.38 (s)	7.35 (m)	7.33 (m)	7.59 (d)	7.23 (d)	—
2.10	8.52 (s, fino)	9.74 (s, ancho)	6.95 (dt)	7.37 (s)	7.33 (m)	7.31 (m)	7.45 (d)	7.27 (d)	—
2.11	8.29 (s, fino)	9.13 (s, fino)	6.90 (m)	7.32 (s)	7.22 (m)	7.19 (m)	6.98 (t)	7.10 (m)	—
2.12	8.54 (s, fino)	9.78 (s, fino)	6.96 (m)	7.39 (s)	7.36 (m)	7.33 (m)	7.32 (d)	8.00 (d)	2.58 (s)
2.13	8.49 (s, fino)	9.84 (s, ancho)	6.97 (dt)	7.37 (m)	7.35 (m)	7.34 (m)	7.83 (d)	7.38 (d)	—

Tabla 2.4. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C{¹H} de los ligantes imínicos.



Ligante	C=N	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₁₀	C _{11,15}	C _{12,14}	C ₁₃
2.1	164.0 ₈	119.37	156.54	114.68	137.11	121.58	130.07	148.24	127.51	128.97	133.63
2.2	158.0 ₀	117.34	156.48	113.09	134.02	118.90	128.28	147.72	119.42	128.31	136.18
2.3	162.9 ₁	119.32	156.42	114.67	137.20	121.90	130.29	148.41	138.05	123.29	124.67
2.4	158.0 ₄	117.26	156.40	112.99	136.09	118.82	128.19	147.92	119.38	125.55	144.99
2.5	162.3 ₉	119.07	157.61	114.66	137.08	120.27	129.72	150.14	133.05	126.13	123.85
2.6	156.6 ₀	116.51	153.56	112.83	137.50	118.36	128.35	Adamantilo (56.23, 42.06, 35.42, 28.34)			
2.7	157.7 ₃	118.24	157.27	113.95	137.91	120.03	129.85	142.64	122.57	115.79	156.34
2.8	157.9 ₀	118.12	157.26	114.24	137.20	119.64	129.19	144.21	121.65	113.83	157.64
2.9	161.5 ₆	118.48	157.73	114.39	137.18	120.45	129.91	150.63	123.25	132.05	119.02
2.10	161.5 ₄	119.01	157.74	114.39	137.19	120.44	129.90	150.23	122.86	129.13	130.20
2.11	159.8 ₂	118.53	157.30	114.39	136.81	119.84	129.26	147.50	121.83	115.26	160.49
2.12	162.5 ₀	119.25	157.71	114.49	136.99	120.61	129.93	155.64	121.06	129.61	134.13
2.13	163.4 ₇	119.61	157.83	114.73	136.89	120.88	130.06	155.68	122.05	133.58	119.10

Para el análisis de difracción de rayos-X de monocristal, fue posible la obtención de cristales con características apropiadas, para algunos de los ligantes sintetizados. El compuesto fluorado **2.11** (Figura 2.15), es un ejemplo representativo en diagrama ORTEP, que destaca las principales características de la arquitectura molecular en estado sólido de los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituídos. Los cristales para este compuesto fueron obtenidos por evaporación lenta de una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (4:1), y cristalizó en un sistema ortorrómbico con grupo espacial *Pna*2₁. La unidad asimétrica contiene dos moléculas independientes. Como es de esperar, dentro de las fuerzas intermoleculares más importante para este, destaca una fuerte interacción intermolecular de enlace de hidrógeno entre el hidrógeno fenólico y el nitrógeno imínico.

En cuanto a las longitudes de enlaces, la distancia del enlace imínico C(7)-N(8), es de 1.268(4) Å, la cual es más corta que C(3)-C(7) 1.457(5) Å, valores que son congruentes para un doble enlace C=N, y para un enlace σ Csp²-Csp³, respectivamente. El grupo hidroxilo muestra una longitud O(1)-C(1) de 1.350(4), la cual es típica y también evidencia de ausencia de equilibrio tautomérico.

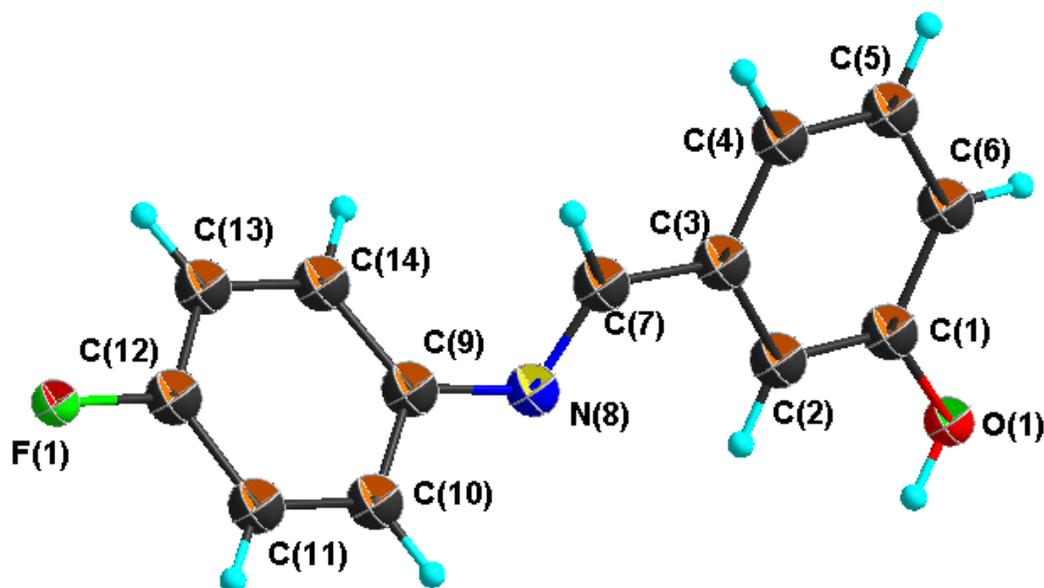


Figura.2.15. Estructura molecular de una las dos moléculas independientes del ligante **2.11** con elipsoides al 50% de probabilidad. Longitudes de enlaces seleccionados (Å) y ángulos (°): C(7)-N(8) 1.268(4), C(3)-C(7) 1.457(5), C(2)-C(3) 1.389(5), C(1)-O(1) 1.350(4), C(1)-C(2) 1.382(5), C(1)-O(1) 1.350(4), C(9)-N(8) 1.427(4), C(9)-C(10) 1.389(5), C(12)-F(1) 1.366(4); N(8)-C(7)-C(3) 125.7(3), C(7)-N(8)-C(9) 118.1(3), O(1)-C(1)-C(2) 123.5(3), F(1)-C(12)-C(11) 117.9(3).

2.1.2 Análisis estructural y arreglos cristalinos

El estudio de los compuestos en estado sólido está enfocado a la comprensión de las interacciones no covalentes que los mantienen unidos, los modos de empaquetamiento y las propiedades que poseen debido a estos arreglos. Estos estudios recientemente han cobrado gran importancia y buscan el diseño racional de estructuras cristalinas con el fin de obtener determinadas propiedades con potenciales aplicaciones en medicina, materiales, óptica, entre otras. Por lo anterior, se considera importante mostrar los arreglos e interacciones no covalentes encontradas en los compuestos sintetizados en este trabajo, ya que la presencia del grupo hidroxilo (-OH), puede fácilmente dar lugar a la formación de enlaces de hidrógeno, aunado también al grupo imino (C=N) y a los diferentes sustituyentes presentes en el anillo *N*-arílico. Lo anterior hace atractivo el estudio de la serie de compuestos imínicos y las diferentes interacciones intermoleculares, así como los arreglos en estado sólido que pueden adoptar.

De la serie de compuestos imínicos *m*-hidroxisustituidos, fue posible obtener cristales adecuados para el estudio de difracción de rayos-X de monocristal, de los compuestos: **2.1**, **2.3**, **2.5**, **2.8** y **2.11**; también se encontró que las estructuras de rayos-X de los compuestos **2.7**^[61] y **2.9**^[62] han sido ya reportados anteriormente.

Todos los compuestos *m*-hidroxisustituidos presentan una configuración *trans* alrededor del enlace C=N del grupo imínico, con ángulos de torsión C-C=N-C entre 172 y 178°, tanto para los reportados como para los obtenidos en el presente trabajo.

Los enlaces C=N de los diferentes compuestos antes mencionados, presentan una distancia de enlace alrededor de 1.265 Å, lo cual confirma la existencia del doble enlace del grupo imino. En la Tabla 2.5 se resumen los valores de ángulos entre los anillos aromáticos, lo cual muestra que se encuentran orientados en diferentes planos. Es de notar que los ángulos más grandes entre ambos planos de los anillos aromáticos en los diferentes imino compuestos, corresponden a los ligantes imínicos con sustituyentes en las posiciones *orto*, que debe ser consecuencia de los efectos estéricos que ejercen los sustituyentes alquílicos. De hecho los valores más grandes corresponden al ligantes **2.3**, que posee los sustituyentes más voluminosos (isopropilos).

^[61] Solomons, K. R. H.; Lieberman, H. F.; Groundwater, P. W.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Anti-Cancer Drug Des.* **1997**, *12*, 635

^[62] Karakas, A.; Unver, H.; Elmali, A. *J. Mol. Struct.* **2008**, *877*, 152.

Tabla 2.5. Valores de ángulos y distancias seleccionados para los ligantes.

Ligante	Ángulo de torsión CCNC (°)	C=N (Å)	Ángulos entre planos de los anillos (°)
2.1	177.52	1.269	73.91
	175.04	1.294	86.60
2.3	175.13	1.266	79.79
	-176.99	1.257	75.05
2.5	178.49	1.255	81.90
	-176.77	1.267	67.53
2.7	-177.96	1.283	68.32
2.8	175.03	1.255	43.84
2.9	172.76	1.276	29.40
2.11	173.63	1.268	33.50
	173.69	1.262	41.21

Así, se puede observar una clara tendencia hacia una conformación ortogonal de ambos anillos aromáticos con la sustitución en las posiciones *orto*, la cual se observa mucho más marcada con el aumento del tamaño de los sustituyentes en las posiciones orto del anillo aromático *N*-arílico.

Los compuestos **2.1**, **2.3**, **2.5**, **2.8** y **2.11** cristalizaron como sistemas monoclinico y ortorrómbico cuyos valores principales de celda se presentan en la Tabla 2.6.

Las estructuras moleculares de los compuestos antes mencionados (**2.1**, **2.3**, **2.5**, **2.8** y **2.11**), se presentan en la Figura 2.16, de estas representaciones se puede observar que los compuestos **2.1**, **2.3**, **2.5** y **2.11** presentan en su unidad asimétrica dos moléculas cristalográficamente diferentes.

Tabla 2.6. Datos cristalográficos de los compuestos cristalizados.

Ligante	2.1	2.3	2.5	2.8	2.11
Formula	C ₁₆ H ₁₇ NO	C ₂₇ H ₂₃ NO	C ₁₇ H ₁₉ NO	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	C ₁₃ H ₁₀ FNO
Peso Molecular	239.31	281.38	253.33	227.25	215.22
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómbico	monoclínico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P21/n	P21/n	Pna21	P21/n	Pna21
Parámetros de celda					
a (Å)	11.0503(14)	8.4932(9)	14.283(3)	11.60(1)	17.153(2)
b (Å)	10.0949(13)	14.6984(15)	11.098(3)	5.206(5)	5.4143(7)
c (Å)	25.447(3)	27.647(3)	18.628(4)	20.034(17)	23.202(3)
α (°)	90)	90	90	90	90
β (°)	92.911(2)	93.826(2)	90	92.658(11)	90
γ (°)	90)	90	90	90	90
V (Å ³)	2835.0(6)	3443.7(6)	2952.8(12)	1208.5(19)	2154.8(5)
Z	8	8	8	4	8
ρ (g/cm ³)	1.121	1.086	1.140	1.249	1.327
R (%)	3.74	8.38	5.65	7.05	5.41

De los compuestos con grupos alquílicos los ligantes **2.3** y **2.5** presentan desorden en los sustituyentes isopropilos y etilos, respectivamente; este desorden no es presentado en la Figura 2.15 para una mejor claridad.

Como es posible observar, los grupos funcionales que se encuentran constantes en todos los compuestos son el grupo imínico y el hidroxilo, los cuales es de esperarse que formen puentes de hidrógeno de fuerza media. La variación estructural de las moléculas presentadas radica en el sistema aromático unido al átomo de nitrógeno, *N*-Arílico, por lo que se espera que estos grupos funcionales dirijan los cambios en los arreglos cristalinos. Una característica importante de estas estructuras es que poseen tanto grupos aceptores como grupos donadores en interacciones no covalentes, lo cual resulta de gran interés para el potencial desarrollo de dispositivos electrónicos.^[63]

^[63] (a) Metzroth, T.; Hoffmann, A.; Martín-Rapún, R.; Smulders, M. M. J.; Pieterse, K.; Palmans, A. R.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W.; Spiess, H. W.; Gauss, *J. Chem. Sci.* **2011**, 2, 69. (b) Zbulica, A.; Balan, M.; Belel, D.; Sava, M.; Simionescu, B. C.; Marin, L. *Dyes Pigments* **2013**, 96, 686.

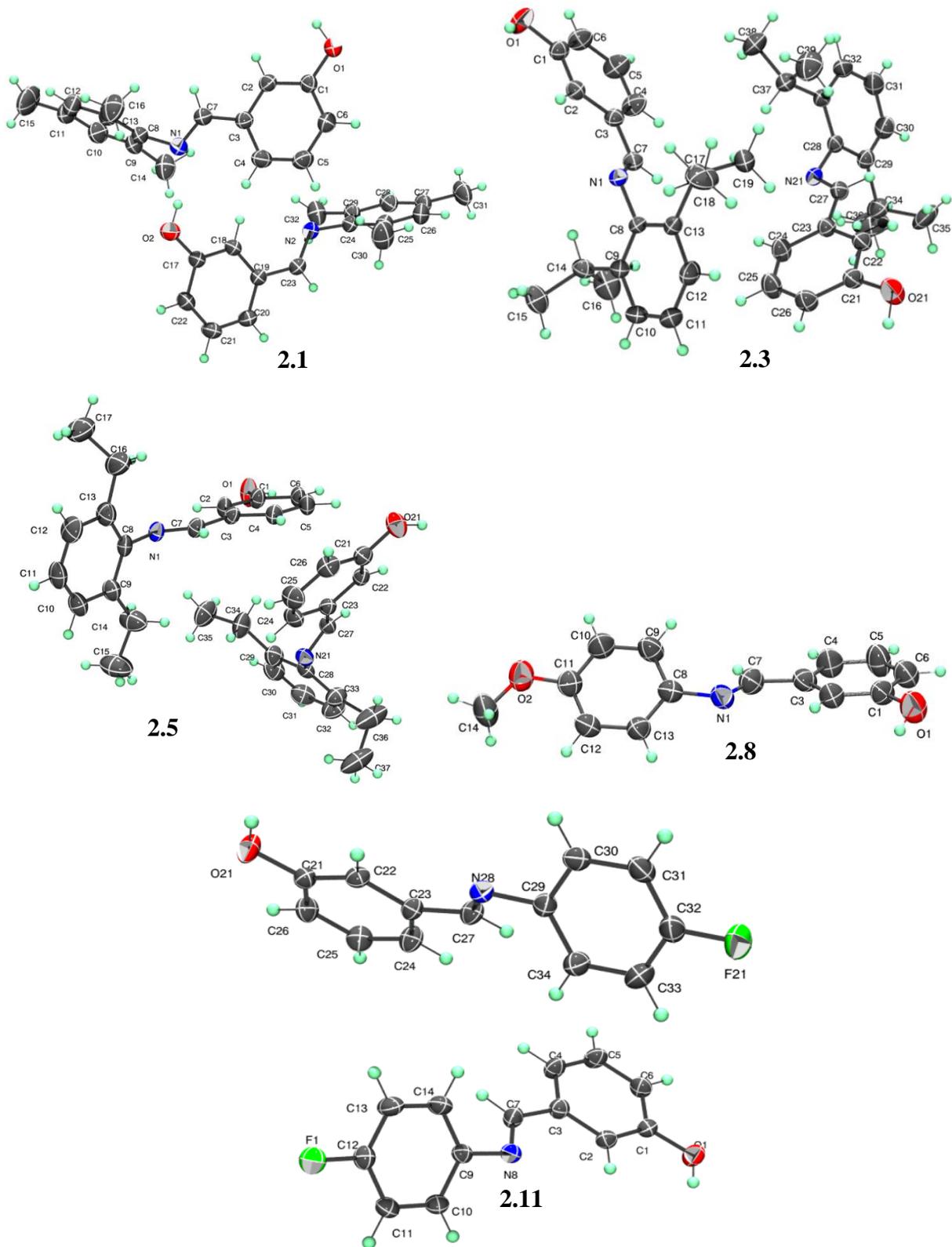


Figura 2.16. Estructura molecular de los compuestos, representación de elipsoides al 30% de probabilidad.

A continuación se presenta una descripción breve de las interacciones más sobresalientes en los compuestos **2.1**, **2.3**, **2.5**, **2.8** y **2.11** así como su arreglo supramolecular. Para el análisis de las interacciones encontradas fueron utilizados los programas Mercury^[64] y Platon,^[65] mientras que para la elaboración de las Figuras de los arreglos se utilizó el programa *Diamon 3.1c*.^[66] Los valores de distancias de las interacciones para el enlace de hidrógeno (Tabla 2.7), tanto de fuerza media como débiles e interacciones de sistemas aromáticos, fueron considerados de acuerdo a lo reportado en la literatura.^[67]

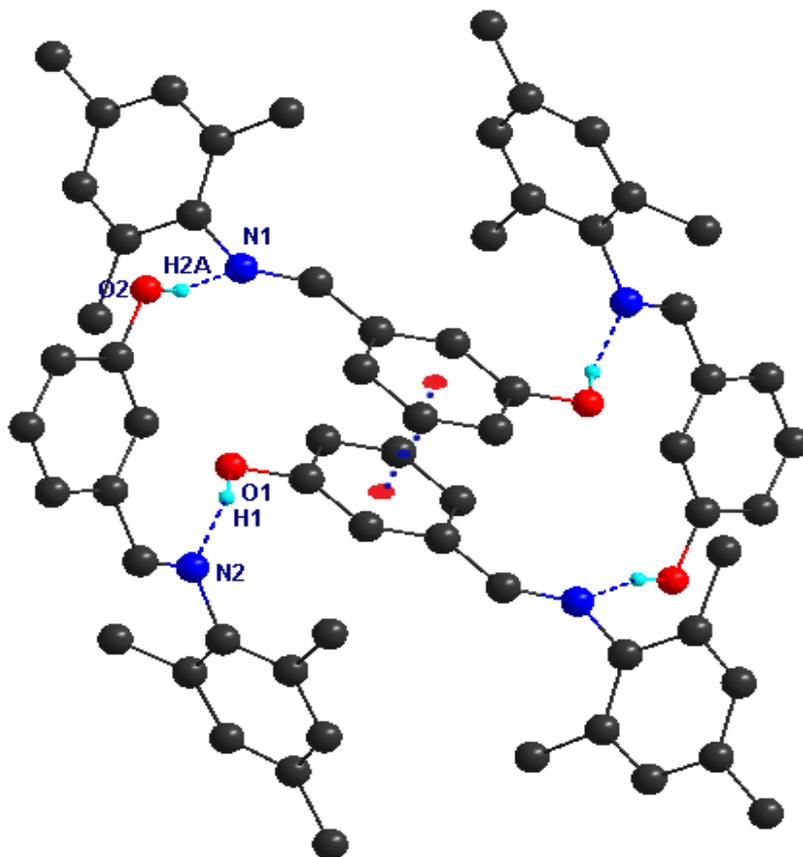


Figura 2.17. Tetrámero encontrado en el arreglo del compuesto **2.1**. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en el arreglo son omitidos para mejor claridad.

[64] *MERCURY*, Crystal Structure Visualisation Version Mercury 2.3 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/mercury/>).

[65] *PLATON* is designed as a Multipurpose Crystallographic Tool. (C) 1980-2011 Utrecht University, Padualaan 8, 3584 CH Utrecht, The Netherlands. Spek, A.L. *Acta Cryst.* **2009**, *D65*, 148.

[66] *DIAMOND*, Visual Crystal Structure Information System, Version 3.1c, CRYSTAL IMPACT, Bonn, Germany **2006**.

[67] (a) Pihko, P. M. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. **2009**. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. (b) Desiraju, G.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond*. **2010**. Oxford University Press. (c) Janiak, C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 3885. (c) Salonen, L.M.; Ellerman, M.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2.

El compuesto **2.1** presenta dos moléculas cristalográficamente diferentes en su unidad asimétrica (Figura 2.17), las cuales interactúan entre sí a través de las interacciones O-H...N dando así lugar a un tetrámero, en este arreglo también es posible encontrar una interacción π - π con distancia entre centroides Cg-Cg (C1-C6) de 3.79 Å. Las distancias para las dos interacciones de enlace de hidrógeno son de 1.80 y 1.91 Å para O(2)-H(2a)...N(1) y O(1)-H(1)...N(2), respectivamente.

El compuesto **2.3** también presenta en su unidad asimétrica dos moléculas cristalográficamente diferentes con grupos isopropilo en posiciones 2 y 6 del sistema aromático unido al grupo imínico. Ambas moléculas presentan desorden en uno de los isopropilos. Una de estas moléculas forma dímeros de ciclos de 14-miembros a través de interacciones O(1)-H(1)...N(1), las cuales se muestran en la Figura 2.18.

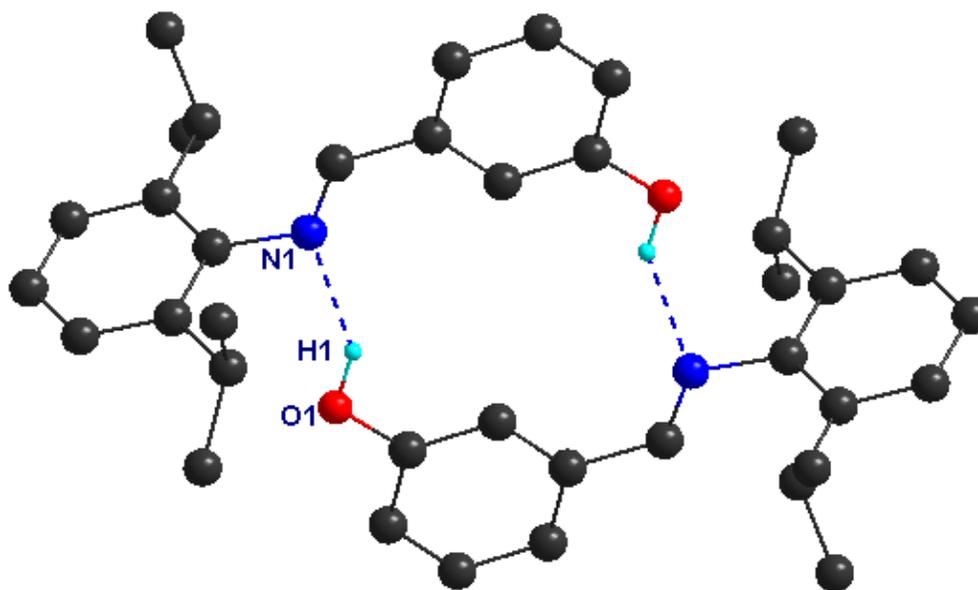


Figura 2.18. Arreglo dimérico del compuesto **2.3**. Únicamente se muestran los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones de enlace de hidrógeno.

Por el contrario, la otra molécula del compuesto **2.3** presenta un arreglo en cadena tipo zig-zag que se extiende a lo largo del eje *b* por interacciones O(2)-H(21)...N(21) (Figura 2.19).

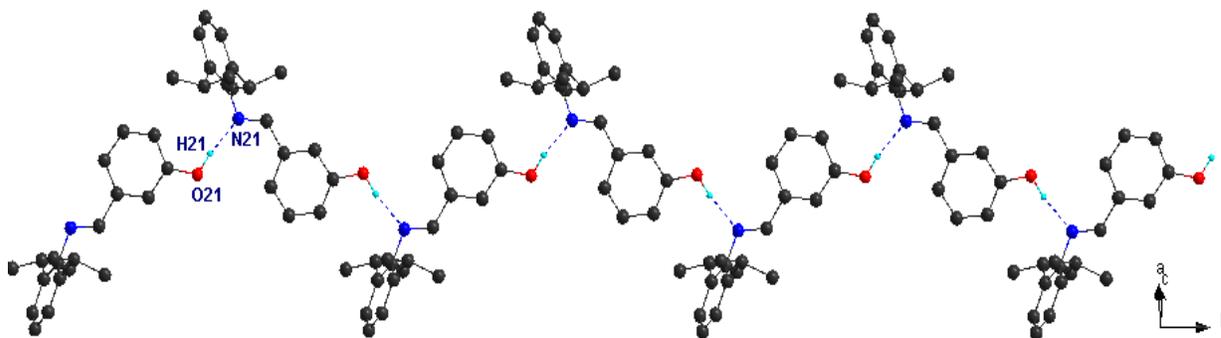


Figura 2.19. Arreglo en cadena a lo largo del eje b del compuesto 2.3.

Dentro de la red cristalina, las moléculas se asocian entre sí por interacciones C(6)-H(6)--- π (C28-C33), las cuales, junto a las ya mencionadas, estabilizan el arreglo en las tres direcciones del espacio.

Para el caso del compuesto 2.5, al igual que los compuestos 2.1 y 2.3, presenta dos moléculas en su unidad asimétrica, con los sustituyentes etilo en posiciones 2 y 6 del anillo aromático. En este compuesto se observa, que las moléculas de la unidad asimétrica se relacionan a través de interacciones de puente de hidrógeno O-H---N dando origen a cadenas (Figura 2.20). Como interacciones de menor fuerza se encuentran también interacciones C-H $\cdots\pi$ que unen a las cadenas ya mencionadas para estabilizar el arreglo cristalino.

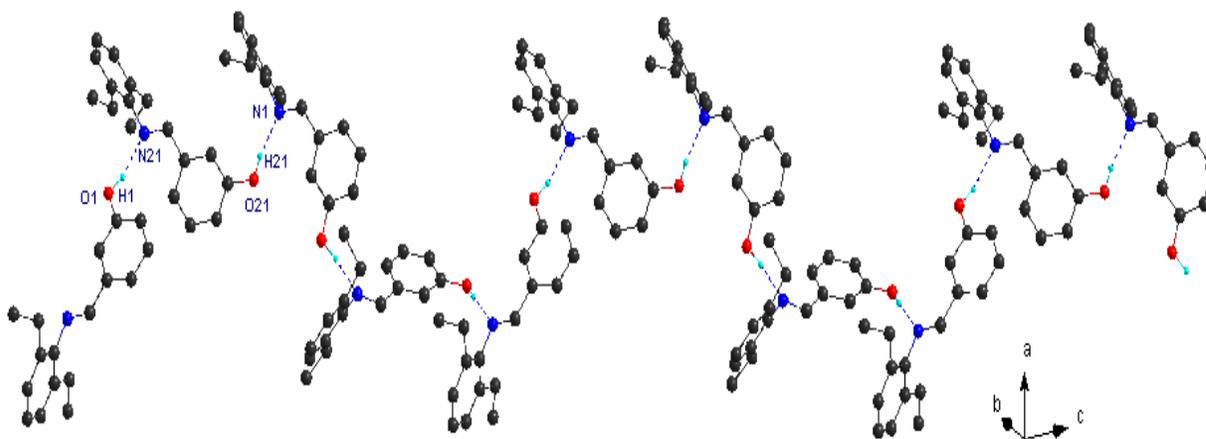


Figura 2.20. Arreglo en cadenas encontradas en el compuesto 2.5.

Como se observa en estos tres compuestos la presencia de los grupos alifáticos lleva a que se encuentren interacciones débiles C-H \cdots π , C-H \cdots O y π - π que contribuyen a estabilizar la red cristalina. Las interacciones más fuertes, en estos compuestos están dadas por interacciones de enlace de hidrógeno O-H \cdots N.

El compuesto **2.8** esta estabilizado en su red cristalina por interacciones O-H \cdots N y C-H \cdots O, debido a la interacción O(1)-H(1) \cdots N(1) entre el grupo hidroxilo y el átomo de nitrógeno del grupo imínico es posible distinguir el arreglo que corre a lo largo del eje *b* similar a la forma de “listón” (Figura 2.21), esta interacción tiene una distancia de 1.91 Å. Estos arreglos se conectan entre sí por interacciones débiles C(4)-H(4) \cdots O(2) entre el anillo aromático y el oxígeno del metoxido con una distancia de 2.57 Å (Figura 2.22).

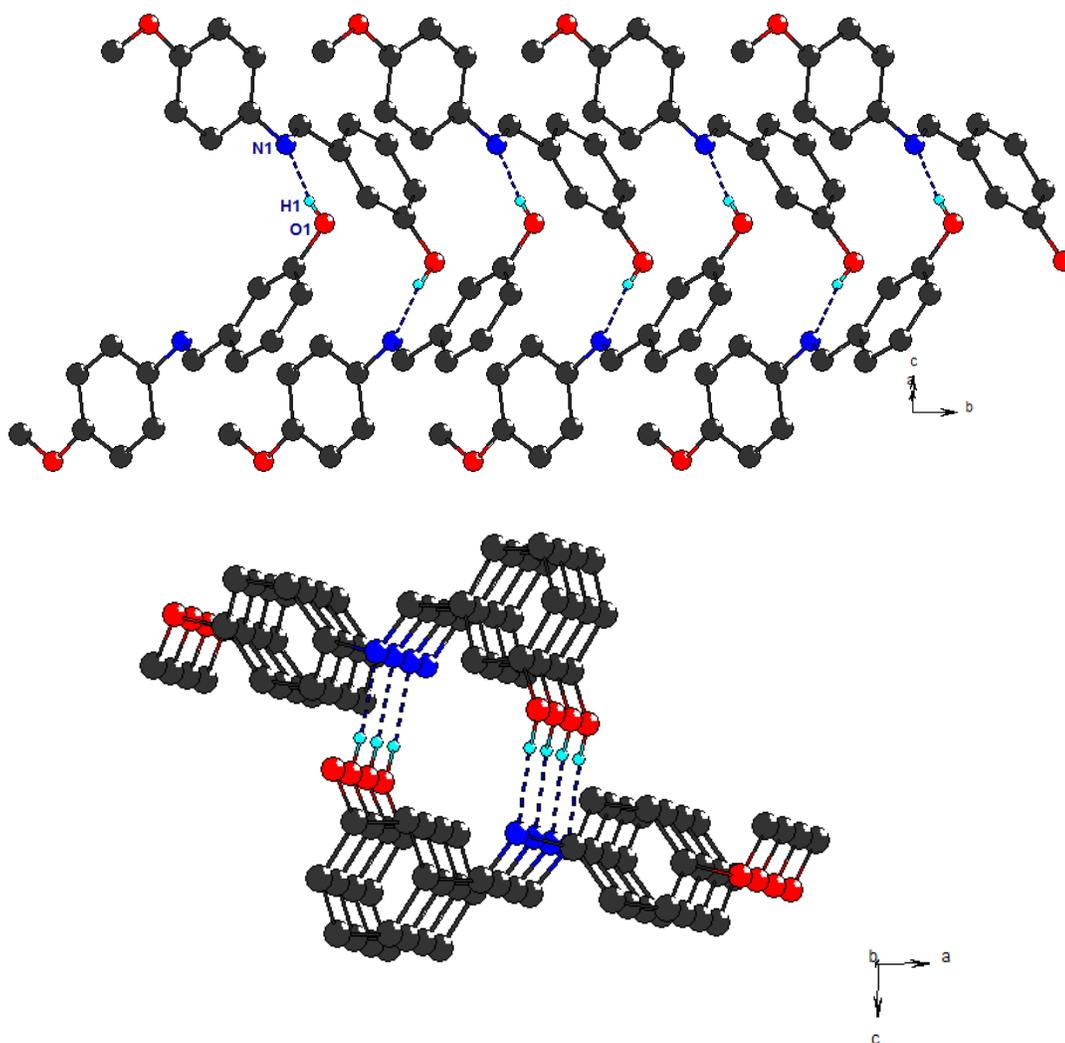


Figura 2.21. Fragmento del arreglo cristalino del compuesto **2.8** donde se observa las interacciones O(1)-H(1) \cdots N(1) a través de los ejes *a* y *b*. Únicamente se muestran los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones.

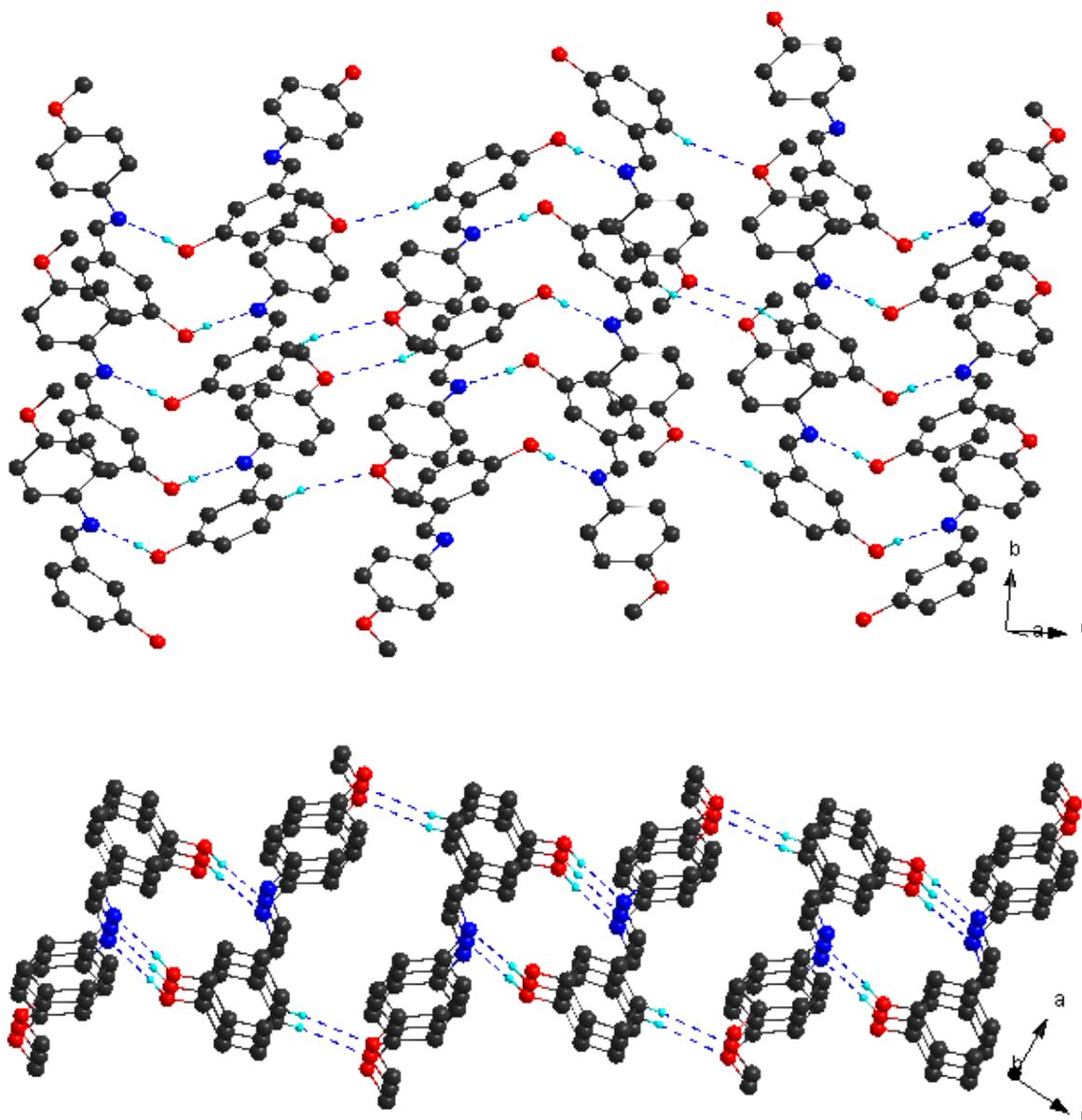


Figura 2.22. Arreglo generado por las interacciones O-H...N y C-H...O del compuesto **2.8** visto a través de los ejes *a* y *b*. Los átomos de hidrógeno que no intervienen son omitidos para una mejor claridad.

El compuesto **2.7**^[61] difiere del compuesto **2.8**, en que el primero posee un grupo hidroxilo en lugar de un metóxido, esto permite que las fuerzas principales de estabilidad para esta molécula sean las interacciones de enlace de hidrógeno O-H...N y O-H...O, las cuales forman arreglos laminares en el plano *ac*. Estos arreglos se encuentran conectados por interacciones débiles del tipo C-H...O estabilizando así el arreglo en las tres direcciones del espacio.

El compuesto halogenado **2.11**, presenta dos moléculas cristalográficamente diferentes, las cuales se unen por interacciones O-H---N y C-H---O dando lugar a un arreglo en forma de columna que se extiende a lo largo del eje *b* como lo muestra la Figura 2.23. El acercamiento de estas moléculas también da lugar a la presencia de interacciones débiles C(1)-H(31)---O(1) y C(11)-H(11)---O(21).

Los arreglos similares a columnas se unen entre sí a través de interacciones C-H---F logrando un arreglo en las tres dimensiones del espacio (Figura 2.24), aunque muy débiles también se encuentran interacciones C-H--- π que complementan la estabilidad de la red cristalina. Aun cuando en la representación los anillos aromáticos se observan eclipsados, la distancia entre centroide-centroide es muy grande para que se considere una interacción π - π .

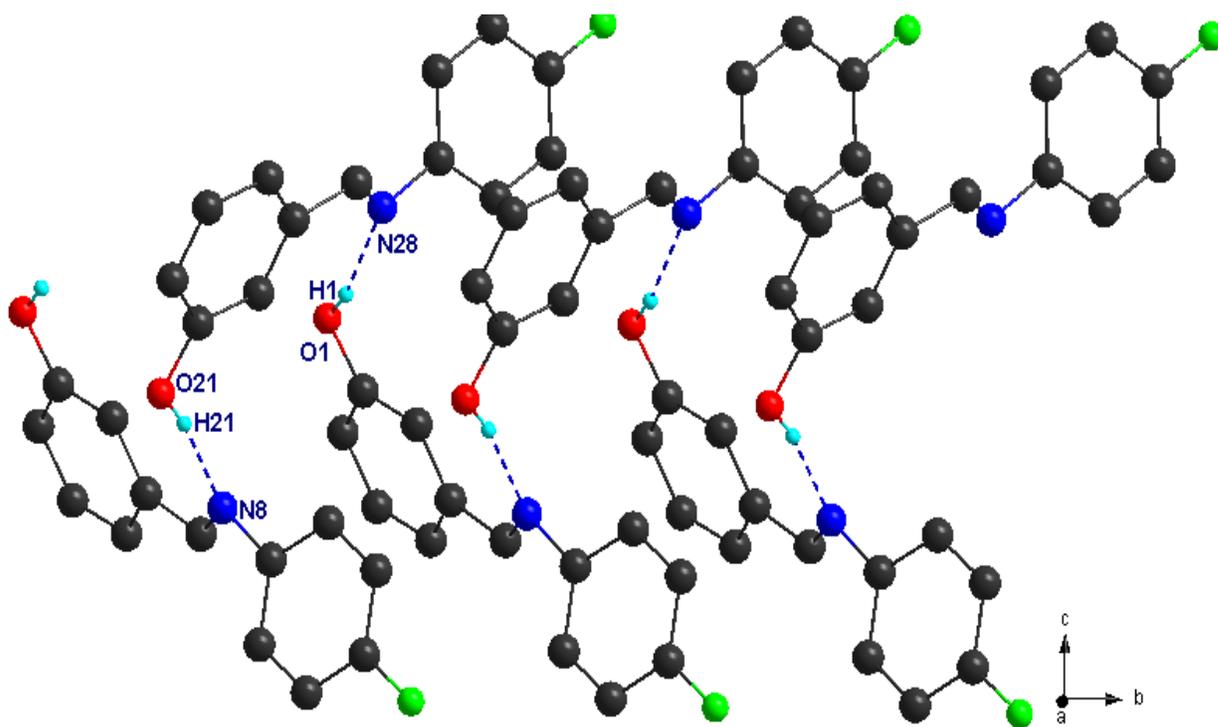


Figura 2.23. Arreglo a lo largo del eje *b* del compuesto **2.11**, se dibujan los átomos de hidrógeno que intervienen en las interacciones O-H---N y C-H---O.

El compuesto **2.9**^[62] presenta en el carbono 4 del anillo *N*-arílico un átomo de bromo. Este compuesto muestra un arreglo en cadena similar al compuesto análogo **2.11** (Figura 2.24), el cual contiene un átomo de flúor.

En las estructuras presentadas se observan como interacciones principales las de enlace de hidrógeno del tipo O-H...N con distancias entre 1.90 a 2.10 Å, sin embargo también es importante considerar las de fuerzas más débiles como las π - π , C-H... π y C-H...O. Ya que estas interacciones contribuyen ampliamente a estabilizar los arreglos supramoleculares cuando se consideran en conjunto.^[68]

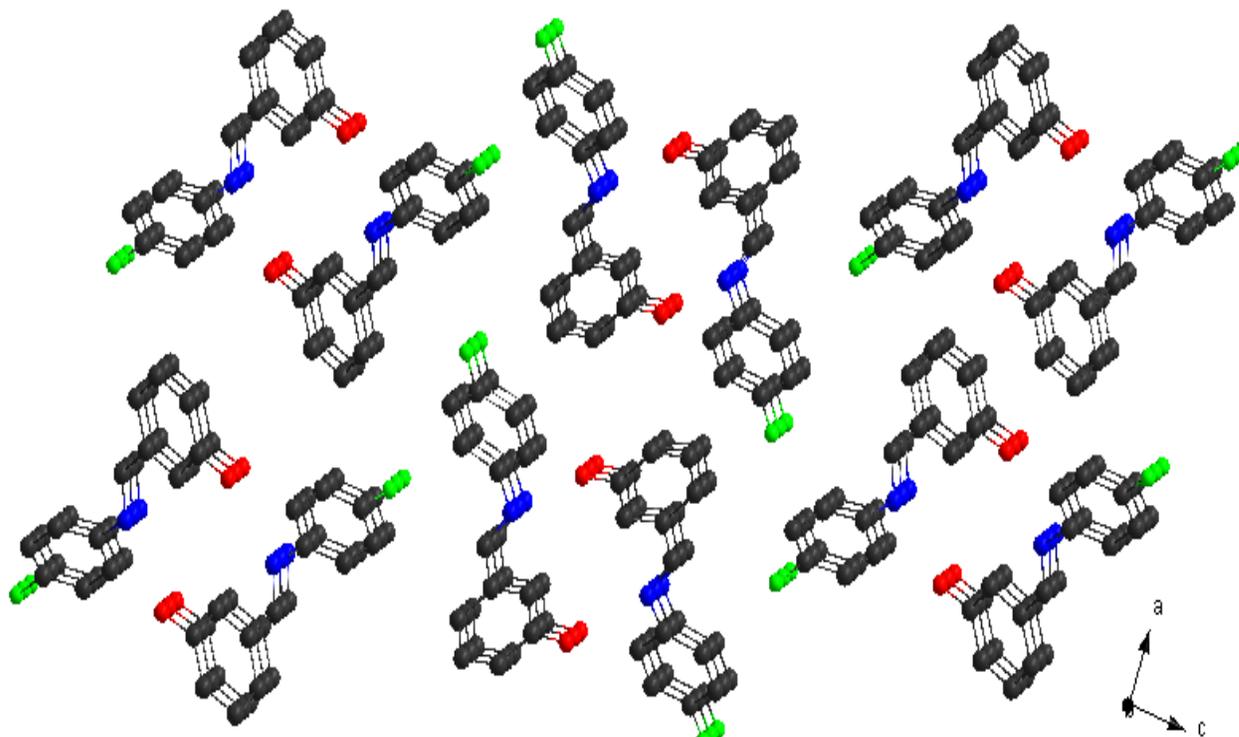


Figura 2.24. Arreglo en las tres dimensiones del compuesto **2.11**, los átomos de hidrógeno son omitidos para una mejor claridad.

[68] Christopher A. Hunter, C.a.; Anderson, H.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7488

Tabla 2.7. Valores de las interacciones de enlace de hidrógeno los compuestos **2.1**, **2.3**, **2.5**, **2.8** y **2.11**.

	D-H (Å)	H---A (Å)	D---A (Å)	∠DHA (°)	Código simetría
2.1					
O(1)-H(1)---N(2)	0.91	1.91	2.809(2)	167	1-x, 1-y, 1-z
O(2)-H(2a)---N(1)	0.90	1.81	2.745(2)	165	x, y, z
2.3					
O(1)-H(1)---N(1)	0.97	2.10	2.958(4)	147	2-x, 1-y, -z
O(2)-H(21)---N(21)	0.97	1.83	2.791(3)	171	3/2-x, 1/2+y, 1/2-z
C(24)-H(24)---O(21)	0.93	2.46	3.350(4)	159	3/2-x, -1/2+y, 1/2-z
C(25)-H(25)---Cg1	0.93	2.94	3.864(3)	177	5/2-x, -1/2+y, 1/2-z
2.5					
O(1)-H(1)---N(21)	0.98	1.89	2.824(4)	158	1/2+x, 1/2-y, z
O(2)-H(21)---N(1)	0.98	1.84	2.782(4)	162	1-x, 1-y, 1/2+z
C(2)-H(2)---O(21)	0.93	2.54	3.409(4)	152	1-x, 1-y, -1/2+z
C(4)-H(4)---Cg1	0.93	2.78	3.523(3)	138	x, y, z
C(25)-H(25)---Cg2	0.93	2.73	3.619(5)	161	-1/2+x, 1/2-y, z
C(30)-H(30)---Cg3	0.93	2.95	3.829(5)	158	1/2+x, 1/2-y, z
2.8					
O(1)-H(1)---N(1)	0.87	1.91	2.781(5)	173	3/2-x, 1/2+y, 1/2-z
C(4)-H(4)---O(2)	0.93	2.57	3.484(6)	166	1-x, 1-y, -z
2.11					
O(1)-H(1)---N(28)	0.85	1.99	2.802(4)	162	x, -1+y, z
O(21)-H(21)---N(8)	0.85	1.95	2.781(4)	170	x, y, z
C(31)-H(31)---O(1)	0.93	2.56	3.122(5)	119	x, 2+y, z
C(11)-H(11)---O(21)	0.93	2.61	3.175(5)	149	x, -1+y, z
C(14)-H(14)---F(21)	0.93	2.54	3.457(5)	170	1/2-x, -3/2+y, -1/2+z
C(34)-H(34)---F(1)	0.93	2.67	3.522	153	1-x, 3-y, 1/2+z
C(5)-H(5)---Cg1	0.93	2.83	3.729(4)	162	-1/2+x, 3/2-y, z
C(25)-H(25)---Cg2	0.93	2.99	3.877(4)	161	1/2+x, 5/2-y, z

1) Cg1: C(1)-C(6), 2.3) Cg1: C(28)-C(33); Cg4: C(29)-C(34); 2.5) Cg1: C(21)-C(26), Cg2: C(28)-C(33), Cg3: C(8)-C(13); 2.11) Cg1: C(9)-C(14), Cg2: C(29)-C(34).

2.2 Síntesis del ligante imínico deshidroxilado [(*E*)-*N*-benciliden-2,4,6-trimetilbenzenamina]

Otro compuesto imínico que se obtuvo empleando el mismo método de condensación con mallas moleculares, fue el ligante **2.14**. Este compuesto a diferencia de todos demás de la serie de ligantes imínicos *m*-hidroxisustituídos, se aisló como un líquido muy denso de color ámbar (85%), con gran solubilidad en CH₂Cl₂ y tolueno.

2.2.1 Caracterización espectroscópica

Los análisis espectroscópicos y espectrométricos fueron suficientes para su caracterización. Así, el espectro de IR muestra la ausencia de la banda correspondiente al grupo hidroxilo. En el intervalo de frecuencia 3060-2731cm⁻¹ se observan las bandas de estiramiento C-H, tanto aromáticas como alifáticas. La banda del grupo imino se observa intensa y bien definida en 1636 cm⁻¹, en un valor de frecuencia ligeramente mayor a su análogo *m*-hidroxisustituído **2.1** (1633 cm⁻¹).

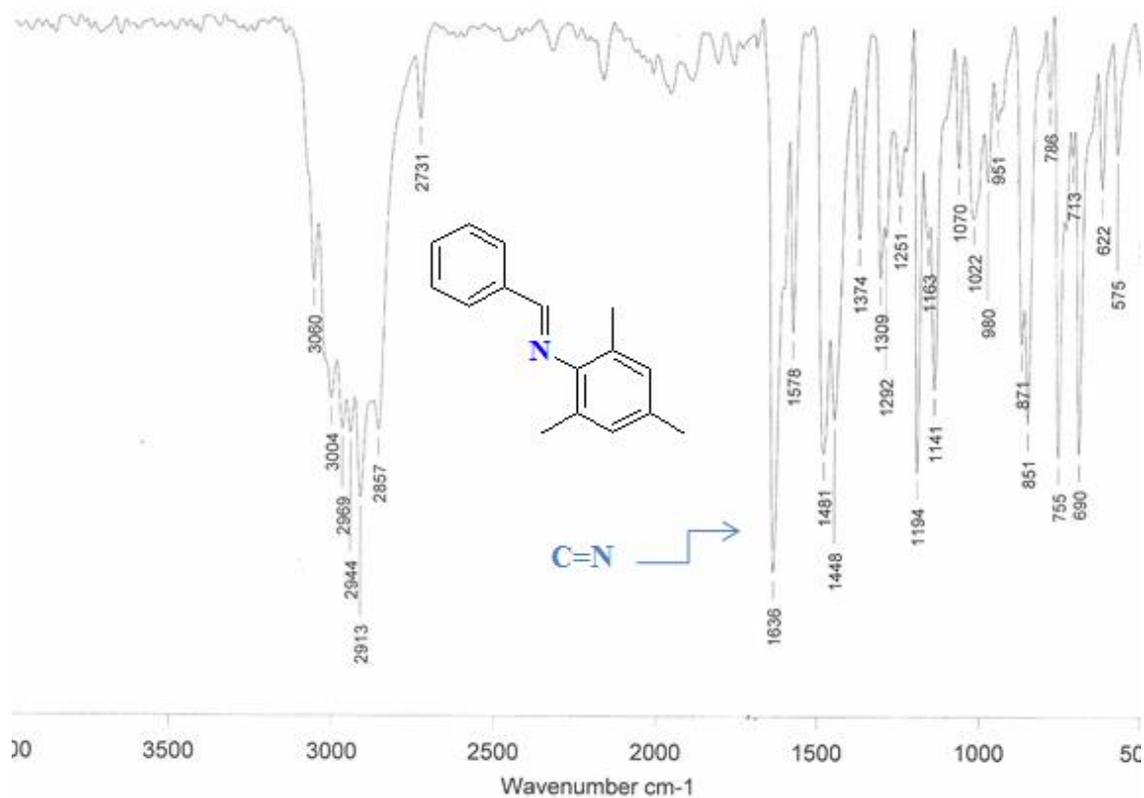


Figura 2.25. Espectro de IR del compuesto imínico deshidroxilado **2.14**.

El espectro de masas (IE), muestra un patrón de fragmentación muy similar al de los ligantes *m*-hidroxisustituidos alquilado. Se observa claramente el ion molecular que también corresponde al pico base (M^+ , $m/z = 223$, 100%), enseguida se encuentra el fragmento $M-1$ ($m/z = 222$) con abundancia del 60%; la pérdida consecutiva de un grupo metilo genera un fragmento con $m/z = 207$ (30). El segundo fragmento más abundante corresponde a la pérdida por una ruptura alfa del anillo bencénico hidroxilado ($m/z = 146$, 90%).

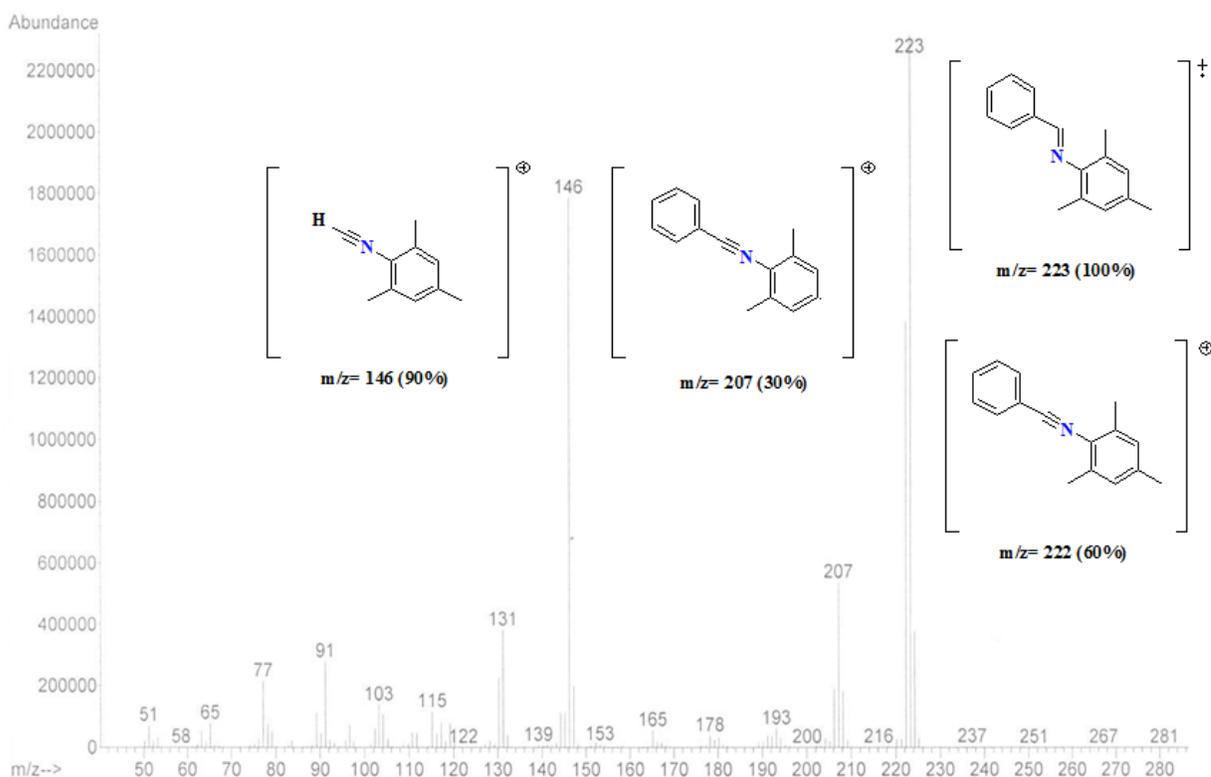


Figura 2.26. Espectro de masas (IE), y principales fragmentos de la imina **2.14**.

El análisis de RMN- ^1H (Figura 2.27), muestra el hidrógeno imínico en δ 8.09 ppm, muy similar al compuesto análogo **2.1** (δ 8.06 ppm). En el intervalo δ 7.86-7.74 ppm se localiza un conjunto de señales múltiples que integran para dos hidrógenos (H3 y H5), enseguida aparece un multiplete que integra para tres hidrógenos (H1, H2 y H6).

Como es de esperar las señales aromáticas desplazada a campo más alto, corresponden a los hidrógenos del anillo *N*-arílico (11 y 13), mostrando una señal simple que integra claramente para dos hidrógenos. Las señales alifáticas de los metilos aparecen en δ 2.18 y 2.02 ppm para el metilo *para* y los orto, respectivamente. Para el caso de espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 2.28), se destaca la señal correspondiente al carbono imínico con un desplazamiento químico δ 162.78 ppm.

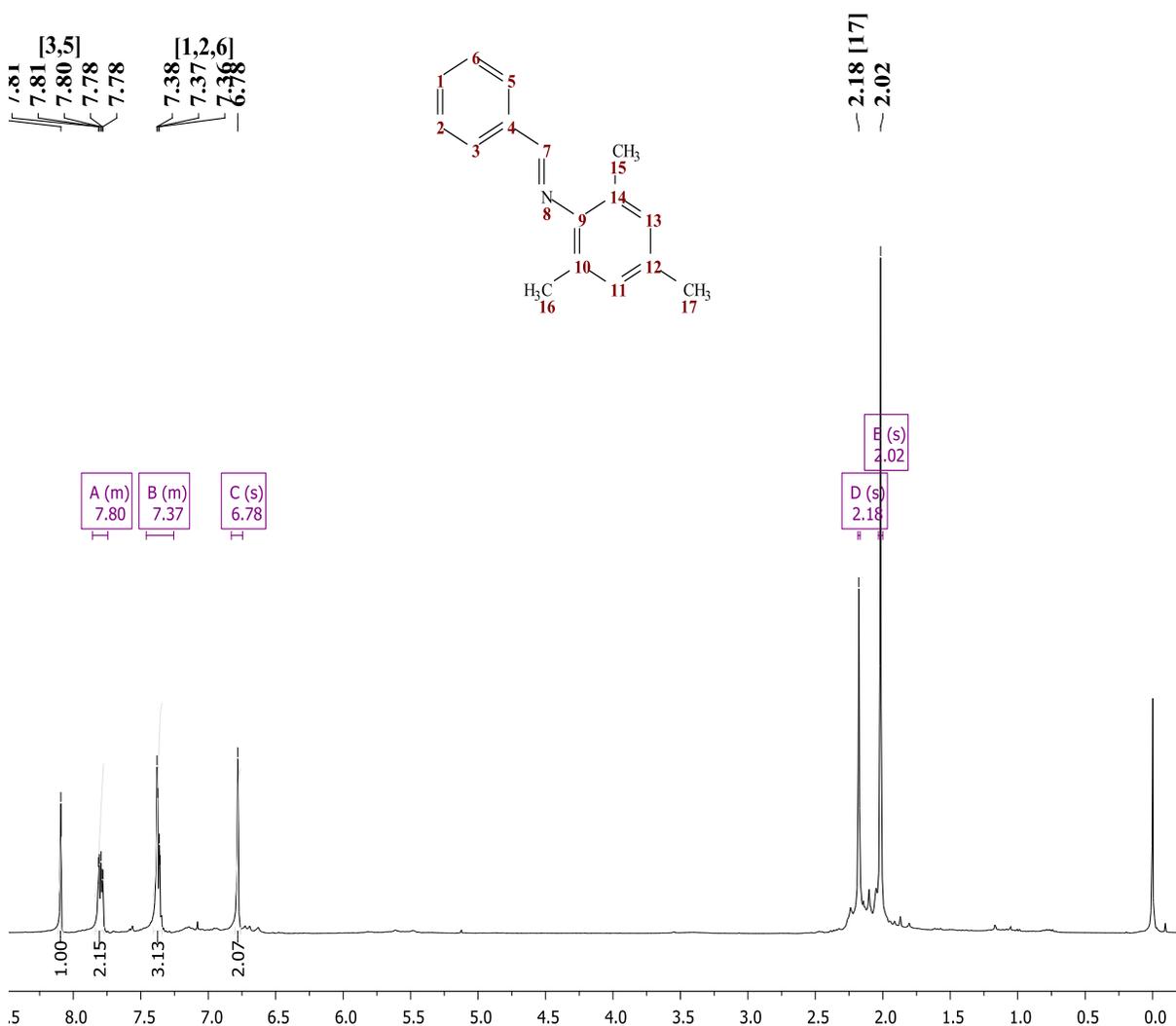


Figura 2.27. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto 2.14.

El carbono cuaternario (C4), unido al carbono de la imina es el segundo más desplazado a campo bajo (148.78 ppm), seguido del carbono (C9) unido al nitrógeno imínico. Mientras que los carbonos 2 y 6 del fenilo, son los desplazados a campo más alto (δ 127.08 ppm). Hacia campo más alto se observan dos señales que se asignan a los grupos metilo en; δ 20.82 ppm (*para*) y δ 18.30 (*orto*).

Así, con este último compuesto se finaliza el análisis y discusión sobre la síntesis y caracterización de la serie de compuestos imínicos, cumpliendo con las variaciones estructurales planteadas.

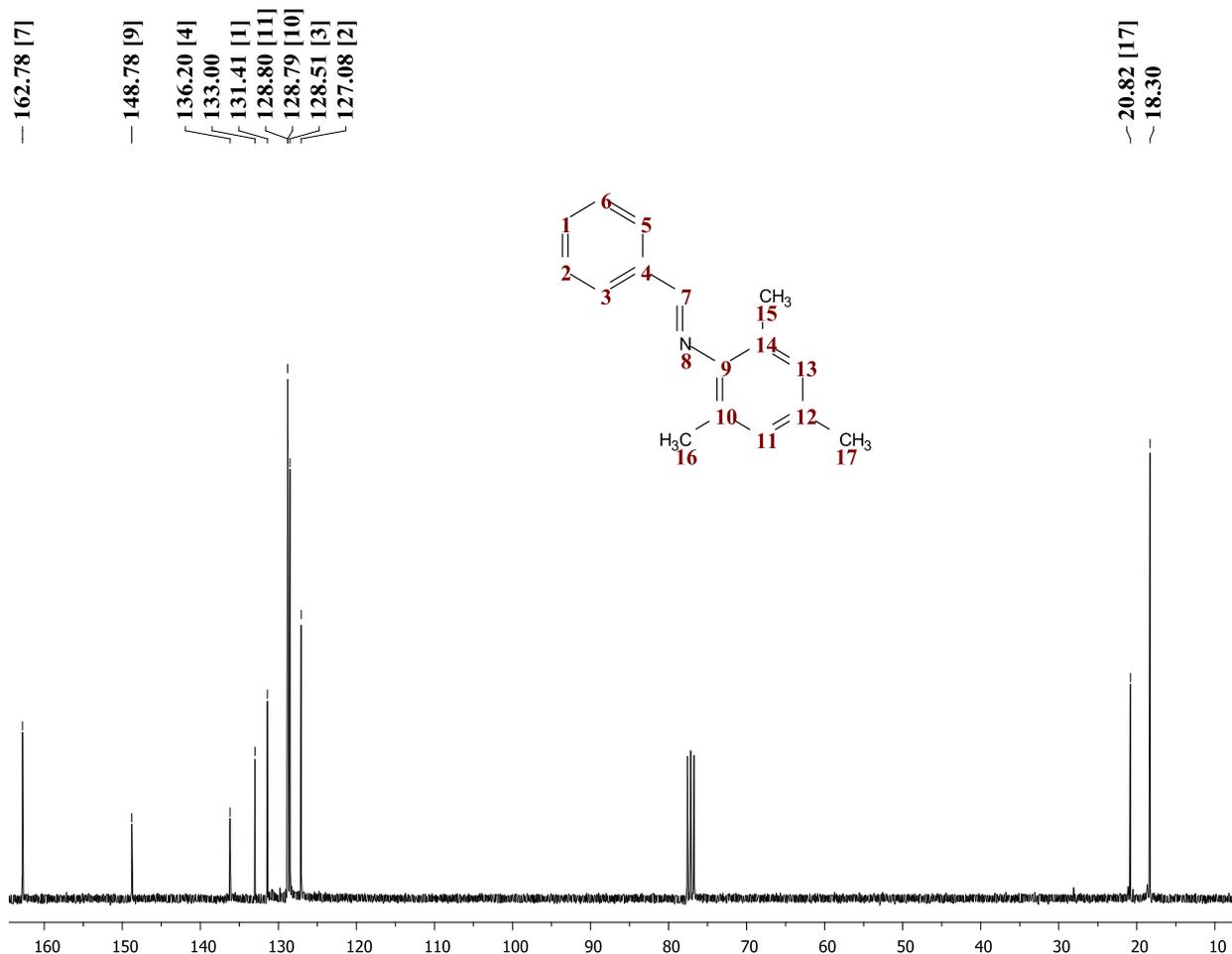


Figura 2.28. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) del compuesto 2.14.

2.3 Conclusiones

- Se estableció una metodología alternativa, accesible y sencilla para la obtención selectiva de una serie de ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos, bajo condiciones suaves de reacción, usando mallas moleculares de 4 Å como catalizador y agente desecante.
- Se logró la obtención de una serie de ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos a partir de materias primas sencillas y disponibles comercialmente, con rendimientos aislados que van desde 71 hasta 97%, dando los mejores rendimientos aquellos compuestos que presentan grupos electrodonadores.
- Se establecieron de manera inequívoca las diferentes estructuras de los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos sintetizados, mediante análisis espectroscópicos de IR, RMN de: ^1H , ^{13}C , ^{19}F y experimentos de correlación HETCOR. Así como también, mediante EM-IE y análisis elemental. Todos los resultados de los diferentes estudios fueron consistentes para corroborar las estructuras de los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos. Además, fue posible realizar estudios de difracción de rayos X, permitiendo estudiar los aspectos estructurales más relevantes en estado sólido, incluyendo los arreglos cristalinos en los cuales dominan las interacciones de enlaces de hidrógeno de los grupos hidroxilo e imino, mostrando así la importancia de estos grupos para establecer este tipo de interacciones no covalentes. Con lo anterior, se completó la caracterización estructural de la serie de ligantes imínicos obtenidos.
- Se realizaron las variaciones estructurales planteadas, sobre el esqueleto base del ligante propuesto, introduciendo grupos con diferentes efectos electrodonadores, electroattractores estéricos y estéricos, en las posiciones *orto* y *para* del sistema aromático unido al nitrógeno imínico. Además, también se obtuvo el ligante imínico deshidroxilado **2.14**, con la intención de observar diferencias en propiedades físicas y de reactividad con respecto a los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos presentados es el presente trabajo.

Capítulo 3
Síntesis de paladaciclos

3.1 Síntesis de compuestos organometálicos de paladio (II) a partir de ligantes *m*-hidroxisustituídos

En este capítulo se realiza el análisis y discusión sobre la preparación de diferentes tipos de paladacilos derivados de los ligantes *m*-hidroxisustituídos previamente discutidos.

Nuevamente citamos el compuesto **2.1**, que fue el primer ligante *m*-hidroxisustituído sintetizado con las características estructurales que se plantearon inicialmente, y mediante el cual también se estableció el método de síntesis de toda la serie de ligantes. Así también, fue el primer ligante utilizado en las reacciones de paladación que permitieron establecer las condiciones generales de metalación para los demás ligantes imínicos. Este ligante, como se ha mencionado previamente, presenta en estado sólido varias interacciones no covalentes interesantes, destacando por ejemplo, la complementariedad del nitrógeno imínico con el hidrógeno fenólico para establecer interacciones de enlaces de hidrógeno N---OH (1.91 Å, 165.26°), que junto con una típica interacción de tipo π - π (3.79 Å)^[69] entre los dos anillos bencénicos *m*-hidroxisustituído forman redes estructurales tetraméricas (Figura 3.1).

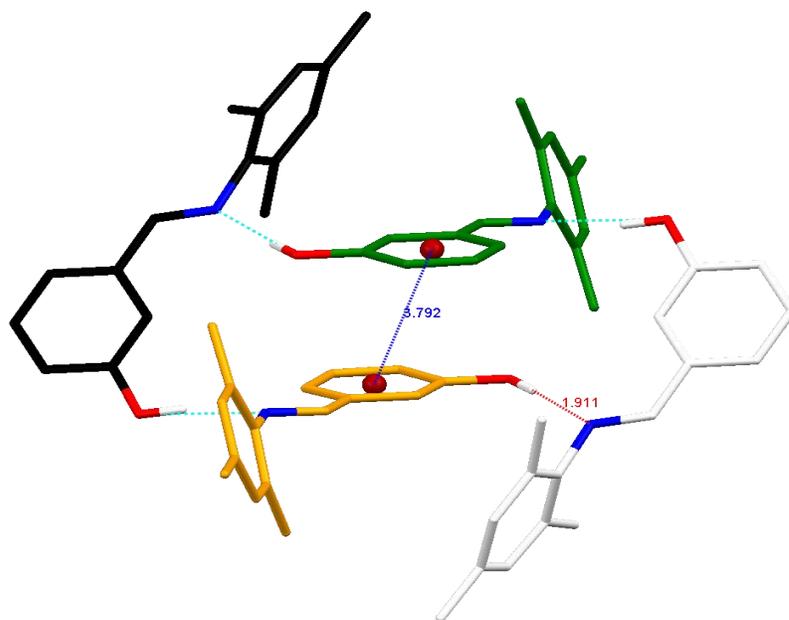


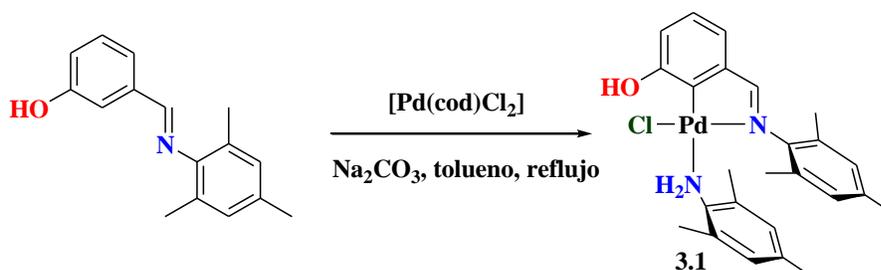
Figura 3.1. Representación en estado sólido (*MERCURY*) del ligante **2.1** exhibiendo interacciones de enlace de hidrógeno O-H---N y π - π dentro de la celda unitaria.

[69] Steed, J.W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*. 2007, John Wiley & Sons, Ltd., The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, England.

Otro aspecto destacable del análisis en estado sólido para este compuesto, y pensando en el potencial para formar complejos metálicos, es la conformación de los dos sistemas aromáticos, los cuales se encuentran prácticamente perpendiculares uno respecto al otro, dejando el nitrógeno imínico franco para poder coordinarse a un metal. Respecto a las interacciones no covalentes, podrían en un momento dado influir sobre las reacciones de metalación, fijando conformaciones y aumentando la selectividad, de tal manera que el grupo hidroxilo e imino podrían ser sitios potenciales de reconocimiento molecular.

3.1.1 Síntesis del paladacillo monomérico pseudopinza (3.1)

Viendo el potencial de este primer ligante para la formación de paladacillos, se llevó a cabo la reacción de paladación por el método directo de activación del enlace $C_{sp^2}-H$, empleando $[Pd(cod)Cl_2]$ como fuente de paladio (II) y Na_2CO_3 como base, en las condiciones que se muestran en el Esquema 3.1. El producto de esta reacción fue el paladacillo monomérico **3.1**, aislado como un sólido amarillo estable a las condiciones ambientales de humedad y oxígeno, con un punto de fusión de 211 °C (con descomposición) y rendimiento de 35%, en una primera aproximación. La estructura del compuesto organopaladado fue confirmada por las diferentes espectroscopías y espectrometrías, así como análisis elemental y difracción de rayo-X de monocristal.



Esquema 3.1. Paladación del ligante imínico **2.1** y formación del complejo **3.1**.

3.1.1.1 Caracterización espectroscópica

En el caso del análisis de IR, se observa una banda aguda y poco intensa en $\nu 3324\text{ cm}^{-1}$, la cual es asignada a la vibración de estiramiento N-H, mientras que la banda vibracional correspondiente al enlace O-H, aparece fina y muy intensa, evidencia de escasas asociaciones por enlaces de hidrógeno, caso contrario al ligante libre, donde esta banda se observa muy ancha como consecuencia de las numerosas interacciones intermoleculares por

enlace de hidrógeno que puede establecer, como se aprecia en la difracción de rayo-X del ligante libre (Figura 3.1).

Por otro lado, la banda diagnóstica de estiramiento C=N del grupo imínico aparece menos intensa y a una frecuencia más alta (ν 1683 cm^{-1}), en comparación con el ligante libre, cuya banda se muestra menos profunda y a una frecuencia de ν 1632 cm^{-1} (Figura 3.2). Esta variación significativa en la frecuencia de la banda imínica hace inferir la coordinación del ligante al centro metálico. Otras de las bandas que se observan en la región de grupos funcionales en el intervalo de ν 2800 y 3100, son las correspondientes a las vibraciones de estiramiento C-H de a los hidrógenos tanto alifáticos como a los presentes en los anillos bencénicos.

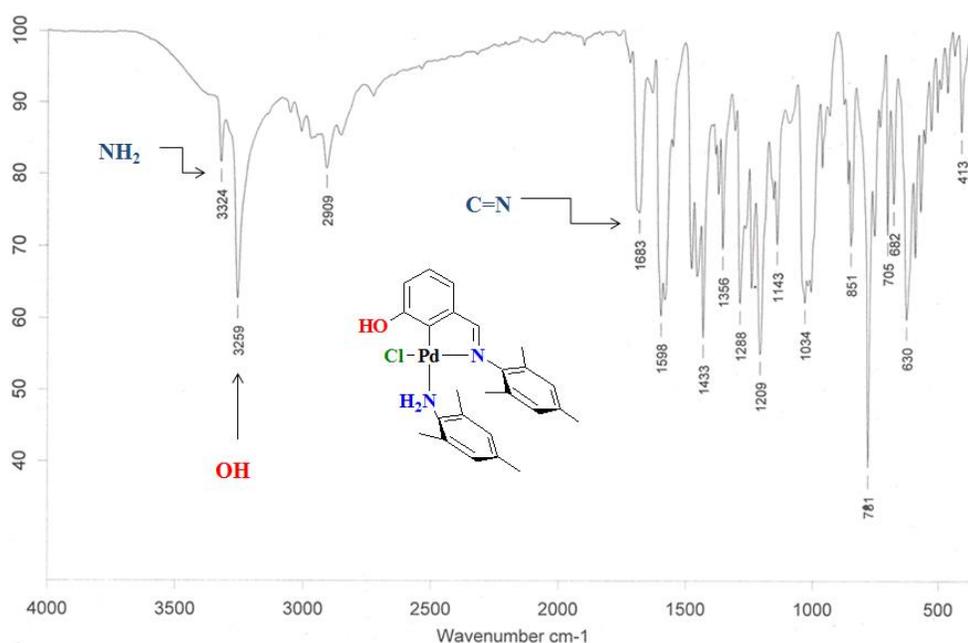


Figura 3.2. Espectro de IR del complejo de paladio (CY) 3.1.

Para el caso de la RMN- ^1H (Figura 3.3), muestra claramente las señales de los diferentes tipos de hidrógenos presentes en el complejo. Iniciando por la zona a campo bajo, se observa la señal correspondiente al hidrógeno fenólico desplazada hasta δ 9.41 ppm en relación al ligante no metalado en donde dicha señal presenta un desplazamiento químico de δ 7.45 ppm, este hecho puede ser evidencia de que la interacción intramolecular de enlace de hidrógeno se mantiene en disolución. Posteriormente aparece una señal triple en δ 7.06 ($J= 7.6$ Hz, 1H) que se asigna al hidrógeno aromático 6, enseguida se encuentra una señal doble a δ 6.94 ppm ($J= 6.0$ Hz, 1H) correspondiente al hidrógeno 5 del anillo aromático hidroxil-sustituido.

Hacia campo más alto podemos encontrar dos singuletes en δ 6.78 y 6.73 ppm que corresponden a los cuatro hidrógenos de los dos anillos aromáticos de mesitilo. El hidrógeno aromático 1, se encuentra entre las dos señales antes mencionadas, como una señal doble a 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H). Los hidrógenos de la amina primaria se muestran en δ 3.33 ppm, como una señal simple ancha. Por último, a campo más alto, en el intervalo de δ 2.28 a 2.18 ppm aparecen un conjunto de señales muy cercanas entre sí, correspondientes a los metilos, tanto del ligante imínico como del fragmento mesitil-anilina.

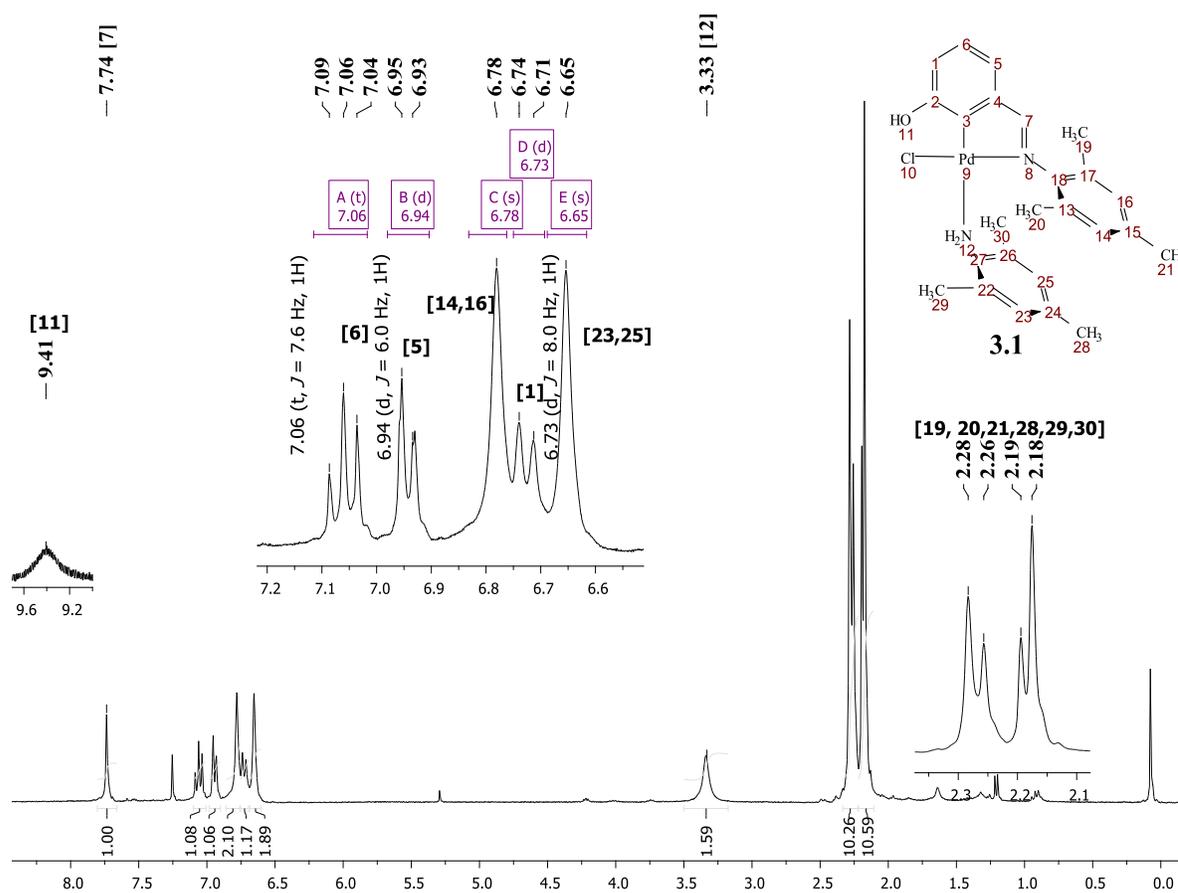


Figura 3.3. Espectro de RMN- ^1H (300 Hz, CDCl_3) del paladacilos monomérico **3.1**.

El espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (Figura 3.4), muestra las diferentes señales para los carbonos aromáticos y alifático en las zonas esperadas. La señal en δ 179.77 ppm corresponde al carbono imínico que se observa desplazado a campo muy bajo en relación al ligante libre (δ 164.08 ppm), sufriendo un desplazamiento mayor a 10 ppm, como consecuencia de la coordinación del nitrógeno del ligante al átomo de paladio.

Mientras que las señales observadas en δ 162.67 y 147.26 ppm pueden ser asignadas al carbono cuaternario fenólico 2 y al carbono directamente enlazado al grupo NH_2 (27). Para el conjunto de señales de δ 143.34, 137.49, 135.95, 130.20, 129.44, 129.36, 129.11, 129.00, 126.79, 121.29 y 121.19 ppm, pueden ser asignados a los carbonos de los anillos aromáticos. En cuanto a las señales que corresponden a los metilos del anillo bencénico, tanto del ligante imínico como del fragmento de mesitil-anilina, aparecen en el intervalo de 21.10 a 18.41 ppm.

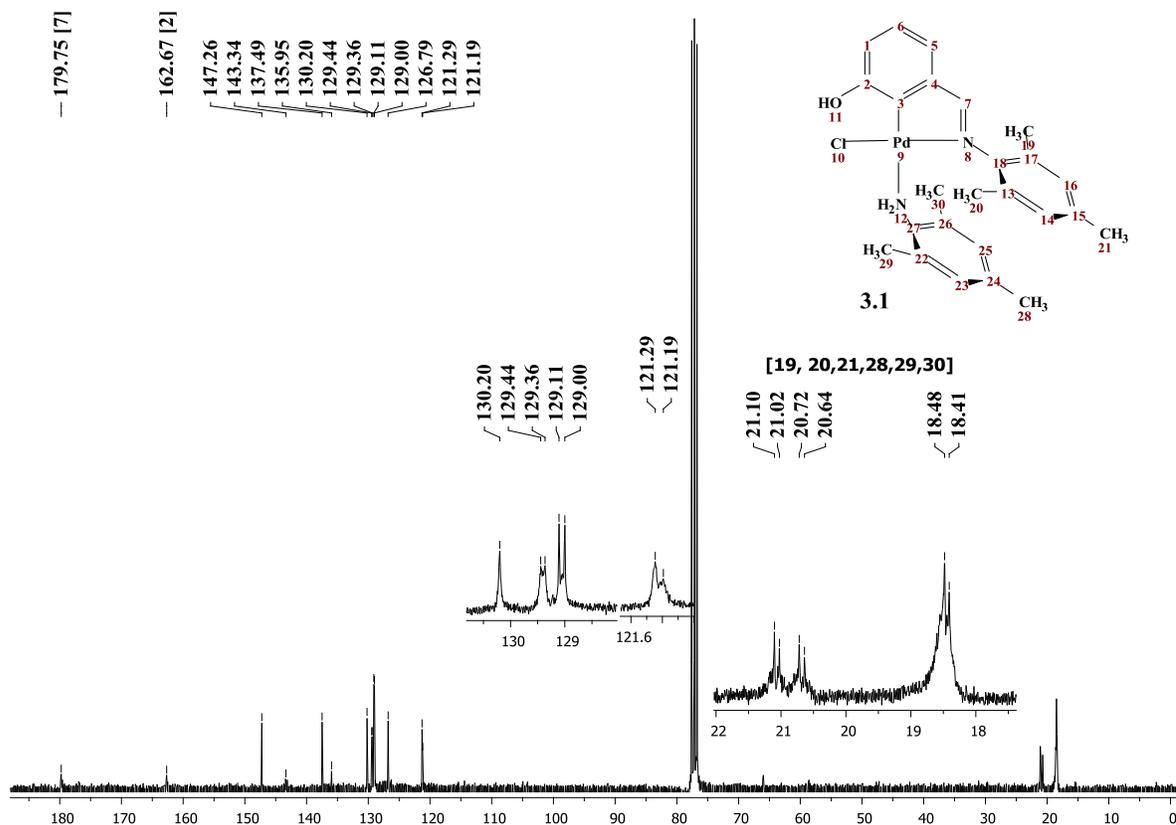


Figura 3.4. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (75 Hz, CDCl_3) del paladaciclos monomérico 3.1.

Con respecto al análisis de masas por la técnica de FAB^+ , aunque no se observa el ion molecular se pueden apreciar algunos fragmentos provenientes del complejo metálico. Dentro de los fragmentos más importantes (Figura 3.5), se observa el correspondiente a la pérdida del átomo de cloro ($m/z = 497$) con una abundancia relativa de 12%, otro fragmento importante observado corresponde a la pérdida del hidroxilo fenólico ($m/z = 479$) con abundancia relativa también de 12%, mientras que el ligante libre ($m/z = 238$) muestra una abundancia de 22%. También puede apreciarse el fragmento que corresponde al ligante protonado de la mesitil-anilina ($m/z = 136$) con una abundancia relativa al 75%.

El análisis elemental calculado para el complejo **3.1** ($C_{25}H_{29}C_{11}N_2OPd$), es de: C, 58.26; H, 5.67. Se encontró: C, 58.21; H, 5.65%. Estos últimos resultados, junto con los análisis espectroscópicos antes discutidos son congruentes con la estructura propuesta para el paladacilo monomérico mencionado.

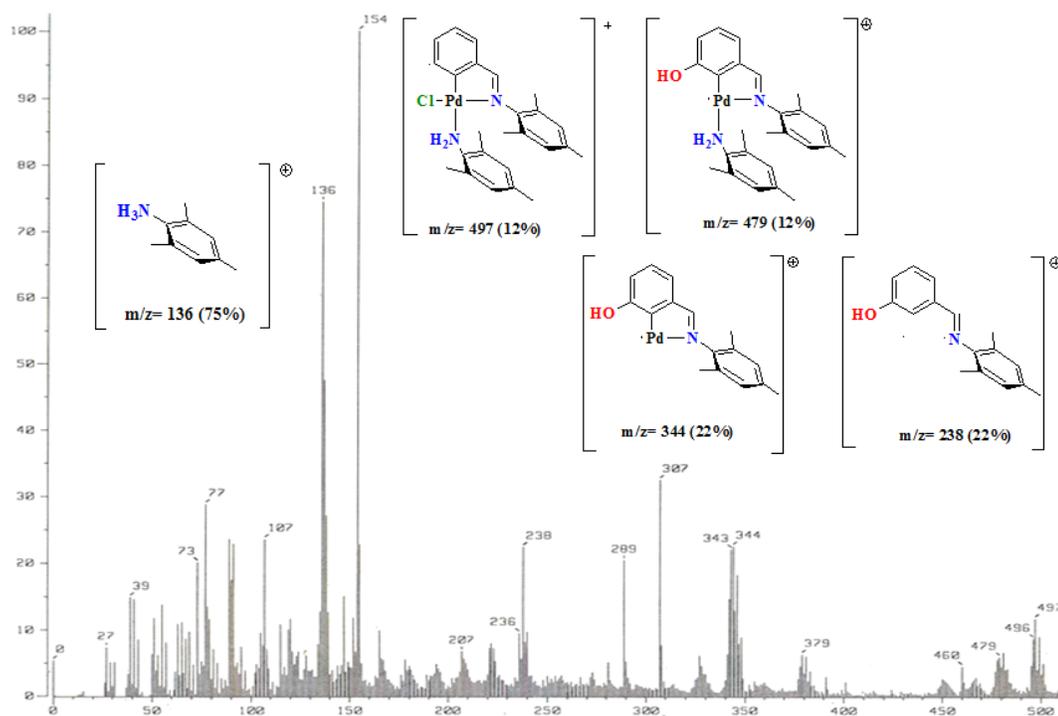


Figura 3.5. Espectro de Masas (FAB⁺) del paladacilos monomérico **3.1**.

3.1.1.2. Caracterización estructural

En adición a lo anterior, también fue posible la obtención de cristales apropiados para estudios de difracción de rayos-X de monocristal, los cuales se obtuvieron por recristalización por difusión bifásica a temperatura ambiente en un sistema de CH_2Cl_2/i -PrOH. La estructura obtenida revela de manera inequívoca la coordinación en forma bidentada del ligante hacia el centro de paladio a través de los átomos de C(2) y N(8), ocupando dos de los sitios de coordinación en torno al centro metálico y formando un metalociclo de cinco miembros. La esfera de coordinación es completada con los ligantes cloruro y anilina ($H_2NC_6H_2-2,4,6-Me_3$). Como era de anticipar, el en torno del centro de paladio presenta una geometría de plano cuadrado ligeramente distorsionado en torno a la esfera de coordinación. Los enlace Pd(1)-C(2) y Pd(1)-N(1) presentan longitudes de enlaces de 2.01 Å y 2.05 Å. Algunas distancias y ángulos de enlaces seleccionados se muestran en la Figura 3.6.

Este paladaciclo monomérico **3.1**, presenta algunos aspectos estructurales interesantes, por ejemplo se confirma la banda aguda e intensa del -OH en la espectroscopía de IR, que se atribuye a una interacción intramolecular de enlace de hidrógeno (O-H---Cl: 2.14 Å; 165.42°), la cual está clasificada dentro de las interacciones medianamente fuertes de este tipo.^[70]

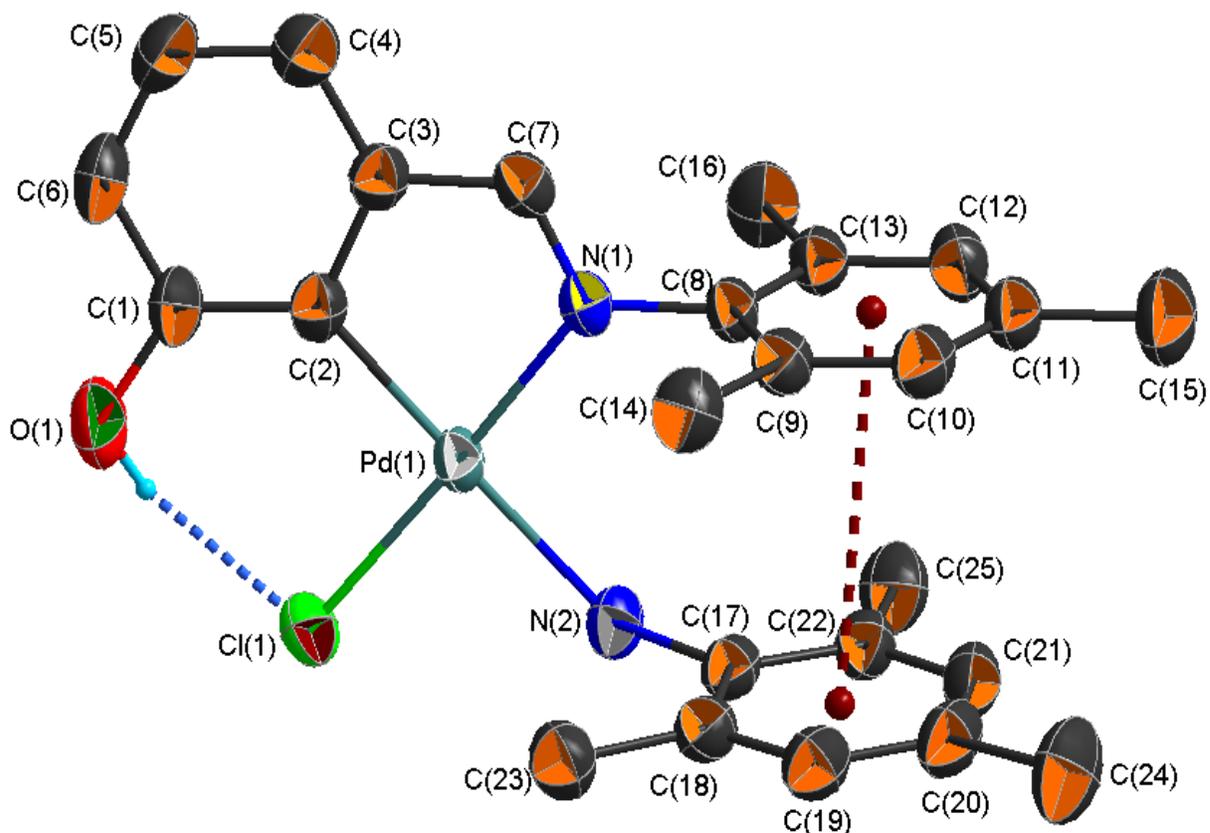


Figura 3.6. Representación en estado sólido (ORTEP al 50% de probabilidad) del complejo pseudopinzina (**3.1**) exhibiendo interacciones intramoleculares no covalentes de enlace de hidrógeno O-H---N y π - π dentro de la unidad asimétrica. La mayoría de los átomos de hidrógenos han sido omitidos para mayor claridad. Longitudes de enlaces seleccionados (Å) y ángulos (°): (Å): Pd(1)-C(2) 2.01(3), Pd(1)-N(1) 2.05(2), Pd(1)-N(2) 2.215(3), Pd(1)-Cl(1) 2.33(8); C(2)-Pd(1)-N(1) 80.69(10), C(2)-Pd(1)-N(2) 177.36(10), N(1)-Pd(1)-N(2) 99.08(9), C(2)-Pd(1)-Cl(1) 97.45(8), N(1)-Pd(1)-Cl(1) 177.64(6), N(2)-Pd(1)-Cl(1) 82.71(7).

Es de notar, que no se aprecia ningún otro tipo de interacciones clásicas de enlace de hidrógeno entre el hidrógeno fenólico (H1) y algún otro núcleo (Figura 3.6). Es interesante ver que esta interacción intramolecular forma un pseudometalociclo de seis miembros que involucra al átomo de paladio y a los núcleos O(1), C(1), C(2) correspondientes al ligante, y finalmente

[70] Jeffrey, G. A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*. 1997, Oxford University, Press: Oxford.

completado por el hidrógeno fenólico y el átomo de cloro, cuya interacción intramolecular cierra el ciclo. Este pseudometalociclo de seis miembros se fusiona con el metalociclo formal de cinco miembros mediante el C(2) y el centro metálico de Pd. Las características estructurales antes descritas, asemejan al complejo paladado **3.1**, a los paladacilos tipo pinza, razón por la cual llamamos a este nuevo paladacilo, compuesto pseudopinza. Otra de las interacción no covalentes que muestra la estructura en estado sólido, es una típica interacción π - π (3.6 Å)^[68] entre los dos anillos bencénicos de mesitilo del ligante imínico y el del ligante de anilina, los cuales se mantienen prácticamente ortogonales al anillo aromático hidroxisustituido, existiendo un ángulo de torsión entre los planos de los anillos aromáticos del ligante imínico de 85.28°. Otras asociaciones de enlace de hidrógeno importantes que se observan dentro de la celda unitaria, son de tipo intermolecular, NH---Cl, que justifican la banda aguda de IR en ν 3324 cm⁻¹, las cuales forman arreglos diméricos entre los complejos de paladio (Figura 3.7). Estas interacciones no covalentes, tanto las de tipo intramolecular como las intermoleculares podrían cobrar gran importancia en el área supramolecular, así como una sus áreas interdisciplinarias de gran interés como la catálisis supramolecular.

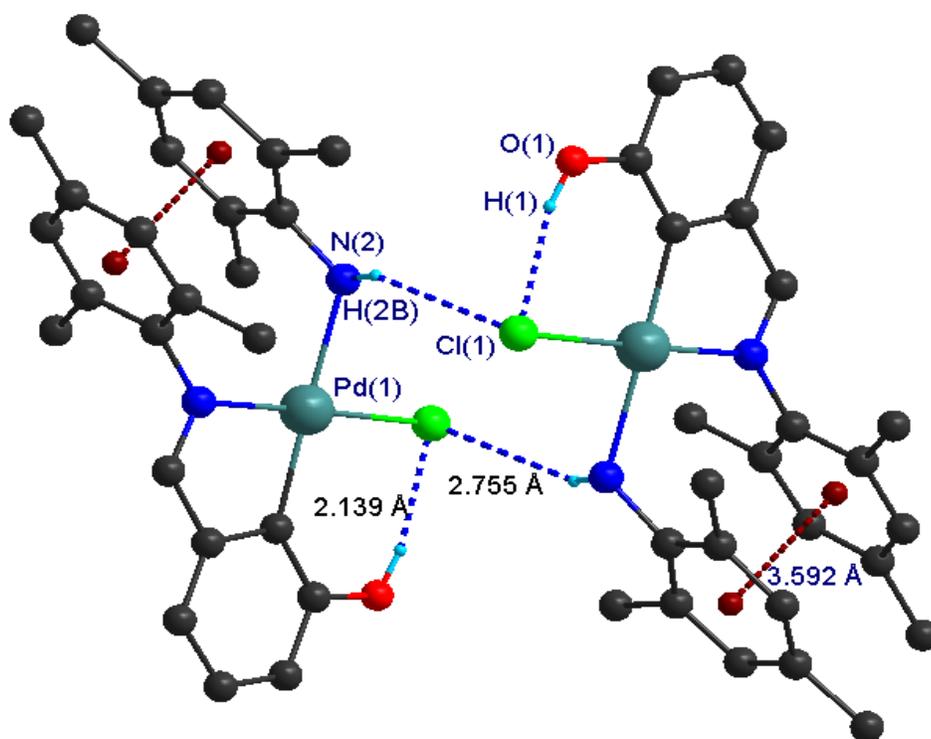


Figura 3.7. Representación en estado sólido (*DIAMOND*) del complejo pseudopinza (**3.1**) exhibiendo interacciones no covalentes de enlace de hidrógeno NH---Cl y π - π dentro de la celda unitaria. La mayoría de los átomos de hidrógenos han sido omitidos para mayor claridad.

Tabla 2.1. Enlaces de hidrógeno presentes dentro de la celda unitaria para el complejo **3.1**.

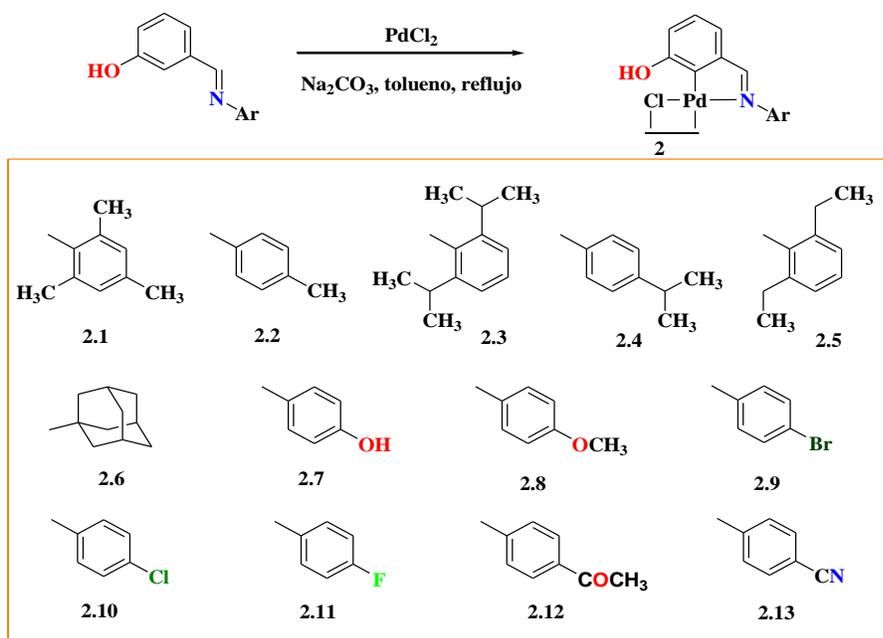
D–H---A	d(D–H) (Å)	d(H---A) (Å)	d(D---A) (Å)	<(D–H---A) (Å)
O(1)–H(1)---Cl(1)	0.820(5)	2.14(5)	2.942(3)	165.0(5)
N(2)–H(2B)---Cl(1)	0.856(19)	2.755(18)	3.506(3)	147.0(2)

3.1.1.3. Optimización de las condiciones de reacción

Varias preguntas pueden surgir con respecto a la formación de este complejo paladado. Por ejemplo, si observamos la estructura del ligante precursor y la del complejo organometálico formado, se nota que hay una desproporción con respecto al ligante de anilina ($\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_2\text{-2,4,6-Me}_3$). Este ligante debe provenir de la degradación de una molécula del compuesto imínico **2.1**, que es congruente con la detección de la presencia de aldehído en la mezcla de reacción previo al aislamiento del compuesto paladado. Lo anterior hizo pensar que las condiciones no eran totalmente anhidras y que posiblemente se establece un equilibrio entre la hidrólisis y formación del ligante **2.1** durante la reacción de metalación, de tal forma que cuando se metala el ligante imínico, es posible que un fragmento de mesitilanilina proveniente de la hidrólisis, complete la esfera de coordinación en lugar de una segunda molécula del ligante imínico, favoreciendo la formación del complejo del paladaciclo pseudopinza **3.1**, y no la formación del paladaciclo dimérico que en teoría debería de esperarse. Por lo anterior, se llevaron a cabo nuevas reacciones en condiciones más cuidadas para evitar la humedad, y variando la temperatura. Sin embargo, en todos los casos se obtuvo el mismo complejo con rendimientos menores al 40%, estos hechos muestran que el ligante como ya se ha mencionado puede establecer un equilibrio entre su formación y su hidrólisis y que durante la metalación se favorece la formación del complejo monomérico **3.1**, lo cual puede ser debido a las interacciones no covalentes que presenta el complejo obtenido, así como también factores entrópicos. Con lo anterior, se decidió optimizar las condiciones de reacción para mejorar los rendimientos del compuesto que hemos denominado pseudopinza, para lo cual se volvió a sintetizar bajo las mismas condiciones que se obtuvo inicialmente, variando las cantidades del ligante y la fuente de paladio. Esta vez se emplearon dos equivalentes del ligante imínico por uno de $[\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2]$ bajo las condiciones iniciales, para dar un rendimiento mayor al 60% del complejo pseudopinza.

Es de mencionar también que durante los estudios de síntesis del compuesto pseudopinza, se encontró que este puede ser obtenido usando PdCl_2 como fuente de Pd(II), con resultados similares a los del compuesto $[\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2]$, con la ventaja de que el PdCl_2 es mucho más práctico, al facilitar el monitoreo de la reacción, ya que conforme se incorpora a la fase del disolvente es diagnóstico para la formación del complejo paladado e indicativo de la culminación de la reacción, además de reducir las etapas de síntesis, al omitir la preparación del compuesto $[\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2]$ u otro precursor de Pd(II).

Con todo lo anterior se establecieron las condiciones optimizadas para la obtención del paladacilo **3.1**, cuyas propiedades físicas fueron similares a los genuinos compuestos tipo pinza. La obtención del complejo **3.1** y su actividad catalítica se informaron en el año 2010, en una revista especializada con el área en estudio. En el presente escrito la actividad catalítica del complejo serán discutidos más adelante. Los resultados anteriores alentaron para realizar las reacciones de metalación de la serie de ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos, creando muy buenas expectativas sobre la potencial influencia de los factores estéricos y electrónicos en la reactividad de los ligantes hacia la metalación, así como la variabilidad estructural de los derivados paladados y sus repercusiones sobre la actividad catalítica del centro metálico en reacciones de acoplamiento cruzado. Las condiciones generales en las cuales se llevaron a cabo las reacciones de metalación de los ligantes, se muestran en el Esquema 3.2, destacando el uso de PdCl_2 como fuente de Pd(II).



Esquema 3.2. Síntesis de nuevos complejos paladacilos con ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos.

3.1.2 Obtención del paladacilo $[Pd_2(L)_4]$ (3.2) como producto de la reacción de paladación del ligante 2.2

Pensando en los resultados del primer ligante paladado, la reacción de paladación del ligante 2.2, se llevó a cabo empleando dos equivalentes del ligante y uno de $PdCl_2$, a reflujo durante 48 horas. Después la mezcla de reacción fue filtrada por gravedad y se realizaron lavados con acetona. De la evaporación lenta de los disolventes (tolueno/acetona), se obtuvo el compuesto 3.2, como un sólido cristalino amarillo con rendimiento del 57% y punto de fusión de $224^\circ C$.

3.1.2.1 Caracterización estructural

Este compuesto después de cristalizar, resultó prácticamente insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos e inclusive con el calentamiento de estos mismos, por lo cual no fue posible realizar análisis apropiados por RMN. No obstante, se realizó el análisis vibracional de IR, donde se puede observar en la zona de grupos funcionales (Figura 3.8), una banda aguda e intensa muy similar al compuesto pseudopinza, a una frecuencia de ν 3327 cm^{-1} , debida al estiramiento O-H, indicando la presencia del enlace de hidrógeno intramolecular.

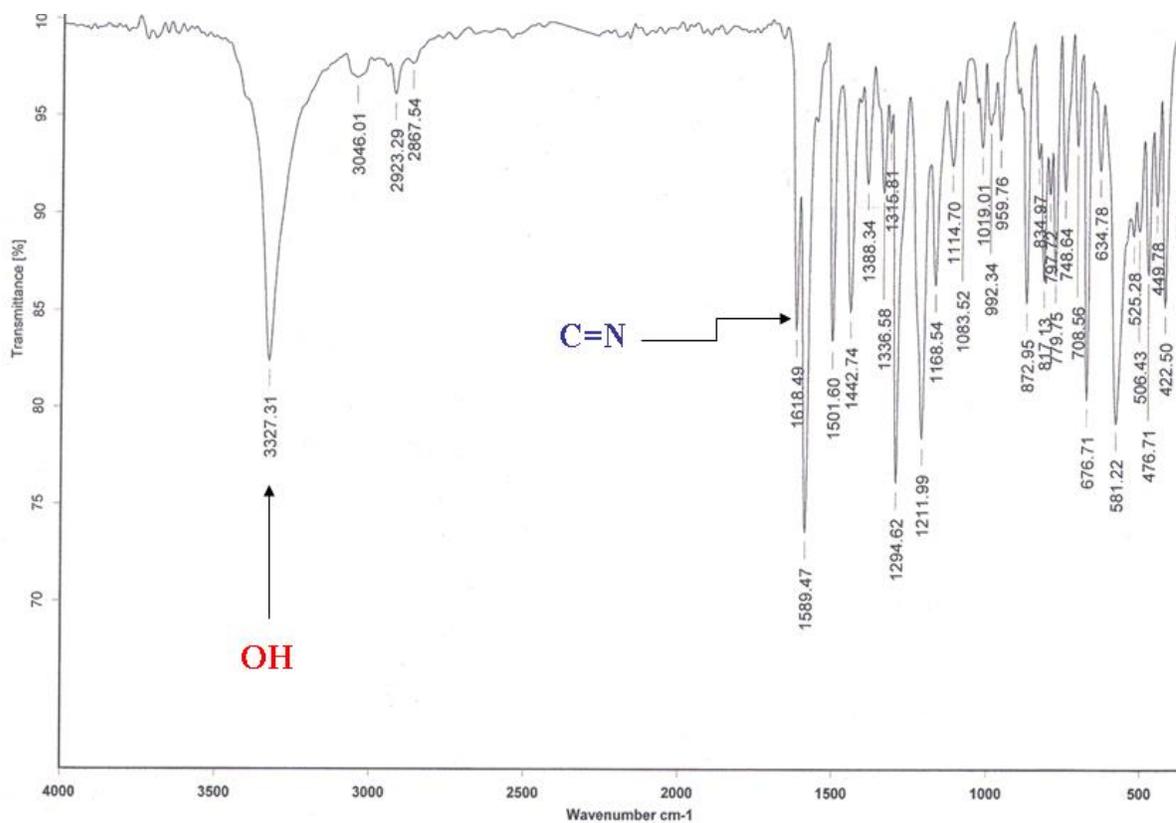


Figura 3.8. Espectro de IR del derivado paladado 3.2.

Es de notar, que no se observa otra banda a frecuencias más altas que pudiera corresponder al grupo amino como en el caso del primer compuesto paladado **3.1**, infiriendo una estructura diferente. La banda imínica en este caso se muestra menos intensa en una frecuencia de ν 1618 cm^{-1} , que es menor en comparación con el ligante libre que aparece en ν 1625 cm^{-1} , indicativo de la coordinación del nitrógeno imínico al centro metálico de paladio.

Afortunadamente los cristales obtenidos, fueron apropiados para el análisis de difracción de rayos-X de mono cristal, dando mayor luz a los escasos datos espectroscópicos obtenidos (Figura 3.9).

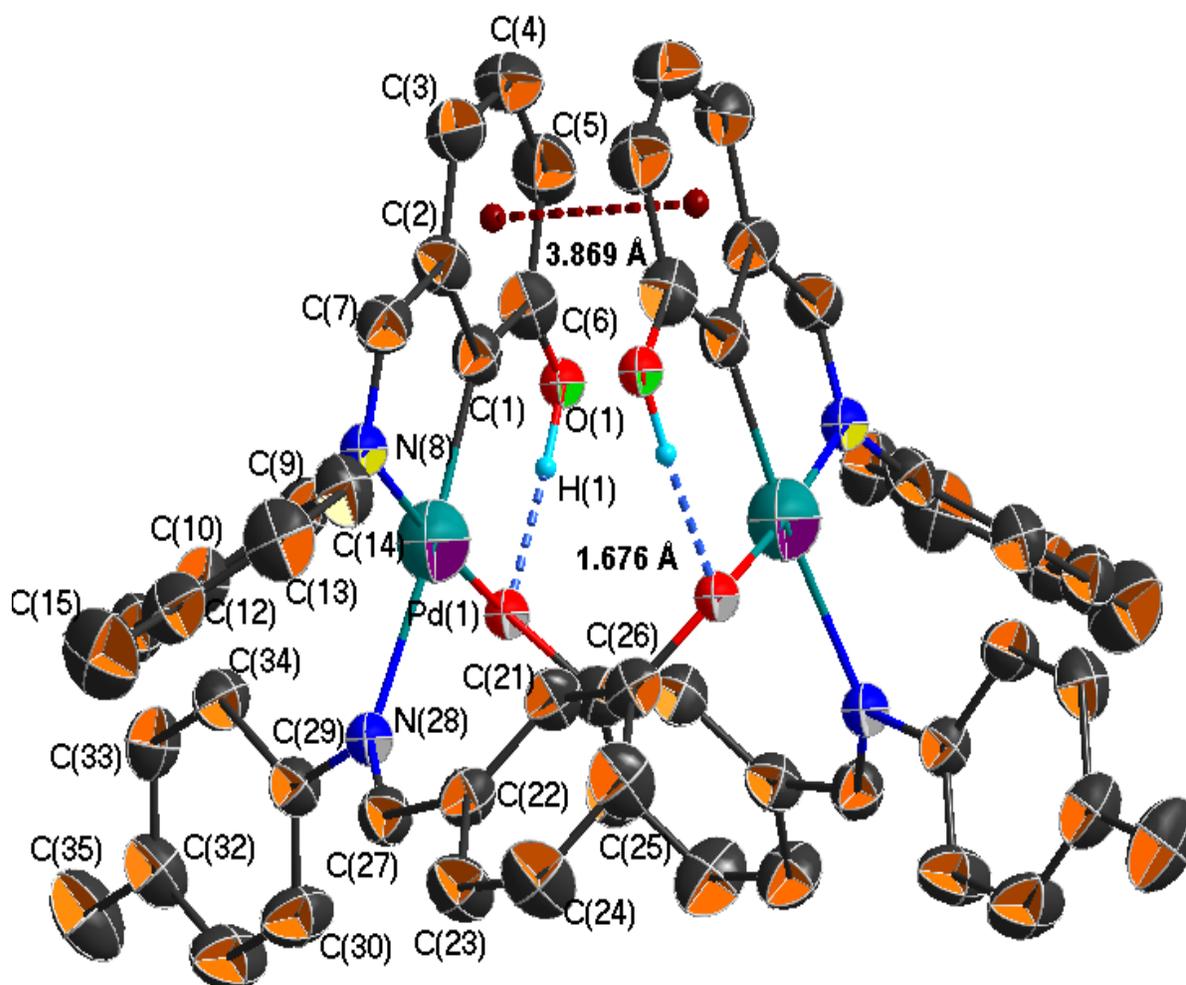


Figura 3.9. Representación en estado sólido (ORTEP al 50% de probabilidad) del complejo paladado dimérico **3.2** exhibiendo una fuerte interacción intramolecular enlace de hidrógeno O–H---O, dentro de la celda unitaria. La mayoría de los átomos de hidrógenos, así como una molécula de H₂O, se han omitidos para mayor claridad. Longitudes de enlaces seleccionados (Å) y ángulos(°): (Å): Pd(1)–C(1) 2.00(4), Pd(1)–N(8) 2.046(4), Pd(1)–O(2) 2.034(3), Pd(1)–N(28) 2.171(3), C(7)–N(8) 1.287(5), C(27)–N(28) 1.294(5); C(1)–Pd(1)–N(8) 80.82(2), C(1)–Pd(1)–N(28) 174.63(2), N(8)–Pd(1)–O(2) 174.29(1), O(2)–Pd(1)–C(1) 93.47(1), N(8)–Pd(1)–N(28) 97.79(1), O(2)–Pd(1)–N(28) 87.88(1).

El complejo paladado **3.2**, cristalizó en el sistema monoclinico con grupo espacial $P2/c$. La estructura revela un compuesto paladado diferente al paladacillo **3.1**, ya que este nuevo derivado de paladio, no presenta ningún fragmento proveniente de la descomposición del ligante precursor, tampoco se observa la presencia del ligante cloruro, en su lugar se coordina un oxígeno fenólico

El complejo **3.2**, muestra una geometría de plano cuadrado en torno al paladio y su esfera de coordinación, en este caso una molécula del ligante precursor, ocupa dos de los sitios de coordinación, uniéndose al metal mediante el C(1) y el nitrógeno imínico N(8), mientras una segunda molécula del ligante se coordina a través del nitrógeno imínico (N28), ocupando un tercer sitio de la esfera de coordinación. Finalmente los oxígenos fenólicos (O2), de la segunda molécula del ligante actúan como el cuarto ligante aniónico de manera complementaria entre las dos partes paladadas, uniéndolas por un “entrecruzamiento”, para formar el complejo dimérico **3.2**. El enlace Pd-C(1) y Pd-N(8) presenta una distancia de 2.00 Å y 2.04 Å, respectivamente, prácticamente iguales que en el caso del paladacillo **3.1**. Los de más núcleos coordinados al paladio muestran longitudes y ángulos de enlace con ciertas diferencias como consecuencia de las diferencias de tamaño y electronegatividad. En la Figura 3.9 se muestran algunos de los enlaces y ángulos seleccionados.

En el casos de las interacciones no covalentes que se observan para el complejo **3.2**, al igual que el complejo pseudopinza **3.1**, ambas unidades paladadas, presentan también una interacción de enlace de hidrógeno intramolecular que asemejan metalociclos de seis miembros, aunque en este nuevo caso las interacciones se establecen entre los hidrógenos fenólico (H1), y los oxígenos (O2) de los ligantes no metalado, con longitudes más cortas (1.67 Å) y un ángulos más abierto (172.73°), indicando ser más fuertes en relación al que exhibe el complejo pseudopinza **3.1**. Otra interacción intramolecular que se observa, es la de la de tipo π - π entre los dos anillos aromáticos hidroxil-sustituido, con una longitud de 3.87 Å.

Con respecto a las posibilidades isoméricas para el paladacillo bimetálico **3.2**, se observó únicamente la forma isomérica *transoide*, que es la más común en la mayoría de los paladacillos diméricos,^[71] que para este caso además, debe ser favorecida por las restricciones conformacionales que confiere la coordinación “entrecruzada” complementaria de los ligantes imínico no metalados y la interacción intramolecular π - π .

[71] (a) Holton, R. A.; Nelson, R. V. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *201*, C35. (b) Crispini, A.; Ghedini, M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 75.

La interacción π - π , también afecta las dimensiones de la cavidad molecular formada entre las dos partes paladadas del complejo dimérico, ya que es más ancha entre los dos núcleos metálicos de paladio (4.43 Å), mientras que entre los dos anillos bencénicos hidroxisustituidos que establecen dicha π - π , esta cavidad se hace más estrecha por 0.5 Å (3.87 Å).

En el caso de asociaciones intermoleculares no covalentes, se observan muy pocas, siendo la interacción de enlace de hidrógeno (2.02 Å, 165.27°) la más importante. Esta interacción ocurre entre los hidrógenos de una molécula de agua y los oxígenos fenólicos, esta interacción concatena a los dímeros paladados a lo largo del eje *b* (Figura 3.10).

Finalmente, otro estudio que apoya la estructura del complejo dimérico de paladio **3.2**, es el análisis elemental. El cual da los siguientes datos calculados, para el complejo paladado (C₅₆H₄₈N₄O₄Pd₂; P.M. 1053.84): C, 62.75; H, 4.70. Se encontró: C, 62.81; H, 4.57%. Estos resultados, junto con los análisis espectroscópicos antes discutidos son congruentes con la estructura propuesta.

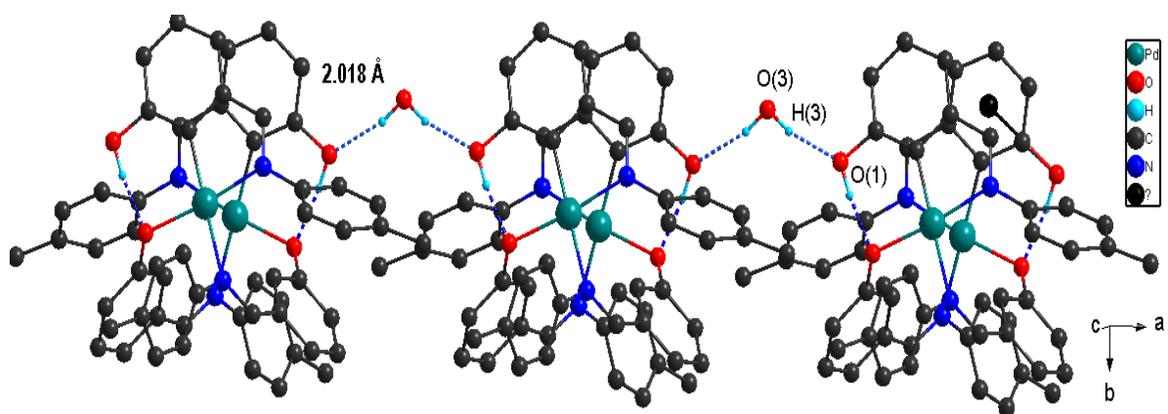


Figura 3.10. Fragmento (*DIAMOND*) del arreglo cristalino del compuesto paladacilo bimetálico dimérico **3.2**, donde se observa la interacción H-O-H---O(1) a lo largo del eje *a*. Únicamente se muestran los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones no covalentes.

La obtención del compuesto paladado **3.2** derivado del ligante **2.2**, resultó interesante y dejó ver, que como era de esperar, las propiedades de los diferentes ligantes deben variar como consecuencia de los sustituyentes. La estructura muy particular del complejo **3.2**, presenta dos interacciones no covalente intramoleculares dominantes, dando una estructura “compactada”, que puede ser resultado de los pocos efectos estéricos sobre las posiciones *orto* del anillo bencénico unido al nitrógeno imínico en el ligante **2.2**, lo cual debe favorecer un mayor acercamiento de los ligantes, permitiendo la coordinación de cuatro moléculas del ligante sobre los dos átomos de paladio.

Aunado a lo anterior, puede ser posible que las interacciones no covalentes observadas en estado sólido en varios de los ligantes imínicos, influyan como ya se mencionó a inicio de este capítulo, y actúen como sitios de reconocimiento molecular, fijando conformaciones, lo cual podría repercutir en la reactividad y selectividad de los ligantes hacia las reacciones de paladación.

En este punto de la parte experimental el panorama no lucía muy claro, sin embargo mostraba algunas tendencias que daban grandes expectativas en la metalación del resto de los ligantes imínicos de la serie y la posible influencia de los factores estéricos y electrónicos, así como de las interacciones no covalentes que pudieran establecer entre los diferentes compuestos derivados de paladio.

3.1.3. Síntesis de los paladacillos bimetálicos [Pd₂(μ-Cl)₂(L)₂]

Al continuar con el estudio de las reacciones de metalación de la serie de ligantes imínicos, se llevó a cabo la reacción de paladación empleando el compuesto **2.4**. Este ligante, a diferencia de los antes metalados contiene un sustituyente isopropilo en la posición *para* del anillo bencénico *N*-arílico, buscando con esto un ligero aumento estérico sobre la posición mencionada, y ver las repercusiones de este factor en la reactividad del ligante y la estructura del derivado paladado. Las condiciones de reacción fueron semejantes a las reacciones anteriores con la diferencia que en este caso el tiempo de reacción fue de 24 horas. El compuesto resultante se aisló como un sólido naranja con punto de fusión de 222 °C (descompone), y rendimiento del 71%. El análisis de las diferentes espectroscopías y espectrometrías proporcionaron la información suficiente para caracterizar la estructura del compuesto paladado **3.3**, que en este caso resultó en una estructura dimérica con puentes cloro. El análisis por IR muestra bandas diagnósticas correspondientes a los grupos funcionales –OH y C=N del ligante (Figura 3.11). Como en los casos anteriores resultaron las frecuencias de estas bandas fueron clave para evidenciar la paladación del ligante imínico **2.4**.

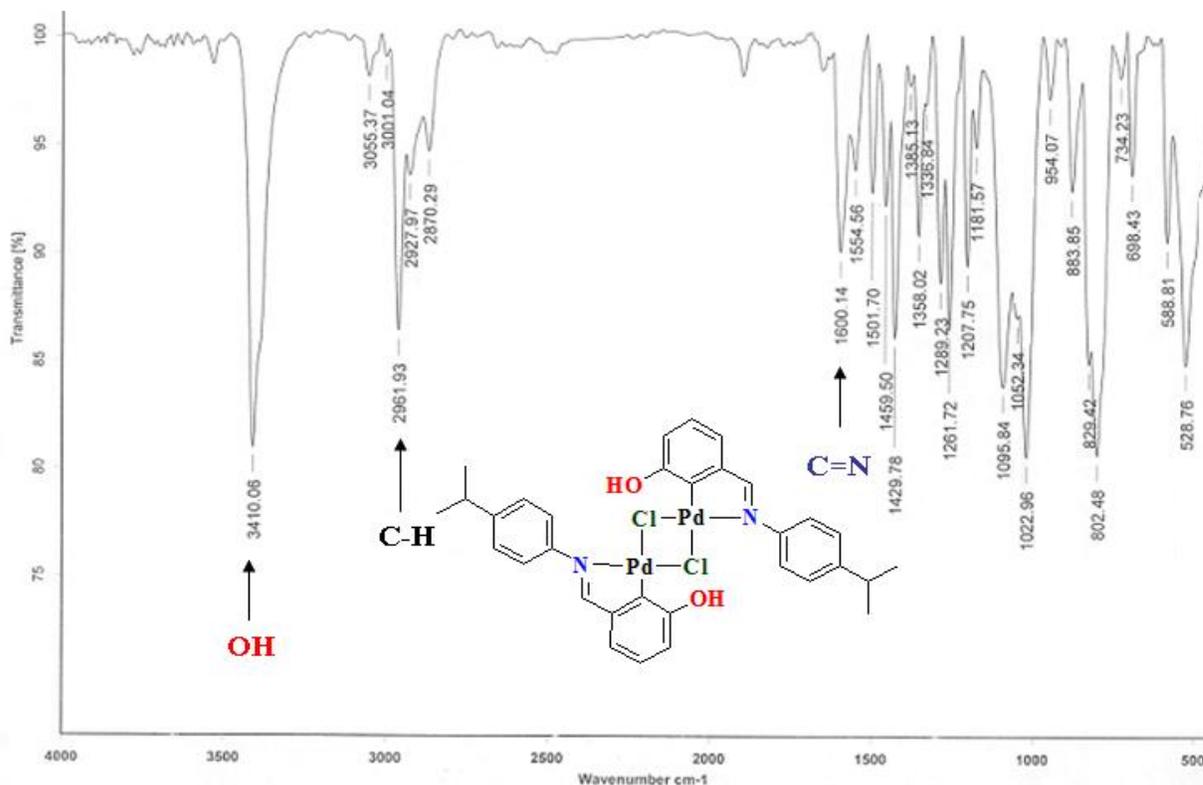


Figura 3.11. Espectro de IR del derivado paladado 3.3.

Nuevamente se pudo observar una banda aguda e intensa en ν 3410 cm^{-1} asignada al estiramiento O-H del grupo fenol, que también hizo inferir la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular, como en los paladaciclo anteriores. La banda imínica se muestra desplazada a una frecuencia más baja (ν 1600 cm^{-1}), en relación al ligante libre (ν 1623 cm^{-1}), evidenciando la coordinación del paladio al nitrógeno imínico.

En el análisis de RMN- ^1H (Figura 3.12), muestra un solo conjunto de señales correspondientes a la parte orgánica, reflejando equivalencia química de los dos ligantes que rodean el centro metálico, y es congruente para un compuesto paladado dimérico. Como es de esperar, algunas de las señales muestran diferencias en desplazamientos químicos y multiplicidades respecto al ligante libre, siendo mucho más notable en la señal imínica y en los hidrógenos del sistema bencénico hidroxi-sustituido.

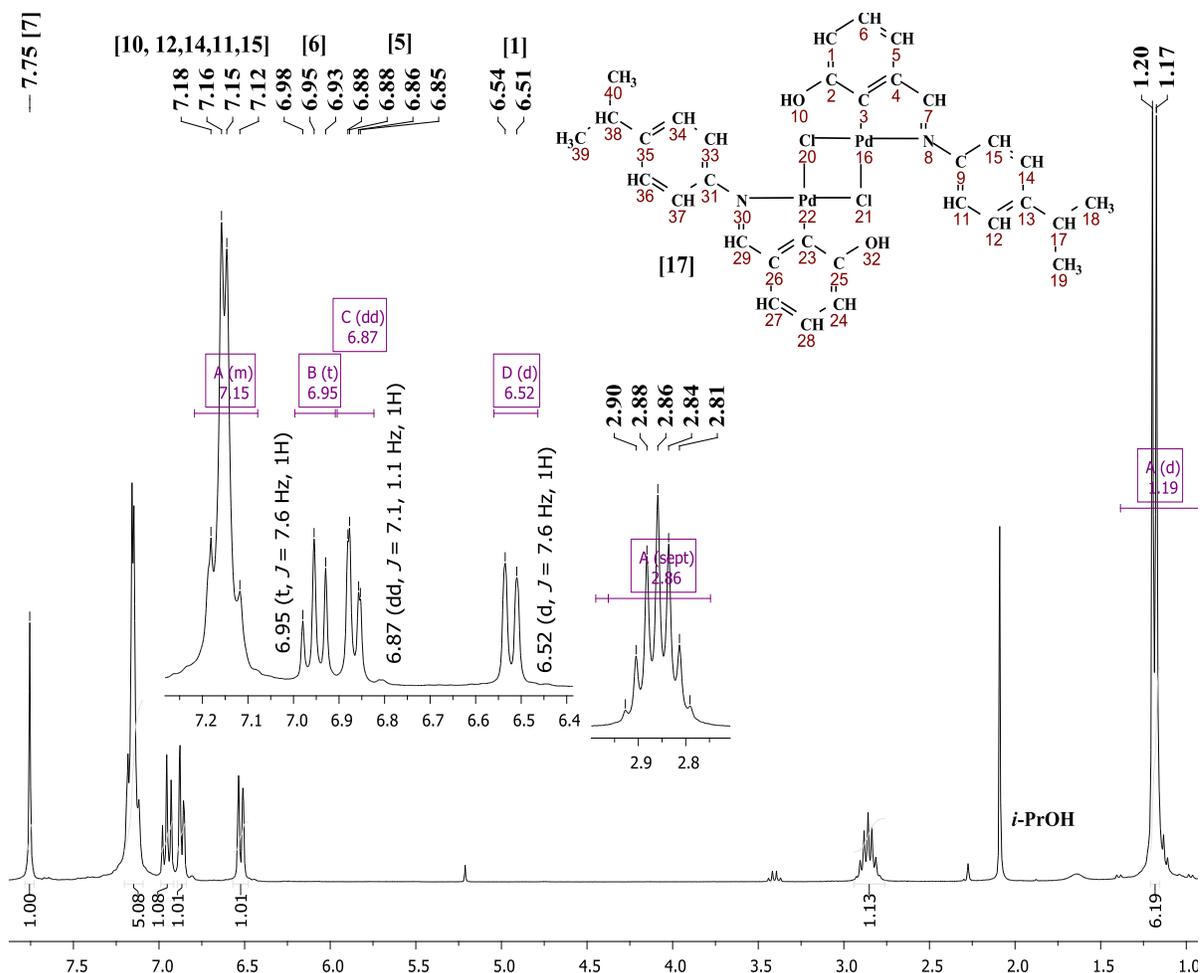


Figura 3.12. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto paladado 3.3.

La señal imínica es la desplazada a campo más bajo de todo el conjunto de señales de hidrógeno, observándose como un señal simple y aguda en δ 7.75 ppm, mostrando un ligero desplazamiento hacia campo alto en relación al ligante libre, donde esta señal aparece en δ 8.38 ppm. Enseguida aparece una señal múltiple compleja, en la que se traslapan los hidrógenos del sistema AA'BB' del anillo bencénico *para*-sustituido, así como el hidrógeno 6 del anillo bencénico hidroxi-sustituido. La metalación del carbono 3, se infiere por la desaparición de la señal de hidrógeno de este carbono y por el cambio en la multiplicidad que muestra el hidrógeno 1 del anillo bencénico hidroxi-sustituido, debido a que en el ligante libre el hidrógeno 1 presenta una multiplicidad de doble de triples (dt), por el acoplamiento con los dos hidrógenos *orto* (3 y 6), mientras que en el compuesto paladado, esta señal aparece como un doblete en δ 6.52 ($J = 7.6$ Hz), como consecuencia de la pérdida de acoplamiento con el hidrógeno del carbono paladado.

Se nota también, un ligero desplazamiento químico para la señal del hidrógeno 1 hacia campo alto (δ 6.52 ppm) respecto al ligante libre (δ 6.88 ppm). Las señales desplazadas hacia campo más alto encontramos la señal para el hidrógeno metínico (17) como una señal séptuple característica en δ 2.85 ppm, mientras que la correspondiente a los metilos aparece en δ 1.19 ppm con la multiplicidad esperada de doblete. En todos los casos la asignación de las señales de hidrógeno y las integrales se realiza tomando en cuenta sólo la mitad del dímero, correspondiente a la parte orgánica. Todas las señales e integrales corresponden al número de hidrógenos esperados.

El espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, muestra el número de señales esperadas con cambios en los desplazamiento químicos en relación al ligante libre, siendo más notable en la señal imínica que aparece desplazada a campo bajo (δ 175.26 ppm) en relación al ligante libre (δ 158.04 ppm), experimentando un cambio de 17 ppm, que como en el caso del paladacillo pseudopinza **3.1**, es evidencia de la coordinación del paladio al nitrógeno del grupo imino, como se observa en complejos paladados relacionados.^[72] (Figura 3.13). En la zona aromática como es de esperar los carbonos más desplazado hacia campo bajo corresponden a los carbonos 2 y 9, con señales en desplazamientos químicos de δ 159.91 y 148.39 ppm respectivamente, mientras los desplazados a campo alto corresponden a los carbonos en la posiciones *orto* y *para* (1 y 5), al grupo -OH. La señal para el carbono metalado 3, aparece hasta δ 132.90 ppm, presentando un cambio de 20 ppm en relación al ligante libre.

[72] Kilic, A.; Kilinc, D.; Tas, E.; Yilmaz, I.; Mustafa Durgun, M.; Ozdemir, I.; Yasar, S. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 697.

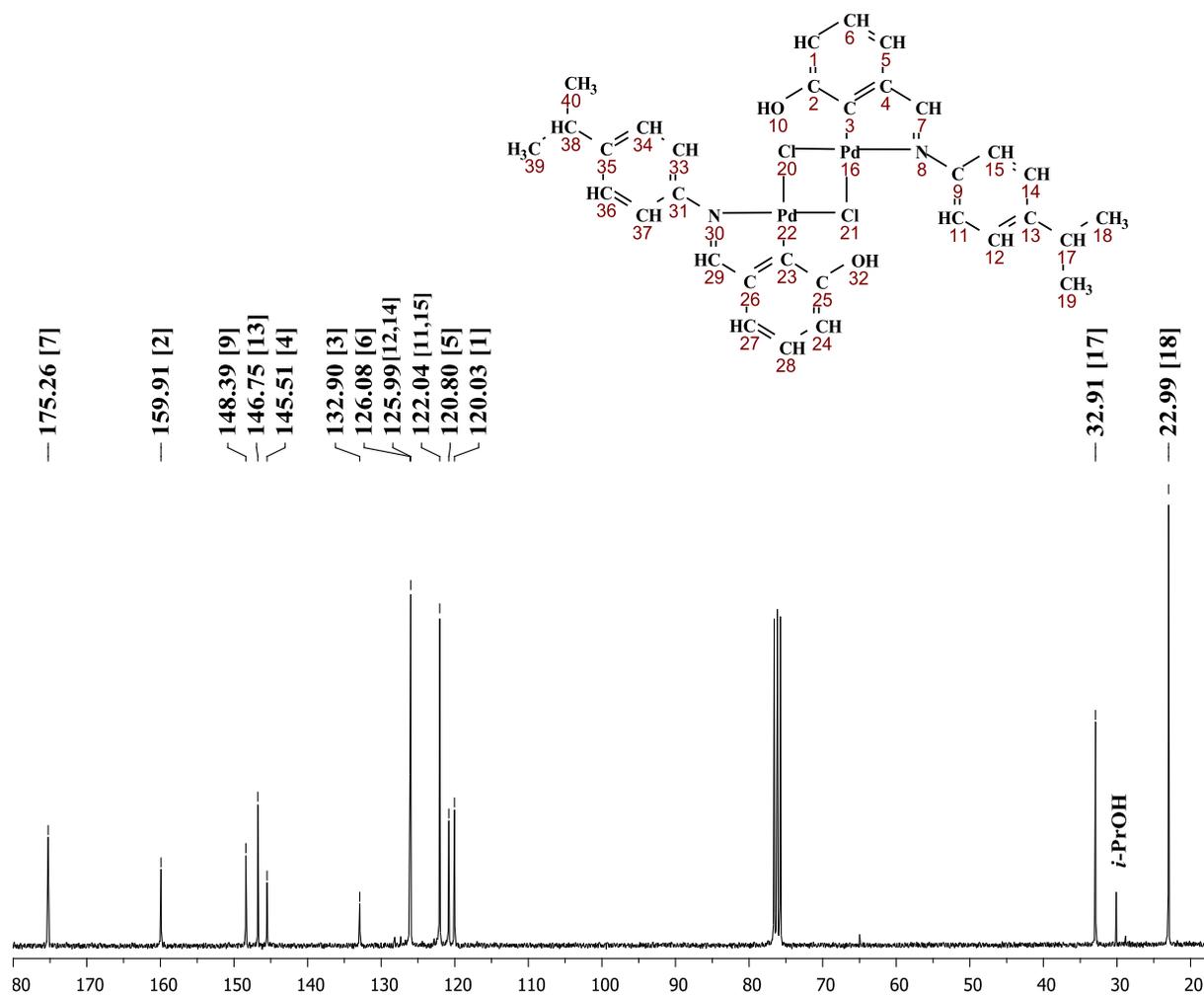


Figura 3.13. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) del compuesto paladado 3.3.

Los carbonos pertenecientes al grupo isopropilo presentan desplazamientos a campo alto, típicos para grupos alquílicos unidos a un sistema aromático en δ 32.91 ppm para el carbono metínico y δ 22.99 ppm para los metilos.

El análisis de espectrometría de masas por la técnica FAB⁺, muestra varios fragmentos importantes que justifican la fragmentación del complejo 3.3. Así, el fragmento correspondiente al ion molecular ($m/z = 760$) con abundancia del 5% (Figura 3.14). También se observa el fragmento que corresponde el ligante libre ($m/z = 238$) con abundancia del 20%, mientras que el fragmento más abundante (pico base) corresponde al fragmento del ligante libre con pérdida del anillo bencénico hidroxi-sustituido ($m/z = 136$).

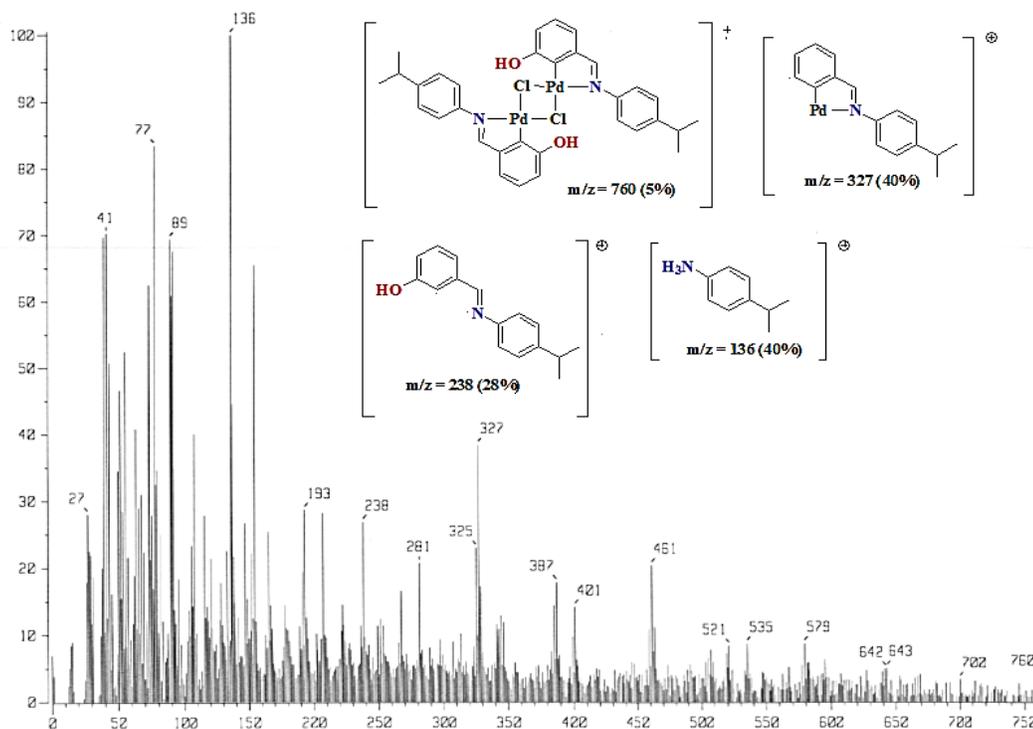


Figura 3.14. Espectro de masas (FAB^+) del compuesto paladado **3.3**.

Para completar el análisis estructural, fue posible obtener cristales por evaporación lenta de una disolución de CH_2Cl_2 /tolueno del compuesto paladado, y fueron adecuados para realizar análisis de difracción de rayos-X de monocristal. El complejo cristalizó en dos formas polimórficas, una de ellas presentó el sistema monoclinico con el grupo espacial $P2_1/c$, la otra en un el sistema cristalino ortorrómbico con grupo espacial $Pbcn$. Ambas estructuras corroboraron de manera inequívoca el paladaciclo dimérico propuesto.

Se puede observar en cada una de las estructuras, las dos moléculas del ligante coordinadas de manera bidentada a un átomo de paladio, a su vez los núcleos metálicos se unen mediante dos átomos de cloro que actúan como puentes para formar el dímero bimetálico **3.3**. En la estructura polimórfica con el grupo espacial $P2_1/c$ (Figura 3.15), se nota una geometría de plano cuadrado ligeramente distorsionado en torno a cada uno de los centros metálicos y sus esferas de coordinación. Esta primera estructura polimórfica del complejo **3.3**, como se puede apreciar en la Figura, exhibe una típica arquitectura molecular de los paladaciclos dimérico halogenados, adoptando un arreglo geométrico *transoide* frecuentemente observado en dímeros paladados con puentes de halógeno, preferentemente al arreglo *cisoide*, que en este caso dicho arreglo se ve favorecido por dos importantes interacciones intramoleculares de las cuales se hablará más adelante.

El enlace Pd(1)-C(2) presenta una longitud de 1.995(5) Å, ligeramente menor a los dos complejos paladados precedentes, de igual manera ocurre con el enlace Pd(1)-N(8) que resulta ser también ligeramente más corto, presentando una longitud de 2.029(4) Å. También se observa como en la mayoría de los paladacillos diméricos con puentes de halógeno, que el enlace Pd(1)-Cl(1) localizado en posición *trans* al carbono metalado (C2), muestra una longitud de enlace de 2.46(1) Å, siendo más largo por 0.13 Å en comparación de su análogo Pd(1)-Cl(1) *cis*, cuya longitud es de 2.33(1) Å. Lo anterior puede ser explicado por el fuerte efecto *trans* que ejerce el carbono sobre el ligante cloruro, mientras que este efecto debe ser mucho menor por parte del nitrógeno imínico.^[11]

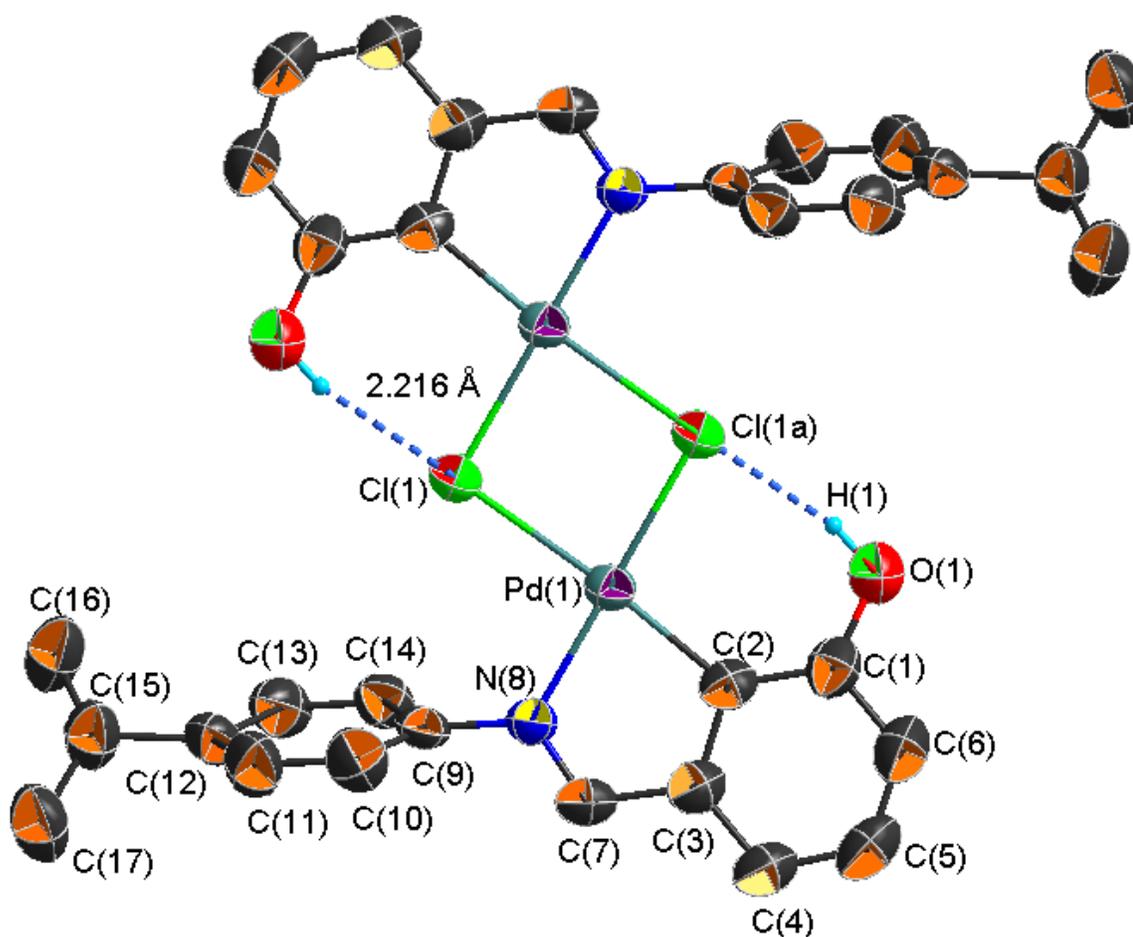


Figura 3.15. Representación (ORTEP al 50% de probabilidad) del estructura cristalina polimórfica con el grupo espacial $P2_1/c$ del paladacillo dimérico **3.3**, exhibiendo dos interacciones intramoleculares de enlaces de hidrógeno O-H...Cl. La mayoría de los átomos de hidrógenos, se han omitidos para mayor claridad. Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlaces seleccionados: Pd(1)-C(2) 1.995(5), Pd(1)-N(8) 2.029(4), Pd(1)-Cl(1) 2.46(1), Pd(1)-Cl(1)a 2.335(1), C(7)-N(8) 1.281(6); C(2)-Pd(1)-N(8) 80.78(2), C(2)-Pd(1)-Cl(1) 175.88(1), C(2)-Pd(1)-Cl(1)a 99.16(1), N(8)-Pd(1)-Cl(1) 95.10(1), N(8)-Pd(1)-Cl(1)a 175.18(1), Cl(1)-Pd(1)-Cl(1)a 84.93(4).

Los átomos C(2)–Pd(1)–N(8) muestran un ángulo de $80.78(2)^\circ$, mientras que el ángulo que de los núcleos Cl(1)–Pd(1)–Cl(1) es de $84.93(4)^\circ$. En la Figura correspondiente a la estructura que se hace mención, se muestran las longitudes y ángulos de enlaces seleccionados involucrados en la esfera de coordinación del centro metálico. Otro aspecto que se observa en la estructura de difracción de rayos-X del complejo, es el desorden en el sustituyente isopropilo.

Por otro lado, las interacciones dominantes en estado sólido para esta forma cristalina del complejo dimérico **3.3**, corresponden a dos enlaces de hidrógeno intramoleculares H(1)---Cl(1), con longitudes de 2.21 Å y ángulos de 158.72° , siendo ligeramente más cortas y cerradas que el complejo monomérico **3.1** (Figura 3.16). Estas interacciones forman dos pseudopaladacilos de seis miembros dentro de la estructura dimérica y se observan ligeramente desviadas del plano ecuatorial que ocupan los dos paladacilos formales de cinco miembros. En cuanto a la conformación de los anillos bencénicos y el grupo isopropilo, estos muestran un arreglo alternado, donde el anillo bencénico hidroxilado y el sustituyente isopropilo se encuentran orientados en el plano ecuatorial. El ángulo de torsión entre los planos de los anillos bencénicos es de 67.54° . En el caso del pseudopaladaciclo Pd(1)–C(2)–C(1)–O(1)–H(1)---Cl(1), este se observa desviado del plano del paladaciclo Pd(1)–N(1)–C(7)–C(3)–C(2), presentando un ángulo de torsión de 12.22° .

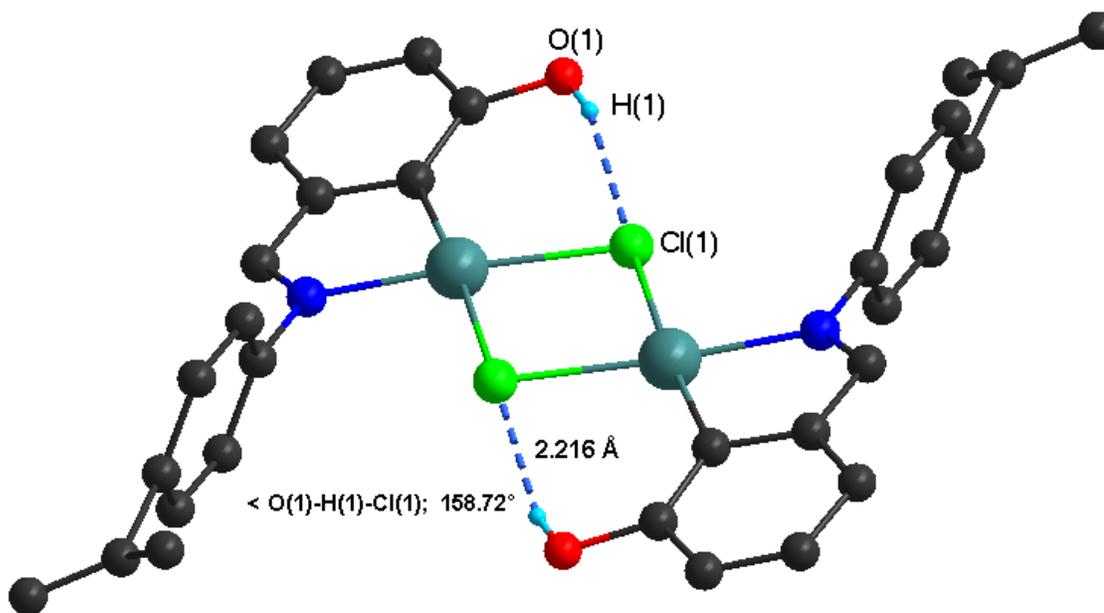


Figura 3.16. Representación (*DIAMOND*) de las interacciones intramoleculares de enlaces de hidrógeno Cl---H (2.22(8) Å, 158.72°) y el arreglo conformacional del sustituyente isopropilo y las unidades bencénicas en el complejo **3.3**.

La forma polimórfica con el grupo espacial *Pbcn* del complejo bimetálico presenta también la forma isomérica *transoide* con longitudes y ángulos de enlace en torno a la esfera de coordinación cuadrada plana de cada paladio, muy similares a la estructura con el grupo espacial *P2₁/c*, antes discutida (Figura 3.17). No obstante lo anterior, se pueden apreciar ciertas diferencias entre las dos estructuras principalmente en algunos ángulos de enlace, por ejemplo en la estructura con el grupo espacial *Pbcn*, el ángulo de enlace formado entre los átomos C(2)–Pd(1)–Cl(1) (179.33°) es más grande por 3.45° que su contraparte *P2₁/c*, esta última a su vez, tiene un ángulo de 84.93° entre los núcleos Cl(1)–Pd(1)–Cl(1a), resultando ser más grande por prácticamente 4°, en relación a la estructura con el grupo espacial *Pbcn*, donde este ángulo es de 80.99°; así la diferencia más notable se presenta en la coplanaridad que existe entre los dos núcleos de paladio.

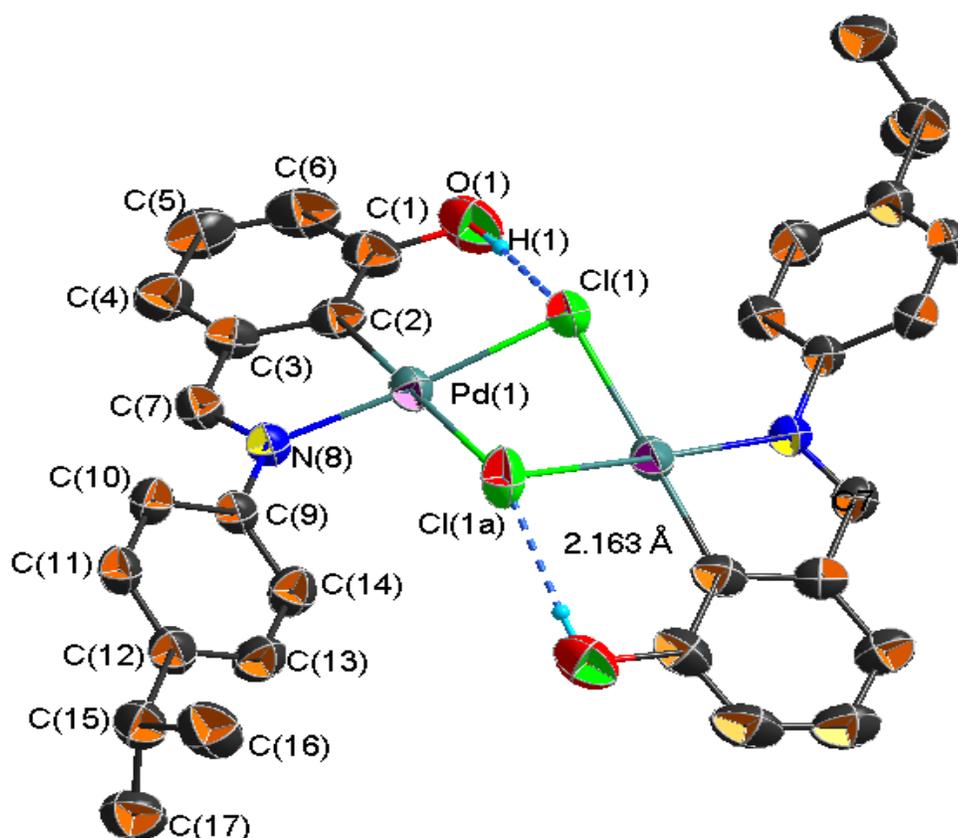


Figura 3.17. Representación (ORTEP al 40% de probabilidad) de la estructura cristalina polimórfica con el grupo espacial *Pbcn* del paladaciclo dimérico **3.3**, exhibiendo dos interacciones intramoleculares de enlaces de hidrógeno O–H---Cl. La mayoría de los átomos de hidrógenos, se han omitido para mayor claridad. Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlaces seleccionados: Pd(1)–C(2) 1.998(4), Pd(1)–N(8) 2.040(3), Pd(1)–Cl(1) 2.462(1), Pd(1)–Cl(1)a 2.335(1), N(8)–C(7) 1.285(5); C(2)–Pd(1)–N(8) 81.21(1), C(2)–Pd(1)–Cl(1) 179.33(1), C(2)–Pd(1)–Cl(1)a 98.71(1), N(8)–Pd(1)–Cl(1) 99.15(9), N(8)–Pd(1)–Cl(1)a 173.56(9), Cl(1)–Pd(1)Cl(1)a 80.99(4).

Como se ha mencionado anteriormente, en ambas estructuras los centros metálicos y sus esferas de coordinación presentan la anticipada geometría de plano cuadrado, sin embargo para el caso de la primera estructura discutida, ambos núcleos se encuentran coplanares entre sí, que es lo frecuentemente se observado en la mayoría de los paladaciclo dimérico con puentes de halógeno. En claro contraste, la estructura del segundo sistema cristalino adopta una conformación plegada, en la cual los dos átomos de paladio junto con sus respectivas esferas de coordinación, carecen de coplanaridad entre sí. El ángulo α (23.92°), que está definido por los puentes cloro y el plano de los dos núcleos metálicos (Figura 3.18), muestra el grado desviación de la esperada geometría coplanar entre ambos metales y sus esferas de coordinación, usualmente observada en compuestos relacionados de paladio y platino, que según algunos autores hay pocos reportes de paladaciclo y platinociclos de estructuras similares con ángulos $\alpha > 0$.^[73] Así también, se presume que estas conformaciones no coplanares, donde los valores $\alpha > 0$, son una consecuencia principalmente debida al volumen de los sustituyentes presentes en los ligantes que coordinan a los núcleos de paladio o platino.

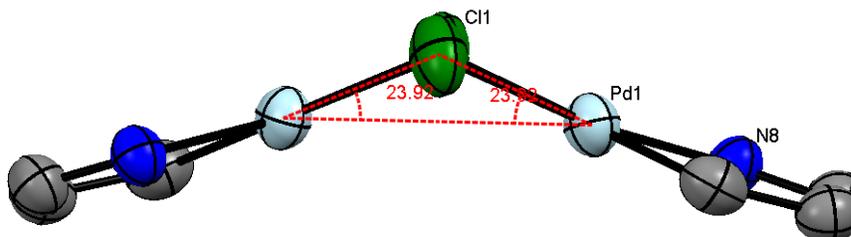


Figura 3.18. Representación (MERCURY) del fragmento de la estructura polimórfica (*Pbcn*) del complejo **3.3**, mostrando el ángulo α con una desviación de 23.92° de la geometría de plano cuadrado.

A igual que en los complejos anteriores, el paladaciclo dimérico **3.3**, muestra dos interacciones intramoleculares de enlace de hidrógeno en las dos formas polimórficas, sin embargo en la forma cristalina donde se pierde coplanaridad entre los dos átomos paladidos, las distancias de estas interacciones no covalentes son ligeramente más cortas (2.163 \AA), y los átomos implicados en dichas interacciones muestran mayor direccionalidad (175.56°), en relación a la otra forma cristalina con la que se intenta contrastar. Además, se puede observar un arreglo supramolecular de apilamiento a lo largo del eje *c*.

[73] (a) Bedford, R.B.; Chang, Y.-N.; Haddow, M.F.; McMullin, C.L. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 9042 (b) Cambridge Structural Database V5.32, F. H. Allen, *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, 58, 380.

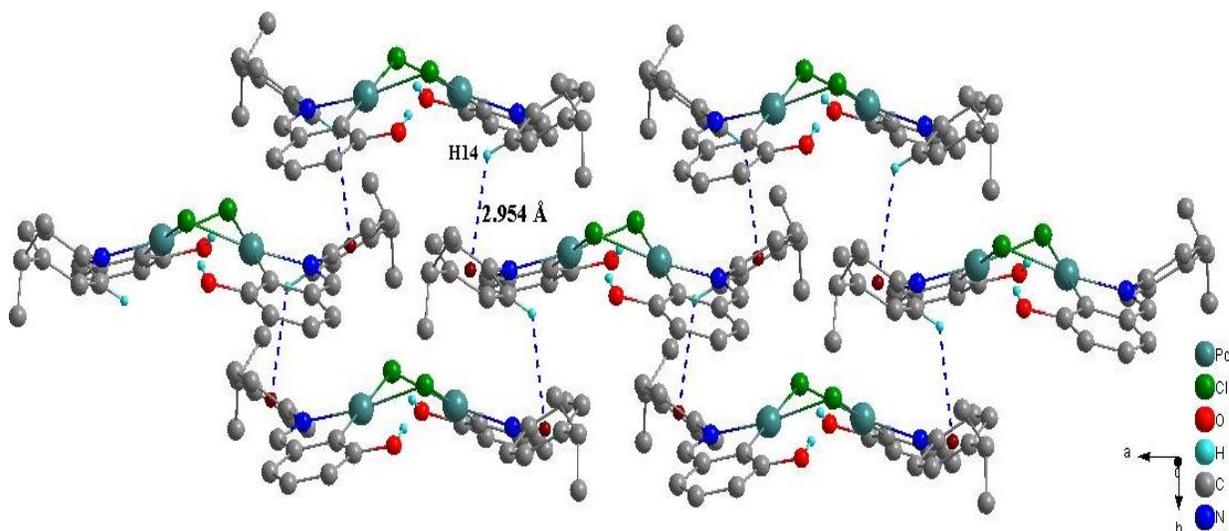


Figura 3.19. Representación (*DIAMOND*) del arreglo supramolecular de uno del sistema cristalino *Pbcn* del complejo **3.3**.

La estructura que cristaliza con el grupo espacial *Pbcn*, muestra a cada unidad molecular, establecer de manera complementaria dos interacción con la misma magnitud de tipo C-H... π (2.95 Å, 126.47°) con otras dos moléculas. Las interacciones son establecidas entre los hidrógeno H(14) del anillo bencénico unido al nitrógeno imínico con los centroides del sistema aromático (C9-C14) (Figura 3.19). Los valores de esta interacción están dentro los intervalos descritos en la literatura.^[68,69] Es interesante ver que estas interacciones solamente se presentan en la estructura dimérica no coplanar, en la cual se puede especular que la disposición geométrica de los anillos aromáticos favorece su formación. En cuanto a la conformación de los anillos bencénicos y el grupo isopropilo de esta misma estructura, se puede notar, que a diferencia de la otra forma cristalina (*P2₁/c*), los anillos bencénicos se muestran menos ortogonales, con un ángulo de torsión entre ambos planos de 48°. Mientras el grupo isopropilo está orientado prácticamente perpendicular al anillo *N*-arílico al cual está unido, en este caso el ángulo de torsión de C(11)-C(12)-C(15) con el anillo aromático es de 83.36°. En esta conformación los hidrógenos metínico H(15) y los del anillo bencénico *N*-arílico H(11), están eclipsados casi en su totalidad. Otra diferencia notable de esta segunda estructura polimórfica (*Pbcn*) con respecto a la primera (*P2₁/c*), es una mayor coplanaridad entre el paladaciclo Pd(1)-N(8)-C(7)-C(3)-C(2) y el pseudopaladaciclo Pd(1)-C(2)-C(1)-O(1)-H(1)---Cl(1), mostrando un ángulo de torsión entre ambos planos de 6.71°.

En esta estructura los anillos aromáticos presentan un ángulo de torsión entre ambos planos de 48.01° . Los grupos isopropilos se encuentran prácticamente perpendicular respecto de los anillos *N*-arílicos, exhibiendo un ángulo de torsión entre el plano del anillo aromático y los carbonos C(16)-C(15)-C(17) del grupo isopropilo, de 83.36° .

El análisis breve en estado sólido de las dos formas cristalinas para el complejo **3.3**, muestran que los ligantes que rodean a los núcleos de paladio adoptan conformaciones que difícilmente podrían establecer interacciones de tipo π - π entre los anillos aromáticos como en el casos de los paladaciclo **3.1** y **3.2**. Sin embargo, se establecen las interacciones intramoleculares de enlace de hidrógeno que forman los pseudometalocilos de manera similar a los previamente obtenidos (Figura 3.20).

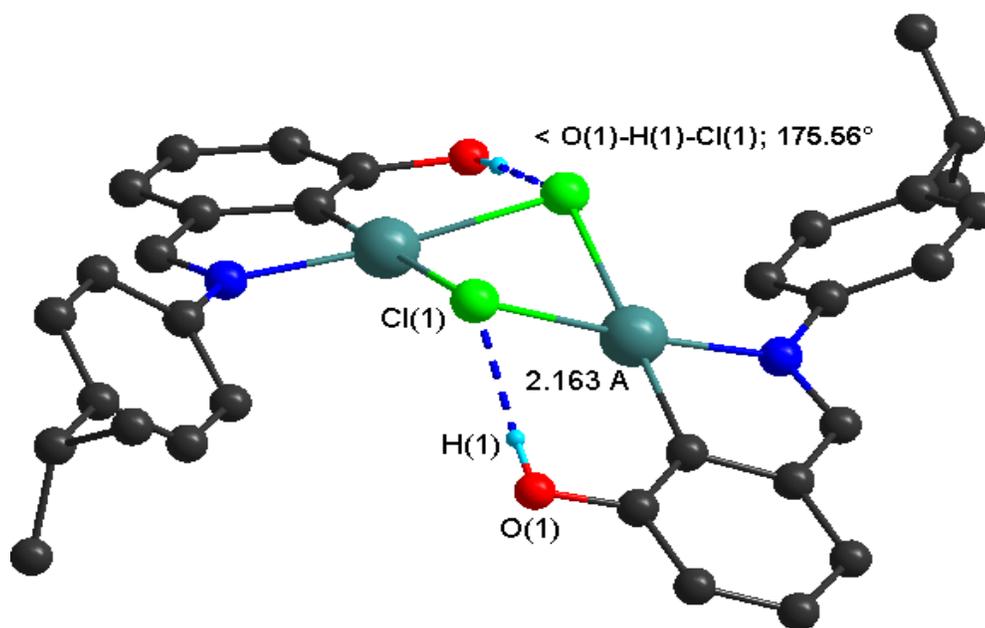


Figura 3.20. Representación (*DIAMOND*) de las interacciones intramoleculares de enlaces de hidrógeno Cl---H y el arreglo conformacional del sustituyente isopropilo y las unidades bencénicas en el complejo **3.3**.

Además de las interacciones intermoleculares, la introducción del grupo isopropilo sugiere la posible influencia en la adopción de la conformación plegada del complejo en torno a los dos núcleos metálicos y sus respectivos ambientes de coordinación como una posible consecuencia del efecto estérico de este sustituyente. La influencia estérica del grupo isopropilo también se refleja en el hecho de no observar la formación un complejo análogo al del **3.2**, donde dos ligandos rodean a un núcleo, presumiblemente por el bajo perfil estérico de grupo metilo en la posición *para* del anillo *N*-arilo.

Por lo antes observado, se esperaba que los efectos estéricos fueran más importante en las posiciones *orto* del anillo *N*-arílico. Esta idea llevó a la introducción de sustituyentes alquílicos en las dos posiciones *orto* de la mencionada unidad aromática. Así, las reacciones de los compuestos imínicos **2.3** y **2.5** dieron lugar a los derivados dimérico de paladio, con un arquitectura molecular similares al del complejo **3.3**.

Al igual que la mayoría de los paladaciclos antes presentados, estos nuevos compuestos paladados también fueron caracterizados en su totalidad por métodos espectroscópicos y espectrométricos revelando de manera inequívoca las estructuras propuestas.

Primeramente, se hará el análisis del compuesto paladado derivado de **2.5** para intentar mostrar las tendencias de las repercusiones del efecto del tamaño de los sustituyentes alquílicos en las dos posiciones *orto* del anillo *N*-arílico.

El paladaciclo **3.4**, derivado del ligante **2.5**, muestra los cambios esperados de frecuencias de las bandas correspondientes a los grupos -OH y C=N , en relación a los ligantes libres, y como consecuencia de la formación de las interacciones intramoleculares de enlace de hidrógeno para el primer caso, y la coordinación del nitrógeno al núcleo de paladio, en el caso del grupo imino. La banda correspondiente al grupo fenol se observa aguda e intensa en ν 3397 cm^{-1} . En ν 1607 cm^{-1} aparece la banda de la función imínica muy aguda pero menos intensa en comparación del ligante libre. La espectrometría de masas muestra la formación del ion molecular del complejo de paladio ($M^+ = 789$) con una abundancia relativa del 5%. Se observa también la formación del monómero paladado con pérdida de HCl ($m/z = 357$) con 35% de abundancia relativa. El fragmento que corresponde al ligante libre ($m/z = 252$) muestra un abundancia del 64%. Otros fragmentos poco abundantes que muestran la fragmentación del complejo **3.4**, corresponden a la escisión de los sustituyentes etilos. El análisis elemental también se corresponde con la estructura del compuesto dimérico de paladio.

El espectro de RMN- ^1H (Figura 3.21), muestra las señales e integrales correspondientes al número de núcleos de hidrógeno esperados. La señal que corresponde al grupo imino al igual que en el caso anterior, se observa desplazado hacia campo más alto (δ 7.64 ppm), con respecto al ligante libre (δ 8.06 ppm). En el caso de las señales del conjunto aromático (tomando en cuenta la mitad del dímero), la señal más desplazada a campo bajo se asigna al hidrógeno 13, la cual aparece como un señal múltiple en el intervalo de δ 7.23-7.14 ppm. Enseguida se presenta una señal con multiplicidad de aparente doblete en δ 7.06 ppm ($J = 7.6$ Hz, 2H), que se asigna a los hidrógenos *meta* (12 y 14), del *N*-arilo.

Posteriormente en δ 6.99 ppm, se distingue un triplete aparente ($J = 7.8$ Hz, 1H), asignado al hidrógeno 6. Hacia campo más alto en δ 6.87, se observa la señal correspondiente al hidrógeno 5, con una multiplicidad de doble dobles δ 6.87 ppm ($J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H). Curiosamente en δ 6.82 ppm se puede observar claramente un singulete ancho que corresponde al hidrógeno fenólico, dicha señal experimenta un desplazamiento químico hacia campo alto de 2 ppm, en relación al ligante no metalado (δ 8.91 ppm), lo cual puede deberse a algún efecto de blindaje de tipo anisotrópico.

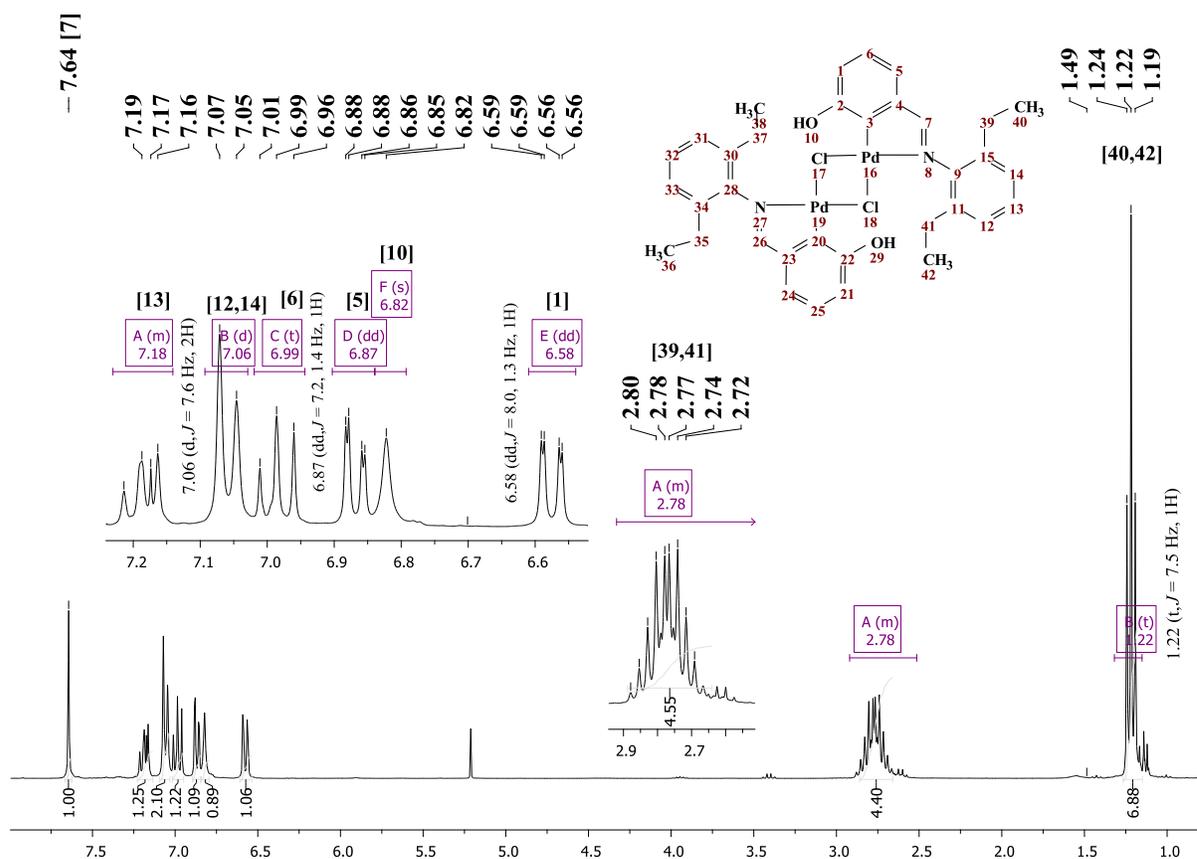


Figura 3.21. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto paladado 3.4.

Dentro de todo el conjunto de señales aromáticas, la correspondiente al hidrógeno 1, resulta ser la desplazada hacia campo más alto, mostrando una multiplicidad de doble de dobles en δ 6.58 ppm ($J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H). En la zona de grupos alifáticos encontramos la señal correspondiente al metileno de los sustituyentes etilo, los cuales no presentan el esperado cuarteto, en su lugar exhiben un conjunto de señales traslapadas que integran para cuatro hidrógenos, lo cual infiere, dos cuartetos sobrepuestos de los dos metilenos con diferentes ambientes químicos.

Por último, las señales correspondientes a los metilos aparecen como un triplete en δ 1.22 ppm ($J = 7.5$ Hz, 6H), además, también se puede apreciar un pequeño conjunto de señales con la misma multiplicidad hacia campo ligeramente más alto (δ 1.14 ppm), que debe ser probablemente consecuencia de equilibrios dinámicos en torno principalmente de los grupos metilos. Con el análisis de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, se obtuvo la información complementaria para la elucidación estructural del complejo paladado **3.4**. La señal imínica muestra un desplazamiento químico de δ 178.39 ppm (Figura 3.22), desplazada a campo más bajo que en el complejo **3.3** por 3 ppm.

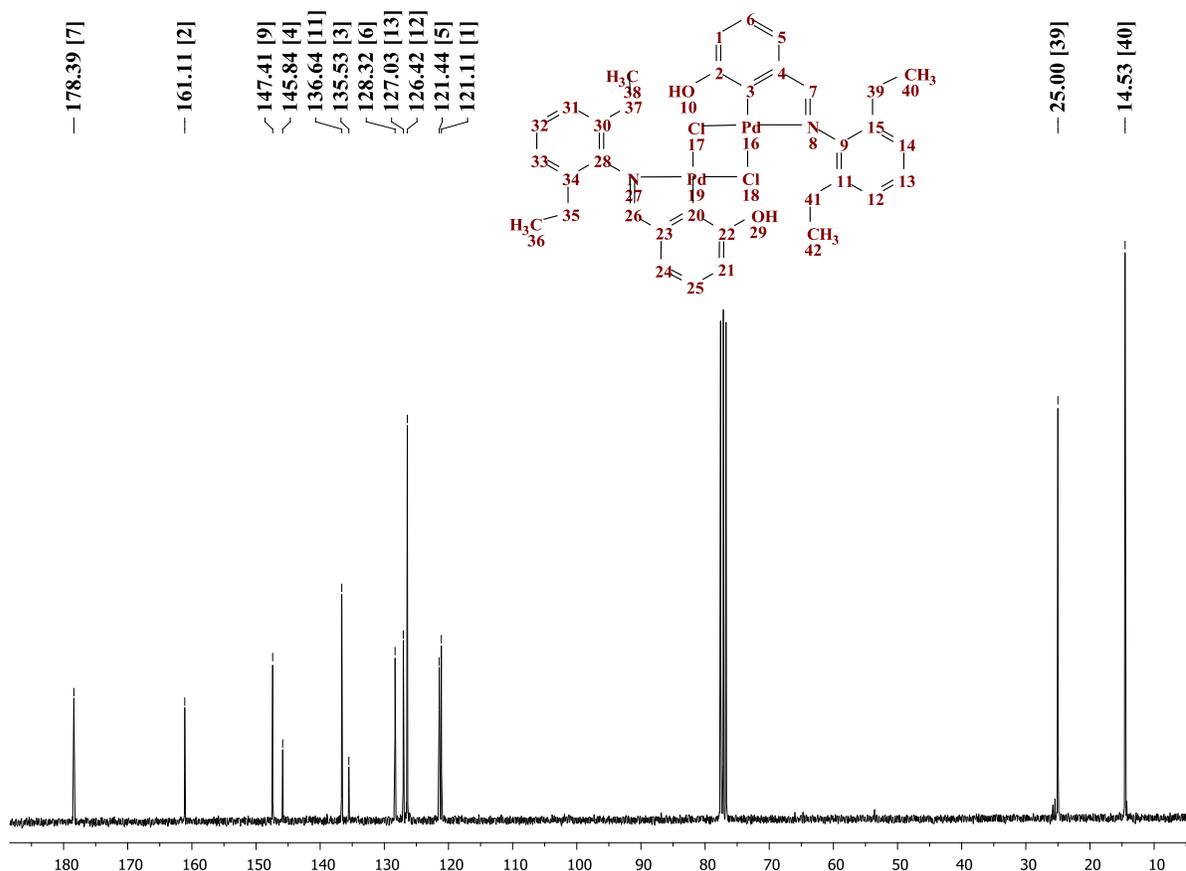


Figura 3.22. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) del compuesto paladado **3.4**.

En el caso de las señales aromáticas, las más desplazadas muestran una tendencia similar a las del ligante libre, donde los carbonos unidos o cercanos a los heteroátomos más electronegativos son los que experimentan la mayor desprotección apareciendo a campo bajo. Así, los carbonos 2 y 9, muestran desplazamientos de δ 161.11 ppm y 147.41 ppm respectivamente. En δ 135.53 ppm, aparece la señal del carbono metalado 3, mostrando un corrimiento de prácticamente 21 ppm hacia campo bajo, en relación al ligante no metalado.

Las señales de los carbonos que corresponden a los sustituyentes etilos aparecen en δ 25 ppm para los metilenos y 14.53 ppm para los metilos. El análisis elemental también es consistente con la estructura propuesta.

Además de lo anterior, se logró la obtención de cristales por evaporación lenta de disolventes (CH_2Cl_2 /tolueno) que fueron apropiados para el análisis por difracción de rayos-X de monocristal. El complejo paladado cristalizó en un sistema monoclinico con el grupo espacial $C2/c$. La estructura de difracción de rayos-X del complejo **3.4** (Figura 3.23), muestra una arquitectura análoga a la forma polimórfica con el grupo espacial $Pbcn$ del complejo **3.3**. La geometría en torno a los dos núcleos de paladio es de plano cuadrado con ciertas distorsiones, con ausencia de coplanaridad entre ambos.

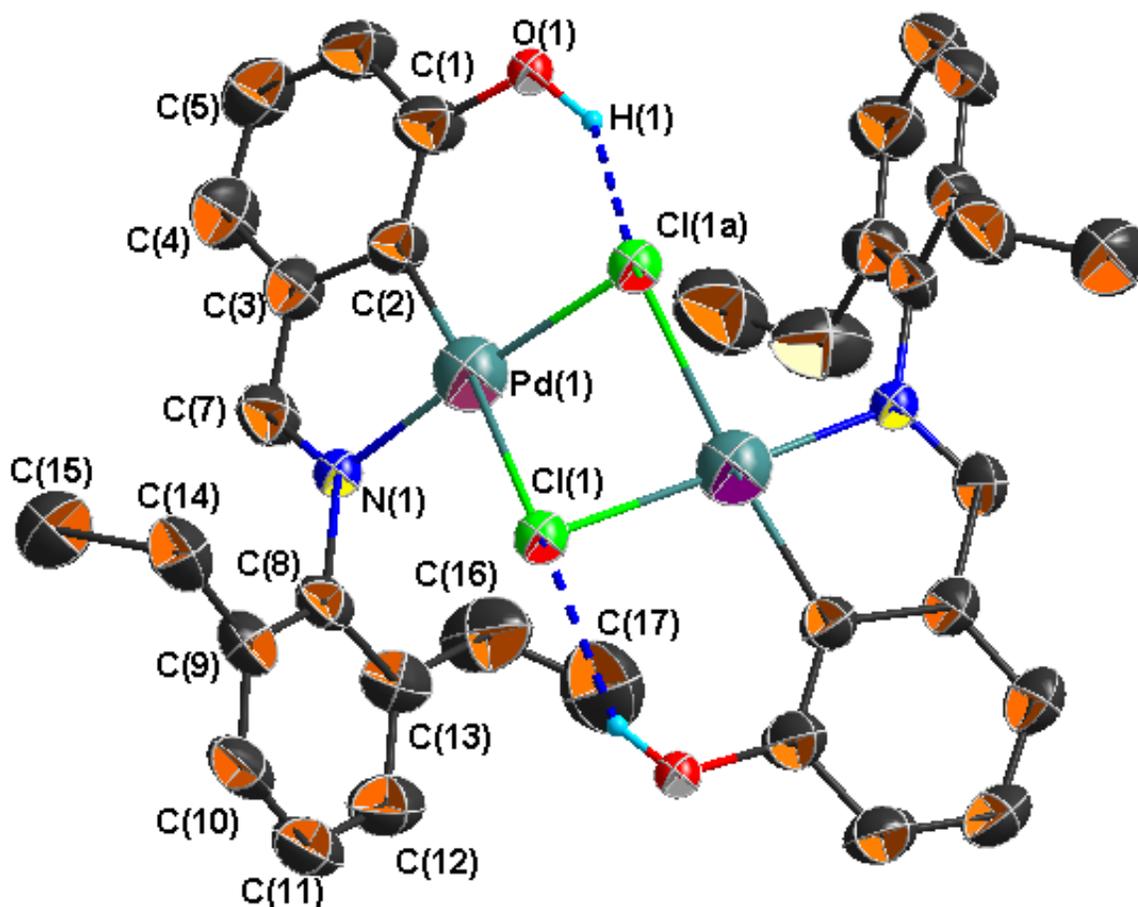


Figura 3.23. Representación (ORTEP al 30% de probabilidad) del estructura cristalina polimórfica con el grupo espacial $C2/c$ del paladaciclo dimérico **3.4**, exhibiendo dos interacciones intramoleculares de enlaces de hidrógeno O–H---Cl. La mayoría de los átomos de hidrógenos, se han omitidos para mayor claridad. Longitudes (Å) y ángulos ($^\circ$) de enlaces seleccionados: Pd(1)–C(2) 1.988(3), Pd(1)–N(1) 2.010(2), Pd(1)–Cl(1) 2.465(7), Pd(1)–Cl(1)a 2.341(7), N(1)–C(7) 1.276(4); C(2)–Pd(1)–N(1) 80.76(1), C(2)–Pd(1)–Cl(1) 174.44(9), C(2)–Pd(1)–Cl(1)a 100.75(9), N(1)–Pd(1)–Cl(1) 80.76(1), N(1)–Pd(1)–Cl(1)a 175.94(7), Cl(1)–Pd(1)–Cl(1)a 83.51(2).

Como en los paladaciclos antes discutidos, en el complejo **3.4** cada núcleo metálico se encuentra coordinado de manera bidentada por una molécula de ligante, la esfera de coordinación es completada por dos átomos de cloro que unen a los dos núcleos metálicos a manera de puentes. El enlace organometálico Pd(1)–C(2) presenta una longitud de 1.988(3) Å, prácticamente igual al complejo **3.3** y ligeramente más corto en comparación de los paladaciclos **3.1** y **4.2**. El enlace Pd(1)–N(8) muestra una longitud de 2.010(2) Å, mientras los enlaces Pd(1)–Cl(1) y Pd(1)–Cl(1a), presentan longitudes de 2.465(7) y 2.341(7) respectivamente. Estas longitudes de enlace demuestran como anteriormente se comentó el efecto *trans* del C(2) que causa el alargamiento de uno de los dos enlaces Pd-Cl.

La distancia de enlace N(1)–C(7) en el complejo es de 1.276 Å, siendo ligeramente más largo que en el ligante libre (1.255 Å), como consecuencia de la coordinación al núcleo de paladio, lo cual también es congruente con el desplazamiento de la banda imínica a frecuencias más bajas en el IR. En cuanto a los ángulos de enlace en torno a la esfera de coordinación de los núcleos metálicos, se observa un ángulo de 80.76° para el metalociclo C(2)–Pd(1)–N(1), el cual es muy similar al de los paladaciclos antes analizados. En la en la Figura 3.23 se resumen las longitudes y ángulos de enlaces seleccionados para el complejo paladado **3.4**.

En estado sólido el complejo **3.4**, muestra el isómero *transoide* con varios aspectos estructurales interesantes, por ejemplo dentro de las interacciones no covalentes más importantes, únicamente destacan las dos asociaciones de enlace hidrógeno intramolecular H---Cl que forman los dos pseudometalociclos de seis miembros. La distancia de enlace de ambas interacciones son de 2.242 Å con un ángulo de 140.88°, resultando ser la distancia más larga y con el ángulo más cerrado en comparación de los paladaciclos precedentes. Lo anterior puede ser una consecuencia del aumento del tamaño y grados de libertad de los sustituyentes etilos de las posiciones *orto*. El tamaño de los sustituyentes también parece influir en la conformación de los anillos bencénicos, ya que como se puede apreciar en la Figura 3.24, estos adoptan una orientación ortogonal, presentando un ángulo de torsión entre ambos planos de los anillos aromáticos de 78.63°. Los grupos etilos adoptan una conformación *anti*, lo cual debe aminorar las repulsiones entre ambos grupos y otros grupos de la estructura del compuesto.

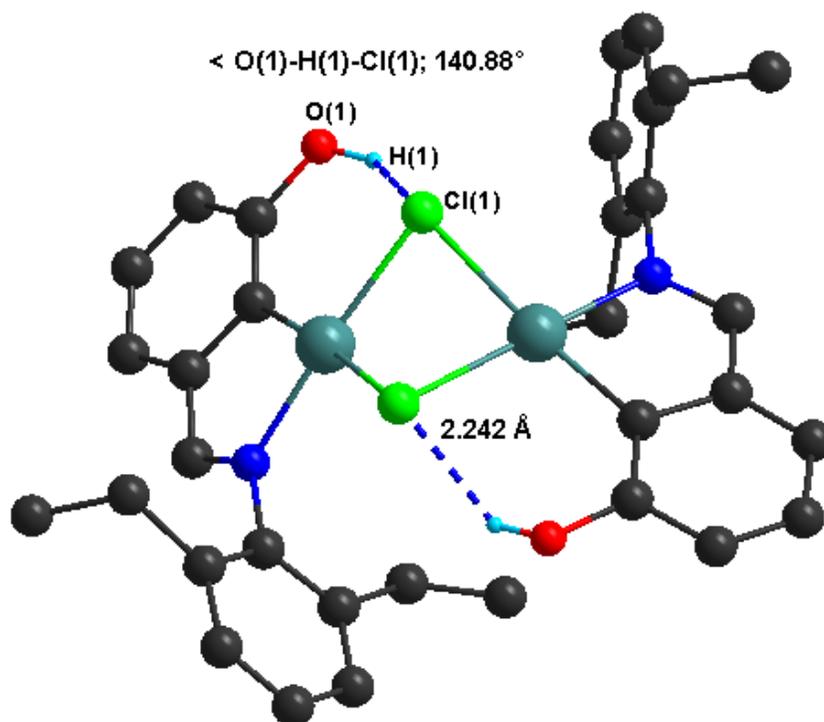


Figura 3.24. Representación (*DIAMOND*) de las interacciones intramoleculares de enlaces de hidrógeno H---Cl y el arreglo conformacional en estado sólido de los sustituyentes isopropilo y las unidades bencénicas del complejo **3.4**.

La conformación de los anillos aromáticos en estado sólido, podría explicar algunos hechos observados en el análisis de RMN- ^1H , por ejemplo la señal del hidrógeno fenólico (H1) del complejo paladado, muestra un corrimiento hacia campo alto de 2 ppm, con respecto al ligante sin metalar, cuando debería esperarse lo contrario, como consecuencia de la asociación intramolecular de hidrógeno. Este desplazamiento hacia campo alto de la señal del hidrógeno fenólico, como se sugirió anteriormente puede ser consecuencia de efectos de anisotropía. Si observamos en la estructura de rayos-X, el hidrógeno que forma la interacción intramolecular, podemos notar que dicho hidrógeno se encuentra en la zona de protección del anillo bencénico *N*-arílico, por tanto, sí esta conformación también se ve favorecida en disolución, puede explicar la aparición de los hidrógenos fenólicos hacia campo alto. Además, esta misma conformación explica la anisotropía de los carbonos metilénicos sugerida en el análisis de RMN- ^1H .

Por otro lado, en este complejo se experimenta pérdida de la esperada coplanaridad entre los núcleos de paladio y sus esferas de coordinación, en este caso el ángulo de desviación, que según lo que sea discutido, es una consecuencia los efectos estéricos de los sustituyentes del

ligante imínico. En este complejo (**3.4**), con sustituyentes etilos en las posiciones *orto* del anillo *N*-arilo, muestra un ángulo α , con un valor de 27.81° (Figura 3.25), que es mayor en comparación con el paladacilo **3.3**, con lo cual podemos especular que se debe, al un aumento del perfil estérico de los sustituyentes del ligante imínico.

La obtención de los últimos dos paladacilos (**3.3** y **3.4**), muestran cierta tendencia debido al tamaño de los sustituyentes de los ligantes. Este aumento de tamaño de los sustituyentes no favorece un mayor acercamiento entre las moléculas de los ligantes paladados y por tanto, tampoco las interacciones de enlace de hidrógeno intermolecular o de tipo π - π , lo cual podría explicar la formación de los dímeros organometálicos con puentes cloro, y no los paladacilos análogos a los complejos **3.1** y **3.2**.

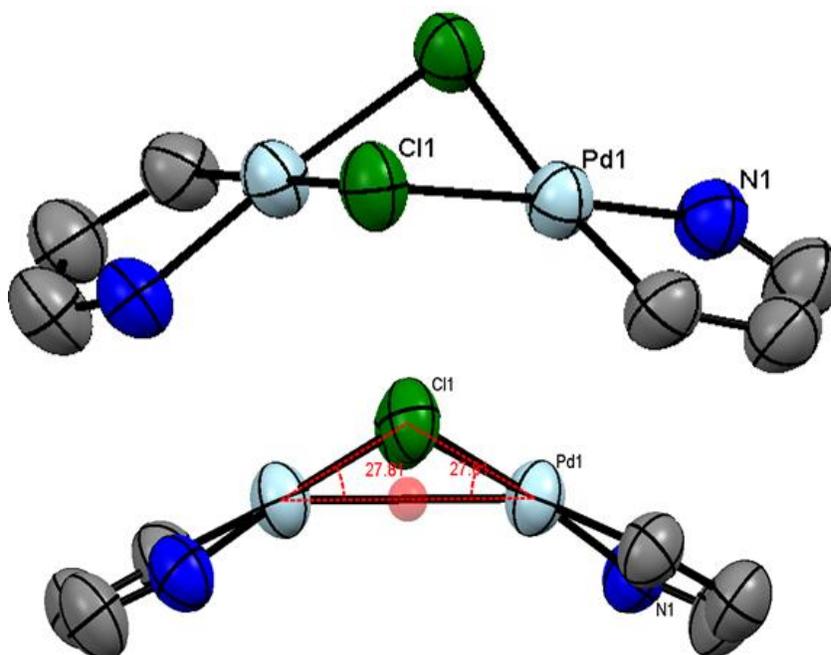


Figura 3.25. Representación (MERCURY) de la estructura parcial del complejo **3.4**, exhibiendo los metalociclos y sus ambientes de coordinación con ausencia de coplanaridad ($\alpha=27.81^\circ$).

La metalación del ligante **2.3**, dio como resultado un sólido rojo cristalino con el punto de fusión (264°C , descompone) y rendimientos más altos (83%) de los derivados paladados.

Este nuevo complejo **3.5**, fue caracterizado totalmente. El análisis vibracional de IR muestra una banda muy aguda e intensa en $\nu 3372\text{ cm}^{-1}$, atribuida al estiramiento del enlace O-H, la banda imínica se observa intensa y fina en una frecuencia de $\nu 1604\text{ cm}^{-1}$, valor más bajo que el observado para el ligante libre ($\nu 1634\text{ cm}^{-1}$). El espectro de masas de este compuesto muestra el ion molecular protonado ($M+1$, $m/z=845$), en baja abundancia.

Otros fragmentos importantes que se observan corresponden a la mitad del dímero ($m/z= 421$, 5%), así como su posterior pérdida del átomo de cloro ($m/z= 386$, 20%), también se observa el fragmento correspondiente al ligante libre ($m/z= 280$, 10%).

En el espectro de RMN- ^1H , se observan todas las señales esperadas para el complejo **3.5** (Figura 3.26). En este espectro, la señal imínica es la desplazada hacia campo más bajo de todo el conjunto de señales (δ 7.62 ppm). Al igual que en los casos anteriores, se observa un corrimiento de esta señal hacia campo alto (0.7 ppm) en relación al ligante libre. El conjunto de señales aromáticas aparecen en el mismo orden al del complejo **3.3**. La señales de los grupos -OH, se observa claramente en δ 6.74 ppm, prácticamente con el mismo desplazamiento químico que en el ligante no metalado. La señales metínicas de los grupos isopropilos presentan una multiplicidad séptuple en δ 3.42 ppm ($J = 6.8$ Hz, 2H).

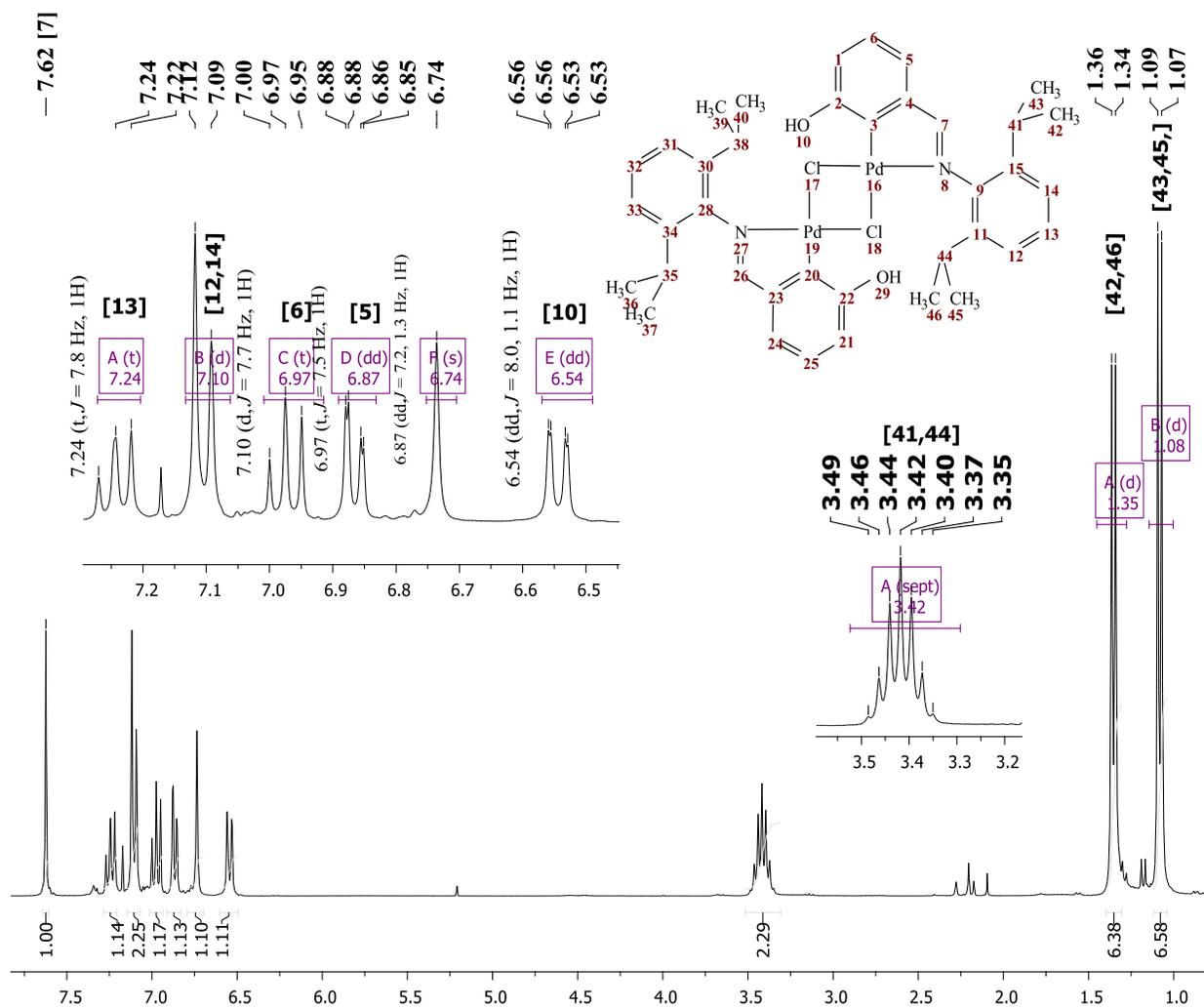


Figura 3.26. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto paladado **3.5**.

Hacia campo alto en δ 1.08 y 1.35 ($J = 6.8$ Hz; y $J = 6.8$ Hz, respectivamente), se observan dos conjuntos de señales dobles que integran cada una de ellas para seis hidrógenos. Estas señales se asignan a los grupos metilos, las cuales presentan diferentes desplazamientos como consecuencia de los diferentes ambientes químicos en que se encuentra cada conjunto de estos grupos.

Para el caso de las señales en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 3.27), también se observan todas las señales esperadas para el complejo de paladio. La señal del grupo imino muestra un desplazamiento químico de δ 178.09 ppm, muy similar a los demás complejos.

Del conjunto de carbonos aromáticos, los desplazado a campo más bajo (C2 y C9), como se ha observado, son aquellos unidos directamente a los núcleos más electronegativos (O y N), mientras el carbono metalado (C3) presenta un desplazamiento de δ 135.21 ppm. Mientras que a campo alto, se observan las señales de los carbonos metínicos en δ 28.56 ppm, y las correspondientes a los metilos, de manera análoga al espectro de RMN- ^1H , se observan como dos señales que son congruentes con la anisotropía mencionada.

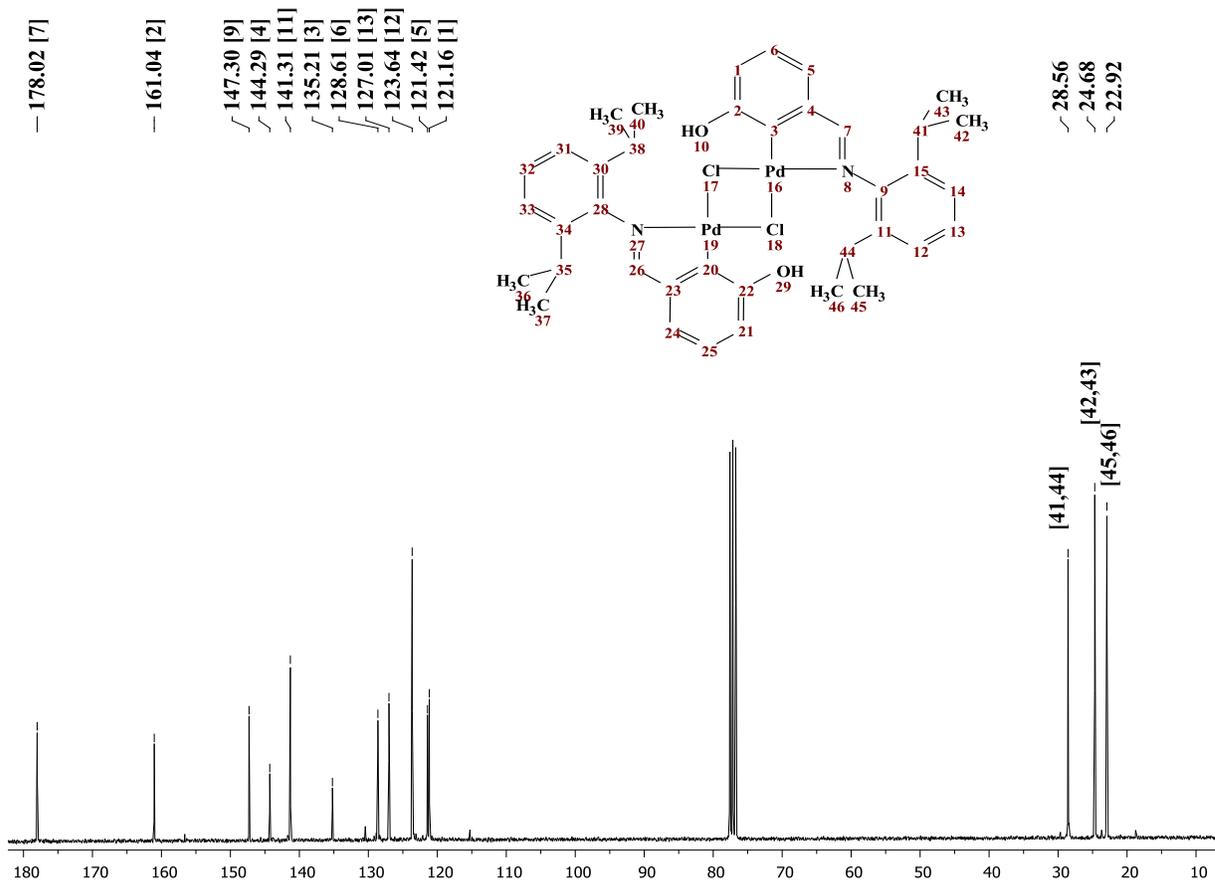


Figura 3.27. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3) del compuesto paladado 3.5.

La asignación de las señales de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C , se realizaron con experimentos de correlación heteronuclear en 2D (HETCOR). En la siguiente Figura (3.28) se ilustra un espectro parcial HETCOR de la zona aromática para el paladaciclo **3.5**. Como en el caso de los ligantes, este experimento correlaciona las señales de ^1H y ^{13}C (DEPT). En el espectro de hidrógeno se pudo identificar claramente la señal aromática del hidrógeno 1, que es referente de todo el conjunto de señales por su multiplicidad (dd) y su blindaje electrónico, esta señal coincide también con la señal de carbono desplazada a campo más alto. La señal más grande en ^{13}C se asigna a los carbonos meta del anillo bencénico *N*-arílico (12 y 14), y se correlacionan con la señal de doblete aparente del espectro de ^1H . Para el caso de los protones fenólicos, como se puede notar no corresponde con ninguna de las señales de carbono y confirma su correcta asignación. Las demás señales muestran corresponderse mutuamente de manera similar como en el ligante libre.

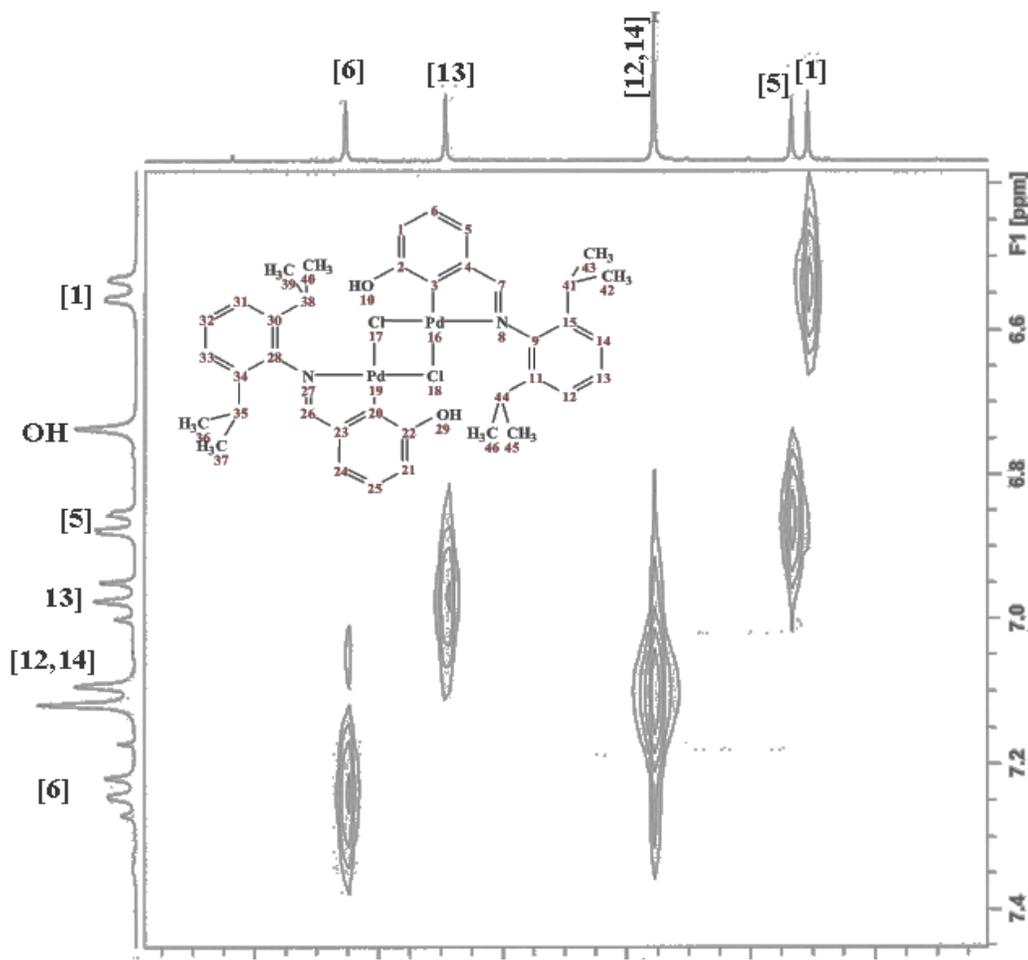


Figura 3.28. Espectro parcial HETCOR (zona aromática) para complejo paladado **3.5**.

Los cristales obtenidos también permitieron completar el estudio estructural de este último paladaciclo, mediante análisis por difracción de rayos-X de monocristal. El complejo cristalizó en el sistema cristalino monoclinico con el grupo espacial $C2/c$. La arquitectura molecular del complejo es muy similar a los últimos dos paladaciclos (3.3 y 3.4), mostrando mucho más marcadas las tendencias discutidas sobre el efecto estérico de los sustituyentes.

La estructura de difracción de rayos-X muestra dos átomos de paladio unidos por dos átomos de cloro a manera de puentes, que ocupan dos de los sitios de coordinación, mientras los ligantes imínicos completan los dos sitios de coordinación restantes para cada núcleo de paladio (II), dando lugar a la geometría de plano cuadrado ligeramente distorsionado (Figura 3.29).

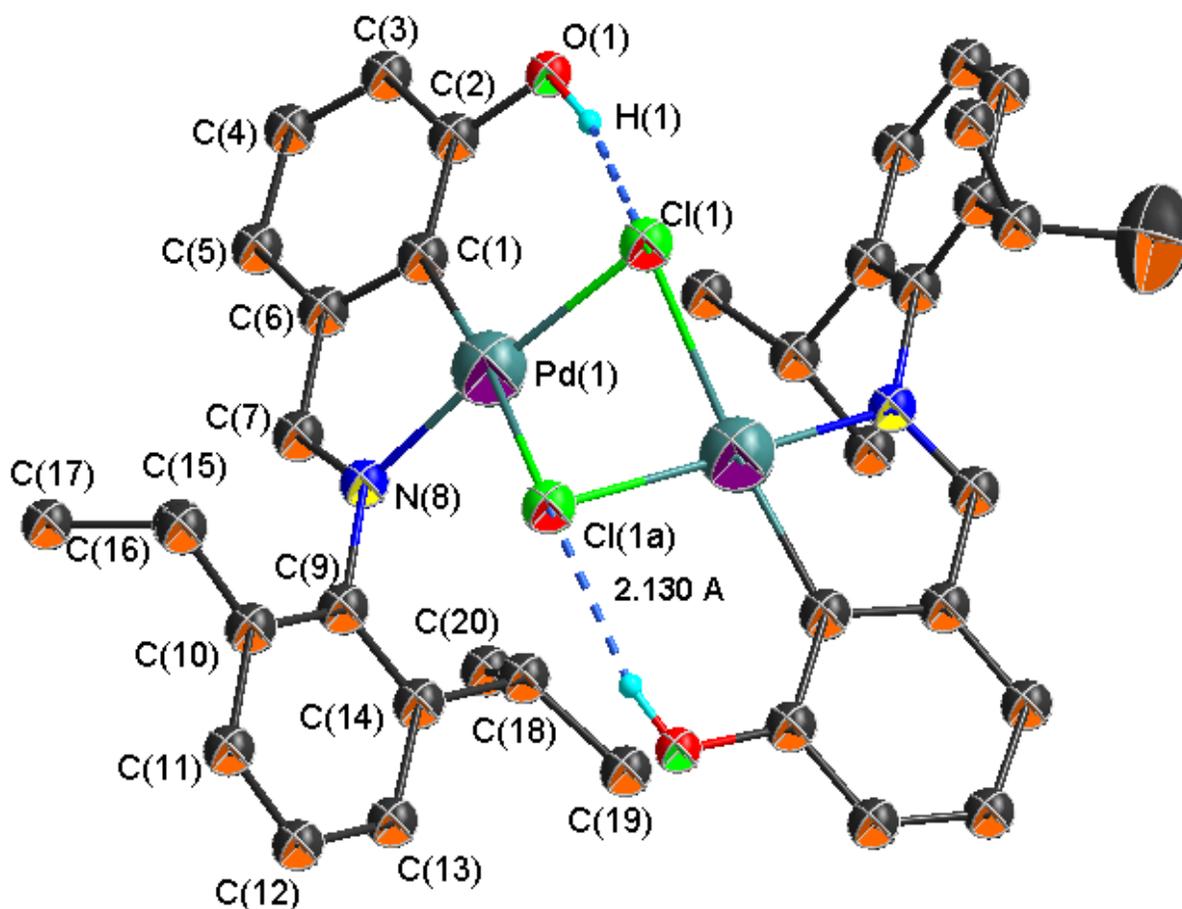


Figura 3.29. Representación (ORTEP al 40% de probabilidad) del estructura cristalina del paladaciclos 3.5. La mayoría de los átomos de hidrógeno, se han omitidos para mejor apreciación. Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlaces seleccionados: Pd(1)–C(1) 1.987(3), Pd(1)–N(8) 2.0130(18), Pd(1)–Cl(1) 2.3471(7), Pd(1)–Cl(1)a 2.480(8), N(1)–C(7) 1.277(3); C(1)–Pd(1)–N(8) 81.03(9), C(1)–Pd(1)–Cl(1) 100.59(7), C(1)–Pd(1)–Cl(1)a 173.61(7), N(8)–Pd(1)–Cl(1) 175.68(6), N(8)–Pd(1)–Cl(1)a 95.82(6), Cl(1)–Pd(1)Cl(1)a 82.95(2).

La distancia del enlace organometálico C(1)-Pd(1) presenta una longitud de 1.988 Å, mientras que el ángulo que define la coordinación bidentada del ligante con el centro metálico C(1)-Pd(1)-N(8) es de 81.03°. En la Figura 3.29 se resumen las distancias y ángulos de enlaces implicado en la esfera de coordinación del centro metálico, que son similares a de los demás complejos descritos anteriormente. Se observa además el desorden en torno al C(19) y C(20) de uno de los grupos isopropilo.

Como en todos los casos anteriores, el complejo **3.5**, muestra la asociación intramolecular de enlace de hidrógeno característica para estas nuevas especies organometálicas, formando de igual manera, dos pseudometalociclos de seis miembros. La distancia del enlace de hidrógeno H---Cl (2.13 Å, 166.88°), es ligeramente más corta que todos los complejos paladados, con excepción del complejo monomérico **3.1**, el cual muestra un valor de distancia muy similar. Esto es interesante considerando el aumento del perfil estérico de los ligantes, en este último complejo. Lo anterior, puede ser consecuencia de una mayor pérdida de la coplanaridad entre las esferas de coordinación de plano cuadrado de los núcleos de paladio, resultando en un aumento del ángulo α , y un mayor acercamiento entre los hidrógenos fenólicos y los correspondientes átomos de cloro. La conformación de los sistemas aromáticos como se esperaba, se muestran perpendiculares entre sí, con un ángulo de torsión entre los anillos bencénicos de 78.63°, siendo parecido a los ángulos de torsión presentes en las dos moléculas cristalográficamente del ligante libre (75.05° y 79.79°) (Figura 3.30). Este complejo derivado del ligante **2.3**, muestra la influencia del aumento en el tamaño de los sustituyentes, de hecho en esta estructura cristalina de manera similar que en el caso del complejo **3.4**, no presenta interacciones intramoleculares importantes adicionales al enlace de hidrógeno, como en el caso de los dos primero paladaciclos (**3.1** y **3.2**), ni tampoco intermoleculares.

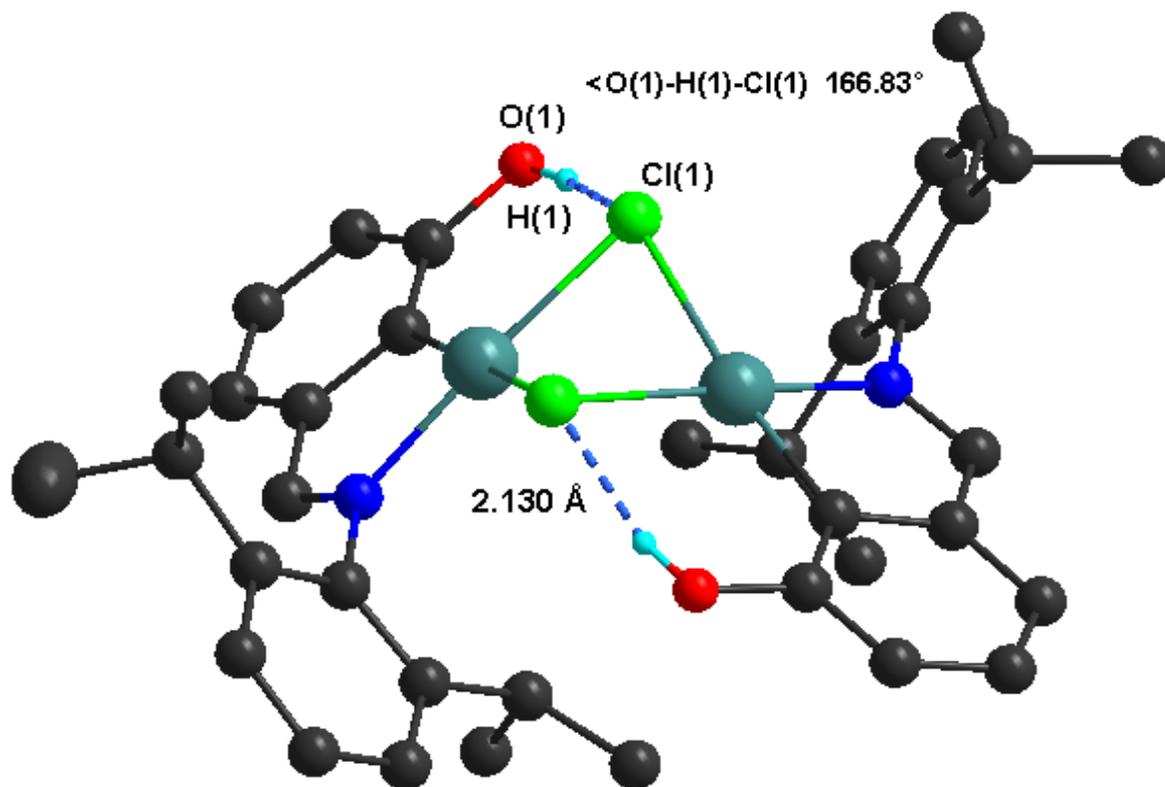


Figura 3.30. Representación (*DIAMOND*) del complejo **3.5** y sus interacciones intramoleculares de enlaces de hidrógeno y orientación conformacional de los sustituyentes isopropilos y las unidades bencénicas.

El efecto del tamaño de los sustituyentes y en consecuencia de los ligantes, puede verse reflejado en el ángulo α , que como se ha observado hasta este punto, experimenta un aumento y con ello aumenta el plegamiento entre los núcleos de paladios y sus en tornos de coordinación. Así, para el caso del paladaciclo **3.4**, dicho ángulo 33.36° (Figura 3.31), siendo el valor más grande de todos los derivados de paladio que se obtuvieron, lo cual es congruente al presentar los sustituyentes más voluminosos en las posiciones *orto* del anillo *N*-arílico.

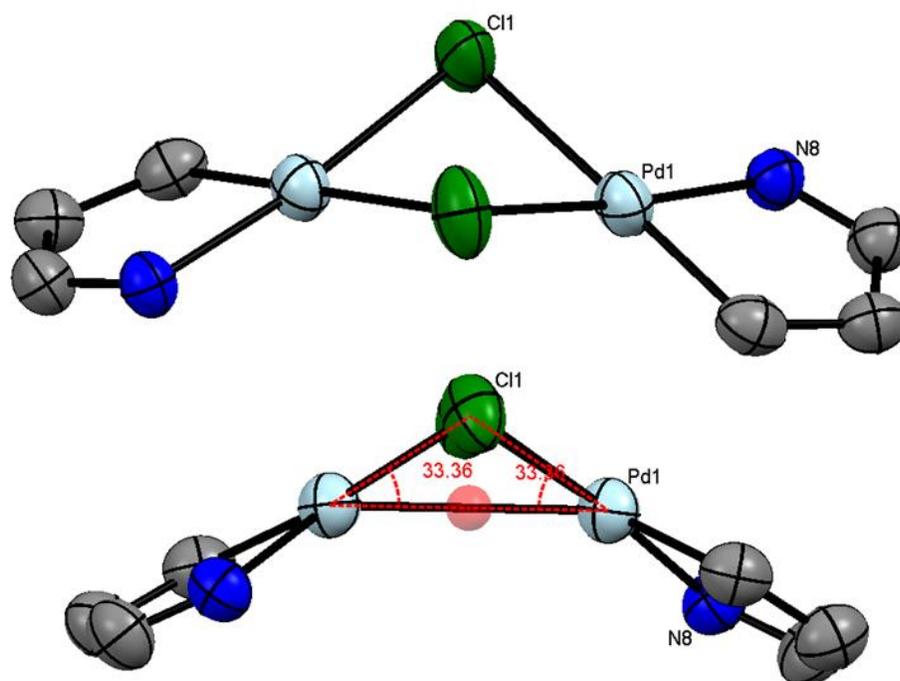


Figura 3.31. Representación (*MERCURY*) de la estructura parcial del complejo **3.5**, exhibiendo ausencia de coplanaridad entre los centros metálicos de paladio y sus ambientes de coordinación con ángulo desviación α de 33.36° .

Con la síntesis exitosa de estos paladaciclos tipo pseudopinza, se pudo observar una muy buena reactividad y selectividad de los ligante imínicos *m*-hidroxisustituídos en reacciones de paladación directa, vía activación C-H. Además, se observó una tendencia en cuanto al perfil estérico de los ligantes y su influencia en la variabilidad estructural, así como en el potencial de estos derivados para establecer interacciones no covalentes en el estado sólido.

No obstante lo anterior, las reacciones de paladación del resto de la serie de ligantes imínicos, bajo las condiciones establecidas, resultaron infructuosas. Por ejemplo, en el caso del ligante *N*-adamantilo **2.6**, cuya solubilidad en tolueno fue inmejorable, después de más de 72 horas de reflujo no mostró reactividad a la reacción de paladación, de hecho tanto el ligante como el PdCl₂ fueron recuperados sin cambios aparentes. Esta reacción fue repetida variando la fuente de Pd(II), por [Pd(cod)Cl₂], [Pd(NCMe)₂Cl₂] y Pd(OAc)₂. Los resultados no fueron mejores bajo estas nuevas condiciones. Aunado a esto, también se probó la reacción con Pd(OAc)₂/AcOH a reflujo en diferentes intervalos de tiempo, obteniendo en el mejor de los casos mezclas de sólidos, de los cuales se pudo identificar el ligante libre y productos de su hidrólisis.

El resultado anterior hizo pensar, en que posiblemente el grupo adamantilo era muy voluminoso para que el núcleo de paladio pudiera coordinarse al nitrógeno del ligante imínico, lo cual debe ser una de las primeras etapas, previas a la activación del enlace $C_{sp^2}-H$. No obstante lo anterior, se intentó metalar los ligantes halogenados **2.9**, **2.10** y **2.11**, sustituidos respectivamente con Br, Cl y F. Estos ligantes también mostraron una buena incorporación a la fase del disolvente, sin embargo no se lograron obtener los derivados paladados esperados. En la mezcla de reacción se logró observar descomposición del ligante en los tres casos con mayor grado en el compuesto fluorado **2.11**, lo cual puede ser consecuencia de la electronegatividad de los sustituyentes, que como se ha especulado, en caso de existir un equilibrio entre la hidrólisis y la formación del ligante, la nucleofilia del grupo imino debe disminuir como consecuencia del efecto inductivo de los sustituyentes halógeno, de esta manera se desfavorecería la formación del ligante.

Con respecto a los ligantes **2.7** y **2.8** con grupos donadores OH y OCH₃ respectivamente, mostraron solubilidades diferentes al igual que reactividad hacia las reacciones de paladación. En el caso del ligante **2.7**, presentó poca solubilidad en tolueno, y al igual que el ligante **2.6**, después de tiempos prolongados de reacción no se observó ningún progreso. Sin embargo, el ligante **2.8**, mostró una mejor incorporación al disolvente y tuvo una mejor reactividad después de 48 horas de reacción. El producto metalación fue aislado como un sólido amarillo, con punto de fusión de 226 °C con rendimiento del 52%. Los análisis espectroscópicos (anexos: 6.7-6.10), así como difracción de rayos-X, fueron congruentes para el paladacillo dimérico **3.6**, cuya estructura presenta similitud con los complejos **3.3**, **3.4** y **3.5**. A diferencia de todos los paladacillos antes descritos, el complejo dimérico **3.6** es no simétrico. Se observa que los dos ligante que coordinan a los átomos de paladio presentan ligeras diferencias en longitudes y ángulos de enlaces formados por la coordinación a los núcleos de paladio, así como en la misma estructura orgánica (Figura 3.31). El enlace Pd(1)-C(1) muestra una longitud de 1.996(9) Å, similar a su homólogo Pd(2)-C(16) que presenta una longitud de 2.001(9) Å. Mientras los enlaces Pd(1)-N(8) y Pd(2)-N(23) presentan longitudes de enlace de 2.019(7) Å y 2.061(7) Å, respectivamente. El ángulo que forma uno de los metalociclos C(1)-Pd(1)-N(8) exhibe un valor ligeramente más cerrado (80.2°) en relación al formado por C(16)-Pd(2)-N(23), con un valor de 81.8°. En la Figura 3.32, se resumen los ángulos y distancias de enlaces en torno a las esferas de coordinación de los núcleos de paladio.

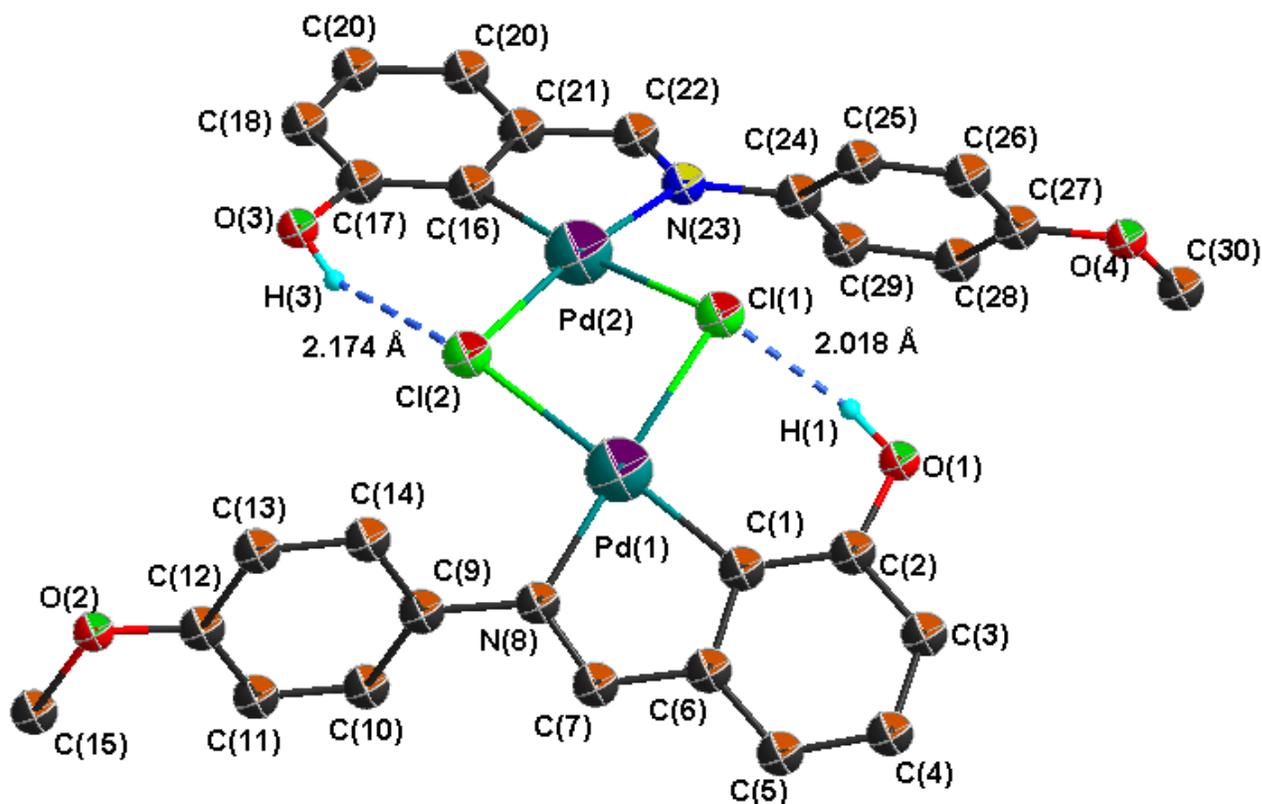


Figura 3.32. Estructura de difracción de rayos-X (Representación ORTEP al 50% de probabilidad) del paladaciclos **3.6**. La mayoría de los átomos de hidrógeno y una molécula de CHCl_3 , se han omitido para mejor apreciación. Longitudes (Å) y ángulos ($^\circ$) de enlaces seleccionados: Pd(1)–C(1) 1.996(9), Pd(2)–C(16) 2.001(9), Pd(1)–N(8) 2.019(7), Pd(2)–N(23) 2.061(7), Pd(1)–Cl(1) 2.38(3), Pd(2)–Cl(1) 2.43(3), Pd(1)–Cl(2) 2.44(4), Pd(2)–Cl(2) 2.42(3), Pd(1)–Cl(1)b 2.29(3), Pd(2)–Cl(1)b 2.52(3), Pd(1)–Cl(2)b 2.59(4), Pd(2)–Cl(2)b 2.30(3), N(8)–C(7) 1.277(13), N(23)–C(22) 1.275(11); C(1)–Pd(1)–N(8) 80.2(3), C(16)–Pd(1)–N(23) 81.8(3), N(8)–Pd(1)–Cl(2) 99.0(7), N(23)–Pd(2)–Cl(1) 93.8(7), C(1)–Pd(1)–Cl(2) 177.0(9), C(16)–Pd(2)–Cl(1) 174.1(9), N(8)–Pd(1)–Cl(1) 177.3(7), N(23)–Pd(2)–Cl(2) 172.6(11), C(1)–Pd(1)–Cl(1) 97.8(10), C(16)–Pd(2)–Cl(2) 102.5(8).

La estructura de difracción del complejo **3.6** muestra desorden en los puentes cloro del dímero y en uno de los hidrógenos fenólicos. Se observa también la clara tendencia a formar interacciones intramoleculares de tipo $\text{OH}\cdots\text{Cl}$, que por el grado de desorden que se muestra la interacción con más certidumbre se establece entre $\text{H}(3a)\cdots\text{Cl}(2b)$ (2.17 Å, 153°). El grado de desorden mencionado, principalmente en torno a uno de los hidrógenos fenólicos, muestra las dos posiciones más probables de localizar este núcleo: H(1a) y H(1b). Una de las dos posiciones (H1a) presenta una distancia y orientación para formar la interacción intramolecular

con uno de los puentes cloro (Cl1b), mientras la segunda (H1b), muestra la formación de un enlace de hidrógeno intermolecular (2.33 Å, 145.78°), con uno de los átomo de cloro del CHCl_3 . Este hecho muestra que los hidrógenos fenólicos de este complejo tienen el potencial para formar no únicamente las asociaciones intramoleculares

de enlace de hidrógeno, sino también de tipo intermoleculares, actuando como un posible sitio de reconocimiento molecular con cierto grado de hemilabilidad, así también puede apreciarse que el átomo de oxígeno del sustituyente metoxilo (O4) forma una interacción no clásica de enlace de hidrógeno de tipo O---H-C (2.41 Å, 142.61°) con hidrógeno (H31) del cloroformo (Figura 3.33).

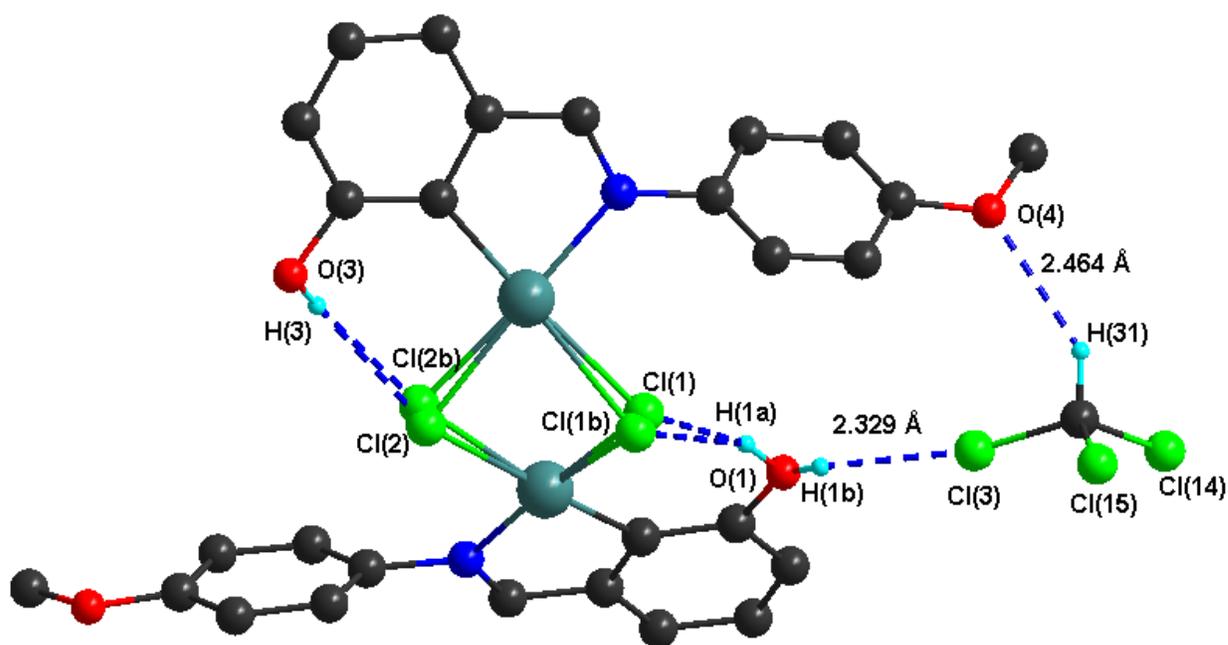
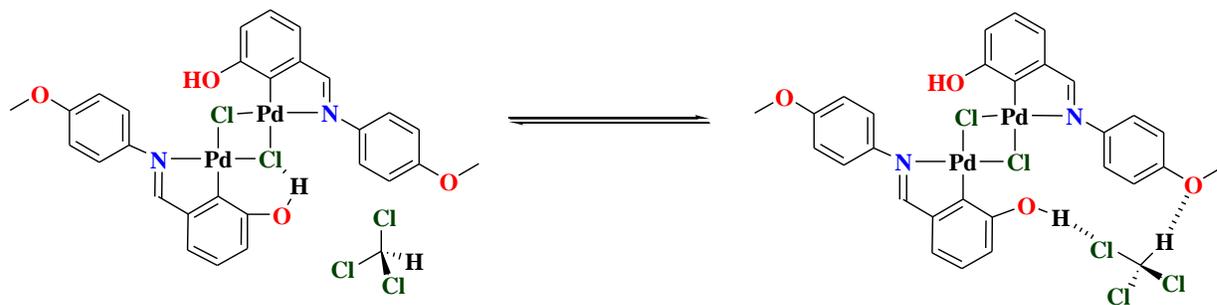


Figura 3.33. Representación (*DIAMOND*) del complejo de paladio **3.6** y sus interacciones de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares.



Esquema 3.3. Propuesta del potencial de los hidrógenos fenólicos para actuar como sitios de reconocimiento molecular hemilábiles.

En cuanto al arreglo supramolecular del complejo **3.6**, se pueden apreciar las interacciones antes comentadas, además de dos interacciones débiles de tipo C-H--- π , la cuales se establecen de manera complementaria entre los hidrógenos H(29) y H(14) del anillo bencénico *N*-arílico y el anillo bencénico *m*-hidroxisustituido (Figura 3.34). Dentro de la red cristalina estas interacciones de tipo C-H- π forman cadenas en zig-zag a lo largo del eje *a*, estas cadenas son conectadas entre sí por dos interacciones clásicas de enlace de hidrógeno OH---Cl, una de las cuales corresponde a la interacción previamente citada que ocurre entre el hidrógeno fenólico en desorden H(1b) y el átomos de cloro Cl(3) de la molécula de cloroformo. Otra interacción que estabiliza el arreglo cristalino en cadenas, corresponde a un enlace de tipo C-H---O, que como se puede observar se lleva a cabo entre el H(31) de la molécula de cristalización de cloroformo y el O(4) del grupo metoxilo, la distancia de esta interacción (2.46 Å) es muy similar a las dos interacciones clásicas de enlace de hidrógeno inicialmente mencionadas.

Si observamos los últimos cuatro paladaciclos diméricos con puentes cloro (**3.3**, **3.4**, **3.5** y **3.6**), podemos encontrar que los complejos **3.3** y **3.6**, con sustituyentes en la posiciones *para* de los anillos *N*-arílicos, en ambos casos donadores (*i*-Pr y OCH₃), son los únicos que establecen interacciones no covalentes involucrando electrones π de uno de los dos sistemas aromáticos. Es claro notar que estas interacciones pueden ser establecidas como consecuencia del perfil estérico relativamente bajo de los sustituyentes.

La orientación del grupo metoxilo se muestra prácticamente eclipsado al anillo bencénico al cual están unidos, mostrando ángulos de torsión C(30)-O(4)-C(27)-C(28) de 0.20° y C(15)-O(2)-C(12)-C(11) de 4.61°, lo cual podría ser indicio del efecto mesomérico donador. En cuanto a la coplanaridad de los núcleos de paladio y sus ambientes de coordinación se observa un ángulo α de aproximadamente 19.22°, ligeramente menor al complejo **3.3**, lo cual puede ser consecuencia, más que a los efectos estéricos, debido a las interacciones intermoleculares que se establecen en la red cristalina, las cuales parecen ser favorecidas con el plegamiento del dímero bipaladado, en torno a los puentes cloro.

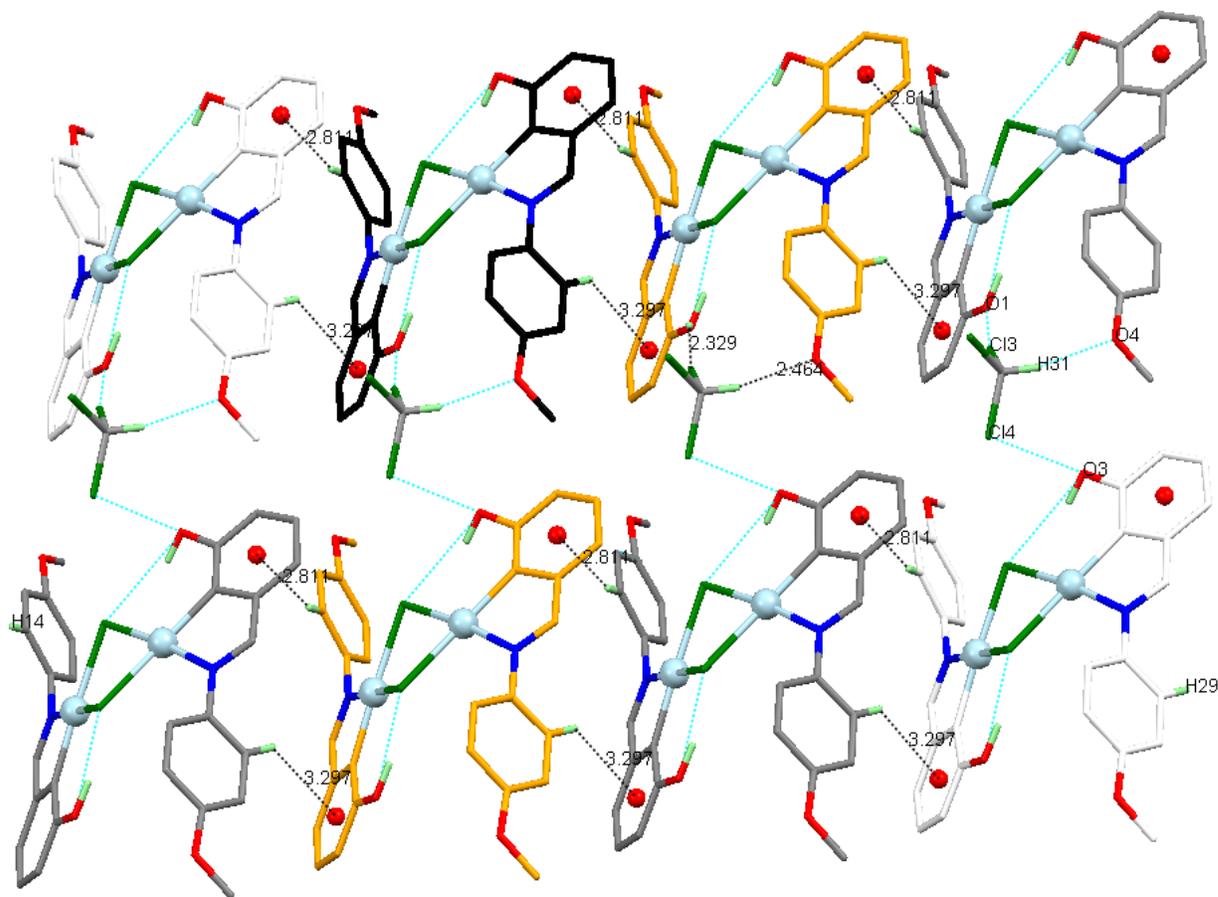


Figura 3.34. Fragmento del arreglo cristalino del complejo de paladio **3.6** (Representación MERCURY), mostrando interacciones de tipo C-H... π a lo largo del eje *a*, así como asociaciones de enlaces de hidrógeno (OH...Cl y C-H...O) con las moléculas de cloroformo. Para mayor claridad se ha omitido el desorden de los átomos de cloro. Únicamente se muestran los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones.

Lo anterior contrasta de manera evidente en los paladaciclos **3.4** y **3.5** que poseen grupos etilos e isopropilos en las posiciones *orto* de los anillos *N*-arílicos, en estos dos complejos los sustituyentes no presentan un acercamiento, ni la orientación efectiva para formar las interacciones mencionadas.

Por otro lado, y regresando al complejo **3.6**, puede apreciarse que la conformación que presenta la estructura de rayos-X, muestra a los dos anillos aromáticos mucho más perpendiculares en comparación a la estructuras cristalinas del complejo **3.3** con grupo espacial *Pbcn*, en este caso los ángulos de torsión entre los planos de los anillos aromáticos son de 61.93° y 55.95°. Estos valores también son mayores a los observados en el ligante libre, donde el ángulo de torsión entre anillos aromáticos es de 43.84°.

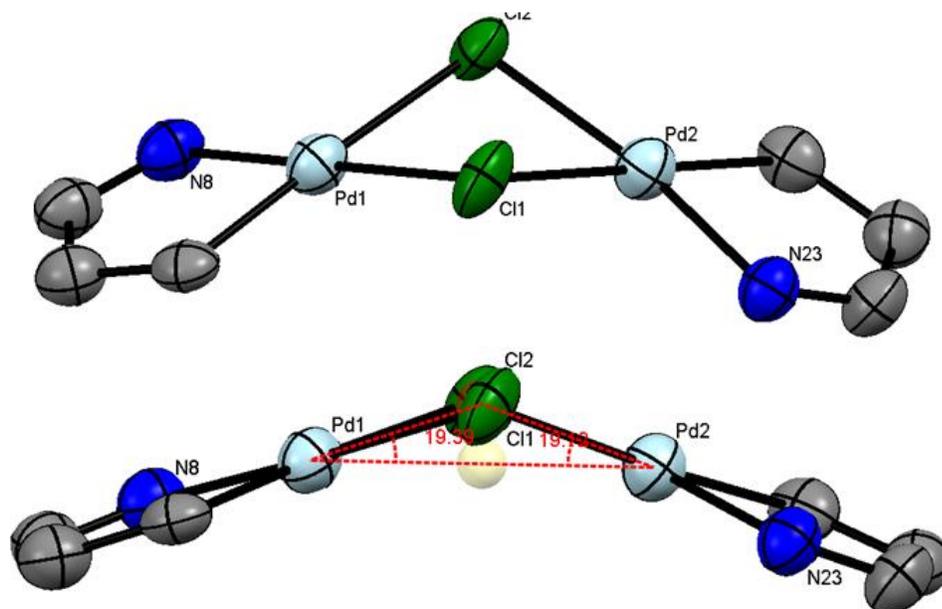


Figura 3.35. Representación (*MERCURY*) de la estructura parcial del complejo **3.6**, exhibiendo ausencia de coplanaridad entre los centros metálicos de paladio y sus ambientes de coordinación con ángulo desviación α de 19.12 y 19.39°.

Finalmente, los ligandos **2.12** y **2.13**, con grupos fuertemente electroattractores (COCH_3 y CN), como se esperaba, resultaron muy polares y por tanto poco solubles en tolueno e incluso a la temperatura de reflujo. Con lo anterior, se intentó metalar estos ligandos muy polares, además los halogenados; usando metanol como disolvente a diferentes temperaturas (desde ambiente hasta reflujo), y en diferentes tiempos de reacción. Los resultados en todos los casos no fueron favorables, se observó la formación de un espejo de negro de paladio y descomposición de los ligandos. Otras condiciones que se intentaron, fue el uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{AcOH}$, sin embargo estas condiciones resultaron no muy diferentes en cuanto a la obtención de los derivados organometálicos esperados, y de la misma forma que en las condiciones de reacción anteriores, se encontraron productos de hidrólisis de los ligandos.

3.2 Síntesis de paladacillos tipo pinza no simétricos

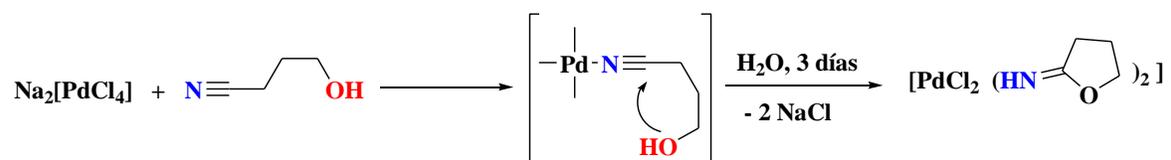
Como se ha comentado previamente, los paladacillos que poseen un ligante aniónico tridentado, han recibido especial atención no únicamente por su gran balance entre estabilidad y reactividad, sino también a la alta estabilidad que exhiben especies en procesos catalítica.

Los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos han mostrado una reactividad interesante hacia las reacciones de paladación por la activación directa del enlace C-H, logrando la obtención de paladacillos del tipo **CY**, con interacciones no covalentes del tipo enlace de hidrógeno, las cuales son debidas al grupo hidroxilo, que por supuesto también influye en los arreglos supramoleculares de estas especies organometálicas en el estado sólido.

Este grupo hidroxilo como se planteó en los objetivos, además de tener la capacidad de actuar como posible sitio de reconocimiento molecular, también puede ser funcionalizado para formar paladacillos tipo pinza no simétricos. Lo anterior puede lograrse al aprovechar el carácter nucleofílico de este grupo oxigenado frente a reactivos electrofílicos de fácil manejo, tales como los nitrilos.

3.2.1 Síntesis del complejo tipo pinza no simétrico NCN (3.7)

A pesar de que los nitrilos son electrófilos poco activados, está documentado que puede lograrse el aumento de la electrofilia con el uso de iones metálicos con diferentes estados de oxidación, incluso con aquellos que presentan estados de oxidación bajos.^[74] Un ejemplo que ilustra la activación electrofílica de un nitrilo empleando un metal de transición, es la adición nucleofílica de manera intramolecular del grupo hidroxilo al nitrilo, en el 4-hidroxibutanonitrilo.^[75]



Esquema 3.4. Adición nucleofílica del grupo hidroxilo al grupo nitrilo activado por la coordinación del núcleo metálico de Pd(II).

Como muestra el Esquema 3.4, el grupo hidroxilo se adiciona al carbono de grupo nitrilo, el cual aumenta su carácter electrofílico como consecuencia de la coordinación previa al nú-

[74] (a) Murahashi, S. -I.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 225. (b) Murahashi, S. -I.; Naota, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1805. (c) Murahashi, S. -I.; Naota, T. *Chemtracts-Org. Chem.* **1994**, *7*, 281.

[75] Bertani, R.; Gotti, M.; Michelin, R. A.; Mozzon, M.; Bandoli, G.; Angelici, R. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 1236.

cleo metálico de Pd(II), dando de manera espontánea la formación del complejo bis-2-iminotetrahidrofurano.

Basándonos en lo anterior, se planteó explorar la reactividad del ligante **2.1** frente al compuesto de paladio [Pd(NCPh)₂Cl₂]. La reacción se realizó empleando cantidades equimolares de ambos reactivos en tolueno a 60 °C, durante 18 horas. Cumplido este tiempo la mezcla de reacción se filtró realizando lavados con porciones de CH₂Cl₂. La disolución resultante se dejó evaporar lentamente a temperatura ambiente durante 3 días, dando un sólido cristalino de color amarillo (84%) con punto de fusión de 237 °C (descompone).

3.2.1.1 Caracterización espectroscópica

La espectroscopia vibracional de IR, muestra una banda bifurcada con valores de ν 3505 y 3428 cm⁻¹, los cuales están dentro del intervalo para la vibración del estiramiento de un enlace N-H. En la zona de carbonilos se observa una banda en 1626 cm⁻¹ desplazada a frecuencias más bajas en relación a la banda imínica del ligante (ν 1632 cm⁻¹) de estiramiento C=N. Estas dos bandas muestran un cambio en la estructura del ligante de partida y la coordinación del núcleo paladio al nitrógeno del ligante de partida. La espectrometría de masas por el método de FAB⁺, muestra un pico base de $m/z=447$, y una serie de fragmentos que corresponden al patrón de fragmentación ligante libre: 238 (20), 154 (65), 136 (75), 77 (50), 73 (45), 107 (35).

Para el caso de la RMN-¹H (Figura 3.36), se observa en el espectro una señal ancha muy desplazada a campo bajo (δ 8.79 ppm), que integra para 1H, la cual se corresponde con la banda N-H, observada en el espectro de IR. La señal de imínica muestra un desplazamiento químico de δ 8.02 ppm, que es muy similar al ligante (δ 8.08 ppm). Posteriormente se localiza una señal aromática múltiple en δ 7.99 ppm, que integra para 2H. Hacia campo más alto en δ 7.66 ppm un aparente triplete aparece ($J = 7.5$ Hz, 1H). Después de la señal antes mencionada en δ 7.55 ppm se localiza una señal aromática múltiple que integra para 2H. En seguida en δ 7.50 ppm, se observa claramente una señal con multiplicidad de doble de dobles ($J = 7.1, 1.2$ Hz). De igual forma podemos distinguir en el intervalo de δ 7.38-7.36 ppm un multiplete que integra para 2H. De todo el conjunto de señales aromáticas, encontramos la más desplazada a campo alto en δ 7.32 y 6.91 ppm con multiplicidades de doble de dobles y singulete que integran para 1H y 2H respectivamente. De estas dos señales la correspondiente al singulete, es muy característica para el par de hidrógenos del anillo aromático del mesitilo.

Finalmente, en δ 2.33 ppm y 2.29 se encuentran las señales para los hidrógenos de los sustituyentes metilos.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, se observa claramente muy desplazada hacia campo bajo (δ 175.98 ppm) (Figura 3.37), la señal correspondiente al carbono imínico, cuyo desplazamiento químico es muy similar al de los paladaciclos pseudopinzas previamente discutidos. El carbono cuaternario del iminoéster (18), aparece desplazado a campo más alto (δ 159.45 ppm) en relación a la señal antes mencionada. Es de notar, que a pesar de estar enlazado a dos núcleos muy electronegativos, dicha señal presenta un mayor blindaje electrónico en comparación con la señal del carbono imínico, lo cual puede deberse a efectos mesoméricos por parte del átomo de oxígeno, o a fenómenos anisotrópicos.

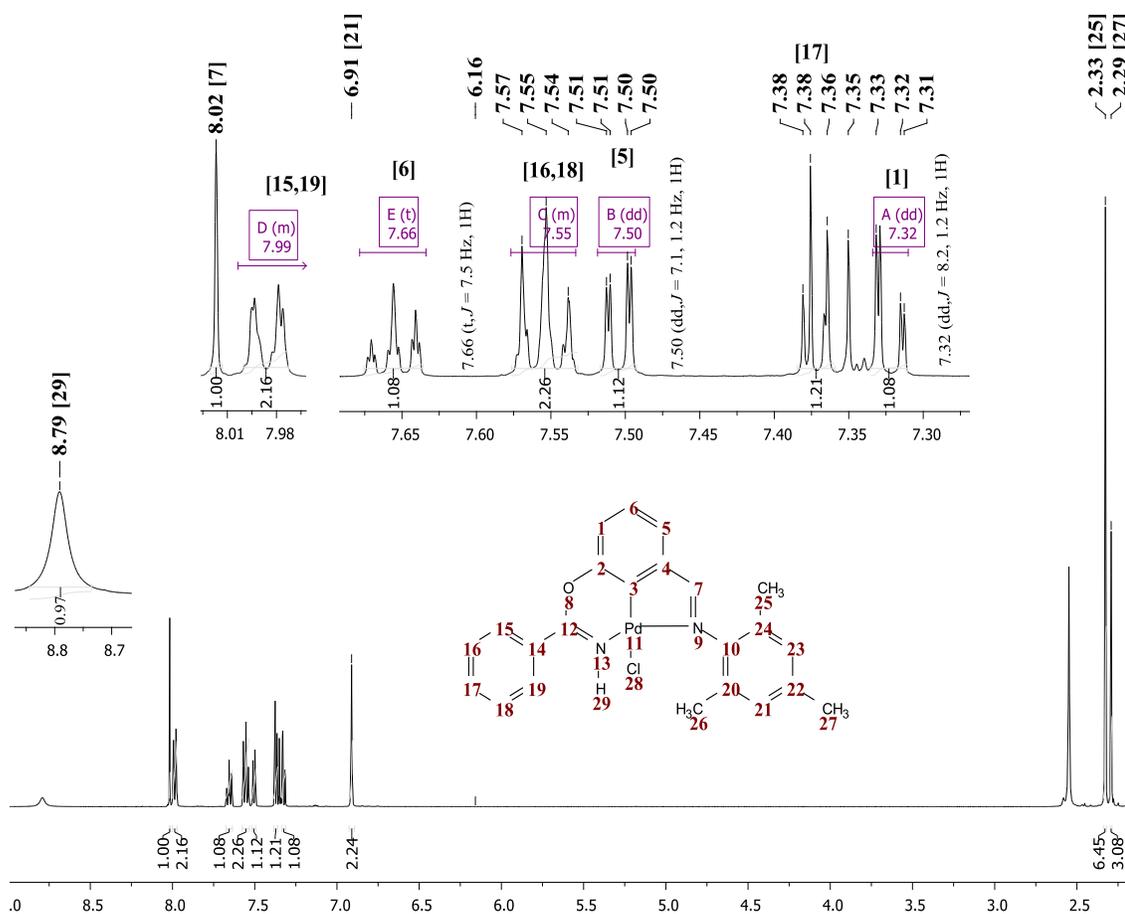


Figura 3.36. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) del paladaciclo 3.7.

Para el caso de los carbonos aromáticos, se observa que las señales desplazados a campo más bajo corresponden a los carbonos cuaternarios unidos a los núcleos más electronegativos atómicos como consecuencia de los efectos inductivos que deben provocar una desprotección

electrónica. Así, se observa que el carbono 3, unido al oxígeno del iminoéster, presenta un desplazamiento de δ 147.93 ppm, muy similar al carbonos 9 del anillo aromático *N*-arílico que presenta un desplazamiento químico de δ 147.12 ppm.

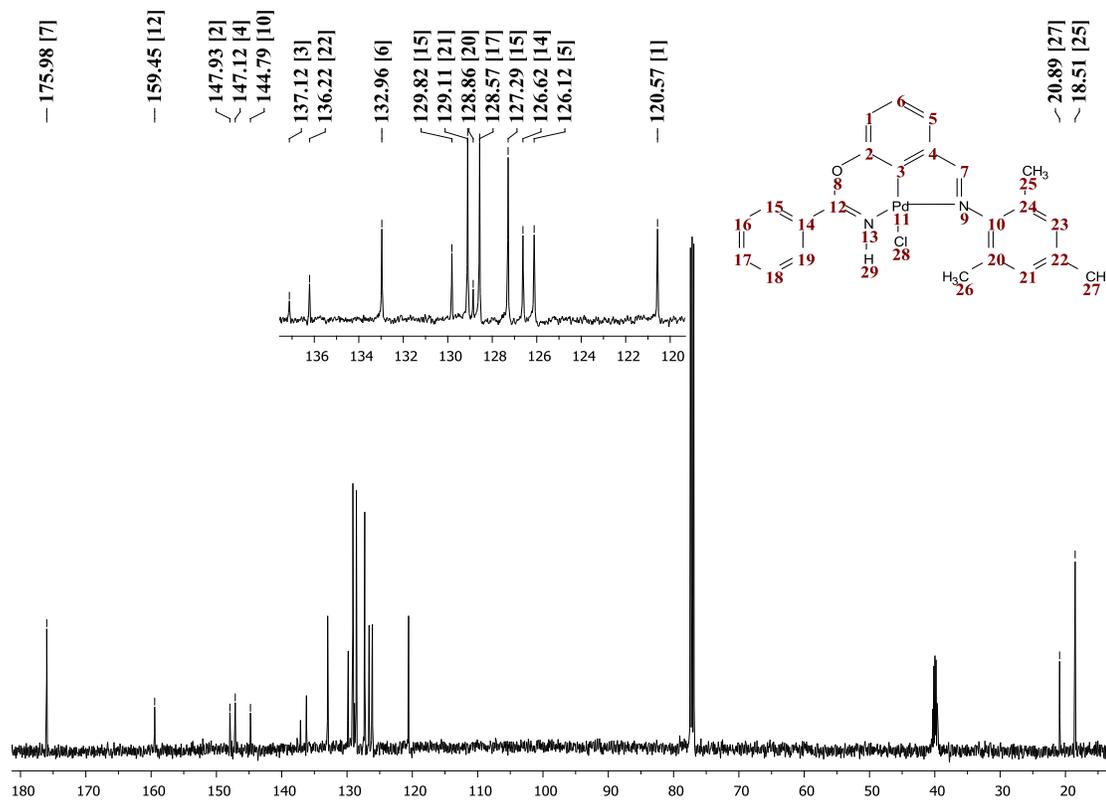


Figura 3.37. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, DMSO- d_6) del paladaciclo NCN (**3.7**).

El carbono cuaternario paladado (4) exhibe un desplazamiento de δ 137.12 ppm, no muy diferente comparado con los carbonos análogos de los complejos paladados diméricos. Otro de los carbonos aromáticos cuaternarios que se localizan a campo bajo, es el 4, presente en el anillo aromático paladado unido al carbono imínico, con un desplazamiento de δ 136.22 ppm. En la zona de carbonos alifáticos se distinguen dos señales que corresponden a los carbonos de los metilos del anillo aromático *N*-arílico: *para* (δ 20.89 ppm), y *orto* (δ 18.51 ppm).

La formación de cristales adecuados para análisis de difracción de rayos-X, se logró por la evaporación lenta de la mezcla de reacción como ya se ha comentado. El complejo paladado cristalizó en un sistema cristalino triclinico con el grupo espacial *P*-1, con dos moléculas diferentes dentro de la unidad asimétrica. Este análisis confirmó de manera inequívoca la formación del paladacilo tipo pinza no simétrico y proporcionó detalles sobre la arquitectura molecular de este nuevo complejo de paladio tipo pinza **3.7**.

En la siguiente Figura (3.38), se puede apreciar como el ligante coordina al centro metálico de manera meridional y tridentada, para dar la típica geometría de cuadrado plano con ligeras distorsiones en torno al ion paladio.

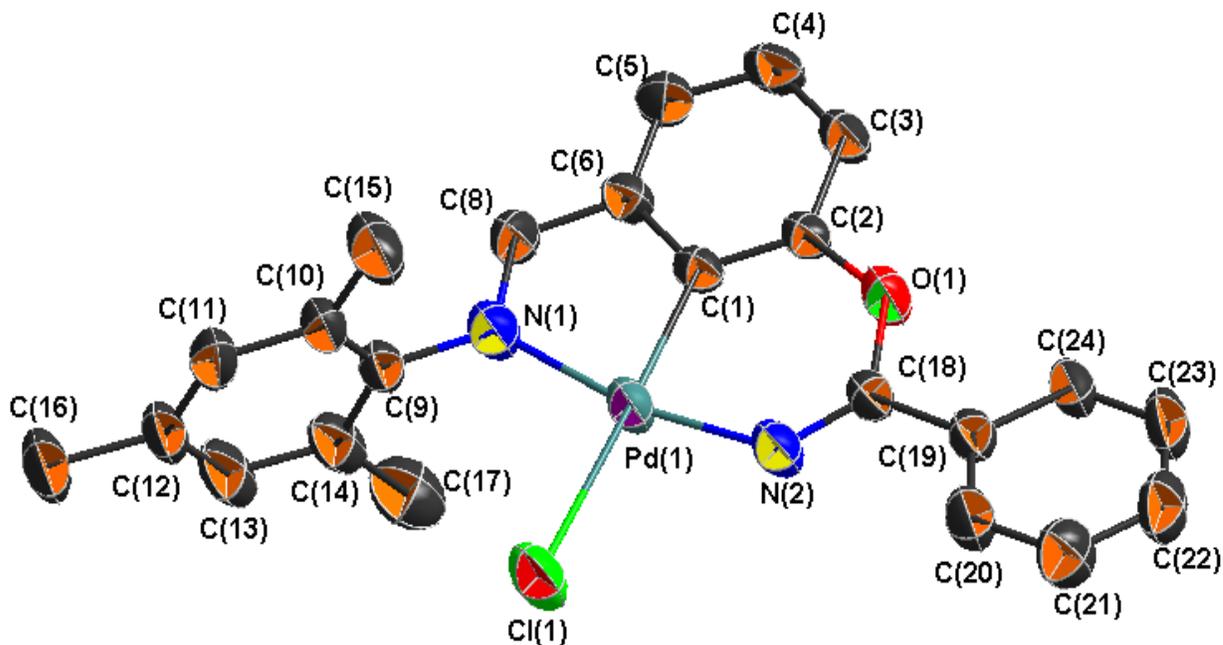


Figura 3.38. Estructura de difracción de rayos-X (Representación ORTEP al 40% de probabilidad) de una de las dos moléculas independientes del paladaciclos **3.7**. La mayoría de los átomos de hidrógenos y una molécula de cristalización (H_2O), se han omitidos para mayor claridad. Longitudes (Å) y ángulos ($^\circ$) de enlaces seleccionados: Pd(1)–C(1) 1.938(4), Pd(1)–N(1) 2.049(4), Pd(1)–N(2) 1.993(4), Pd(1)–Cl(1) 2.410(14), O(1)–C(2) 1.403(6), O(1)–C(18) 1.337(6), C(18)–N(2) 1.284(6), C(6)–C(8) 1.441(7), C(8)–N(1) 1.284(6); C(1)–Pd(1)–Cl(1) 175.34(15), C(1)–Pd(1)–N(1) 80.88(18), C(1)–Pd(1)–N(2) 88.08(18), N(1)–Pd(1)–N(2) 168.71(15), N(1)–Pd(1)–Cl(1) 95.78(11), N(2)–Pd(1)–Cl(1) 95.38(12).

En la estructura de difracción de rayos-X se pueden notar también dos metalociclos, uno de ellos de seis miembros, que se forma por la coordinación del C(1) y el N(2) del brazo de iminoéster, al Pd, mientras el otro de cinco miembros, se forma al enlazarse el C(1) y el N(1) del grupo imino. En las distancias de enlaces, se observa que el enlace Pd(1)–C(1), presenta una longitud de 1.938 Å, que comparada con la de los paladaciclos antes descritos (pseudopinzas), resulta ligeramente más corto, aunque dentro de los valores típicos de complejos tipo pinza relacionados.^[76] Los enlaces Pd–N, del grupo iminoéster y el grupo imino, muestran ligeras diferencia en distancias, siendo menor para el grupo iminoéster, lo cual puede ser debido a un mayor carácter σ donador hacia el paladio del nitrógeno del iminoéster, ejerciendo una mayor influencia *trans* sobre el nitrógeno del grupo imino.

[76] Inés, B.; R. SanMartin, Churruca, F.; Domínguez, E.; Urriaga, M.K.; Arriortua, M.I.; *Organometallics* **2008**, *27*, 2833.

En la Figura anterior, se incluyen algunas distancias y ángulos de enlaces seleccionados.

Por otro lado, se puede ver en la estructura del paladaciclo tipo pinza, al metalociclo de seis miembros que involucra a los núcleos Pd(1)-N(2)-C(18)-O(1)-C(2)-C(1) ligeramente desviado del plano del metalociclo de cinco miembros, existiendo un ángulo de torsión entre ellos de 3.46° (Figura 3.39). Lo anterior muestra que ambos metalociclos se encuentran casi coplanares con el anillo bencénico metalado. Así también, estos valores de ángulos de torsión evidencian que el metalociclo de seis miembros muestra un ligero plegamiento, reflejando una menor rigidez en comparación del metalociclo de cinco miembros.

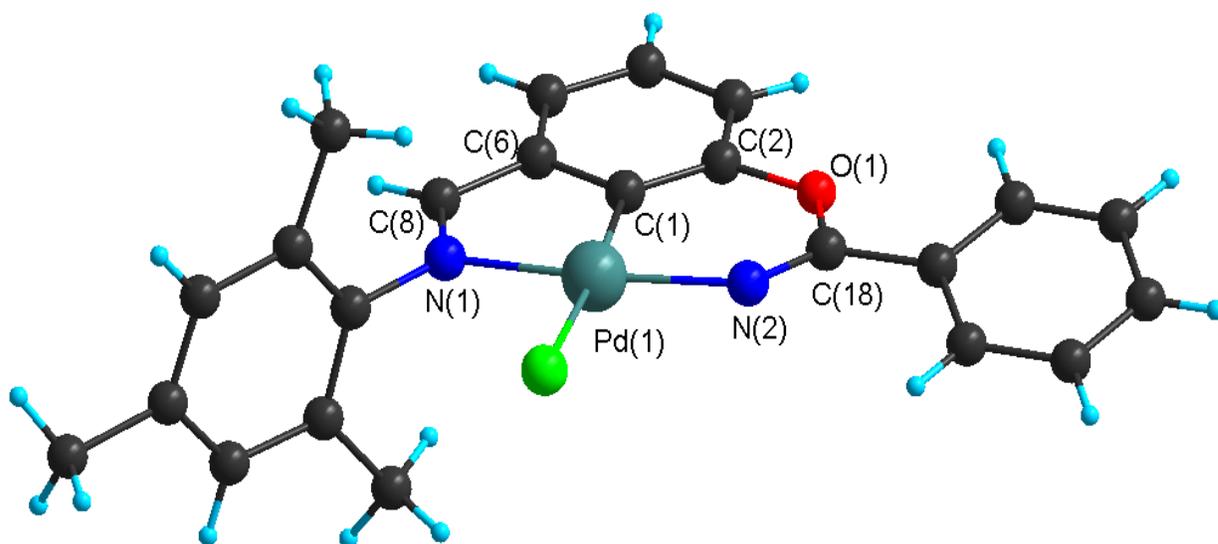


Figura 3.39. Representación (*DIAMOND*) del complejo **3.7** mostrando ángulos de torsión seleccionados y orientación conformacional de las unidades bencénicas.

En cuanto a la orientación conformacional de los anillos aromáticos, se puede apreciar que el sistema bencénico *N*-arílico se encuentra ortogonal respecto al grupo imino, y por tanto también al anillo aromático metalado y a ambos metalociclos, mostrando un ángulo de torsión de 88.26° , es de suponer que esta orientación debe ser favorecida por los efectos estéricos que ejercen los grupos metilos, principalmente los que se localizan en las posiciones *orto* de dicha unidad bencénica. En lo que respecta al fenilo unido al iminoéster, se observa ligeramente desviado del plano del metalociclo de seis miembros, con un ángulo de torsión de 13.43° . Esta orientación puede evidenciar un mayor grado de conjugación del iminoéster y también un menor perfil estérico de este anillo bencénico.

Las interacciones no covalentes más importantes que se observan en el estado sólido para el complejo tipo pinza NCN (**3.7**), son enlaces de hidrógeno O-H---Cl y N-H---O, que se establecen con una molécula de cristalización de agua. Dentro de las interacciones de tipo O-H---Cl, encontramos las que se establecen entre los núcleos O(2)-H(2a)---Cl(1) y O(2)-H(2b)---Cl(1) con distancias y ángulos de 2.335 Å (163.23°) y 2.444 Å (166.71°), respectivamente. Como puede observarse en la Figura 3.40, estas interacciones forman especies diméricas ciclos de 6 miembros, que son estabilizados por una tercera interacción N(2)-H(2)---O(2) con distancia de 2.428 Å (158.37°), dichas interacción junto con una de las dos interacciones de enlace de hidrogeno ya mencionadas forma también un ciclo de 6 miembros, implicando a los núcleos O(2)-H(2a)---Cl(1)-Pd-N(2)-H(2)---O(2).

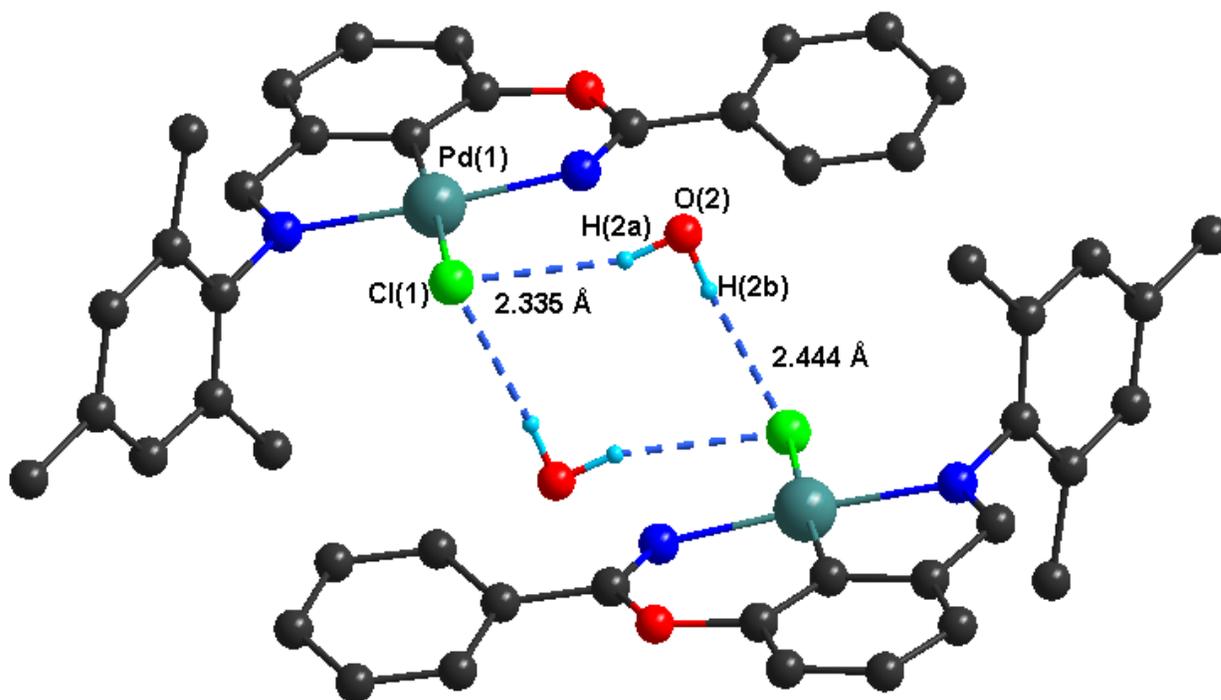


Figura 3.40. Representación (*DIAMOND*) del complejo **3.7** mostrando tres principales interacciones por enlace de hidrógeno y la formación de dímeros de 6 miembros.

La obtención del complejo de paladio tipo pinza **3.7**, muestra la versatilidad y el potencial de los ligandos imínicos *m*-hidroxisustituídos para la obtención de paladacillos tanto de tipo **CY**, como **YCY**. Así también la capacidad de formar interacciones no covalentes por enlaces de hidrógeno que en un momento dado podrían actuar como sitios de reconocimiento molecular.

3.2.2. Síntesis del complejo tipo pinza no simétrico PCN (3.8)

Durante las últimas décadas, los ligantes a base de fosfinas y compuestos relacionados de fósforo, han sido los más versátiles y comúnmente empleados en la síntesis de un gran número y variedad de paladacillos. Dentro de los paladacillos tipo pinza a base de ligantes fosfina encontramos a los simétricos con dos grupos donadores idénticos de tipo **PCP**, donde como hemos visto con anterioridad, los tres átomos abreviado se encuentran unidos al centro metálico de paladio. Esta modalidad de coordinación por parte del ligante ha permitido la obtención de una amplia gama de paladacillos simétricos de tipo **CYC**, entre ellos también encontramos los de tipo **NCN**, que junto con los de tipo **PCP**, han mostrado gran eficiencia en la construcción de enlaces C-C, en protocolos de síntesis como la reacción de Heck,^[77] acoplamiento Suzuki,^[78] acoplamiento Sonogashira,^[79] etc. No obstante, los ligantes híbridos, han mostrado conferir nuevas propiedades y diferentes patrones de reactividad a un centro metálico, lo cual se ha reflejado en transformaciones orgánicas más eficientes.

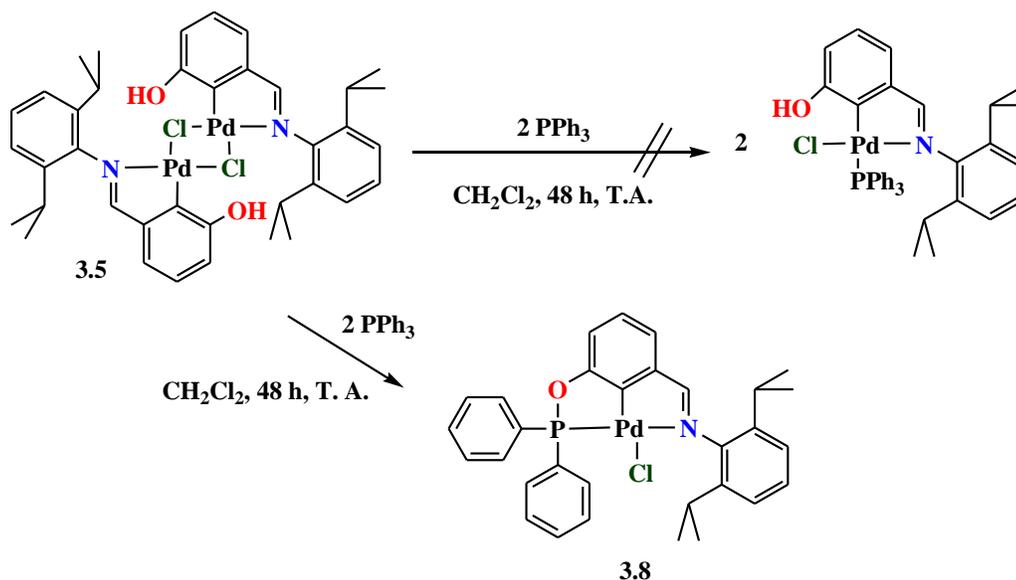
Como es sabido, los paladacillos diméricos de tipo **CY** con puentes de halógenos, pueden tratarse con trifenilfosfina y dar lugar fácilmente a los monómeros correspondientes por la ruptura de los puentes de halógenos. Por lo anterior, se llevó a cabo la reacción del paladacillo dimérico pseudopinza **3.5** con trifenilfosfina, con el fin de obtener los derivados monoméricos de paladio, para ello se disolvió un equivalente del complejo de paladio **3.5** en CH₂Cl₂, y se agitó hasta disolver completamente, posteriormente se adicionaron directamente dos equivalentes y un ligero exceso de trifenilfosfina. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Terminado este tiempo la mezcla de reacción se filtró, realizando un lavado con una porción de isopropanol. Posteriormente se dejó evaporar el disolvente a temperatura ambiente, logrando obtener cristales amarillos (84%) con punto de fusión de 265 °C (descompone).

Sin embargo, el compuesto obtenido no fue el derivado monomérico de fosfina, sino un compuesto tipo pinza **PCN** (Esquema 3.5), el cual se caracterizó totalmente con las diferentes espectroscopias incluyendo difracción de rayo-X.

[77] (a) Morales-Morales, D.; Grause, C.; Kasaoka, K.; Redón, R.; Cramer, R. E.; Jensen, C. M. *Inorg. Chim. Acta.* **2000**, 958, 300. (b) TJung, I. G.; Son, S. U.; Park, K. H.; Chung, K.; Lee, J. W.; Chung, Y. K. *Organometallics* **2003**, 22, 4715. (c) Takenaka, K.; Minakawa, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12273.

[78] (a) Benito-Garagorri, D.; Bocokic, V.; Mereiter, K.; Kirchner, K. *Organometallics* **2006**, 25, 3817. (b) Kimura, T.; Uozumi, Y. *Organometallics* **2006**, 25, 4883.

[79] Eberhard, M. R.; Wang, Z. H.; Jensen, C. M. *Chem. Commun.* **2002**, 818.



Esquema 3.5. Reacción del complejo dimérico de Pd(II) **3.5** con trifenilfosfina.

3.2.2.1 Caracterización espectroscópica

Del análisis de IR del complejo **3.8**, se destaca la desaparición de la banda del grupo hidroxilo, así como la presencia de una banda en ν 1586 cm^{-1} , que se atribuye al enlace imínico. En el análisis de masas por la técnica de FAB^+ , no se observa el ion molecular, sin embargo se observa un fragmento de $m/z = 570$ con abundancia relativa de 35%, el cual corresponde a la pérdida del átomo de cloro. El fragmento correspondiente al ligante libre $m/z = 238$, muestra una abundancia relativa de 15%. El pico base corresponde a un fragmento derivado del ligante ($m/z = 136$).

El espectro de RMN^{-1}H del complejo paladado obtenido (Figura 3.42), exhibe una señal doble en δ 8.24 ppm ($J = 5.48$, 1H), la cual se asigna al hidrógeno imínico, cuya multiplicidad puede ser atribuida al acoplamiento a cuatro enlaces con el núcleo de fósforo. En δ 7.94 y 7.47 ppm, aparecen dos conjuntos de señales múltiples que corresponden a los grupos fenilos del fosfinito. Los hidrógenos aromáticos que se localizan a campo más alto corresponden a los del anillo bencénico metalado y al sistema aromático *N*-arílico. En la zona de hidrógenos alifáticos se observan las señales de los isopropilos, así en δ 3.19 ppm se encuentra una señal con multiplicidad de séptuple aparente que integra para 2H y es asignada a los hidrógenos de los metinos.

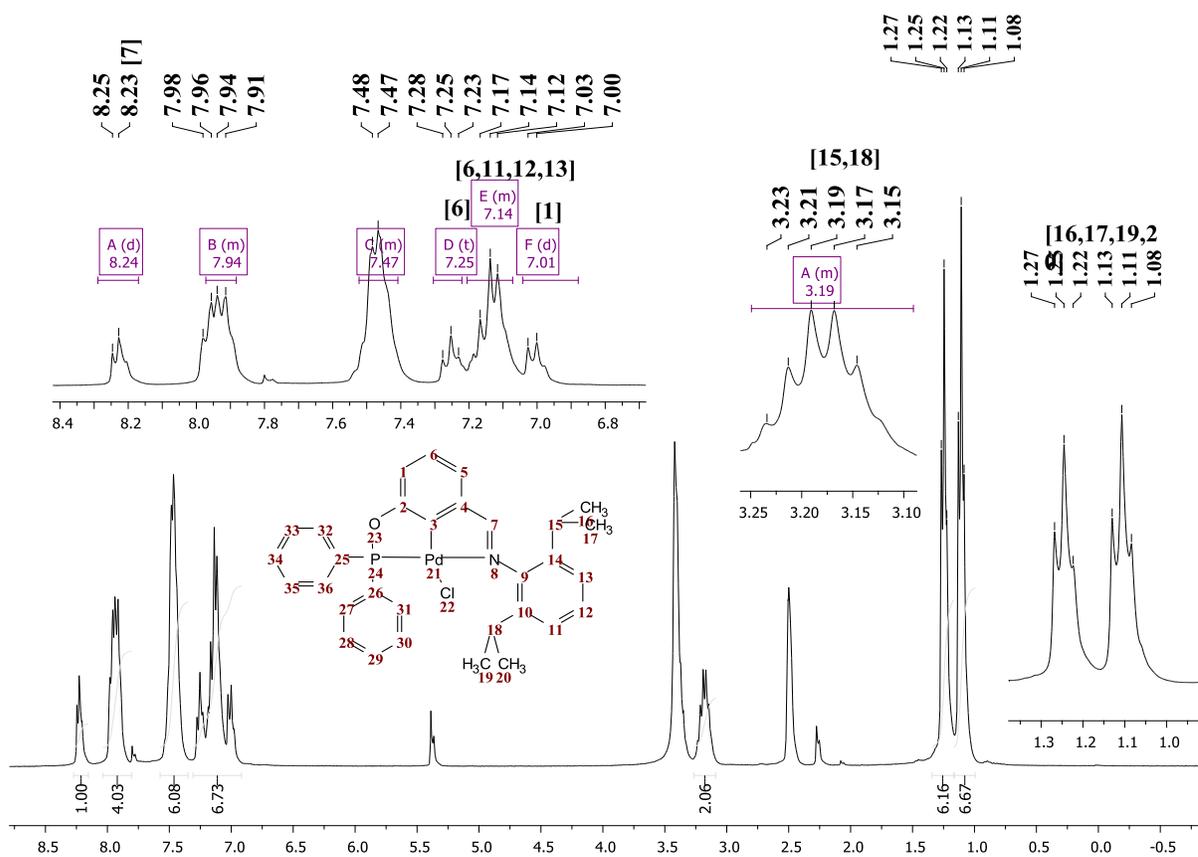


Figura 3.42. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃/DMSO-*d*₆) del paladacilo **3.8**.

El espectro de RMN-¹³C{¹H} (Figura 3.43), muestra los carbonos aromáticos y alifáticos esperados para el complejo paladado **3.8**. Como en todos los complejos antes descritos, la señal desplazada a campo más bajo corresponde al carbono del grupo imino, la cual presenta una multiplicidad de doble y un desplazamiento químico de δ 176.27 ppm ($J = 4.4$ Hz), que no es muy diferente a los observados en los demás complejos de paladio, esta señal al igual que en el caso del espectro de RMN-¹H, muestra un acoplamiento con el átomo de fósforo. De manera similar, como en el caso de los ligantes y los derivados de paladio, los carbonos más desplazados a campo bajo son aquellos unidos a los átomos más electronegativos, así el carbono arílico 2 es el más desprotegido electrónicamente de todo el conjunto de señales aromáticas, con un desplazamiento de δ 160.5087 ppm. Enseguida en δ 153.87 ppm, se encuentra el carbono cuaternario 9, unido al nitrógeno imínico.

En el intervalo de δ 130.44-125.88 ppm, se observa un conjunto de señales dobles correspondientes a los grupos fenilos. En este mismo intervalo aparece una señal en δ 124.08 ppm que se asigna al carbono paladado 3.

En δ 114 ppm se logra distinguir una señal doble ($J = 16.4$ Hz), la cual corresponde al carbono 1 del anillo aromático central del complejo. Por último en la zona alifática se observan las tres señales esperadas para los sustituyentes isopropílicos (δ 27.08, 22.80 y 21.82).

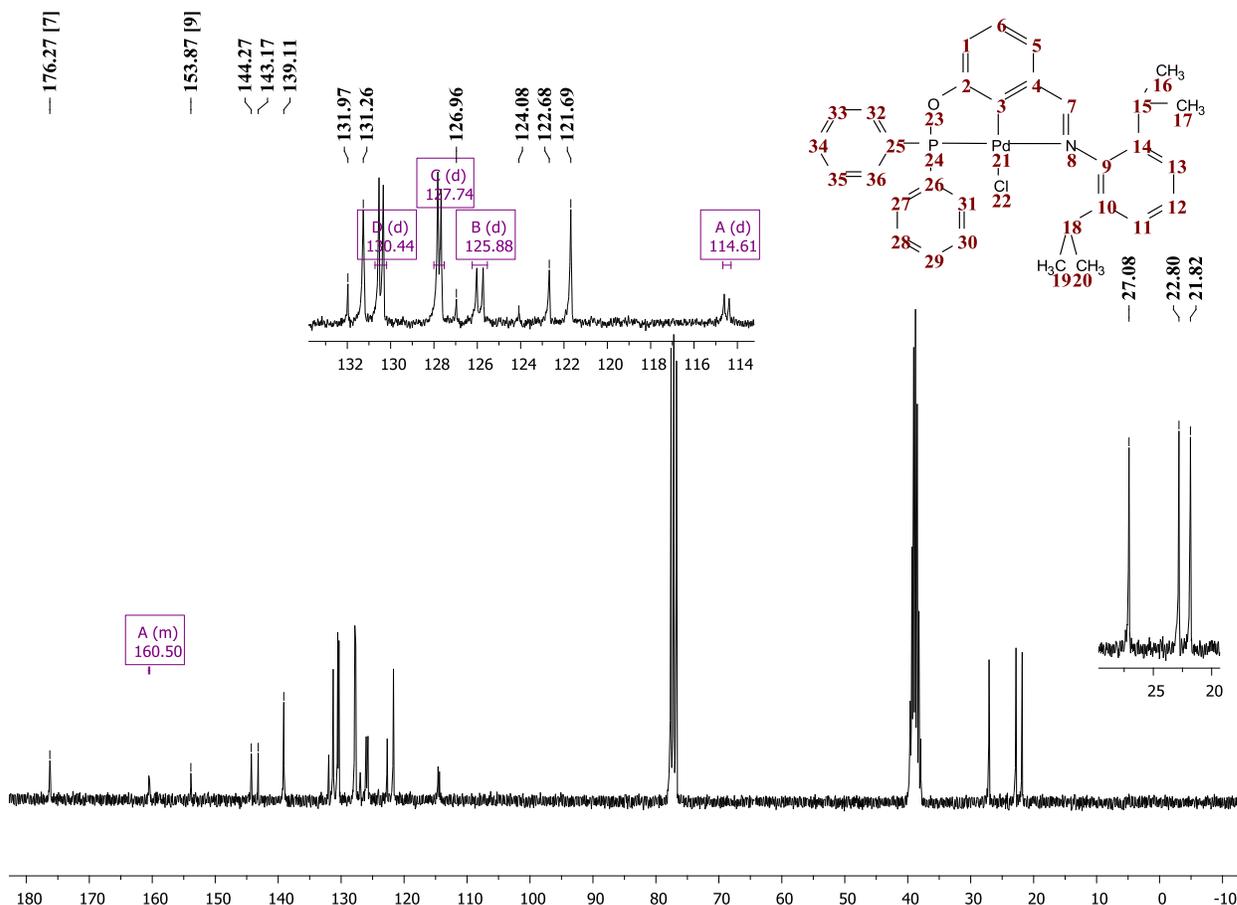


Figura 3.43. Espectro de RMN- ^{13}C (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$) del complejo **3.8**.

El espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{1\text{H}\}$, es diagnóstico para compuestos que poseen átomos de fósforo en su estructura. Para el complejo **3.8**, se observa sólo una señal simple en δ 158.92 ppm (Figura 3.44), este desplazamiento químico es muy similar a compuestos tipo pinza PCN con ligantes fosfinitos de estructuras semejantes a nuestro complejo de paladio.^[80] El análisis elemental también es consistente para la estructura propuesta, así los valores calculado para el complejo **3.8** ($\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClNOPPd}$; P.M.: 606.43), son: C, 61.40; H, 5.25, mientras los encontrados son: C, 61.56; H, 5.21%.

[80] Zhang, B. -S.; Wang, C.; Gong, J. -F.; Song, M.-P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 2555.

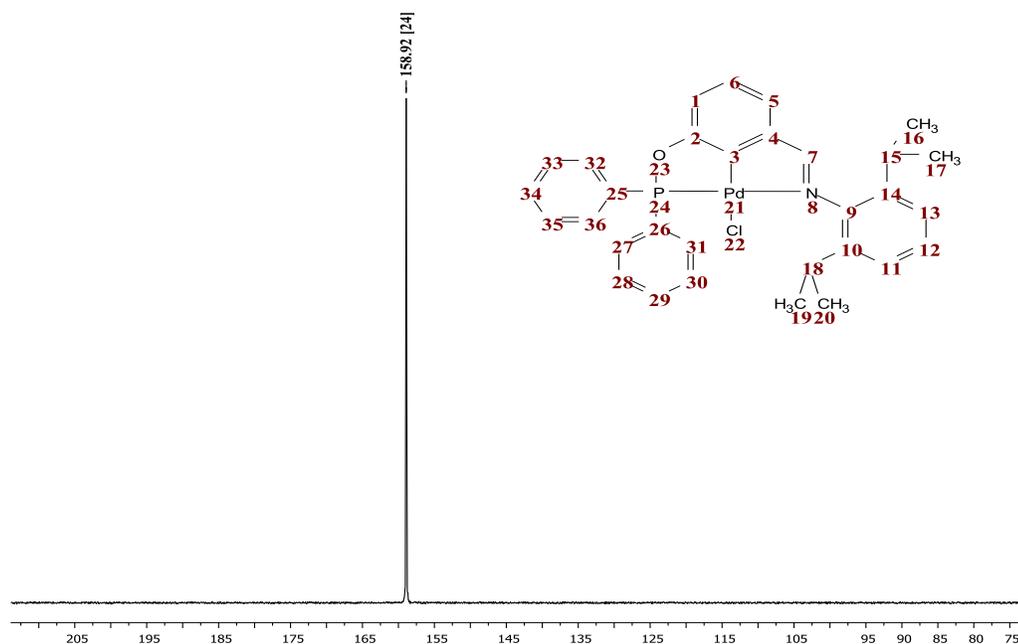


Figura 3.44. Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{1\text{H}\}$ (122 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) del complejo **3.8**.

Los cristales del complejo **3.8** presentaron características adecuadas para su análisis por difracción de rayos-X de monocristal. El complejo paladado **3.8** cristalizó en un sistema monoclinico con el grupo espacial $P21/n$ con dos moléculas cristalográficamente diferentes con longitudes y ángulos de enlaces muy similares. La estructura exhibe una arquitectura molecular típica de los paladaciclos tipo pinza, que al igual que en el complejo **3.7**, el ligante coordina al centro metálico de Pd(II) en una modalidad tridentada que involucra el enlazamiento del nitrógeno imínico, el carbono del anillo aromático central que contiene a los grupos fosfinito e imino, y el átomo de fósforo del fosfinito. La geometría que adopta el ion paladio en torno a su ambiente de coordinación, es la esperada plana cuadrada con ligeras distorsiones. En este complejo, se forman dos metalociclos de cinco miembros, uno de ellos involucra al brazo del grupo fosfinito, mientras el segundo al imino. La distancia del enlace Pd(1)-C(1) es de 1.960 Å, siendo más larga en comparación con el complejo pinza **3.7** (1.938 Å). El enlace Pd(1)-N(1) (2.145 Å), resulta más elongado por 0.1 Å, en comparación del complejo tipo pinza NCN **3.7** (2.049 Å), y también en complejos relacionados de aldiminas, donde las longitudes van de 2.054 a 2.126 Å,^[81] esta diferencia puede ser atribuida al efecto *trans* de la fosfina sobre el nitrógeno del grupo imino.

[81] Fossey, J.S.; Russell, M. L. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4843.

El enlace Pd(1)–P(1), presenta una distancia de 2.218 Å, la cual se advierte ligeramente más corta en comparación de los complejos pinza simétricos de tipo **PCP** que presentan longitudes alrededor de 2.28 Å.^[76,77] Los ángulos de enlace en torno al ion paladio se puede notar que para el caso de los enlaces C(13)–Pd(1)–Cl(1) y P(1)–Pd(1)–N(1), muestran ángulos menores a 180°, siendo estos de 176.6° y 158.63°, respectivamente. Mientras que los ángulos de C(13)–Pd(1)–N(1) y P(1)–Pd(1)–C(13) (79.41 y 79.28, respectivamente), son más cerrados en comparación del complejo **3.7**, lo cual refleja una mayor tensión de los paladacillos de cinco miembros, sin embargo estos valores están dentro de los observados en paladacillos tipo pinza con metalociclos de cinco miembros.^[75,76a,c] En la Figura 3.45 se encuentran las longitudes y ángulos de enlaces seleccionados en torno a la esfera de coordinación del ion paladio.

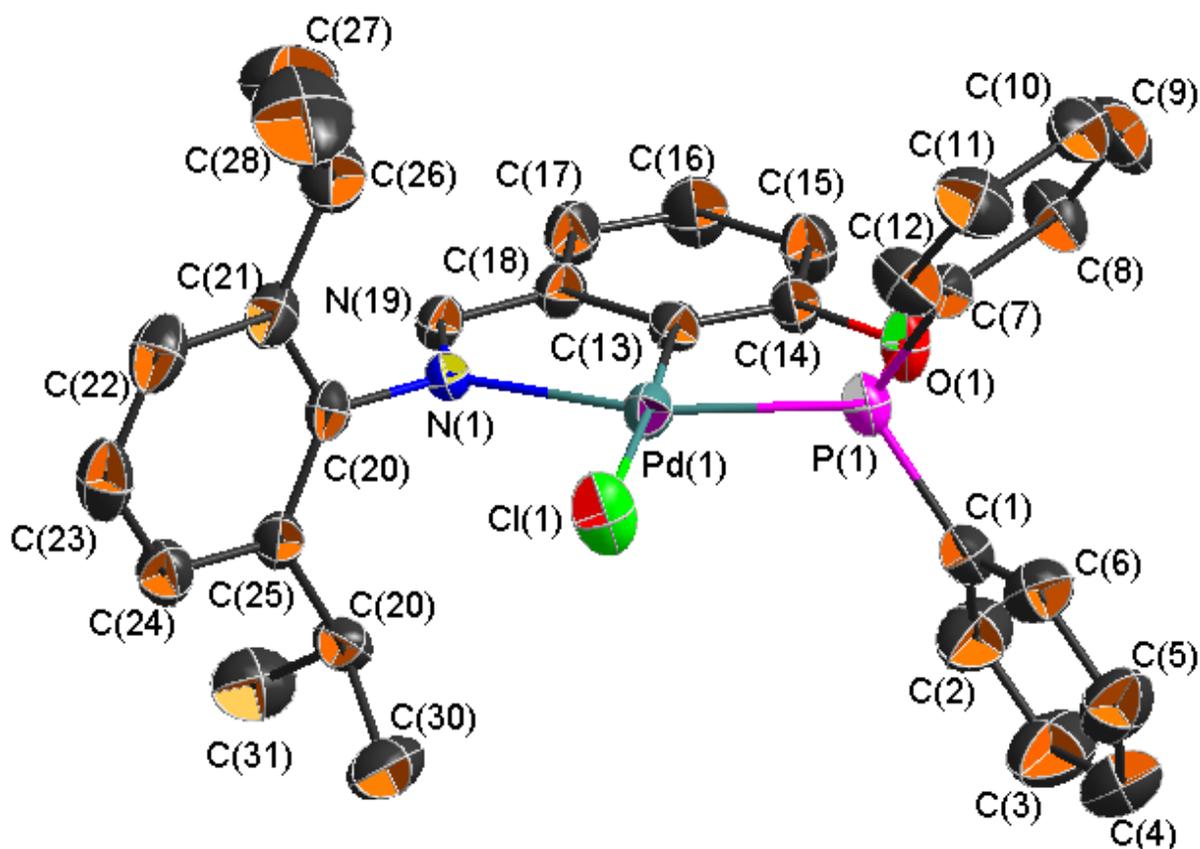


Figura 3.45. Estructura de difracción de rayos-X (Representación ORTEP al 40% de probabilidad) de una de las dos moléculas independientes del paladacillo **3.9**. Para mayor claridad se han omitido los átomos de hidrógeno. Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlaces seleccionados: Pd(1)–C(13) 1.960(4), Pd(1)–N(1) 2.145(3), Pd(1)–P(1) 2.218(13), Pd(1)–Cl(1) 2.352(13), O(1)–C(14) 1.400(5), P(1)–O(1) 1.651(3), N(1)–C(19) 1.288(5), C(18)–C(19) 1.448(6), N(1)–C(20) 1.448(5); C(13)–Pd(1)–Cl(1) 176.65(12), C(13)–Pd(1)–N(1) 79.41(15), P(1)–Pd(1)–C(13) 79.28(12), P(1)–Pd(1)–N(1) 158.63(10), Cl(1)–Pd(1)–N(1) 97.34(10), N(2)–Pd(1)–Cl(1) 103.99(5).

En la Figura 3.46 se puede observar, las ligeras distorsiones de la geometría plana cuadrada del centro metálico de paladio y su esfera de coordinación, así puede apreciarse como el metalociclo del brazo que contiene al imino, es casi coplanar con el metalociclo que contiene el grupo fosfinito habiendo entre ambos planos un ángulo 1.47° . Este valor es menor en comparación del observado en el complejo pinza **3.7**, donde el ángulo de torsión entre ambos metalociclos es de 3.46° . Esto refleja una mayor tensión de los metalociclos del complejo **3.8**, y un mayor perfil estérico de los sustituyentes fenilos del fosfinito. A este respecto, como ya se ha visto en los complejos anteriores, el perfil estérico de los sustituyentes influye de manera importante en la orientación de los anillos aromáticos, nuevamente podemos advertir que el sistema bencénico *N*-arílico está totalmente perpendicular al anillo arénico metalado, con ángulo de torsión entra ambos sistemas aromáticos de 80.44° . En esta conformación se deben disminuir las interacciones estéricas de los isopropilos con los grupos que le rodean, principalmente con el núcleo de cloro. Los fenilos del grupo fosfinito se orientan de manera axial al plano del anillo aromático metalado, presentando un ángulo de enlace C(1)-P(1)-C(7) de 104.13° . En general, la estructura del complejo **3.8**, muestra una mayor rigidez y menor grado de libertad conformacional de los anillos aromáticos, lo cual puede explicar también los fenómenos anisotrópicos observados en la RMN.

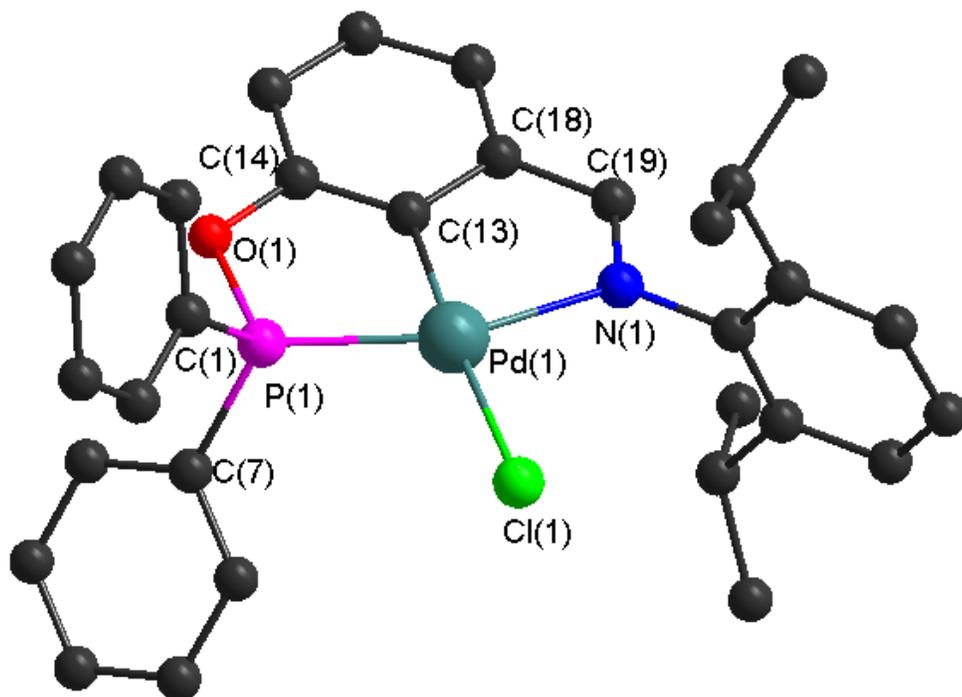


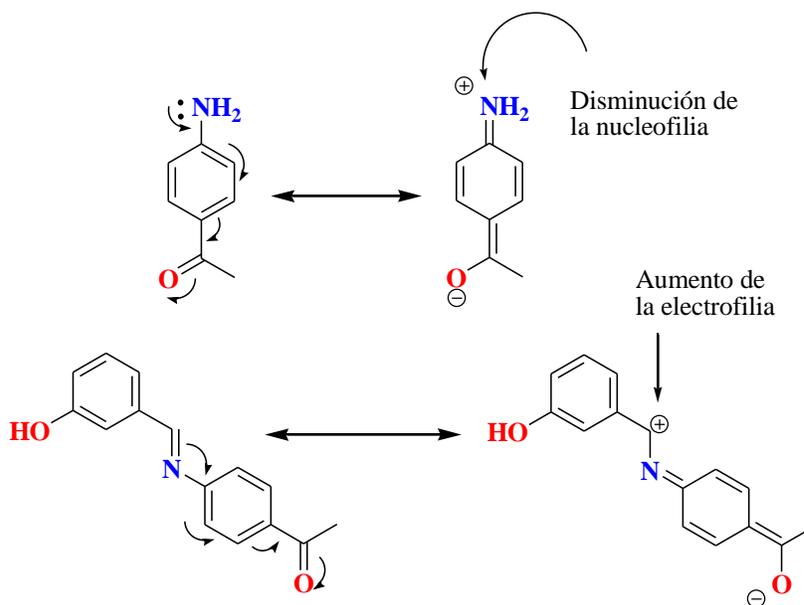
Figura 3.46. Representación (*DIAMOND*) del complejo **3.7** mostrando orientación espacial de los anillos aromáticos y sustituyentes.

3.3 Factores potenciales que influyen en la paladación de los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos

3.3.1. Efectos electrónicos de los sustituyentes del anillo *N*-arílico (R^1 , R^2 y R^3)

Haciendo un breve recuento sobre los ligantes metalados y las condiciones en que se llevaron a cabo, podemos ver que los ligantes que se *orto*-paladaron con facilidad a través del método de activación directa C_{sp^2} -H, en las condiciones previamente citadas (Esquema 3.1), fueron aquellos sustituidos con grupos alquílicos en posiciones *orto* y *para* del anillo *N*-arílico, mientras que de los ligantes **2.7** y **2.8**, con sustituyentes donadores en la posición *para* de la misma unidad aromática, únicamente el ligante **2.8** con mayor solubilidad en el disolvente de reacción (tolueno), se logró metalar. Por tanto, se podría pensar que la baja solubilidad podría desfavorecer la formación de los correspondientes derivados, lo cual no se descarta. Sin embargo, si la incorporación de los ligantes a la fase del disolvente fuera un factor de primordial relevancia, también hubiese sido posible obtener la paladación de los ligantes **2.6** y de los halogenados.

En cuanto a los ligantes halogenados, es posible pensar que no se metalan como consecuencia de la disminución de la densidad electrónica sobre los anillo bencénicos y los heteroátomos por factores electrónicos inductivos (*-I*), cuya magnitud de estos efectos deben estar en función de la electronegatividad de estos núcleos. De manera similar, los ligantes con grupos fuertemente electroattractores (**2.12** y **2.13**), deben retirar densidad electrónica a través de efectos mesoméricos (*-M*). El Esquema 3.43, muestra las formas mesoméricas del ligante **2.12** y la anilina precursora, sustituidos con el grupo electrotractor acilo. Estas formas canónicas pueden darnos una idea de los posibles efectos de los grupos electroattractores sobre la nucleofilia de los nitrógenos de las anilinas, así como de la electrofilia en los carbonos imínicos. Como puede notarse en dichas estructuras, el grupo acilo retira densidad electrónica de los anillos aromáticos y los átomos de nitrógeno, tanto en la anilina como en el ligante imínico, lo cual debe conllevar a la disminución de la nucleofilia en el caso de la anilina, mientras que en el carbono imínico debe aumentar la electrofilia.

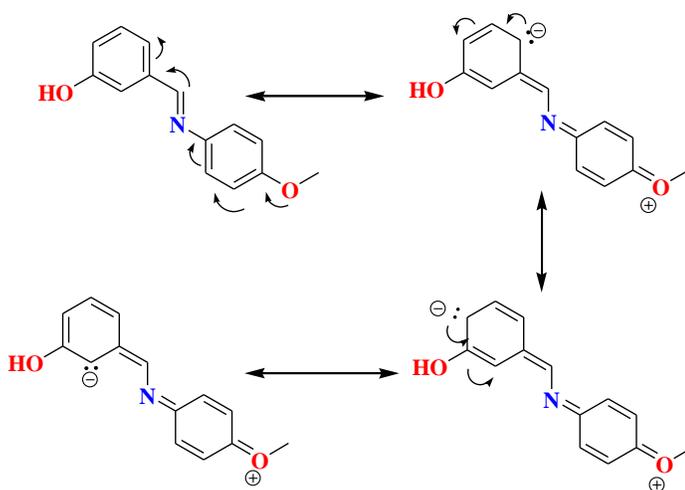


Esquema 3.6. Estructuras mesoméricas propuesta para el ligante con grupo fuertemente electroattractor 2.12.

Lo anterior podría tener dos posibles repercusiones; la primera, si suponemos que las condiciones de reacción no son totalmente anhidras, y que durante la reacción de paladación de los ligantes hay hidrólisis de estos, generando los correspondientes aldehídos y anilinas, que a su vez podrían nuevamente condensarse *in situ* y establecer un equilibrio entre la formación y la hidrólisis de los ligantes.

Si lo anterior fuera cierto, se podría pensar, que la disminución de la nucleofilia sobre el nitrógeno de las anilinas reduciría la reactividad hacia las reacciones de condensación con los aldehídos, favoreciendo dicho equilibrio hacia los productos de hidrólisis. Por otro lado, si pensamos que los grupos electroattractores aumentan la electrofilia del carbono imínico, es de suponer una mayor propensión de los ligantes hacia la hidrólisis. Además de estos efectos electrónicos tanto inductivos como mesoméricos, también en un momento dado podría disminuir la basicidad del nitrógeno imínico y desfavorecer la coordinación hacia el núcleo de paladio. Con los argumentos anteriores se podría justificar hasta cierto punto la hidrólisis y baja reactividad hacia la reacción de *orto*-paladación de los ligantes halogenados, así como de aquellos con grupos fuertemente electroattractores.

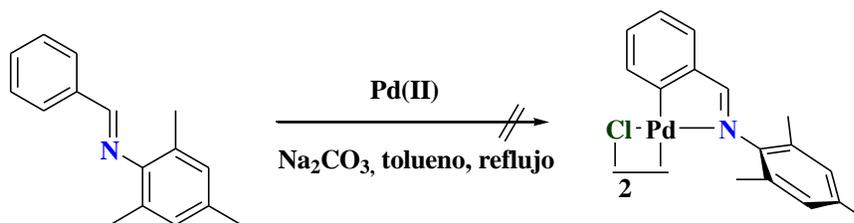
Si mantenemos las mismas ideas, también se podría explicar la metalación de los ligantes con grupos alquílicos, ya que en estos ligantes, los grupos alquílicos deben presentar un efecto electrodonador sobre los anillos aromáticos, y por tanto tendrían un efecto contrario a los ligantes con grupos electroattractores, aumentando la densidad electrónica de los anillos bencénicos y los átomos de nitrógeno de las anilinas. Al mismo tiempo se incrementaría la reactividad en la condensación con los aldehídos, favoreciendo el equilibrio hacia la formación de los ligantes. A su vez estos grupos donadores disminuirían la electrofilia del carbono imínico y su reactividad hacia la hidrólisis, así también el aumento de los efectos estéricos de los grupos alquílicos sobre las posiciones *orto* del anillo *N*-arílico, podría aumentar el blindaje del grupo imino incrementando la estabilidad de los ligantes imínicos hacia la hidrólisis o el ataque de algún nucleófilo, esta tendencia se discutió en los patrones de fragmentación de espectrometría de masas. En el Esquema 4.44, se muestra las estructuras mesoméricas propuestas para el ligante **2.8**, y ejemplifica los posibles efectos antes discutidos para un grupo electrodonador. Además, se puede notar en las estructuras mesoméricas el aumento de densidad electrónica sobre el anillo aromático hidroxisustituido, enriqueciendo el carbono *orto* al grupo imino e hidroxilo como consecuencia del efecto donador del grupo $-OCH_3$, y por supuesto también del sustituyente $-OH$, el cual funciona como un grupo activante y director *orto* a una reacción de sustitución electrofílica aromática (SEA). Estos efectos, combinados con el potencial de coordinación del nitrógeno imínico deben aumentar la reactividad y selectividad hacia la reacción de *orto* paladación de los ligantes imínicos con sustituyentes electrononadores.



Esquema 3.7. Estructuras mesoméricas propuesta para el ligante **2.8** con grupo electrodonador.

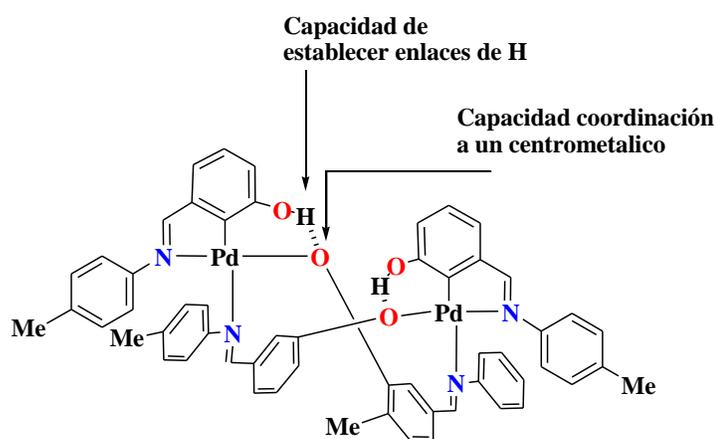
3.3.2. Efecto de coordinación del grupo (-OH) y propuestas mecánicas de paladación

El grupo hidroxilo junto con el imino son unidades estructurales invariables dentro de la estructura molecular de los diferentes ligantes imínicos *orto*-metalados. Como se ha podido constatar tanto en los ligantes como en los derivados metalados, el grupo hidroxilo presenta fuertes interacciones de enlace de hidrógeno de manera intermolecular, en el caso de los ligantes, e intramolecular en el caso de los complejos paladados. En estos últimos, es posible que esta interacción intramolecular les confiera una estabilidad adicional. Además, es muy probable que el grupo -OH, junto con el grupo imino faciliten la *orto*-paladación selectiva de los ligantes imínicos. Así, para evidenciar la posible influencia del grupo hidroxilo en la formación de los paladacillos sintetizados, se llevó a cabo la síntesis del ligante deshidroxilado **2.14**, análogo del ligante **2.1**. Este ligante imínico se obtuvo como un líquido denso de color ámbar, mostrando con ello una diferencia física notable con respecto a la serie hidroxilada, donde todos los ligantes son sólidos con puntos de fusión mayores a 100 °C. El ligante deshidroxilado **2.14** fue sometido a las mismas condiciones que se establecieron para la paladación de los ligantes *m*-hidroxisustituídos, sin embargo después de tiempos muy prolongados (72 h), no se observó avance en la reacción, de hecho el ligante fue recuperado casi en su totalidad con trazas de productos de hidrólisis. Al igual que en algunos casos donde las condiciones de reacción establecidas no generaron los derivados paladados esperados, se realizaron modificaciones en dichas condiciones, variando el disolvente y empleando además de PdCl₂, otras fuentes de Pd(II), tales como [Pd(cod)Cl₂], [Pd(NCMe)₂Cl₂] y Pd(OAc)₂, entre otras. No obstante, los diferentes intentos de paladación, aún con tiempos prolongados de reacción y variación de la temperatura, no se logró obtener la *orto*-paladación del ligante **2.14**.



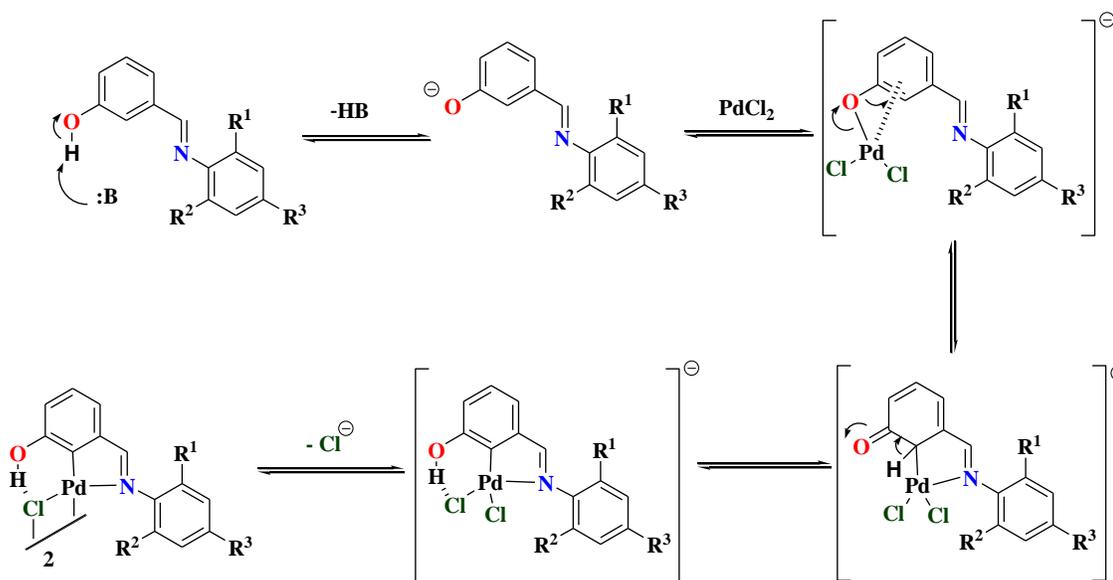
Esquema 3.8. Reacción de paladación del ligante deshidroxilado **2.14**.

La ausencia de reactividad del ligante **2.14** hacia la metalación, nos sugiere que el grupo –OH debe participar de manera importante en la *orto*-paladación selectiva de los ligantes imínicos. Si nos centramos nuevamente en la estructura del paladacillo **3.2**, podemos notar que el grupo –OH además de tener la capacidad de formar interacciones de enlace de hidrogeno, también es un sitio de coordinación importante dentro de los ligantes imínicos.



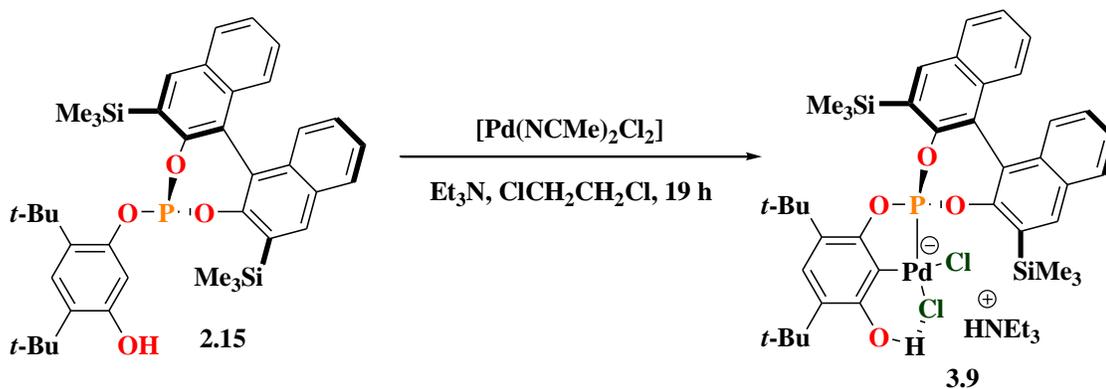
Esquema 3.9. Interacción de enlace de hidrógeno y sitio de coordinación del grupo OH en el complejo bimetálico de paladio **3.2**.

Estas evidencias del cambio de reactividad del compuesto imínico **2.14** y la estructura del complejo **3.2**, sugieren que el grupo hidroxilo debe facilitar la reacción de metalación actuando como un sitio de coordinación, estabilizando intermediarios y también como una base intramolecular. Con lo anterior es posible proponer el siguiente mecanismo de reacción para la *orto*-paladación selectiva (Esquema 10). Tomando en cuenta las condiciones de reacción, la primera etapa debe consistir en la reacción de la base con el hidrógeno ácido del fenol, para dar el ion fenóxido, el cual a su vez puede actuar como una base de Lewis y coordinar al paladio. De esta manera el metal puede quedar anclado al ligante, pudiendo establecer una interacción con el sistema π del anillo aromático que contiene el ion fenóxido y acercarse de manera efectiva a la posición *orto* (rica en densidad electrónica) del anillo aromático y efectuarse una SEA para formar el enlace C-Pd, así como también la coordinación al nitrógeno imínico para generar el metalociclo de cinco miembros y aumentar la estabilidad del intermediario formado. En una etapa subsecuente, la aromaticidad puede ser restablecida por una reacción ácido-base intramolecular (equilibrio tautomérico), del hidrógeno ácido del carbono paladado (*ipso*) con el oxígeno del carbonilo, dando nuevamente la formación del grupo fenol. Finalmente la salida de un ligante cloruro puede generar los correspondientes dímeros de paladio con puentes cloro.



Esquema 3.10. Propuesta mecanística para la *ortho*-paladación de los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos.

Otras evidencias experimentales que apoyan la propuesta anterior, es un reporte en 2011, realizado por Bedford y colaboradores.^[82] En éste reporte se informa la *ortho*-paladación de ligantes fosfitos quirales, que de manera análoga a nuestros ligantes imínicos, contienen un grupo fenol *meta* al grupo fosfito.



Esquema 3.11. Propuesta mecanística para la *ortho*-paladación de los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos.

En este trabajo, la paladación del ligante *m*-hidroxi-fosfito **2.15** se realiza a temperatura ambiente usando [Pd(NCMe)₂Cl₂] como fuente de paladio (II) y Et₃N como base, durante un total de 19 horas (Esquema 3.11).

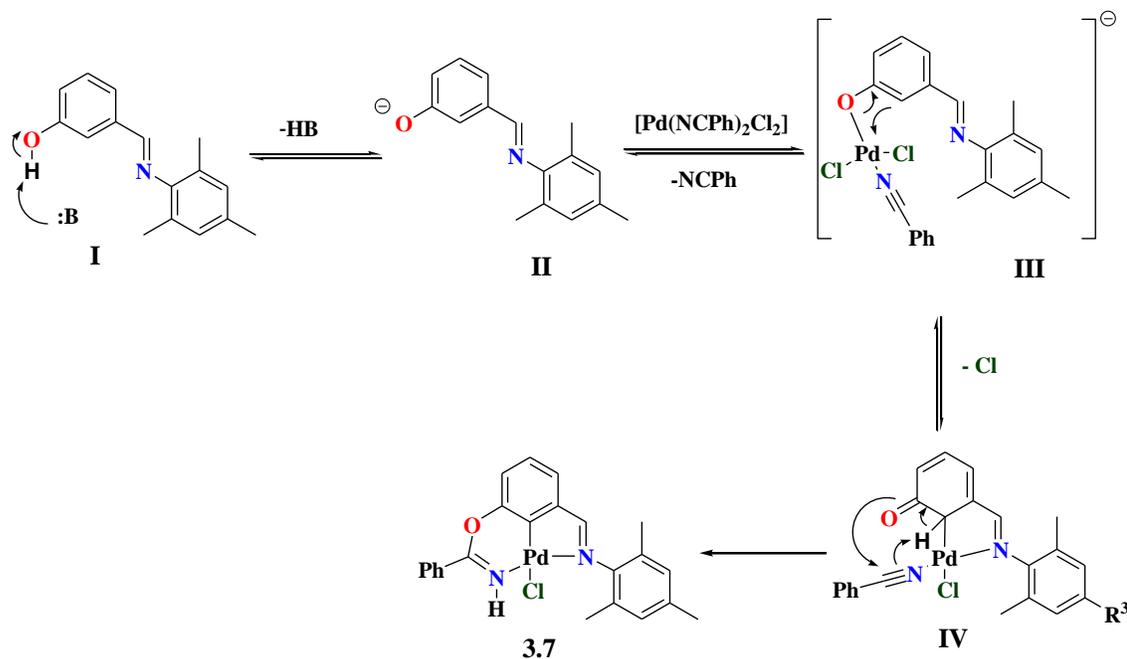
[82] Bedford, R. B.; Chang, Y. -N.; Haddow, M. F.; McMullin, C. L. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 9042.

El derivado de paladio obtenido de la reacción del ligante fosfito **2.15**, es el paladacilo monomérico **3.9**, cuya estructura muestra algunas características en común con los paladacilos que aquí reportamos. Así, la característica más notoria consiste en la interacción intramolecular de enlace de hidrógeno OH---Cl, cuya distancia interatómica O---Cl (2.936 Å), es el criterio empleado para constatar la asociación de enlace de hidrógeno. La difracción de rayos-X del complejo **3.9**, mostró al hidrógeno fenólico formando la interacción intramolecular, además de una molécula de Et₃N protonada, lo cual sugiere que el hidrógeno que protona a la trietilamina proviene de una reacción ácido-base con el grupo fenol previa a la activación C-H.

Para delinear el papel del grupo -OH en la paladación de los ligante fosfitos, los autores modifican el ligante con la sustitución del grupo hidroxilo por un -CH₃ y lo someten a las mismas condiciones de reacción de metalación del ligante **2.15**. Al igual que en nuestro estudio, no obtuvieron el producto de *orto*-paladación, sin embargo obtienen el dímero de coordinación del fosfito. Los autores sugieren que inicialmente debe llevarse a cabo la desprotonación de grupo fenol y dar el grupo fenóxido que posteriormente debe coordinarse al paladio, esta posibilidad es confirmada por nosotros en el complejo **3.2**, donde como anteriormente mencionamos, efectivamente un grupo fenóxido se encuentra ocupando uno de los sitios de coordinación del núcleo de paladio. En este reporte también informan la obtención de especies bimetalicas con puentes cloro y ciertas similitudes a nuestros compuestos, exhibiendo la misma interacción intramolecular de enlace de hidrogeno y formando el mismo pseudopaladacilo previamente reportado por nuestro grupo de investigación. Bedford y colaboradores, también observaron una mayor reactividad de los ligantes con el grupo -OH, en comparación de aquellos que no lo contienen.

Todo lo anterior nos conduce a pensar que el grupo hidroxilo desempeña un papel muy importante en la reacción de paladación; sin embargo, en nuestro caso también nos hace reflexionar que debe haber factores adicionales que sinergicen la función del grupo hidroxilo, ya que como se ha discutido todos los ligante imínicos *m*-hidroxisustituídos que sometimos, en principio a las mismas condiciones, no todos han generado los correspondientes derivados de paladio (II).

Para el caso de la reacción del paladaciclo tipo pinza **3.7**, basándonos en los argumentos anteriores y los reportes sobre reacciones de adiciones nucleofílicas al grupo nitrilo, es posible proponer el siguiente mecanismo de reacción.

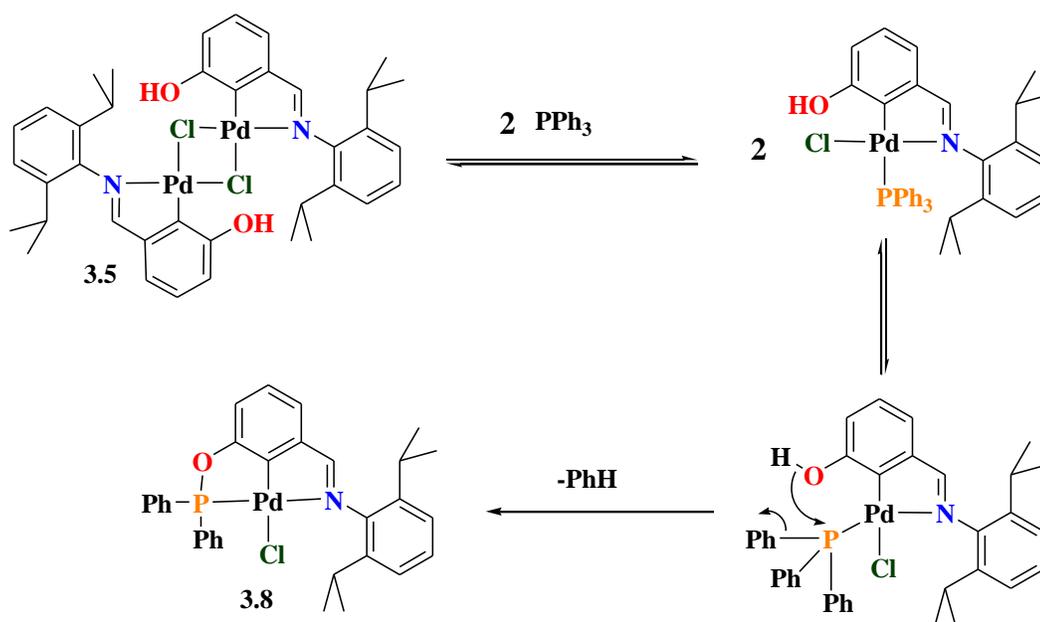


Esquema 3.12. Propuesta mecanística para obtención del complejo pinza **3.7**.

La propuesta mecanística incluye en una primera etapa la desprotonación del grupo -OH del ligando por la participación de la base utilizada la (B) (**I**), que da lugar a la formación del ion fenóxido (**II**), el cual enseguida se coordina al ion paladio y provocando la salida de un ligando benzonitrilo del compuesto $[\text{Pd}(\text{NCMe})_2\text{Cl}_2]$, (**III**). En el complejo de coordinación de la etapa anterior se lleva a cabo la reacción de SEA que genera la formación del enlace C-Pd y la salida de un ion cloruro de la esfera de coordinación del Pd, así como la coordinación del nitrógeno del ligante imínico al ion paladio. Lo anterior da lugar a un intermediario cetónico (**IV**), donde se lleva a cabo la activación del enlace C-H, y la aromatización del anillo metalado, promovida por el nitrógeno del ligante benzonitrilo coordinado al paladio, el cual abstrae el hidrógeno ácido unido al carbono metalado, provocando el aumento de densidad electrónica sobre el oxígeno previamente desprotonado, que a su vez se adiciona al carbono electrofílico del ligante benzonitrilo dando lugar a la formación del paladaciclo de seis miembros y la obtención del compuesto tipo pinza **3.7**.

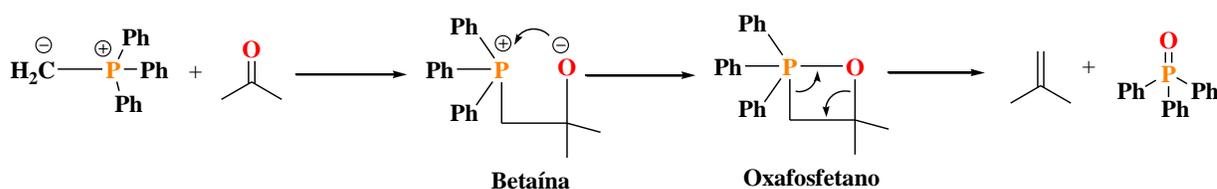
La formación de paladacilo tipo pinza PCN (**3.8**) se puede explicar mediante la siguiente propuesta mecanística (Esquema 3.13). Como se explicó previamente, la obtención del paladacilo **3.8** se llevó a cabo empleando el paladacilo dimérico **3.5** como precursor, y dos equivalentes de trifenilfosfina, con la idea de obtener los monómeros derivados de fosfina. Sin embargo el producto formado fue un paladacilo con la típica estructura de un compuesto tipo pinza.

En el mecanismo se propone la formación del monómero derivado de trifenilfosfina, como resultado de la ruptura de los puentes cloro del dímero de paladio **3.5**. El monómero derivado de trifenilfosfina puede presentar dos posibles isómeros; uno donde la trifenilfosfina se orienta *trans* al carbono paladado, y el segundo donde dicha fosfina está en la posición *cis* al carbono metalado. En este último isómero *trans*, es posible que el oxígeno del grupo hidroxilo se adicione al fósforo de la trifenilfosfina, desplazando un grupo fenilo, que al protonarse genera una molécula muy estable de benceno. Esta adición o ataque del grupo hidroxilo a la fosfina puede ser consecuencia de la pérdida de densidad electrónica del fósforo por la su previa coordinación al paladio, así como a la conocida afinidad del fósforo por el oxígeno (oxidación de fosfinas) y también al efecto quelato que se genera en el producto resultante.



Esquema 3.13. Propuesta mecanística para formación del complejo pinza no simétrico **3.8**.

Las evidencias mecanísticas para esta propuesta están basadas únicamente en el paladacillo obtenido (**3.8**). Sin embargo, hay algunas reacciones donde se observa el ataque de un oxígeno a un átomo de fósforo deficiente en densidad electrónica. Una de estas reacciones es la Wittig,^[83] la cual se lleva a cabo entre un iluro de trifenilfosfonio y un compuesto carbonílico, dando como intermediario la formación de una betaína (Esquema 3.14). La betaína podría analogarse al intermediario de la propuesta mecánica para el paladacillo **3.8** (Esquema 3.13), en donde el grupo hidroxilo ataca al átomo de fósforo. Por supuesto, en el caso del enlace C-O del grupo hidroxilo y carbono del anillo bencénico debe difícil de promover su ruptura para generar el correspondiente oxido de fosfina, pero puede ser factible la salida de una molécula de benceno por la eliminación de un grupo fenilo.



Esquema 3.14. Participación derivados orgánicos de fósforo en la formación de enlaces P-O.

La obtención del paladacillo **3.8**, muestra una nueva alternativa para la obtención de paladacillos tipo pinza no simétricos. Así también, los paladacillos que hemos denominado pseudopinzas, muestran una cierta facilidad de síntesis y variabilidad estructural que puede permitir la obtención de paladacillos tipo pinza no simétricos (**PCN**) por un método de introducción de ligante, en este caso con la formación de un fosfinito, partiendo de trifenilfosfinas en condiciones suaves de reacción. Todos los complejos obtenidos y discutidos previamente son precursores de los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituídos, en los cuales el grupo -OH ha sido muy importante, no únicamente en las reacciones de paladación y la variabilidad estructural de los paladacillos pseudopinzas, sino también en ampliar la variabilidad estructural de estos últimos y obtener paladacillos en principio más robustos potencial que también pueden ser modulados de manera electrónica y estérica, modificando los ligantes imínicos y las fosfinas a introducir

[83] Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 2007, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.

3.4 Conclusiones

- Se sintetizaron diferentes paladacillos (pseudopinzas) derivados de ligantes imínicos *m*-hidroxisustituídos a través de la activación directa del enlace C_{sp}²-H, los cuales exhiben de manera intramolecular interacciones de enlace de hidrógeno OH---Cl que dan origen a la formación de pseudopaladacillos de cinco miembros.
- Los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituídos que mostraron mejor reactividad hacia la *orto*-paladación fueron aquellos con sustituyentes alquílicos, siendo mayor en los ligantes que presentan grupos alquílicos relativamente voluminosos en las dos posiciones *orto* del anillo *N*-arílico.
- Estos paladacillos fueron caracterizados totalmente mediante los diferentes métodos espectroscópicos y espectrométricos. Además fue posible realizar el análisis estructural de cada uno de estos complejos paladados mediante difracción de rayos-X de monocristal, permitiendo detallar la arquitectura molecular de estas especies organometálicas, así como también las interacciones no covalentes que originan los arreglos supramoleculares en estado sólido.
- Las estructuras en estado sólido de los paladacillos bimetálicos con puentes cloro presentaron ausencia de coplanaridad entre los dos núcleos de paladio y sus esferas de coordinación, presumiblemente como consecuencia de las interacciones intermoleculares y principalmente de los sustituyentes voluminosos sobre el anillo *N*-arílico, donde las desviaciones mayores (α) son más marcadas.
- El grupo hidroxilo presente en los ligantes imínicos de este estudio, es uno de los factores importantes en la *orto*-paladación y formación de los complejos de paladio que hemos denominados pseudopinzas, actuando como un sitio de coordinación y posiblemente también como sitio de reconocimiento molecular. Así también, la funcionalización del grupo hidroxilo permitió la obtención del paladacillos tipo pinza no simétricos **3.8**, por un método alternativo de introducción de ligante, dando con ello un aumento en la variabilidad estructural de los paladacillos pseudopinzas.

Capítulo 4
Evaluación catalítica

4.1 Reacciones de acoplamiento cruzado

Las unidades estructurales C-C y C-heteoátomo están presentes en una gran variedad de compuestos de interés farmacológico, productos naturales, agroquímicos, ciencia de los materiales, etc. En la Figura 4.1, se ejemplifican algunos compuestos orgánicos con actividad biológica que contienen la unidad C-C (Psilocina y Naproxeno), así como enlaces C-heteoátomo (Albendazol y Torcetrapib). Así, la construcción de estos enlaces químicos representa una de las metas importante en química orgánica y ciencias afines. Estas unidades estructurales permiten el ensamblado de unidades moleculares sencillas para obtener estructuras químicas de elevada complejidad con nuevas propiedades y aplicaciones.

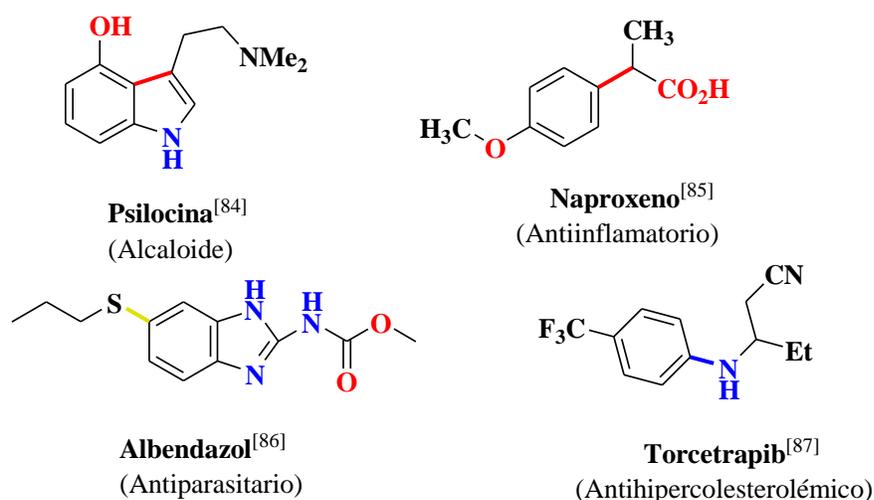


Figura 4.1. Compuestos importantes que presentan enlaces C-C y C-heteoátomo.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio son las estrategias sintéticas más eficientes y versátiles conocidas hoy en día por los químicos para la formación de enlaces C-C y también C-heteoátomo.

[84] Sakagami, H., Ogasawara, K. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1131.

[85] Meijere, F. D. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction*. **2004**, Wiley-VCH. Germany.

[86] Surry, D.S.; Buchwald, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.

[87] Valdez, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2221.

De hecho, de los ejemplos antes citados la Psilocina, el Naproxeno y Torcetrapid han sido obtenidos empleando en una de las etapas de síntesis, reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

4.1.1 Reacción de Heck

En 1972, Heck describió el protocolo de síntesis para el acoplamiento de yodobencenos y estireno en presencia de un catalizador de paladio.^[88] Hoy en día esta estrategia sintética es conocida como la reacción Heck o Mizoroki-Heck, ya que también fue descubierta de manera independiente por Tsutomu Mizoroki.^[89]

Con el descubrimiento de Heck y Mizoroki se establecieron las bases para extender el desarrollo de nuevas estrategias de acoplamientos cruzados que hoy conocemos y han cambiado el rostro de la química sintética moderna. Estos protocolos de síntesis incluyen la reacción de organohalogenos con reactivos de boro (Suzuki-Miyaura),^[90] alquinos (Sonogashira),^[91] organoestannanos (Stille),^[92] silanos (Hiyama)^[93] y reactivos organozinc (Negishi),^[94] así como también con aminas y alcoholes (Buchwald-Hartwig),^[95] entre otras.

Por lo anterior, la reacción de Heck es considerada como la piedra angular en el desarrollo y aplicaciones exitosas de las reacciones de acoplamientos cruzados y de la química organometálica en catálisis.

De manera general, las reacciones de acoplamientos cruzados consisten en la unión química entre nucleófilos de carbono y especies electrofílicas,^[13] tales como compuestos organohalogenados (o sustratos relacionados), catalizadas por un metal de transición, donde el paladio, como sea ha señalado, ocupa un lugar prominente.

[88]. Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

[89] (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505.

[90] Miyaura, N.; Yanaga, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.

[91] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.

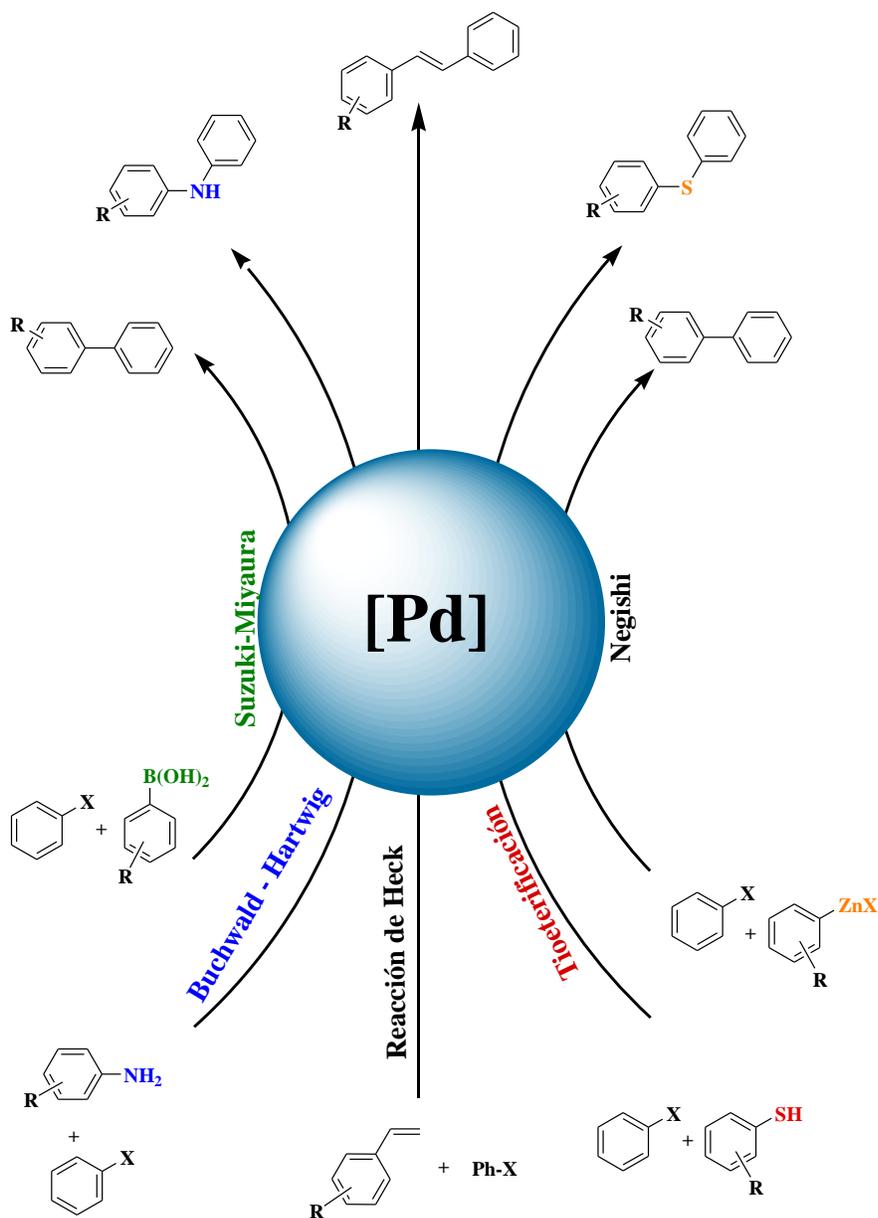
[92] Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.

[93] (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. (b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268.

[94] Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.

[95] (a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338. (b) J. F. Hartwig. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852.

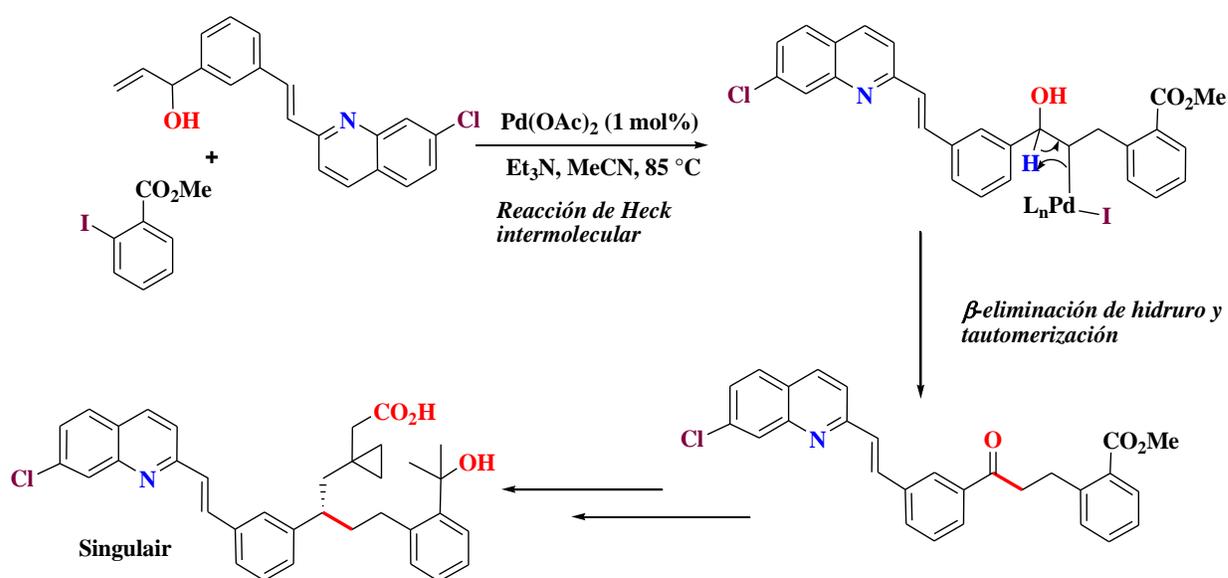
En el Esquema 4.1 se resumen algunos ejemplos seleccionados de estos los protocolos sintéticos catalizados por paladio, incluyendo a los galardonados con el premio Nobel de Química del 2010 (Heck, Suzuki y Negishi).^[96]



Esquema 4.1. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

[96] Wu, X, -F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047.

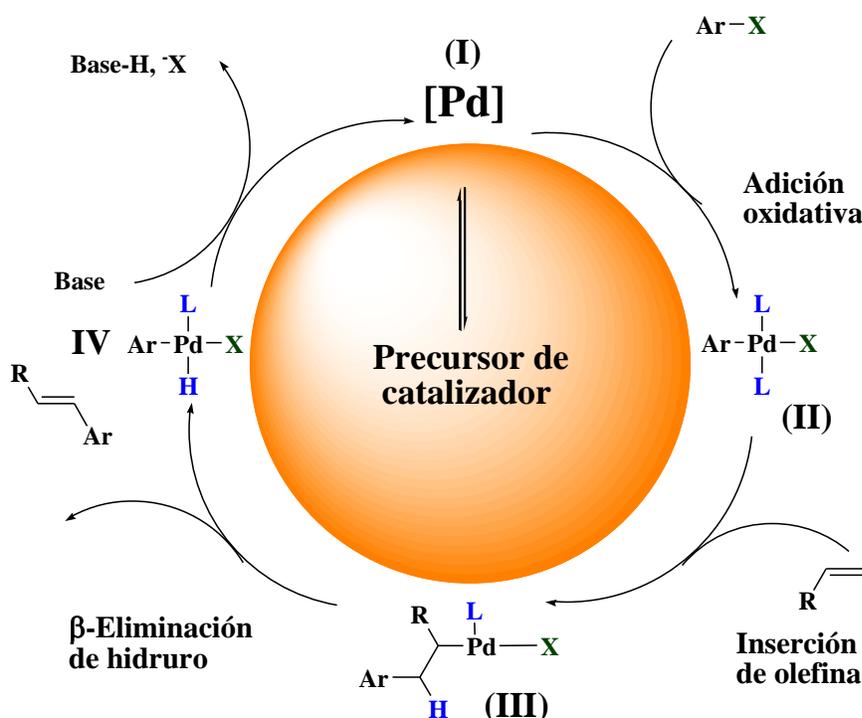
Un ejemplo destacado del uso de la reacción de Heck como herramienta sintética de grandes alcances en síntesis fina de moléculas complejas con usos terapéuticos, es el ensamblaje del fármaco Singulair vendido por Merck como antiasmático (Esquema 4.2).^[97] En este caso la reacción de Heck lleva a cabo el acoplamiento intermolecular de un alcohol alílico con un éster aromático yodado. Es interesante el diseño de esta ruta sintética para este fármaco polifuncional, ya que deja ver el conocimiento sobre los aspectos mecanísticos que encausan la formación del enlace C-C de manera regio y quimioselectiva.



Esquema 4.2. Síntesis del fármaco Singulair mediante la reacción de Heck.

[97] (a) Labelle, M.; Belley, M.; Gareau, Y.; Gauthier, J. Y.; Guay, D.; Gordon, R.; Grossman, S. G.; Jones, T. R.; Leblanc, Y.; McAuliffe, M.; McFarlane, C.; Masson, P.; Metters, K. M.; Oiumet, N.; Patrick, D. H.; Piechuta, H.; Rochette, C.; Sawyer, N.; Xiang, Y. B.; Pickett, C. B.; Ford-Hutchinson, A. W.; Zamboni, R. J.; Young, R. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 283. (b) King, A. O.; Corley, E. G.; Anderson, R. K.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Xiang, Y. B.; Belley, M.; Leblanc, Y.; Labelle, M.; Prasit, P.; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3731. (c) Larsen, R. D.; Corley, E. G.; King, A. O.; Carroll, J. D.; Davis, P.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Labelle, M.; Gauthier, J. Y.; Xiang, Y. B.; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3398.

El mecanismo generalmente aceptado para el ciclo catalítico de la reacción de Heck consiste en la adición oxidativa del compuesto organohalogenado a una especie activa de Pd(0), (I), proveniente de un precursor de catalizador de paladio (Esquema 4.3). En seguida ocurre la coordinación e inserción de la olefina al centro metálico de Pd(II), (II), generando un intermediario alquilpaladado (III), el cual experimenta una reacción de β -eliminación de hidruro sobre el carbono donde se inserto el grupo proveniente del organohalogeno, de tal forma que el doble enlace de la olefina de partida vuelve a ser formado, dando el correspondiente producto de acoplamiento cruzado C-C (IV). Finalmente la especie activa de Pd(0) es regenerada por asistencia de la base, concluyendo así un ciclo catalítico. Como se puede notar, las especies activas de paladio que participan en el ciclo catalítico propuesto en el Esquema 4.3 para la reacción de Heck son de Pd(0) y Pd(II).^[98]



Esquema 4.3. Mecanismo general del ciclo catalítico de la reacción de Heck.

[98] (a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146. (b) Yin, L.; Liebscher, J. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133. (c) Corbet, J. -P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651. (d) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055. (e) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (f) Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S. -Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365.

4.1.2 Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura

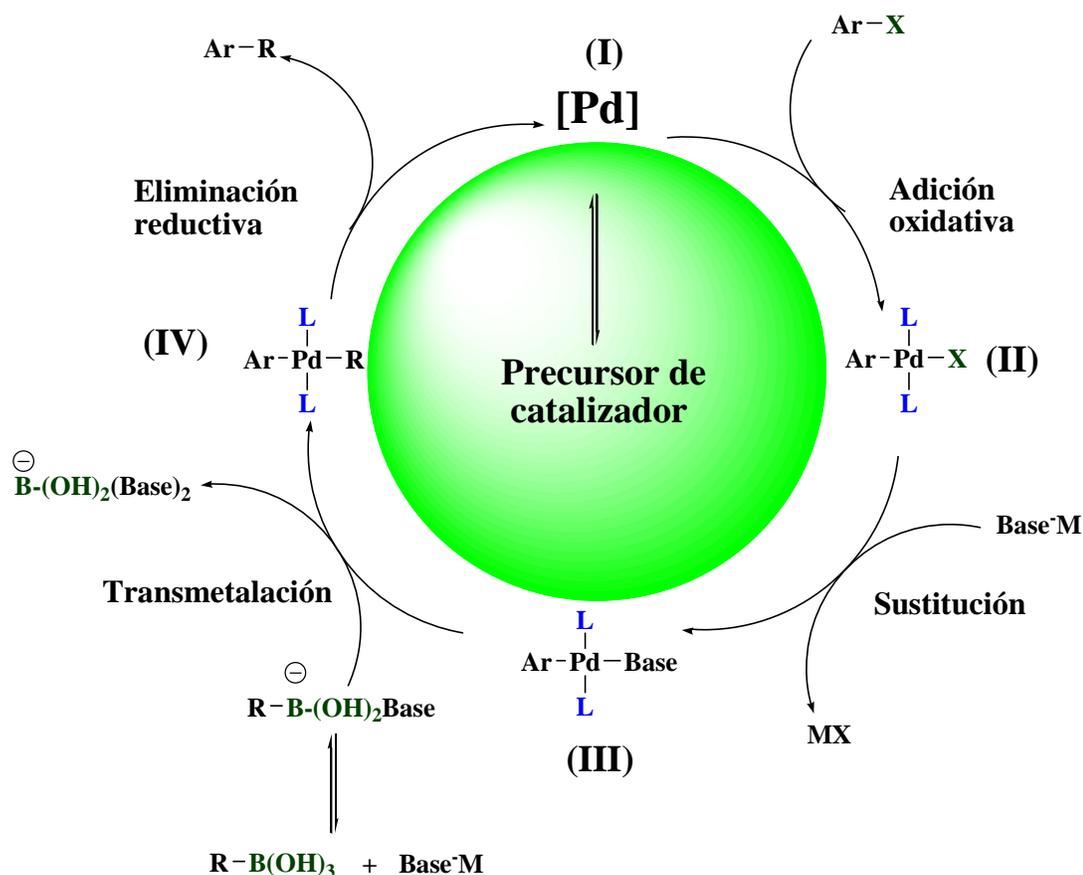
La reacción de acoplamiento cruzado C-C de Suzuki-Miyaura ha demostrado ser durante las última tres décadas, una de las metodologías más eficientes y versátiles en la construcción de la unidad estructural C-C entre dos sistemas aromáticos,^[99] y hoy en día es la metodología de primera elección para la obtención de este tipo de compuestos gracias a sus ventajas sintéticas entre las que destacan el uso de compuestos organoboro que son muy estables a la humedad y al aire, accesibles comercialmente y de baja toxicidad.^[100]

El ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura es muy similar al que presenta la reacción de Heck (Esquema 4.4), con la diferencia de que en este protocolo de transformación se emplean compuestos de organoboro como especies nucleofílicas. El ciclo catalítico para esta reacción inicia con la etapa de adición oxidativa del compuesto organohalogenado, para dar el intermediario organohalogenado de Pd(II), (**II**). En seguida se lleva a cabo una reacción de sustitución del ligante halogenuro (X) por asistencia de una molécula de la base, generando el complejo organopaladado con una molécula de base coordinada al metal (**III**). Posteriormente ocurre una reacción de transmetalación asistida también por la base, la cual aumenta la nucleofilia del organoborano y favorece de manera más rápida la transferencia de la parte orgánica del nucleófilo, al centro metálico de paladio.^[18] En un paso posterior (**IV**), el complejo intermediario que contiene ambas partes orgánicas, tanto del compuesto organohalogenado como del organoboro, experimenta una eliminación reductiva que conlleva a la formación del enlace C-C entre ambas unidades orgánicas (generalmente arilos), y con ello la regeneración de la especie activa de Pd(0), culminando de esta manera el ciclo catalítico de esta reacción de acoplamiento.

En cuanto a las demás reacciones de acoplamiento cruzado de tipo C-C (Negishi, Sonogashira, Kumada, etc.), presentan un ciclo catalítico similar a la reacción de Suzuki-Miyaura, variando únicamente en los nucleófilos empleados. En el caso de la reacción de Sonogashira además de un catalizador de paladio, también utiliza cantidades catalíticas de sales de cobre(I).

[99] (a) Bowes, E. G.; Lee, G. M.; Vogels, C. M.; Decken, A.; Stephen A.; Westcott, S. A. *Inorg. Chim Acta*. **2011**, 377, 84. (b) Knappke, Ch. E. I.; von Wangelin, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 3568. (c) Liu, T. -P.; Xing, Ch. -H.; Hu, Q. -Sh. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2909. (d) Grimm, J. B.; Wilson, K. J.; Witter, D. J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6390. (e) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3047. (f) Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 133.

[100] Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, 14, 1810.



Esquema 4.4. Mecanismo del ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura.

Las aplicaciones de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura pueden ejemplificarse con la síntesis del antibiótico glicopeptídico Vancomicina, reportado por Nicolaou y colaboradores.^[101] En una de las etapas importantes de la ruta sintética de este antibiótico de gran complejidad estructural, involucró la unión química C-C entre dos anillos fenólicos (Figura 4.2). Otro ejemplo adicional que muestra el potencial sintético de este protocolo de arilación, es la obtención del compuesto antiviral bromado Dragmacidina F, cuyo ensamblaje se logró a través de la unión de dos anillos heterocíclicos nitrogenados funcionalizados con otros grupos, de mostrando también la gran selectividad de la reacción de Suzuki-Miyaura.^[102]

[101] Nicolaou, K. C.; Ramanjulu, J. M.; Natarajan, S.; Bräse, S.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Rübsam, F. *Chem. Commun.* **1997**, 1899.

[102] Garg, N. K.; Capsi, D. D.; Stoltz, B. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9552.

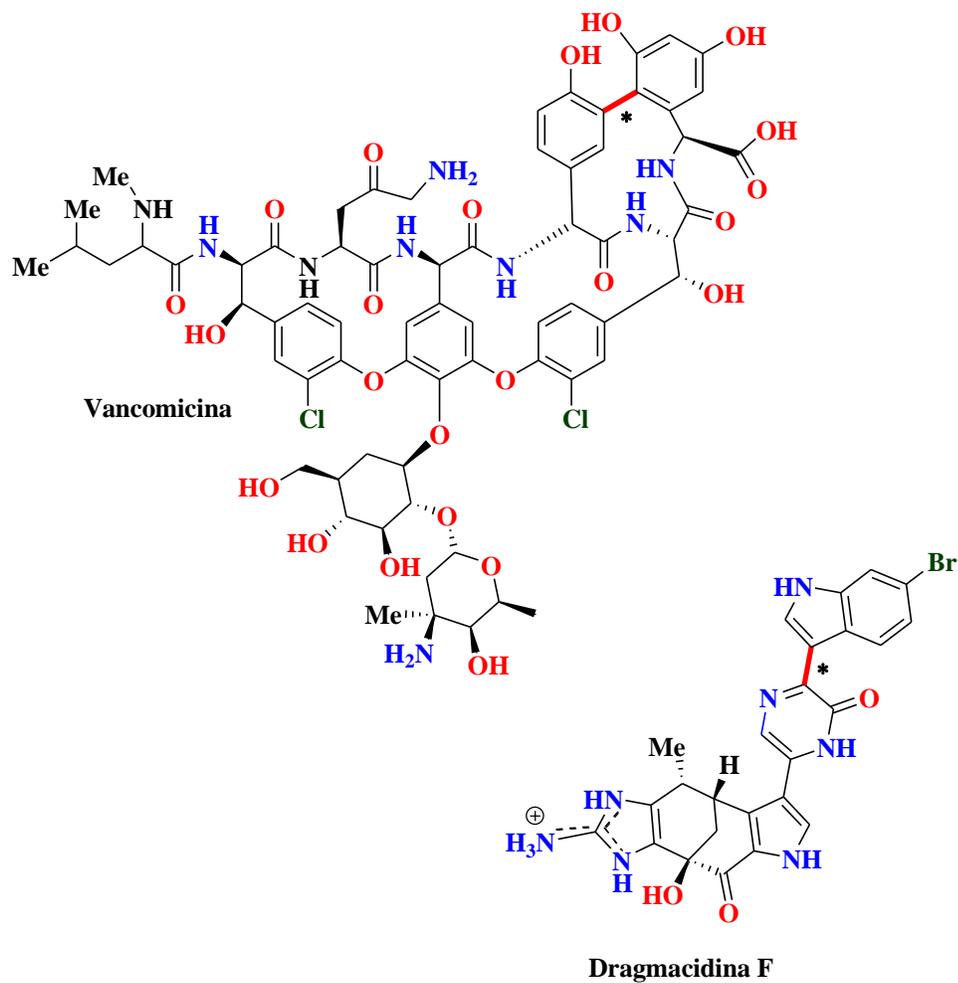


Figura 4.2. Ejemplos de aplicaciones sintéticas de la reacción de Suzuki-Miyaura.

4.2 Propiedades catalíticas de los complejos de paladio (II) en reacciones de acoplamiento cruzado

Las propiedades catalíticas de los complejos de Pd(II) derivados de ligantes imínicos *m*-hidroxisustituidos, fueron evaluadas en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura, con excepción del complejo monomérico pseudopinza **3.1**, el cual adicionalmente fue evaluado en reacciones de acoplamiento C-N tipo Buchwald-Hartwig.

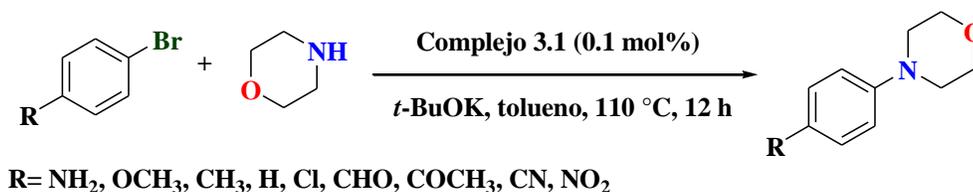
Para una mejor organización de los resultados obtenidos sobre la actividad catalítica de los paladacilos obtenidos, se han ordenado en base a las similitudes estructurales que estos presentan. Por lo anterior, el complejo monomérico pseudopinza **3.1** será el primero en ser analizado. Posteriormente se presentaran los resultados de los complejos diméricos [Pd₂(μ-Cl)₂(L₂)] (**3.3**, **3.4**, **3.5** y **3.6**), los cuales se discutirán en conjunto. En seguida se analizarán los resultados de la actividad catalítica del paladacilo [Pd₂(L)₄] (**3.2**). Por último, se verán los resultados de la actividad catalítica de los paladacilos tipo pinza NCN (**3.7**) y PCN (**3.8**) en reacciones de tipo Suzuki-Miyaura.

4.2.1 Evaluación catalítica del complejo monomérico 3.1

La formación de enlaces C-heteroátomo a través de procesos catalíticos mediados por paladio han tenido un impacto importante en años recientes, principalmente en la industria farmacéutica. La reacción de acoplamiento cruzado C-N, conocida también como reacción de Buchwald-Hartwig, ha logrado un crecimiento notable durante la última década por sus aplicaciones en síntesis fina.^[103] Esta reacción implica un reto y gran actividad por parte de los catalizadores de paladio empleados.^[104] Los ensayos realizados para este protocolo de transformación se realizaron en tolueno, empleando morfolina como nucleófilo (1.4 mmol) y diferentes bromobenzenos *para*-sustituidos (1.2 mmol) como sustratos electrofílicos, como base se utilizó *ter*-butóxido de potasio (1.70 mmol). Todos los reactivos fueron disueltos en tolueno, empleando como catalizador homogéneo el paladacilo pseudopinza **3.1** (0.1 mol %). Las mezclas de reacción se realizaron en tubos Schlenk equipados con agitadores magnéticos y sumergidos en baño de aceite (110 °C) por un tiempo de 12 horas (Esquema 4.5).

[103] (a) Naber, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9469. (b) Tan, Y.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3676. (c) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.

[104] (a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348. (b) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125. (d) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 853. (e) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2047. (f) Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805. (g) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599.



Esquema 4.5. Reacción de acoplamiento cruzado C-N catalizada por el complejo **3.1**.

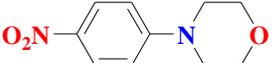
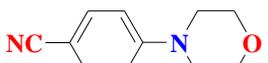
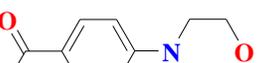
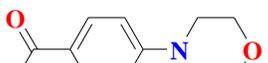
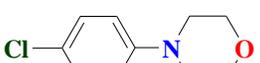
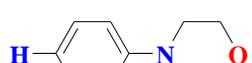
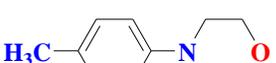
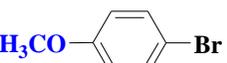
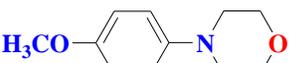
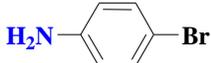
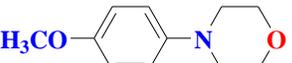
En la Tabla 4.1, se resumen los resultados de las diferentes transformaciones catalíticas C-N mediada por el complejo **3.1**. Estos resultados muestran en conjunto una tendencia en los porcentajes de conversión de los diferentes sustratos arilbromados. Se puede advertir, que los bromobencenos con grupos electroattractores dan los porcentajes más altos del producto de aminación, concordando con los valores del parámetro de Hammett (σ)^[105] asignados para cada uno de los sustituyentes de los bromobencenos (Gráfica 4.1). Con lo anterior se puede relacionar la influencia del sustituyente en la posición *para* de los bromobencenos, sobre el enlace C_{sp}²-Br. La tendencia lineal de los resultados está acorde a lo esperado y sugiere que los sustituyentes altamente electroattractores facilitan la adición oxidativa de los sustratos bromados al metal durante el ciclo catalítico, dando con ello un aumento en los porcentajes de transformación. De esta manera se puede afirmar que los grupos muy electroattractores tienden a debilitar el enlace C_{sp}²-Br y facilitan la adición oxidativa. Por lo anterior es de esperar que los grupos electrodonadores ejerzan un efecto contrario y por tanto dificulten la etapa de adición oxidativa, lo cual también se refleja en los porcentajes de conversión más bajos de los sustratos menos activados.

Por otro lado, como ocurre con muchos paladaciclos, es posible que la reacción proceda mediante la participación de nanopartículas de paladio.^[106] Para explorar esta posibilidad; se realizó una prueba adicional del experimento 6 (bromobenceno), incluido en la Tabla 4.1, al cual se adicionaron dos gotas de mercurio elemental (Hg⁰), y fue sometido a las mismas condiciones experimentales de las reacciones de acoplamiento C-N; el análisis por CG-EM para éste tubo no mostró una diferencia significativa en rendimiento del producto comparado con el tubo donde no se adicionaron las gotas de mercurio elemental.

[105] Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.

[106] (a) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527. (b) Eberhard, M. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2125. (c) Reetz, M. T.; de Vries, J. G. *Chem. Commun.* **2004**, 1559. (d) de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285. (e) Beletskaya, I. P.; Kashin, A. N.; Karlstedt, N. B.; Mitin, A. V.; Cheprakov, A. V.; Kazankov, G. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 89.

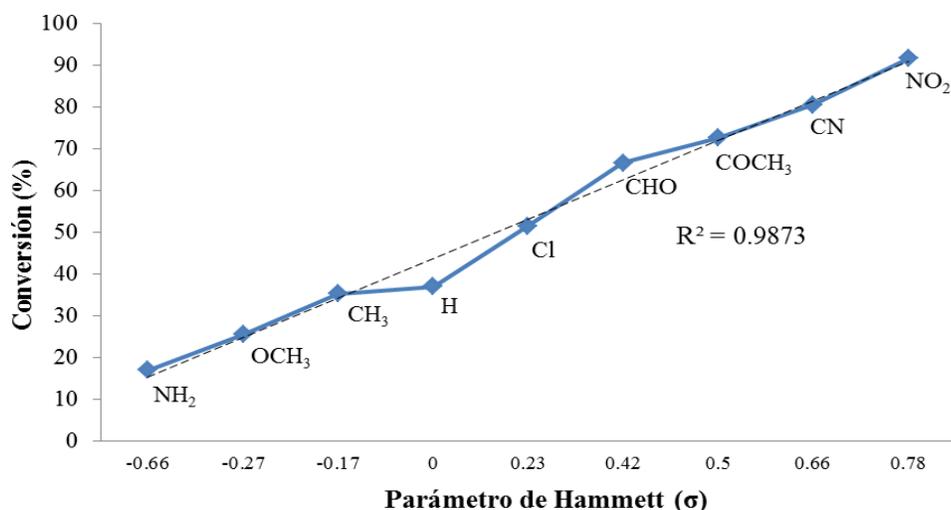
Tabla 4.1. Porcentajes de conversión del acoplamiento cruzado C-N catalizada por 3.1.

Exp	Sustrato	Producto	Conversión (%) ^[a]	TON ^[b]	TOF (h ⁻¹) ^[c]
1			91.6	916	76
2			80.5	805	67
3			72.6	726	61
4			56.40	564	47
5			51.50	515	43
6			37.0 (36.28) ^[d]	370 (363) ^[d]	31 30
7			35.20	352	29
8			25.5	255	21
9			16.90	169	14

[a] Determinado por CG-EM como el promedio de dos experimentos, con base al bromuro de arilo residual. [b] Definido como mol de producto entre mol de catalizador.

[c] Definido como mol de producto entre mol de catalizador por tiempo (h).

[d] Experimento realizado con adición de mercurio elemental (Hg⁰).

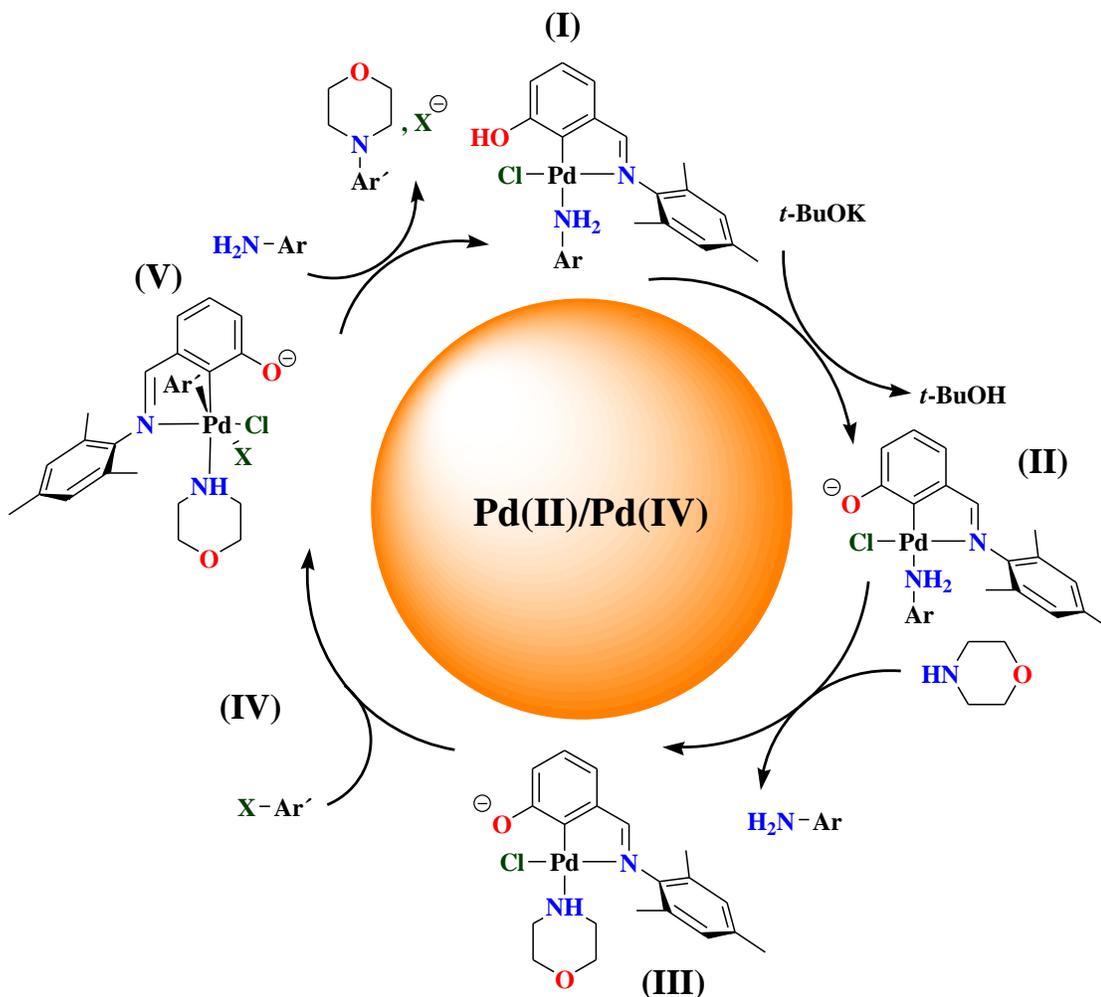


Gráfica 4.1. Conversión (%) en función del parámetro de Hammett (σ).

Con respecto a las especies de paladio que participan en el ciclo catalítico, para los paladaciclos, ha habido un constante debate entre la participación de especies de Pd(0)/Pd(II) y Pd(II)/Pd(IV) durante la transformación.^[107] Sin embargo, dadas las características del complejo **3.1**, en cuanto a estabilidad térmica y al experimento de la adición de mercurio elemental y a la ausencia de “paladio negro” en las reacciones catalíticas, es posible proponer la participación de especies de Pd(II)/Pd(IV) para esta transformación.

Considerando lo anterior, se ha hecho la propuesta del ciclo catalítico para el proceso de aminación mediado por el complejo **3.1** (Esquema 4.6). Dicha propuesta consiste de una etapa inicial (**I**), donde se efectúa una reacción ácido-base entre el grupo fenólico del complejo de Pd(II) y el *ter*-butóxido de potasio, para dar el complejo desprotonado **II**, el cual sufre una reacción de metátesis por parte de una molécula de morfolina dando lugar al intermediario de Pd(II) (**III**). A su vez este complejo de Pd(II), experimenta la reacción de adición oxidativa del halogenuro de arilo (X-Ar') (**IV**), para dar el intermediario hexacoordinado de Pd(IV), que en una etapa ulterior sufre, tanto una reacción eliminación reductiva como una de tipo ácido-base intramolecular entre el fenóxido y el hidrógeno del nitrógeno coordinado de la morfolina. Lo anterior da lugar a la formación del producto de aminación. Finalmente una reacción de metátesis de la anilina con el anillo aromático de mesitilo (Ar-NH₂) se forma nuevamente al complejo de partida **I**.

[107] (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (b) Bolliger, J. L.; Blacque, O.; Frech, C. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7969. (c) Blacque, O.; Frech, C. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1521.



Esquema 4.6. Propuesta del ciclo catalítico para el complejo **3.1** para las reacciones de aminación.

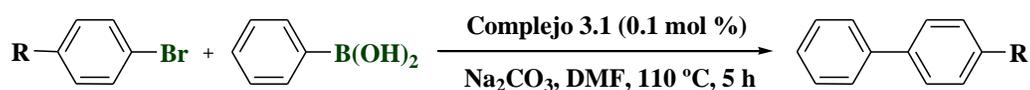
La propuesta del ciclo catalítico para la reacción de aminación (Buchwald-Hartwig), está en base a algunas evidencias experimentales discutidas en el Capítulo 3, que sugieren la factibilidad de la abstracción del hidrogeno fenólico y la formación del fenóxido que puede actuar como una base intramolecular, así también, en algunos ciclos catalíticos de Pd(II)/Pd(IV), informados en la literatura para complejos tipo pinza empleados en la reacción de Heck,^[107,108] además de otras propuestas recientes que apoyan la factibilidad para la formación de especies de Pd(IV) en complejos tipo pinza.^[109]

[108] Morales-Morales, D.; Redón, R.; Yung, C.; Jensen, C. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1619.

[109] (a) Vicente, J.; Arcas, A.; Juliá-Hernández, F.; Bautista, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6896. (b) Zhang, H.; Lei, A. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8745. (c) Szabó, K. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *324*, 56. (d) Canty, A. J. *Dalton Trans.* **2009**, 10409.

La actividad catalítica del complejo monomérico **3.1**, también se evaluó en reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura, empleando ácido fenilborónico (1.2 equivalentes, 4.736 mmol), en presencia de Na₂CO₃ (2.6 equivalentes, 9.46 mmol), y también como en el caso de las reacciones C-N, bromobencenos *para*-sustituídos con grupos electrodonadores y electroattractores (1.0 equivalente, 3.945 mmol) usando 0.1 mol% del complejo **3.1** como catalizador. Las condiciones de reacción y los resultados de este estudio se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 4.2. Reacciones tipo Suzuki-Miyaura empleando el complejo **3.1** como catalizador.



R = NH₂, OMe, Me, H, Cl, CHO, COCH₃, CN, NO₂

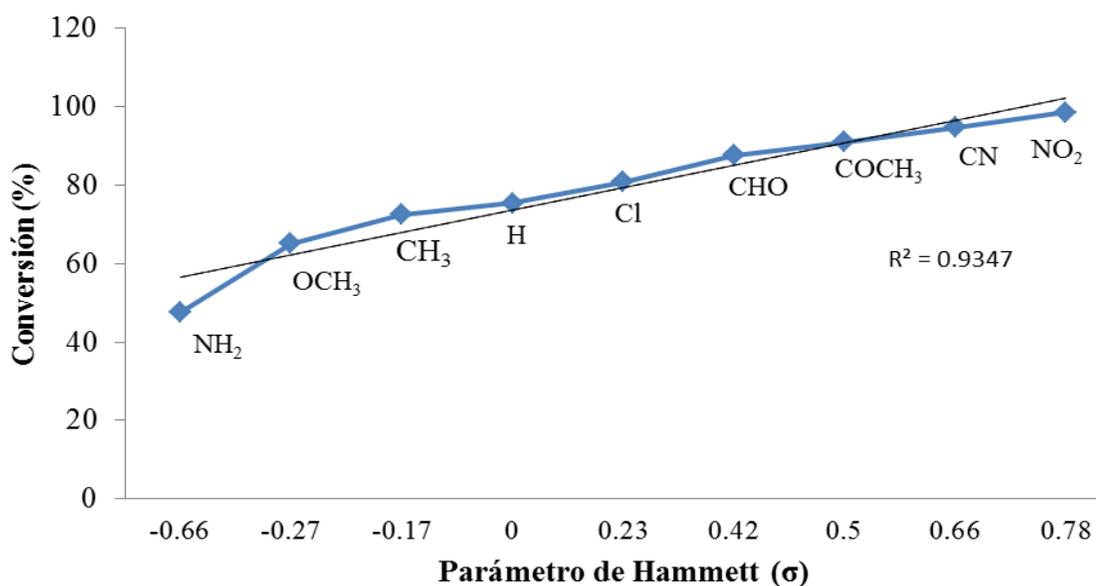
Exp	Sustrato	Parámetro de Hammett (σ)	Conversión (%) ^[a]	TON ^[b]	TOF (h ⁻¹) ^[c]
1		-0.66	47.5	475	95
2		-0.27	65.0	650	130
3		-0.17	72.4	724	145
4		0	75.4	754	151
5		0.23	80.7	807	162
6		0.42	87.6	876	175
7		0.5	90.9	910	182
8		0.66	94.7	947	190
9		0.78	98.6	986	197

[a] Determinado por CG-EM como el promedio de dos experimentos, con base al bromuro de arilo residual.

[b] Definido como mol de producto entre mol de catalizador.

[c] Definido como mol de producto entre mol de catalizador por tiempo (h).

Los resultados resumidos en la Tabla 4.2, muestran de manera general una mayor eficiencia del complejo de paladio **3.1**, en el acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura en comparación del acoplamiento cruzado C-N (Tabla 4.1), donde en esta última los mejores porcentajes de conversión son del 91.6% (TON= 916, TOF= 76). En el caso de la reacción catalítica de Suzuki-Miyaura, los porcentajes de conversión van desde 47% (TON= 475, TOF= 95) hasta 98% (TON= 986, TOF= 197). En ambos estudios catalíticos se observa una tendencia lineal entre los valores de transformación y el parámetro de Hammett (σ) (Gráfica 4.1 y 4.2), dando los mejores porcentajes de transformación en los sustratos arilbromados con grupos fuertemente electroattractores. Sin embargo, es de notar que las diferencias de los porcentajes de conversión en los productos de acoplamiento de bromoarenos activados, no son tan diferentes entre sí, lo cual también puede atribuirse como se mencionó en el ciclo catalítico para este tipo de transformaciones, a la influencia de la base en la activación de ácido fenilborónico que favorece el proceso de transmetalación.

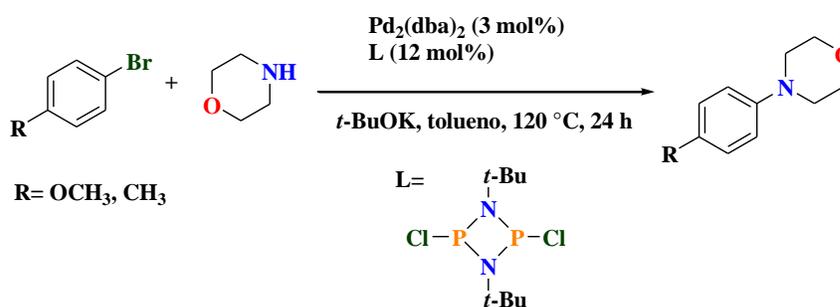


Gráfica 4.2. Conversión (%) en función del parámetro de Hammett (σ).

Los estudios anteriores mostraron que el complejo monomérico pseudopinza **3.1**, presenta propiedades catalíticas en las reacciones de acoplamiento cruzado C-N (Buchwald–Hartwig) y C-C (Suzuki-Miyaura), siendo más eficiente para ésta última. En general, se observa una tendencia de los porcentajes de conversión en función del parámetro de Hammett (σ), tanto para las reacciones de acoplamiento C-N como C-C.

Los resultados de las reacciones de aminación tipo Buchwald-Hartwig antes presentados pueden ser comparados con los obtenidos por Suresh y Swamy,^[110] quienes reportan una serie de reacciones de aminación similares a las de nuestros ensayos con el complejo monomérico **3.1**. Dentro de las reacciones que se reportan se encuentran el acoplamiento de la morfolina con *para*-bromoanisol y *para*-bromotolueno. En este caso emplean como catalizador el compuesto [Pd₂(dba)₂], asistido por un ligante ciclodifosfazano (L), en las condiciones que se muestran en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3. Reacción de aminación C-N empleando como catalizador [Pd₂(dba)₂], L.



Exp	Sustrato	Producto	Parámetro de Hammett (σ)	Rendimientos (%) ^[a]	TON ^[b]	TOF (h ⁻¹) ^[c]
1			-0.27	75	25	1
2			-0.17	80	26.7	1.1

[a] Rendimientos aislados.

[b] Definido como mol de producto entre mol de catalizador.

[c] Definido como mol de producto entre mol de catalizador por tiempo (h).

Como se puede observar en la tabla anterior, las condiciones de temperatura, base y disolvente utilizados, son semejantes a las empleadas en nuestros ensayos para este tipo de reacciones. Sin embargo, es de notar, que las reacciones reportadas por Suresh y Swamy se realizaron utilizando 3 mol% del catalizador bimetalico de paladio y 12 mol% del ligante derivado de fosfina, en comparación con nuestras condiciones donde se utilizó 0.1% del paladaciclo monomérico **3.1** libre de fosfina, a una temperatura de 110° C durante 12 horas.

[110] Suresh, R. R.; Swamy, K. K. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6004.

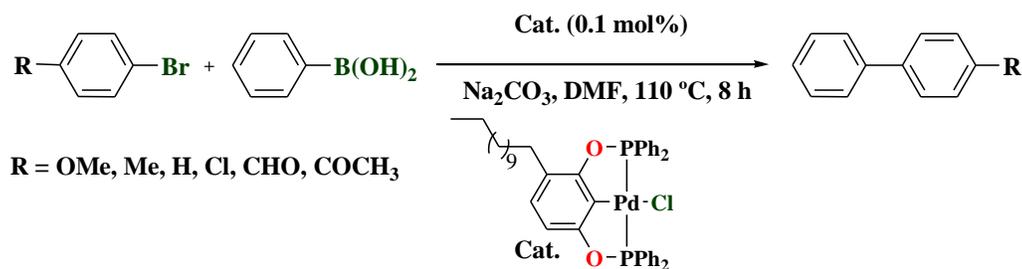
Al comparar los porcentajes de conversión, notamos que en el caso del reporte citado se obtienen los correspondientes productos de aminación a partir del *para*-bromotolueno y *para*-bromoanisol con la morfolina, dando 75 y 80% de rendimientos (Tabla 4.3). Estos resultados son mayores a los obtenidos en nuestros ensayos, sin embargo al comparar la actividad de ambos sistemas catalíticos, encontramos que nuestro paladaciclo **3.1**, tiene una mayor actividad, dando un TON de 352 para la transformación del *para*-bromotolueno, mientras que en el *para*-bromoanisol se obtuvo un TON de 255 (Tabla 4.1). En las reacciones del sistema catalítico $[Pd_2(dba)_2]$ asistido por el ligante ciclodifosfazano (L), se obtienen TON's de 25 y 27 para los sustratos de *para*-bromoanisol y *para*-bromotolueno, respectivamente. En cuanto al TOF, el cual mide la eficiencia del catalizador, es decir proporciona el número de ciclos catalíticos de un catalizador por unidad de tiempo, se puede notar que el paladaciclo monomérico **3.1** presenta valores mucho mayores de TOF; 21 para la transformación del *para*-bromoanisol contra 1 del catalizador de $[Pd_2(dba)_2]$ asistido por ligante. En el caso de la reacción del *para*-bromotolueno se obtuvo un TOF de 29, contra 1.1 del sistema catalítico de comparación. Lo anterior muestra que nuestro catalizador de paladio es mucho más activo y eficiente comparado con el sistema catalítico de paladio asistido por ligantes derivados de fosfina, reportado por Suresh y Swamy.

Por otro lado, para las transformaciones de acoplamiento de tipo C-C tipo Suzuki-Miyaura llevadas a cabo por el paladaciclo monomérico **3.1**, podemos hacer una comparación entre uno de los paladaciclos tipo pinza reportados por nuestro grupo de investigación,^[111] el cual consiste de un complejo tipo pinza de paladio de tipo **PCP**. La reacción de acoplamiento cruzado para este catalizador también se llevó a cabo empleando bromobencenos *para*-sustituidos con grupos electrodonadores y electroattractores. Las condiciones son muy similares a los ensayos realizados con el complejo pseudopinza **3.1** (Tabla 4.4).

De manera general, las transformaciones informadas por Solano-Prado y colaboradores, muestra también mejores porcentajes de conversión con el aumento del carácter electrotractor de los grupos en la posición *para* de los bromobencenos. Al comparar estos resultados con los de nuestro paladaciclo **3.1**, notamos que los porcentajes de conversión son similares a los obtenidos entre ambos catalizadores de paladio, principalmente en los sustratos menos activados. Sin embargo al comparar la actividad (TON) y la eficiencia catalítica (TOF) podemos observar que existen diferencias entre ambos catalizadores.

[111] Solano-Prado, M.A.; Estudiante-Negrete, F.; Morales-Morales, D. *Polyhedron* **2010**, *29*, 592.

Tabla 4.4. Reacción de Tipo Suzuki-Miyaura empleando el paladaciclo **PCP** como catalizador.



Exp	Sustrato	Parámetro de Hammett (σ)	Conversión (%) ^[a]	TON ^[b]	TOF (h ⁻¹) ^[c]
1		-0.27	64.4	644	80.5
2		-0.17	72.2	722	90
3		0	68.3	683	85
4		0.23	71.1	711	89
5		0.42	76.3	763	95
6		0.5	80.1	801	100

[a] Determinado por CG-EM como el promedio de dos experimentos, con base al bromuro de arilo residual.

[b] Definido como mol de producto entre mol de catalizador.

[c] Definido como mol de producto entre mol de catalizador por tiempo (h).

En general, los resultados muestran que el paladaciclo monomérico **3.1**, es más activo y mucho más eficiente en la obtención catalítica de bifenilos (Tabla 4.2), en comparación del paladaciclo tipo pinza **PCP** (Tabla 4.4). Esta diferencia es observada por la comparación de los TON's y TOF's de las diferentes reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, llevadas a cabo por ambos paladaciclos. Por ejemplo, al tomar como referencia la transformación del bromobenceno catalizada por el paladaciclo pinza **PCP**, encontramos valores menores de TON y TOF (644 y 80.5 respectivamente), con respecto a los obtenidos por el paladaciclo **3.1** (TON= 650 y TOF= 130). Por tanto el paladaciclo **3.1**, resultó ser ligeramente más activo y mucho más eficiente en comparación del paladaciclo pinza **PCP** para estas transformaciones orgánicas.

4.3 Evaluación catalítica de los complejos $[\text{Pd}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{L})_2]$ en reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura

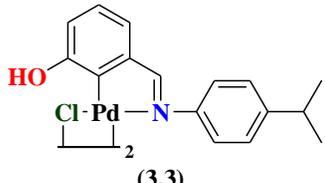
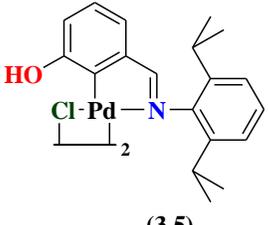
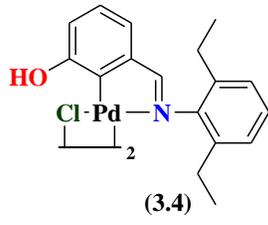
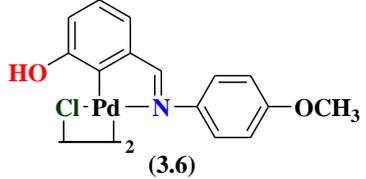
4.3.1 Elección de catalizador

En una primera aproximación se evaluó la serie de paladaciclos $[\text{Pd}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{L})_2]$, en reacciones de acoplamiento cruzado C-C (reacción de Suzuki-Miyaura) tomando como reacción modelo el acoplamiento de bromobenceno y ácido fenilborónico en presencia de Na_2CO_3 como base y aproximadamente 3 mg de cada paladaciclo. Lo anterior se realizó con el objetivo de seleccionar el complejo de paladio del grupo $[\text{Pd}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{L})_2]$ con mejor desempeño catalítico, así como también observar la influencia de los grupos donadores presente en el grupo imino dentro de la actividad catalítica.

Las reacciones se llevaron a cabo en un tubo de vidrio tipo Schlenk provisto de agitador magnético, en atmósfera abierta en donde se introdujo 1 equivalente (3.945 mmol) de bromobenceno, 1.2 equivalentes (4.736 mmol) de ácido fenilborónico, 2.4 equivalentes (9.46 mmol) de Na_2CO_3 y 3.94×10^{-3} mmol (0.1 mol %) de los catalizadores de Pd(II) en 3 mL de DMF en un baño de aceite una temperatura de 110 °C por 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción fue enfriada y el sustrato orgánico fue separado tomando una alícuota para su identificación y cuantificación, siendo analizado por un cromatógrafo de gases acoplado a un detector de masas (CG-EM).

Los resultados obtenidos indican que los tres complejo son activos catalíticamente para llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado C-C, aunque es de notar que al comparar entre sí los porcentajes de conversión y los valores de TON y TOF, no se observa una diferencia notable entre ellos (Tabla 4.5). Por ejemplo, el complejo que presentó la transformación más baja para la formación de bifenilo resultó ser el catalizador **3.6**, dando un rendimiento de 60.4% (TON= 604, TOF= 302), mientras que los complejos **3.3**, **3.4** y **3.5** presentaron porcentajes de conversión de 67.1 (TON= 671, TOF= 335.5), 65.4 (TON= 654, TOF= 327) y 69.8% (TON= 698, TOF 349) respectivamente. Los valores de conversión de estos tres últimos paladaciclos demostraron que el compuesto **3.5** es ligeramente más activo en esta transformación modelo. Por lo anterior, se empleó el compuesto **3.5** para realizar las reacciones posteriores tipo Suzuki-Miyaura, utilizando la serie completa de arilbromados empleados en los estudios catalíticos previamente discutidos.

Tabla 4.5. Elección del mejor catalizador en la reacción de Suzuki-Miyaura.

Exp	Catalizador	Conversión(%) ^[a]	TON ^[b]	TOF (h ⁻¹) ^[c]
1	 (3.3)	67.1	671	335
2	 (3.5)	69.8	698	349
3	 (3.4)	65.4	654	327
4	 (3.6)	60.4	604	302

[a] Determinado por CG-EM como el promedio de dos experimentos, con base al bromuro de arilo residual.

[b] Definido como mol de producto entre mol de catalizador.

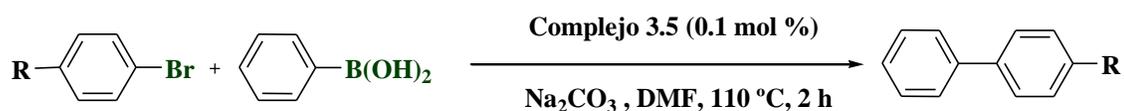
[c] Definido como mol de producto entre mol de catalizador por tiempo (h).

4.3.2 Evaluación catalítica del paladaciclo bimetálico $[Pd_2(\mu-Cl)_2(L_2)]$ (3.5), en reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura

La evaluación catalítica en reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura del complejo más activo de los paladacilos bimetálicos del tipo $[Pd_2(\mu-Cl)_2(L_2)]$, que resultó ser el complejo 3.5, se realizaron en las mismas condiciones de reacción que se emplearon para la elección del catalizador más activo, con la diferencia de que en este nuevo estudio las transformaciones se efectuaron en la serie completa de bromoareños *para*-sustituidos, buscando como en los casos anteriores ver el desempeño catalítico del paladaciclo 3.5 en sustratos activados y poco activados.

En la Tabla 4.6 se resumen los resultados obtenidos de las diferentes reacciones de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura empleando al complejo **3.5** como catalizador. Para poder racionalizar la influencia de los sustituyentes sobre los sustratos bromoarénicos en los porcentajes de conversión, nuevamente estos fueron relacionados con el parámetro de Hammett. Los valores de TON y TOF se determinaron considerando 0.2 mol% de paladio del complejo **3.5**.

Tabla 4.6. Conversión (%) en relación al parámetro de Hammett (σ).



R = NH₂, OMe, Me, H, Cl, CHO, COCH₃, CN, NO₂

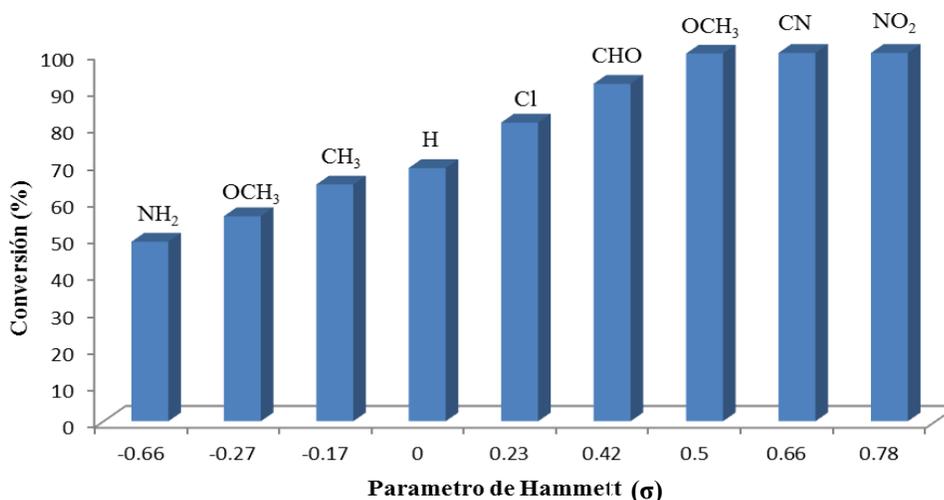
Exp	Sustrato	Parámetro de Hammett (σ)	Conversión(%) ^[a]	TON ^[b]	TOF(h ⁻¹) ^[c]
1		-0.66	48.8	244	122
2		-0.27	55.7	279	140
3		-0.17	64.3	322	161
4		0	68.8	344	172
5		0.23	81.1	406	203
6		0.42	91.6	458	229
7		0.5	99.8	499	250
8		0.66	>99	500	250
9		0.78	>99	500	250

[a] Determinado por CG-EM como el promedio de dos experimentos, con base al bromuro de arilo residual.

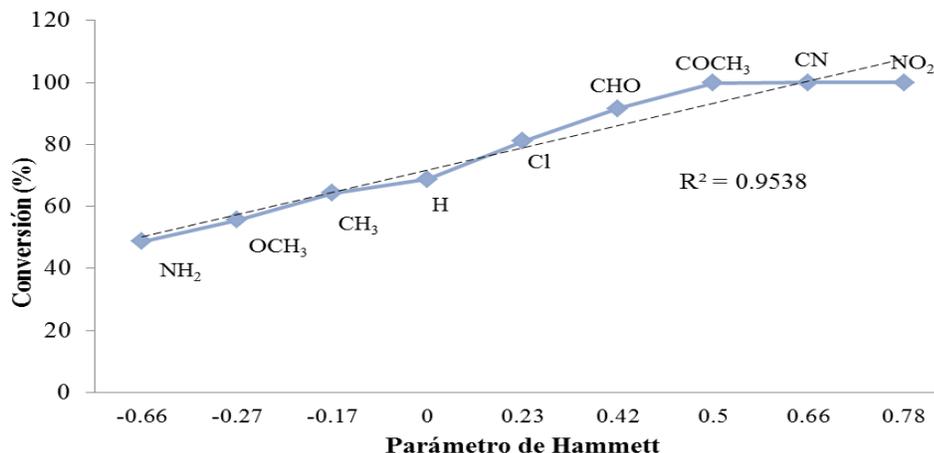
[b] Definido como mol de producto entre mol de catalizador.

[c] Definido como mol de producto entre mol de catalizador por tiempo (h).

Analizando los resultados del desempeño catalítico del complejo **3.5**, se puede notar claramente el aumento del porcentaje de conversión en relación al aumento del carácter electroattractor del sustituyente. Así, el experimento con la conversión más baja (48%, TON= 244, TOF= 122) corresponde al experimento donde el bromobenceno está sustituido con el grupo de mayor carácter donador de la serie ($\sigma = -0.66$, NH_2), en contraste con aquel que presenta el grupo fuertemente electroattractor ($\sigma = 0.78$, NO_2), donde la transformación es cuantitativa (TON= 500, TOF= 250). Los resultados de este estudio también se graficaron para una mejor apreciación de la tendencia antes descrita en relación a las características electrónicas del sustrato (Gráfica 4.3 y 4.4). Así, como se ha venido observando existe una tendencia lineal ($R^2 = 0.954$) de los porcentajes de conversión en relación al incremento del carácter electroattractor de los sustituyentes.



Gráfica 4.3. Conversión (%) de la reacción de Suzuki-Miyaura empleando el complejo **3.5**.



Gráfica 4.4. Conversión (%) en función del parámetro de Hammett (σ).

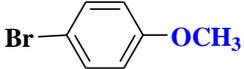
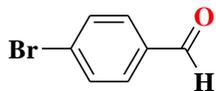
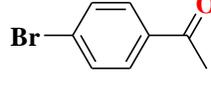
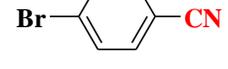
4.4 Evaluación catalítica del complejo [Pd₂(L)₄] (3.2)

Por otro lado, también se llevó a cabo la evaluación del paladaciclo **3.2** en reacciones de acoplamiento C-C, empleando la misma serie de sustratos arilbromados y bajo las mismas condiciones del estudio catalítico para el paladaciclo **3.5**.

En este caso en los tubos de vidrio tipo Schlenk se introdujo 1 equivalente (2.846 mmol) del correspondiente bromoareno y 1.2 equivalentes (3.416 mmol) de ácido fenilborónico, empleando 2.6 equivalentes (6.83 mmol) de Na₂CO₃ como base. En cada uno de los tubos se adicionaron 2.84×10^{-3} mmol (0.1 mol %) del complejo **3.2** y 3mL de DMF como disolvente. Los tubos fueron sumergidos en un baño de aceite a una temperatura de 110 °C durante 2 horas. Posteriormente, las mezclas de reacción fueron enfriadas a temperatura ambiente y filtradas por gravedad. De la fase orgánica se tomó una alícuota para su identificación y cuantificación mediante análisis de CG-EM. Los resultados de los porcentajes de conversión se resumen en la Tabla 4.5. Al igual que en el caso del paladaciclo bimetálico **3.5**, se tomó en cuenta 0.2 mol% de paladio para determinar los valores de TON y TOF del complejo **3.2**.

Los resultados muestran que el paladaciclo **3.2** es activo catalíticamente en la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura. Sin embargo, al comparar los porcentajes de transformación con el los paladaciclo **3.5**, se observa una ligera diferencia en favor de este último complejo, siendo ligeramente más activo y eficiente en cada una de las transformaciones (ver Tabla 4.7 y 4.6). En el caso del paladaciclo monomérico **3.1**, se puede advertir que resulta ser más activo en comparación de los dos complejos bimetálicos **3.2** y **3.5**, dando valores de TON superiores a los dos paladaciclos bimetálicos (ver Tabla 4.2). No obstante lo anterior, los valores de TOF son mejores para los paladaciclos bimetálicos **3.2** y **3.5**, siendo más notorio en los sustratos arilbromados con grupos fuertemente electroattractores (CHO, COCH₃, CN y NO₂), en los cuales se obtuvieron valores de TOF por arriba de 200 en comparación del complejo monomérico **3.1**, donde estos valores están por debajo de 200. También en este caso se observa un incremento de los porcentajes de conversión en relación al aumento del parámetro de Hammett. En resumen, los paladaciclos bimetálicos **3.2** y **3.5**, mostraron actividad catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura con mejores porcentajes de conversión en sustratos activados. La eficiencia catalítica de los paladaciclos bimetálicos fue mayor en comparación del complejo monomérico **3.1**, no así la actividad catalítica.

Tabla 4.7. Conversión (%) en relación al parámetro de Hammett (σ).

Exp	Sustrato	Parámetro de Hammett (σ)	Conversión(%) ^[a]	TON ^[b]	TOF (h ⁻¹) ^[c]
1		-0.66	44.3	222	111
2		-0.27	56.7	284	142
3		-0.17	60.2	301	151
4		0	67.4	337	169
5		0.23	73.2	366	183
6		0.42	99.2	496	248
7		0.5	97.4	487	244
8		0.66	>99	500	250
9		0.78	>99	500	250

[a] Determinado por CG-EM como el promedio de dos experimentos, con base al bromuro de arilo residual.

[b] Definido como mol de producto entre mol de catalizador.

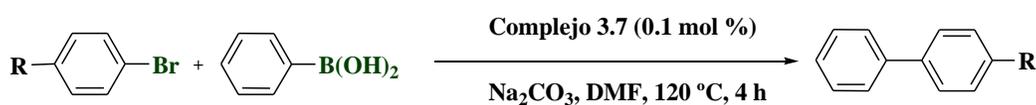
[c] Definido como mol de producto entre mol de catalizador por tiempo (h).

Si nuevamente retomamos el paladaciclo **PCP** reportado por Solano-Prado, para comparar su actividad catalítica frente a los dos paladacillos bimetálicos **3.2** y **3.5**, podemos ver, que al igual que en el caso del complejo monomérico **3.1**, los paladacillos **3.2** y **3.5** presentaron mejor eficiencia, pero menor actividad (Tabla 4.7 y 4.6). Por ejemplo, para el paladacillo **PCP**, la transformación de bromobenceno presentó un TON de 683 y TOF de 85 (Tabla 4.4). Mientras el paladacillo **3.5**, con mejores resultados de ambos paladacillos bimetálicos, presentó un TON de 344 y un TOF de 172.

4.5 Evaluación catalítica del complejo tipo pinza no simétrico NCN (3.7)

Las propiedades catalítica del compuesto pinza (3.7) también se evaluó en reacciones de tipo Suzuki-Miyaura, empleando la misma serie de bromobencenos *para*-sustituídos y ácido fenilborónico, como en los paladacillos antes discutidos. Los resultados obtenidos mostraron una muy buena actividad catalítica del compuesto pinza, con la misma tendencia que se ha venido observando en los porcentajes de conversión, siendo mayores en bromobencenos *para*-sustituídos con grupos electroattractores (Tabla 4.8).

Tabla 4.8. Conversión (%) en relación al parámetro de Hammett (σ).



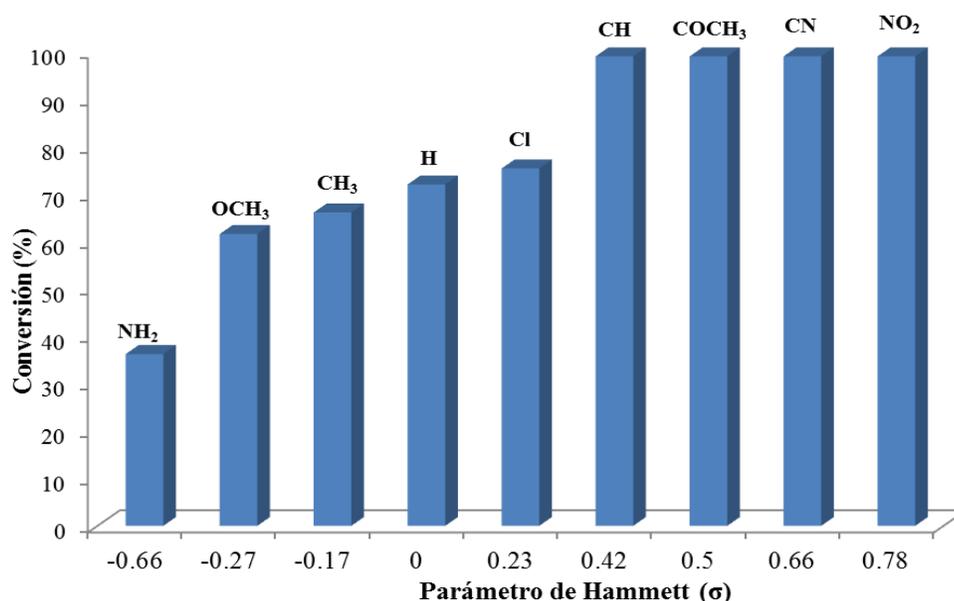
R = NH₂, OMe, Me, H, Cl, CHO, COCH₃, CN, NO₂

Exp	Sustrato	Parámetro de Hammett (σ)	Conversión (%) ^[a]	TON ^[b]	TOF (h ⁻¹) ^[c]
1		-0.66	36.2	362	91
2		-0.27	61.5	615	154
3		-0.17	66.1	661	165
4		0	72.0	720	180
5		0.23	75.4	754	189
6		0.42	>99	1000	250
7		0.5	>99	1000	250
8		0.66	>99	1000	250
9		0.78	>99	1000	250

[a] Determinado por CG-EM como el promedio de dos experimentos, con base al bromuro de arilo residual.

[b] Definido como mol de producto entre mol de catalizador.

[c] Definido como mol de producto entre mol de catalizador por tiempo (h).



Gráfica 4.5. Conversión (%) en función del parámetro de Hammett (σ).

Al comparar los resultados del compuesto tipo pinza **NCN (3.7)** con los demás paladacilos se observa que los resultados principalmente en TON's, son muy superiores a los obtenidos para el paladacilo bimetálico [Pd₂(L)₄] (**3.2**), así como para todos los de tipo [Pd₂(μ -Cl)₂(L)₂], donde el más activo de ellos fue el complejo **3.5**. Si comparamos los valores del paladacilo pinza **3.7**, con los del paladacilo bimetálico **3.5**, se puede notar que los valores de TON para el paladacilo pinza son prácticamente del doble respecto a los obtenidos para el paladacilo **3.5**, esto principalmente en los sustratos menos activados. Así también, los valores de TOF son ligeramente mejores para el compuesto tipo pinza **3.7**.

La comparación del paladacilo pinza **3.7** y el paladacilo monomérico **3.1**, resulta interesante, ya que las conversiones y los valores de TON's para este último paladacilo son ligeramente mayores en las transformaciones de los sustratos menos activados, en relación a los del compuesto tipo pinza. Sin embargo, con excepción de la transformación *para*-bromoanilina, el compuesto tipo pinza **3.7**, presentó mejores resultados de TOF, en todos los demás sustratos, obteniendo conversiones cuantitativas en los últimos sustratos más activados (CHO, COCH₃, CN y NO₂), así como valores de TON de 1000 y TOF de 250. Mientras que en estos mismos, el complejo monomérico **3.1**, mostró los mejores valores de TON's entre 876 y 986

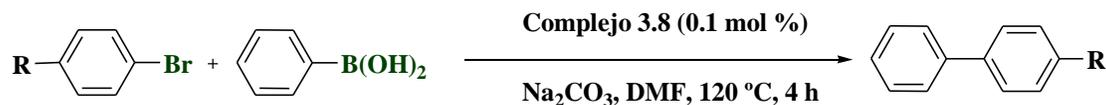
Por otro lado, al comparar de la actividad y eficiencia catalítica del compuesto tipo pinza **3.7** frente al complejo tipo pinza **PCP** que hemos empleado en los casos anteriores, se observa que el compuesto pinza **NCN (3.7)** es mucho más activo y eficiente tanto en TON como en TOF, en relación al paladacilo tipo pinza **PCP** (ver Tabla 4.4 y 4.8). Los valores de TON y TOF más altos para el paladacilo **PCP**, son de 801 y 100, respectivamente. Contrastado con los valores más altos del paladacilo pinza **3.7 (NCN)**, donde se obtuvo un TON=1000 y un TOF de 250.

4.6 Evaluación catalítica del complejo tipo pinza no simétrico **PCN (3.8)**

La evaluación catalítica para el paladacilo pinza no simétrico **PCN (3.8)**, se realizó también en la reacción de Suzuki-Miyaura, bajo las mismas condiciones en que se llevó a cabo para el caso del paladacilo pinza no simétrica **NCN (3.7)**. Los resultados de las transformaciones se muestran en la Tabla 4.9.

Como se puede notar en la Tabla 4.9, el paladacilo tipo pinza **3.8** muestra porcentajes de conversión parecidos al compuesto tipo pinza **3.7**. Se observa un mayor porcentaje de conversión en los sustratos arilbromados más activados, estando de acuerdo a los valores del parámetro de Hammett (σ). Así, los porcentajes de conversión más moderados corresponden a la *para*-bromoanilina (31.5%, TON= 315, TOF= 79), donde el grupo amino es un grupo donador con un $\sigma = -0.66$, por lo cual está de acuerdo a lo esperado. En el caso del paladacilo **3.7** para esta misma reacción presenta un valor de conversión similar del 36.2% (TON= 362, TOF= 91). En el caso de la reacción de bromobenceno con el ácido fenilborónico, catalizada tanto por el complejo **3.8**, como el complejo **3.7**, dan conversiones del 75.2 (TON= 752, TOF= 188) y 72.0% (TON= 720, TOF= 180) respectivamente. Los sustratos arilbromados con los valores más grandes del parámetro de Hammett, como se mencionó anteriormente son los que generaron transformaciones cuantitativas. No obstante lo anterior, se observa que el paladacilo **3.7**, presenta un ligero aumento en su actividad catalítica en comparación del paladacilo **3.8**. Por lo anterior, se puede decir que los paladacilos que mostraron mayor eficiencia como catalizadores en la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura fueron: el paladacilo monomérico **3.1** y los complejos tipo pinza no simétricos **3.7** y **3.8**, siendo estos últimos los más eficientes, con ligera ventaja para el paladacilo **3.7**.

Tabla 4.9. Conversión (%) en relación al parámetro de Hammett (σ).



R = NH₂, OMe, Me, H, Cl, CHO, COCH₃, CN, NO₂

Exp	Sustrato	Parámetro de Hammett (σ)	Conversión (%) ^[a]	TON ^[b]	TOF (h ⁻¹) ^[c]
1		-0.66	31.5	315	79
2		-0.27	55.8	558	140
3		-0.17	68.2	682	170
4		0	75.2	752	188
5		0.23	78.0	780	195
6		0.42	>99	1000	250
7		0.5	>99	1000	250
8		0.66	>99	1000	250
9		0.78	>99	1000	250

[a] Determinado por CG-EM como el promedio de dos experimentos, con base al bromuro de arilo residual.

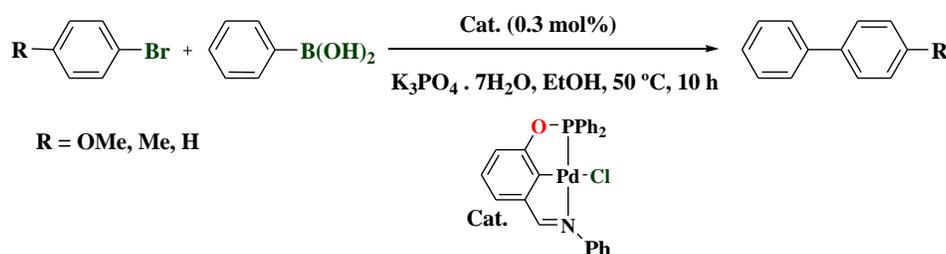
[b] Definido como mol de producto entre mol de catalizador.

[c] Definido como mol de producto entre mol de catalizador por tiempo (h).

Los compuestos pinza **3.7** y **3.8**, no únicamente fueron comparados con el paladaciclo **PCP** reportado por nuestro grupo de investigación, sino también con otros paladaciclos de esta naturaleza. Por ejemplo en el año 2009, Zhang y colaboradores reportaron la obtención de paladaciclos tipo pinzas **PCN**,^[80] muy similares al obtenido por nosotros (**3.8**).

En el reporte antes mencionado, los autores exploran la actividad catalítica de estos paladaciclos tipo pinza no simétricos en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Sonogashira y Suzuki-Miyaura. En esta última reacción realizan la evaluación catalítica del mejor complejo, empleando únicamente dos bromobencenos poco activados. En la Tabla 4.8 se pueden ver las condiciones de reacción, destacando el uso de etanol y una temperatura menor, pero en un tiempo de reacción de 10 horas y usando 0.3 mol% del complejo pinza. Como es de notar al comparar los resultados por este paladaciclo análogo al obtenido por nosotros, hay una diferencia notable en los valores de TON y TOF que indican que nuestro paladaciclo **3.8** resulta ser mucho más eficiente en este tipo de transformaciones. Al mismo tiempo o por extensión el complejo pinza no simétrico **3.7**, también supera la actividad catalítica de estos complejos tipo pinza no simétricos PCN.

Tabla 4.10. Actividad catalítica del complejo pinza PCP reportado por Zhang.



Exp	Sustrato	Parámetro de Hammett (σ)	Conversión (%) ^[a]	TON ^[b]	TOF (h ⁻¹) ^[c]
1	Br-C ₆ H ₄ -OCH ₃	-0.27	88	293	29
2	Br-C ₆ H ₄ -CH ₃	-0.17	98	326	33

[a] Determinado por CG-EM como el promedio de dos experimentos, con base al bromuro de arilo residual.

[b] Definido como mol de producto entre mol de catalizador.

[c] Definido como mol de producto entre mol de catalizador por tiempo (h).

En este punto podríamos especular un poco sobre la estructura de los paladaciclos tipo pinza y relación con su actividad catalítica, en particular del compuesto **3.8**, que como podemos notar es muy similar al compuesto PCN reportado Zhang, con la diferencia que en este último, no posee grupos en el anillo *N*-arílico del ligante imínico, mientras el paladaciclo **3.8** posee dos isopropilos en las posiciones *orto*. Es posible que estos grupos alquílicos en el complejo **3.8**, aumenten la densidad electrónica sobre el centro metálico de paladio, favoreciendo la adición oxidativa de los sustratos, mientras que el efecto estérico que generan estos grupos incrementen la velocidad de la eliminación reductiva.

4.7 Comparación catalítica de los diferentes tipos paladaciclos obtenidos en clorobenzenos.

Para terminar el estudio catalítico de los diferentes tipos de paladaciclos que se obtuvieron en este trabajo, se decidió realizar un breve ensayo comparativo, en cual se evaluó el desempeño catalítico de los cuatro diferentes tipos paladaciclos. Los ensayos consistieron en la reacción de acoplamiento cruzado C-C de tipo Suzuki-Miyaura, esta vez empleando un sustrato menos activado como el clorobenceno, cuyo enlace C-Cl resulta más difícil de activar en comparacion del enlace C-Br. Las condiciones de reacción se resumen en la Tabla 4.11.

Tabla 4.11. Actividad catalítica de los paladaciclos obtenidos en clorobenceno.

Exp	Catalizador	Conversión(%) ^[a]	TON ^[b]	TOF (h ⁻¹) ^[c]
1	 (3.1)	13.4	134	18
2	 (3.5)	8.1	81	10
3	 (3.7)	45.7	457	57
4	 (3.8)	17.8	178	22

[a] Determinado por CG-EM como el promedio de dos experimentos, con base al bromuro de arilo residual.

[b] Definido como mol de producto entre mol de catalizador.

[c] Definido como mol de producto entre mol de catalizador por tiempo (h).

Los resultados de esta reacción modelo demuestran la tendencia que se observó en las diferentes reacciones para los sustratos arilbromados, además del potencial de estos complejos para activar clorobencenos. Los valores de conversiones, TON's y TOF's, indican que los cuatro diferentes tipos de paladacilos sintetizados son capaces de activar clorobencenos. No obstante, los mejores resultados son obtenidos para los dos paladacilos tipo pinza. También se puede ver en esta reacción que el compuesto pinza no simétrico **NCN** (45.7%, TON= 457, TOF= 57) es mucho más activo en comparación del compuesto piza no simétrico **PCN** (17.8%, TON= 178, TOF= 22).

Las diferencias en la actividad catalítica de las cuatro especies paladadas de la Tabla 4.9, como se ha mencionado debe estar relacionada con las diferentes tipos de estructuras moleculares y por supuesto los factores electrónicos y estéricos conferidos por los ligantes. Por ejemplo para el caso del paladacilo **3.1** que presenta dos ligantes nitrogenados (imino y anilina). Estos ligantes poseen grupos metilos en las posiciones *orto* y *para* que deben donar densidad electrónica hacia los átomos de nitrógenos coordinados al centro metálico de paladio, incrementando de esta manera el aumento de densidad electrónica sobre el metal. Así también este complejo monomérico de paladio muestra un perfil estérico equilibrado, aunado al grupo hidroxilo que puede ser un posible sitio de reconocimiento molecular para el sustrato, pueden de manera conjunta permitir la fácil adición oxidativa de los sustratos al centro metálico de paladio. En el caso del paladacilo bimetálico **3.5**, es posible que el centro metálico reciba densidad electrónica únicamente del grupo imino que es enriquecido electrónicamente por los grupos isopropilos, además es posible que durante los ciclos catalítico las especies activas de paladacilo sean monoméricas como resultado de la ruptura previa de los puentes cloro para dar los dímeros correspondientes. Pensando en los posibles paladacilos monoméricos generados de los paladacilos diméricos, puede ser que un solo ligante imínico no aporte tanta densidad electrónica como los dos ligantes presentes en el paladacilo monomérico **3.1** previamente discutido, con lo cual se puede dar una justificación de una menor actividad catalítica respecto de este paladacilo **3.1**. En los compuestos tipo pinza el centro metálico de paladio se ve favorecido por dos grupos donadores importantes, en el caso del complejo **3.8**, presenta dos grupos donadores, uno de ellos es el imino que debe ser a su vez enriquecido electrónicamente por anillo de mesitilo, además del átomo de la fosfina que en general son buenas donadoras.

La mayor actividad catalítica del complejo **3.7** posiblemente radique en el hecho de que una mayor aportación de densidad electrónica del nitrógeno imínico unido al mesitilo como el paladaciclo **3.1**, además el nitrógeno del grupo iminoéster puede aportar mayor densidad electrónica que el grupo imino, por medio de un efecto de resonancia por parte del oxígeno al cual está unido directamente.

Con todo lo anterior podemos observar que efectivamente podemos controlar la estabilidad y actividad catalítica de un centro metálico, variando los factores estéricos y electrónicos, así como también aspectos supramoleculares que pueden potenciar más su actividad. Desafortunadamente no fue posible la obtención de paladaciclos con los ligantes imínicos *m*-hidroxisustituídos con grupos electroattractores, para poder observar la influencia de este tipo de sustituyentes sobre la actividad catalítica del paladio.

4.8 Conclusiones

- Se evaluó la actividad catalítica de los complejos de Pd(II) en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura y C-N tipo Buchwald-Hartwig para el caso del complejo monomérico pseudopinza **3.1**. Los diferentes paladacillos que se sintetizaron mostraron ser eficientes en la transformación de sustratos arilbromados empleando el protocolo sintético de Suzuki-Miyaura, así como también en la síntesis de bifenilo a partir de clorobenceno. Los valores de transformación de los bromobencenos mostraron una tendencia lineal en relación al valor del parámetro de Hammett de los sustituyentes presentes en los sustratos.
- El paladacillo **3.5** resultó ser el más activo de los complejos paladados diméricos del grupo $[\text{Pd}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{L})_2]$, en reacciones de tipo Suzuki-Miyaura, pero menos activo que el paladacillo monomérico **3.1** y los paladacillos tipo pinza (**3.7** y **3.8**).
- Los paladacillos tipo pinza **NCN (3.7)** y **PCN (3.8)** fueron los más activos en la reacción catalítica de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura de sustratos arilbromados y clorobenceno, en comparación con los diferentes tipos de paladacillos estudiados, así como también de algunos paladacillos tipo pinza de estructuras relacionadas informados en la literatura.

Sección experimental

5.1 Generalidades

Todos los reactivos usados se adquirieron comercialmente de Aldrich Chemical. Co. Inc., y fueron usados sin previa purificación. Los disolventes fueron suministrados por la compañía J.T. Baker, los cuales fueron secados y destilados previamente a su uso, empleando los procedimientos estándares establecidos bajo atmósfera de nitrógeno.

Todas las operaciones experimentales, a menos que se especifiquen otras condiciones, se realizaron en atmósfera inerte empleando líneas dobles de vacío/dinitrógeno con aparatos y técnicas Schlenk.

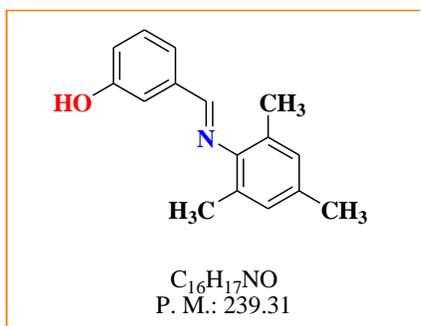
5.2 Instrumentación

Los puntos de fusión para los diferentes compuestos obtenidos se determinaron (sin correcciones) en tubo capilar mediante un aparato MELT-TEMP II Laboratory Devices, equipado con termómetro de mercurio con escala de 0-400 °C. La espectroscopía vibracional de IR, se realizó en el intervalo de 4000 a 350 cm^{-1} mediante un espectrómetro NICOLET-MAGNA 750 FT-IR en pastilla de KBr. Los análisis de espectrometría de masas por técnicas de ionización química positiva por bombardeo rápido de átomos (FAB^+), se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro JEOL JMS-SX102A operado a un voltaje de aceleración de 10 kV. Las muestras fueron resorbidas de una matriz de alcohol nitrobenfílico usando átomos de Xenón de 3 keV. Las mediciones se obtuvieron con resoluciones de 3000 barridos de campo magnético. Los análisis de masas por impacto electrónico (IE) se determinaron en un equipo JEOL JMS-SX102A operado a un potencial de ionización de 70 eV. Los espectros de RMN fueron adquiridos en CDCl_3 y $\text{DMSO}-d_6$ a temperatura ambiente en un espectrómetro JEOL GX300 ECLIPSE con frecuencia de 300 Hz para ^1H , 75 Hz para $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, 282 Hz para ^{19}F y 122 Hz para ^{31}P . Los desplazamientos químicos (δ) para ^1H y ^{13}C están reportados en ppm a campo bajo en relación a TMS o señal residual no deuterada de los disolventes empleados. En el caso de los espectros de ^{19}F y ^{31}P se emplearon referencias externas de $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$ y H_3PO_4 respectivamente. Las abreviaciones utilizadas en descripción de los datos de RMN son las siguientes: s, simple; d, doble; dd, doble de dobles; ddd, doble de doble de dobles; dt, doble de tripletes; c, cuádruple; q, quintuple; sext, séxtuple; sept, séptuple y m, múltiple.

Las constantes de acoplamiento J se expresan en Hz. El análisis elemental se determinó en un equipo EXETER ANALYTICAL CE440, empleando acetanilida como estándar con temperatura de combustión de 980 °C, los valores de contenido de carbono e hidrógeno se muestran en %.

Los análisis cristalográficos de rayos X, se llevaron a cabo por el método de monocristal con un equipo BRUKER SMART APEX CCD, equipado con monocromador de grafito y detector de área de radiación monocromática de Mo-K α ($\lambda = 0.71073$) a 294 K. Los datos se colectaron con barrido tipo omega y se integraron con el programa SAINT, incluido en el paquete BRUKER SHELXTL. La resolución estructural de los diferentes compuestos se realizó por métodos directos mediante el programa SHELXS-y su refinamiento se llevó a cabo por con el método de mínimos cuadrados en F^2 con ayuda de SHELXL-97. Los ángulos son expresados en grados (°) y las longitudes de enlaces en angstroms (Å).

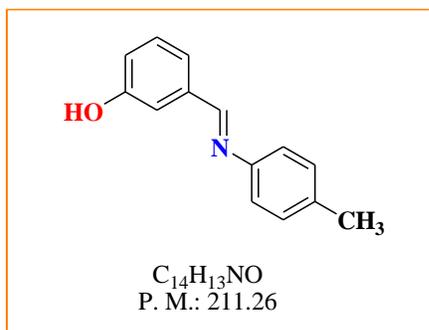
5.3 Síntesis de ligantes *m*-hidroxisustituidos



Síntesis de 3-((*E*)-(mesitilimino)metil)fenol (2.1). En un matraz de dos bocas se adicionaron 1.85 mL (1.78 g, 13.0 mmol) de 2,4,6-trimetilanilina, enseguida se adicionó gota a gota y con agitación magnética, una solución de 1.5 g (12.95 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído en 100 mL CH_2Cl_2 . La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos.

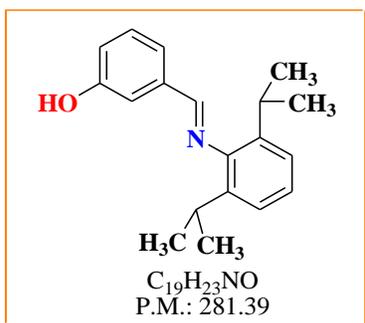
Después de este tiempo, se agregaron 30 g de mallas moleculares de 4 Å previamente activadas. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente, en agitación magnética moderada, atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz durante 24 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se filtró a gravedad y se lavaron las mallas moleculares con 100 mL de CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, secado con Na_2SO_4 , filtrado y evaporado a vacío, para dar el ligante [C_6H_4 -1-(OH)-3-($CH=NC_6H_2$ -2,4,6-Me $_3$)], como un sólido blanco (2.81 g, 11.78 mmol, 94%). P. f. 106-107° C. IR (KBr): 3311, 3060, 2968, 2918, 2732, 2589, 1632, 1589, 1480, 1455, 1378, 1289, 1236, 1208, 1141, 1081, 1015, 949, 856, 786, 687 cm^{-1} . EM-IE, m/z: 239 (100, [M+]), 238 (45) 223 (20), 146 (70), 131 (15), 77 (10). RMN- 1H (300 MHz, DCl_3),

δ (ppm): 8.06 (s, 1H, HC=N), 7.45 (s, 1H, OH), 7.36-7.33 (m, 2H, Ar), 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 6.92 (ddd, $J = 7.9, 2.3, 1.4$ Hz, 1H, Ar), 6.87 (s, 2H, Ar), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 6H, CH₃). RMN-¹³C {¹H} (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 164.08, 156.54, 148.24, 137.11, 133.63, 130.07, 128.97, 127.51, 121.58, 119.37, 114.68, 20.82, 18.33.. Anal. Calc. Para: C₁₆H₁₇NO; P. M. Calc.: 239.31. C; 80.30; H, 7.16. Se encontró: C, 80.16; H, 7.17.



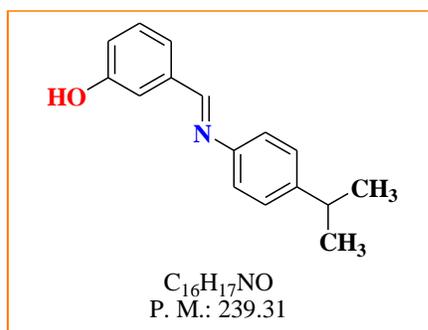
Síntesis de 3-((E)-(p-tolilimino)metil)fenol (2.2). En un matraz de dos bocas se pesaron 1.74 g (14.24 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído y se disolvieron completamente en 100 mL de CH₂Cl₂. Enseguida se adicionó gota a gota, con agitación magnética constante, una solución de 1.52 g (14.18 mmol) de *p*-metilanilina en 30 mL de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos,

posteriormente se agregaron 30 g de mallas moleculares de 4 Å previamente activadas. La mezcla de reacción resultante se mantuvo en agitación magnética suave a temperatura ambiente, atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz durante 48 horas. Terminado el tiempo se realizó un filtrado por gravedad, se lavaron las mallas moleculares con 50 mL de CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). El filtrado se lavó con disolución saturada de NaHSO₃ (2 x 50 mL) y se secó con Na₂SO₄ anhidro. En seguida se eliminó el Na₂SO₄ hidratado por filtración a gravedad, finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida, dando un residuo sólido que se recrystalizó de AcOEt/Hexano, para dar un polvo blanco microcristalino correspondiente al compuesto [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₄-4-CH₃)] (2.61 g, 12.35 mmol, 87 %). P. f. 122-124 °C. IR (KBr): 3051, 2921, 2815, 2711, 2571, 2465, 1625, 1588, 1506, 1449, 1385, 1277, 1235, 1161, 994, 956, 863, 813, 778, 677 cm⁻¹. EM-IE, m/z: 211 (100, [M⁺]), 210 (90), 196 (5) 118 (10), 91 (25), 65 (15), 28 (20). RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.33 (s, 1H, OH), 8.35 (s, 1H, HC=N), 7.33 (s, 1H, Ar), 7.22 (m, 2H, Ar), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 6.88- 6.85 (m, 1H, Ar), 2.29 (s, 3H, CH₃). RMN-¹³C {¹H} (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 158.00, 156.48, 147.72, 136.18, 134.02, 128.31, 128.28, 119.42, 118.90, 117.34, 113.09, 19.51. Anal. Calc. Para C₁₄H₁₃NO; P. M. Calc.: 211.26. C, 79.59; H, 6.20. Se encontró: C, 80.18; H, 6.95.



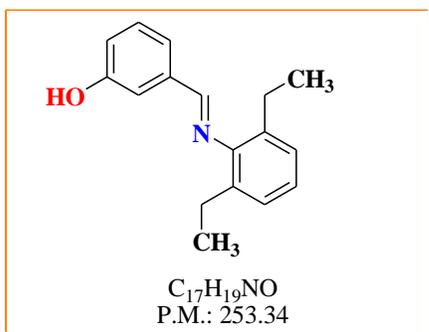
Síntesis de 3-((*E*)-(2,6-diisopropilfenilimino)metil)fenol (2.3). En un matraz de dos bocas con una solución de 1.74 g (14.25 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído en 120 mL de CH_2Cl_2 se le adicionó gota a gota, bajo agitación magnética, 2.80 mL (2.52 g, 14.21 mmol) de 2,6-diisopropilanilina, hasta homogenizar completamente. Posteriormente se agregaron 40 g de mallas moleculares de 4 Å previamente activadas. La mezcla

resultante se dejó reaccionando a temperatura ambiente bajo agitación magnética suave, atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz durante 72 horas. Cumplido el tiempo, se retiraron las mallas moleculares por filtración a gravedad y se lavaron con 50 mL de CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). El filtrado se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 50 mL), secado con Na_2SO_4 , filtrado y evaporado a vacío. Resultando un sólido que se recrystalizó de AcOEt/Pentano, dando un polvo blanco microcristalino correspondiente al ligante [C_6H_4 -1-(OH)-3-(CH=NC₆H₃-2,6-*i*-Pr₂)] (3.42 g, 12.15 mmol, 85%). P. f. 133-134° C. IR (KBr): 3329, 3062, 2960, 2927, 2872, 1634, 1459, 1382, 1355, 1321, 1287, 1249, 1194, 1160, 1105, 993, 932, 852, 790, 750, 688 cm^{-1} . EM-IE, m/z: 281 (100, [M⁺]), 266 (80), 224 (70), 188 (15), 119 (35), 146 (20), 28 (10). RMN-¹H (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.08 (m, 1H, HC=N), 7.41-7.35 (m, 2H, Ar), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 7.41-7.35 (m, 3H, Ar), 6.94 (ddd, $J = 7.9, 2.5, 1.3$ Hz, 1H, Ar), 6.73 (s, 1H, OH), 2.95 (hept, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H, CH₃). RMN-¹³C {¹H} (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 162.91, 156.42, 148.71, 138.05, 137.20, 130.29, 124.64, 123.29, 121.90, 119.32, 114.67, 28.07, 23.65. Anal. Calc. Para $C_{19}H_{23}NO$; P. M. Calc.: 281.39. C, 81.10; H, 8.24. Se encontró: C, 81.51; H, 8.37.



Síntesis de 3-((*E*)-(p-isopropilfenilimino)metil)fenol (2.4). En un matraz de dos bocas con una solución de 1.53 g (12.53 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído en 100 mL de CH_2Cl_2 se le adicionó gota a gota, bajo agitación magnética, 1.61 mL (1.69 g, 12.53 mmol) de *p*-isopropilanilina, hasta homogenizar completamente.

Posteriormente se agregaron 30 g de mallas moleculares activadas de 4 Å. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente con agitación suave, atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz durante 48 horas. Cumplido el tiempo, se retiraron las mallas moleculares por filtración a gravedad y lavaron con 50 mL de CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). El filtrado se lavó con solución saturada de NaHSO₃ (2 x 50 mL), en seguida el extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida resultando un sólido que se recrystalizó de AcOEt/Hexano, para dar un polvo blanco microcristalino correspondiente al compuesto [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₄-4-CH(CH₃)₂)] (2.73 g, 11.42 mmol, 91%). P. f. 99-101 °C. IR (KBr): 3052, 2961, 2871, 2719, 2582, 2474, 1623, 1587, 1506, 1451, 1385, 1277, 1238, 1163, 998, 954, 867, 828, 776, 681 cm⁻¹. EM-IE, m/z: 239 (60, [M⁺]), 224 (100), 196 (5), 103 (20), 77 (15), 28 (15). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.38 (s, 1H, OH), 8.38 (s, 1H, HC=N), 7.34 (s, 1H, Ar), 7.24-7.22 (m, 2H, Ar), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 6.88 (dt, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 1H, Ar), 2.81-2.94 (sept, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃). RMN-¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.04, 156.40, 147.92, 144.99, 136.09, 128.19, 125.55, 119.38, 118.82, 117.26, 112.99, 31.94, 22.62. Anal. Calc. Para C₁₆H₁₇NO; P. M. Calc.: 239.31. C, 80.30; H, 7.16. Se encontró: C, 80.18; H, 6.95.

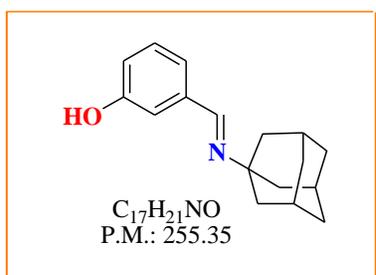


Síntesis de 3-((*E*)-(2,6-dietilfenilimino)metil)fenol (2.5).

En un matraz de dos bocas con una solución de 1.93 g (15.80 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído en 100 mL de CH₂Cl₂, se le adicionó gota a gota, bajo agitación magnética, 2.60 mL (2.35 g, 15.74 mmol) de 2,6-dietilanilina, hasta homogenizar completamente.

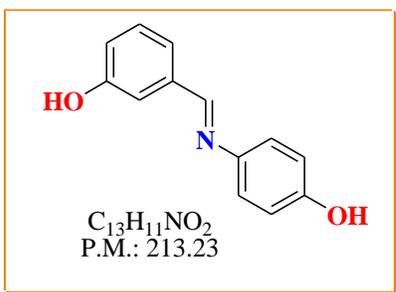
Posteriormente se agregaron 40 g de mallas moleculares activadas de 4 Å. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente con agitación suave, atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz durante 72 horas. Cumplido el tiempo, se retiraron las mallas moleculares por filtración a gravedad y se lavaron con 50 mL de CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). El filtrado se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 50 mL), secado con Na₂SO₄, filtrado y evaporado a vacío, resultando un sólido que se recrystalizó de CH₂Cl₂/Heptano, dando un polvo blanco microcristalino correspondiente al ligante [C₆H₃-2,6-(OH)-3-(CH=NC₆H₃-2,6-*i*-Et₂)] (3.85 g, 12.19 mmol, 96%).

P. f. 118-119° C. IR (KBr): 3069, 2968, 2931, 2874, 2836, 1630, 1587, 1470, 1445, 1375, 1291, 1229, 1186, 1159, 1104, 994, 861, 783, 756, 690 cm^{-1} . EM-IE, m/z: 253 (100, $[M^+]$), 252 (40), 238 (55), 224 (20), 209 (35), 160 (70), 91 (15), 28 (20). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.91(s, 1H, OH), 8.12 (m, 1H, HC=N), 7.44 (s, 1H, Ar), 7.32-7.26 (m, 2H, Ar), 7.08-6.98 (m, 4H, Ar), 2.40 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H, CH_2), 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H, CH_3). RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 162.39, 157.61, 150.14, 137.08, 133.05, 129.72, 126.13, 123.85, 120.27, 119.07, 114.66, 24.57, 14.61. Anal. Calc. Para: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$; P.M. Calc.: 253.34. C; 80.60; H, 7.56. Se encontró: C, 80.67; H, 7.72.

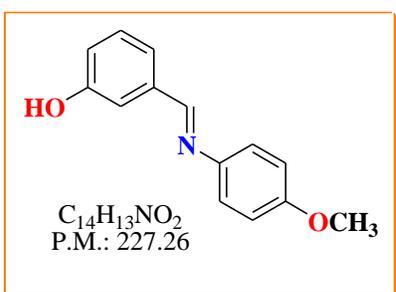


Síntesis de 3-((E)-(N-adamantilimino)metil)fenol (2.6).

En un matraz de dos bocas se pesaron 2.0 g (16.37 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído y se disolvieron completamente en 100 mL de CH_2Cl_2 . Enseguida se adicionó gota a gota, con agitación magnética constante, una solución de 2.4 g (15.86 mmol) de adamantilamina en 25 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, posteriormente se agregaron 40 g de mallas moleculares de 4 Å previamente activadas. La mezcla de reacción resultante se mantuvo en agitación magnética suave a temperatura ambiente, atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz durante 48 horas. Terminado el tiempo se realizó un filtrado por gravedad, se lavaron las mallas moleculares con 50 mL de CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). El filtrado se lavó con disolución saturada de NaHSO_3 (2 x 50 mL) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. En seguida se eliminó el Na_2SO_4 hidratado por filtración a gravedad, finalmente se evaporó a vacío, dando un residuo sólido que se recrystalizó de AcOEt/éter, para dar un polvo blanco microcristalino correspondiente al compuesto $[\text{C}_6\text{H}_4-1-(\text{OH})-3-(\text{NC}_{10}\text{H}_{15})]$ (3.34 g, 13.08 mmol, 83 %). P. f. 154-155° C. IR (KBr): 3049, 2905, 2848, 2718, 1634, 1583, 1493, 1341, 1288, 1253, 1167, 1116, 1085, 991, 949, 923, 866, 817, 783, 686 cm^{-1} . EM-IE, m/z: 255 (35, $[M^+]$), 198 (20), 135 (100), 136, (15), 107 (10), 93 (10). RMN- ^1H (300 MHz, CD_2Cl_2), δ (ppm): 8.85 (s, 1H, OH), 8.10 (s, 1H, HC=N), 7.16 (s, 1H, Ar), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 6.77- 6.74 (m, 1H, Ar), 2.07 (ancho, 3H, CH), 1.69-1.58 (m, 12H, CH_2). RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 156.60, 153.56, 137.50, 128.35, 118.36, 116.51, 112.83, 56.23, 42.06, 35.42, 28.34. Anal. Calc. Para: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$; P.M. Calc.: 255.35. C; 79.96; H, 8.29. Se encontró: C, 79.67; H, 8.15.

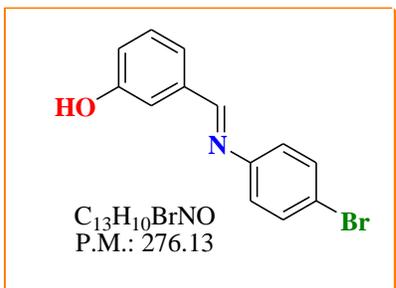


Síntesis de 3-((*E*)-(p-tolilimino)metil)fenol (2.7). En un matraz Schlenk de 250 mL se adicionaron 2.30 g (18.83 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído y se disolvieron completamente en 5 mL de THF. Enseguida se adicionaron 150 mL de tolueno recién destilado. A esta solución resultante se adicionaron gota a gota y con agitación magnética constante, una solución de 2.05 g (18.78 mmol) de *p*-hidroxianilina en 10 mL de THF, se adaptó un sistema de reflujo con trampa de humedad (Dean-Stark). La reacción se dejó a reflujo hasta que dejó de condensar agua (6 horas). Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NaHSO₃ (2 x 50 mL), en seguida el extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida, resultando un polvo blanco microcristalino correspondiente al compuesto [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₄-4-OH)] (3.88 g, 18.19 mmol, 97%). P. f. 134-136° C. IR (KBr): 3305, 2566, 2491, 1625, 1585, 1455, 1396, 1355, 1290, 1262, 1216, 1164, 1101, 952, 810, 780, 685 cm⁻¹. EM-IE, m/z: 213 (100, [M⁺]), 212 (85), 120 (20), 93 (10), 65 (15), 28 (25). RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.60 (s, 2H, OH), 8.51 (s, 1H, HC=N), 7.35 (s, 1H, Ar), 7.35-7.25 (m, 2H, Ar), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 6.90-6.89 (m, 1H, Ar), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar). RMN-¹³C{¹H} (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 157.73, 157.27, 156.34, 142.64, 137.91, 129.85, 122.57, 120.03, 118.24, 115.79, 113.95. Anal. Calc. Para: C₁₃H₁₁NO₂; P. M. Calc.: 213.23. C; 73.23; H, 5.20. Se encontró: C, 72.27; H, 5.09. La diferencia de los porcentajes del análisis elemental para este complejo puede ser justificando por la presencia de *m*-hidroxibenzaldehído (C, 71.63; H, 5.11).



Síntesis de 3-((*E*)-(p-metoxifenilimino)metil)fenol (2.8). A una disolución de 2.15 g (17.60 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído en 100 mL de CH₂Cl₂ se le adicionó gota a gota, bajo agitación magnética constante, una solución de 2.16 g (17.54 mmol) de *p*-metoxianilina, en 30 mL de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos hasta homogenizar completamente. Posteriormente se agregaron 40 g de mallas moleculares de 4 Å previamente activadas.

La mezcla de reacción resultante se mantuvo en agitación magnética suave, atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz durante 48 horas. Cumplido el tiempo, se retiraron las mallas moleculares por filtración a gravedad y lavaron con 50 mL de CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). El filtrado se lavó con solución saturada de NaHSO₃ (2 x 50 mL), en seguida el extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida, resultando un sólido que se recrystalizó de AcOEt/Hexano, para dar un polvo blanco microcristalino correspondiente al compuesto [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₄-4-OCH₃)] (3.72 g, 16.36 mmol, 93%). P. f. 119-120° C. IR (KBr): 3105, 3060, 2871, 3000, 2933, 2832, 2714, 2584, 2468, 1626, 1589, 1502, 1453, 1383, 1281, 1243, 1169, 1110, 1031, 868, 834, 782, 683 cm⁻¹. EM-IE, m/z: 227 (100, [M⁺]), 226 (15), 212 (80), 183 (15), 77 (10), 28 (35). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.08 (s, 1H, OH), 8.33 (s, 1H, HC=N), 7.32 (s, 1H, Ar), 7.22-7.11 (m, 4H, Ar), 6.86-6.84 (m, 3H, Ar), 3.74 (s, 3H, OCH₃). RMN-¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 157.90, 157.64, 157.26, 144.21, 137.20, 129.19, 121.65, 119.64, 118.12, 114.24, 113.83, 54.93. Anal. Calc. Para: C₁₄H₁₃NO₂; P. M. Calc.: 227.26. C; 73.99; H, 5.77. Se encontró: C, 73.86; H, 5.71.

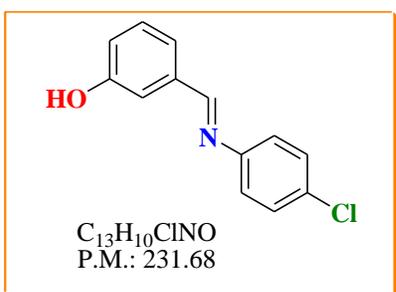


Síntesis de 3-((E)-(p-bromofenilimino)metil)fenol (2.9).

A una solución de 1.80 g (14.74 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído en 100 mL de CH₂Cl₂ se le adicionó gota a gota bajo agitación magnética, una solución de 2.50 g (14.53 mmol) de *p*-bromoanilina en 30 mL CH₂Cl₂, hasta homogenizar completamente. Posteriormente se agregaron

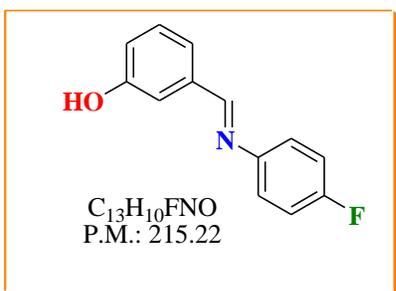
30 g de mallas moleculares activadas de 4 Å. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente con agitación magnética suave, atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz durante 48 horas. Cumplido el tiempo, se retiraron las mallas moleculares por filtración a gravedad y se realizó un lavado con 100 mL de CH₂Cl₂ (4 x 25 mL). El filtrado se lavó con solución saturada de NaHSO₃ (3 x 50 mL), en seguida el extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida resultando un sólido que se recrystalizó de AcOEt/Hexano, para dar un polvo blanco microcristalino correspondiente al compuesto [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₄-4-Br)] (3.39 g, 12.28 mmol, 85%). P. f. 130-132° C. IR (KBr): 3114, 3048, 2934, 2877, 2703, 2579, 1617, 1594, 1478, 1450, 1380, 1316, 1276, 1217, 1167, 1067, 1000, 832, 773, 680 cm⁻¹.

EM-IE, m/z: 275/277 (100/97, [M⁺]), 274/276 (53/60), 196 (25), 155/157 (20/21). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.75 (s, 1H, OH), 8.54 (s, 1H, HC=N), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.38 (s, 1H, Ar), 7.35-7.31 (m, 2H, Ar), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 6.96-6.95 (m, 1H, Ar). RMN-¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161.56, 157.73, 150.63, 137.18, 132.02, 129.91, 123.25, 120.45, 119.02, 118.48, 114.39. Anal. Calc. Para: C₁₃H₁₀BrNO; P. M. Calc.: 276.13. C; 56.55; H, 3.65. Se encontró: C, 56.56; H, 3.35.



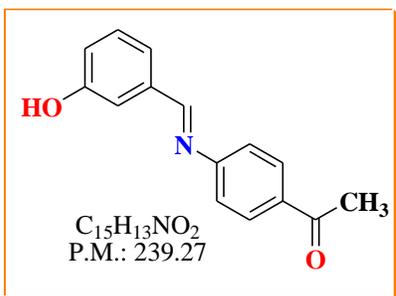
Síntesis de 3-((*E*)-(p-clorofenilimino)metil)fenol (2.10). A

una solución de 1.47 g (12.04 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído en 100 mL de CH₂Cl₂ se le adicionó gota a gota bajo agitación magnética, una solución de 1.52 g (11.92 mmol) de *p*-cloroanilina en 30 mL de CH₂Cl₂, hasta homogenizar completamente. Posteriormente se agregaron 30 g de mallas moleculares activadas de 4 Å. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente con agitación magnética suave, atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz durante 48 horas. Cumplido el tiempo, se retiraron las mallas moleculares por filtración a gravedad y se realizó un lavado con 150 mL de CH₂Cl₂. El filtrado se lavó con solución saturada de NaHSO₃ (3 x 50 mL), en seguida el extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida resultando un sólido que se recristalizó de AcOEt/Hexano, para dar un polvo blanco microcristalino correspondiente al compuesto [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₄-4-Cl)] (2.41 g, 9.65 mmol, 80%). P. f. 132-133° C. IR (KBr): 3056, 2883, 2710, 2579, 1621, 1597, 1483, 1454, 1384, 1319, 1279, 1225, 1170, 1106, 992, 838, 779, 683, cm⁻¹. EM-IE, m/z: 231/233 (100/45, [M⁺]), 230/232 (75/50), 196 (10), 138/140 (15/5), 111/113 (20/5), 75 (15) 28 (25). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.74 (s, 1H, OH), 8.52 (s, 1H, HC=N), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 7.37 (s, 1H, Ar), 7.33-7.31 (m, 2H, Ar), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 6.95 (dt, *J* = 6.6, 2.4 Hz, 1H, Ar). RMN-¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161.54, 157.74, 150.23, 137.19, 130.20, 129.90, 129.13, 122.86, 120.44, 119.01, 114.39. Anal. Calc. Para: C₁₃H₁₀ClNO; P. M. Calc.: 231.68. C; 67.39; H, 4.35. Se encontró: C, 67.39; H, 4.13.



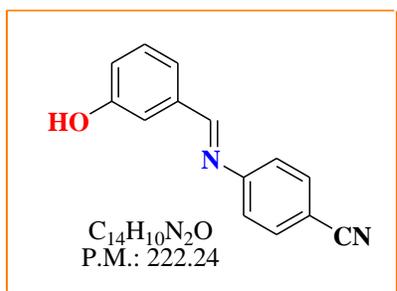
Síntesis de 3-((E)-(p-fluorofenilimino)metil)fenol (2.11). A una solución de 1.75 g (14.33 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído en 30 mL de CH_2Cl_2 se le adicionó gota a gota, bajo agitación magnética, 1.35 mL (1.56 g, 14.04 mmol) de *p*-fluoroanilina, hasta homogenizar completamente. Posteriormente se agregaron 30 g de mallas

moleculares activadas de 4 Å. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente con agitación magnética suave, atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz durante 48 horas. Cumplido el tiempo, se retiraron las mallas moleculares por filtración a gravedad y se realizó un lavado con 150 mL de CH_2Cl_2 . El filtrado se lavó con solución saturada de $NaHSO_3$ (3 x 50 mL), en seguida el extracto orgánico se secó con Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida resultando un sólido que se recristalizó de AcOEt/Hexano, para dar un polvo blanco microcristalino correspondiente al compuesto $[C_6H_4-1-(OH)-3-(CH=NC_6H_4-4-F)]$ (2.43 g, 11.29 mmol, 81%). P. f. 137-138° C. IR (KBr): 3052, 2916, 2708, 2585, 1626, 1589, 1497, 1451, 1384, 1276, 1219, 1201, 1169, 1154, 1100, 995, 977, 872, 843, 792, 712, 684 cm^{-1} . EM-IE, m/z: 215 (80, $[M^+]$), 214 (100), 122 (20), 95 (35), 75 (10), 28 (40). RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.13 (s, 1H, OH), 8.29 (s, 1H, HC=N), 7.32 (s, 1H, Ar), 7.29-7.17 (m, 2H, Ar), 7.12-7.08 (m, 2H, Ar), 7.01-6.96 (m, 2H, Ar), 6.90-6.89 (m, 1H, Ar). RMN- ^{13}C { 1H } (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 160.48, (d, $^1J_{C-F} = 244.0$ Hz), 159.82, 157.30, 147.50 (d, $^4J_{C-F} = 2.8$ Hz), 136.81, 129.26, 121.81 (d, $^4J_{C-F} = 8.3$ Hz), 118.53, 115.26 (d, $^3J_{C-F} = 22.5$ Hz), 114.39. RMN- ^{19}F { 1H } (282 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -117.28 (s, 1F). Anal. Calc. Para: $C_{13}H_{10}ClNO$; P. M. Calc.: 215.22. C; 72.55; H, 4.68. Se encontró: C, 72.59; H, 4.71%.



Síntesis de (E)-1-(4-(3-hidroxibencilidenamino)fenil)etanona (2.11). A una solución de 2.10 g (17.20 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído en 100 mL de CH_2Cl_2 se le adicionó gota a gota bajo agitación magnética, una solución de 2.28 g (16.86 mmol) de *p*-aminoacetofenona disueltos en 30 mL de *i*-PrOH, se agitó hasta homogenizar completamente.

Posteriormente se agregaron 40 g de mallas moleculares activadas de 4 Å. La mezcla de reacción se dejó en agitación suave durante 72 horas. Cumplido el tiempo, se retiraron las mallas moleculares por filtración a gravedad y se lavaron con 50 mL de *i*-PrOH (2 x 25 mL). Al filtrado se le adicionaron 50 mL de solución saturada de NaCl y se extrajo con 200 mL de CH₂Cl₂ (4 x 50 mL), los extractos orgánicos, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se vaporó a presión reducida resultando un sólido naranja (3.11 g, 13.0 mmol, 78%) correspondiente al compuesto [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₄-4-COCH₃]. P. f. 160-162° C. IR (KBr): 3200, 2861, 2871, 1655, 1624, 1585, 1475, 1413, 1340, 1309, 1277, 1210, 1170, 965, 861, 832, 782, 687 cm⁻¹. EM-IE: 239 (55, [M⁺]), 224 (100), 112 (10), 43 (5) 32 (15) 28 (60). RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.78 (s, 1H, OH), 8.54 (s, 1H, HC=N), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.39-7.36 (m, 3H, Ar), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 6.98-6.95 (m, 1H, Ar), 2.58 (s, 3H, CH₃). RMN-¹³C{¹H} (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 197.04, 162.57, 157.78, 155.71, 137.06, 134.20, 130.00, 129.68, 121.13, 120.67, 119.32, 114.55, 26.73. Anal. Calc. Para: C₁₅H₁₃NO₂; P. M. Calc.: 239.27. C; 75.30; H, 5.48. Se encontró: C, 74.93; H, 5.36.

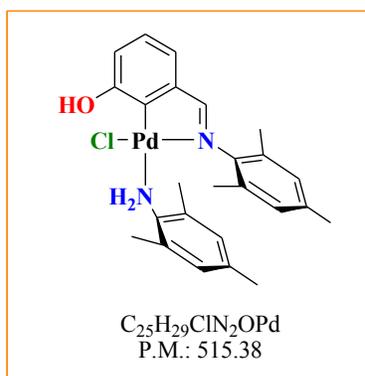


Síntesis de (*E*)-4-(3-hidroxi-benzilidenamino)-benzonitrilo (2.11). A una solución de 1.20 g (9.82 mmol) de *m*-hidroxibenzaldehído en 75 mL de CH₂Cl₂ se le adicionó gota a gota bajo agitación magnética, una solución de 1.1 g (9.31 mmol) de *p*-cianoanilina disueltos en 15 mL de *i*-PrOH, se agitó hasta homogenizar completamente.

Posteriormente se agregaron 20 g de mallas moleculares activadas de 4 Å. La mezcla de reacción se dejó en agitación suave durante 72 horas. Cumplido el tiempo, se retiraron las mallas moleculares por filtración a gravedad y se lavaron con 50 mL de *i*-PrOH (2 x 25 mL). Al filtrado se le adicionaron 50 mL de solución saturada de NaCl y se extrajo con 100 mL de CH₂Cl₂ (4 x 25 mL), los extractos orgánicos, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se vaporó a presión reducida resultando un sólido café ámbar (1.45 g, 13.0 mmol, 72%) correspondiente al compuesto [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₄-4-CN]. P. f. 175-176° C. IR (KBr): 3331, 2237, 1624, 1577, 1493, 1409, 1336, 1289, 1214, 1165, 951, 867, 846, 783, 678 cm⁻¹. EM-IE: 222 (100, [M⁺]), 221 (90), 129 (10), 102 (25), 28 (5).

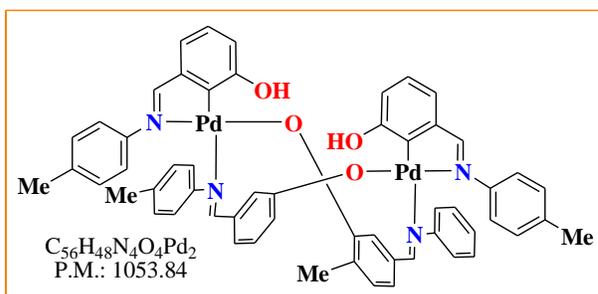
RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.84 (s, 1H, OH), 8.49 (s, 1H, HC=N), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar), 7.38-7.30 (m, 5H), 6.97 (dt, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 1H). RMN-¹³C{¹H} (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.47, 157.83, 155.68, 136.89, 133.58, 130.06, 122.05, 120.88, 119.61, 119.10, 114.73, 108.4. Anal. Calc. Para: C₁₄H₁₀N₂O; P. M. Calc.: 222.24. C, 75.66; H, 4.54. Se encontró: C, 72.38; H, 5.62.

5.4 Síntesis de paladacilos derivados de ligantes *m*-hidroxisustituídos



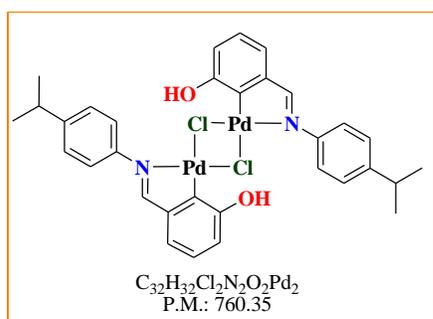
Complejo monomérico [PdL₂] (3.1). A una suspensión de 0.143 g (0.5 mmol) de [Pd(cod)Cl₂] en 10 mL de tolueno se adicionó lentamente a temperatura ambiente y con agitación constante una disolución 0.240 g (1 mmol) del ligante, **2.1** y Na₂CO₃ (0.060 g, 0.5 mmol) en tolueno (10 mL). La mezcla de reacción resultante fue puesta a reflujo por 24 h. Después de este tiempo, la reacción fue filtrada y evaporado a vacío para dar un sólido que se recristalizó en un sistema bifásico de

CH₂Cl₂/*i*-PrOH, dando un sólido cristalino amarillo (0.319 g, 62%). P. f. 211 °C (descompone). IR (KBr): 3324, 3259, 2909, 1683, 1598, 1433, 1356, 1288, 1143, 1034, 851, 781, 705, 682, 630, cm⁻¹. FAB⁺: 497 (M-Cl, 12), 479 (12), 379 (9), 344 (22), 238 (22), 154 (100), 136 (80), 77 (30). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.41, (ancho, s, 1H, OH), 7.73 (s, 1H, HC=N), 7.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H, Ar-H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 6.65 (s, 2H, Ar), 3.33 (ancho s, 2H, NH₂), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃). RMN-¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 179.75, 162.67, 147.26, 143.34, 137.49, 135.94, 130.20, 129.44, 129.36, 129.11, 129.00, 126.79, 121.29, 121.19, 21.10, 21.02, 20.72, 20.64, 18.48, 18.41. Anal. Calc. Para: C₂₅H₂₉C₁₁N₂OPd; P. M. Calc.: 515.38. C, 58.26; H, 5.67. Se encontró: C, 58.21; H, 5.65%.



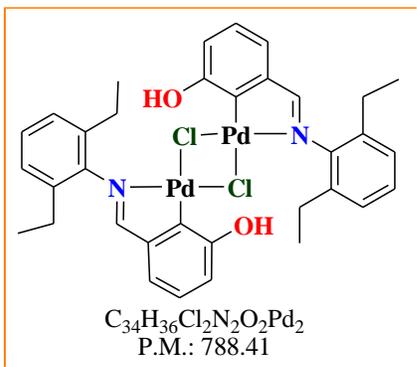
Complejo [Pd₂L₄] (3.2). A una suspensión de 0.88 g (0.5 mmol) de PdCl₂, 0.106 g Na₂CO₃ (1 mmol) en 10 mL de tolueno, se adicionó lentamente a temperatura ambiente y con agitación constante una disolución 0.211 g (1 mmol) del ligante **2.3** 10 en mL tolueno.

La mezcla de reacción resultante fue puesta a reflujo por 48 h. Después la mezcla de reacción fue filtrada a gravedad y se realizaron lavados con acetona. De la evaporación lenta de los disolventes (tolueno/acetona), se obtuvo el compuesto **4.1**, como un sólido cristalino amarillo (0.297 g, 57 %). P. f. 224 °C (descompone). IR (KBr): 3327, 3046, 2923, 2926, 2867, 1618, 1589, 1501, 1442, 1388, 1336, 1294, 1211, 1168, 1114, 1019, 992, 872, 817, 779, 748, 708, 676, 581 cm⁻¹. Anal. Calc. Para: (C₅₆H₄₈N₄O₄Pd₂; P. M. 1053.84): C, 62.75; H, 4.70. Se encontró: C, 62.81; H, 4.57%.



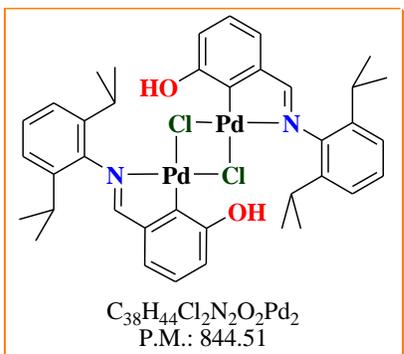
Complejo [Pd₂(μ-Cl)₂(L)₂] (3.3). A una suspensión de 0.177 g (1 mmol) de PdCl₂, 0.106 g Na₂CO₃ (1 mmol) en 50 mL de tolueno, se adicionó lentamente a temperatura ambiente y con agitación constante una disolución 0.240 g (1 mmol) del ligante **2.4** 10 mL en tolueno. La mezcla de reacción resultante fue puesta a reflujo por 24 h. Después de este tiempo, la reacción fue filtrada y con lavados de

CH₂Cl₂, los disolventes del filtrado fue evaporado lentamente, para dar cristales rojizos que se lavaron con éter frío (0.544 g, 71%) apropiados para análisis de rayos-X. P. f. 222 °C (descompone). IR (KBr): 3410, 3055, 2961, 2927, 2870, 1600, 1554, 1501, 1459, 1429, 1358, 1289, 1261, 1207, 1095, 1022, 883, 802, 698, 588, 528 cm⁻¹. FAB⁺: 760 ([M⁺], 5), 461 (25), 327 (40), 238 (28), 136 (100), 77 (85). RMN⁻¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.75 (s, 1H, HC=N), 7.15 (m, 1H, OH; 4H, Ar-H), 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.86 (sept, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H). RMN⁻¹³C{¹H}, (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 175.26, 159.91, 148.39, 146.75, 145.51, 132.90, 126.80, 125.99, 122.04, 120.80, 120.03, 32.91, 22.99. Anal. Calc. Para: C₃₂H₃₂Cl₂N₂O₂Pd₂; P. M. Cal.: 760.35. C, 50.55; H, 4.24. Se encontró: C, 53.80; H, 5.10. La diferencia en los porcentajes del análisis elemental para este complejo puede ser justificando por la presencia de *m*-hidroxibenzaldehído y una molécula de *i*-PrOH (C, 53.52; H, 4.92).



Complejo $[Pd_2(\mu-Cl)_2(L)_2]$ (3.4). A una suspensión de 0.177 g (1 mmol) de $PdCl_2$, 0.106 g Na_2CO_3 (1 mmol) en 10 mL de tolueno, se adicionó lentamente a temperatura ambiente y con agitación constante una disolución 0.253 g (1 mmol) del ligante **2.5** 10 en mL tolueno. La mezcla de reacción resultante fue puesta a reflujo por 24 h. Después de este tiempo, la reacción fue filtrada realizando lavado con porciones de CH_2Cl . Los disolventes del filtrado se

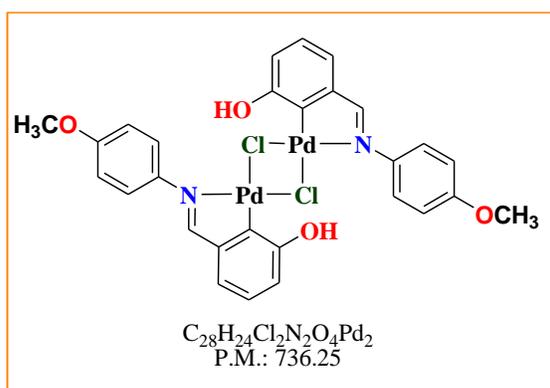
evaporó lentamente a temperatura ambiente dando cristales color ámbar (0.617 g, 78 %) con características apropiadas para estudios de difracción de rayos-X. P. f. 236 °C (descompone). IR (KBr): 3397, 3060, 2960, 2927, 2869, 1607, 1558, 1461, 1431, 1358, 1337, 1358, 1337, 1229, 1230, 1196, 1027, 967, 884, 700, 525 cm^{-1} . FAB⁺: 788 (5, [M⁺]), 715 (15), 357 (35), 252 (64), 222 (65), 84 (100), 77 (68). RNM-¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.64 (s, 2H, HC=N), 7.23-7.14 (2H, Ar-H), 7.05 (d, 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, Ar-H), 7.02-6.94 (m, 2H, Ar-H), 6.87 (dd, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 2H), 6.82 (s, 2H, OH), 6.58 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 2H), 2.92-2.51 (m, 8H, CH_2), 2.92-2.51 (m, $J = 22.4, 14.9, 7.5$ Hz, 12H, CH_3). RNM-¹³C {1H} (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 178.39, 161.11, 147.41, 145.87, 136.64, 135.53, 128.32, 127.03, 126.42, 121.44, 121.11, 25.00, 14.53. Anal. Calc. Para: $C_{34}H_{36}Cl_2N_2O_2Pd_2$; P. M. Cal.: 788.41. C, 51.80; H, 4.60. Se encontró: C, 52.11; H, 4.64%.



Complejo $[Pd_2(\mu-Cl)_2(L)_2]$ (3.5). A una suspensión de 0.177 g (1 mmol) de $PdCl_2$, 0.106 g Na_2CO_3 (1 mmol) en 10 mL de tolueno, se adicionó lentamente a temperatura ambiente y con agitación constante una disolución 0.281 g (1 mmol) del ligante **2.3** 10 en mL tolueno. La mezcla de reacción resultante fue puesta a reflujo por 48 h.

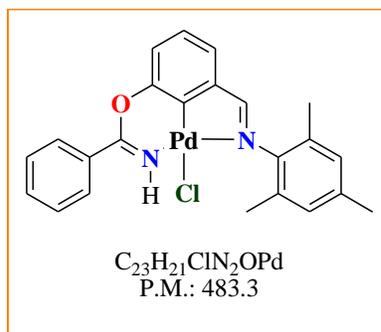
Después de este tiempo, la reacción fue filtrada y evaporado a vacío para dar un sólido que se recrystalizó en sistema un sistema CH_2Cl_2 /tolueno para dar cristales rojos (0.701 g, 83 %), adecuados para difracción de rayos-X. P. f. 264 °C (descompone). IR (KBr): 3372, 3062, 2959, 2926, 2869, 1604, 1561, 1462, 1433, 1361, 1328, 1293, 1230, 1200, 1105, 1054, 1028, 993, 885, 784, 756, 700, 550 cm^{-1} . FAB⁺: 845 ([M+1], 1), 421, (5), 461 (20), 386 (20), 307 (40), 280 (10), 154 (100), 136 (98), 89, (45), 77 (45).

RNM- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62 (s, 2H, HC=N), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H, Ar-H), 6.97 (t, $J = 7.54$ Hz, 2H, Ar-H), 6.74 (s, 2H, OH), 6.87 (dd, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 2H), 6.74 (s, 2H, OH), 6.54 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 2H), 3.42 (sept, $J = 6.8$ Hz, 4H, CH), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, CH_3), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, CH_3). RNM- ^{13}C {1H} (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 178.02, 161.04, 147.30, 144.29, 141.31, 135.21, 128.61, 127.01, 123.64, 121.42, 121.16, 28.56, 24.68, 22.92. Anal. Calc. Para: $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}_2$; P. M. Cal.: 844.51. C, 54.04; H, 5.25. Se encontró: C, 54.51; H, 5.13%.



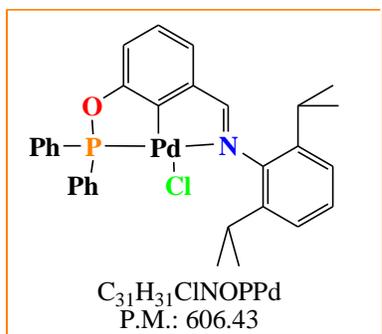
Complejo $[\text{Pd}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{L})_2]$ (3.6). A una suspensión de 0.177 g (1 mmol) de PdCl_2 , 0.106 g Na_2CO_3 (1 mmol) en 10 mL de tolueno, se adicionó lentamente a temperatura ambiente y con agitación constante una disolución 0.227 g (1 mmol) del ligante **2.8** 10 en mL tolueno. La mezcla de reacción resultante fue puesta a reflujo por 24 h. Después de este tiempo, la reacción fue

filtrada y evaporado a vacío para dar un sólido que se recrystalizó en sistema un sistema CH_2Cl_2 /tolueno para dar cristales amarillos (0.383 g, 52 %), adecuados para difracción de rayos-X. P. f. 226 °C (descompone). IR (KBr): 3386, 3054, 2959, 2924, 2835, 1695, 1604, 1499, 1456, 1431, 1358, 1289, 1242, 1201, 1165, 1105, 1024, 960, 887, 826, 785, 700, 626 cm^{-1} . FAB $^+$: 281 (20), 226 (15), 168 (35), 146, (87), 136 (100), 77 (75). RNM- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9.13 (s, 2H, OH), 8.26 (s, 2H, HC=N), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.06-6.99 (m, 4H, Ar-H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, Ar-H), 6.46 (d, $J = 7.6$, 2H), 3.78 (s, 6H, OCH_3). RNM- ^{13}C {1H} (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.92, 159.95, 156.86, 146.54, 139.03, 129.90, 124.27, 123.11, 119.86, 117.09, 111.61, 53.64. Anal. Calc. Para: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Pd}_2$; P. M. Cal.: 736.25. C, 45.68; H, 3.29. Se encontró: C, 45.51; H, 3.34%.



Complejo tipo pinza NCN (3.8). A una suspensión de $[\text{Pd}(\text{NCPh})_2\text{Cl}_2]$ (0.383 g, 1mmol) y NaCO_3 (106 mg, 1mmol) en 15 mL de tolueno fue adicionada a a temperatura ambiente y con agitación constante una disolución del ligante **2.1** (0.239 g, 1 mmol) en 10 mL tolueno. Esta mezcla se mantuvo en agitación a 60 °C por 18 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a gravedad con lavados de CH_2Cl_2 .

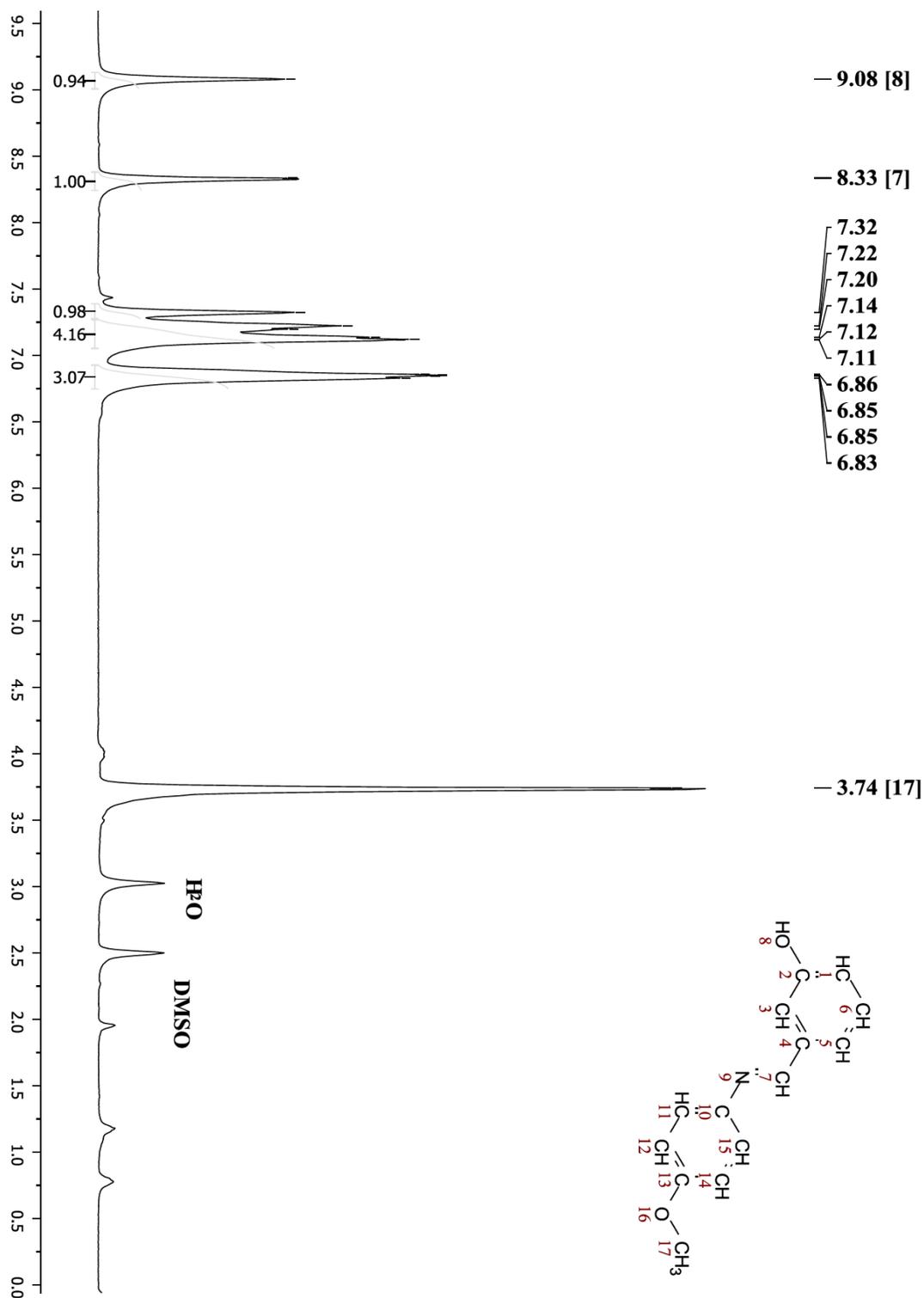
El disolvente fue evaporado lentamente a temperatura ambiente para dar un sólido amarillo que se lavó con 10 mL Et₂O frío, se secó al aire (20-25 °C) (0.403 g, 84%). P. f. 237 °C (descompone). Los cristales para el análisis de difracción de rayos-X se obtuvieron por en un sistema bifásico de CH₂Cl₂/*i*-PrOH. IR (KBr): 3505.44, 3428.35, 3222.22, 3059.80, 1396.62, 2964.71, 2911.01, 2854.77, 1626.33, 1689.03, 1554.72, 1478.23, 1446.75, 1426.24, 1398.81, 1378.50, 1349.80, 1308.61, 1259.63, 1220.32, 1201.16, 1144.42, 1098.50, 1026.40, 862.92, 793.08, 690.76 cm⁻¹. FAB⁺: 449 (92), 447 (100) [*M*-35], 446 (90), 445 (55), 238 (20), 154 (65), 136 (75), 77 (50), 73 (45), 107 (35). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.79 (s, 1H, NH), 8.02 (s, 1H, HC=N), 7.99 (m, 2H, Ar-H), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.50 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.38-7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.32 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (s, 2H, Ar-H), 2.33 (s, 6H, CH₃), . 2.29 (s, 3H, CH₃), RMN-¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.98, 159.45, 147.93, 147.12, 144.79, 137.12, 136.22, 132.96, 129.82, 129.11, 128.86, 128.57, 127.29, 126.62, 126.12, 120.57, 20.89, 18.51.

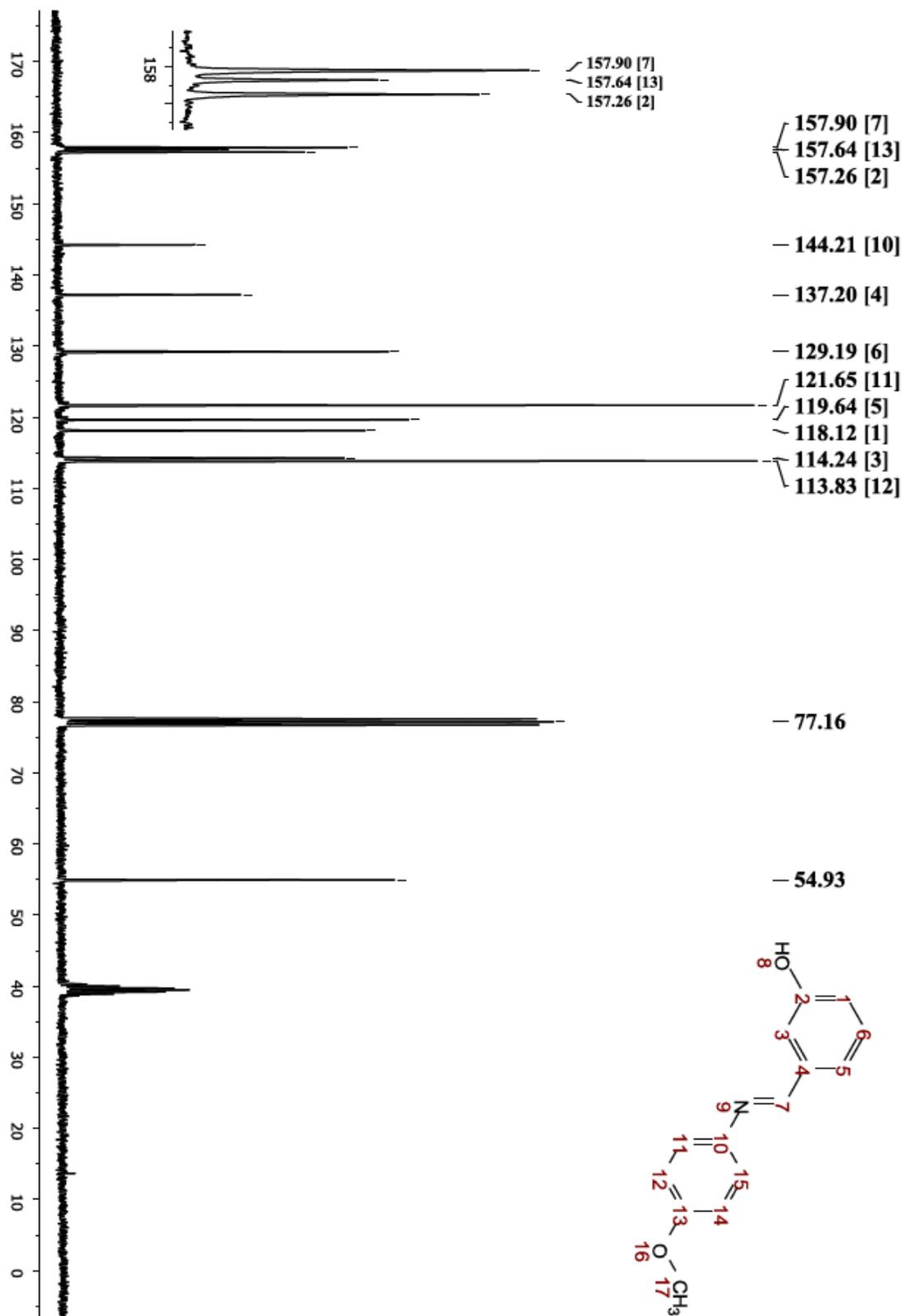


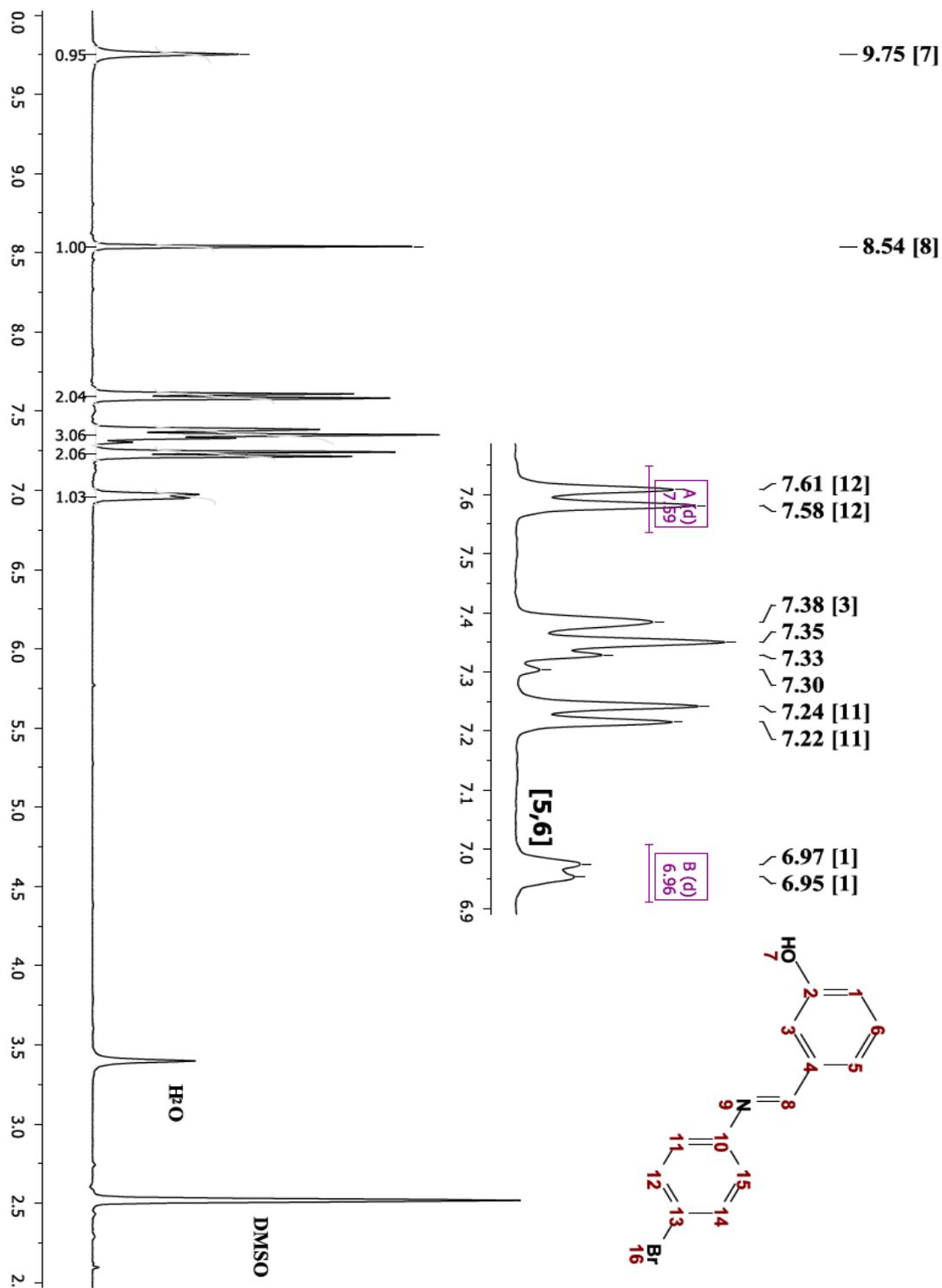
Complejo tipo pinza PCN (3.8). En un matraz Schlenk se adicionó 0.1 g (0.12 mmol) del complejo binuclear **3.5** y se disolvió en 15 mL de CH₂Cl₂. Posteriormente se adicionaron con agitación vigorosa 0.080 g (3.05 mmol) de trifenilfosfina hasta total homogenización. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Terminado este tiempo, se filtró y se realizaron lavado con

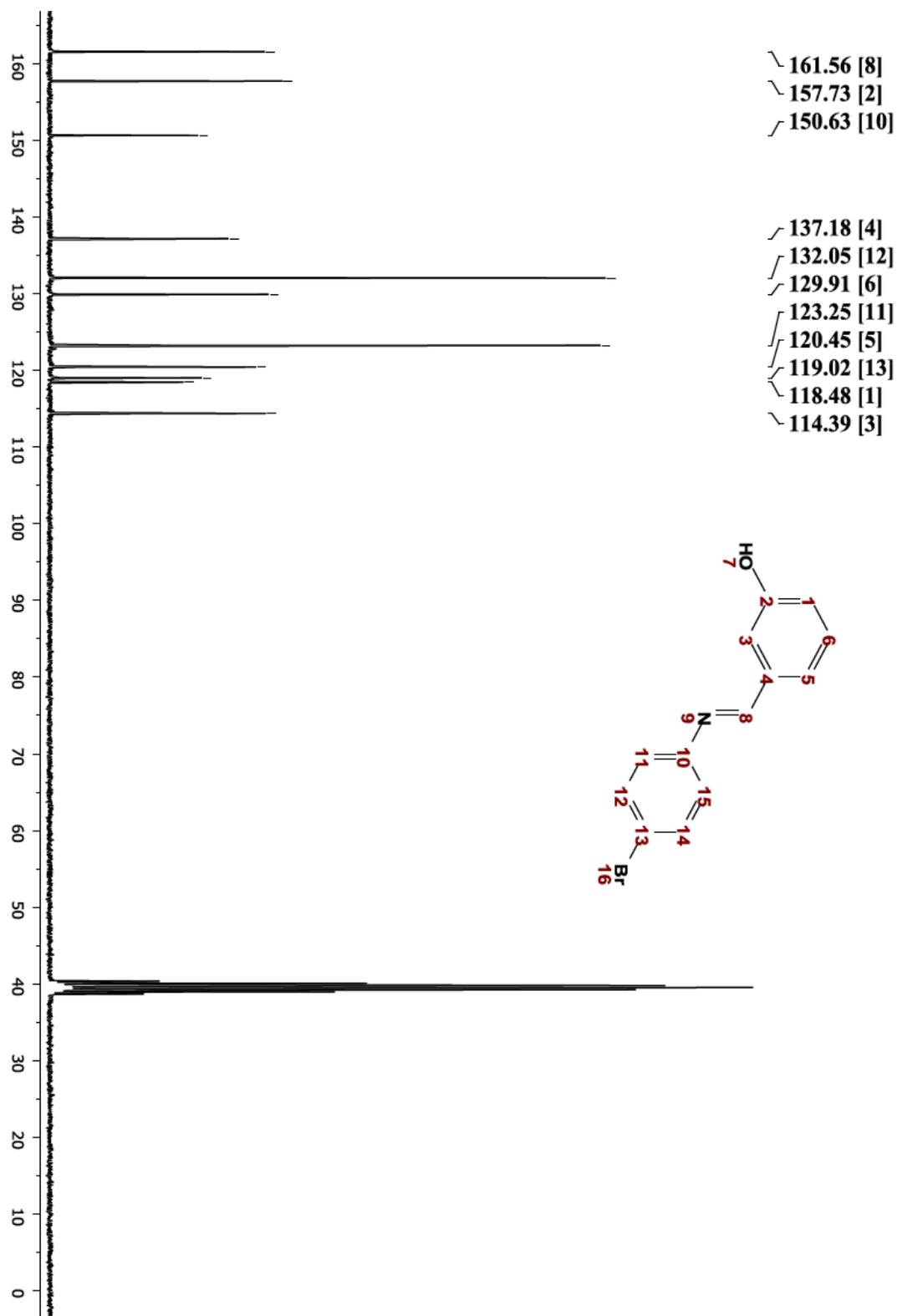
pequeñas porciones de *i*-PrOH. Los disolventes fueron eliminados por evaporación lente a temperatura ambiente para dar cristales (0.121 g, 84%) cristales amarillos (ámbar) adecuados para análisis por difracción de rayos-X. P.f. de 265° C (descompone). IR (KBr): 3054.29, 2955.40, 2922.25, 1586.58, 1548.93, 1435.80, 1383.20, 1308.58, 1233.25, 1175.99, 1103.61, 1019.33, 996.96, 872.43, 808.79, 781.79, 749.17, 692.21, 616.94, 524 cm⁻¹. FAB⁺: 570 (35, M-Cl), 339 (10), 279 (15), 146 (93), 136 (100), 93 (42), 77 (65). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.24 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H, HC=N), 7.98-7.91 (m, 4H, Ph-H), 7.48-7.47 (m, 6H, Ph-H), 7.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.17-7.00 (m, 4H, Ar-H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 3.19 (sept, 2H, CH), 1.25 (m, 6H, CH₃), 1.11 (m, 6H, CH₃). RMN-³¹P{¹H} (122 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.92. RMN-¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.27 (d, *J* = 4.4 Hz), 160.50 (d, *J* = 8.97 Hz),, 153.87, 144.27, 143.17, 135.21, 139.11, 131.97, 131.26, 130.54, 130.34, 127.82, 127.67, 126.96, 122.68, 121.69, 114.49. Anal. Calc. Para: (C₃₁H₃₁ClNOPPd; P. M.: 606.43): C, 61.40; H, 5.25. Se encontró: C, 61.56; H, 5.21%.

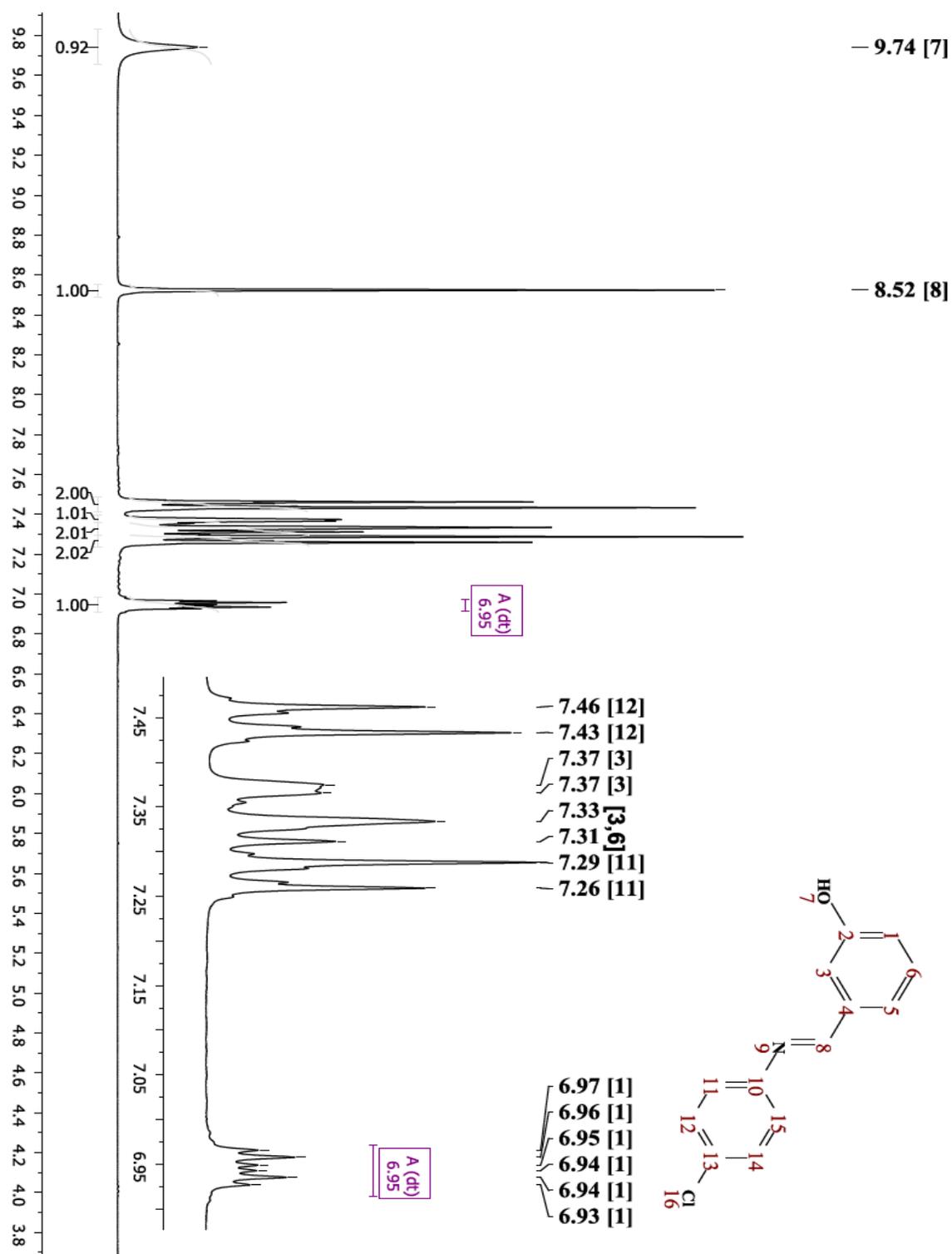
Anexo

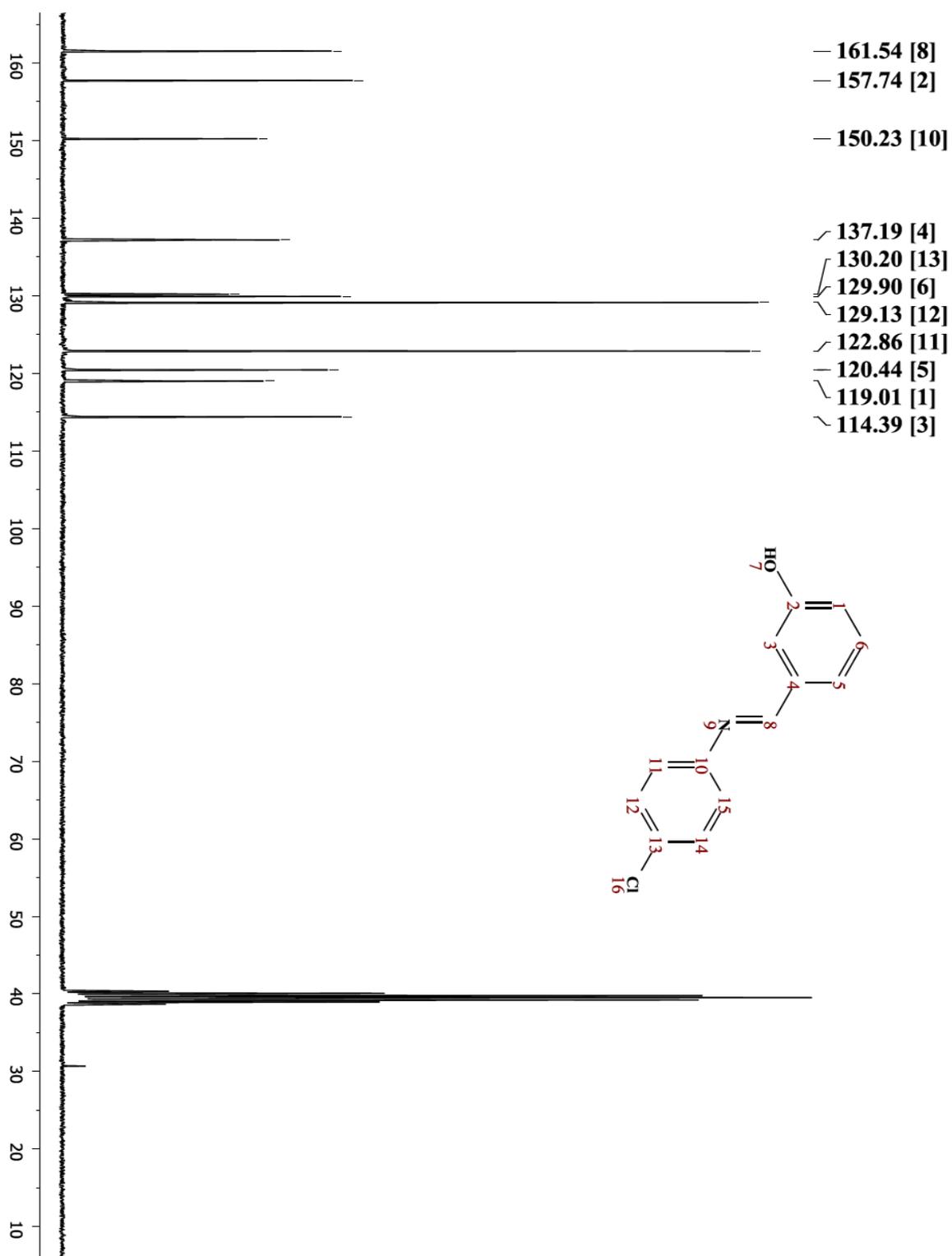
Anexo 6.1. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) del ligante **2.8**.

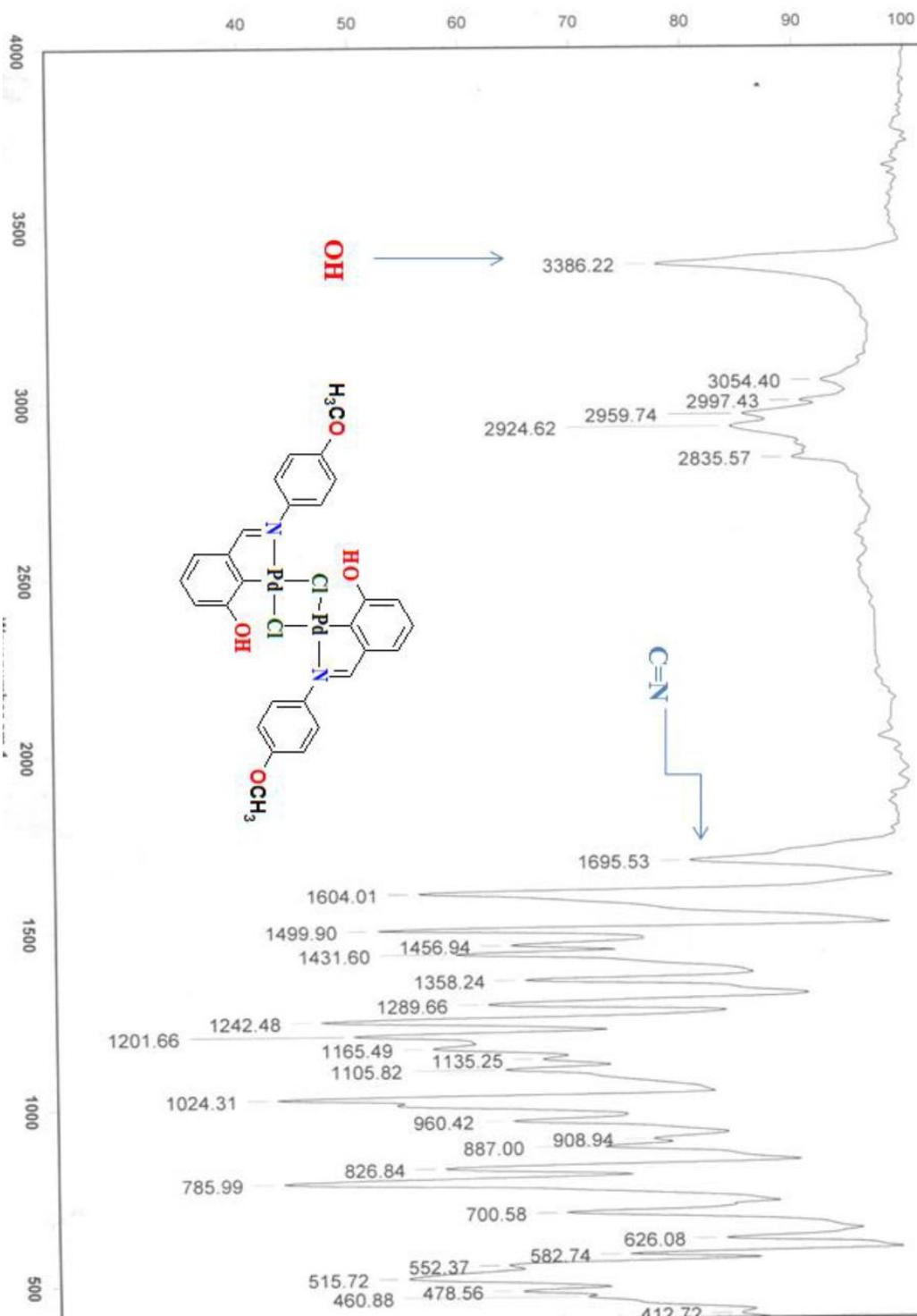
Anexo 6.2. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, DMSO- d_6) del ligante **2.8**.

Anexo 6.3. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) del compuesto 2.9.

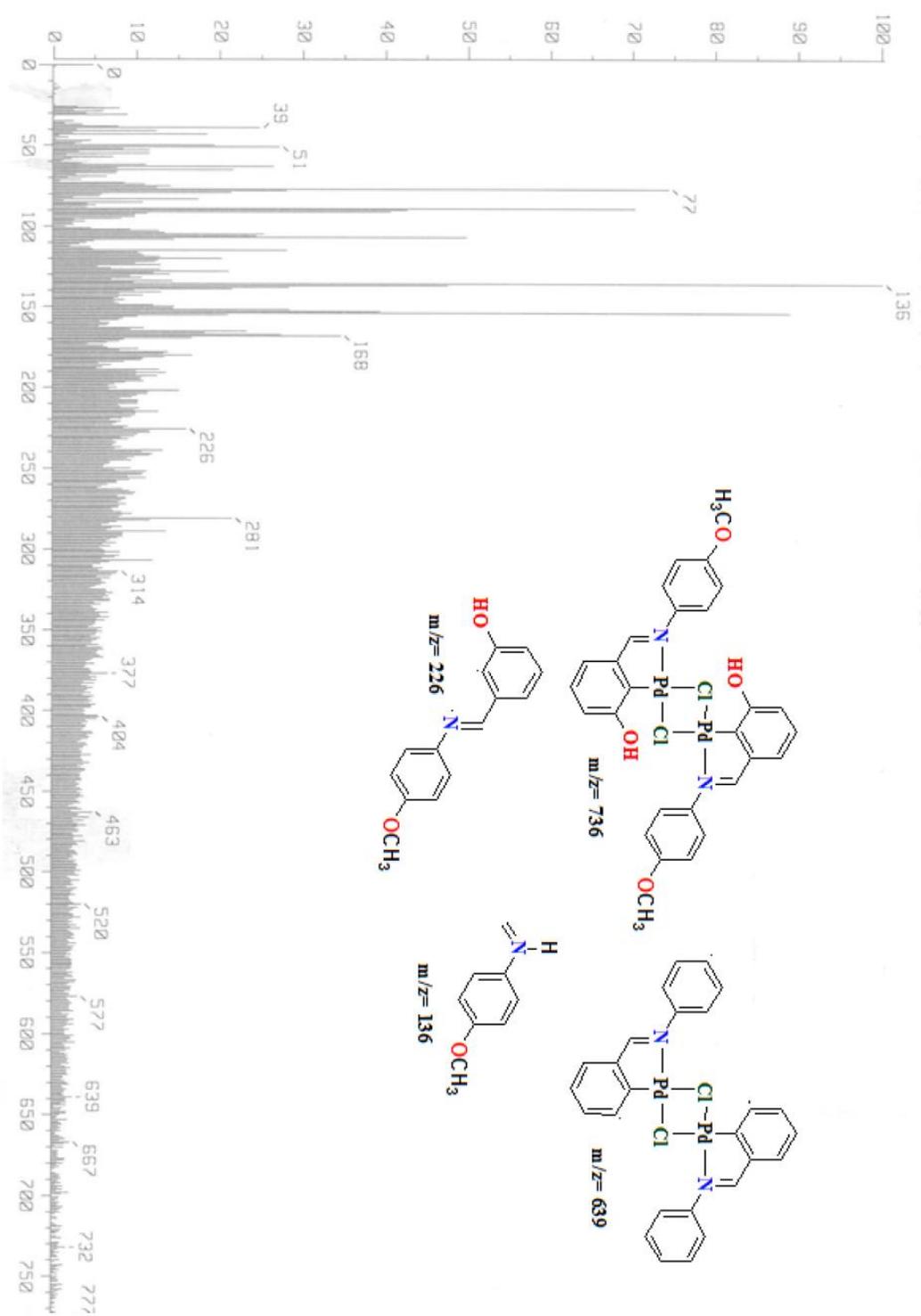
Anexo 6.4. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, DMSO- d_6) del compuesto **2.9**.

Anexo 6.5. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) del ligante 2.10.

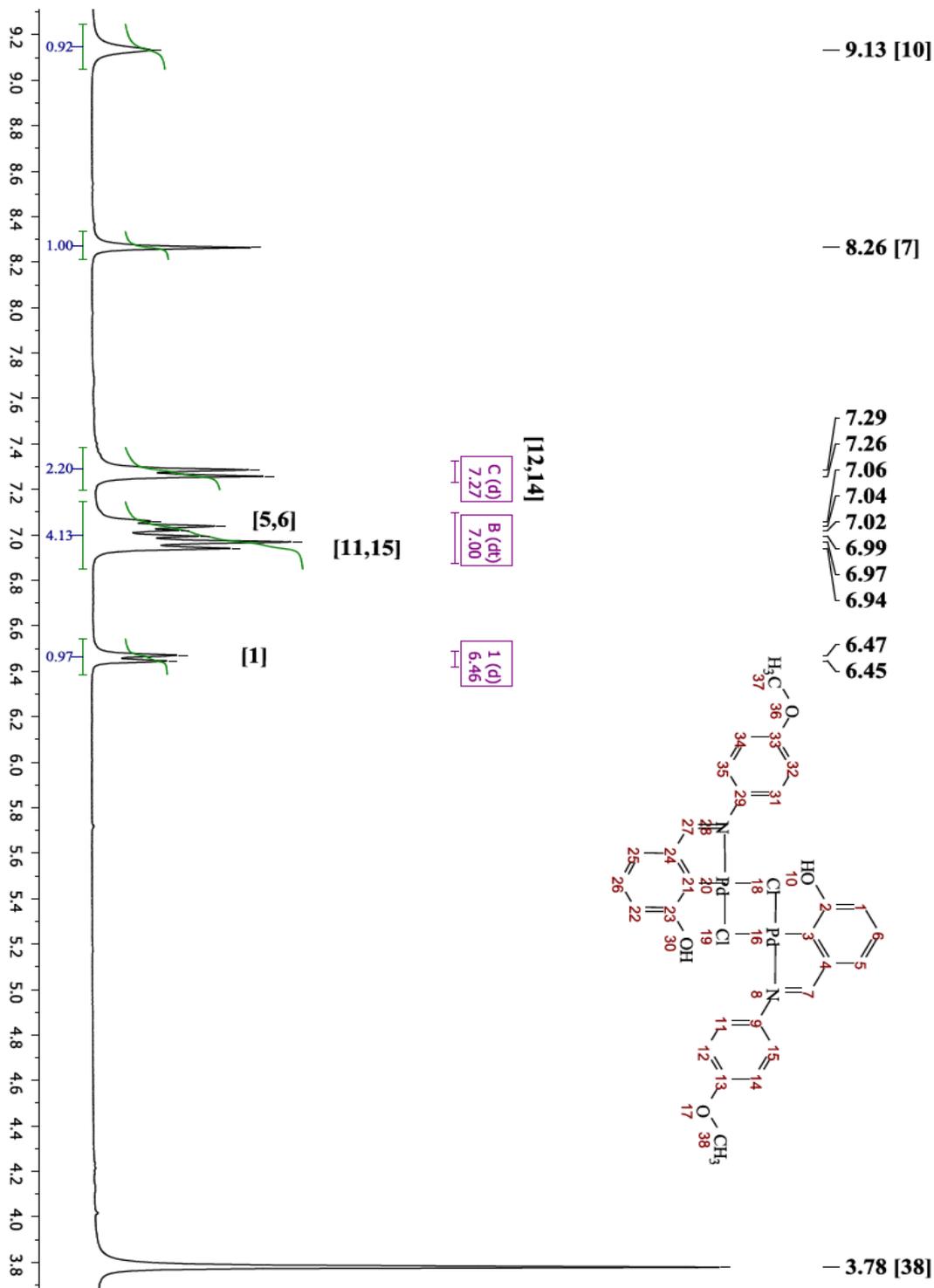
Anexo 6.6. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, DMSO- d_6) del compuesto 2.10.

Anexo 6.7. Espectro de IR del complejo $[\text{Pd}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{L})_2]$ (3.6).

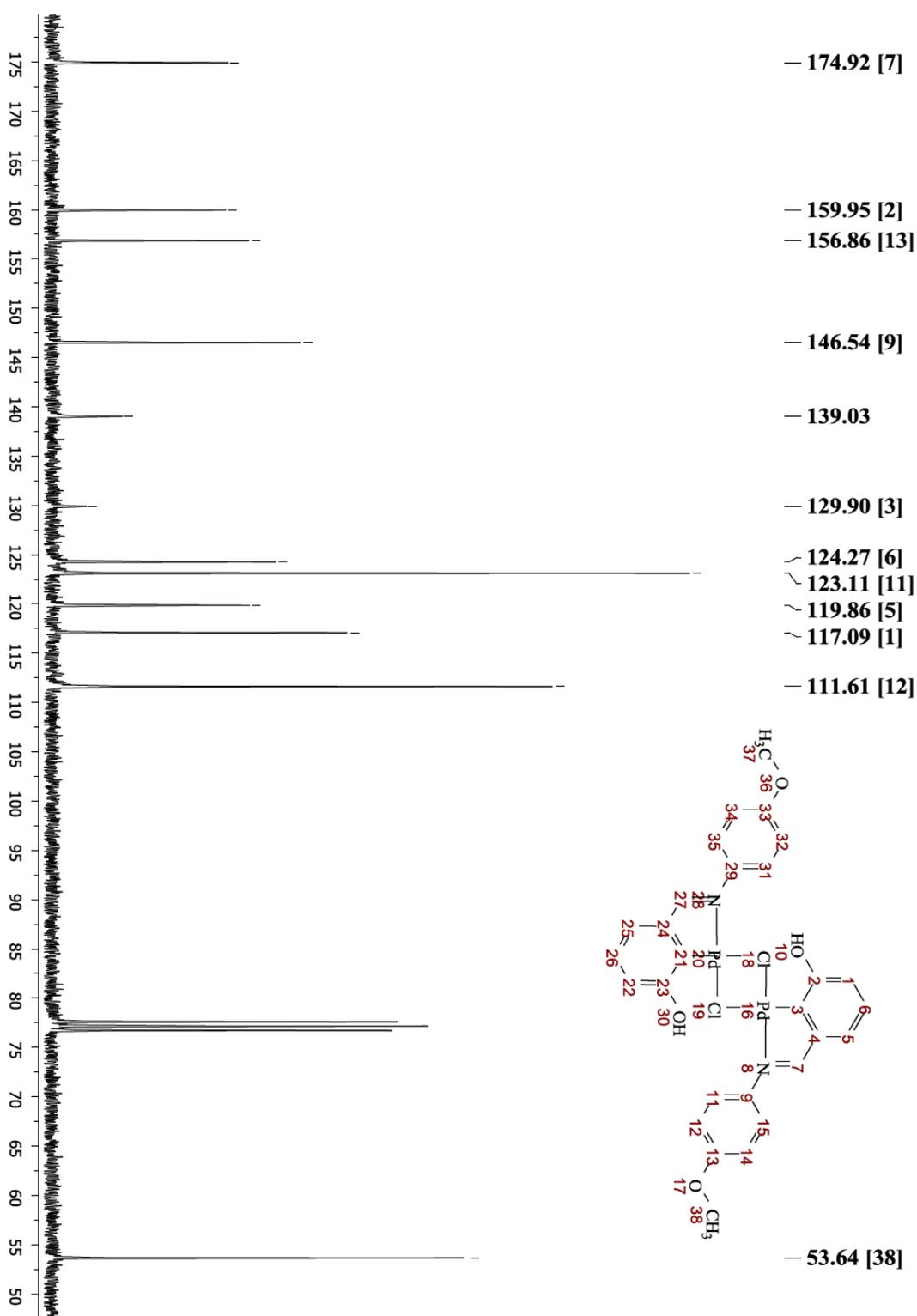
Anexo 6.8. Espectro de Masas (FAB⁺) del complejo [Pd₂(μ-Cl)₂(L)₂] (**3.6**).



Anexo 6.9. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) del complejo [Pd₂(μ-Cl)₂(L)₂] (**3.6**).



Anexo 6.10. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (300 MHz, CDCl_3) del complejo $[\text{Pd}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{L})_2]$ (**3.6**).





Buchwald–Hartwig C–N cross coupling reactions catalyzed by a pseudo-pincer Pd(II) compound

Alcives Avila-Sorrosa, Fabiola Estudiante-Negrete, Simón Hernández-Ortega, Rubén A. Toscano, David Morales-Morales*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Universitaria, Circuito Exterior. Coyoacán 04510, DF, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 December 2009

Accepted 19 January 2010

Available online 25 January 2010

Dedicated to Jonathan R. Dilworth

Keywords:

C–N cross coupling reactions

Buchwald–Hartwig reaction

Palladium complexes

Palladacycles

Pincer compounds

Crystal structures

Catalysis

ABSTRACT

The reaction of the imino compound $[C_6H_4-1-(OH)-3-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3)]$ (**1**) with $[Pd(COD)Cl_2]$ affords in good yields the cyclometalated product $[PdCl(H_2NC_6H_2-2,4,6-Me_3)(C_6H_3-2-(O-H)-6-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3))]$ (**2**), both species being unequivocally identified by single crystal X-ray structure analysis. Careful analysis of both structures in the solid state reveals the presence of important hydrogen bond interactions, leading in the case of the Pd(II) derivative to the formation of a pseudo-pincer/non-covalent pincer compound $[PdCl(H_2NC_6H_2-2,4,6-Me_3)(C_6H_3-2-(O-H)-6-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3))]$ (**2**). The catalytic activity of this species was examined in Buchwald–Hartwig C–N cross coupling of morpholine with a series of *p*-substituted bromo-benzenes.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Supramolecular chemistry [1] and catalysis [2] have had a renaissance in the last decade and this hand to hand progress was quickly adverted by chemist around the world, thus bringing together this two research areas for the creation of what is now called supramolecular catalysis [3]. Part of the aim of this crescent area of chemistry its been on the design and exploration of non-covalent interactions (e.g. hydrogen bond, etc.) in the creation of new catalysts, in principle more efficient for a given catalytic process, thus reducing either the loads of catalyst or mild the reaction conditions by reducing reaction times or temperatures. Taking advantage of these non-covalent interactions also may lead in principle to the easy creation and synthesis of a series of catalysts libraries for their exploration in different catalytic processes, by reducing tedious procedures of synthesis. This efforts have been well documented in different papers and a book dealing with this very much interesting area has been recently published [4]. On the other hand, the development of palladacycles [5] and particularly pincer compounds [6] have also been developed side by side of catalysis and both areas have advanced as a consequence of this symbiosis, thus pincer chemistry has gained a lot of interest in

the last decade and several reviews [7] have been written regarding this chemistry, mainly on the design of new and every time more robust and catalytically active compounds. Thus, given our current interest in the chemistry of pincer compounds [8] and the study of supramolecular interactions [9] we would like to report in this paper the easy synthesis of a potentially interesting and versatile non-covalent pincer frame and the preliminary exploration of the catalytic activity of their palladium derivative on Buchwald–Hartwig C–N cross coupling reactions.

2. Experimental

2.1. Material and methods

Unless stated otherwise, all reactions were carried out under an atmosphere of dinitrogen using conventional Schlenk glassware, solvents were dried using established procedures and distilled under dinitrogen immediately prior to use. The 1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL GX300 spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm down field of TMS using the solvent ($CDCl_3$) as internal standard. Elemental analyzes were determined on a Perkin Elmer 240. Positive-ion FAB mass spectra were recorded on a JEOL JMS-SX102A mass spectrometer operated at an accelerating voltage of 10 kV. Samples were desorbed from a nitrobenzyl alcohol (NOBA) matrix using 3 keV xenon atoms. Mass

* Corresponding author. Tel.: +52 55 56224514; fax: +52 55 56162217.
E-mail address: damor@unam.mx (D. Morales-Morales).

measurements in FAB are performed at a resolution of 3000 using magnetic field scans and the matrix ions as the reference material or, alternatively, by electric field scans with the sample peak bracketed by two (polyethylene glycol or cesium iodide) reference ions. Melting points were determined in a MEL-TEMP capillary melting point apparatus and are reported without correction. GC–MS analyzes were performed on a Agilent 6890 N GC with a 30.0 m DB-1MS capillary column coupled to an Agilent 5973 Inert Mass Selective detector. The PdCl₂ was purchased from Pressure Chemical Co., and 3-hydroxy-benzaldehyde and 2,4,6-trimethyl-aniline were commercially obtained from Aldrich Chemical Co. All compounds were used as received without further purification. The starting material [Pd(COD)Cl₂] was prepared according to published procedures [10].

2.2. Synthesis of [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₂-2,4,6-Me₃)] (1)

To 2,4,6-trimethyl-aniline (1.85 mL, 13.0 mmol) was added dropwise under stirring a solution of 3-hydroxy-benzaldehyde (1.58 g, 12.95 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL). The resulting solution was stirred for 10 min, after this time 30 g of activated molecular sieves were added. The reaction was then allowed to proceed under stirring for 24 h. After the prescribed reaction time, the mixture was filtered and washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under vacuum to afford ligand (1) (2.81 g, 11.78 mmol, 94%) as a microcrystalline white powder. m.p 106–107 °C. EI-MS: 239 (100, [M⁺]), 223 (20), 146 (70), 77 (10) *m/z* (%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H, CHN), 6.89–7.35 (m, 6H, Ar-H), 2.11 (s, 6H, CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 164.04, 156.59, 148.08, 137.06, 133.62, 130.20, 128.97, 127.51, 121.61, 119.37, 114.55, 20.78, 18.29. IR (KBr): 3231 2916, 2721, 2585, 1632, 1593, 1451, 1374, 1298, 1276, 1207, 1139, 856, 786, 679 cm⁻¹. Anal. Calc. for C₁₆H₁₇N₁O₁ (M_r = 239.31): C, 80.30; H, 7.16. Found: C, 80.16; H, 7.17%.

2.3. Synthesis of [PdCl(H₂NC₆H₂-2,4,6-Me₃){C₆H₃-2-(OH)-6-(CH=NC₆H₂-2,4,6-Me₃)] (2)

A solution of [Pd(COD)Cl₂] (143 mg, 0.5 mmol) in 10 mL of toluene was slowly added at room temperature to a stirred suspension of (1) (0.120 g, 0.5 mmol) and Na₂CO₃ (0.060 g, 0.5 mmol) in toluene (10 mL). The resulting reaction mixture was set to reflux for 24 h. After this time, the reaction was filtered and evaporated under vacuum to give complex (2) as a microcrystalline yellow solid (0.052 g, 62% with respect to the ligand), m.p 211 °C (decomp). Crystals suitable for X-ray analysis were obtained from a CH₂Cl₂/PrOH solvent system. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.65–7.05 (m, 7H, Ar-H), 7.73 (s, 1H, CHN), 2.17 (s, 6H, CH₃), 2.19 (s, 6H, CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃), 3.39 (s, 2H, NH). ¹³C{¹H} NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 179.60, 161.89, 148.16, 143.34, 135.97, 132.42, 130.61, 128.30, 128.14, 126.08, 121.51, 119.04, 20.47, 20.03, 17.99, 17.67. IR (KBr): ν 3324, 3259, 2909, 1683, 1598, 1433, 1356, 1288, 1143, 1034, 851, 781, 705, 682, 630, cm⁻¹. Anal. Calc. for C₂₅H₂₉Cl₁N₂O₁Pd₁ (M_r = 515.38): C, 58.26; H, 5.67. Found: C, 58.21; H, 5.65%.

2.4. Buchwald–Hartwig cross coupling reactions of aryl bromides; general procedure

A toluene solution (3 mL) of 1.2 mmol of halobenzene, 1.4 mmol of morpholine, and the prescribed amount of catalyst (0.1% mmol) was introduced into a Schlenk tube under nitrogen. The tube was charged with a magnetic stir bar and a slightly excess of base (^tBuOK, 1.70 mmol), sealed and then fully immersed in a 110 °C silicon oil bath. After the prescribed reaction time (12 h), the mixture

was cooled to room temperature and the organic phase analyzed by gas chromatography (GC–MS) by duplicate.

2.5. Mercury drop experiments

Following the above described procedures; additionally adding two drops of elemental Hg⁰ to the reaction mixture. After the prescribed reaction times, a sample of the solution was analyzed by GC–MS: no significant difference in conversion between these experiments and those in the absence of mercury was observed, indicating that heterogeneous Pd(0) is not involved. These experiments were performed under the same condition for the experiments with bromobenzene.

2.6. Data collection and refinement for [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₂-2,4,6-Me₃)] (1) and [PdCl(H₂NC₆H₂-2,4,6-Me₃){C₆H₃-2-(OH)-6-(CH=NC₆H₂-2,4,6-Me₃)] (2)

Crystalline colorless prisms of [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₂-2,4,6-Me₃)] (1) and yellow prisms of [PdCl(H₂NC₆H₂-2,4,6-Me₃){C₆H₃-2-(OH)-6-(CH=NC₆H₂-2,4,6-Me₃)] (2) were grown by slow evaporation of CH₂Cl₂/*n*-heptane and CH₂Cl₂/PrOH solvent systems respectively, and mounted in random orientation on glass fibers. In all cases, the X-ray intensity data were measured at 298 K on a Bruker SMART APEX CCD-based three-circle X-ray diffractometer system using graphite mono-chromated Mo Kα (λ = 0.71073 Å) radiation. The detector was placed at a distance of 4.837 cm from the crystals in all cases. A total of 1800 frames were collected with a scan width of 0.3° in ω and an exposure time of 10 s/frame. The frames were integrated with the Bruker SAINT software package [11] using a narrow-frame integration algorithm. The integration of the data was done using a monoclinic and triclinic unit cells to yield a total of 22 831 and 12 959 reflections for 1 and 2, respectively, to a maximum 2θ angle of 50.00° (0.93 Å resolution), of which 5173 (1) and 4270 (2) were independent. Analysis of the data showed in all cases negligible decays during data collections. The structures were solved by Patterson method using SHELXS-97 [12] program. The remaining atoms were located via a few cycles of least-squares refinements and difference Fourier maps, using P2₁/n and P1̄ space groups for complexes 1 and 2, respectively, with Z = 8 and 2 for compounds 1 and 2, respectively. Hydrogen atoms were input at calculated positions, and allowed to ride on the atoms to which they are attached. Thermal parameters were refined for hydrogen atoms on the phenyl groups with U_{iso}(H) = 1.2 U_{eq} of the parent atom in all cases. For all complexes, the final cycle of refinement was carried out on all non-zero data using SHELXL-97 [13] and anisotropic thermal parameters for all non-hydrogen atoms. The details of the structure determinations are given in Table 1. The numbering of the atoms is shown in Figs. 1 and 3, respectively (ORTEP) [14]. Geometric calculations were done using PLATON [15].

3. Results and discussion

The reaction of 3-hydroxybenzaldehyde with 2,4,6-trimethyl aniline at room temperature under anhydrous conditions (Scheme 1) affords ligand [C₆H₄-1-(OH)-3-(CH=NC₆H₂-2,4,6-Me₃)] (1) as a colorless microcrystalline product in high yields.

Analysis of this compound by infrared spectroscopy reveals a strong band at ν 1632 cm⁻¹ due to the presence of the imino group, further, a broad signal about ν 2916 cm⁻¹ exhibits the presence of the hydroxy group of the phenol. Analysis by ¹H NMR results more illustrative exhibiting signals between δ 2.11 and 2.26 ppm due to the methyl groups of the CH=NC₆H₂-2,4,6-Me₃ fragment. Additionally signals between δ 6.89–7.35 ppm correspond to the protons on

Table 1Crystal data and structure parameters for $[C_6H_4-1-(OH)-3-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3)]$ (1) and $[PdCl(H_2NC_6H_2-2,4,6-Me_3)(C_6H_3-2-(OH)-6-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3))]$ (2).

Identification code	(1)	(2)
Empirical formula	$C_{16}H_{17}N_1O_1$	$C_{25}H_{29}Cl_1N_2O_1Pd_1$
Formula weight	239.31	515.35
Temperature (K)	298(2)	298(2)
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073
Crystal system	monoclinic	triclinic
Space group	$P2_1/n$	$P\bar{1}$
<i>Unit cell dimensions</i>		
<i>a</i> (Å)	11.0503(14)	7.9411(9)
<i>b</i> (Å)	10.0949(13)	11.3634(12)
<i>c</i> (Å)	25.447(3)	13.7500(15)
α (°)	90	75.157(2)
β (°)	92.911(2)	82.027(2)
γ (°)	90	79.409(2)
<i>V</i> (Å ³)	2835.0(6)	1173.4(2)
<i>Z</i>	8	2
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.121	1.459
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.070	0.923
<i>F</i> (0 0 0)	1024	528
Crystal size (mm)	0.38 × 0.20 × 0.20	0.274 × 0.186 × 0.098
θ (°)	1.97–25.34	1.88–25.35
Index ranges	$-13 \leq h \leq 13, -12 \leq k \leq 12, -30 \leq l \leq 30$	$-9 \leq h \leq 9, -13 \leq k \leq 13, -16 \leq l \leq 16$
Reflections collected	22 831	12 959
Independent reflections (<i>R</i> _{int})	5173 (0.0543)	4270 (0.0291)
Absorption correction	none	semi-empirical from equivalents
Maximum, minimum transmission	N/A	0.9187, 0.7941
Refinement method	full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data/restraints/parameters	5173/0/337	4270/2/286
Goodness-of-fit (GOF) on <i>F</i> ²	0.882	1.039
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0374, <i>wR</i> ₂ = 0.0843	<i>R</i> ₁ = 0.0326, <i>wR</i> ₂ = 0.0743
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> ₁ = 0.0702, <i>wR</i> ₂ = 0.0925	<i>R</i> ₁ = 0.0383, <i>wR</i> ₂ = 0.0768
Largest difference peak and hole (eÅ ⁻³)	0.117 and -0.123	0.525 and -0.220

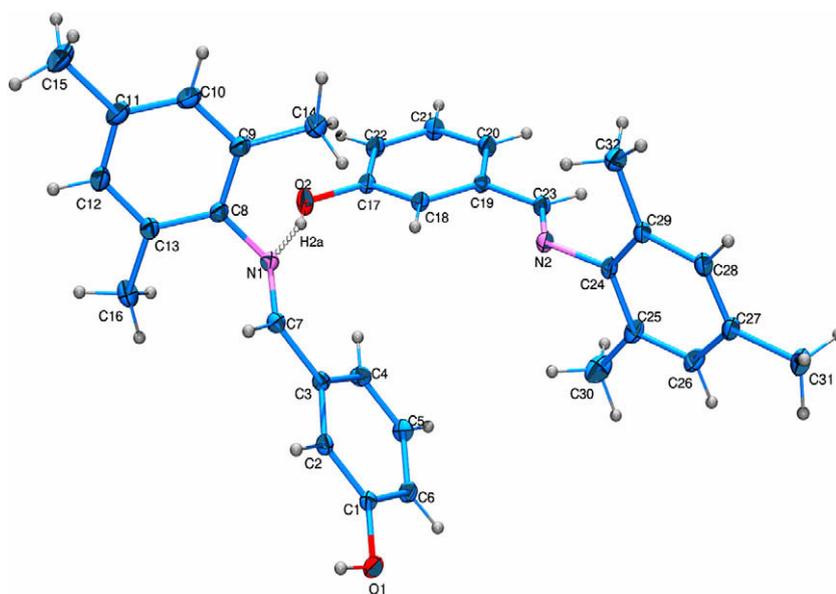


Fig. 1. An ORTEP representation of the structure of the ligand $[C_6H_4-1-(OH)-3-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3)]$ (1) at 50% of probability showing the atom labeling scheme. Selected Bond lengths (Å): O(1)–C(1) 1.3576(17), O(1)–H(1) 0.913(16), N(1)–C(7) 1.2688(17), N(1)–C(8) 1.4358(18), O(2)–C(17) 1.3565(17), O(2)–H(2A) 0.898(19), N(2)–C(23) 1.2640(17), N(2)–C(24) 1.4384(18). Selected bond angles (°): C(1)–O(1)–H(1) 108.8(10), C(7)–N(1)–C(8) 116.54(13), C(17)–O(2)–H(2A) 113.1(11), C(23)–N(2)–C(24) 120.39(13).

the aromatic rings of the molecule. However, most significantly results the presence of a singlet at δ 8.08 ppm, this signal being indicative of the presence of the iminic proton $CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3$. Relevant from the analysis by $^{13}C\{^1H\}$ NMR is the signal at δ 164.04 ppm due to the iminic carbon $CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3$, other

signals due to the aromatic carbons are observed at δ 156.59, 148.08, 137.06, 133.62, 130.20, 128.97, 127.51, 121.61, 119.37, 114.55 ppm, while signals at δ 20.78 and 18.29 ppm are consistent with the presence of the methyl substituents. EI-Mass spectroscopy spectrum shows a peak at $[M^+] = 239$ m/z (100%)

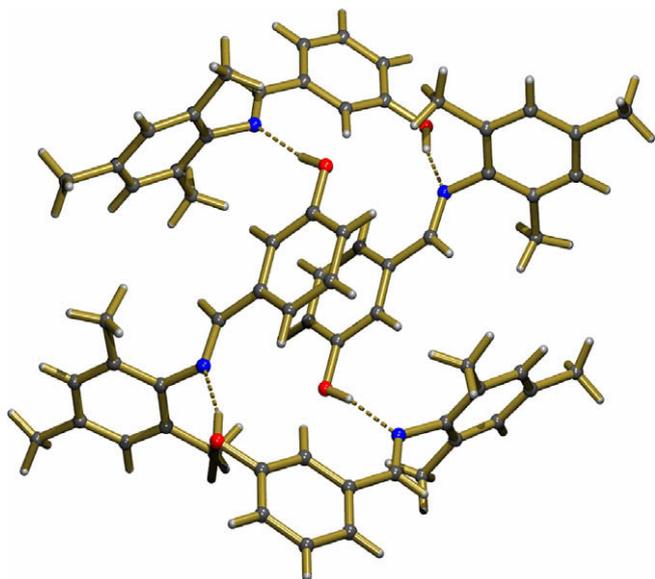


Fig. 2. A PLATON representation of the structure of ligand $[C_6H_4-1-(OH)-3-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3)]$ (**1**) showing the hydrogen bond $O-H \cdots N$ and $\pi-\pi$ interactions in the unit cell.

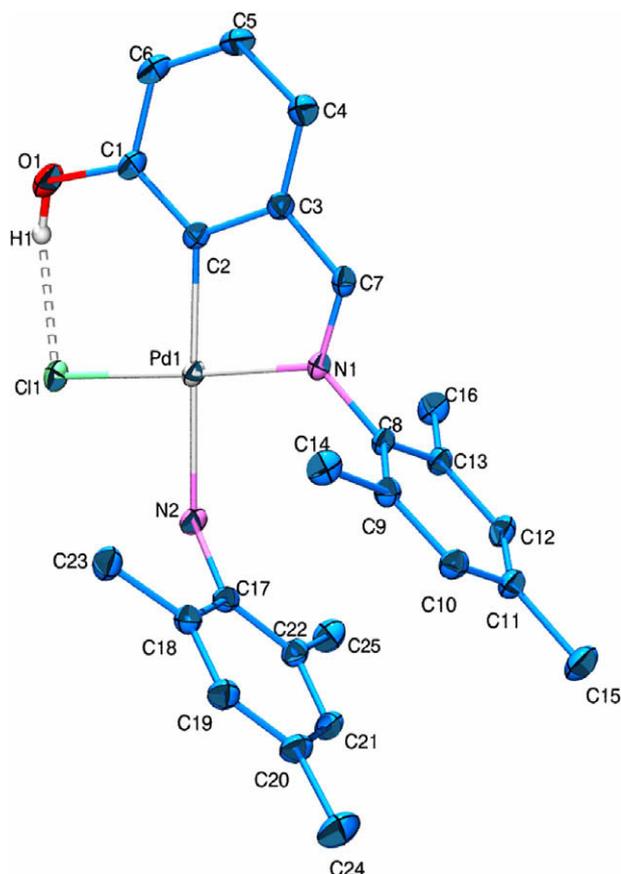
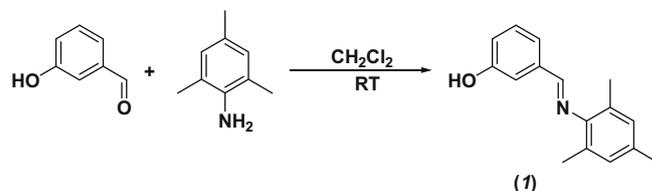


Fig. 3. An ORTEP representation of the structure of $[PdCl(H_2NC_6H_2-2,4,6-Me_3)(C_6H_3-2-(OH)-6-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3))]$ (**2**) at 50% of probability showing the atom labeling scheme. Selected bond lengths (Å): Pd(1)–C(2) 2.007(3), Pd(1)–N(1) 2.049(2), Pd(1)–N(2) 2.215(3), Pd(1)–Cl(1) 2.3293(8). Selected bond angles (°): C(2)–Pd(1)–N(1) 80.69(10), C(2)–Pd(1)–N(2) 177.36(10), N(1)–Pd(1)–N(2) 99.08(9), C(2)–Pd(1)–Cl(1) 97.45(8), N(1)–Pd(1)–Cl(1) 177.64(6), N(2)–Pd(1)–Cl(1) 82.71(7).

corresponding to the molecular ion with the proper isotopic distribution. Results from elemental analysis are also coherent with the proposed formulation and structure.



Scheme 1. Synthesis of the ligand $[C_6H_4-1-(OH)-3-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3)]$ (**1**).

Attempts to crystallize compound $[C_6H_4-1-(OH)-3-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3)]$ (**1**) from a CH_2Cl_2/n -heptane solvent system yielded crystals suitable for single crystal X-ray diffraction analysis. This analysis confirmed unequivocally the proposed structure of ligand (**1**) (Fig. 1).

Fig. 1 exhibits the structure of ligand (**1**) as determined by spectroscopic techniques. A close examination shows the unit cell to be supported mainly by hydrogen bonds $O-H \cdots N$ (Table 2) and aromatic $\pi-\pi$ interactions (3.792 Å) (Fig. 2).

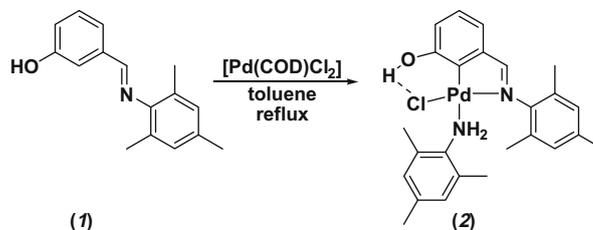
Initial interest in the synthesis of the above mentioned compound raised from the idea of synthesizing asymmetric pincer compounds, however we quickly realize that the use of the imine compound (**1**) may well lead to the attaining of a new palladacycle. Thus, with the ligand $[C_6H_4-1-(OH)-3-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3)]$ (**1**) on hand we decided to explore its reactivity with the palladium starting material $[Pd(COD)Cl_2]$. Thus the stoichiometric reaction (Scheme 2) under reflux conditions in toluene afforded a yellow microcrystalline product of $[PdCl(H_2NC_6H_2-2,4,6-Me_3)(C_6H_3-2-(OH)-6-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3))]$ (**2**) in good yields. The resulting species is both air and moisture stable and can be handled on air without any apparent decomposition.

Initial analysis of this product by infrared spectroscopy exhibits absorptions at ν 3324 (w), 3259 (s), 2909 (w, br) cm^{-1} indicative of the presence of both the amine ligand $H_2NC_6H_2-2,4,6-Me_3$ and the hydroxy fragment of complex (**2**). An additional band at ν 1683 cm^{-1} reveals the presence of the imine moiety, the shift of 51 cm^{-1} (*vide supra*) clearly illustrate the effect of the coordination to the metal center. Analysis by 1H NMR provides further information that supports the proposed structure. Thus, signals between δ 2.17 and 2.19 ppm are due to the methyl groups in the 2 and 6 positions of both the amine and imine aromatic fragments in the molecule, analogously signals between δ 2.25 and 2.27 ppm are

Table 2
Hydrogen bonds for $[C_6H_4-1-(OH)-3-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3)]$ (**1**) [Å and °].

D–H...A	d(D–H)	~(H...A)	d(D...A)	<(D–H...A)
O(1)–H(1)...N(2)#1	0.913(16)	1.911(17)	2.8091(17)	167.2(16)
O(2)–H(2A)...N(1)	0.898(19)	1.868(19)	2.7454(17)	165.3(17)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 $-x+1, -y+1, -z+1$.



Scheme 2. Synthesis of complex $[PdCl(H_2NC_6H_2-2,4,6-Me_3)(C_6H_3-2-(OH)-6-(CH=NC_6H_2-2,4,6-Me_3))]$ (**2**).

due to the methyls in the position 4 of the same fragments. Additionally, a broad signal at δ 3.34 ppm can be assigned to the protons on the amine ligand. Moreover, on the usual area for aromatic protons a set of signals can be observed between δ 6.65 and 7.05 ppm due to the protons on the aromatic rings of the molecule. Finally, as evidence for the presence of the imine group a sharp singlet is observed at δ 7.74 ppm due to the iminic proton ($\text{HC}=\text{N}-\text{R}$), once again the shift of this signal to higher field clearly evidences the coordination to the metal center.

Analysis by $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR also shows some interesting features, exhibiting signals at δ 179.77, 162.71 and 147.27 ppm due to the iminic carbon ($\text{HC}=\text{N}-\text{R}$), the phenolic carbon ($\text{HO}-\text{C}_{\text{Ar}}$) and the carbon directly bonded to the $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{NH}_2$ group, respectively. Additionally a set of signals at δ 143.34, 135.97, 132.42, 130.61, 128.30, 128.14, 126.08, 121.51, 119.04 ppm can be assigned to the carbon atoms on the aromatic rings. Finally, signals between δ 20.47 and 17.67 ppm are due to the methyl groups in the aromatic rings of both the amine and imine fragments.

Although the molecular ion is not observed, further analysis by FAB^+-MS shows a peak at 497 (12%) m/z due to the fragment $[\text{M}^+-\text{OH}]$, other important fragments are observed at $[\text{M}^+-\text{Cl}] = 479$ (12%) and $[\text{M}^+-\text{Cl}-(\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3)] = 344$ (22%) m/z . These results together with those of the elemental analyzes are also coherent with the proposed formulation.

Recrystallization of $[\text{PdCl}(\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3)\{\text{C}_6\text{H}_3-2-(\text{OH})-6-(\text{CH}=\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3)\}]$ (**2**) from a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PrOH}$ solvent system at room temperature, afforded crystals suitable for single crystal X-ray diffraction analysis, revealing unequivocally the identity of complex (**2**) (Fig. 3).

The structure shows the palladium center into a slightly distorted square planar environment, two of the coordination sites being occupied by the five membered C–N palladacycle and completing the coordination sphere the chloride and amine ($\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3$) ligands (Fig. 3). Noteworthy is the fact that a strong hydrogen bond $\text{O1}-\text{H1}\cdots\text{Cl1}$ (2.14 Å) gives place to a six member pseudo-palladacycle (Table 3), thus conforming a non-covalent pincer compound for (**2**). Other important hydrogen bonding interactions of the type $\text{N}-\text{H}\cdots\text{Cl}$ are also present in the unit cell for this complex, similar interactions have been reported previously by our group [16] (Fig. 4).

The advancement on the development of the cross coupling reactions has been accompanied by the development of the palladium chemistry, this being particularly true in the case of palladacycles and more specifically in the case of pincer compounds. With this in mind and the fact that complex $[\text{PdCl}(\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3)\{\text{C}_6\text{H}_3-2-(\text{OH})-6-(\text{CH}=\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3)\}]$ (**2**) showed a good thermal stability (m.p. 211 °C), similar to other genuine pincer compounds and base on the experience our research group has in the use of this sort of complexes in transition metal catalyzed reactions [6–8], we decided to explore the reactivity of the pseudo-pincer compound (**2**) in still one of the most challenging cross coupling processes, the C–N Buchwald–Hartwig reaction [17] (Scheme 3).

Thus, the *p*-bromobenzenes-morpholine system was chosen as a model reaction using potassium *tert*-butoxyde as base. The results attained are included in Table 4.

From this table a clear trend can be observed, which is dependant upon the kind of substituent in the bromobenzene, thus the

Table 3

Hydrogen bonds for $[\text{PdCl}(\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3)\{\text{C}_6\text{H}_3-2-(\text{OH})-6-(\text{CH}=\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3)\}]$ (**2**) [Å and °].

D–H...A	<i>d</i> (D–H)	<i>d</i> (H...A)	<i>d</i> (D...A)	\angle (D–H...A)
O(1)–H(1)...Cl(1)	0.820(5)	2.14(5)	2.942(3)	165.0(5)
N(2)–H(2B)...Cl(1)	0.856(19)	2.755(18)	3.506(3)	147.0(2)

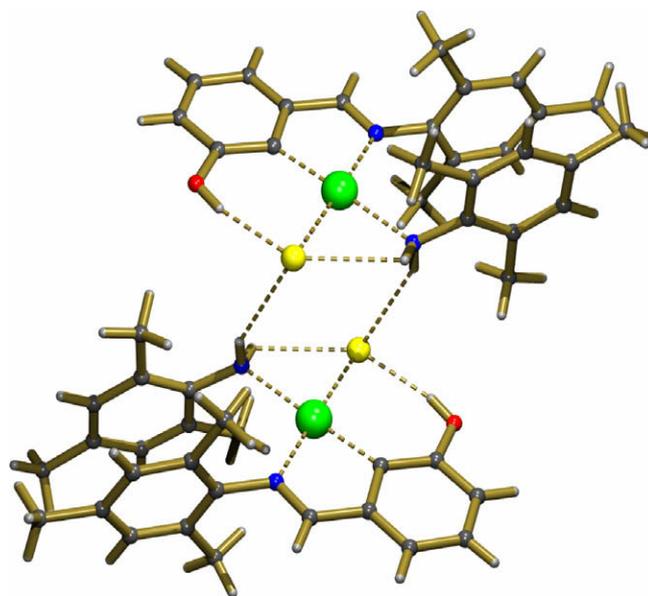
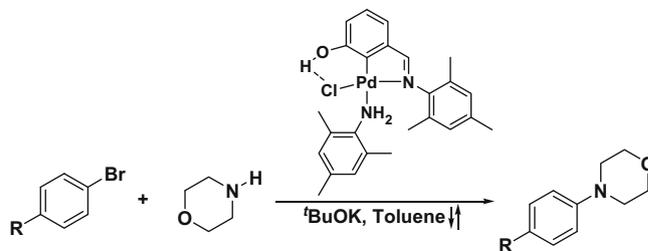


Fig. 4. A PLATON representation of the structure of complex $[\text{PdCl}(\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3)\{\text{C}_6\text{H}_3-2-(\text{OH})-6-(\text{CH}=\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3)\}]$ (**2**) showing hydrogen bonds $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Cl}$ and $\text{N}-\text{H}\cdots\text{Cl}$ in the unit cell.



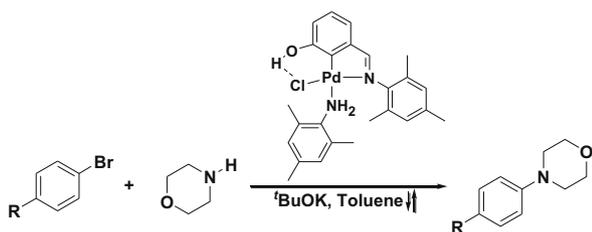
Scheme 3. Hartwig–Buchwald C–N cross coupling reactions mediated by $[\text{PdCl}(\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3)\{\text{C}_6\text{H}_3-2-(\text{OH})-6-(\text{CH}=\text{NC}_6\text{H}_2-2,4,6-\text{Me}_3)\}]$ (**2**).

more electro-withdrawing is the group the higher the conversion to the amine product. This trend can be better observed when the percentage of conversion is plotted against the Hammett parameter [18] (Graphic 1) where a near linear behavior can be clearly noted.

As with so many other palladacycle examples, it is possible that the reaction may proceed through the formation of soluble palladium nanoparticles [19]. Hence, in order to rule out this possibility a Mercury drop experiment [20] (see Section 2) was performed noticing no appreciable difference in the performance of the catalyst with or without the presence of elemental mercury. There has been a considerable debate in the literature about the oxidation states of the species involved in the catalytic cycle with $\text{Pd(IV)}/\text{Pd(II)}$ and $\text{Pd(II)}/\text{Pd(0)}$ both being proposed at various times [21]. However, in this case we favor the $\text{Pd(IV)}/\text{Pd(II)}$, although in this case the presence of the strong hydrogen bond and the imine group may lead to the behavior of the ligand as a hemilabile pincer compound in solution [22] (a possibility that can not be ruled out). However, it is more plausible to think that the amine ligand will be lost in the process generating a coordinative unsaturated species which in turn might lead to the coordination of the substrates and start the catalytic cycle. Another possibility that can not be ruled out is the potential enhancement in reactivity due to potential interactions in solution due to the presence of the hydroxy group, this enhancement in reac-

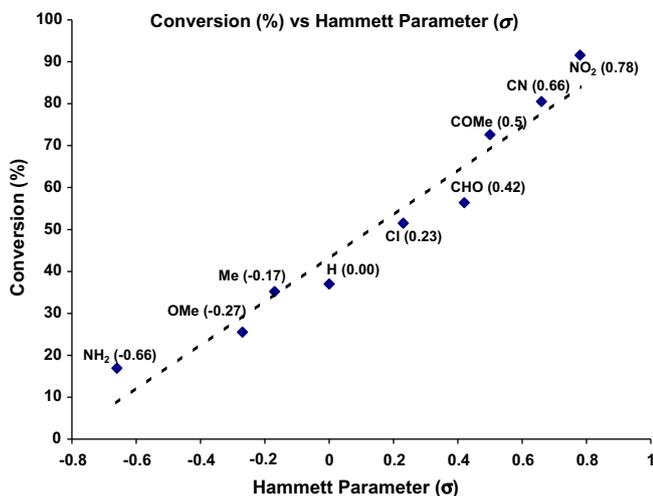
Table 4

Buchwald–Hartwig C–N cross couplings using $[\text{PdCl}(\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_2\text{-2,4,6-Me}_3)(\text{C}_6\text{H}_3\text{-2-(OH)-6-(CH=NC}_6\text{H}_2\text{-2,4,6-Me}_3))] \text{ (2)}$ as catalyst precursor.



Entry	<i>p</i> -Bromobenzene	% Conversion ^a
1		 91.6
2		 80.50
3		 72.60
4		 56.40
5		 51.50
6		 37.00
7		 35.20
8		 25.50
9		 16.90

^a Yields obtained by GC are based on bromobenzenes and are the average of two runs.



Graphic 1. Conversion (%) vs. Hammett parameter (σ).

tivity has been well documented and it is considered as one of the corner stones of supramolecular catalysis [23].

In summary, we have successfully synthesized a potentially important example of a Pd(II) pseudo-pincer/non-covalent pincer compound and tested its catalytic performance in C–N Buchwald–Hartwig cross coupling reactions exhibiting moderated to good activities depending of the electron-withdrawing capabilities of the *para*-substituent in the bromobenzene. The present system is interesting given the number of primary amines commercially available, thus a tuning of both sterics and electronics can be envisioned in order to improve the catalytic performance of the proposed complexes thus allowing the creation of a library of catalyst. Another attractive characteristic of the present system is the easy synthesis from cheap commercially available starting materials, thus turning this system attractive for its potential application in organic synthesis. Efforts aimed to achieve these goals are currently under development in our laboratories.

Acknowledgments

We would like to thank Chem. Eng. Luis Velasco Ibarra, Dr. Francisco Javier Pérez Flores for their invaluable help in the running of the FAB⁺-MS. The financial support of this research by CONACYT (F58692) and DGAPA-UNAM (IN227008) is gratefully acknowledged.

Appendix A. Supplementary material

CCDC 759800 and 759801 contain the supplementary crystallographic data for **1** and **2**. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.ica.2010.01.023](https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.01.023).

References

- [1] See for instance: H.J. Schneider, A.K. Yatsimirsky, Principles and Methods in Supramolecular Chemistry, Wiley-VCH, New York, 2000.
- [2] See for instance: G. Rothenberg (Ed.), Catalysis, Wiley-VCH, Federal Republic of Germany, 2008.
- [3] See for instance: (a) M.D. Pluth, R.G. Bergman, K.N. Raymond, Acc. Chem. Res. 42 (2009) 1650; (b) S.L. James, Chem. Soc. Rev. 6 (2009) 102; (c) J.K.M. Sanders, Chem. Eur. J. 4 (1998) 1378. and references therein.
- [4] P.W.N.M. van Leeuwen (Ed.), Supramolecular Catalysis, Wiley-VCH, Federal Republic of Germany, 2008.
- [5] J. Dupont, M. Pfeffer (Eds.), Palladacycles. Synthesis, Characterization and Applications, Wiley-VCH, Federal Republic of Germany, 2008.
- [6] D. Morales-Morales, C.M. Jensen (Eds.), The Chemistry of Pincer Compounds, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2007.
- [7] (a) M. Albrecht, G. van Koten, Angew. Chem., Int. Ed. 40 (2001) 3750; (b) M.E. van der Boom, D. Milstein, Chem. Rev. 103 (2003) 1759; (c) J.T. Singleton, Tetrahedron 59 (2003) 1837; (d) D. Morales-Morales, Rev. Soc. Quim. Mex. 48 (2004) 338; (e) K.J. Szabo, Synlett (2006) 811; (f) D. Morales-Morales, Mini-Rev. Org. Chem. 5 (2008) 141; (g) J.M. Serrano-Becerra, D. Morales-Morales, Curr. Org. Synth. 6 (2009) 169. and references therein.
- [8] (a) D. Morales-Morales, R. Redón, C. Yung, C.M. Jensen, Chem. Commun. (2000) 1619; (b) D. Morales-Morales, R. Redón, Z. Wang, D.W. Lee, C. Yung, K. Magnuson, C.M. Jensen, Can. J. Chem. 79 (2001) 823; (c) D. Morales-Morales, R.E. Cramer, C.M. Jensen, J. Organomet. Chem. 654 (2002) 44; (d) X. Gu, W. Chen, D. Morales-Morales, C.M. Jensen, J. Mol. Catal. A 189 (2002) 119; (e) D. Morales-Morales, R. Redón, C. Yung, C.M. Jensen, Inorg. Chim. Acta 357 (2004) 2953; (f) D. Morales-Morales, in: L. Kollár (Ed.), Modern Carbonylation Methods, Wiley-VCH, Federal Republic of Germany, 2008, pp. 20–64; (g) D. Morales-Morales, in: L.A. Oro, C. Claver (Eds.), Iridium Complexes in Organic Synthesis, Wiley-VCH, Federal Republic of Germany, 2009, pp. 325–344; (h) M. Albrecht, D. Morales-Morales, in: L.A. Oro, C. Claver (Eds.), Iridium Complexes in Organic Synthesis, Wiley-VCH, Federal Republic of Germany, 2009, pp. 299–323;

- (i) F.E. Hahn, M.C. Jahnke, V. Gómez-Benítez, D. Morales-Morales, T. Pape, *Organometallics* 24 (2005) 6458;
- (j) V. Gómez-Benítez, O. Baldovino-Pantaleón, C. Herrera-Álvarez, R.A. Toscano, D. Morales-Morales, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 5059;
- (k) O. Baldovino-Pantaleón, S. Hernández-Ortega, D. Morales-Morales, *Adv. Synth. Catal.* 348 (2006) 236;
- (l) M. Arroyo, R. Cervantes, V. Gómez-Benítez, P. López, D. Morales-Morales, H. Torrens, R.A. Toscano, *Synthesis* (2003) 1565;
- (m) M.A. Solano-Prado, F. Estudiante-Negrete, D. Morales-Morales, *Polyhedron* 29 (2010) 592.
- [9] (a) M. Corona-Rodríguez, S. Hernández-Ortega, J. Valdés-Martínez, D. Morales-Morales, *Supramol. Chem.* 19 (2007) 579;
- (b) F. Estudiante-Negrete, R. Redon, S. Hernández-Ortega, R.A. Toscano, D. Morales-Morales, *Inorg. Chim. Acta* 360 (2007) 1651;
- (c) J.M. Serrano-Becerra, S. Hernández-Ortega, D. Morales-Morales, J. Valdés-Martínez, *Cryst. Eng. Commun.* 11 (2009) 226;
- (d) C. Herrera-Álvarez, D. Morales-Morales, S. Hernández-Ortega, *Acta Cryst. E63* (2007) m1490;
- (e) A. Garcés-Rodríguez, D. Morales-Morales, S. Hernández-Ortega, *Acta Cryst. E63* (2007) m479.
- [10] D. Drew, J.R. Doyle, *Inorg. Synth.* 28 (1990) 348.
- [11] Bruker AXS, SAINT Software Reference Manual I, Madison, WI, 1998.
- [12] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst., Sect. A* 46 (1990) 467.
- [13] G.M. Sheldrick, *SHELXL-97*, Program for Crystal Structure Refinement, University of Göttingen, Germany, 1998.
- [14] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 30 (1997) 565.
- [15] A.L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 36 (2003) 7.
- [16] (a) O. Baldovino-Pantaleón, D. Morales-Morales, S. Hernández-Ortega, R.A. Toscano, J. Valdés-Martínez, *Cryst. Growth Des.* 7 (2007) 117;
- (b) O. Baldovino-Pantaleón, D. Morales-Morales, S. Hernández-Ortega, *Acta Cryst. E62* (2006) m61.
- [17] See for instance: (a) A.S. Guram, R.A. Rennels, S.L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 34 (1995) 1348;
- (b) J. Louie, J.F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* 36 (21) (1995) 3609;
- (c) B.H. Yang, S.L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 576 (1999) 125;
- (d) J.F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* 31 (1998) 853;
- (e) J.F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.* 37 (1998) 2047;
- (f) S.L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* 31 (1998) 805;
- (g) B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* 346 (2004) 1599.
- [18] C. Hansch, A. Leo, R.W. Taft, *Chem. Rev.* 91 (1991) 165.
- [19] See for instance: J. Dupont, C.S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* 105 (2005) 2527 and references therein.
- [20] (a) D.R. Anton, R.H. Crabtree, *Organometallics* 2 (1983) 855;
- (b) P. Foley, R. DiCosimo, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6713.
- [21] See for instance: (a) I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov, *Chem. Rev.* 100 (2000) 3009;
- (b) J.L. Bolliger, O. Blacque, C.M. Frech, *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 7969;
- (c) O. Blacque, C. M. Frech, *Chem. Eur. J.* 2010, 10.1002/chem.200902091 and references therein.
- [22] (a) E. Poverenov, G. Leitius, L.J.W. Simón, D. Milstein, *Organometallics* 24 (2005) 5937;
- (b) E. Poverenov, M. Gandelman, L.J.W. Shimon, H. Rozenberg, Y. Ben-David, D. Milstein, *Organometallics* 24 (2005) 1082;
- (c) V. Gómez-Benítez, R.A. Toscano, D. Morales-Morales, *Inorg. Chem. Commun.* 10 (2007) 1;
- (d) E. Poverenov, M. Gandelman, L.J.W. Shimon, H. Rozenberg, Y. Ben-David, D. Milstein, *Chem. Eur. J.* 10 (2004) 4673;
- (e) Ch. Gunanathan, Y. Ben-david, D. Milstein, *Science* 317 (2007) 790.
- [23] (a) B. Breit, in: P.W.N.M. van Leeuwen (Ed.), *Supramolecular Catalysis*, Wiley-VCH, Federal Republic of Germany, 2008, pp. 29–55. Chapter 2;
- (b) P.W.N.M. van Leeuwen, Z. Freixa, in: P.W.N.M. van Leeuwen (Ed.), *Supramolecular Catalysis*, Wiley-VCH, Federal Republic of Germany, 2008, pp. 255–299. Chapter 10.