



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

Síntesis y caracterización de complejos con metales de transición de relevancia biológica y ligantes auxiliares tipo NS_2 y NS_3 : *una aproximación a metaloenzimas con sitios activos ricos en azufre*

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA :

M. en C. ALEXANDER MONDRAGÓN DÍAZ

TUTOR PRINCIPAL:
IVAN CASTILLO PEREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

COMITÉ TUTOR:
Dra. Laura María Gasque Silva, Facultad de Química, Unam
Dr. José Ignacio Regla Contreras, Fes, Zaragoza

México, D. F. Mayo de 2014



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.

Agradecimientos

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por la formación que he adquirido en esta valiosa institución.

Al **Instituto de Química** de la UNAM, por darme las facilidades para llevar a cabo el proyecto doctoral.

Al **Dr. Ivan Castillo Pérez** por su asesoría en este trabajo, además de su dedicación, paciencia y amistad, que fue lo que me permitió tener un amplio entendimiento del proyecto.

A la **Dra. Laura María Gasque Silva** y al **Dr. José Ignacio Regla Contreras** quienes fueron parte del comité tutorial y aportaron valiosos comentarios para el desarrollo de esta tesis.

Al **Dr. Juventino García Alejandro** y al **Dr. David Morales-Morales** por su contribución en la evaluación tutorial ampliada.

A los miembros del jurado de examen, por el tiempo que se tomaron para revisar este trabajo y por sus valiosas correcciones.

Al **Dr. Víctor Manuel Ugalde Saldívar** por facilitarme el uso de su equipo de electroquímica.

Al **Dr. Gabriel Aullón López** de la Universidad de Barcelona y La **Dra. Paulina Raquel Martínez Alanis** (exmiembro del grupo), por los cálculos teóricos, que fueron de vital importancia en este proyecto.

Al **Instituto de Química Teórica y Computacional** de la Universidad de Barcelona por el tiempo de cómputo.

Al **Dr. Rubén A. Toscano**, al **M. en C. Simón Hernández Ortega** y al **Dr. Marcos Flores Álamo** por la elucidación de las estructuras de rayos-X.

Al **Dr. Francisco Javier Pérez Flores** y al **I.Q. Luis Velasco Ibarra** por la espectrometría de masas bajo las técnicas de IE y FAB.

A la **M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso** por la espectrometría de masas bajo la técnica de ES.

A la **M. en C. Virginia Gómez Vidales** por la resonancia paramagnética electrónica.

A la **Q. Eréndira García Ríos** y a la **Q.F.B María del Rocío Patiño Maya** por la espectroscopía infrarroja.

A la **M. en I. Maricruz López López** por el manejo de disolventes y residuos.

Al **Personal Académico y Administrativo del Instituto de Química** por su labor.

A **mis compañeros del laboratorio 4c** del instituto de Química por su amistad y consejos académicos.

A **Brenda Angélica Murueta Cruz** por ser la persona que ha estado a mi lado, por su amistad, cariño y dedicación.

A **CONACYT** por otorgarme la beca **216382** para realizar este estudio doctoral.

Universidad Nacional Autónoma de México
Impreso en México D.F. 2014 por Alexander Mondragón Díaz



Comité Tutorial

Dr. Ivan Castillo Pérez

Instituto de Química, UNAM.

Dr. José Ignacio Regla Contreras

FES, Zaragoza.

Dra. Laura María Gasque Silva

Facultad de Química, UNAM.

Comité Tutorial Ampliado

Dr. Juventino García Alejandre

Instituto de Química, UNAM.

Dr. David Morales-Morales

Instituto de Química, UNAM.

Miembros del Jurado

Presidente: Dr. Cecilio Álvarez Toledano

Vocal: Dra. Laura María Gasque Silva

Vocal: Dr. Juventino José García Alejandre

Vocal: Dra. Liliana Quintanar Vera

Secretario Dra. Elizabeth Gómez Pérez

Presentación de Trabajos Académicos

Polymat-Silqcom2013

Presentación Oral: “*NS₂ and NS₃-type polydentate ligands in biologically-relevant transition metal complexes: an approach to the coordination environment of the active sites of Hydrogenase and Nitrogenase*” Huatulco, México, del 13-17 Octubre 2013.

International Conference on BioInorganic Chemistry “ICBIC 16”

Presentación Cartel : “*Sterically demanding NSⁿ-type pincer dithiolate complex with biologically-relevant transitions metals*” Grenoble, Francia, 22-26 de Julio del 2013.

“QuimiUNAM 2012”

Presentación Oral : “*Mapping the synthetic landscape for the preparation of polytopic, highly-substituted, and sterically hindered thiophenol-amine derivatives* Ciudad Universitaria, D.F. 14 Noviembre de 2012.

- ***“Encuentro de química inorgánica 2011”***

Presentación Cartel: “*Diseño de ligantes voluminosos tipo NS₂ y NS₃: Un modelo Bio-Inspirado en el Co-FeMo de la nitrogenasa* ” México, Guadalajara, Jalisco, 29 Junio al 2 de Julio de 2011.

ARTICULOS EN REVISTAS

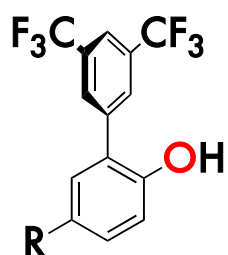
- **Mondragón, D. A.; Monsalvo, I.; Regla, I.; Castillo, I.** *2,4-Bis(Fluorocarbon)-substituted phenols for high yield Newman-Kwart rearrangement reactions.* Tetrahedron letters, **2010**, 51, 767.
- **Mondragón, D. A.; Monsalvo, I.; Regla, I.; Flores-Álamo, M.; Castillo, I.**, “*Directed ortho-metalation versus reductive amination in the preparation of polytopic, highly substituted, and sterically congested amine-S-arylthiocarbamates as thiophenol precursors*”. Tetrahedron **2013**, 69, 9499.

Este trabajo de investigación se desarrolló en el Laboratorio 4-C del Instituto de Química de la UNAM bajo la asesoría del Dr. Ivan Castillo Pérez.

Abreviaturas y símbolos

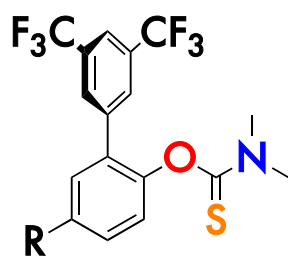
Å	Angstrom (10^{-10} m)
ATP	Trifosfato de adenosina (adenosín trifosfato, del inglés <i>Adenosine TriPhosphate</i>)
B3LYP	Funcional de intercambio de tres parámetros de Becke y de correlación de Lee, Yang y Parr
BPT	Bipirámide trigonal
°C	Grado Celsius o centígrado
DMAP	Dimetil Amino Piridina
DME	DimetoxiEtano
$E^{1/2}$	Potencial de media onda
E_{pa}	Potencial de pico anódico
E_{pc}	Potencial de pico catódico
EM	Espectrometría de masas
FAB	Fast Atom Bombardment (bombardeo de átomos rápidos)
FeMoCo	Cofactor FeMo
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital ocupado mas alto)
HIPT	Hexaisopropil Terfenil
IR	Espectroscopía infrarroja
IE	Impacto electrónico
J	Constante de acoplamiento
L	Ligante
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbital vacío mas bajo)
m/z	Relación masa-carga
mV	Milivoltios
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido (abreviado NAD⁺ en su forma oxidada y NADH en su forma reducida).
NKR	Newman-Kwart Reaction (transposición de Newman-Kwart)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil Litio
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	Resonancia magnética nuclear de carbono 13 desacoplado
RPE	Resonancia paramagnética electrónica
Redox	Oxido-Reducción
S	Sustrato
S	Espín
TFA	Trifenol Amina
TMS	Tetrametilsilano
TMDA	Tetrametil etilen diamina
TFD	Teoría de Funcionales de la Densidad
UV-vis	Ultravioleta-visible
V	Voltios
XRD	Difracción de rayos-X
6-31G*	Base de Pople doble zeta con funciones de polarización sobre átomos pesados

*Lista de compuestos nuevos
sintetizados*

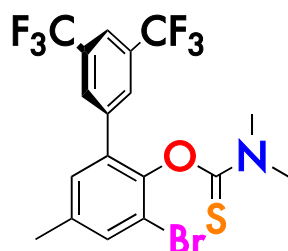


RArOH donde R = CH₃ **1**; CF₃ **2**, Capitulo 3

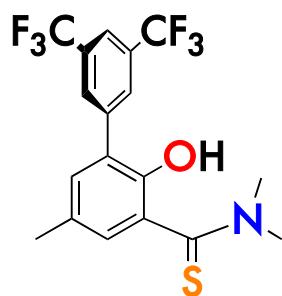
R(Br)ArOH donde R = CH₃ **1a**, Capitulo 3



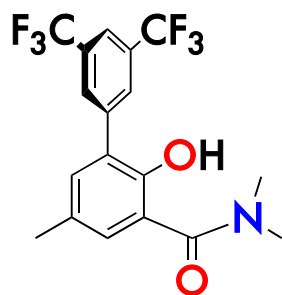
RArOTioc donde R = CH₃ **3**; CF₃ **4**, Capitulo 3



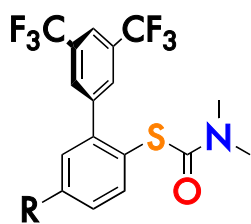
Me(Br)ArOTioc **3a**, Capitulo 3



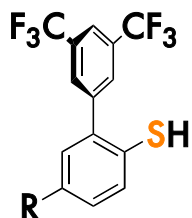
Me(CSN)ArOH **3b**, Capitulo 3



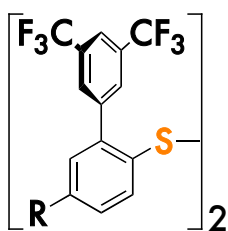
Me(CON)ArOH **3c**, Capitulo 3



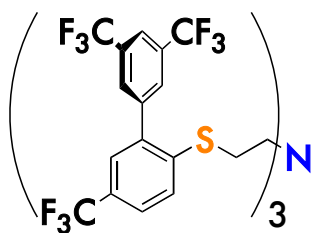
RArOTioc donde $\text{R} = \text{CH}_3$ **5**; CF_3 **6**,
Capítulo 3



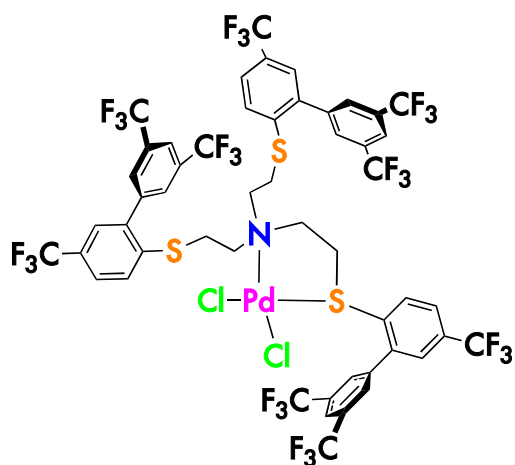
RArSH donde $\text{R} = \text{CH}_3$ **7**; CF_3 **8**,
Capítulo 3



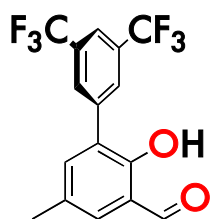
$(\text{RARs})_2$ donde $\text{R} = \text{CH}_3$ **7a**; CF_3 **8a**,
Capítulo 3



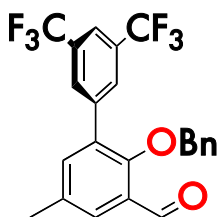
$\text{N}(\text{CF}_3\text{ArS})_3$ **9b**, Capítulo 3



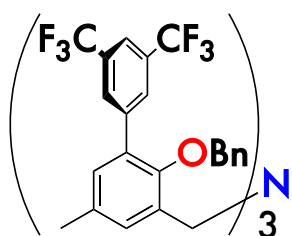
$\text{Pd}[\text{N}(\text{CF}_3\text{ArS})_3]\text{Cl}_2$ **9b**· PdCl_2 ,
Capítulo 3



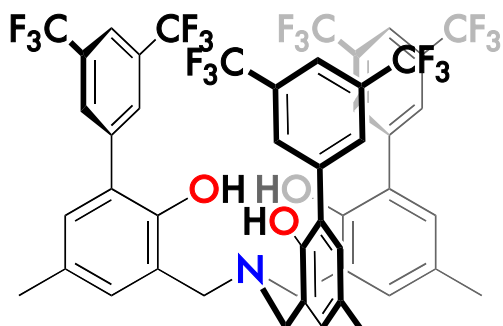
Me(CO)ArOH **10**, Capitulo 4



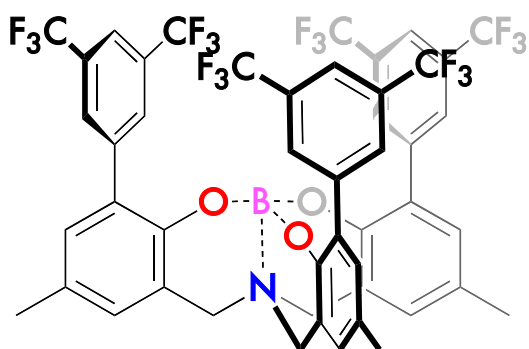
Me(CO)ArOBn **11**, Capitulo 4



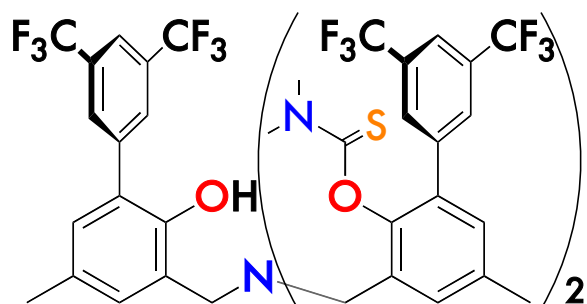
N(MeArOBn)₃ **12**, Capitulo 4



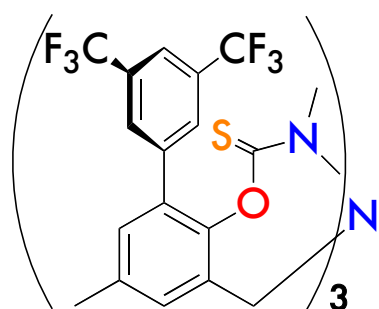
N(MeArOH)₃ **13**, Capitulo 4



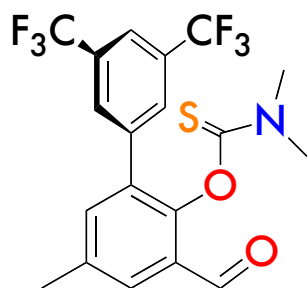
B[N(MeArOH)₃] **13a**, Capitulo 4



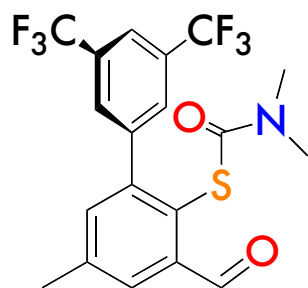
$N(\text{MeArOH})(\text{MeArOTioc})_2$ **14a**,
Capitulo 4



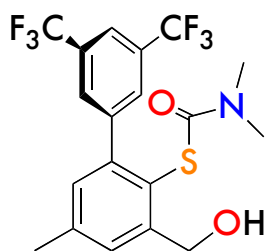
$N(\text{MeArOTioc})_3$ **14b**, Capitulo 4



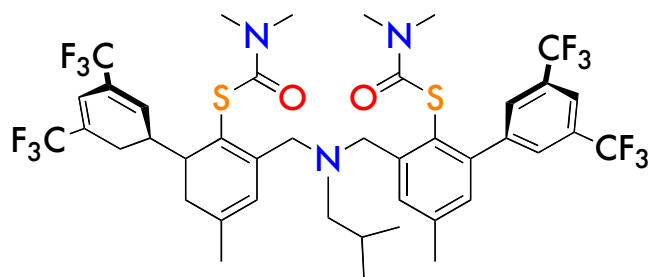
$\text{Me}(\text{CO})\text{ArOTioc}$ **15**, Capitulo 4



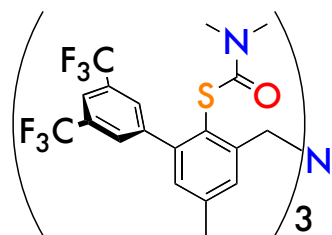
$\text{Me}(\text{CO})\text{ArSTioc}$ **16**, Capitulo 4



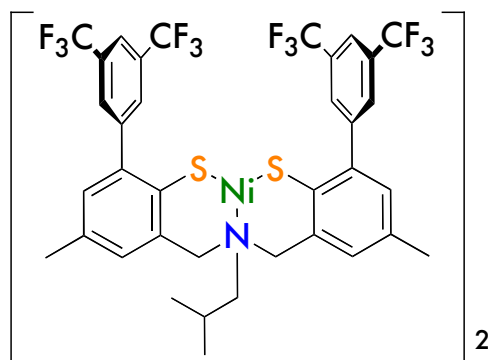
Me(CH₂OH)ArSTioc) **16b**,
Capitulo 4



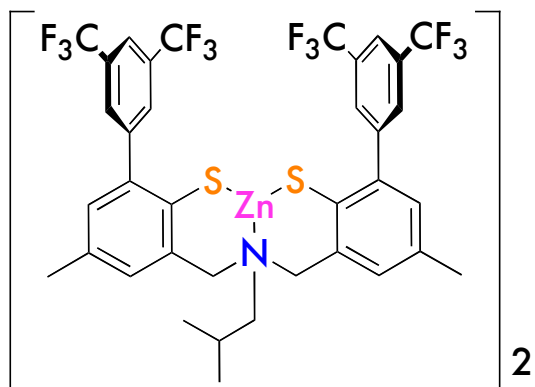
HN(MeArOTioc)₂ **17**,
Capitulo 4



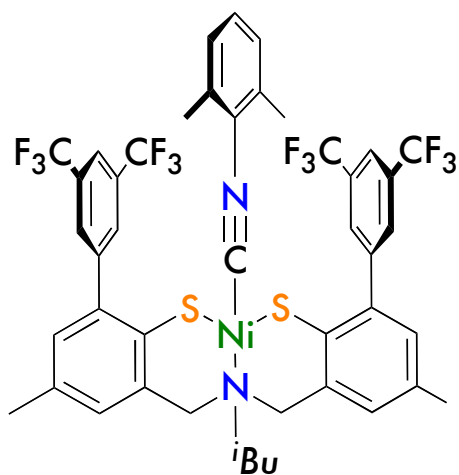
N(MeArSTioc)₃ **18**,
Capitulo 4



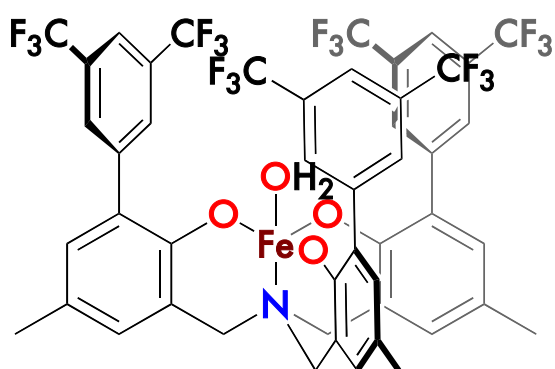
{Ni[RN(MeArS)₃]}₂ **21**,
Capitulo 5



$\{Ni[RN(MeArS)_3]\}_2$ **21a**,
Capitulo 5



$Ni[RN(MeArS)_2](Xyl)$ **22**,
Capitulo 5



$Fe[N(MeArO)_3](H_2O)$ **23**,
Capitulo 5

Índice

<i>Agradecimientos</i>	<i>i</i>
<i>Miembros del comité tutorial</i>	<i>iv</i>
<i>Miembros del jurado</i>	<i>v</i>
<i>Presentación de trabajos académicos</i>	<i>vi</i>
<i>Lugar de desarrollo del proyecto</i>	<i>vii</i>
<i>Abreviaturas y símbolos</i>	<i>ix</i>
<i>Lista de compuestos nuevos sintetizados</i>	<i>x</i>
<i>Resumen</i>	<i>1</i>
<i>Abstract</i>	<i>2</i>

	Página
1 <i>Metaloenzimas, sitio activo y modelos Inorgánicos</i>	3
<i>1. Antecedentes</i>	<i>3</i>
<i>1.1 Proteínas Metal-Azufre</i>	<i>3</i>
<i>1.1.1 Nitrogenasas</i>	<i>4</i>
<i>1.1.2 Hidrogenasas</i>	<i>6</i>
<i>1.2 Aproximación biomimética a los sitios activos ricos en azufre</i>	<i>9</i>
<i>1.3 Modelos Bioinspirados en Nitrogenasas [FeMo]</i>	<i>9</i>
<i>1.3.1 Modelos Inorgánicos mononucleares de Molibdeno</i>	<i>11</i>
<i>1.3.2 Modelos Inorgánicos mononucleares de Hierro</i>	<i>14</i>
<i>1.4 Modelos Bioinspirados en Hidrogenasas [NiFe]</i>	<i>17</i>
<i>1.5 Referencias</i>	<i>22</i>
2	26
<i>2. Justificación</i>	<i>26</i>
<i>2.1 Objetivos</i>	<i>27</i>
<i>2.1.1 Objetivo general</i>	<i>27</i>
<i>2.1.2 Objetivo específicos</i>	<i>27</i>
<i>2.2 Planteamiento del proyecto</i>	<i>28</i>
<i>2.3 Hipótesis</i>	<i>31</i>
<i>2.3 Referencias</i>	<i>32</i>
3 <i>Síntesis y caracterización de ligantes politópicos, disustituidos, y estéricamente impedidos vía orto-metalación dirigida</i>	33

3. Resultados y discusión	33
3.1 orto-litiación	33
3.1.1 Tiofenoles 2,4-disustituidos	34
3.1.2 orto-litiación de Tiofenoles	42
3.1.3 orto-litiación de Tiocarbamatos	43
3.2 Referencias	48
4 Síntesis y caracterización de ligantes politópicos, disustituidos, y estéricamente impedidos vía aminación reductiva	49
<hr/>	
4. Resultados y discusión	49
4.1 Referencias	69
5 Síntesis y caracterización de complejos metálicos	70
<hr/>	
5. Resultados y discusión	70
5.1 Complejos bimetálico de Ni(II) y Zn(II)	70
5.1.1 Análisis Espectroscópico	71
5.1.2 Estructuras en estado sólido	74
5.2 Complejo monometálico de Ni(II)	76
5.2.1 Análisis Espectroscópico	76
5.2.2 Estructura en estado sólido	80
5.3 Estudios de reactividad	83
5.4 Estudios Computacionales	85
5.5 Estudio electroquímico	87
5.6 Complejos tripodales de Fe (Ensayos preliminares)	90
5.6 Referencias	96
6 Conclusiones	97
<hr/>	
7 Sección experimental	99
<hr/>	
7.1 Métodos generales	99
7.2 Síntesis de fenoles 2,4-disustituidos	100
7.3 Síntesis de O-Ariltiocarbamatos, MeArOtioc.	102
7.4 Síntesis de S-Ariltiocarbamatos, ArStioc.	103
7.5 Síntesis de tiofenoles, ArS-H	104
7.6 Síntesis de amino tris(tioéter) (9b)	105
7.7 Síntesis del salicilaldehído (10)	105
7.8 Síntesis del benzaldehído (11)	106
7.9 Síntesis del amino tris(bencileter) (12)	106
7.10 Síntesis de tri(fenol)amina (13)	106
7.11 Síntesis del amino tris- O-(Ariltiocarbamato) (14b)	107
7.12 Síntesis de O-(o-formil Ariltiocarbamato) (15)	107
7.13 Método general de Newman-Kwart para la síntesis S-(o-formil Ariltiocarbamatos)	108
7.14 Síntesis S-(o-formil Ariltiocarbamatos) (16)	108

7.15. Método general para la síntesis amino-S-(o-formil Ariltiocarbamatos) por aminación reductiva	108
7.16 Síntesis de isobutil amino bis(S-ariltiocarbamato) (17)	109
7.17 Síntesis de amino tris (S-tiocarbamato) (18)	109
7.13 Síntesis del complejo $\{\text{Ni}(\text{iBuNS}_2)_2\}_2$ (21)	110
7.19 Síntesis del complejo $\{\text{Zn}(\text{iBuNS}_2)_2\}_2$ (21a)	110
7.14 Síntesis del complejo $[(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CN})\text{Ni}(\text{iBuNS}_2)]$ (22)	110
7.21 Síntesis del complejo $\text{Fe}[\text{N}(\text{MeArS}_3)]\text{OH}_2$ (23)	110
7.15 Referencias y notas	112
Publicaciones	114

8 Anexos

A1

Resumen

En este proyecto de doctorado se realizó la síntesis y caracterización de ligantes multidentados donadores de azufre y nitrógeno; adicionalmente se sintetizaron complejos metálicos (Ni, Zn y Fe) basados en estos ligantes, y se estudiaron las propiedades estructurales y espectroscópicas en estos nuevos sistemas metálicos, enfocándose principalmente en las propiedades debidas a la interacción S-M. Para este fin se probó el método de *orto*-litiación usando como precursores tiofenoles 2,4-disustituídos y los correspondientes *O*- y *S*-ariltiocarbamatos, los cuales se sometieron a reacciones de desprotonación o intercambio litio-halógeno, seguido de la adición de los electrófilos $N(CH_2CH_2X)_3$ ($X = Br, I$). En el caso del tiofenol, después de la desprotonación y adición del electrófilo, se obtuvo tris(tioéter)amina $N(RArSR')_3$. Por otro lado, los *O*- y *S*-tlocarbamatos, sometidos a estas reacciones dieron como resultado la migración del grupo tiocarbamoilo a la posición *orto* (transposición de Fries), o ataque nucleofílico del grupo carbonilo por *n*-butil-litio, respectivamente. Como una ruta alternativa empleamos fenoles 2,4-disustituídos para obtener los salicilaldehídos correspondientes y posteriormente los *O*-ariltiocarbamatos; Estos se someten a la secuencia de reacción de Newman-Kwart (NKR). Finalmente, el grupo formilo en el *S*-ariltiocarbamato permitió integrar estos *S*-tlocarbamatos en ligantes multidentados vía aminación reductiva.

Mediante metanólisis básica fue posible desproteger los precursores de ligantes multidentados para obtener el ligante tipo pinza $RN(MeArS)_2$ y tripodal $N(MeArS)_3$ con un grado considerable de impedimento estérico. El ligante tridentado $RN(MeArS)_2$ reacciona con Ni^{2+} y Zn^{2+} generando los complejos dimericos $Ni[RN(MeArS)_2]_2$ (**21**) y $Ni[RN(MeArS)_2]_2$ (**21a**). Las pruebas de reactividad del complejo de Ni(II) mostraron que este es estable frente ácidos, y a la oxidación química del ligante; adicionalmente la reacción de **21** con el ligante neutro monodentado 2,6-dimetilfenilisocianuro conlleva a la ruptura del dímero, generando el nuevo complejo monomérico (**22**). Finalmente se realizó un estudio de reactividad, espectroscópico y electroquímico de los compuestos **21**, **21a** y **22** con lo que se pone en manifiesto que este tiene potenciales aplicaciones como catalizador en reacciones redox como actividad hidrogenasa.

Abstract

In this doctoral project, the synthesis and characterization of several multidentate *N,S*-donor ligands was performed. In addition, metal complexes (Ni, Zn and Fe) based on these ligands were synthesized, and their structural and spectroscopic properties were determined. The synthesis of polydentate amine-*S*-arythiocarbamates was tested by directed *ortho*-lithiation of 2,4-disubstituted thiophenols, or the corresponding *O*- and *S*-arylthiocarbamates by deprotonation or lithium-bromine exchange, followed by addition of electrophiles $N(CH_2CH_2X)_3$ ($X = Br, I$). In the case of the thiophenol, deprotonation resulted in a trithioether-amine upon addition of the electrophile. With the *O*- and *S*-thiocarbamates, the reactions resulted in the migration of the thiocarbamoyl group to the *ortho*-position (Fries rearrangement), or nucleophilic attack of the carbonyl group by butyllithium, respectively. An alternative route employed 2,4-disubstituted phenols to obtain the corresponding salicylaldehydes, and subsequently the *O*-arylthiocarbamates for Newman-Kwart thermal rearrangement (NKR). Finally, the formyl group on the *S*-arylthiocarbamates allowed reductive amination to assemble polytopic compounds with amine and *S*-thiocarbamate groups.

A sequence that combines Newman-Kwart thermal rearrangement of *ortho*-formyl-*S*-arylthiocarbamate followed by reductive amination and basic methanolysis affords a novel aminodithiolate pincer-type ligand ' NS_2^{2-} ' with a considerable degree of steric hindrance; the tridentate ligand reacts with Ni^{2+} resulting in the oxygen- and acid-resistant thiolate bridged dimer $[Ni(NS_2)]_2$, while addition of a neutral monodentate donor 2,6-dimethylphenylisocyanide (L) to the dimer affords the equally robust monomeric complex $[LNi(NS_2)]$. Spectroscopic and electrochemical studies of compounds **21**, **21a**, and **22** was carried out, thus showing that the Ni(II) complexes have potential applications as catalysts in redox reactions such as hydrogenase activity.

1

Metaloenzimas, sitio activo y modelos Inorgánicos

1. Antecedentes

Las enzimas son sistemas de naturaleza proteica que catalizan una amplia variedad de reacciones bioquímicas que ocurren en los seres vivos, sin embargo esto solo es posible siempre que dichas reacciones sean termodinámicamente favorables; de esta forma una enzima hace que una reacción química que es energéticamente posible pero que transcurre a una velocidad muy baja, sea cinéticamente viable, es decir, transcurra a mayor velocidad que en ausencia de la enzima. En el caso específico de una reacción bimolecular, la vía principal por la cual las enzimas pueden incrementar la velocidad de la reacción es simplemente por el hecho que facilitan el acercamiento de ambos sustratos y favorecen la interacción entre ellos.¹ Muchas enzimas dependen de un ion metálico para llevar a cabo tal reacción y generalmente el metal suele estar coordinado por átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre pertenecientes a los aminoácidos de la cadena polipeptídica y/o un ligando macrocíclico incorporado en la proteína. Además de las reacciones bioquímicas típicas que se pueden dar entre dos sustratos, la presencia de los iones metálicos en las metaloenzimas les permite llevar a cabo funciones tales como reacciones redox que no pueden ser fácilmente realizadas por el conjunto limitado de grupos funcionales que se encuentran en los aminoácidos.²

1.1 Proteínas Metal-Azufre

Como se mencionó anteriormente, muchas enzimas dependen de un ion metálico como cofactor para llevar a cabo su función; en dichos casos la coordinación del sustrato al ion metálico se da en el llamado sitio activo de la enzima y su actividad depende tanto del metal, estado de oxidación y ambiente químico, como de los átomos donadores mediante los cuales se enlaza a la matriz proteica. Los sitios activos azufre-metal de transición, especialmente aquellos que contienen hierro, están presentes en todas las formas de vida y se encuentran en una amplia variedad de proteínas con funciones catalíticas redox. Estas proteínas incluyen desde agentes de transferencia electrónica como las ferredoxinas, hasta algunas de las más complejas metaloenzimas como son las nitrogenasas e hidrogenasas.³ A continuación se presentan algunos ejemplos de relevancia para este trabajo de tesis.

1.1.1 Nitrogenasas

La nitrogenasa es una metaloenzima encargada de la producción de amoníaco bajo condiciones suaves y de forma eficiente (*1 atmósfera de presión, 25°C*), generando aproximadamente 10^8 toneladas de amoníaco por año; a este proceso se le conoce generalmente como fijación de nitrógeno.⁴ En este sentido, la fijación biológica e industrial son los procesos por los cuales una de las moléculas más inertes (N_2) se transforma en una fuente de nitrógeno biodisponible que puede ser incorporado en todas las biomoléculas. Así, la fijación de nitrógeno es esencial para sostener la vida en este planeta, y ha atraído un intenso escrutinio en las comunidades científicas durante décadas. El mecanismo por el cual las nitrogenasas promueven la reducción biológica de nitrógeno en condiciones ambientales sigue siendo un tema interesante y sin resolver (*existen numerosos modelos que proponen desde mecanismos que involucran un solo centro de Fe, varios centros de ellos, e incluso al heterometal que puede ser Mo o V*).²⁻⁴ Lo que hace más interesante a este proceso es que la fijación biológica de nitrógeno contrasta profundamente con el método usado industrialmente, es decir, el proceso Haber-Bosch para la síntesis de amoníaco, el cual se lleva a cabo a aproximadamente 200 atm y 500°C.⁵

Para la reducción biológica de nitrógeno, la nitrogenasa necesita ser parcialmente reducida (*y presumiblemente cargada con protones*) antes de que pueda producirse coordinación de sustrato.⁶ El número exacto de electrones (*y protones*) que se transfieren en la primera etapa de la reducción de nitrógeno no es claro, pero es probable que sean entre 3 y 4.⁷ Por otra parte, mientras que la proteína aislada exhibe actividad nitrogenasa *in vitro*, la presencia de varios cofactores (*MgCl₂, ATP, y hexosa quinasa*) en gran exceso con respecto a la proteína en sí misma, además de un exceso de la proteína auxiliar de Hierro y NADH como fuente de electrones, son indispensables para lograr la actividad nitrogenasa (Ecuación 1.1).⁸ Por estas razones, la identificación de los estados intermedios en la enzima reducida es una tarea que supone enormes desafíos. Sin embargo, una serie de estudios bioquímicos, espectroscópicos y cristalográficos ha revelado mucho sobre las enzimas nitrogenasas; gracias a ellos, ahora se sabe que la coordinación, activación y reducción de la molécula de nitrógeno ocurre en el sitio metálico conocido como cofactor-FeMo, el cual es un cúmulo conformado principalmente por Fe.^{7,8}



En la actualidad, se conoce la existencia de 3 tipos de enzimas nitrogenasa: *i) dependiente de Molibdeno, ii) Vanadio y iii) Hierro*. La nitrogenasa más estudiada se compone de dos metaloproteínas: la proteína de hierro [Fe] y la proteína de hierro-molibdeno [FeMo], nombradas así de acuerdo a la composición con respecto a los metales.⁸ Se ha observado que la reducción de dinitrógeno a amoníaco va siempre acompañada de la reducción de protones a hidrógeno, lo cual parece ser un requisito obligatorio en la producción de amoníaco; incluso se ha planteado que la actividad hidrogenasa es inevitable, siendo mantenida en un mínimo por la

selectividad de nitrogenasa.³ De igual manera, las nitrogenasas pueden reducir diversos sustratos como acetileno, azida, o cianuro. La reducción de un sustrato por la nitrogenasa implica tres tipos básicos de reacciones de transferencia de electrones: *i) la reducción de la proteína de Fe por los transportadores de electrones tales como ferredoxinas y flavodoxinas in vivo o ditionito in vitro; ii) la transferencia de electrones aislados de la proteína de Fe a la proteína FeMo en un proceso dependiente de MgATP, con una estequiometría mínima de dos MgATP hidrolizados por cada electrón transferido, y iii) la transferencia de electrones al sustrato en el sitio activo de la proteína FeMo.*^{9,10} La estructura cristalina de la proteína FeMo se obtuvo a partir de *Azotobacter vinelandii*,¹¹ gracias a esto se sabe que el cofactor es un cúmulo que se compone de 7 átomos de hierro y 9 de azufre que se encuentra anclado a la proteína por una cisteína en el Fe terminal y por un residuo de histidina en el Mo; este último también está coordinado por un carboxilato bidentado (*homocitrato*) que se ha probado es esencial en la reducción de N₂. Otro hecho interesante que reveló la elucidación estructural reportada por Einsle y su grupo en el 2002,¹¹ fue la existencia de un átomo ligero en el centro del cúmulo (*tentativamente asignado como C, O ó N*), al cual llamaron "X" debido a que no se logró identificar inicialmente; de hecho fue necesaria casi una década para que el grupo liderado por DeBeer usando técnicas de modelado computacional y espectroscopia de emisión de Rayos-X, propusiera al átomo de carbono como el más probable, dado que es el que mejor se ajusta a los datos de entre los átomos que se habían propuesto anteriormente (Figura 1.1).¹²

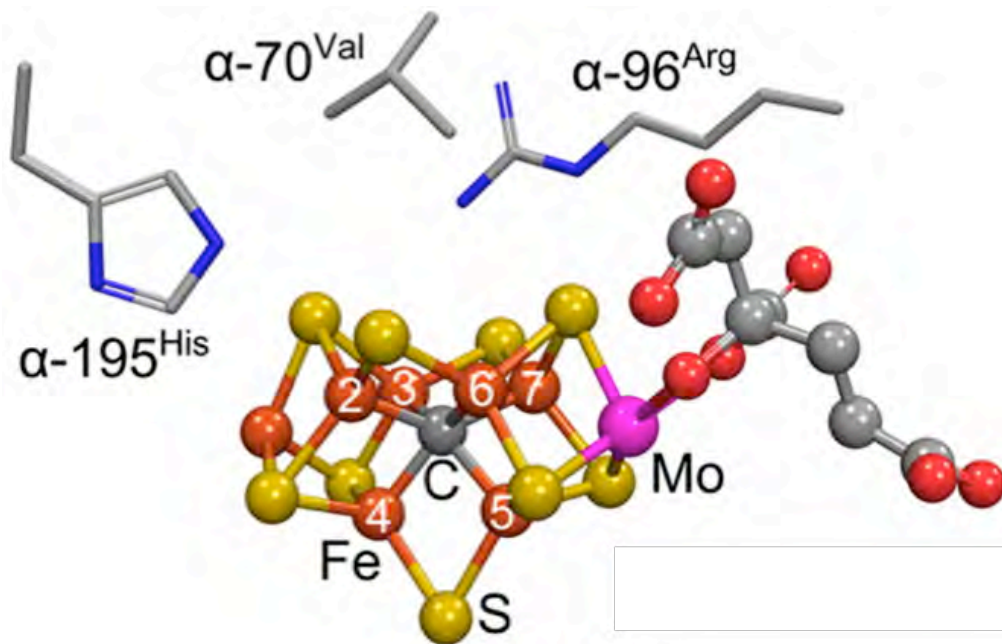


Figura 1.1. Estructura cristalina del cofactor FeMo y cadenas de aminoácidos residuales seleccionados a 1.16 Å de resolución. Ligante central modelado como un átomo de C. Código de colores: S, amarillo; Fe, naranja; C, Gris; Mo, Magenta; N, Azul; O, Rojo.¹³

Este hallazgo plantea preguntas interesantes, tanto sobre el papel que el átomo de C intersticial desempeña en la nitrogenasa, como cuales son las rutas biosintéticas para la síntesis de este cúmulo “organometálico”.

1.1.2 Hidrogenasas

Los combustibles fósiles como el carbón, el petróleo y el gas natural no son renovables y su combustión libera altas cantidades de CO₂ a la atmósfera, el cual es un contaminante que contribuye al calentamiento global provocando cambios climáticos peligrosos. Por esta razón, la búsqueda de combustibles alternativos sustentables, que permitan satisfacer la creciente demanda de energía, se ha convertido en un importante objetivo en los últimos años.¹⁴ Uno de estos posibles combustibles alternativos es el hidrógeno.¹⁵ Sin embargo, el hidrógeno libre no es una fuente de energía natural en la tierra, ya que es incompatible con el alto contenido de oxígeno de la atmósfera. Además la generación de hidrógeno a partir de hidrocarburos es un proceso que consume grandes cantidades de energía en el cual se liberan los gases de efecto invernadero (CO₂, CH₄ y NO_x); en este sentido la fuente ideal de hidrógeno es agua, que puede por ejemplo ser sometida a ruptura electrolítica usando fuentes de energía renovables no fósiles.¹⁶ La ruptura del agua y la liberación de oxígeno y protones es llevada a cabo en la naturaleza por las plantas verdes, algas, y algunas bacterias en un proceso conocido como fotosíntesis que usa como fuente energética la luz solar. Muchos de los microorganismos fotosintéticos también contienen una enzima que puede convertir los protones liberados en hidrógeno, a la cual se le conoce como hidrogenasa.¹⁷ Estas son enzimas que facilitan la coordinación y posterior oxidación de hidrógeno a protones con la consecuente liberación de electrones (Ecuación 1.2). Esta reacción también se da en el sentido inverso, lo que da lugar a un proceso de equilibrio.¹⁻³ Dichas enzimas se pueden clasificar como hidrogenasas [NiFe], [FeFe] y [Fe] dependiendo del metal que contengan en el sitio activo. Un rasgo característico de todas las hidrogenasas es que los átomos de hierro se encuentran coordinados a ligantes completamente inorgánicos (CO, CN⁻), lo cual fue originalmente confirmado por espectroscopia FT-IR.^{18,19}



Las hidrogenasas [NiFe] y [FeFe] contienen sitios bimetálicos unidos por puentes de azufre, generalmente con un sitio de coordinación vacante en el metal (Figura 1.2). Un subgrupo de la primera clase comprende las hidrogenasas [NiFeSe], en las que se ha sustituido una de las cisteínas ligadas al átomo de níquel por una selenocisteína. Las hidrogenasas [NiFe] suelen ser más activas en la oxidación de H₂ y las [FeFe] en la producción de hidrógeno molecular. Esta actividad se puede medir por varios ensayos descritos en la literatura.²⁰ Una generalidad de las metaloenzimas (*que por supuesto se cumple para las hidrogenasas*), es que la matriz proteica juega un papel esencial al proveer: *i) una esfera de coordinación adecuada para la coordinación del metal en el sitio activo, ii) un bolsillo adecuado para mantener el centro metálico en óptimas condiciones para la reacción y iii) una vía entre el sitio*

activo y la superficie, tanto para el sustrato como para los productos de la reacción enzimática.^{1,2,8}

- Estructura de la hidrogenasa [NiFe]

La hidrogenasa [NiFe] fue cristalizada por primera vez in 1987 de *Desulfovibrio (D.) Vulgaris Miyazaki F* por Higuchi *et al.*²¹ y en el mismo año de *D. gigas* por Niviere *et al.*²², y tomó casi una década antes que se reportara una estructura cristalina por Volbeda y su grupo a partir de la enzima de *D. Gigas* (Figura 1.2a).²³ En esta enzima una sub-unidad muy grande contiene el sitio activo, que está protegido muy dentro de la matriz proteica; dicho sitio activo se conserva aparentemente sin cambios en todas la hidrogenasas [NiFe]. Los átomos de níquel y de hierro están separados entre 2.5 y 2.9 Å,² y unidos por puentes de azufre que provienen de dos cisteínas; adicionalmente el átomo de níquel está coordinado en forma terminal por dos cisteínas, y el átomo de hierro se encuentra coordinado por tres ligantes inorgánicos (2CN⁻ y CO).^{18,24,25} En la enzima aislada aeróbicamente aparece una densidad electrónica adicional entre el níquel y el hierro que se debe a un tercer ligante puente "X". Este ligante puente se ha postulado como oxígeno o azufre.²³ La primera hipótesis ha sido apoyada por estudios espectroscópicos utilizando oxígeno marcado isotópicamente (O¹⁷);²⁶ sin embargo, la presencia de azufre no puede ser descartada. En el estado activo de la enzima (Ni-C/Ni-R) esta densidad de electrones parece ausente; sin embargo, no está claro si la posición X está vacante u ocupada por un átomo o molécula con baja densidad de electrones (*por ejemplo hidrógeno*).

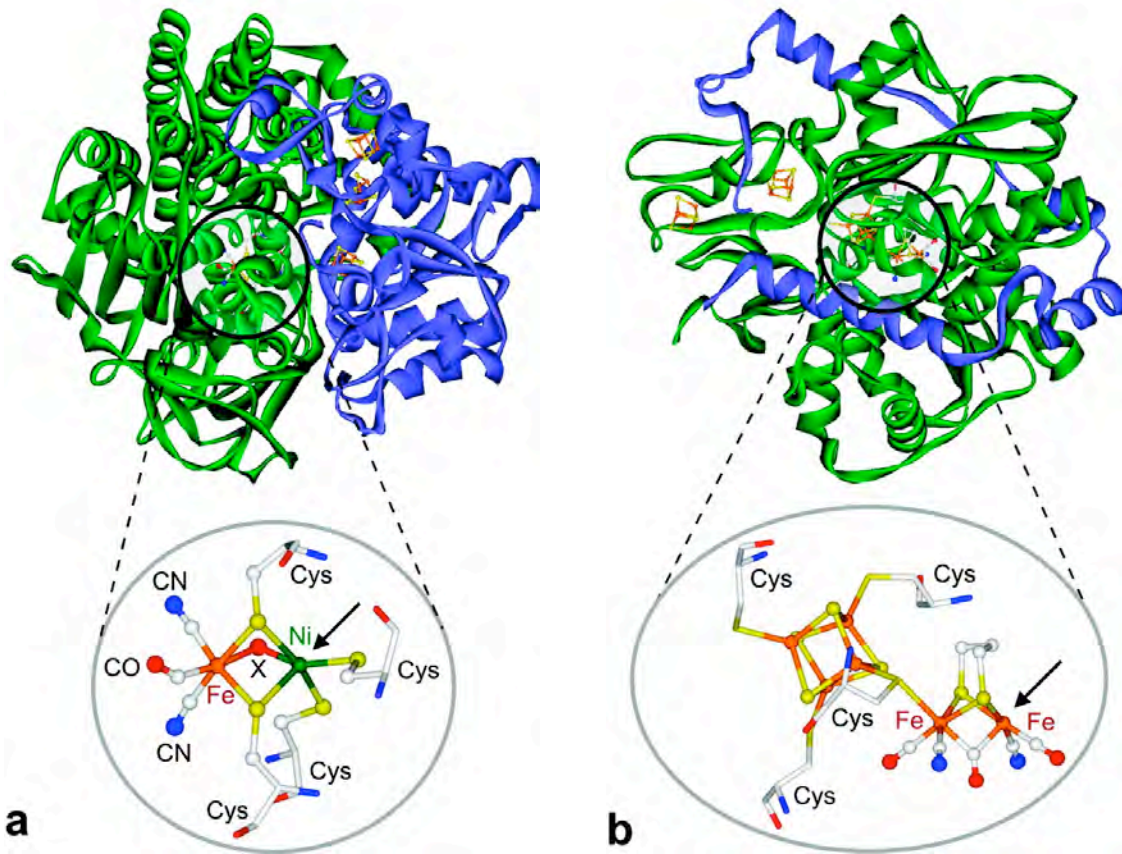


Figura 1.2 a) Estructura de la hidrogenasa [NiFe] de la *D. gigas*; la flecha indica el sexto sitio de coordinación en Ni aparentemente vacante; b) Estructura de la hidrogenasa [FeFe] de la *D. desulfuricans*; la estructura del sitio activo para ambas hidrogenasas se muestra ampliada en la parte inferior de cada figura.²⁷

En todos los estados normales de la hidrogenasa, el átomo de níquel tiene un sitio de coordinación vacante que se define en una dirección axial, (Figura 1.2a), indicado por la flecha) y por lo tanto se cree que es el níquel quien representa el sitio de unión de hidrógeno en la primera fase del proceso. Esto es apoyado por el hecho de que cuando una molécula de CO se une a esta posición, actúa como inhibidor de la actividad catalítica; adicionalmente el canal de transferencia de H₂ termina cerca del Ni.²⁸ Por todo lo anterior, entender los principios básicos en la producción de hidrógeno y su utilización por parte de los microorganismos es un objetivo de gran importancia, tanto para la investigación básica, como por las posibles aplicaciones en nuestra sociedad. Un conocimiento del mecanismo involucrado el proceso de producción de hidrógeno y su consumo permitiría diseñar sistemas biomiméticos mejor aproximados a los sitios activos en las enzimas.²⁹ Adicionalmente, esto proporcionaría los conocimientos fundamentales para el diseño de "catalizadores hidrogenasa" biomiméticos o bioinspirados para la producción de hidrógeno a gran escala en el futuro.³⁰

1.2 Aproximación biomimética a los sitios activos ricos en azufre

En contraste con los sistemas catalíticos sintéticos, la catálisis enzimática frecuentemente (*dependiendo del sistema y las condiciones de reacción*) exhibe un rendimiento superior en términos de: *i) velocidad, ii) especificidad, iii) actividad a temperaturas y presiones moderadas*.³¹ Por estas razones, además del tamaño y la complejidad de los sitios activos en las metaloenzimas, los sistemas biológicos han inspirado a muchos químicos bioinorgánicos a preparar análogos sintéticos diseñados para imitar las estructuras, propiedades físicas y las funciones de dichos sistemas naturales (*síntesis bioinspirada*). El éxito en este empeño tiene potenciales implicaciones no sólo en proporcionar información sobre el funcionamiento de las enzimas, sino también en producir nuevos catalizadores químicos que puedan promover transformaciones difíciles en condiciones suaves que ahora se conocen como reacciones "verdes".^{32,33}

1.3 Modelos Bioinspirados en Nitrogenasas [FeMo]

Como se ha mencionado anteriormente, el cofactor [FeMo] de la nitrogenasa es uno de los sistemas bioinorgánicos más complejos. Este puede reducir N_2 catalíticamente y producir NH_3 , además de H_2 como subproducto; el rendimiento de esta reacción es muy alto y las condiciones son muy suaves (*presión y temperatura ambientales*). El único proceso no biológico que ofrece rendimientos tan altos es el de Haber-Bosch, sin embargo la completa reducción de nitrógeno solo es posible entre 350-550°C y 150-350 atmósferas de presión. Esta hazaña de ingeniería química proporciona el 50% de los átomos de nitrógeno que terminan en todos los seres humanos en este planeta. Desde la perspectiva de un químico, sin embargo, las condiciones del proceso industrial siguen siendo extremas, sin mencionar el gasto energético que implica tal proceso. Surge entonces la pregunta: *¿por qué se necesita tanta energía para una reacción en apariencia tan sencilla?* El problema radica en que la molécula de nitrógeno se puede considerar inerte. Las principales razones de este hecho se relacionan con la propiedades intrínsecas de la molécula: *i) N_2 tiene fuertemente retenidos sus electrones σ y π , de esta forma comparado con su homólogo isoelectrónico CO, el N_2 es muy pobre donador σ y un pobre aceptor π ; ii) el enlace triple de la molécula de nitrógeno es extremadamente fuerte (944 kJ/mol), de manera que romper el enlace N-N supone un alto costo energético.*³⁴

La configuración electrónica del nitrógeno se puede representar como $(1\sigma_g)^2(1\sigma_u)^2(2\sigma_g)^2(2\sigma_u)^2(1\pi_u)(3\sigma_g)^2$, el orbital más alto ocupado (HOMO) $3\sigma_g$ se encuentra a una mayor energía que $1\pi_u$ debido a la mezcla de orbitales s y p . La Figura 1.3 representa los contornos de los orbitales moleculares y sus energías relativas; resalta que el orbital molecular desocupado de mas baja energía (LUMO) está situado en un nivel energético alto, y los dos orbitales ocupados $3\sigma_g$ y $1\pi_u$ son fuertemente enlazantes, con una diferencia energética entre ellos de 1.5 eV.³⁵ La brecha energética entre los orbitales HOMO-LUMO ($3\sigma_g-1\pi_g$: 22.9 eV) implica que la

molécula pierda o gane electrones con mucha dificultad, haciendo que la química redox de esta molécula sea muy limitada.³⁶

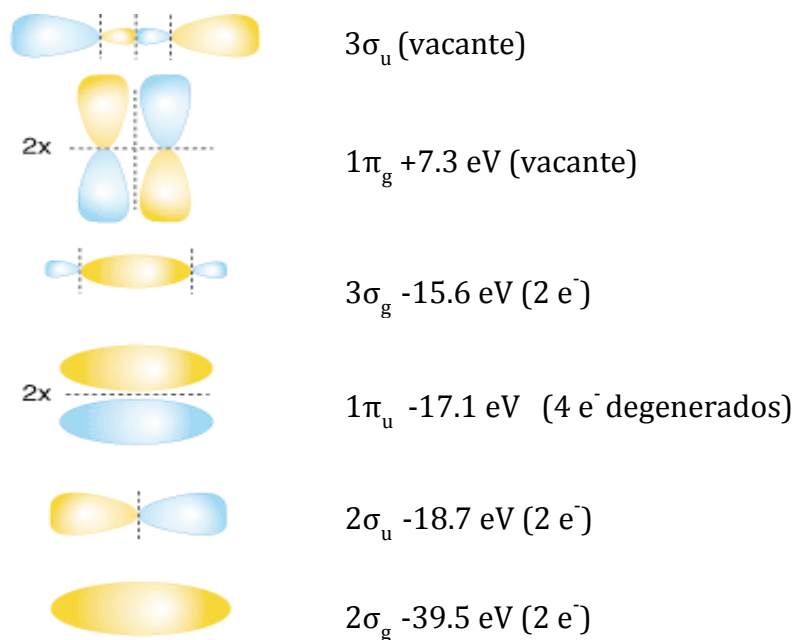


Figura 1.3 Contornos de densidad electrónica de los orbitales moleculares de N_2 .³⁵

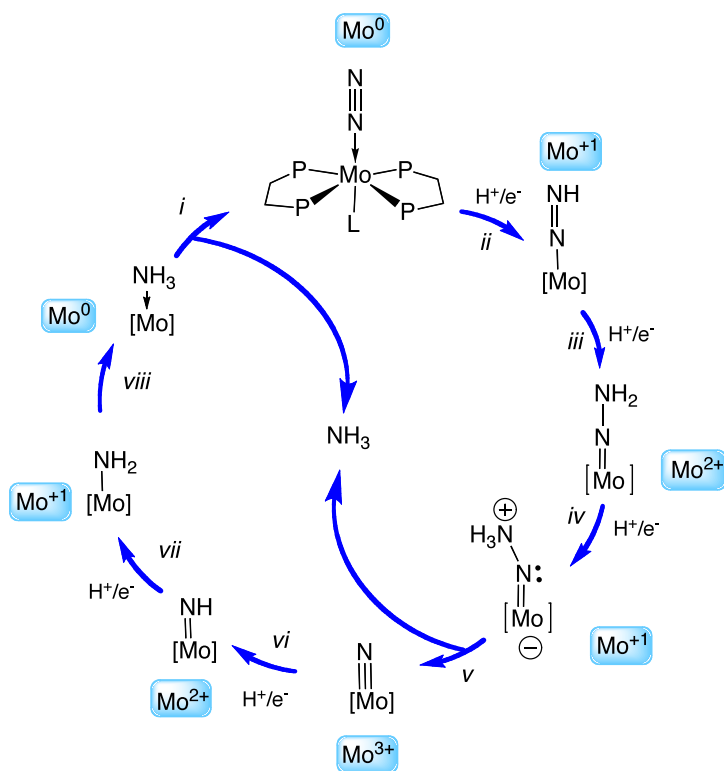
Dada la enorme dificultad que hay para activar la molécula de nitrógeno, existe un gran interés en elucidar el mecanismo por el cual la nitrogenasa logra llevar a cabo esta función. En el escenario más simple la molécula de nitrógeno se une de manera terminal a un solo centro metálico en el sitio activo; de esta forma, el llenado de los orbitales σ -no enlazantes genera un nuevo enlace dativo con los orbitales vacantes dz^2 o dx^2-y^2 del metal. Los orbitales dxz , dxy o dyz del metal que están llenos interactúan por retrodonación con los orbitales π^* de N_2 ;³⁷ esta retrodonación es la que reduce el orden de enlace N-N haciéndolo más reactivo, estabilizando además el enlace M-N. No obstante, se desconoce si la coordinación y posterior activación de N_2 se da en solo sitio metálico e incluso si sucede en algunos de los átomos de Fe o en el átomo de Mo.³⁸ En este sentido los modelos inorgánicos bien definidos, que además se puedan estudiar fácilmente en disolución, representan una herramienta útil para comprobar cuales son las propuestas mecanísticas químicamente viables en este proceso, al menos con respecto a las etapas fundamentales en la reacción y bajo una conjunto específico de condiciones. Así, se busca que dichos sistemas logren aproximarse a las metaloenzimas en cuanto a aspectos estructurales, electrónicos, espectroscópicos o de reactividad. Estos sistemas bioinspirados pueden proporcionar de forma indirecta datos claves en relación al sitio activo al que emulan.

1.3.1 Modelos Inorgánicos mononucleares de Molibdeno

Los primeros modelos biomiméticos del cofactor FeMo se basaron en complejos inorgánicos de molibdeno, esto alentado principalmente desde que se descubrió un átomo de molibdeno en el sitio activo de dicha nitrogenasa; adicionalmente se llevaron a cabo experimentos bioquímicos que sugerían que la actividad de la nitrogenasa era muy susceptible a la alteración en o cerca del sitio de molibdeno (*tan sólo el cambio del ligante homocitrato a citrato inhibe la actividad nitrogenasa*).³⁸ Estos hallazgos impulsaron el desarrollo de modelos funcionales basados en molibdeno, por lo que a la fecha existen numerosos reportes en los que se establece no solo la existencia del fragmento [Mo]-N₂, sino que demuestran también la activación y reducción de la molécula de N₂ por dicho metal.^{39,40}

- *Modelo de Chatt*

Los primeros trabajos de Chatt y colaboradores basados en sistemas de molibdeno en bajo estado oxidación y con fosfinas como átomos donadores, marcaron un inicio para la investigación en la reducción de nitrógeno a amoníaco en sistemas mononucleares de molibdeno.^{5a,35,39a,c} Estos trabajos permitieron proponer un ciclo catalítico para la reducción heterolítica de N₂ en el que el centro metálico va desde Mo(0) hasta Mo(III) (Esquema 1).

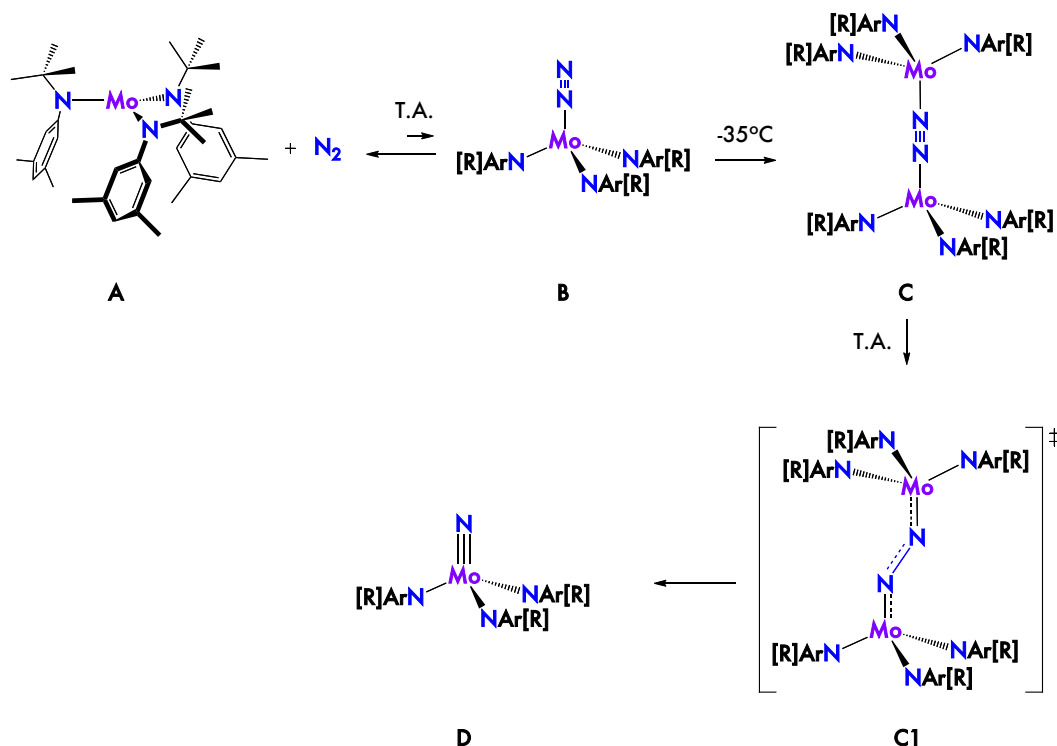


Esquema 1. Ciclo de Chatt para la reducción de nitrógeno.⁸

Las características esenciales del ciclo son: i) *formación del aducto de nitrógeno con el complejo $LP_4Mo(0)$ π -básico*, ii) *conversión a la especie $Mo(I) N_2H$ (diazenuro) mediante la transferencia de un átomo de hidrógeno*, iii) *reducción adicional por transferencia de un segundo átomo de hidrógeno generando la especie terminal $Mo(II)-N_2H_2$* , iv) *generación de NH_3 y la especie $Mo(III)-(N)$ (nitruro) por la transferencia del tercer átomo de hidrógeno al átomo $N-\beta$* . Continuando con este ciclo, el complejo de nitruro terminal se transforma entonces a un segundo equivalente de NH_3 por transferencias sucesivas de átomos de H generando otros intermediarios: v) *$Mo(II)-NH$ (imida)*, vi) *$Mo(I)-NH_2$ (amida)* y vii) *$Mo(0)-NH_3$ (amina)*.³⁶

- *Modelo de Cummins*

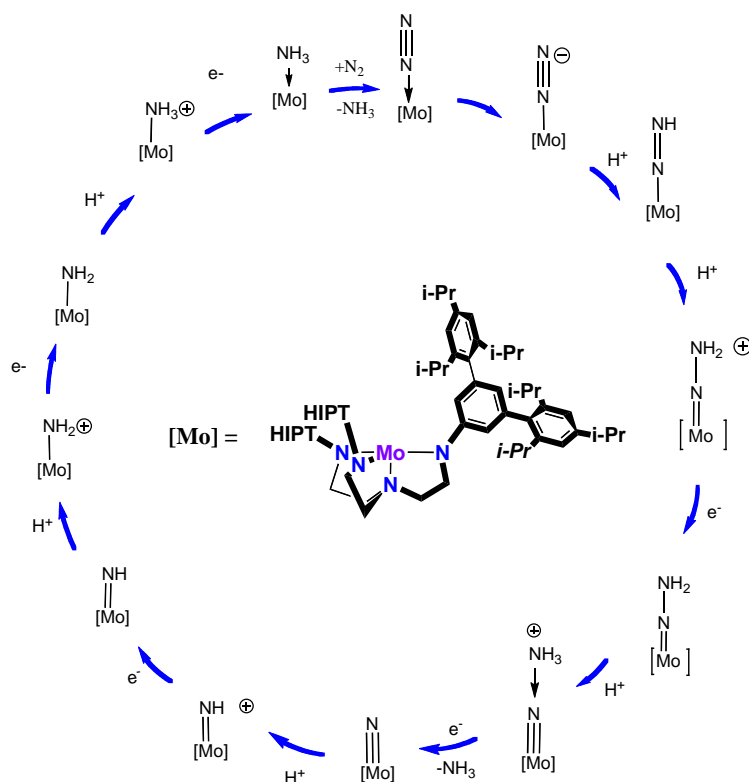
Cummins y colaboradores fueron los primeros en reportar en 1995 la ruptura reductiva de N_2 por un sistema neutro de fórmula general $[(R(Ar)N)_3Mo]$ (donde $R =$ alquilo y $Ar =$ arilo; generalmente $3,5-(CH_3)_2C_6H_3$).⁴¹ En este sistema la molécula de nitrógeno se coordina al metal por el hemisferio alifático, desafortunadamente esta unión es reversible y a temperatura ambiente el sistema está desplazado hacia la especie $Mo(N[R]Ar)_3$ libre de nitrógeno.⁴² No obstante cuando dicha disolución se lleva a $-35^\circ C$ por varios días, se genera la especie dinuclear debido a un puente N_2 $\{(N[R]Ar)_3Mo_2\}(\eta-N_2)$ (Esquema 1.1). Después de llevar este nuevo complejo a temperatura ambiente, el dímero se rompe para generar dos equivalentes del nitruro metálico $(N[R]Ar)_3Mo(N)$.⁴¹



Esquema 1.1 Mecanismo para la escisión de N_2 , modelo de Cummins.⁴¹

- *Modelo de Schrock*

Algunos complejos mononucleares de molibdeno con ligantes triamidoamina y sustituyentes voluminosos fueron desarrollados por Yandulov y Schrock como potenciales catalizadores en la fijación sintética de nitrógeno; estos trabajos permitieron proponer un nuevo ciclo catalítico para la reducción de nitrógeno por un centro de molibdeno, esta vez como Mo(III) (Esquema 2.3).⁴³ Los grupos amiduro en el ligante tienen una fuerte capacidad π -donadora que conduce a una activación significativa del ligante N_2 . Además, con el fin de evitar la formación de complejos dinucleares, se combinaron los efectos estéricos del sustituyente extremadamente voluminoso HIPT [HIPT = 3,5-(2,4,6-*i*-Pr₃C₆H₂)₂-C₆H₃] con el ligante tetradentado triamidoamina; este sistema resultó tan satisfactorio que de hecho, han reportado la transformación catalítica de N_2 en NH_3 . Aunque los ciclos catalíticos logrados en este caso son modestos (4 ciclos y 63-66 % formación de NH_3) y las velocidades de reacción algo lentas,⁴⁴ el sistema no deja de ser interesante debido a que muchos de los intermediarios relevantes en el ciclo catalítico propuesto puede ser generados de forma independiente y caracterizados por diversas técnicas espectroscópicas.⁴⁵

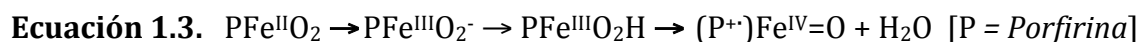


Esquema 1.2 Ciclo de Schrock para la reducción de nitrógeno.⁴⁶

1.3.2 Modelos Inorgánicos mononucleares de Hierro

Los modelos discutidos en la sección anterior establecen la viabilidad química de un sistema para la reducción de nitrógeno a amoníaco mediada por un solo centro de molibdeno. Alternativamente existe interés en el desarrollo de modelos para la reducción de N_2 mediada por sistemas de hierro. En este sentido existen dos escenarios que se deben considerar al hablar de un modelo de hierro “bio-inspirado” en la nitrogenasa: uno que invoca dos o más centros de hierro íntimamente involucrados en el proceso de reducción de N_2 , y el otro que se enfoca en un modelo basado en un sistema mononuclear de hierro como mediador en cada una de las etapas en el camino a la generación de amoníaco. El escenario que involucra complejos multimetálicos de hierro recibió mayor atención durante los últimos 15 años. La razón para esta situación parece clara: el cofactor FeMo tiene siete átomos de hierro, seis de ellos en el centro del cúmulo (Figura 1.1); adicionalmente, antes de la determinación de la presencia de un átomo central en dicho cúmulo, se creía que cada uno de los centros de hierro se encuentra con un número de coordinación inusualmente bajo que lo predisponía a reaccionar con N_2 . Por otro lado, los estados de oxidación mas comunes para un complejo de hierro tetraédrico son Fe^{2+} y Fe^{3+} . Por lo tanto, se asumió que un modelo de hierro monometálico no podría estabilizar a los distintos intermediarios (N_xH_y), los estados de oxidación requeridos (*por lo menos cuatro*) y las transformaciones que se deben dar para la producción de NH_3 a partir N_2 .⁸ Esta situación contrasta con los ejemplos de modelos mononucleares de molibdeno, donde la química redox a primera vista parece mucho más razonable y para los que numerosos ejemplos de complejos intermediarios (N_xH_y) han sido reportados. Ante esta dicotomía y el empleo por parte de la naturaleza de un cúmulo inorgánico inusual, muchos investigadores han asumido razonablemente sistemas basados en múltiples centros de hierro.⁴⁷

Por analogía a los modelos de Chatt y los tipo Schrock que ya han sido discutidos (Sección 1.3.1), es posible que un solo sitio de hierro sea responsable de la activación inicial, y tal vez incluso la totalidad de los pasos que conducen a la reducción de nitrógeno;⁴⁸ un mecanismo de este tipo es posible, si se le compara con el modo de reducción de O_2 por el citocromo P450. Los sistemas tipo P450 pueden coordinar y reducir heterolíticamente O_2 en un sitio de hierro mononuclear, tras lo cual la pérdida reductiva de agua genera un intermediario Fe(IV)-oxo (Ecuación 1.3).⁴⁹



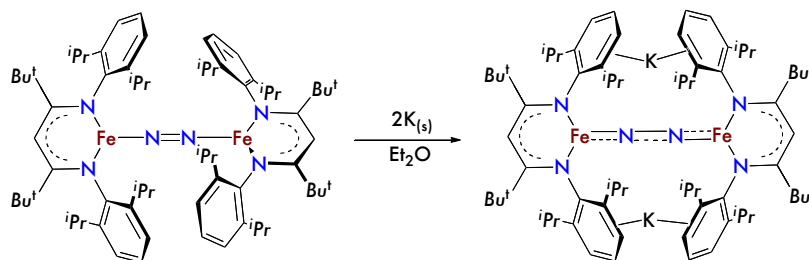
El escenario en el que la fijación de N_2 este mediada por solo un centro de hierro está conceptualmente relacionado con lo que sucede en el citocromo P450, pero en este caso la liberación heterolítica de amoníaco generaría una especie nitruro de hierro en alto estado de oxidación (*por ejemplo* $Fe^I N_2 + 3H^+ + 3e^- \rightarrow Fe^{IV} \equiv N + NH_3$). Para investigar la posibilidad de un ciclo de fijación de N_2 mediada por un solo sitio de hierro, se han desarrollado varios modelos:

- *Modelo de Leigh*

El grupo de Leigh logró demostrar a inicios de los años 90 que algunos complejos [Fe]-N₂ basados en ligantes tipo quelato bis(fosfina), podrían ser protonados en THF y liberar pequeñas cantidades de NH₃.⁵⁰ El rendimiento que obtuvieron fue bajo (0.12 equivalentes por Fe), y la reacción era altamente dependiente del tipo de fosfina en el ligante, del ácido, el disolvente y la presencia de aditivos como MgCl₂. Leigh propuso una especie [Fe⁰]-N₂ como la especie activa frente a la protonación, sin embargo esta sugerencia parece poco probable basado en un trabajo relacionado, publicado por Komiya y su grupo.⁵¹ De manera similar Zubieta y George reportaron complejos [Fe]-N₂ usando ligantes tetradentados N(CH₂CH₂PPh₂)₃, los cuales pueden liberar hidrazina (aproximadamente 0.10 equivalentes por Fe) y trazas de NH₃ tras la adición de HBr en CH₂Cl₂.⁵² Desafortunadamente los rendimientos de estos sistemas son demasiado bajos como para justificar exhaustivos estudios mecanísticos, además no se han detectado intermediarios en la reducción de N₂. Esta situación contrasta con los diversos modelos basados en molibdeno, para los que existe una gran cantidad información. No obstante, estos sistemas hierro con ligantes basados en fosfina proporcionan evidencia directa de que los modelos sintéticos de hierro pueden mediar en la generación de NH₃ (y/o N₂H₄).

- *Modelo de Holland*

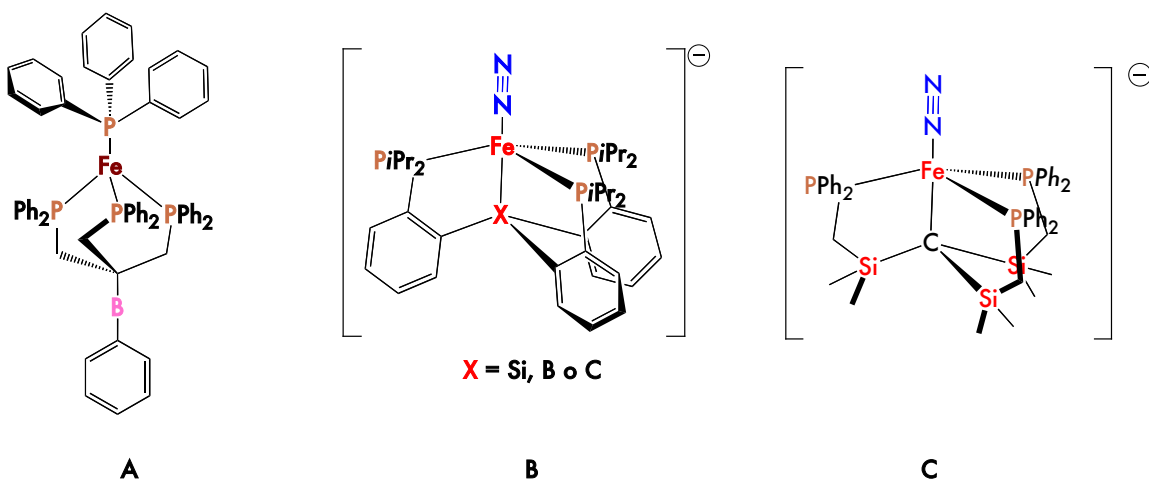
Para obtener modelos mejor perfilados para una evaluación mecanística, es necesario obtener complejos inorgánicos bien definidos donde el centro de hierro se encuentre protegido estéricamente, que permitan el estudio cuidadoso de las etapas concretas en la fijación de nitrógeno. En este contexto, Holland y colaboradores han reportado estudios sistemáticos basados en modelos donde el hierro está dicoordinado por ligantes dicetoiminatos (abreviado como *nacnac*, Esquema 1.3) Tales sistemas están caracterizados por complejos dinucleares de nitrógeno, que resultan durante la reducción del cloruro de (dicetiminato) de hierro(II) en atmosfera de N₂.⁵³



Esquema 1.3 Modelo de Holland: Complejo bimetalico Fe-N₂ tricoordinado.⁵³

- *Modelo de Peters*

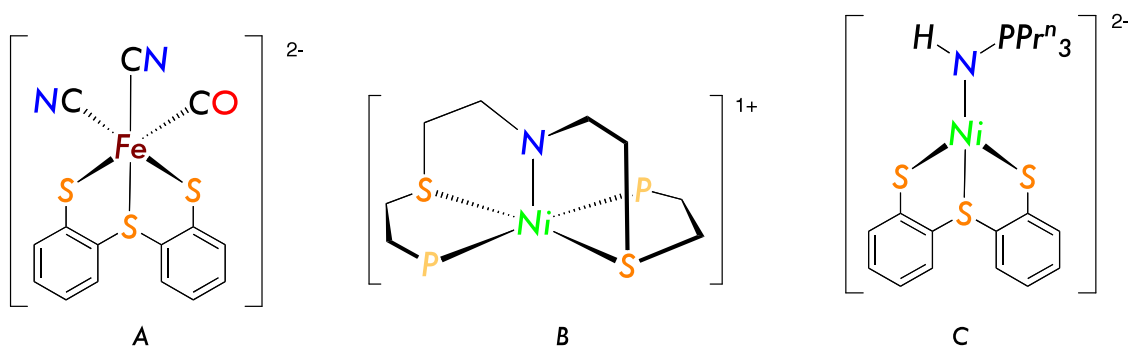
En la última década el grupo de Peters ha investigado la protonación en complejos [Fe]-N₂ empleando ligantes tripodales.⁵⁴ Los primeros trabajos en los que se exploró la reactividad de complejos de hierro en bajo estado de oxidación, describen la preparación de complejos tripodales [PhBP₃]Fe(PPh₃) con Fe(I) (Esquema 1.4 A); de forma interesante, este sistema sufre una rápida oxidación por una arilazida para producir una imida de Fe(III) enlazada de manera terminal [PhBP₃]Fe(N-*p*-tolil).^{54a} Especies sintéticas tipo Fe-oxo, imida/nitruro son de gran interés debido al papel que se ha postulado cumplen en catálisis (*específicamente en la activación de N₂*);^{54b} en este sentido se han logrado avances significativos gracias al desarrollo de una gran variedad de complejos, con los cuales se ha estudiado el efecto que tienen diferentes átomos centrales (B, C y Si) en el ligante auxiliar (Esquema 1.4).^{54e} Generalmente los complejos son neutros con un centro de Fe(I) y un ligante monoaniónico, con variantes en cuanto al átomo que lleva formalmente la carga negativa, así como el átomo donador *trans* al ligante axial (N₂). Más recientemente, y dadas las evidencias que indican que el átomo intersticial en el cofactor FeMo es carbono,⁵⁵ se han llevado a cabo estudios de modelos que pueden indicar una función plausible para este átomo intersticial (Figura 1.4 B y C).⁵⁶ De esta forma el grupo de Peters ha logrado obtener modelos discretos, fáciles de estudiar y que han permitido aislar diversos complejos como potenciales intermediarios en un proceso catalítico de reducción de nitrógeno en un solo centro de Fe.



Esquema 1.4. Modelos Inorgánicos del grupo de Peters.^{54,56}

1.4 Modelos Bioinspirados en Hidrogenasas [NiFe]

Debido a la relación estructural que existe entre las enzimas nitrogenasas e hidrogenasas (*en cuanto a los sitios activos ricos en azufre*), así como la relación entre la actividad nitrogenasa y la aparentemente inseparable actividad hidrogenasa, existen también algunos paralelismos con respecto a los modelos inorgánicos que se han desarrollado inspirados en ambos tipos de metaloenzimas. Algunos modelos biomiméticos de las hidrogenasas se han desarrollado basándose en una estructura bimetalica heteronuclear $(RS)_2Ni(II)(\mu_2-SR)_2Fe(II)$; en estas especies los iones Ni y Fe tienen una separación de 2.5-2.9 Å, y el hierro se encuentra en un ambiente octaédrico como Fe^{II} de bajo espín coordinado a un ligante CO y a dos CN^- .⁵⁷ Por otro lado, algunos grupos de investigación han invertido esfuerzos en el desarrollo de estos modelos basándose en sistemas mononucleares de Fe o Ni. En este contexto, Sellman y colaboradores desarrollaron un complejo que reproduce estructuralmente el fragmento $Fe(CN)_2(CO)$ de la hidrogenasa (Esquema 1.5 A), emulando el sitio activo con Fe^{II} de bajo espín.⁵⁸

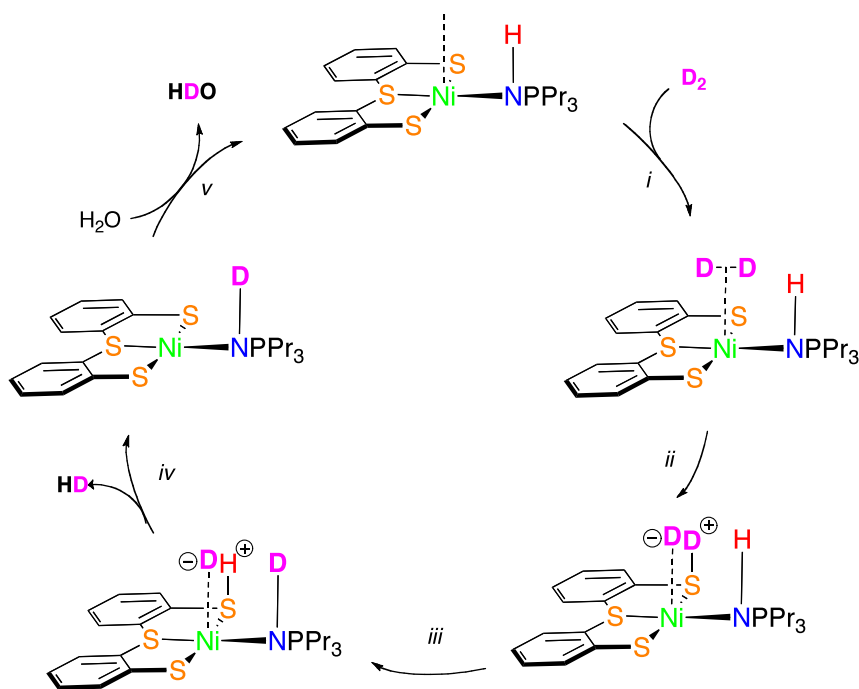


Esquema 1.5 Modelos inorgánicos mononucleares bioinspirados en el sitio activo de la Hidrogenasa [FeNi].^{58,59,60}

Por otro lado, el grupo de Holm logró la formación de H_2 usando hidruros de un complejo de Ni (Esquema 1.5 B) y por la reacción de estos con una disolución etérea de HCl.⁵⁹ En este trabajo se logró establecer la protonación en un centro de Ni(I). El complejo diamagnético $[Ni(II)(psnet)](BF_4)_2$ fue preparado y posteriormente reducido a $[Ni(I)(psnet)](BF_4)$ con $NaBH_4$ en THF [psnet = bis(5-(difenilfosfina)-3-tiopentil)amina]; ambos complejos fueron caracterizados estructuralmente mediante difracción de rayos X. Se demostró que el centro metálico en el complejo $[Ni(psnet)]^+$ se encuentra formalmente como Ni(I) en una configuración $(dz^2)^1$, estos complejos reaccionan con ácidos de Brønsted para dar H_2 con un rendimiento prácticamente cuantitativo: $Ni(I) + H^+ \rightarrow Ni(II) + \frac{1}{2} H_2$. En este caso la producción de hidrógeno esta directamente relacionada con la oxidación de Ni(I).⁵⁹

Adicionalmente Sellman y colaboradores estudiaron las reacciones del complejo $[Ni(NHPnPr_3)(S_3)]$ (Esquema 1.5 C) [S_3^{2-} = bis(2-sulfanilfenil)sulfuro]²⁻; dichos estudios pretenden aclarar algunos aspectos respecto al mecanismo de heterólisis

de H₂.⁶⁰ El complejo C (Esquema 1.5) es diamagnético en estado sólido y en disolución, tiene un centro Ni^{II} tetracoordinado por un donador N, un tioéter, y dos tiolatos, y presenta una geometría de coordinación tetraédrica fuertemente aplanada. Cuando este complejo es tratado con D₂ (10 bar), se obtiene un nuevo complejo DNPnPr₃ además de HD gaseoso (Esquema 1.6). Esta reacción de intercambio es lenta y por lo tanto puede ser monitoreada por espectroscopia RMN ¹H/²H. Adicionalmente, el protón en NH (Esquema 1.5 C) es ligeramente ácido, lo cual se demuestra por la reacción de intercambio con D₂O. Estos estudios demostraron que el complejo 1.5 C es capaz de intercambiar los protones NH con D₂ molecular. Estas consideraciones, apoyadas en los anteriores resultados sobre la activación de H₂ en los sitios metálicos ricos en azufre, permitieron sugerir un mecanismo para la heterólisis de D₂ (Esquema 1.6).

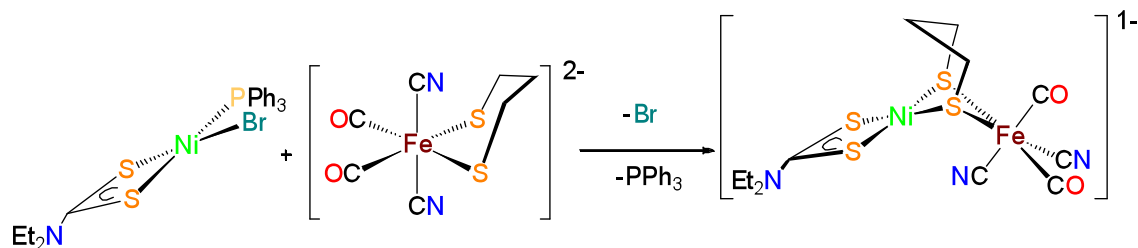


Esquema 1.6 Mecanismo de intercambio D₂/H catalizado por el complejo [Ni(NHPnPr₃)(⁻S₃⁻)].

En el mecanismo propuesto *i*) D₂ se coordina al centro de níquel y *ii*) sufre ruptura heterolítica por la acción concertada del centro ácido de níquel y el tiolato que representa una base tipo Brønsted, *iii*) el deuterón resultante se puede intercambiar con los protones ácidos en el nitrógeno del ligante exógeno, generando un tiónido aun coordinado al centro metálico. *iv*) Este protón unido al tiónido y el deuterio de níquel se combinan para dar HD, que se libera y *v*) el nuevo complejo DNPnPr₃ resultante, puede intercambiar D con H₂O para regenerar el catalizador de partida.⁶⁰ Una de las conclusiones más importantes de este trabajo es que aunque la heterólisis de H₂ es catalizada por hidrogenasas-[NiFe], también puede ocurrir en un centro Ni(II) coordinado por ligantes cisteinatos, lo cual no requiere necesariamente la reducción Ni(II)→Ni(I) propuesta en el sitio activo de la enzima, se requiere tan sólo la

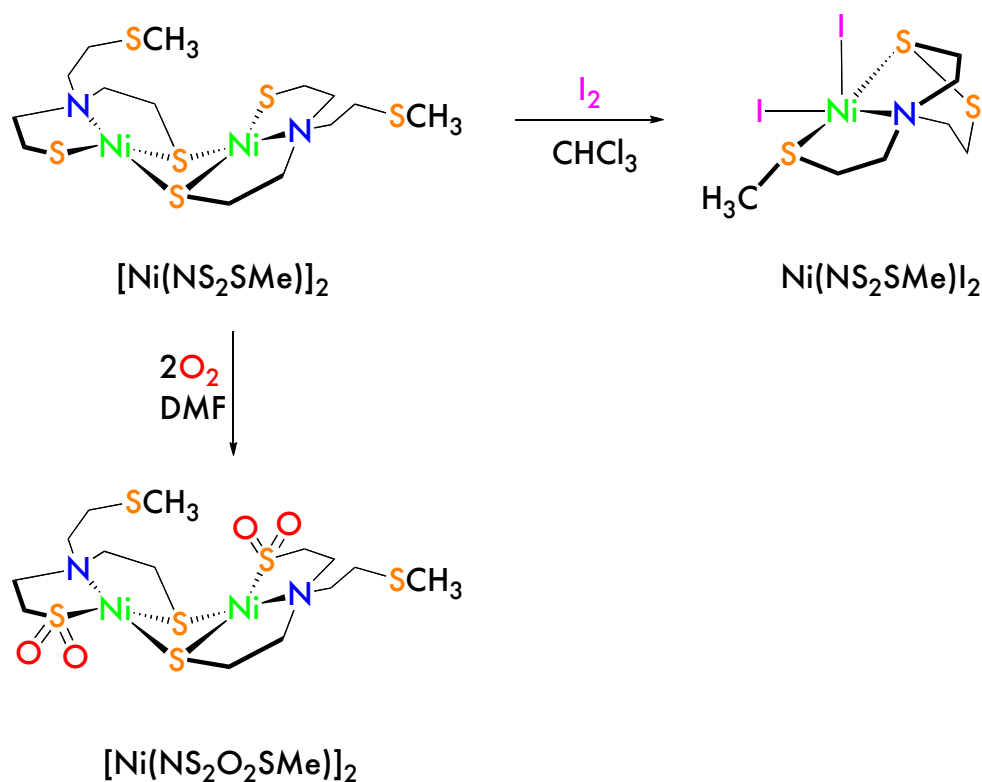
eliminación del ligante “X” (“X” = O²⁻, OH, o H₂O) para que la forma oxidada (inactiva) de la hidrogenasa-[NiFe] reductivamente se convierta en la forma activa.⁶⁰

Por otro lado, una variedad de complejos heterodinucleares Ni-Fe se obtienen a partir de los componentes mononucleares adecuados (Esquema 1.7). Esta reacción ilustra la viabilidad para obtener el fragmento tipo puente Ni(II)(μ₂-SR)₂Fe(II), donde el centro metálico de la unidad Fe(SR)₂(CN)₂(CO)₂ es Fe(II) de bajo espín, y con una separación Ni...Fe (3.06 Å),⁶¹ muy aproximada a la que se encuentra en el sitio activo de la enzima (2.5-2.9 Å).⁶²



Esquema 1.7 Preparación de un complejo heterodinuclear [NiFe].²⁷

En este contexto, Maroney y su grupo invirtieron grandes esfuerzos en sintetizar complejos homodinucleares [NiNi], con la finalidad de entender los factores que estabilizan al Ni en estado de oxidación formal +3 en el sitio activo en muchas hidrogenasas y deshidrogenasas de monóxido de carbono. Estudios de la química redox de complejos de Ni(II) revelan que la oxidación a Ni(III) y la reducción a Ni(I) por lo general se producen a valores de potencial que no son compatibles con los sistemas biológicos.⁶³ Sin embargo, los ambientes que incorporan ligantes tipo tiolato podrían estabilizar el centro de Ni(III); no obstante, algunos estudios sugieren que la oxidación del ligante y posterior formación de disulfuros puede ocurrir con preferencia a la oxidación del metal. El trabajo del grupo de Maroney busca el conocimiento detallado de estos procesos redox, lo cual es muy importante para comprender los mecanismos implicados en la activación de moléculas pequeñas en las metaloenzimas.⁶⁴ En estos trabajos, inicialmente sintetizaron los complejos homodinucleares mediante la reacción de N,N-bis(2-mercaptoetil)-2-(metiltio)etil amina con Ni(OAc)₂ anhidro (Esquema 1.8).



Esquema 1.8. Reacciones de oxidación del complejo dimérico $[\text{Ni}(\text{NS}_2\text{SMe})_2]_2$.^{64,66}

La oxidación química del complejo dimérico $[\text{Ni}(\text{NS}_2\text{SMe})_2]_2$ con I_2 en CHCl_3 conduce a la inmediata pérdida del color púrpura de I_2 y a la formación de un nuevo complejo monomérico $\text{Ni}(\text{NS}_2\text{SMe})\text{I}_2$ (Esquema 1.8). Experimentos de susceptibilidad magnética de este nuevo complejo revelaron valores $\mu = 2.80 \mu_B$ a 293 K, lo cual en este caso es indicador de que el complejo tiene un centro metálico de Ni(II) de alto espín ($S = 1$). La caracterización de este nuevo complejo revela que se ha producido la oxidación del complejo dimérico en cuatro electrones, lo que lleva a la formación de dos equivalentes de la especie monomérica con geometría de pirámide de base cuadrada ligeramente distorsionada de Ni(II), con un ligante disulfuro intramolecular por el acoplamiento de dos radicales tiolo. La oxidación de tiolatos coordinados se ha reportado en varios sistemas análogos.⁶⁵

Investigaciones estructurales de hidrogenasa usando espectroscopía de absorción de rayos X revelaron que el centro metálico de Ni en estas enzimas tiene un ambiente de que va de 5 a 6 ligantes y se encuentra enlazado a al menos 2 átomos donadores S.^{11,27} Los estudios de EPR de los sitios activos de Ni de varias hidrogenasas confirman la función de los átomos de S como donadores en estas especies.²⁷ En todos estos sistemas, la asignación de Ni(III) a las formas oxidadas de las enzimas se basan en las señales en espectros EPR de compuestos de coordinación tetragonales de Ni(III), y la asociación de la señal con formas oxidadas

ⁱ Magneton de Bohr: $\mu_B = 9.274096 \times 10^{-24} \text{ A m}^2$

de las enzimas. Los estudios descritos por Maroney sugieren que el Ni(III) no es estable en sistemas con un centro de Ni coordinado a tiolatos alifáticos sencillos.⁶⁶ Por otro lado, se sabe que estas enzimas son desactivadas al exponerlas al O₂, pero tras una secuencia de varios pasos se puede regenerar la enzima activa; de esta forma las oxidaciones que ocurren en el complejo [Ni(NS₂SMe)]₂ pueden ayudar a interpretar el papel de los átomos de azufre en las hidrogenasas.^{1,2,8,27} Este complejo también sufre oxidación en 4 electrones cuando es expuesto a oxígeno molecular; en este caso, resulta una especie sulfinito con el átomo de azufre aun coordinado al centro metálico, lo cual puede representar un modelo probable para la desactivación de la hidrogenasa por O₂ (Esquema 1.8).⁶⁶ Estos estudios fueron los primeros en demostrar que los complejos tipo tiolato de níquel pueden oxidarse a complejos sulfinitos bajo condiciones similares a las encontradas en sistemas biológicos (*oxidación por aire*) y llevan a pensar en la posibilidad de que una oxidación similar ocurra en el ligante cisteinato, generando la desactivación de las hidrogenasas [NiFe].

Finalmente, resulta interesante estudiar tanto en sistemas inorgánicos como en el sitio activo de la enzima, la reactividad frente a protones. Esto se debe a que el mecanismo mediante el cual la enzima hidrogenasa transforma protones y electrones en H₂ es una interrogante que permanece aun sin resolver. Además, estudios de este tipo podrían proporcionar información sobre la relación existente entre la hidrogenasa y la nitrogenasa, ya que esta última también cataliza la producción de H₂: los modelos biomiméticos de la nitrogenasa generalmente producen más hidrógeno que productos de la reducción de dinitrógeno. No obstante estas limitaciones, los modelos inorgánicos con ligantes azufrados son muy raros, y se requieren más ejemplos para elucidar los mecanismos por los cuales estas enzimas resisten tratamiento prótico sin sufrir daños irreversibles. Se prevé por lo tanto que dichos modelos contengan ligantes que provean al metal de un ambiente rico en azufre, pero que además puedan promover la protonación inicial de los átomos de azufre coordinados al metal como primer paso para la producción de hidrógeno.

1.5 Referencias

- ¹ William P. Jencks, In: *Catalysis in chemistry and enzymology*, Dover Publications, Inc. 1987.
- ² Messerschmidt, A; Huber, R.; Wieghardt, K.; Poulos, T., *Handbook of Metalloproteins*. Wiley Ed. 2001
- ³ Bertini, I.; Gray H. B.; Lippard, S. J.; Valentine, J. S., *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books 1994
- ⁴ Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 955.
- ⁵ a) Chatt, J.; Dilworth, J. R.; Richards, R. L. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 589. b) Bazhenova, T. A.; Shilov, A.E. *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *144*, 69. c) Burgess, B. K.; Lowe, D.J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2983.
- ⁶ a) Duyvis, M. G.; Wassink, H.; Haacker, H. *Eur. J. Biochem.* **1994**, *225*, 881. b) Leigh, G. J. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *229*, 14.
- ⁷ Thorneley, R. N. F.; Lowe, D. J. En: *Molybdenum Enzymes*, Spiro, T.G. (Ed.), Wiley, New York, 1985, p 7.
- ⁸ Peters, J. C.; Mehn, M. P. En: *Activation of small molecules*, Tolman, W. B., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2006, cap. 3
- ⁹ Hageman, R. V.; Orme-Johnson, W. H.; Burris, R. H. *Biochemistry* **1980**, *19*, 2333. b) Seefeldt, L. C.; Dean, D. R. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 260.
- ¹⁰ a) Howard, J. B.; Rees, D. C. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2965. b) Rees, D. C.; Howard, J. B. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 559.
- ¹¹ Einsle, O.; Tezcan, F. A.; Andrade, S. L. A.; Schmid, B.; Yoshida M.; Howard, J. B.; Rees, D. C., *Science* **2002**, *297*, 1696.
- ¹² a) Lee, N.; Petrenko, T.; Bergmann, U.; Neese, F.; DeBeer, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9715; b) Pollock, C.J.; DeBeer, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5594.
- ¹³ Figura publicada en: Hoffman; B. M.; Lukoyanov, D; Yang, Zhi-Yong; Dean, D. R.; Seefeldt; L. C. *Chem. Rev.* Article ASAP DOI: 10.1021/cr400641x Copyright © 2014 American Chemical Society
- ¹⁴ a) Hoffmann, P. *Tomorrow's Energy. Hydrogen, Fuel Cells, and the Prospects for a Cleaner Planet*; The MIT Press: Cambridge, 2002. b) Sperling, D. C. J. *The Hydrogen Energy Transition: Moving Toward the Post Petroleum Age in Transportation*; Elsevier Academic Press: San Diego, CA, 2004.
- ¹⁵ Coontz, R. H. B. *Science* **2004**, *305*, 957.
- ¹⁶ Pace, R. J. In *Artificial Photosynthesis: From Basic Biology to Industrial Application*; Collings, A. F., Critchley, Ch., Eds.; Wiley- VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 2005; Capitulo 2, p 13.
- ¹⁷ a) Blankenship, R. E. *Molecular Mechanisms of Photosynthesis*; Blackwell Science Ltd.: Oxford, 2002. b) *Photosystem II, The Light-Driven Water: Plastoquinone Oxidoreductase*; Wydrzynski, T. J., Satoh, K., Eds.; *Advances in Photosynthesis and Respiration*, Vol 22,, Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2005. c) Yano, J.; Kern, J.; Sauer, K.; Latimer, M. J.; Pushkar, Y.; Bieseck, J.; Loll, B.; Saenger, W.; Messinger, J.; Zouni, A.; Yachandra, V. K. *Science* **2006**, *314*, 821.
- ¹⁸ Happe, R. P.; Roseboom, W.; Pierik, A. J.; Albracht, S. P. J.; Bagley, K. A. *Nature* **1997**, *385*, 126.

- ¹⁹ Pierik, A. J.; Hulstein, M.; Hagen, W. R.; Albracht, S. P. J. *Eur. J. Biochem.* **1998**, *258*, 572.
- ²⁰ Wu, L. F.; Mandrand, M. A. *Microbiol. Rev.* **1993**, *104*, 243.
- ²¹ Higuchi, Y.; Yasuoka, N.; Kakudo, M.; Katsube, Y.; Yagi, T.; Inokuchi, H. *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 2823.
- ²² Niviere, V.; Hatchikian, C.; Cambillau, C.; Frey, M. *J. Mol. Biol.* **1987**, *195*, 969.
- ²³ Volbeda, A.; Garcin, E.; Piras, C.; De Lacey, A. L.; Fernandez, V. M.; Hatchikian, E. C.; Frey, M.; Fontecilla-Camps, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12989.
- ²⁴ De Lacey, A. L.; Hatchikian, E. C.; Volbeda, A.; Frey, M.; Fontecilla-Camps, J. C.; Fernandez, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7181.
- ²⁵ De Lacey, A. L.; Stadler, C.; Fernandez, V. M.; Hatchikian, E. C.; Fan, H.-J.; Li, S.; Hall, M. B. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 318.
- ²⁶ a) van der Zwaan, J. W.; Coremans, J. M. C. C.; Bouwens, E. C. M.; Albracht, S. P. J. *Biochim. Biophys. Acta* **1990**, *1041*, 101. b) Carepo, M.; Tierney, D. L.; Brondino, C. D.; Yang, T. C.; Pamplona, A.; Telsler, J.; Moura, I.; Moura, J. J. G.; Hoffman, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 281.
- ²⁷ Figura publicada en: Lubitz, W.; Reijerse, E.; Gestel, M. V.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4331. DOI: 10.1021/cr050186q Copyright © 2007 American Chemical Society
- ²⁸ Volbeda, A.; Fontecilla-Camps, J. C. *Dalton Trans.* **2003**, 4030.
- ²⁹ Cammack, R. In *Hydrogen as a Fuel*; Cammack, R., Frey, M., Robson, R., Eds.; Taylor & Francis: London, **2001**; cap. 8, p 159.
- ³⁰ a) Kraatz, H.-B.; Metzler-Nolte, N. *Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2006. b) Harrop, T. C.; Mascharak, P. K. In *Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry*; Kraatz, H.-B., Metzler-Nolte, N., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 2006; cap. 14, p 309. c) Morris, R. H. In *Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry*; Kraatz, H.-B., Metzler-Nolte, N., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 2006; cap. 15, p 331. d) Darensbourg, M. Y.; Lyon, E. J.; Smee, J. J. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *206*, 533. e) Marr, A. C.; Spencer, D. J. E.; Schröder, M. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *219-221*, 1055. f) Rauchfuss, T. B. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 14. g) Bouwman, E.; Reedijk, J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1555.
- ³¹ Wiester, M. J.; Ulmann, P. A.; Mirkin, C. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 114.
- ³² a) Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes; Ed.: B. Meunier, Imperial College Press, London, 2000. b) Que, L. Jr.; Tolman, W. B. *Nature* **2008**, *455*, 333.
- ³³ Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14689.
- ³⁴ Leigh, G. J. *Accounts Chem. Res.* **1992**, *25*,(4), 177.
- ³⁵ Bazhenova, T.A. ; Shilov, A. E. *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *144*, 69.
- ³⁶ MacKay, B. A.; Fryzuk, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 385.
- ³⁷ Shaver, M. P.; Fryzuk, M. D. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1061
- ³⁸ Burgess, B. K.; Lowe, D.J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2983.
- ³⁹ a) Chatt, J.; Pearman, A. J.; Richards, R. L. *Dalton Trans.* **1977**, 1852. b) Block, E.; Gemon, M.; Kang, H.; Ofori-Okai, G.; Zubieta, J. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 1736. c) Chatt, J.; Diamantis, A. A.; Heath, G. A.; Hooper, N. E.; Leigh, G. J. *Dalton Trans.* **1977**, 688.
- ⁴⁰ a) Yandulov, D.V.; Schrock, R. R. *Science* **2003**, *301*, 76. b) Yandulov, D.V.; Schrock, R. R. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1103.

-
- ⁴¹ a) Laplaza, C. E.; Cummins, C. C. *Science* **1995**, *268*, 861. b) Laplaza, C. E.; Johnson, M. J. A.; Peters, J. C.; Odom, A. L.; Kim, E.; Cummins, C. C.; George, G. N.; Pickering, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8623.
- ⁴² Laplaza, C. E.; Odom, A. L.; Davis, W. M.; Cummins, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4999.
- ⁴³ Yandulov, D. V.; Schrock, R. R. *Science* **2003**, *301*, 76.
- ⁴⁴ Yandulov, D.V., Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6252.
- ⁴⁵ a) Ritleng, V.; Yandulov, D. V.; Weare, W. W.; Schrock, R. R.; Hock, A. S.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6150. b) Yandulov, D.V.; Schrock, R. R.; *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1103.
- ⁴⁶ Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 955.
- ⁴⁷ a) Lovell, T.; Liu, T. Q.; Case, D.A.; Noodleman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8377. b) Lovell, T.; Li, J.; Case, D.A.; Noodleman, L. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 735. c) Lovell, T.; Li, J.; Case, D.A.; Noodleman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4546. d) Lovell, T.; Li, J.; Liu, T. Q.; Case, D. A.; Noodleman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12392. e) Seefeldt, L. C.; Dance, I. G.; Dean, D. R. *Biochemistry* **2004**, *43*, 1401. f) Dance, I. G. *Austr. J. Chem.* **1994**, *47*, 979.
- ⁴⁸ a) Hinnemann, B.; Nørskov, J.K. *J Am Chem Soc.* **2003**, *125*, 1466. b) MacBeth, C. E.; Harkins, S. B.; Peters, J. C. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 332.
- ⁴⁹ Sono, M.; Roach, M. P.; Coulter, E. D.; Dawson, J. H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2841.
- ⁵⁰ Leigh, G. J. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 177.
- ⁵¹ Komiya, S.; Akita, M.; Yoza, A.; Kasuga, N.; Fukuoka, A.; Kai, Y. *Chem. Commun.* **1993**, 787.
- ⁵² George, T. A.; Rose, D.J.; Chang, Y. D.; Chen, Q.; Zubieta, J. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1295.
- ⁵³ Smith, J. M.; Lachicotte, R. J.; Pittard, K. A.; Cundari, T. R.; Lukat-Rodgers, G.; Rodgers, K. R.; Holland, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9222.
- ⁵⁴ a) Brown, S. D.; Betley, T. A.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 322. b) Betley, T. A.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6252. c) Brown, S. D.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1913. d) Thomas, C. M.; Mankad, N. P.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4956. e) Whited, M. T.; Mankad, N. P.; Lee, Y.; Oblad, P. F.; Peters, J. C. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2507
- ⁵⁵ a) Spatzal, T.; Aksoyoglu, M.; Zhang, L.; Andrade, S. L. A.; Schleicher, E.; Weber, S.; Rees, D. C.; Einsle, O. *Science* **2011**, *334*, 940. b) Lancaster, K. M.; Roemelt, M.; Ettenhuber, P.; Hu, Y.; Ribbe, M. W.; Neese, F.; Bergmann, U.; DeBeer, S. *Science* **2011**, *334*, 974. c) Lancaster, K. M.; Hu, Y.; Bergmann, U.; Ribbe, M. W.; DeBeer, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 610. d) Wiig, J. A.; Hu, Y.; Lee, C. C.; Ribbe, M. W. *Science* **2012**, *337*, 1672.
- ⁵⁶ Creutz, S. E.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1105
- ⁵⁷ Manor, B. C.; Rauchfuss, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11895
- ⁵⁸ Sellman, D.; Geipel, F.; Heinemann, F. W. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 958.
- ⁵⁹ James, T. L.; Cai, L.; Muetterties, M. C.; Holm, R. H.; *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4148.
- ⁶⁰ Sellmann, D.; Geipel, F.; Moll, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 561.
- ⁶¹ Li, Z.; Ohki, Y.; Tatsumi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8950.

⁶² Frey, M.; Fontecilla-Camps, J. C.; Volbeda, A. In Handbook of Metalloproteins; Messerschmidt, A., Huber, R., Poulos, T., Wieghardt, K., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, U.K., 2001; p 880.

⁶³ a) Haines, R. I.; McAuley, A. *Coord. Chem. Rev.* **1981**, *39*, 77. b) Nag, K.; Chakravorty, A. *Coord. Chem. Rev.* **1981**, *39*, 77.

⁶⁴ Kumar, M.; Day, R. O.; Colpas, G. J.; Maroney, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *3*, 5974

⁶⁵ a) Krüger, H.-J.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1148. b) Stein, C. A.; Taube, H. *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2212. c) Warner, L. G.; Kadooka, M. M.; Seff, K. *Inorg. Chem.* **1975**, *8*, 1773. c) Warner, L. G.; Ottersen, T.; Seff, K. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 2529. d) Riley, P. E.; Seff, K. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 2993.

⁶⁶ Kumar, M.; Colpas, G. J.; Day, R. O.; Maroney, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *3*, 8323.

2

Diseño de ligantes multidentados: ¡azufre y nitrógeno como átomos donadores!

2. Justificación

Como se mencionó en el capítulo anterior, la participación de los metales de transición en numerosas transformaciones biológicas ha inspirado el desarrollo de complejos cada vez más refinados, los cuales pueden ser modificados para llevar a cabo reacciones específicas. El control de las propiedades de tales sistemas se efectúa mediante el diseño del ligante, posibilitando la modulación de características estructurales y electrónicas, buscando así mejorar la actividad. En este sentido, una adecuada elección del ligante puede conducir a complejos metálicos con estructuras similares a las de los sitios activos de las metaloenzimas; este es un objetivo deseable, dada la enorme selectividad de las enzimas para llevar a cabo transformaciones químicas.¹ En el caso de las enzimas cuyo sitio activo corresponde a un metal de transición en un ambiente rico en azufre, existe una escasez en el desarrollo de ligantes que puedan impartir suficiente impedimento estérico en el lugar de unión al centro metálico, para generar un bolsillo alrededor de éste y prevenir la formación de ensamblajes multimetálicos; otro requisito deseable en el diseño de este tipo de ligantes, es la estabilidad que el ligante pueda proveer al complejo metálico, ya que para el estudio de actividad nitrogenasa e hidrogenasa, el complejo debe conservar su integridad aun cuando sea expuesto a condiciones ácidas y/o fuertemente reductoras u oxidantes. Por estas razones resulta necesario desarrollar ligantes donadores de azufre que puedan estabilizar estados de oxidación que otros ligantes auxiliares no logran, como por ejemplo los tioles alifáticos.

2.1 *Objetivos*

2.1.1 *Objetivo general*

Sintetizar y caracterizar ligantes multidentados donadores de azufre y nitrógeno y probar su reactividad en la formación de complejos de metales de transición (Fe y Ni) presentes en enzimas nitrogenasas e hidrogenasas.

2.1.2 *Objetivos específicos*

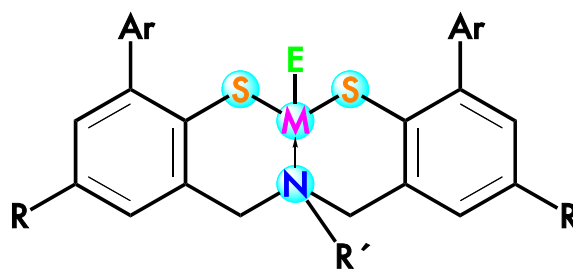
- Sintetizar y caracterizar ligantes tripodales amino tris(tiofenolato), y los correspondientes complejos de los ligantes NS_3 con Fe.
- Sintetizar y caracterizar ligantes tipo pinza amino bis(tiofenolato), y los correspondientes complejos de los ligantes NS_2 con Ni y Fe.
- Evaluar la reactividad de los complejos obtenidos, principalmente bajo las condiciones necesarias para un estudio de actividad nitrogenasa e hidrogenasa.

2.2 Planteamiento del proyecto

Una de las principales motivaciones de este proyecto de investigación consiste en la obtención de ligantes con características específicas como la presencia de grupos azufrados; además es importante que las estructuras sean relativamente rígidas y voluminosas para favorecer la existencia de sitios vacantes de coordinación en los complejos metálicos correspondientes.² Para ello, se exploraron diversas estrategias que se pueden resumir de la siguiente manera:

1. *Uso de esqueletos moleculares rígidos que contengan a los átomos donadores.*
2. *Uso de ligantes con anillos aromáticos o con enlaces dobles, para evitar la torsión sobre enlaces sencillos.*
3. *Efectuar sustituciones sobre el esqueleto del ligante para incrementar el impedimento estérico, y modificar efectos electrónicos en el centro metálico.*
4. *Diseñar ligantes con ángulos y distancias definidas entre los átomos donadores.*

A lo largo de este proyecto se aplicaran todos estos conceptos al diseño de ligantes con simetría trigonal tipo NS_3 , y tipo pinza NS_2 usando azufre como principal tipo de átomo donador, para obtener compuestos cuya estructura en estado sólido se aproxime al ambiente azufrado observado en la enzimas metal-azufre (*específicamente FeS_3 en nitrogenasas y NiS_2 en hidrogenasas*, ver Esquema 2.1).

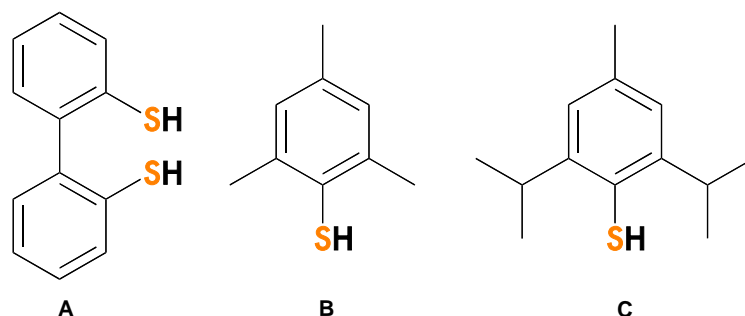


Esquema 2.1. Representación general de un complejo modelo basado en ligantes multidentados donadores de azufre ($M = Ni, Mo, Fe$; $E = H, N_2$ o ligante exógeno; $R = H$, grupo alquilo, o grupo tiolato aromático).

En este sentido, los ligantes tiolato son muy atractivos, porque la unión $M-S$ es generalmente menos susceptible a protólisis que otro tipo de uniones, por ejemplo en los complejos con ligaduras $Mo-N$; esto se debe principalmente al fuerte carácter covalente del enlace $M-S$ y la gran afinidad del fragmento (ArS^-) por metales como Fe , Ni o Mo . Dicha estabilidad es deseable dado que estos sistemas deben funcionar en presencia de protones. Así, una clase de complejos tipo $[Fe(II)(SAr)_3]^-$ representan una atractiva serie para emular las propiedades de sitios activos como el de la nitrogenasa.³ Uno de los retos en el diseño de estos

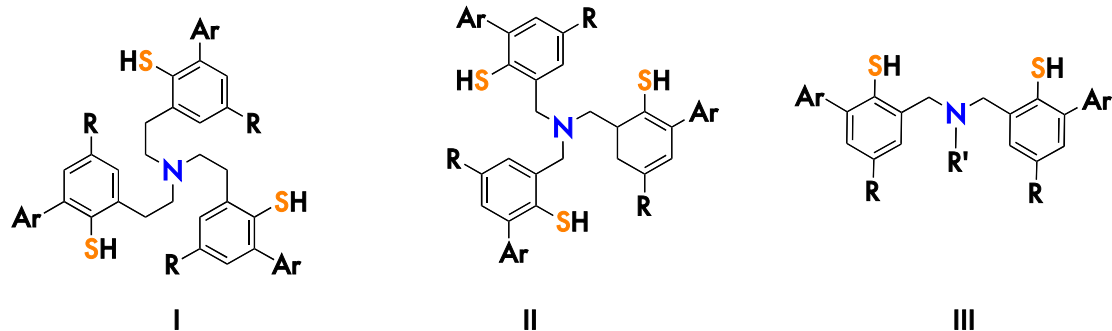
ligantes es construir un sistema suficientemente rígido, que proteja al metal de reacciones secundarias y que contenga los donadores tiolato. Por ello, los ligantes polidentados a los que apuntamos están basados en tiofenoles, con el objeto de proveer un ambiente rico en azufre, así como la versatilidad química adecuada para hacer sustituciones pertinentes en el anillo aromático en la cercanía del átomo donador, favoreciendo así la protección estérica del metal.

Teniendo esto en cuenta, los tiofenoles 2,4-disustituídos son de gran relevancia para el desarrollo de estos ligantes. Existe gran variedad de rutas sintéticas para la generación de la ligadura Ar-S; algunos métodos son la sustitución electrófila aromática (usando CF_3SCl), sustitución nucleófila aromática (con EtSNa), y reacción de fuentes electrofílicas de azufre (tales como S_8) con especies aril-metálicas.⁴ Sin embargo, el método más versátil para obtención de tiofenoles estéricamente impedidos es el desarrollado por Newman y Karnes,^{5,6} que permite sintetizar una gran variedad de tiofenoles partiendo del fenol correspondiente. Usando esta secuencia se han obtenido ligantes como el conocido 2,2'-dimercaptobifenilo, (**A**) y los tiofenoles 2,6 y 2,4,6-sustituídos (**B,C**), los cuales han sido ampliamente utilizados en la preparación de complejos de coordinación de molibdeno y tungsteno (Esquema 2.2).⁷



Esquema 2.2 Tiofenoles sustituidos útiles en complejos de coordinación.⁷

Para este trabajo se requiere una nueva serie de tiofenoles con diferentes sustituyentes en la posición *orto*, lo cual nos permitirá evaluar las propiedades relacionadas con el grado de impedimento estérico. Aunado a esto se plantea modificar los factores electrónicos mediante el sustituyente en posición *para*. Esto con el fin específico de modificar la reactividad de los *O*-tiocarbamatos frente a la transposición Newman-Kwart, y además obtener tiofenoles como pro-ligantes con características estructurales y electrónicas adecuadas para su uso en síntesis de ligantes tripodales con gran impedimento estérico. Una vez optimizadas las técnicas para el desarrollo de los nuevos tiofenoles, se exploraron rutas sintéticas para integrar estos en un sistema multidentado. Inicialmente concentraremos nuestros esfuerzos en un ligante con puente etileno del tipo $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ArSTioc}$ [**I** en el Esquema 2.3, $\text{Ar} = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$] el cual requeriría una estrategia de *orto*-litiación, seguida por el ensamblaje de los fragmentos que contienen azufre (*O*-, *S*-tiocarbamatos, o posiblemente tiofenoles) alrededor de un electrófilo.



Esquema 2.3. Precursores inicialmente propuestos: $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ArSTiOC})_3$ **I**, $N(\text{CH}_2\text{ArSTiOC})_3$ **II**, $R'\text{N}(\text{CH}_2\text{ArSTiOC})_2$ **III**.

Para el resto de los compuestos en el Esquema 2.3, es decir aquellos con el fragmento $\text{NCH}_2\text{ArSTiOC}$ (**II** y **III**) con un puente metileno entre el átomo de nitrógeno y el anillo del tiofenol; los procedimientos sintéticos requerirían un *orto*-formilfenol (salicilaldehído) para una reacción de aminación reductiva,⁸ seguido por la transformación al respectivo tiofenol por una transposición térmica Newman-Kwart.⁵

2.3 Hipótesis

Los ligantes multidentados donadores de azufre y nitrógeno estabilizarán centros metálicos Ni(II), Ni(I), Fe(II) y Fe(III), gracias al carácter aromático del ligante y a la gran deslocalización electrónica entre el átomo de azufre y el metal, así como el carácter aniónico de dichos ligantes.

Los tiofenolatos quelatantes estabilizarán a los centros metálicos en estados de oxidación inusuales Ni(I) y/o Ni(III) facilitando la captura de protones, y además evitarán la formación de productos de oxidación tales como disulfuros, sulfitos, sulfonatos, así como la disociación de los complejos por protonación del ligante.

2.4 Referencias

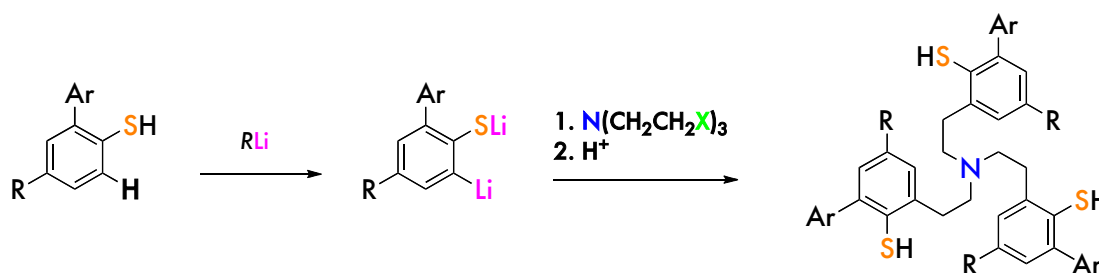
- ¹ a) Williams, J. P. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *234*, 363. b) MacKay, B. A.; Fryzuk, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 385. c) Barrière, F. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *236*, 71. d) Gambarotta, S.; Scott, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5298.
- ² a) Comba, P. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *182*, 343. b) Comba, P. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185*, 81.
- ³ Agapie, T.; Aaron, L. O.; Cummins, C. C. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 174.
- ⁴ a) Burnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273. b) Rundel, W. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2956. c) Shaw, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3728; d) Power, P. P.; Ellison, J. J.; Ruhlandt-Senge, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1078. e) Becht, Jean-Michel; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5758. f) Ohta, S.; Ohki, Y.; Ikagawa, Y.; Suizu, R.; Tatsumi, K. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4792.
- ⁵ Newman, M. S.; Karnes, H. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980.
- ⁶ Reacción Conocida generalmente como trasposición térmica de Newman-Kwart, es un "rearrreglo" químico, donde un aril-*O*-tiocarbamato [ArO(C=S)NMe₂] intercambia las posiciones de oxígeno y azufre del grupo tiocarbamato generando el aril-*S*-tiocarbamato [ArS(C=O)NMe₂] correspondiente.
- ⁷ Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D; Renny J. S. *Synthesis* **2008**, 661.
- ⁸ Prins, L. J.; Blázquez, M. M.; Kolarovic, A.; Licini, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2735.

3

Síntesis y caracterización de ligantes politópicos, disustituídos, y estéricamente impedidos vía orto-metalación dirigida

3. Resultados y discusión

Inicialmente se intentó preparar ligantes de simetría trigonal tipo $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ArSH})_3$ (**I**), para lo cual se usaron directamente tiofenoles 2,4-disustituídos¹ y tris(2-bromoetil)amina como electrófilo.² Con la ruta de síntesis general propuesta (Esquema 3.1) como punto de partida, se realizó un estudio completo de las condiciones de reacción, con el objetivo de obtener los tris(tiofenoles), incluyendo la búsqueda de un grupo director adecuado para la *orto*-litiación directa. Los principales hallazgos de este trabajo, junto con el reciente reporte de Zonta, Licini y colaboradores pueden ser tomados como una profunda exploración de los métodos sintéticos para el desarrollo de ligantes multidentados tiofenol-amina estéricamente impedidos. Los resultados obtenidos se describen a continuación.



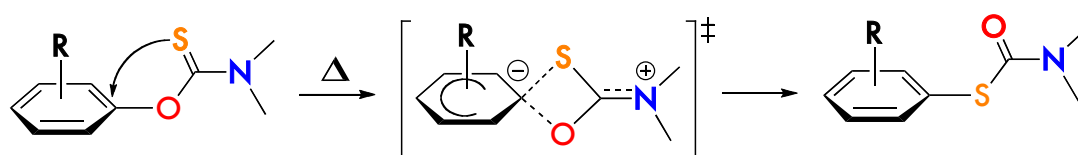
Esquema 3.1. Ruta sintética propuesta para la síntesis de ligantes multidentados tipo: **I**) $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ArSH})_3$.

3.1 *orto*-litiación

La ruta sintética probada inicialmente para el desarrollo nuevos ligantes tripodales usando tiofenoles estéricamente impedidos, fue diseñada basándonos en los reportes sobre *orto*-litiación dirigida por el átomo de azufre;³ la reacción de estas especies con *n*-Butil-litio (*n*-BuLi) en presencia de *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA), debería provocar la desprotonación en la posición *orto* al átomo de azufre del anillo aromático. Para probar esta hipótesis, se debe obtener una serie de tiofenoles 2,4-disustituídos:

3.1.1 Tiofenoles 2,4-disustituidos

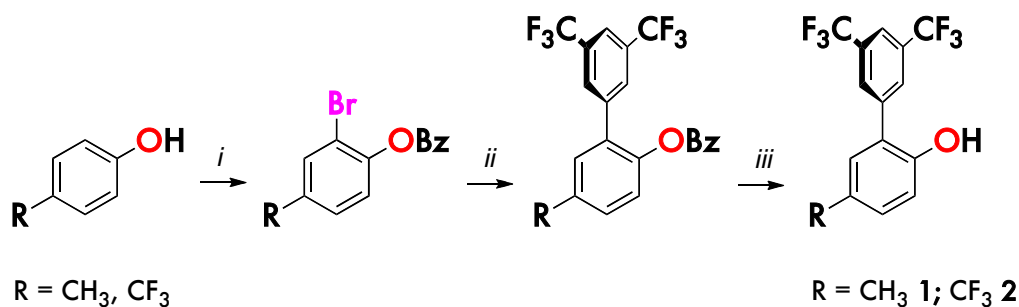
La síntesis de tiofenoles altamente sustituidos es un campo de investigación activo debido a sus aplicaciones en varias áreas de la química.⁴ Los sustituyentes voluminosos en los tiofenoles son de importancia clave para prevenir la dimerización de los radicales tiilo y la formación de ensamblajes multimetálicos; así en un esfuerzo para acceder a los ligantes quelatantes basados en azufre, se busca desarrollar tiofenoles 2,4-disustituidos que proporcionen protección estérica en el centro metálico gracias a los sustituyentes voluminosos en la posición 2. En este contexto, una de las metodologías sintéticas más atractivas es la transposición térmica de Newman-Kwart de *O*-aril tiocarbamatos a *S*-aril tiocarbamatos (Esquema 3.2), la cual depende de la disponibilidad de los fenoles correspondientes. A pesar de la versatilidad de este método, en muchos casos los rendimientos son limitados debido a las condiciones requeridas para la preparación *S*-Aril tiocarbamatos, por ejemplo cuando los sustituyentes voluminosos están presentes en las posiciones 2 y 6 del anillo aromático; así el grupo 2-*ter*-butilo en 2,4-*ter*-butil-6-formil fenil-*N,N*-dimetil-*O*-tiocarbamato impide el NKR, incluso a 500°C.⁵ Por otro lado, la barrera de activación en el estado de transición de la NKR (Esquema 3.2), se ve afectada por las características electrónicas de los sustituyentes (disminuyendo cuando los sustituyentes son electro-atrayentes).^{4a,6}



Esquema 3.2. Mecanismo propuesto para la transposición térmica de Newman-Kwart (NKR).⁶

- *Síntesis de Fenoles 2,4-disustituidos*

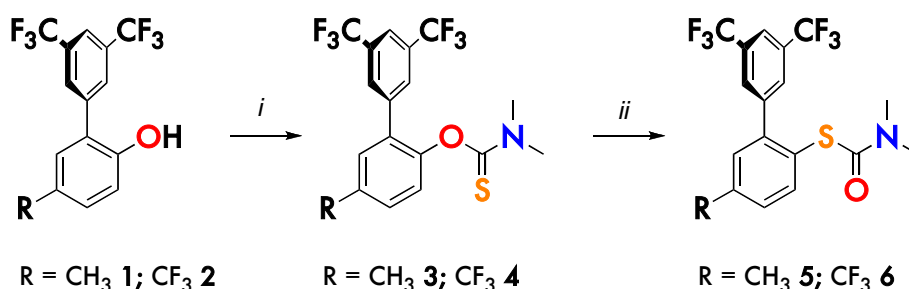
Por estas razones se decidió preparar derivados fenólicos con sustituyentes voluminosos en la posición 2, pero con propiedades electro-atrayentes que puedan facilitar la reacción NKR de los correspondientes *O*-tiocarbamatos por efectos polares. Además, se incrementó este efecto electrónico por medio de otro sustituyente fluorado en la posición 4; este efecto puede ser evaluado por la comparación de los sustituyentes 4-metilo y 4-trifluorometilo. De este modo, en la fase inicial se prepararon los fenoles 2-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]-4-metilfenol (MeArOH) **1** y el 2-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]-4-trifluorometilfenol (CF₃ArOH) **2** usando como precursor fenoles comerciales (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Preparación de fenoles 2,4-disustituídos. Condiciones y reactivos: *i*) Br₂/CH₂Cl₂, 12h T. A.; después K₂CO₃, BzBr, acetonitrilo, 12h/T. A.; *ii*) 3,5-(CF₃)₂C₆H₃B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, DME/H₂O, reflujo 3 días; *iii*) H₂,Pd/C, acetato de etilo.

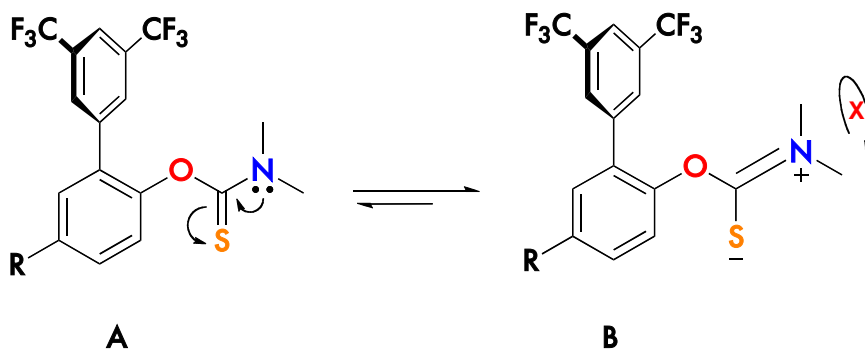
- *Síntesis de O-ariltiocarbamatos*

El tratamiento posterior de estos fenoles con cloruro de *N,N*-dimetil tiocarbamoilo y 4-dimetil aminopiridina (*DMAP*) en reflujo de dimetoxi etano seco (*DME*) dio lugar a los correspondientes *O*-tiocarbamatos (*MeArOTioc*) **3** y (*CF₃ArOTioc*) **4** (Esquema 3.4). Ambos compuestos son sólidos cristalinos, y se caracterizaron por métodos espectroscópicos, IR, RMN ¹H, RMN ¹³C{¹H} y espectrometría de masas de impacto electrónico (EM-IE).



Esquema 3.4. Preparación de *S*-tiocarbamatos. Condiciones y reactivos: *i*) ClC(S)NMe₂, *DMAP*, *DME* *ii*) 260-265 °C.

Varias hechos son característicos de este tipo de compuestos; por ejemplo, los espectros de IR presentan bandas de estiramiento C=S en 1543 cm⁻¹ y 1548 cm⁻¹ para (**3**), (ver Figura 3.1) y (**4**) respectivamente. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C{¹H} adquiridos en CDCl₃ se caracterizan por tener señales para los grupos metilo NMe₂ no equivalentes **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.15 y 3.32 (3), 3.16 y 3.32 ppm (4)** (Figura 3.2); **RMN ¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ: 38.24 y 43.15 para 3** (Figura 3.3). La falta de equivalencia en estas señales se debe a que existe una estructura resonante en la molécula, en la cual aumenta el orden de enlace C-NMe₂ en el grupo tiocarbamato; este efecto aumenta la energía necesaria para que este enlace pueda girar libremente (Esquema 3.5).⁷



Esquema 3.5. Estructura resonante que impide el libre giro del fragmento C-NMe₂ en el grupo tiocarbamato.

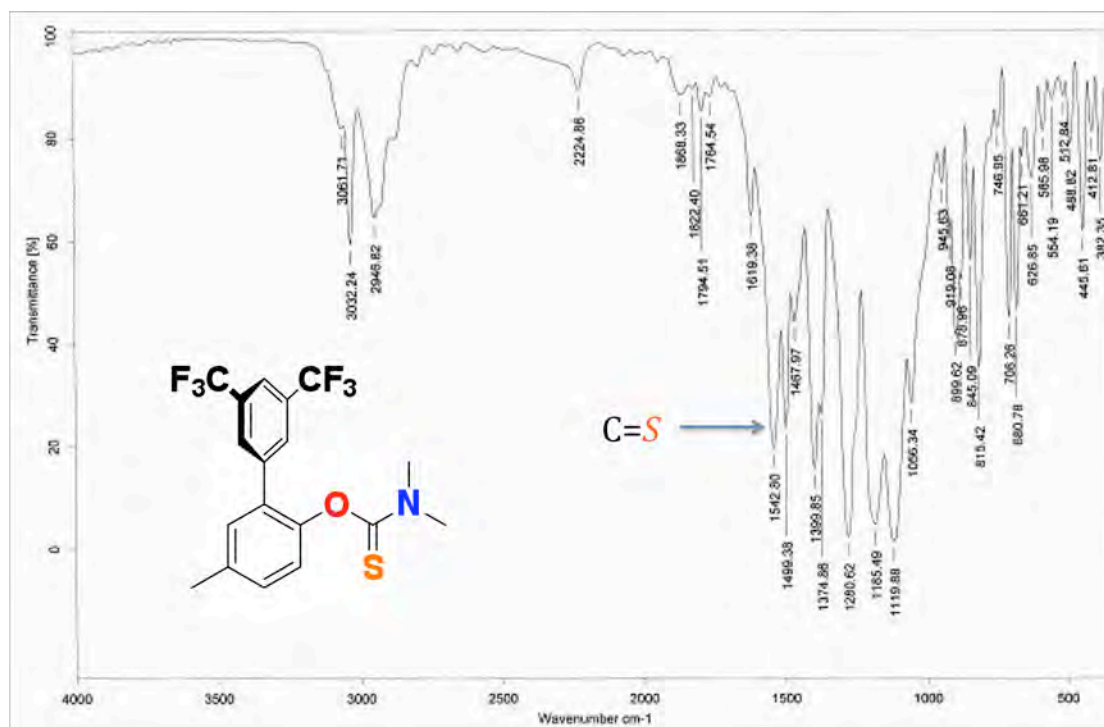


Figura 3.1. Espectro de IR de 3 en pastilla de KBr.

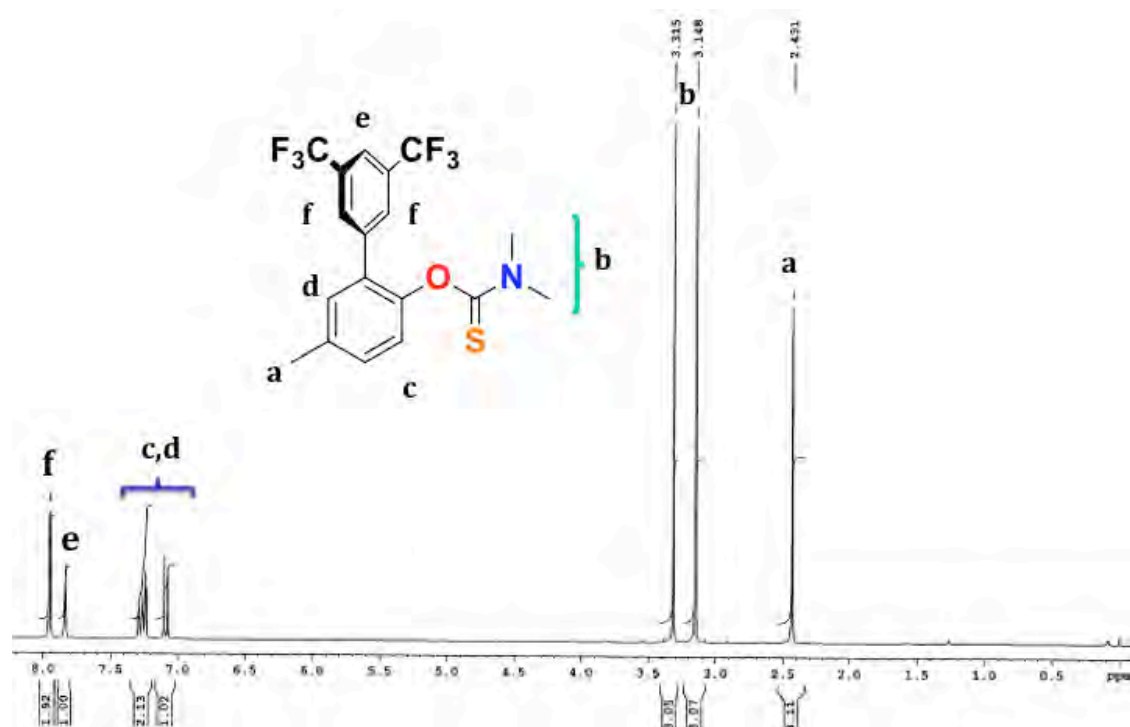


Figura 3.2. Espectro de RMN ^1H de **3** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

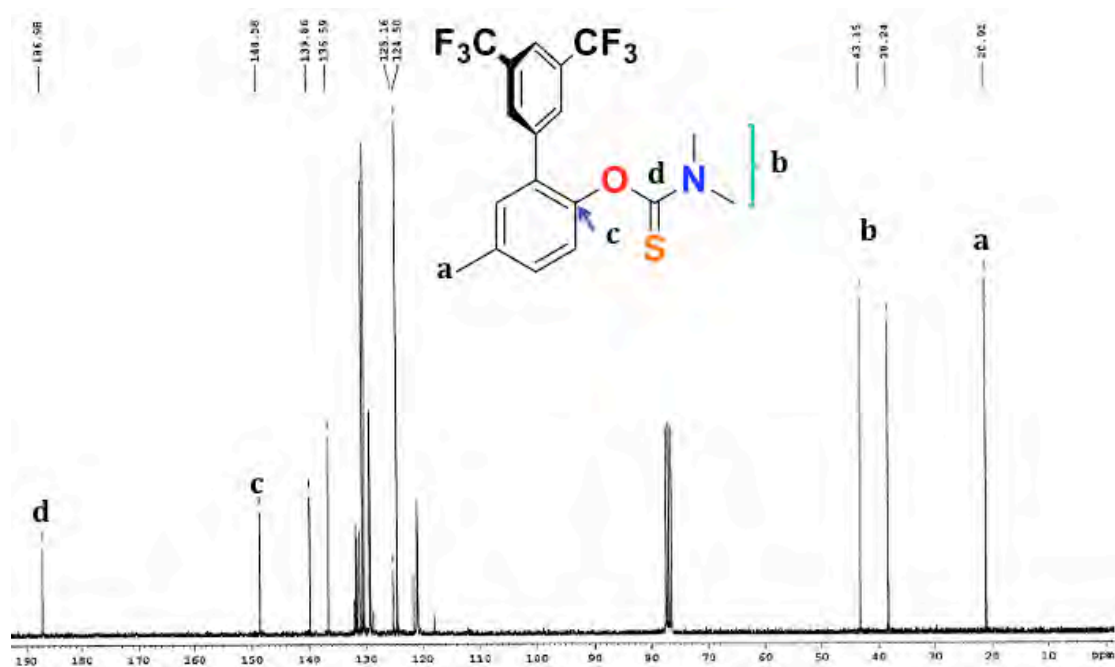


Figura 3.3. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **3** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

Los análisis por espectrometría de masas no solo permiten diferenciar al *O*- del *S*-tiocarbamato, sino que también dan una idea de la energía que requiere el proceso: En los análisis de los *O*-tiocarbamatos además de los picos correspondientes al ion molecular en m/z 407 para **3** y en m/z 461 para **4**, se

observa el pico base en m/z 88, el cual es asignado al fragmento $[\text{Me}_2\text{N}=\text{C}=\text{S}]^+$ que resulta de la fragmentación de el enlace $\text{ArO}-(\text{CS})\text{NMe}_2$ en el *O*-tiocarbamato; de manera interesante, el pico en m/z 72 que es asignado al fragmento $[\text{Me}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}]^+$, aparece en el mismo espectro; esta señal que resulta de la fragmentación del enlace $\text{ArS}-(\text{CO})\text{NMe}_2$ en el *S*-tiocarbamato, indica que hay una cantidad significativa de *O*-tiocarbamato que sufre transposición en la cámara de ionización.⁸ En el caso de **3** este pico tiene una intensidad relativa de 67 %, para **4** el grupo (CF_3) , parece facilitar la NKR puesto que la intensidad de este pico es 92% (Figura 3.4).

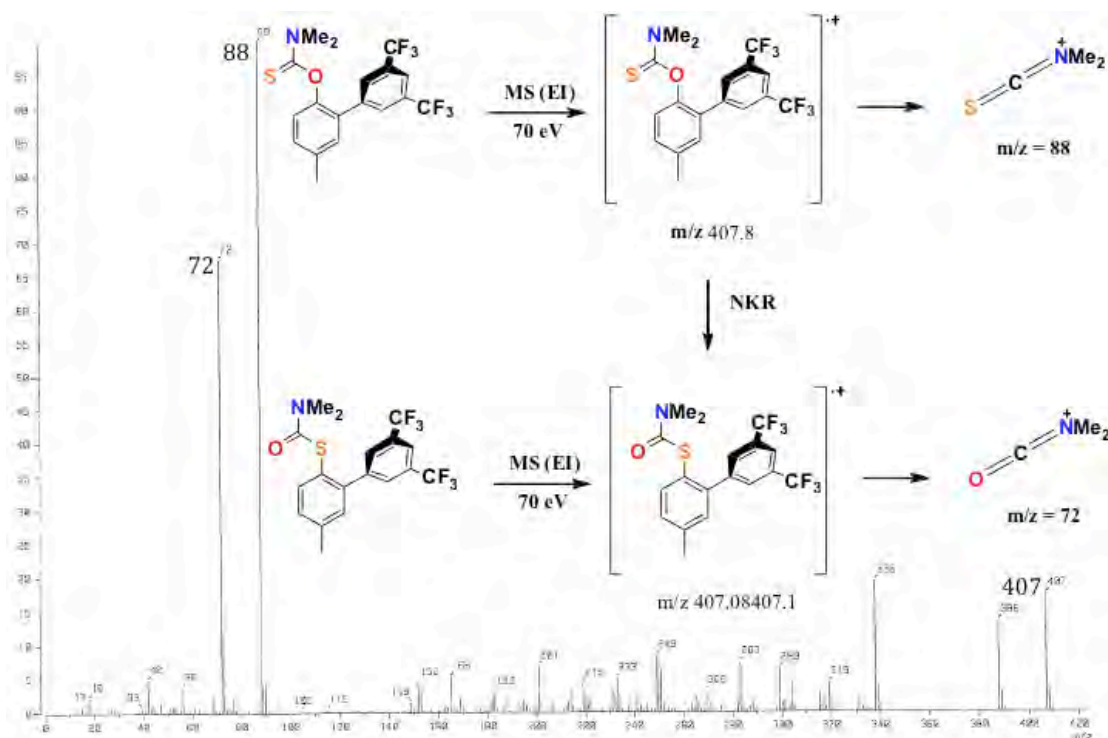


Figura 3.4. Espectro de Masas (IE) de **3**; se muestran las fragmentaciones mas comunes el *O*-tiocarbamato y la transposición NKR en la cámara de ionización.

- *Síntesis de S-aril-tiocarbamatos*

Una vez que se tienen los correspondientes *O*-tiocarbamatos, se llevan a cabo la reacciones de NKR. Las termólisis se realizan en sistemas especiales para resistir altas presiones con el fin de asegurar que todo el material de partida estuviese a la misma temperatura y evitar cualquier pérdida por sublimación. Para determinar el tiempo y la temperatura de la transposición se tomaron los dos *O*-tiocarbamatos (**3** y **4**) y se hicieron ensayos tomando un tiempo arbitrario de 1 h, y una temperatura de 250°C; esta temperatura es elegida pues se ha encontrado que la barrera de activación en esta reacción está entre 35-43 kcal mol⁻¹, es decir temperaturas entre 200-300°C.⁶ Las termólisis se monitorearon por cromatografía de placa y las temperaturas se aumentaron progresivamente con incrementos de 5°C. Para el caso de MeArOTioc **3** cuando se llegó a 265°C se decidió aumentar el tiempo de reacción y dejar constante esta temperatura debido a que a temperaturas más altas se obtiene producto de carbonización; el

tiempo óptimo de reacción es de 4 h (no se observa materia prima después de este tiempo) y se obtiene MeArSTioc (**5**) como único producto. Para CF₃ArOTioc **4** solo 1 hora a 265°C es suficiente para la transformación a CF₃ArSTioc (**6**). Este resultado es congruente con el mecanismo propuesto, ya que como se mencionó anteriormente una S_NAr es favorecida por un sustituyente electro-atrayente (R = CF₃) en el anillo donde ocurre el ataque, en este caso es muy obvia la ventaja al usar grupos tan electronegativos como el trifluorometilo.

Los *S*-ariltiocarbamatos también fueron caracterizados por las técnicas habituales (RMN ¹H, RMN ¹³C{¹H}, IR-TF, EM-IE). Uno de los hechos más relevantes es que en los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C{¹H} los grupos metilo de NMe₂ son equivalentes, por lo que se observa una sola señal en **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 2.93 ppm (b en la Figura 3.5) que corresponde a los 6 H (NMe₂) de **5** y de igual manera y con el mismo desplazamiento para los 6H de **6** (en este caso el fragmento NMe₂ en *S*(CO)-*N* puede girar libremente debido a que el equilibrio mostrado en el Esquema 3.5 no se establece tan fácilmente en el caso de los *S*-tiocarbamatos). La espectroscopia IR resulta ser una técnica práctica para identificar la desaparición del C=S y la aparición de C=O de las funcionalidades *O*-y *S*-tiocarbamatos. Así, la transposición de los átomos *O* → *S* es evidente al ser sustituidas las señales en 1543 y 1548 cm⁻¹ por nuevas bandas en 1668 y 1665 cm⁻¹ para **5** y **6** respectivamente (Figura 3.6).

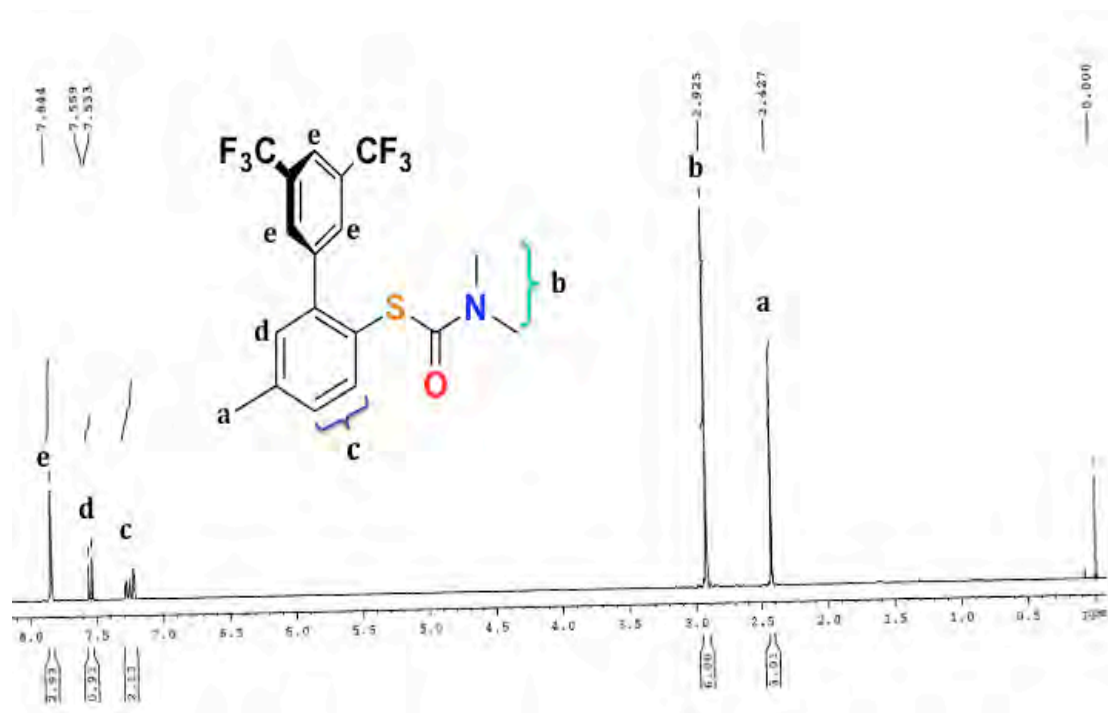


Figura 3.5. Espectro de RMN ¹H de **5** en CDCl₃ a temperatura ambiente.

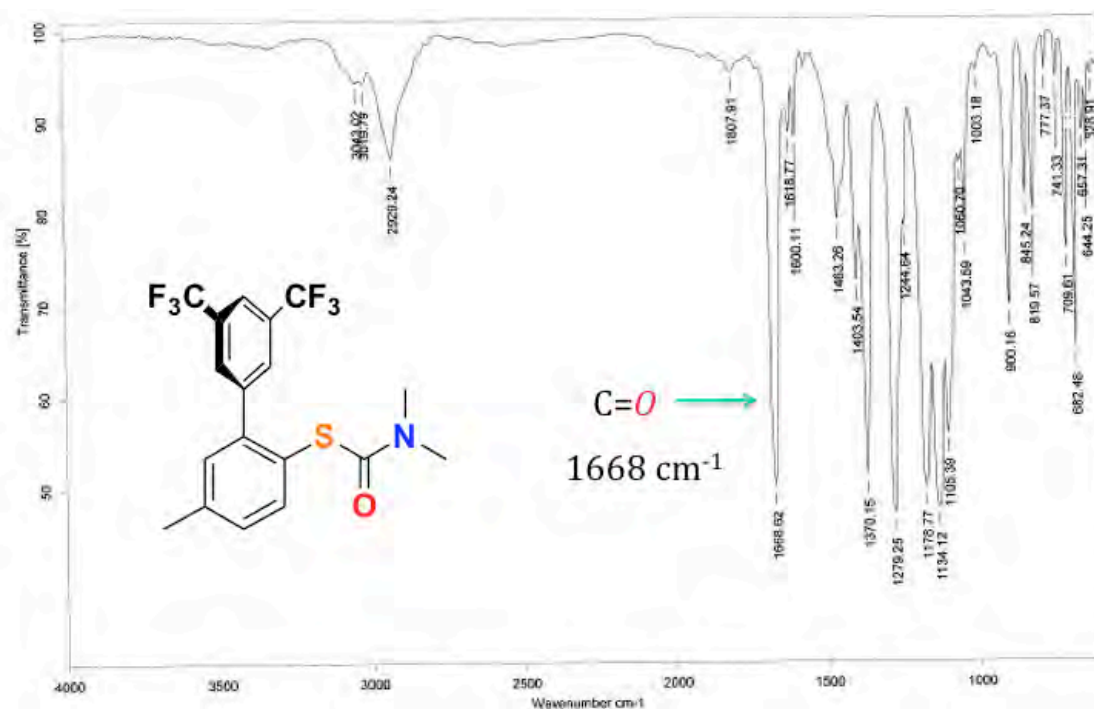


Figura 3.6. Espectro de IR de **5** en pastilla de KBr.

Adicionalmente, en los espectros de masas de los *S*-tiocarbamatos solo se observa el pico en m/z 72, que es asignado al fragmento $[\text{Me}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}]^+$, señal que resulta de la fragmentación de el enlace $\text{ArS}(\text{CO})\text{NMe}_2$ (Figura 3.7). Este hecho muestra la irreversibilidad de esta transposición.

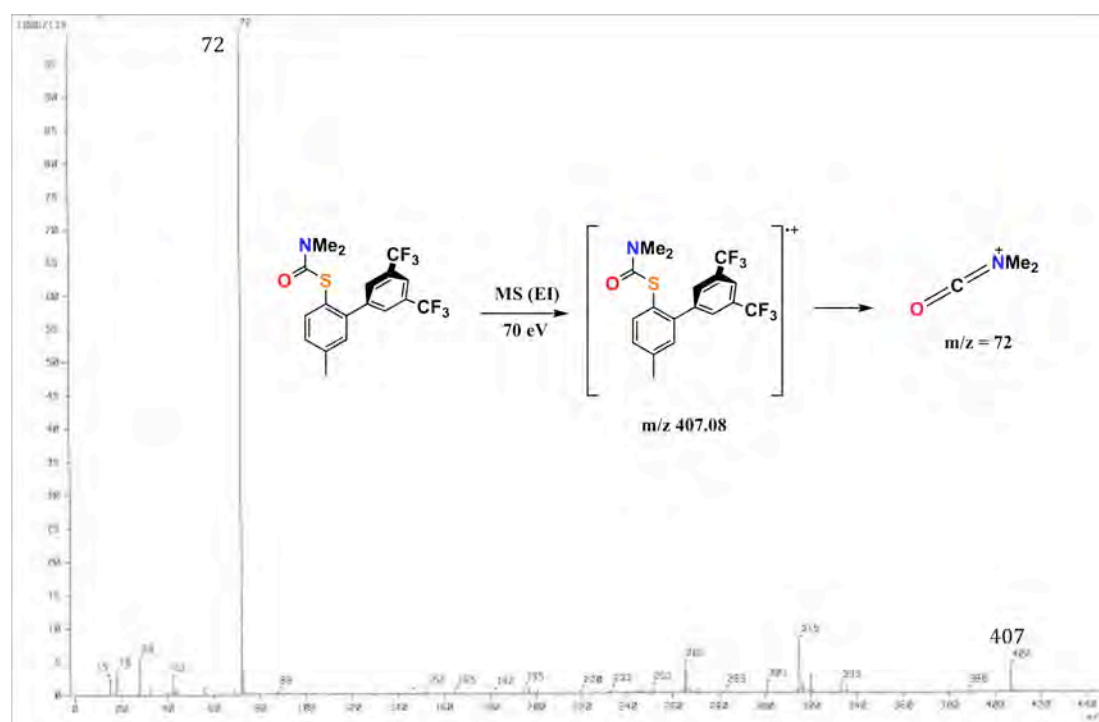
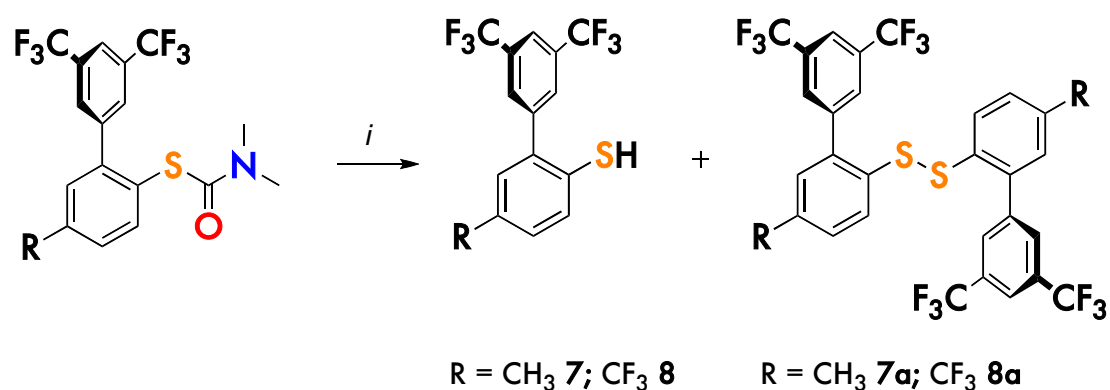


Figura 3.7. Espectro de Masas (IE) de **5**; se muestran la fragmentación mas común para el isómero *S*-tiocarbamato.

- *Síntesis de tiofenoles, Ar-SH*

Existen numerosas publicaciones que concuerdan en que el método más versátil para la preparación tiofenoles es la transposición térmica de *O*-ariltiocarbamatos.⁴⁻⁷ sin embargo, estos difieren en el método para convertir el *S*-tiocarbamato en tiofenol. En general en esta conversión se usan condiciones de alcoholisis básica al poner en reflujo una mezcla del tiocarbamato, metanol y una base como KOH o NaOH, seguido de acidificación.⁹ también existen ejemplos para la reducción de los respectivos disulfuros, seguido por acidificación;¹⁰ e incluso condiciones para hidrólisis ácida manteniendo el *S*-tiocarbamato en reflujo con una mezcla de MeOH y HCl concentrado por varias horas;¹¹ Estas diferencias se deben a la variedad de grupos funcionales que pueden tener los *S*-tiocarbamatos. En nuestro caso no hay grupos funcionales que se puedan reducir fácilmente con las condiciones mencionadas anteriormente, no obstante se prefirió usar la metanólisis básica por ser un método sencillo, que requiere de condiciones moderadas, y más importante aun, el producto se puede separar fácilmente de la mezcla de reacción.



Esquema 3.6. Preparación Tiofenoles. Condiciones y reactivos: KOH, MeOH, después H⁺.

El principal inconveniente que se presentó en este punto, es que los tiofenoles son significativamente sensibles a la oxidación y formación disulfuros correspondientes (Esquema 3.6), lo cual nos obligó a la subsecuente reducción de los mismos usando 3.0 equivalentes de NaBH₄ por cada uno del disulfuro, metanol anhidro y reflujo por 72 horas.¹² Desafortunadamente la reducción de los disulfuros es un proceso que compromete el rendimiento de los tiofenoles y aunque se probaron otras formas para reducirlos, este paso disminuyó considerablemente el rendimiento del producto final (89% para **7**, 75% para **8**). La caracterización por RMN ¹H permite identificar protón del grupo mercapto (*S*-H) en δ 3.82 y 3.51 ppm para (MeArSH) **7** y (CF₃ArSH) **8** respectivamente. Adicionalmente la desaparición del grupo (CO)NMe₂ es evidente tanto en RMN ¹H, RMN ¹³C, como en espectrometría de masas (ver ejemplo de RMN ¹H Figura 3.8).

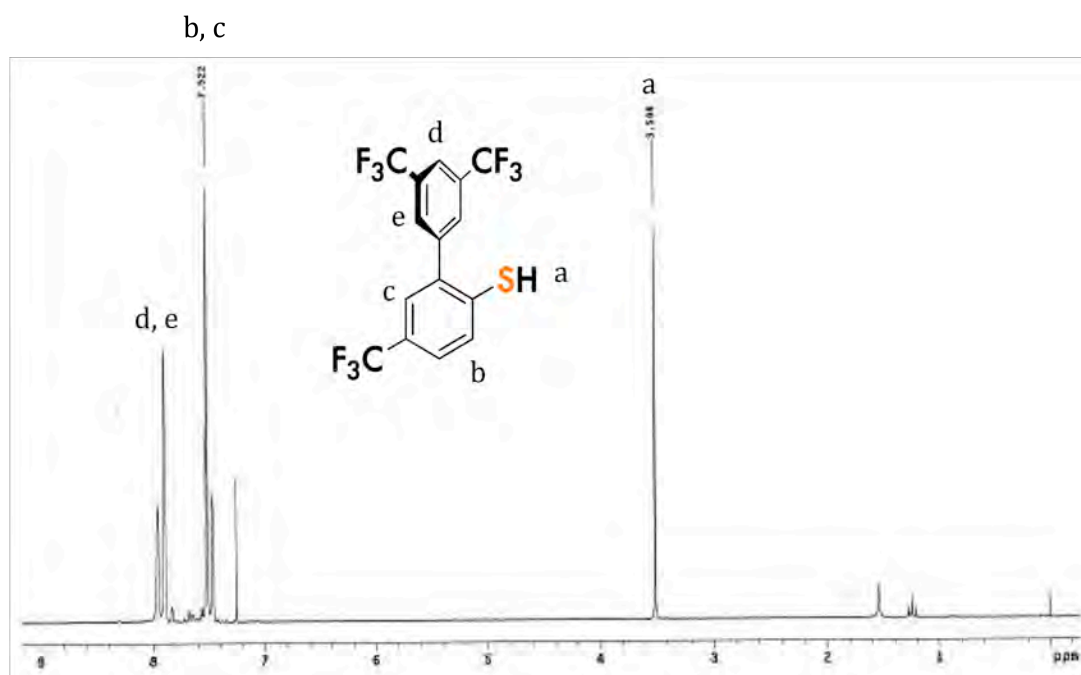
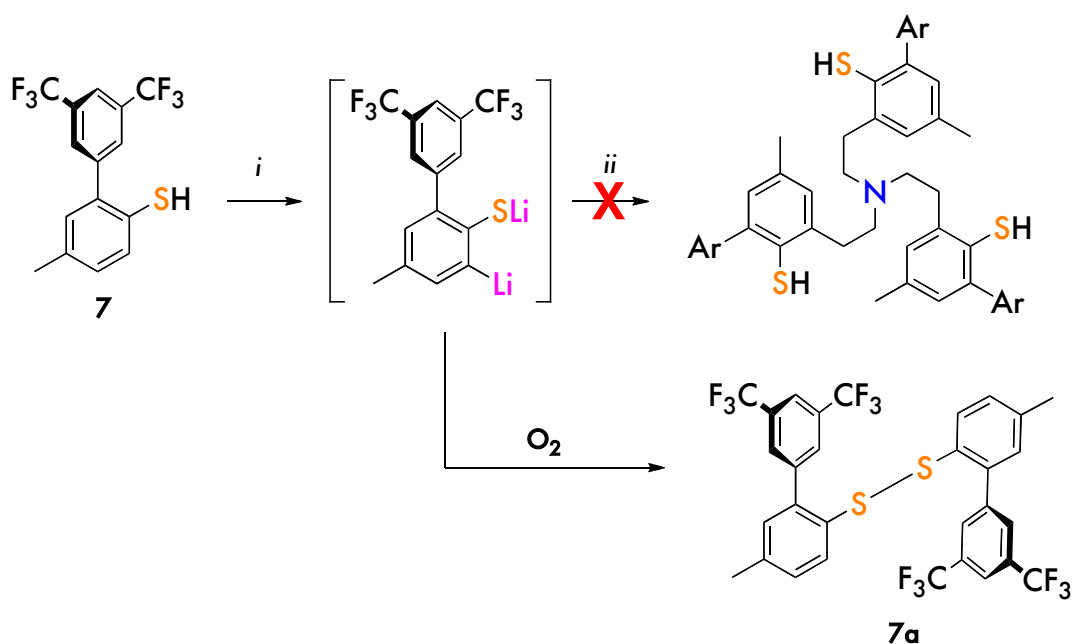


Figura 3.8. Espectro de RMN ^1H de **8** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

3.1.2 orto-litiación de Tiofenoles

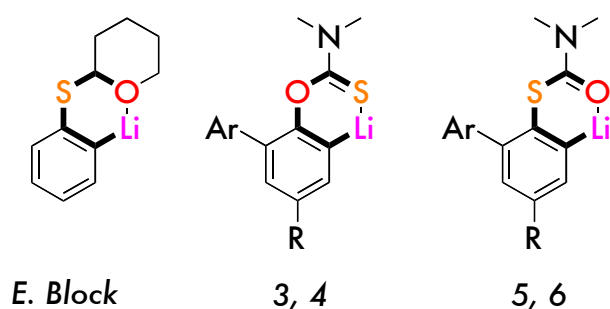
Siguiendo el procedimiento en el Esquema 3.7, se empezó con el tiofenol **7**. La variación del método original (*adición de ZnCl_2*) fue necesaria dada la reactividad de la base diluida, lo que destruía posiblemente el fragmento $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})_3$. Aunque este tipo de *o*-litiación se ha descrito como cuantitativa,³ en nuestro caso, y aun manteniendo el sistema a -78°C durante la adición de *n*-BuLi y tris(2-bromoetil)amina, seguido de calentamiento a temperatura ambiente, no se logró evitar la generación productos no deseados. Estos incluyeron una cantidad significativa del disulfuro respectivo mostrado en el Esquema 3.7. Por esta razón uno de los mayores retos del proyecto fue encontrar no solo las condiciones, sino también cual es el grupo adecuado para dirigir la *o*-dilitiación y posterior reacción con el electrófilo requerido.



Esquema 3.7. Estrategia sintética para el ensamble de ligantes multidentados NS_3 tipo I $N(CH_2CH_2ArSH)_3$. *i*) 2.2 equivalentes TMDA, 2.2 equivalentes *n*-Buli, THF/ $-78^\circ C$; *ii*) $N(CH_2CH_2Br)_3$, $-78^\circ C \rightarrow 0^\circ C$ (THF), HCl.

3.1.3 *orto*-litiación de Tiocarbamatos

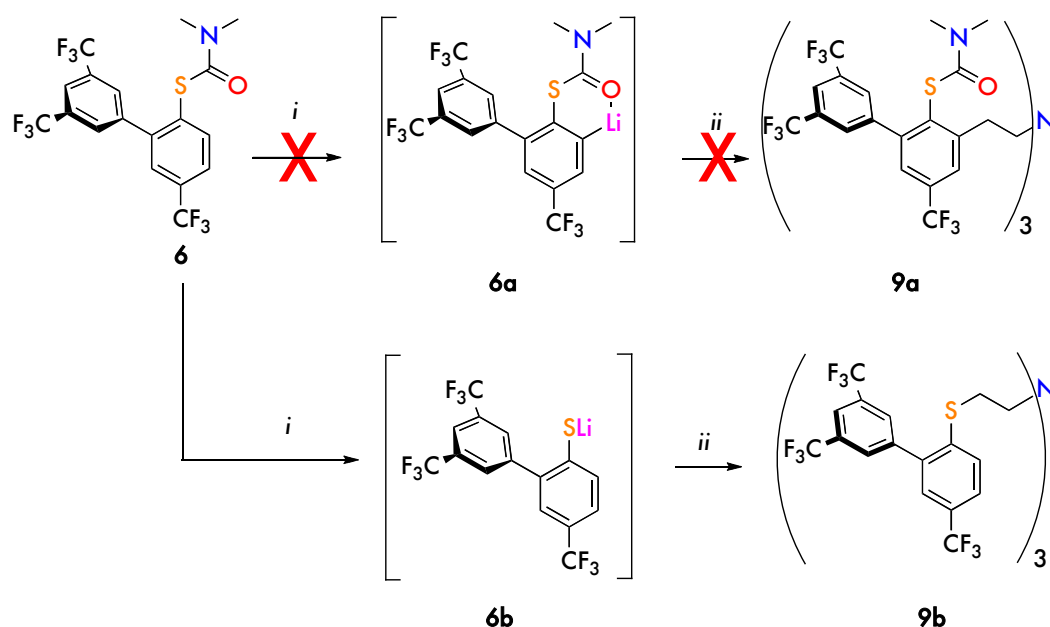
Como una alternativa al procedimiento inicialmente planteado, se intentó obtener el fragmento *orto*-litiado usando los correspondientes *O*- y *S*-ariltiocarbamatos como grupos directores (Esquema 3.8), los cuales al mismo tiempo actúan como grupos protectores del grupo funcional $X-H$ ($X = O, S$). Con esto se esperaba estabilizar el carbanión gracias a la capacidad de los heteroátomos en el fragmento carbamato para generar anillos de seis miembros quelatantes, tal como fue demostrado por Block y colaboradores.^{3b}



Esquema 3.8. Grupos directores para *orto*-litiación.

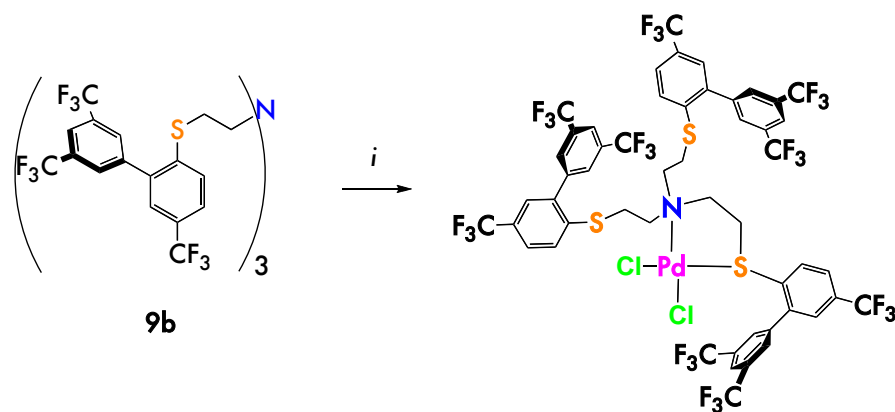
De manera similar, algunos reportes del grupo de Snieckus demuestran la viabilidad de los carbamatos como grupos *orto*-directores frente a la desprotonación de compuestos aromáticos.¹³ Esto nos dio aún más indicios para poner a prueba los *S*-ariltiocarbamatos en condiciones de reacción similares a las empleadas con amidas y carbamatos. Esta ruta se puso a prueba mediante el

empleo de los *O*- y *S*-tiocarbamatos desarrollados en nuestro grupo como potenciales especies quelatantes en las reacciones de desprotonación (Esquema 3.9). De este modo, la adición de un pequeño exceso (1.1 equivalentes) de *sec*-BuLi a (CF₃ArSTioc) **6**, seguida de la adición del electrófilo tris(2-bromoetil)amina N(CH₂CH₂Br)₃ resultó en la tris(tioéter)amina N(RSAr)₃ (**9b**) en lugar del *S*-tris(ariltiocarbamato) N(RArSH)₃ (**9a**), como se muestra en el esquema 3.9. Podemos atribuir esta reactividad al ataque nucleofílico del *sec*-BuLi en el (C=O) del fragmento carbamato en **6**, lo cual ocurre aun cuando la reacción es llevada a cabo a -78°C, generando así el correspondiente tiofenolato **6b**. Seguidamente la reacción de este último con el electrófilo N(CH₂CH₂Br)₃ genera el producto **9b**. Algunas modificaciones a las condiciones de la reacción, por ejemplo el uso de N(CH₂CH₂I)₃, tampoco permitieron la obtención del compuesto deseado **9a**. Por un método alternativo se sintetizó **9b** partiendo del tiofenolato de potasio derivado de **6**, lo cual permitió confirmar de manera independiente la identidad del compuesto **9b**.



Esquema 3.9. Estrategia sintética para ensamble de ligandos tripodales NS₃ tipo I: *i*) TMEDA, *sec*-BuLi, THF/-78°C; *ii*) N(CH₂CH₂Br)₃, -78 °C → 0 °C.

La confirmación adicional de la identidad de **9b** se obtuvo en el de estado sólido tras la reacción de este ligante con PdCl₂(CH₃CN)₂ generado *in situ* a partir de PdCl₂ a reflujo en acetonitrilo durante 12 h (Esquema 3.10). El complejo **9b**·PdCl₂ fue aislado como un sólido cristalino rojo por recristalización de dietiléter con un rendimiento del 90%. La calidad de los cristales obtenidos no permitió refinamiento anisotrópico, o la determinación de parámetros métricos precisos, sin embargo fue posible establecer la conectividad y el modo de coordinación bidentado *S,N* en este nuevo complejo (Figura 3.9)



Esquema 3.10. Síntesis del complejo **9b**·PdCl₂: i) PdCl₂, reflujo/acetronitrilo, (**9b**).

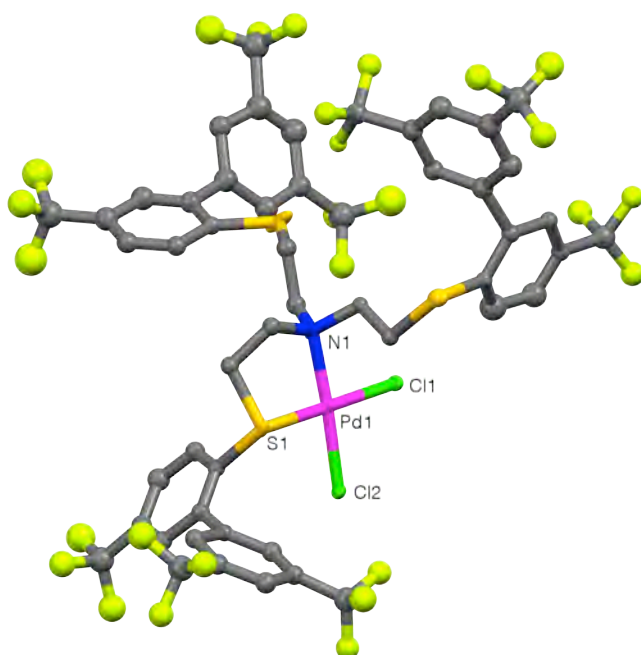
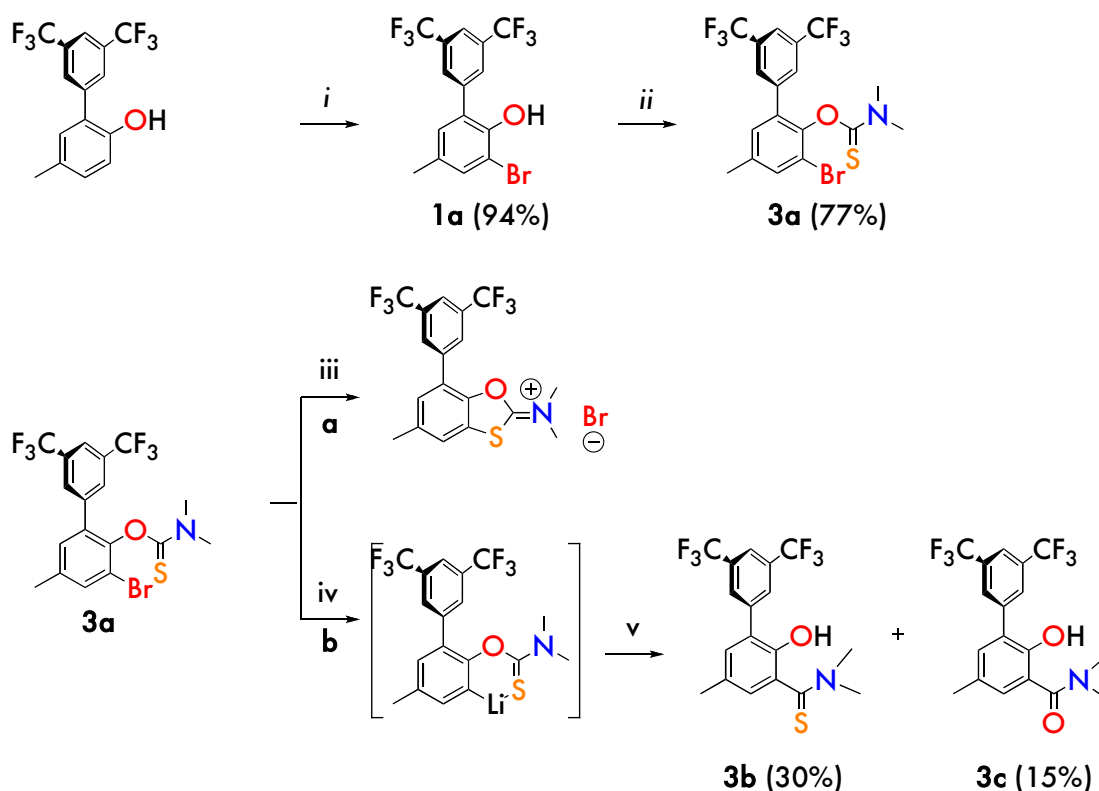


Figura 3.8. Estructura en estado sólido de **9b**·PdCl₂ al 30% de probabilidad. Código de colores: Cl, verde; F, Limón; C, gris; S, Amarillo; Pd, magenta.

Debido a los intentos fallidos para desprotonar la posición *orto* en los tiofenoles y ariltiocarbamatos 2,4-disustituídos, nos dimos a la tarea de sintetizar análogos bromados en la posición *orto* con el fin de obtener los compuestos aril-litio mediante intercambio de litio/halógeno en el anillo aromático. Para ello preparamos Me(Br)ArOTioc **3a** (Esquema 3.11); la preparación resultó ser sencilla, pero surgieron dificultades en la transformación al *S*-tiocarbamato correspondiente a través de la transposición térmica de Newman-Kwart (NKR) debido a la competencia con el ataque nucleofílico del átomo de azufre del grupo tiocarbamoilo a la posición *orto* halogenada (*ruta a*).⁴ La segunda ruta prevista fue la de intercambio de litio/halógeno con Me(Br)ArOTioc **3a** en el primer paso, pero esto resultó en una migración intramolecular del fragmento tiocarbamoilo, reacción conocida como migración aniónica tipo Fries (*ruta b* en el Esquema 3.11).¹⁴



Esquema 3.11. Estrategia sintética para reacción de intercambio *orto*-litio/halógeno: *i*) $\text{Br}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, T.A.; *ii*) DMAP, $\text{Cl}(\text{C}=\text{S})\text{NMe}_2$, DME, 18h, 80°C . Ruta a) *iii*) $270^\circ\text{C}/1\text{h}$; Ruta b) *iv*) TMEDA, *n*-BuLi, THF/ -78°C ; *v*) -78°C a 40°C .

El producto de migración tipo Fries **3b** fue totalmente caracterizado junto con el correspondiente homólogo carbonilo (**3c**) que se aisló de la misma reacción con un rendimiento del 15%. Especulamos que **3c** se forma como un producto de la hidrólisis básica al tratar el producto de litiación de **3a**. Además de la caracterización espectroscópica, la identidad de **3b** y **3c** se confirmó por cristalografía de rayos X como se muestra en la Figura 3.9.

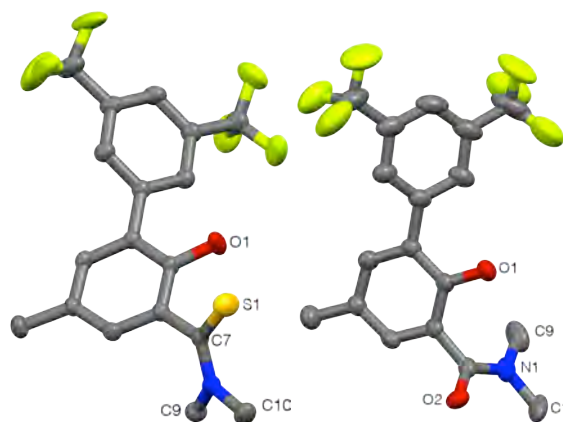


Figura 3.9. Estructura en estado sólido de **3b** (izquierda) y **3c** (derecha) al 30% de probabilidad. Código de colores: C, gris; N, azul; O, rojo; S, amarillo; F, limón. Hidrógenos y átomos desordenados de ocupación menor se omiten para mayor claridad.

Estos dos compuestos se caracterizan por tener una marcada diferencia en la orientación del grupo funcional C=X (X = O, S) con respecto al grupo OH fenólico. En **3b**, El grupo C=S se orienta hacia el O-H fenólica, lo cual ocurre debido a que existe una interacción por enlace de hidrógeno con una distancia O1...S1 de 3.117 Å; en contraste, el grupo carbonilo de **3c** está orientado lejos del grupo O-H fenólico, a una distancia O1...O2 de 3.798 Å. (Ver anexos tabla A.2).

Debido a las reacciones secundarias que sufren los derivados de aril-litio necesarios para el ensamble de ligantes polidentados, las cuales impiden el ataque nucleofílico de estos derivados sobre las 2-bromo o 2-yodo-etilaminas, recurrimos a los precursores de tipo salicilaldehído 2,4-disustituidos para emplearlos como precursores en la síntesis de sistemas multidentados vía aminación reductiva.

3.2 Referencias

- ¹ Mondragón, A.; Monsalvo, I.; Regla, I.; Castillo, I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 767.
- ² Childs, A. F.; Goldsworthy, L. J.; Harding, G. F.; King, F. E.; Nineham, A. W.; Norris, W. L.; Plant, S. G. P.; Selton, B.; Tompsett, A. L. *J. Chem. Soc.* **1948**, 2174.
- ³ a) Figuly, G. D.; Loop, C. K.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 654. b) Block, E.; Okai, G. O.; Zubieta, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2327. c) L'Esperance, R. P.; West, A. P.; Engen, D. V.; Pascal, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2672. d) Katritzky, A. R.; Xu, Y. J.; Jain, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8234.
- ⁴ a) Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D.; Renny, J. S. *Synthesis* **2008**, 661. b) Kimura, S.; Bill, E.; Bothe, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6025. c) Stenson, P. A.; Board, A.; Marin-Becerra, A.; Blake, A. J.; Davies, E. S.; Wilson, C.; McMaster, J.; Schröder, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2564.
- ⁵ Nicholson, G.; Silversides, J. D.; Archibald, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6541
- ⁶ a) Kwarts, H.; Evans, E. R. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 410. b) Newman, M. S.; Karnes, H. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980. c) Moseley, J. D.; Lenden, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4120.
- ⁷ a) Neuman, R. C.; Roark, D. N. Jonas, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3412. b) Flores-Figueroa, A.; Arista-M. V.; Talancón-Sánchez, D.; Castillo, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 397.
- ⁸ a) Thomson, J. B.; Brown, P.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4049. b) Prabhakar, S.; Kar, P.; Mirza, S. P.; Lakshmi, V. V. S.; Nagaiah, K.; Vairamani, M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2001**, *15*, 2127.
- ⁹ a) Krishnamurthy, S. Aimino, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4458. b) Wolfers, H.; Kraatz, U.; Korte, F. *Synthesis* **1975**, 43.
- ¹⁰ Sridhara, M.; Vadivela, S. K.; Bhalerao, U. T. *Synthetic Comm.* **1997**, *27*, 1347.
- ¹¹ Guise, G. B.; Ollis, W. D.; Peacock, J. A. Stephanatou, J. S.; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1982**, *1*, 1637.
- ¹² Ookawaa, A.; Yokoyamaa, S. Soaia, K. *Synthetic Comm.* **1986**, *16*, 819.
- ¹³ Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- ¹⁴ Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13753.

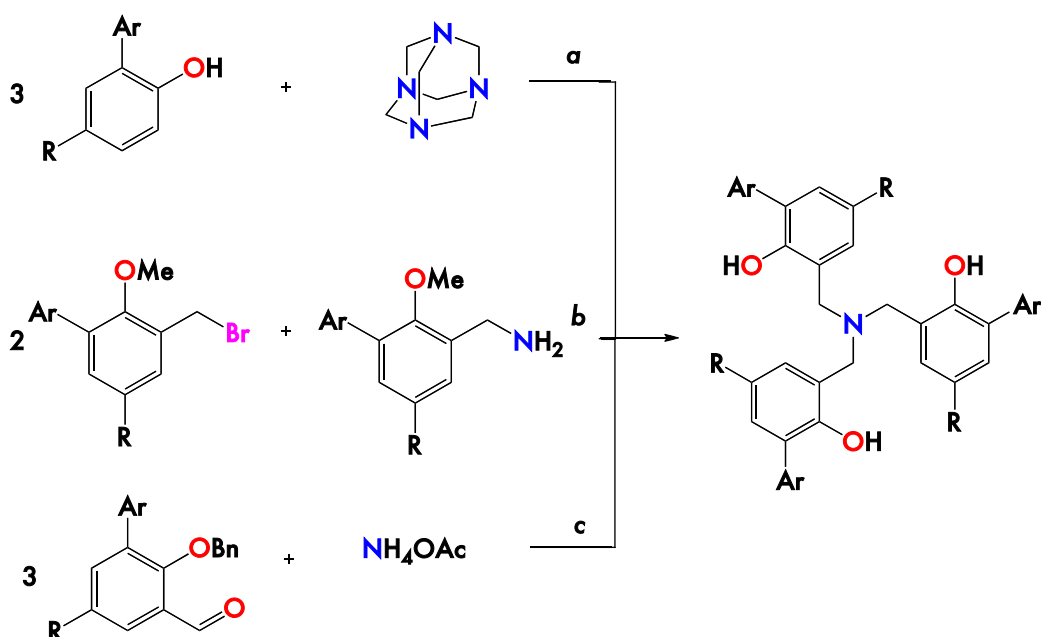
4

Síntesis y caracterización de ligantes politópicos, disustituidos y estéricamente impedidos vía aminación reductiva

4. Resultados y discusión

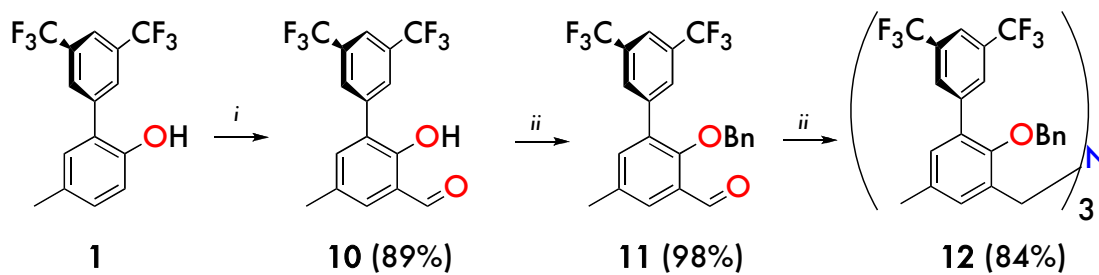
Dado que los intentos para unir los fragmentos tiofenol, *O*- y *S*-tiocarbamato en un sistema tripodal fueron improductivos, se decidió enfocar esfuerzos en la búsqueda del fragmento tris(fenol)amina $N(\text{ArOH})_3$. Las tris(fenol)aminas (TFA) son moléculas tetradentadas que pueden coordinar de forma eficaz metales de transición y elementos del grupo principal.¹ Estos compuestos forman complejos quirales con geometrías de coordinación bien definidas que son controladas por el ligante;² específicamente, la naturaleza de los sustituyentes en posición *orto* con respecto al fenol influye fuertemente sobre su reactividad y estabilidad. En este contexto, se ha observado que los complejos metálicos, especialmente de Ti(IV) y V(V), son catalizadores eficientes en reacciones de polimerización y procesos de transferencia de oxígeno.³ Para los intereses específicos de este trabajo, las TFA deberían ser más sencillas de obtener, y posteriormente mediante la secuencia de reacción NKR se podrían transformar a los respectivos tris(tiofenol) aminas.

Existen varios métodos reportados para la síntesis de estos trifenoles. Sin embargo la mayoría estos producen TFA en muy bajos rendimientos, especialmente cuando los compuestos de partida tienen sustituyentes voluminosos en la posición *orto* (Esquema 4.1).^{1,4} En este trabajo, la aplicación de ruta *a*) (Mannich modificada)^{1c} llevó a una gran cantidad de subproductos y sin ninguna evidencia de la TFA objetivo, quizás en gran parte esto se debe al gran impedimento y la naturaleza electro-atractora que tienen nuestros sustratos. Por estas razones decidimos usar una ruta alternativa que ofrece mayores rendimientos y mejor control de la reacción, en este proceso el paso clave es una aminación reductiva de aldehídos (Esquema 4.1, ruta *c*):



Esquema 4.1. Rutas sintéticas reportadas para la obtención de trifenolaminas. Ruta a) Reacción de Mannich: Fenoles 2,4-disustituidos, hexametilentetramina, ácido *p*-toluensulfónico, 1-propanol/140°C, 2 semanas, rendimiento 40-70%. Ruta b) Doble alquilación de 2-metoxibencilamina, y subsecuente remoción de los grupos metilo con AlCl₃, rendimiento global 56%. Ruta c) Aminación reductiva: Bencilé ter, acetato de amonio, NaBH₄.^{1,4}

La síntesis de ligantes multidentados por medio de aminación reductiva resulta una metodología muy versátil, ya que nos permite obtener un amplio espectro de ligantes no solo tripodales, sino también tipo pinza, e incluso ligantes útiles para el desarrollo sistemas bimetálicos. El procedimiento general empleado (Esquema 4.2), requiere la preparación de los salicilaldehídos 2,4-disustituidos **10**,⁵ posteriormente estos deben ser protegidos, (*debido a la incompatibilidad de los fenoles libres en las condiciones de reacción de aminación reductiva*) para obtener el éter bencilico (MeArOBz) **11** con buen rendimiento; este último se sometió a condiciones de aminación reductiva para integrar tres grupos aromáticos en torno a un átomo de nitrógeno, el cual proviene de acetato de amonio (NH₄OAc), usando NaBH(OAc)₃ como agente reductor para dar el precursor tripodal N(MeArOBn)₃ **12**. Este precursor fue totalmente caracterizado (RMN ¹H, RMN ¹³C{¹H}, IR-TF, EM-FAB, ver espectro de RMN ¹H en la figura 4.1); sin embargo, una confirmación más concluyente se obtiene mediante espectrometría de masas (Figura 4.2), ya que la simetría del compuesto podría dar lugar a confusiones (*es posible un espectro RMN ¹H similar para el homólogo HN(ArOBn)₂*).



Esquema 4.2. Ensamble del precursor tripodal N(MeArOBn)₃ (**12**): *i*) NEt₃/MgCl₂, (CH₂O)_n, THF/reflujo; *ii*) K₂CO₃, BnBr, CH₃CN/reflujo; *iii*) NaHB(OAc)₃, NH₄OAc, CH₃CN/reflujo.

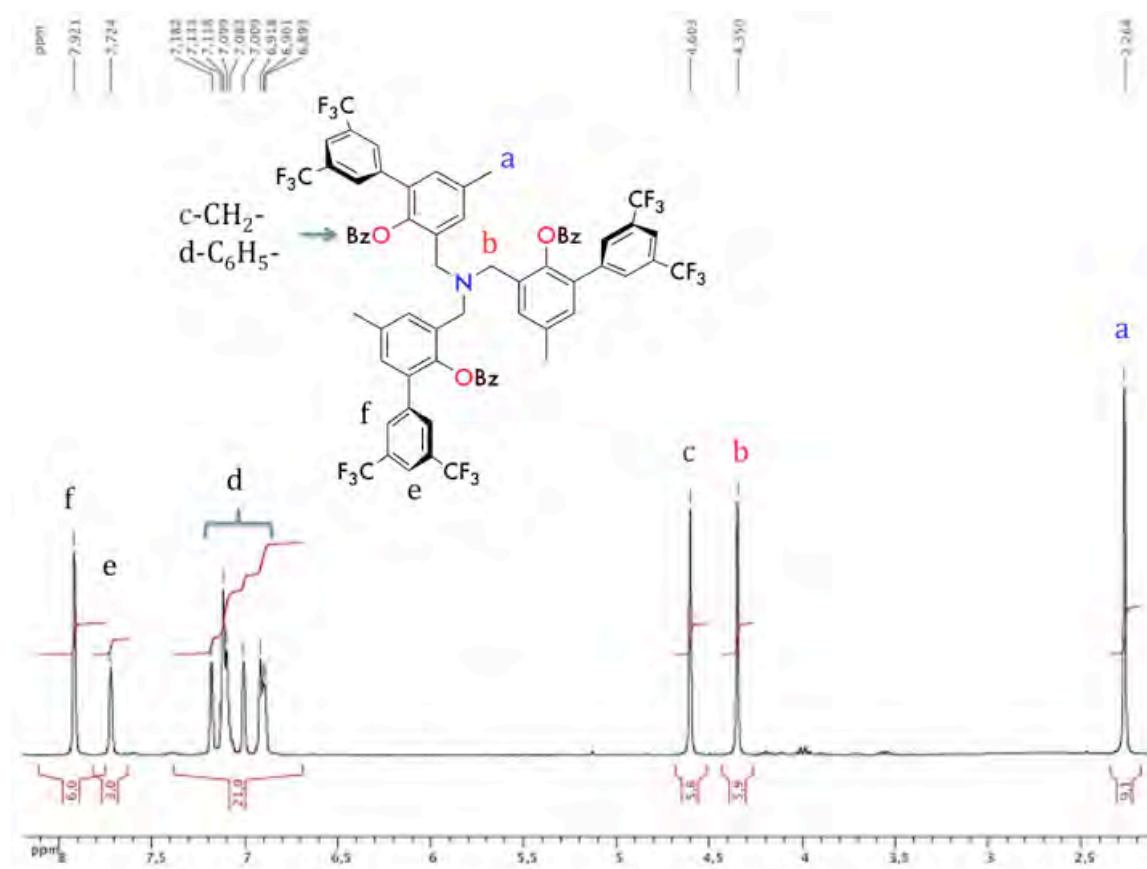


Figura 4.1. Espectro de RMN ¹H de **12** en CDCl₃ a temperatura ambiente.

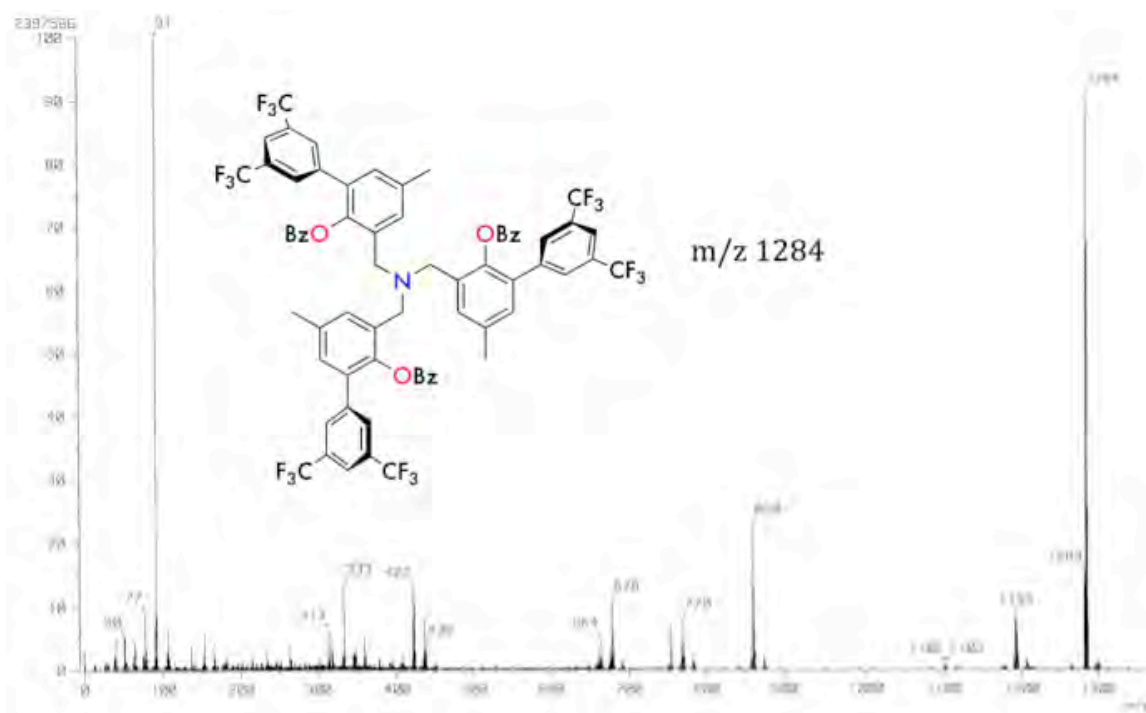
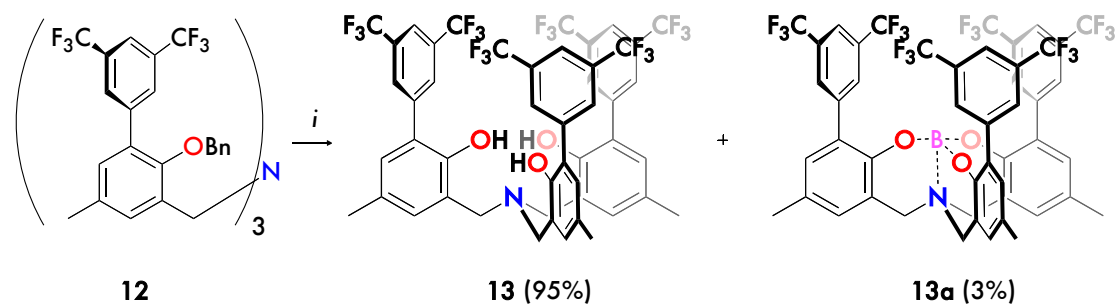


Figura 4.2. Espectro de MS-FAB de **12**.

La trifenolamina 2,4-disustituida $N(\text{MeArOH})_3$ **13** se obtuvo con un rendimiento casi cuantitativo tras la eliminación de los grupos bencilo por medio de hidrogenólisis (Pd/C , H_2 , 1 bar, AcOEt , 24h, Esquema 4.3). Los espectros $\text{RMN } ^1\text{H}$ y $\text{RMN } ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ confirman la desaparición del grupo bencilo; así la señal de $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : (s, 4.6, 6H) ppm (Figura 4.1) es remplazada por una señal ancha en la misma región, atribuible al grupo OH (Figura 4.3). Cristales de calidad adecuada para difracción de rayos X del ligante **13** fueron obtenidos por evaporación lenta de una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{DMSO}$ (10:40:5); la estructura de estado sólido revela que todos los grupos 3,5-bis(trifluorometil) fenilo están orientados en la misma dirección en una disposición de tipo cerco (Figura 4.4). Esta conformación es estabilizada por enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los grupos fenólicos, e intermoleculares con una molécula de DMSO.



Esquema 4.3. Síntesis de ligante TFA $N(\text{MeArOH})_3$ **13**: i) Pd/C (5%), H_2 (1bar), $\text{AcOEt}/\text{T. A.}$, 24h.

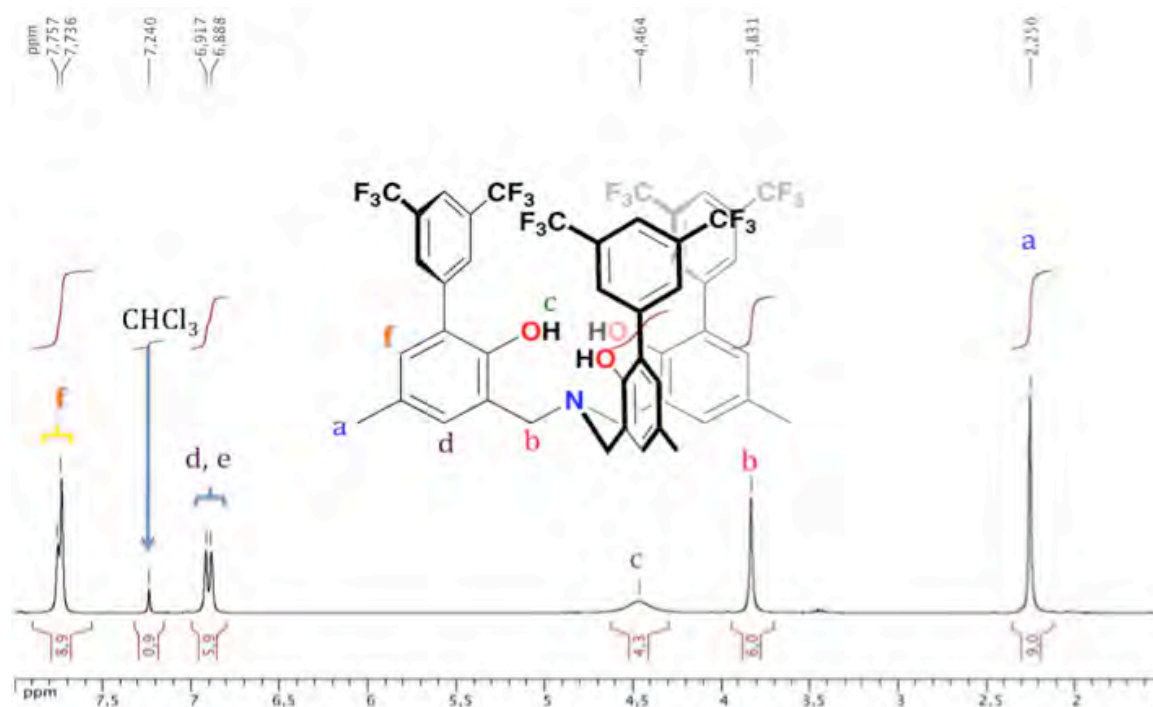


Figura 4.3. Espectro de RMN ^1H de **13** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

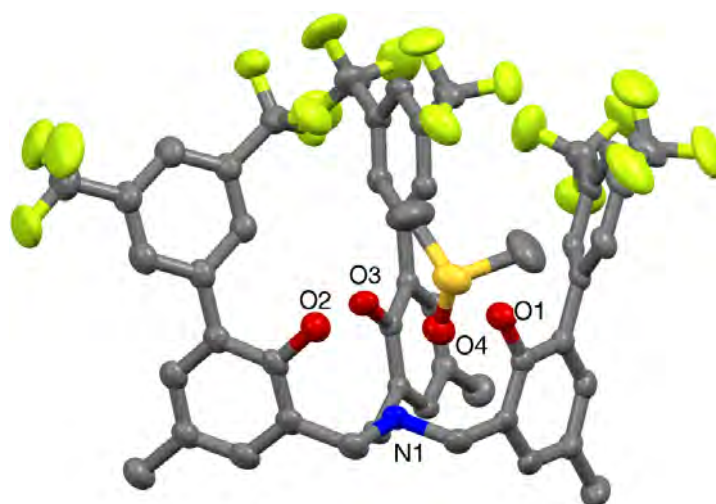


Figura 4.4. Diagrama Mercury de $\text{N}(\text{MeArOH})_3$ **13** al 30% de nivel de probabilidad.

Durante la desprotección del respectivo tris(benciléter) **12** se aisló junto con $\text{N}(\text{MeArOH})_3$ **13** un producto en menor cantidad, con espectros RMN ^1H y RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ muy similares entre sí (Figura 4.5). En el espectro de RMN ^1H , se aprecia que los pares de señales que en **13** aparecían a 7.76-7.74 ppm y 6.92-6.89 ppm; en **13a** aparecen en 7.89-7.67 ppm y 7.12-6.84 ppm, esta separación entre las señales se debe a que el sistema se ha vuelto más rígido; adicionalmente la característica más relevante en el espectro de RMN ^1H es la falta de una señal ancha en δ 4.46 ppm, asignada a los protones de OH fenólicos. Por otro lado, los datos espectroscópicos de masas muestran un ión molecular en m/z 1021, que corresponde al ion $[\text{N}(\text{RArO})_3]^+$ más 7 unidades (Esquema 4.5).

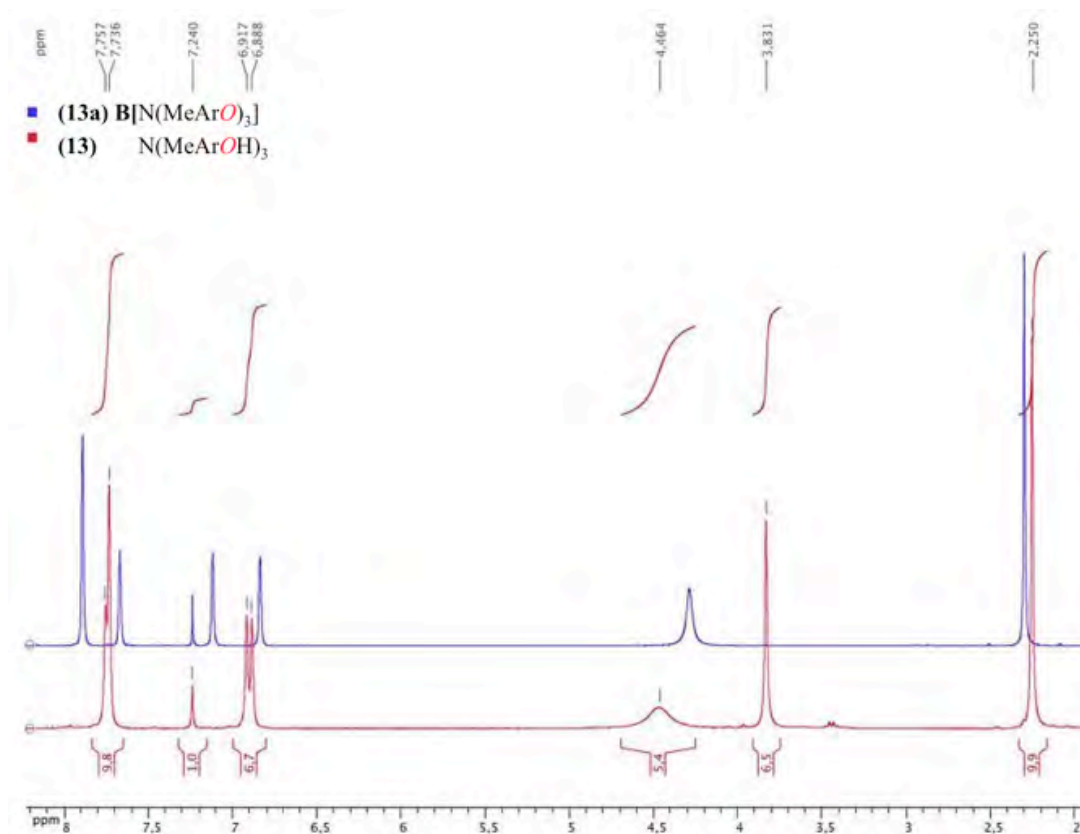


Figura 4.5. Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ a temperatura ambiente: Superposición de los espectros para N(MeArOH)₃ **13** (en rojo) y **13a** B[N(MeArOH)₃] (en azul).

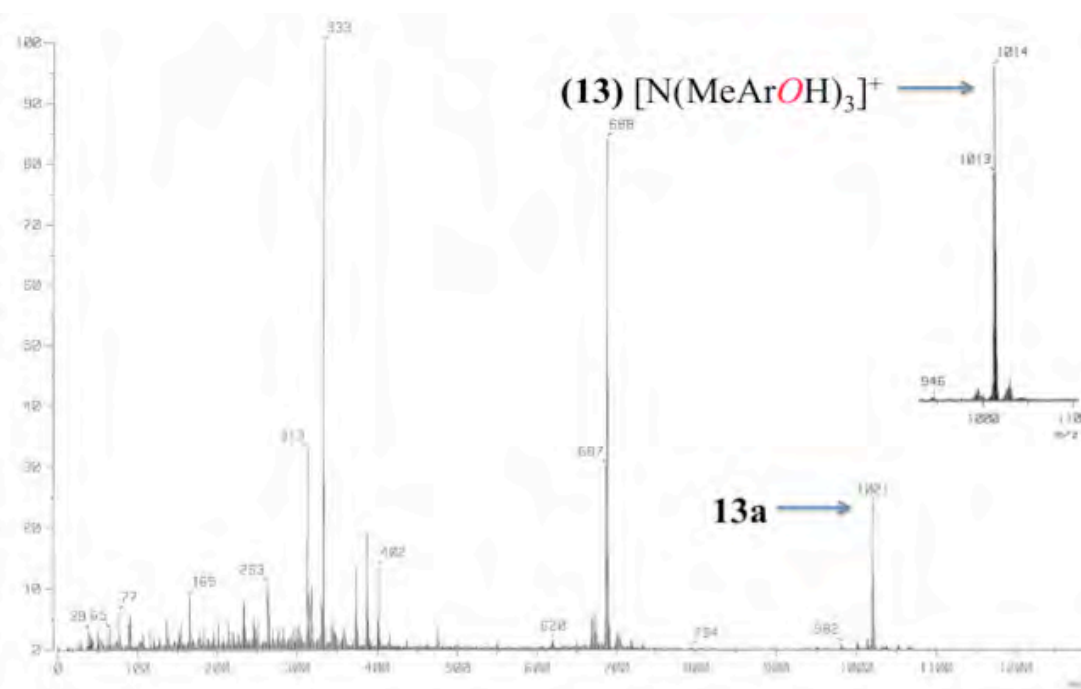


Figura 4.6. Espectros de MS-FAB de **13a**, y MS-FAB de [M⁺] para **13**.

Este compuesto se caracterizó inequívocamente como un complejo trifenolato de boro B[N(MeArO)₃] **13a** basado en cristalografía de rayos-X. Este nuevo compuesto presumiblemente se forma a partir del trifenolato debido a la presencia de cantidades traza de agente reductor NaBH(OAc)₃ (*impurezas de la reacción de aminación reductiva*, esquema 4.3). Los cristales se obtuvieron por evaporación lenta de una mezcla 9:1 CHCl₃/MeOH (Figura 4.7). La estructura en estado sólido revela que los grupos 3,5-bis(trifluorometil)fenilo están orientados como cerco al igual que en [N(MeArOH)₃], aunque con una disposición de propela que permite apilar los tres grupos aromáticos en estrecha proximidad, creando de un bolsillo de protección alrededor del átomo de boro (Figura 4.7, derecha); B1 se coordina a los 3 átomos de oxígeno fenólicos con una distancia promedio de 1.434(3) Å. Además, B1 también se coordina a la amina central a una distancia B1-N1 de 1.630(3) Å, definiendo así un entorno pseudo-tetraédrico, con un ángulo OBN promedio de 107.5° (Tabla 1).

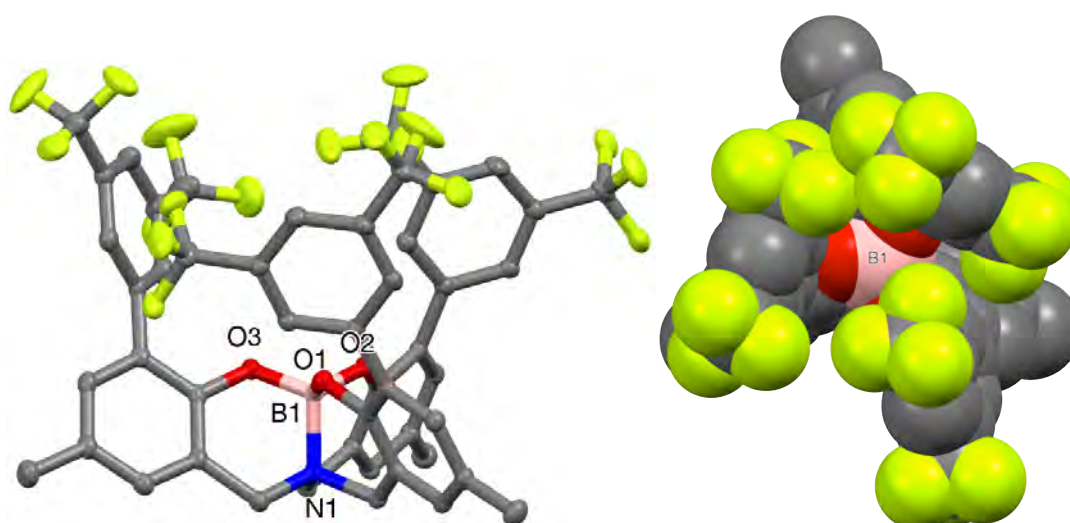


Figura 4.7. Izquierda: diagrama Mercury del complejo [N(MeArO)]B (**13a**) al 30% de probabilidad; derecha: vista superior de la cavidad en el sistema; código de colores: C, gris; F, limón; O, rojo; S, amarillo; N, azul; B, rosa.

Tabla 1. Distancias seleccionadas (Å) y ángulos de enlace (°) para **13a**.

13a			
O1-B1	1.429(3)	O2-B1-N1	107.8(2)
O2-B1	1.432(3)	O1-B1-O3	111.2(2)
O3-B1	1.442(3)	O2-B1-O1	111.6(2)
N1-B1	1.630(3)	O3-B1-O2	111.3(2)

Una vez que se tiene el ligante [N(MeArOH)₃] **13**, se procedió a realizar la tiocarbamoilación de todos los grupos OH fenólicos, para lo cual se utilizaron 3 equivalentes del cloruro de *N,N*-dimetiltiocarbamoilo; sin embargo esto resulta

en la tiocarbamoilación parcial del ligante, que ha sido cristalográficamente caracterizado (**14a** en la Figura 4.8). La tiocarbamoilación completa del trifenol **13** se logró con un exceso cloruro de *N,N*-metiltiocarbamoilo (6.0 equivalentes) y tiempos extendidos de reacción (Esquema 4.4); estas modificaciones permitieron el aislamiento de tris(*O*-tiocarbamato)amina $N(\text{MeArOTioc})_3$ **14b** (Esquema 4.4) con un buenos porcentajes de conversión. El espectro de RMN ^1H de **14b**, es mucho mas complejo que el del precursor **13**; de este modo las señales correspondientes a los 6H del grupo metileno puente etiquetadas como (b) en la Figura 4.3, y que en el trifenol **13** aparecen como un singulete en δ : 3.83 ppm, en el nuevo compuesto **14b** aparecen como un multiplete; la razón para esto parece ser el desorden debido a los grupos *O*-tiocarbamato integrados a la molécula (*como se mencionó anteriormente los O-tiocarbamatos son mucho mas rígidos pues no tiene libre rotación*), los cuales imponen rigidez al sistema y llevan a distintos conformeros que coexisten en disolución. Para probar esto, se llevó a cabo un experimento de RMN ^1H a temperatura variable (Figura 4.8), aunque no se llegó a la temperatura de coalescencia debido a la descomposición del ligante temperaturas mas altas. En estos experimentos se puede observar como el espectro RMN ^1H se hace menos complejo, debido a que mayores temperaturas se alcanza la energía necesaria para llegar a una conformación promedio.

Confirmación adicional de la identidad del ligante **14b** se obtiene mediante espectrometría de masas (Figura 4.9). En dicho espectro, se observan las fragmentaciones más comunes para los *O*-tiocarbamatos, además del ion $[\text{M}^+]$ en m/z 1275 y $[\text{M}^+ - \text{O}(\text{CS})\text{NMe}_2]$ en m/z 1170.

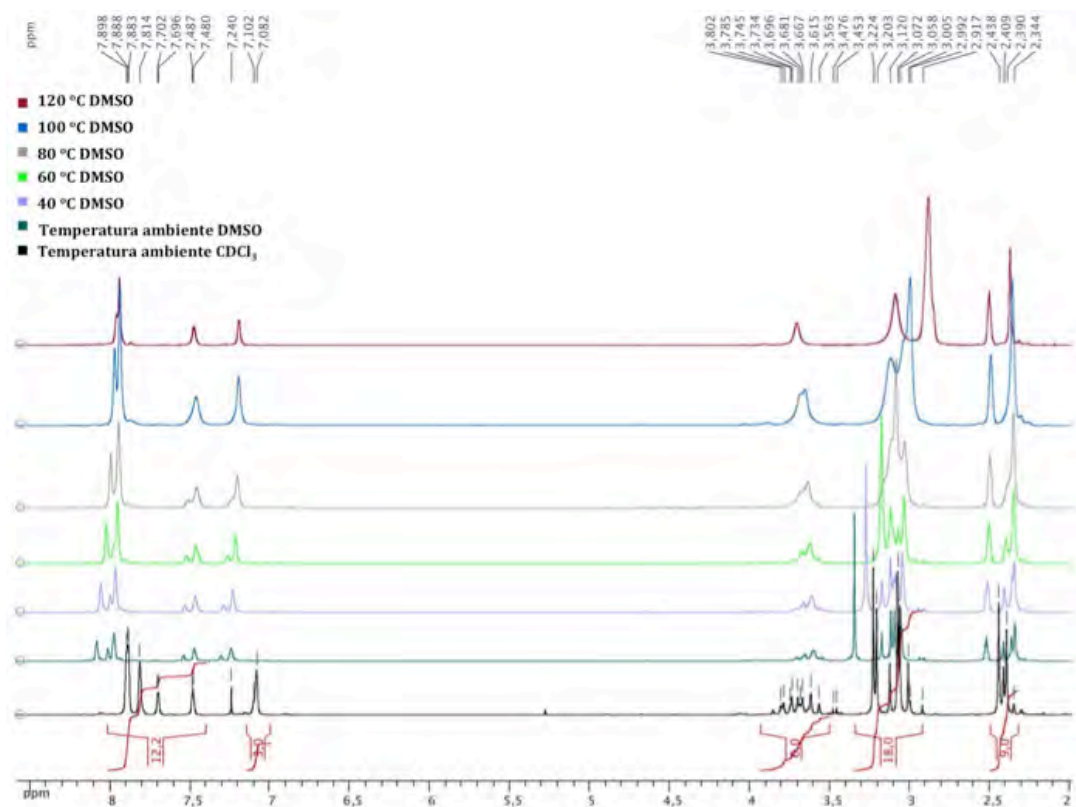


Figura 4.8. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3/T . A.: Superposición de los espectros para **14b** DMSO temperatura variable.

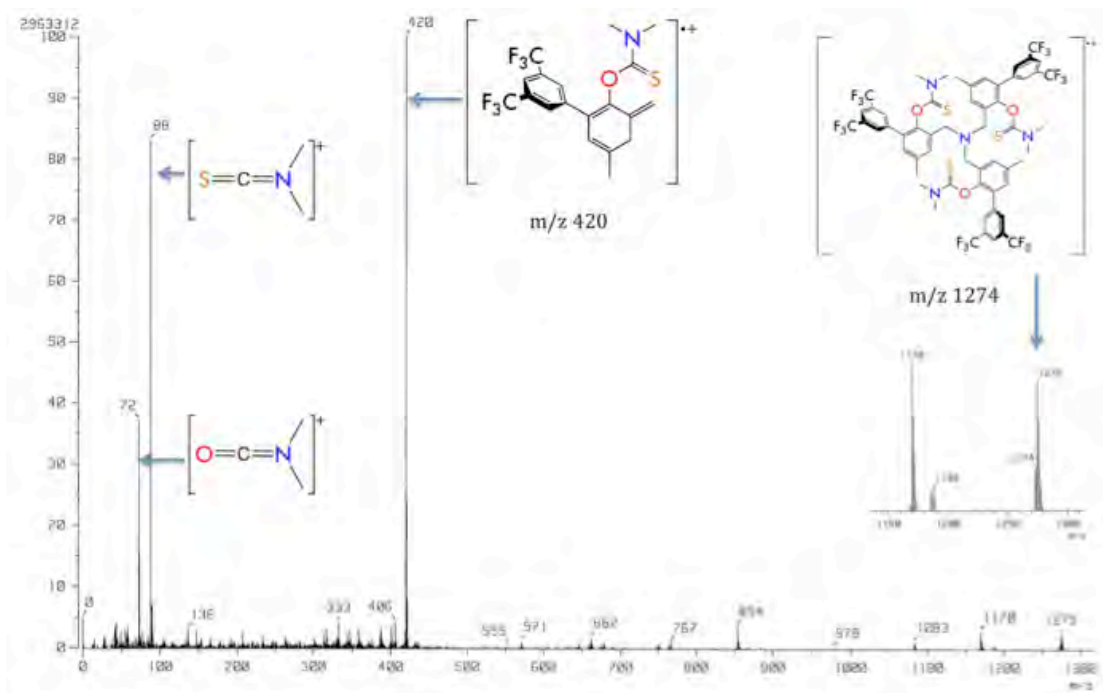
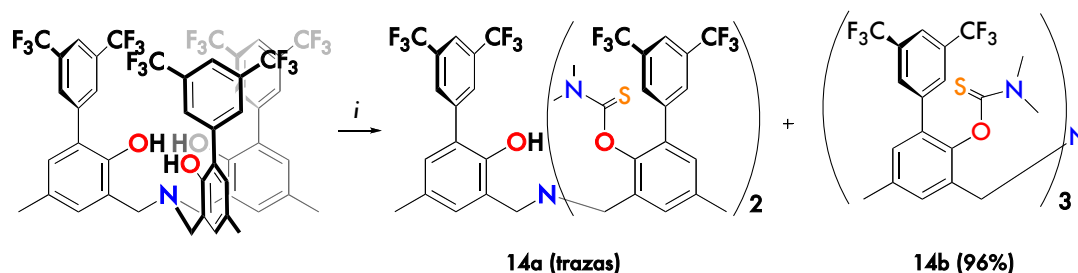


Figura 4.9. Espectro de MS-FAB de **14b**.

La identidad de **14b** fue determinada por medio de difracción de rayos X. En contraste con la estructura en estado sólido de $[N(\text{MeArOH})_3]$, el $[N(\text{MeArOTioc})_3]$ **14b** no tiene los grupos 3,5-bis(trifluorometil)fenilo en una disposición paralela, y la conformación de la estructura de trípode está probablemente determinada por la congestión estérica impartida por los sustituyentes tiocarbamoilo, como se muestra en la Figura 4.10. Las distancias y ángulos de enlace de los grupos tiocarbamato son comparables con otros compuestos relacionados (Tabla 2).⁶



Esquema 4.4. Síntesis de ligante *O*-tris(tiocarbamato) **14b**: *i*) DMAP, $\text{Cl}(\text{CO})\text{SNMe}_2$, DME/reflujo, 24h.

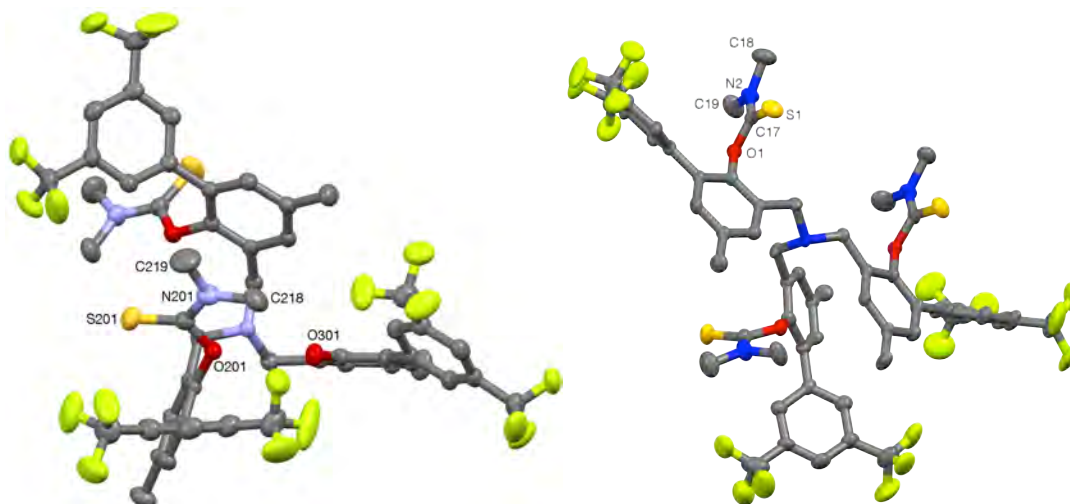


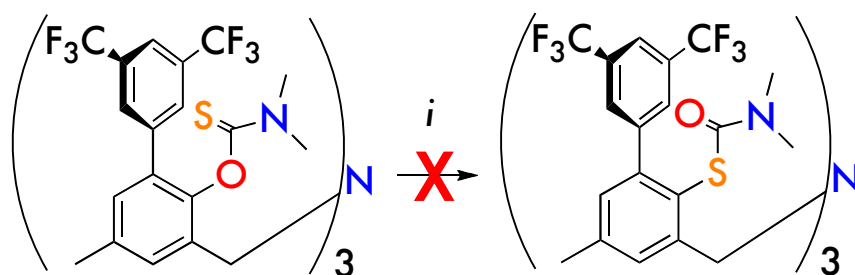
Figura 4.10. Diagrama Mercury, izquierda: **14a** $[N(\text{RArOH})(\text{RArO-Tioc})_2]$, derecha: **14b** $[N(\text{RArO-Tioc})_3]$ a un 30% de nivel de probabilidad.

Tabla 2. Distancias seleccionadas (Å) y ángulos de enlace (°) para **14b**

14b			
N2-C18	1.454(1)	S1-C17-O1	122.6(5)
S1-C17	1.646(6)	S1-C17-N2	125.6(6)
C17-N2	1.320(1)	O1-C17-N2	111.7(6)

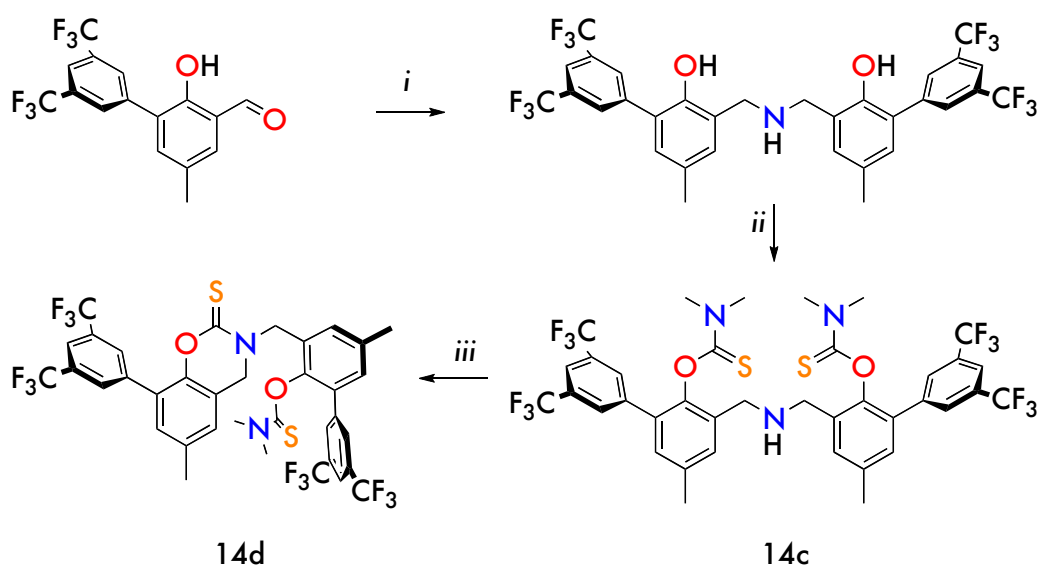
Una vez que se obtuvo el compuesto tipo $[N(\text{MeArOTioc})_3]$ **14b**, se sometió a las condiciones de transposición térmica de Newman-Kwart;⁶ los primeros ensayos

fueron por el método convencional (*calentamiento en ausencia de disolvente*). Desafortunadamente la conversión de $[N(\text{MeArOTioc})_3]$ **14b** al correspondiente $[N(\text{MeArSTioc})_3]$ por dicho método o incluso por radiación de microondas no fue posible (Esquema 4.5), probablemente debido a la congestión estérica del trípode. El calentamiento por periodos extendidos en una variedad de disolventes (Ph_2O , *N,N*-dimetilacetamida, xileno, y *N*-metilpirrolidinona) resultó en una mezcla compleja de productos.⁷ Adicionalmente, y aunque se ha reportado que el procedimiento catalizado por metales puede reducir considerablemente la temperatura de NKR,^{7e} en nuestro caso este efecto no se observó con *O*-tris(tiocarbamatos) que contienen sustituyentes *orto* voluminosos.



Esquema 4.5. Transposición Newman-Kwart: *i*) 220-280°C.

Zonta y su grupo también concluyeron que los precursores tripodales tipo $N(\text{ArOTioc})_3$ se encuentran demasiado impedidos para sufrir transposición térmica de Newman-Kwart.⁸ Adicionalmente, sintetizamos un homólogo tridentado de $\text{HN}(\text{ArOTioc})_2$ **14b**. Este nuevo compuesto se obtiene de la dialquilación de NH_4OAc . Cuando se sometió este homólogo (**14c**) a la secuencia NKR, encontramos que las condiciones extremas requeridas llevan a que ocurra una ciclación intramolecular por el ataque de la amina central al fragmento tiocarbamato antes de que se genere el producto de la NKR (Esquema 4.6).



Esquema 4.6. Ataque intramolecular de la amina central en el homólogo tipo pinza $NH(ArOtioc)_2$: *i*) K_2CO_3 , BrBn, ACN/T. A.; aminación reductiva, después desprotección; *ii*) DMAP, $Cl(CS)NMe_2$, DME/reflujo; *iii*) NKR.

En este nuevo compuesto (**14d**) se observa la pérdida de uno de los fragmentos NMe_2 en uno de los *O*-tiocarbamatos (Figura 4.11), lo que se origina por el ataque de la amina central, generando un ciclo de 6 miembros; este comportamiento resalta la dificultad para realizar transposiciones NKR en sistemas congestionados y que además tienen grupos funcionales susceptibles de ataque nucleofílico bajo las condiciones necesarias para la transposición térmica.

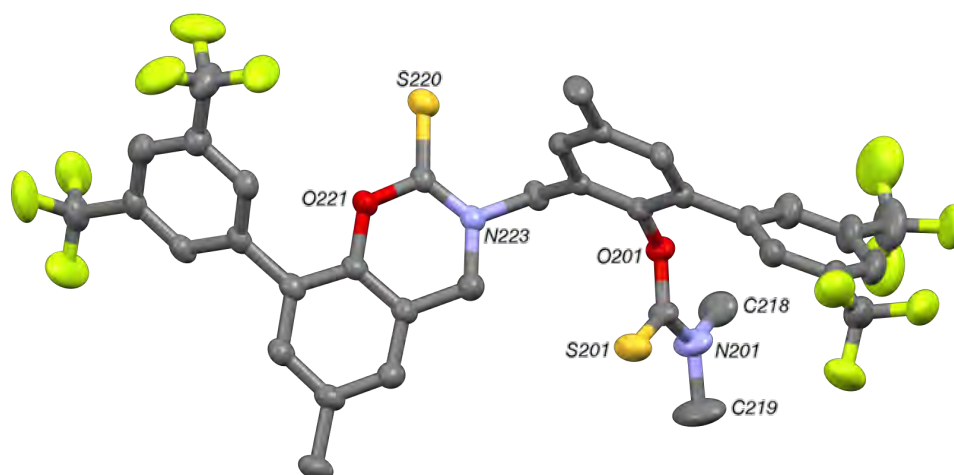
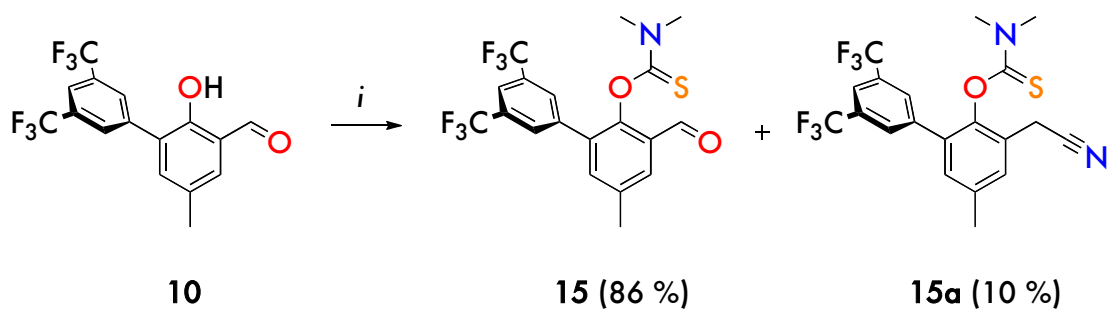


Figura 4.11. Diagrama Mercury de **14d** al 30% nivel de probabilidad.

Debido a las dificultades para realizar las transposiciones de Newman-Kwart en sistemas tan congestionados, se decidió hacer algunas modificaciones a la ruta de aminación reductiva. En este caso los objetivos principales fueron evitar el paso de protección del salicilaldehído con el grupo bencilo y la posterior desprotección tras la aminación reductiva; por otro lado se buscó la manera de realizar NKR evitando los inconvenientes anteriormente mencionados. La estrategia planteada consistió en utilizar los mismos tiocarbamatos como grupos protectores y a su vez como fuente de azufre, además de realizar la transposición térmica antes de obtener los precursores multidentados vía aminación reductiva, esperando así que en estos nuevos compuestos el fragmento *S*-tiocarbamato no fuese susceptible a reacciones colaterales bajo las condiciones de aminación reductiva. Durante el paso de la tiocarbamoilación del salicilaldehído (Esquema 4.7), aislamos junto con el producto deseado un compuesto en menor proporción que resulto ser producto de la condensación del aldehído y el acetonitrilo (**15a** en Esquema 4.7), el compuesto fue aislado y caracterizado estructuralmente (Figura 4.12). Esta reacción catalizada quizás por las condiciones básicas del medio, se logró evitar cambiando el acetonitrilo por THF y K_2CO_3 por DMAP.



Esquema 4.7. Tiocarbamoilación de salicilaldehído: *i*) K_2CO_3 , DMTC, CH_3CN /reflujo.

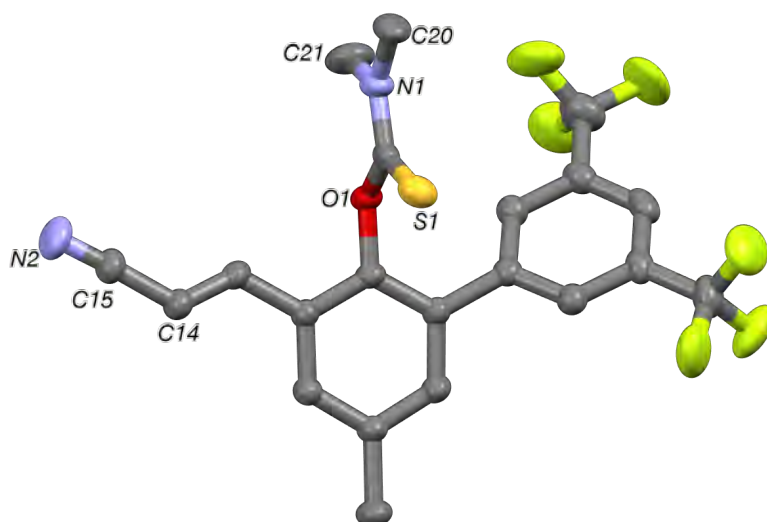


Figura 4.12. Diagrama Mercury del producto de condensación entre formil-*O*-tiocarbamato y CH_3CN **15a**.

El compuesto **15** fue caracterizado espectroscópicamente: en el espectro RMN 1H se aprecia los protones no equivalentes del grupo carbamato en δ 3.17 y 3.29 ppm (Figura 4.13 *b*), además del protón del grupo formilo en δ 10.02 ppm (Figura 4.13 *e*), lo cual confirma la identidad del compuesto; por otro lado, el espectro de masas de **15** muestra el comportamiento que se ha discutido relacionado con la transposición de Newman-Kwart en la cámara de ionización (Figura 4.14). En este caso el fragmento $[O=C=NMe_2]^+$ que evidencia la transposición aparece en mayor proporción que $[S=C=NMe_2]^+$, lo cual indica la facilidad de la transposición con el sustrato **15** (Figura 4.14).

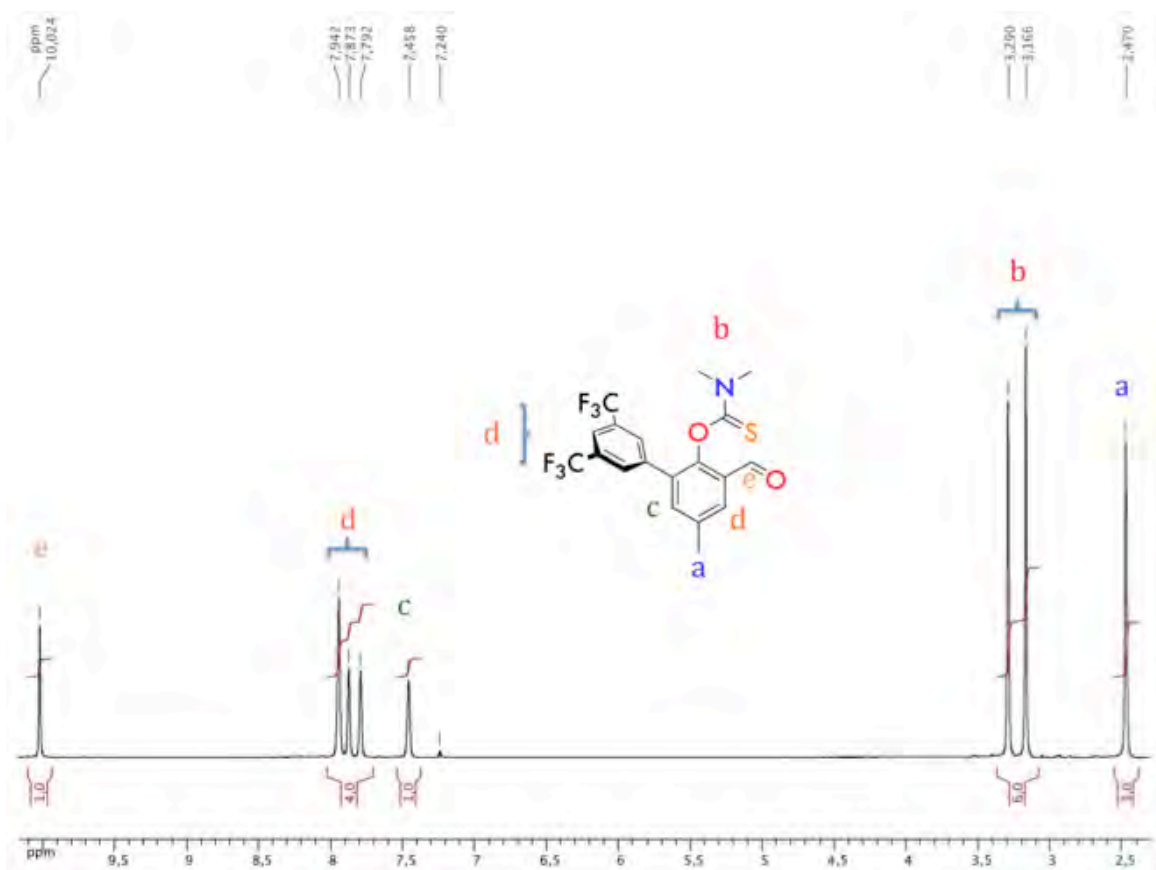


Figura 4.13. Espectro de RMN ^1H de **15** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

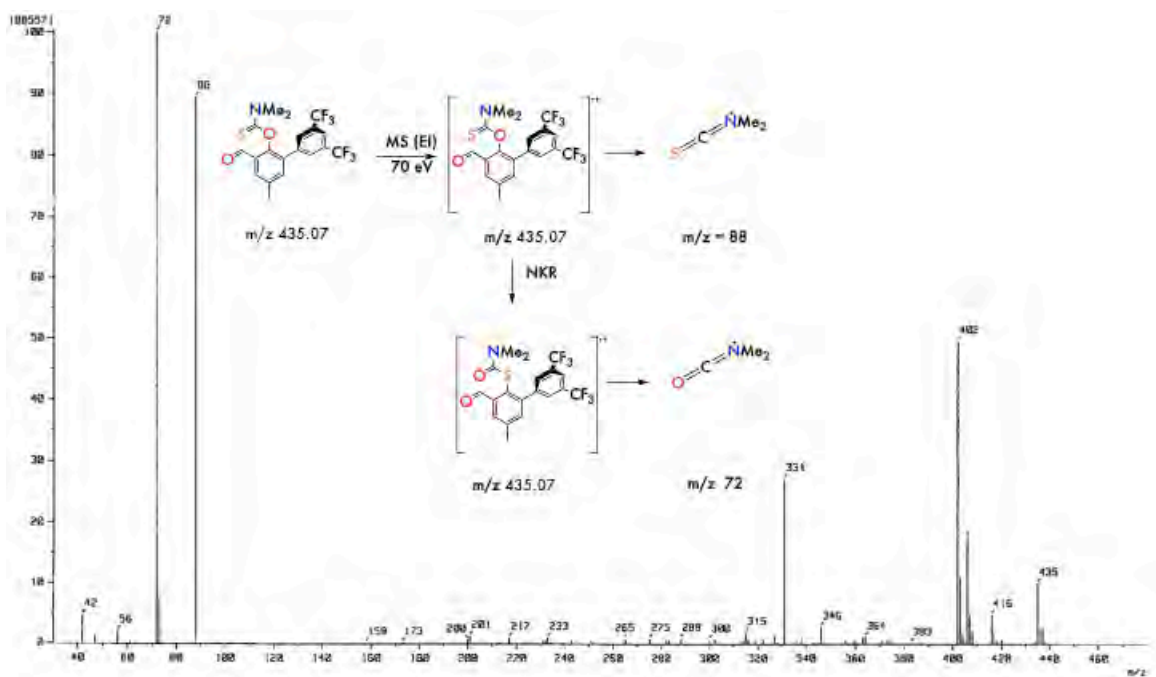
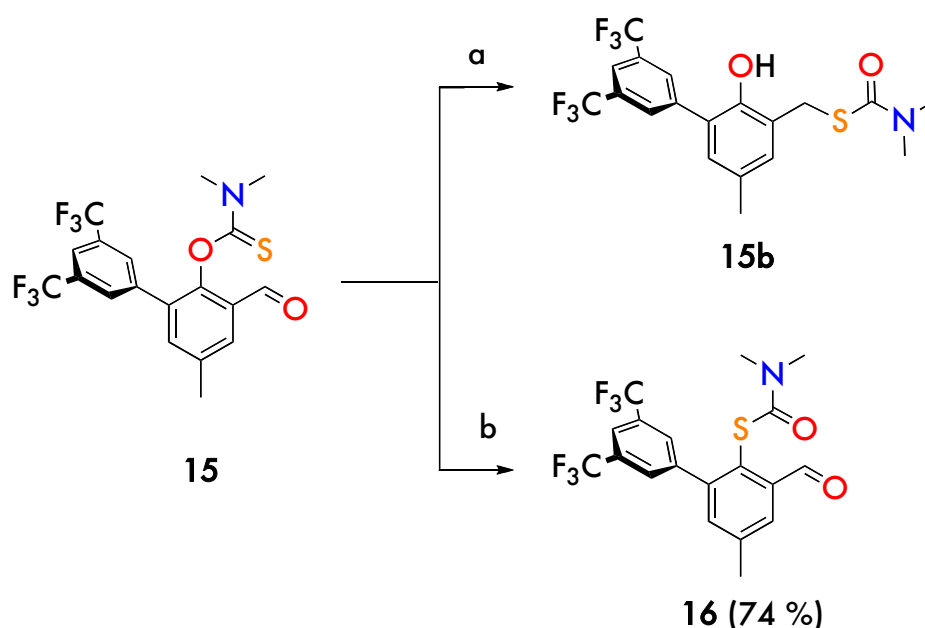


Figura 4.14. Espectro de MS-FAB de **15**.

Una vez que se tiene el formil-*O*-tiocarbamato se procedió a la transposición térmica (NKR); esta es la única opción debido principalmente a tres razones: 1) la aminación reductiva del formil-*O*-tiocarbamato llevaría a la respectiva *O*-tris(tiocarbamoil)amina, la cual comprobamos que bajos las condiciones estudiadas no se transpone al amino tris(*S*-tiocarbamato), con lo cual llegaríamos a un punto sin salida. 2) Las condiciones de la reacción (*aminación reductiva*) favorecen que en el caso del formil-*O*-tiocarbamato, se de la reducción del aldehído y la migración del grupo tiocarbamato a este átomo de carbono mucho antes que pueda ocurrir la aminación (Ver Esquema 4.8 ruta a y Figura 4.15). 3) Como se mencionó anteriormente, la amina central en el respectivo ligante NH(ArOTioc)₂, puede atacar los fragmentos carbamatos, generando una ciclación intramolecular (Esquema 4.6, Figura 4.11).

Inicialmente, partimos del *orto*-formil-*O*-tiocarbamato **15**, el cual se sometió a condiciones NKR por calentamiento convencional y en diferentes disolventes incluyendo Ph₂O, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidinona (NMP); adicionalmente se usó radiación de microondas (100, 150, o 200 W, en los disolventes mencionados). Estas pruebas revelaron que las condiciones óptimas para la transposición (*O*→*S*-tiocarbamato) son el calentamiento convencional (*baño de aceite*): 15-45 minutos (*dependiendo los grupos en el anillo*) a 230°C en NMP, tras este tiempo se obtiene el *o*-formil-*S*-ariltiocarbamato en rendimientos de 70 al 86% (Esquema 4.8 ruta b).



Esquema 4.8. Estrategia sintética para la obtención de *S*-ariltiocarbamatos funcionalizados en posición *ortho*, ruta a: NaHB(OAc)₃, NH₄OAc, CH₃CN/T.A., 12 h; ruta b: 230°C/NMP, 15 min.

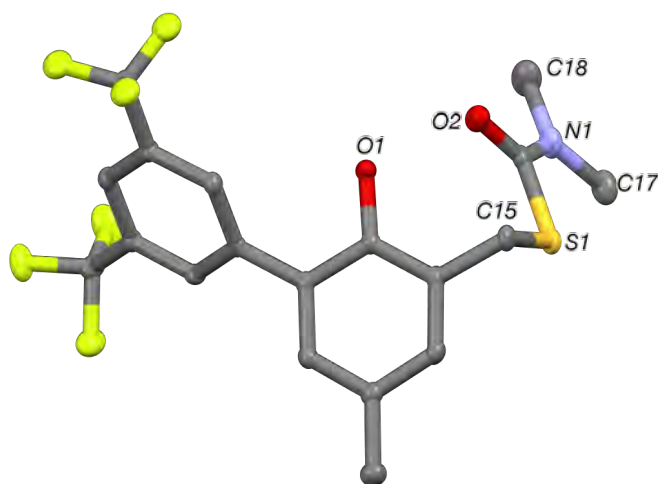
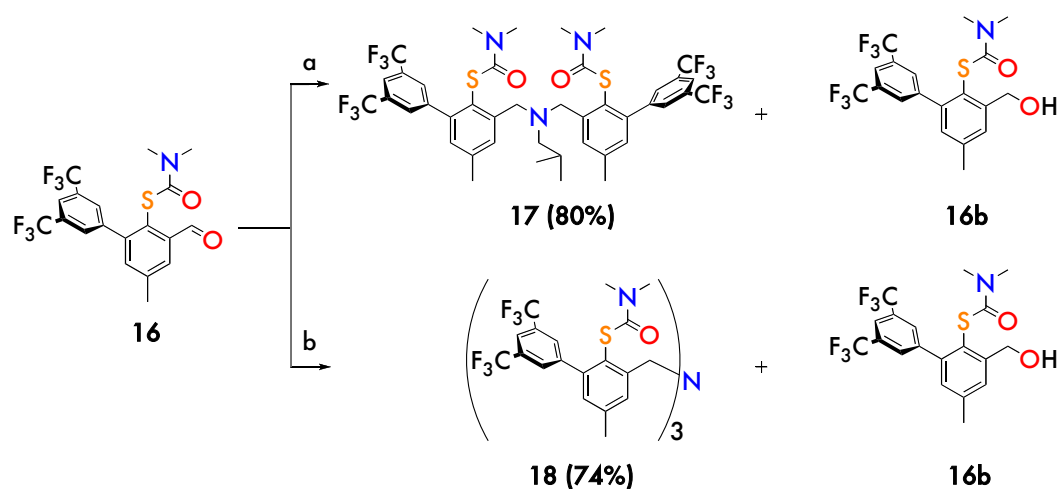
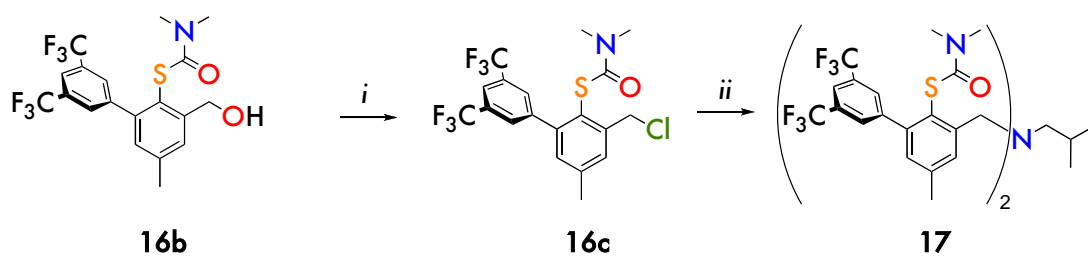


Figura 4.13. Diagrama Mercury producto de la migración del fragmento tiocarbamoilo al carbonilo *orto* **15b** a un 30% de nivel de probabilidad.

En los primeros ensayos de aminación reductiva se empleó el precursor (**16**) como materia prima, ya sea con NH_4OAc (0.33 equivalentes) o *iso*-butilamina (*i*- BuNH_2 , 0.5 equivalentes) como fuentes de nitrógeno, y $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ como agente reductor. Estas reacciones dieron lugar a la formación de bis(*S*-ariltiocarbamato) **17** y tris(*S*-ariltiocarbamato) **18** con rendimientos de 80 y 74% respectivamente. Hemos encontrado que un porcentaje significativo del aldehído de partida se reduce a la correspondiente alcohol bencílico **16b**, sin embargo este se puede recuperar y reutilizar dado que se convierte fácilmente en el cloruro correspondiente por tratamiento con SOCl_2 . Posteriormente los *S*-tiocarbamatos funcionalizados de esta forma, se pueden usar para ensamblar en sistemas multidentados por medio de condensación con aminas primarias o secundarias (Esquema 4.10). Ambos compuestos fueron completamente caracterizados, con lo cual se confirmó la identidad de los pro-ligantes multidentados (Ver figura 4.14 para ejemplo de RMN^1H de **17** y Figura 4.15).



Esquema 4.9. Estrategia sintética para el ensamblaje de ligantes politópicos tipo NS_2 y NS_3 : ruta a) 2 equivalentes de **16**, $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$, *i*- BuNH_2 , THF/T.A., 12h; ruta b) 3 equivalentes de **16**, NH_4OAc , $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$, THF/reflujo, 3 días.



Esquema 4.10. Estrategia sintética para el ensamble de ligantes politópicos tipo NS_2 por condensación de aminas con halogenuros. *i)* 1.5 equivalentes de SOCl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{T. A.}$, 12 horas; *ii)* 2 equivalentes de **16c**, $i\text{BuNH}_2$, NaI, K_2CO_3 ACN/reflujo.

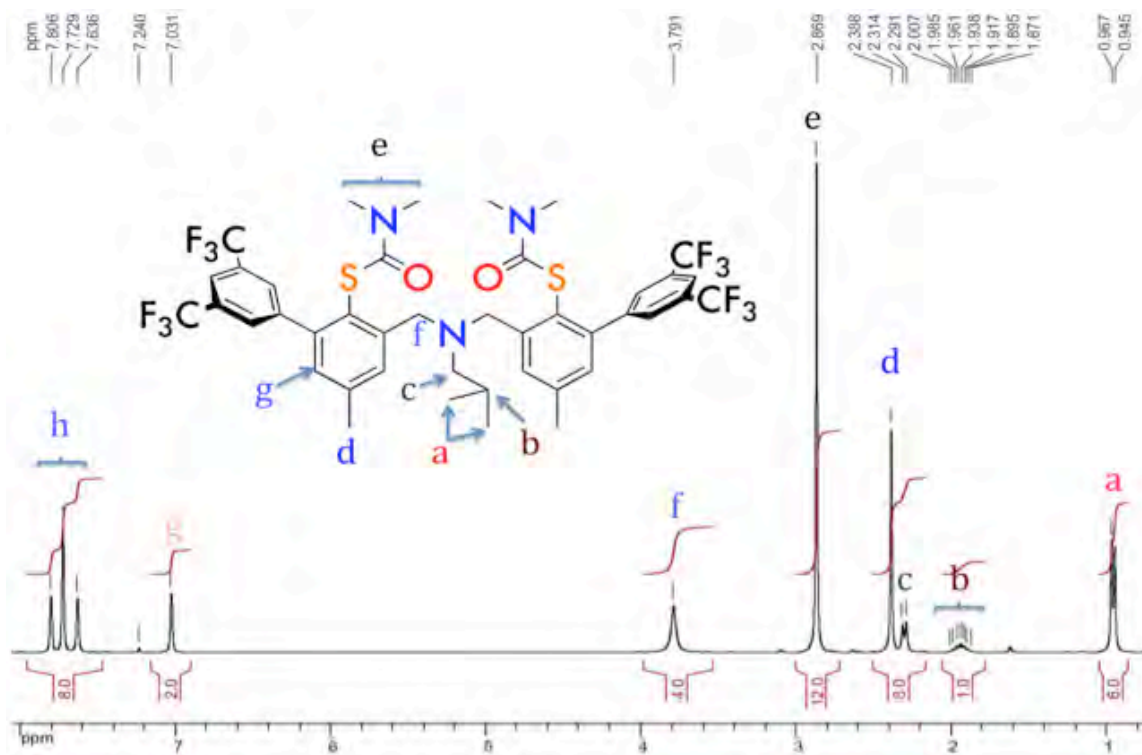


Figura 4.14. Espectro RMN ^1H de **17** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

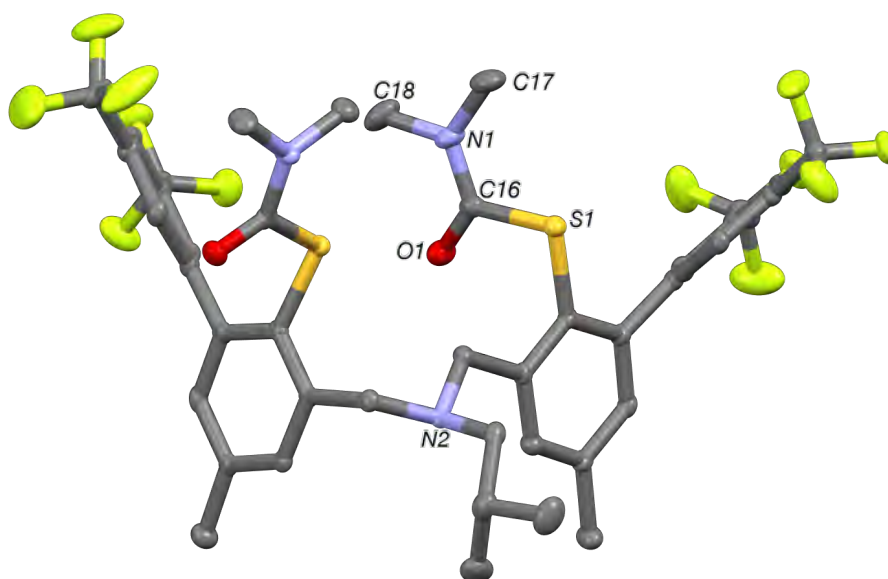
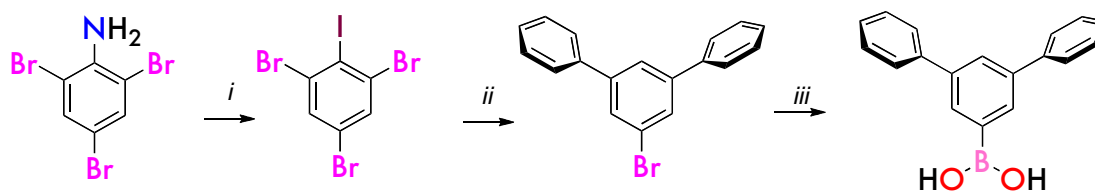


Figura 4.15. Diagrama Mercury de **17** al 50% de nivel de probabilidad.

Siguiendo esta misma línea y con el objetivo de obtener una serie de ligantes que nos permita estudiar que efecto tienen los sustituyentes *orto* y *para*, en los complejos politópicos, se sintetizaron nuevos fenoles 2,4-disustituidos, en los cuales se ha variado el sustituyente *orto* para contar con diferentes grados de impedimento estérico en esta posición. Fue necesario comenzar con la preparación de una serie de ácidos fenilborónicos (ácido 4-metilfenilborónico, ácido 4-terbutilfenilborónico y el ácido terfenilborónico), los cuales se obtienen de los respectivos bromoarenos con excepción del ácido terfenilborónico, mismo que requiere un tratamiento mas complejo (Esquema 4.11);⁹ no obstante todos los pasos hasta la obtención de los ácidos borónicos dieron rendimientos prácticamente cuantitativos y las reacciones son escalables hasta 100 g. De este modo, usando fenoles comercialmente disponibles y mediante acoplamiento de Suzuki podemos llegar a obtener una nueva familia de *o*-fomil-*S*-ariltiocarbamatos *orto*-funcionalizados (Figura 4.16) para integrar con diferentes tipos de aminas.



Esquema 4.11. Estrategia sintética para obtener el ácido terfenilborónico: *i*) HCl (Conc.), NaNO₂, 0°C, 2h, despues KI, T.A. 3 h; *ii*) PhMgBr, THF/reflujo, 12h; *iii*) THF, -78°C, *n*-BuLi, B(OMe)₃, -78 °C → 0 °C, entonces HCl.

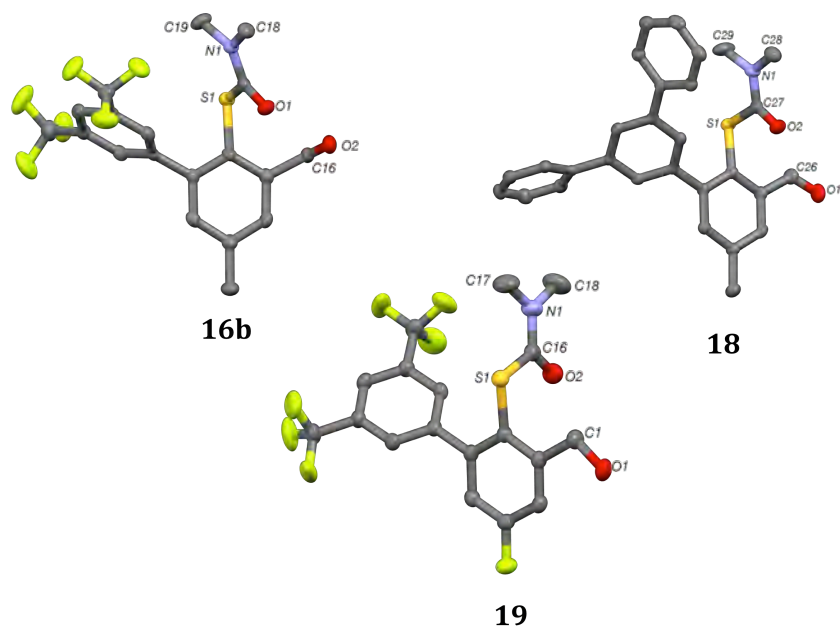


Figura 4.16. Diagrama Mercury al 30% de probabilidad de *S*-ariltiocarbamatos funcionalizados en posición *orto* **16b**, **18** y **19**.

Además de la posibilidad de modular factores estéricos y electrónicos mediante la adecuada elección de los precursores *S*-tiocarbamatos, esta ruta también ofrece la posibilidad de elegir diferentes aminas, permitiendo modular también la rigidez y la denticidad del ligante. De esta forma, hemos obtenido precursores de ligantes tripodales tetradentados **18**, tipo pinza tridentados **17** y dinucleantes aromáticos **20** (Figura 4.17) usando las condiciones del Esquema 4.9 con NH_4OAc , $^i\text{BuNH}_2$ y *meta*-fenilendiamina como fuentes de nitrógeno, respectivamente.

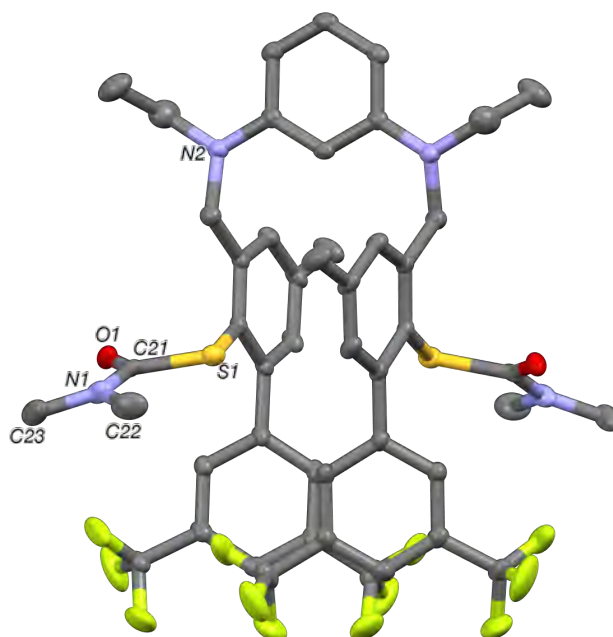


Figura 4.17. Diagrama Mercury de **20** al 30% de probabilidad del pro-ligante politópico dinucleante.

Una vez sintetizados los precursores $RN(ArSTiOC)_n$, se encontraron enormes dificultades para aislar los ligandos liberando los tiolatos por medio de alcoholisis (MeOH/KOH, reflujo, luego HCl) esto debido a la alta tendencia de los tiofenolatos a la oxidación y formación de disulfuros. Para evitar este problema, se decidió dejar los ligandos protegidos como $RN(ArSTiOC)_2$, y solo liberarlos en presencia de los metales de interés, como se describirá en el siguiente capítulo.

4.1 Referencias

- ¹ a) Kol, M.; Shamis, M.; Goldberg, I.; Goldschmidt, Z.; Alfi, F.; Hayut-Salant, E. *Inorg. Chem. Commun.* **2001**, *4*, 177. b) Timosheva, N. V.; Chandrasekaran, A. Day, R. O.; Holmes, R. R. *Organometallics* **2001**, *20*, 2331. c) Lionetti, D.; Medvecz, A. J.; Ugrinova, V.; Quiroz-Guzman, M.; Noll, B. C.; Brown, S. N. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4687.
- ² Axe, P.; Bull, S. D.; Davidson, M. G.; Gilfillan, C. J.; Jones, M. D.; Robinson, D. E. J. E.; Turner, L. E. Mitchell, W. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 223.
- ³ Mba, M.; Pontini, M.; Lovat, S.; Zonta, C.; Bernardinelli, G.; Kündig, P. E.; Licini, G. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 8616.
- ⁴ a) Hwang, J.; Govindaswamy, K.; Koch, S. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1667.
- ⁵ Hofsløkken, N. U.; Skattebøl, L. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 258.
- ⁶ a) Newman, M. S.; Karnes, H. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980. b) Kwart, H.; Evans, E. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 410.
- ⁷ a) Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D.; Renny, J. S. *Synthesis* **2008**, 661. b) Dyke, A. M.; Gill, D. M.; Harvey, J. N.; Hester, A. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Muñoz, M. P.; Shepperson, I. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5067. c) Moseley, J. D.; Sankey, R. F.; Tang, O. N.; Gilday, J. P. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 4685. d) Moseley, J. D.; Lenden, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4120. e) Harvey, J. N.; Jover, J.; Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D.; Murray, P.; Renny, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7612.
- ⁸ Gjoka, B.; Romano, F.; Zonta, C.; Licini, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5636.
- ⁹ Kehlbeck, J. D.; Dimise, E. J.; Sparks, S. M.; Ferrara, S.; Tanski, J. M.; Anderson, C. M. *Synthesis* **2007**, 1979.

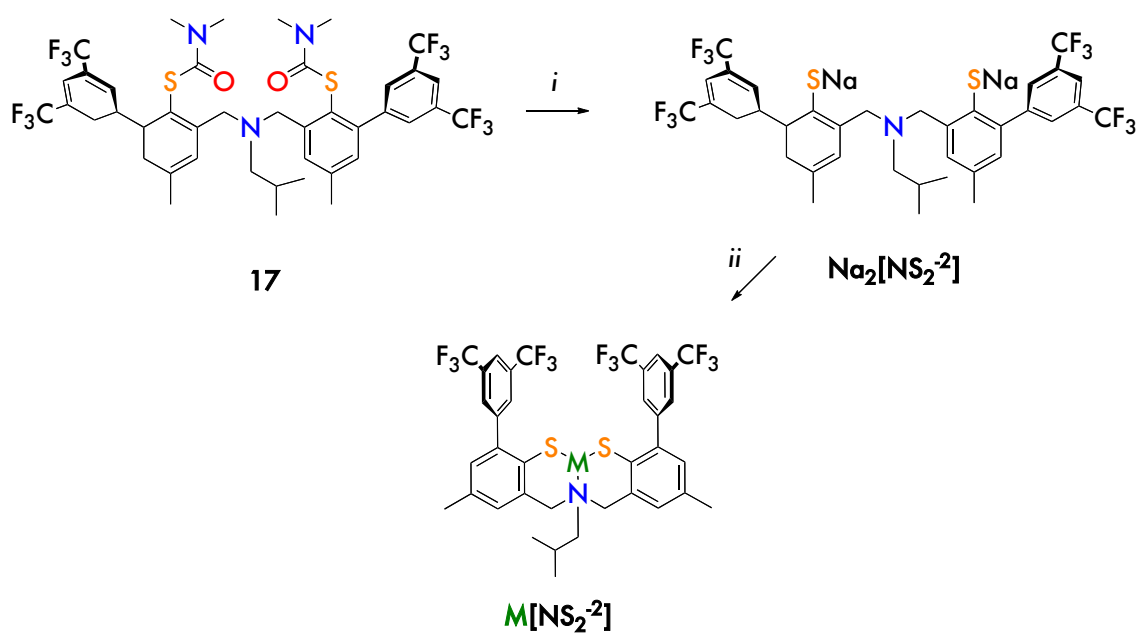
5

Síntesis y caracterización de complejos metálicos

5. Resultados y discusión

5.1 Complejos bimetálico de Ni(II) y Zn(II)

Los precursores de ligantes $N[ArSTioc]_n$ deben ser almacenados como tiocarbamatos hasta su uso en las reacciones de metalación debido a la fuerte tendencia de los correspondientes tioles o tiolatos a sufrir oxidación y la subsecuente formación de disulfuros. De este modo el precursor amino bis(*S*-ariltiocarbamato) (**17**, Esquema 5.1) se desprotegió con metóxido de sodio en THF anhidro, posteriormente a la disolución recién formada de amino bis(tiolato) $Na_2(NS_2^{2-})$, se agregó $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ como sólido. La adición de la sal inorgánica resultó en el inmediato cambio de color de amarillo a verde esmeralda (Esquema 5.1). Adicionalmente y con fines comparativos, se sintetizó el respectivo complejo de Zn(II) a partir de $ZnCl_2$; el interés específico de esto, fue estudiar las diferencias estructurales, espectroscópicas y redox existentes entre ambos compuestos y así atribuir con mayor certeza cualquier efecto electrónico estrictamente al sistema inorgánico $Ni^{II}[N(ArS)]$ y descartar los efectos relacionados al ligante, como por ejemplo procesos redox y transiciones electrónicas intraligante. Para el caso del complejo de Zn(II), después de agregar la sal inorgánica a la disolución de amino bis(tiolato) $Na_2(NS_2^{2-})$, no hubo un cambio de color apreciable, sin embargo inmediatamente después de la adicción, se formó un precipitado incoloro.



Esquema 5.1. Síntesis del complejos de Ni(II) y Zn(II): *i*) MeONa/THF, 4 días; *ii*) (**21**) NiCl₂·6H₂O, (**21a**) ZnCl₂; THF, T.A.

5.1.1 Análisis Espectroscópico

- *Espectroscopia RMN*

En ambos complejos (Ni y Zn) después de evaporar completamente el disolvente, se obtienen sólidos cristalinos; los de Ni(II) son cristales verdes muy oscuros; e incoloros para el complejo de Zn(II), ambos sistemas se recrystalizan por evaporación lenta de una disolución CH₃CN/dietiléter 7:3. Estos complejos fueron caracterizados completamente, así para el caso de Ni(II) los cristales fueron inicialmente analizados por espectroscopía RMN ¹H, revelando la desaparición de las señales en δ 2.87 ppm correspondientes al grupo funcional carbamato; además, en los espectros aparecen dos grupos de señales correspondientes a cada protón en el ligante, lo cual es más evidente para el sustituyente *N*-isobutilo (*i*Bu, Figura 5.1 Ni(II), Figura A61 para complejo de Zn), en donde las dos señales correspondientes a los grupos metilo de *i*Bu se desplazan a campo bajo (δ 1.63 ppm, a*) y a campo alto (δ 0.81 ppm, a) con respecto a las señales en el ligante libre (δ 0.97 ppm). Dada la flexibilidad del fragmento *iso*-butilo, se puede suponer que obtuvimos un complejo en el que coexisten 2 de estos grupos en ambientes químicamente distintos y así los grupos metilo se encuentran en un entorno limitado estéricamente con cierta restricción de movimientos en la escala de tiempo de RMN.

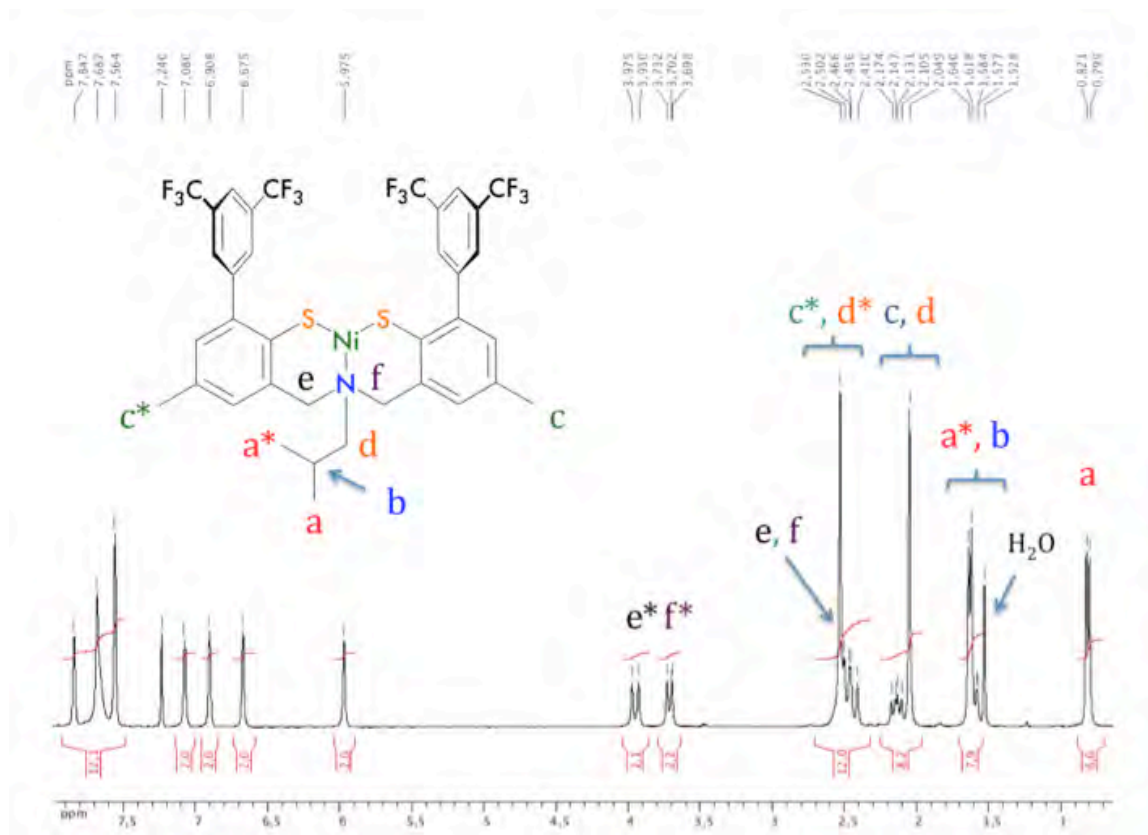


Figura 5.1. Espectro RMN ^1H , producto de la reacción de $\text{Na}_2[\text{NS}_2^{2-}]$ con $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CDCl}_3/\text{T.A.}$

- *Espectrometría de masas*

En los experimentos de espectrometría de masas por bombardeo de átomos rápidos (FAB-MS) del complejo de Ni(II), observamos un ion en m/z 1652, que corresponde exactamente el doble de la masa de complejo esperado $[\text{Ni}(\text{NS}_2)]^+$ (m/z 825). Estas evidencias nos permiten proponer una estructura dimérica $\{\text{Ni}[\text{N}(\text{MeArS}_2)]\}_2$ [**(21)**, Figura 5.2]. Las interacciones que dan lugar a la formación del dímero parecen muy fuertes, ya que en el espectro no se observa la señal correspondiente al monómero; adicionalmente el calentamiento de **21** en disolventes coordinantes (acetonitrilo o MeOH) no da evidencia de la ruptura del compuesto bimetálico. Por otro lado el análisis por espectrometría de masas del complejo que resultó a partir de la sal de Zn(II) (Figura 5.3), muestra un patrón de fragmentación similar al observado en **21**. En este caso se observa un ion en m/z 1664, que de manera similar al complejo **21** corresponde exactamente el doble de la masa del complejo monomérico $\text{Zn}[\text{N}(\text{MeArS}_2)]^+$ (m/z 832); así es evidente asumir nuevamente un dímero $\{\text{Zn}[\text{N}(\text{MeArS}_2)]\}_2$ (**(21a)**).

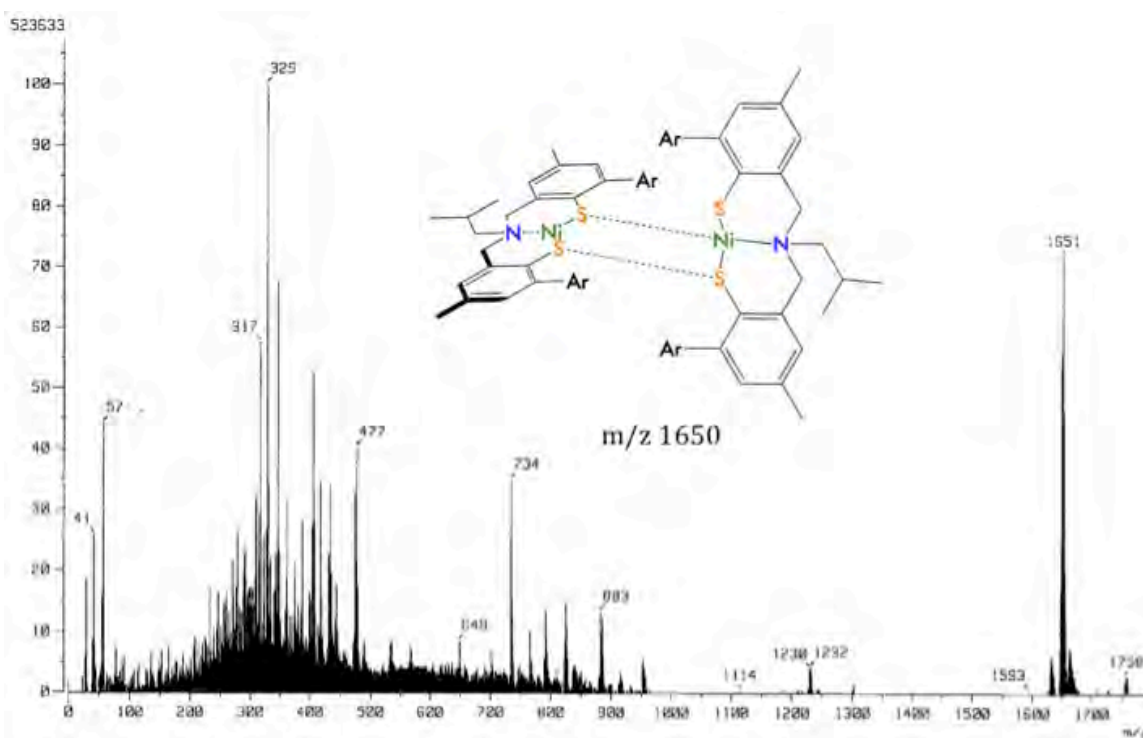


Figura 5.2. Espectro de masas FAB, producto de la reacción de $\text{Na}_2[\text{NS}_2^{2-}]$ con $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**21**), T.A.

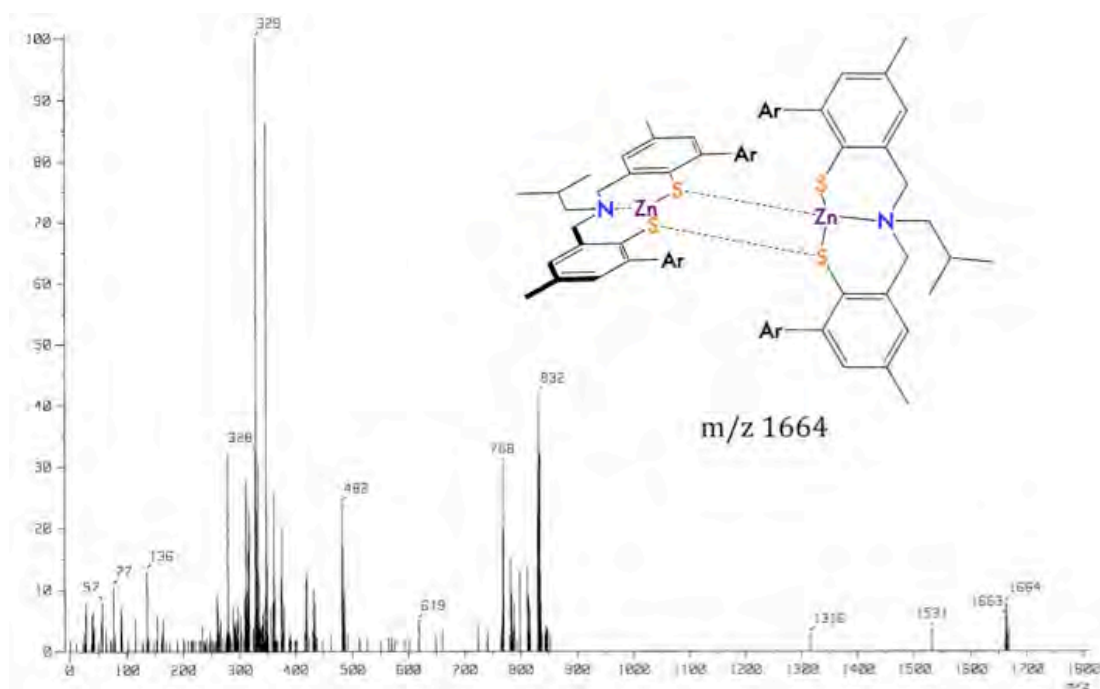


Figura 5.3. Espectro de masas FAB, producto de la reacción de $\text{Na}_2[\text{NS}_2^{2-}]$ con ZnCl_2 (**21a**), T.A.

5.1.2 Estructuras en estado sólido

Finalmente se confirmó la formación dimérica para ambos complejos, mediante la caracterización por difracción de rayos X (Figuras 5.4 y 5.5). La geometría de coordinación alrededor de los átomos de Ni²⁺ en **21** se puede describir como cuadrada plana ligeramente distorsionada, con la coordinación de dos átomos de azufre del ligante tipo pinza y el átomo de nitrógeno de la amina terciaria. La geometría de coordinación alrededor de cada centro metálico se complementa con un átomo de azufre que funciona como puente uniendo dos centros metálicos, dando lugar a la estructura dimérica observada (Figura 5.4).¹ Para cada centro metálico, el ángulo *trans* S-Ni-S es de 164.21(4)°, mientras que el ángulo *trans* N-Ni-S es de 169.34(9)° (Tabla 1). Como se mencionó anteriormente, los dos planos cuadrados alrededor de los iones Ni, definidos por N1, S1, S2 y S2* (*este último generado a partir de S2 por la presencia de un centro de simetría*) se unen a lo largo de un borde mediante los átomos S2 y S2*; por lo tanto, cada unidad monomérica tiene un átomo de azufre “libre” (*no forma puente*), lo que lo convierte en un fragmento tiolato que puede ser susceptible a reaccionar.^{1b} Adicionalmente estos planos de coordinación forman un ángulo entre sí de 85.37(3)°, obligando a los iones Ni²⁺ acercarse entre sí en una distancia de 2.7016 (8) Å (Tabla 1) a pesar del impedimento estérico impartido por el ligante NS₂²⁻. La simetría molecular idealizada para este dímero es C₂, con las pequeñas desviaciones de esta simetría relacionadas a la naturaleza altamente congestionada del ligante.

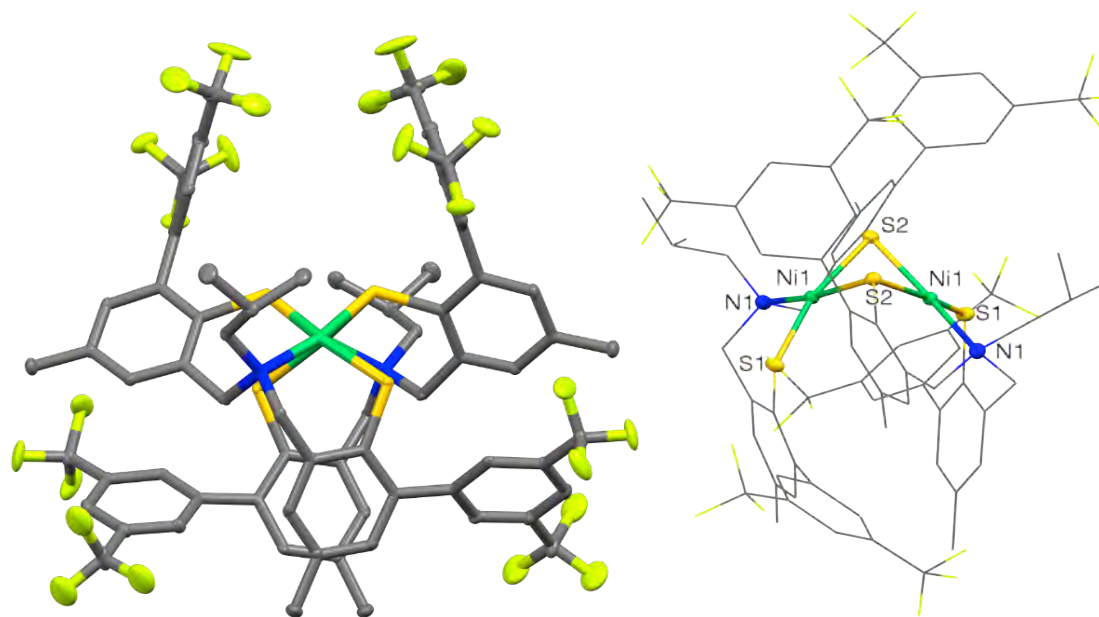


Figura 5.4. Diagrama de Mercury de **21** al 50% de probabilidad, los átomos de menor ocupación y átomos de hidrógeno se omitieron por claridad: Izquierda, vista del complejo resaltando la simetría C₂. Derecha geometría de coordinación alrededor de los iones Ni en **21**.

Por otro lado, la geometría de coordinación es muy diferente en el complejo dimérico de Zn (**21a**). En este caso cada átomo de Zn en este complejo tiene una geometría de coordinación esencialmente tetraédrica y de manera similar al caso de **21**, cada centro de Zn en **21a** satisface su geometría y número de coordinación con un átomo de azufre que funciona como puente uniendo dos centros metálicos,

dando lugar a la estructura dimérica observada (Figura 5.5). A diferencia del complejo dimérico de Ni, la estructura del complejo de Zn es mucho menos simétrica, así por ejemplo cada ligante tridentado N(ArS)₂ en **21a** tiene un arreglo distinto. Por ello, el ángulo *trans* S1-Zn2-S4 es de 120.56(3)°, mientras que el ángulo *trans* S3-Zn1-S2 es de 115.74(3)° (Ver Tabla 1 y Figura 5.5). Adicionalmente los dos planos definidos por S3-Zn1-N1 y S4-Zn2-N2 se unen a lo largo de un borde mediante los átomos S1* y S2*; por lo tanto en **21a**, cada unidad monomérica tiene un átomo de azufre “libre” (S3 y S4, Figura 5.5). Ahora bien, los planos de coordinación S1-Zn1-S2 y S1-Zn2-S2, forman un ángulo diedro entre sí de 148(3)°, por lo cual comparado con el complejo de Ni²⁺ los iones Zn²⁺ se encuentran más alejados entre si a una distancia de 3.070(5) Å (Tabla 1). Esto se atribuye a que en este caso los sustituyentes en NS₂²⁻ imponen mayor restricción en una geometría tetraédrica.

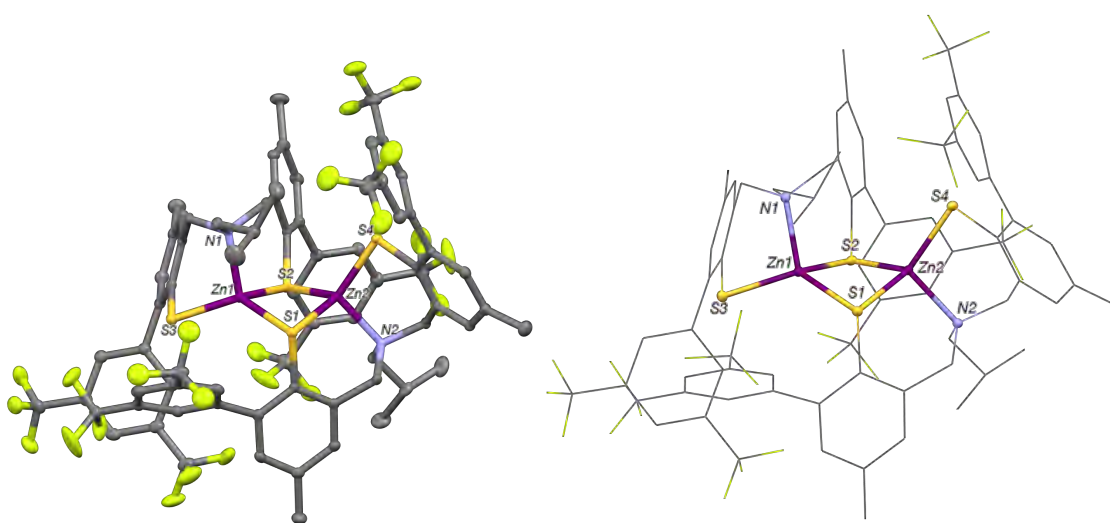


Figura 5.5. Diagrama de Mercury de **21a** al 50% de probabilidad, átomos de ocupación menor y átomos de hidrógeno han sido omitidos por claridad: Izquierda, vista general de **21a**; Derecha, geometría de coordinación resaltada para los iones Zn.

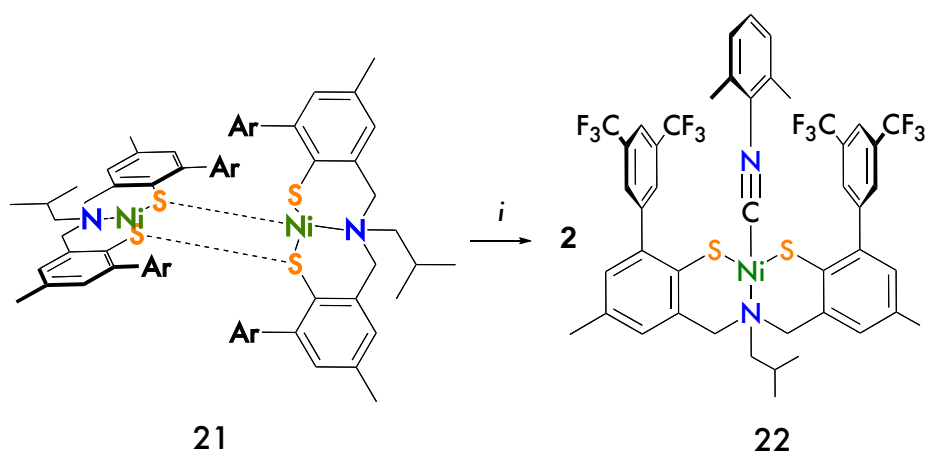
Tabla 1. Distancias de enlace seleccionadas (Å) y ángulos de enlace (°) para **21** y **21a**.

21			
Ni1-Ni1*	2.701(8)	S1-Ni1-S2	164.2(4)
Ni1-S1	2.205(1)	S2*-Ni1-N1	169.34(9)
Ni1-S2	2.204(1)	S1-Ni1-N1	97.694(9)
Ni1-S2*	2.213(1)	S2-Ni1-N1	95.37(9)
Ni1-N1	1.980(3)	Ni1-S1*-Ni1*	77.42(3)
21a			
Zn1-Zn2	3.070(5)	S3-Zn1-S2	115.74(3)
Zn1-S3	2.225(7)	S1*-Zn1-N1	118.19(7)
Zn1-S2	2.391(9)	S3-Zn1-S1	127.55(3)
Zn1-S1*	2.400(7)	S1*-Zn1-S2	96.57(3)
Zn1-N1	2.087(2)	Zn1-S1*-Zn2	77.69 (2)

La formación de dímeros con ligantes similares ha sido previamente reportada;¹ y los ejemplos que existen con ligantes tipo NS₂ se limitan a sistemas alifáticos, los cuales no logran estabilizar especies de Ni(I) y Ni(III).¹ La caracterización en estado sólido de los complejos de Ni²⁺ ha puesto en manifiesto que la presencia de puentes tiolato es un hecho común en dichos sistemas.¹ Estos complejos reaccionan con una variedad de ligantes aniónicos, incluyendo CN⁻,^{1b} RS⁻ y ArS⁻,^{1c} generando los correspondientes monómeros. En el caso de **21** se probaron diferentes ligantes mono-aniónicos y neutros (OH⁻, PPh₃, CH₃CN, I₂) con el ánimo de evaluar la facilidad de romper el dímero, no obstante solo un ligante neutro (*isonitrilo*) fue suficiente para romper la estructura dimérica:

5.2 Complejo monometálico de Ni(II)

La adición de 2 equivalentes de 2,6-dimetilfenilisocianuro (2,6-Me₂C₆H₃CN) a una disolución en THF de **21** a temperatura ambiente, resultó en un cambio de color inmediato de verde oscuro a marrón rojizo (Esquema 5.2), esta disolución se mantuvo en agitación por 8 horas a temperatura ambiente para asegurar la reacción completa del complejo dimérico con el ligante isocianuro.



Esquema 5.2. Preparación del complejo monomérico Ni[N(MeArS₂)](Xyl) (**22**): i) 2 equivalentes de 2,6-dimetilfenilisocianuro (2,6-Me₂C₆H₃CN)/THF.

5.2.1 Análisis Espectroscópico

- *Espectroscopia RMN*

En el espectro de RMN ¹H de este nuevo compuesto **22** (Figura 5.6), se aprecia que los protones alifáticos del grupo ^tBuN a diferencia del complejo **21** no aparecen en dos grupos de señales, lo cual es un indicio claro de la ruptura del compuesto dimérico; adicionalmente aparece un singulete en δ 1.83 ppm que integra para 6H (2,6-(CH₃)₂-Ar, *b*), lo que confirma el ligante exógeno coordinado al centro de Ni(II).

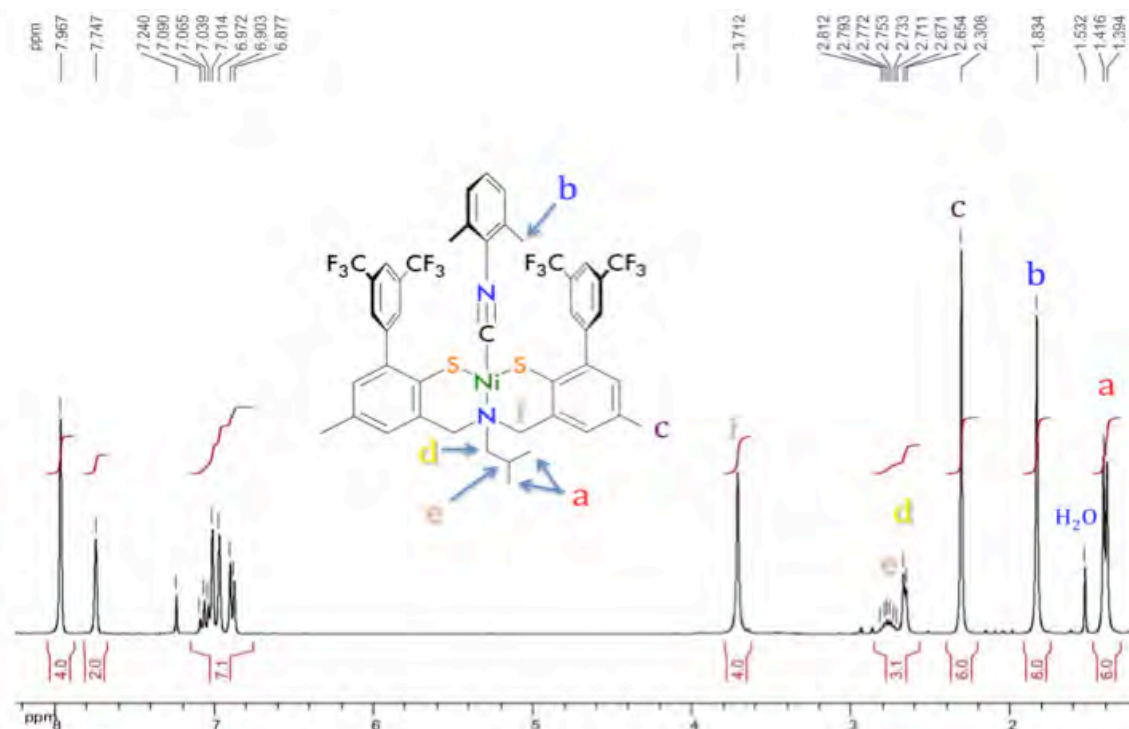


Figura 5.6. Espectro RMN ^1H de **22**, $\text{CDCl}_3/\text{T.A.}$

- *Espectroscopia FT-IR*

El complejo **22** permite medir la capacidad de retrodonación del fragmento $\text{Ni}(\text{NS}_2^-)$ hacia el ligante isocianuro mediante espectroscopía IR. En el caso de **22** la banda $\nu(\text{CN})$ esta presente en 2165 cm^{-1} (Figura 5.7), lo cual es interesante ya que la misma vibración aparece en 2123 cm^{-1} en el isocianuro libre.² Para poder interpretar estos resultados, primero se debe poner en contexto que tipo de ligante y que características tienen los isocyanuros:

En química de coordinación existen ligantes que se pueden ubicar en 2 extremos, en un lado están los ligantes que son “donadores puros” tales como las aminas y éteres.^{2a} De este modo los átomos de nitrógeno y oxígeno están restringidos a actuar solo como donadores σ debido a la falta de orbitales vacíos necesarios para que actúen como aceptores π ; claro, a menos que se incorporen a un sistema molecular que como un todo pueda funcionar como orbital π -aceptor (*por ejemplo, N en piridina*). Por otro lado están los ligantes donadores moderadamente buenos o incluso pobres, pero que son buenos aceptores- π (CO y PX_3). En un sentido cualitativo, ambos tipos de ligantes buscan diferentes tipos de aceptores, esto por razones derivadas del principio de electroneutralidad.²

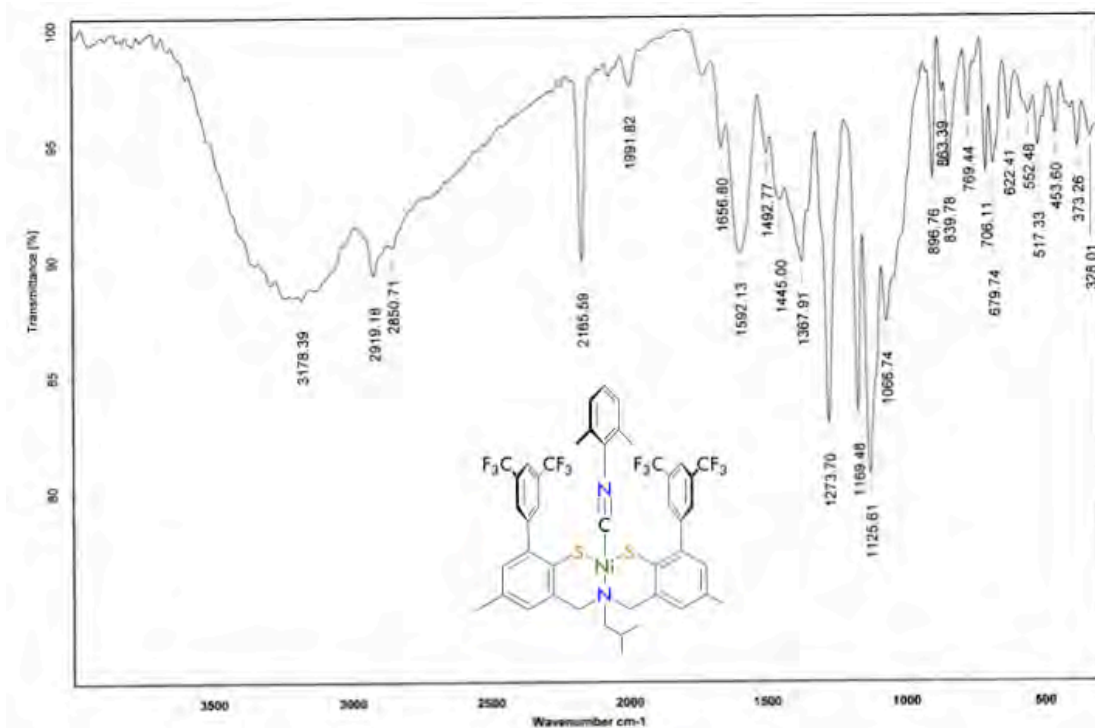
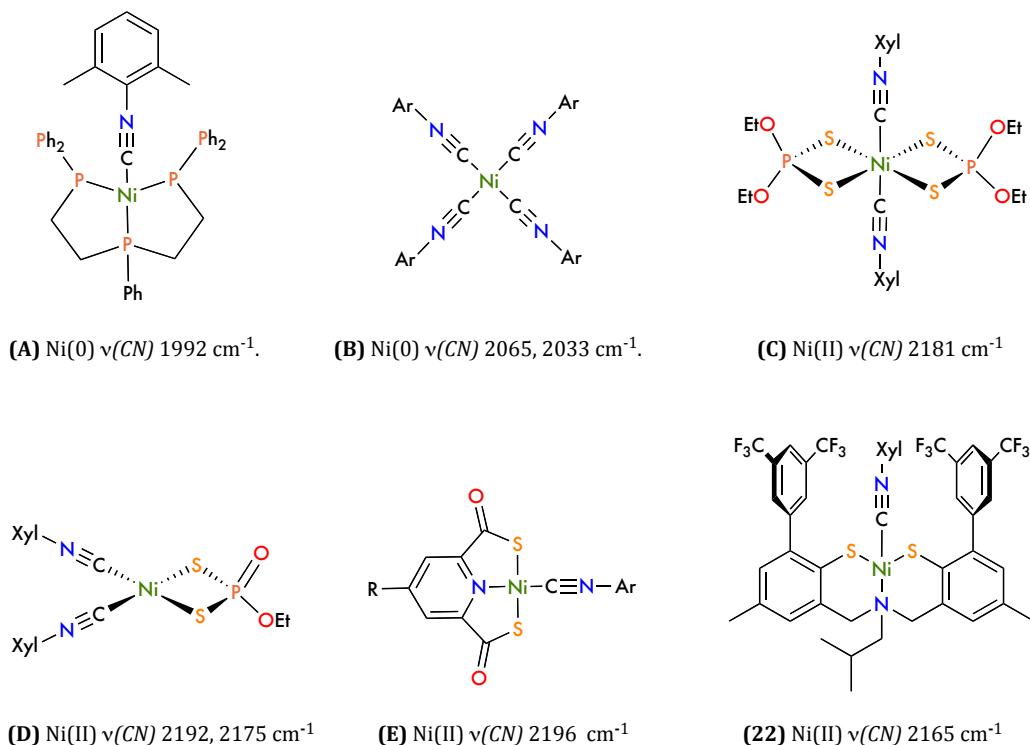


Figura 5.7. Espectro IR-FT de **22**, pastilla KBr.

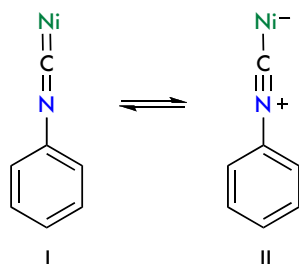
Considerando aquí sólo átomos metálicos como aceptores; los ligantes “donadores puros” combinan bien con cationes (M^I y/o M^{II}), ya que pueden cumplir bien la función de transferencia de carga al aceptor con el grado suficiente para formar un enlace fuerte metal-ligante, sin que ello ocasione acumulación de carga negativa neta en el metal. Los ligantes del segundo tipo tienen poca tendencia a combinarse con aceptores catiónicos, ya que sus propiedades donadoras son insuficientes para formar enlaces σ metal-ligante fuertes, además su capacidad para complementar dicha unión mediante orbitales π es ineficiente cuando el catión no tiene características de donador π . Así el segundo tipo de donadores combina bien con átomos metálicos cero-valentes o incluso negativos, ya que pueden utilizar sinérgicamente sus características σ -donadoras y π -aceptoras. Resulta aquí importante resaltar que los ligantes del primer tipo pueden formar enlaces razonablemente estables con átomos metálicos cero-valentes cuando existen ligantes del segundo tipo coordinados al metal, ya que estos últimos pueden deslocalizar gran parte de la carga negativa del sistema a través de sus orbitales- π vacantes.

Ahora bien, en lo que respecta a isocianuro usado como ligante exógeno en el complejo **22**, este tipo de ligante se combina bien con metales cero-valentes, sin la presencia de ligantes adicionales del segundo tipo (CO , PX_3) y además con iones metálicos M^I y M^{II} . Esta capacidad inusual para combinar con un amplio rango de aceptores metálicos, (*excepto en los casos extremos: átomos metálicos en estado de oxidación formalmente negativo y M^{III}*), sugiere que el isocianuro tienen la capacidad de funcionar solamente como donador σ , como donador σ y aceptor π simultáneamente o demostrar cualquier comportamiento intermedio.² En el

Esquema 5.3 se presentan diferentes complejos que ilustran la versatilidad de los isocianuros. En los sistemas A y B (Esquema 5.3), el ligante isonitrilo está coordinado a Ni(0), en estos casos deberíamos esperar la mayor cantidad de interacción π metal-carbono. Esto a su vez dar lugar a la disminución observada en las bandas de estiramiento $\nu(CN)$. La razón es que en las estructuras resonantes (Esquema 5.4) se favorece I sobre II. La disminución en $\nu(CN)$ en este tipo de compuestos, que generalmente van de 60 a 200 cm^{-1} , es muy significativa; de hecho, son comparables a la encontradas en los carbonilos correspondientes: $\nu(CO)$ libre = 2170; $\text{Ni}(CO)_4$ = 2040, 2050 cm^{-1} .^{2a}



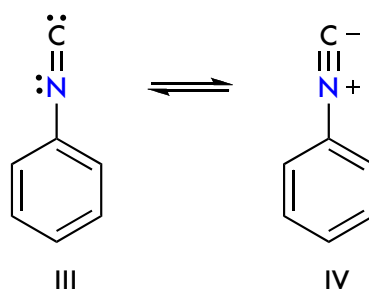
Esquema 5.3. Frecuencias de estiramiento (CN) en Isocianuros de Ni (Xyl = 2,6-dimetilfenilo): A,^{2b,c} B,^{2a} C,^{2e} D^{2e} y E.^{2f}



Esquema 5.4. Estructuras resonantes del ligante isonitrilo coordinado a Ni(0).^{2a}

En los sistemas A y B (Esquema 5.3), existe extensa retrodonación de electrones $d\pi$ del metal cero-valente a los orbitales π^* con respecto al ligante isonitrilo; en consecuencia, se da una disminución en $\nu(CN)$. Considerando ahora los compuestos en los que el ligante isonitrilo está coordinado a Ni(II) (C-E, Esquema 5.3); en los tres complejos de Ni(II) las frecuencias (CN) son mayores que las

observadas en la molécula libre. Para entender el efecto que tiene la coordinación del carbono del isocianuro a un catión, hay que representar la estructura electrónica del isonitrilo libre como un híbrido de resonancia de III y IV (Esquema 5.5), con mayor contribución de III; una carga positiva adyacente al átomo de carbono aumentará entonces contribución de IV en el híbrido, aumentando así el orden de enlace y la frecuencia de estiramiento (*CN*). Si el grado de retrodonación del metal es suficientemente pequeño, este efecto electrostático predominará y se observará entonces un incremento neto en la frecuencia de estiramiento (*CN*), como en los complejos de Ni(II) **C**, **D** y **E** (Esquema 5.3).



Esquema 5.5. Estructuras resonantes del ligante isonitrilo libre.^{2a}

Estas consideraciones explican el aumento de la frecuencia de estiramiento (*CN*) en estos complejos con respecto al ligante libre, por otro lado las pequeñas diferencias que existen en los sistemas de Ni en el mismo estado de oxidación, se deben a los ligantes auxiliares; esto explicaría porque **22** tiene el menor aumento en la frecuencia de vibración (*CN*) de la serie (Ecuación 5.1), ya que si los ligantes auxiliares transfieren demasiada carga electrónica al centro metálico, entonces el mínimo efecto de retrodonación empieza a competir con el electrostático. Así de una forma indirecta se comprueba que de los ligantes auxiliares en el Esquema 5.3, el ligante RN(ArS)₂ reportado en este trabajo es el que tiene la mayor transferencia de carga L→N(II):

$$\text{Ecuación 5.1. } \mathbf{A} \text{ Ni(0)} < \mathbf{B} \text{ Ni(0)} < \text{ArCN (libre)} \ll \mathbf{22} \text{ Ni(II)} < \mathbf{C} \text{ Ni(II)} < \mathbf{D} \text{ Ni(II)} < \mathbf{E} \text{ Ni(II)}$$

5.2.2 Estructura en estado sólido

Se obtuvieron cristales de calidad adecuada para difracción de rayos X de **22** mediante la evaporación lenta de una disolución 8:2 THF/CH₃CN. Como era de esperar, el ligante isocianuro se coordina *trans* al átomo de nitrógeno de la amina central, dando lugar a un complejo monomérico cuadrado plano (Figura 5.8). El ion metálico Ni²⁺ en el complejo se encuentra en un ambiente de coordinación esencialmente plano (0.01% de desviación), el cual está definido por los átomos donadores S3, N1, S2 y C37; la alta planaridad en este complejo posiblemente se debe a los puentes metileno entre la porción de anillo aromático y la amina terciaria, los cuales hacen al sistema más flexible y permiten aliviar la congestión debida a los sustituyentes *orto*-3,5-*bis*(trifluorometilo), lo cual también puede forzar a que el fragmento aromático del ligante isocianuro adopte un ángulo de 62.05(1)° con respecto al plano alrededor del níquel.

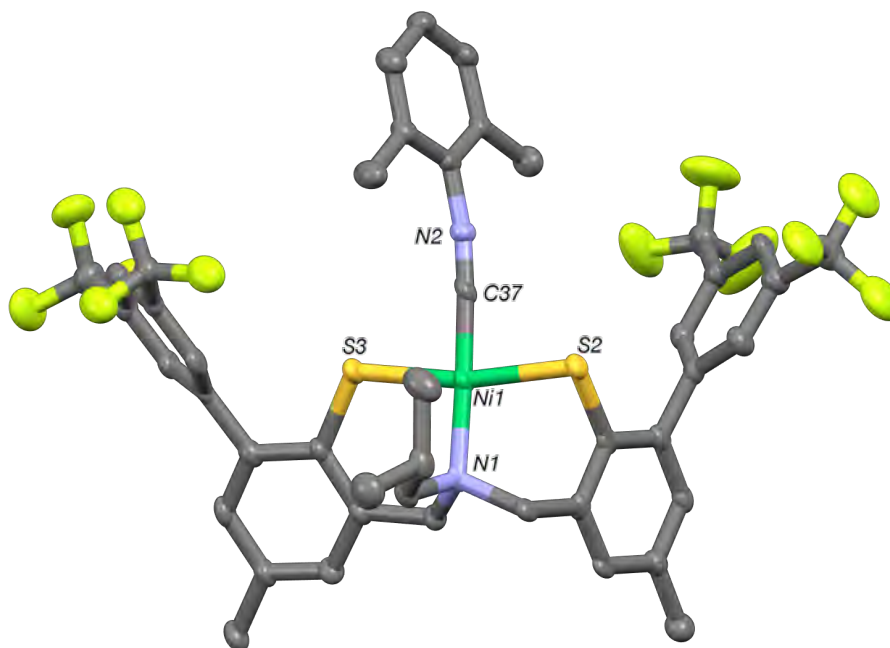


Figura 5.8. Diagrama de Mercury de **22** al 50% de probabilidad.

- *Espectroscopia Ultravioleta-Visible*

Un hecho general que se da en todas las metalo-proteínas cuyo sitio activo está caracterizado por presentar azufre como átomo donador, es que tienen características espectroscópicas muy particulares atribuidas al enlace S-M, por ejemplo las bandas de absorción en la región *Uv-vis* son intensas y de baja energía, lo cual refleja un alto grado de covalencia en el enlace S-M.³ Este hecho es muy interesante ya que contribuye enormemente a la reactividad del centro metálico, por esta razón realizamos un estudio electrónico en la región *Uv-vis*. para evaluar el tipo de interacción en el fragmento S-M en estos complejos: El espectro de absorción electrónica del complejo $\{Ni[N(MeArS_2)]\}_2$ **21** exhibe bandas en 310 ($\epsilon = 20.088 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 361 ($\epsilon = 17.640 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 422 ($\epsilon = 7.428 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (*hombro*) y 647 nm ($\epsilon = 1.385 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), (Figura 5.9, línea azul).

Para asignar estas bandas, primero se debe mencionar que el ligante tiolato tiene tres orbitales 3p de valencia; y que uno de ellos se estabiliza en gran medida debido a la interacción σ C-S, y por lo tanto no contribuye de manera significativa al enlace Ni-S (Figura 5.10).³ Los dos orbitales 3p que restan, y que son perpendiculares al enlace C-S, dominan las interacción del tiolato con el centro metálico. El orbital 3p que está fuera del plano C-S-M está involucrado en la interacción de carácter π , mientras que el orbital 3p que está en ese plano presenta una unión con carácter pseudo- σ con ion metálico. La magnitud de todas estas interacciones dependen de el ion metálico (carga y configuración d^n)

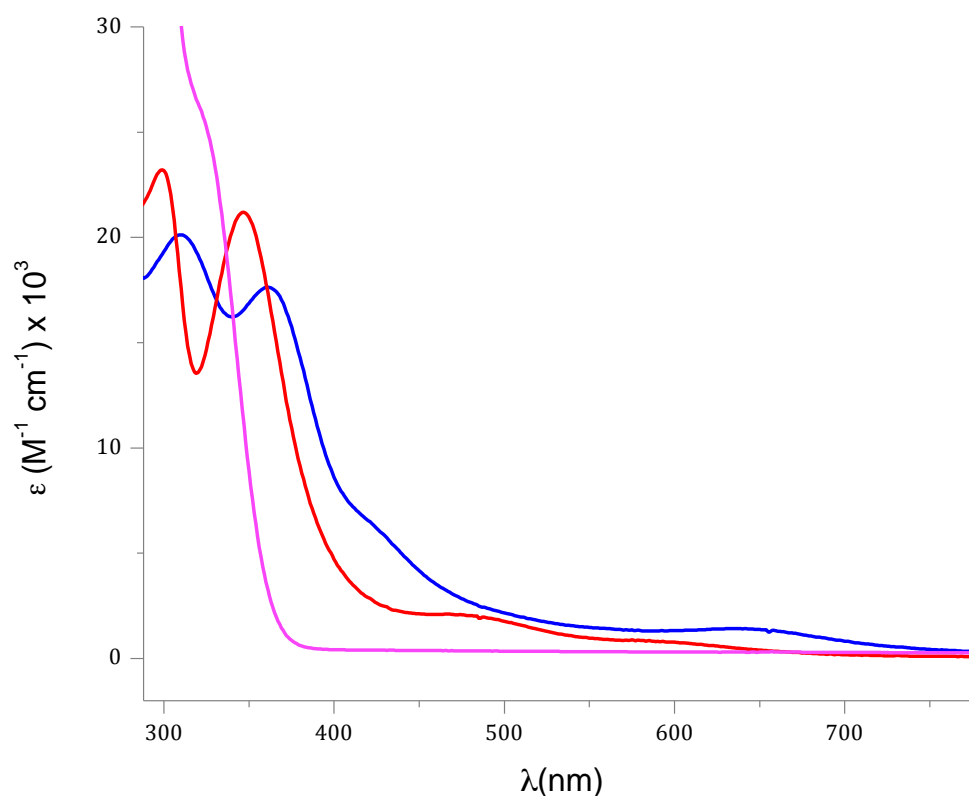


Figura 5.9 Espectros de absorción electrónica en la región UV-vis de los complejos dimérico $\{\text{Ni}[\text{RN}(\text{MeArS})_2]\}_2$ **21** (línea azul), dimérico $\{\text{Zn}[\text{RN}(\text{MeArS})_2]\}_2$ **21a** (línea rosa) y monomérico $\text{Ni}[\text{RN}(\text{MeArS})_2](\text{Xyl})$ **22** (línea roja) en THF; experimentos realizados a $[\text{M}] = 0.04 \text{ mM}$.

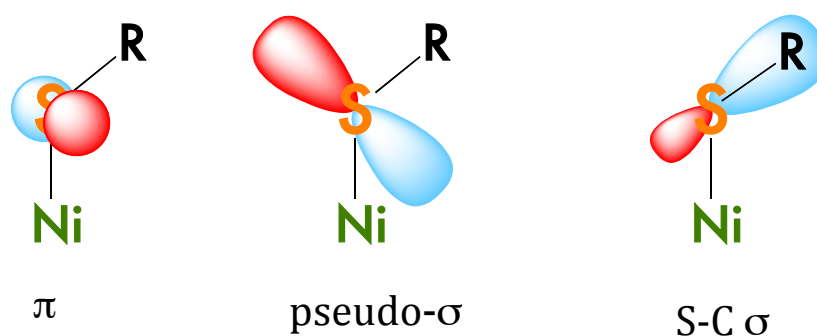


Figura 5.10. Ejemplo de orbitales de valencia (*Centrados en azufre*), involucrados en la interacción M-S. ³

La transición de baja energía (647 nm), corresponden a transferencias $d-d$ en un centro metálico de Ni(II) planar, y se pueden atribuir específicamente a la transferencia de carga de $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$; ^{1f} en tanto que el hombro en 422 está relacionado con la transferencia de carga $S^* \rightarrow \text{Ni}$ (*este hombro no aparece en el monómero 22*). Por otro lado, la banda intensa en 361 nm se atribuye a la transferencia de carga ligante-metal $S p\pi \rightarrow \text{Ni } d_{x^2-y^2}$; en complejos similares de Ni^{2+} esta banda se encuentra entre 240-340 nm lo que indica en este caso la menor energía necesaria para favorecer la transferencia en el caso de **21**, además la intensidad de la transición es muy alta.^{1e} Finalmente la banda en 310 nm esta relacionada con la transferencia de carga “intra-ligante”; una forma indirecta de

comprobar esto es con el espectro *UV-vis* del análogo de Zn(II) **21a** (*por tener configuración d^{10} es carente de la banda de transferencia de carga $L \rightarrow M$*) que presenta únicamente dicha transición, que aparece como un hombro en 320 nm (Figura 5.9, línea rosa). Para el caso del complejo monomérico **22**, todas las banda se ven desplazadas a mayores energías, indicando el efecto electrónico que tiene el isocianuro en el centro metálico: las bandas de transferencia $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ Ni(II), $S \rightarrow Ni(II)$ y $L \rightarrow L$ aparecen en 468 ($\epsilon = 2.114 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 348 ($\epsilon = 21.163 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) y 300 ($\epsilon = 23.128 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) nm respectivamente. Al igual que en el caso de **21**, en este caso todas las bandas son muy intensas, reflejando alto grado de deslocalización en entre los orbitales del metal y el tiolato, hecho que se puede relacionar directamente con el grado de covalencia del enlace.

5.3 Estudios de reactividad

- *Oxidación química*

El complejo $\{Ni[RN(MeArS)_2]\}_2$ **21** es estructuralmente similar al sitio activo de las hidrogenasas dependientes de níquel, de la cuales se ha reportado que cuando se exponen al aire se inactivan completamente, como es el caso con los modelos inorgánicos diseñados para imitar estos sitios.¹ En estos modelos, generalmente la desactivación ocurre a través de la oxidación del ligante por la exposición al aire, u oxígeno. En la mayoría de los casos la oxidación de un ligante quelante ditiolato da lugar a un radical tiilo, seguido por acoplamiento intramolecular que resulta en la formación del disulfuro interno.^{1a,b} En nuestro caso, tanto el complejo dimérico como el monómero son estables al aire indefinidamente en el estado sólido y en disolución de THF. Además, la reacción de ambos complejos con oxígeno a presión atmosférica fue monitoreada por espectroscopia ultravioleta-visible, y después varias horas no hubo evidencia de oxidación o disociación del ligante. Por otro lado se llevaron a cabo ensayos de oxidación química de **21** frente a I_2 también en disolución de THF, y no se observaron cambios después de un periodo de 24 h a temperatura ambiente, y solo después de 48 horas a 70°C, se empieza a observar la descomposición de ligante; análisis posterior de esta solución permite confirmar, que tras estas condiciones se da formación del radical tiilo, lo que posteriormente lleva a la formación del disulfuro interno **21b**. Experimentos de FAB-MS nos permitieron identificar el subproducto de oxidación del ligante en la forma de disulfuro intramolecular en m/z 768 (Figura A60); cristales incoloros del disulfuro confirmaron la conectividad, aunque su baja calidad no permitió obtener parámetros métricos confiables (Figura 5.11).

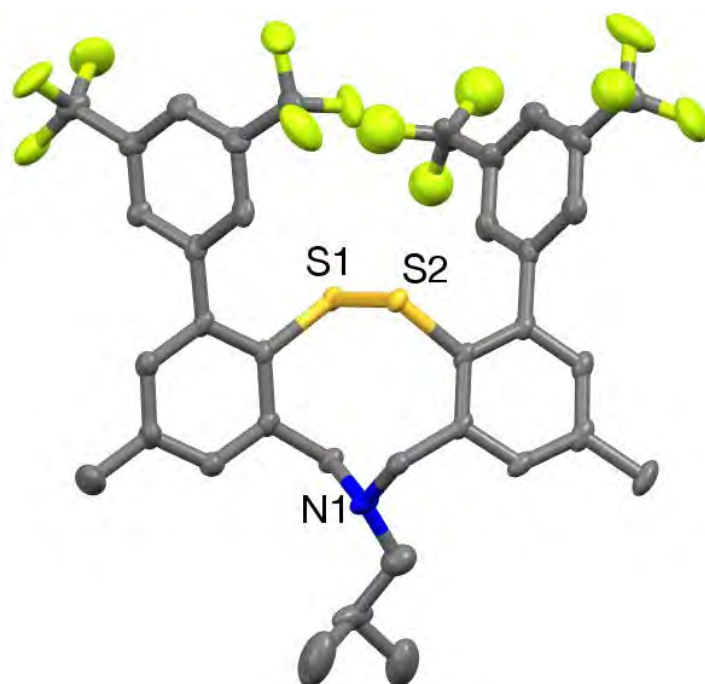


Figura 5.11. Diagrama de Mercury de disulfuro **21b** al 50% de probabilidad.

- *Reactividad frente a H^+*

El estudio de la reactividad de estos complejos frente a ácidos representa una evaluación importante de la estabilidad, ya que la mayoría de los complejos relacionados se descomponen por protonación en los átomos donadores tiolato. Por lo tanto, tratamos una disolución de THF de **21** con 1-2 equivalentes de ácido *p*-toluensulfónico durante varios días sin ningún cambio en los espectros *UV-vis.*, sólo después de elevar la temperatura de la mezcla de reacción a 60°C durante 2 días la solución se tornó incolora; de la descomposición de este complejo se genera el respectivo disulfuro (**21b**) y $Ni(p\text{-tolil-SO}_3)_2 \cdot 6H_2O$. Adicionalmente se monitoreó por medio de espectroscopía *UV-vis.* la reacción de **21** con $H \cdot BF_4$; así una disolución 0.04 mM de **21** fue tratada con 1-20 equivalentes de ácido, en un intervalo de 10 min entre cada adicción. En este experimento se confirma la estabilidad del complejo en condiciones ácidas, ya que como se demuestra en la Figura 5.12, al finalizar la adicción del $H \cdot BF_4$ no se observan cambios significativos en los espectros de *UV-vis.*

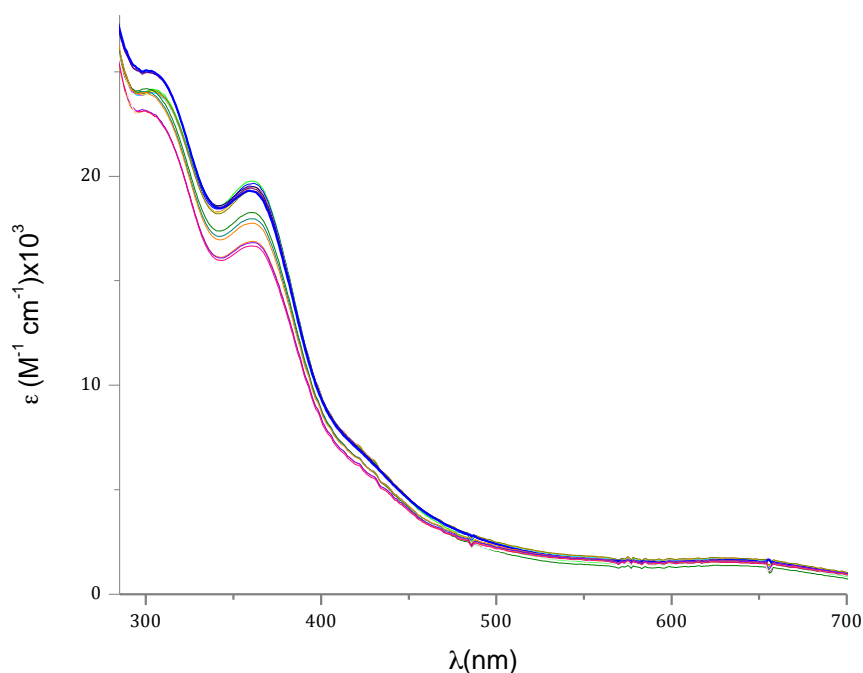


Figura 5.12. Espectros de absorción electrónica en la región *UV-vis.* del complejo dimérico $\{\text{Ni}[\text{RN}(\text{MeArS})_2]\}_2$ **21**, frente a adiciones sucesivas de $\text{H}\cdot\text{BF}_4$ (1-20 equivalentes del ácido, 10 min entre adición); experimentos realizados a $[\text{Ni}] = 0.04 \text{ mM}$, en THF a 35°C .

5.4 Estudios Computacionales

- *Complejo monomérico de Ni(II)*

Se analizaron las propiedades electrónicas de los complejos por métodos teóricos, específicamente mediante teoría de funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés). La optimización de la geometría molecular de una versión simplificada del complejo monomérico **22** se llevó a cabo mediante la sustitución del ligante isocianuro por una molécula de acetonitrilo $[(\text{CH}_3\text{CN})\text{Ni}(\text{NS}_2)]$; comparativamente se hicieron cálculos de un compuesto homólogo a **22**, pero usando como partida el dímero de Zn(II) $\{\text{Ni}[\text{RN}(\text{MeArS})_2]\}_2$ **21a**. Para estos compuestos se encuentran tres mínimos dependiendo de la conformación de los planos formados por los sustituyentes fenilo,⁴ todos con pocas diferencias energéticas; estos resultados sugieren un comportamiento dinámico en disolución. Como se observa en la Figura 5.13. Los orbitales de frontera HOMO en ambos complejos están principalmente localizados sobre S, con una significativa participación del sistema π del anillo aromático; para el complejo $[(\text{CH}_3\text{CN})\text{Ni}(\text{NS}_2)]$ el HOMO se puede describir predominantemente como una combinación de los orbitales p de los átomos donadores S. Los resultados obtenidos para el complejo $[(\text{CH}_3\text{CN})\text{Zn}(\text{NS}_2)]$ son análogos a los de Ni, salvo por la geometría de coordinación de centro metálico, el cual en este caso se encuentra en un ambiente pseudo-tetraédrico (Figura 5.13).

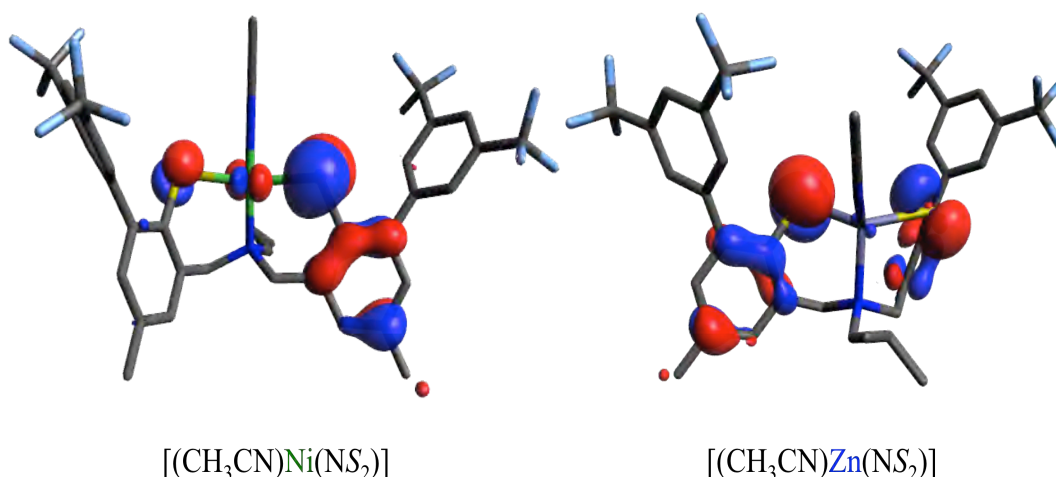


Figura 5.13. Contornos de isodensidad de los orbitales de frontera HOMO para $[(\text{CH}_3\text{CN})\text{Ni}(\text{NS}_2)]$ y $[(\text{CH}_3\text{CN})\text{Zn}(\text{NS}_2)]$ respectivamente .

En el complejo $[(\text{CH}_3\text{CN})\text{Ni}(\text{NS}_2)]$, el espectro electrónico está dominado por una banda intensa en 363 nm, la cual fue asignada a transferencia de carga ligante-metal (*TCLM*) $S \rightarrow \text{Ni}$, de los pares libres en el *S* a los orbitales dx^2-y^2 de Ni (*experimentalmente, esta transición aparece en 348 y 361 nm para 21 y 22 respectivamente*). Los dos orbitales involucrados en la transición electrónica se muestran en la Figura 5.14: el orbital ocupado (HOMO-2) se caracteriza por una gran contribución de los pares libre de azufre (67%), así como un grado de participación del sistema π del anillo aromático adyacente. En estos cálculos también se predicen bandas adicionales que tienen una intensidad menor al 15% y fueron asignadas a las transferencias $d-d$ en el centro metálico (452, 290 nm). En el caso de $[(\text{CH}_3\text{CN})\text{Zn}(\text{NS}_2)]$, el orbital LUMO está centrado principalmente en el anillo bis(trifluorometil)fenilo, por lo cual las trasferencia electrónica es intraligante (Figura 5.15); esto confirma las transiciones observadas experimentalmente en la región de *UV-vis*.

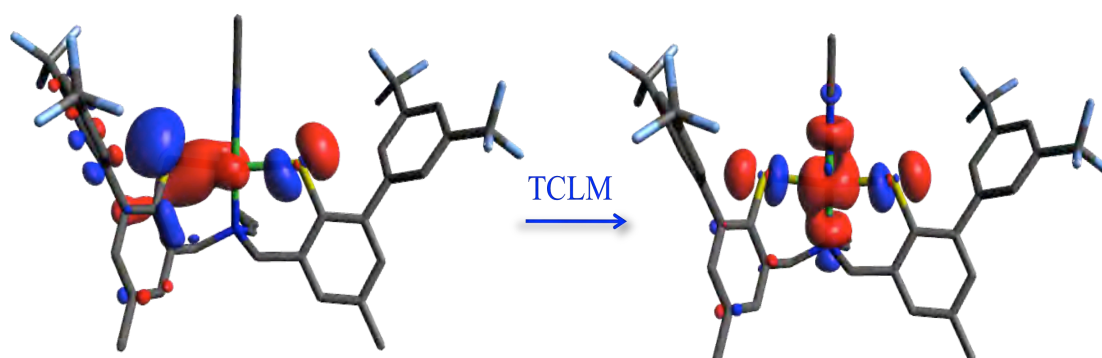


Figura 5.14. Contornos de isodensidad de los orbitales (HOMO-2 \rightarrow LUMO) involucrados en la bandas de transición electrónica de $[(\text{CH}_3\text{CN})\text{Ni}(\text{NS}_2)]$.

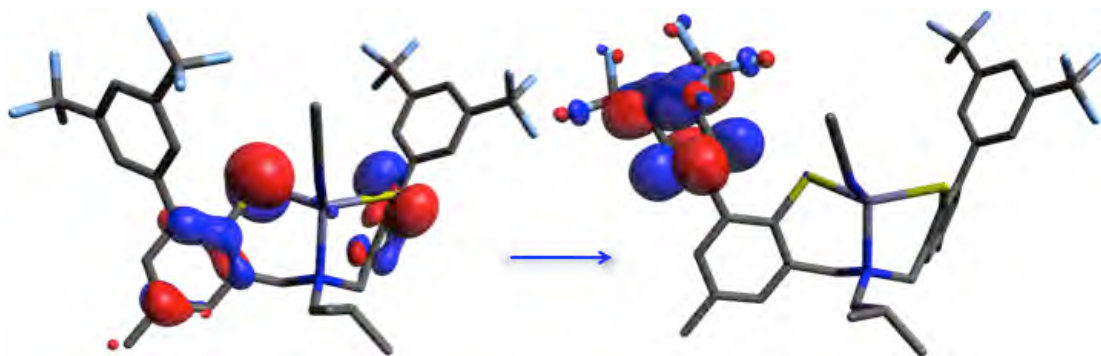


Figura 5.15. Contornos de isodensidad de los orbitales (HOMO y LUMO) involucrados en la banda de transición electrónica intraligante de $[(\text{CH}_3\text{CN})\text{Zn}(\text{NS}_2)]$.

5.5 Estudio electroquímico

El estudio electroquímico del compuesto dimérico $\{\text{Ni}[\text{RN}(\text{MeArS})_2]\}_2$ **21** está resumido en las Figuras 5.16-5.20. La electroquímica del complejo está caracterizada por al menos dos procesos reversibles en el sentido anódico; dichos procesos se pueden interpretar como cada una de las oxidaciones de los átomos de Ni en el dímero Ni(II)-Ni(II) hasta llegar a Ni(III)-Ni(III); la primera oxidación (E^1_{pa}) se da en un valor de $E_{1/2} = 409$ mV en CH_2Cl_2 en un proceso que se aproxima a una transferencia de carga reversible; el segundo proceso que parece ser pseudo-reversible se presenta en $E_{1/2} = 848$ mV (ambos referenciados con respecto al par ferricinio/ferroceno, velocidad de barrido 100 mV/s, Figura 5.16).

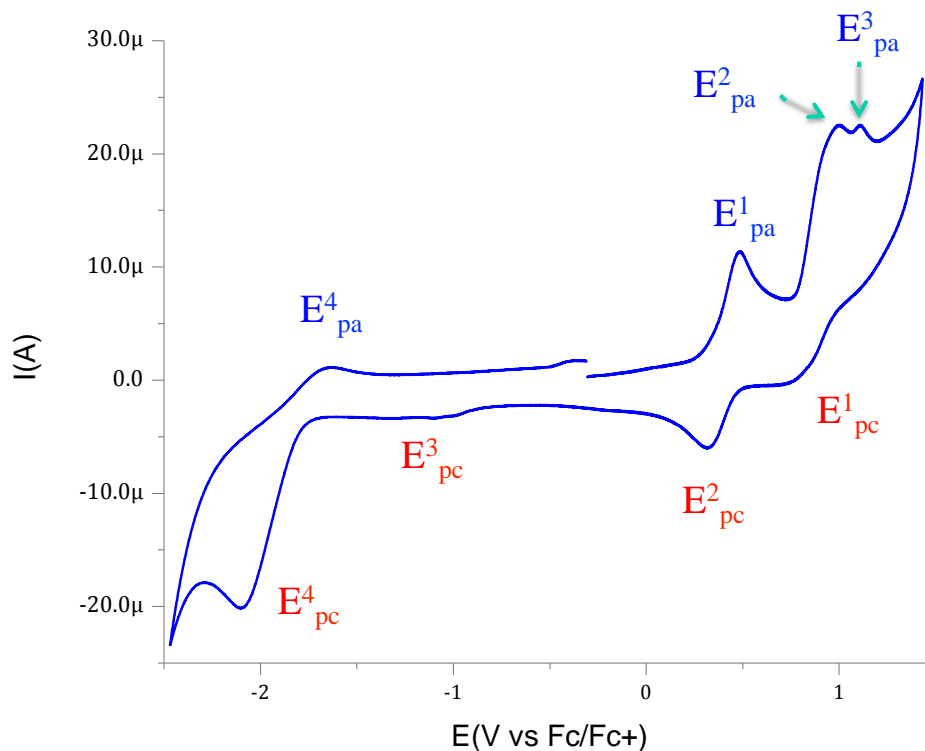


Figura 5.16. Voltamperograma cíclico anódico de **21** (1 mM en 0.1 M ${}^t\text{Bu}_4\text{NPF}_6\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, velocidad de barrido 100 mV/s).

Por otro lado, los potenciales reportados para estos procesos en complejos diméricos con ligantes alifáticos se encuentran en valores de potencial mas bajos: $E_{pa}^1 = -290 \text{ mV}^{1a}$ y 50 mV^{1g} , no obstante estos procesos son irreversibles; en nuestro caso, cada uno de los procesos anódicos E_{pa}^1 y E_{pa}^2 está asociado a un proceso catódico E_{pc}^2 y E_{pc}^1 respectivamente, lo que hace al sistema potencialmente catalítico en procesos redox (Figura 5.17). El proceso asociado al pico $E_{pa}^3 = 1.28 \text{ V}$, quizás es debido a la oxidación irreversible de ligante, proceso que se puede ver favorecido por el disolvente (CH_2Cl_2).

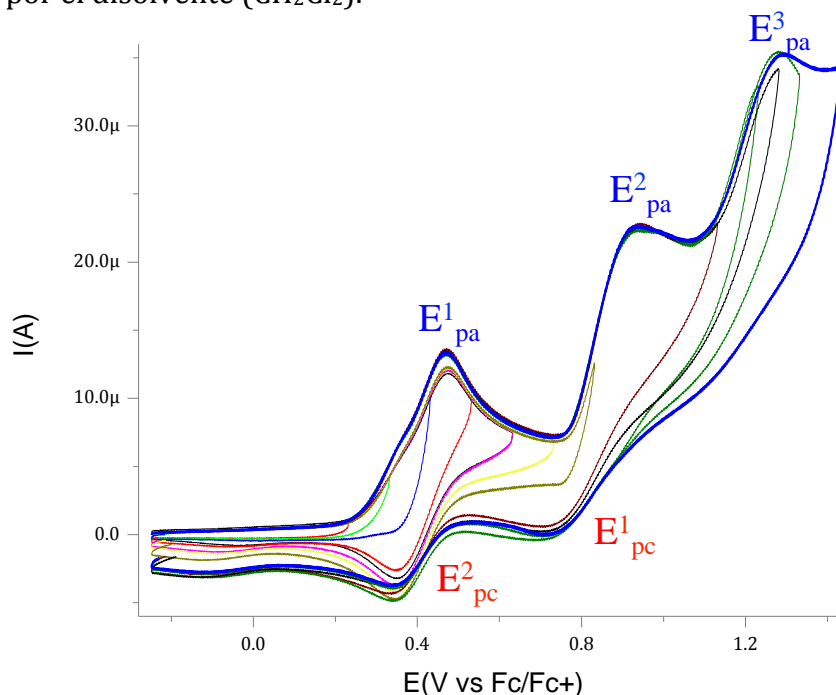


Figura 5.17. Voltamperograma cíclico de **21** (1 mM en 0.1 M $t\text{Bu}_4\text{NPF}_6\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, velocidad de barrido 100 mV/s). Se muestran los barridos en dirección positiva, partiendo del potencial de circuito abierto, a diferentes potenciales de inversión los cuales abarcan los 3 procesos anódicos.

Cuando el barrido se hace en el sentido catódico, se observan dos picos (E_{pc}^3 y E_{pc}^4 , Figura 5.18). El primer proceso de reducción $E_{pc}^3 = -1.45 \text{ V}$ (posiblemente relacionado con la oxidación previamente descrita como $E_{pa}^3 = 1.28 \text{ V}$); es aparentemente irreversible; por otro lado el segundo proceso de transferencia es reversible y se encuentra a un valor de $E_{1/2} = -1.79 \text{ V}$ (Figura 5.18 y 5.19).

En este punto, es importante resaltar que muchos de los complejos diméricos de Ni(II) reportados no presentan este proceso catódico $\text{Ni(II)} \rightarrow \text{Ni(I)}$,¹ o en algunos casos se encuentran a potenciales mucho mas negativos y son de carácter irreversible, lo que indica que en **21** la deslocalización de la carga electrónica que se puede dar en el sistema aromático es un factor estabilizante del sistema **Ni(I)**, y como esperábamos, la estabilización de la especie Ni(I) es mucho mas probable con ligantes tipo N(RArS-).

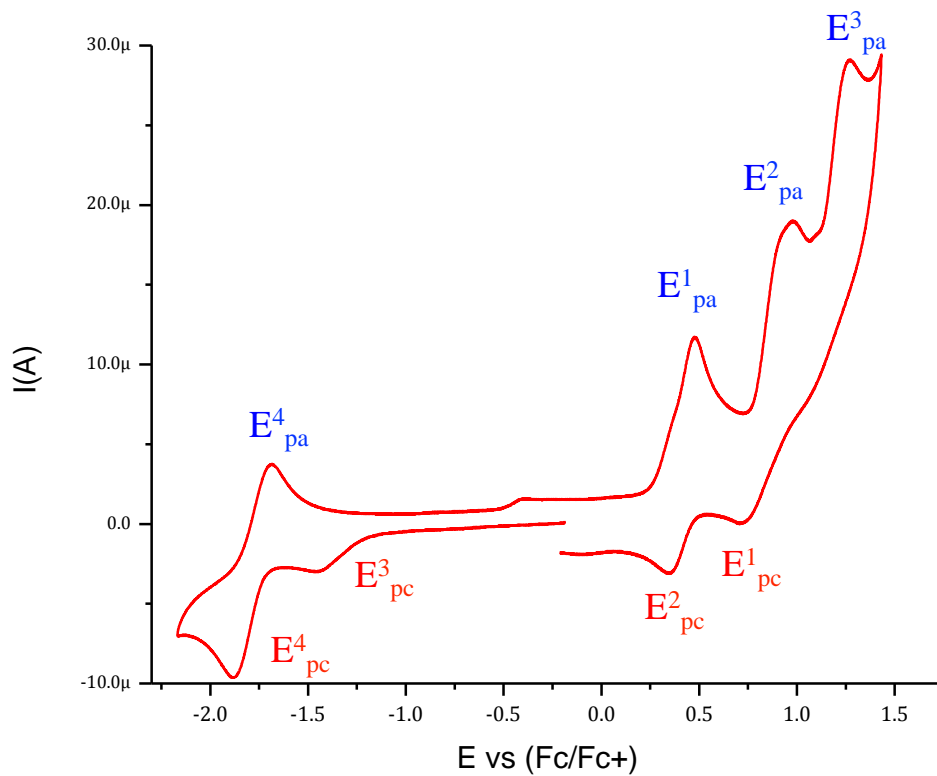


Figura 5.18. Voltamperograma cíclico catódico de **21** (1 mM en 0.1 M $t\text{Bu}_4\text{NPF}_6\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, velocidad de barrido 100 mV/s).

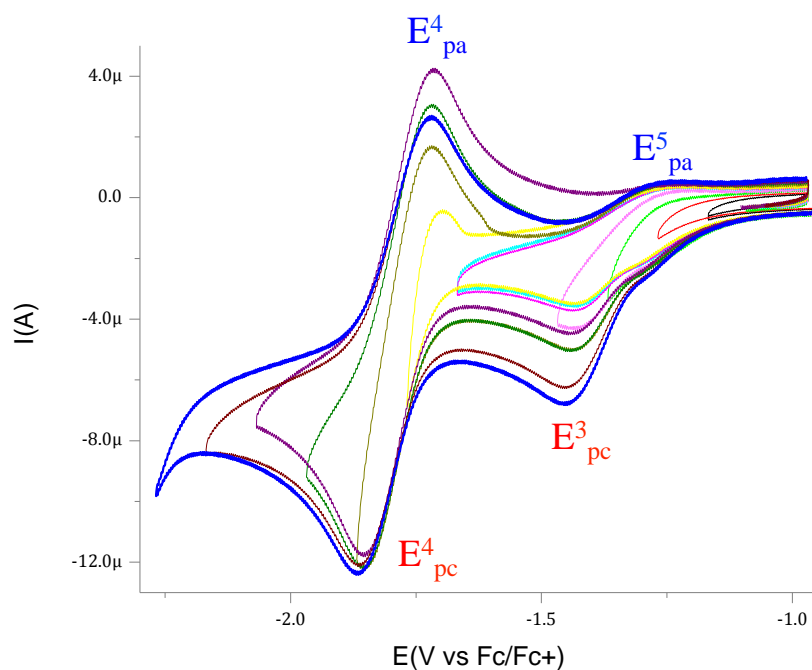


Figura 5.19. Voltamperograma cíclico de **21** (1 mM en 0.1 M $t\text{Bu}_4\text{NPF}_6\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, velocidad de barrido 100 mV/s). Se muestran los barridos en dirección negativa, partiendo del potencial de circuito abierto a diferentes potenciales de inversión, los cuales abarcan los 2 procesos catódicos observados.

Finalmente, se pueden atribuir estos procesos de transferencia electrónica estrictamente al centro metálico Ni(II), y descartar cualquier proceso debido al ligante de forma indirecta, al comparar los voltamperogramas cíclicos de **21** y **21a** (Figura 5.20). Esto se puede afirmar dado que en el complejo **21a** no se puede acceder fácilmente a los pares redox Zn(II)/Zn(III) y Zn(II)/Zn(I): para el complejo **21a** no existen procesos anódicos o catódicos en los valores de potencial en los que se observan los procesos redox asociados al centro de Ni.

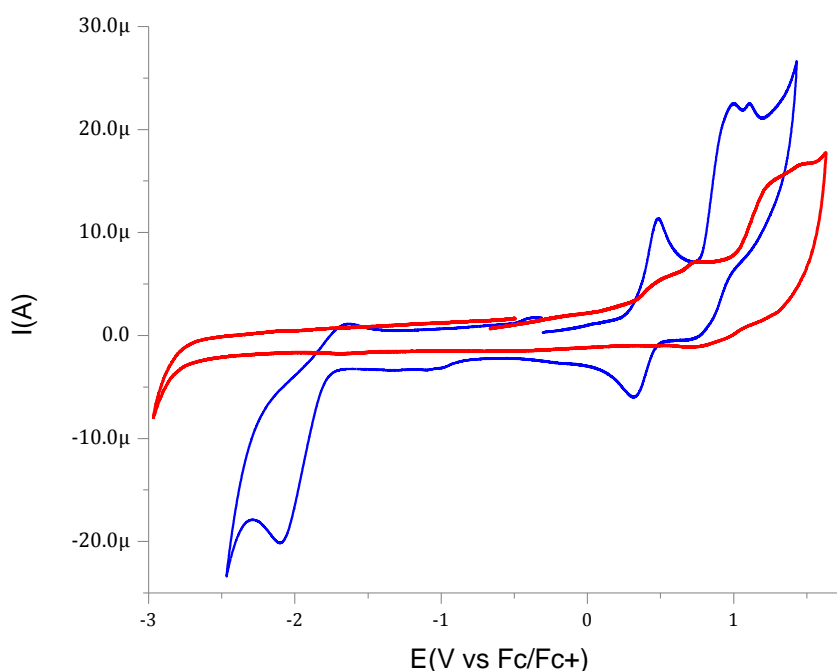


Figura 5.20. Superposición de los voltamperogramas cíclicos de **21** (azul) y **21a** (rojo) (1 mM en 0.1 M $t\text{Bu}_4\text{NPF}_6\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, velocidad de barrido 100 mV/s). Se muestran los barridos en dirección anódica, partiendo del potencial de circuito abierto.

5.6 Complejos tripodales de Fe (Ensayos preliminares)

El uso de ligantes de simetría C_3 se ha generalizado debido a que este tipo de compuestos han demostrado capacidad de estabilizar especies intermedias que antes eran inaccesibles;⁵ además se ha demostrado que este tipo ligantes, mediante la reducción de la simetría alrededor del metal de octaédrica o tetraédrica a trigonal, hacen disponibles orbitales no enlazantes adicionales. En el caso particular Fe, los ligantes de simetría C_3 le permiten enlazar de forma terminal ligantes altamente reactivos como Nitruro y ligantes oxo.^{5,6,7,8} Con el objetivo de estudiar la reactividad de los ligantes tripodales frente a sales de Fe, inicialmente decidimos probar los ligantes tipo $\text{N}(\text{ArOH})_3$ frente a sales de Fe(III) (*es importante resaltar aquí que los complejos monoméricos amino tris(fenolato) de hierro son relativamente raros*).⁵ Esto se realizó con la finalidad de estudiar las diferencias que existen entre ligantes donadores $\text{N}(\text{ArO})_3$ frente a sistemas ricos en azufre tipo $\text{N}(\text{ArS})_3$, además de explorar la protección estérica que puede proveer el ligante auxiliar.

En este contexto, se usó el ligante N(MeArOH) **13**, que reacciona inmediatamente con 3.3 equivalentes de NaH y 1.1 equivalentes de *p*-toluensulfonato de Fe(III) hexahidratado. El sólido negro que resultó tras tratar el producto de esta reacción fue inicialmente caracterizado por RMN ^1H , sin embargo las señales aparecen anchas lo cual dificulta la caracterización del complejo $\text{Fe}[\text{N}(\text{MeArO})_3]$ por medio de esta técnica. El espectro de Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE) de este sólido (Figura 5.21) permite confirmar que el complejo $\text{Fe}[\text{N}(\text{MeArO})_3]$ **23** tiene un centro Fe(III) d^5 paramagnético, y dado que el ligante **13** es de campo débil, se puede inferir que la estructura electrónica de este complejo es de alto spin.⁵ No obstante, para confirmar esto se necesitan estudios adicionales, incluyendo Mössbauer y susceptibilidad magnética.

Adicionalmente, por espectrometría de masas se identifican el ion molecular $\{\text{Fe}[\text{N}(\text{MeArO})_3]\}^+$ (m/z 1066), y las fragmentaciones típicas del ligante TFA (Figura 5.22).

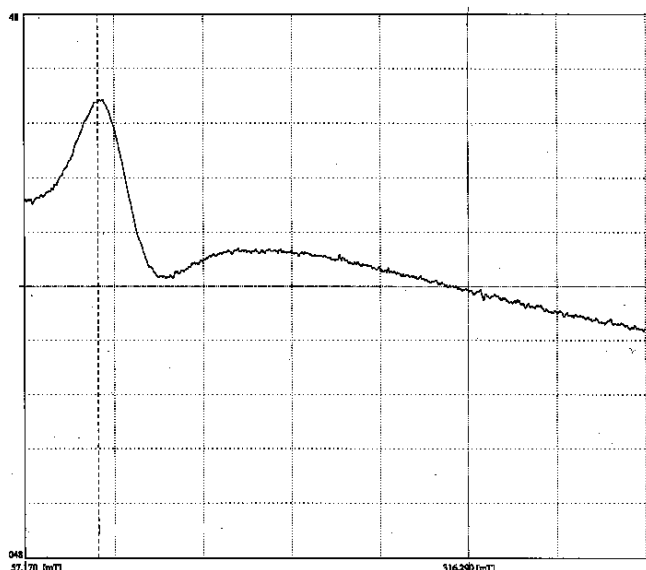


Figure 5.21. Espectro RPE de $\text{Fe}[\text{N}(\text{MeArO})_3]$ **23**, en THF. Condiciones experimentales: T 10 K, $\nu = 9.113320$ GHz. B (99.302, 1385) g = 6.56.

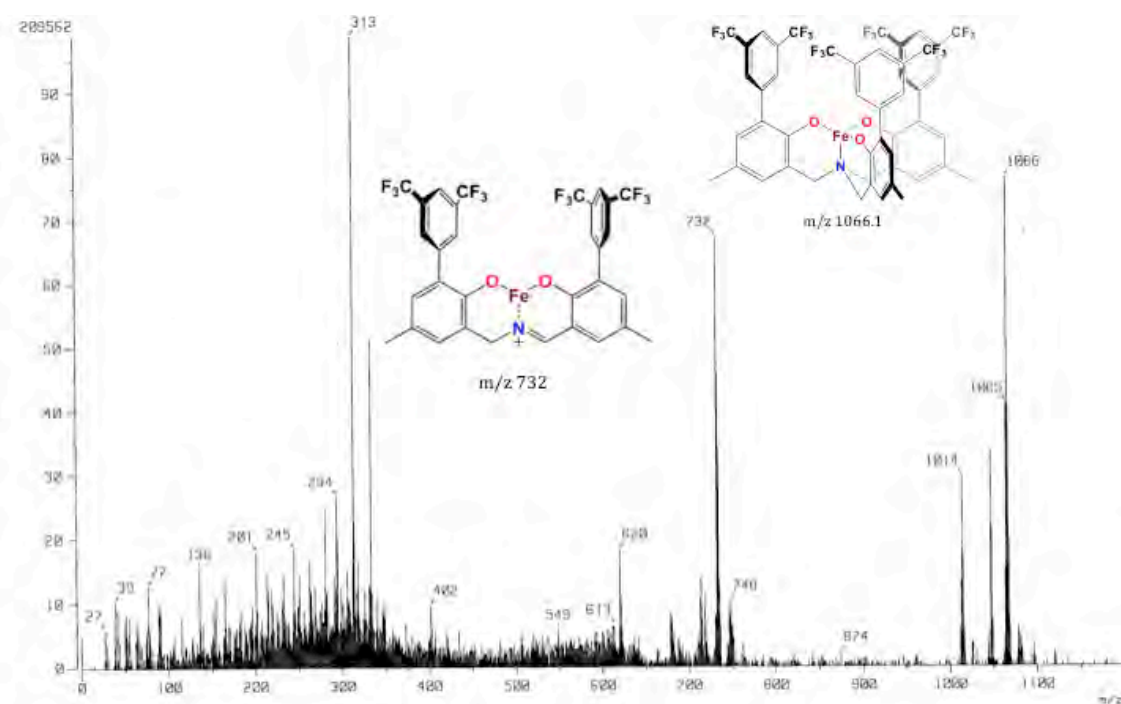


Figure 5.22. Espectro de masas (FAB) de $\text{Fe}[\text{N}(\text{MeArO})_3]$ **23**.

Se logró obtener monocristales adecuados para difracción de rayos-X mediante la evaporación lenta de una disolución de **23** en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (9:1); esto finalmente permitió identificar inequívocamente la formación del complejo tripodal $\text{Fe}[\text{N}(\text{MeArO})_3]\text{OH}_2$ (Figura 5.23). El sistema es monomérico, lo cual se debe principalmente a la protección estérica que confieren los sustituyentes bis(trifluorometil)fenilo al centro metálico (*los reportes con ligantes TFA menos impedidos demuestran la tendencia de estos a formar compuestos bimetalicos de Fe por la formación de puentes fenoxo*).⁹

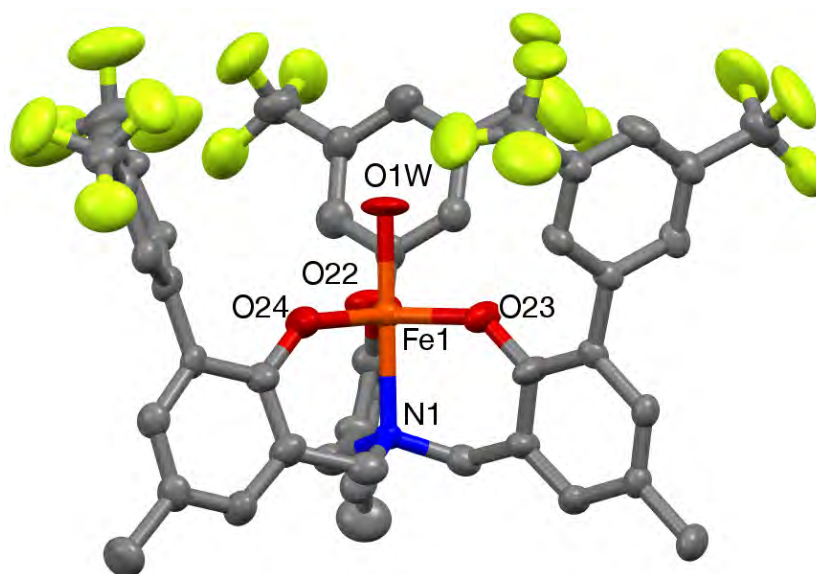


Figura 5.23. Diagrama Mercury de $\text{Fe}[\text{N}(\text{MeArO})_3]$ **23** al 50% de probabilidad.

Como se esperaba, la estructura en estado sólido de **23** exhibe una rigurosa geometría de bipirámide trigonal (BPT) alrededor del átomo de Fe; esto se demuestra por el valor de $\tau = 0.999$,¹⁰ y este hecho obliga al centro metálico a adoptar una simetría C_3 ; adicionalmente se confirma que Fe esta coordinado a los 3 átomos de oxígeno y a la amina del ligante TFA; una molécula de H₂O coordinada en la posición axial complementa el sistema pentacoordinado (Figura 5.23). La longitud promedio del enlace Fe-O_{Ar} es 1.86(8) Å (Tabla 2), valor que se encuentra dentro del rango encontrado para el enlace Fe^{III}-O_{Ar}, y 0.2 Å mas corto que el enlace Fe^{II}-O_{Ar} en complejos similares.⁹ La longitud de enlace del centro metálico a la amina central Fe^{III}-N es 2.17(4) Å, el cual es un poco largo pero se confirma la conectividad con el metal (Tabla 2).

Tabla 2. Distancias de enlace seleccionadas (Å) y ángulos de enlace (°) para **23**.

23			
Fe1-O22	1.862(9)	O24-Fe1-O23	121.0(3)
Fe1-O23	1.852(7)	O24-Fe1-O22	119.4(3)
Fe1-O24	1.867(5)	O22-Fe1-O23	119.6(3)
Fe1-O1W	1.946(4)	N1-Fe1-O1W	179.5(2)
Fe1-N1	2.171(4)	-----	-----

El hecho de que el ligante **13** confiera preferentemente una geometría BPT en **23**, contrasta con varios sistemas potencialmente tetradentados que muestran tendencia a disociar uno de los átomos donadores para generar especies tetra coordinadas en alto spin.^{11,12,13} De forma interesante el átomo de Fe se encuentra en el plano definido por (O24, O23, O22), solo con una pequeña desviación de 0.002 Å; esto se debe principalmente a que el átomo de N lo mantiene en esta posición, comparado con otros sistema tetracoordinados tipo [PhBP^R₃]FeCl¹⁴ y [SiP^{iPr}₃]FeCl.¹⁵ La presencia del átomo de N central, al unirse al centro metálico obliga al Fe a ubicarse en el plano generado por los tres oxígenos del TFA; este hecho, unido a la protección estérica que confieren los sustituyentes bis(trifluorometil)fenilo, generan un sitio de coordinación axial con mas protección estérica que en los casos anteriormente mencionados. Para ilustrar este punto, en la Figura 5.24 se comparan los modelos “*space-filling*” de los complejos [PhBP^R₃]FeCl, [SiP^{iPr}₃]FeCl, y el complejo **23** [(MeArO)₃]Fe-L. Dicha Figura 5.24 revela que el caso de **23** el ligante axial (L = H₂O) está mucho mas protegido en una cavidad accesible solo a moléculas pequeñas.

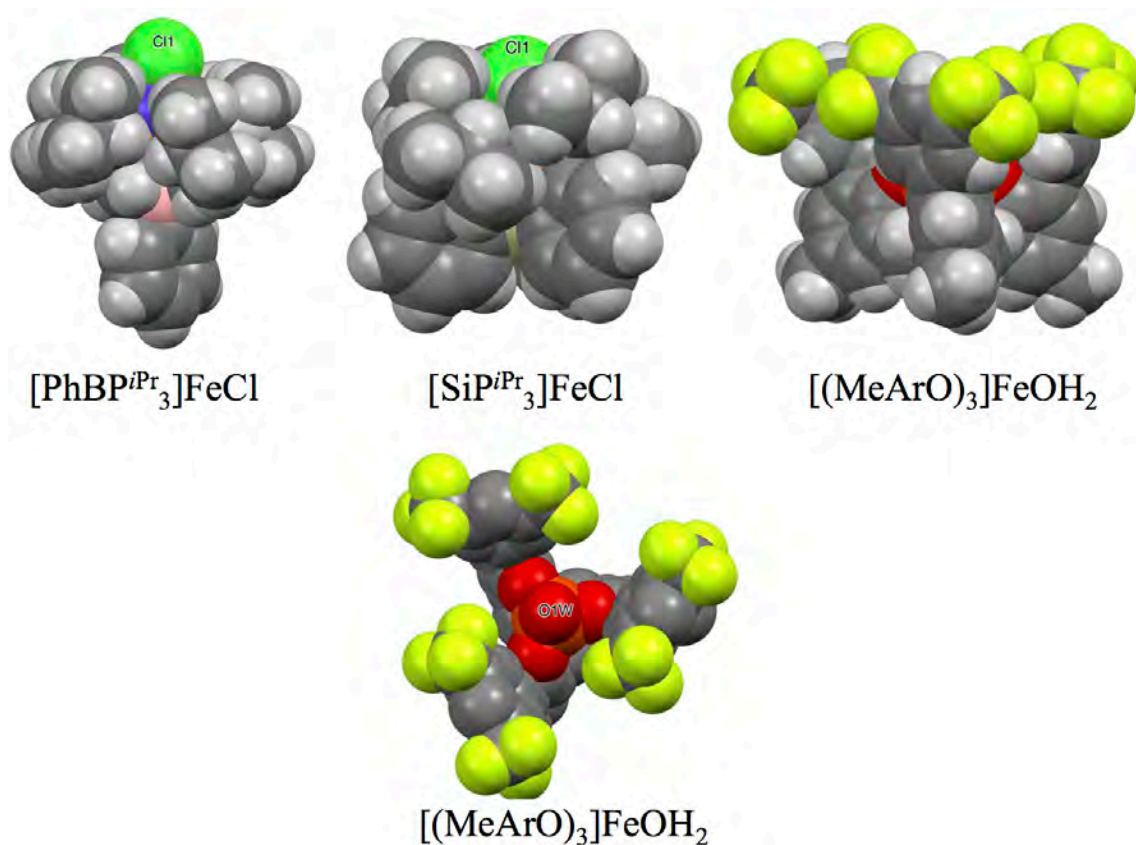
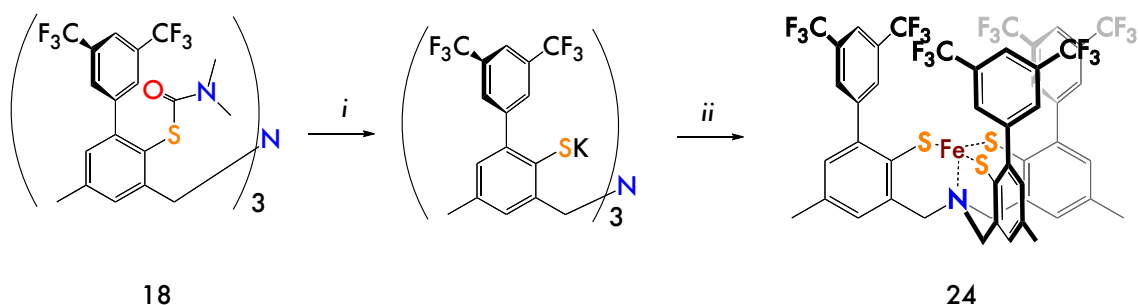


Figure 5.24. Modelos “space-filling” de $[\text{PhBP}^{i\text{Pr}}_3]\text{FeCl}$,¹⁴ $[\text{SiP}^{i\text{Pr}}_3]\text{FeCl}$,¹⁵ $[\text{PhBP}^{i\text{Pr}}_3] = [\text{PhB}(\text{CH}_2\text{P}^{i\text{Pr}}_2)_3]$ y $[(\text{MeArO})_3]\text{Fe-L}$ (abajo, vista superior de la cavidad hidrofóbica).

Finalmente, se hicieron las primeras pruebas para obtener los complejos tripodales tipo $\text{Fe}[\text{N}(\text{RArS})_3]$ en un procedimiento similar al utilizado para sintetizar los complejos de Ni(II) y Zn(II). En este caso se partió del proligante **18**, el cual se desprotegió por metanólisis básica (MeONa/THF); después de 6 días en estas condiciones, se agregó FeCl_2 al trisiotolato de potasio recién formado. Este complejo requiere un tratamiento mas cuidadoso, dado que los complejos de Fe(II) son mas sensibles al aire que sus análogos de Ni(II).



Esquema 5.6. Síntesis del complejo tripodal Fe(II): *i*) MeONa/THF, 6 días; *ii*) FeCl_2 ; THF, T.A.

El sólido café que se obtiene después de tratar el producto de la reacción (Esquema 5.6) es Fe(II) paramagnético (Figura 5.25), no obstante no se puede asegurar más

que esto sobre la estructura electrónica del complejo, hasta realizar estudios espectroscópicos complementarios (FAB, Mössbauer, susceptibilidad magnética).

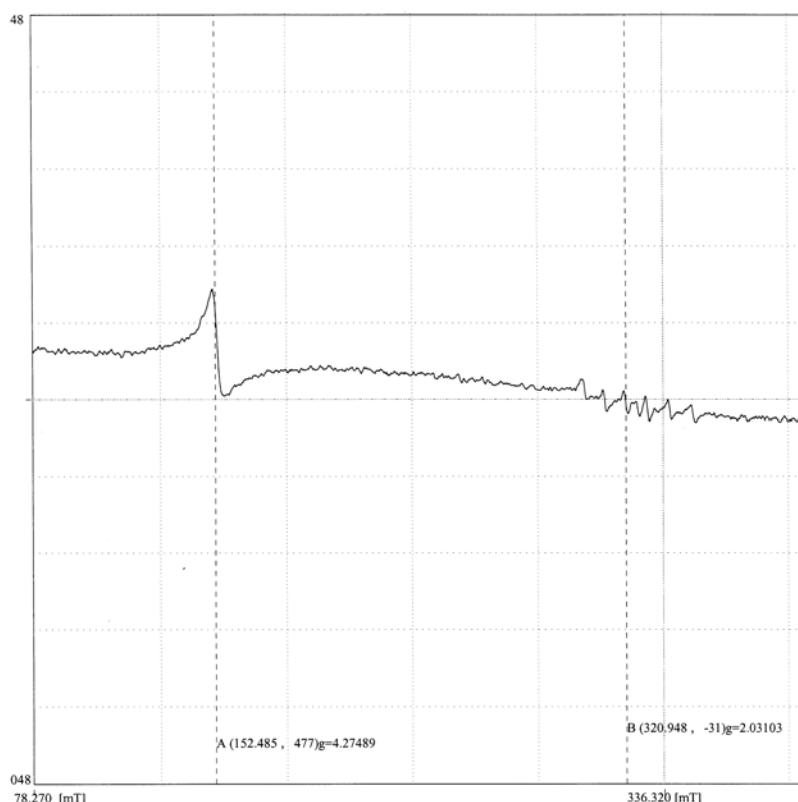


Figura 5.25. Espectro EPR de $\text{Fe}[\text{N}(\text{MeArS})_3]$ - **24** en THF. Condiciones experimentales: T 77 K, $\nu = 9.123430$ GHz. $g = 4.27$ (impureza de Mn presente en $g = 2.03$).

El espectro EPR (Figura 5.25), indica que el Fe(II) en la especie **24** es paramagnético y además de alto spin.¹⁶ Sin embargo para corroborar esto se necesitan estudios adicionales, principalmente, un estudio de susceptibilidad magnética, lo cual permitiría describir la configuración electrónica del sistema. Por otro lado estudios adicionales (redox, electrónicos y reactividad) son necesarios para establecer las posibilidades que tiene el sistema en un ciclo catalíticos de reducción de N_2 .

5.7 Referencias

- ¹ a) Kumar, M.; Day, R. O.; Colpas, G. J.; Maroney, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5974. b) Kumar, M.; Day, R. O.; Colpas, G. J.; Maroney, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8323. c) Kruger, H.-J.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1148. d) Colpas, G. J.; Kumar, M.; Day, R. O.; Maroney, M. J. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4779. e) Mirza, S. A.; Pressler, M. A.; Kumar, M.; Day, R. O.; Maroney, M. J. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 977. f) Maroney, M. J.; Choudhury, S. B.; Bryngelson, P. A.; Mirza, S. A.; Sherrod, M. J. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1073. g) Choudhury, S. B.; Pressler, M. A.; Mirza, S. A.; Day, R. O.; Maroney, M. J. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4831.
- ² a) Cotton, F. A.; Zingales, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 351. b) Hou, H.; Gantzel, P. K.; Kubiak, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9564. c) Hou, H.; Gantzel, P. K.; Kubiak, C. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 2817. d) Chang, X.; Lee, K.-E.; Jeon, S.; Kim, Y.-J.; Lee, H.-K.; Lee, S. W. *Dalton Trans.* **2005**, 3722. e) Espinet, P.; García-Orodea, E. Miguel, J. A. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 551. f) Boillos, E.; Miguel, D. *Organometallics* **2004**, *23*, 2568.
- ³ Solomon, E. I.; Gorelsky, S. I.; Dey, A. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1415
- ⁴ Fandos, R.; Otero, A.; Rodríguez, A.; Terreros, P.; Aullón, G.; Alvarez, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1079.
- ⁵ Adelhardt, M.; Chalkley, M. J.; Heinemann, F. W.; Sutter, J.; Scheurer, A.; Meyer, K. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 2763.
- ⁶ Saouma, C. T.; Peters, J. C. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 920.
- ⁷ Scepaniak, J. J.; Fulton, M. D.; Bontchev, R. P.; Duesler, E. N.; Kirk, M. L.; Smith, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10515.
- ⁸ a) England, J.; Martinho, M.; Farquhar, E. R.; Frisch, J. R.; Bominaar, E. L.; Munck, E.; Que, L., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3622. b) Smith, J. M.; Mayberry, D. E.; Margarit, C. G.; Sutter, J.; Wang, H.; Meyer, K.; Bontchev, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6516. c) Bigi, J. P.; Harman, W. H.; Lassalle-Kaiser, B.; Robles, D. M.; Stich, T. A.; Yano, J.; Britt, R. D.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1536.
- ⁹ Whiteoak, C. J.; Gjoka, B.; Martin, E.; Belmonte, M. M.; Escudero-Adán, E. C.; Zonta, C.; Licini, G.; Kleij, A. W. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10639.
- ¹⁰ Vela, J.; Cirera, J.; Smith, J. M.; Lachicotte, R. J.; Flaschenriem, C. J.; Alvarez, S.; Holland, P. L. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 60.
- ¹¹ MacBeth, C. E.; Harkins, S. B.; Peters, J. C. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 332.
- ¹² Whited, M. T.; Rivard, E.; Peters, J. C. *Chem. Commun.* **2006**, 1613.
- ¹³ a) Sacconi, L.; Divaira, M. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 810. b) Stoppioni, P.; Mani, F.; Sacconi, L. *Inorg. Chim. Acta* **1974**, *11*, 227.
- ¹⁴ Betley, T. A.; Peters, J. C. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5074.
- ¹⁵ Whited, M. T.; Mankad, N. P.; Lee, Y.; Oblad, P. F. Peters, J. C. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2507.
- ¹⁶ Hendrich, M. P.; Gunderson, W.; Behan, R. K.; Green, M. T. Mehn, M. P.; Betley, T. A.; Lu, C.C. Peters, J. C.

6

6.1 Conclusiones

- La estrategia de aminación reductiva como un método alternativo permitió sintetizar tris(tiofenolaminas) altamente sustituidas y estéricamente protegidas con buenos rendimientos. En este contexto, el compuesto de tipo salicilaldehído 2,6-disustituido **16** sirve como bloque constructor para ensamblar ligantes del tipo NS_2 y NS_3 . Esta clase de precursores de ligantes poli-dentados puede ser fácilmente obtenida a partir de los *o*-formil-*S*-ariltiocarbamatos controlando la estequiometría de las reacciones, o del tipo de amina empleado, tales como aminas primarias y potencialmente diaminas.
- Dada la reactividad de los tris(tiofenoles) libres; la técnica de metalación *in-situ*, resultó útil en la obtención de los complejos metálicos, tanto por evitar el paso adicional de purificación del ligante después de la desprotección, como por ser una técnica segura para obtener los complejos metálicos.
- La metodología descrita en el presente documento ofrece la posibilidad de obtener una amplia gama de compuestos que pueden ser empleados en el desarrollo de complejos metálicos con ambientes de coordinación ricos en azufre; dichos ligantes tienen aplicaciones potenciales como modelos bioinorgánicos y en sistemas catalíticos.
- En el caso específico del ligante tipo pinza **17** cuya reactividad fue explorada, este confiere robustez a Ni^{2+} permitiéndonos aislar complejos que son estables frente a la oxidación por O_2 o I_2 que en sistemas similares da lugar al sulfinato o disulfuro correspondientes. Dichas reacciones de oxidación parecen estar limitadas por la estabilidad que confiere al sistema el sustituyente *orto*-bis(trifluorometil)fenilo, así como por el alto grado de interacción que tiene el enlace M-S.
- Por otra parte, cálculos DFT indican que la protonación en el orbital HOMO con participación predominante de los pares libres del azufre puede ser favorecida, sin que esto de lugar a la descomposición del complejo a temperatura ambiente, como se confirmó en nuestras pruebas iniciales de reactividad frente a ácidos fuertes. Las observaciones combinadas sitúan el ligante de tipo pinza NS_2^{2-} como una plataforma interesante para el desarrollo de complejos metálicos que se pueden emplear en diversos sistemas de inspiración biológica.

- Tal como se planteó en la hipótesis; los experimentos iniciales de voltamperometría cíclica muestran la accesibilidad de las especies de Ni(III) y Ni(I) a partir del complejo dimérico **21**; esto es debido al fragmento RN(MeArS⁻)₂; ya que los efectos combinados de este tiolato aromático, se convierten en un factor estabilizante de estos estados de oxidación (*inaccesibles para sistemas alifáticos*); Este hecho abre la posibilidad de emplear estos sistemas catalíticamente en pruebas de actividad hidrogenasa, debido la reversibilidad de los procesos electroquímicos en el complejo dimérico **21**, el cual además permanece íntegro después de varios ciclos voltamperométricos.
- Las pruebas iniciales de reactividad de ligantes tripodales frente a Fe arrojaron resultados interesantes, especialmente en el caso de Fe(II), el cual resultó ser paramagnético, lo cual implica un centro metálico d^6 con una configuración de alto spin, debida específicamente a la geometría BPT y ambiente azufrado que provee el ligante NS₃

7

Sección experimental

7.1 Métodos generales

Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron tal como se recibieron. Salvo en los casos que se indique, todos los disolventes se purificaron y destilaron bajo atmosfera de nitrógeno antes de ser utilizados. El salicilaldehído sustituido **10** se sintetizó a partir del correspondiente fenol con buenos rendimientos.¹

- *Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas*

Los espectros de RMN ^1H y RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ fueron obtenidos con un espectrómetro *JEOL Eclipse 300* y un espectrómetro *Bruker Avance DRX* a 300 y 75 MHz respectivamente, usando la señal residual del disolvente TMS como referencia interna (TMS $\delta = 0.00$, CHCl_3 $\delta = 7.26$ ppm). Los experimentos de espectrometría de masas por Ionización con electrones (ESI-MS) se realizaron en un espectrómetro *JEOL JMS-AX505HA*, por otro lado los experimentos por el método de ionización por bombardeo con átomos rápidos se realizaron en espectrómetro de masas *JEOL JMSSX-102A* operado a un voltaje de aceleración de 10 kV. Las muestras se prepararon en una matriz de alcohol nitrobenílico y se usaron átomos de xenón a 6 keV.

- *Difracción de Rayos-x*

Para algunos de los compuestos reportados, se usó un difractómetro Bruker SMART equipado con un detector de área Apex CCD. Adicionalmente se usó un difractómetro Oxford Diffraction Gemini "A", con un detector de área CCD, y se usaron los paquetes de software CrysAlis Pro y CrysAlis RED para la colección e integración de datos.² los datos colectados fueron corregidos para la absorción usando la corrección de absorción numérica analítica utilizando un modelo de cristal multifacético basado en expresiones de simetría de Laue por medio de reflexiones equivalentes.³ Las estructuras se resolvieron con el programa SHELXS -97,⁴ y refinadas por la matriz completa de mínimos cuadrados en F^2 con SHELXL-97.⁵ El criterio observado de $(F^2 > 2\sigma F^2)$ sólo se utilizó para el cálculo de los factores R. Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron con parámetros térmicos anisotrópicos en los ciclos finales del refinamiento. Los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones idealizadas, con

distancias C-H de 0.93 Å y 0.98 Å para átomos de carbono aromáticos y saturados, respectivamente. Los parámetros térmicos isotrópicos de los átomos de hidrógeno se asignaron los valores de $U_{iso} = 1.2$ veces los parámetros térmicos del átomo al que se encuentran unidos. Un resumen de los datos cristalográficos se presenta en la sección de anexos, Capítulo 8.

- *Detalles computacionales.*

Cálculos no restringidos se llevaron a cabo utilizando el paquete *GAUSSIAN03*.⁶ Fue aplicado el método funcional de la densidad híbrido conocido como *B3LYP*.⁷ Los potenciales centrales efectivos (ECP) fueron utilizados para representar los electrones más internos en los átomos de transición y el conjunto base de valencia de calidad doble z asociado con los pseudo-potenciales conocidos como *LANL2DZ*.⁸ El conjunto base para los elementos ligeros como S, C, N y H fue de *6-31G**.⁹ Las energías de disolución fueron tomadas en cuenta por cálculos PCM (acetonitrilo, $\epsilon = 36.64$),¹⁰ manteniendo la geometría optimizada para la fase gaseosa (cálculos puntuales). Las energías calculadas para la versión simplificada del complejo **22**, $[(\text{CH}_3\text{CN})\text{Ni}(\text{NS}_2)]$ con y sin la molécula coordinada de acetonitrilo, se muestran en la anexos en la Tabla A7; las distancias y ángulos de enlace calculados se muestran en la Tabla A8 y las transiciones electrónicas calculadas están en la Tabla A9.

7.2. Síntesis de fenoles 2,4-disustituidos

MeArOH (1) Protección: En un matraz bola fue disuelto 2-bromo-4-metilfenol (10.0 g, 53.5 mmol) en acetona recién destilada, K_2CO_3 (22.2 g, 160.4 mmol) y bromobencilo (11.9 g, 69.5 mmol). Esta mezcla es calentada hasta reflujo y se deja así por 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción el producto se obtiene relativamente puro en forma de cristales incoloros al recrystalizar de etanol. *Acoplamiento:* En un matraz bola de dos bocas equipado con un condensador de reflujo fue disuelto en DME anhidro el fenil-benciléter (11.9 g, 42.9 mmol) obtenido en el paso de protección. Bajo atmósfera de N_2 a la mezcla completamente disuelta se agrega $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8% mol), K_2CO_3 (64.4 mmol, disueltos en 32.2 mL H_2O) en solución acuosa 2M. Finalmente el ácido 3,5-bis(trifluorometil) fenilborónico (17.7 g, 68.6 mmol) previamente disuelto bajo atmósfera inerte en DME se adiciona gota a gota a la mezcla anterior mediante una cánula en un intervalo de 2 horas. Esta adición lenta del ácido fenilborónico disminuye considerablemente el producto de su homo-acoplamiento el cual es el principal subproducto de la reacción. La mezcla resultante fue agitada, calentada hasta reflujo por 18 horas, enfriada a temperatura ambiente, y filtrada a través de celita. El disolvente es evaporado hasta obtener un residuo sólido que se redisuelve en CH_2Cl_2 , lavado con una solución acuosa saturada NH_4Cl , agua, solución acuosa de NaCl , secado con Na_2SO_4 , y concentrado para dar un crudo que después de su purificación por cromatografía de columna da un sólido cristalina incoloro (Pf 73°C). Posteriormente se desprotege el benciléter obtenido usando el método orgánico general para *O*-debencilación¹¹, consistente en la hidrogenólisis catalizada por paladio sobre carbono (Pd/C) mediante 10% del catalizador en peso relativo al sustrato, en solución de acetato de etilo bajo 2 atm de H_2 ; se obtiene el fenol deseado después de 12 horas de

reacción como un sólido incoloro Pf. 48-50°C (8.70 g, 50%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.35 (s, 3H CH₃-Ar), 5.14 (s, 1H, Ar-OH), 6.80 (d, 8.22 Hz, 1H, Ar), 7.11 (d, 8.30 Hz, 1H, Ar), 7.13 (s, 1H, Ar); 7.85 (s, 1H, F₃C-Ar-CF₃); 8.03 (s, 2H, F₃C-Ar-CF₃) ppm; RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz): δ/ppm: 20.51 (CH₃-Ar), 116.39 (CF₃-Ar), 120.96 (Ar), 121.73 (Ar), 125.38 (Ar), 129.60 (Ar), 130.78 (Ar-CH₃), 131.12 (Ar), 131.46 (Ar), 131.90 (Ar), 132.34 (Ar), 140.19 (Ar), 150.19 (Ar); EMIE m/z (int. rel.): 320 [M⁺] (100), 301(35), 299 (30), 251(22), 231(40); IR (Pastilla/KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3304 (banda ancha O-H), 2931, 2871, 1617, 1508, 1467, 1379, 1282 (intensa), 1117 (intensa).

Me(Br)ArOH (1a) A una solución de MeArOH (1) (5.0 g, 15.6 mmol) en CH₂Cl₂ se adicionan gota a gota Br₂ (2.20 g, 17.18 mmol), esta mezcla es agitada, calentada a 40°C por 14 horas, enfriada a temperatura ambiente, y se detiene con una solución acuosa de Na₂S₂O₃. La capa acuosa se separa y se extrae con 3 porciones de 30 mL de CH₂Cl₂, las fracciones orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄, y se concentran para dar (1a) (5.84 g, 94%) como un sólido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.11 (s, 3H CH₃-Ar), 5.56 (s, 1H, Ar-OH), 7.00 (s, 1H, Ar), 7.28 (d, 1H, Ar), 7.77 (s, 1H, F₃C-Ar-CF₃); 7.94 (s, 2H, Ar); ppm; EMIE m/z (int. rel.): 398 [M⁺] (100), 400 [M⁺⁺²] (100), 379(17), 299 (40), 250(10); RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz): δ: 20.30 (CH₃-Ar), 111.34 (CF₃-Ar), 118.03 (Ar), 121.124 (m, 1H, Ar), 121.633 (Ar), 125.24 (Ar), 126.07 (Ar-CH₃), 129.43 (Ar), 130.77 (Ar), 131.24 (Ar), 131.68 (Ar), 131.85 (Ar), 132.12 (Ar), 1342.78, 139.63, 147.02; EMIE m/z (int. rel.): 320 [M⁺] (100), 301(35), 299 (30), 251(22), 231(40) IR (Pastilla/KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 3519 (banda ancha O-H), 2924, 2865, 1616, 1576, 1477, 1372, 1279 (intensa), 1132 (intensa).

CF₃ArOH (2)

Bromación: A una solución de α,α,α-Trifluoro-*p*-cresol (5.0 g, 30.8 mmol) en CH₂Cl₂ se adicionan gota a gota Br₂ (1.60 mL, 30.8 mmol), esta mezcla es agitada, calentada a 40°C por 14 horas, enfriada a temperatura ambiente, y se detiene con una solución acuosa de Na₂S₂O₃. La capa acuosa se separa y se extrae con 3 porciones de 30 mL de CH₂Cl₂, las fracciones orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄, y se concentran para dar 2-bromo-4-trifluorometil fenol (7.25 g, 98%) como un aceite amarillo. El 2-bromo-4-trifluorometil fenol (5.0 g, 30.80 mmol) se protege mediante bromobencilo (6.30 g, 37.0 mmol), y se acopla con el ácido 3,5-bis(trifluorometil) fenilborónico usando el mismo procedimiento descrito para (1). Después de la subsecuente desprotección del benciléter, se obtiene un sólido incoloro que funde a una temperatura cercana a la ambiente dando un aceite incoloro (Rendimiento 89%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6.13 (banda ancha, 1H, OH), 7.03 (d 8.7 Hz, 1H, CF₃-Ar), 7.50 (d 8.7 Hz, 1H, CF₃-Ar), 7.57 (s, 1H, CF₃-Ar), 7.89 (s, 1H, F₃C-Ar-CF₃), 8.07 (s, 2H, F₃C-Ar-CF₃) ppm; RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 171.66 (Ar), 155.38 (Ar), 138.62 (Ar), 129.49 (Ar), 127.96 (Ar), 127.39 (Ar), 127.35 (Ar), 116.67 (CF₃-Ar). EMIE m/z (int. rel.): 374 [M⁺] (100), 355 (33), 353 (32), 335 (15), 304 (28), 285 (90), 277, 256, 237, 236, 206, 188; IR (Película) ν_{max}/cm⁻¹: 3304 (banda ancha O-H), 2937, 1707, 1658, 1620, 1380, 1328, 1282, 1174, 1130.

7.3 Síntesis de O-Ariltiocarbamatos, MeArOTioc.

O-5-metil-3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-2-Dimetiltiocarbamato MeArOTioc (**3**). En un matraz bola de dos bocas equipado con un condensador de reflujo fue disuelto (**1**), (1.86 g, 5.81 mmol) en aproximadamente 30 mL de DME anhidro bajo atmosfera de N₂. DMAP (1.06 g, 8.72 mmol) sólido fue añadido en pequeñas porciones. La mezcla de reacción fue dejada agitando por 30 minutos. Entonces ClC(S)NMe₂ (1.07 g, 8.72 mmol) fue agregado y la mezcla calentada a reflujo por 18 h, se observó la evolución de la reacción por la aparición de un precipitado blanco (clorhidrato de 4-dimetilaminopiridina). Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción es detenida con 30 mL de agua. Las fases fueron separadas y la fase acuosa extraída con 3×20 mL de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas fueron entonces lavadas con agua destilada (30 mL), con una solución saturada de NaHCO₃ y finalmente secadas con Na₂SO₄ anhidro. El sólido blanco obtenido tras la filtración de Na₂SO₄, evaporación de los volátiles y purificación por cromatografía en columna con sílica gel como la fase estacionaria, se recristalizó de Hexano/Etanol 30:70 (1.61 g, 68% rendimiento), Pf 90-91°C. **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ:** 2.431 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.15 (s, 3 H, N-CH₃), 3.32 (s, 3 H, N-CH₃), 7.073 (d 6.2 Hz, 1H, Ar) 7.23 (d 6.2 Hz, 1H, Ar), 7.30 (s, 1H, Ar), 7.83 (s, 1H, F₃C-Ar-CF₃), 7.94 (s, 2H, F₃C-Ar-CF₃) ppm; **RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm:** 186.98 (OC=S), 148.58 (Ar), 139.86 (Ar), 136.59 (Ar), 132.029 (Ar), 131.80 (Ar), 131.59 (Ar), 131.48 (Ar), 130.76 (CF₃), 130.31 (CF₃), 129.34 (Ar), 43.15 (N-CH₃), 38.24 (N-CH₃), 20.91 (Ar-CH₃); **EMIE m/z (int. rel.):** 407 [M⁺] (16), 388(13), 338(17), 320, 88(100), 72(67); **IR (Pastilla KBr) ν_{max}/cm⁻¹:** 3033, 2947, 2225, 1543 (C=S), 1499, 1399, 1281.

O-3',5',5'-tris(trifluorometil)bifenil-2-Dimetiltiocarbamato CF₃ArOTioc (**4**). El procedimiento es idéntico al descrito para (**3**), partiendo del fenol (**2**) (3.70 g, 9.89 mmol), DMAP (1.81 g, 14.8 mmol) y ClC(S)NMe₂ (2.20 g, 17.8 mmol). Se obtienen cristales incoloros, (2.20 g, 48%), Pf 97-98°C. **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ:** 3.16 (s, 3 H, N-CH₃), 3.32 (s, 3 H, N-CH₃), 7.34 (d, 8.1 Hz, 1H, Ar), 7.74 (d, 8.1 Hz, 1H, Ar), 7.70 (s, 1H, Ar), 7.90 (s, 1H, F₃C-Ar-CF₃), 7.95 (s, 2H, F₃C-Ar-CF₃) ppm; **RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz):** 181.79 [ArC-S=ON], 153.14 (Ar), 138.31 (Ar-S), 133.05 (Ar), 132.11 (Ar), 131.44 (Ar), 129.38 (Ar), 127.52 (Ar), 126.74 (Ar), 125.76 (Ar), 121.79 (Ar), 43.30 (N-CH₃), 38.48 (N-CH₃) ppm; **EMIE m/z (int. rel.):** 462 [M+H]⁺(74), 442 (76), 428 (6), 391 (36), 352(36), 337(62) 88 (92), 72 (100); **IR (Pastilla KBr) ν_{max}/cm⁻¹:** 2947, 1548, 1329, 1279, 1172, 1127.

Me(Br)ArOTioc (**3a**). En un matraz bola de dos bocas equipado con un condensador de reflujo fue disuelto (**3**), (2.2 g, 5.50 mmol) en aproximadamente 50 mL de DME anhidro bajo atmosfera de N₂, esta mezcla se lleva a 0°C en un baño de hielo, posteriormente NaH (0.146 g, 6.10 mmol) sólido fue añadido en pequeñas porciones. La mezcla de reacción fue dejada agitando por 60 minutos. Entonces ClC(S)NMe₂ (0.90 g, 7.20 mmol) fue agregado y la mezcla calentada a reflujo por 24 h, se observó la evolución de la reacción por la aparición de un precipitado blanco (NaCl). Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción es detenida con 50 mL de agua. Las fases fueron

separadas y la fase acuosa extraída con 3×50 mL de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas fueron entonces lavadas con agua destilada (50 mL), con una solución saturada de NaHCO₃ y finalmente secadas con Na₂SO₄ anhidro. El sólido blanco obtenido tras la filtración de Na₂SO₄, evaporación de los volátiles y purificación por cromatografía en columna con sílica gel como la fase estacionaria, se recrystalizó de Hexano/Etanol 30:70 (2.10 g, 77% rendimiento), Pf 104-105°C. **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ:** 2.401 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.22 (s, 3 H, N-CH₃), 3.30 (s, 3 H, N-CH₃), 7.159 (s, 1H, Ar) 7.50 (s, 1H, Ar), 7.84 (s, 1H, F₃C-Ar-CF₃), 7.96 (s, 2H, F₃C-Ar-CF₃) ppm; **RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz): δ/ppm:** 183.93 (OC=S), 144.87 (Ar), 138.35 (Ar), 136.86 (Ar), 133.26 (Ar), 133.16 (Ar), 131.05 (Ar), 130.61 (Ar), 130.16 (CF₃), 129.73 (CF₃), 129.09 (Ar), 42.39 (N-CH₃), 37.55 (N-CH₃), 19.77 (Ar-CH₃); **EMIE m/z (int. rel.):** 486 [M⁺] (43), 488 [M⁺⁺²] (39), 406(100), 387(5), 302(17), 88(68), 73(33).

Síntesis de Me(CSN)ArOH (3b) y Me(CON)ArOH (3c). Los compuestos 3b y 3c son el producto de la descomposición de MeArOTioc (**3**): Una solución en THF de (**3**) es llevada a -78°C, posteriormente es tratada con 1.1 equivalentes de *n*-BuLi y 1.1 equivalentes de TMEDA, al finalizar la adición, la mezcla es llevada a 0°C. Tras llevar esta mezcla a temperatura ambiente, la reacción es detenida con 30 mL de agua y 30 mL HCl(3M). Las fases fueron separadas y la fase acuosa extraída con 3×20 mL de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas fueron entonces lavadas con agua destilada (30 mL), con una solución saturada de NaHCO₃ y finalmente secadas con Na₂SO₄ anhidro. El sólido blanco obtenido tras la filtración de Na₂SO₄, evaporación de los volátiles es purificado por cromatografía en columna con sílice gel como la fase estacionaria, se recrystalizó de Hexano/Etanol 30:70. Para la caracterización Ver Anexos.

7.4. Síntesis de S-Ariltiocarbamatos, ArStioc.

S-5-metil-3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-2-Dimetiltiocarbamato MeArSTioc (5). El *O*-Tiocarbamato (**3**) (6.14 g, 15.1 mmol) fue pesado y secado a presión reducida en un matraz Schlenk equipado con tapón de teflón para trabajo a alta presión. El matraz fue cerrado en atmósfera de N₂ e inmerso en un baño de aceite y calentado hasta 265°C por 4 horas, manteniendo la totalidad del matraz una temperatura uniforme, observando que todo el compuesto funde. Tras enfriar la mezcla a temperatura ambiente, purificar en columna cromatográfica, y permitir la evaporación del eluyente se obtiene un aceite (6.60 g, 98% rendimiento). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ:** 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.93 (s, 6 H, N-CH₃), 7.073 (d 6.2 Hz, 1H, Ar) 7.23 (d 6.2 Hz, 1H, Ar), 7.30 (s, 1H, Ar), 7.83 (s, 1H, F₃C-Ar-CF₃), 7.94 (s, 2H, F₃C-Ar-CF₃) ppm; **RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz):** 166.63 (SC=ON), 144.06 (Ar), 143.23 (Ar), 140.65 (Ar), 138.25 (Ar), 131.05 (Ar), 130.57 (Ar), 130.05 (Ar), 129.80 (CF₃), 125.24 (Ar), 123.91 (Ar), 121.63 (Ar), 120.83 (Ar), 36.77 (N-CH₃), 21.19 (Ar-CH₃); **EMIE m/z (int. rel.):** 407 [M]⁺(6), 388, 333, 315(8), 301, 265, 72 (100); **IR (Película) ν_{max}/cm⁻¹:** 3343.7, 2928.9, 1723.9, 1670.3 (C=O), 1460.1, 1369.2, 1280.9.

S-3',5',5-tris(trifluorometil)bifenil-2-Dimetiltiocarbamato CF₃ArOtioc (6). El procedimiento es idéntico al descrito para (**5**) partiendo del *O*-Tiocarbamato (**4**) (2.20

g, 4.80 mmol) y calentando a 260°C por 1 hora. Tras la purificación de la mezcla en columna se obtienen cristales incoloros, Pf 50°C (1.97 g, 90%). **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ:** 2.93 (s, 6H, N-(CH₃)₂), 7.65 (s, 1H, CF₃-Ar-CF₃), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CF₃-Ar), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CF₃-Ar), 7.86 (s, 2H, CF₃-Ar-CF₃), 7.91 (s, 1H, CF₃-Ar) ppm; **RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz):** 164.91 (SC=ON), 144.68 (CF₃-Ar-CF₃), 141.79 CF₃-Ar), 138.74, 132.86, 132.42, 132.35, 131.98, 121.94, 131.50, 131.06, 129.77, 129.73, 128.95, 128.70, 126.88 (CF₃), 125.74 (CF₃), 125.33, 125.08, 121.63118.10, 117.84, 36.86 (N-CH₃); **EMIE m/z (int. rel.):** 462 [M+H]⁺, 388, 369 (15), 349, 337, 320 (10), 301 (8), 72 (100), 42 (7), 28 (4), 15; **IR (Pastilla KBr) ν_{max}/cm⁻¹:** 3317, 3078, 2938 (-N-CH₃), 1665 (Intensa C=O), 1371, 1327, 1287, 1175, 1128.

7.5. Síntesis de tiofenoles, ArS-H

5-metil-3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-2-Tiol MeArSH (7). En un matraz bola de dos bocas equipado con un condensador de reflujo (**5**) (6.10 g, 15.0 mmol) fue disuelto en metanol anhidro bajo atmósfera de N₂, a las mezcla en agitación se agrega NaOH (s) (1.80 g, 45.0 mmol), se calienta a reflujo 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidifica con HCl (3M) hasta pH 2, y se extrae la fase orgánica en CH₂Cl₂. Un sólido blanco Pf 112 °C, (4.57 g, 91%) se obtiene al evaporar el disolvente. Análisis espectroscópicos muestran que este sólido es el disulfuro (**8**) del tiofenol correspondiente, el cual se reduce manteniendo en reflujo una mezcla del disulfuro, MeOH anhidro y NaBH₄ (1.70 g, 45.0 mmol). El tiofenol se aísla como un sólido blanco (Pf 85°C, 98% rendimiento) por cristalización de etanol. **RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ:** 2.38 (s, 3H, CH₃-Ar), 3.82 (s, 1H, ArS-H), 7.06 (s, 1H, Ar), 7.11 (d, J= 7.96 Hz, 1H, Ar), 7.27 (d, J=7.95 Hz, 1H, Ar), 7.76 (s, 2H, CF₃-Ar-CF₃), 7.82 (s, 1H, CF₃-Ar-CF₃) ppm; **RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz):** 142.53, 140.88, 138.19, 132.23, 131.41, 131.18, 130.97, 130.06, 129.93, 129.34, 125.19, 121.57, 121.15, 41.16, 21.00; **m/z (int. rel.):** 336 (100) [M]⁺, 315, 301, 283, 267, 247, 233, 214, 198, 197; **IR (Pastilla KBr) ν_{max}/cm⁻¹:** 3095, 2962, 2925, 1620, 1467, 1398, 1372, 1283, 1188, 1122.

3',5',5-tris(trifluorometil)bifenil-2-Tiol CF₃ArSH (8). El procedimiento es idéntico al descrito para (**7**) partiendo de (**6**) (1.97 g, 4.27 mmol) y NaOH (0.50 g, 12.8 mmol) se someten a metanólisis. Nuevamente en este caso se obtiene principalmente el disulfuro por lo que se toma este sólido blanco (1.60 g, 2.06 mmol), se reduce con NaBH₄ (0.23 g, 6.20 mmol) a reflujo en metanol por 72 horas; en este caso usando este método solo se obtuvo un 6% de rendimiento del tiofenol como un sólido cristalino de color amarillo, Pf 102-104°C. **RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm:** 3.51 (s, 1H, S-H), 7.47 (s, 1H, CF₃-Ar-S), 7.52 (s, 1H, CF₃-Ar-S), 7.53 (s, 1H, CF₃-Ar-CF₃), 7.90 (s, 2H, CF₃-Ar-CF₃), 7.96 (s, 1H, CF₃-Ar-S). **RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz):** 141.15, 137.51, 136.42, 133.23, 132.56, 131.89, 131.23, 130.32, 129.42, 128.84, 128.19, 127.10, 126.42, 125.89, 122.32, 121.00, 120.38; **m/z (int. rel.):** 390 (88) [M]⁺, 371, 369, 351, 350, 321, 301 (100), 299, 270, 252, 251, 231, 219; **IR (Pastilla KBr) ν_{max}/cm⁻¹:** 3101, 1613, 1374, 1329, 1284, 1173, 1119.

Disulfuros (MeArS-)₂ (**7a**) y (CF₃ArS-)₂ (**8a**). Estos compuestos resultan de la descomposición de los respectivos tiofenoles al exponerse al aire.

7.6. Síntesis de amino tris(tioéter) (**9b**)

Los S-ariltiocarbamatos 2,4-disustituídos, se prepararon a partir de los correspondientes fenoles sustituidos. ¹² S-[2-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-4(trifluorometil)]-N,N-dimetiltiocarbamato (6.00 g, 13.05 mmol) se disolvió en metanol seco (50 mL) bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente, KOH (1.80 g, 32.1 mmol) fue añadido a esta solución en agitación, posteriormente la mezcla se calentó a reflujo. Después de 18 h, la mezcla fue llevada a temperatura ambiente y evaporada a sequedad. El residuo sólido se lavó tres veces con éter etílico y se filtró a través de cánula. El tiolato (4.30 g, 10.1 mmol) se disolvió en THF anhidro (25 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente; a continuación, tri(2-bromoetil) amina (1.06 g, 3.14 mmol) fue añadido a la solución mientras se agitaba [en una variación se usa tri(2-iodoetil)amina],¹³ esta solución se llevo a reflujo. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad, los sólidos residuales se disolvieron en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 25 mL), se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El crudo fue purificado en columna cromatográfica (Hexano/Acetato de etilo 9:1); finalmente se obtiene el producto como un aceite amarillo (91%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (s, 3H), 7.84 (s, 6H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.46 (s, 3H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 2.89 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 2.71 (d, J = 7.5 Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ: 140.9, 140.8, 138.7, 131.9 (q, J = 33.3 Hz, 2C), 129.7, 128.1 (q, J = 33.0 Hz, 1C), 126.9, 126.8 (2), 125.9, 123.8 (q, J = 271 Hz, 1C), 123.2 (q, J = 271 Hz, 2C), 122.9, 52.4, 31.1 ppm. **C₅₀H₃₁F₂₄NS₃ (1265.94)**: calculado C 48.39, H 2.39, N 1.11; encontrado C 49.69, H 2.99, N 1.24. Ensayos preliminares de la metalacion de este ligante se llevaron a cabo usando (**9b**) (1.0 g, 0.79 mmol) disueltos en 50 mL de acetonitrilo, posteriormente se agregó 1 equivalente de PdCl₂ y la mezcla se mantuvo en reflujo por 12 horas, tras este tiempo se aisló un sólido rojizo que fue recristalizado de éter (**9b.PdCl₂**), y caracterizado por difracción de Rayos-x (Ver Anexos); m/z (int. rel.): 1407 (15) [M]⁺, 369 (100).

7.7. Síntesis del salicilaldehído (**10**)

En un balón de 2 bocas se pone el fenol seco (**1**) (16.6 g, 51.88 mmol), y se disuelve completamente en acetonitrilo (250 mL), posteriormente se agrega trietil amina (19.68 g, 194.5 mmol) esta mezcla se deja en agitación durante 50 minutos a temperatura ambiente, después de este tiempo se agrega MgCl₂ (7.41g, 77.81 mmol), y (CH₂O)_n (10.85g, 350.16 mmol), Esta mezcla se mantuvo en agitación durante toda la noche 80°C; después de este tiempo fue neutralizada con HCl (3M); el disolvente se evaporó a sequedad, el residuo sólido se disolvió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua (3 × 25 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto puro se obtuvo por recristalización (CHCl₃/MeOH 9:1), como un sólido amarillo-limón 89 % de rendimiento. . ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 11.36 (s, 1H), 9.84 (s, 1H, OH), 7.98 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.37 (s, 1H) 2.34 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN {¹H}

(75 MHz, CDCl₃) δ: 196.92, 156.78, 138.65, 138.56, 135.4, 134.63, 131.71 (q, *J* = 32 Hz), 129.95, 129.64 (señal ancha), 127.17, 123.61 (q, *J* = 270 Hz), 121.42 (m), 121.06, 20.47 ppm. **m/z (int. rel.):** 348 (100) [M]⁺, 347(40); **IR (Pastilla KBr) ν_{max}/cm⁻¹:** 1658.9, 1618.3, 1282.4, 1121.4.

7.8. Síntesis del benzaldehído (**11**)

El salicilaldehído disustituido **10** (3.74 g, 10.7 mmol) fue disuelto en acetonitrilo anhidro (150 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, K₂CO₃ fue añadido (2.23 g, 16.11 mmoles) a la disolución en agitación. Después de 30 min. se agregó bromuro de bencilo (1.93 g, 11.3 mmoles). Esta mezcla se mantuvo en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente; después de este tiempo, el disolvente se evaporó a sequedad, el residuo sólido se disolvió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua (3 × 25 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto puro se obtuvo por recristalización (hexano/EtOAc 9:1), como un sólido incoloro en 98% de rendimiento. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ:** 10.25 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ:** 189.9, 156.0, 139.4, 137.4, 135.4, 134.8, 133.7, 131.9 (q, *J* = 270 Hz, 2C), 130.2 (2C), 129.9 (2C), 129.6 (señal ancha, 2C), 129.0, 128.9, 128.7, 123.4 (q, *J* = 270 Hz, 2C), 121.5 (m, *J* = 3.6 Hz, 1C), 79.1, 21.0 ppm. **C₂₃H₁₆F₆O₂ (438.36):** calculado C 63.02, H 3.68; encontrado C 62.87, H 3.70.

7.9. Síntesis del amino tris(bencileter) (**12**)

Primero se disolvió NH₄OAc (0.65 g, 8.41 mmol) en CH₃CN seco (150 mL) bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente, seguidamente el sólido **11** (12.9 g, 29.5 mmoles) fue añadido a la solución en agitación. Después de 30 min, se agregó NaHB(OAc)₃ (8.02 g, 37.9 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 85°C y el disolvente se evaporó a sequedad; el residuo sólido se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con una disolución acuosa de KOH (5%) y salmuera. La capa orgánica se lavó con agua (3 × 25 mL), se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El producto final fue purificado por cromatografía en columna o recristalización, para dar un sólido incoloro en 84% de rendimiento. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ:** 7.89 (s, 6H), 7.70 (s, 3H), 7.49 (s, 3H), 7.07 (s, 9H), 7.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 6.98 (s, 3H), 6.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 4.29 (s, 6H), 3.75 (s, 6H), 2.31 (s, 9H) ppm. **¹³C RMN {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ:** 152.9, 141.4, 136.6, 135.0, 134.0, 132.5, 132.0 (q, *J* = 32.8 Hz, 2C), 130.5 (2C), 130.13 (señal ancha, 2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 124.0 (q, *J* = 270.5 Hz, 2C), 121.3 (2C), 76.8, 53.2, 21.6 ppm. **C₆₉H₅₁F₁₈NO₃(3H₂O) (1284.12):** calculado C 61.93, H 4.29, N 1.05; encontrado C 61.66, H 4.12, N 1.16.

7.10. Síntesis de tri(fenol)amina (**13**)

El compuesto **12** (7.90 g, 6.15 mmol) fue disuelto en EtOAc en un reactor de alta presión, seguidamente se adicionó Pd/C (5%) y el equipo fue cargado con H₂ (100 psi), este montaje se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 24 horas, luego de las cuales se filtro el Pd/C y se evaporaron volátiles a presión reducida; el compuesto se obtuvo como un sólido cristalino de color amarillo después de recrystalizar el residuo en una mezcla (MeOH/DMSO 95:5). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ:** 7.76 (s, 3H), 7.74 (s, 6H), 6.92 (s, 3H), 6.89 (s, 3H), 4.47 (ancha, OH), 3.83 (s, 6H), 2.25 (s, 9H) ppm. **¹³C RMN {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ:** 150.1, 139.8, 132.2, 131.9 (q, J = 33.4 Hz, 2C), 130.9, 130.1, 129.5 (ancha, 2C), 126.5, 124.1, 123.4 (q, J = 270 Hz, 2C), 121.26 (ancha, 1C), 58.06, 20.54 ppm. **C₄₈H₃₃F₁₈NO₃·(H₂O) (1013.75):** calculado C 55.88, H 3.42, N 1.36; encontrado C 55.63, H 3.58, N 1.44. De esta reacción se obtuvo un mono cristal de un subproducto que fue caracterizado por difracción de rayos X, como el trineolato de boro B[N(MeArO)₃] (**13a**) **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ:** 7.90 (s, 6H), 7.67 (s, 3H), 7.24 (s, 3H), 6.84 (s, 3H), 4.27 (ancha, -CH₂-), 2.30 (s, 9H) ppm.

7.11. Síntesis del amino tris- O-(Ariltiocarbamato) (**14b**)

La trifenolamina **13** (1.60 g, 1.58 mmol) se disolvió en DME seco (100 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. Seguidamente se adicionó a esta mezcla NaH (0.19 g, 7.89 mmol) mientras la disolución se mantuvo en agitación¹⁴. Tras 18 h a temperatura ambiente, se añadió cloruro de dimetiltiocarbamoilo (0.88 g, 7.10 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C. Después de 3 días la mezcla fue llevada a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a sequedad; el residuo sólido se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se lavó con agua (3 × 25 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto final fue purificado por recrystalización (MeOH/DMSO 9:1), para dar un sólido incoloro en 96% de rendimiento. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ:** 7.89 (s, 6H), 7.81 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.08 (s, 3H), 3.69 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ :** 186.0, 147.4, 147.2, 147.1, 140.3, 136.6, 136.4, 136.3, 134.0, 133.8, 133.6, 132.8, 132.6, 132.6, 132.0, 131.44 (q, J = 33.4 Hz, 2C), 130.26, 130.00, 129.85, 129.66, 123.54 (q, J = 271.9 Hz, 2C), 121.0 (ancha, 1C), 54.1, 54.0, 53.6, 43.4, 38.6, 38.3, 29.9, 21.6, 21.4 ppm. **C₅₇H₄₈F₁₈N₄O₃S₃ (1275.18):** calculado C 53.69, H 3.79, N 4.39; encontrado C 53.60, H 3.69, N 4.29. El compuesto (**14a**) se obtiene en trazas, como subproducto en esta reacción, debido a la tiocarbamoilación incompleta del trifenol (**13**) (ver capítulo 4 y Anexos)

7.12. Síntesis de O-(o-formil Ariltiocarbamato) (**15**)

El salicilaldehído sustituido **10** (2.00 g, 5.74 mmol) se disolvió en DME anhidro (100 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. Posteriormente DMAP (1.05 g, 8.62 mmoles) fue añadido a la solución en agitación continua. Después de 4 h Cl(C=S)NMe₂ sólido (1.06 g, 8.62 mmoles) fue añadido a la mezcla que se calentó a 80°C. Tras 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el residuo sólido se recogió por filtración y se disolvió en EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con

agua (3 × 25 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cristalización (hexano/EtOH 1:1). Con lo que se obtuvo un sólido incoloro (86%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.03 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 188.2, 186.6, 150.2, 138.9, 137.3, 136.6, 133.5, 131.8 (q, J = 32.0 Hz, 2C), 130.6, 130.2, 129.7 (ancha, 2C), 123.4 (q, J = 270 Hz, 2C), 121.7 (m, 3.2 Hz, 1C), 43.6, 38.7, 21.0 ppm. **C₁₉H₁₅F₆NO₂S (435.38)**: calculado C 52.41, H 3.47, N, 3.22; encontrado C 52.49, H 3.54, N 3.33. El compuesto (**15a**) se obtiene como una impureza en esta reacción (ver capítulo 4 y Anexos)

7.13. Método general de Newman-Kwart para la síntesis S-(o-formil Ariltiocarbamatos)

Los O-tiocarbamatos fueron disueltos en NMP en un matraz Schlenk para alta presión equipado con llave de teflón, este sistema fue cerrado bajo atmósfera de nitrógeno y es llevado a una temperatura entre 220-245°C por 60 min. con agitación continua; después de este tiempo la mezcla es llevada a temperatura ambiente y la fase orgánica se puede separar de la NMP por sucesivas extracciones líquido-líquido (salmuera-éter etílico), finalmente y después de una purificación por recristalización (hexano/cloroformo 9:1), se obtienen los productos (en la mayoría de los casos cristales amarillos) en rendimientos superiores al 80%.

7.14. Síntesis S-(o-formil Ariltiocarbamatos) (**16**)

Siguiendo el método general descrito en la sección 7.8, este compuesto se obtiene en un 86% de rendimiento, tras someterlo por 60 minutos a 220°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.46 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.47 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ: 191.9, 165.1, 145.5, 142.4, 141.3, 139.0, 136.0, 131.3 (q, J = 31.8 Hz, 2C), 130.1 (s, 2C), 129.7, 127.8, 123.5 (q, J = 271.7 Hz, 2C), 121.5 (m, J = 3.2 Hz, 1C), 37.2 (s, 2C), 21.4 ppm. **C₁₉H₁₅F₆NO₂S (435.4)**: calculado C 52.42, H 3.46, N 3.22; encontrado C 52.41, H 3.47, N 3.22.

7.15. Método general para la síntesis amino-tris-S-(o-formil Ariltiocarbamatos) por aminación reductiva

Los S-formiltiocarbamatos se mezclan con las respectivas fuentes de amina (acetato de amonio, ⁱBuNH₂ y meta-fenilendiamina) en THF (50-100 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h se añaden 2 equivalentes del reductor NaHB(OAc)₃ con respecto al compuesto formilado; esta mezcla se agita 2-5 días a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron a sequedad. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava dos veces con cloruro de amonio y salmuera. La capa orgánica fue secada con Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. Generalmente los productos de aminación reductiva se separan por columna cromatográfica, y el rendimiento se ve afectado por un porcentaje de la materia prima que es reducida al correspondiente alcohol bencílico.

7.16 Síntesis de isobutil amino bis(*S*-ariltiocarbamato) (**17**)

S-formil-tiocarbamato **16** (1.60 g, 3.68 mmol) fue mezclado con *i*BuNH₂ (122 mg, 1.67 mmol) en THF (50 mL) y NaHB(OAc) (1.41 g, 6.69 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. El producto fue purificado por columna cromatográfica (Hexano/AcOEt 95:5), tras lo cual se obtiene un sólido incoloro con 80% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (s, 2H), 7.73 (s, 4H), 7.64 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 3.79 (s, 4H), 2.87 (s, 12H), 2.39 (s, 6H), 2.30 (d, *J* = 7.2 Hz), 1.86 (m, *J* = 6.6 Hz), 0.96 (d, *J* = 6.3 Hz) ppm. ¹³C RMN {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.3, 146.1, 144.9, 144.4, 140.0, 131.6 (*ancha*, 2C), 130.8 (*q*, *J* = 34.3 Hz, 2C), 130.0 (*ancha*, 2C), 129.6, 127.3 (*q*, *J* = 269.9 Hz, 2C), 123.8 (s, 1C), 120.7 (m, 2C), 64.5, 58.1 (s, 2C), 37.0, 26.6, 21.6, 21.4 ppm. C₄₂H₄₁F₁₂N₃O₂S₂ (**911.90**): calculado C 55.32, H 4.53, N 4.61; encontrado C 55.22, H 4.93, N 4.41.

7.17 Síntesis de amino tris (*S*-tiocarbamato) (**18**)

S-formil-tiocarbamato **16** (0.54 g, 1.24 mmol) se mezcló con NH₄OAc (32 mg, 0.41 mmol) en THF (50 mL) y NaHB(OAc) (0.35 g, 1.66 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. El producto fue purificado por columna cromatográfica (Hexano/AcOEt 95:5), tras lo cual se obtiene un sólido incoloro con 74% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.80 (s, 3H), 7.68 (s, 6H), 7.54 (s, 3H), 7.00 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 2.84 (s, 18H), 2.36 (s, 6H) ppm. ¹³C RMN {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.1, 145.6, 145.0, 144.3, 139.8, 132.3 (*ancha*, 2C), 130.9 (*q*, *J* = 30.6 Hz, 2C), 129.9 (*ancha*, 2C), 129.7, 123.6 (*q*, *J* = 270.9 Hz, 2C), 120.8 (m, 1C), 58.7, 36.9 (s, 2C), 21.4 ppm. C₅₇H₄₈F₁₈N₄O₃S₃ (**1275.18**): calculado C 52.69, H 3.79, N 4.39; encontrado C 52.99, H 3.76, N 4.36. El compuesto (**16b**) resulta como subproducto en esta reacción.

7.18 Síntesis del complejo {Ni(*i*BuNS₂)₂}₂ (**21**)

A una solución de **17** (0.20 g, 0.22 mmol) en 50 mL de THF, se agregó MeONa (128 mL, 0.526 mmol) de una disolución de metanol 4.1M. La disolución amarilla resultante se llevó a 65°C por 5 días; después de este tiempo el color de la disolución se tornó mas intenso. Seguidamente NiCl₂·6H₂O (0.052 g, 0.22 mmol) sólido fue agregado e inmediatamente el color amarillo se torno verde esmeralda. Esta disolución fue evaporada a sequedad, y el sólido negro resultante fue lavado con MeOH y recristalizado de una disolución 7:3 CH₃CN/éter etílico para obtener unos cristales negros en 95% de rendimiento ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃-*i*Bu*), 1.48, 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, (CH₃-*i*Bu), 2.00 (ArCH₃*, 6H), 2.09 (m, 2H, -CH-*i*Bu*, -CH-*i*Bu), 2.41 (m, -CH₂-, 4H), 2.48 (ArCH₃, 6H), 3.66 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H, -CH₂-*i*Bu*), 3.90 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H, -CH₂-*i*Bu*), 5.92, 6.62, 6.86, 7.03, 7.19, 7.51, 7.64, 7.80 ppm; ¹³C {¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 20.91, 21.12, 23.29, 24.90, 25.9, 65.29, 67.46, 70.06, 124.25, 125.44, 130.24, 130.61, 131.02, 131.52, 131.68, 134.95, 136.92, 139.40, 140.18, 141.71, 142.56, 143.51, 144.85 ppm. UV-vis 310 nm (26820), 361 (23530).

C₇₂H₅₈F₂₄N₂Ni₂S₄(CH₃CN): calculado C, 52.47; H, 3.63; N, 2.48. encontrado C, 52.48; H, 2.73; N, 2.40.

7.19 Síntesis del complejo {Zn(ⁱBuNS₂)₂}₂ (**22**)

A una solución de **17** (0.28 g, 0.307 mmol) en 50 mL de THF, se agregó MeONa (49.8 g, 0.921 mmol) de una disolución de metanol 4.1M. La disolución amarilla resultante se llevó a 65°C por 5 días; después de este tiempo el color de la disolución se tornó mas intenso. Seguidamente ZnCl₂ (0.050 g, 0.31 mmol) sólido fue agregado; en este caso no hubo cambio de color apreciable. Esta disolución fue evaporada a sequedad, y el sólido incoloro resultante fue lavado con MeOH y recrystalizado de una disolución 7:3 CH₃CN/éter etílico para obtener unos cristales negros en 60% de rendimiento **UV-vis** 330 nm (26820) hombro; **m/z (int. rel.)**: 1664 (10) [M]⁺, 329 (100).

7.20 Síntesis del complejo [(2,6-Me₂C₆H₃CN)Ni(ⁱBuNS₂)] (**22**)

A una solución de {Ni(ⁱBuNS₂)₂}₂ (**21**) (0.10 g, 0.06 mmol) en THF (5mL) fueron adicionados 2 equivalentes de 2,6-dimetilfenilisocianuro (2,6-Me₂C₆H₃CN) (15 mg, 0.12 mmol) disueltos en 2 mL de THF; esto resultó en el inmediato cambio del verde esmeralda oscuro a un marrón rojizo. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 horas más con el fin de completar la reacción. Finalmente la disolución fue llevada a sequedad por evaporación y el sólido café resultante fue lavado con acetonitrilo anhidro y recrystalizado de una mezcla 7:3 CH₃CN/dietiléter. Después de este tratamiento se obtuvieron cristales marrón-rojizo (0.80 g) con un rendimiento de 70%. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ**: 1.41 (*d*, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH₃-ⁱBu), 1.48 (H₂O), 1.78 [*s*, 6H, -CH₃-(ⁱBuNArS)₂], 2.25 [*s*, 6H, -CH₃-ArNC], 2.66 (*d*, *J* = 5.7 Hz, 2H, -CH-ⁱBu), 2.76 (*m*, ¹H, -CH-ⁱBu), 3.66 [*s*, 4H, -CH₂-ⁱBuNArS], 6.89 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArS), 6.99 (*d*, *J* = 12.5 Hz, 2H, ArS), 7.65 (*m*, 3H, ArNC), 7.69 [*s*, 2H, ArS], 7.91 [*s*, 4H, ArS] ppm; **¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃) δ** : 17.97, 21.02, 24.31, 25.79, 65.56, 67.69, 120.51 (ancha, 2C), 121.96, 126.50, 127.89 (ancha, 2C), 129.75 (*q*, *J* = 275 Hz, 2C), 130.35 (ancha, 2C), 130.84 (*d*, *J* = 32.4 Hz, 2C), 135.93, 136.39, 140.51, 144.70 ppm. **UV-vis** 299 nm (30940), 346 (28250). **C₄₅H₃₈F₁₂N₂NiS₂**: calculado: C, 56.44; H, 4.00; N, 2.93. encontrado: C, 57.47; H, 2.79; N, 4.12.

7.21 Síntesis del complejo Fe[N(MeArS₃)]OH₂ (**23**)

El ligante (**13**) (0.146g, 0.144mmol) fue disuelto en THF anhidro en un balón de 2 boca en atmosfera de N₂, esta solución es llevada a 0°C, y posteriormente se agrega NaH (0.011 g, 0.475 mmol) lentamente, esta mezcla se lleva a temperatura ambiente y posteriormente se agrega P-toluensulfonato de Fe(III) hexahidratado (0.097 g, 0.144 mmol), inmediatamente después de que el sólido fue agregado el color amarillo de la solución de trifenolato de sodio se torno marrón rojizo. Esta disolución fue evaporada

a sequedad, y el sólido rojizo resultante fue lavado con MeOH y recristalizado de una disolución 7:3 CH₃CN/éter etílico para obtener unos cristales rojo-oscuro en 85% de rendimiento. **m/z (int. rel.):** 1066 (78) [M]⁺, 1014 (30), 732 (65) 313 (100). **RPE** B(99.302, 1385) g = 6.557; **IR (Pastilla KBr) v_{max}/cm⁻¹:** 1465, 1275 (intensa), 1124 (intensa)

7.15 Referencias y notas

-
- ¹ Hofsløkken, N. U.; Skattebøl, L. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 258.
- ² CrysAlis CCD and CrysAlis R, Oxford Diffraction, Abingdon, UK, 2009.
- ³ Clark, R. C.; Reid, J. S. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **1995**, *A51*, 887.
- ⁴ G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Germany, 1990.
- ⁵ G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Crystal Structure Refinement, University of Göttingen, Germany, 1997.
- ⁶ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C.; Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian 03 (Revision C.2); Gaussian Inc. (Wallingford CT), **2004**.
- ⁷ (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- ⁸ P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
- ⁹ (a) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theoret. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213-222. (b) M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J.; Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.
- ¹⁰ (a) J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027. (b) C. Amovilla, V. Barone, R. Cammi, E. Cancès, M. Cossi, B. Mennucci, C. S. Pomelli, J. Tomasi, *Adv. Quantum Chem.* **1998**, *32*, 227.
- ¹¹ Li, Y.; Manickam, G.; Ghoshal, A.; Subramaniam, P. *Synthetic Communications*, **2006**, *36*, 925-928.
- ¹² (a) Mondragón, A.; Monsalvo, I.; Regla, I.; Castillo, I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 767; (b) Figuly, G. D.; Loop, C. K.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 654; (c) Block, E.; Okai, G. O.; Zubieta, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2327; (d) L'Esperance, R. P.; West, A. P.; Engen, D. V.; Pascal, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2672; (e) Katritzky, A. R.; Xu, Y. J.; Jain, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8234.
- ¹³ N(CH₂CH₂I)₃ se preparó a partir de N(CH₂CH₂Br)₃ por intercambio de bromo con NaI: 3,0 equivalentes de NaI se añadieron a una solución en acetona de N(CH₂CH₂Br)₃; después de agitar esta mezcla durante 12 h se dio lugar a la precipitación de NaBr. N(CH₂CH₂I)₃ se aisló por filtración y tras la evaporación de los componentes volátiles a presión reducida se obtuvo el compuesto como un sólido rojo pálido. Pf: 39-41 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.10 (t, J = 7.8 Hz, 6H), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 6H); **FAB-MS:** m / z 479 [M]⁺.

¹⁴ Advertencia $\ddot{\text{iii}}$ La adición debe ser lenta, y el sistema debe estar en baño de hielo para evitar una reacción brusca por la generación de gases y el aumento espontáneo de temperatura $\ddot{\text{iii}}$

Publicaciones



2,4-Bis(fluorocarbon)-substituted phenols for high yield Newman–Kwart rearrangement reactions

Alexander Mondragón^a, Iván Monsalvo^b, Ignacio Regla^b, Ivan Castillo^{a,*}

^aInstituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México D. F. 04510, Mexico

^bFacultad de Estudios Superiores, Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Batalla del 5 de mayo esq. Fuerte de Loreto, Ejército de Oriente, México D. F. 09230, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 November 2009

Revised 30 November 2009

Accepted 1 December 2009

Available online 4 December 2009

Keywords:

Thiophenols

Thiocarbamates

Newman–Kwart rearrangement

X-ray structures

ABSTRACT

The Newman–Kwart thermal rearrangement of two 2,4-disubstituted *O*-arylthiocarbamates, prepared from the corresponding phenols, is reported. Clean conversion to the *S*-arylthiocarbamates in high yields was observed. The rearrangement appears to be facilitated by the presence of electron-withdrawing substituents in the 2- and 4-positions of the aromatic ring.

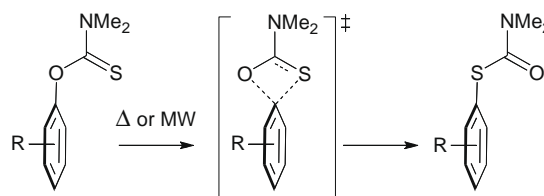
© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The synthesis of highly substituted thiophenols has been an active field of research due to their potential uses in several areas of chemistry.¹ Applications include, for example, the preparation of biologically-relevant thiyl radicals with enhanced stability,² and the synthesis of sulfur-based ligands for transition metal–sulfur complexes.³ The bulky substituents on the thiophenols are of key importance to prevent dimerization of the desired thiyl radicals and to prevent the formation of multimetallic assemblies, respectively. As part of our efforts to access chelating sulfur ligands for transition metal chemistry, we seek to develop 2,4-disubstituted thiophenols that provide steric protection around the metal center by means of bulky substituents at the 2-position. Such compounds are ideally suited for metalation at sulfur and the *ortho* C–H bond, allowing the assembly of highly substituted, and potentially chelating thiophenol derivatives.⁴

In this context, one of the most attractive synthetic methodologies is the Newman–Kwart thermal rearrangement (NKR) of *O*-arylthiocarbamates to the corresponding *S*-arylthiocarbamates, which relies on the availability of the corresponding phenols.^{1,5} Despite the versatility of this method, in many cases it is limited by the forcing conditions required for the preparation of highly substituted *S*-arylthiocarbamates, particularly when bulky substituents are present in the 2- and 6-positions of the aromatic ring.⁶ Although the presence of methyl or *iso*-propyl substituents in the *ortho*-positions has a rate-enhancing effect on NKR due to restricted rotation about the C(*ipso*)-O bond (Scheme 1),⁷ the bulkier

tert-butyl groups effectively depress the rate of rearrangement. For example, the 2-*tert*-butyl group in 2,4-di-*tert*-butyl-6-formylphenyl-*N,N*-dimethyl-*O*-thiocarbamate precludes NKR, even at 500 °C.⁸ In our experience, the presence of a single sterically encumbering group on the position adjacent to the *ipso*-carbon atom results in a high activation barrier for the rearrangement to occur. Thus, the thermal rearrangement of 2-(1-adamantyl)-4-methylphenyl-*N,N*-dimethyl-*O*-thiocarbamate requires heating in excess of 300 °C, and the optimized yield of the *S*-arylthiocarbamate does not exceed 25%.⁹

In the aforementioned cases, as well as in related examples of *O*-arylthiocarbamates with bulky groups in the 2-position, the electron-donating properties of the substituents do not favor the nucleophilic attack of the sulfur atom on the *ipso*-carbon required for the NKR. These limitations have been partially overcome by adapting catalysts that promote the rearrangement at relatively low temperatures,¹⁰ as well as by resorting to microwave irradiation to achieve the required reaction temperatures.¹¹ As a complementary approach, we decided to prepare phenol derivatives with



Scheme 1. Proposed mechanism for the Newman–Kwart rearrangement.

* Corresponding author. Tel.: +5255 56224449; fax: +5255 56162217.

E-mail address: joseivan@unam.mx (I. Castillo).

a bulky substituent in the 2-position, and with electron-withdrawing properties that may facilitate NKR of the corresponding *O*-thiocarbamates by polar effects, in an analogous fashion to related bis(trifluoromethyl)phenyl-substituted binaphthyl derivatives.¹² In addition, the electronic effect of another fluorinated substituent on the 4-position can be assessed by employment of 4-methyl, and 4-trifluoromethyl substituents. Thus, we selected 2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-methylphenol **1** and 2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-trifluoromethylphenol **2** as our target precursors.

Preparation of the precursors involved the protection of the hydroxy group of 2-bromo-4-alkylphenols, with alkyl = methyl or trifluoromethyl. Thus, treatment of both phenols with benzyl bromide in acetone, and potassium carbonate as base resulted in the corresponding benzyl ethers in excellent yields. These compounds were subjected to Suzuki–Miyaura coupling conditions with 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid, and Pd(PPh₃)₄ catalyst.¹³ A slight excess of the boronic acid (1.6 equiv) consistently resulted in better yields of the desired 2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-alkylphenyl benzyl ethers, albeit accompanied by the formation of the homocoupling product of the boronic acid 3,5,3',5'-tetrakis(trifluoromethyl)biphenyl.¹⁴ Deprotection of the benzyl phenyl ethers by removal of the benzyl groups was accomplished by hydrogenolysis with Pd/C, which afforded the target precursors 2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-methylphenol **1** and 2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-trifluoromethylphenol **2** in good yields (Scheme 2).¹⁵

Subsequent treatment of the phenols with *N,N*-dimethylthiocarbonyl chloride and 4-dimethylaminopyridine (DMAP) in refluxing, dry DME resulted in the corresponding *O*-thiocarbamates **3** and **4**. Both compounds are crystalline solids, and were characterized by spectroscopic methods, IR and ¹H NMR spectra being particularly indicative of their identities. IR spectra feature characteristic C=S stretching bands at 1543 and 1548 cm⁻¹, while the ¹H NMR spectra acquired in CDCl₃ display inequivalent NMe₂ signals at δ 3.15 and 3.32 for **3**, and δ 3.16 and 3.32 ppm for **4**.

Analysis of the electron-ionization mass spectra of **3** and **4** reveals the relative ease for the NKR to occur for each compound. In the case of **3**, the molecular ion at *m/z* = 407 is accompanied by the base peak at *m/z* = 88, which was assigned to the [Me₂N=C=S]⁺ fragment as the result of carbonyl C–O bond cleavage of the *O*-thiocarbamate. The peak at *m/z* = 72 was assigned to

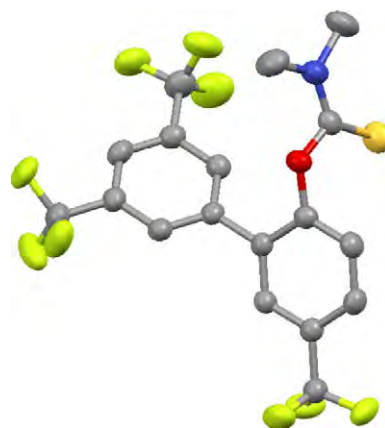
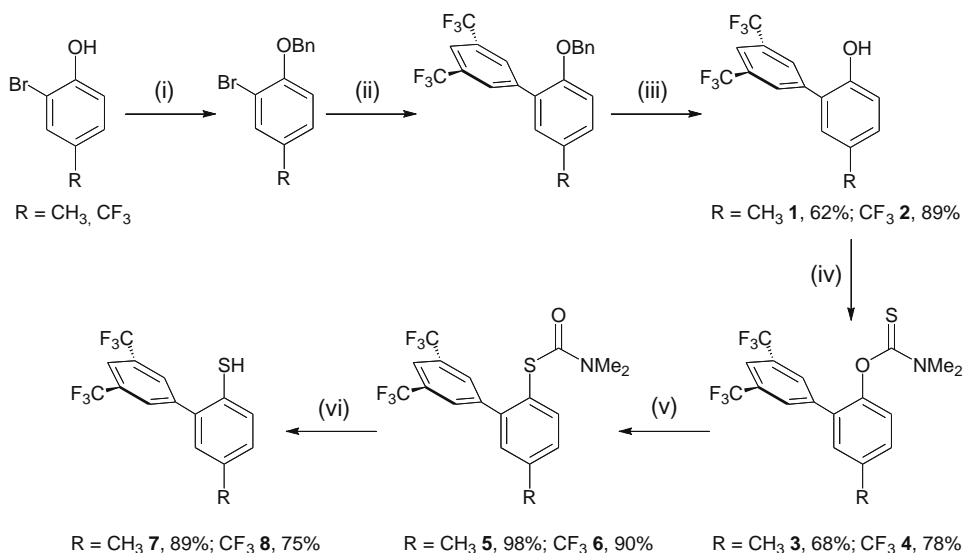


Figure 1. ORTEP diagram of **4** at the 50% probability level; color code: C, gray; N, blue; O, red; S, yellow; F, lemon.

the [Me₂N=C=O]⁺ fragment, and would result from C–S bond cleavage of the corresponding *S*-thiocarbamate, indicating that there is a significant amount of rearrangement taking place in the ionization chamber (67% relative intensity).¹⁶ The presence of the additional *para*-CF₃ electron-withdrawing group in **4** appears to facilitate NKR, based on the relative ratios of the fragments observed. Thus, the [Me₂N=C=O]⁺ fragment arising from the rearranged product at *m/z* = 72 corresponds to the base peak, while the [Me₂N=C=S]⁺ fragment gives rise to a peak with a relative intensity of 92%.

The solid state structure of **4** was determined by X-ray crystallography,¹⁷ featuring a characteristic C=S bond length of 1.650(2) Å. The angle between the phenol (C1–C6), and the *ortho*-aromatic rings (C7–C12) is 50.99° (Fig. 1). In addition, the sulfur atom is in close proximity of the *ipso*-carbon atom at a distance of 2.987(2) Å, which could facilitate the nucleophilic attack required for NKR. An alternative route for the desired thiophenols would require initial preparation of the 2-bromo-4-alkylphenyl-*O*-thiocarbamates, followed by Suzuki–Miyaura coupling. We tested this method with 2-bromo-4-methylphenyl-*N,N*-dimethyl-*O*-thiocarbamate, and subsequent thermolysis afforded the corresponding *S*-thiocarbamate in low yield after heating to 270 °C. Considering the moderate steric demand of the bromine atom in



Scheme 2. Preparation of 2,4-disubstituted thiophenols. Reagents and conditions: (i) K₂CO₃, BnBr, acetone; (ii) 3,5-(CF₃)₂C₆H₃B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, DME/H₂O; (iii) H₂, Pd/C, ethyl acetate; (iv) ClC(S)NMe₂, DMAP, DME; (v) 260–265 °C, neat; (vi) KOH, MeOH; NaBH₄, then 3 N HCl.

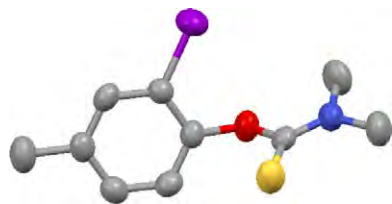


Figure 2. ORTEP diagram of 2-bromo-4-methylphenyl-*N,N*-dimethyl-*O*-thiocarbamate at the 50% probability level; color code: Br, purple.

the 2-position, the outcome of the thermolysis can be ascribed to the decreased capacity of the bromine to activate the aromatic ring toward nucleophilic attack. In addition, *O*-thiocarbamates have a tendency to attack the *ortho*-position when a halogen is present as a leaving group,¹⁸ significantly reducing the yield of the Newman–Kwart rearrangement product. Moreover, the solid state structure of 2-bromo-4-methylphenyl-*N,N*-dimethyl-*O*-thiocarbamate features a slightly longer distance between the sulfur and the *ipso*-carbon atoms of 2.992(3) Å (Fig. 2).

In contrast to the yields of the rearrangement obtained with 2-bromo-4-methylphenyl-*N,N*-dimethyl-*O*-thiocarbamate, thermolysis of **3** and **4** proceeded smoothly at 265 and 260 °C, respectively. Both *O*-thiocarbamates melt below the reaction temperatures employed, avoiding the sublimation problems observed with related compounds.⁹ Compounds **5** and **6** were obtained in good yields after purification. IR and ¹H NMR spectra are characteristic of *S*-arylthiocarbamates, with C=O stretching bands at 1670 and 1665 cm⁻¹, and one singlet at δ 2.93 ppm corresponding to equivalent NCH₃ groups.

Methanolysis of the *S*-thiocarbamates **5** and **6** under basic conditions in N₂ atmosphere resulted in the corresponding thiophenolates, which upon acidification afforded the desired thiophenols **7** and **8** in good overall yields. The compounds were characterized by spectroscopic methods including ¹H NMR, which contain S–H singlets at δ 3.82 and 3.51 ppm. Although both thiophenols are stable toward air oxidation in the solid state, their solutions oxidize rapidly resulting in the disulfides: if the methanolysis of the *S*-thiocarbamates is carried out under aerobic conditions, the disulfides are the only products obtained. Reduction of the disulfides to the thiophenols was readily achieved with NaBH₄ in MeOH. The oxidation of **7** in MeOH solution is faster than that of **8**, probably due to the electron-donating ability of the 4-methyl group in the former, compared to the 4-CF₃ group in the latter. The enhanced stability of **8** toward oxidation allowed us to obtain X-ray quality crystals, which are characterized by a dihedral angle of 55.14° between the mean planes of the aromatic rings (Fig. 3). Attempts to crystallize **7** in air resulted in oxidation to the disulfide **7a**, which has a dihedral angle of 64.63° between the aromatic rings, and a S1–

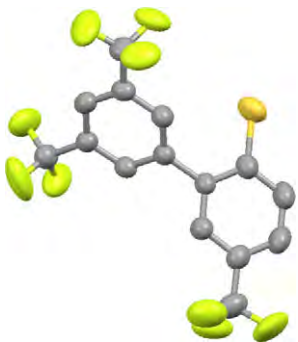


Figure 3. ORTEP diagram of **8** at the 50% probability level.

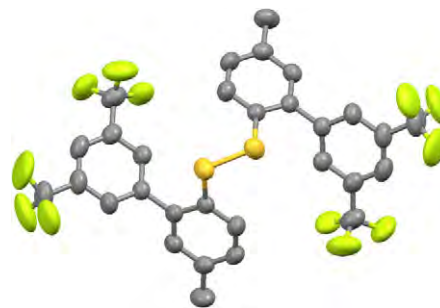


Figure 4. ORTEP diagram of **7a** at the 50% probability level.

S1* bond length of 2.0215(8), which is short compared to similar disulfides (Fig. 4).

The incorporation of fluorinated groups in the 2- and 4-positions of protected phenols activate the corresponding *O*-arylthiocarbamates for NKR to the *S*-arylthiocarbamates, allowing the easy preparation of substituted thiophenols in good yields. Thus, introduction of the bulky 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl group in the 2-position facilitates the intramolecular nucleophilic attack on the *ipso*-carbon, and this effect is further reinforced by the presence of a 4-CF₃ group, relative to 4-methyl. The 4-CF₃ groups renders the corresponding thiophenol more tolerant toward air, since oxidation to the disulfide appears to be disfavored due to the electron-withdrawing nature of the substituent.

Acknowledgments

We thank María de los Angeles Peña, Elizabeth Huerta, Rubén A. Toscano, Simón Hernández-Ortega, Eréndira García-Ríos, Javier Pérez, and Luis Velasco for technical assistance. A. Mondragón thanks Conacyt for financial support (Beca 216382), and I. Regla thanks the Instituto de Química for the fellowship 'Cátedra Especial Jesús Romo Armería'.

Supplementary data

Supplementary data (CCDC 753275 - 753278) contain the supplementary crystallographic data for this Letter. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.tetlet.2009.12.004](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.12.004).

References and notes

- Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D.; Renny, J. S. *Synthesis* **2008**, 661–689.
- For example: (a) Kimura, S.; Bill, E.; Bothe, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6025–6039; (b) Stenson, P. A.; Board, A.; Marin-Becerra, A.; Blake, A. J.; Davies, E. S.; Wilson, C.; McMaster, J.; Schröder, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2564–2576.
- Examples: (a) Bayón, J. C.; Claver, C.; Masdeu-Bultó, A. M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193–195*, 73–145; (b) Henkel, G.; Krebs, B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 801–824; (c) Fleischer, H. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 799–827.
- (a) Block, E.; Ofori-Okai, G.; Zubieta, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2327–2329; (b) Katritzky, A. R.; Xu, Y.-J.; Jain, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8234–8236.
- (a) Kwart, H.; Evans, E. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 410–413; (b) Newman, M. S.; Karnes, H. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980–3984.
- (a) Cossu, S.; De Lucchi, O.; Fabbri, D.; Valle, G.; Painter, G. F.; Smith, R. A. *J. Tetrahedron* **1997**, *53*, 6073–6084; (b) Kane, V. V.; Gerdes, A.; Grahm, W.; Ernst, L.; Dix, I.; Jones, P. G.; Hopf, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 373–376; (c) Higgs, T. C.; Carrano, C. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3632–3645.
- Relles, H. M.; Pizzolato, G. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2249–2253.
- Nicholson, G.; Silversides, J. D.; Archibald, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6541–6544.
- Flores-Figueroa, A.; Arista-M., V.; Talancón-Sánchez, D.; Castillo, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 397–403.

- Harvey, J. N.; Jover, J.; Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D.; Murray, P.; Renny, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7612–7615.
- (a) Moseley, J. D.; Sankey, R. F.; Tang, O. N.; Gilday, J. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4685–4689; (b) Moseley, J. D.; Lenden, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4120–4125; (c) Moseley, J. D.; Lenden, P.; Thomson, A. D.; Gilday, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6084–6087.
- García-García, P.; Lay, F.; García-García, P.; Rabalakos, C.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366.
- Wu, T. R.; Shen, L.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701–2704.
- The mp of 72–73 °C determined for 3,3',5,5'-tetrakis(trifluoromethyl)biphenyl differs significantly from the reported value (lit. 85–86 °C, Ross, S. D.; Markarian, M.; Schwarz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4967–4969); further characterization is consistent with the assignment ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.98 (m, 2H), 8.02 (m, 4H); EI MS *m/z* = 426 [M]⁺.
- See [Supplementary data](#).
- Prabhakar, S.; Kar, P.; Mirza, S. P.; Lakshmi, V. V. S.; Nagaiah, K.; Vairamani, M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2001**, *15*, 2127–2134.
- Crystal data for 6*: C₁₈H₁₂F₉NOS, M = 461.35, monoclinic, space group P2₁/c, *a* = 9.7837(2), *b* = 8.6413(2), *c* = 23.170(4) Å, β = 98.613(3)°, *V* = 1936.7(6) Å³, *T* = 173(2) K, *Z* = 4, *D_c* = 1.582 g cm⁻³, μ (Mo Kα) = 0.876 mm⁻¹, *F*(0 0 0) = 928; 4429 unique reflections and 442 parameters: *R* = 0.047, *R_w* = 0.104, Δρ_{max} = 0.231 and Δρ_{min} = -0.174 e Å⁻³. *Crystal data for 2-bromo-4-methylphenyl-N,N-dimethyl-O-thiocarbamate*: C₁₀H₁₂BrNOS, M = 274.18, monoclinic, space group P2₁/n, *a* = 6.925(3), *b* = 10.528(4), *c* = 16.424(6) Å, β = 99.704(6)°, *V* = 1180.3(8) Å³, *T* = 298(2) K, *Z* = 4, *D_c* = 1.543 g cm⁻³, μ (Mo Kα) = 0.876 mm⁻¹, *F*(0 0 0) = 552; 2155 unique reflections and 130 parameters: *R* = 0.029, *R_w* = 0.066, Δρ_{max} = 0.368 and Δρ_{min} = -0.200 e Å⁻³. *Crystal data for 10*: C₁₅H₇F₉S, M = 390.27, monoclinic, space group P2₁/c, *a* = 4.663(1), *b* = 20.444(2), *c* = 16.100(2) Å, β = 94.650(2)°, *V* = 1529.8(3) Å³, *T* = 298(2) K, *Z* = 4, *D_c* = 1.695 g cm⁻³, μ (Mo Kα) = 0.876 mm⁻¹, *F*(0 0 0) = 776; 2821 unique reflections and 310 parameters: *R* = 0.051, *R_w* = 0.133, Δρ_{max} = 0.332 and Δρ_{min} = -0.200 e Å⁻³. *Crystal data for 9a*: C₃₀H₁₈F₁₂S₂, M = 670.56, monoclinic, space group C2/c, *a* = 28.964(4), *b* = 4.8156(6), *c* = 22.098(3) Å, β = 108.668(2)°, *V* = 2920.1(7) Å³, *T* = 298(2) K, *Z* = 4, *D_c* = 1.525 g cm⁻³, μ (Mo Kα) = 0.876 mm⁻¹, *F*(0 0 0) = 1352; 3479 unique reflections and 313 parameters: *R* = 0.051, *R_w* = 0.131, Δρ_{max} = 0.233 and Δρ_{min} = -0.242 e Å⁻³. Crystals were mounted in glass capillaries and used for data collection on a Bruker SMART diffractometer equipped with an Apex CCD area detector. Frames were collected by omega scans, and integrated with the Bruker SAINT software package using the appropriate unit cell. The structure was solved with SHELXS-97, and refined by full-matrix least-squares on *F*² with SHELXL-97.¹⁹
- Reineke, C. E.; Goralski, C. T. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1139–1142.
- SHELXTL 6.10; Bruker Analytical Instrumentation: Madison, Wisconsin, 2000.



Directed *ortho*-metalation versus reductive amination in the preparation of polytopic, highly substituted, and sterically congested amine-*S*-arylthiocarbamates as thiophenol precursors



Alexander Mondragón^a, Iván Monsalvo^b, Ignacio Regla^b, Marcos Flores-Alamo^c,
Ivan Castillo^{a,*}

^a Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México D.F. 04510, Mexico

^b Facultad de Estudios Superiores—Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Batalla del 5 de mayo esq. Fuerte de Loreto, Ejército de Oriente, México D.F. 09230, Mexico

^c Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México D.F. 04510, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 June 2013

Received in revised form 15 August 2013

Accepted 16 August 2013

Available online 23 August 2013

Keywords:

Rearrangement

Thiocarbamates

Thiols

Polydentate ligands

Reductive amination

ABSTRACT

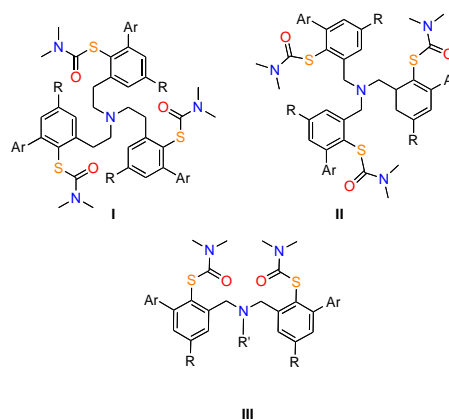
The synthesis of polydentate amine-*S*-arylthiocarbamates was tested by directed *ortho*-lithiation of 2,4-disubstituted thiophenols, or the corresponding *O*- and *S*-arylthiocarbamates by deprotonation or lithium–bromine exchange, followed by addition of the electrophiles $N(CH_2CH_2X)_3$ ($X=Br, I$). In the case of the thiophenol, deprotonation resulted in a trithioether-amine upon addition of the electrophile. With the *O*- and *S*-thiocarbamates, the reactions resulted in the migration of the thiocarbamoyl group to the *ortho*-position (Fries rearrangement), or nucleophilic attack of the carbonyl group by butyllithium, respectively. An alternative route employed 2,4-disubstituted phenols to obtain the corresponding salicylaldehydes, and subsequently the *O*-arylthiocarbamates for Newman–Kwart thermal rearrangement (NKR). Finally, the formyl group on the *S*-arylthiocarbamates allowed reductive amination to assemble polytopic compounds with amine and *S*-thiocarbamate groups.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The involvement of transition metals in numerous biological and chemical transformations has inspired the development of increasingly refined metal complexes that can be modified to carry out specific reactions. Control of the properties of such systems is often effected by ligand design and subsequent tuning. In this regard, judicious ligand choice can lead to metal complexes with structures similar to those of metalloenzymatic active sites; this may be a desirable goal, given the exquisite selectivity of enzymes to carry out chemical transformations.¹ For sulfur-rich active sites, there is a paucity in the development of ligands that impart sufficient steric hindrance to the metal binding ‘pocket’ to prevent uncontrolled multimetallic assembly. For example, in the specific case of C_3 -symmetric compounds, multi-step procedures afford aminotrithiophenols in low yields.² Recently, a reductive amination protocol for this type of derivative was reported, which works efficiently for substituents as bulky as a phenyl group in the 2-position.^{2b} In this context, we have undertaken the design and

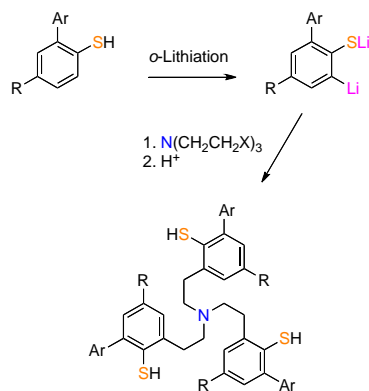
synthesis of thiocarbamate precursors for the modular assembly of compounds of the type shown in **Scheme 1**, where the size of the aromatic substituent may be varied, while additional electronic modulation is possible at the 4-position.



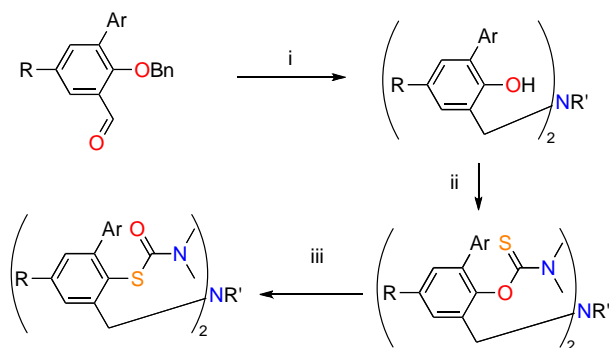
Scheme 1. Proposed ligand precursors: (I) $N(CH_2CH_2ArSTiOC)_3$, (II) $N(CH_2ArSTiOC)_3$, (III) $R'N(CH_2ArSTiOC)_3$.

* Corresponding author. Tel.: +52 55 56224449; fax: +52 55 56162217; e-mail address: joseivan@unam.mx (I. Castillo).

The ligand precursor with an ethylene linker of the type $NCH_2CH_2ArSTiOC$ [**I** in Scheme 1, $Ar=3,5-(CF_3)_2C_6H_3$] would require an *ortho*-lithiation strategy, followed by assembly of the sulfur-containing fragments (*O*-, *S*-thiocarbamates, or possibly thiophenols) around an electrophile as shown in Scheme 2. Lithiation of aromatic compounds can often be directed *ortho* to substituents that possess coordinating oxygen or nitrogen atoms. Apparently, complexation occurs between the heteroatom-containing substituent and the alkyllithium reagent prior to metalation, and this serves to bring the metalating agent into closer proximity to the *ortho* proton, which is then selectively removed. For the purpose of thiophenol functionalization, it has been reported that in some systems the lithiation can be directed at the *ortho*-position via a simple thiol group.³ In this context, Snieckus and co-workers have analyzed the feasibility of several functional groups to direct the deprotonation of aromatic C–H bonds at the *ortho*-position, relative to the heteroatom-containing substituents.⁴ Among the functional groups that feature prominently are the carbamates, presumably by stabilization of the organolithium species by chelation through the carbonyl *O*-atom. For the rest of the compounds in Scheme 1, namely those with the $NCH_2ArSTiOC$ fragment (**II**, **III**) with a methylene linker between the nitrogen atom and the phenyl ring of the thiophenol, synthetic procedures would require an *ortho*-formylphenol (salicylaldehyde) for reductive amination,^{2b} followed by transformation to the thiophenol by Newman–Kwart thermal rearrangement (NKR), Scheme 3.



Scheme 2. Synthetic route proposed for $N(CH_2CH_2ArSH)_3$.



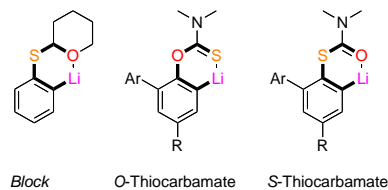
Scheme 3. Synthetic route proposed for $R'N(CH_2ArSTiOC)_2$ ($R'=H$, alkyl, or arylthiocarbamate group); (i) reductive amination, deprotection; (ii) thiocarbamylation; (iii) Newman–Kwart rearrangement.

Our initial efforts focused on preparation of the type **I** tripodal compounds $N(CH_2CH_2ArSH)_3$, for which we used directly the 2,4-disubstituted thiophenols reported by our group,⁵ and tris(2-

bromoethyl)amine as electrophile.⁶ With the synthetic route proposed in Scheme 2 as a starting point, we embarked on a complete study of the reaction conditions aiming to obtain the trithiophenols, including a search for a suitable directing group for the required *ortho*-lithiation. The main findings of our investigation are herein reported, which together with the recent report by Zonta, Licini, and collaborators can be taken as a route map for the development of sterically encumbered polydentate thiophenol-amine derivatives.^{2g}

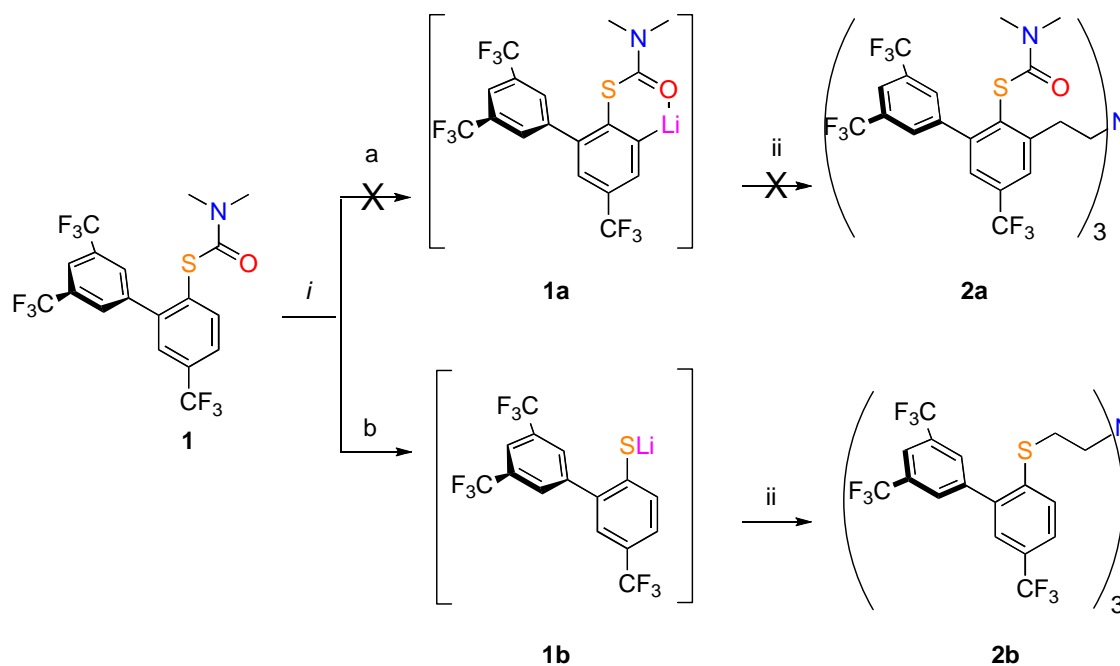
2. Results and discussions

Development of novel tripodal ligands with sterically encumbered thiophenols as donors was designed based on reports for the directed *ortho*-lithiation of thiophenols by reaction with 2.2 equiv of *n*-butyllithium (*n*-BuLi) in the presence of *N,N,N',N'*-tetramethyl ethylenediamine. Although this type of *ortho*-lithiation has been described as quantitative,³ in our case maintaining the system at $-78^\circ C$ during the addition of *n*-BuLi and tris(2-bromoethyl)amine, followed by warming to room temperature, did not result in the expected product $N(CH_2CH_2ArSH)_3$. As an alternative, we tried to obtain the *ortho*-lithiated building block by means of the corresponding *O*- and *S*-arylthiocarbamates as *ortho*-directing groups, while simultaneously acting as protecting groups of the X–H functionality ($X=O, S$). Use of the thiocarbamates was expected to stabilize the lithium carbanions through heteroatom chelation in six-membered rings, as demonstrated by Block and co-workers, Scheme 4.^{3b} Previous investigations by the group of Snieckus also make use of carbamates as *ortho*-directors for the deprotonation of aromatic compounds, further encouraging us to test the *S*-arylthiocarbamates under reaction conditions similar to those employed with amides and carbamates. This route was tested by employing the *O*- and *S*-thiocarbamates developed in our group as potential chelators in deprotonation reactions (Scheme 5). Thus, addition of 1.1 equiv of *n*-BuLi or *s*-BuLi to the 2,4-disubstituted-*S*-arylthiocarbamate **1**, followed by addition of the electrophile tris(2-bromoethyl)amine $N(CH_2CH_2Br)_3$ resulted in the trithioether-amine compound **2b** instead of the desired trithiophenol **2a**, as depicted in Scheme 5. We attribute this reactivity to a nucleophilic attack of *s*-BuLi on the carbonyl moiety of **1**, which occurs even when the reaction was carried out at $-78^\circ C$, generating the corresponding thiophenolate. Reaction of the latter with $N(CH_2CH_2Br)_3$ afforded the isolated product **2b**. Modification of the reaction conditions, including the use of $N(CH_2CH_2I)_3$,⁷ did not result in the formation of the desired compound **2a**. An independent synthesis of the trithioether-amine **2b** starting from the potassium thiophenolate derived from **1** confirmed its spectroscopic and mass spectrometric characterization.



Scheme 4. Directing groups for *ortho*-lithiation.

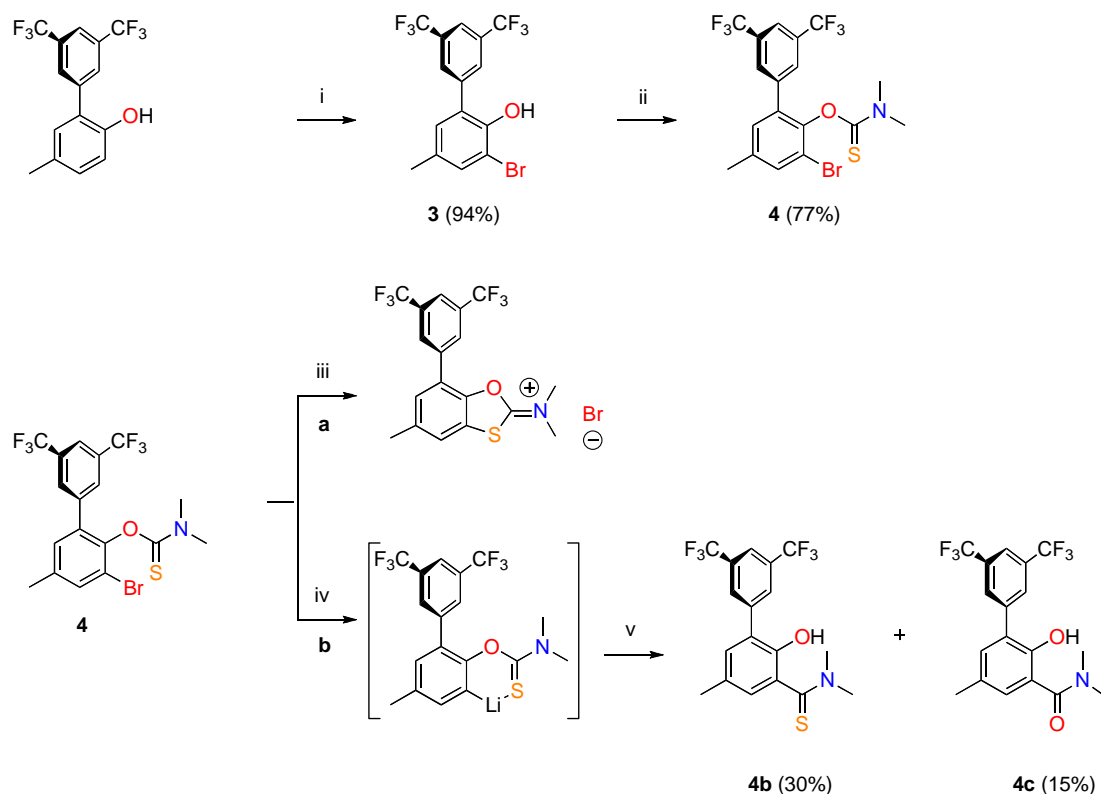
Further confirmation of the identity of **2b** was obtained in the solid-state upon reaction with $PdCl_2(CH_3CN)_2$, generated in situ by refluxing $PdCl_2$ in acetonitrile for 12 h. The complex **2b**· $PdCl_2$ was isolated as a red crystalline solid from diethylether in 90% yield; the quality of the crystals obtained did not allow anisotropic refinement, or the determination of accurate metric parameters, but the connectivity and *S,N*-bidentate coordination mode of **2b** in the



Scheme 5. Synthetic strategy for the assembly of polydentate ligand I: (i) TMEDA, *s*-BuLi, THF/−78 °C; (ii) $N(CH_2CH_2Br)_3$.

complex was firmly established (Supplementary data Fig. S1). Due to the unsuccessful attempts to deprotonate the *ortho*-position the thiophenol, as well as both *O*- and *S*-arylthiocarbamates for polytopic ligand assembly upon reaction with $N(CH_2CH_2Br)_3$, we attempted to facilitate the *ortho*-lithiation by lithium/halogen exchange at this aromatic position. To this end, preparation of the

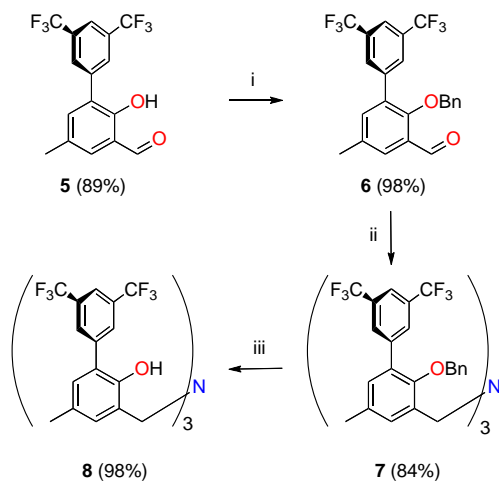
ortho-bromo-*O*-thiocarbamate **4** in Scheme 6 proved to be straightforward, but difficulties arose in the transformation to the corresponding *S*-thiocarbamate via Newman–Kwart thermal rearrangement (NKR) due to competition with nucleophilic attack of the thiocarbamoyl *S*-atom on the *ortho*-position (path a).^{8a} A second route contemplated lithium/halogen exchange with the *o*-



Scheme 6. Synthetic strategy for *ortho*-lithium/halogen exchange: (i) Br_2/CH_2Cl_2 , rt; (ii) DMAP, $Cl(C=S)NMe_2$, DME, 18 h, 80 °C; (iii) 270 °C/1 h; (iv) TMEDA, *n*-BuLi, THF/−78 °C; (v) −78 °C to 40 °C.

Br-O-thiocarbamate in the first step, but this resulted in the intramolecular migration of the thiocarbamoyl moiety known as anionic Fries rearrangement (path b in Scheme 6).^{8b} Product **4b** was fully characterized, along with the corresponding carbonyl compound **4c** that was isolated from the same reaction in 15% yield. We speculate that **4c** is formed as a hydrolysis product during the basic work-up of the reaction mixture upon quenching the lithiation of **4**. In addition to the standard spectroscopic characterization, the identity of **4b** and **4c** was confirmed by X-ray crystallography as shown in Fig. S5 (see Supplementary data). The compounds are characterized by the markedly different orientation of the C=X moieties (X=O, S) with respect to the phenolic OH group. In **4b**, the C=S group is oriented toward the phenolic O–H hydrogen donor, with a O1⋯S distance of 3.117 Å; in contrast, the carbonyl moiety of **4c** is oriented away from the phenolic OH group, resulting in a long O1⋯O2 distance of 3.798 Å (see Table S2 Supplementary data).

Due to the side-reactions that undergo the aryllithium derivatives required for polydentate ligand assembly, which prevent nucleophilic attack on 2-bromo- and 2-iodoethylamines, we turned our attention to the 2,4-disubstituted salicylaldehyde-type precursors in Scheme 3 for amine-S-arylthiocarbamate synthesis by reductive amination. The procedure devised is summarized in Scheme 7, and required the initial protection of the salicylaldehyde (**5**) to afford the benzylether (**6**) in good yield. The latter was subjected to reductive amination conditions to integrate three aromatic groups around a central nitrogen atom provided by (NH₄OAc), with NaBH(OAc)₃ as a reducing agent to afford the tripodal precursor (**7**). Finally, the 2,4-disubstituted triphenolamine (**8**) was obtained in nearly quantitative yield upon removal of the protecting benzyl groups by means of hydrogenolysis with H₂ and palladium on carbon.^{2c,9}



Scheme 7. Triphenolamine assembly: (i) K₂CO₃, BnBr, CH₃CN/reflux; (ii) NaBH(OAc)₃, NH₄OAc, CH₃CN/reflux; (iii) Pd/C (5%), H₂ (1 bar), AcOEt/rt, 24 h.

X-ray quality crystals of **8** were obtained by slow evaporation of a CHCl₃/MeOH mixture (1:4), and the solid-state structure revealed that all 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl groups are oriented in the same direction in a picket fence arrangement; this conformation is stabilized by intramolecular H-bonds among the phenol groups, and intermolecular ones with one molecule of DMSO, as shown in Fig. 1. One of the H-bonds involves O1 of the triphenolamine and O4 of DMSO, with a O1⋯O4 distance of 2.801(1) Å, and a O1–H⋯O4 angle of 156(3)°. The other H-bond involves O2 of the triphenolamine and is characterized by a O2⋯O4 distance of 2.753(1) Å, and a O2–H⋯O4 angle of 145(3)°. The third phenol moiety has a hydrogen-bond interaction with the central amine characterized by

a O3⋯N1 distance of 2.827(4) Å. During the deprotection of **7** a minor byproduct was isolated along with **8**, with ¹H and ¹³C NMR spectra that are very similar to the latter, while mass spectroscopic data show a molecular ion at *m/z*=1021, corresponding to the mass of the molecular ion [**8**]⁺ plus 7 units. The most relevant feature in its ¹H NMR spectrum is the lack of a broad signal at δ 4.47 ppm, assigned to the phenolic OH protons. This compound (**8a**) was unambiguously characterized as a boron triphenolate complex based on X-ray crystallography, and is presumably formed from the triphenol due to the presence of trace amounts of the reducing agent NaBH(OAc)₃. Crystals were obtained by slow evaporation of a 9:1 CHCl₃/MeOH solvent mixture (Fig. 2). The solid-state structure reveals that the 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl groups are oriented in a picket fence fashion, similar to **8**, although with a propeller-like arrangement that allows the packing of the three aromatic groups in close proximity, creating a protective pocket around the boron atom; B1 is coordinated to all three phenolic oxygen atoms with a B–O average distance of 1.434(3) Å. In addition, B1 is also coordinated to the central amine at a B1–N1 distance of 1.630(3) Å, thus defining a pseudo-tetrahedral environment, with an average O–B–N angle of 107.5° (see Table S3 Supplementary data).

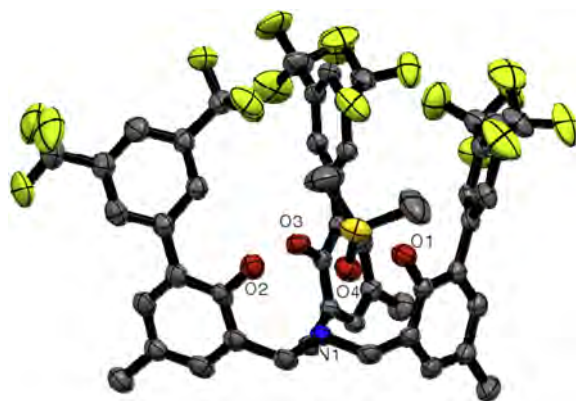


Fig. 1. Mercury diagram of **8** with a molecule of DMSO at the 30% probability level.

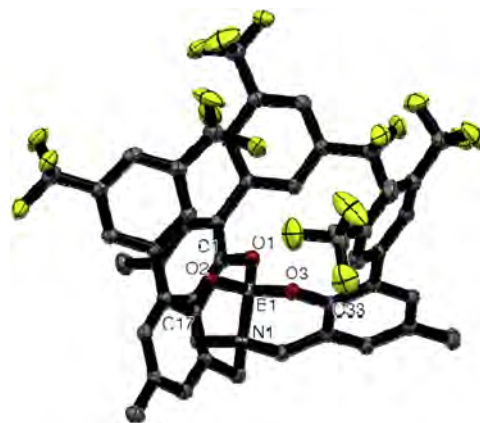


Fig. 2. Mercury diagram of **8a** at the 30% probability level. Color code: B, pink.

For the thiocarbamoylation of **8**, a stoichiometric amount of *N,N*-dimethylthiocarbamoyl chloride (DMTC) was initially employed, although this resulted in partial thiocarbamoylation products, such as the crystallographically characterized dithiocarbamate **9a** (see Supplementary data). Complete thiocarbamoylation proceeded smoothly with an excess (6.0 equiv) of DMTC and extended reaction

times; these considerations allowed the isolation of the tris(*O*-thiocarbamate) **9b** in good overall yield. In contrast to the solid-state structure of **8**, the trithiocarbamate **9b** does not have nearly parallel 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl groups, and the conformation of the tripodal framework is likely determined by the steric congestion imparted by the thiocarbamoyl substituents, which are on opposite sides of the molecule, as shown in Fig. 3. All bond distances and angles of the thiocarbamate groups are comparable to related compounds.^{2g,5,8a} Unfortunately the conversion of **9b** to the corresponding *S*-arylthiocarbamate by conventional heating or microwave radiation was not possible, likely due to the steric congestion of the tripodal compound.^{8c,d} Extensive heating in a variety of solvents (Ph₂O, *N,N*-dimethylacetamide, xylenes, *N*-methylpyrrolidinone) resulted in conversion to intractable products.

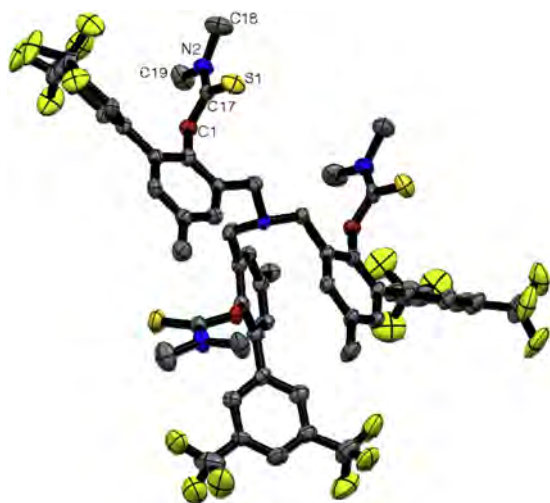
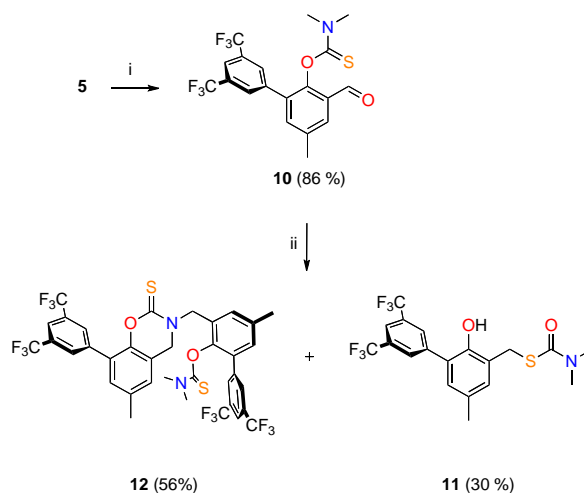


Fig. 3. Mercury diagram of **9b** at the 30% probability level.

Although a metal-catalyzed procedure has been reported to considerably lower the temperature of NKR,^{8e} this has not been extended to thiocarbamates with bulky *ortho*-substituents. Thus, we decided to test an alternative synthetic route by modifying the reductive amination sequence. Aiming to prevent the salicylaldehyde protection with a benzyl group and subsequent deprotection of the reductive amination product, the thiocarbamates were tested as protecting groups (Scheme 8). However, attempts to introduce the thiocarbamoyl group to the salicylaldehyde resulted in the desired compound mixed with the product of aldehyde condensation with acetonitrile (**10a**); this compound was isolated and fully characterized (see Fig. S33 Supplementary data). The side-reaction was avoided by replacing acetonitrile with THF as solvent, and K₂CO₃ with DMAP, although the latter conditions applied to the *o*-formyl-*O*-thiocarbamate led to the formation of *S*-benzyl thiocarbamate **11** (Scheme 8). The starting *O*-thiocarbamate **10** may undergo an intramolecular nucleophilic attack by sulfur at the formyl carbon atom followed by reduction due to the presence of NaHB(OAc)₃, thus accounting for the observed **11**. Additionally, the reaction affords **12**, which evidences the formation of the bis(*O*-arylthiocarbamate)amine, followed by an intramolecular cyclization. This compound is characterized by inequivalent aromatic groups in the ¹H and ¹³C NMR spectra, along with methyl resonances at δ 3.20 and 3.17 ppm that integrate to only one *N,N*-dimethylthiocarbamoyl substituent. Unambiguous assignment of the structure of **12** was facilitated by single crystal X-ray diffraction (Fig. S41 Supplementary data). Its solid-state structure is

characterized by the six-membered cyclic thiocarbamate with a O221–C222–N223 angle of 117.3(3)°, and a S220–C222 distance of 1.643(4) Å, comparable to that of the thiocarbamoyl fragment S201–C217 at 1.645(4) Å (Table S4 Supplementary data). These results highlight the inaccessibility of bis- and tris(*S*-arylthiocarbamates) by thermolysis of the corresponding *O*-arylthiocarbamates in these systems.

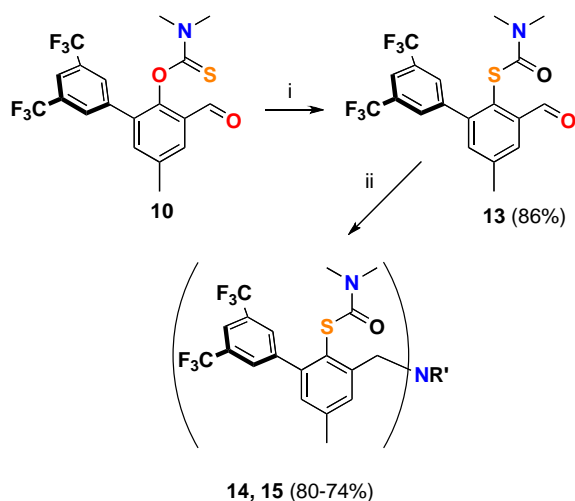


Scheme 8. Reductive amination of *O*-thiocarbamate: (i) DMAP, DMTC, CH₃CN/reflux; (ii) NaHB(OAc)₃, NH₄OAc, CH₃CN/rt, overnight.

Zonta and co-workers, also concluded that the tripodal tris(*O*-arylthiocarbamate)amines are too sterically congested to undergo NKR, raising the need to assemble the NS₃-type ligands from the *o*-formyl-*S*-arylthiocarbamates.^{2g} In addition, preparation of the dithiophenolate amine (NS₂), pincer-type compounds (**III** in Scheme 1) would also require employment of the *S*-thiocarbamate in order to avoid the intramolecular nucleophilic cyclization that results in the formation of **12**, at least in the case of the secondary amines (R' = H in Scheme 1).

To this end, we started from the *o*-formyl-*O*-arylthiocarbamate **10**, which was subjected to NKR conditions neat and in different solvents including Ph₂O, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, and *N*-methylpyrrolidinone (NMP), by conventional heating or microwave radiation (100, 150, or 200 W). These tests revealed that the optimal conditions for the rearrangement are 15 min of heating at 230 °C in NMP, affording the *o*-formyl-*S*-arylthiocarbamate (**13**) in 70–86% yield, Scheme 9. Reductive amination of **13** with NH₄OAc (0.33 equiv) or isobutylamine (*i*-BuNH₂, 0.5 equiv) and NaHB(OAc)₃ (4.0 equiv) resulted in the assembly of the tris(*S*-arylthiocarbamate) (**14**) and bis(*S*-arylthiocarbamate) in 74 and 80% yields, respectively. We found that a significant percentage of the starting aldehyde is reduced to the corresponding benzyl alcohol **13a** (Fig. S37); this reaction can be avoided by performing a sequential reductive amination procedure, by initially forming the imine and then adding 1 equiv of reductant, and proceeding in the same manner with the subsequent equivalents of aldehyde. When isobutylamine was employed, the corresponding pincer precursor *N*-isobutylamino-bis(*S*-arylthiocarbamate) (**15**) was structurally characterized, confirming the condensation of two molecules of *o*-formyl-*S*-thiocarbamate with the primary amine; the thiocarbamate groups adopt an almost perpendicular disposition relative to each other in order to relieve the steric congestion in the system (Fig. 4 and Table 1.). Different conditions were then tested to remove the carbamate moieties from both tripodal and pincer precursors to obtain either a metal thiolate or the

corresponding thiophenol. These reactions included basic methanolysis (either in refluxing MeOH/KOH for 4 d, or with a 4 M solution of MeONa in THF), and nucleophilic attack at the carbonyl C-atom by *n*-BuLi. These methods resulted in carbamate rupture and concomitant release of the thiolate; however, the trithiolate and bithiolate are extremely air sensitive so that isolation and characterization by conventional techniques is hampered by oxidation, presumably to products of intra- and intermolecular disulfide formation. Nevertheless, the synthetic strategy described herein for polydentate compounds results in high yields of the desired *S*-thiocarbamates. Thus, the *S*-arylthiocarbamates are best stored as ligand precursors to be deprotected in situ for metal complex formation.¹⁰



Scheme 9. Synthetic strategy for the assembly of polytopic ligands **II** and **III**: (i) 230 °C/NMP, (ii) NaHB(OAc)₃, NH₄OAc or *i*-BuNH₂, THF/rt, overnight.

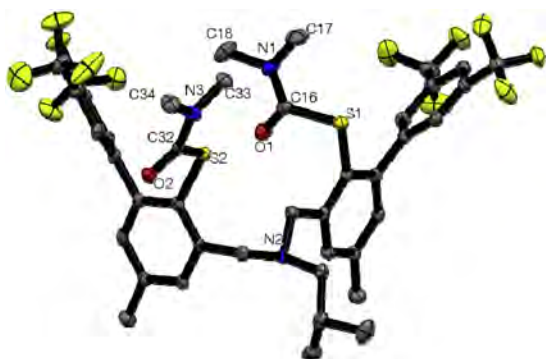


Fig. 4. Mercury diagram of compound **15** at the 50% probability level.

Table 1
Selected bond distances (Å) and angles (°) for **15**

15			
O1–C16	1.212(4)	S1–C16–O1	121.5(3)
N1–C18	1.463(4)	C18–N1–C17	116.2(3)
N1–C17	1.457(5)	N1–S1–C16	113.8(2)

3. Conclusions

Our extensive search for the reaction conditions to obtain ligands of the type **I** in Scheme 1, was hampered by the high reactivity of the *ortho*-lithiated carbanions required, which

leads to intramolecular transformations prior to reaction with N(CH₂CH₂X)₃ (X=Br, I), despite the variety of conditions tested. The reductive amination strategy as an alternative method allowed us to prepare highly substituted and sterically protected aminothiophenols in good yields. The 2,6-disubstituted salicylaldehyde-type compound **13** serves as the key building block for the modular assembly of ligands of the type **II** and **III** in Scheme 1. This class of polydentate ligand precursors can be easily obtained from the *o*-formyl-*S*-arylthiocarbamates by controlling the stoichiometry of the reactions, or the type of amine employed, such as primary amines and potentially diamines. The methodology herein described offers the possibility to obtain a wide range of compounds that may be employed in the development of metal complexes with *N,S*-rich coordination environments, with potential applications in bioinorganic model systems and catalysis.

4. Experimental section

4.1. General methods

Reagents were purchased from commercial suppliers and used as received; all solvents were purified and distilled under N₂ prior to use. Substituted salicylaldehyde **5** was synthesized from the corresponding phenol in good yield.⁹ ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded with a Jeol Eclipse 300 or a Bruker Avance DRX spectrometer at 300 and 75 MHz, respectively, using the residual protiated solvent signal or TMS as internal references (TMS δ=0.00, CHCl₃ δ=7.26 ppm). Electron ionization mass spectrometry (ESI-MS) experiments were performed with a JEOL JMS-AX505HA spectrometer. Positive ion FABMS were acquired with a JEOL JMS-SX-102A mass spectrometer operated at an accelerating voltage of 10 kV; samples were prepared in a nitrobenzyl alcohol matrix by using xenon atoms at 6 keV. Crystals were mounted in glass capillaries and used for data collection on a Bruker SMART diffractometer equipped with an Apex CCD area detector. Frames were collected by omega scans, and integrated with the Bruker SAINT software package using the appropriate unit cell. The structure was solved with SHELXS-97, and refined by full-matrix least-squares on F² with SHELXL-97.

4.2. Synthesis of tris[2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-(trifluoromethyl)phenylthioethyl]amine (**2b**)

2,4-Disubstituted-*S*-arylthiocarbamates were prepared from the corresponding phenol.³ *S*-[2-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-(trifluoromethyl)]-*N,N*-dimethylthiocarbamate (6.00 g, 13.05 mmol) was dissolved in dry MeOH (50 mL) under N₂ at room temperature, KOH (1.80 g, 32.1 mmol) was added to the stirred solution, and the mixture was heated to reflux. After 18 h the mixture was cooled to room temperature and evaporated to dryness. The residue was washed three times with diethylether and filtered via cannula. The thiolate (4.30 g, 10.1 mmol) was dissolved in dry THF (25 mL) under nitrogen at room temperature, then 2-tris(bromoethyl)amine (1.06 g, 3.14 mmol) was added to the solution while stirring, and the mixture was heated to reflux. After 2 h the mixture was cooled to room temperature and evaporated to dryness, the solid residue was dissolved in EtOAc. The organic layer was washed with water (3×25 mL), dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc 9:1). Yellow oil (91%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (s, 3H), 7.84 (s, 6H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 7.46 (s, 3H), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 2.89 (d, *J*=7.5 Hz, 6H), 2.71 (d, *J*=7.5 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 140.9, 140.8, 138.7, 131.9 (q, *J*=33.3 Hz, 2C), 129.7, 128.1 (q, *J*=33.0 Hz, 1C), 126.9, 126.8 (2), 125.9, 123.8 (q, *J*=271 Hz, 1C), 123.2 (q, *J*=271 Hz, 2C), 122.9, 52.4, 31.1 ppm.

C₅₀H₃₁F₂₄NS₃ (1265.94): calcd C 48.39, H 2.39, N 1.11; found C 49.69, H 2.99, N 1.24.

4.3. 2-(Benzyloxy)-3-[3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-methylbenzaldehyde (6)

Substituted salicylaldehyde **5** (3.74 g, 10.7 mmol) was dissolved in dry CH₃CN (150 mL) under N₂ at room temperature, K₂CO₃ (2.23 g, 16.11 mmol) was added to the stirred solution. After 30 min, benzybromide (1.93 g, 11.3 mmol) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature and the solvent evaporated to dryness, the solid residue was dissolved in EtOAc. The organic layer was washed with water (3×25 mL), dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The product was purified by crystallization (hexane/EtOAc 9:1). White solid, 98% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.25 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 189.9, 156.0, 139.4, 137.4, 135.4, 134.8, 133.7, 131.9 (q, J=270 Hz, 2C), 130.2 (2C), 129.9 (2C), 129.6 (wide signal, 2C), 129.0, 128.9, 128.7, 123.4 (q, J=270 Hz, 2C), 121.5 (m, J=3.6 Hz, 1C), 79.1, 21.0 ppm. C₂₃H₁₆F₆O₂ (438.36): calcd C 63.02, H 3.68; found C 62.87, H 3.70.

4.4. Tris[2-(benzyloxy)-3-(3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-methyl]benzylamine (7)

NH₄OAc (0.65 g, 8.41 mmol) was dissolved in dry CH₃CN (150 mL) under N₂ at room temperature, and **6** (12.9 g, 29.5 mmol) was added to the stirring solution. After 30 min, NaHB(OAc)₃ (8.02 g, 37.9 mmol) was added. The mixture was stirred overnight at 85 °C and the solvent evaporated to dryness, the solid residue was dissolved in EtOAc and washed twice with 5% aqueous KOH, and brine. The organic layer was washed with water (3×25 mL), dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The product was purified by crystallization or column chromatography (hexane/EtOAc 9:1). Colorless solid, yield 84%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (s, 6H), 7.70 (s, 3H), 7.49 (s, 3H), 7.07 (s, 9H), 7.04 (d, J=7.4 Hz, 3H), 6.98 (s, 3H), 6.82 (d, J=7.4 Hz, 3H), 4.29 (s, 6H), 3.75 (s, 6H), 2.31 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 152.9, 141.4, 136.6, 135.0, 134.0, 132.5, 132.0 (q, J=32.8 Hz, 2C), 130.5 (2C), 130.13 (br, 2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 124.0 (q, J=270.5 Hz, 2C), 121.3 (2C), 76.8, 53.2, 21.6 ppm. C₆₉H₅₁F₁₈NO₃(3H₂O) (1284.12): calcd C 61.93, H 4.29, N 1.05; found C 61.66, H 4.12, N 1.16.

4.5. Tris[2-(3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-methyl]phenol]methylamine (8)

Compound **7** (7.90 g, 6.15 mmol) was dissolved in EtOAc, 5% Pd/C was added to the stirred solution under H₂ (100 psi) for 24 h. A yellow solid was obtained by slow evaporation of a MeOH/DMSO (95:5) mixture. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.76 (s, 3H), 7.74 (s, 6H), 6.92 (s, 3H), 6.89 (s, 3H), 4.47 (br, OH), 3.83 (s, 6H), 2.25 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.1, 139.8, 132.2, 131.9 (q, J=33.4 Hz, 2C), 130.9, 130.1, 129.5 (wide signal, 2C), 126.5, 124.1, 123.4 (q, J=270 Hz, 2C), 121.26 (wide signal, 1C), 58.06, 20.54 ppm. C₄₈H₃₃F₁₈NO₃(H₂O) (1013.75): calcd C 55.88, H 3.42, N 1.36; found C 55.63, H 3.58, N 1.44.

4.6. O-Tris[2-(N,N-dimethylthiocarbamate)-3-(3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-methylbenzyl]amine (9b)

Triphenolamine **8** (1.60 g, 1.58 mmol) was dissolved in dry DME (100 mL) under nitrogen at room temperature. NaH (0.19 g, 7.89 mmol) was added to the stirring solution. After 18 h solid dimethylthiocarbamoyl chloride (0.88 g, 7.10 mmol) was added and the mixture heated to 80 °C. After 3 days the mixture was cooled to

room temperature, the solid residue was collected by filtration and dissolved in EtOAc (150 mL). The organic layer was washed with water (3×25 mL), dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The product was purified by crystallization (MeOH/DMSO 9:1). Colorless solid (96%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (s, 6H), 7.81 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.08 (s, 3H), 3.69 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 186.0, 147.4, 147.2, 147.1, 140.3, 136.6, 136.4, 136.3, 134.0, 133.8, 133.6, 132.8, 132.6, 132.6, 132.0, 131.44 (q, J=33.4 Hz, 2C), 130.26, 130.00, 129.85, 129.66, 123.54 (q, J=271.9 Hz, 2C), 121.0 (br, 1C), 54.1, 54.0, 53.6, 43.4, 38.6, 38.3, 29.9, 21.6, 21.4 ppm. C₅₇H₄₈F₁₈N₄O₃S₃ (1275.18): calcd C 53.69, H 3.79, N 4.39; found C 53.60, H 3.69, N 4.29.

4.7. O-[3-Formyl-5-methyl-3',5'-bis(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-N,N-dimethylthiocarbamate (10)

Substituted salicylaldehyde **5** (2.00 g, 5.74 mmol) was dissolved in dry DME (100 mL) under nitrogen at room temperature. DMAP (1.05 g, 8.62 mmol) was added to the stirred solution. After 4 h solid dimethylthiocarbamoyl chloride (1.06 g, 8.62 mmol) was added and the mixture heated to 80 °C. After 18 h the mixture was cooled to room temperature, the solid residue was collected by filtration and dissolved in EtOAc (150 mL). The organic layer was washed with water (3×25 mL), dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The product was purified by crystallization (hexane/EtOH 1:1). Colorless solid (86%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.03 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 188.2, 186.6, 150.2, 138.9, 137.3, 136.6, 133.5, 131.8 (q, J=32.0 Hz, 2C), 130.6, 130.2, 129.7 (wide signal, 2C), 123.4 (q, J=270 Hz, 2C), 121.7 (m, 3.2 Hz, 1C), 43.6, 38.7, 21.0 ppm. C₁₉H₁₅F₆NO₂S (435.38): calcd C 52.41, H 3.47, N 3.22; found C 52.49, H 3.54, N 3.33.

4.8. S-[2-Hydroxy-5-methyl-3',5'-bis(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]-N,N-dimethylthiocarbamate (11)

NH₄OAc (0.17 g, 2.22 mmol) was dissolved in dry CH₃CN (100 mL) under N₂ at room temperature, **10** (3.00 g, 6.90 mmol) was added to the stirred solution. After 30 min, NaHB(OAc)₃ (2.12 g, 10.0 mmol) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature, after this time, the solvent evaporated to dryness, the solid residue was dissolved in EtOAc and washed twice with aqueous NaHCO₃ and brine. The organic layer was washed with water (3×25 mL), dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The product was purified by crystallization or column chromatography (hexane/EtOAc 9:1). Colorless solid (30%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.54 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.01 (s, wide signal, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 186.8, 146.3, 137.1, 134.7, 132.2, 131.3 (q, J=33.8 Hz, 1C), 131.1 (s, 1C), 130.4, 129.5 (wide signal, 1C), 123.4 (q, J=271.5 Hz, 1C), 121.0 (m, 1C), 60.0, 43.3, 38.3, 20.9 ppm. C₁₉H₁₇F₆NO₂S (437.40): calcd C 52.17, H 3.92, N 3.20; found C 51.97, H 3.90, N 3.22. When this reaction was performed under more forcing conditions (85 °C, 3 d) cyclization of the O-thiocarbamate by intramolecular N-atom attack on the carbonyl group occurs, generating compound **12** (56%) see [Supplementary data](#).

4.9. S-[3-Formyl-5-methyl-3',5'-bis(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-N,N-dimethylthiocarbamate (13)

O-Thiocarbamate **10** (1.00 g, 2.30 mmol) was dissolved in NMP (10 mL) and heated to 220 °C with stirring for 60 min, to obtain

the thermal rearrangement product *S*-thiocarbamate as yellow crystals (74%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.46 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=2.2 Hz, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.43 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.47 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 191.9, 165.1, 145.5, 142.4, 141.3, 139.0, 136.0, 131.3 (q, *J*=31.8 Hz, 2C), 130.1 (s, 2C), 129.7, 127.8, 123.5 (q, *J*=271.7 Hz, 2C), 121.5 (m, *J*=3.2 Hz, 1C), 37.2 (s, 2C), 21.4 ppm. C₁₉H₁₅F₆N₂O₂S (435.4): calcd C 52.42, H 3.46, N 3.22; found C 52.41, H 3.47, N 3.22.

4.10. *S*-Tris[2-(*N,N*-dimethylthiocarbamoyl-3-(3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-methyl)benzyl]amine (14)

S-Formyl dimethylthiocarbamate **13** (0.54 g, 1.24 mmol) was mixed with ammonium acetate (32 mg, 0.41 mmol) in acetonitrile (50 mL) under a nitrogen atmosphere. After 2 h sodium triacetoxyborohydride (0.35 g, 1.66 mmol) was added. The mixture was stirred 2 days at room temperature and the solvents evaporated to dryness. The residue was dissolved in EtOAc and washed twice with ammonium chloride and brine. The organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 95:5). Colorless solid (74%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.80 (s, 3H), 7.68 (s, 6H), 7.54 (s, 3H), 7.00 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 2.84 (s, 18H), 2.36 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.1, 145.6, 145.0, 144.3, 139.8, 132.3 (br, 2C), 130.9 (q, *J*=30.6 Hz, 2C), 129.9 (br, 2C), 129.7, 123.6 (q, *J*=270.9 Hz, 2C), 120.8 (m, 1C), 58.7, 36.9 (s, 2C), 21.4 ppm. C₅₇H₄₈F₁₈N₄O₃S₃ (1275.18): calcd C 52.69, H 3.79, N 4.39; found C 52.99, H 3.76, N 4.36.

4.11. *S*-Bis[2-(*N,N*-dimethylthiocarbamoyl-3-(3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-methyl)benzyl]isobutylamine (15)

S-Formyl dimethylthiocarbamate **13** (1.60 g, 3.68 mmol) was mixed with isobutylamine (122 mg, 1.67 mmol) in THF (50 mL) under a nitrogen atmosphere. After 2 h sodium triacetoxyborohydride (1.41 g, 6.69 mmol) was added. The mixture was stirred for 2 days at room temperature and the solvents evaporated to dryness. The residue was dissolved in EtOAc and washed twice with ammonium chloride and brine. The organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 95:5). Colorless solid (80%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (s, 2H), 7.73 (s, 4H), 7.64 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 3.79 (s, 4H), 2.87 (s, 12H), 2.39 (s, 6H), 2.30 (d, *J*=7.2), 1.86 (m, *J*=6.6 Hz), 0.96 (d, *J*=6.3 Hz) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.3, 146.1, 144.9, 144.4, 140.0, 131.6 (wide signal, 2C), 130.8 (q, *J*=34.3 Hz, 2C), 130.0 (wide signal, 2C), 129.6, 127.3 (q, *J*=269.9 Hz, 2C), 123.8 (s, 1C), 120.7 (m, 2C), 64.5, 58.1 (s, 2C), 37.0, 26.6, 21.6, 21.4 ppm. C₄₂H₄₁F₁₂N₃O₂S₂ (911.90): calcd C 55.32, H 4.53, N 4.61; found C 55.22, H 4.93, N 4.41.

Acknowledgements

The authors thank CONACyT for financial support (proyecto 151837, beca 216382), Rubén A. Toscano and Simón Hernández-Ortega for crystallographic work, Luis Velasco for mass spectrometry, Rocío Patiño-Maya for IR spectroscopy, Alejandra Núñez and Prof. Laura Gasque USAI-FQ UNAM and María de la Paz Orta for combustion analysis.

Supplementary data

Additional spectroscopic and crystallographic data. CCDC 927841–927850 and 947137 contain the supplementary crystallographic data for this paper. 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 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.08.044>.

References and notes

- (a) Williams, J. P. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *234*, 363–381; (b) MacKay, B. A.; Fryzuk, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 385–401; (c) Barrière, F. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *236*, 71–89; (d) Gambarotta, S.; Scott, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5298–5308.
- (a) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862; (b) Prins, L. J.; Blázquez, M. M.; Kolarovic, A.; Licini, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2735–2738; (c) Govindaswamy, N.; Quarless, D. A.; Koch, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8468–8469; (d) Motekaitis, R. J.; Martell, A. E.; Koch, S. A.; Hwang, J. W.; Quarless, D. A.; Welch, M. J. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5902–5911; (e) Davies, S. C.; Hughes, D. L.; Janas, Z.; Jerzykiewicz, L. B.; Richards, R. L.; Sanders, J. R.; Silverston, J. E.; Sobota, P. *Inorg. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1404–1407; (f) Yuki, M.; Matsuo, T.; Kawaguchi, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1404–1407; (g) Gjoka, B.; Romano, F.; Zonta, C.; Licini, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5636–5640.
- (a) Figuly, G. D.; Loop, C. K.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 654–658; (b) Block, E.; Okai, G. O.; Zubietta, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2327–2329; (c) L'Esperance, R. P.; West, A. P.; Engen, D. V.; Pascal, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2672–2676; (d) Katritzky, A. R.; Xu, Y. J.; Jain, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8234–8236.
- (a) Beak, P.; Snieckus, V. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306–312; (b) Sibi, M. P.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935–1937; (c) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; (d) Beaulieu, F.; Snieckus, V. *Synthesis* **1992**, 112–118.
- (a) Mondragón, A.; Monsalvo, I.; Regla, I.; Castillo, I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *51*, 767–770.
- Childs, A. F.; Goldsworthy, L. J.; Harding, G. F.; King, F. E.; Nineham, A. W.; Norris, W. L.; Plant, S. G. P.; Selton, B.; Tompsett, A. L. *J. Chem. Soc.* **1948**, 2174–2177.
- N(CH₂CH₂)₃ was prepared from N(CH₂CH₂Br)₃ by bromine exchange with NaI: 3.0 equiv of NaI was added to an acetone solution of N(CH₂CH₂Br)₃; stirring for 12 h resulted in the precipitation of NaBr. N(CH₂CH₂)₃ was isolated by filtration and evaporation of volatiles under reduced pressure as a pale red solid. Mp: 39–41 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.10 (t, *J*=7.8 Hz, 6H), 2.91 (t, *J*=7.8 Hz, 6H); FAB-MS: *m/z* 479 [M]⁺.
- (a) Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D.; Renny, J. S. *Synthesis* **2008**, 661–689; (b) Dyke, A. M.; Gill, D. M.; Harvey, J. N.; Hester, A. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Muñoz, M. P.; Shepperson, I. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5067–5070; (c) Moseley, J. D.; Sankey, R. F.; Tang, O. N.; Gilday, J. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4685–4689; (d) Moseley, J. D.; Lenden, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4120–4125; (e) Harvey, J. N.; Jover, J.; Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D.; Murray, P.; Renny, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7612–7615.
- Hofsløkken, N. U.; Skattebøl, L. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 258–262.
- Mondragón, A.; Flores-Alamo, M.; Castillo, I., unpublished results.

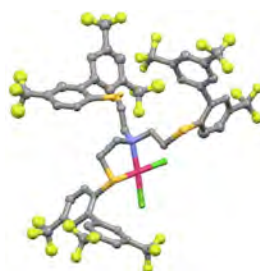
8

Anexos

Tabla A1. Datos cristalográficos seleccionados para los compuestos **9b** – **14**.

	9b·PdCl₂	3b	3c	13	13a
Fórmula	C ₅₃ H ₃₀ ClF ₂₇ NOPdS ₃	C ₁₈ H ₁₅ F ₆ NOS	C ₁₈ H ₁₅ F ₆ NO ₂	C ₅₀ H ₃₉ F ₁₈ NO ₄ S	C ₄₈ H ₃₀ BF ₁₈ NO ₃
Peso Molecular	1443.3	407.37	391.31	1013.75	1021.54
T [K]	150(2) K	298(2) K	298(2) K	298(2) K	173(2)K
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Ortorrómbico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pbca	Pbca	I2/a	P 2 ₁ /c	Pbca
a [Å]	28.888(3)	16.9710(14)	17.331(2)	22.008(4)	19.4236(19)
b [Å]	15.7302(18)	8.0314(7)	18.676(2)	18.134(4)	20.3369(19)
c [Å]	32.975(4)	27.157(2)	11.9159(14)	12.760(3)	23.121(2)
a [°]	90	90	90	90	90
β [°]	90	90	108.477(2)	101.786	90
γ [°]	90	90	90	90	90
V [Å ³]	14984.3	3701.52	3658.05	4985.07	9133.3(15)

	14a	14b	15b	15a	16b	14
Fórmula	C ₅₄ H ₄₃ F ₁₈ N ₃ O ₃ S ₂	C ₅₇ H ₄₈ F ₁₈ N ₄ O ₃ S ₃	C ₁₉ H ₁₇ F ₆ NO ₂ S	C ₃₆ H ₂₆ F ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂	C ₁₉ H ₁₇ F ₆ NO ₂ S	C ₄₂ H ₄₂ F ₁₂ N ₃ O ₂ S ₂
Peso Molecular	1188.04	1274.17	437.4	810.71	437.4	912.9
T [K]	298(2) K	298(2) K	153(2)K	298(2) K	130(2)K	130(2)K
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P -1	P -1	P2 ₁ /c	P 2 ₁ /n	P -1	P -1
a [Å]	13.6857(12)	13.391(2)	15.089(2)	19.1718(17)	5.134(2)	8.842(6)
b [Å]	15.2439(13)	13.604(2)	8.8211(7)	19.2636(17)	10.620(4)	12.263(6)
c [Å]	15.9148(14)	19.338(3)	16.117(2)	21.3992(19)	17.878(4)	19650(10)
a [°]	64.0770(10)	73.901(2)	90	90	99.45(2)	92.279(4)
β [°]	89.162(2)	84.230(2)	116.365(17)	111.665(2)	96.43(3)	93.079(5)
γ [°]	71.2260(10)	63.318(2)	90	90	93.37(3)	98.825(5)
V [Å ³]	2796.1(4)	3023.1(9)	1922.1(4)	7344.82	952.6(6)	2100.12(2)

Figura A1. Diagrama Mercury de **9b·PdCl₂** al 30% nivel de probabilidad. Código de colores: Cl, verde; Pd, magenta.

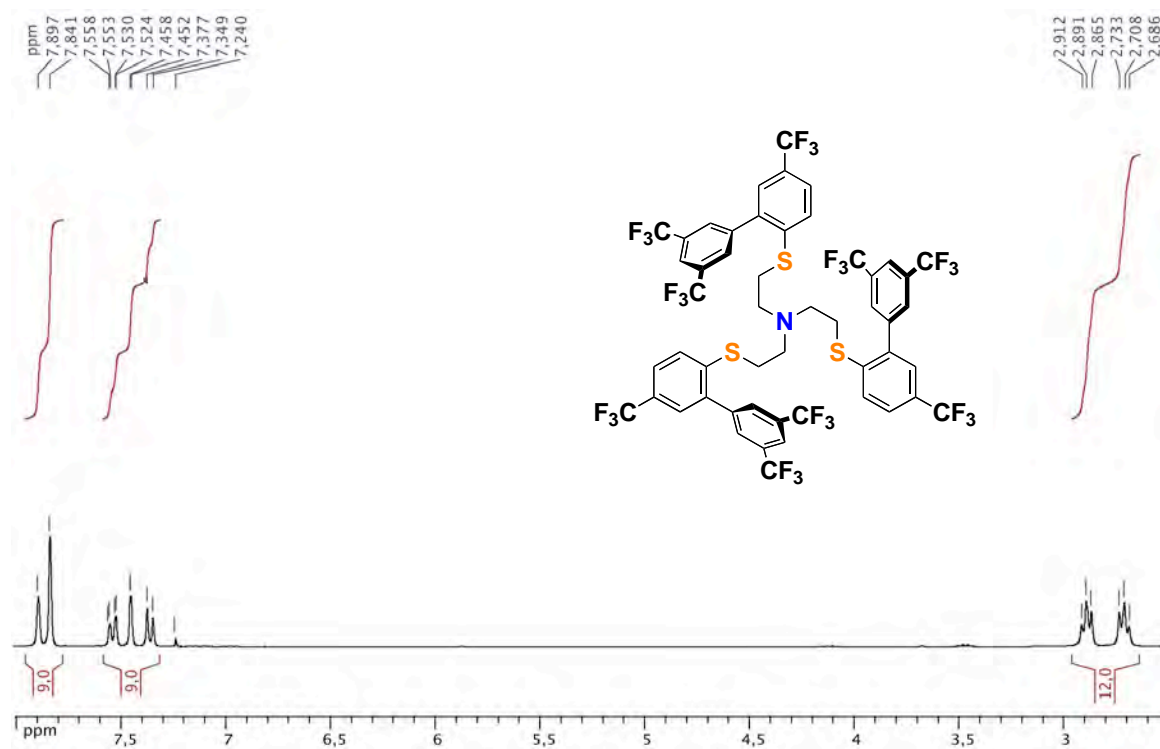


Figura A2. RMN ¹H de **9b**, CDCl₃/T. A.

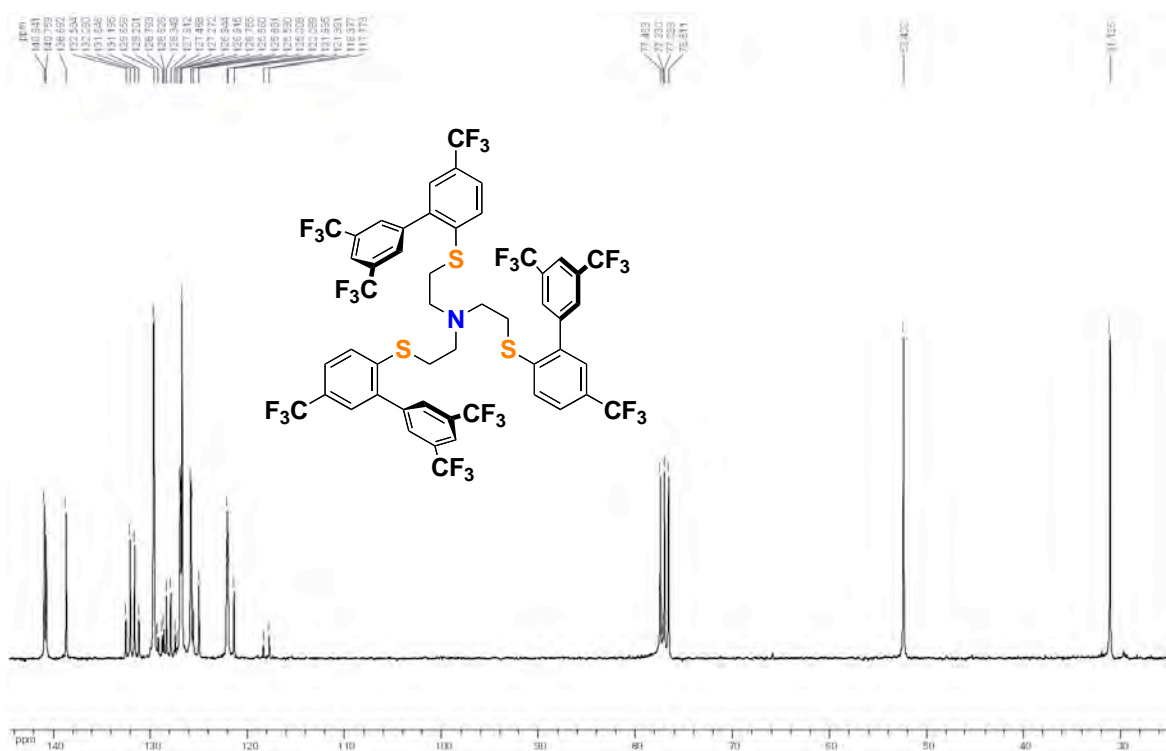


Figura A3. RMN ¹³C {¹H} de **9b**. CDCl₃/T. A.

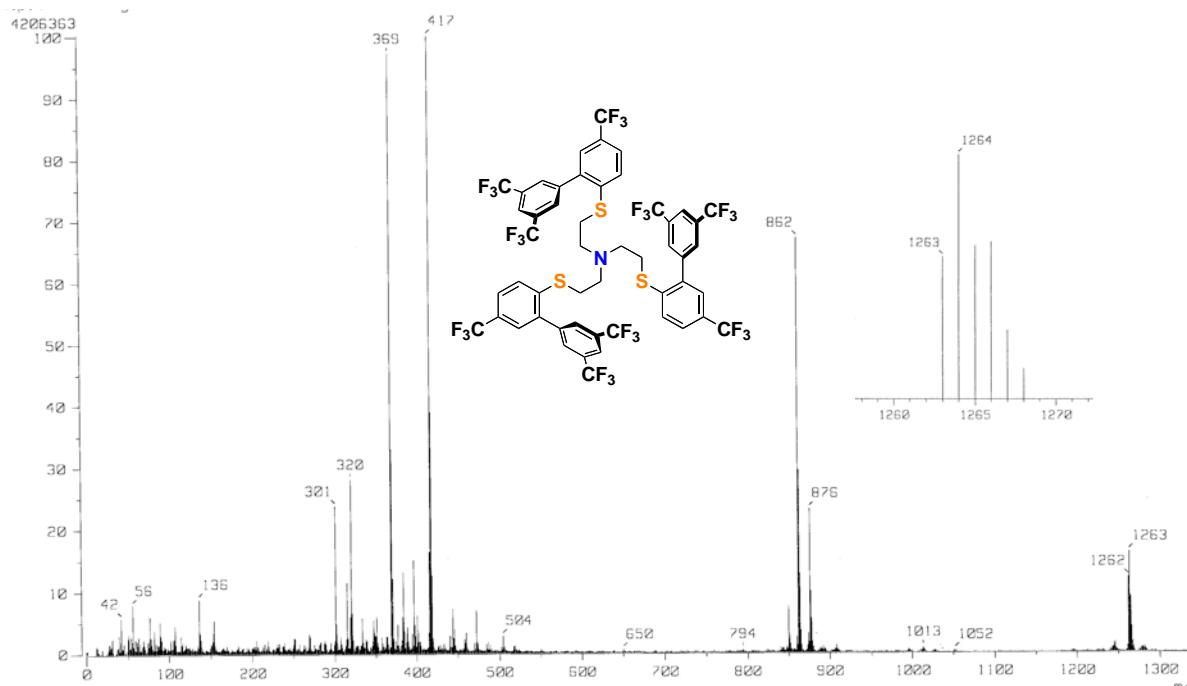


Figura A4. FAB-MS de **9b**.

Compuesto (**3b**): $C_{18}H_{15}F_6NOS$ (407.37) calculado. C 53.07, H 3.71, N 3.44; encontrado C 52.93, H 3.83, N 3.52

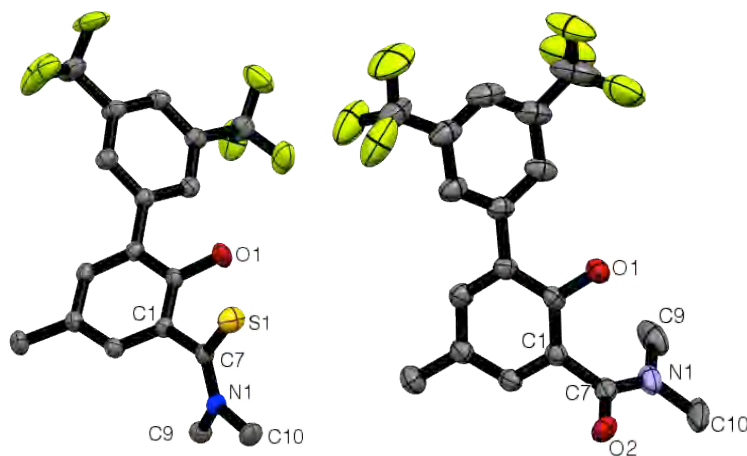


Figura A5. Diagrama Mercury de **3b** (Izquierda) y **3c** (Derecha) al 30% nivel de probabilidad. Código de colores: C, gris; N, azul; O, rojo; S, amarillo; F, limón. Hidrogeno and y otro átomos de menor ocupación se han omitido para mayor claridad.

Tabla A2. Distancias de enlace seleccionadas (Å) y ángulos de enlace (°) para **3b** y **3c**.

3b			
S1-C7	1.677(3)	S1-C7-N1	123.0(2)
O1-C2	1.361(3)	S1-C7-C1	118.1(2)
N1-C7	1.323(3)	C9-N1-C10	115.1(2)
N1-C9	1.462(4)	C7-N1-C10	121.0(2)
N1-C10	1.462(3)	C7-N1-C9	123.7(2)
3c			
O1-C2	1.356(3)	C7-N1-C9	123.7(3)
O2-C7	1.246(4)	C7-N1-C10	118.5(3)
N1-C7	1.323(4)	C9-N1-C10	117.8(3)
N1-C9	1.447(5)	O2-C7-N1	120.7(3)
N1-C10	1.465(4)	O2-C7-C1	119.4(3)

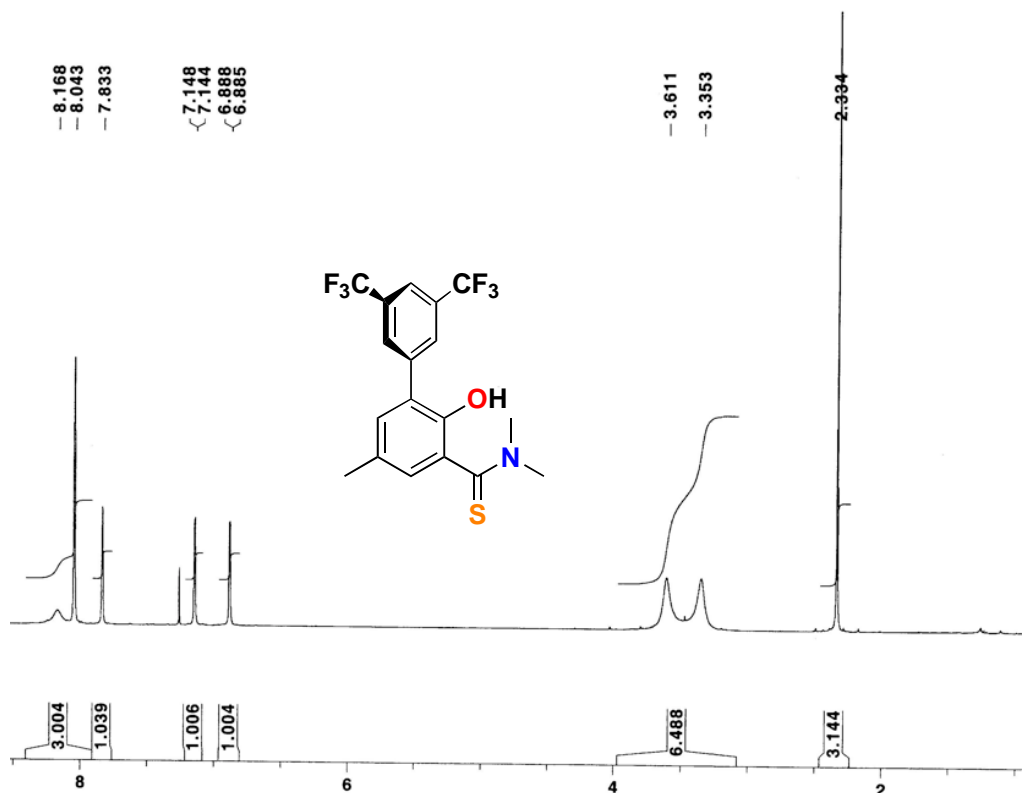


Figura A6. RMN ¹H de **3b**. En CDCl₃/T. A.

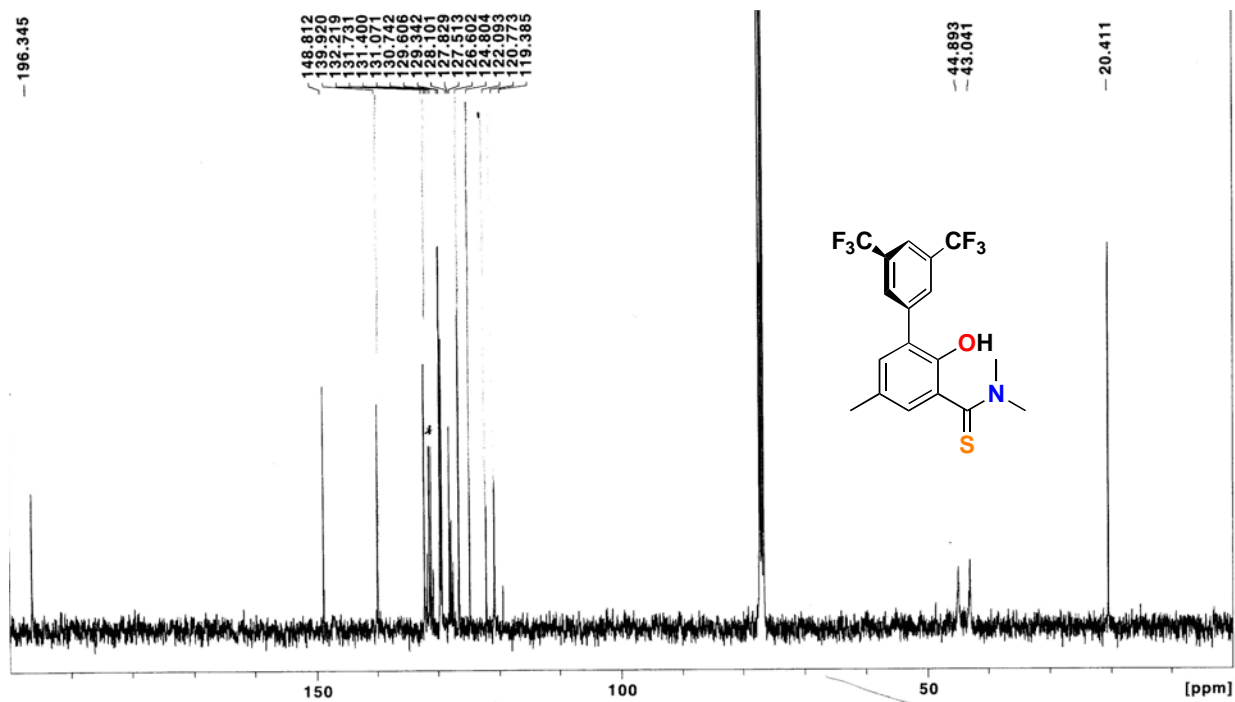


Figura A7. RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de **3b**. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

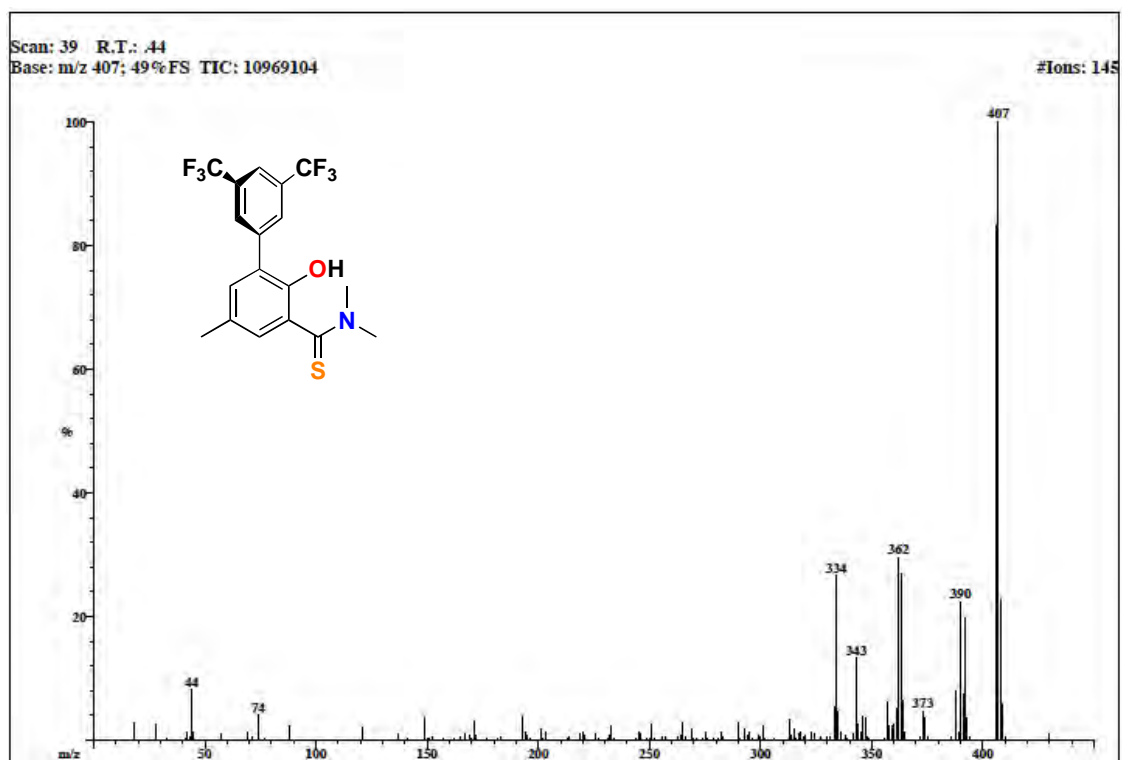


Figura A8. EI-MS de **3b**.

Compuesto (3c): C₁₈H₁₅F₆NO₂ (391.31) calculado. C 55.25, H 3.86, N 3.58; encontrado C 55.05, H 3.86, N 3.53

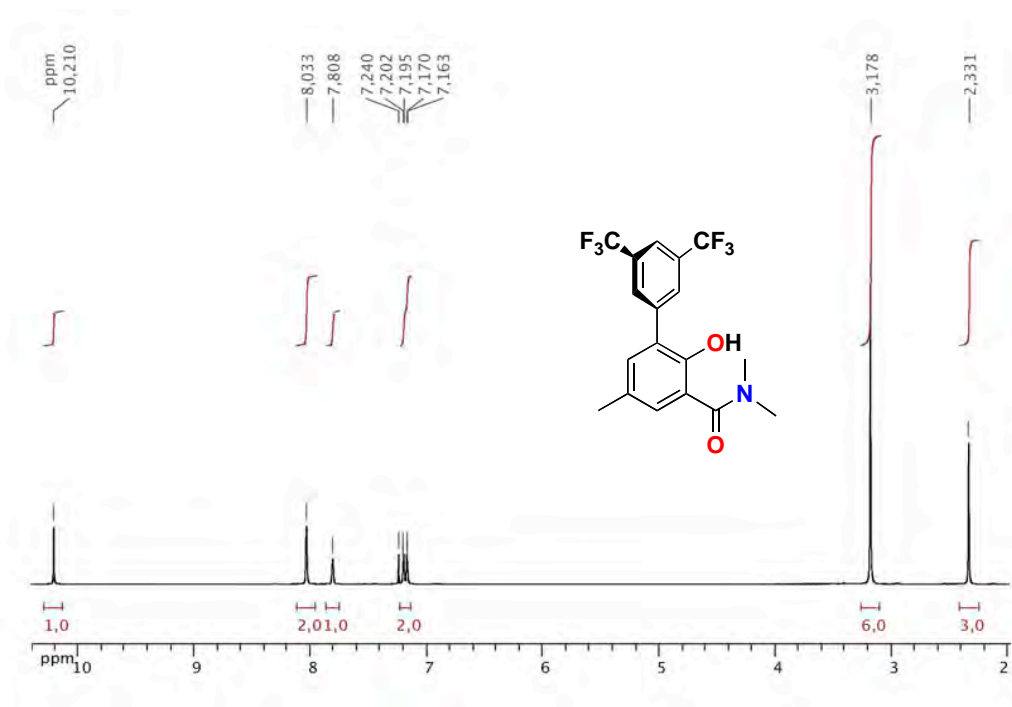


Figura A9. RMN ¹H de 3c. CDCl₃/T. A.

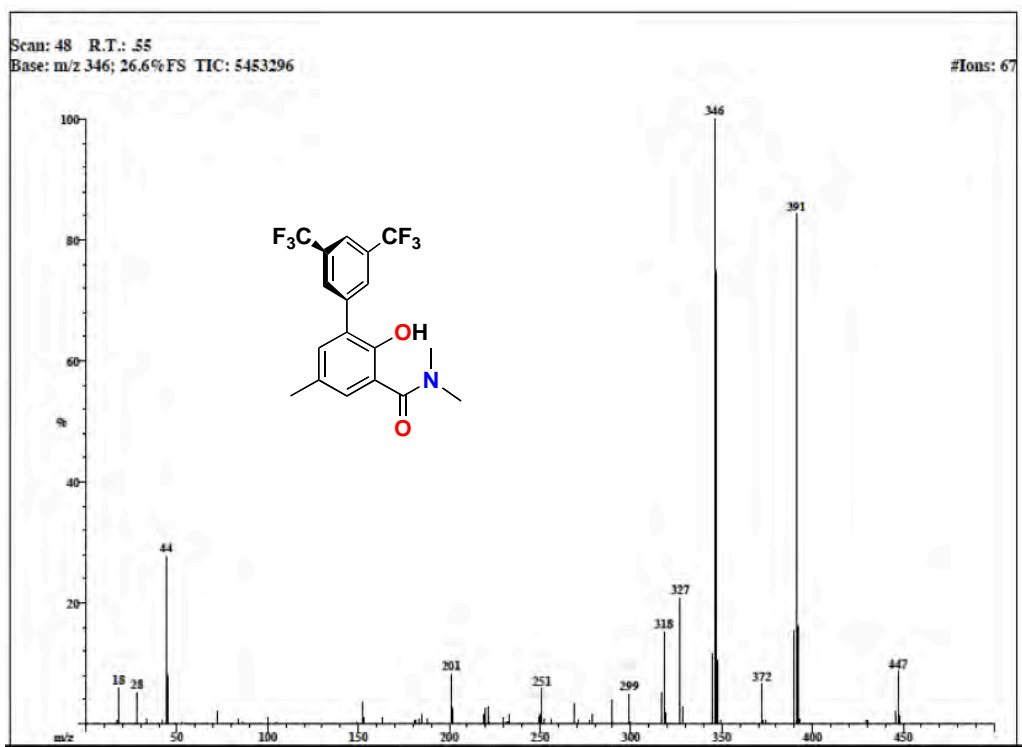


Figura A10. EI-MS de 3c.

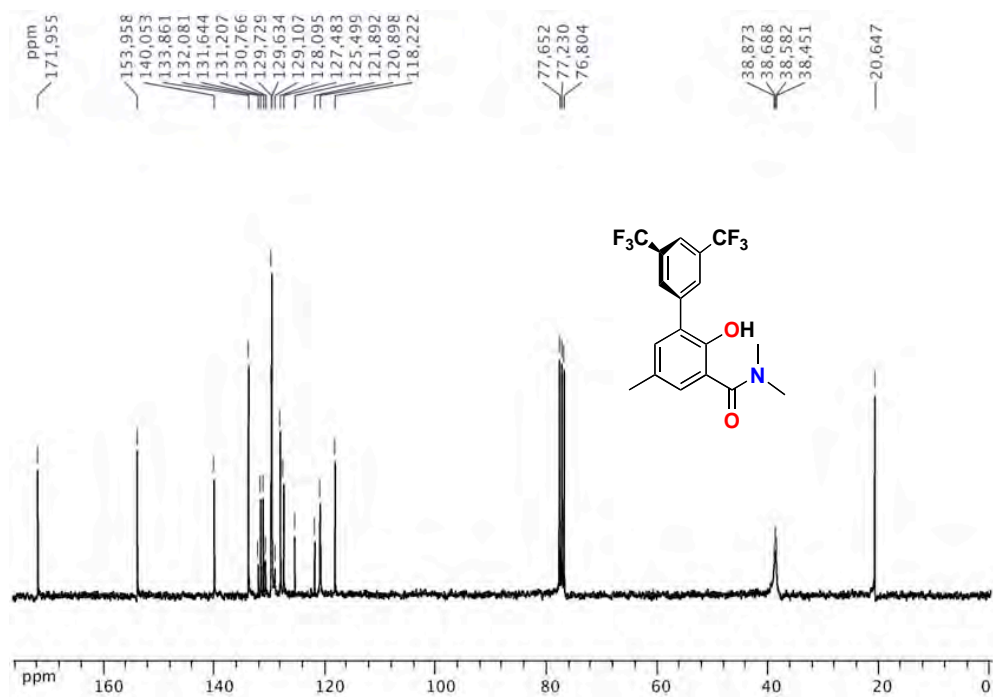


Figura A11. RMN ¹³C{¹H} de **3c**.

Compuesto (**10**): C₁₆H₁₀F₆O₂(348.24) calculado. C 55.18, H 2.89.; encontrado C 54.83, H 3.12.

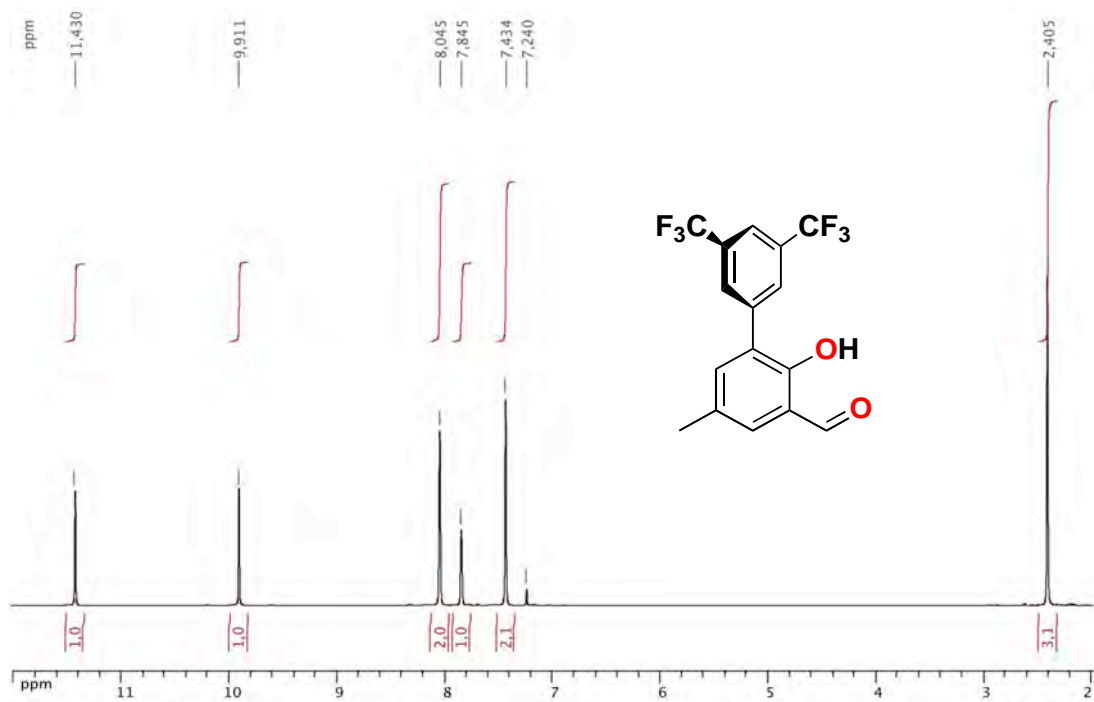


Figura A12. RMN ¹H de **10**. CDCl₃/T. A.

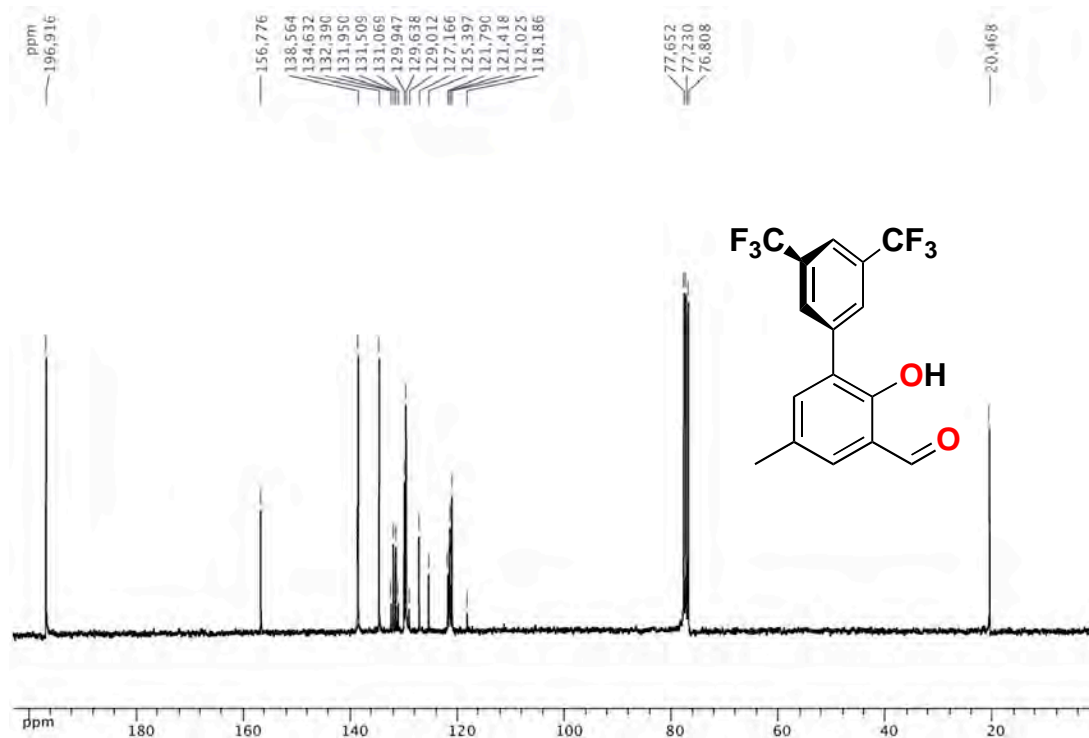


Figura A13. RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **10**. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

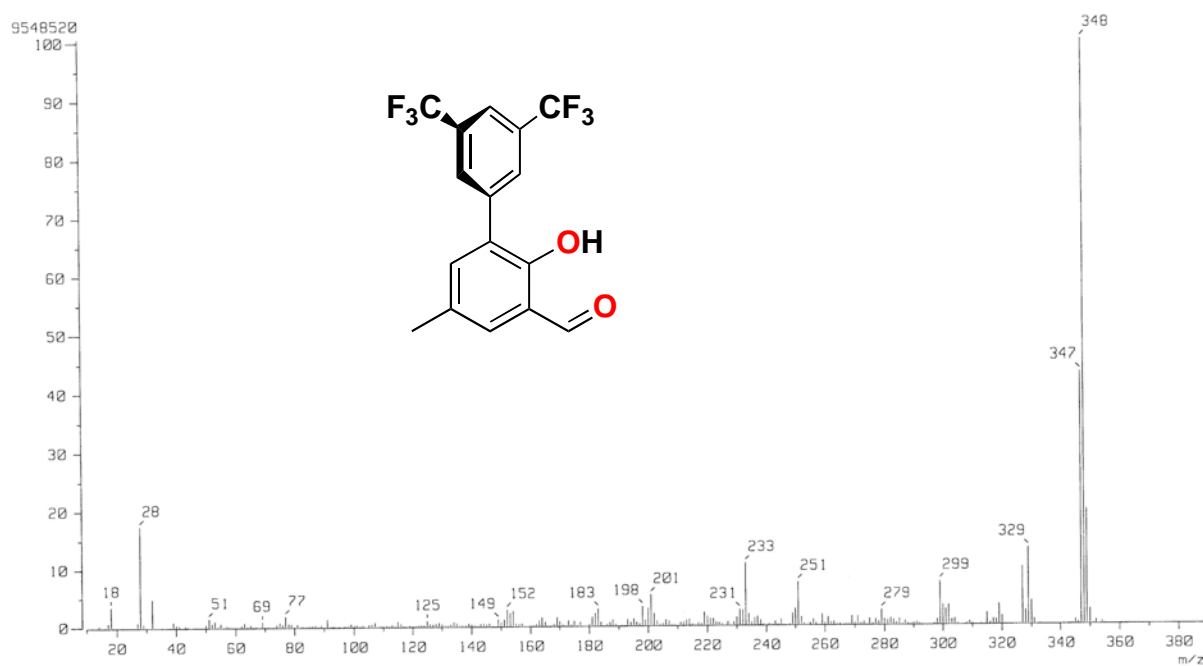


Figura A14. FAB-MS de **10**.

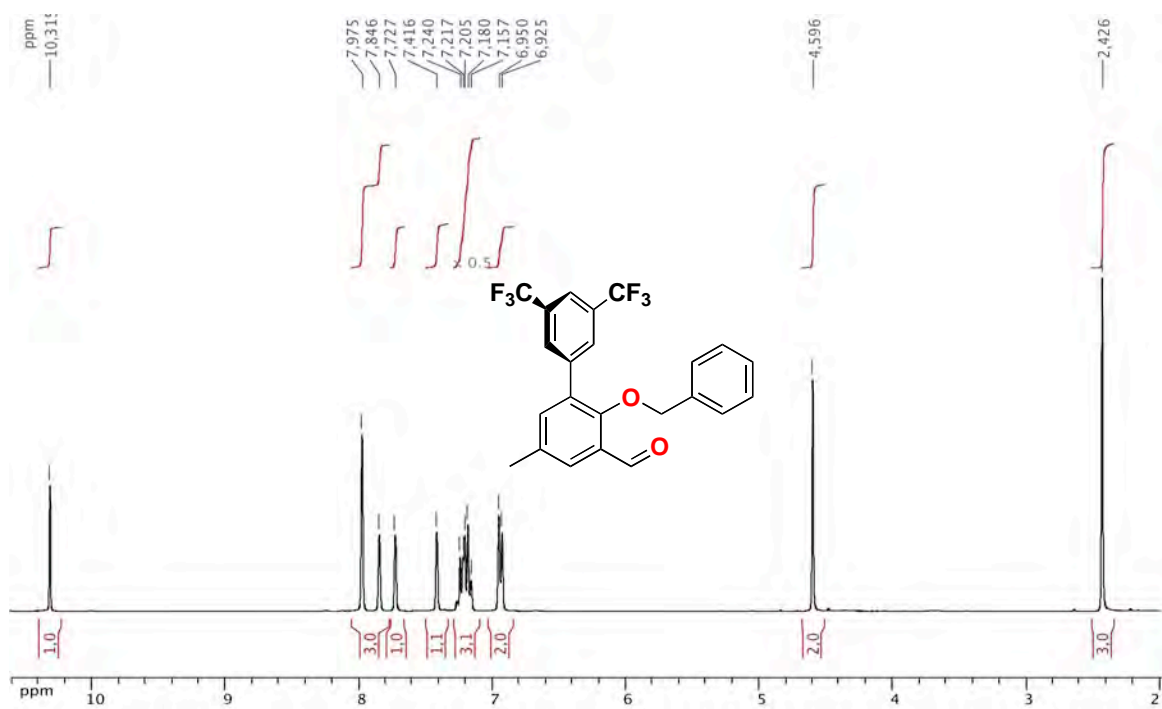


Figura A15. RMN ¹H de **11**. CDCl₃/T. A.

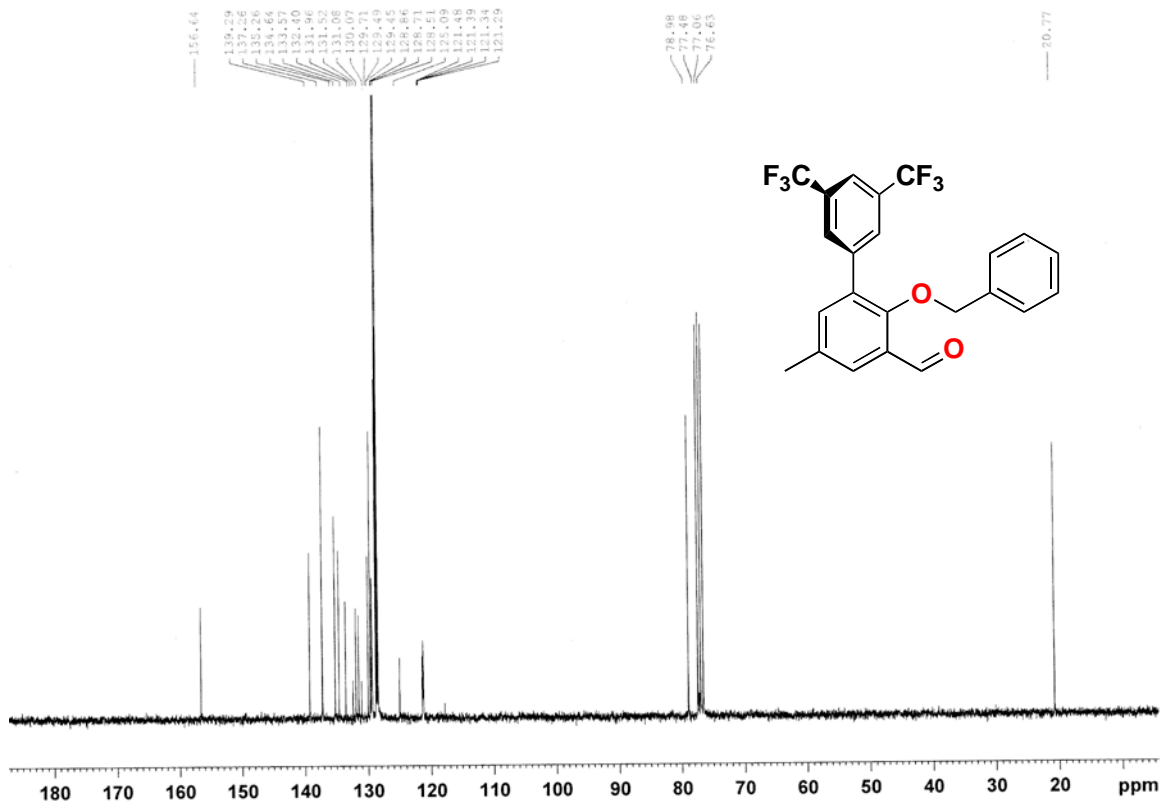


Figura A16. RMN ¹³C{¹H} de **11**.

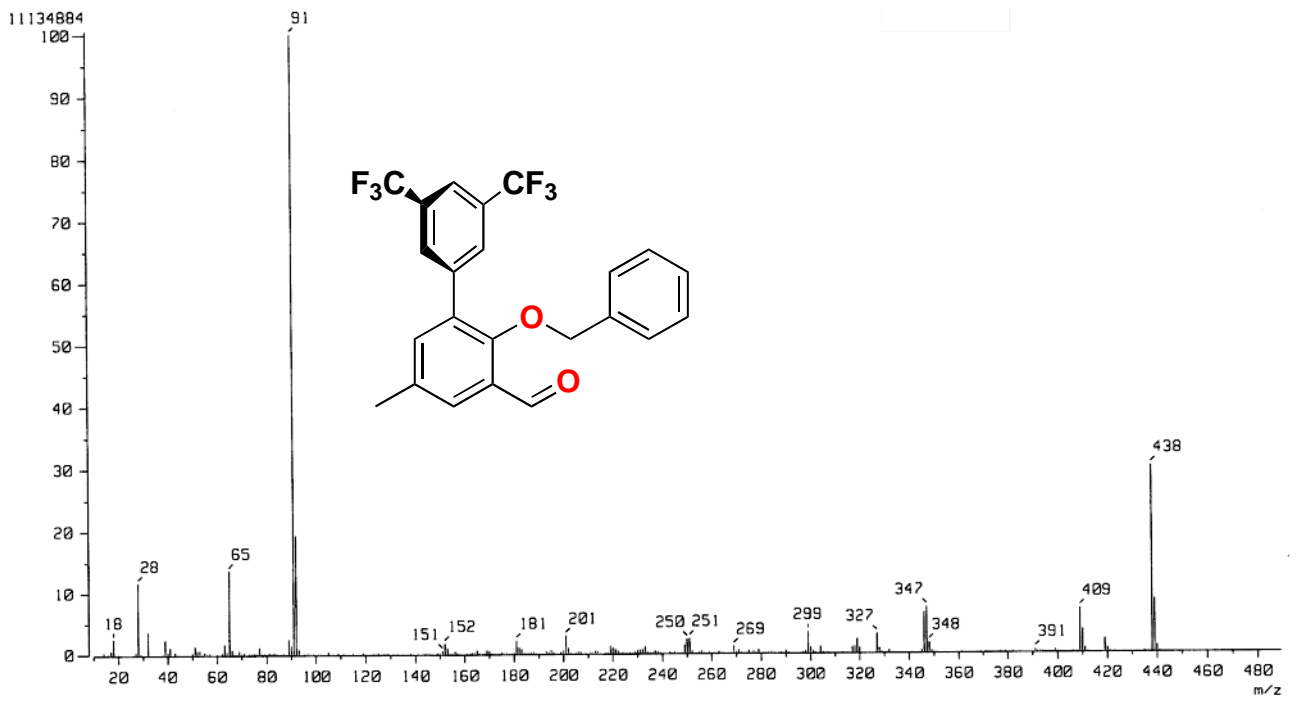


Figura A17. FAB-MS de 11.

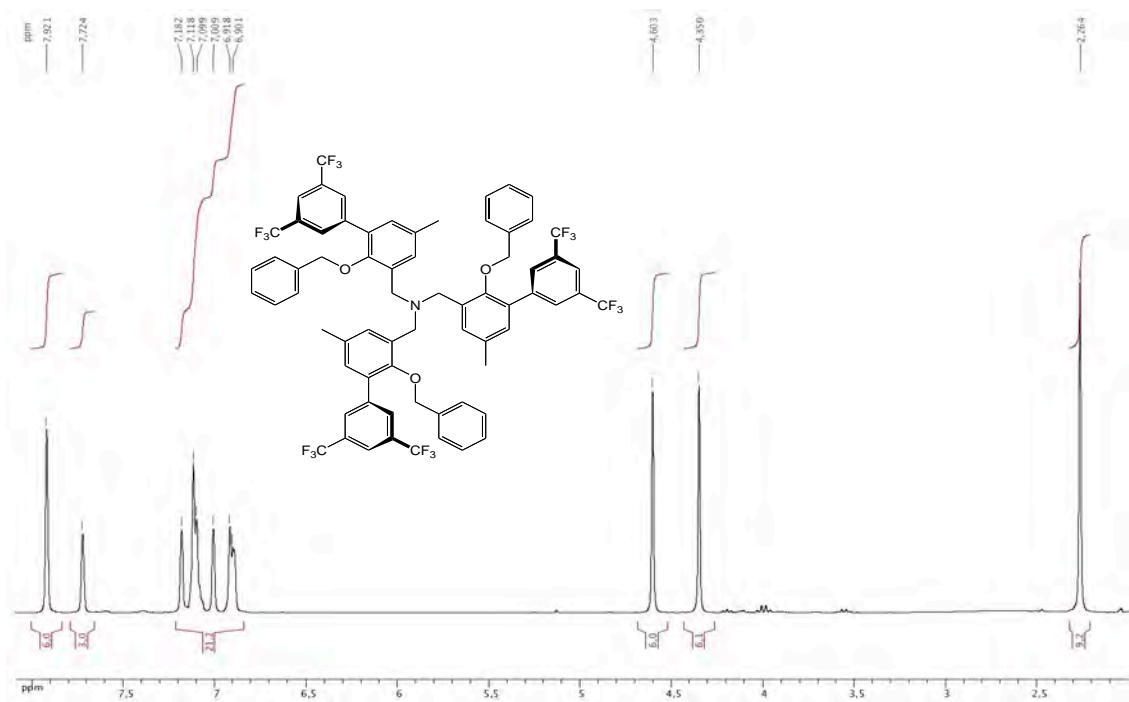


Figura A18. RMN ¹H de 12. CDCl₃/T. A.

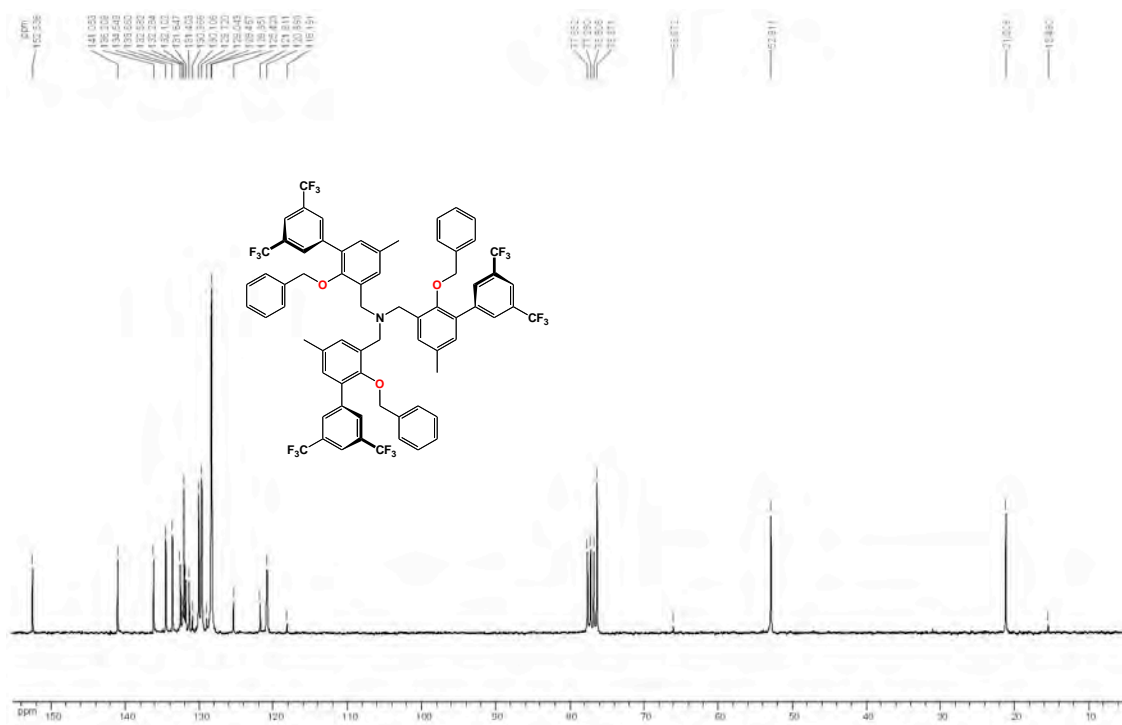


Figura A19. RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **12**. $\text{CDCl}_3/\text{T. A}$.

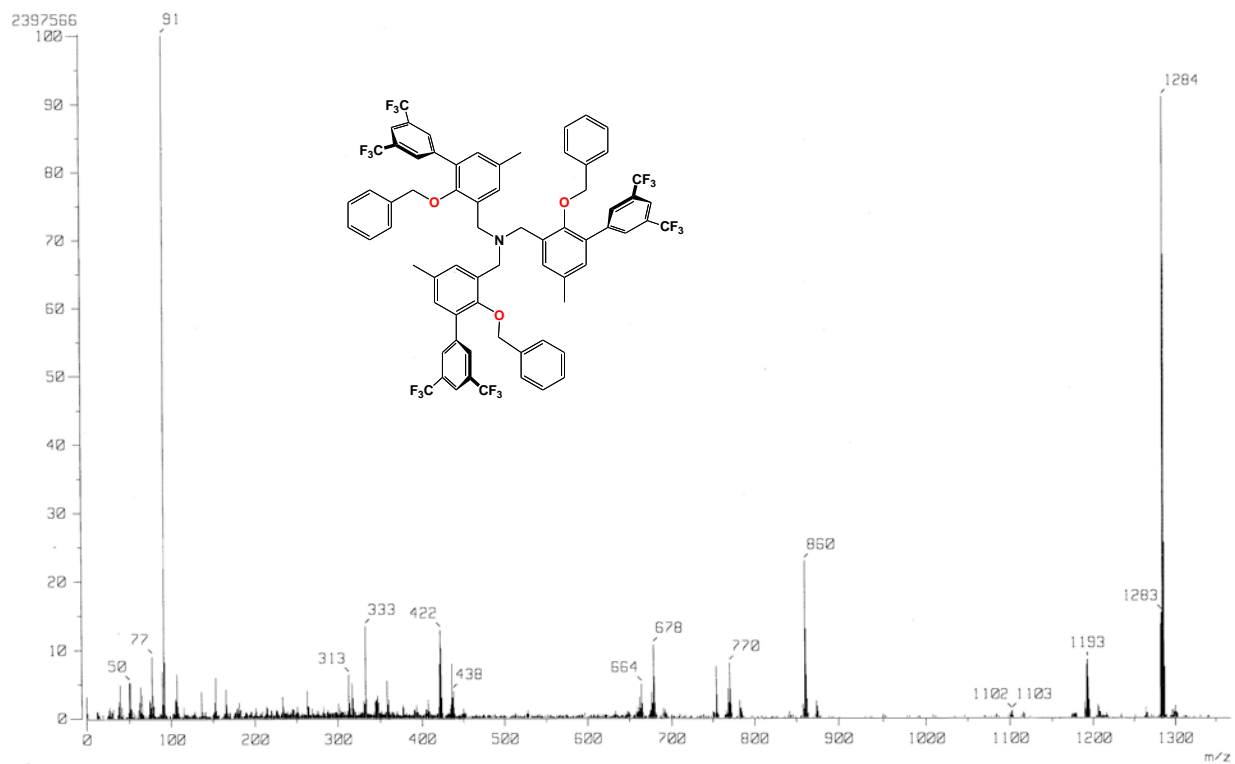


Figura A20. FAB-MS de **12**.

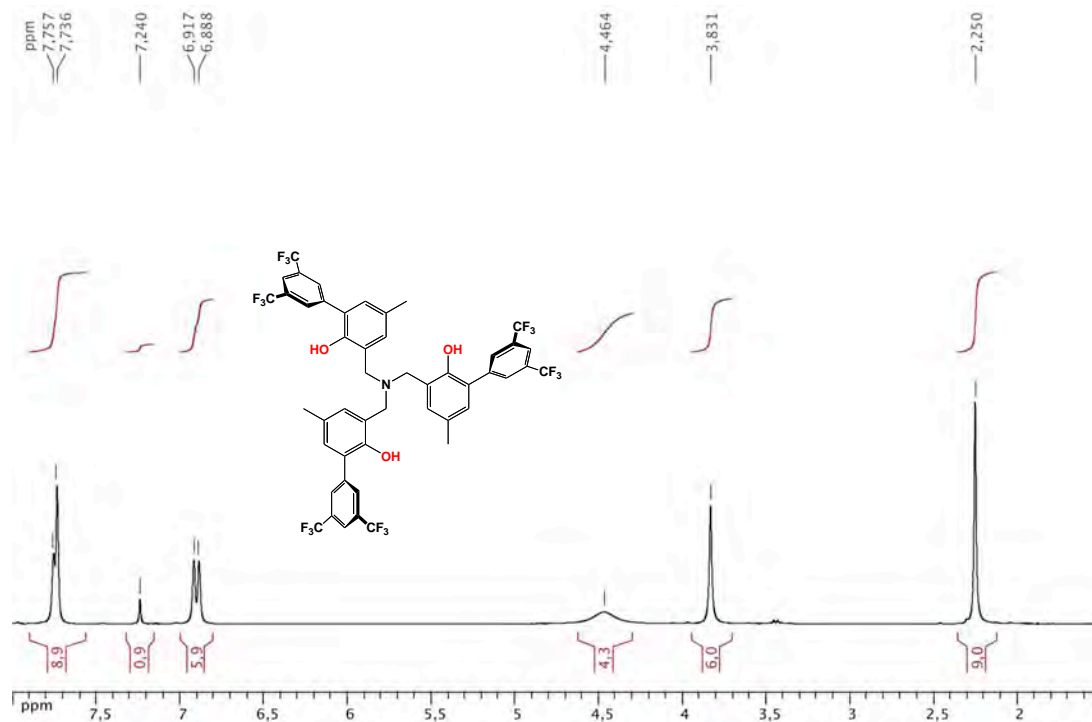


Figura A21. RMN ^1H de 13. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

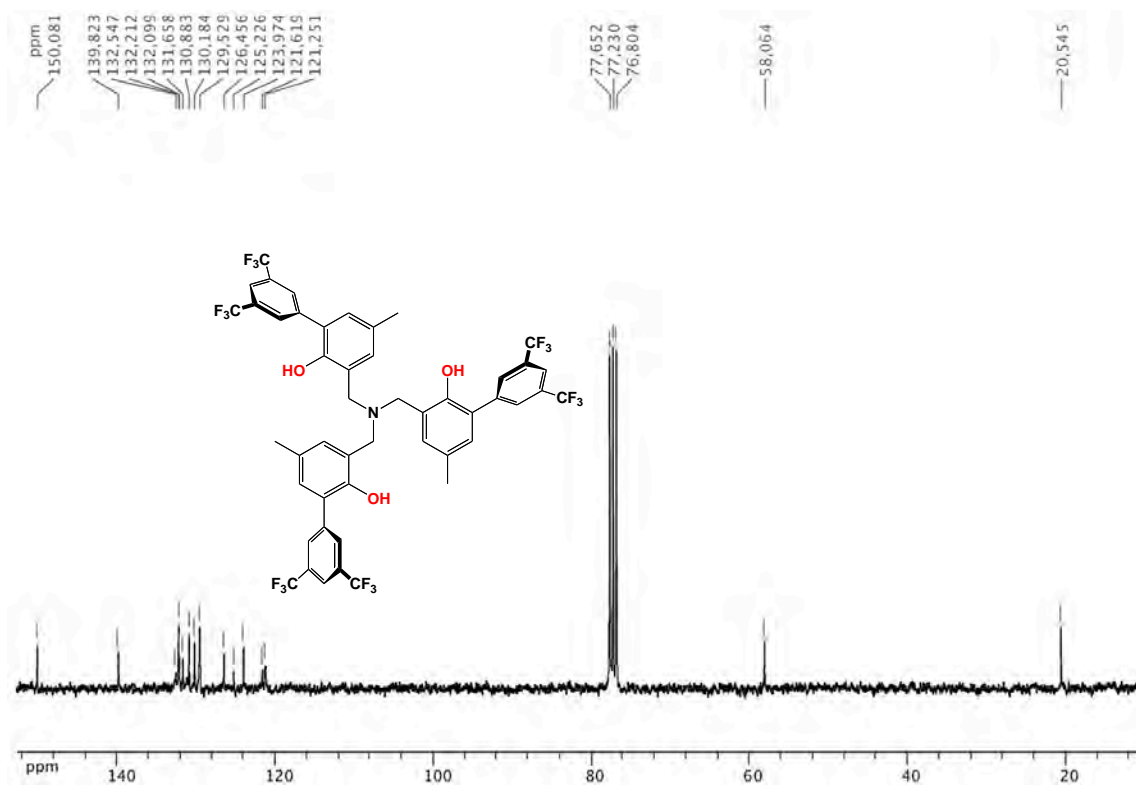


Figura A22. RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 13. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

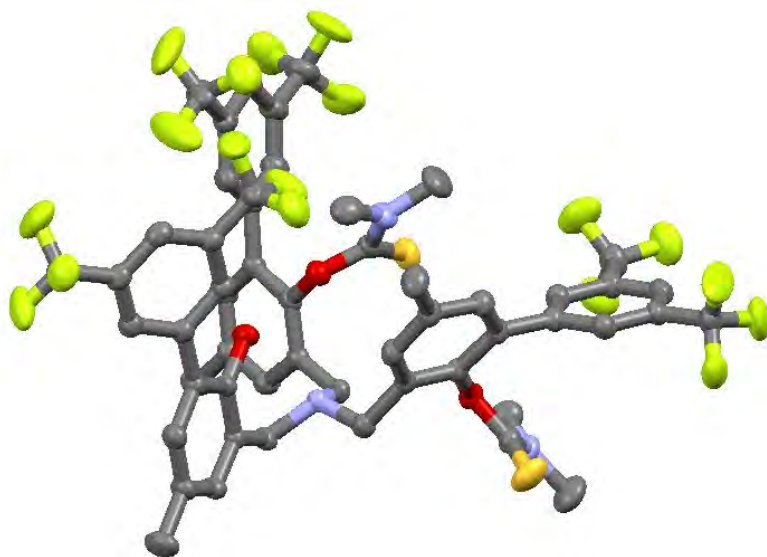


Figura A23. Diagrama Mercury de **14a** al 30% nivel de probabilidad.

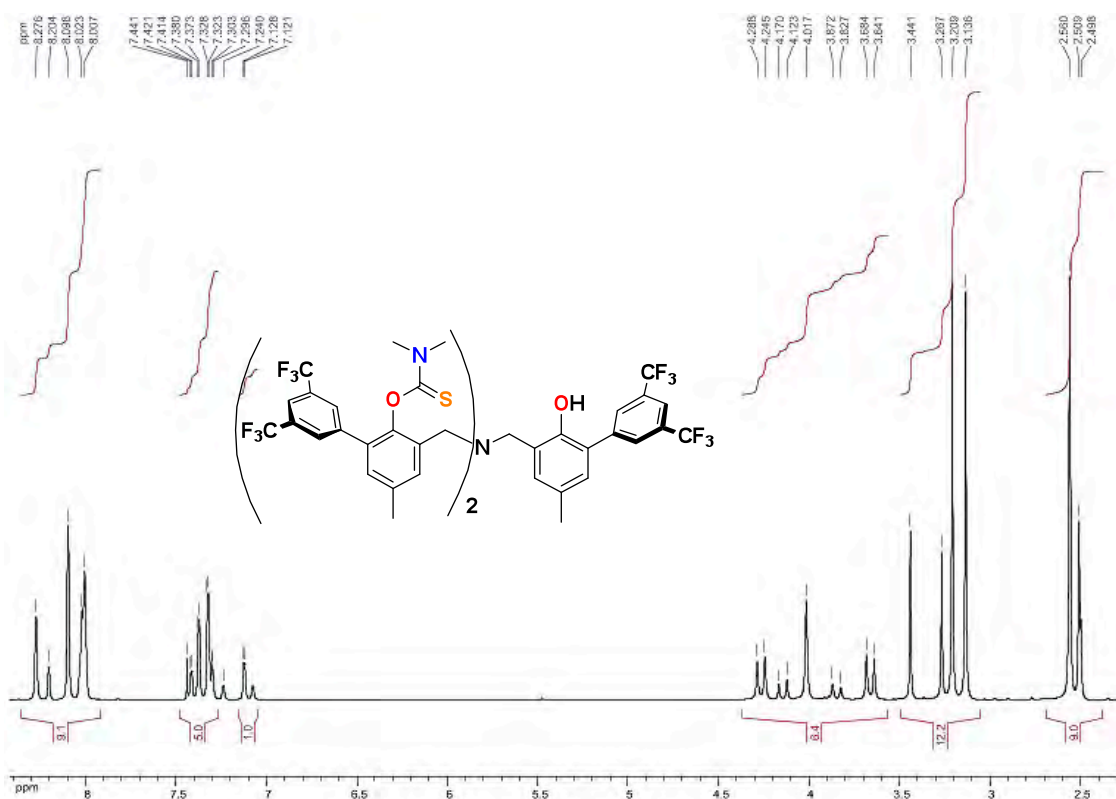


Figura A24. RMN ¹H de **14a**. CDCl₃/T. A.

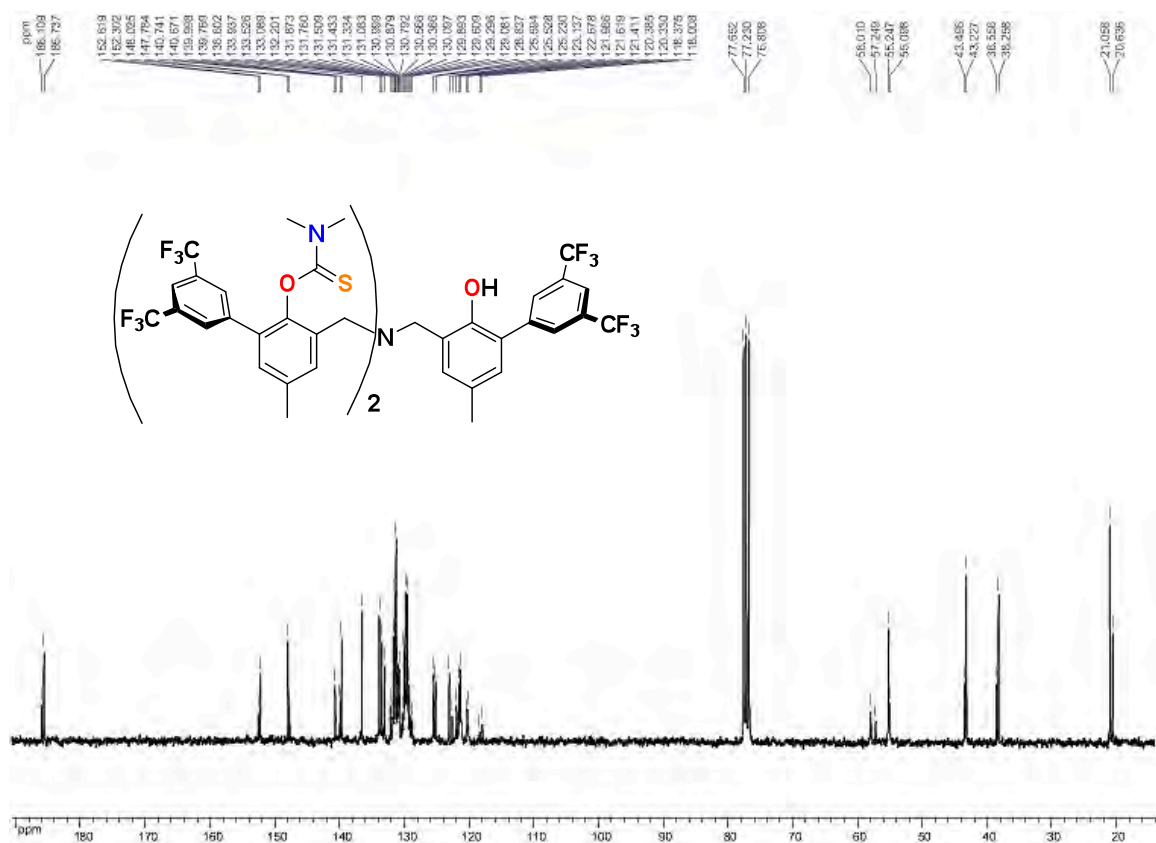


Figura A25. RMN ¹³C{¹H} de 14a.

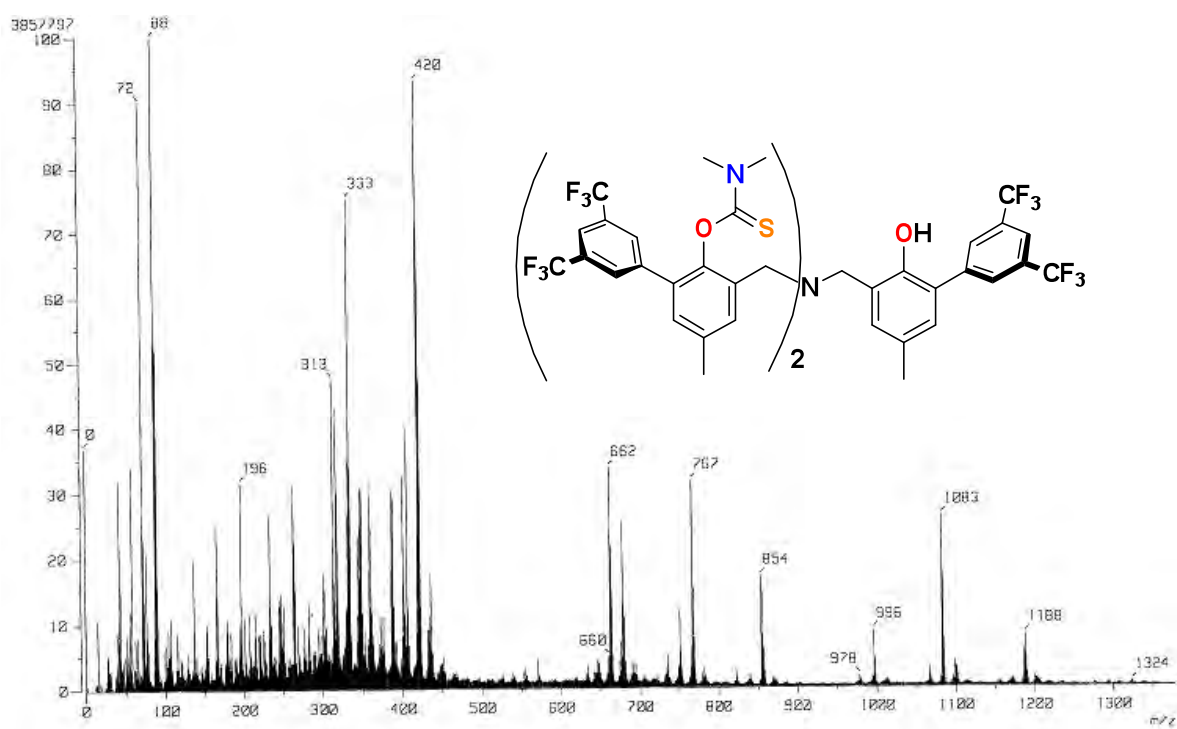


Figura A26. FAB-MS de 14a.

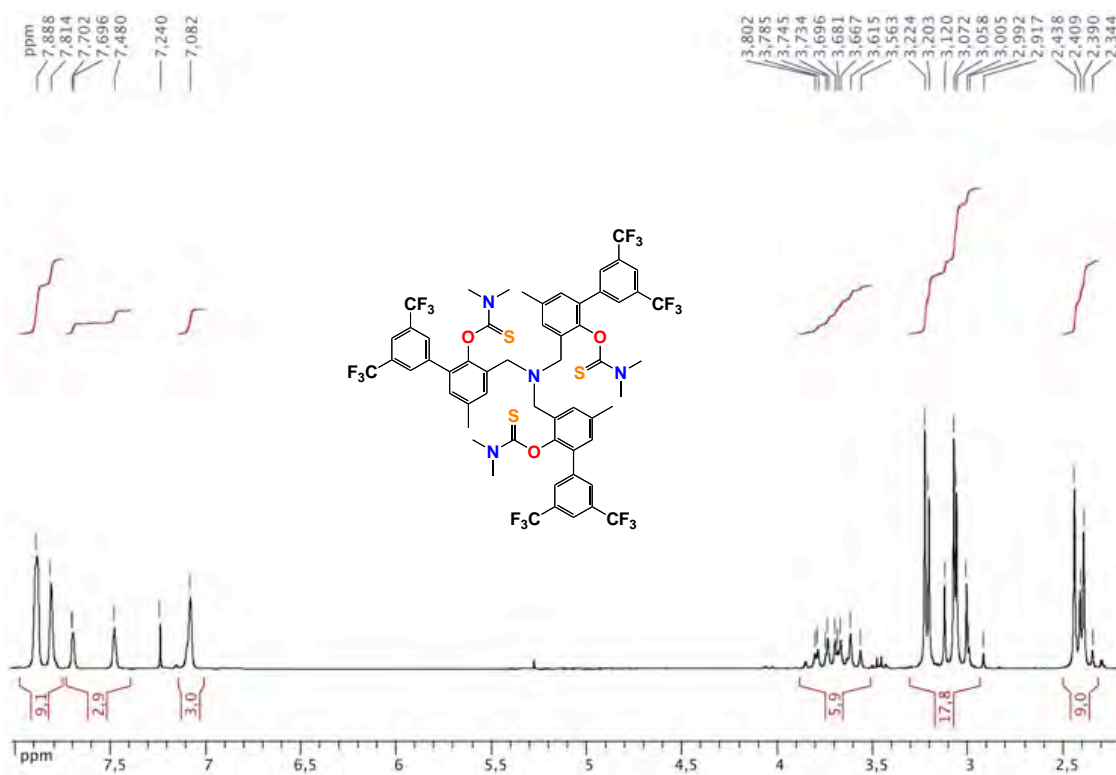


Figura A27. RMN ¹H de **14b**. CDCl₃/T. A.

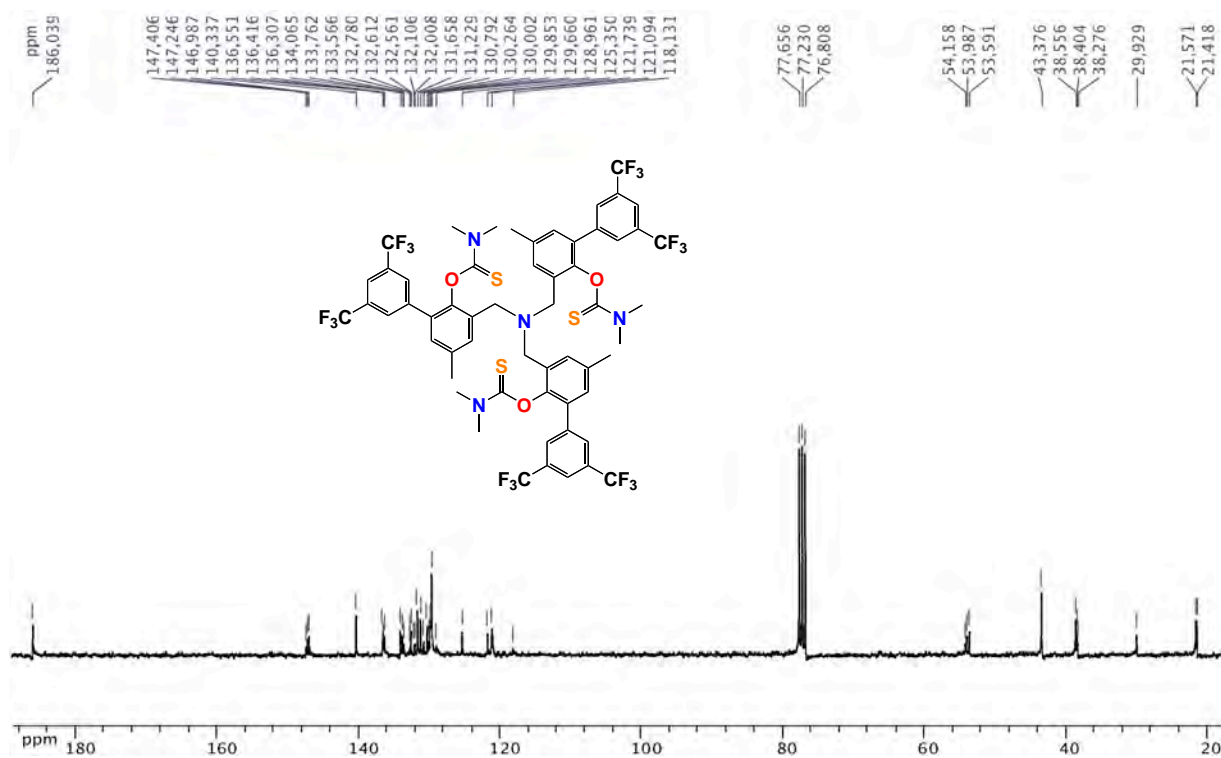


Figura A28. RMN ¹³C{¹H} de **14b**. CDCl₃/T. A.

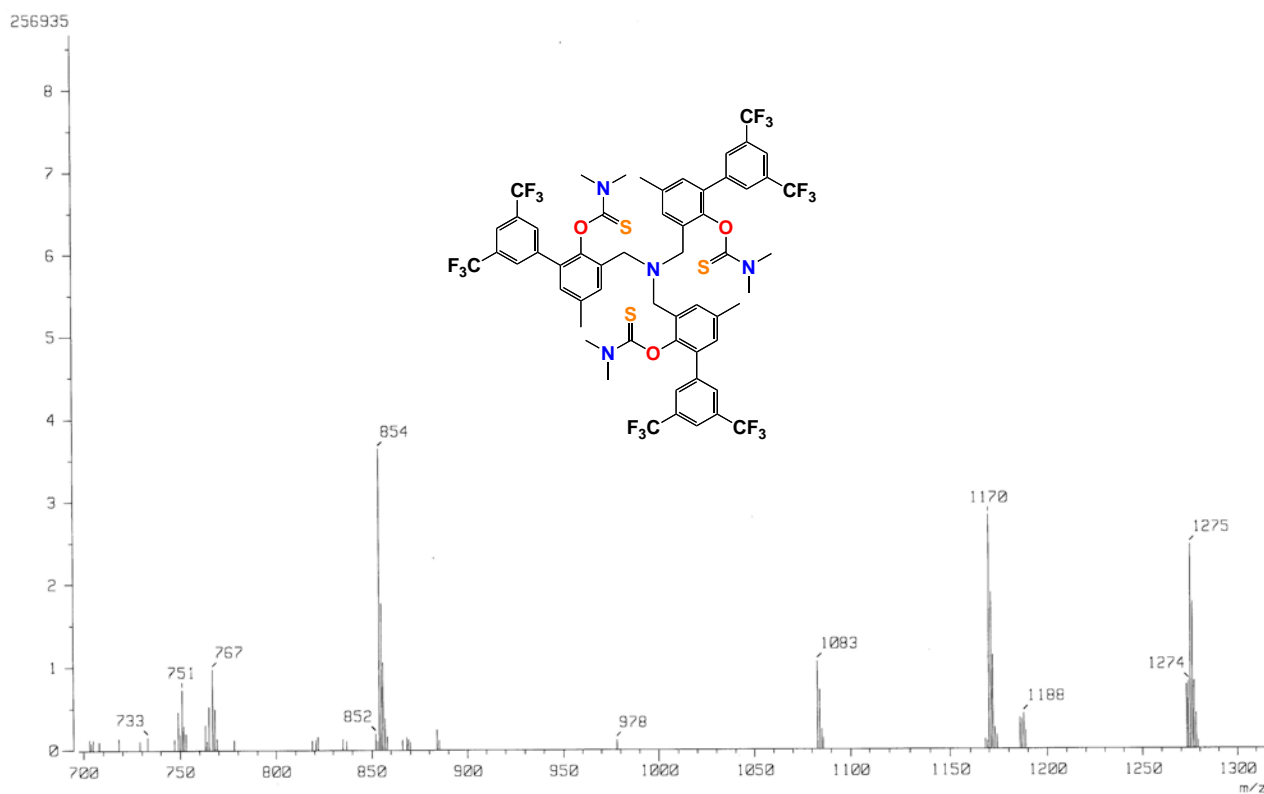


Figura A29. FAB-MS de **14b**.

Tabla A3. Distancias seleccionadas (Å) y ángulos de enlace (°) para **13**, **13a** y **14b**.

13			
O3-N1	2.827(4)	O2-H...O4	144.98(3)
O1-O4	2.801(1)	O1-H...O3	156.30(3)
O2-O4	2.753(1)	N1-H...O3	153.62(3)
13a			
O3-B1	1.442(3)	C1-O1-B1	120.1(2)
O1-B1	1.429(3)	C33-O3-B1	1116.0(2)
O2-B1	1.432(3)	C17-O2-B1	120.9(2)
14b			
N2-C18	1.454(1)	S1-C17-O1	122.6(5)
S1-C17	1.646(6)	S1-C17-N2	125.6(6)
C17-N2	1.320(1)	O1-C17-N2	111.7(6)

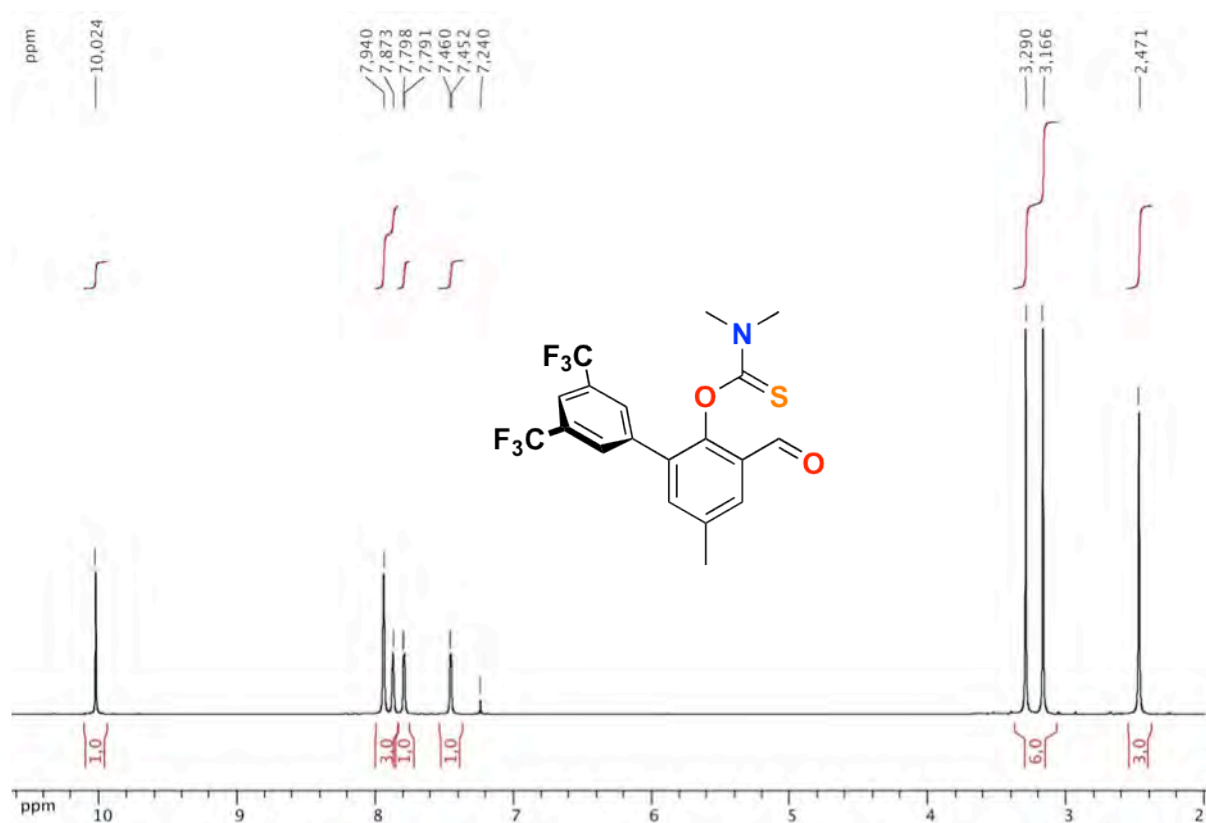


Figura A30 RMN ¹H de 15. CDCl₃/T. A.

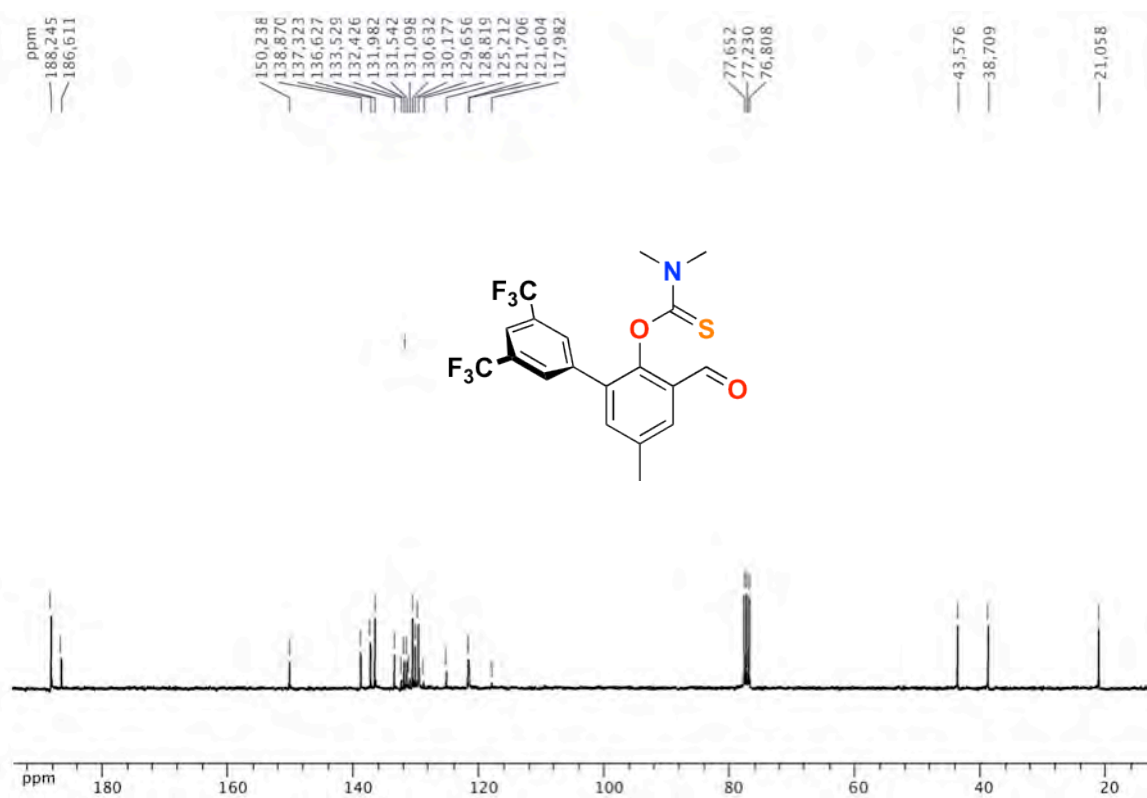


Figura A31. RMN ¹³C{¹H} de 15. CDCl₃/T. A.

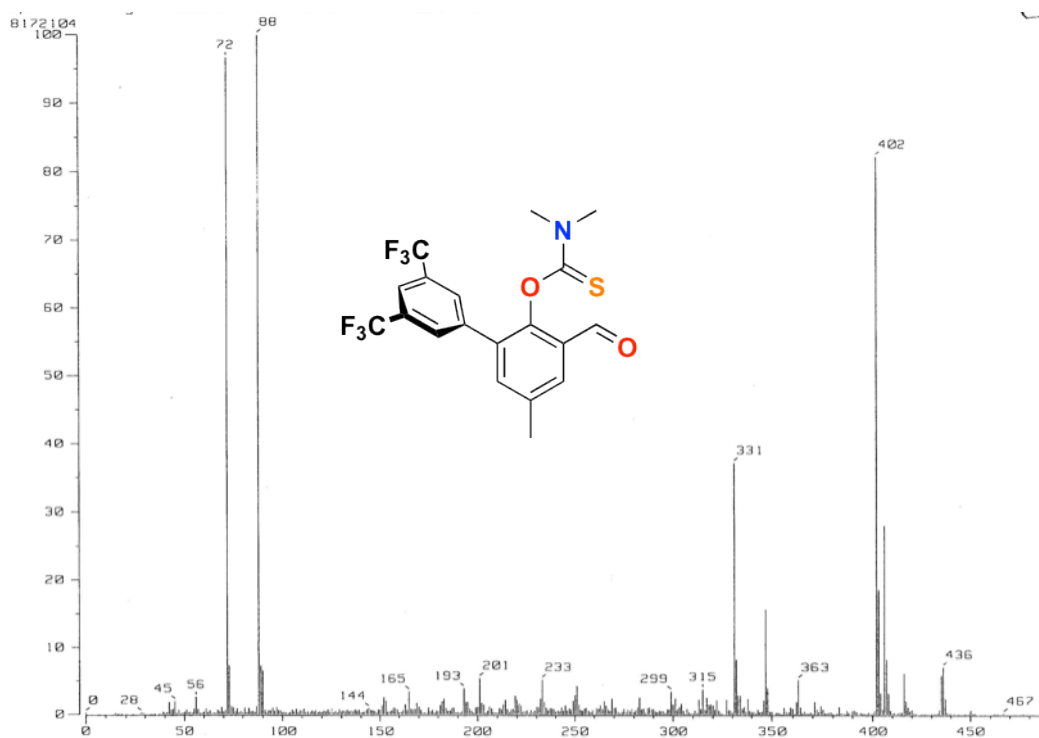


Figura A32. FAB-MS de **15**.

Compuesto (**15a**): $C_{21}H_{16}F_6N_2OS$ (458.42) calculado. C 55.02, H 3.52, N 6.11; encontrado C 54.36, H 3.54, N 6.12

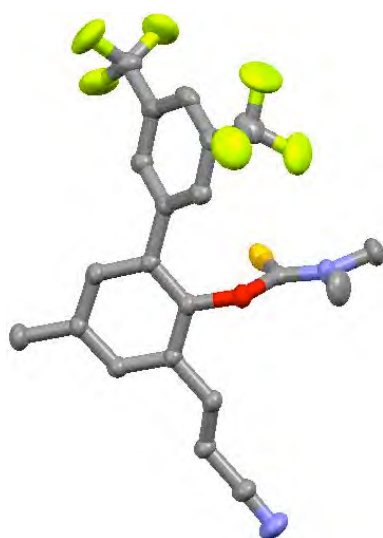


Figura A33. Diagrama Mercury de **15a** al 30% nivel de probabilidad.

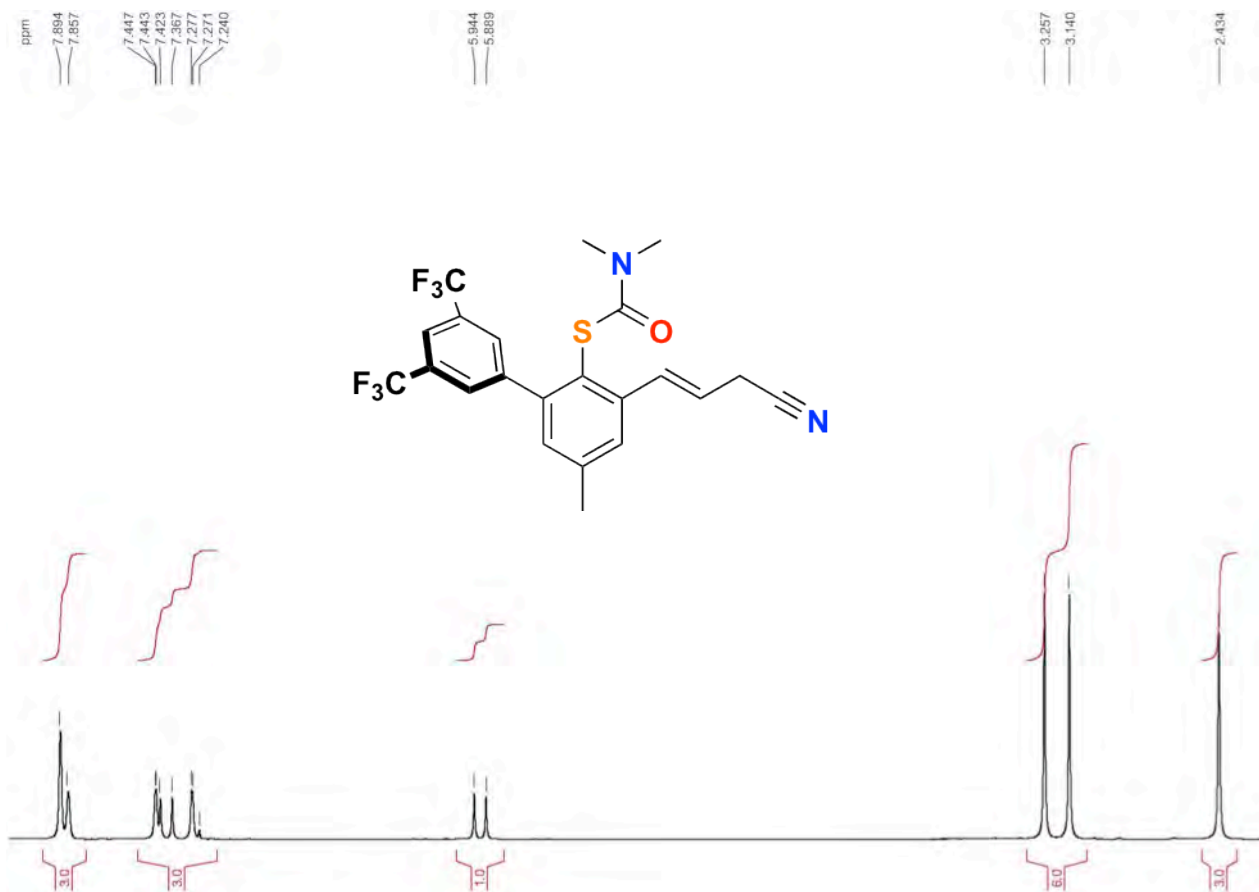


Figura A34. RMN ¹H de 15a. CDCl₃/T. A.

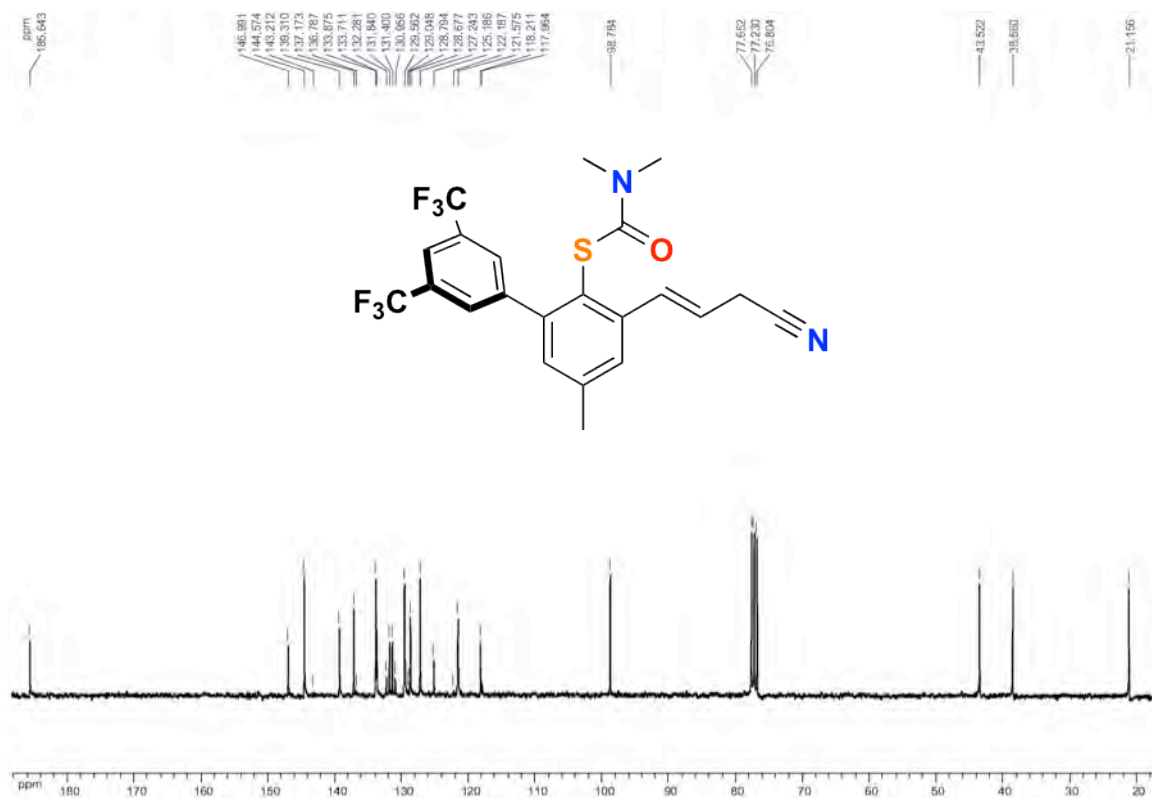


Figura A35. RMN ¹³C{¹H} de 11b. CDCl₃/T. A.

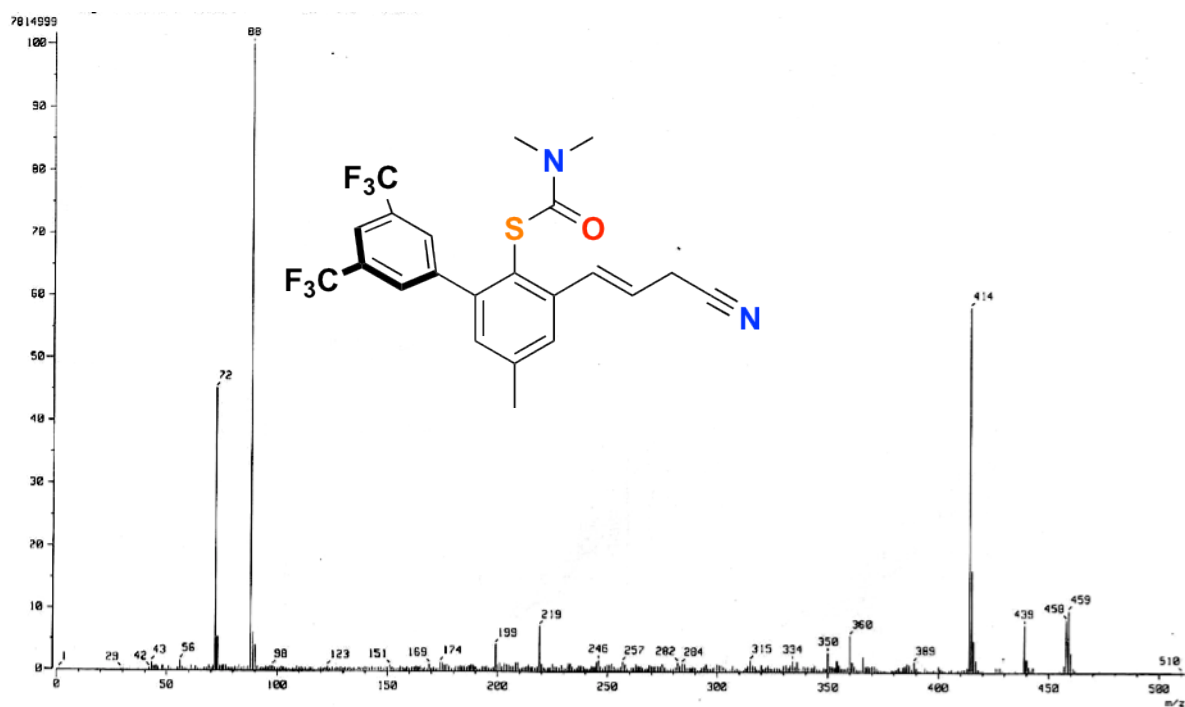


Figura A36. FAB-MS de **15a**.

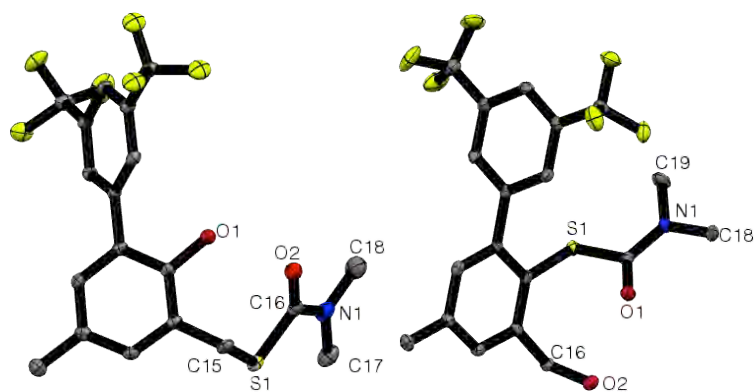


Figura A37. Diagrama Mercury del compuesto **15b** (Izquierda) y **16b** (Derecha) al 30% nivel de probabilidad.

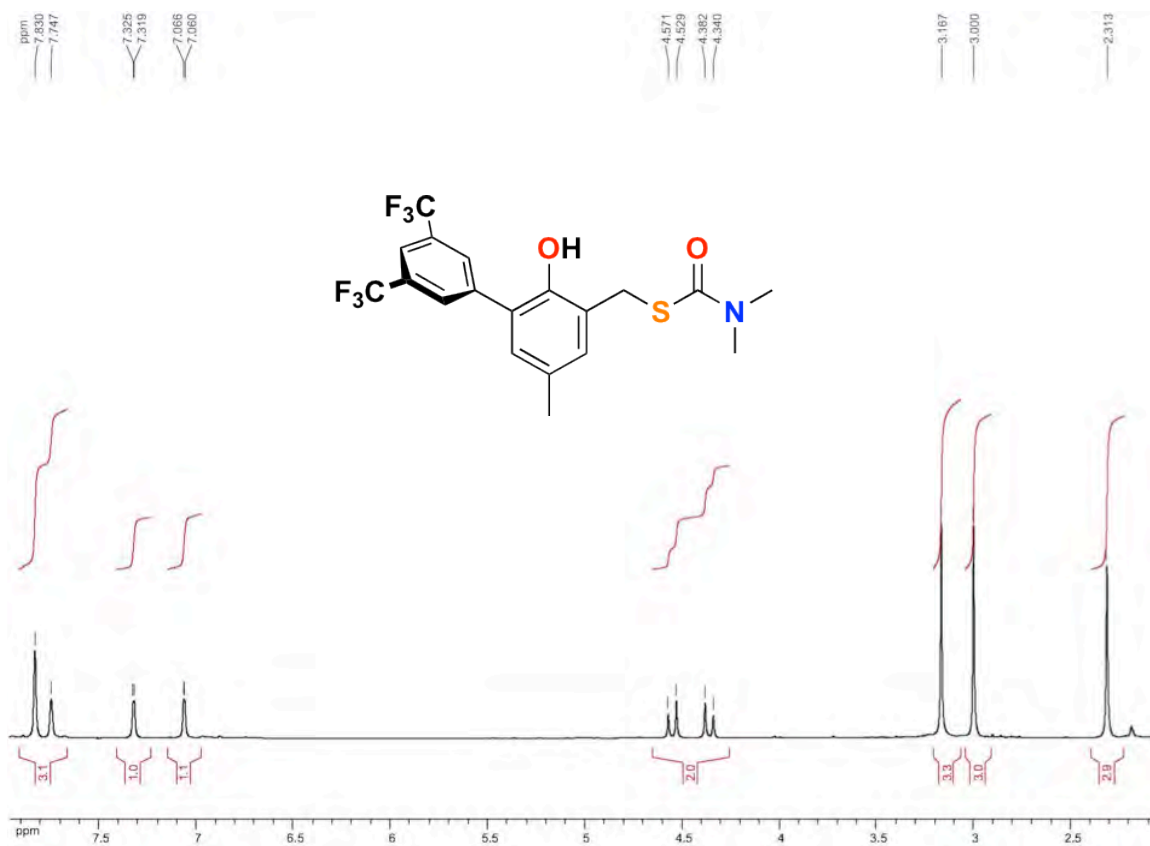


Figura A38. RMN ¹H de **15b**. CDCl₃/T. A.

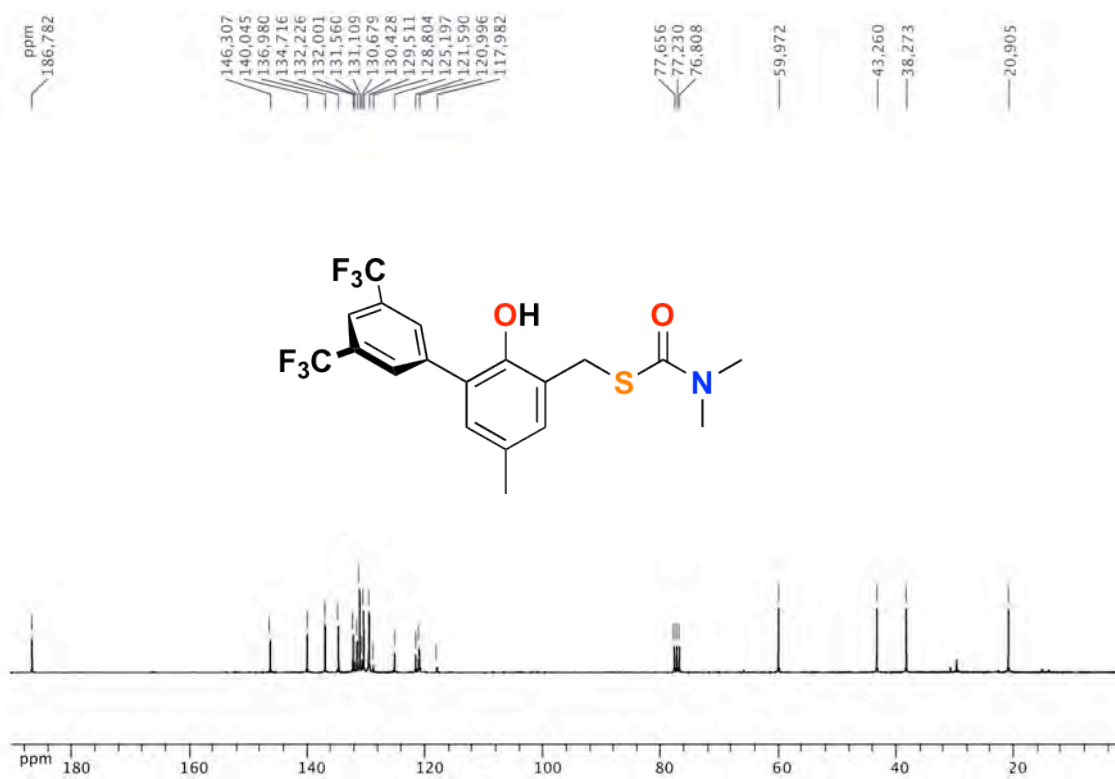


Figura A39. RMN ¹³C{¹H} de **12a**. CDCl₃/T. A.

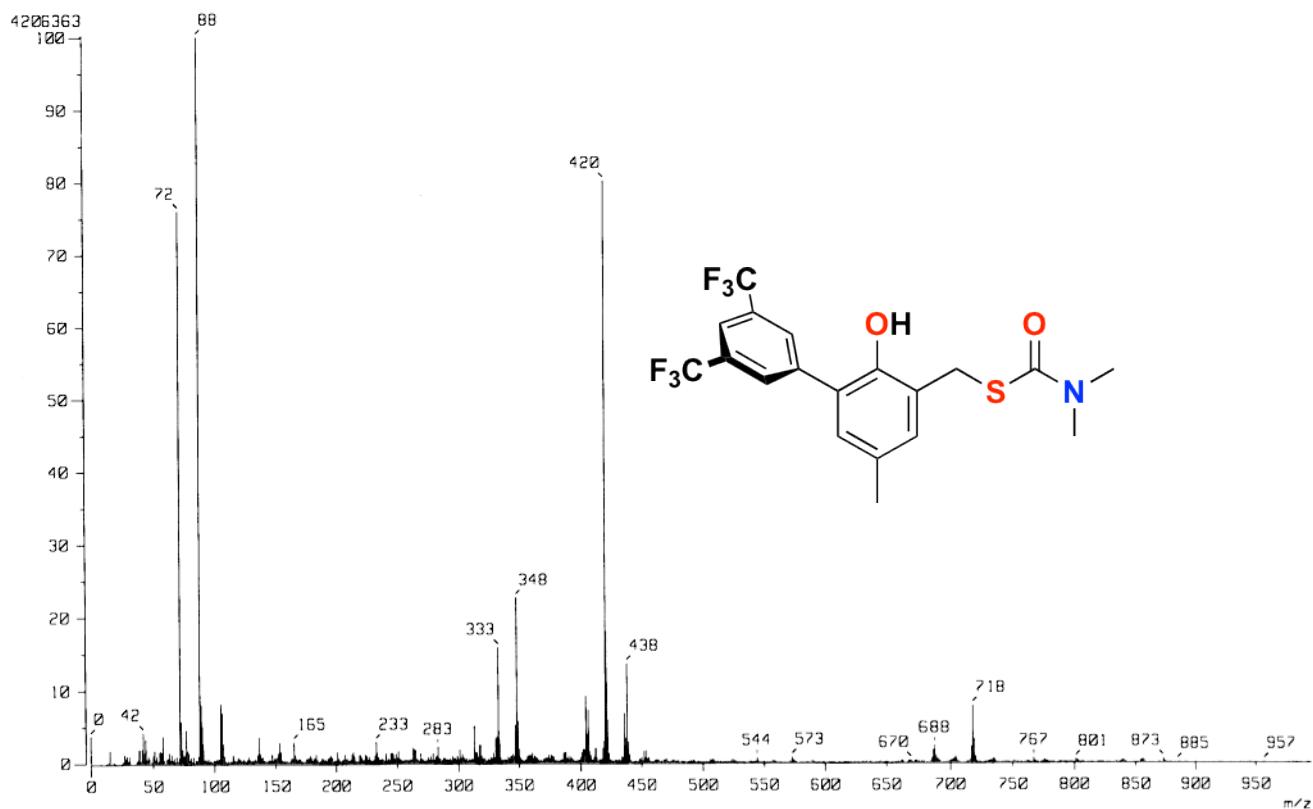


Figura A41. Diagrama Mercury de **14d** al 30% nivel de probabilidad.

Tabla A4. Distancia seleccionadas (Å) y ángulos de enlace (°) para **15b**, **16b** y **14d**.

15b			
O2-C16	1.239(3)	S1-C16-O2	121.8(3)
N1-C18	1.457(6)	C18-N1-C17	116.7(3)
N1-C17	1.461(4)	C15-S1-C16	101.4(2)
16b			
O1-C17	1.227(5)	O1-C17-S1	121.2(3)
N1-C19	1.459(5)	C19-N1-C18	117.5(3)
C18-N1	1.471(5)	S1-C17-N1	115.3(2)
114d			
S201-C217	1.645(3)	O221-C222-N223	117.3(3)
S220-C222	1.643(4)	O221-C222-S220	115.7(3)
C222-N223	1.332(4)	S201-C217-O201	124.2(3)

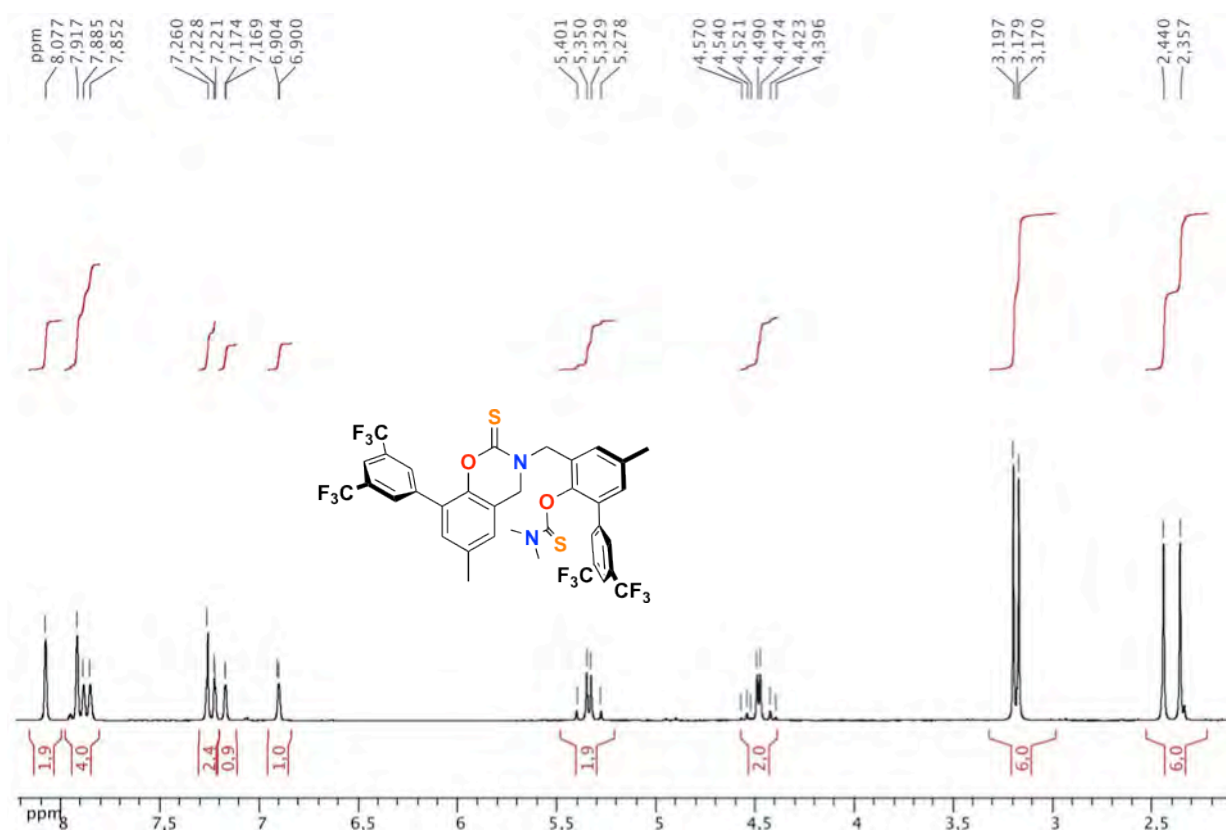


Figura A42. RMN ^1H de **14d**. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

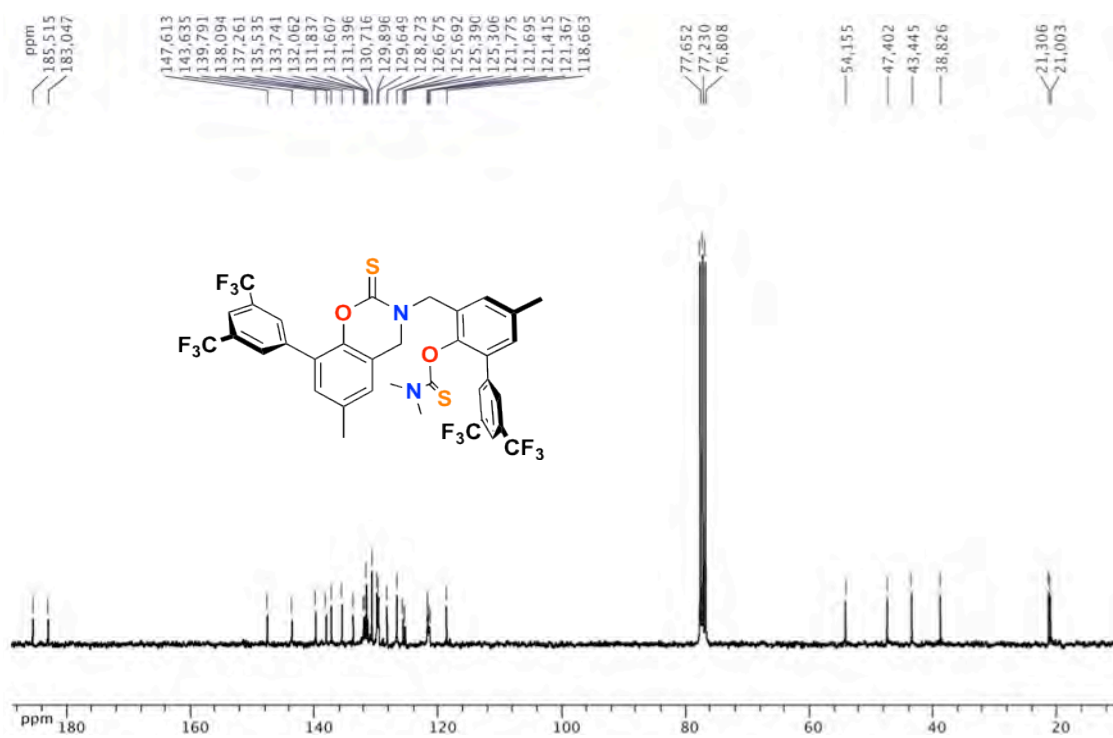


Figura A43. RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **14d**.

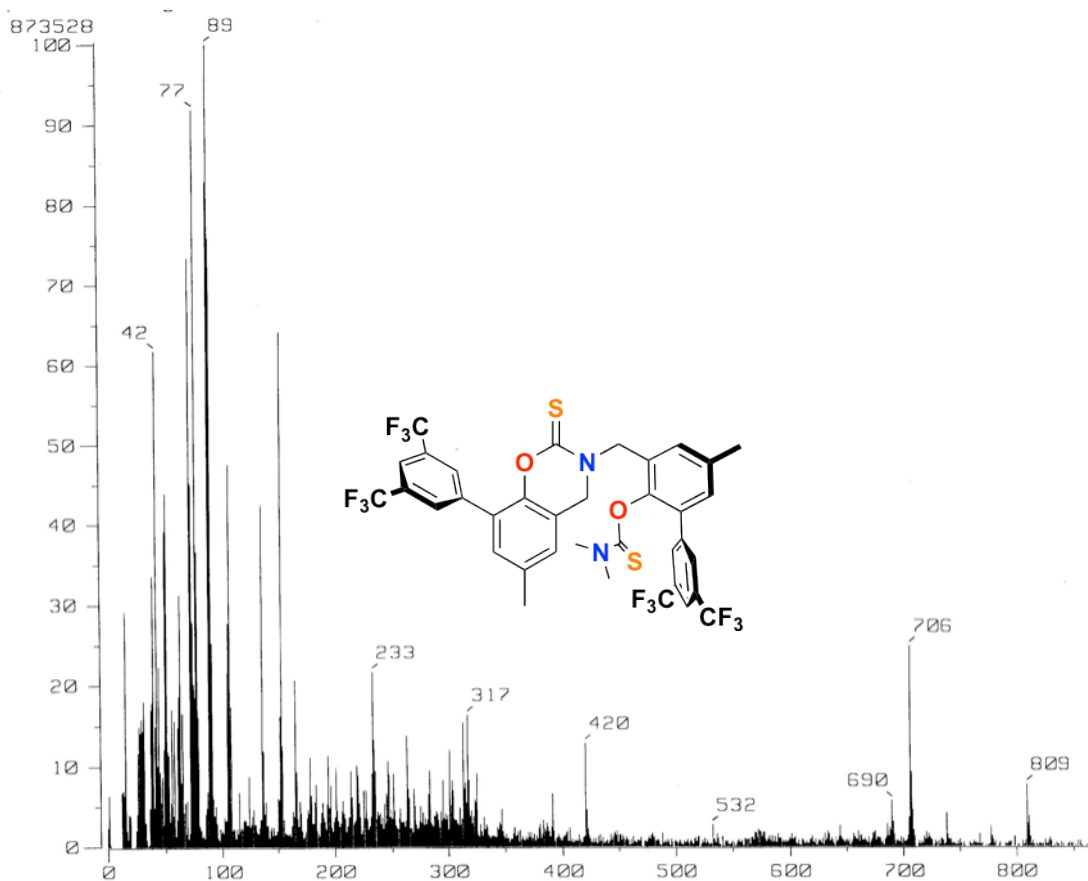


Figura A44. FAB-MS de **14d**.

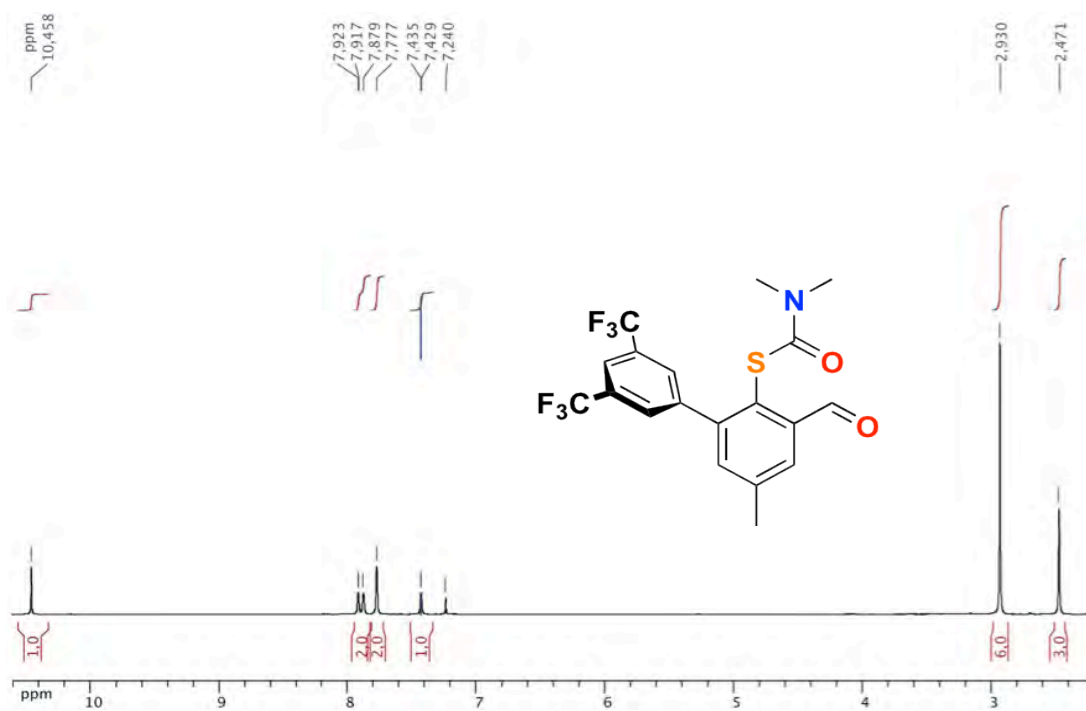


Figura A45. RMN ^1H de **16**. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

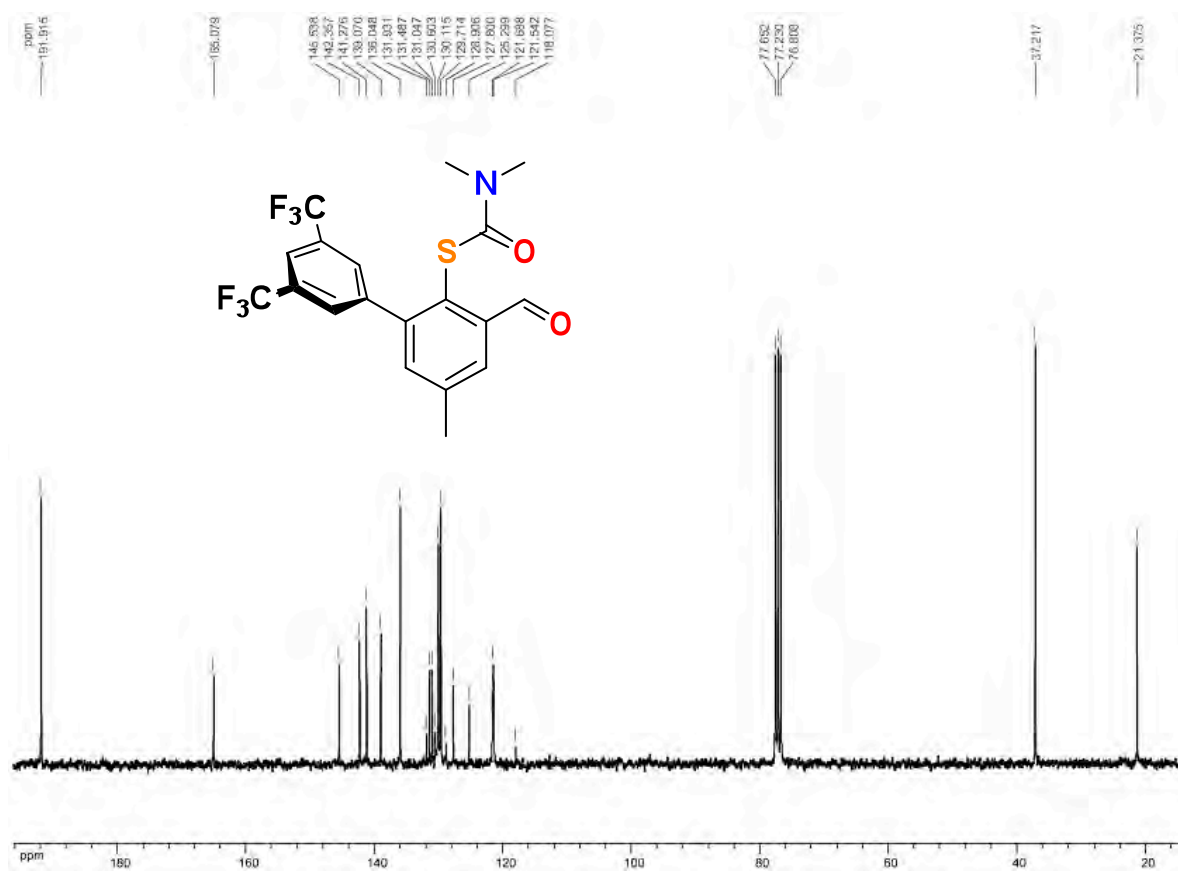


Figura A46. RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 16. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

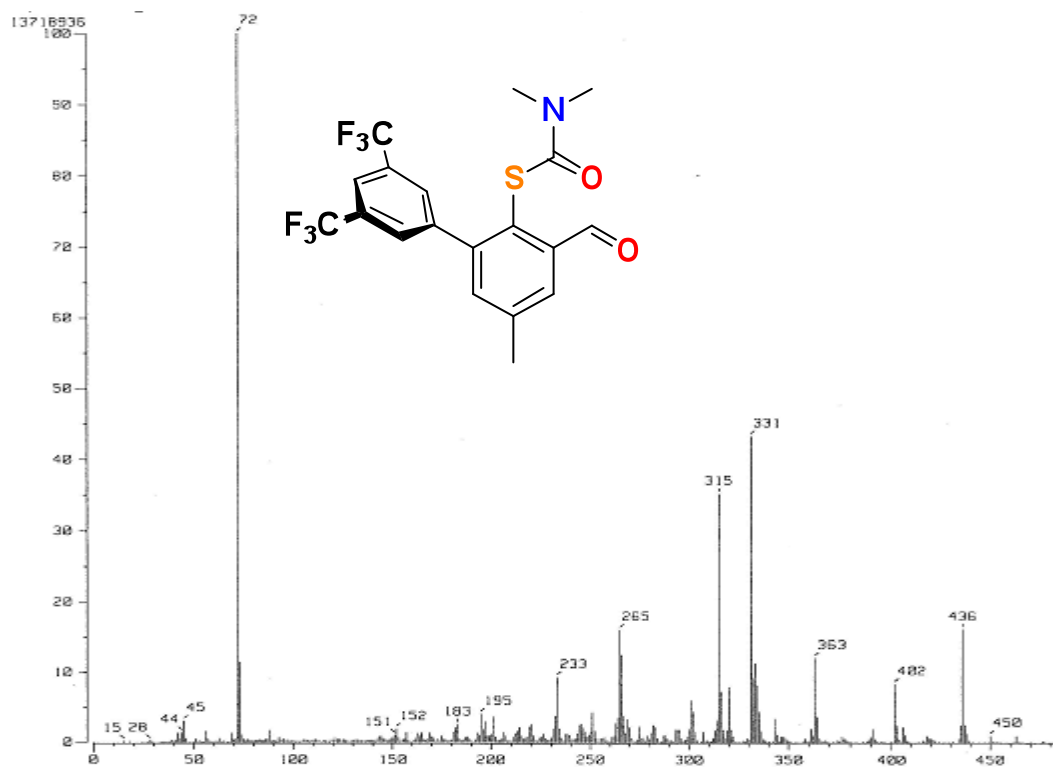


Figura A47. FAB-MS de **16**.

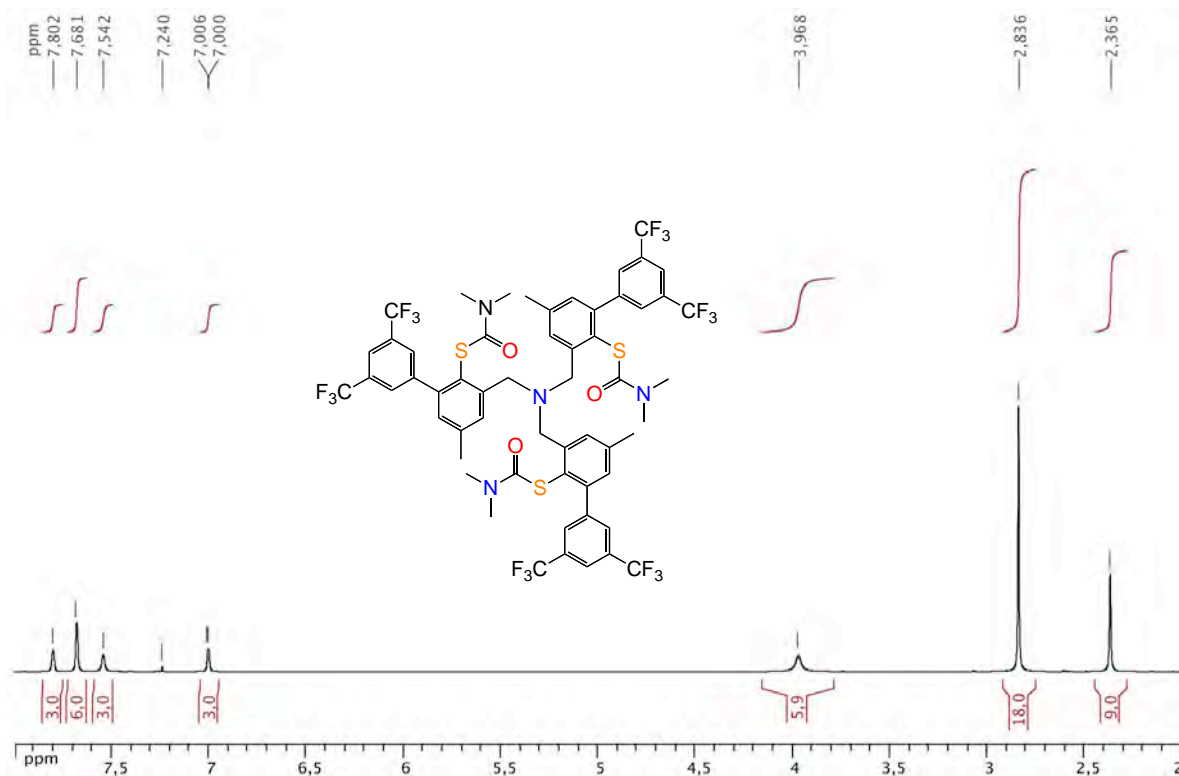


Figura A48. RMN ¹H de **18**. CDCl₃/T. A.

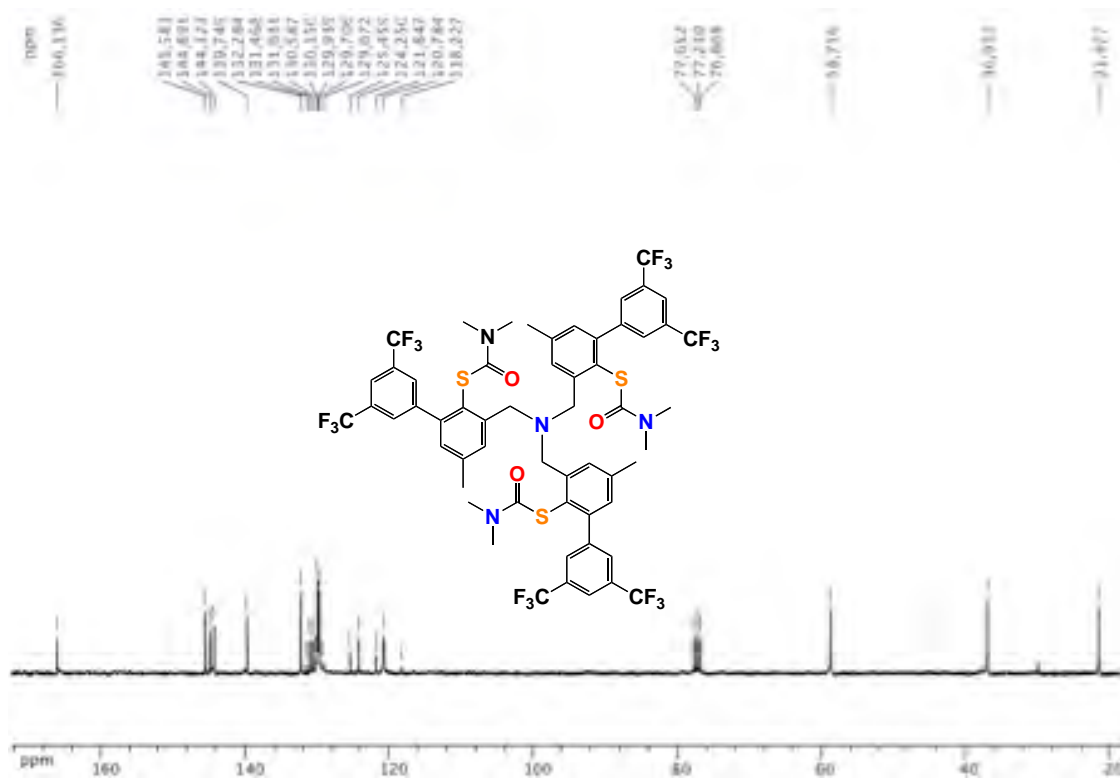


Figura A49. RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **18**. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

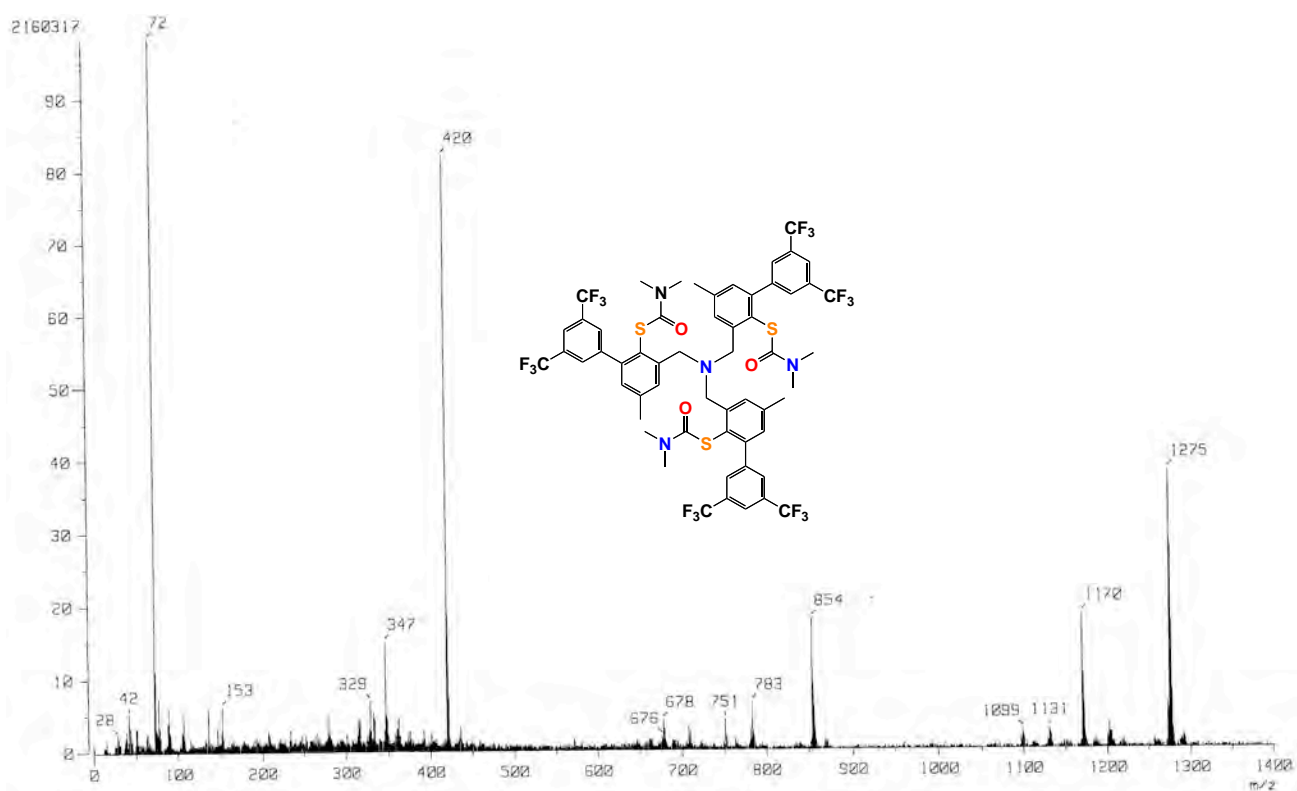


Figura A50. FAB-MS de **18**.

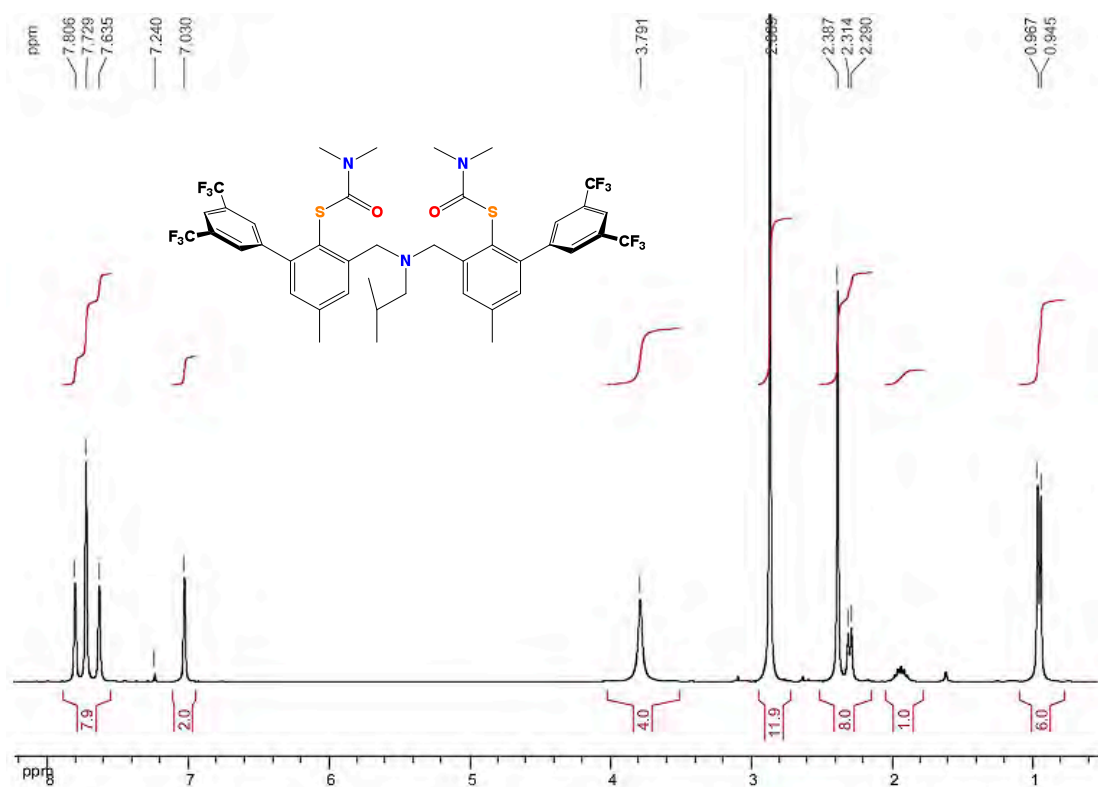


Figura A51. RMN ¹H de 17. CDCl₃/T. A.

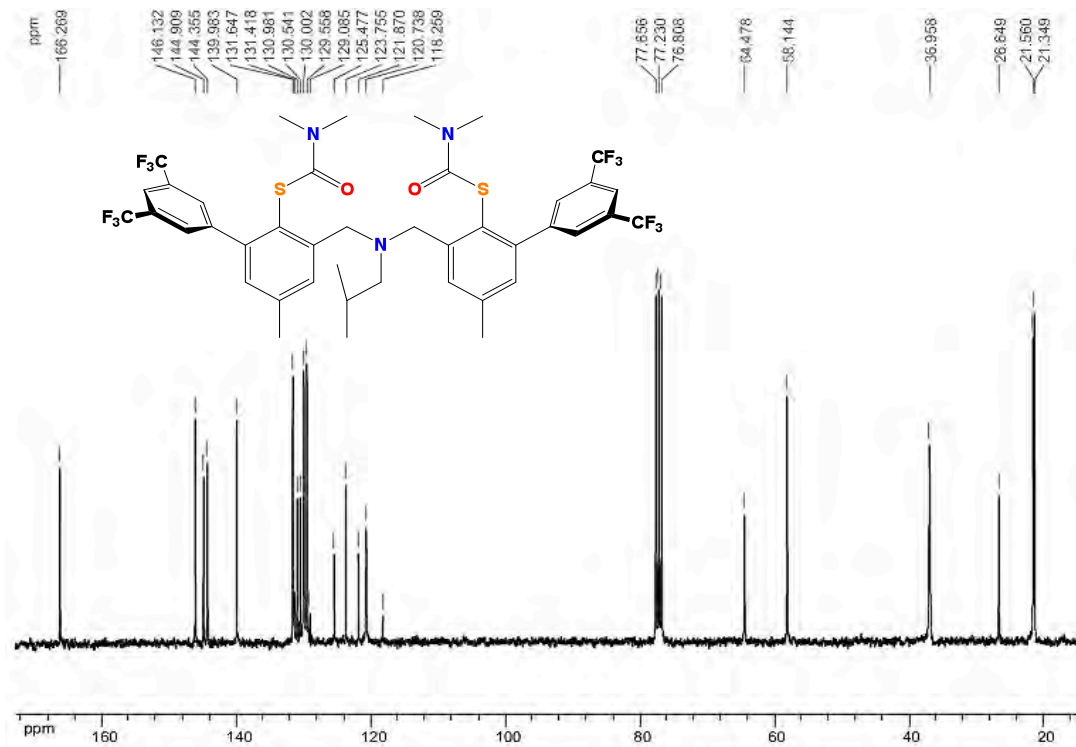


Figura A52. RMN ¹³C(¹H) de 17. CDCl₃/T. A.

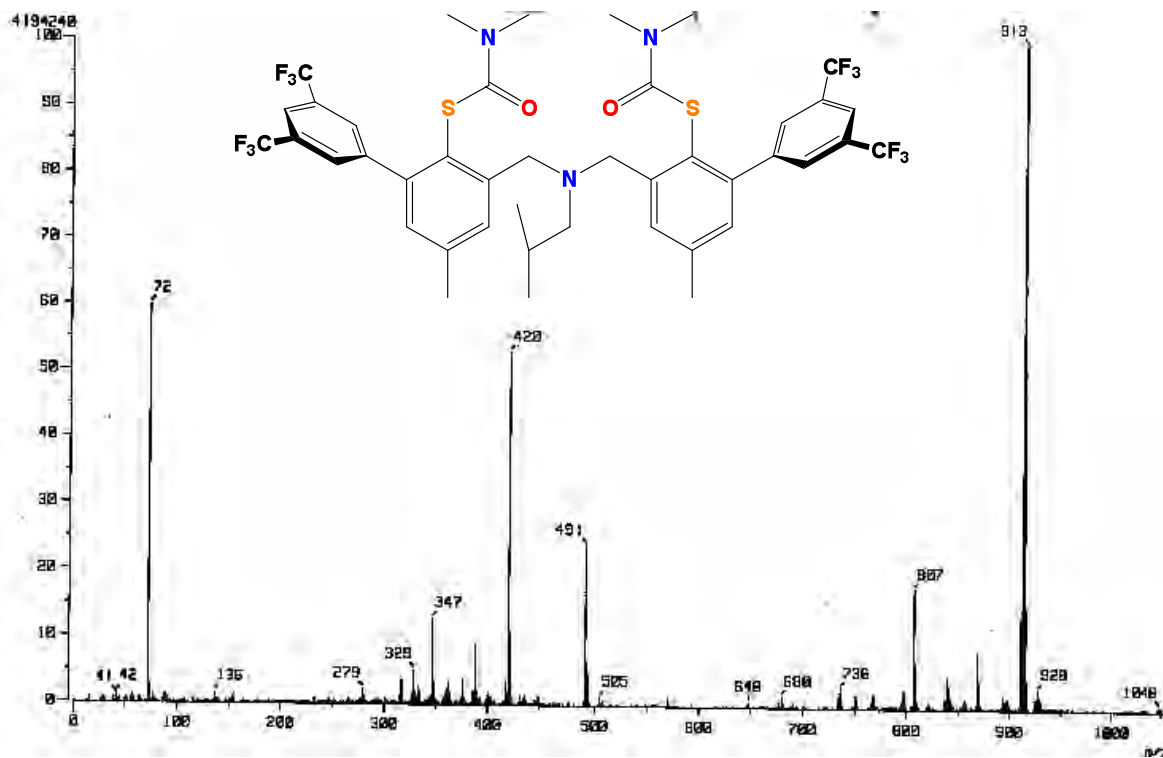


Figura A53. FAB-MS de 17.

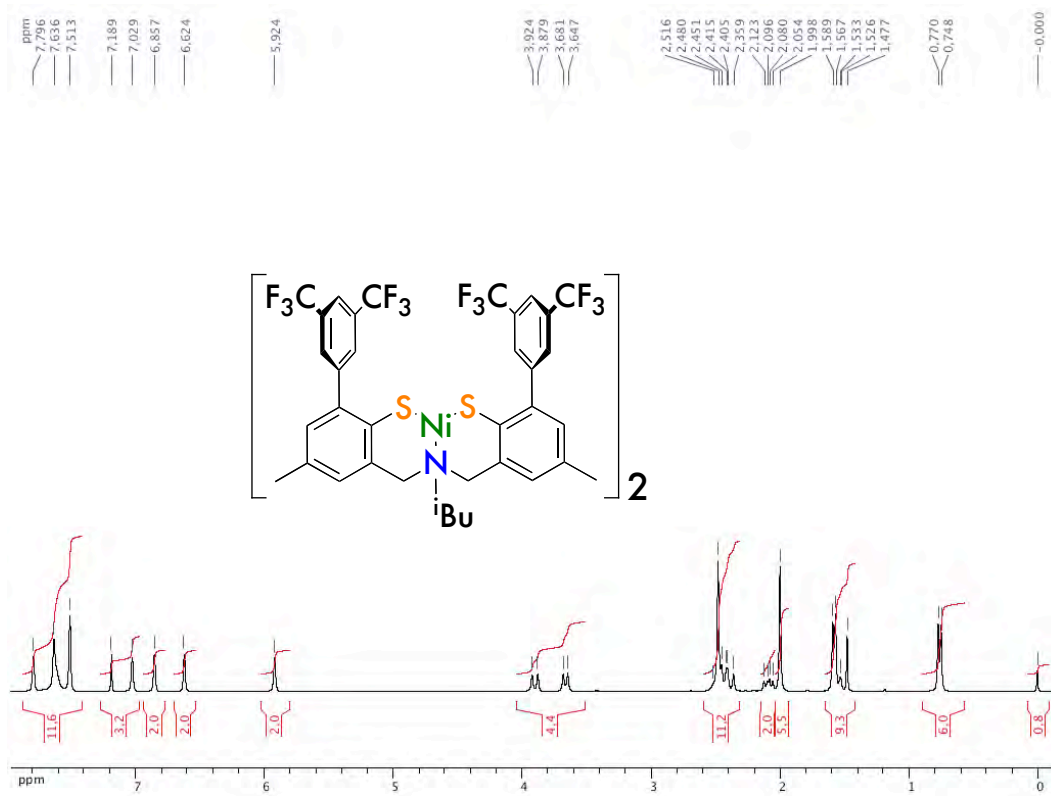


Figura A54. RMN ¹H de 21. CDCl₃/T. A.

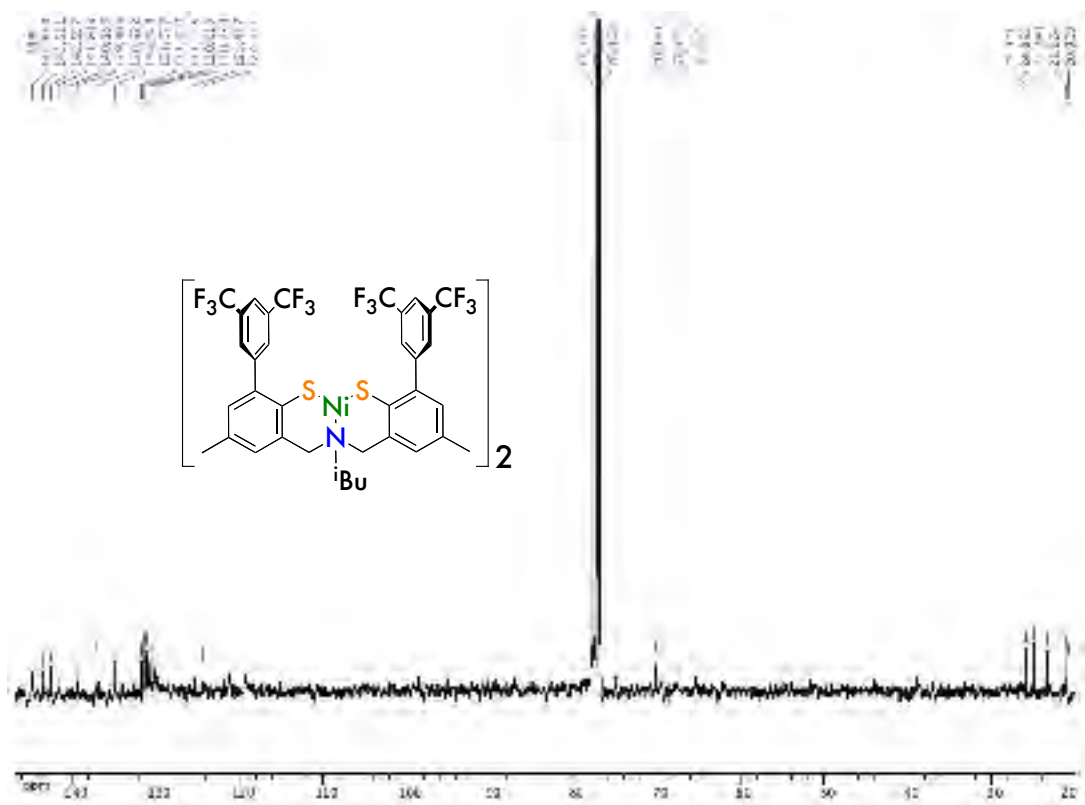


Figura A55. RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 21.

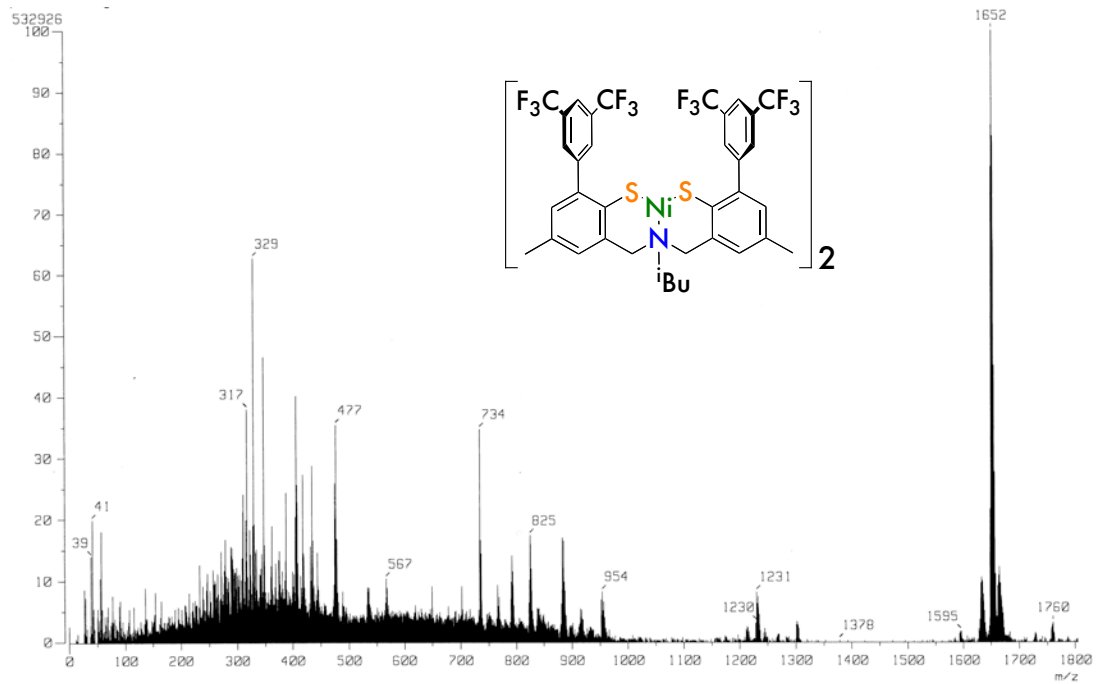


Figura A56. FAB-MS de 21.

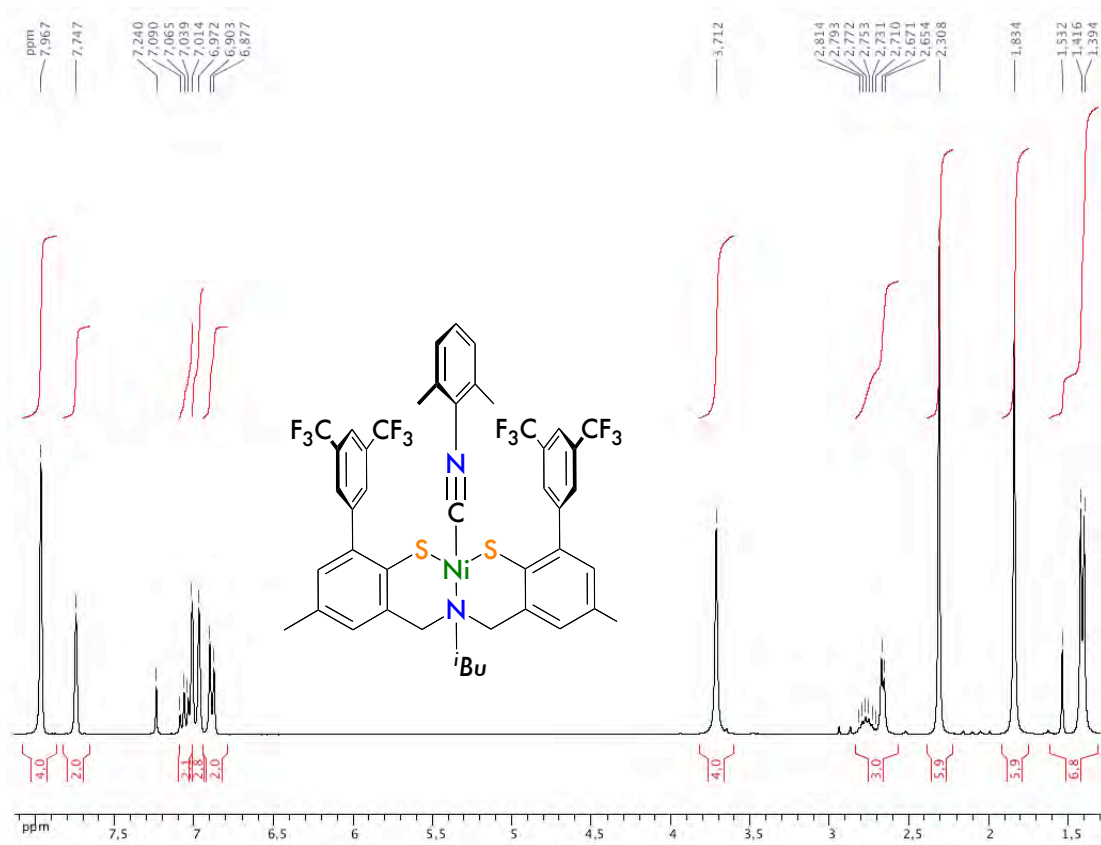


Figura A57. RMN ^1H de **22**. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

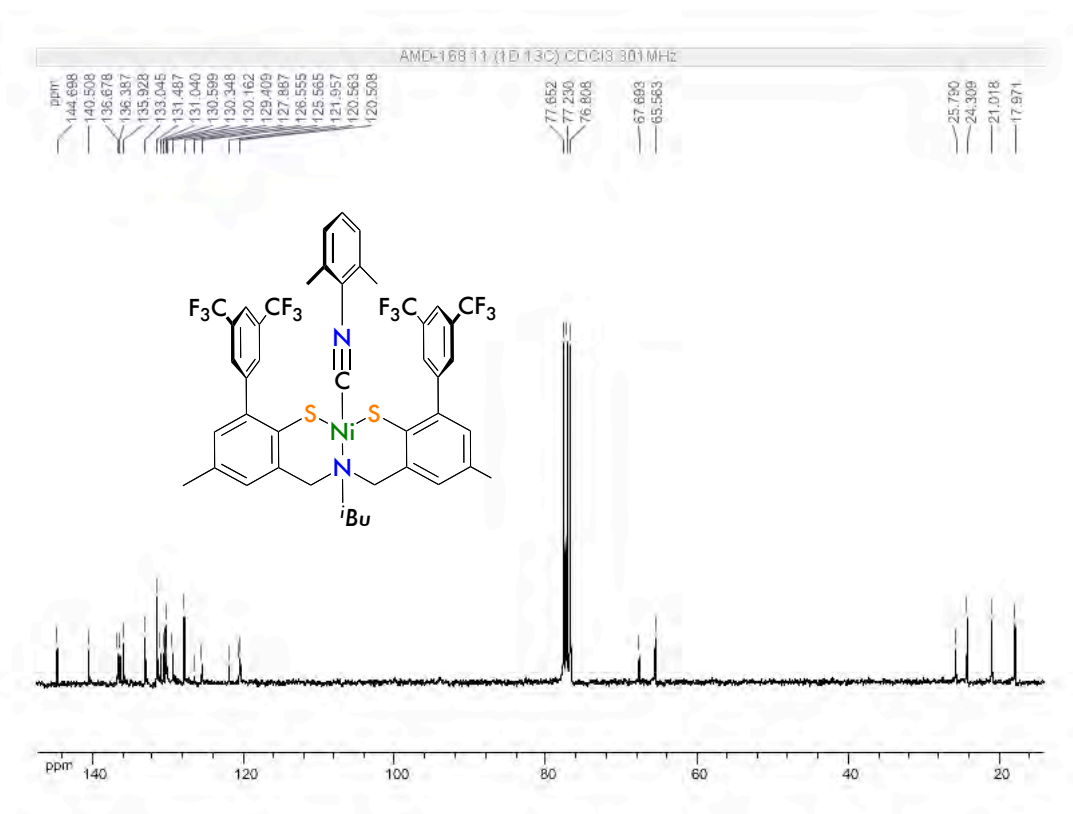


Figura A58. RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **16**. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

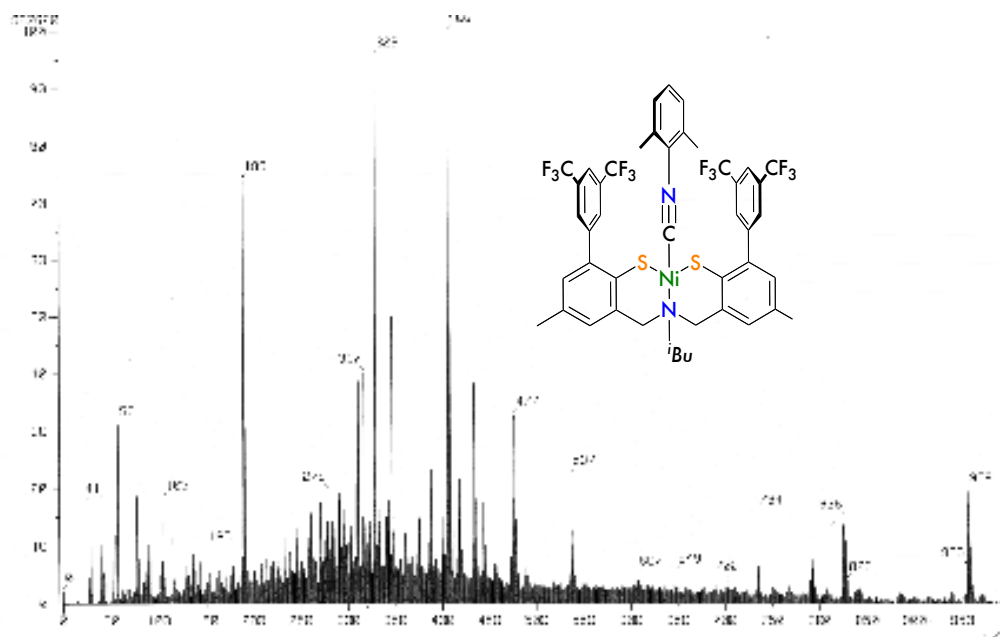


Figura A59. FAB-MS de **22**.

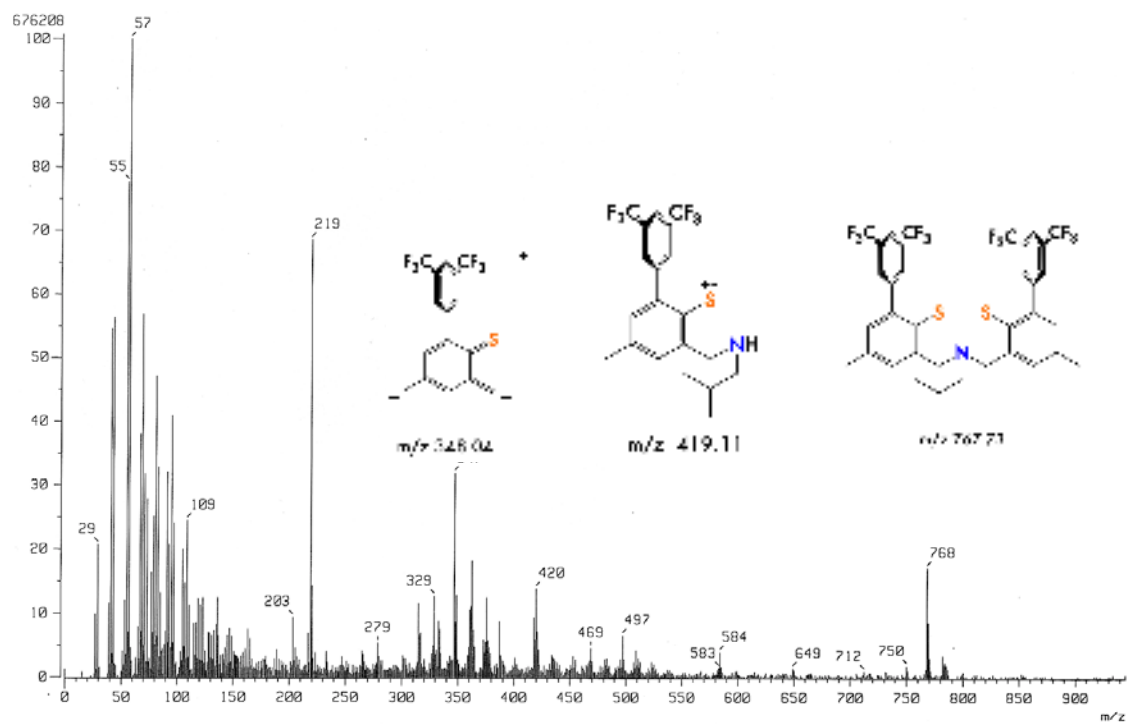


Figura A60. FAB-MS del producto de descomposición de **21b**

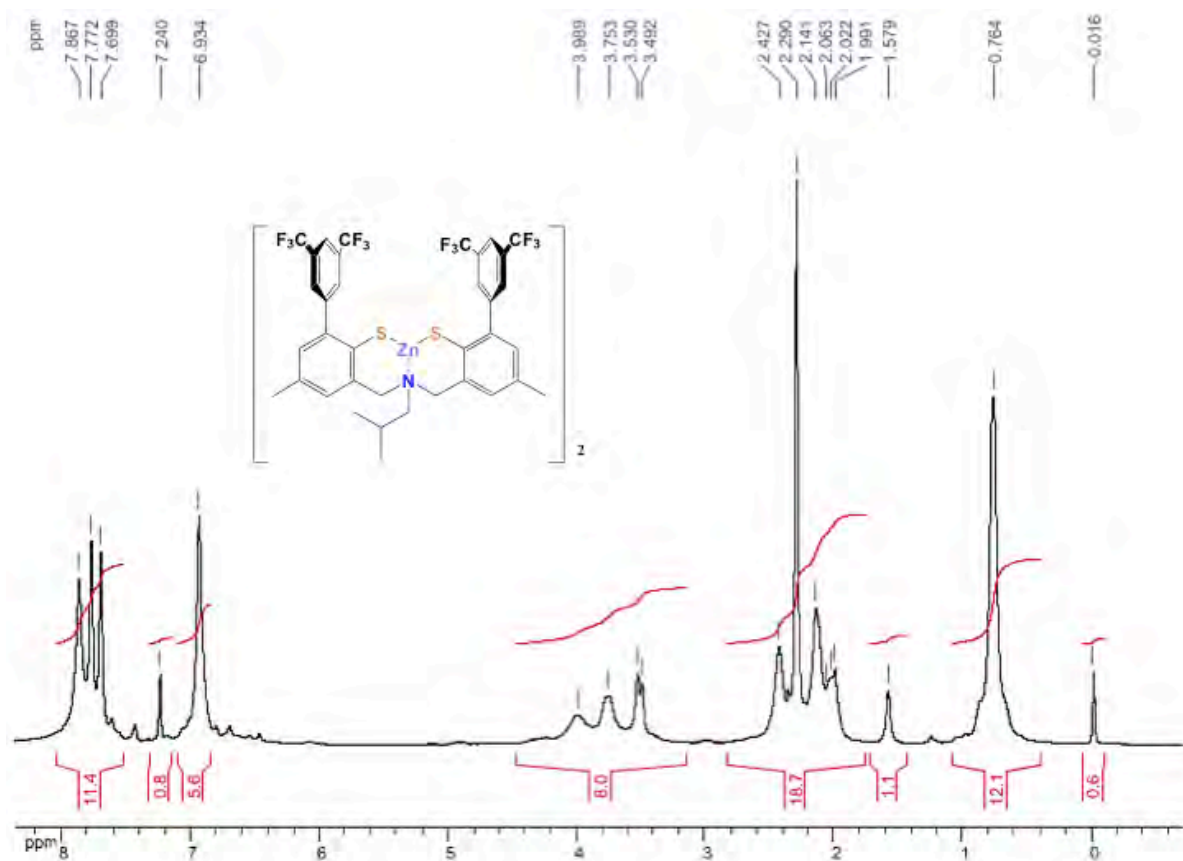


Figura A61. RMN ^1H de **21a**. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

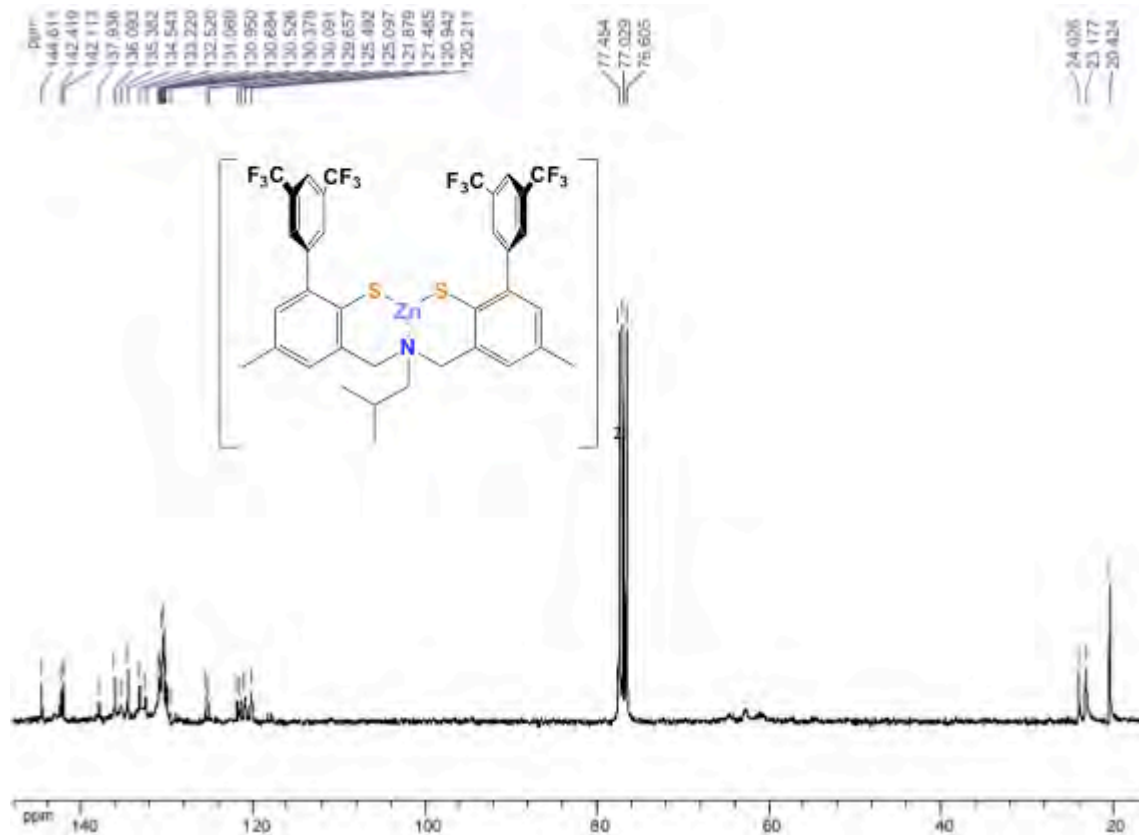


Figura A62. RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **21a**. $\text{CDCl}_3/\text{T. A.}$

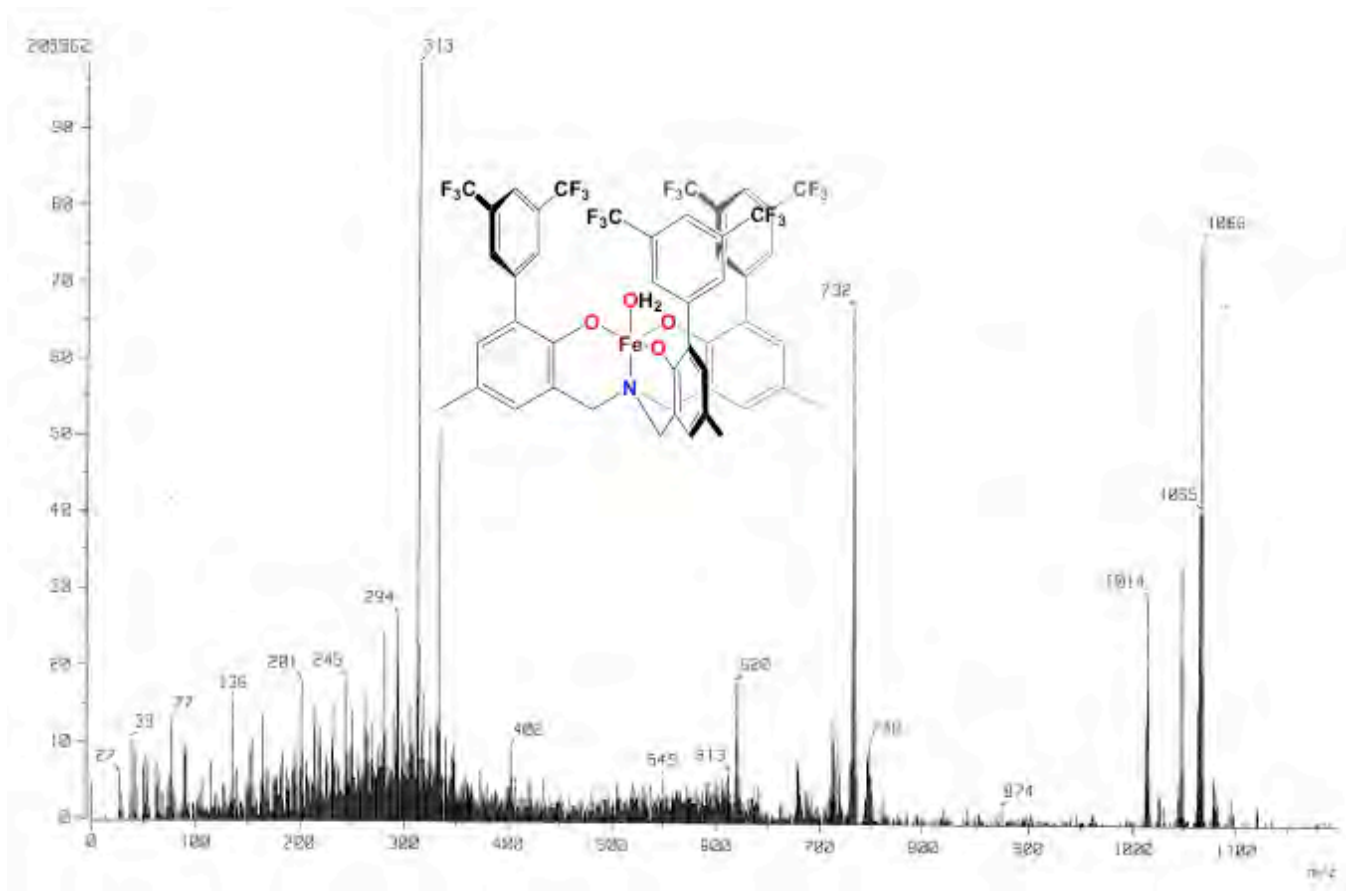


Figura A63. MS-FAB de 23.

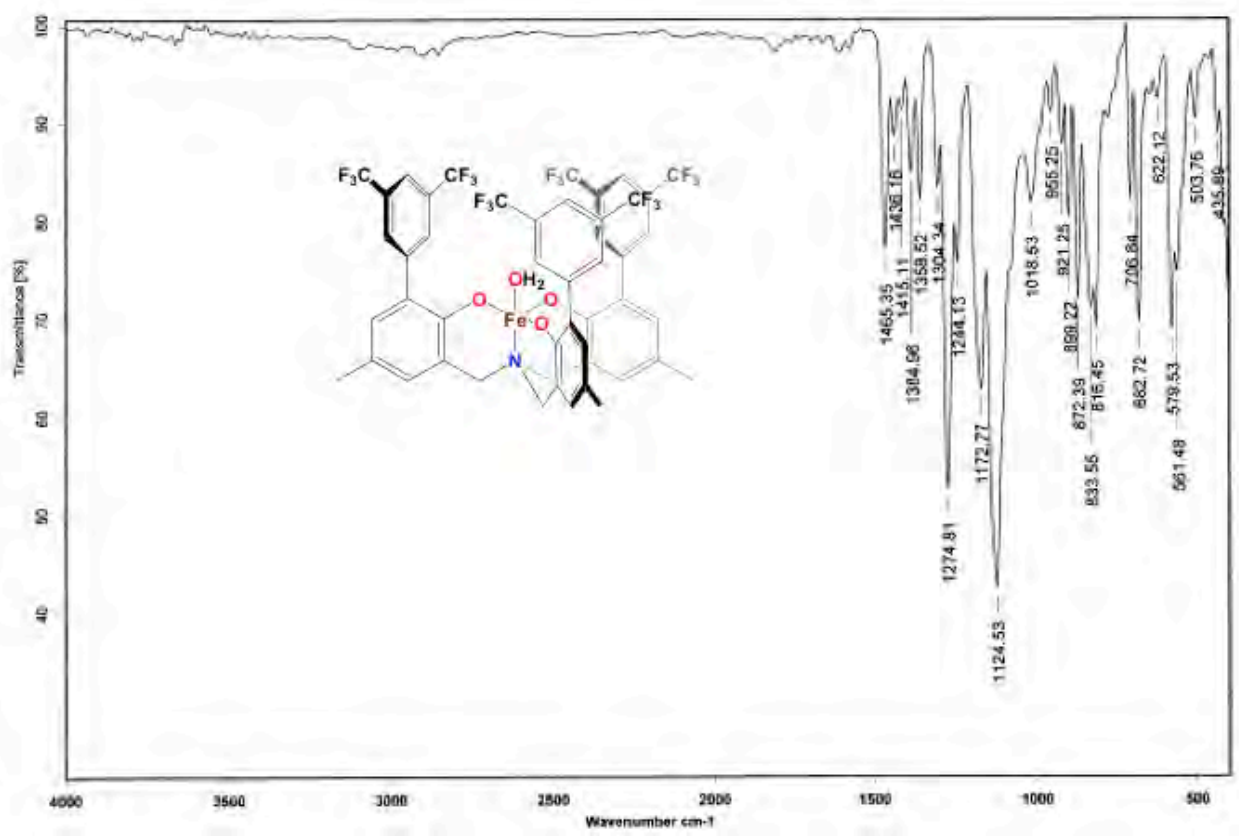


Figura A64. TF-IR de 23. Pastilla KBr.

Tabla A5. Datos cristalográficos seleccionados para los compuestos **21**, **22** y **21b**.

	21	22	21b
Peso Molecular	1652.86	998.66	767.73
T [K]	132 (2) K	133 (2) K	133 (2) K
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrómbico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>C2/c</i>	<i>P-1</i>	<i>P 21/c</i>
a [Å]	24.8355(18)	9.6517(9)	14.0149(8)
b [Å]	16.3722(8)	15.0585(12)	26.9261(14)
c [Å]	17.658(1)	16.2831(15)	18.9431(10)
a [°]	90	76.671(7)	90
β [°]	94.566(6)	86.448(8)	98.443(5)
γ [°]	90	79.009(7)	90
V [Å ³]	7157.2(7)	2260.2(4)	7071.0(7)

Tabla A6. Distancia seleccionadas (Å) y ángulos de enlace (°) para **21**, **22** y **21b**.

21			
Ni1-Ni1*	2.701(8)	S1-Ni1-S2	164.2(4)
N1-S1	2.205(1)	S2*-Ni1-N1	169.34(9)
N1-S2	2.204(1)	S1-Ni1-N1	97.69.4(9)
N1-S2*	2.213(1)	S2-Ni1-N1	95.37(9)
22			
Ni1-S3	2.187(1)	S3-Ni1-S2	167.8(6)
Ni1-S2	2.224(1)	N1-Ni1-C37	177.8(2)
Ni1-C37	1.805(4)	Ni1-C37-N2	176.0(4)
Ni1-N1	1.972(3)	S3-Ni1-N1	94.4(1)
21b			
S1-S2	2.069(1)	C21-N1-C16	112.6(3)

Tabla A7. Energías calculadas para los complejos [(CH₃CN)Ni(NS₂)] y [Ni(NS₂)]

Compuesto	Energía	CH ₃ CN ^a	Total	ΔE	ΔE cal/mol
[(CH ₃ CN)Ni(NS ₂)]-X ^b	-3740.684493		-3740.684493		
[Ni(NS ₂)]-X	-3607.894083	-132.7514857	-3740.645569	-0.03892437	0
[(CH ₃ CN)Ni(NS ₂)]-A ^b	-3740.688332		-3740.688332		
[Ni(NS ₂)]-A	-3607.894212	-132.7514857	-3740.645697	-0.04263457	0
[(CH ₃ CN)Ni(NS ₂)]-B ^b	-3740.688105		-3740.688105		
[Ni(NS ₂)]-B	-3607.894249	-132.7514857	-3740.645735	-0.04237037	0

(a) Contribución energética de acetonitrilo coordinado; (b) X, A y B denotan las conformaciones a partir de los complejos antes de la optimización de la geometría; X: coordenadas atómicas tomadas del archivo cif de **22**, A: con anillos bis (trifluorometil) fenil orientados perpendicularmente al plano S-Ni-S, B: con los anillo bis (trifluorometil) fenil orientados paralelos al plano S-Ni-S.

Tabla A8. Longitudes de enlace y ángulos calculados para los complejos [(CH₃CN)Ni(NS₂)] y [Ni(NS₂)]

Compuesto	Ni-S	Ni-N	Ni-NCCH ₃	S-Ni-S	N-Ni-S	N-Ni-NCCH ₃	γ ^a
[(CH ₃ CN)Ni(NS ₂)]-X ^b	2.28, 2.30	1.97	1.89	164.64	96.59	175.76	51.61, -57.50
[Ni(NS ₂)]-X	2.18, 2.20	1.93	---	153.81	102.98	---	53.76, -57.85
[(CH ₃ CN)Ni(NS ₂)]-A ^b	2.28, 2.30	1.98	1.89	165.49	95.83	174.88	-57.37, -53.12
[Ni(NS ₂)]-A	2.18, 2.20	1.93	---	153.31	104.06	---	-57.33, 56.88

(a) γ Representa el ángulo diedral entre los átomos de C del anillo de tiofenolato y los átomos de carbono en el anillo sustituido-CF₃ adjunto. (b) Como en la Tabla A7, X y A denotan las conformaciones a partir de los complejos antes de la optimización de la geometría; X: coordenadas atómicas tomadas del archivo cif de 16, A: con anillos bis (trifluorometil) fenil orientados perpendicularmente al plano S-Ni-S.

Tabla A9. Parámetros de absorción calculados (longitudes de onda en nm y sus intensidades) para [(CH₃CN)Ni(NS₂)] en la solución de ACN y fase gaseosa.

Transición Electrónica	Composición Orbital (%) ^a		λ (f)	
	Orbital Inicial	Orbital Final	Fase Gaseosa	MeCN
xy(Ni) → x ² -y ² (Ni) ^b	Ni (45), S (20), Ar _X (20), N (3)	Ni (51), S (26), N (11)	456 (0.035)	452 (0.045)
lp(S) → x ² -y ² (Ni) ^b	S (54), Ar _X (31), Ni (4)			
lp(S) → x ² -y ² (Ni)	S (67), Ar _X (11), Ni (10)	Ni (51), S (26), N (11)	368 (0.385)	363 (0.465)
lp(S) → π(Ar _F)	S (55), Ar _X (23), Ni (10)	Ar _F (83)	351 (0.028)	340 (0.045)
lp(S) → π(Ar _F)	S (54), Ar _X (31), Ni (4)	Ar _F (65), Ar _X (24)	333 (0.021)	322 (0.040)
lp(S) → MeCN	S (55), Ar _X (23), Ni (10)	MeCN (41), Ar _X (30), Ni (11)	299 (0.034)	297 (0.061)
xz(Ni) → x ² -y ² (Ni) ^b	Ni (30), Ar _F (30), Ar _X (14), S (14)			
yz(Ni) → x ² -y ² (Ni) ^b	Ni (45), Ar _X (40), S (4)	Ni (51), S (26), N (11)	294 (0.012)	290 (0.071)

$lp(S) \rightarrow \pi(Ar_X)^b$	S (54), Ar _X (31), Ni (4)	Ar _X (42), MeCN (28), Ni (4)	282 (0.041)	273 (0.057)
$lp(S) \rightarrow \pi(Ar_F)^b$	S (67), Ar _X (11), Ni (10)	Ar _F (58), Ar _X (26)		

^aAr_X y Ar_F denota los anillos arilo conectados a grupos calcógeno y trifluorometilo respectivamente. ^b Pico absorción es una combinación de dos transiciones de electrones, como se indica en cada entrada.