



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS DE METALES DEL
GRUPO 10 Y LIGANTES POTENCIALMENTE HIDROFÍLICOS. EVALUACIÓN
CATALÍTICA EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO C-C EN
MEDIO ACUOSO”.**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. CARMELA CRISÓSTOMO LUCAS

TUTOR: Dr. David Morales Morales
Instituto de Química

Comité Tutor:
Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens. Facultad de Química. UNAM
Dr. José Francisco Delgado Reyes. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN

México D.F., mayo del 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Dr. Anatoly Yatsimirsky.
Vocal	Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens.
Vocal	Dr. Armando Daniel Cabrera Ortíz.
Vocal	Dr. José Francisco Delgado Reyes.
Secretario	Dr. Noé Zuñiga Villarreal.

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorio 3, Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Química UNAM.

Asesor: Dr. David Morales Morales

Sustentante: Carmela Crisóstomo Lucas

Parte de los resultados de este trabajo se presentaron en los siguientes congresos:

- Encuentro de Química Inorgánica, Guadalajara, México, del 29 de junio al 2 de julio del 2011. Presentación en poster: "Síntesis de nuevos ligantes tipo pinza NNN y NCN. Evaluación catalítica asistida con Pd(II) en la reacción Suzuki-Miyaura en medio acuoso".
- Congreso Internacional "Tercer Simposio Latinoamericano de Química de Coordinación y Organometálica", La Serena, Chile, del 26 al 29 de julio del 2011. Presentación en poster: "Synthesis of Pd(II) and Pt(II) Complexes with Hydrophilic Amines. Catalytic Evaluation of the Pd(II) Derivatives in Suzuki-Miyaura Couplings in Water".
- Congreso Internacional "Frontiers of Organometallic Chemistry FOC2012", Saint-Petersburg, Russia, del 21 al 22 de septiembre del 2012. Presentación oral: "Non symmetric pincer compounds. Recent advances and potential applications".

Del proyecto de investigación se derivó la publicación: Carmela Crisóstomo-Lucas, Rubén A. Toscano, David Morales-Morales, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3116-3119.

A mis padres Fernando y Avelina, que siempre me han apoyado en todo lo que he hecho en mi vida, y que para mí son un ejemplo a seguir de constancia y perseverancia. Gracias por todo su amor, su comprensión y por la confianza que siempre me han brindado.

A mis hermanos Fernando, Magali y Luis Daniel gracias por su cariño y por su apoyo durante todo este tiempo.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y a mis hermanos que siempre me han apoyado en todos los aspectos de mi vida, gracias por su cariño.

*A la **UNAM** que me dio la oportunidad de formarme profesionalmente. A la facultad de Química y al Instituto de Química donde realice mis estudios de posgrado.*

*A CONACYT (No.205684) por la beca otorgada durante mis estudios de Doctorado y a los proyectos PAPIIT-DGAPA-UNAM (**IN201711-3**) y CONACYT (**CB2010/154732**) por el financiamiento otorgado.*

*Al **Dr. David Morales Morales**, gracias por enseñarme a ser más independiente, optimista y versátil en el aspecto académico, lo cual me ha servido para desarrollar y concluir con éxito mis estudios de Doctorado. Además de agradecerle la confianza depositada en mí y las oportunidades brindadas durante mi estancia en su laboratorio.*

*Al **Dr. Juventino García Alejandre**, de quién aprendí que la constancia, la disciplina y la responsabilidad son herramientas fundamentales para el desarrollo de un proyecto de investigación. Gracias por sus valiosas enseñanzas.*

*Al jurado asignado para la revisión de esta tesis y a los miembros de mi comité tutor, en especial a la **Dra. Noráh Barba** por su apoyo y las aportaciones que realizó en este trabajo.*

*Al **M en C. Rubén Omar Torres Ochoa**, gracias por su amistad, por el tiempo brindado, por el apoyo y las asesorías de química Orgánica. Eres un excelente amigo y asesor.*

*Al **M en C. Simón Hernández Ortega**, gracias por su apoyo en la difracción de Rayos X y por su amistad.*

A todos los técnicos del Instituto de Química.

A todos los integrantes que han formado parte del laboratorio 3 de Inorgánica, a la Dra. Reyna Reyes Martínez por su ayuda en el estudio cristalográfico.

A mis amigos y compañeros del laboratorio 3: Fabiola Estudiante, Bianca Valderrama, Ana Jiménez, Cinthya Valerio, Monserrath, Moisés Solano, Everardo Jaime, Marco A. García, Alfonso Cruz, Jorge Guerra y Alcives Sorrosa. Gracias por los momentos compartidos y el apoyo que me brindaron durante este tiempo

A Marco Villafán, Samantha Molina, Jorge Arévalo e Israel Moreno, gracias por haberme permitido dirigir sus proyectos de investigación y contribuir en su formación profesional y por tolerar mi forma de trabajo. A todos los chicos de estancia que estuvieron conmigo.

A la Profesora Silvia Bello Garcés, gracias por darme la oportunidad de entrar al mundo de la docencia y por enseñarme tantas cosas en todos los aspectos.

A mis amigos del Instituto de Química: Rosa María Chávez, Obdulia Guadarrama, Armando Cortés, Salomón, Alejandro, Maricela Chamorro, Diego Pérez, Marlene, Cristina Canché, Rocío, Ever Blé, Noel, gracias por su amistad.

A mis amigos de la Facultad de Química: Norma, María Eugenia, Roxana, Eduardo, Fanny, Kenia, Adelina, Toña y Pedro. Gracias por su ayuda y amistad. En especial a Norma y a Marú, gracias por su amistad durante tanto tiempo y por sus valiosos consejos.

A mis amigos de licenciatura y maestría que aunque no estén aquí sé que me apoyan en donde se encuentren: Alejandra Alanís, Areli Flores, Diana, Laura, Adriana, Jannú, Ángel, Jorge Cruz, Daniel, Jorge Torres, Paul, Beto Acosta y Alberto Oviedo.

Finalmente, a Rosario Velázquez y Alberto Huerta, gracias por aguantarme y consentirme durante todo este tiempo, por su apoyo y por todos los consejos que me han dado, ambos son especiales para mí. Gracias por su cariño y amistad.

ÍNDICE

Abreviaturas	I
Resumen	IV
Summary	VI
Índice de compuestos.....	VIII
1. Introducción	1
2. Antecedentes.....	5
2.1. Química Verde ó Tecnología Sostenible	6
2.2. Agua como disolvente	7
2.3. Ligantes Hidrófilicos	8
2.4. Complejos tipo pinza	10
2.4.1. Ligantes pinza con sustituyentes hidrofílicos.....	12
2.4.2. Complejos tipo pinza solubles en agua	14
2.5. Compuestos de coordinación con ligantes aminoalcohol	17
2.5.1. Compuestos de Ni(II)	17
2.5.2. Compuestos de Pd(II)	18
2.5.3. Compuestos de Pt(II)	20
2.6. Reacciones en medio acuoso	22
2.6.1. Reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura.....	23
2.6.2. Reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Miyaura-Michael	25
2.6.3. Hidratación de nitrilos	27
3. Objetivos e hipótesis	29
4. Resultados y discusión	33
Capítulo 1 Síntesis de ligantes tipo pinza.....	34
4.1. Síntesis de ligantes tipo pinza NCN y NNN incluyendo fragmentos de aminoalcoholes	34
4.1.1. Síntesis de 1,3-bis[(dietanolamino)metil]benceno (1)	35
4.1.2. Síntesis de bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (2)	40
4.1.3. Síntesis de bromuro de 13,11,17,18-tetraazatriciclo[11.3.1.15,9] octadeca1(17),5,7,9(18),13,15-hexaeno,3,11-bis(dihroximetilmetil) (3) .	47
4.1.4. Síntesis de otros ligantes no aislados	53
4.2. Protección del grupo NH ₂ y OH del aminoalcohol	61
4.3. Síntesis de ligantes tipo pinza carbonilo-piridina NNN	65
4.3.1. Síntesis de 2,6-bis[N-(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina (4)	66
4.3.2. Síntesis de 2,6-bis[N-(tris(hidroximetil)metano)carbamoil]piridina (5)	72

Capítulo 2 Síntesis de compuestos tipo pinza	79
4.4. Complejos tipo pinza	79
4.4.1. Complejos tipo pinza NNN de Pd(II).....	80
4.4.1.1. Síntesis del cloruro de [2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina] cloropaladio(II) (6)	80
4.4.1.2. Complejos oxazolína NNO de Pd(II) (7 y 8)	85
4.4.1.2.1. Síntesis de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (7)	87
4.4.1.2.2. Síntesis de [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (8)	93
4.4.2. Síntesis del Hexafluorofosfato de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2,6\text{-bis}[(\text{dietanolamino})\text{metil}] \text{piridina}] \text{rutenio(II)}$ (9)	100
Capítulo 3 Síntesis de compuestos de coordinación	106
4.5. Síntesis de compuestos del grupo 10 con aminoalcoholes.....	106
4.5.1. Síntesis de compuestos de coordinación de Pd(II) y Pt(II).....	106
4.5.2. Compuestos de coordinación de Ni(II)	125
Capítulo 4 Evaluación catalítica	132
4.6. Catálisis asistida con ligantes tipo pinza (1), (2) y (3) en medio acuoso	132
4.6.1. Efecto de porcentaje en mol de los ligantes (1), (2) y (3) en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura	132
4.6.2. Catálisis asistida con el ligante NNN (2) en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.....	133
4.6.2.1. Efecto de la temperatura	134
4.6.2.2. Efecto del tiempo de reacción	134
4.6.2.3. Efecto de la base.....	135
4.6.2.4. Efecto del sustituyente <i>para</i> en el bromobenceno.....	135
4.7. Catálisis de los complejos tipo pinza en medio acuoso.....	137
4.7.1. Evaluación catalítica del complejo de Pd(II) (6) en la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura.....	138
4.7.1.1. Efecto de porcentaje en mol de catalizador.....	139
4.7.1.2. Efecto del tiempo de reacción	139
4.7.1.3. Efecto del empleo de microondas	140
4.7.2. Evaluación catalítica de los complejos oxazolína de Pd(II) (7 y 8) en la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura	141
4.7.2.1. Efecto de porcentaje en mol de catalizador	142
4.7.2.2. Efecto del tiempo de reacción	143
4.7.2.3. Efecto del empleo de microondas	144
4.7.2.4. Efecto de la base.....	145
4.7.2.5. Efecto del sustituyente <i>para</i> en el bromobenceno	146

4.7.2.6. Reciclaje de los catalizadores (7 y 8)	147
4.7.3. Evaluación catalítica de los complejos oxazolona de Pd(II) (7 y 8) en la reacción de hidratación de benzonitrilo.	148
4.8. Catálisis con los complejos de coordinación de Pd(II) y Pt(II) en medio acuoso	149
4.8.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) (10 y 11)	150
4.8.1.1. En la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura	150
4.8.1.1.1. Efecto de la temperatura	150
4.8.1.1.2. Efecto del tiempo de reacción del complejo (10)	151
4.8.1.1.3. Efecto de la base.....	152
4.8.1.1.4. Efecto del sustituyente <i>para</i> en el bromobenceno.....	152
4.8.1.2. En la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Miyaura-Michael...	154
4.8.1.2.1. Efecto del empleo de microondas	154
4.8.1.2.2. Efecto de porcentaje en mol de catalizador.....	156
4.8.1.3. En la reacción de hidratación de benzonitrilo	157
4.8.1.3.1. Efecto de la temperatura	157
4.8.1.3.2. Efecto del tiempo de reacción	158
4.8.1.4. Evaluación de la actividad citotóxica de los complejos de Pd(II).....	160
4.8.2. Evaluación catalítica de los complejos de Pt(II) (12, 13 y 14) en la reacción de hidratación de benzonitrilo	161
4.8.2.1. Efecto del tiempo de reacción	161
Capítulo 5 Química Verde	163
4.9. Evaluación del proyecto como verde.....	163
Capítulo 6 Análisis cristalográfico	166
4.10. Análisis cristalográfico de ligantes tipo pinza	166
4.11. Análisis cristalográfico de compuestos tipo pinza	175
4.12. Análisis cristalográfico de compuestos de coordinación.....	184
5. Conclusiones	200
6.-Parte Experimental	204
6.1.-Condiciones Generales	205
6.2.-Síntesis de ligantes	206
6.3.-Síntesis de complejos tipo pinza	209
6.4.-Síntesis de compuestos de coordinación de Pd(II) y Pt(II).....	212
6.5.-Catálisis asistida con ligantes tipo pinza	214
6.6.-Catálisis de los complejos tipo pinza.....	215
6.7.-Catálisis de los complejos de Pd(II) en medio acuoso	218
6.8.-Catálisis de los complejos de Pt(II) en la hidratación de benzonitrilo	221

7.-Referencias 222

8.-Apéndice 231

9.-Publicacion 259

Índice de Esquemas

Esquema 4.1.1. Síntesis de complejos tipo pinza NCN y NNN con aminoalcoholes....	33
Esquema 4.1.1.2. Síntesis de 1,3-bis[(dietanolamino)metil]benceno (1)	34
Esquema 4.1.2.1. Síntesis de bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (2)	40
Esquema 4.1.2.3. Efecto de la base para la síntesis de 2,6 bis [(dietanolamino)metil] piridina (2)	42
Esquema 4.1.3.1. Síntesis de bromuro de 13,11,17,18-tetraazatriciclo[11.3.1.15,9]octadeca-1(17),5,7,9(18),13,15-hexaeno,3,11-bis(dihidroximetilmetil) (3)	48
Esquema 4.1.4.1. Síntesis del compuesto A y B	53
Esquema 4.1.4.7. Síntesis del compuesto C y D	59
Esquema 4.2.1. Síntesis del compuesto (E)	61
Esquema 4.2.2. Síntesis de 3-fenilmetil-4-fenoximetil-4-metiloxazolidin-2-ona (F)	62
Esquema 4.2.3. Síntesis del compuesto (G)	63
Esquema 4.2.4. Síntesis de 4-hidroxometil-4-metiloxazolidin-2-ona (H)	64
Esquema 4.3.1. Síntesis del compuesto (I) con $\text{Et}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$	65
Esquema 4.3.1.1. Síntesis de 2,6-bis[(etoxi)carbonil]piridina (J)	67
Esquema 4.3.1.2. Síntesis de 2,6-bis[<i>N</i> -(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina (4)	67
Esquema 4.3.2.1. Síntesis del ligante pinza NNO amida-éster (K) no simétrico.....	72
Esquema 4.3.2.3. Síntesis de 2,6-bis[<i>N</i> -(tris(hidroximetil)metano)carbamoil]piridina (5)	73
Esquema 4.3.2.8. Síntesis del ligante amida-éster (M)	78
Esquema 4.4.1.1.1. Síntesis del cloruro de [2,6-bis [(dietanolamino)metil]piridina]cloropaladio(II) (6)	81
Esquema 4.4.1.2.1.1. Síntesis de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (7)	87
Esquema 4.4.1.2.2.1. Síntesis de [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil-piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (8)	93
Esquema 4.4.2.1. Síntesis del Hexafluorofosfato de [η^6 - <i>p</i> -cimeno) 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]rutenio(II) (9)	100

Esquema 4.5.1.1. Síntesis de diclorobis(tris(hidroximetil)aminometano)paladio(II) <i>trans</i> -[PdCl ₂ (THAM) ₂] (10). Síntesis de diclorobis(tris(hidroximetil)aminometano) platino(II) <i>trans</i> -[PtCl ₂ (THAM) ₂] (12).	107
Esquema 4.5.2.1. Síntesis de complejos de Ni(II) con AMPD (N) y THAM (Ñ).	125
Esquema 4.6.1. Catálisis asistida con PdCl ₂ y los ligantes (1), (2) y (3) en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en medio acuoso.	132
Esquema 4.7.1.1. Evaluación catalítica del complejos de Pd(II) (6) en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en agua	138
Esquema 4.7.1.3.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) (6) en la reacción Suzuki-Miyaura en agua usando microondas.	141
Esquema 4.7.2.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) (7 y 8) en la reacción Tipo Suzuki-Miyaura en agua.	142
Esquema 4.7.2.3.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) (7 y 8) en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en agua usando microondas.	144
Esquema 4.7.3.1. Hidratación de benzonitrilo con los compuestos (7 y 8).	148
Esquema 4.8.1.1.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) (10) y (11) en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en agua.	150
Esquema 4.8.1.2.1.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) en la reacción tipo Miyaura-Michael en agua.	155
Esquema 4.8.1.2.2.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) en la reacción tipo Miyaura-Michael en agua.	156
Esquema 4.8.1.3. Hidratación de benzonitrilo con complejos de Pd(II).....	157
Esquema 4.8.2.1. Hidratación de benzonitrilo con complejos de Pt(II).....	161

Índice de figuras

Figura 2.1.1. Los 12 principios de la Química Verde.....	7
Figura 2.3.1. Fosfinas hidrofílicas.....	9

Figura 2.3.2. Hidroformilación de <i>n</i> -propeno con TPPTS.	9
Figura 2.3.3. Aminas e iminas hidrofílicas.	10
Figura 2.4.1. Estructura de los compuestos tipo pinza.	11
Figura 2.4.1.1. Estructura supramolecular de Cu(II).	12
Figura 2.4.1.2. Ligante pinza derivado de la piridina.	12
Figura 2.4.1.3. Ligantes 2,6-dicarboxamidopiridina con aminoalcoholes.	13
Figura 2.4.1.4. Complejo de Au(III) con ligantes diamida-aminoalcohol.	14
Figura 2.4.2.1. Complejos tipo pinza solubles en agua.	15
Figura 2.4.2.2. Complejo pinza anfifílico de Pd(II).	16
Figura 2.5.1.1. Complejos de Ni(II) [Ni(NCS) ₂ (C ₄ H ₁₁ NO ₂) ₂].	17
Figura 2.5.1.2. Complejos de Ni(II) con MEA, DEA y TEA.	18
Figura 2.5.2.1. Estructura cristalina del complejo <i>trans</i> -[PdCl ₂ (DEA) ₂].	19
Figura 2.5.2.2. Complejos [PdCl ₂ (edteH ₄)] (a) y [Pd(OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂) ₂] (b)	19
Figura 2.5.2.3. Complejos de Pd(II) con aminoalcoholes quirales.	20
Figura 2.5.3.1. Complejos anticancerígenos de Pt(II).	21
Figura 2.5.3.2. Complejos de Pt(II) con aminoalcoholes.	22
Figura 2.6.1.1. Catalizadores empleados en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura en agua.	25
Figura 2.6.2.1. Acoplamiento cruzado C-C tipo Miyaura-Michael.	26
Figura 2.6.2.2. Acoplamiento cruzado C-C tipo Miyaura-Michael en agua.	26
Figura 2.6.3.1. Hidrólisis de nitrilos.	27
Figura 3.1. Propuesta de compuestos tipo pinza con ligantes aminoalcohol.	30
Figura 3.2. Propuesta de compuestos de coordinación de metales del grupo 10 con ligantes aminoalcohol.	30
Figura 4.1.1.3. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de 1,3- bis[(dietanolamino)metil]benceno (1)	37
Figura 4.1.1.4. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) 1,3- bis[(dietanolamino)metil]benceno (1)	38
Figura 4.1.1.5. Espectro de IR en pastilla de KBr de 1,3-bis[(dietanolamino)metil] benceno (1)	39

Figura 4.1.1.6. Espectro de masas por FAB ⁺ de 1,3-bis[(dietanolamino)metil]benceno (1)	39
Figura 4.1.2.4. Espectro de masas por FAB ⁺ de bromuro de 2,6-bis [(dietanolamino)metil] piridina (2) usando Li ₂ CO ₃	43
Figura 4.1.2.5. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de (2)	45
Figura 4.1.2.6. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de (2)	45
Figura 4.1.2.7. Espectro de IR en pastilla de KBr de (2)	46
Figura 4.1.2.8. Espectro de masas por FAB ⁺ de (2)	47
Figura 4.1.3.2. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) (3)	49
Figura 4.1.3.3. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de (3)	50
Figura 4.1.3.4. Espectro de IR en pastilla de KBr de (3)	51
Figura 4.1.3.5. Espectro de Masas por ESI ⁺ de (3)	52
Figura 4.1.4.3. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) del compuesto (A) con amina AMPD.	55
Figura 4.1.4.4. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) del compuesto (A)	56
Figura 4.1.4.5. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) del del compuesto (B)	57
Figura 4.1.4.6. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) del compuesto (B) a reflujo.....	58
Figura 4.1.4.9. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) del compuesto (C)	60
Figura 4.3.1.3. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de 2,6-bis[<i>N</i> -(2- metilpropanodiol)carbamoil]piridina (4)	69
Figura 4.3.1.4. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de 2,6-bis [<i>N</i> -(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina (4)	70

Figura 4.3.1.5. Espectro de IR en pastilla de KBr de (4)	71
Figura 4.3.1.6. Espectro de masas por EI ⁺ de (4)	71
Figura 4.3.2.4. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de 2,6-bis[<i>N</i> -(tris(hidroximetil)metano)carbamoil] piridina (5)	74
Figura 4.3.2.5. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de 2,6-bis[<i>N</i> -(tris(hidroximetil)metano)carbamoil] piridina (5)	75
Figura 4.3.2.6. Espectro de IR en pastilla de KBr de 2,6-bis[<i>N</i> -(tris(hidroximetil)metano)carbamoil] piridina (5)	76
Figura 4.3.2.7. Espectro de masas por ESI ⁺ de 2,6-bis[<i>N</i> -(tris(hidroximetil)metano)carbamoil] piridina (5)	77
Figura 4.4.1.1.2. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de (6)	82
Figura 4.4.1.1.3. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de (6)	82
Figura 4.4.1.1.4. Espectro de IR en pastilla de KBr del cloruro de [2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]cloropaladio(II) (6)	83
Figura 4.4.1.1.5. Espectro de masas por ESI ⁺ del cloruro de [2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]cloropaladio(II) (6)	84
Figura 4.4.1.2.1. Complejos tipo pinza NNO de Pd(II) no simétricos.....	86
Figura 4.4.1.2.1.2. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de [-6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (7)	88
Figura 4.4.1.2.1.3. Espectro de RMN ¹ H en D ₂ O (300 MHz, T.A) de [-6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (7)	89
Figura 4.4.1.2.1.4. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de [-6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (7)	90

Figura 4.4.1.2.1.5. Espectro de IR en pastilla de KBr de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (7)	91
Figura 4.4.1.2.1.6. Espectro de masas por ESI ⁺ de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (7)	92
Figura 4.4.1.2.2.2. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (8)	94
Figura 4.4.1.2.2.3. Espectro de RMN ¹ H en D ₂ O (300 MHz, T.A) de [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (8)	95
Figura 4.4.1.2.2.4. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (8)	96
Figura 4.4.1.2.2.5. Espectro de IR en pastilla de KBr de [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (8)	97
Figura 4.4.1.2.2.6. Mecanismo propuesto para la formación de los complejos (7) y (8)	99
Figura 4.4.2.2. Espectro de RMN ¹ H en MeOD (300 MHz, T.A) de Hexafluorofosfato de [(η ⁶ - <i>p</i> -cimeno)2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]rutenio(II) (9)	102
Figura 4.4.2.3. Espectro de RMN ³¹ P{ ¹ H} en MeOD (121 MHz, T.A) de Hexafluorofosfato de [(η ⁶ - <i>p</i> -cimeno)2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]rutenio(II) (9)	103
Figura 4.4.2.4. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en MeOD (75 MHz, T.A) de Hexafluorofosfato de [(η ⁶ - <i>p</i> -cimeno)2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]rutenio(II) (9)	104
Figura 4.4.2.5. Espectro de masas por ESI ⁺ de Hexafluorofosfato de [(η ⁶ - <i>p</i> -cimeno)2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]rutenio(II) (9)	105
Figura 4.5.1.2. Estructuras de <i>trans</i> -[Pd(AMPD) ₂ Cl ₂] (11) , <i>trans</i> -[Pt(AMPD) ₂ Cl ₂] (13) y <i>trans</i> -[PtCl ₂ (DEA) ₂] (14)	108
Figura 4.5.1.4. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de <i>trans</i> -[PdCl ₂ (THAM) ₂] (10)	110
Figura 4.5.1.5. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de <i>trans</i> -[PdCl ₂ (THAM) ₂] (10)	111
Figura 4.5.1.6. Espectro de IR en pastilla de KBr de <i>trans</i> -[PdCl ₂ (THAM) ₂] (10)	111

Figura 4.5.1.7. Espectro de masas por ESI ⁺ de <i>trans</i> -[PdCl ₂ (THAM) ₂] (10).	112
Figura 4.5.1.8. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de <i>trans</i> -[PtCl ₂ (THAM) ₂] (12).	113
Figura 4.5.1.9. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de <i>trans</i> -[PtCl ₂ (THAM) ₂] (12).	114
Figura 4.5.1.10. Espectro de IR en pastilla de KBr de <i>trans</i> -[PtCl ₂ (THAM) ₂] (12).	114
Figura 4.5.1.11. Espectro de masas por ESI ⁺ de <i>trans</i> -[PtCl ₂ (THAM) ₂] (12).	115
Figura 4.5.1.12. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de <i>trans</i> -[Pd(AMPD) ₂ Cl ₂] (11).	117
Figura 4.5.1.13. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de <i>trans</i> -[Pd(AMPD) ₂ Cl ₂] (11).	117
Figura 4.5.1.14. Espectro de IR en pastilla de KBr de <i>trans</i> -[Pd(AMPD) ₂ Cl ₂] (11).	118
Figura 4.5.1.16. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de <i>trans</i> [Pt(AMPD) ₂ Cl ₂] (13).	119
Figura 4.5.1.16. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de <i>trans</i> -[Pt(AMPD) ₂ Cl ₂] (13).	119
Figura 4.5.1.17. Espectro de IR en pastilla de KBr de <i>trans</i> -[Pt(AMPD) ₂ Cl ₂] (13).	120
Figura 4.5.1.18. Espectro de masas por ESI ⁺ de <i>trans</i> -[Pt(AMPD) ₂ Cl ₂] (13).	120
Figura 4.5.1.19. Espectro de RMN ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ (300 MHz, T.A) de <i>trans</i> -[PtCl ₂ (DEA) ₂] (14).	122
Figura 4.5.1.20. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) de <i>trans</i> -[PtCl ₂ (DEA) ₂] (14).	123
Figura 4.5.1.21. Espectro de IR en pastilla de KBr de <i>trans</i> -[PtCl ₂ (DEA) ₂] (14)...	123
Figura 4.5.1.22. Espectro de masas por ESI ⁺ de <i>trans</i> -[PtCl ₂ (DEA) ₂] (14).	124
Figura 4.5.2.2. Espectro de UV-vis del complejo (N).	127
Figura 4.5.2.3. Espectro de IR en disolución del complejo (N).	127
Figura 4.5.2.4. Espectro de masas por ESI ⁺ del complejo (N).	128
Figura 4.5.2.5. Análisis termogravimétrico del complejo (N).	128
Figura 4.5.2.6. Propuesta de complejos de Ni(II) (N' ó Ñ').	129
Figura 4.5.2.7. Espectro de UV-vis del complejo (Ñ).	130

Figura 4.5.2.8. Espectro de IR en disolución del complejo (Ñ).....	130
Figura 4.5.2.9. Espectro de masas por ESI ⁺ del complejo (Ñ).....	131
Figura 4.5.2.10. Análisis termogravimétrico del complejo (Ñ).....	131
Figura 4.9.1. Evaluación del proyecto como verde.....	164
Figura 4.10.2. Representación en elipsoides al 20% de la estructura molecular de los ligantes (2), (3), (4) y (5).....	168
Figura 4.10.3. Interacciones de enlace de hidrógeno observadas en el compuesto (2), representación de las interacciones a) O-H...Br ⁻ y b) O-H...O, C-H...O, c) arreglo lineal a lo largo del eje <i>a</i>	169
Figura 4.10.5. Representación del arreglo laminar paralelo al plano <i>ac</i> en el compuesto (3). Se omiten los átomos de hidrógeno que no presentan interacciones.....	171
Figura 4.10.6. Representación de las interacciones O4-H4...Br ₂ , C7-H7...O4 y C19-H19...O3.....	172
Figura 4.10.7. Representación de los dímeros y las interacciones que los une. Se omiten los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones.....	173
Figura 4.10.8. Representación de la interacción N6-H6...O1 y el arreglo generado.....	174
Figura 4.10.9. Representación de las interacciones O2-H2...O3 y O4-H4A...O2 Formando el arreglo laminar en el plano <i>ac</i>	175
Figura 4.11.1. Representación de elipsoides al 50% de los compuestos pinza (7), (8) y (15).....	178
Figura 4.11.4. Representación de las interacciones O3-H3A...O2=C en los compuestos (7) y (15).....	180
Figura 4.11.5. Arreglo paralelo al plano <i>bc</i> encontrado en los compuestos (7) y (15). Los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones se omiten para una mejor claridad.....	181
Figura 4.11.6. Arreglo paralelo al eje <i>a</i> del complejo (8).....	182
Figura 4.11.7. Interacciones del compuesto (8) con las moléculas de agua.....	183
Figura 4.12.1. Representación de elipsoides al 50% de los compuestos (10), (11), (12), (13) y (14).....	186

Figura 4.12.5. Representación del ciclo de 10 miembros del compuesto <i>trans</i> -[Pd(THAM) ₂ Cl ₂] (10). Se dibujan únicamente los átomos de hidrógeno que intervienen en la interacción.....	190
Figura 4.12.6. Representación del ciclo de 14 miembros.....	190
Figura 4.12.7. Arreglo laminar paralelo al plano <i>ac</i> por interacciones O-H...Cl y N-H...O. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones se omiten para una mejor claridad.....	191
Figura 4.12.8. Arreglo laminar generado por interacciones O-H...O. Los átomos de hidrógeno que no participan en las interacciones fueron omitidos.....	192
Figura 4.12.9. Representación de los enlaces de hidrogeno N-H...Cl. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones se omiten para una mejor claridad.	193
Figura 4.12.10. Motivo de ciclo de 10 miembros en los compuestos <i>trans</i> -[Pd(AMPD) ₂ Cl ₂] (11), <i>trans</i> -[Pt(THAM) ₂ Cl ₂] (12) y <i>trans</i> -[Pt(AMPD) ₂ Cl ₂] (13).....	194
Figura 4.12.11. Arreglo laminar en el plano <i>bc</i> del compuesto <i>trans</i> -[Pd(AMPD) ₂ Cl ₂] (11) donde se observa el ciclo R ³ ₃ (10) y las moléculas de agua.....	195
Figura 4.12.12. Arreglo laminar en el plano <i>bc</i> del compuesto <i>trans</i> -[Pt(THAM) ₂ Cl ₂] (12).....	196
Figura 4.12.13. Arreglo generado por interacciones O-H...O. Los átomos de Hidrógeno que no intervienen en las interacciones se omiten para una mejor claridad..	197
Figura 4.12.14. Representación del desorden en el compuesto <i>trans</i> -[PtCl ₂ (DEA) ₂] (14).....	198
Figura 4.12.15. Sintones identificados en los compuestos (10), (11), (12) y (13).....	199
Figura 8.1. Espectro de masas por FAB ⁺ de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (2) usando K ₂ CO ₃	232
Figura 8.2. Espectro de masas por FAB ⁺ de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (2) usando Rb ₂ CO ₃	232
Figura 8.3. Espectro de masas por FAB ⁺ de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (2) usando Cs ₂ CO ₃	233
Figura 8.4. Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO- <i>d</i> ₆ (75 MHz, T.A) del compuesto (D) con. Et ₃ N impuro.....	233

Figura 8.5. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 (75 MHz, T.A) del compuesto (C) impuro.	234
Figura 8.6. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 (75 MHz, T.A) del compuesto (D) impuro.	234
Figura 8.7. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 (75 MHz, T.A) de la reacción entre 1,3-bis(bromometil)benceno y MEA.	235
Figura 8.8. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 (75 MHz, T.A) de la reacción entre 2,6-bis(bromometil)piridina y MEA.	235
Figura 8.9. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de la amina AMPD <i>N</i> -Boc protegida (E)	236
Figura 8.10. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de la amina AMPD <i>N</i> -Boc protegida (E)	236
Figura 8.11. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 3-fenilmetil-4-fenoximetil-4-metiloxazolidin-2-ona (F)	237
Figura 8.12. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 3-fenilmetil-4-fenoximetil-4-metiloxazolidin-2-ona (F)	237
Figura 8.13. Espectro de masas por EI^+ de 3-fenilmetil-4-fenoximetil-4-metiloxazolidin-2-ona (F)	238
Figura 8.14. Espectro de IR en pastilla de KBr de la 3-fenilmetil-4-fenoximetil-4-metiloxazolidin-2-ona (F)	238
Figura 8.15. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) del compuesto (G)	239
Figura 8.16. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) del compuesto (G)	239
Figura 8.17. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 4-hidroxometil-4-metiloxazolidin-2-ona (H)	240
Figura 8.18. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) del compuesto (I)	240
Figura 8.19. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 2,6-bis[(etoxi)carbonil]piridina (J)	241
Figura 8.20. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 2,6-bis[(etoxi)carbonil]piridina (J)	241

Figura 8.21. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) del compuesto amida-éster (K)..	242
Figura 8.22. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) del compuesto amida-éster (K)..	242
Figura 8.23. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) del compuesto amida-ácido (L)..	243
Figura 8.24. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) del compuesto amida-éster (M)..	243
Figura 8.25. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de bifenilo....	244
Figura 8.26. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de bifenilo.....	244
Figura 8.27. Espectro de masas por EI^+ de bifenilo.....	245
Figura 8.29. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 4-metoxibifenilo.....	245
Figura 8.30. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75MHz, T.A) de 4-metoxibifenilo.	246
Figura 8.31. Espectro de masas por EI^+ de 4-metoxibifenilo.	246
Figura 8.32. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 4-metilbifenilo.....	247
Figura 8.33. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 4-metilbifenilo.	247
Figura 8.34. Espectro de masas por EI^+ de 4-metilbifenilo.	248
Figura 8.35. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 4-clorobifenilo.	248
Figura 8.36. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 4-clorobifenilo.....	249
Figura 8.37. Espectro de masas por EI^+ de 4-clorobifenilo.....	249
Figura 8.38. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 4-bifenilcarbaldehído. 250	
Figura 8.39. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 4-bifenilcarbaldehído.	250
Figura 8.40. Espectro de masas por EI^+ de 4-bifenilcarbaldehído.	251
Figura 8.41. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 1-(4-fenilfenil)etanona. 251	
Figura 8.42. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 1-(4-fenilfenil)etanona.	252
Figura 8.43. Espectro de masas por EI^+ de 1-(4-fenilfenil)etanona.	252
Figura 8.44. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de bifenil-4-carbonitrilo. ..	253

Figura 8.45. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de bifenil-4-carbonitrilo.....	253
Figura 8.46. Espectro de masas por EI^+ de bifenil-4-carbonitrilo.....	254
Figura 8.47. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 4-nitrobifenilo.....	254
Figura 8.48. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 4-nitrobifenilo.....	255
Figura 8.49. Espectro de masas por EI^+ de 4-nitrobifenilo.....	255
Figura 8.50. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de benzamida.....	256
Figura 8.51. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 4-nitrobifenilo.....	256
Figura 8.52. Espectro de masas por EI^+ de benzamida.....	257
Figura 8.53. Espectro de IR en pastilla de KBr de benzamida.....	257
Figura 8.54. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO}-d_6$ (75 MHz, T.A) de mezcla benzamida y acido benzoico.....	258

Índice de tablas

Tabla 4.1.1.2. Condiciones de reacción evaluadas para la síntesis del ligante (1)	36
Tabla 4.1.2.2. Condiciones de reacción evaluadas para la síntesis del ligante (2)	41
Tabla 4.1.4.2. Condiciones de reacción probadas para la síntesis de los compuestos A y B	54
Tabla 4.1.4.8. Condiciones de reacción exploradas para la síntesis de los compuestos C y D	59
Tabla 4.3.2.2. Condiciones de reacción examinadas para la síntesis del ligante (5)	72
Tabla 4.5.1.3. Propiedades físicas de los complejos de Pd(II) y Pt(II).....	108
Tabla 4.7.3.2. Hidratación de benzonitrilo con los complejos (7 y 8)	149
Tabla 4.8.1.3.1.1. Efecto de la temperatura.....	158
Tabla 4.8.1.3.2.1. Efecto del tiempo de reacción.....	159
Tabla 4.8.2.1.1.1. Efecto del tiempo de reacción.....	162
Tabla 4.9.1. Evaluación del proyecto aplicando los principios de Química Verde.....	165
Tabla 4.10.1. Datos de celda unitaria de los ligantes cristalizados.....	167

Tabla 4.10.4. Interacciones de enlaces de hidrógeno encontrados en los ligantes (2) , (3) , (4) , y (5)	176
Tabla 4.11.2. Valores de celda de los compuestos tipo pinza	179
Tabla 4.11.3. Enlaces y ángulos alrededor del centro metálico de los compuestos tipo pinza.....	179
Tabla 4.11.8. Enlaces de hidrógeno de los compuestos tipo pinza	184
Tabla 4.12.2. Valores de celda de los compuestos de coordinación de Pd(II) y Pt(II) ...	187
Tabla 4.12.3. Enlaces y ángulos alrededor del centro metálico de compuestos de coordinación.....	188
Tabla 4.12.4. Enlaces de hidrógeno de los compuestos de coordinación	189

Índice de gráficas

Gráfica 4.6.1.1. Efecto de porcentaje en mol de ligante (1) , (2) y (3) con PdCl ₂ en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en medio acuoso.	133
Gráfica 4.6.2.1.1. Efecto de la temperatura en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del ligante (2) con PdCl ₂ en medio acuoso.....	134
Gráfica 4.6.2.2.1. Efecto del tiempo de reacción en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del ligante (2) con PdCl ₂ en medio acuoso.	135
Gráfica 4.6.2.3.1. Efecto de la base en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del ligante (2) con PdCl ₂ en medio acuoso.	136
Gráfica 4.6.2.4.1. Efecto del sustituyente <i>para</i> en el bromobenceno en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del ligante (2) con PdCl ₂ en medio acuoso.	137
Gráfica 4.7.1.1.1. Efecto de porcentaje en mol en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del Compuesto (6) en agua.....	139
Gráfica 4.7.1.2.1. Efecto del tiempo de reacción en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del compuesto (6) en agua.	140
Gráfica 4.7.1.3.2. Efecto del empleo de microondas en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del compuesto (6) en agua.....	141

Gráfica 4.7.2.1.1. Efecto de porcentaje en mol en la reacción tipo Suzuki-Miyaura de los compuestos (7 y 8) en agua.	142
Gráfica 4.7.2.2.1. Efecto del tiempo de reacción en la reacción tipo Suzuki-Miyaura de los compuestos (7 y 8) en agua.	143
Gráfica 4.7.2.3.2. Efecto del empleo de microondas en la reacción tipo Suzuki-Miyaura de los compuestos (7 y 8) en agua.	144
Gráfica 4.7.2.4.1. Efecto de la base en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del complejo (7) en agua.	145
Gráfica 4.7.2.5.1. Efecto del sustituyente <i>para</i> en el bromobenceno en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del complejo (7) en agua.	146
Gráfica 4.7.2.6.1. Reciclaje de los catalizadores (7) y (8)	147
Gráfica 4.8.1.1.1.1. Efecto de la temperatura en la reacción tipo Suzuki-Miyaura de los compuestos (10 y 11) en agua.	151
Gráfica 4.8.1.1.2.1 Efecto del tiempo de reacción en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del complejo (10) en agua.	152
Gráfica 4.8.1.1.3.1 Efecto de la base en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del complejo (10) en agua.	153
Gráfica 4.8.1.1.4.1. Efecto del sustituyente <i>para</i> en el bromobenceno en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del complejo (10) en agua.	153
Gráfica 4.8.1.2.1.2. Efecto del empleo de microondas en la evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) en la reacción tipo Miyaura-Michael en agua.	155
Gráfica 4.8.1.2.2.2. Efecto de porcentaje en mol en la evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) en la reacción tipo Miyaura-Michael en agua.	156
Gráfica 4.8.1.4.1. Evaluación de la actividad citotóxica de los complejos de Pd(II).....	160

ABREVIATURAS

MEA	Monoetanolamina
DEA	Dietanolamina
TEA	Trietanolamina
SER	2-amino-1,3-propanodiol
AMPD	2-amino-2-metilpropanodiol
THAM	Tris(hidroximetil)aminometano
Et ₃ N	Trietilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DIPEA	Diisopropiletilamina
TPPTS	Trifenilfosfinatrisulfonada
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
THF	tetrahidrofurano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
CH ₃ CN	Acetonitrilo
AcO	Acetato
Bu	Butilo
OTf	Trifluorometilsulfonato
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CC	Cromatografía en Columna
PS	Poliestireno
Pybos	Piridina-bisoxazolina
Phebox	Fenil-bisoxazolina

py	Piridina
Ar	Arómico
Cp*	Pentametilciclopentadienilo
Cat	Catalizador
ppm	Partes por millón
J	Constante de acoplamiento
s	Singulete
d	Doblete
m	Multiplete
sept	Septuplete
a	Ancha
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
HETCOR	Correlation Heteronuclear ^1H - ^{13}C
DMSO- d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
CDCl_3	Cloroformo deuterado
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
Ms	Espectrometría de masas
M	Ión molecular
m/z	relación masa y carga
ESI ⁺	Electrospray Ionization
FAB ⁺	Fast Atom Bombardment
IE ⁺	Impacto Electrónico
GC-MS	Cromatografía de Gases acoplado a Masas
TGA	Análisis Termogravimétricos

UV	Ultravioleta
EPA	Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos
Mw	microondas
min	Minuto
h	Horas
v	número de onda
TA	Temperatura Ambiente
°C	Grados centígrados
pf	Punto de fusión
μL	Microlitros
mL	Mililitros
g	gramos

RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis de ligantes tipo pinza NCN y NNN con sustituyentes aminoalcoholes como dietanolamina, 2-amino-1,3-propanodiol, tris(hidroximetil)aminometano y 2-amino-2-metilpropanodiol. La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo a través de reacciones de sustitución nucleofílica empleando 1,3-bis(bromometil)benceno, 2,6-bis(bromometil)piridina y 2,6-bis(etoxicarbonil)piridina con el aminoalcohol correspondiente. Aunque la síntesis no es trivial debido a la dificultad en la separación y purificación de los productos, se logró la síntesis de cinco ligantes puros: 1,3-bis[(dietanolamino)metil]benceno **(1)**, bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina **(2)**, bromuro de 13,11,17,18-tetraazatriciclo[11.3.1.15,9]octadeca-1(17),5,7,9(18),13,15-hexaeno,3,11-bis(dihidroximetilmetil) **(3)**, 2,6-Bis[*N*-(2-metilpropanodiol) carbamoil]piridina **(4)**, 2,6-Bis[*N*-(tris-hidroxiaminometano)carbamoil]piridina **(5)**. De los cuales los ligantes **(1)**, **(2)** y **(3)** mostraron ser eficientes para llevar a cabo catálisis asistida en la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura usando agua como disolvente.

En el caso de los ligantes **(4)** y **(5)**, debido a su estructura y la alta solubilidad de estos compuestos en agua, se dio lugar a la formación en un solo paso de complejos tipo pinza no simétricos NNO oxazolina-acetato de Pd(II) **(7)** y **(8)**. También, fue posible la formación de complejos tipo pinza NNN de Pd(II) **(6)** y Ru(II) **(9)** derivados del ligante **(1)**. Los compuestos de Pd(II) mostraron actividad catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura en agua.

Adicionalmente, se llevó a cabo la síntesis de complejos de coordinación de Pd(II) y Pt(II) con ligantes aminoalcohol : *trans*-[PdCl₂(THAM)₂] (**10**), *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**), *trans*-[PtCl₂(THAM)₂] (**12**), *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**) y *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (**14**). Para los compuestos de Pd(II) se evaluó su actividad catalítica en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura y Miyaura-Michael, así como en la reacción de hidratación de benzonitrilo en medio acuoso con los derivados de Pd(II) y Pt(II).

SUMMARY

This work shows the synthesis of pincer ligands type NCN and NNN with aminalcohol substituents such as: diethanolamine, 2-amine-1,3-propanediol, 2-amine-2-methylpropanediol and tris-hydroxymethylaminomethane. These compounds were synthesized by a nucleophilic substitution reaction of 1,3-bis(bromomethyl)benzene, 2,6-bis(bromomethyl)pyridine or 2,6-bis(ethoxycarbonyl)pyridine with the corresponding aminoalcohol. The synthesis was not easy, due to the difficult separation and the purification of the products. Hence, the synthesis of five ligands as: 1,3-bis[(diethanolamine)methyl]benzene **(1)**, 2,6-bis[(diethanolamine)methyl] pyridine bromide **(2)**, 3,11,17,18-Tetraazatricyclo[11.3.1.1^{5,9}]octadeca-1(17),5,7,9(18),13,15-hexaene,3,11-bis(dihydroxymethylmethyl) hydrobromide **(3)**, 2,6-Bis[*N*-(2-methylpropanediol)carbamoyle]pyridine **(4)** and 2,6-Bis[*N*-(tris-hydroxymethylmethane)carbamoyle]pyridine **(5)** was achieved. Ligands **(1)**, **(2)** and **(3)** proved to be capable catalysts for Suzuki-Miyaura C-C cross coupling reactions using water as solvent.

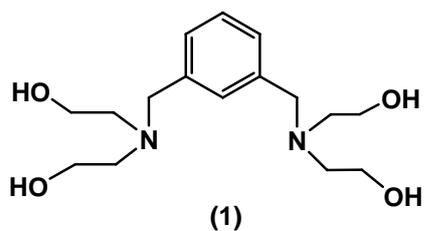
In the case of the ligands **(4)** and **(5)** for their structure and the high solubility of these compounds in water favored the formation of oxazoline pincer complexes type NNO of Pd(II) **(7)** and **(8)**. Moreover, the formation of pincer complexes type NNN of Pd(II) **(6)** and Ru(II) **(9)** derivatives of the ligand **(1)**. The Pd(II) compounds showed catalytic activity in the Suzuki-Miyaura C-C cross coupling reaction in water.

Additionally, the synthesis of coordination compounds of Pd(II) and Pt(II) which contain aminoalcohol ligands was carried out. These complexes were: *trans*-[PdCl₂(THAM)₂] (**10**), *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**), *trans*-[PtCl₂(THAM)₂] (**12**), *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**) and *trans*-[PtCl₂(DEA)₂](**14**).

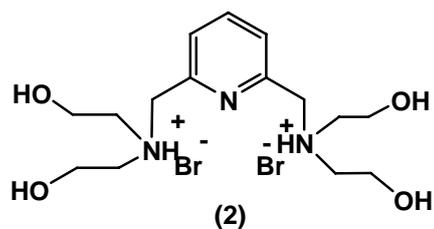
These compounds were evaluated as catalysts in the Suzuki-Miyaura and Miyaura-Michael C-C cross coupling reactions, as in the benzonitrile hydration reaction in aqueous media.

Índice de compuestos

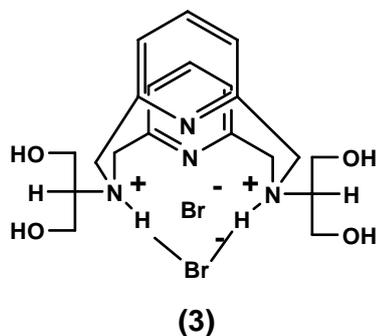
Los compuestos obtenidos en este trabajo son:



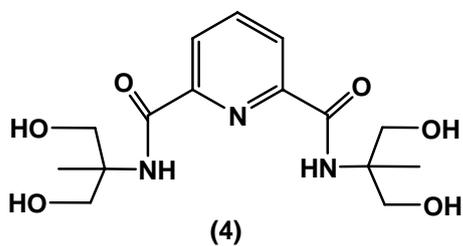
1,3-bis[(diethanolamino)metil]benceno



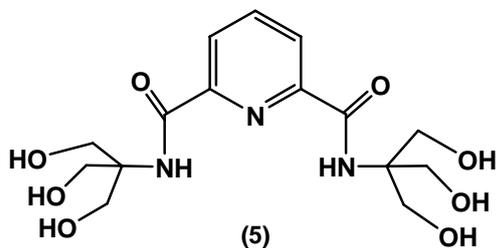
bromuro de
2,6-bis[(diethanolamino)metil]piridina



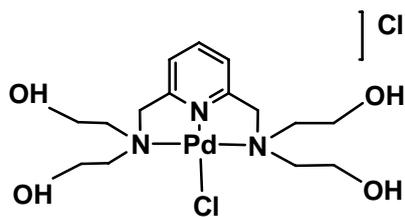
bromuro de 13,11,17,18-tetraazatriciclo[11.3.1.1^{5,9}]
octadeca-1(17),5,7,9(18),13,15-hexaeno,
3,11-bis(dihidroximetilmetil)



2,6-bis[N-(2-metilpropanodiol)carbamoil]
piridina

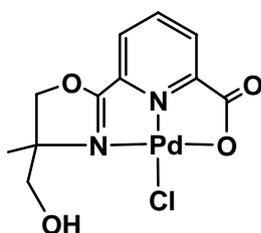


2,6-bis[N-(tris(hidroximetil)metano)carbamoil]
piridina



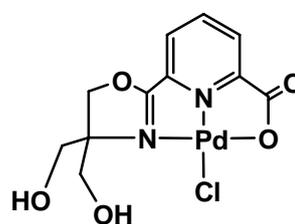
(6)

cloruro de [2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]cloropaladio(II)



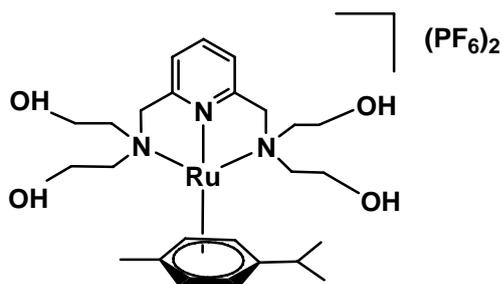
(7)

[6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II)



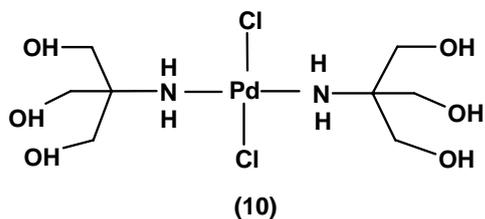
(8)

[6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II)

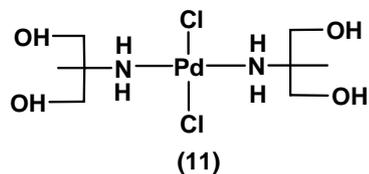


(9)

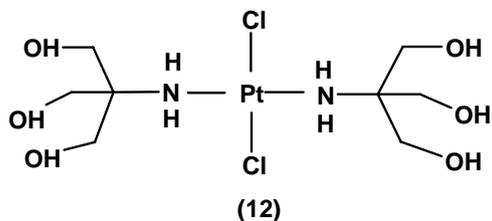
Hexafluorofosfato de [(6-*p*-cimeno)2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]rutenio(II)



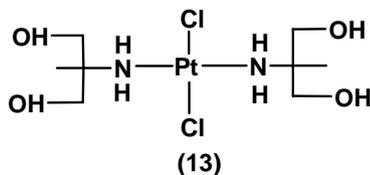
**diclorobis(tris(hidroximetil)aminometano)
paladio(II)
trans-[PdCl₂(THAM)₂]**



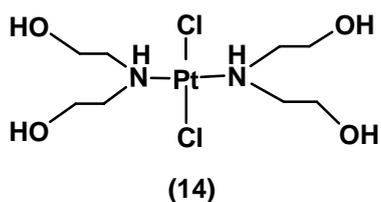
**bis(2-amino-2-metilpropanodiol)
dicloropaladio(II)
trans-[Pd(AMPD)₂Cl₂]**



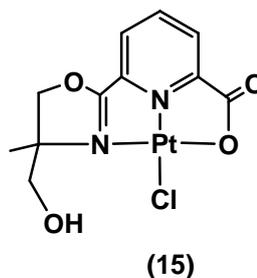
**diclorobis(tris(hidroximetil)aminometano)
platino(II)
trans-[PtCl₂(THAM)₂]**



**bis(2-amino-2-metilpropanodiol)
dicloroplatino(II)
trans-[Pt(AMPD)₂Cl₂]**



**diclorobis(dietanolamina)platino(II)
trans-[PtCl₂(DEA)₂]**



**[6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)
piridina-2-carboxilato]cloroplatino(II)**

1. Introducción

1. INTRODUCCION

En las últimas décadas hemos sido testigos de los efectos nocivos que el desarrollo tecnológico de la humanidad ha tenido sobre el medio ambiente. Estos hechos han concientizado a la sociedad y de manera particular a la comunidad Química hacia la búsqueda de alternativas para el desarrollo de procesos químicos cada vez más eficientes y limpios. Entre las alternativas, que se han planteado, se ha considerado el empleo de agua como el disolvente ideal^[1] en dichos procesos, lo que ha traído como consecuencia el desarrollo acelerado de nuevos catalizadores solubles en agua. Ya que estas especies no solamente llevarían a cabo la transformación química deseada en este medio, sino que el proceso de purificación de los compuestos obtenidos sería, en el mejor de los casos, un simple proceso de decantación.

Por otro lado, un gran número de procesos a nivel industrial utilizan catalizadores para la síntesis de nuevos productos. Generalmente, estos catalizadores contienen un metal de transición, que por su alta actividad y selectividad contribuyen a optimizar muchos de estos procesos. En este contexto, los compuestos tipo pinza (*Pincer* por su denominación en Inglés) han tenido gran relevancia en la última década^[2], debido a que son capaces de activar enlaces muy fuertes, lo cual permite diversificar su potencial aplicación para la transformación de una variedad de materias primas baratas en productos de alto valor agregado.

En el diseño de catalizadores con metales de transición, los ligantes unidos al centro metálico desempeñan un papel muy importante en la reactividad del compuesto. Este efecto está en función de las características intrínsecas de cada ligante. En el caso de ligantes solubles en agua, se han reportado compuestos con grupos hidrofílicos como carboxilatos^[3], fosfinas con grupos sulfonatos^[4] y sales de amonio^[5] que favorecen la solubilidad del catalizador en agua incrementando así la posibilidad de realizar procesos de catálisis bifásica en medio acuoso ó completamente en agua.

De acuerdo a lo anterior, sería muy interesante y de gran utilidad sintetizar compuestos tipo pinza que contengan sustituyentes solubles en agua como aminoalcoholes (por ejemplo: dietanolamina, 2-amino-1,3-propanodiol, tris(hidroximetil)aminometano y 2-amino-2-metilpropanodiol) y sus correspondientes derivados de metales de transición que puedan ser empleados como catalizadores en fase acuosa, favoreciendo de esta manera la potencial generación de procesos sostenibles y compatibles con el medio ambiente.

Así, los derivados de paladio de estos ligantes podrían ser empleados como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura. Que representa actualmente una de las piedras angulares en síntesis orgánica^[6] por su creciente aplicación. Máxime cuando la reacción se pudiera llevar a cabo en agua y aun mejor utilizando fuentes alternativas de energía.

Por lo tanto, el presente proyecto de investigación plantea la síntesis de compuestos de metales del grupo 10 con ligantes derivados de aminoalcoholes y su aplicación en reacciones de acoplamiento cruzado C-C, con especial énfasis en aquellas de tipo Suzuki-Miyaura en medio acuoso.

2. Antecedentes

2. ANTECEDENTES

2.1. Química Verde ó Tecnología Sostenible

El concepto de Química Verde fue desarrollado a principios de los años 90 por La Agencia de Protección Ambiental US (EPA, por su siglas en inglés) de los Estados Unidos de América con el propósito de promover tecnologías químicas que “reduzcan o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas en el diseño, la manufactura y el uso de productos químicos”. De esta forma, se originó la siguiente ecuación que representa la base de la Química verde^[7f].

$$\text{Riesgo} = \text{Peligro} \times \text{Exposición}$$

El aspecto principal de la Química Verde o también conocida como Tecnología Sostenible,^[7c] es el concepto del diseño, ya que se deben promover procesos químicos más eficientes que utilicen materias primas renovables, minimicen el consumo energético y generen productos que no dañen la salud ni el medio ambiente, logrando así el desarrollo de procesos sostenibles.

Debido a lo anterior, en 1998, Paul T. Anastas y J.C. Warner establecieron 12 principios que rigen la Química Verde (figura 2.1.1)^[7a,d,e], que sirven como guía para el diseño de metodologías verdes que ayuden a la sostenibilidad del medio ambiente.

Estos 12 principios identifican a la catálisis como un pilar fundamental de la Química Verde, ya que ofrece numerosos beneficios como: bajos requerimientos de energía, cantidades catalíticas de los materiales, incremento en selectividad y disminución en el uso de agentes de separación^[7b].

- 1. Prevención de residuos.**
- 2. Economía Atómica.**
- 3. Síntesis químicas menos peligrosas.**
- 4. Modificación o sustitución de productos finales.**
- 5. Disolventes seguros y reducir el uso de sustancias auxiliares.**
- 6. Disminuir el consumo energético.**
- 7. Uso de materias primas renovables.**
- 8. Evitar el uso de derivados.**
- 9. Uso de catalizadores.**
- 10. Diseño de productos degradables.**
- 11. Análisis en tiempo real del proceso.**
- 12. Uso de sustancias químicas que disminuyen el riesgo de accidentes.**

Figura 2.1.1. Los 12 principios de la Química Verde^[7a].

2.2. Agua como disolvente

La síntesis orgánica es una herramienta fundamental para muchas disciplinas, como la química, la biología y la ciencia de materiales para llevar a cabo la formación de diferentes moléculas (sencillas y complejas). En síntesis orgánica, la catálisis ha jugado un papel primordial, sin embargo, en procesos catalíticos tradicionales, los disolventes orgánicos empleados frecuentemente causan daño a la salud de los seres vivos y al medio ambiente debido a su alta inflamabilidad, toxicidad y volatilidad. En años recientes, la importancia de síntesis benignas al medio ambiente ha aumentado y hoy en día son reconocidas por parámetros como el factor E, Economía atómica y los 12 principios de la Química Verde. Estos parámetros son considerados esenciales

para el desarrollo de procesos químicos sostenibles. Los disolventes son un componente importante para llevar a cabo procesos verdes, aunque en el mejor de los casos sería deseable evitar el uso de disolventes que contaminen al medio ambiente, pero si es necesario se deben considerar alternativas verdes. Preferentemente, disolventes donde el catalizador sea fácil de separar y reciclar. Dentro de los disolventes más comunes considerados como verdes se encuentran: el agua, líquidos iónicos y líquidos supercríticos. El agua sin duda, se considera el disolvente más limpio debido a las características que presenta: barata, disponible, no es tóxica, no es inflamable y es amigable con el medio ambiente. Además, la importancia del uso de agua en catálisis es que facilita el proceso de separación y reciclaje del catalizador^[8].

2.3. Ligantes Hidrofílicos

En catálisis frecuentemente el ligante y el metal no son fáciles de separar después de la reacción, este problema se puede evitar con un ligante hidrofílico adecuado mediante catálisis bifásica (agua y un disolvente orgánico). Donde el ligante hidrofílico hace que el catalizador sea soluble en la fase acuosa mientras que las materias primas y el producto son solubles en la fase orgánica. Entre los ligantes más utilizados en este tipo de sistemas se encuentran las fosfinas tanto alifáticas como aromáticas que contienen grupos sulfonatos, carboxilatos, carbohidratos y sales cuaternarias de amonio (figura 2.3.1)^[4]. En el caso específico de la fosfina TPPTS con Rh(I), esta combinación se ha empleado exitosamente en el proceso de hidroformilación de *n*-propeno (figura 2.3.2)^[9].

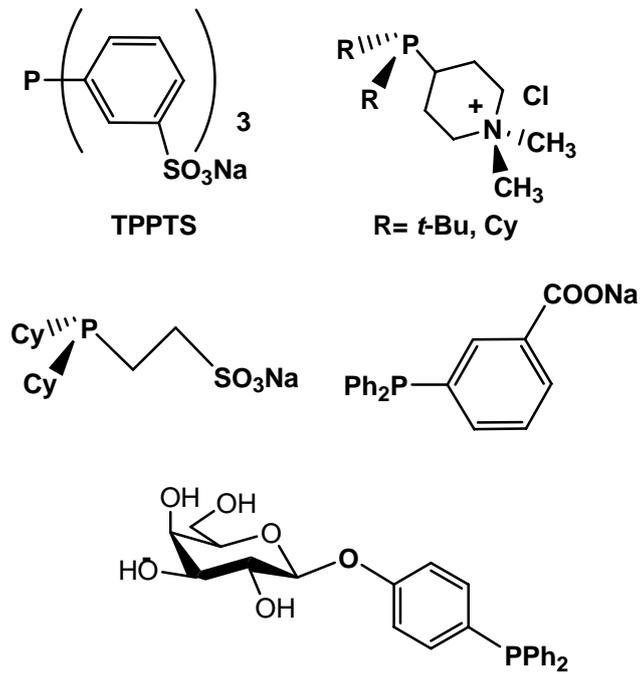


Figura 2.3.1. Fosfinas hidrofílicas.

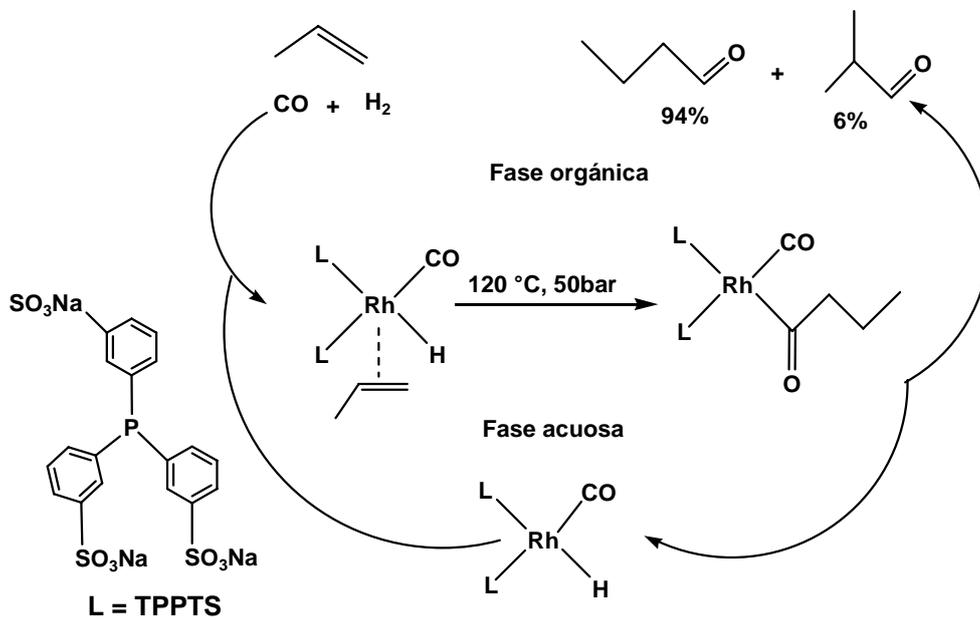


Figura 2.3.2. Hidroformilación de *n*-propeno con TPPTS.

Una serie de paladaciclos solubles en agua han sido reportados por Shaughnessy^[4d]. Estos complejos fueron preparados a partir de aminas e iminas que contienen grupos hidrofílicos (figura 2.3.3). Todos estos complejos funcionaron como catalizadores eficientes en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura en medio acuoso.

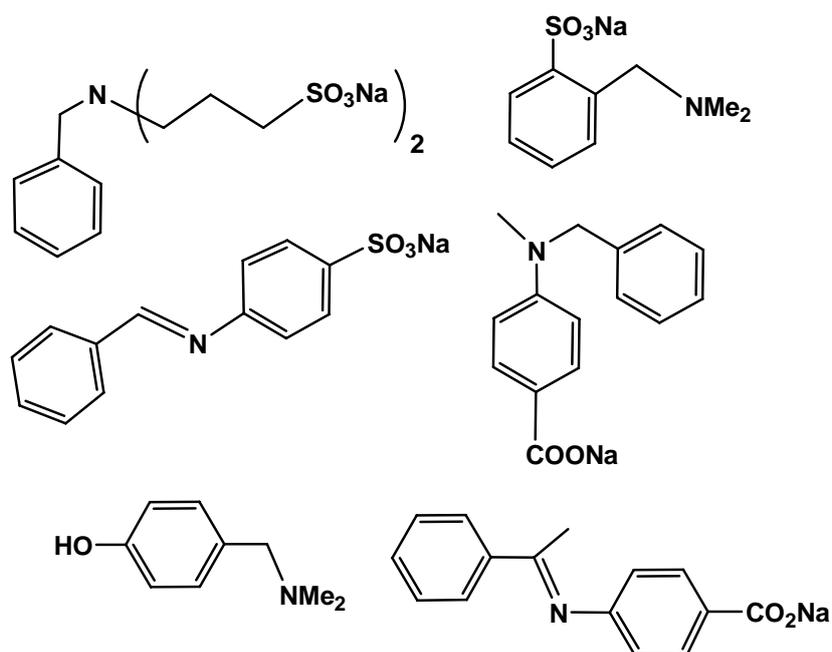


Figura 2.3.3. Aminas e iminas hidrofílicas.

2.4. Complejos tipo pinza

Los compuestos tipo pinza se caracterizan por contener dos metalociclos que se estabilizan a través de un enlace σ M-E, donde, de acuerdo a la naturaleza del átomo central E, es posible tener un ligante donador tridentado de 6 e⁻ monoaniónico (E=C) o neutro (E=N), el cual usualmente se coordina en forma meridional hacia el metal (figura 2.4.1).

Dentro de esta clase de compuestos, los sistemas más estudiados son aquéllos que involucran un anillo aromático derivado de benceno o piridina, el cual se encuentra *orto,orto*-disustituido con grupos donadores D que contienen heteroátomos como N, O, S, ó P. De ahí que la nomenclatura de estos compuestos tipo pinza depende del átomo donador, en el caso de complejos simétricos, se designa como DED donde E=C y D=N, estos compuestos se nombran comúnmente complejos tipo pinza NCN. Mientras que para compuestos no simétricos DED', por ejemplo D=N, E=N, y D'=O, se denominan complejos tipo pinza NNO.

Este tipo de compuestos han tenido gran utilidad, debido a que se pueden hacer modificaciones en su estructura general lo que permite modular las propiedades de los compuestos ofreciendo así una amplia variedad de aplicaciones potenciales en áreas como la catálisis, la ciencia de materiales, farmacia y en procesos de polimerización ^[10].

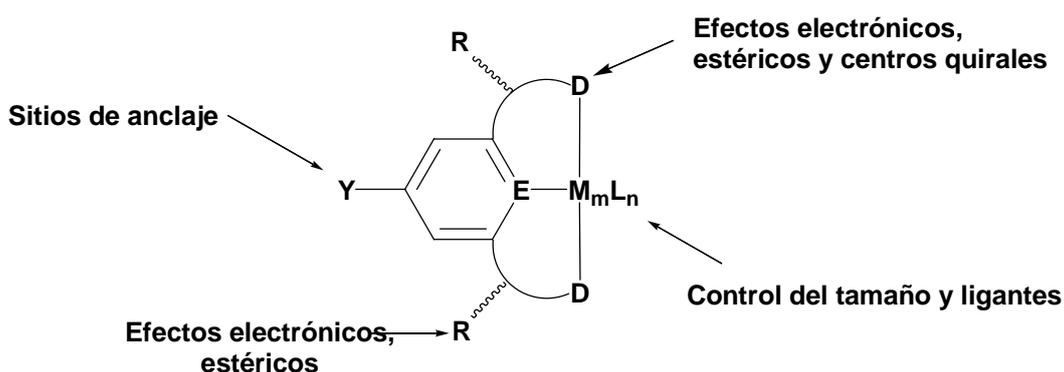


Figura 2.4.1. Estructura de los compuestos tipo pinza.

2.4.1. Ligantes pinza con sustituyentes hidrofílicos

Existen pocos ejemplos de ligantes tipo pinza con sustituyentes hidrofílicos, en el caso de ligantes pinza derivados del benceno con ligantes aminoalcohol como la dietanolamina se ha observado que este tipo de compuestos, con sales de Cu(II) como CuCl_2 ó $\text{Cu}(\text{AcO})_2$, se autoensamblan para formar arquitecturas supramoleculares (figura 2.4.1.1)^[11].

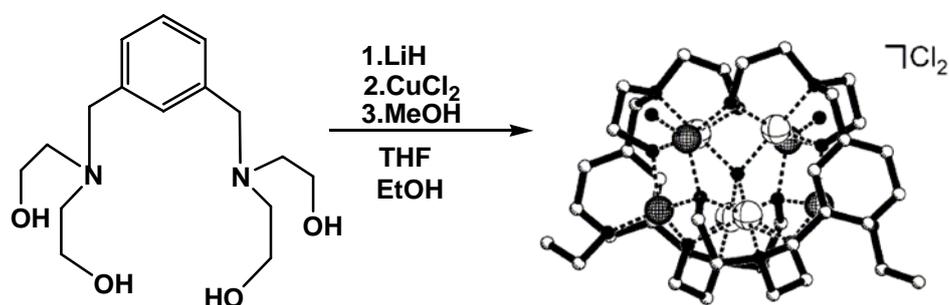


Figura 2.4.1.1. Estructura supramolecular de Cu(II).

Se han sintetizado ligantes derivados de la piridina con aminas que contienen grupos carboxilatos (figura 2.4.1.2), los cuales se han complejado con metales del grupo de los lantánidos como el Gd(III) y el La(III) con el fin de estudiar sus propiedades ópticas y magnéticas por lo que se han probado como agentes luminiscentes^[12].

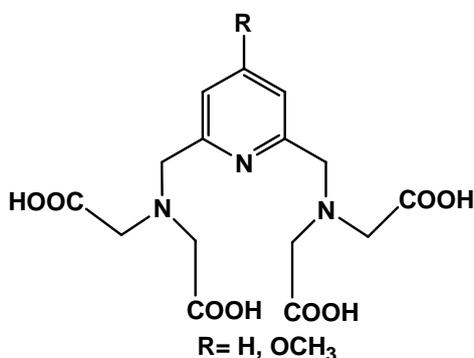


Figura 2.4.1.2. Ligante pinza derivado de la piridina.

En los últimos años, se han reportado compuestos derivados de la 2,6-dicarboxamidopiridina que incorporan aminoalcoholes en su estructura (figura 2.4.1.3). El desarrollo de este tipo de ligantes diamido continua siendo estudiado debido a las aplicaciones que presentan como componentes de agentes electroluminiscentes y formación de estructuras supramoleculares que se generan por interacciones $\pi-\pi$. Sin embargo, hay pocos ejemplos reportados en la literatura de este tipo de compuestos con unidades aminoalcohol, particularmente aquellos que son quirales. El uso de ligantes diamida polidentados con sustituyentes aminoalcohol permite la coordinación a un centro metálico de dos grupos funcionales (OH y NH₂) que se pueden coordinar, Además de que presentan interacciones fuertes de puente de hidrógeno^[13a].

Su química de coordinación se ha estudiado con Ni(II), Cu(II) y Zn(II), pero la determinación de la estructura de los complejos fue difícil debido a que se forman especies polinucleares.

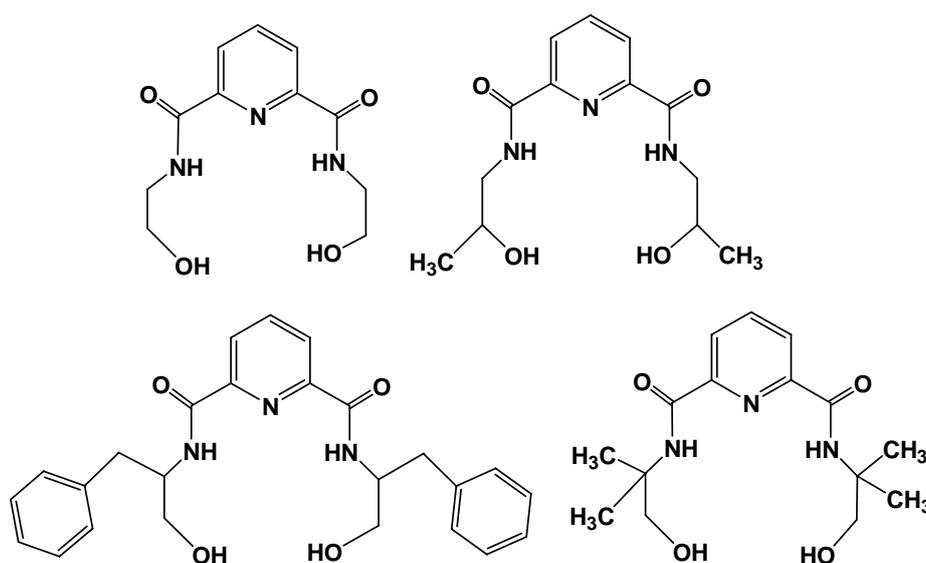


Figura 2.4.1.3. Ligantes 2,6-dicarboxamidopiridina con aminoalcoholes.

Recientemente, se han informado ejemplos de complejos de Au(III) con este tipo de ligantes (figura 2.4.1.4), en los cuales el átomo de oro se coordina a través de los átomos de nitrógeno del ligante. Estos complejos pueden ser empleados como agentes antitumorales ya que han mostrado actividad citotóxica en líneas cancerígenas^[13b].

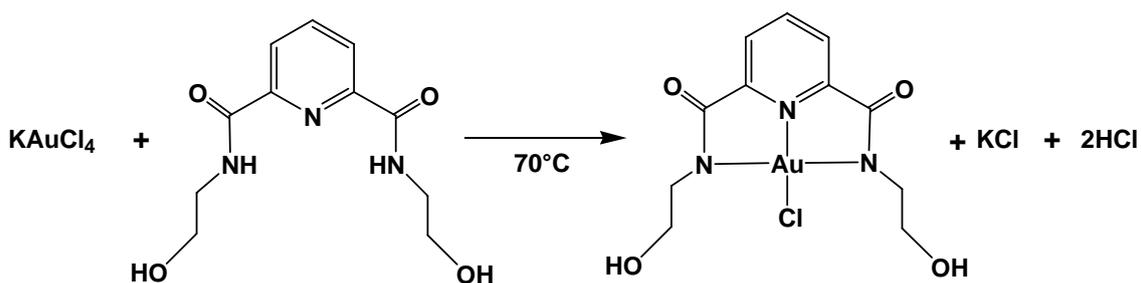


Figura 2.4.1.4. Complejo de Au(III) con ligantes diamida-aminoalcohol.

2.4.2. Complejos tipo pinza solubles en agua

Al igual que los ligantes pinza mencionados en la sección anterior, otros sustituyentes que se han incluido en el esqueleto básico de estas especies con el fin de favorecer su solubilidad en agua ha sido la inclusión de grupos hidrofílicos como los carboxilatos debido a las características químicas que presentan como los diferentes modos de coordinación que pueden tener. Adicionalmente, el desarrollo de este tipo de ligantes polidentados que contienen átomos donadores de O ó N han tenido avances recientes importantes en la Química Organometálica con metales de transición temprana, como el caso del complejo pinza $[TaCp^*Me(OTf)((OOC)_2py-\kappa^3-O,N,O)]$ (**a**) (figura 2.4.2.1) obtenido a partir del ácido 2,6-piridindicarboxílico.

Este complejo es muy estable debido a la coordinación ONO de los átomos del ligante pinza dicarboxilato. Esta especie reacciona con ácidos y moléculas orgánicas insaturadas^[14a].

Por otro lado, Domínguez y colaboradores^[14b,c] también se han enfocado en la síntesis de compuestos tipo pinza CNC con grupos hidrofílicos como carboxilatos que incrementen la solubilidad de los complejos en agua. Ellos han informado la síntesis de nuevos complejos de Pd(II) con ligantes pinza incluyendo carbenos *N*-heterocíclicos **(b)** (figura 2.4.2.1), dichos compuestos han sido empleados y reciclados en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura en agua.

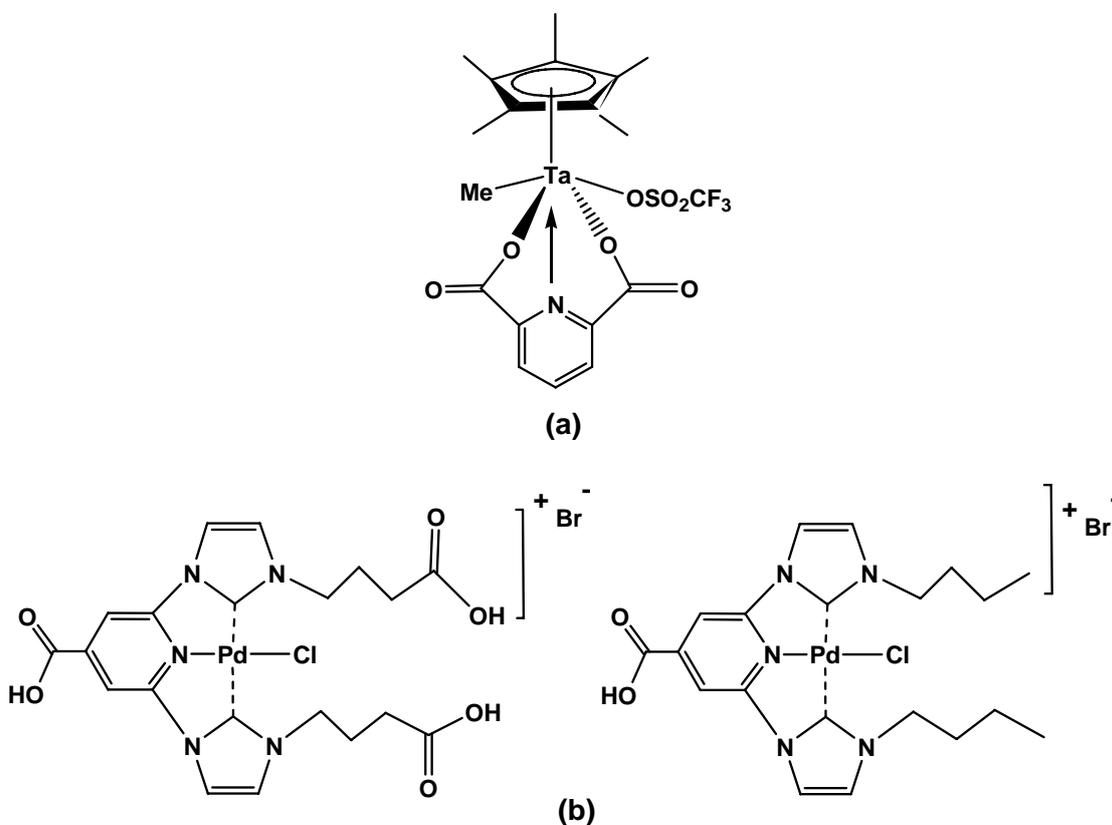


Figura 2.4.2.1. Complejos tipo pinza solubles en agua.

Como se mencionó al inicio en la sección 2.4, la estructura general de los compuestos tipo pinza repercute en sus propiedades. Como en el complejo pinza NCN de Pd(II) (figura 2.4.2.2), el cual es un complejo anfílico ya que tiene cadenas hidrofóbicas (hidrocarburos) en la parte del benceno y cadenas hidrofílicas (trietilenglicol) en los sustituyentes aromáticos de los átomos donadores de N. Estas características se han aprovechado para llevar a cabo la formación de vesículas de Pd(II) que exhibieron actividad catalítica en la apertura de oxiranos con ácido fenil bóronico en agua^[14d].

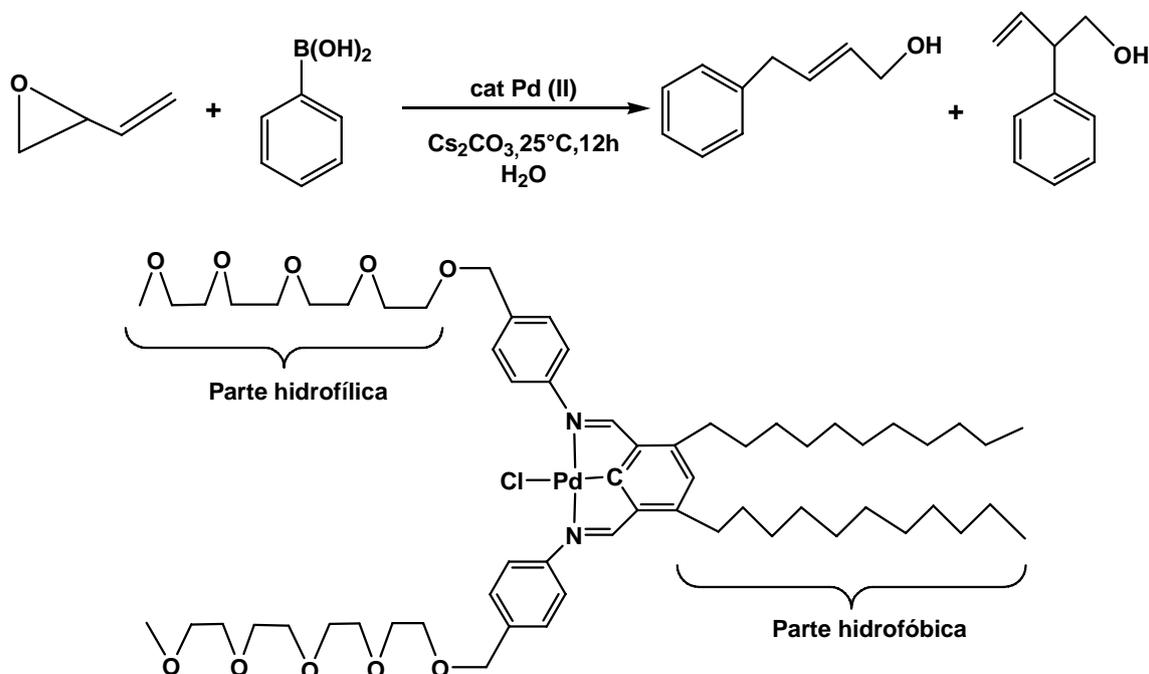


Figura 2.4.2.2. Complejo pinza anfílico de Pd(II).

2.5 Compuestos de coordinación con ligantes aminoalcohol

En la última década los complejos con ligantes aminoalcohol han sido objeto de muchos estudios. Esto debido a sus potenciales aplicaciones como: catalizadores, materiales de construcción, polímeros, en química bioinorgánica y medicinal.

La reactividad de este tipo de ligantes se ha explorado con diferentes metales de transición^[15] por ejemplo; V(IV y V), Co(II), Zn(II), Cu(II), Cd(II), Ni(II), Pd(II) y Pt(II).

2.5.1. Compuestos de Ni(II)

Se han reportado complejos de coordinación con aminoalcoholes con metales del grupo 10. Para el caso particular del Ni, comparado con Pd y Pt, los reportes son escasos. Por ejemplo, Yilmaz^[16a] reporta la estructura de rayos X del complejo de Ni(II) $[\text{Ni}(\text{NCS})_2(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2]$ (figura 2.5.1.1) donde los ligantes dietanolamina se encuentra en una conformación *trans*, actuando como ligante bidentado observándose una geometría octaédrica alrededor del centro metálico.

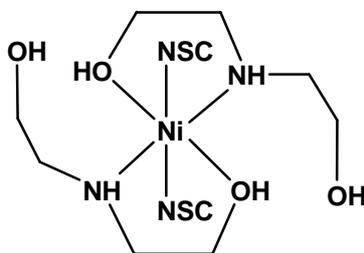


Figura 2.5.1.1. Complejos de Ni (II) $[\text{Ni}(\text{NCS})_2(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2]$.

Masoud^[16b] y colaboradores sintetizaron complejos de Ni(II) con etanolamina (MEA), dietanolamina (DEA) y trietanolamina (TEA). Estos ligantes aminoalcohol, se comportan como ligantes bidentados a través del átomo de N del grupo amino y del átomo de O del alcohol. En todos los casos se proponen estructuras octaédricas de Ni(II) (figura 2.5.1.2).

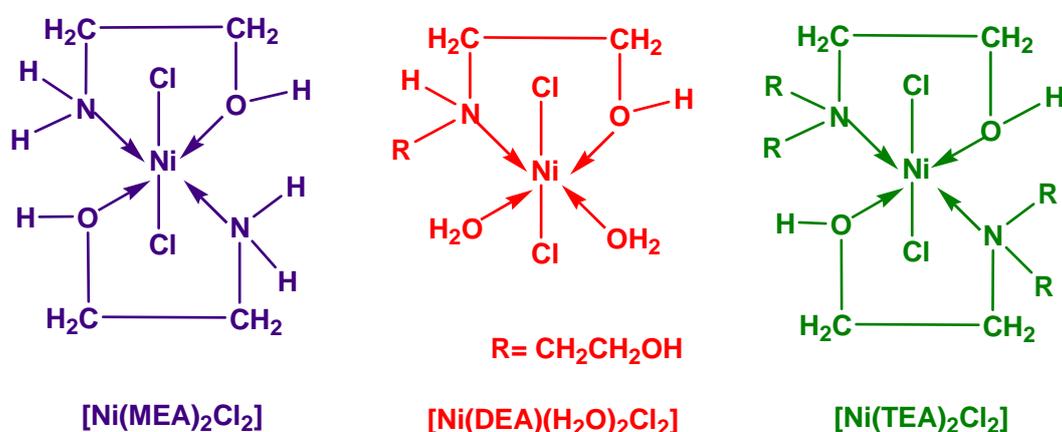


Figura 2.5.1.2. Complejos de Ni(II) con MEA, DEA y TEA.

2.5.2. Compuestos de Pd(II)

Los primeros ejemplos de complejos aminoalcohol con Pd(II) fueron informados por Petrovic^{17a} al sintetizar el complejo *trans*-[PdCl₂(DEA)₂] el cual presenta una geometría cuadrada plana y en estado sólido presenta fuertes interacciones por puentes de hidrógeno observándose un empaquetamiento de las cadenas en forma de zigzag (figura 2.5.2.1). Este complejo lleva a cabo la ruptura hidrolítica de dipéptidos en agua a temperatura ambiente y funciona como catalizador en acoplamientos C-C tipo Heck^[17b].

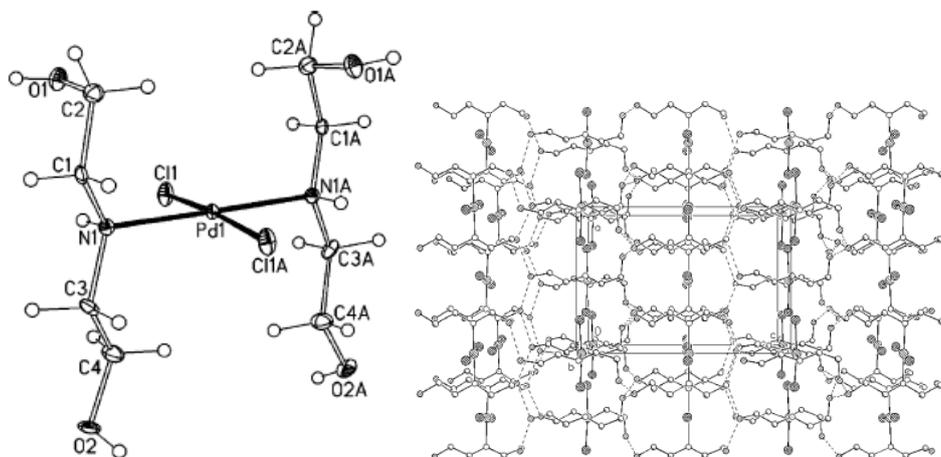


Figura 2.5.2.1. Estructura cristalina del complejo *trans*-[PdCl₂(DEA)₂].

Por otro lado Morales-Morales y colaboradores han probado la actividad catalítica de los compuestos *trans*-[PdCl₂(DEA)₂] y *trans*-[PdCl₂(SER)₂] en agua en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura^[17c].

En este mismo contexto, se han reportado los complejos de Pd(II) [PdCl₂(edteH₄)] **(a)** derivado del ligante *N,N,N',N'*-tetrakis(2-hidroxietil)etilenediamina (edteH₄)^[17d] y [Pd(OCH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)₂)₂] **(b)** (figura 2.5.2.2). Ambos complejos son solubles en agua y han sido examinados como catalizadores en acoplamientos cruzados C-C tipo Suzuki-Miyaura en agua.

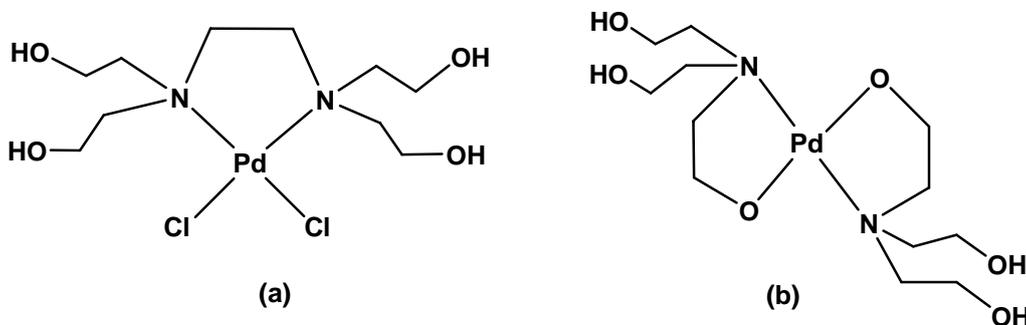


Figura 2.5.2.2. Complejos [PdCl₂(edteH₄)] **(a)** y [Pd(OCH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)₂)₂] **(b)**.

Los ligantes aminoalcohol quirales juegan un papel importante en Química Medicinal, ya que pueden ser empleados en enfermedades cardiovasculares, en mecanismos intracelulares y como agentes antidepresivos. Razón por la cual, desde hace tres décadas la síntesis de una variedad de complejos de paladio y platino se ha enfocado primordialmente en su estructura y su actividad como agentes antitumorales. En el caso de los complejos de Pd(II), en los últimos años se ha reportado la síntesis con aminoalcoholes quirales como la (-)-efedrina (figura 2.5.2.3) que ha demostrado actividad citotóxica en cáncer de colon ^[17e].

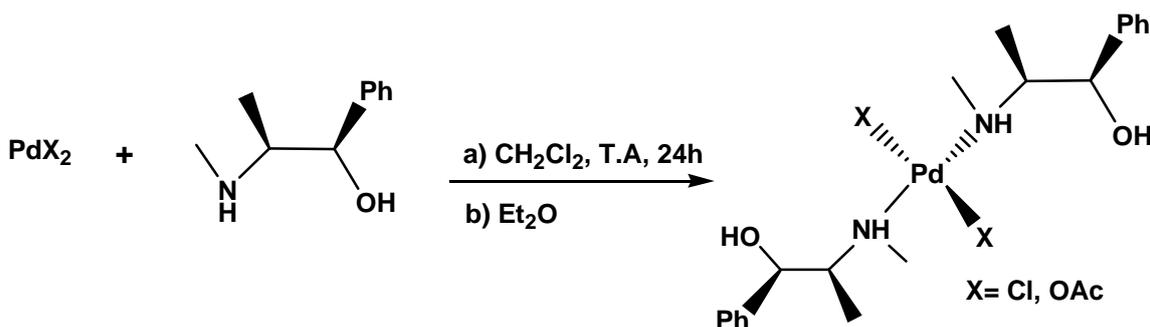


Figura 2.5.2.3. Complejos de Pd(II) con aminoalcoholes quirales.

2.5.3. Compuestos de Pt(II)

Desde el descubrimiento del *cis*-platino, carboplatino y oxalilplatino (figura 2.5.3.1) como compuestos anticancerígenos, numerosos complejos de Pt(II) han sido sintetizados y su actividad cancerostática ha sido probada.

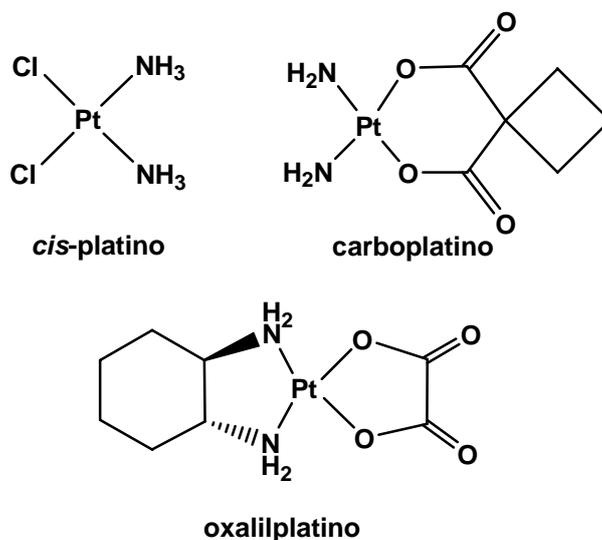


Figura 2.5.3.1. Complejos anticancerígenos de Pt(II).

En los últimos años, las investigaciones en este campo se han enfocado en complejos con grupos funcionales como alcoholes y ácidos carboxílicos, el interés de que contengan estos grupos es debido a que actúan como aceptores y promotores de puentes de hidrógeno, papel extremadamente importante para que se pueda mantener la estructura del ADN.

Una variedad de compuestos de Pt(II) con aminoalcoholes (2.5.3.2) han sido reportados por el grupo de Keppler^[18]. Todos estos complejos han sido examinados en diferentes líneas cancerígenas, incluso estos compuestos se han distinguido por la capacidad que tienen para coordinarse por ambos átomos de N y O del aminoalcohol formando anillos de cinco miembros que dependiendo del pH forman especies que poseen una mayor citotoxicidad.

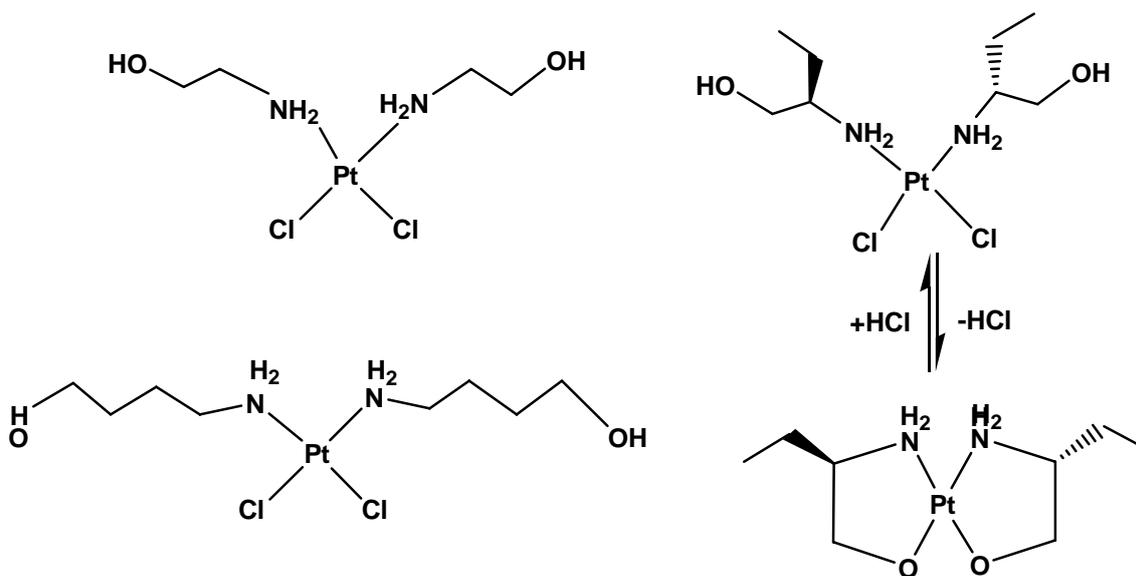


Figura 2.5.3.2. Complejos de Pt(II) con aminoalcoholes.

2.6 Reacciones en medio acuoso

El empleo de agua como medio de reacción es un excelente camino para lograr protocolos verdes. Sin embargo, la principal dificultad al emplear agua como disolvente es que la mayoría de los sustratos orgánicos son insolubles; razón por lo cual el uso de agua como disolvente primario es poco común en síntesis orgánica. Sin embargo, en los últimos años han aumentado los reportes de trabajos relacionados a la síntesis orgánica en agua.

Por otro lado, las reacciones en fase homogénea catalizadas por metales han tenido un crecimiento sostenido en la comunidad industrial y a nivel laboratorio, debido a que el uso de un catalizador homogéneo eficiente permite el cambio para implementarlo a escala industrial, sobre todo si dicho catalizador se separa con facilidad del producto formado.

Dicha separación se facilita si el catalizador contiene un ligante hidrofílico, lo que hace posible que la reacción se lleve a cabo en medio acuoso o en un sistema bifásico. Así en la literatura encontramos el empleo de una variedad de catalizadores incluyendo fragmentos hidrofílicos en procesos catalíticos en fase acuosa^[19a] como : reacciones de hidroformilación, polimerización de olefinas, reacciones de hidrogenación y reacciones de acoplamiento cruzados C-C.

Como se advierte de todo lo anterior los acoplamientos cruzados C-C tipo Suzuki-Miyaura son una de las reacciones más utilizadas actualmente por lo que para el desarrollo de esta reacción existe una continua necesidad de compuestos que lleven a cabo este proceso de manera eficiente y de ser posible en sistemas bifásicos o en el caso ideal en agua^[19b,c,d].

2.6.1. Reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura

Desde su descubrimiento en 1979, la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura catalizada por complejos de paladio, ha sido una de las herramientas más importantes para la síntesis de biarilos. Los cuales son profusamente encontrados en compuestos orgánicos con aplicación en campos tan diversos como los agroquímicos, productos farmacéuticos, productos naturales, química de materiales y polímeros.

El acoplamiento Suzuki-Miyaura ha sido utilizado debido a la amplia disponibilidad de los reactivos y las condiciones suaves de reacción que han contribuido su versatilidad.

Este acoplamiento Suzuki-Miyaura de halogenuros de arilo y derivados de organoboro ofrece ventajas tales como: que ambos sustratos toleran una variedad de grupos funcionales, la reacción no se ve afectada por la presencia de agua, generalmente es una reacción regio y estereoselectiva. Además, de que los subproductos de la reacción no son tóxicos y son fácilmente removidos de la mezcla de reacción, por lo que esta reacción se usa tanto a nivel laboratorio como a nivel industrial ^[20].

En el caso particular del desarrollo de estrategias para el acoplamiento Suzuki-Miyaura en agua (figura 2.6.1.1) se ha reportado una amplia gama de sistemas catalíticos homogéneos^[21] y heterogéneos^[22] soportados en polímeros, zeolitas, carbón, silica y otros soportes para formar catalizadores inmovilizados que faciliten su recuperación.

Los sistemas catalíticos homogéneos generalmente emplean sales de paladio en combinación con diversos ligantes como: fosfinas solubles en agua (con grupos SO_3^- , COOH , NH_4^+), carbenos *N*-heterocíclicos, aminas e iminas que forman los paladaciclos correspondientes. Todos estos sistemas funcionan con una alta eficiencia en medio acuoso.

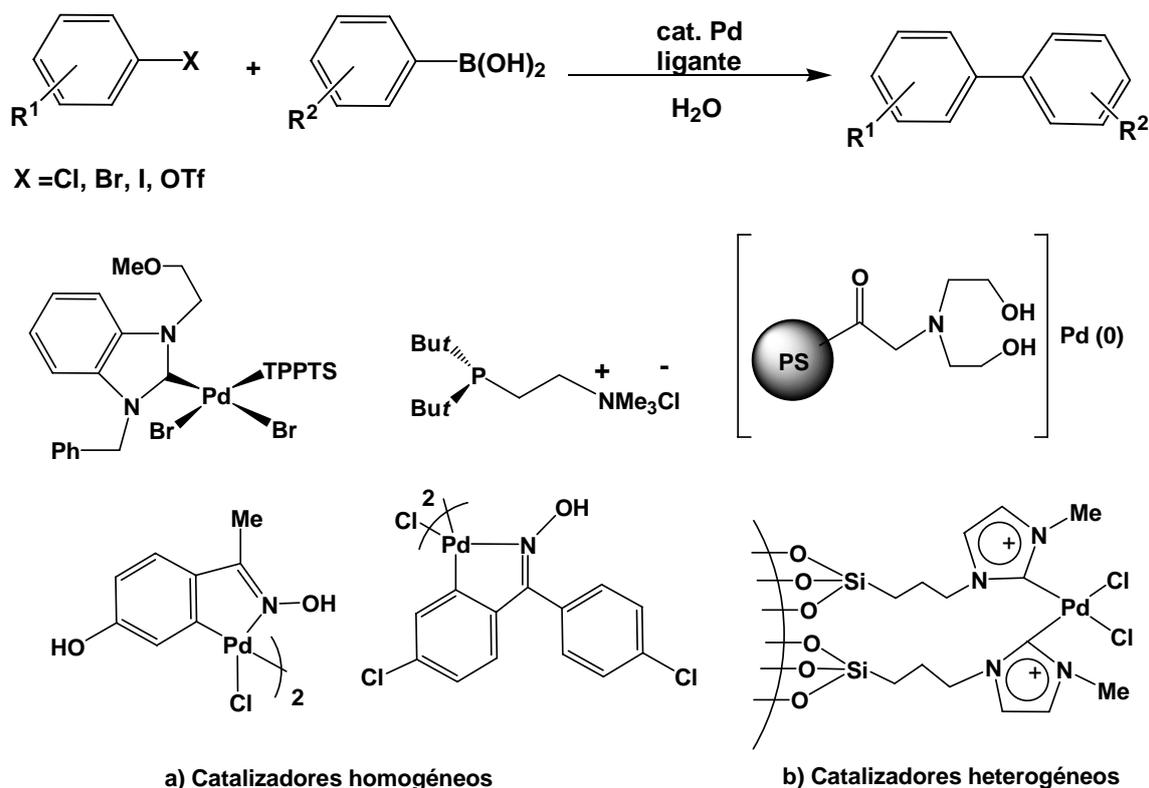


Figura 2.6.1.1. Catalizadores empleados en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura en agua.

2.6.2. Reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Miyaura-Michael

La reacción de Miyaura-Michael es otra de las reacciones de acoplamiento cruzado más empleadas para la formación de nuevos enlaces C-C. Esta reacción consiste en la adición de ácidos fenilborónicos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados (figura 2.6.2.1). Hoy en día esta reacción es considerada como la mejor ruta para introducir de una forma enantioselectiva un grupo arilo o alqueno en la posición β de una olefina ^[23].

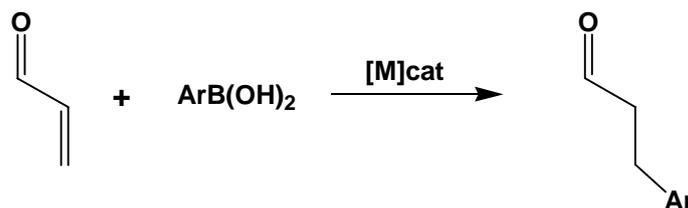


Figura 2.6.2.1. Acoplamiento cruzado C-C tipo Miyaura-Michael.

Hasta la fecha, esta reacción ha sido dominada por complejos de Rh y Cu^[24], también se conocen especies de paladio que promueven la adición, sin embargo, a pesar de que el precio del paladio es menor comparado con el rodio, catalizadores basados en paladio han sido poco estudiados^[25].

Esta reacción ha sido catalizada por complejos de Pd(II) utilizando surfactantes que favorezcan la catálisis en agua^[25b], e incluso compuestos que contienen ligantes bipyridina funcionalizados con grupos hidrofílicos que promueven el proceso de adición en medio acuoso (figura 2.6.2.2)^[23].

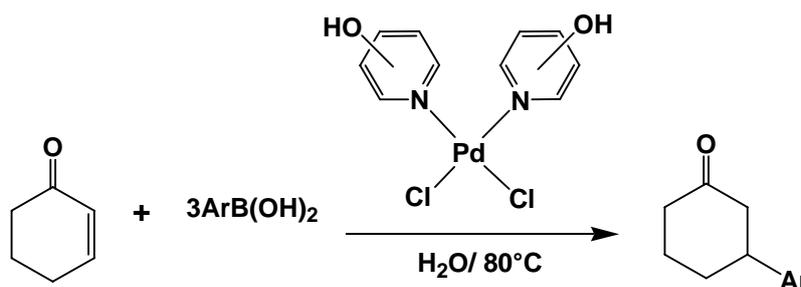


Figura 2.6.2.2. Acoplamiento cruzado C-C tipo Miyaura-Michael en agua.

2.6.3. Hidratación de nitrilos

La hidratación catalítica de nitrilos es una ruta eficiente para la formación de amidas, además de que la reacción presenta una alta economía atómica, es por ello que en la actualidad se considera una de las transformaciones más importantes con características de tecnologías químicas sostenibles^[26]. Dicha transformación ha tenido gran impacto para la producción de amidas acrílicas, así como ésteres y ácidos carboxílicos, los cuales son usados como materias primas para la obtención de plásticos, lubricantes, adhesivos y como intermediarios en síntesis orgánica.

Esta reacción es importante ya que por métodos convencionales, la hidrólisis de nitrilos (ó hidratación , ya que algunas veces son usadas como sinónimos) generalmente se considera como un proceso de preparación de ácidos carboxílicos, eventualmente se favorece la obtención de la amida correspondiente, de acuerdo a la figura 2.6.3.1.

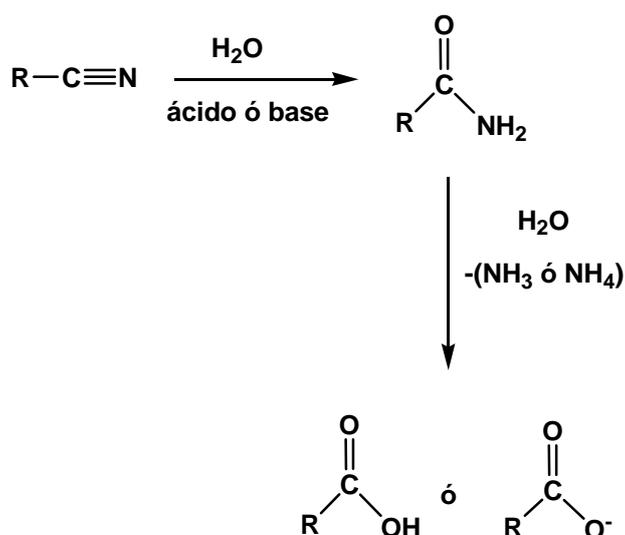


Figura 2.6.3.1. Hidrólisis de nitrilos.

El problema de selectividad de la reacción se ha resuelto mediante el uso de catalizadores con metales de transición. Así, se han empleado catalizadores heterogéneos y homogéneos con metales como: Co, Os, Mo, Zn, Au, Rh, Ru, Ir, Ni, Pd y Pt, e incluso enzimas que llevan a cabo biotransformaciones de nitrilos.

Debido a la gran utilidad de los productos obtenidos de la hidratación de nitrilos, el desarrollo de nuevos catalizadores con metales de transición que mejoren dicha reacción es motivo continuo y actual de investigación.

3. Objetivos e Hipótesis

3.-OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivos Generales

1. Sintetizar y caracterizar ligantes tipo pinza hidrofílicos que contengan fragmentos aminoalcohol en su estructura.
2. Sintetizar y caracterizar los complejos tipo pinza con metales de transición del grupo 10 (Ni, Pd y Pt) y los ligantes sintetizados.

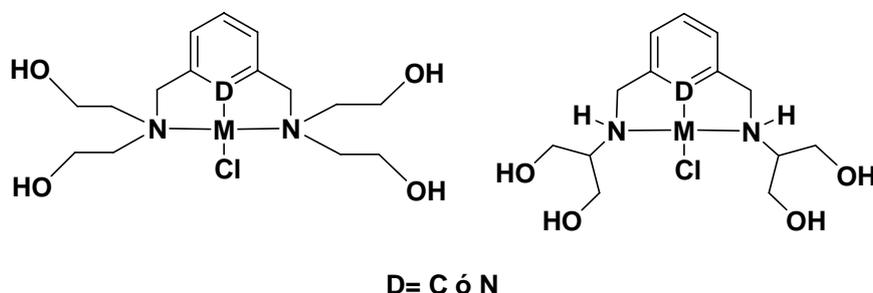


Figura 3.1. Propuesta de compuestos tipo pinza con ligantes aminoalcohol.

3. Sintetizar y caracterizar compuestos de coordinación con metales del grupo 10 y ligantes aminoalcohol (figura 3.2).

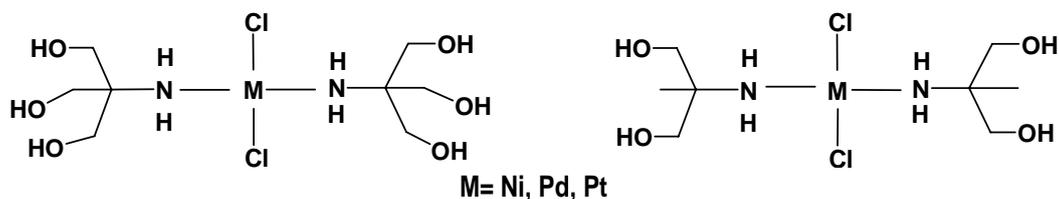


Figura 3.2. Propuesta de compuestos de coordinación metales del grupo 10 con ligantes aminoalcohol.

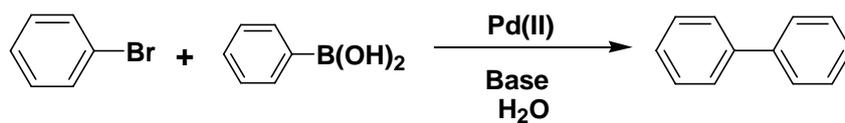
4. Evaluar la actividad catalítica de los compuestos obtenidos en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura, el acoplamiento C-C Miyaura-Michael y la hidratación de benzonitrilo en medio acuoso.

Objetivos Particulares

- a) Sintetizar ligantes tipo pinza hidrofílicos derivados de 1,3-bisbromometilbenceno y 2,6-bisbromometilpiridina que contengan un grupo aminoalcohol (dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano y 2-amino-2-metilpropanodiol) en su estructura.
- b) Llevar a cabo la formación de compuestos de coordinación de Ni(II), Pd(II) y Pt(II) con ligantes hidrofílicos como dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano y 2-amino-2-metilpropanodiol.
- c) Evaluar la actividad catalítica de los compuestos de Pd(II) en la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura y Miyaura-Michael. Así como en la reacción de hidratación de benzonitrilo empleando en todos los casos agua como disolvente. Se evaluarán tiempos de reacción, temperatura, condiciones térmicas y uso de fuentes alternativas de energía como lo son las microondas.

HIPÓTESIS

De acuerdo a lo informado en la literatura, la síntesis de compuestos de M(II) (Ni, Pd y Pt) con ligantes que contengan grupos hidrofílicos como los aminoalcoholes que les confieran solubilidad en agua, se propone que estos compuestos exhiban actividad catalítica en transformaciones de potencial relevancia industrial en medio acuoso.

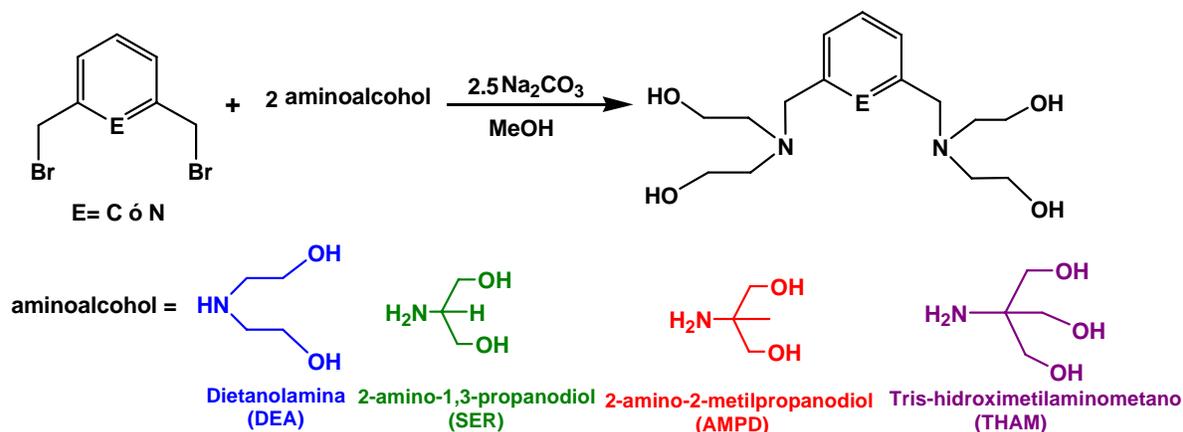


4. Resultados y discusión

Capítulo 1 Síntesis de ligantes tipo pinza

4.1. Síntesis de ligantes tipo pinza NCN y NNN incluyendo fragmentos de aminoalcoholes

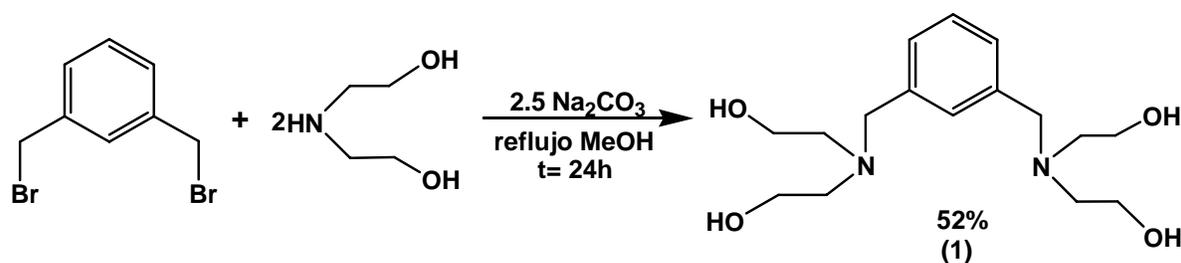
De acuerdo a los procedimientos informados por nuestro grupo de investigación acerca de los complejos tipo pinza^[27], se decidió realizar la síntesis de los ligantes tipo pinza partiendo de dos materias primas: 1,3-bis(bromometil)benceno y 2,6-bis(bromometil)piridina con los correspondientes aminoalcoholes (dietanolamina (DEA), 2-amino-1,3-propanodiol (SER), tris(hidroximetil)aminometano (THAM) y 2-amino-2-metilpropanodiol (AMPD)) que fueron elegidos debido a que son comercialmente disponibles, de fácil acceso y presentan una alta solubilidad en agua. Las síntesis de los ligantes se realizó a través de reacciones de sustitución nucleofílica (esquema 4.1.1) empleando Na_2CO_3 como base.



Esquema 4.1.1. Síntesis de complejos tipo pinza NCN y NNN con aminoalcoholes.

4.1.1. Síntesis de 1,3-bis[(dietanolamino)metil]benceno (1)

Para el caso del compuesto (1), las condiciones óptimas de reacción son en una proporción 1:2 de 1,3-bisbrometilbenceno con dietanolamina durante 24h a reflujo de MeOH, utilizando Na_2CO_3 como base (esquema 4.1.1.1). Esta reacción dio lugar al ligante tipo pinza NCN 1,3-bis[(dietanolamino)metil]benceno (1), como un aceite de color blanco, este compuesto después de su purificación se obtuvo en un rendimiento del 52%.



Esquema 4.1.1.1. Síntesis de 1,3-bis[(dietanolamino)metil]benceno (1).

Se evaluaron disolventes de baja polaridad como dioxano y THF, sin embargo, debido a la insolubilidad del aminoalcohol los rendimientos del producto son muy bajos. De acuerdo a lo anterior, se eligió probar disolventes polares apróticos como DMF y CH_3CN , en el caso DMF no se logró aislar el producto y con CH_3CN no hubo reacción ya que el aminoalcohol no es soluble en este disolvente. Se evaluaron disolventes polares próticos en buena parte debido a la solubilidad del aminoalcohol (ver tabla 4.1.1.2). En general la purificación del producto se torna difícil ya que en la mayoría de los casos se observa la presencia de residuos de dietanolamina.

Tabla 4.1.1.2. Condiciones de reacción evaluadas para la síntesis del ligante **(1)**.

Entrada	Condiciones de reacción	% de 1,3-bis[(dietanolamino)metil]benceno (1) .
1 ^a	Reflujo THF, 24h	5
2 ^a	Reflujo Dioxano, 6h	<5
3 ^b	DMF, 50 watts, 130°C, 10min	15
4 ^a	Reflujo DMF, 24h	No fue posible aislar el producto
5 ^a	Reflujo CH ₃ CN, 72h	No hay reacción
6	Reflujo MeOH, CaCO ₃ , 24h	No hay reacción
7	Sin disolvente, 6h	No hay reacción
8 ^a	MeOH, T.A, 24h	25
9 ^a	Reflujo MeOH, 72h	60

^aSe utilizó Na₂CO₃ como base

^bSe utilizó como base Na₂CO₃ y en microondas.

Una vez purificado, el compuesto **(1)** se caracterizó espectroscópicamente por RMN ¹H y ¹³C{¹H} y espectrometría de masas FAB⁺, espectroscopia de infrarrojo y análisis elemental.

En la figura 4.1.1.3 se presenta el espectro de RMN ¹H en DMSO-d₆ donde se observan las siguientes señales: ¹H, δ (ppm); 2.54-2.51 (*m*, 8H, CH₂, ^eH), 3.45 (*t*, ³J_{H-H}=6Hz, 8H, CH₂, ^fH), la señal de 3.62 (*s*, 4H, CH₂, ^dH) es relevante ya que es indicativa del metileno unido al anillo aromático. De igual manera, las señales asignadas a los grupos OH en 4.47 (*s*, *a*, 4H, OH, ^gH), 7.26-7.20 (*m*, 4H, CH, ^{a,b,c}H).

En la figura 4.1.1.4 se muestra el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ donde se pueden apreciar siete señales correspondientes a siete tipos de C δ (ppm); 56.1 (s, CH_2 , C6), 58.9 (s, CH_2 , C5), 59.1 (s, CH_2 , C7), 127.0 (s, CH, C2), 127.7 (s, CH, C1), 128.9 (s, C, C3), 139.4 (s, CH, C4). El espectro de IR (figura 4.1.1.5) muestra señales relevantes a las vibraciones de los grupos funcionales: ν (cm^{-1}); 3406 (OH) y 2915-2832 (C-H). El espectro de masas por FAB^+ figura 4.4.1.6 muestra un pico en $m/z = 335$, que corresponde al ión molecular más Na [$\text{M}^+ + \text{Na}$]. Análisis elemental teórico $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: C 47.7%, H 9.5% y N 6.9% y experimental: C 47.6%, H 9.3% y N 6.8%.

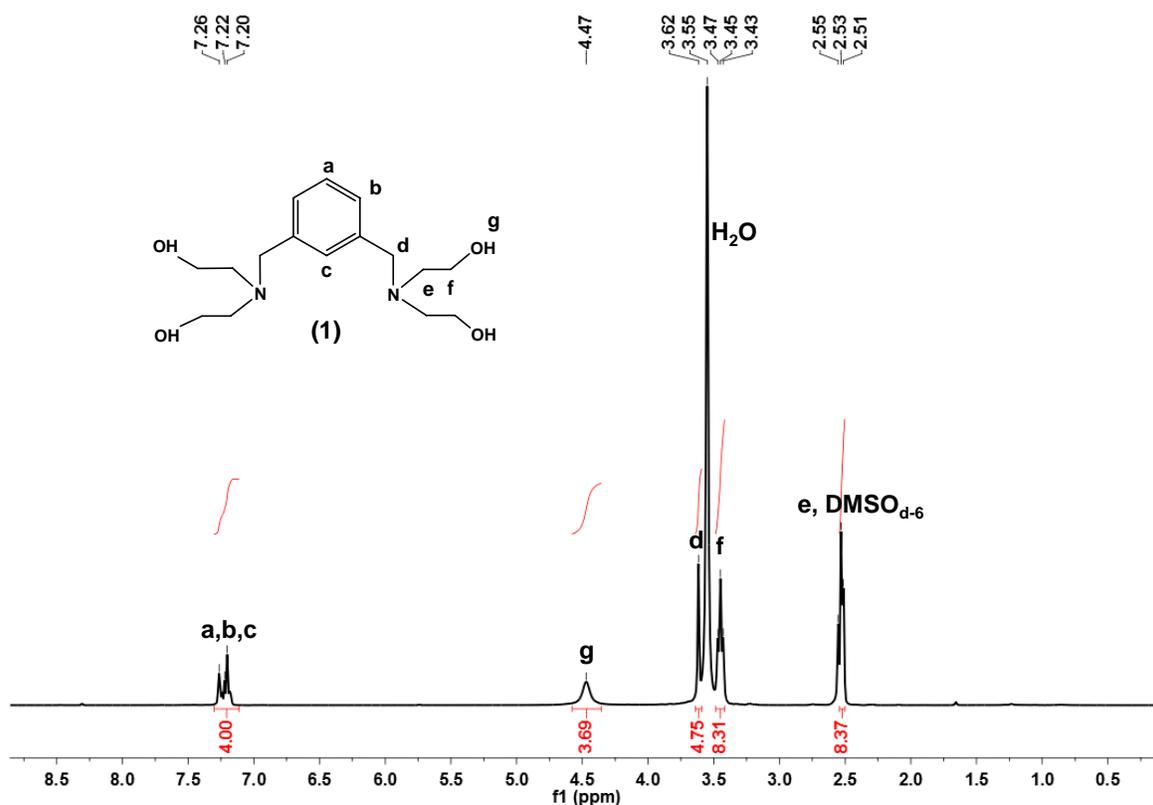


Figura 4.1.1.3. Espectro de RMN ^1H en $\text{DMSO}-d_6$ (300 MHz, T.A) de 1,3-bis[(dietanolamino)metil]benzeno (**1**).

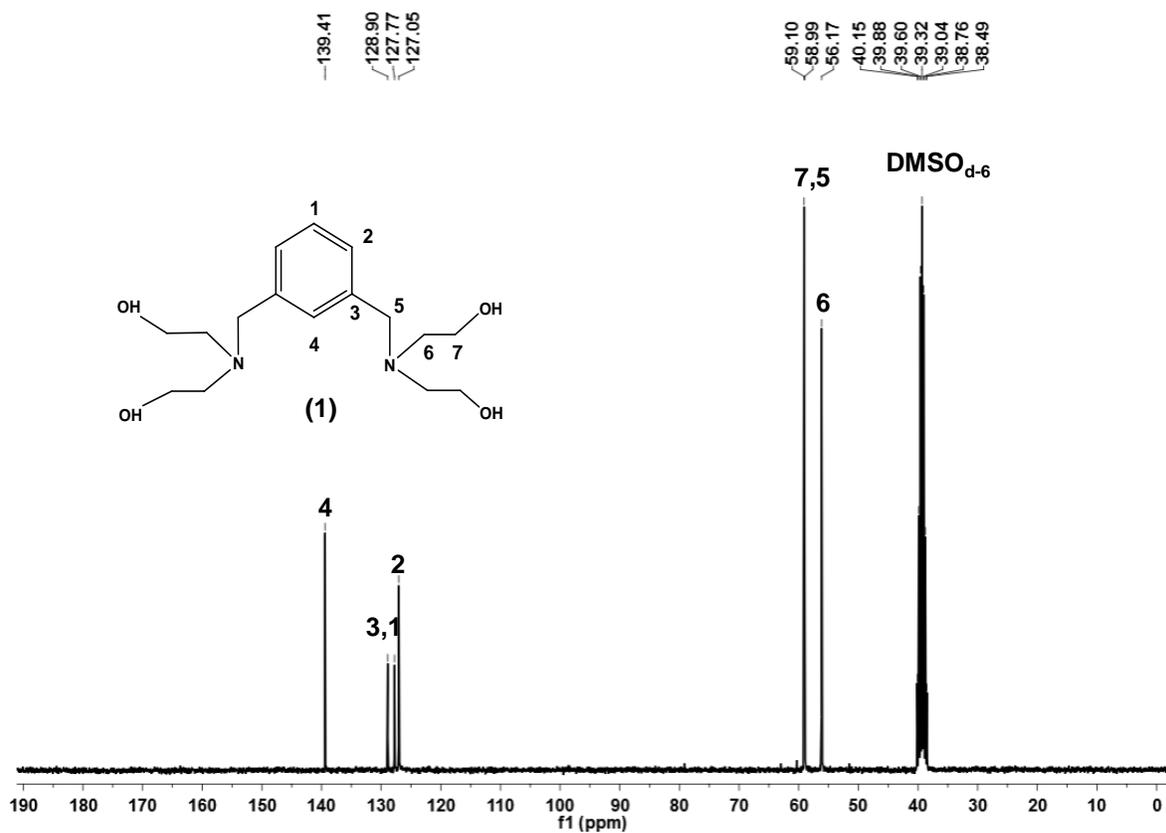


Figura 4.1.1.4. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 (75 MHz, T.A) 1,3-bis[(diethanolamino)metil]benceno (1).

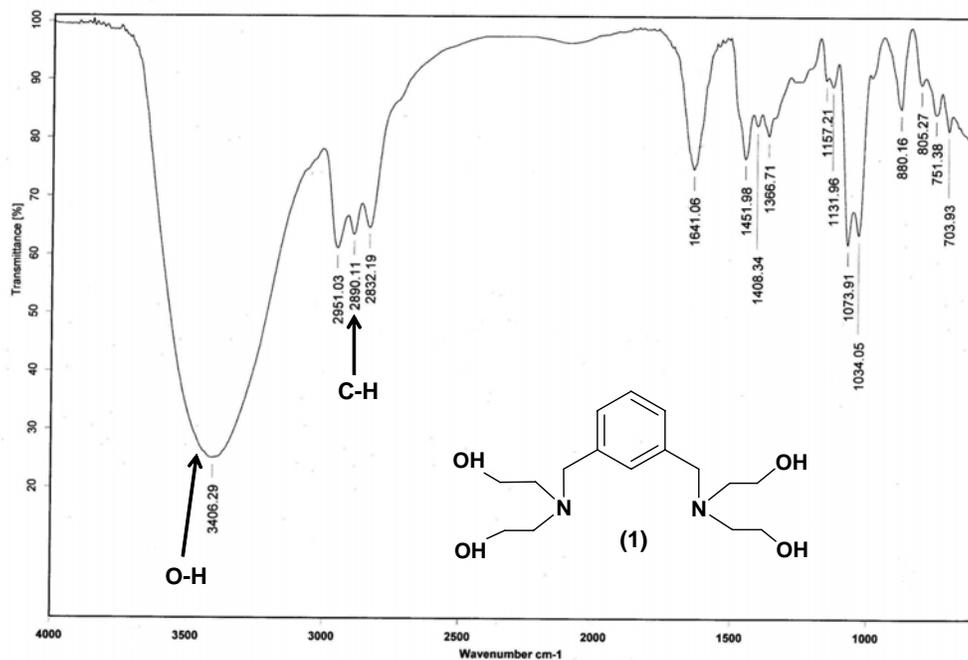


Figura 4.1.1.5. Espectro de IR en pastilla de KBr de 1,3-bis[(diethylamino)methyl]benceno (1).

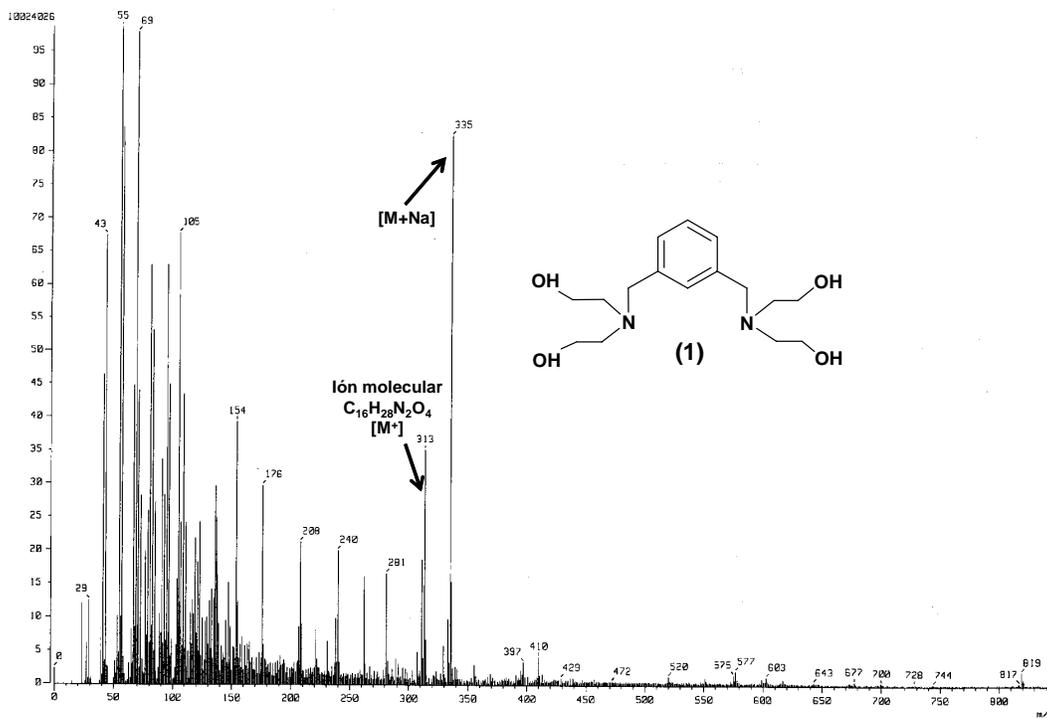
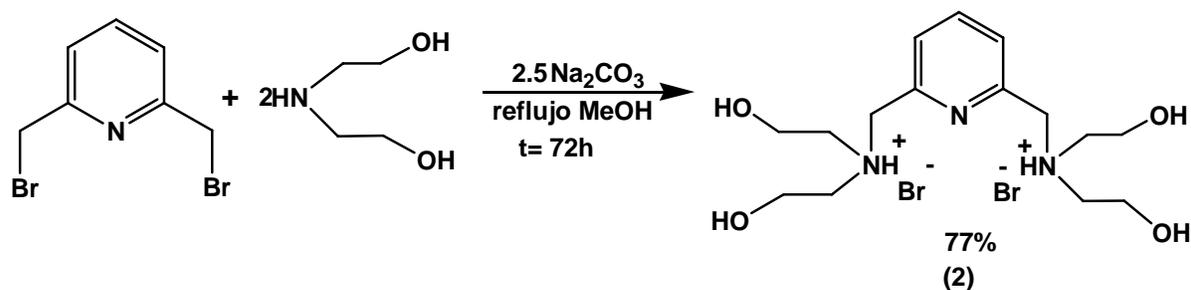


Figura 4.1.1.6. Espectro de masas por FAB⁺ de 1,3-bis[(diethylamino)methyl]benceno (1).

4.1.2. Síntesis de bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (2)

De acuerdo a las condiciones de reacción encontradas para el compuesto (1), se llevó a cabo la síntesis del ligante (2), en este caso un ligante tipo pinza NNN, derivado de la 2,6-bis(bromometil)piridina. Para la síntesis de este compuesto se emplean 2,6-bis(bromometil)piridina y dietanolamina en una proporción 1:2 respectivamente, por 72h en condiciones de reflujo utilizando MeOH como disolvente y Na_2CO_3 como base (esquema 4.1.2.1). Cabe resaltar que esta fue la reacción que produjo el mayor % de rendimiento del producto. Además de que la reacción procede en condiciones más suaves como se observa en la tabla 4.1.2.2, siendo determinante el tiempo de reacción (entrada 2) y la polaridad del disolvente (entrada 3 y 4).



Esquema 4.1.2.1. Síntesis de bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (2).

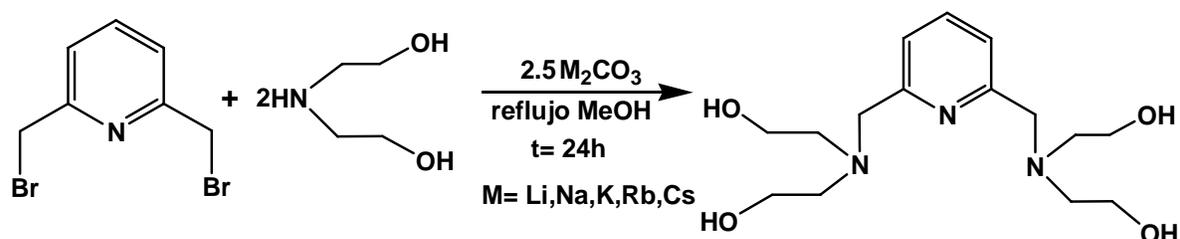
Tabla 4.1.2.2. Condiciones de reacción evaluadas para la síntesis del ligante **(2)**.

Entrada	Condiciones de reacción	% de bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (2)
1 ^a	Reflujo MeOH, 24h	19
2 ^a	Reflujo EtOH, 72h	40
3 ^b	MeOH, 100 watts, 70°C, 2h	14
4 ^b	EtOH, 100 watts, 70°C, 2h	6

^aSe utilizó Na₂CO₃ como base. ^bEstas reacciones se hicieron en microondas.

Este ligante **(2)** se obtuvo como la sal cuaternaria de la amina la cual físicamente es un sólido cristalino de color blanco, comparado con el ligante **(1)** que es un aceite. La formación de la sal cuaternaria del ligante **(2)** posiblemente se debe a los puentes de hidrogeno formados con el átomo de nitrógeno del anillo de la piridina lo que ayudo para la formación de cristales que hicieron posible la caracterización por difracción de rayos X de monocristal. De acuerdo a la estructura del compuesto **(2)**, se observa que el ligante puede ser empleado como sustrato para el reconocimiento de aniones ya que dentro de su estructura interacciona con un anión bromuro. Debido a esto se llevó a cabo la valoración del ligante en medio acuoso utilizando HCl de una concentración conocida, este experimento se realizó para conocer el valor de pH y poder determinar con que tipo de anión puede interaccionar. Sin embargo, el pH del ligante es de 9.15 lo que indica que el ligante es básico y en disolución ya no se encuentra como la sal cuaternaria de amonio.

Para observar si la base era primordial para la cristalización del ligante, se decidió evaluar otros carbonatos de la familia de los metales alcalinos como bases (esquema 4.1.2.3).



Esquema 4.1.2.3. Efecto de la base para la síntesis de 2,6-bis[(diethanolamino)metil]piridina (**2**).

La reacción procede con todas las bases. Sin embargo, sólo con Na₂CO₃ cristaliza el compuesto como la sal cuaternaria de amonio porque con los otros carbonatos se obtiene el compuesto como amina libre y su aspecto físico es un aceite.

La caracterización del ligante por espectrometría de masas indica que sólo con el Li⁺ y Na⁺ se observa el peso molecular esperado (figura 4.1.2.4). Esto indica que cationes muy grandes como el K⁺, Rb⁺ y Cs⁺ no interaccionan con el ligante (ver espectros de masas en el apéndice). Sin embargo, el empleo de Na₂CO₃ como base, resulta fundamental para la cristalización del ligante como bromohidrato.

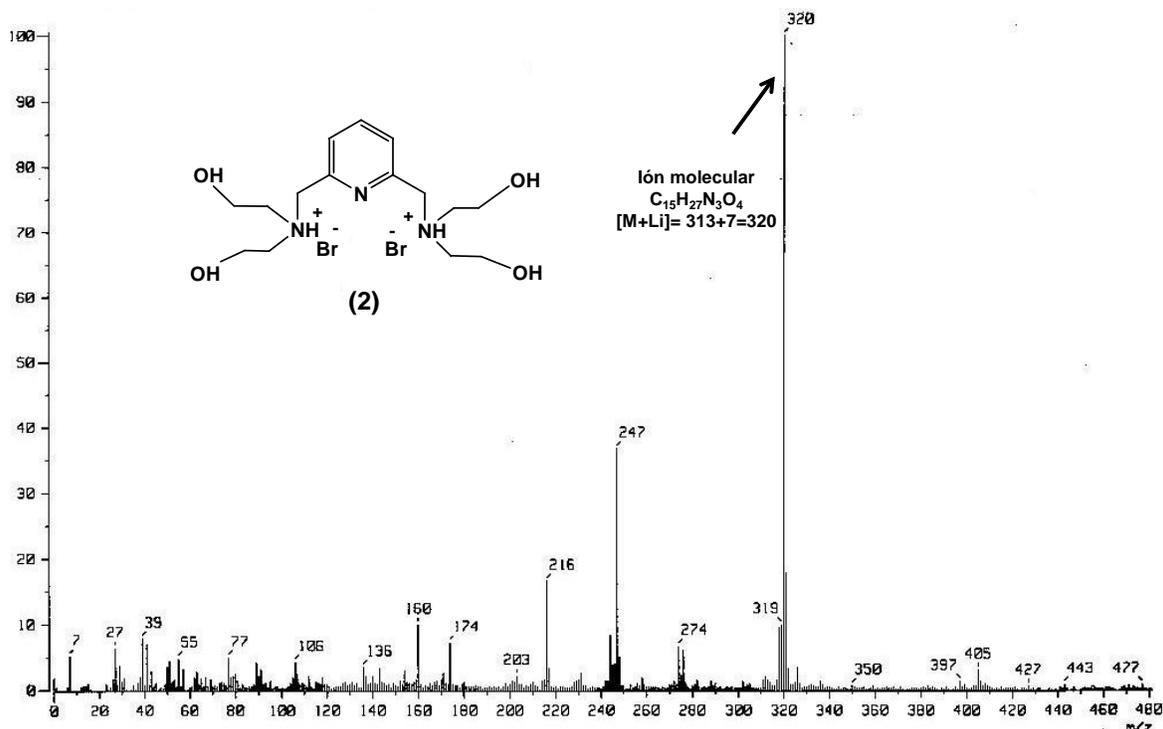


Figura 4.1.2.4. Espectro de masas por FAB⁺ de bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (**2**) usando Li₂CO₃.

El bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (**2**) es un sólido cristalino de color blanco con p.f.= 158-160°C. Se caracterizó espectroscópicamente por RMN ¹H y ¹³C{¹H}, espectrometría de masas FAB⁺, espectroscopia de infrarrojo y análisis elemental.

En la figura 4.1.2.5 se presenta el espectro de RMN ¹H en DMSO-d₆ donde se observan seis señales en: δ (ppm); 2.55-2.50 (*m*, 8H, CH₂, ^dH), 3.45-3.42 (*m*, 8H, CH₂, ^eH), 3.72 (*s*, 4H, CH₂, ^cH), 4.72 (*s,a*, 4H, OH, ^fH), 7.27 (*d*, ³J_{H-H}= 9Hz, 2H, CH, ^bH), 7.71 (*t*, ³J_{H-H}=6Hz, H, CH, ^aH), nuevamente las dos señales importantes

que confirman la formación del compuesto son los protones de los metilenos en la posición bencílica y los protones de los OH.

En la figura 4.1.2.6 se muestra el espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ donde se indican los siete tipos de C esperados en δ (ppm); 56.2 (s, CH_2 , C5), 58.3 (s, CH_2 , C6), 59.9 (s, CH_2 , C4), 121 (s, CH, C2), 137.1 (s, C, C3), 158.8 (s, CH, C1). De manera adicional en la figura 4.1.2.7 se presenta el espectro de IR donde se observan las siguientes señales relevantes para los grupos funcionales: ν (cm^{-1}); 3427- 3314 (OH, NH_2), 2958-2811 (C-H). El espectro de masas por la técnica de FAB^+ (figura 4.1.2.8) muestra un pico en $m/z = 336$ correspondiente al ión molecular más Na $[\text{M}^+ + \text{Na}]$. Análisis elemental teórico $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C 35.2%, H 6.5% y N 8.2% y experimental: C 35.1%, H 6.3% y N 8.0%. Todos estos resultados junto con los análisis elementales son congruentes con la formulación propuesta.

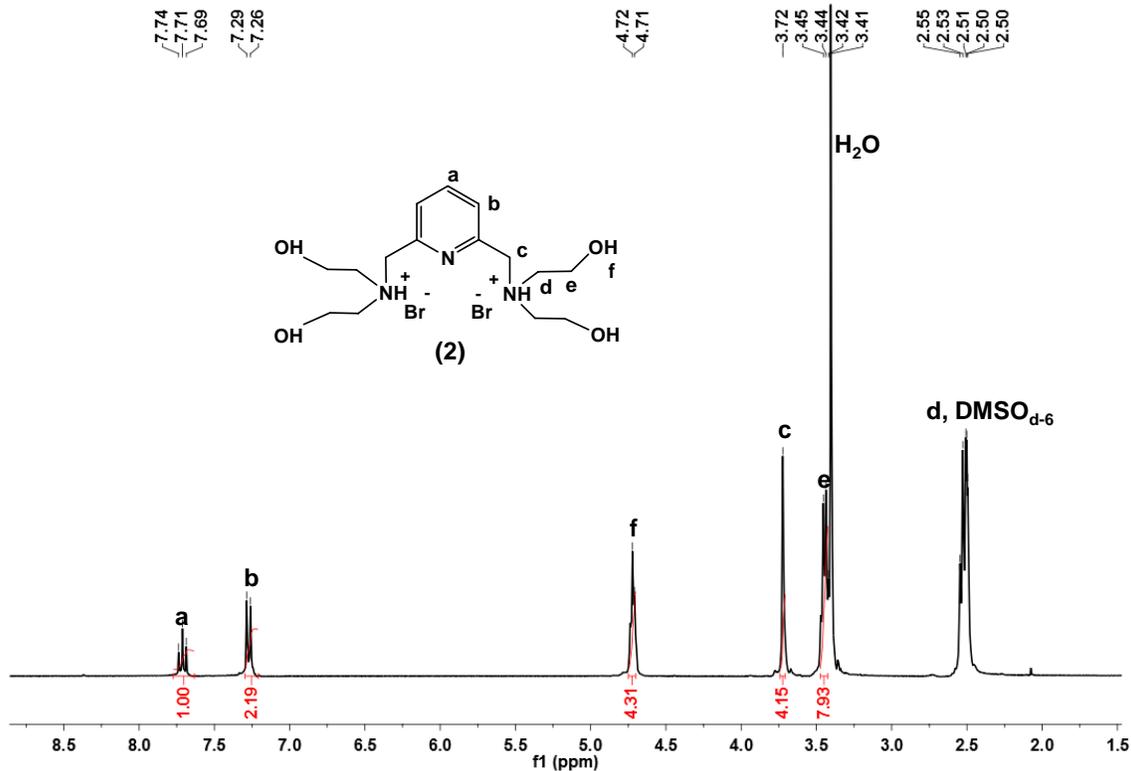


Figura 4.1.2.5. Espectro de RMN ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ (300 MHz, T.A) de (2).

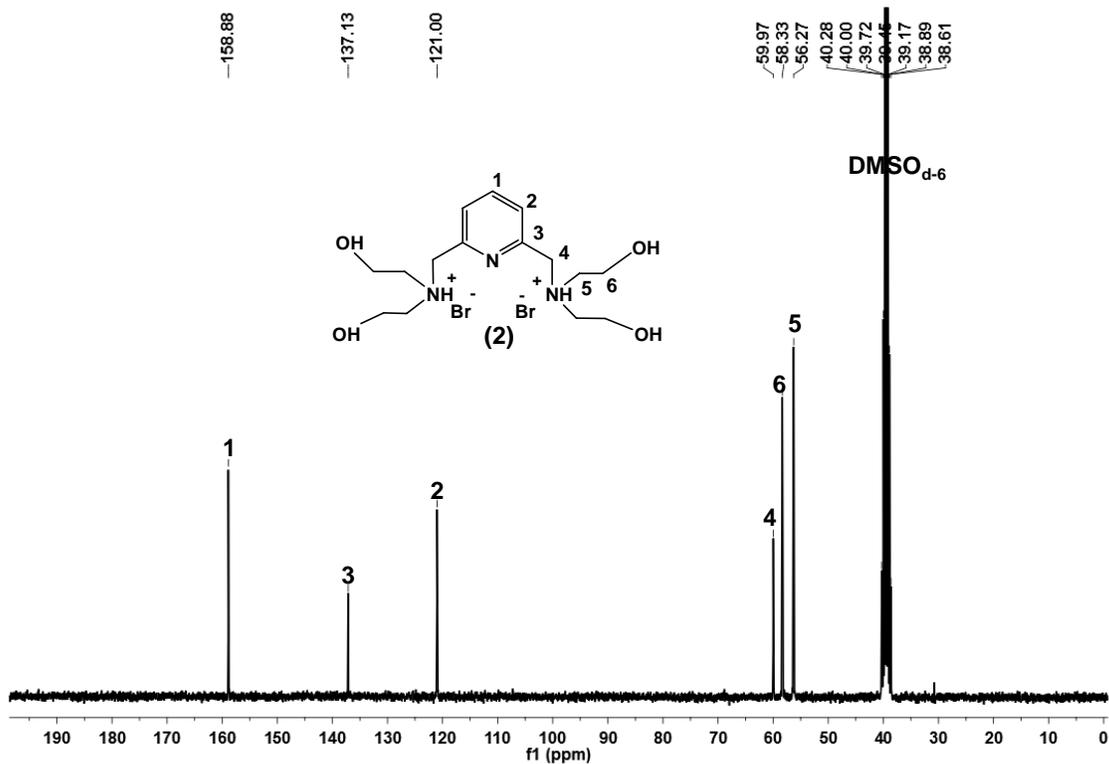


Figura 4.1.2.6. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) de (2).

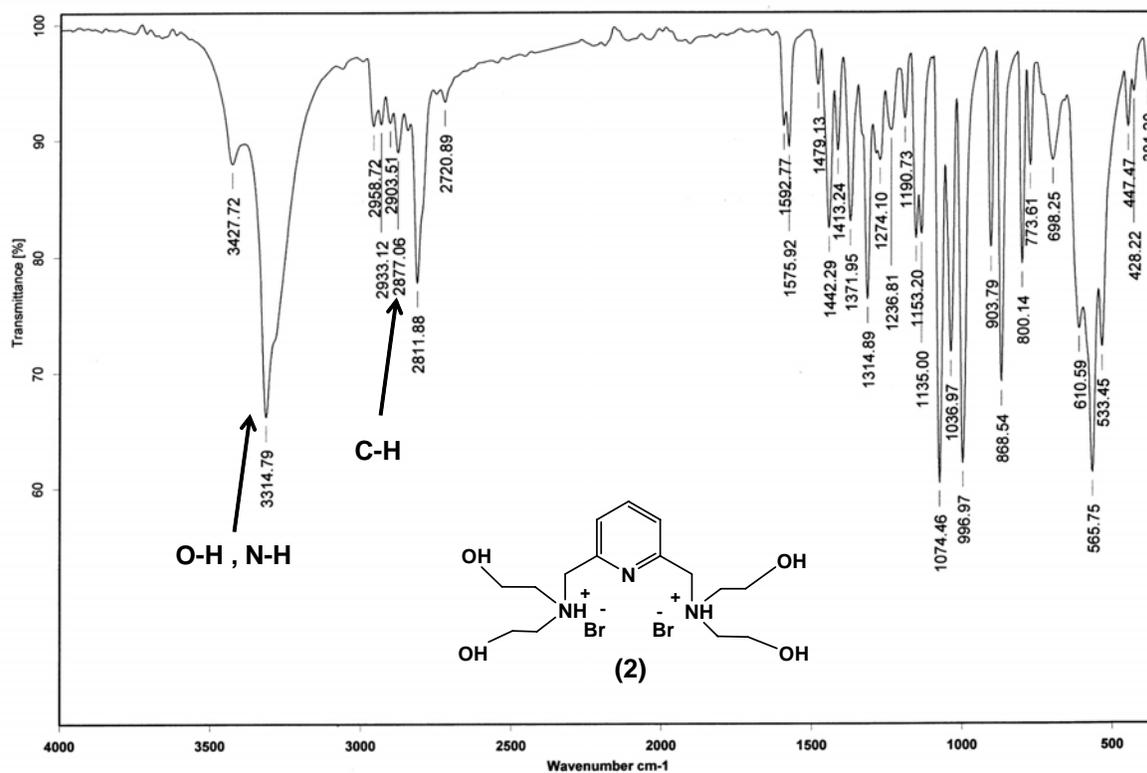


Figura 4.1.2.7. Espectro de IR en pastilla de KBr de (2).

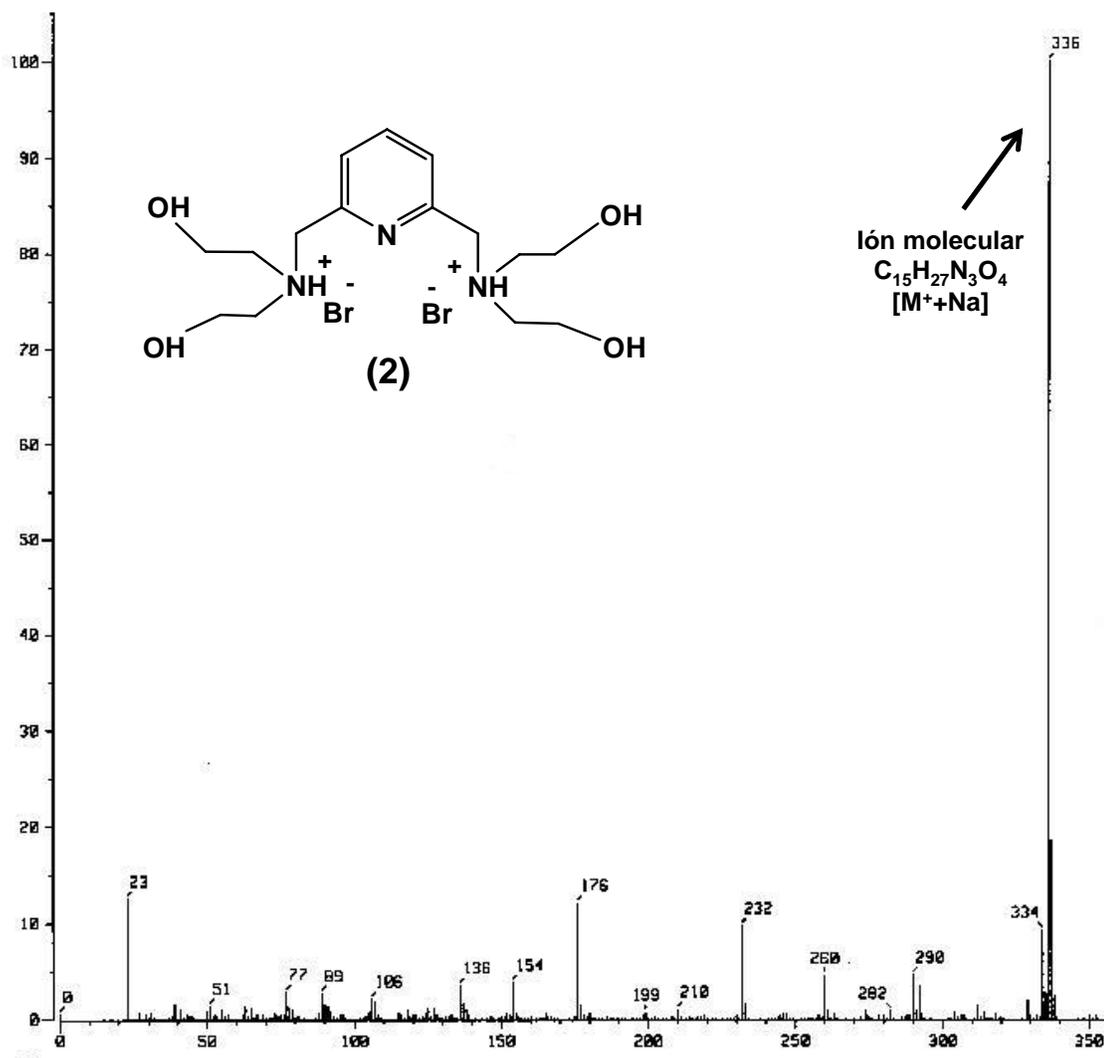
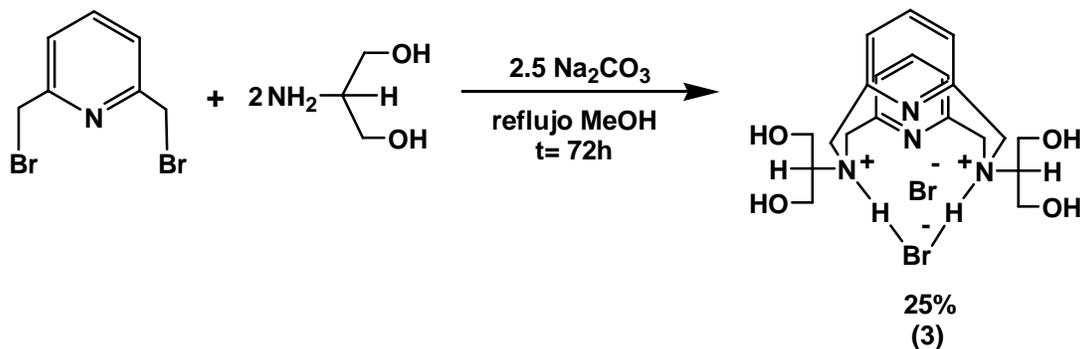


Figura 4.1.2.8. Espectro de masas por FAB⁺ de (2).

4.1.3. Síntesis de bromuro de 13,11,17,18-tetraazatriciclo[11.3.1.15,9]octadeca1(17),5,7,9(18),13,15-hexaeno,3,11-bis(dihidroximetilmetil) (3)

El ligante tipo pinza NNN (3), se sintetizó de acuerdo a la reacción 4.1.3.1, en una relación 1:2 de 2,6-bis(bromometil)piridina y 2-amino-1,3-propanodiol, durante 72h a reflujo de MeOH, usando como base Na₂CO₃.



Esquema 4.1.3.1. Síntesis de bromuro de 13,11,17,18-tetraazatriciclo[11.3.1.15,9]octadeca1(17),5,7,9(18),13,15hexaeno, 3,11-bis(dihidroxi metilmetil) **(3)**.

El ligante **(3)** se obtuvo como un sólido cristalino de color blanco con p.f.>220°C (descompone), este ligante se aisló con un rendimiento del 25%.

Al igual que el ligante **(2)**, este compuesto también cristalizó como el bromohidrato de la amina, con la diferencia de que en este compuesto se sustituyeron dos anillos del derivado de la piridina, la doble alquilación del halogenuro de arilo se debe posiblemente a que este aminoalcohol tiene menor impedimento estérico comparado con dietanolamina. La formación del cristal de este compuesto no es sencilla, ya que al término de la reacción el producto se obtiene como un aceite impuro y el proceso de cristalización es lento pero es lo que hace posible la obtención del compuesto puro.

El compuesto **(3)** se caracterizó por las técnicas espectroscópicas usuales como RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, espectrometría de masas ESI $^+$, espectroscopia de infrarrojo, análisis elemental y difracción de rayos X de monocristal.

Al hacer el análisis de la espectroscopia de RMN ^1H (figura 4.1.3.2) en DMSO-d_6 señales en δ (ppm); 3.26-3.21 (*m*, 2H, CH, ^eH), 3.34 (*s*, 4H, CH_2 , ^cH), 3.69-3.63 (*m*, 8H, CH_2 , ^dH), en 3.98 (*m*, *a*, 6H, NH_2 y OH, $^f,^g\text{H}$) se observa una señal ancha y de poca intensidad que corresponden a las características que presentan los protones de grupos amino y alcohol, 5.07-5.05 (*m*, 4H, CH_2 , ^cH), 6.64 (*d*, $^3J_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$, 2H, CH, ^bH), 7.21 (*t*, $^3J_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$, H, CH, ^aH).

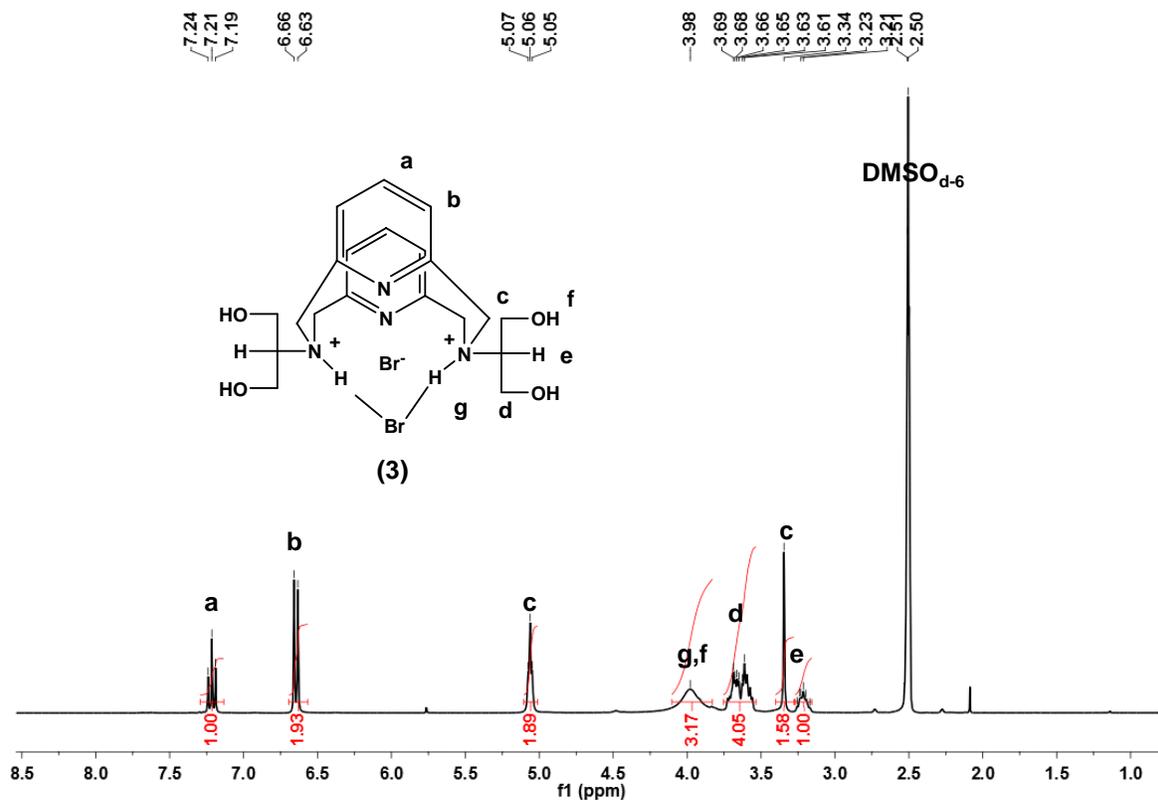


Figura 4.1.3.2. Espectro de RMN ^1H en DMSO-d_6 (300 MHz, T.A) de (3).

Por otro lado en el espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (figura 4.1.3.3) se muestran seis señales debido a la simetría de la molécula. Por otro lado en el espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (figura 4.1.3.3) se muestran seis señales debido a la simetría de la molécula, tres carbonos alifáticos en δ (ppm); 58.4 (s, CH, C4), 58.7 (s, CH_2 , C6), 69.0 (s, CH_2 , C5) y tres carbonos correspondientes al anillo de la piridina en 121.0 (s, CH, C2), 136.2 (s, CH, C1), 158.2 (s, C, C3).

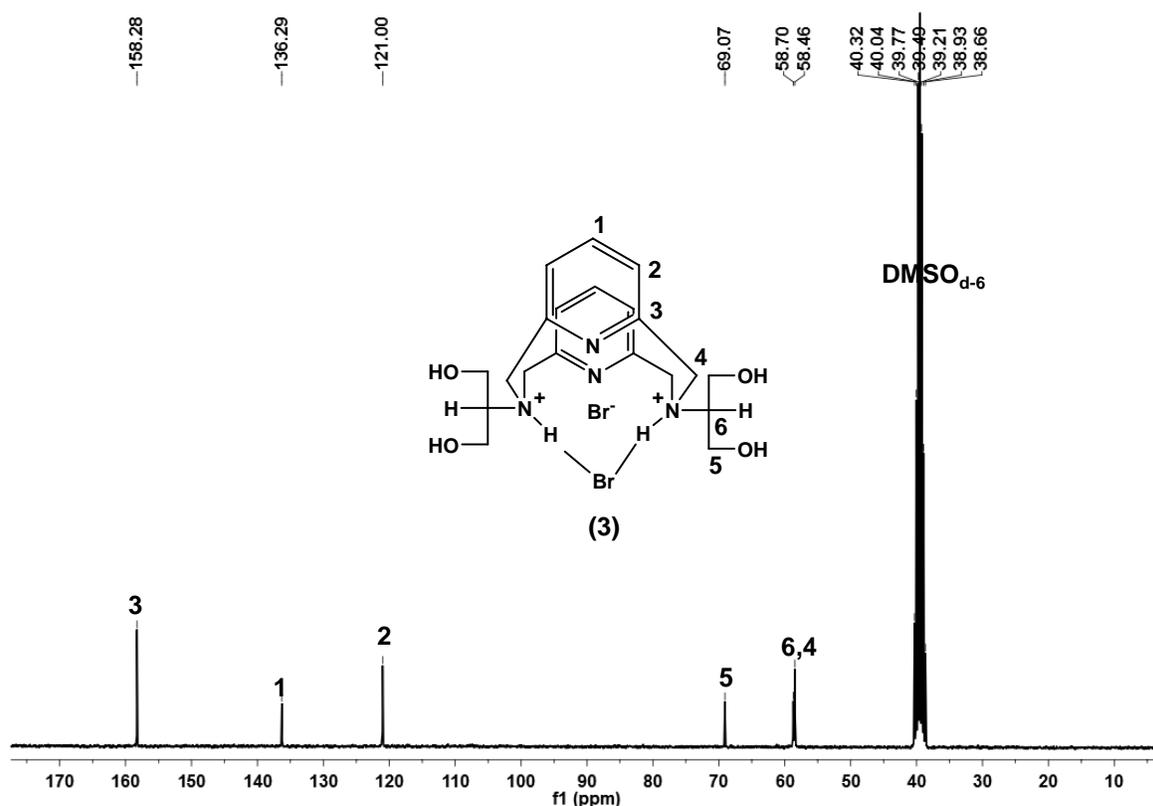


Figura 4.1.3.3. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO}-d_6$ (75 MHz, T.A) de (3).

En la figura 4.1.3.4 se presenta el espectro de IR donde se observan las bandas características para este ligante en; ν (cm^{-1}): 3337- 3292 (OH,NH₂), 2943-2840 (C-H).

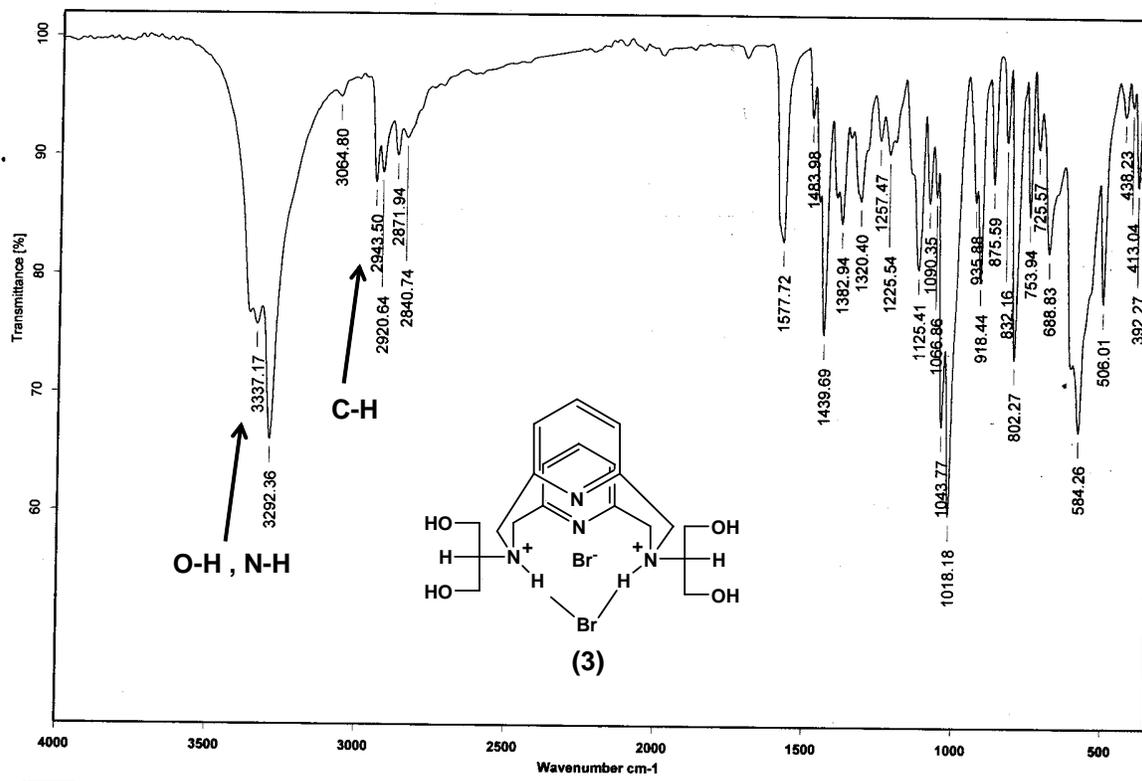


Figura 4.1.3.4. Espectro de IR en pastilla de KBr de (3).

El espectro de masas (figura 4.1.3.5) por ESI⁺ muestra un pico en $m/z = 411$, que corresponde al ión con la presencia de iones Na [$M^+ + \text{Na}$], además se observa el ion molecular en [M^+]=389 (C₂₀H₂₈N₄O₄). El Análisis elemental teórico C₂₀H₃₀N₄O₄Br₂·1CH₃COCH₃: C 45.4, H 5.9, N 9.2 corresponde de manera adecuada con lo obtenido experimentalmente: C 45.2%, H 5.8% y N 9.1%.

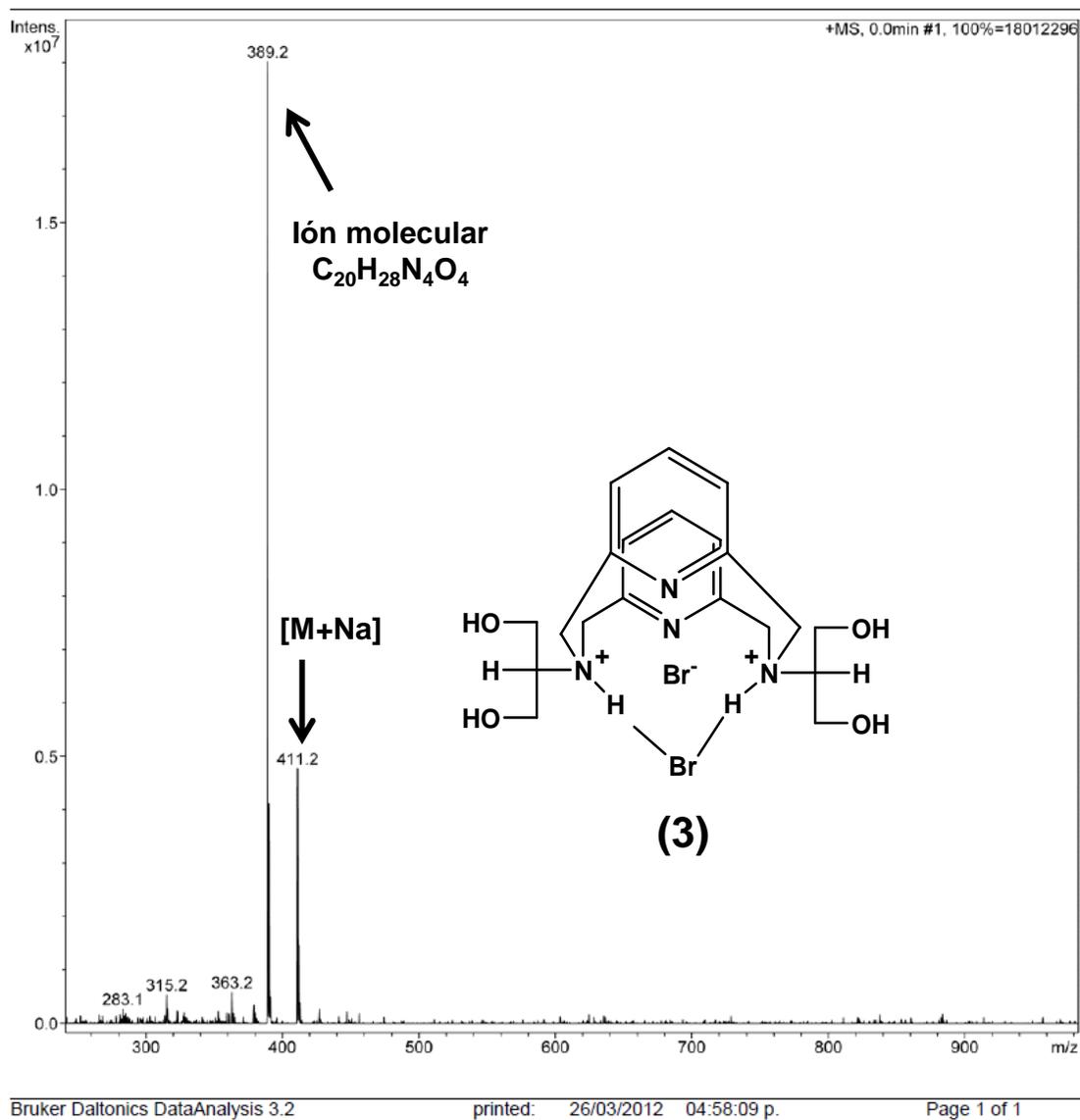
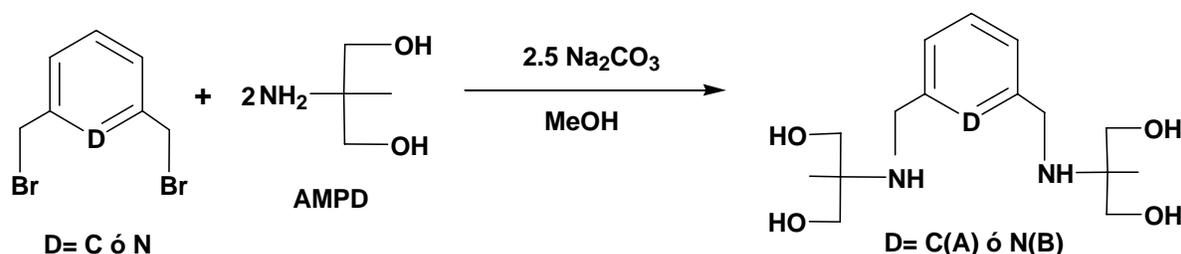


Figura 4.1.3.5. Espectro de masas por ESI⁺ de (3).

4.1.4. Síntesis de otros ligantes no aislados

La síntesis de otros ligantes NNN y NCN derivados de 1,3-bis(brometil)benceno y 2,6-bis(bromometil)piridina con los aminoalcoholes 2-amino-2-metilpropanodiol (AMPD), tris(hidroximetil)aminometano (THAM) e incluso con etanolamina (MEA). se intentaron probando diferentes condiciones de reacción. Sin embargo, los compuestos no se pudieron obtener puros debido a que en la mayoría de los casos había residuos de aminoalcohol y como la polaridad del aminoalcohol comparada con el producto es muy similar, esto ocasionó que el proceso de separación y purificación no se llevara a cabo, además de que en algunos casos no se identificaron de manera adecuada los productos.

La síntesis del ligante NCN (**A**) (asignado con la letra **A** en el esquema 4.1.4.1) se llevo a cabo a partir de la reacción de 1,3-bis(bromometil)benceno con el 2-amino-2-metilpropanodiol en una relación 1:2.



Esquema 4.1.4.1. Síntesis del compuesto **A** y **B**.

Para la síntesis de este ligante se probaron condiciones suaves de reacción (tabla 4.1.4.2), observándose que a tiempos de reacción cortos (entrada 2 y 3) se forma el producto disustituido (**A**) aunque con presencia de amina residual (figura 4.1.4.3).

Se determinó que a 24h (entrada 1 y 4) se da la formación del compuesto **A** como un aceite amarillo. Sin embargo, también se observa el producto de la primera sustitución de la amina (producto monosustituido) que inclusive después de purificar por cromatografía en columna no se logró la separación de los dos productos (figura 4.1.4.4). Al igual que en los casos descritos anteriormente la reacción se favorece con el uso de Na_2CO_3 (entrada 5) ya que en su ausencia el producto se obtiene en menor proporción.

Tabla 4.1.4.2. Condiciones de reacción probadas para la síntesis de los compuestos **A** y **B**.

Entrada	Condiciones de reacción	Productos
1 ^a	MeOH, TA, 24h	Producto monosustituido y A
2 ^a	Reflujo MeOH, 6h	A y AMPD
3 ^a	Reflujo MeOH, 12h	A y AMPD
4 ^a	Reflujo MeOH, 24h	Producto monosustituido y A
5 ^b	Reflujo MeOH, 24h	A y AMPD
6 ^c	MeOH, 100 watts, 70°C, 2h	2,6-bis(bromometil)piridina, B y AMPD
7 ^c	MeOH, TA, 24h	B y AMPD
8 ^c	Reflujo MeOH, 24h	B y AMPD
9 ^d	Reflujo EtOH, 24h	B y otros productos desconocidos

^aSe utilizó Na_2CO_3 y 1,3-bis(bromometil)benceno.

^bEn ausencia de base y 1,3-bis(bromometil)benceno.

^cSe utilizó Na_2CO_3 y 2,6-bis(bromometil)piridina.

^dCon Et_3N y 2,6-bis(bromometil)piridina.

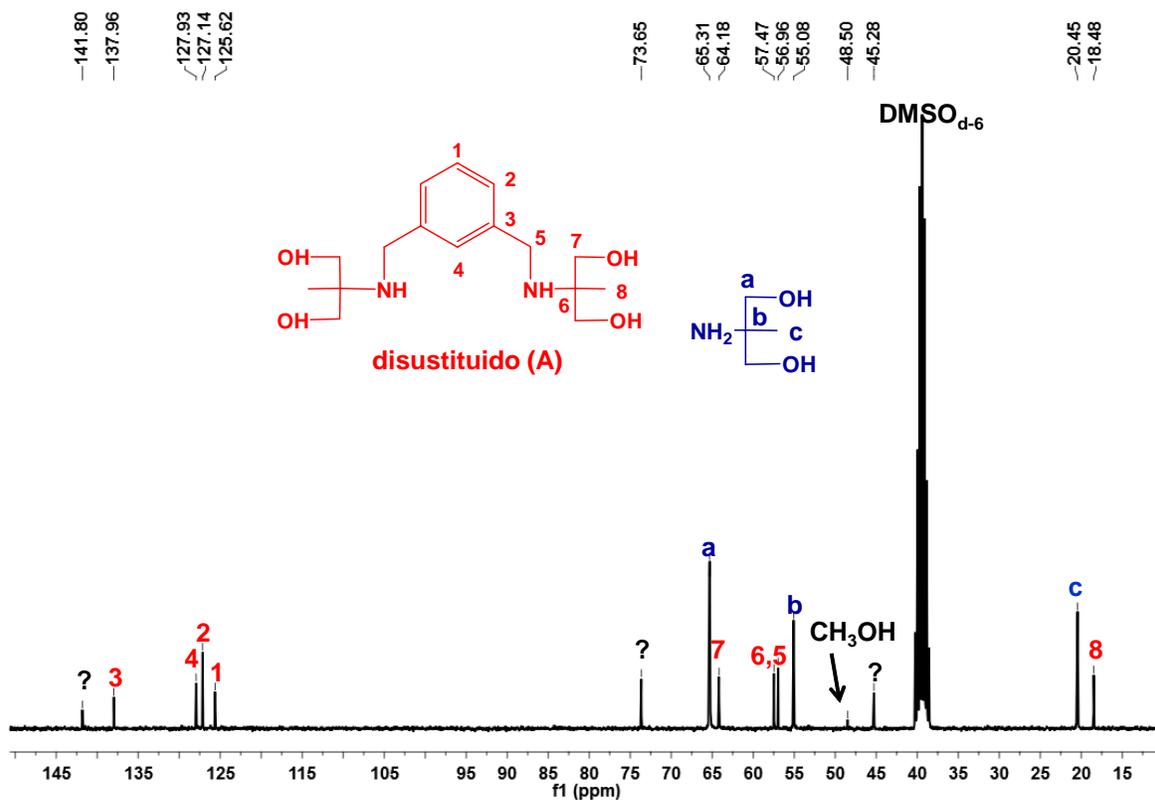


Figura 4.1.4.3. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) del compuesto (A) con amina AMPD.

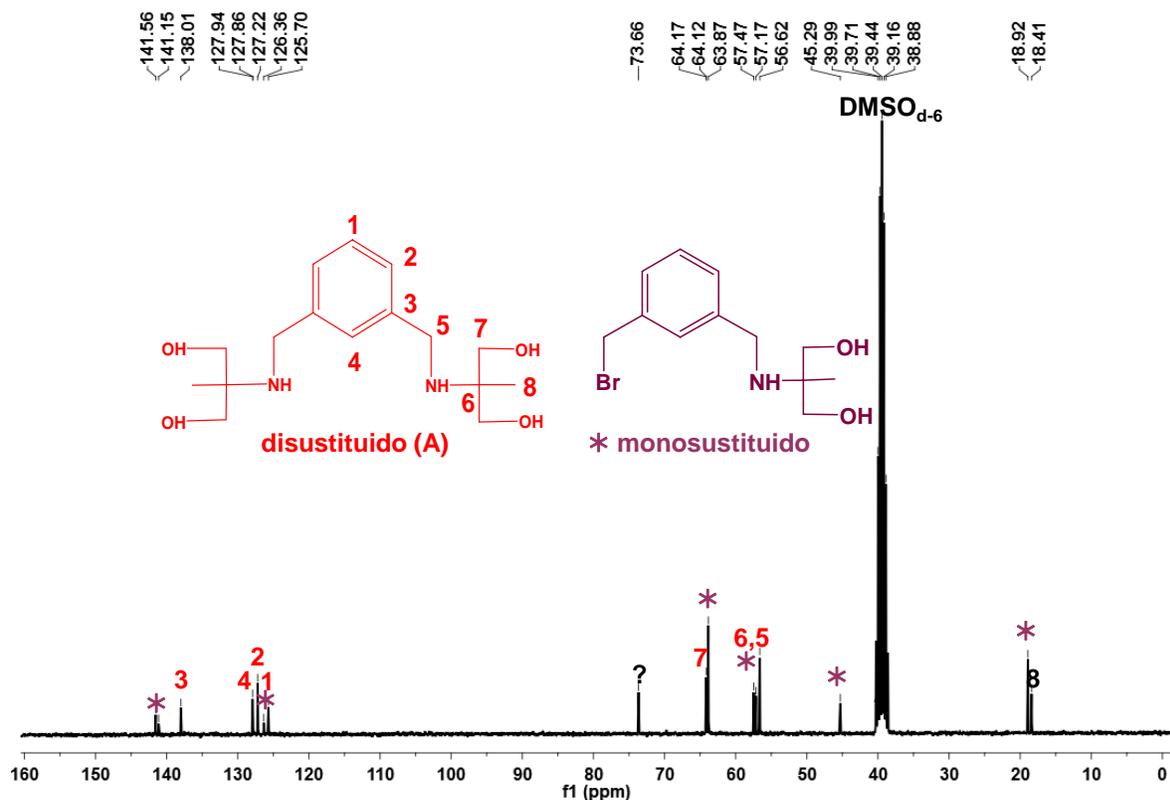


Figura 4.1.4.4. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO-d_6 (75 MHz, T.A) del compuesto (A).

Para el caso de la síntesis del ligante NNN (B) (asignado con la letra B en el esquema 4.1.4.1) se llevó a cabo a partir de la reacción (1:2) entre 2,6-bis(bromometil)piridina y amina 2-amino-2-metilpropanodiol.

Las reacciones exploradas para la síntesis de este ligante NNN (B) se hicieron a temperatura ambiente y en reflujo de MeOH (entrada 7 y 8). En ambos casos se forma el compuesto (B), el cual físicamente es un aceite amarillo que se identificó por RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ como se observa en las figuras 4.1.4.5 y 4.1.4.6.

Sin embargo, estos espectros muestran el compuesto deseado con impurezas entre las que destacan aminoalcohol residual.

Adicionalmente, se llevó a cabo la reacción empleando calentamiento con microondas (entrada 6) como fuente alternativa de energía. Sin embargo, la reacción no llega a completarse, esto determinado por cromatografía en capa fina, donde se observan las materias primas de partida. Finalmente en otra aproximación se probó otra base (Et_3N) pero la reacción resulto más compleja que en las condiciones exploradas previamente (ver figura 8.4 de apéndice)

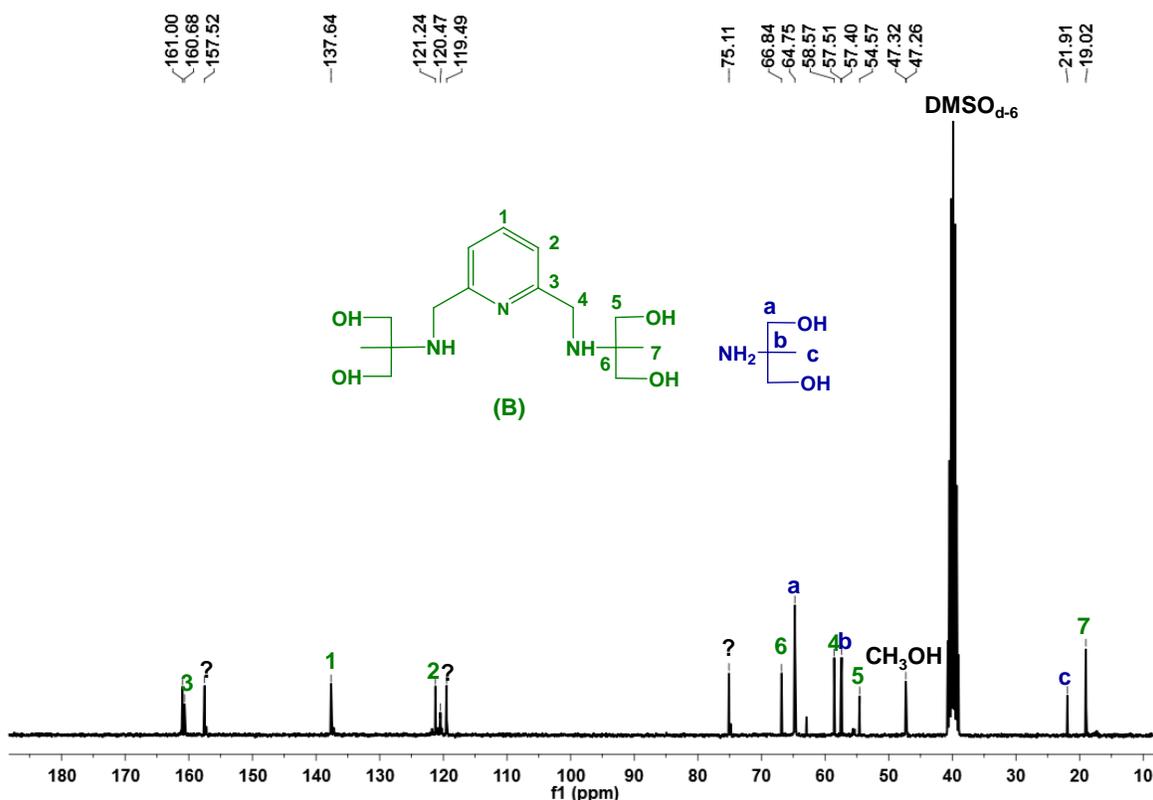


Figura 4.1.4.5. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) del compuesto (B).

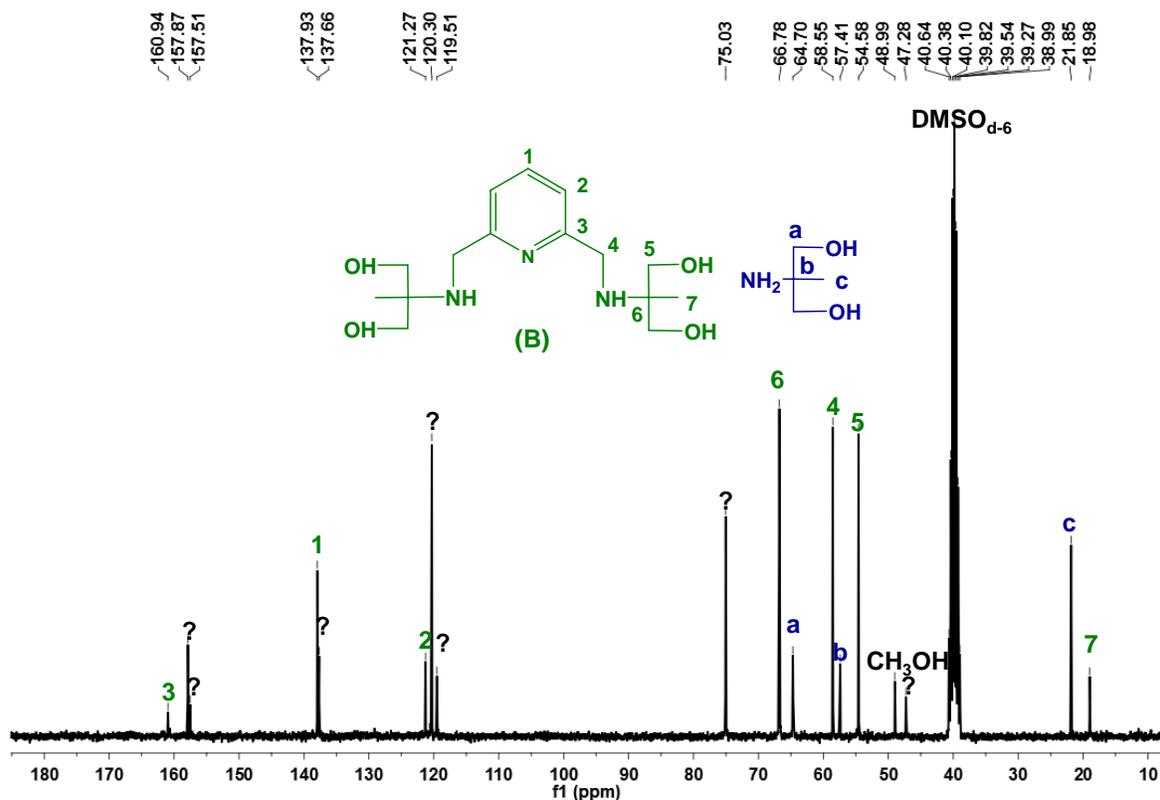


Figura 4.1.4.6. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) del compuesto **(B)** a reflujo.

En el caso de los ligantes NCN **(C)** y NNN **(D)** derivados de 1,3-bis(bromometil)benceno y de 2,6-bis(bromometil)piridina respectivamente, incluyendo tris(hidroximetil)aminometano, estos fueron sintetizados de acuerdo a lo descrito en el esquema 4.1.4.7.

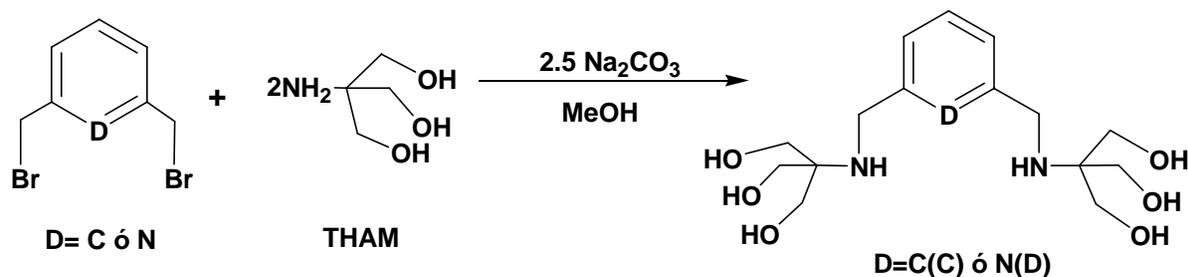
Esquema 4.1.4.7. Síntesis del compuesto **C** y **D**.

Tabla 4.1.4.8. Condiciones de reacción exploradas para la síntesis de los compuestos **C** y **D**.

Entrada	Condiciones de reacción	Productos
1 ^a	MeOH, TA, 24h	C impuro
2 ^a	EtOH, 24h	C impuro
3 ^a	Reflujo MeOH, 72h	C impuro
4 ^b	MeOH, TA, 24h	D impuro
5 ^b	Reflujo MeOH, 72h	D impuro

^aSe utilizó Na₂CO₃ y 1,3-bis(bromometil)benzene

^bSe utilizó Na₂CO₃ y 2,6-bis(bromometil)piridina

Para el compuesto (**C**), la reacción se probó a temperatura ambiente tanto en MeOH como en EtOH (entrada 1 y 2 de la tabla 4.1.4.8). En ambos casos se obtuvo el compuesto deseado, el cual fue purificado por medio de cromatografía en capa fina. Sin embargo, el análisis por RMN ¹³C{¹H} (figura 4.1.4.9) del producto exhibe las mismas impurezas que aparecen en los ligandos **A** y **B**.

Por otro lado para el caso del compuesto (**D**), este se forma a temperatura ambiente, pero no se logró su purificación.

Adicionalmente para la síntesis de los compuestos **C** y **D** (entrada 3 y 5) se evaluó el efecto del tiempo de reacción. En ambos casos tiempos prolongados de reacción dan lugar a mayor cantidad de impurezas como se puede observar en los espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (figura 8.5 y 8.6 del apéndice).

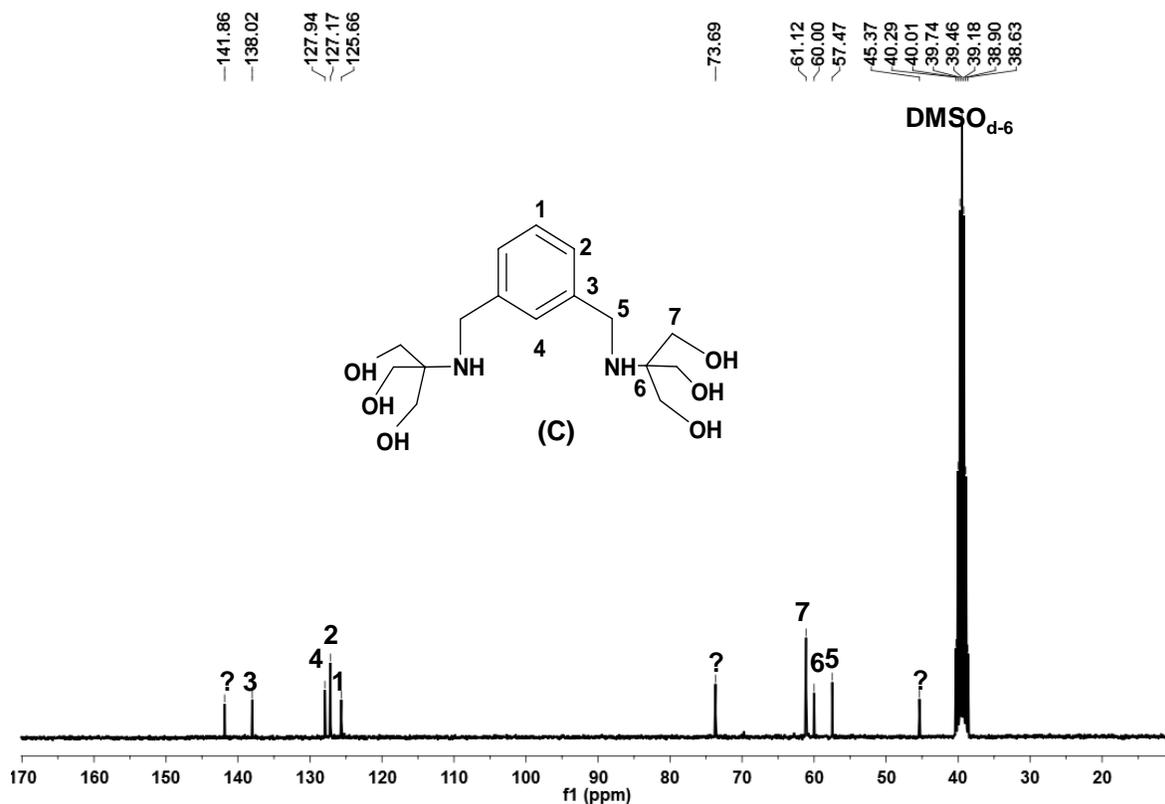


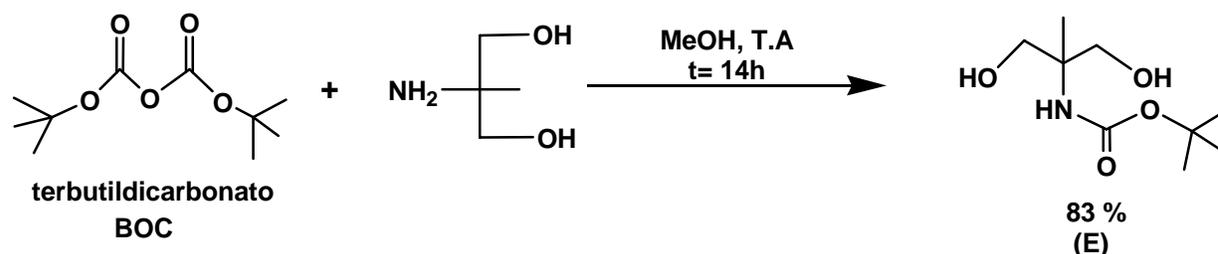
Figura 4.1.4.9. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) del compuesto (C).

Debido a la dificultad para purificar los compuestos anteriores, se optó por probar otro aminoalcohol menos hidrofílico como monoetanolamina (MEA). Esta reacción se llevó a cabo en condiciones similares a las empleadas anteriormente por 24h a reflujo utilizando MeOH como disolvente para ambos sustratos derivados del benceno y piridina (figura 8.7 y 8.8 del apéndice). Sin embargo, nuevamente el proceso de separación y la purificación no se pudo llevar a cabo de manera exitosa.

4.2. Protección del grupo NH₂ y OH del aminoalcohol

Como se describió anteriormente, el proceso de la separación y la purificación de los productos derivados de los aminoalcoholes antes mencionados no es un proceso fácil, razón por la cual se decidió proteger los grupos OH y NH₂.

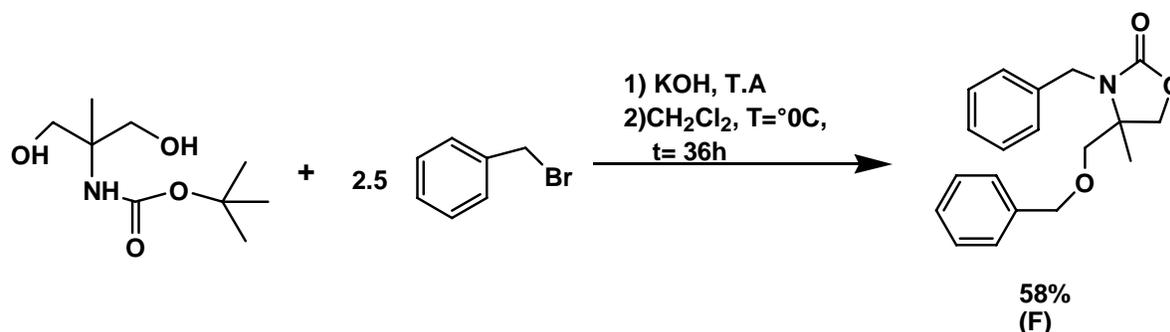
En el caso de la protección del grupo amino de la amina AMPD (esquema 4.2.1), se eligió proteger con BOC (diterbutildicarbonato) de acuerdo a lo informado en la literatura^[28a].



Esquema 4.2.1. Síntesis del compuesto (E).

Lográndose la protección y dando lugar a la amina AMPD *N*-Boc protegida (**E**), como es un sólido de color blanco, con un p.f.=78-80°C, obtenida en un rendimiento del 83 %. Este compuesto se caracterizó por RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (figuras 8.9 y 8.10 del apéndice). Los resultados obtenidos son congruentes con aquellos reportados en la literatura^[28a].

Posteriormente se llevó a cabo la protección de los grupos OH con bromuro de bencilo^[28a]. Sin embargo, no se obtuvo el compuesto esperado y en su lugar se observó la formación de la oxazolidinona (**F**) (esquema 4.2.2).

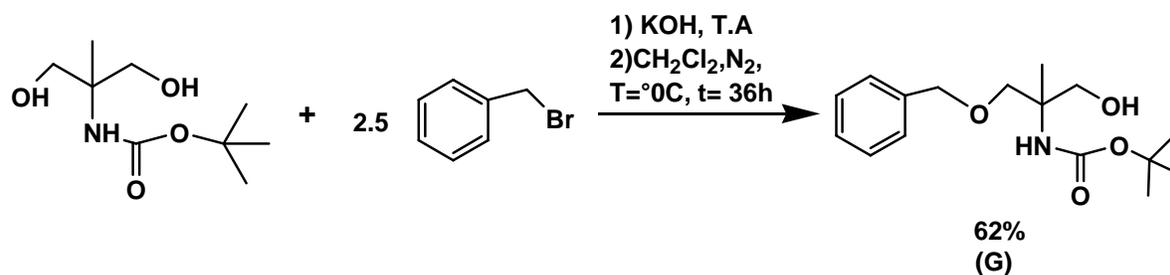


Esquema 4.2.2. Síntesis de 3-fenilmetil-4-fenoximetil-4-metiloxazolidin-2-ona (**F**).

La oxazolidinona (**F**) es un aceite blanco que se purificó por medio de cromatografía en columna (7:3, hexano: Acetato de etilo). El producto se caracterizó por RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (figuras 8.11 y 8.12 del apéndice). Adicionalmente el compuesto también fue caracterizado por espectrometría de masas mediante la técnica de EI^+ (figura 8.13), donde se observa el pico del ión molecular $[\text{M}^+]$ en $m/z=311$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$). Mientras que por espectroscopia de Infrarrojo se observa una señal intensa en 1746 cm^{-1} característica de las vibraciones correspondientes al grupo $\text{C}=\text{O}$ (figura 8.14).

Toda esta información concuerda de manera adecuada con lo reportado en la literatura para compuestos similares ^[28b].

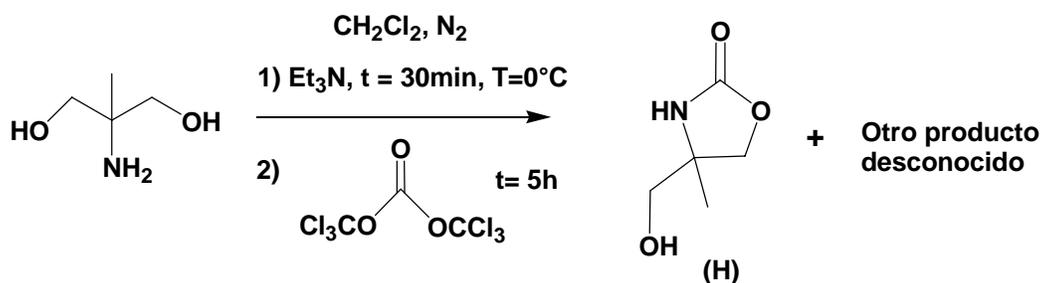
Con la obtención del producto **(F)** se buscó un método alternativo de protección ^[28c] los grupos OH de la amina AMPD *N*-Boc protegida **(E)** de acuerdo al esquema 4.2.1. Sin embargo, solo fue posible la protección de un grupo OH dando lugar a la formación del compuesto **(G)**.



Esquema 4.2.3. Síntesis del compuesto **(G)**.

El compuesto **(G)** es un aceite blanco, que se purificó por medio de cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes (7:3, hexano: Acetato de etilo), este compuesto se aisló con un rendimiento del 62% y se caracterizó por RMN ¹H y ¹³C {¹H} como se muestra en el apéndice (figura 8.15 y 8.16).

Debido a las condiciones probadas en la reacción 4.2.3 donde no se llevó a cabo la protección de ambos grupos OH y de acuerdo a los resultados obtenidos, se decidió formar la oxazolidinona^[28d] de la amina AMPD (esquema 4.2.4). Sin embargo, la 4-hidroxometil-4-metiloxazolidin-2-ona se obtuvo impura (figura 8.17 del apéndice).

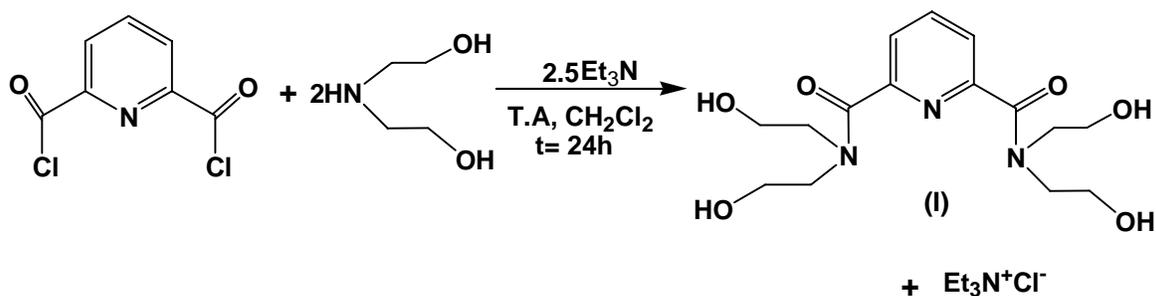


Esquema 4.2.4. Síntesis de 4-hidroxometil-4-metiloxazolidin-2-ona (H).

4.3. Síntesis de ligantes tipo pinza carbonilo-piridina NNN

En otra aproximación diferente, se probó el sustrato 2,6-bis(clorocarbonil)piridina, con los aminoalcoholes DEA, AMPD y THAM con el fin de formar la amida correspondiente.

Para el caso de la dietanolamina se probaron diferentes disolventes como CH_3CN , CH_2Cl_2 , DMF, Dioxano y THF, utilizando base (Na_2CO_3) y en ausencia de ella. Sin embargo, solo cuando CH_2Cl_2 fue empleado hubo reacción. El cambio de la base por trietilamina (esquema 4.3.1), solo da lugar a un porcentaje muy bajo del producto y mezclado con el clorhidrato de la trietilamina. El producto se intentó separar mediante una extracción con H_2O /Acetato de etilo. Sin embargo, como se puede observar en el espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (figura 8.17 del apéndice) del producto final obtenido esto no se logró.



Esquema 4.3.1. Síntesis del compuesto **(I)** con $\text{Et}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$.

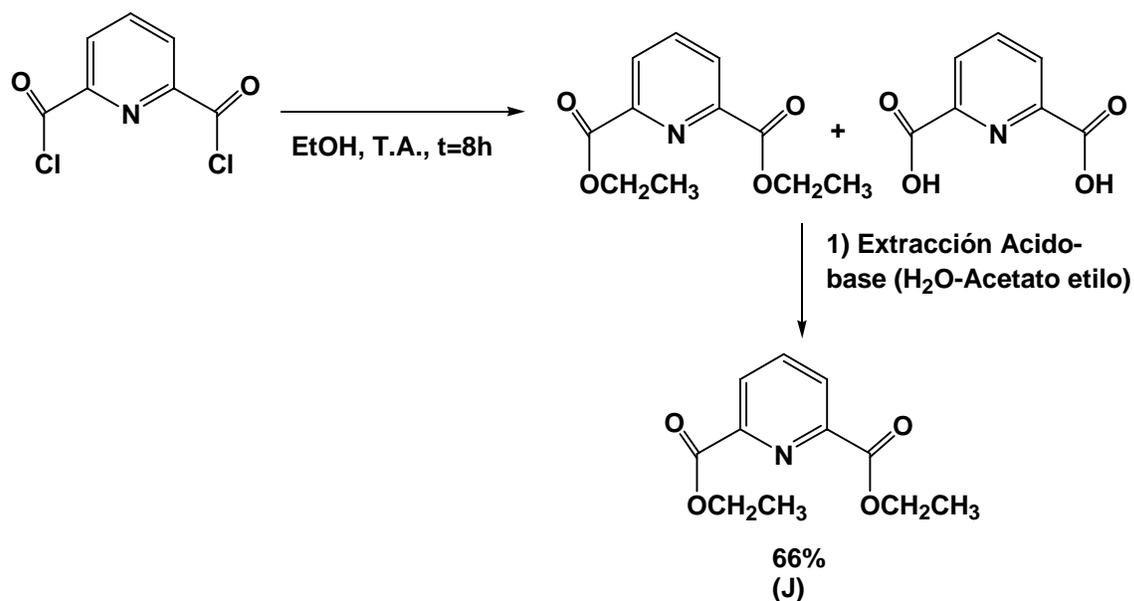
En esta misma línea también se llevaron a cabo reacciones con la amina AMPD en THF con un aparente éxito en la reacción. Sin embargo, al final de la reacción se genera una mezcla compleja de compuestos difíciles de separar por los métodos convencionales.

Al cambiar la base por DMAP la reacción no procede. También se probó el aminoalcohol THAM en condiciones de reacción similares a las empleadas con otros aminoalcoholes desgraciadamente no hubo reacción.

Una revisión a la literatura reveló reportes de la síntesis de amidas a través de ésteres derivados de la piridina^[29]. Así, empleando las condiciones informadas en la literatura se llevó a cabo la reacción para la amina AMPD, sin embargo, al igual que en experimentos previos la reacción da origen a una mezcla compleja de productos.

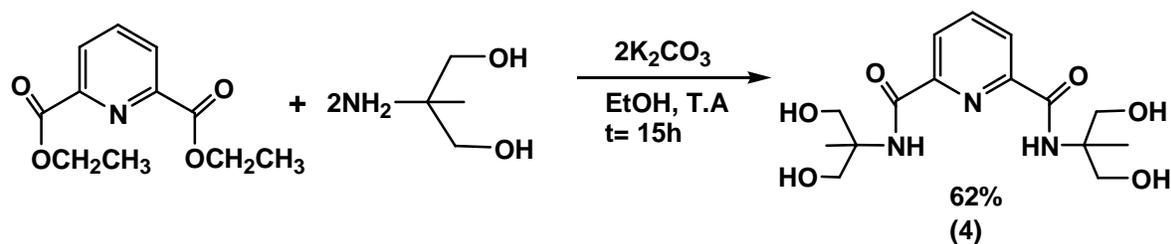
4.3.1. Síntesis de 2,6-bis[*N*-(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina (**4**)

Para la síntesis del ligante NNN (**4**), primeramente se sintetizó el éster^[30] 2,6-bis[(etoxi)carbonil]piridina (**J**) (esquema 4.3.1.1), que se obtuvo como un sólido blanco cristalino, en un rendimiento del 66%, presentando un p.f.=38-40°C. Este compuesto se caracterizó por RMN ¹H y ¹³C{¹H} (figura 8.19 y 8.20 del apéndice). El análisis elemental teórico C₁₁H₁₃N₃O₄: C 59.1%, H 5.8% y N 6.2% coincide con el experimental obtenido de: C 59.1%, H 5.8% y N 6.2%. Toda esta información siendo congruente con la estructura del precursor (**J**).



Esquema 4.3.1.1. Síntesis de 2,6-bis[(etoxi)carbonil]piridina (J).

Para la síntesis del ligante NNN (**4**), se hizo una modificación a las condiciones informadas^[29] para la formación de amidas, cambiando el disolvente DMSO por EtOH, obteniéndose la amida correspondiente. Así la reacción se llevó a cabo en una relación 1:2 de 2,6-bis(etoxicarbonil)piridina con 2-amino-2-metilpropanodiol, por 15h a temperatura ambiente en EtOH, utilizando como base K_2CO_3 (esquema 4.3.1.2).



Esquema 4.3.1.2. Síntesis de 2,6-bis[N-(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina (**4**).

El compuesto 2,6-bis[*N*-(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina se purificó por CCF, cabe mencionar que este compuesto ya está reportado en una patente^[31]. Sin embargo, la descripción del procedimiento experimental es muy escueta.

Este compuesto (**4**) es un sólido cristalino de color blanco con p.f.= 178-180°C, se obtuvo con un rendimiento aislado del 62%. El producto se caracterizó espectroscópicamente por RMN ¹H y ¹³C{¹H}, espectrometría de masas mediante la técnica de IE⁺, espectroscopia de infrarrojo, análisis elemental y difracción de rayos X de monocristal. En la figura 4.3.1.3 se muestra el espectro de RMN ¹H de este ligante en DMSO-d₆ δ (ppm) donde se observan cinco señales: 1.38 (s, 6H, CH₃, ^dH), 3.74-3.62 (m, 8H, CH₂, ^cH), siendo notoria la señal de los grupos OH en 5.04 (s, a, 4H, OH, ^eH), 8.25 (s, 3H, CH, ^{a,b}H), 8.33 (s, 2H, NH₂, ^fH); mientras que en la figura 4.3.1.4 se observa el espectro de RMN ¹³C{¹H} δ (ppm) con siete señales en: 18.4 (s, CH₃, C7), 57.9 (s, C, C6), 63.2 (s, CH₂, C5), 123.8 (s, CH, C2), 139.7 (s, CH, C1), 148.9 (s, C, C3), 162.1 (s, carbonilo, C4), correspondientes a los 7 carbonos esperados para la estructura propuesta. Además en la figura 4.3.1.5 se muestra el espectro de IR observándose las señales que corresponden a los grupos funcionales presentes en el ligante: ν (cm⁻¹); 3339 (OH,NH₂), 2933-2872 (CH) y 1652 (C=O). El espectro de masas (figura 4.3.1.6) por EI⁺ muestra un pico en m/z =342 correspondiente al ión molecular, mientras que el análisis elemental obtenido concuerda de manera adecuado con el calculado, análisis elemental teórico C₁₅H₂₃N₃O₆: C 52.7%, H 6.7% y N 12.3% y experimental: C 52.1%, H 6.6% y N 12.4%.

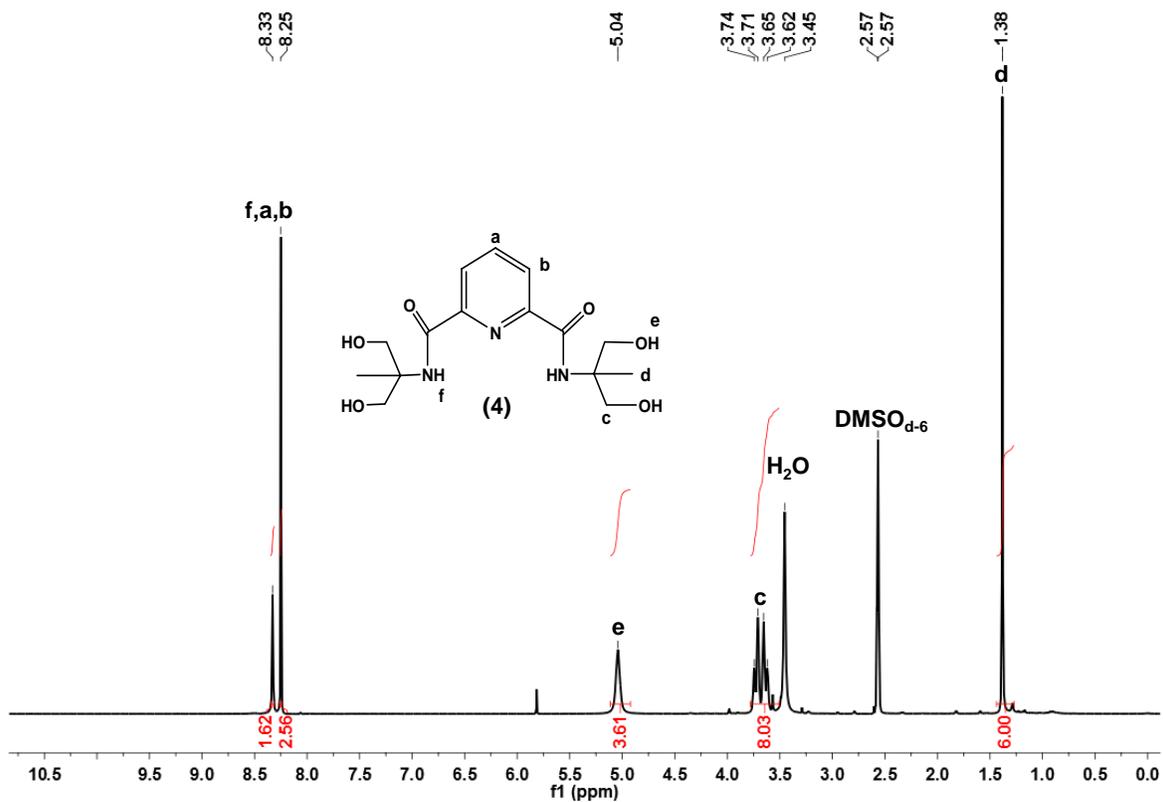


Figura 4.3.1.3. Espectro de RMN ^1H en $\text{DMSO}-d_6$ (300 MHz, T.A) de 2,6-bis[*N*-(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina (4).

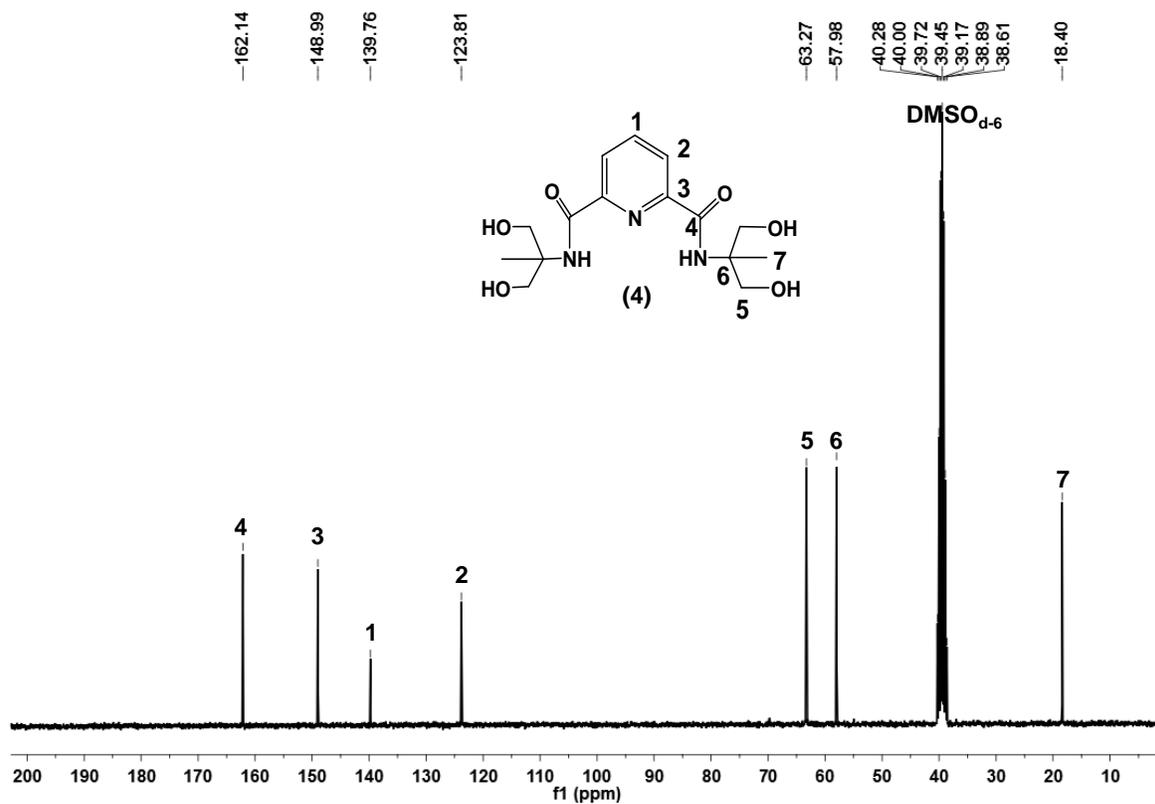


Figura 4.3.1.4. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) de 2,6-bis[N-(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina (4).

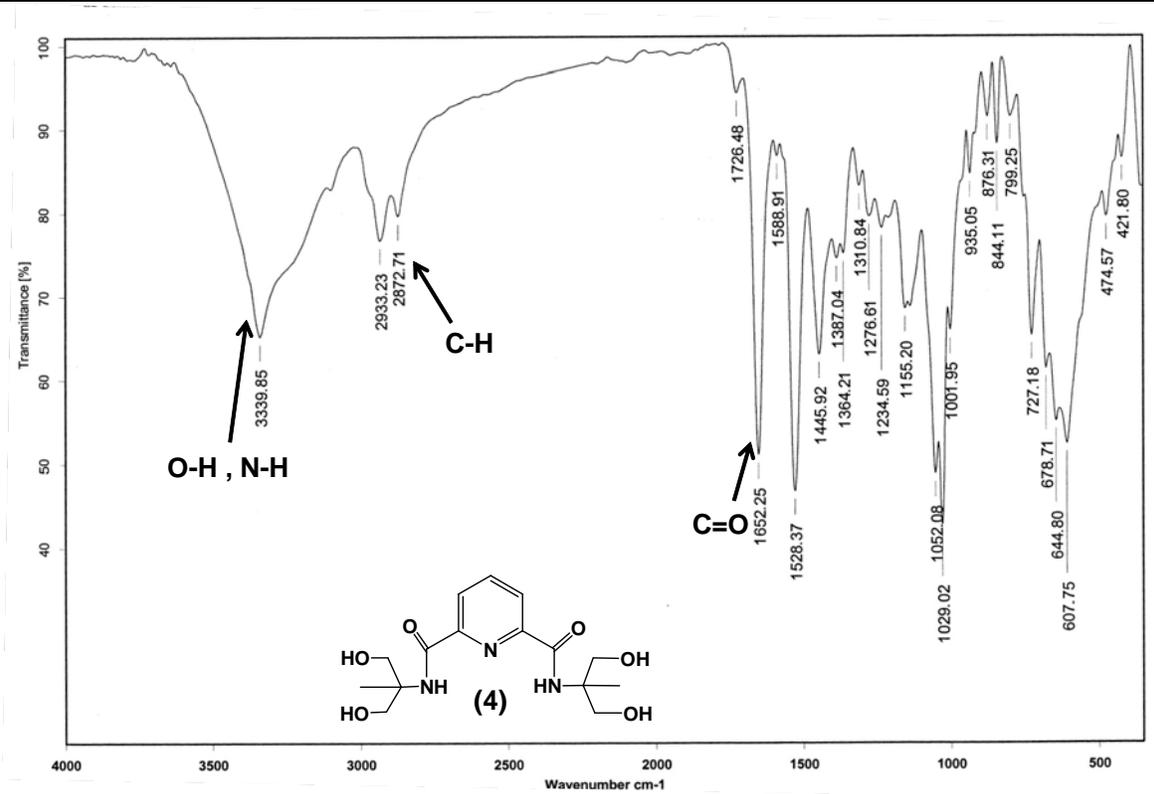
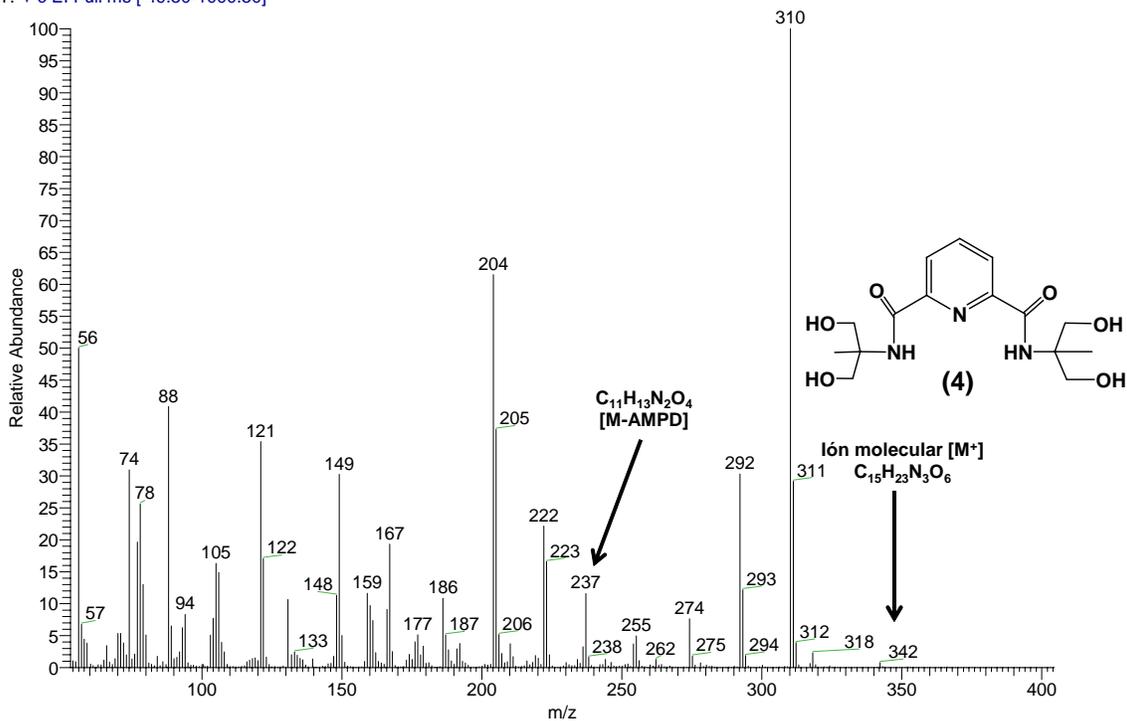


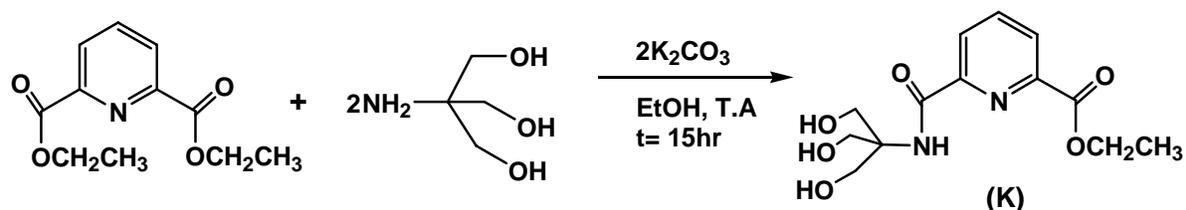
Figura 4.3.1.5. Espectro de IR en pastilla de (4).

OT7016_1 #6-7 RT: 1.11-1.33 AV: 2 NL: 1.35E8
T: + c EI Full ms [49.50-1000.50]

Figura 4.3.1.6. Espectro de masas por EI⁺ de (4).

4.3.2. Síntesis de 2,6-bis[*N*-(tris(hidroximetil)metano)carbamoil]piridina (**5**)

Con la experiencia ganada para el ligante (**4**) y con el objetivo de obtener un ligante pinza derivado de la tris(hidroximetil)aminometano, se llevó a cabo esta reacción utilizando las mismas condiciones (esquema 4.3.2.1), obteniéndose en el proceso el ligante pinza no simétrico NNO amida-éster (**K**) (figura 8.21 y 8.22).



Esquema 4.3.2.1. Síntesis del ligante pinza NNO amida-éster (**K**) no simétrico.

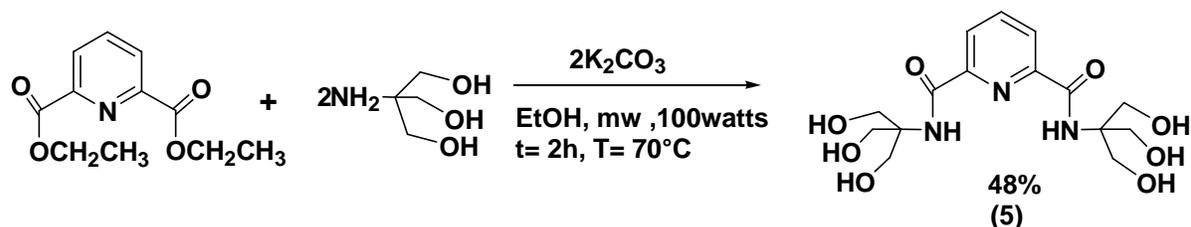
La síntesis de la amida 2,6-Bis[*N*-(tris(hidroximetil)metano)carbamoil]piridina resultó más difícil. Para lo cual se evaluaron dos diferentes condiciones de reacción (tabla 4.3.2.2). Sin embargo, el rendimiento es bajo debido a la hidrólisis inmediata de la amida al ácido (**L**) (figura 8.23) provocando la formación de diversos subproductos lo que dificultó su purificación.

Tabla 4.3.2.2. Condiciones de reacción examinadas para la síntesis del ligante (**5**).

Entrada	Condiciones de reacción	Productos
1 ^a	EtOH, TA, 24h	10% de (5), (K), (L)
2 ^a	Reflujo EtOH, 5-8h	17 % de (5), (K), (L)

^aSe utilizó K₂CO₃ y los productos se separaron por CCF.

Finalmente, se logró optimizar la síntesis del ligante NNN (**5**), el cual se obtuvo a partir de 2,6-bis(etoxicarbonil)piridina con tris(hidroximetil)aminometano en una relación 1:2, por medio de calentamiento en microondas a 100 watts, durante 2h a 70°C en EtOH, utilizando como base K₂CO₃ (esquema 4.3.2.3).



Esquema 4.3.2.3. Síntesis de 2,6-bis[*N*-(tris(hidroximetil)metano)carbamoyl] piridina (**5**).

Después de su purificación por cromatografía en columna, el ligante 2,6-bis[*N*-(tris(hidroximetil)metano)carbamoyl]piridina se obtuvo como un sólido cristalino de color blanco en un rendimiento del 48 %, con un p.f.= 206-208°C. Este ligante se caracterizó espectroscópicamente por RMN ¹H y ¹³C{¹H}, espectrometría de masas ESI⁺, espectroscopia de infrarrojo, análisis elemental y difracción de rayos X de monocristal.

Así, en el espectro de RMN ^1H (figura 4.3.2.4) en $\text{DMSO-}d_6$ δ (ppm) se observan cinco protones en: 3.74 (*d*, $^2J_{\text{H-H}}=12\text{Hz}$, 12H, CH_2 , ^dH), 4.83 (*t*, *a*, $^3J_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$, 6H, OH, ^eH), 8.23 (*s*, 3H, CH, $^{a,b}\text{H}$), 8.26 (*s*, 2H, NH_2 , ^cH).

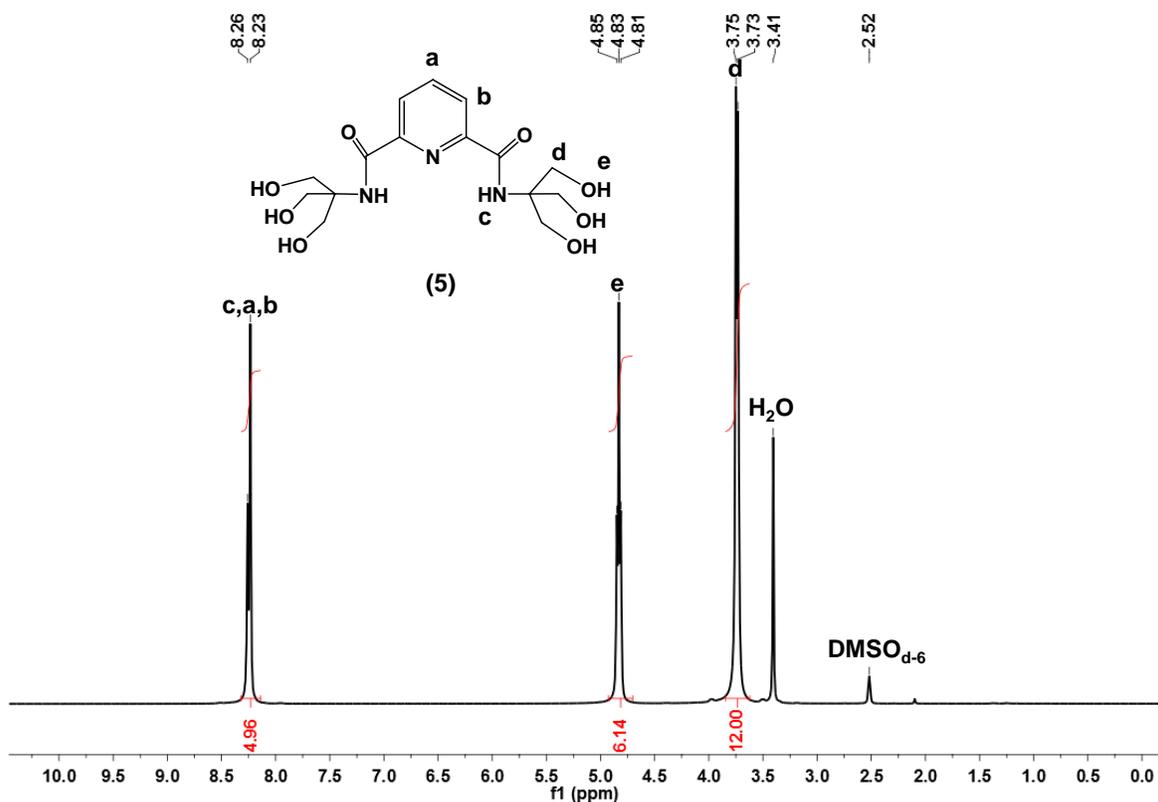


Figura 4.3.2.4. Espectro de RMN ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ (300 MHz, T.A) de 2,6-bis[*N*-(tris(hidroximetil)metano)carbamoil] piridina (**5**).

En la RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (figura 4.3.2.5) δ (ppm) se pueden apreciar los seis carbonos esperados para este compuesto en: 59.7 (s, CH_2 , C5), 61.6 (s, C, C6), 123.9 (s, CH, C2), 139.8 (s, CH, C1), 148.7 (s, C, C3), 162.2 (s, carbonilo, C4).

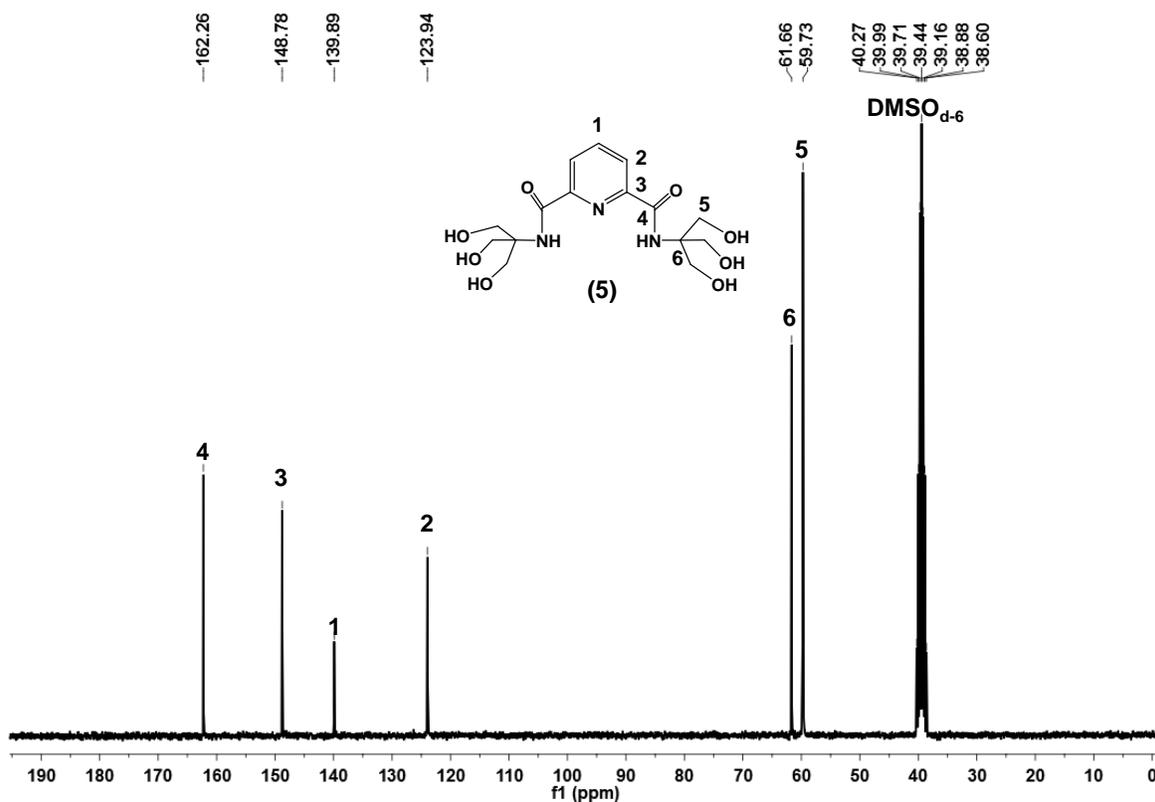


Figura 4.3.2.5. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO-d_6 (75 MHz, T.A) de 2,6-bis[*N*-(tris(hidroximetil)metano)carbamoil] piridina (**5**).

En el espectro de IR (figura 4.3.2.6) se observan las señales debido a los grupos amino, carbonilo y alcohol en ν (cm^{-1}): 3337 (OH,NH₂), 2937-2879 (CH) y 1650 (C=O).

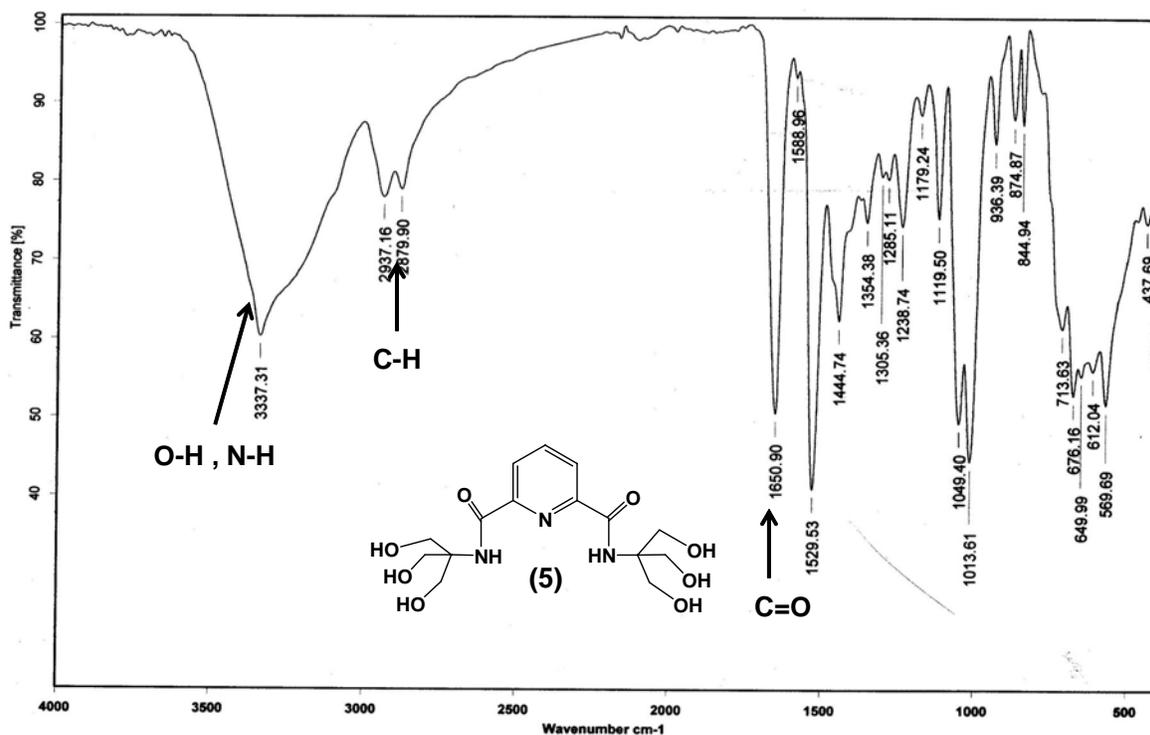


Figura 4.3.2.6. Espectro de IR en pastilla de KBr de 2,6-bis[N-(tris(hidroximetil)metano)carbamoil] piridina (5).

El espectro de masas por ESI⁺ (figura 4.3.2.7) muestra un pico en $m/z = 372$ correspondiente al ión molecular. Los datos de análisis elemental teórico $C_{15}H_{23}N_3O_8$: C 48.2%, H 6.2% y N 11.2%, estos datos concuerdan con aquellos obtenidos experimentalmente para la formulación propuesta experimental: C 48.0%, H 6.2% y N 10.5%.

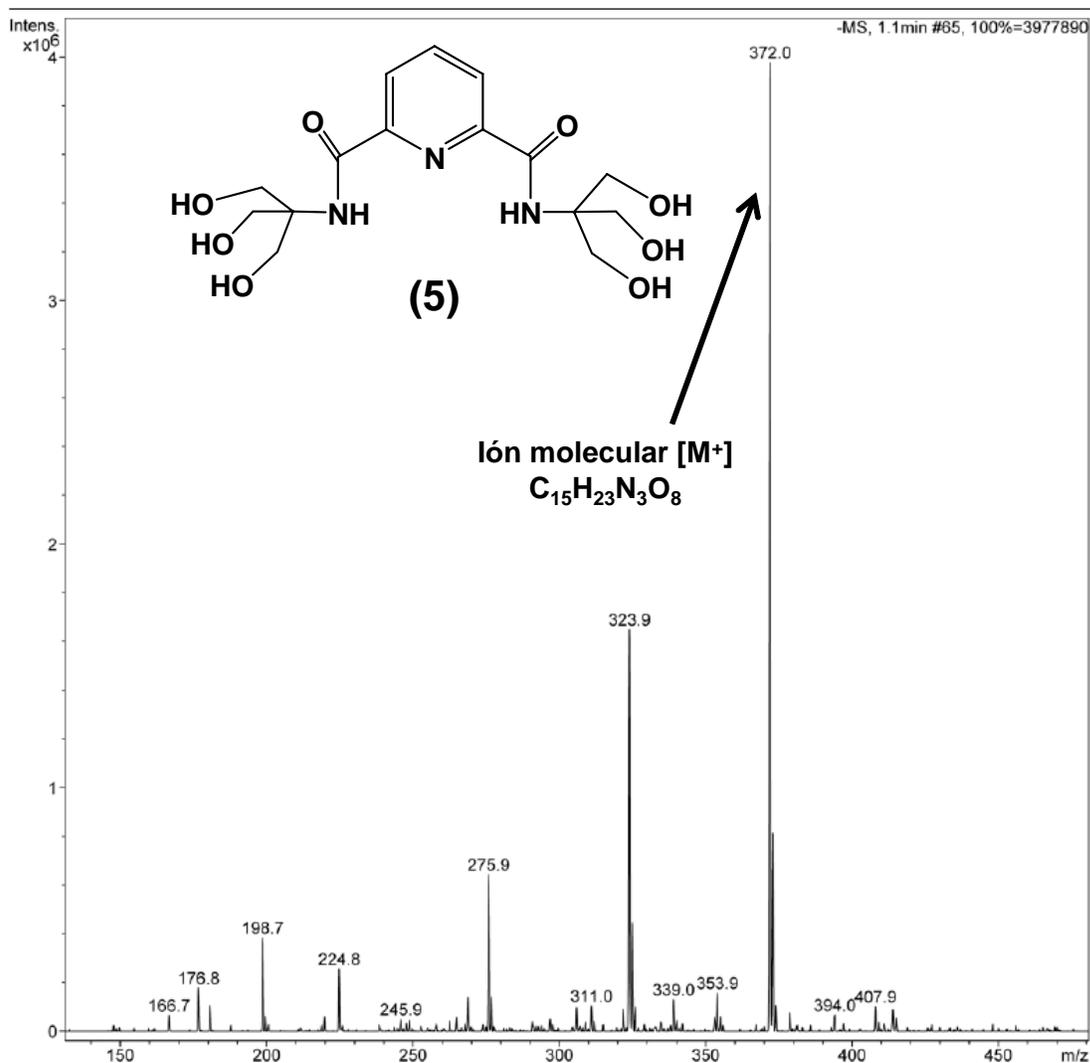
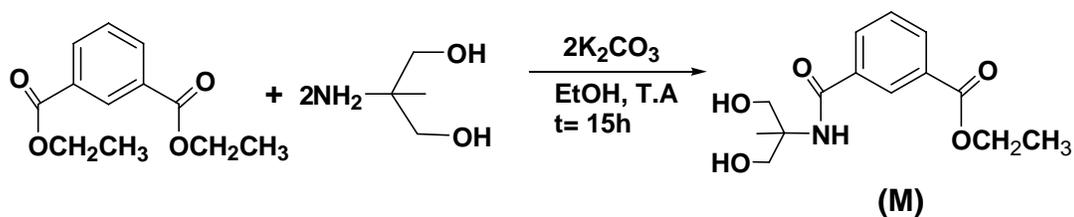


Figura 4.3.2.7. Espectro de masas por ESI⁺ de 2,6-bis[*N*-(tris(hidroximetil)metano)carbamoil] piridina (**5**).

De manera adicional y bajo las mismas condiciones de reacción que aquellas empleadas para la síntesis de los derivados de piridina descritos anteriormente, se probó el sustrato cloruro de isoftaloílo, dando lugar a la formación del éster correspondiente a partir de este sustrato y su reactividad con la amina AMPD (esquema 4.3.2.8). Esta reacción da lugar a un compuesto análogo al obtenido con en el derivado de la piridina, el ligante amida-éster **(M)** (figura 8.24 del apéndice).



Esquema 4.3.2.8. Síntesis del ligante amida-éster **(M)**.

Capítulo 2 Síntesis de compuestos tipo pinza

4.4. Complejos tipo pinza

La coordinación de un metal a los ligantes sintetizados no fue un proceso sencillo. En el caso del ligante 1,3-bis[(dietanolamino)metil]benceno (**1**), se intentó la reacción con $[\text{PdCl}_2]$, dando lugar a productos de descomposición (negro de paladio). Mientras que con $[\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ no fue posible determinar la estructura del producto obtenido debido a una posible formación de dímeros u oligómeros.

La reactividad del bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (**2**) se exploró con diferentes materias primas de metales del grupo 10 como: $[\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$, $[\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$, $[\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$, $[\text{PdCl}_2]$, $[\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_6\text{CN})_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Na}_2\text{PdCl}_4]$, $[\text{K}_2\text{PdCl}_4]$, $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$, $[\text{Pd}(\text{AcO})_2]$, $[\text{Pd}(\text{dba})_3]$, $[\text{K}_2\text{PtCl}_4]$, en disolventes polares como MeOH y H_2O , a temperatura ambiente y en condiciones de reflujo para tratar de obtener el compuesto de coordinación correspondiente. En el caso de las sales de Ni(II), se obtienen de manera general aceites que no se pudieron caracterizar. Cuando las reacciones se hicieron con los precursores de Pd(II) y Pt(II) se observó descomposición del metal. Debido a estos resultados, se decidió tratar de coordinar otro metal al oxígeno de los aminoalcoholes del ligante, esto basado en reportes encontrados con compuestos similares, para lo cual se emplearon bases fuertes como NaH y disolventes de baja polaridad como el THF.

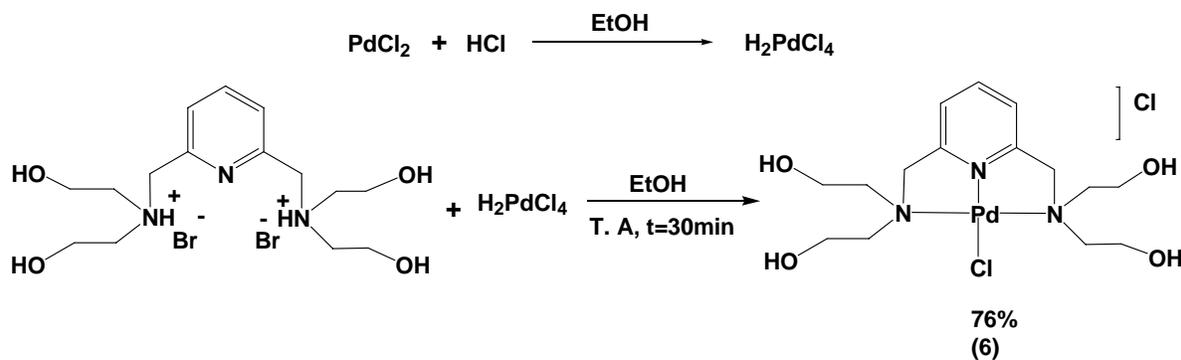
Los metales utilizados bajo estas condiciones fueron: $[\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$, $[\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$, $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]$, $[\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ y las mismas sales de Ni(II) mencionadas anteriormente. Se trataron incluso sales como $[\text{Sn}(n\text{-Bu})_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Sn}(t\text{-Bu})\text{Cl}_2]$, $[\text{SnPh}_2\text{Cl}_2]$ y $[\text{Sn}(n\text{-Bu})_2\text{O}]$ en presencia de una base como la Et_3N , pero no se logró la formación de los complejos esperados.

Adicionalmente, como el ligante **(2)** se obtuvo como bromuro de la sal cuaternaria de amonio, se intentó intercambiar el anión bromuro por otros aniones derivados de $[\text{KPF}_6]$, $[\text{Ag}(\text{OTf})_2]$, $[\text{Ag}(\text{NO}_3)_2]$, $[\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$, $[\text{Ni}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ $[\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ pero con ningún éxito. Esto con el objetivo de su posible aplicación en reconocimiento molecular.

4.4.1. Complejos tipo pinza NNN de Pd(II)

4.4.1.1. Síntesis del cloruro de [2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina] cloropaladio(II) (6)

El ligante **(2)** reaccionó limpiamente con el ácido tetracloropaládico, la estructura propuesta es la mostrada en el esquema 4.4.1.1.1. La síntesis del complejo se lleva a cabo en una relación 1:1 del ligante **(2)** con H_2PdCl_4 , a temperatura ambiente en EtOH, durante media hora, tiempo en el cual se da lugar a la formación del complejo **(6)**.



Esquema 4.4.1.1.1. Síntesis del cloruro de [2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]cloropaldio(II) **(6)**.

Este complejo **(6)** se caracterizó espectroscópicamente por RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, espectrometría de masas ESI⁺, espectroscopia de infrarrojo y análisis elemental.

En la figura 4.4.1.1.2 se muestra el espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 donde se observan señales congruentes con la formulación propuesta en δ (ppm); 3.38 (*m*, 8H, CH₂, ^dH), 3.86 (*s*, 8H, CH₂, ^eH), 4.77 (*s*, 4H, CH₂, ^cH), 4.89 (*s*, *a*, 4H, OH, ^fH), 7.62 (*d*, $^3J_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$, 2H, CH, ^bH), 8.02 (*t*, $^3J_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$, H, CH, ^aH).

Por otro lado en la figura 4.4.1.1.3 se muestra la RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ δ (ppm) observándose seis tipos diferentes de C en: 55.3 (*s*, CH₂, C5), 55.6 (*s*, CH₂, C6), 56.9 (*s*, CH₂, C4), 124.1 (*s*, CH, C2), 139.1 (*s*, C, C3), 150.6 (*s*, CH, C1).

La estructura propuesta para este compuesto **(6)** indica que se trata de un complejo catiónico, lo cual se probó al determinar la conductividad eléctrica del compuesto en disolución. Este complejo se obtuvo como un sólido amorfo de color naranja con un p.f.= 168-170°C.

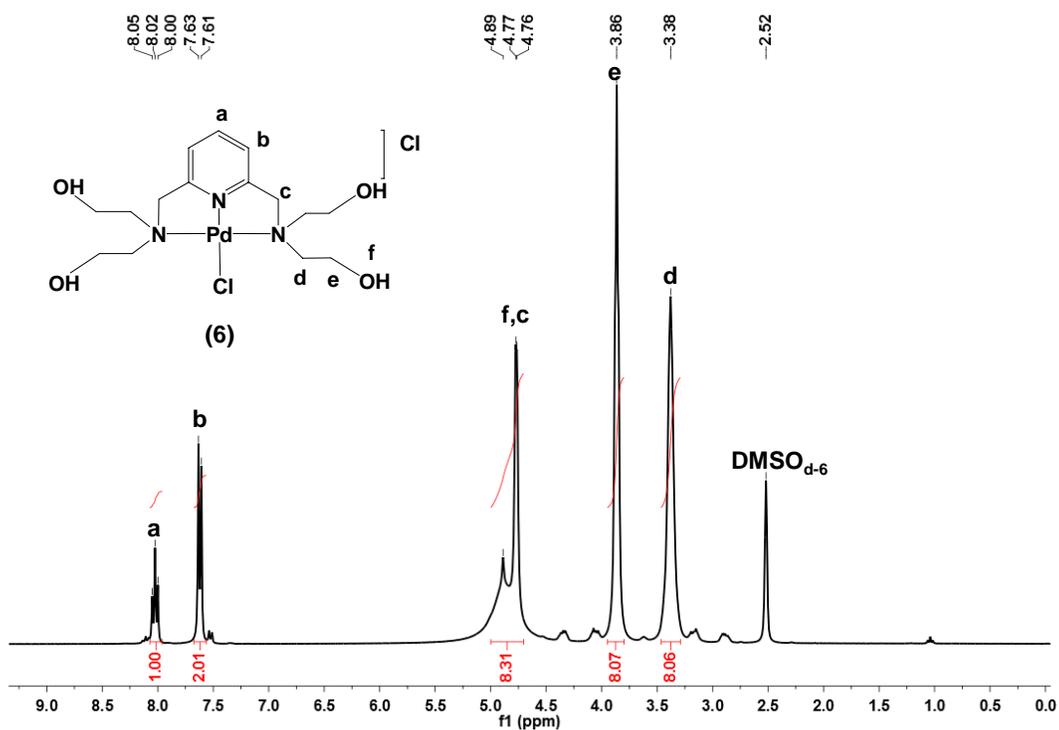


Figura 4.4.1.1.2. Espectro de RMN ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ (300 MHz, T.A) de (6).

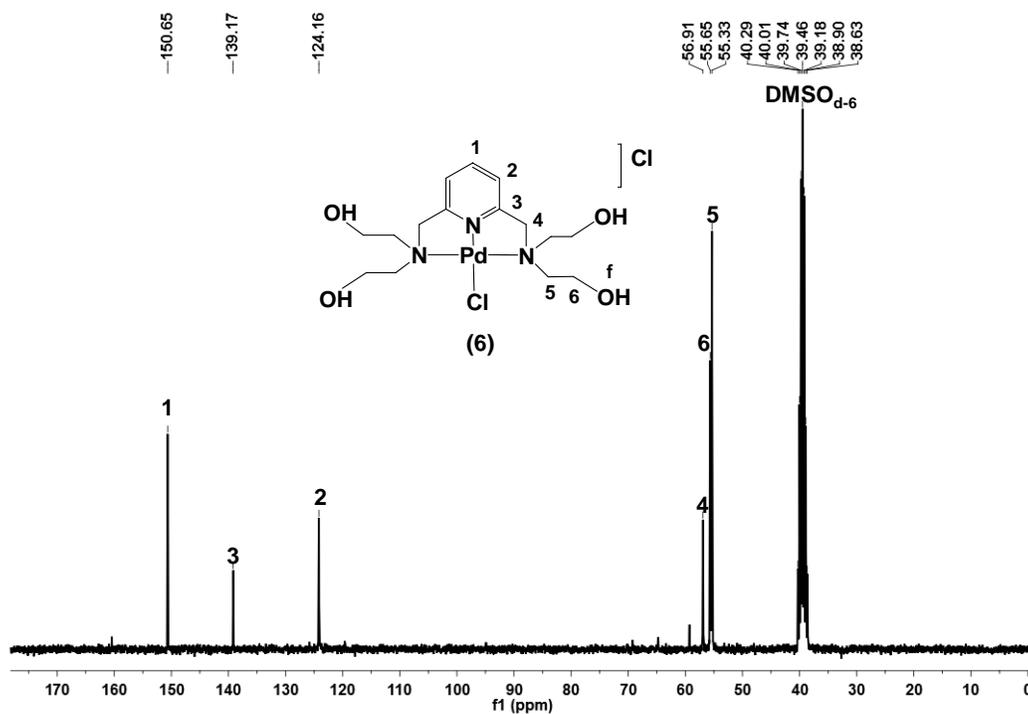


Figura 4.4.1.1.3. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) de (6).

En el espectro de IR (figura 4.4.1.1.4) del complejo **(6)** se observan las señales correspondientes a los grupos funcionales hidroxilo y amina en ν (cm^{-1}): 3432-3281 (OH,NH₂), 3061-2883 (C-H). El espectro de masas por ESI⁺ (figura 4.4.1.1.5) muestra un pico en $m/z = 456$ correspondiente al ión molecular.

Los resultados del análisis elemental experimental: C 35.8%, H 5.2% y N 8.2% concuerdan con los valores teóricos calculados C₁₅H₂₉Cl₂N₃O₄Pd: C 36.5%, H 5.9% y N 8.5% y

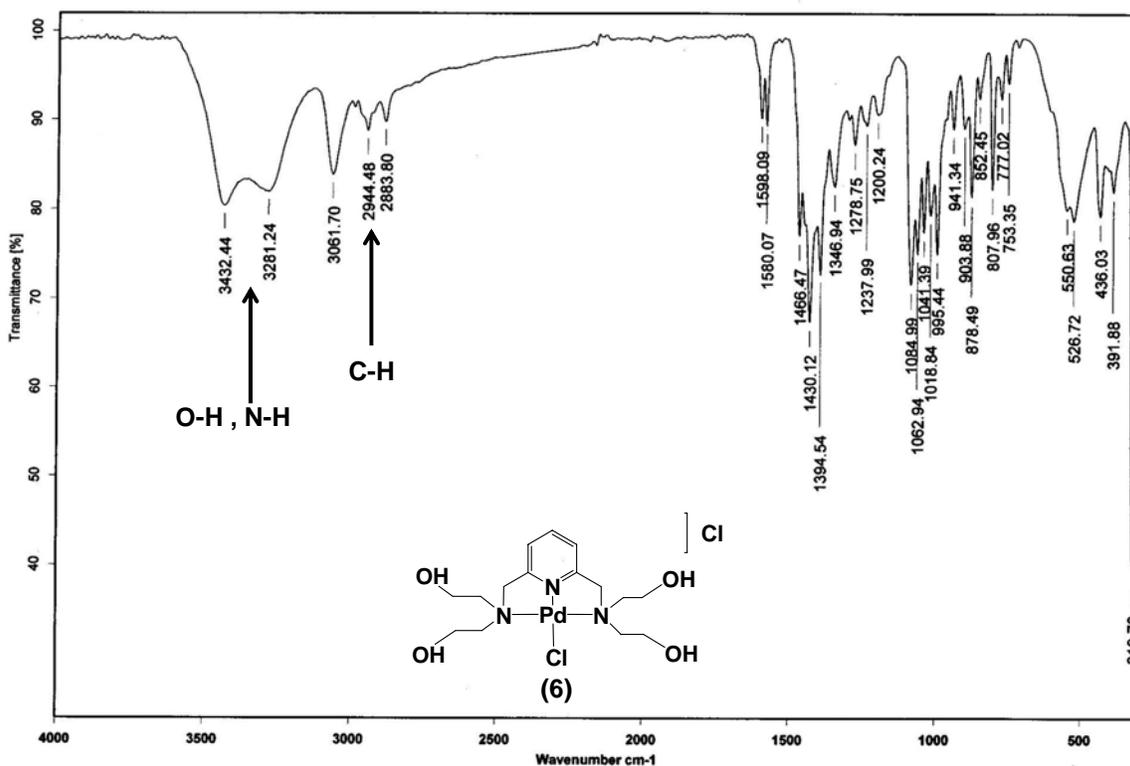


Figura 4.4.1.1.4. Espectro de IR en pastilla de KBr del cloruro de [2,6-bis[(diethanolamino)metil]piridina]cloropaldio(II) **(6)**.

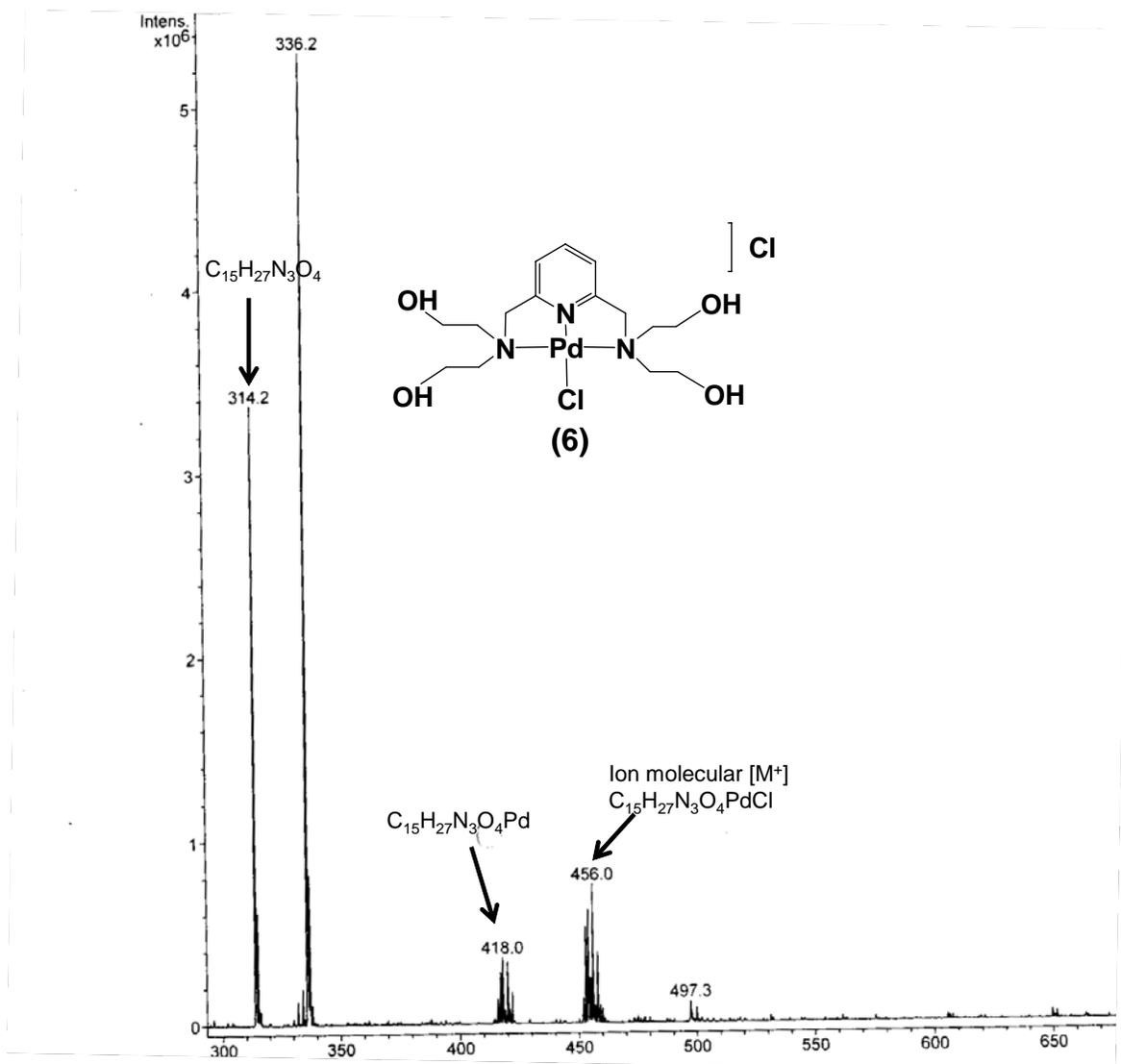


Figura 4.4.1.1.5. Espectro de masas por ESI⁺ del cloruro de [2,6-bis[(diethanolamino)metil]piridina]cloropaladio(II) (6).

4.4.1.2. Complejos oxazolina NNO de Pd(II) (7 y 8)

Los complejos oxazolina son ampliamente utilizados en una variedad de transformaciones orgánicas. Las oxazolinas se preparan comúnmente a partir de aminoalcoholes. Una de las aplicaciones principales que tienen sus derivados de metales de transición es su empleo en síntesis orgánica asimétrica.

La mayoría de los ejemplos de complejos oxazolina encontrados en la literatura son complejos simétricos que contienen en su esqueleto básico ligantes como Pybos (piridina-bisoxazolina) y Phebox (benceno-bisoxazolina). En contraste, los complejos oxazolina no simétricos son pocos comunes debido a que la obtención de estos compuestos generalmente involucra metodologías laboriosas de síntesis. Sin embargo, la síntesis de complejos no simétricos resulta interesante debido a que estos compuestos presentan propiedades químicas y electrónicas diferentes, por lo que se espera que estas características influyan en su reactividad^[32].

Así, la reactividad de los ligantes NNN (**4** y **5**), derivados de piridina obtenidos se exploró con sales como: $[\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$, $[\text{PdCl}_2]$, $[\text{K}_2\text{PtCl}_4]$ y finalmente con $[\text{KAuCl}_4]$. En el caso de Ni(II) y Au(III) se obtuvieron aceites que no fue posible caracterizar. Para el caso del empleo de precursores de Pt(II) con estos ligantes, el mejor precursor es PtCl_2 , sin embargo, la reactividad de los ligantes con esta sal es un proceso lento.

La reactividad de los ligantes **(4)** y **(5)** se favorece con el empleo de PdCl₂, dando lugar a la formación inusual de complejos tipo pinza oxazolina-acetato no simétricos (figura 4.4.1.2.1).

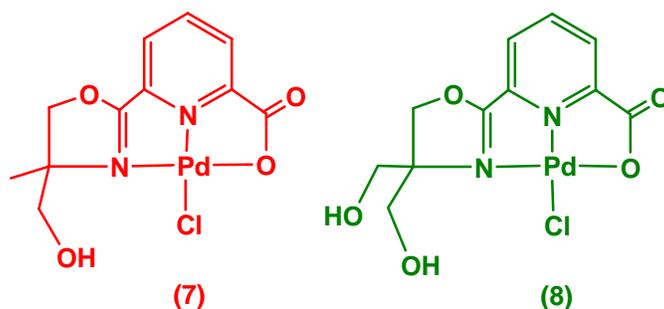
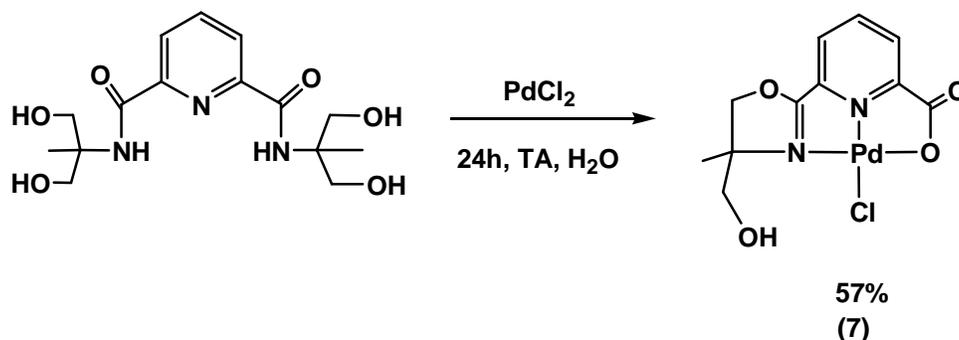


Figura 4.4.1.2.1. Complejos tipo pinza NNO de Pd(II) no simétricos.

Este resultado es notable, toda vez que los ligantes oxazolina por si mismos son difíciles de sintetizar y aquéllos tipo pinza no simétricos son poco comunes. Siendo este un ejemplo muy peculiar de la formación de la oxazolina y posterior coordinación del nuevo ligante no simétrico al átomo de Pd(II) para generar los compuestos **(7)** y **(8)**.

4.4.1.2.1. Síntesis de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (**7**)

Este complejo fue sintetizado a partir de una mezcla de 2,6-Bis[*N*-(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina (**4**) y PdCl₂, a temperatura ambiente en H₂O durante 24h, dando lugar al complejo pinza de Pd(II) no simétrico NNO oxazolina-acetato (esquema 4.4.1.2.1.1).



Esquema 4.4.1.2.1.1. Síntesis de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (**7**).

El compuesto pinza [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) es un sólido cristalino de color naranja que descompone a 170°C y se obtuvo con un rendimiento del 57% .

El complejo (**7**) se caracterizó por RMN ¹H y ¹³C{¹H}, espectrometría de masas ESI⁺, espectroscopia de infrarrojo, análisis elemental y difracción de rayos X de monocristal.

De esta forma en la figura 4.4.1.2.1.2 de RMN ^1H en DMSO-d_6 δ (ppm) se observan las siguientes señales esperadas para los distintos protones que presenta el complejo: 1.41 (s, 6H, CH_3 , ^aH), 3.75 (d, $^2\text{J}_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$, H, CH_2 , ^bH), 4.63 (d, $^2\text{J}_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$, H, CH_2 , ^cH), 5.02 (d, $^2\text{J}_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$, H, CH_2 , ^cH), 5.34 (s, a, H, OH, ^dH), 7.99 (d, $^3\text{J}_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$, H, CH, ^eH), 8.18 (d, $^3\text{J}_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$, H, CH, ^gH), 8.47 (t, $^3\text{J}_{\text{H-H}}=15\text{Hz}$, H, CH, ^fH). En el espectro podemos observar protones diastereotópicos que corresponden a los protones de los CH_2 unidos al átomo de oxígeno del anillo de la oxazolina lo cual es típico para estos compuestos por la conformación que presentan.

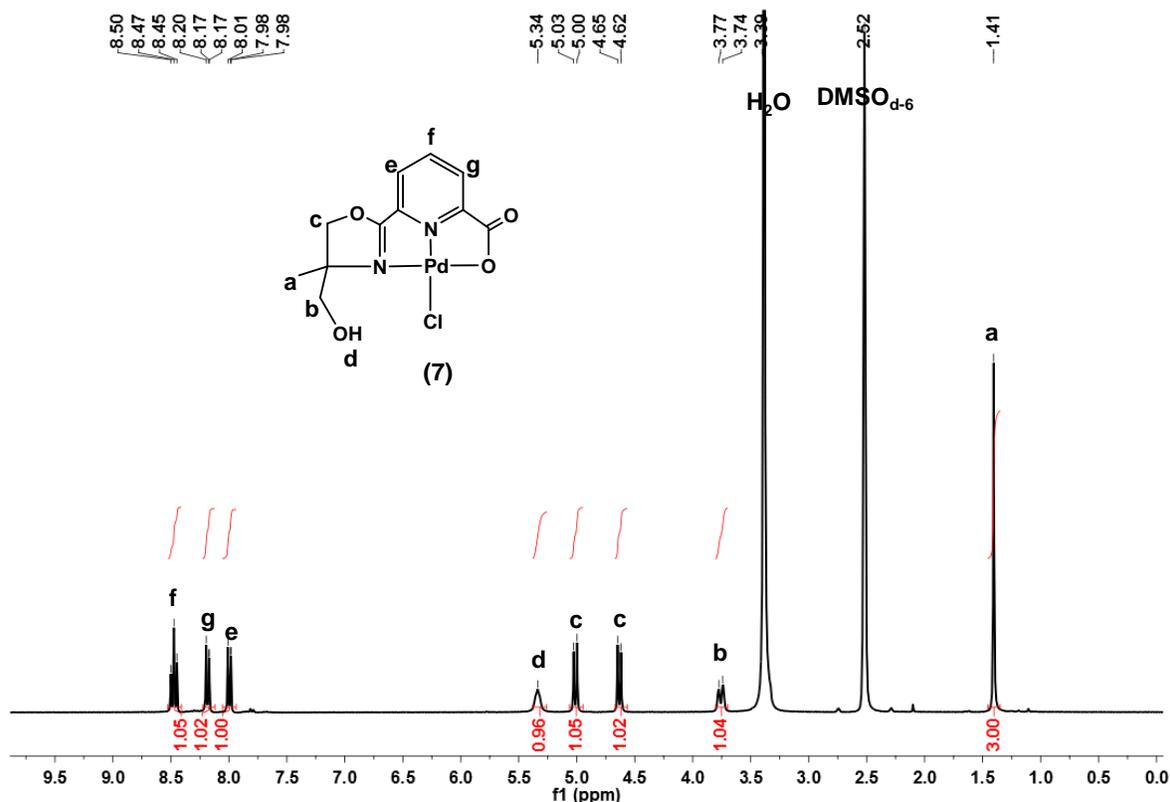


Figura 4.4.1.2.1.2. Espectro de RMN ^1H en DMSO-d_6 (300 MHz, T.A) de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (**7**).

Los protones de los grupos alcoholes son protones intercambiables en D₂O, por lo que se decidió realizar el intercambio en este disolvente. Los resultados obtenidos se muestran en el espectro de la figura 4.4.1.2.1.3, donde se observa que la señal correspondiente al OH desaparece y se observan dos dobletes en δ 3.72 y δ 3.35 con constantes de acoplamiento de $^2J_{H-H}=12\text{Hz}$ que corresponden a los protones diastereotópicos de los grupos metileno unidos al grupo alcohol que en el espectro de la figura 4.4.1.2.1.2 no se observaban por la señal del H₂O en el DMSO-d₆

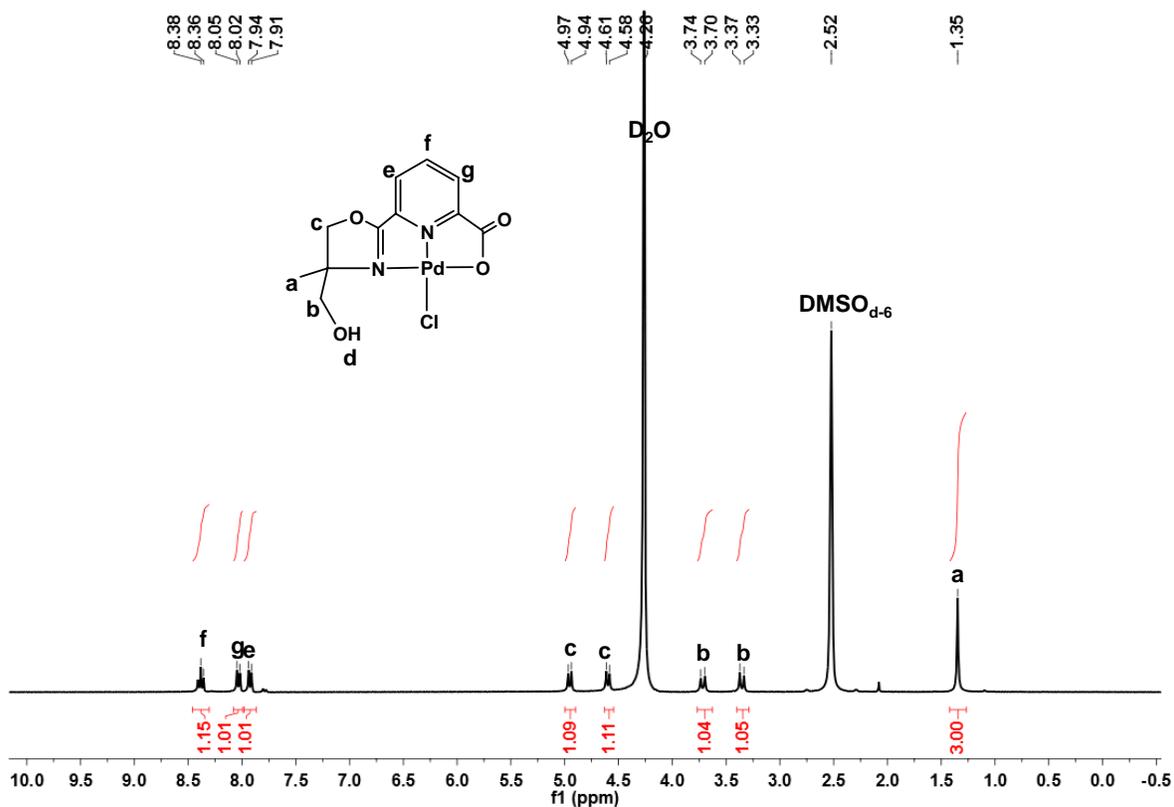


Figura 4.4.1.2.1.2. Espectro de RMN ¹H en D₂O (300 MHz, T.A) de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (7).

En la figura 4.4.1.2.1.4 se observa el espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ δ (ppm) en el cual son relevantes las dos señales que corresponde a la imina de la oxazolina y al carbonilo del acetato. Ambas señales se desplazan a campo bajo por la desprotección de densidad electrónica que presentan, adicionalmente se pueden distinguir 9 tipos de C en: 21.5 (s, CH_3 , C1), 65.2 (s, CH_2 , C2), 71.1 (s, C, C3), 79.6 (s, CH_2 , C4), 127.6 (s, CH, C9), 128.9 (s, CH, C7), 142.3 (s, C, C10), 143.2 (s, CH, C8), 150.7 (s, C, C6), 168.8 (s, $\text{C}=\text{N}$, C5) y 171.6 (s, carbonilo, C11).

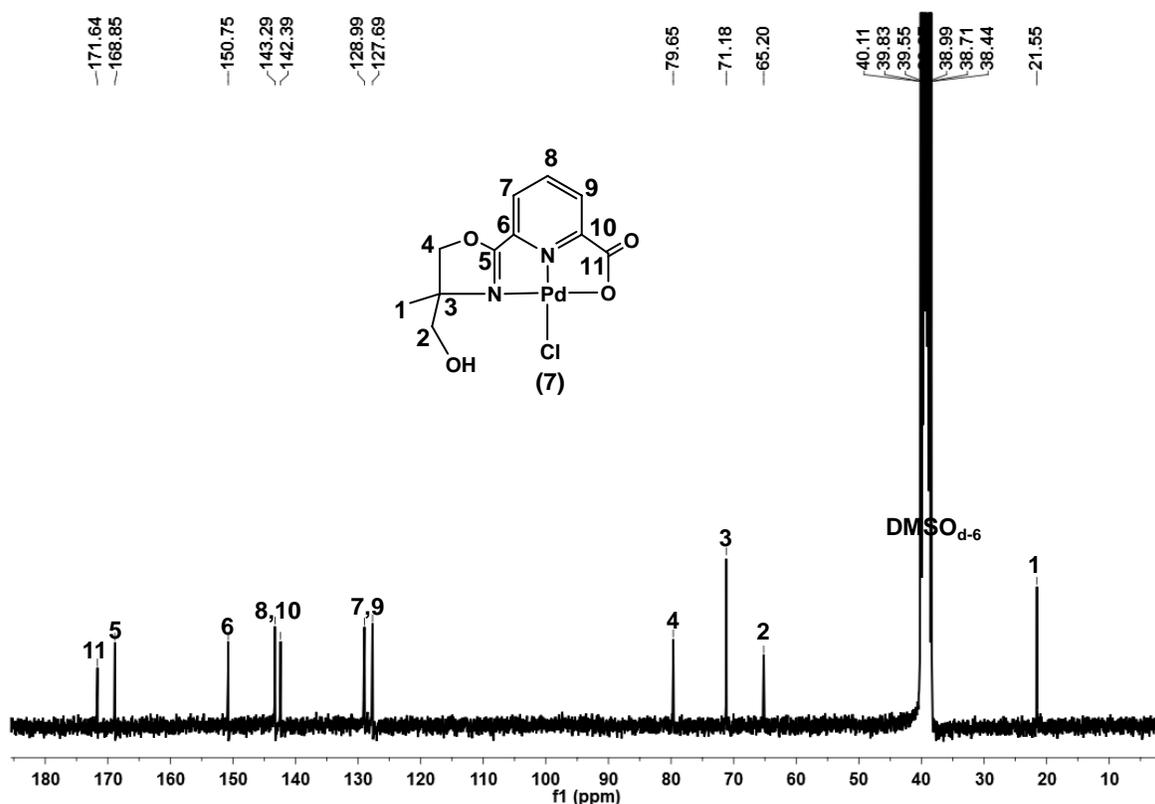


Figura 4.4.1.2.1.4. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO}-d_6$ (75 MHz, T.A) de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaldio(II) (**7**).

En la figura 4.4.1.2.1.5 se muestra el espectro de Infrarrojo donde se observan las señales características de los grupos funcionales alcohol, carbonilo e imino en ν (cm^{-1}): 3433 (OH), 2938-2881 (CH), 1654 (C=O) y 1619 (C=N).

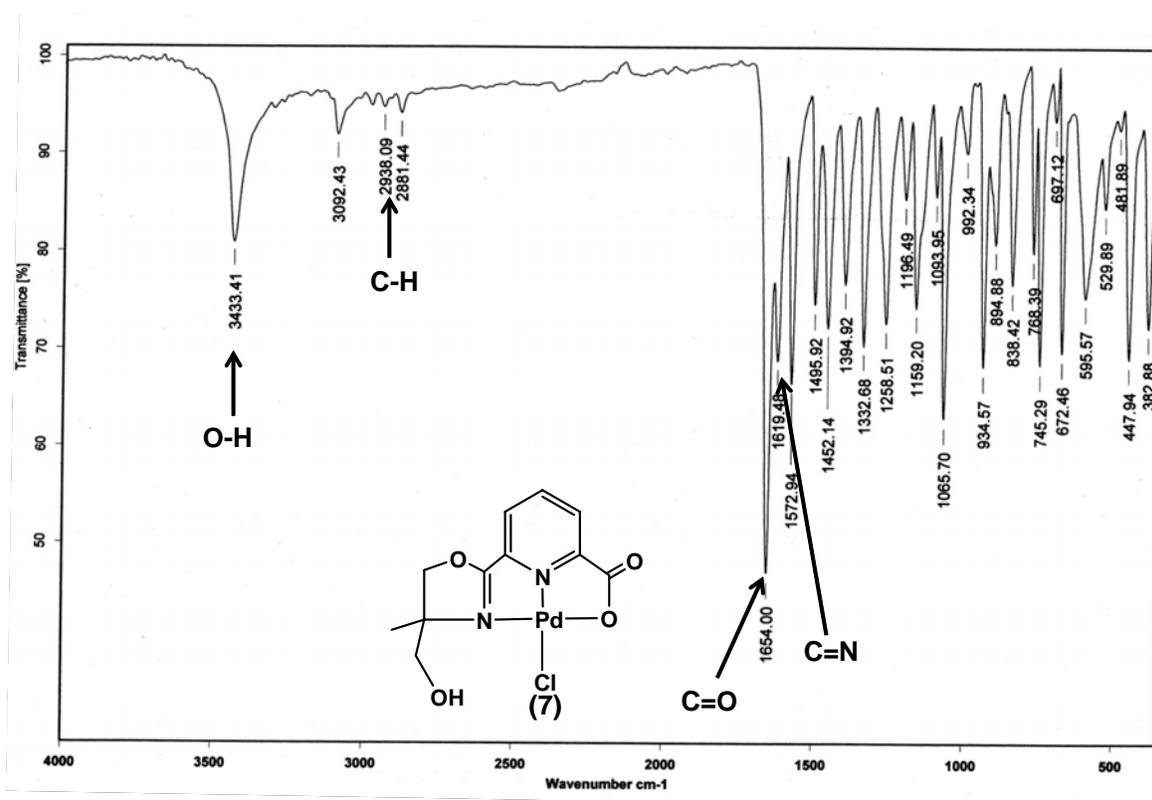


Figura 4.4.1.2.1.5. Espectro de IR en pastilla de KBr de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (**7**).

El espectro de masas por ESI^+ (4.4.1.2.1.6) muestra un pico en $m/z = 377$ correspondiente al ión molecular. Finalmente los valores calculados para el de análisis elemental $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Pd}$: C 35.0%, H 2.9%, N 7.4% coinciden con los datos obtenidos experimentalmente: C 34.5%, H 2.9% y N 7.1%.

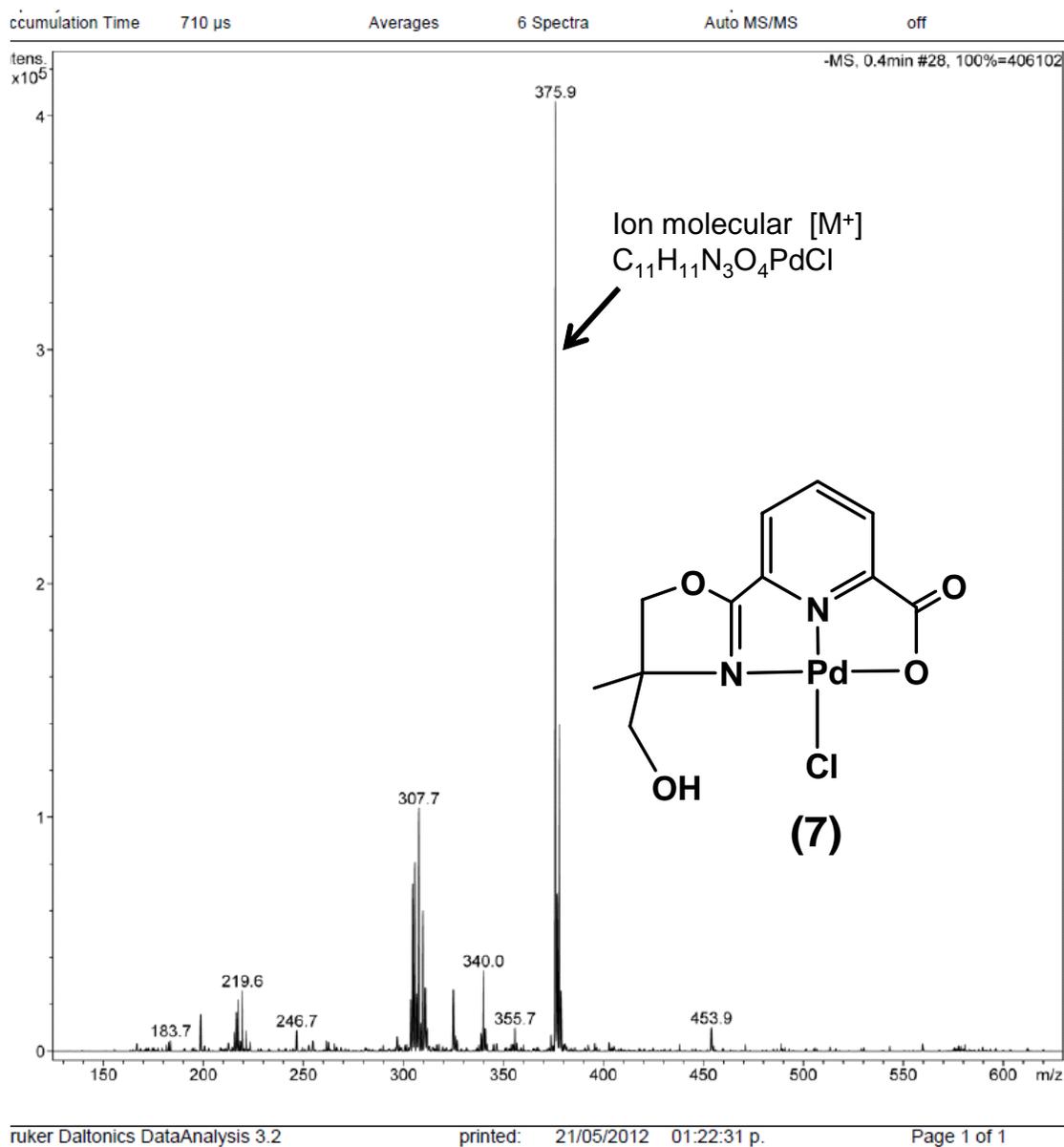
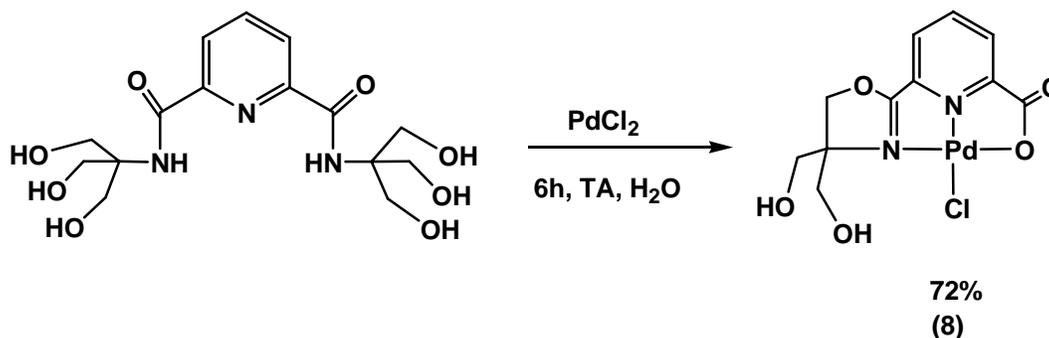


Figura 4.4.1.2.1.6. Espectro de masas por ESI⁺ de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (7).

4.4.1.2.2. Síntesis de [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (**8**)

Este complejo se sintetizó de manera análoga al complejo (**7**), a partir de 2,6-Bis[*N*-(tris(hidroximetil)metano)carbamoil]piridina (**5**), con PdCl₂, a temperatura ambiente en H₂O durante 6h. Dando lugar al complejo pinza no simétrico de Pd(II) NNO (**8**) (esquema 4.4.1.2.2.1).



Esquema 4.4.1.2.2.1. Síntesis de [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (**8**).

El complejo pinza [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) cristaliza en forma de agujas amarillas, presenta un p.f.=140°C descompone y se obtuvo con un rendimiento del 72%.

Este complejo se caracterizó por RMN ¹H y ¹³C{¹H}, espectroscopia de infrarrojo, análisis elemental y difracción de rayos X de monocristal. Los resultados de estos análisis se muestran a continuación.

En el espectro de RMN ^1H (figura 4.4.1.2.2.2) en DMSO-d_6 δ (ppm) se observan los seis protones distintos presentes en la molécula en: 3.49 (*dd*, $^2J_{\text{H-H}}=12\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$, 2H, CH_2 , ^aH), 3.79 (*dd*, $^2J_{\text{H-H}}=12\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$, 2H, CH_2 , ^aH), 4.96 (*s*, 2H, CH_2 , ^cH), 5.25 (*t*, *a*, 2H, OH, ^bH), 8.01 (*d*, $^3J_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$, H, CH, ^dH), 8.20 (*d*, $^3J_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$, H, CH, ^fH), 8.49 (*t*, $^3J_{\text{H-H}}=9\text{Hz}$, H, CH, ^eH). Nuevamente se observan protones diastereotópicos de los metilenos, en este caso corresponden a los CH_2 unidos a los grupos OH.

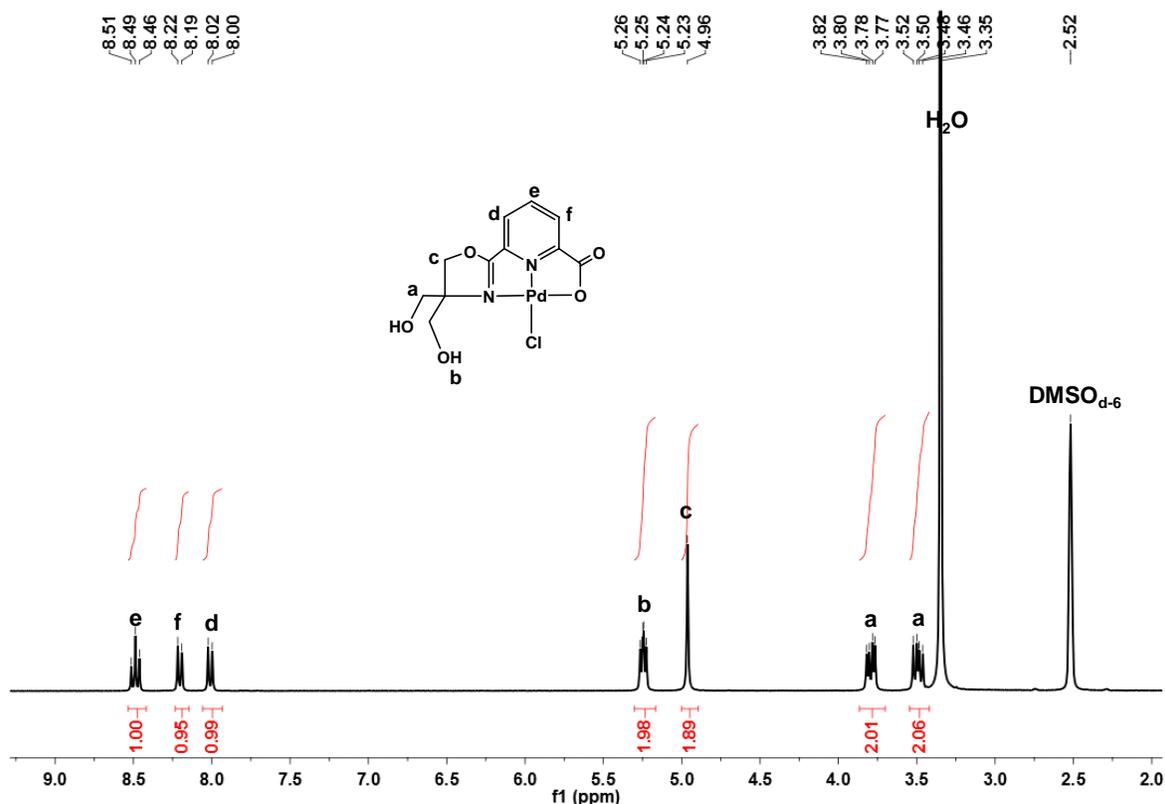


Figura 4.4.1.2.2.2. Espectro de RMN ^1H en DMSO-d_6 (300 MHz, T.A) de [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaldio(II) (**8**).

Adicionalmente, se llevó a cabo el intercambio de los protones de los grupos OH en D₂O. En el espectro de la figura 4.4.1.2.2.3 se observa que la señal correspondiente a los grupos OH desaparece con lo que se corrobora que esta señal corresponde a los protones de los grupos OH.

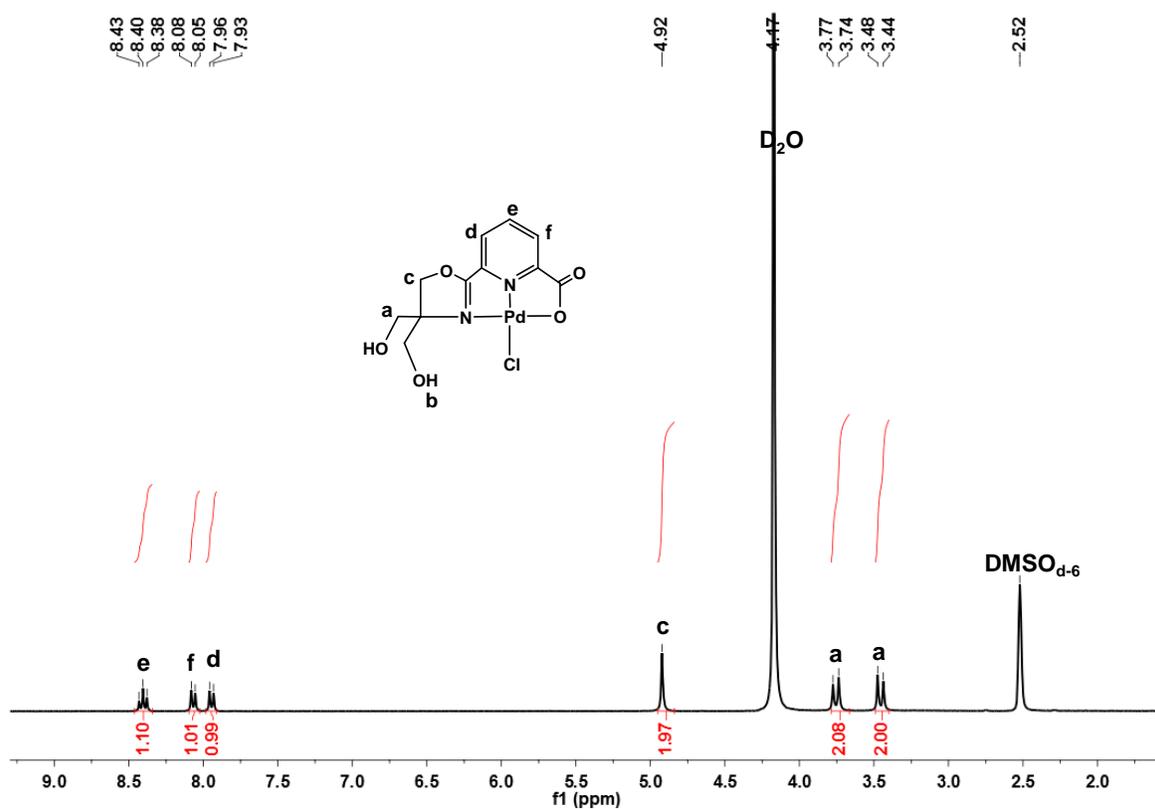


Figura 4.4.1.2.2.3. Espectro de RMN ¹H en D₂O (300 MHz, T.A) de [6-(4,4-dihidroxi-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (**8**).

En la figura 4.4.1.2.2.4 de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ δ (ppm) se indican las señales esperadas para el compuesto en: 61.2 (s, CH_2 , C1), 75.6 (s, CH_2 , C3), 127.2 (s, CH, C8), 128.7 (s, CH, C6), 141.5 (s, C, C9), 142.9 (s, CH, C7), 150.5 (s, C, C5), 168.7 (s, $\text{C}=\text{N}$, C4) y 170.6 (s, carbonilo, C10), siendo estas dos últimas señales las representativas que demuestran la formación del complejo.

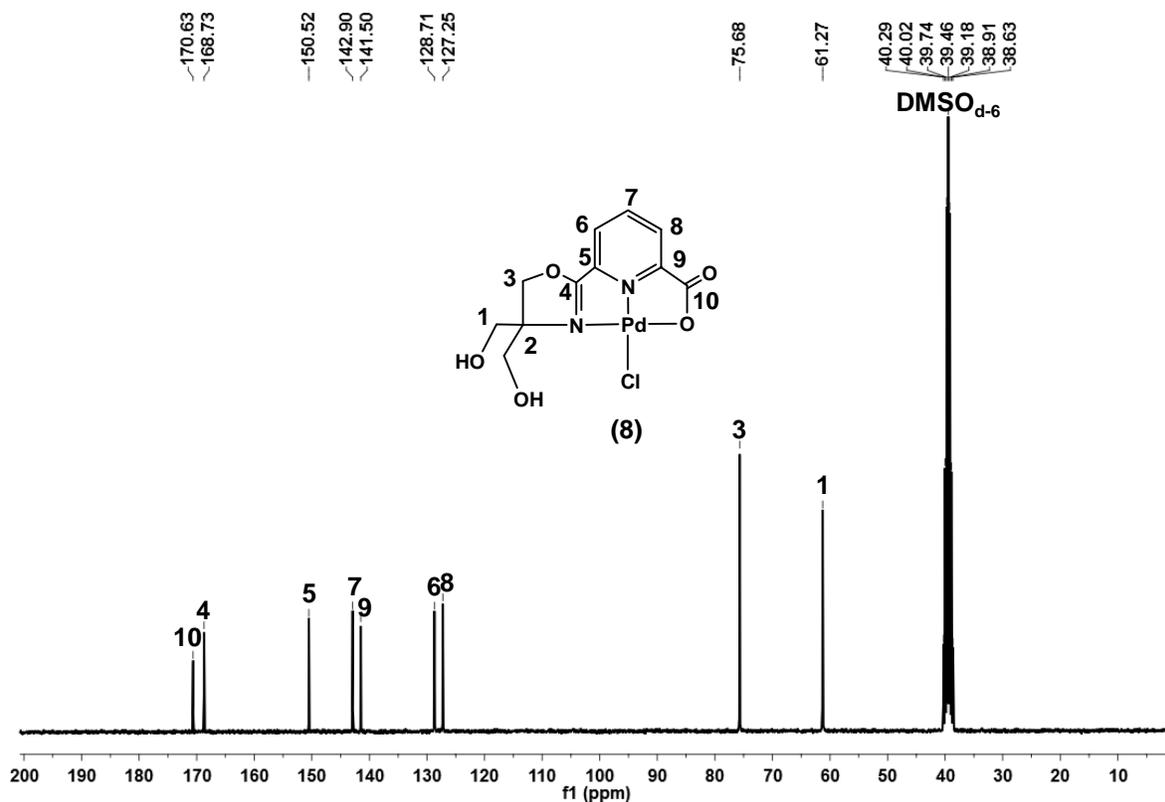


Figura 4.4.1.2.2.4. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) de [6-(4,4-dihidroxiometil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (8).

Adicionalmente se muestra el espectro de IR (figura 4.4.1.2.2.5) donde se muestran las señales en ν (cm^{-1}): 3412 (OH), 2938-2885 (CH), 1664 (C=O) y 1619 (C=N) asignables a la presencia de los grupos funcionales presentes en la molécula. Los resultados obtenidos por el análisis elemental se encuentran en completo acuerdo con la estructura propuesta, teórico $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{Pd}$: C 33.6%, H 2.8% y N 7.1% y experimental: C 33.5%, H 2.8% y N 7.0%.

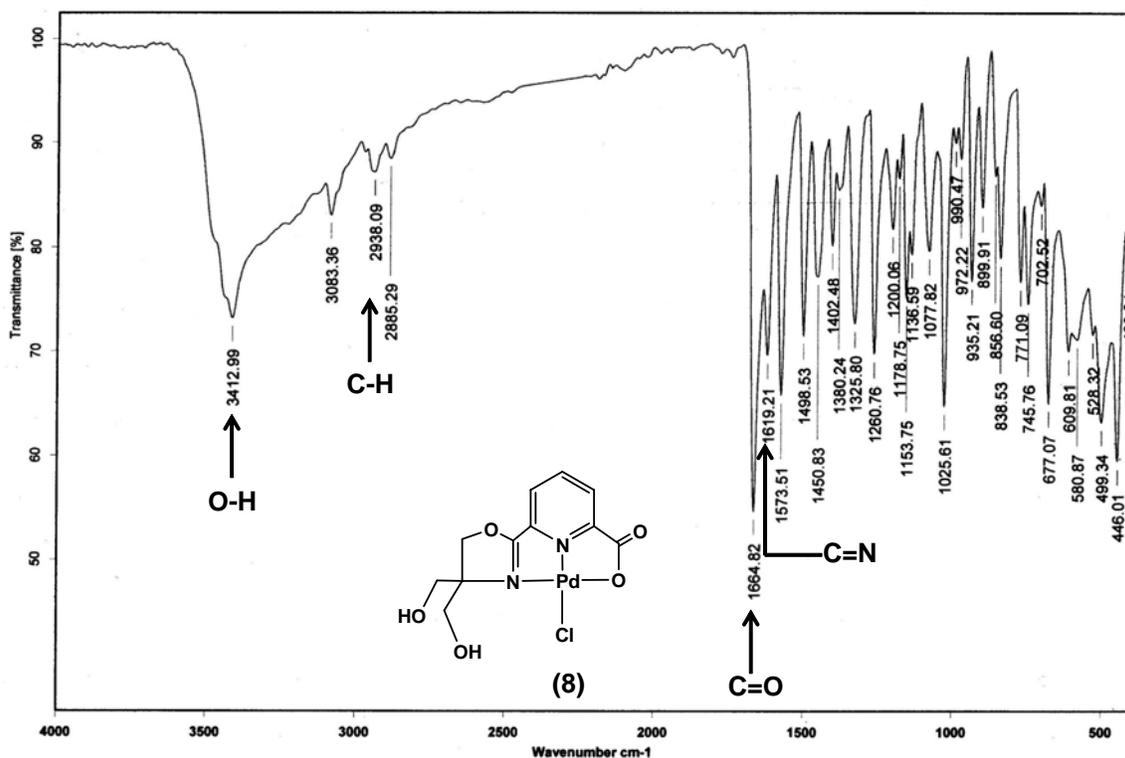


Figura 4.4.1.2.2.5. Espectro de IR en pastilla de KBr de [6-(4,4-dihidroxi-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (**8**).

Propuesta mecanística para la formación de los complejos oxazolina NNO de Pd (II) (7 y 8)

Para la formación de ambos complejos **(7)** y **(8)**, se propone el siguiente mecanismo: El primer paso es la coordinación del Pd al átomo de oxígeno del carbonilo de la amida **(a)**, aumentando la polarización del grupo carbonilo, posteriormente el ataque nucleofílico de una molécula de agua proveniente del disolvente lleva a cabo la hidratación de la amida al ácido correspondiente. Una vez formada la especie amida-ácido. Nuevamente el centro metálico de Pd se coordina simultáneamente al átomo oxígeno del grupo OH del ácido y al átomo de nitrógeno de la piridina **(b)**, es este paso la liberación de HCl forma un metalociclo que estabiliza a esta especie **(c)**.

Por otro lado, en esta especie **(c)** la deslocalización electrónica en la amida permite el ataque intramolecular del átomo de oxígeno, esto trae como consecuencia la formación del anillo de oxazolina junto con la eliminación de una molécula de agua, finalmente la desprotonación del grupo imino de la especie **(d)** genera el complejo tipo pinza NNO no simétrico de Pd(II) **(e)** (figura 4.4.1.2.2.6).

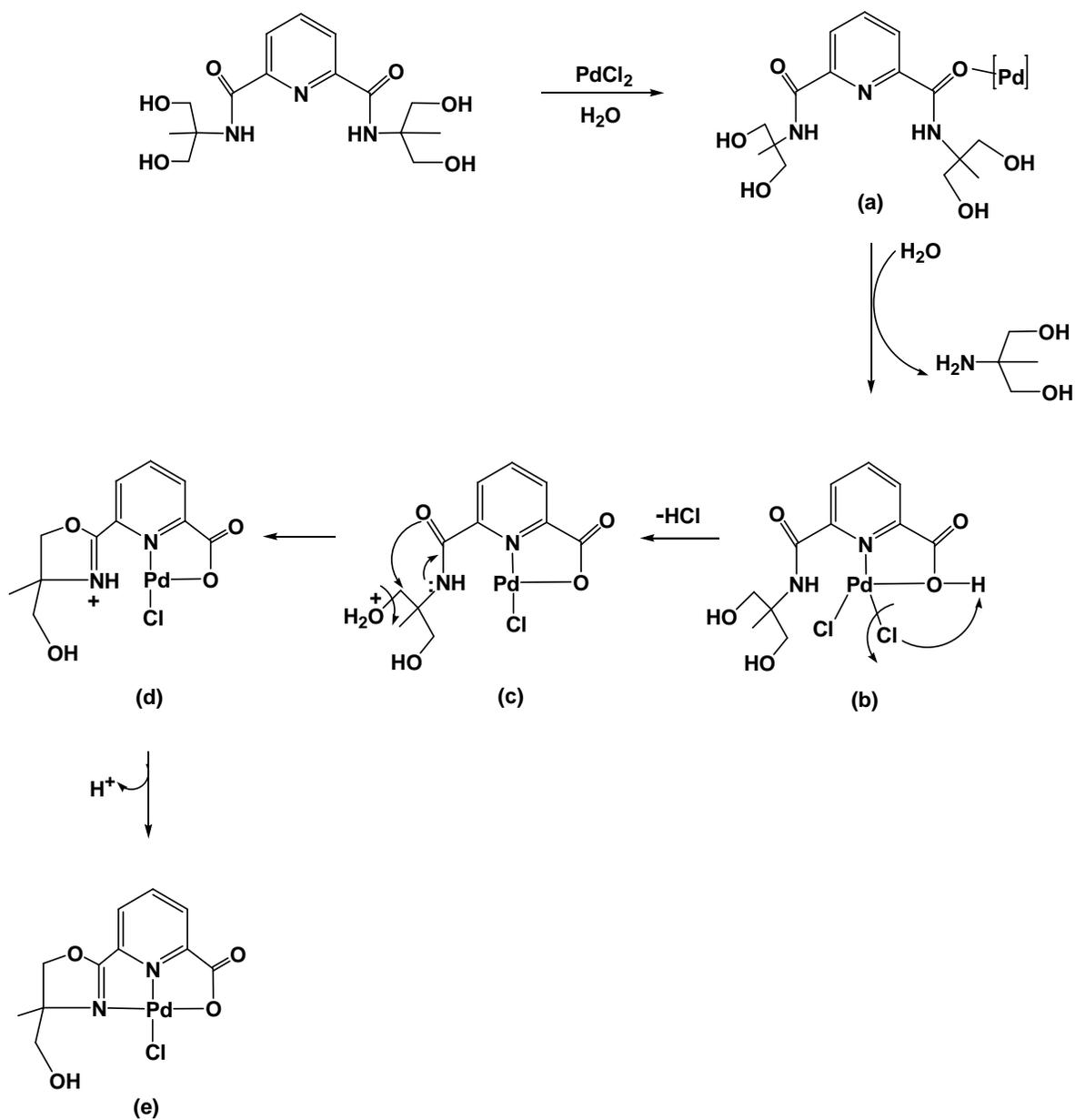
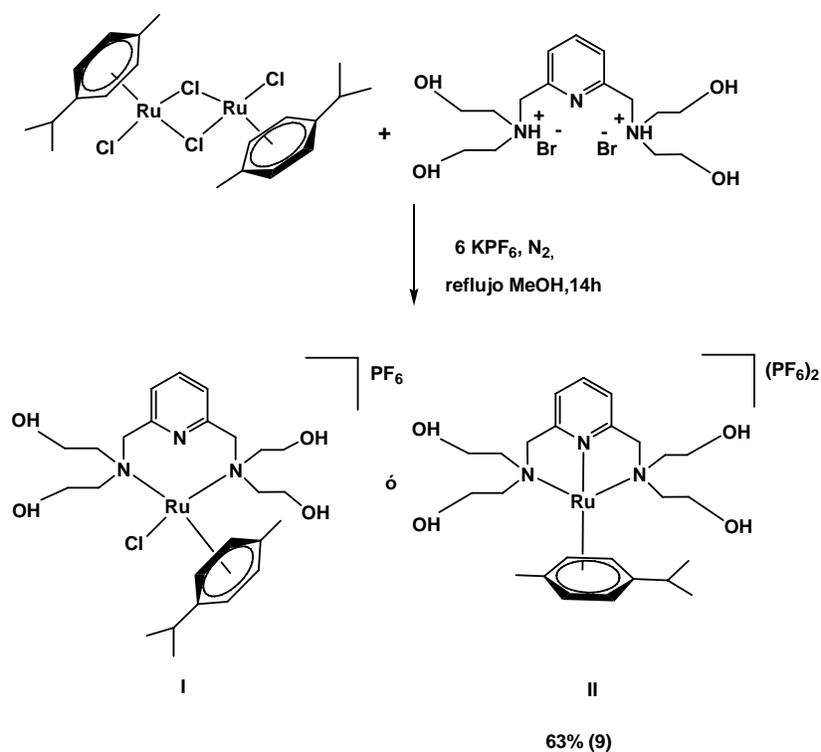


Figura 4.4.1.2.2.6. Mecanismo propuesto para la formación de los complejos (7) y (8).

4.4.2.-Síntesis del Hexafluorofosfato de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$ 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]rutenio(II) (9)

La reacción del ligante (2) se llevó a cabo con el dímero de Ru(II) $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$, en presencia de un exceso de KPF_6 , utilizando KOH como base con el fin de desprotonar el ligante (2) en CH_2Cl_2 posteriormente se hizo una extracción con agua y se colectó la fase orgánica, la cual se colocó a reflujo con el dímero de Ru en MeOH. La misma reacción se llevó a cabo en condiciones de reflujo en MeOH durante 14h bajo atmosfera de N_2 . Así, se determinó que la reacción procede sin el uso de base (esquema 4.4.2.1), para la formación de los mismos productos.



Esquema 4.4.2.1. Síntesis del Hexafluorofosfato de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$ 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]rutenio(II) (9).

Para esta reacción se proponen la formación de cualquiera de las estructuras I ó II, aunque de acuerdo a los resultados obtenidos por los análisis espectroscópicos y aquellos derivados de la espectrometría de Masas, el compuesto que se formó es el representado por la estructura II.

El producto se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando al inicio como eluyente una mezcla 9:1 (CH₂Cl₂: MeOH) donde se obtienen fracciones de color rojo que pertenecen al dímero de Ru(II), posteriormente se aumenta la polaridad 8:2 (CH₂Cl₂:MeOH) y finalmente una mezcla 1:1 (CH₂Cl₂:MeOH), donde se obtienen las fracciones de color amarillo que corresponde al complejo (9). Este complejo de Ru(II) es un sólido cristalino de color naranja con un p.f.= 170°C descompone y que se obtuvo con un rendimiento del 63%.

El compuesto se caracterizó mediante RMN ¹H, ³¹P{¹H} y ¹³C{¹H}, espectrometría de masas ESI⁺ y análisis elemental. Obteniéndose los siguientes resultados:

RMN ¹H (figura 4.4.2.2) en MeOD δ (ppm): 1.11-0.89 (*m*, 6H, CH₃, ^hH), 1.88 (*s*, 3H, CH₃, ⁱH), 2.90-2.78 (*m*, 5H, CH₂, ^eH), 3.23-3.21 (*sept*, H, CH, ⁱH), 3.46 (*m*, a, H, OH, ^gH), 3.71 (*s*, 4H, CH₂, ^dH), 4.06-4.01 (*m*, 3H, CH₂, ^eH), 4.52-4.28 (*m*, a, 2H, OH, ^gH), 4.84-4.70 (*m*, 8H, CH₂, ^fH), 5.08 (*s*, a, H, OH, ^gH), 5.67 (*dd*, ³J_{H-H}=6Hz, ⁴J_{H-H}=3Hz, 2H, CH, ^kH), 5.86 (*dd*, ³J_{H-H}=6Hz, ⁴J_{H-H}=3Hz, 2H, CH, ⁱH), 7.57 (*d*, ³J_{H-H}=9Hz, H, CH, ^cH), 7.90 (*d*, ³J_{H-H}=6Hz, H, CH, ^bH), 7.99 (*t*, ³J_{H-H}=9Hz, H, CH, ^bH).

RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (figura 4.4.2.3) δ (ppm) con la única señal del fósforo correspondiente del KPF_6 en: -144.5 (*sept*, $J_{\text{P-F}} = 705\text{Hz}$); RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (figura 4.4.2.4) δ (ppm): 17.2 (s, CH_3 , C8), 21.5 (s, CH_3 , C14), 24.0 (s, CH, C13), 56.5 (s, CH_2 , C6), 59.2 (s, CH_2 , C7), 64.3 (s, CH_2 , C5), 69.2 (s, CH, C10), 70.7 (s, CH, C11), 99.9 (s, C, C9), 107.3 (s, C, C12), 124.3 (s, CH, C3), 129.5 (s, CH, C2), 141.5 (s, CH, C1), 162.1 (s, C, C4).

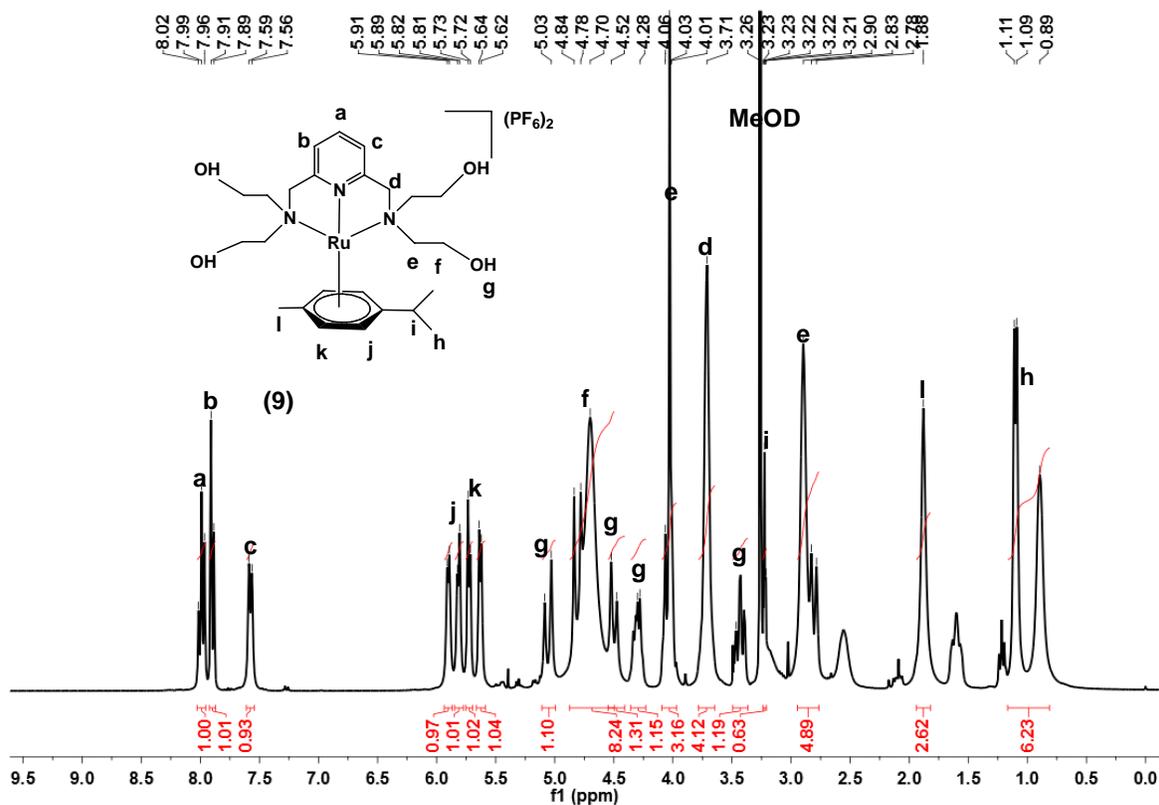


Figura 4.4.2.2. Espectro de RMN ^1H en MeOD (300 MHz, T.A) de Hexafluorofosfato de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})2,6\text{-bis}[(\text{dietanolamino})\text{metil}]\text{piridina}]\text{rutenio(II)}$ (**9**).

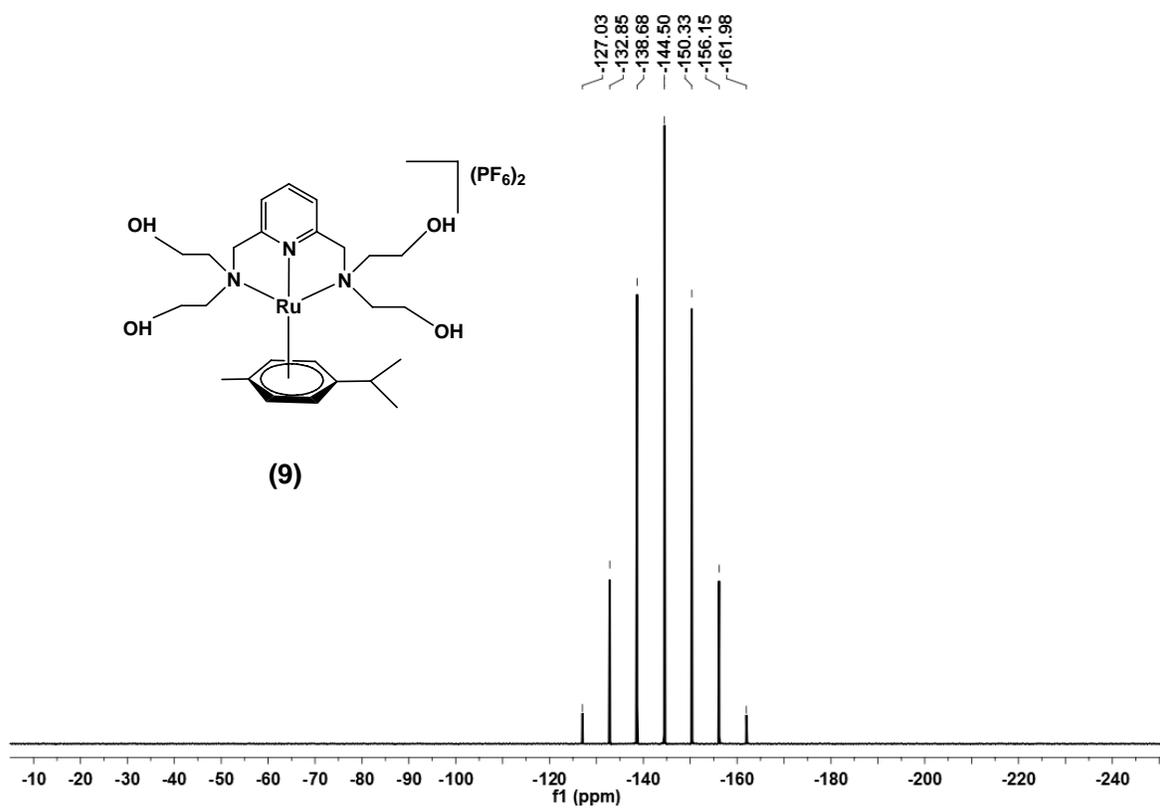


Figura 4.4.2.3. Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ en MeOD (121 MHz, T.A) de Hexafluorofosfato de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})2,6\text{-bis}[(\text{di}2\text{-anolamino})\text{metil}]\text{piridina}]\text{rutenio(II)}$ (**9**).

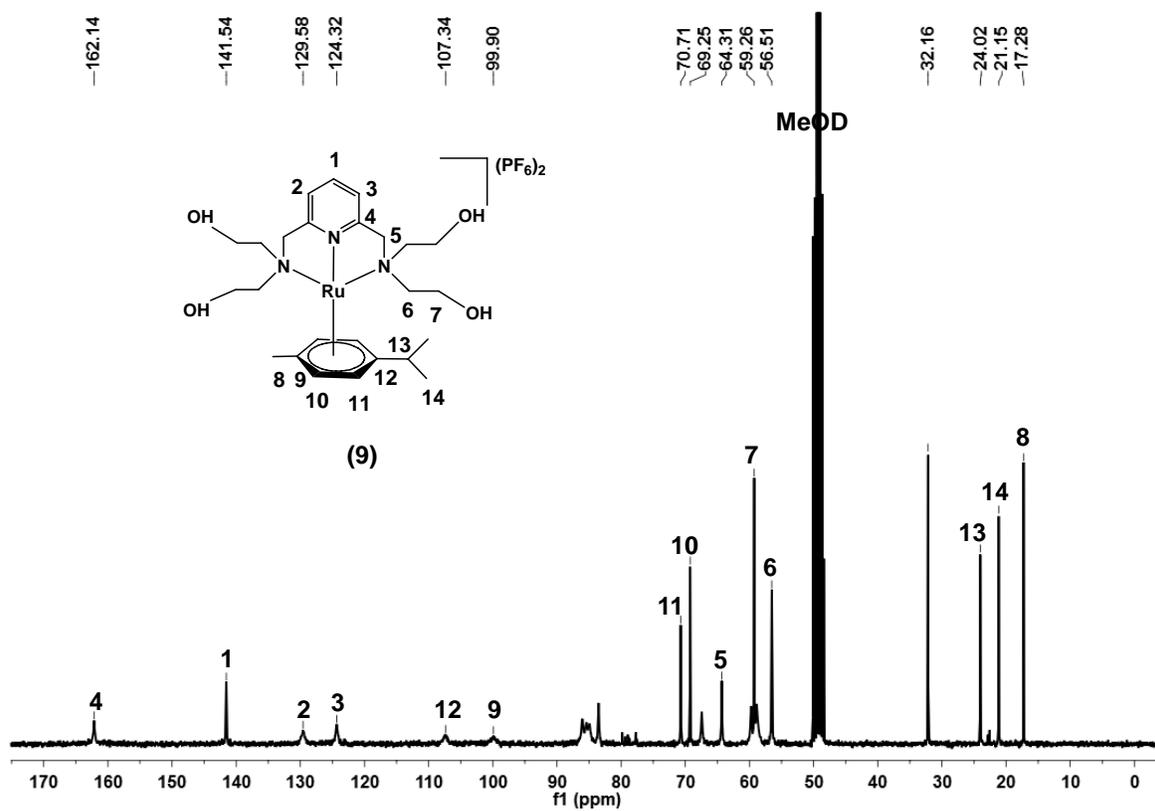


Figura 4.4.2.4. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en MeOD (75 MHz, T.A) de Hexafluorofosfato de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})2,6\text{-bis}[(\text{dietanolamino})\text{metil}] \text{piridina}] \text{rutenio(II)}$ (9).

El espectro de masas (figura 4.4.2.5) por ESI⁺ muestra un pico correspondiente a $m/z = 548$ que corresponde al fragmento $[C_{25}H_{41}N_3O_4Ru]$. Mientras que el análisis elemental teórico $C_{25}H_{41}F_{18}KN_3O_4P_3Ru$: C 29.3%, H 4.0% y N 4.1% coincide de manera adecuada con los valores obtenidos experimentalmente: C 30.0%, H 4.2% y N 4.0%.

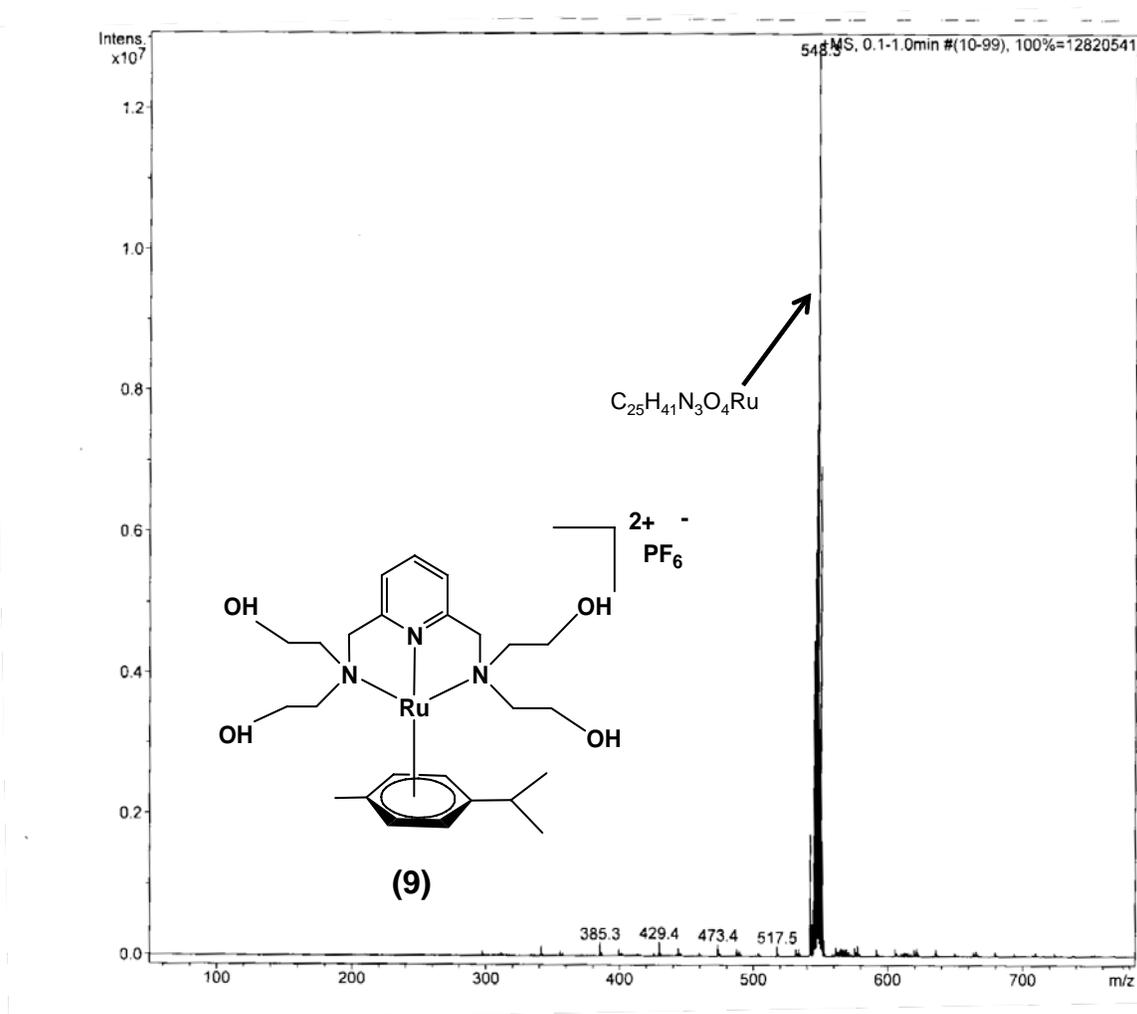


Figura 4.4.2.5. Espectro de masas por ESI⁺ de Hexafluorofosfato de $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2,6\text{-bis}[(\text{dietanolamino})\text{metil}]\text{piridina}]\text{rutenio(II)}$ (9).

Capítulo 3 Síntesis de compuestos de coordinación

4.5. Síntesis de compuestos del grupo 10 con aminoalcoholes

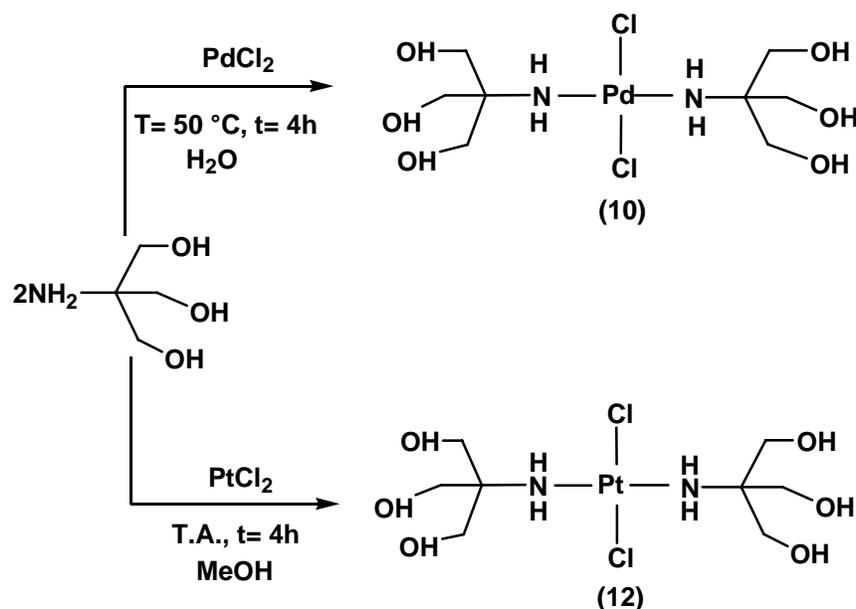
En esta capítulo se describe la síntesis de los compuestos de Pd(II) y Pt(II) con los aminoalcoholes: dietanolamina (DEA), 2-amino-2-metilpropanodiol (AMPD) y tris(hidroximetil)aminometano (THAM), obteniéndose de manera exitosa los compuestos de coordinación correspondientes. Estas reacciones proceden en condiciones suaves de reacción, empleando disolventes polares como H₂O y MeOH.

De manera análoga, también se llevaron a cabo reacciones con los mismos aminoalcoholes y NiCl₂ con el fin de obtener los correspondientes compuestos de coordinación de Ni(II). Sin embargo, la identificación de los productos no se logró de manera adecuada y concluyente.

4.5.1. Síntesis de compuestos de coordinación de Pd(II) y Pt(II)

Los compuestos de Pd(II) y Pt(II) se sintetizaron por medio de procedimientos similares a partir de las sales derivadas de cada metal y el aminoalcohol correspondiente como se muestra en el esquema (esquema 4.5.1.1). Los complejos *trans*-[PdCl₂(THAM)₂] (**10**) y *trans*-[PtCl₂(THAM)₂] (**12**) a partir de tris(hidroximetil)aminometano, (esquema 4.5.1.1), los complejos *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**) y *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**) a partir de 2-amino-2-metilpropanodiol y el complejo *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (**14**) se derivó de dietanolamina.

Una diferencia notable en la síntesis de estos complejos es el disolvente empleado y la temperatura. Para la síntesis de los complejos de Pd(II) se utilizó agua como disolvente y la reacción procedió a 50°C. Mientras que para la síntesis de los complejos de Pt(II) se llevó a cabo a temperatura ambiente y empleando como disolvente MeOH, ya que en medio acuoso no fue posible la síntesis de los complejos observándose descomposición del metal en todos los casos.



Esquema 4.5.1.1. Síntesis de diclorobis(tris(hidroximetil)aminometano)paladio(II) *trans*-[PdCl₂(THAM)₂] (**10**) y diclorobis(tris(hidroximetil)aminometano)platino(II) *trans*-[PtCl₂(THAM)₂] (**12**).

La estructura propuesta para los complejos *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**), *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**) y *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (**14**) se muestra en la figura 4.5.1.2.

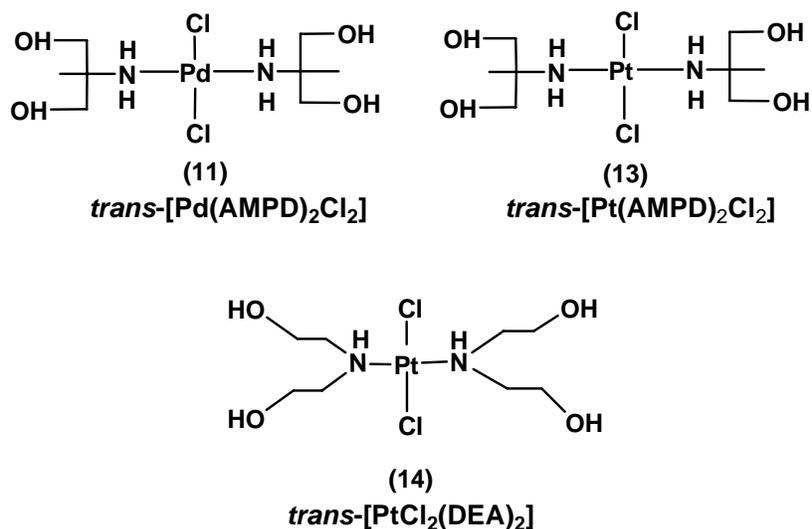


Figura 4.5.1.2. Estructuras de *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (11), *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (13) y *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (14)

La caracterización de los complejos de Pd(II) y Pt(II) se presenta a continuación. En la tabla 4.5.1.3 se muestran las propiedades físicas de cada complejo, siendo ellos muy similares.

Tabla 4.5.1.3 Propiedades físicas de los complejos de Pd(II) y Pt(II).

Compuesto	Aspecto físico	Punto de fusión	Rendimiento
<i>trans</i> -[PdCl ₂ (THAM) ₂] (10)	Sólido cristalino naranja	132-134°C	44%
<i>trans</i> -[Pd(AMPD) ₂ Cl ₂] (11)	Sólido cristalino naranja	>160°C (descompone)	45%
<i>trans</i> -[PtCl ₂ (THAM) ₂] (12).	Sólido cristalino amarillo	145-150°C	50%
<i>trans</i> -[Pt(AMPD) ₂ Cl ₂] (13)	Sólido cristalino amarillo	140°C (descompone)	46%
<i>trans</i> -[PtCl ₂ (DEA) ₂] (14)	Sólido cristalino amarillo	160°C (descompone)	40%

Los datos espectroscópicos para los complejos *trans*-[PdCl₂(THAM)₂] (**10**) y *trans*-[PtCl₂(THAM)₂] (**12**) son muy similares. Para ambos complejos en el espectro de RMN ¹H (figura 4.5.1.4 y 4.5.1.8) en DMSO-d₆ δ (ppm) se observan tres señales, en el intervalo de δ 3.36 ppm y 3.48 ppm se localizan los protones de los grupos metileno que integran para 12H. En el caso del complejo (**10**) se aprecia una señal en δ 7.73 que corresponde a los protones de los grupos OH, mientras que para el complejo (**12**) esta señal aparece en δ 4.55 ppm. Las señales de los grupos OH y NH₂ son de baja intensidad y anchas lo cual es característico de este tipo de protones que son intercambiables con los protones del agua.

En el espectro de RMN ¹³C{¹H} (figura 4.5.1.5 y 4.5.1.9) de los dos complejos, se distingue que las señales se desplazan a campo bajo, esto ocasionado por la desprotección que sufren los carbonos que se encuentran más cercanos al metal. Así para el complejo complejo (**10**) se observa que la señal correspondiente a C2 que se trata de un carbono cuaternario se desplaza a 61.21 ppm, mientras que para C2 del complejo (**12**) esta señal se observa en δ 63.54 ppm. Las señales correspondientes a C1 sigue este mismo patrón para los dos complejos.

La espectroscopia de Infrarrojo (figura 4.5.1.6 y 4.5.1.10) muestra las señales de los grupos funcionales OH y NH₂ en el intervalo 3100-3300cm⁻¹. El espectro de masas (figura 4.5.1.7 y 4.5.1.11) muestra el ión molecular en ambos casos.

El análisis elemental del complejo **(10)** calculado $C_8H_{22}N_2O_6Cl_2Pd$: C 22.9%, H 5.2% y N 6.6% y experimental: C 22.5%, H 4.9% y N 6.3% al igual que para el complejo **(12)** calculado $C_8H_{22}N_2O_6Cl_2Pt$: C 18.9%, H 4.3% y N 5.5% y experimental: C 18.2%, H 4.0% y N 5.1% confirman de manera adecuada las estructuras propuesta.

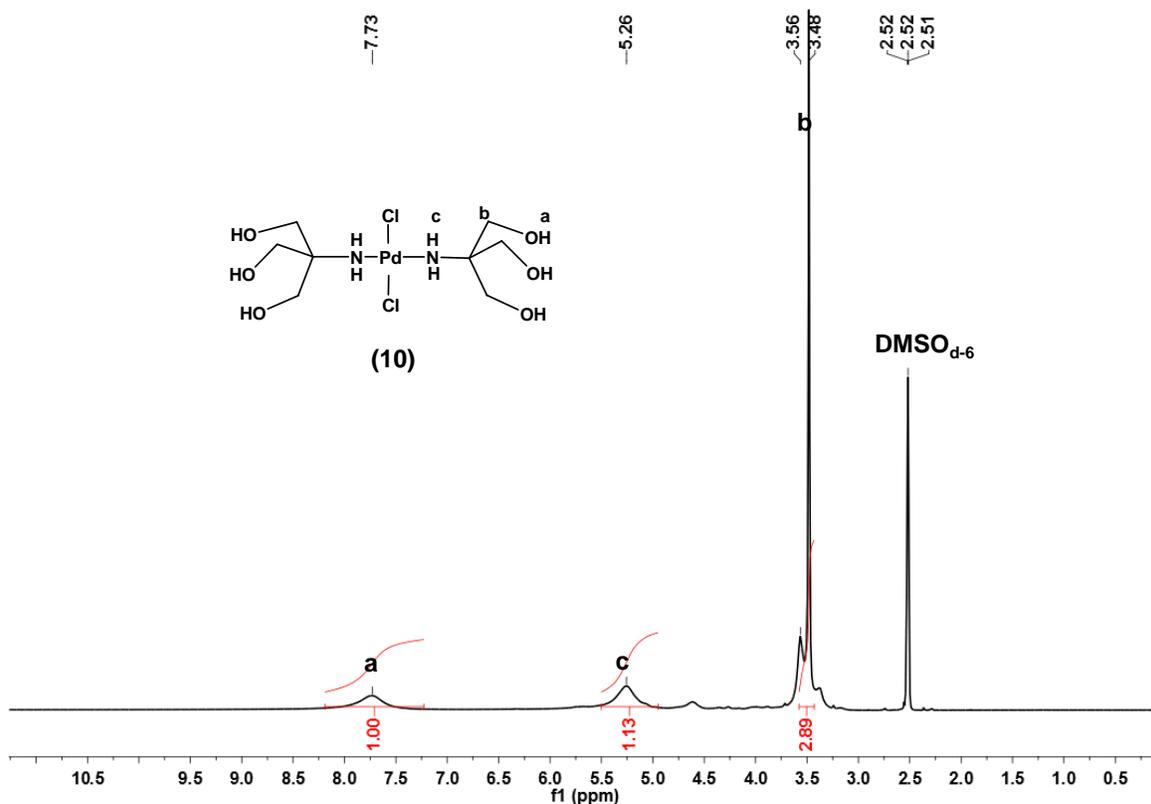


Figura 4.5.1.4. Espectro de RMN 1H en $DMSO-d_6$ (300 MHz, T.A) de *trans*- $[PdCl_2(THAM)_2]$ (**10**).

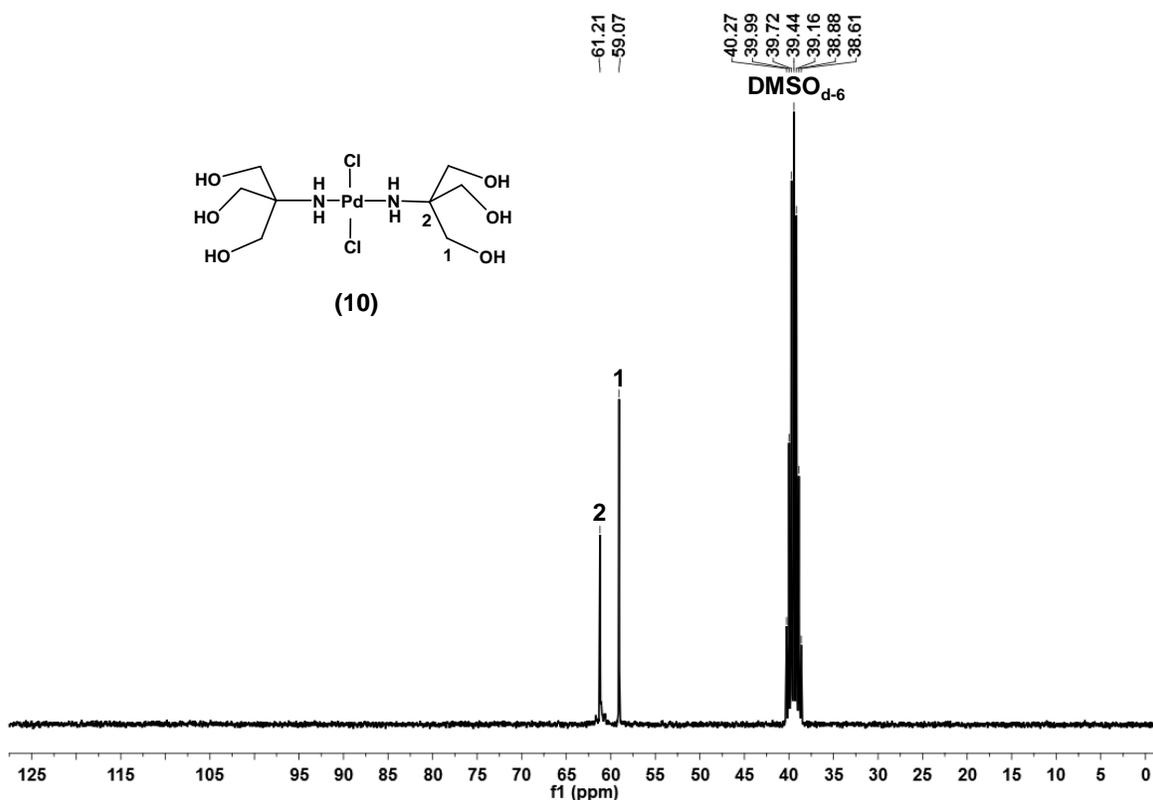


Figura 4.5.1.5. Espectro de RMN $^{13}C\{^1H\}$ en $DMSO-d_6$ (75 MHz, T.A) de $trans-[PdCl_2(THAM)_2]$ (10).

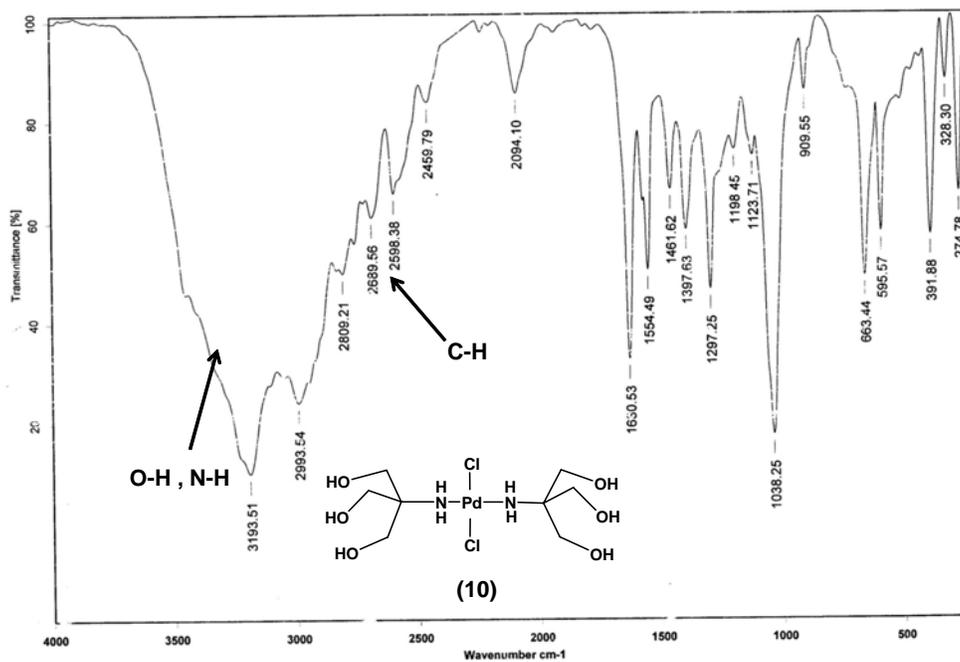


Figura 4.5.1.6. Espectro de IR en pastilla de KBr de $trans-[PdCl_2(THAM)_2]$ (10).

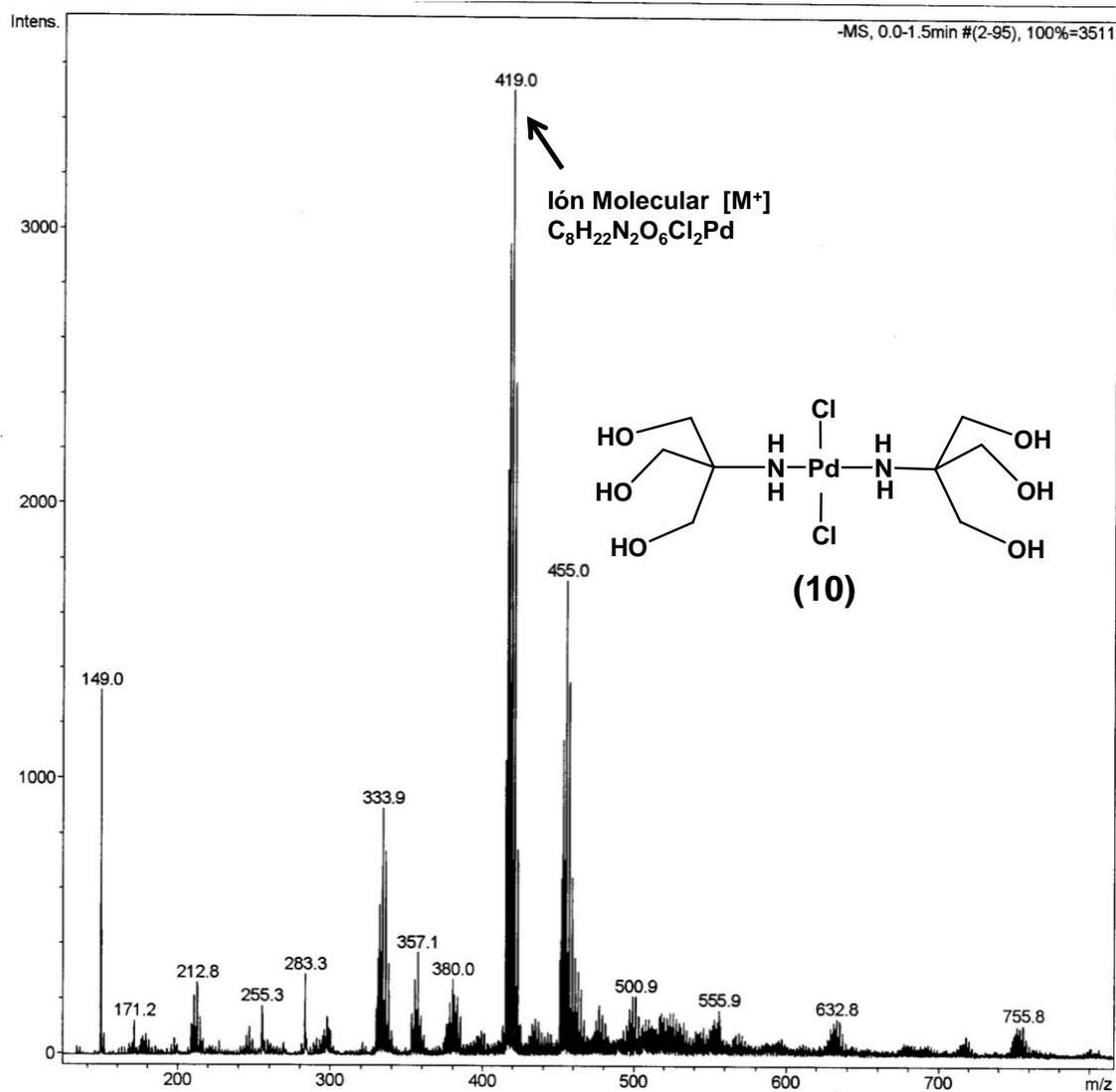


Figura 4.5.1.7. Espectro de masas por ESI⁺ de *trans*-[PdCl₂(THAM)₂] (10).

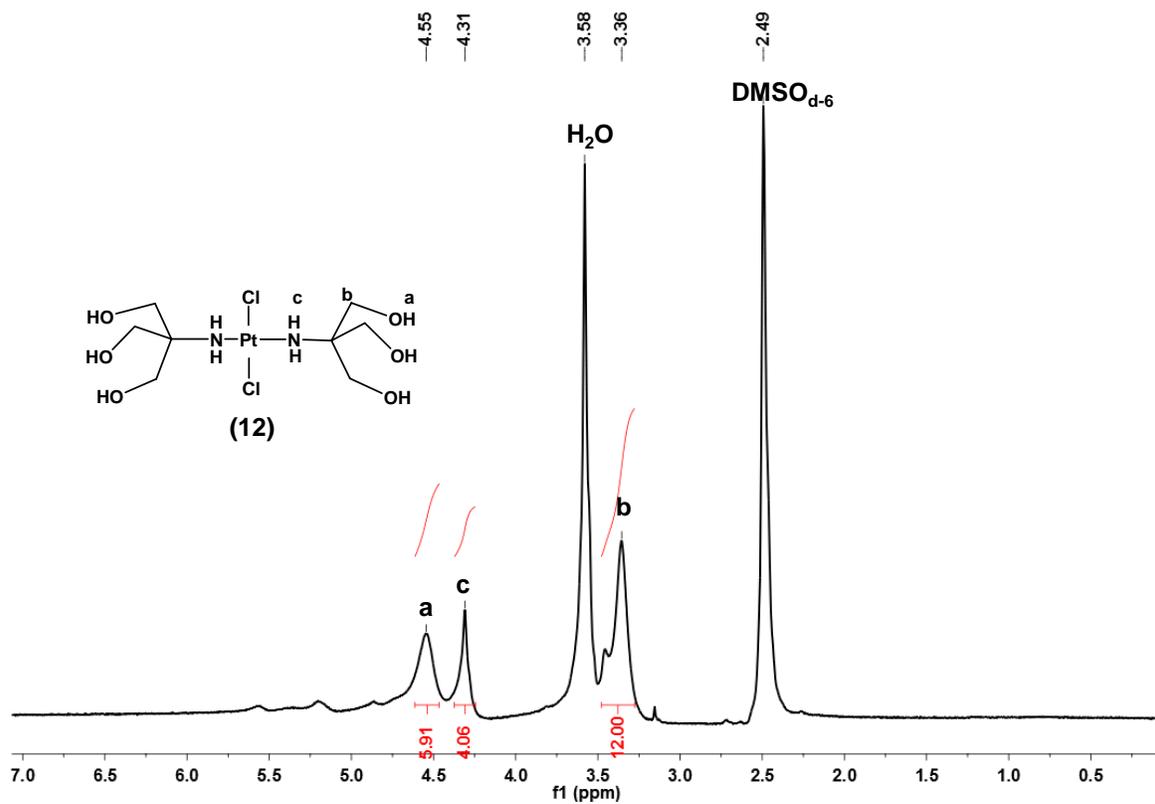


Figura 4.5.1.8. Espectro de RMN ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ (300 MHz, T.A) de $\text{trans-}[\text{PtCl}_2(\text{THAM})_2]$ (12).

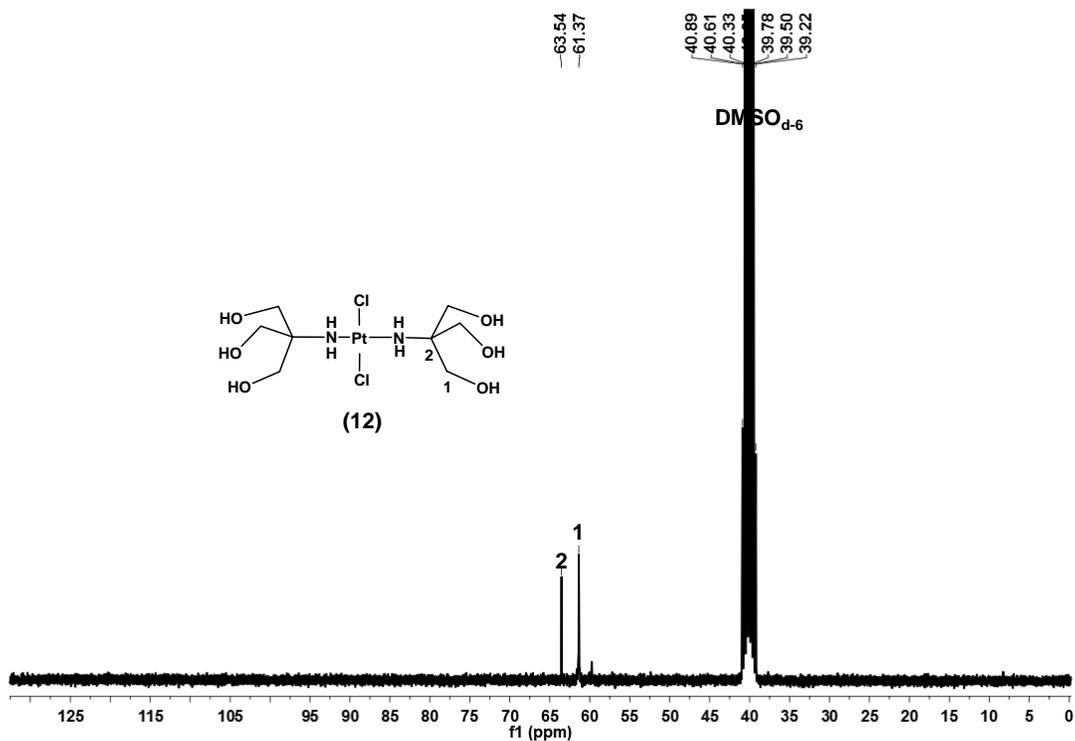


Figura 4.5.1.9. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 (75 MHz, T.A) de *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{THAM})_2]$ (12).

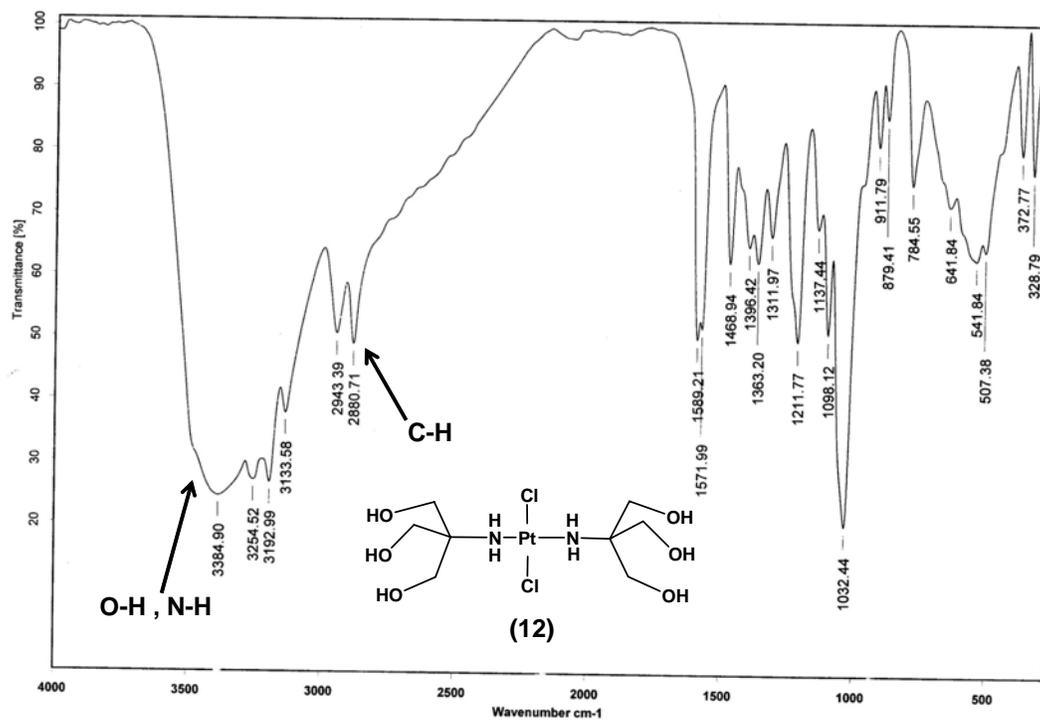


Figura 4.5.1.10. Espectro de IR en pastilla de KBr de *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{THAM})_2]$ (12).

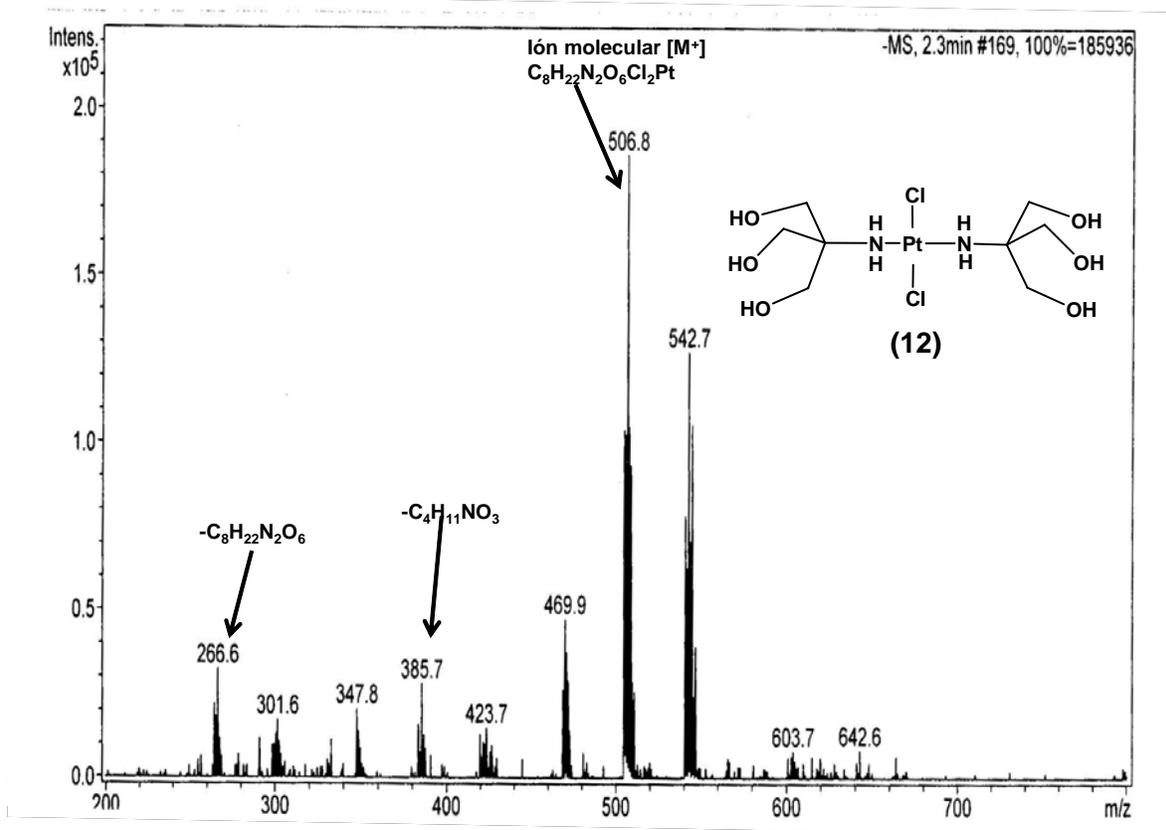


Figura 4.5.1.11. Espectro de masas por ESI⁺ de *trans*-[PtCl₂(THAM)₂] (**12**).

Al hacer el análisis de la espectroscopia obtenida para los complejos *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**) y *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**), nuevamente se encuentran datos semejantes. En las figuras 4.5.1.12 y 4.5.1.15 podemos ver el espectro de RMN ¹H en DMSO-d₆ δ (ppm) donde se observan cuatro tipos de protones debido a los distintos ambientes químicos de estos. Además para cada complejo se observa un singlete en δ 1.09 ppm y 1.18 ppm respectivamente, señales que corresponden al metilo presente en cada molécula.

La señal correspondiente a los grupos CH₂ para el complejo **(11)** se desplaza en el intervalo de δ 3.35-3.44 ppm, mientras que para el complejo **(13)** se observan entre δ 3.35-3.39 ppm. También se pueden distinguir las señales de los grupos amino y alcohol en δ 5.33 y 7.83 ppm para **(11)** y en δ 4.86 y 4.35 ppm para **(13)**. En el de espectro RMN de ¹³C{¹H} (figura 4.5.1.13 y 4.5.1.16) de estos complejos se aprecian tres señales correspondientes a tres carbonos no equivalentes en la zona de carbonos alifáticos. La señal correspondiente al C unido al átomo de oxígeno del grupo OH se encuentra desplazada a campo bajo. Para el complejo **(11)** este C1 se encuentra en δ 62.49 ppm, mientras que para el complejo **(13)** LA señal se localiza en δ 64.08 ppm. Mientras que los desplazamientos químicos para las señales correspondientes a los carbonos C2 y C3 son similares para los dos complejos. Para **(11)** estas señales se localizan en δ 57.93 ppm y en δ 17.60 ppm, para **(13)** en δ 60.25 ppm y en δ 20.19 ppm.

En el espectro de Infrarrojo (figura 4.5.1.14 y 4.5.1.17) se observan las señales de los grupos funcionales OH y NH₂ en el intervalo ν 3100-3300cm⁻¹. Por otro lado, en el espectro de masas (figura 4.5.1.18) del complejo **(13)** se observa un pico en [M⁺]= 475 correspondiente al ión molecular.

Para ambos complejos los resultados de análisis elemental son congruentes con los valores teóricos calculados C₈H₂₂N₂O₄Cl₂Pd: C 24.7%, H 5.7% y N 7.2% y experimental: C 24.4%, 5.4H % y N 6.9% **(11)**; C₈H₂₂N₂O₄Cl₂Pt: C 20.1%, H 4.6% y N 5.8% y experimental: C 20.2%, H 4.3% y N 5.6% **(13)** de acuerdo a las formulaciones propuestas.

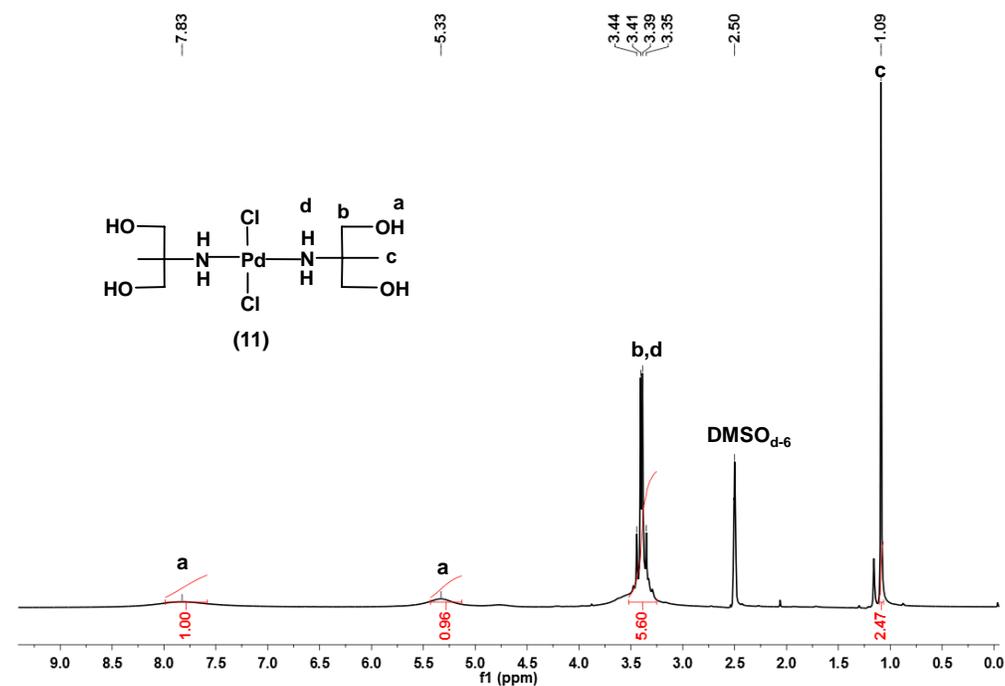


Figura 4.5.1.12. Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 (300 MHz, T.A) de *trans*-[Pd(AMPD) $_2$ Cl $_2$] (11)

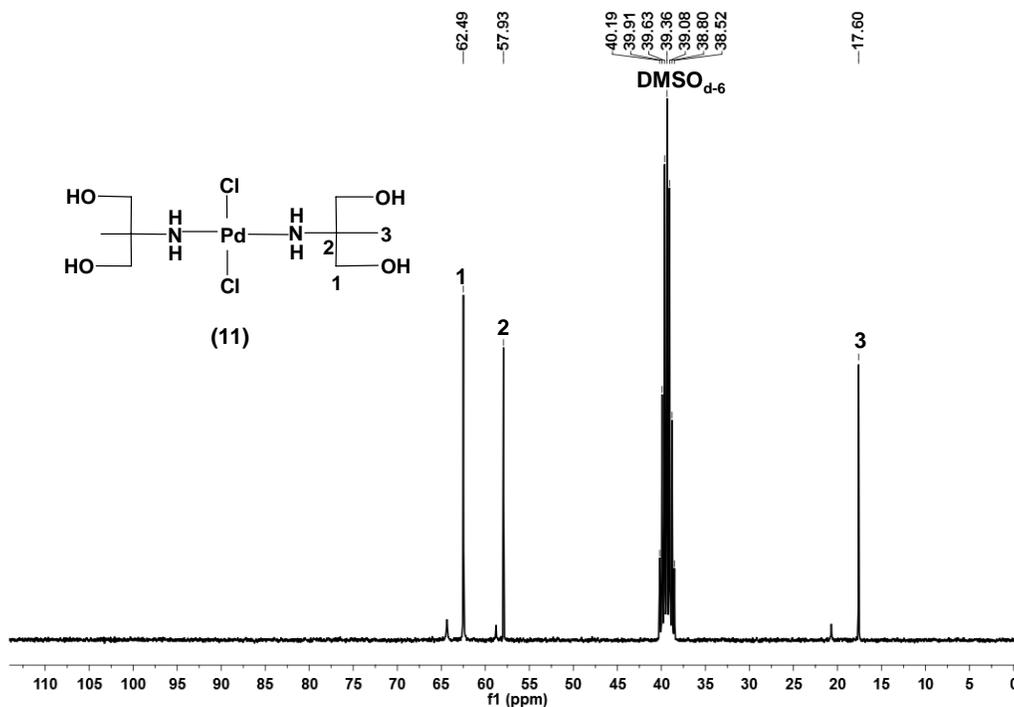


Figura 4.5.1.13. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 (75 MHz, T.A) de *trans*-[Pd(AMPD) $_2$ Cl $_2$] (11).

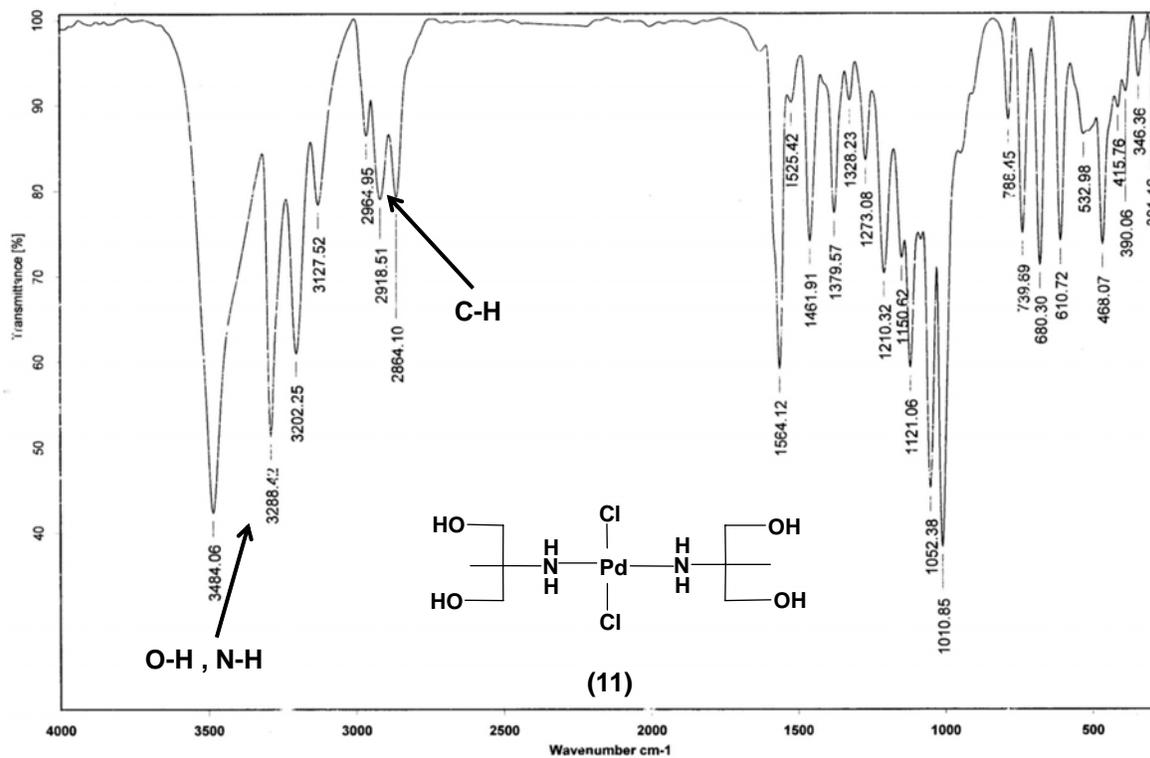


Figura 4.5.1.14. Espectro de IR en pastilla de KBr de *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (11).

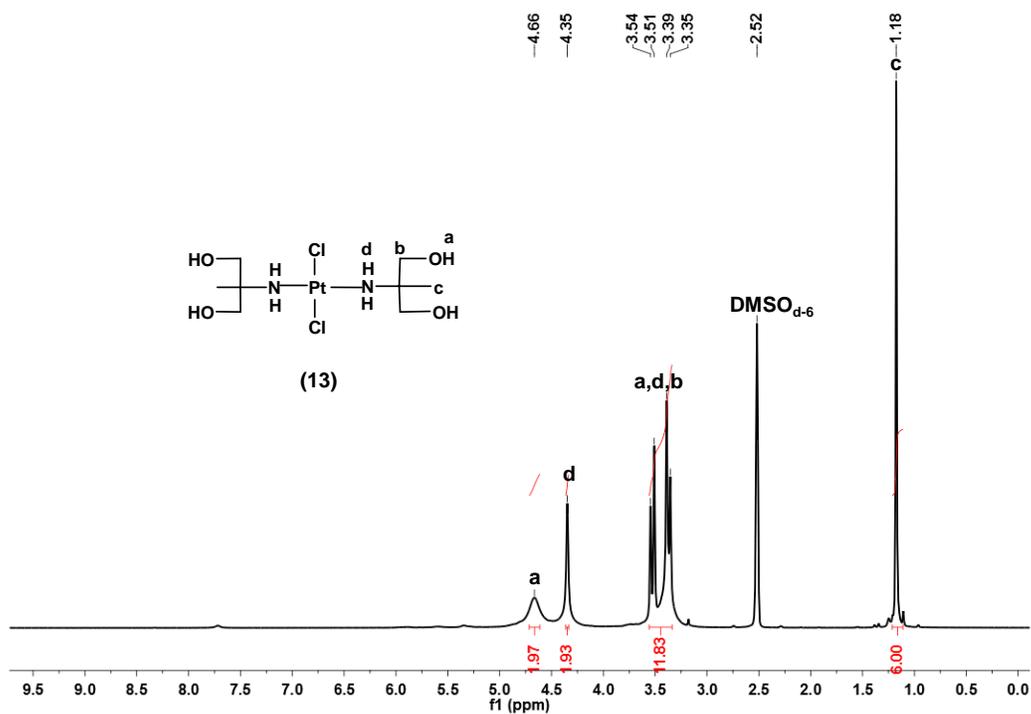


Figura 4.5.1.15. Espectro de RMN ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ (300 MHz, T.A) de *trans*- $[\text{Pt}(\text{AMPD})_2\text{Cl}_2]$ (13).

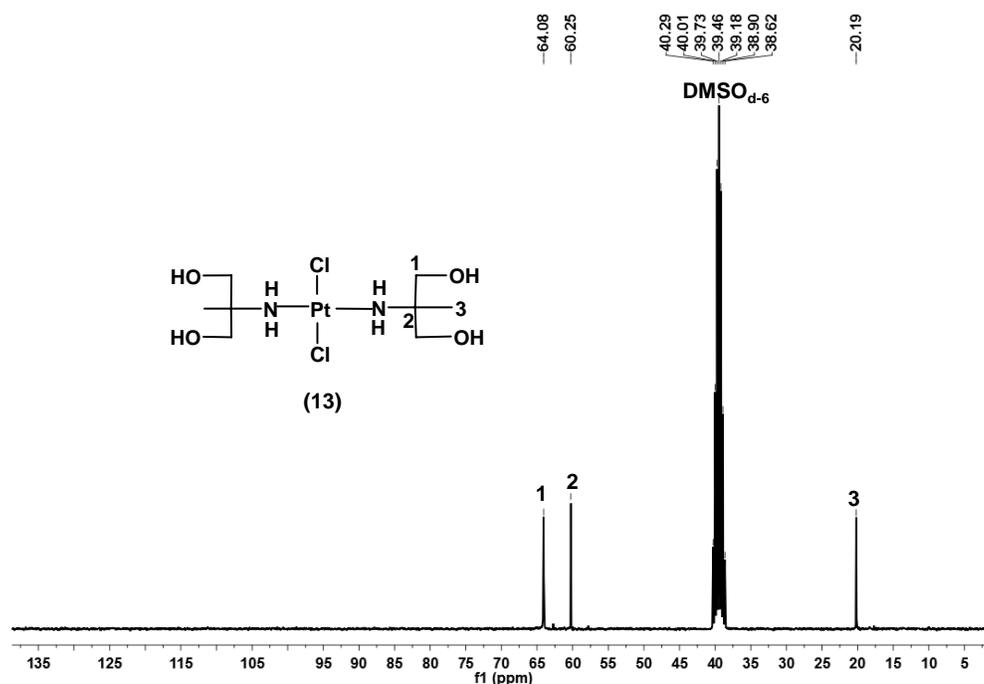


Figura 4.5.1.16. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) de *trans*- $[\text{Pt}(\text{AMPD})_2\text{Cl}_2]$ (13).

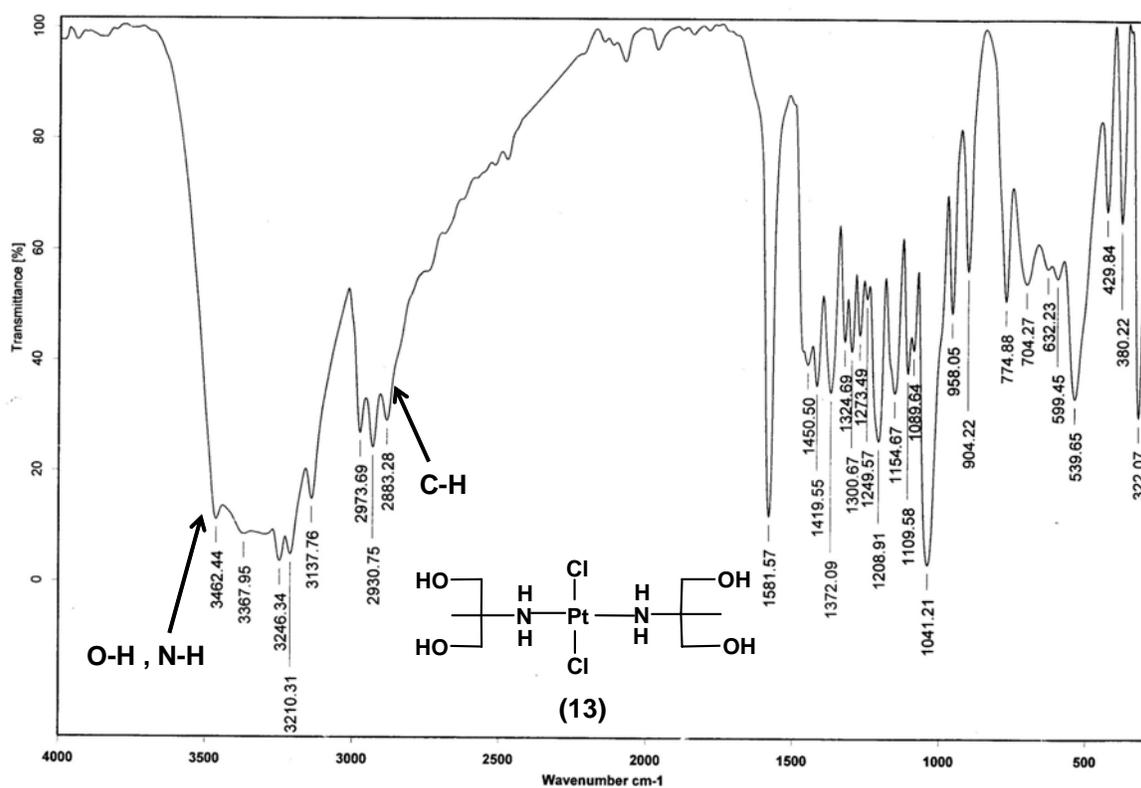


Figura 4.5.1.17. Espectro de IR en pastilla de KBr de *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (13).

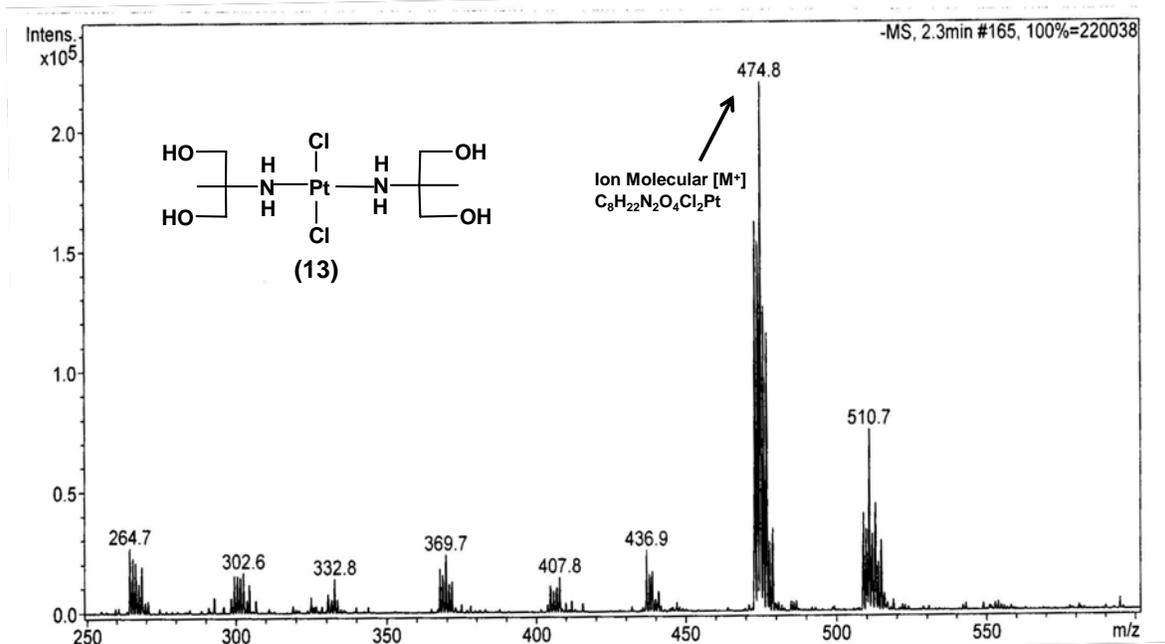


Figura 4.5.1.18. Espectro de masas por ESI⁺ de *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (13).

La información espectroscópica del complejo *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (**14**) se muestra a continuación: en el espectro de RMN ¹H (figura 4.5.1.19) en DMSO-d₆ δ (ppm) se observa que los protones unidos al átomo de nitrógeno son diastereotópicos. Esto debido a que se encuentran en un ambiente químico diferente que provoca un desdoblamiento de las señales en δ 2.48-2.43 ppm y 3.04-2.97. Adicionalmente las señales correspondientes a los metilenos unidos al grupo OH se observan en δ 3.45 ppm y las señales debido a los protones de los grupos amina y alcohol se observan en δ 4.81 ppm y 3.95 ppm respectivamente.

En el espectro de RMN ¹³C{¹H} (figura 4.5.1.20) de estas mismas especies se distinguen 2 señales correspondientes a dos carbonos diferentes en δ 58.11 ppm y 56.14 ppm respectivamente. Mientras que el espectro de infrarrojo (figura 4.5.1.21) se observan las señales correspondientes a la presencia de los grupos OH y NH₂ que son fácilmente identificables en ν 3377, 3286 y 3215 cm⁻¹. En el espectro de masas (figura 4.5.1.22) se observa un pico en m/z=475 correspondiente al ión molecular. Al igual que en los casos anteriores los valores de análisis elemental calculado C₈H₂₂N₂O₄Cl₂Pt: C 20.1%, H 4.6% y N 5.8% son congruentes y corresponden bien con los valores obtenidos de manera experimental: C 20.1%, H 4.3% y N 5.7%.

Estos datos también son similares a lo reportado en la literatura para el complejo análogo de Pd.

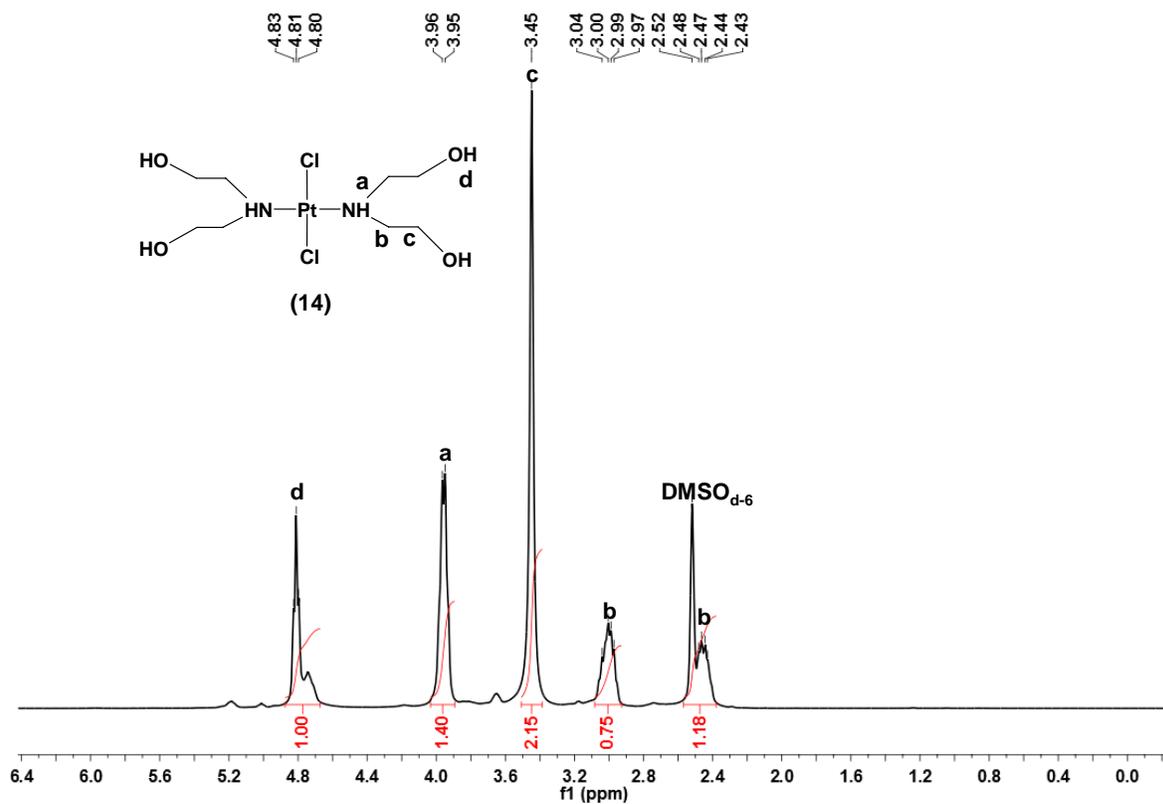


Figura 4.5.1.19. Espectro de RMN ^1H en DMSO-d_6 (300 MHz, T.A) de $\text{trans-[PtCl}_2\text{(DEA)}_2\text{]}$ (14).

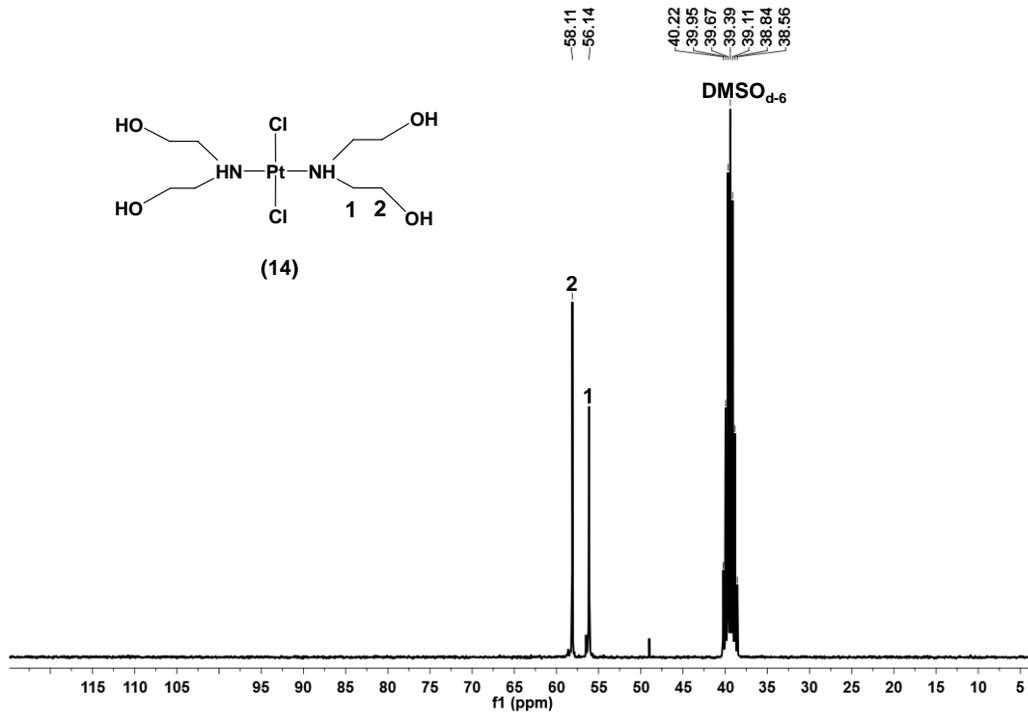


Figura 4.5.1.20. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 (75 MHz, T.A) de *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{DEA})_2]$ (14).

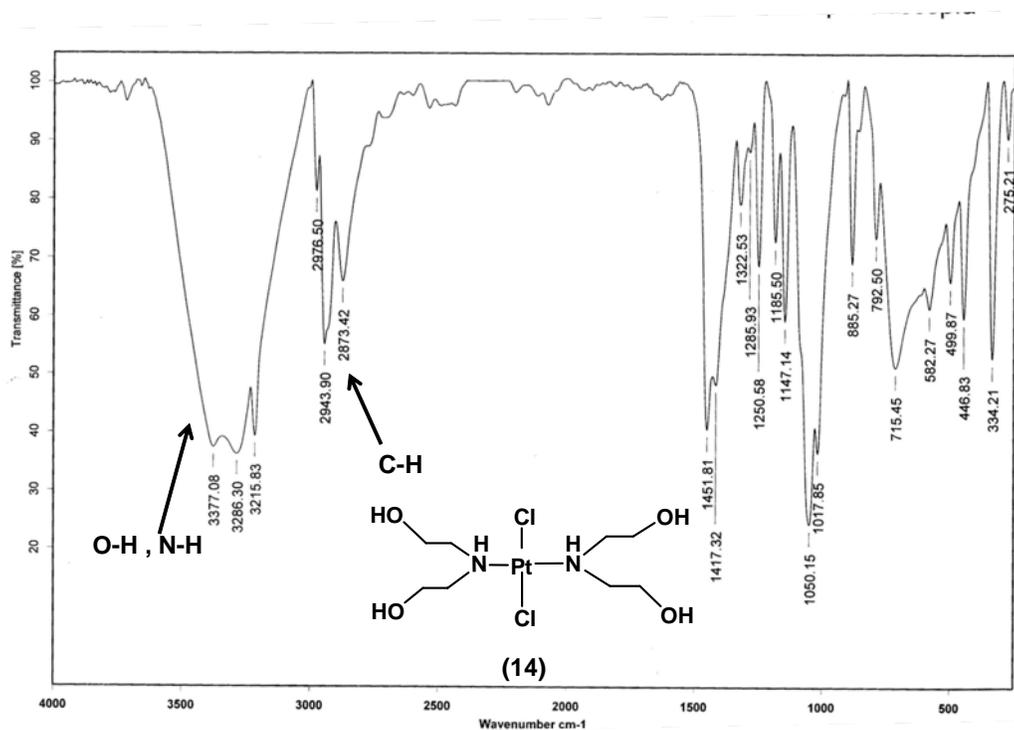


Figura 4.5.1.21. Espectro de IR en pastilla de KBr de *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{DEA})_2]$ (14).

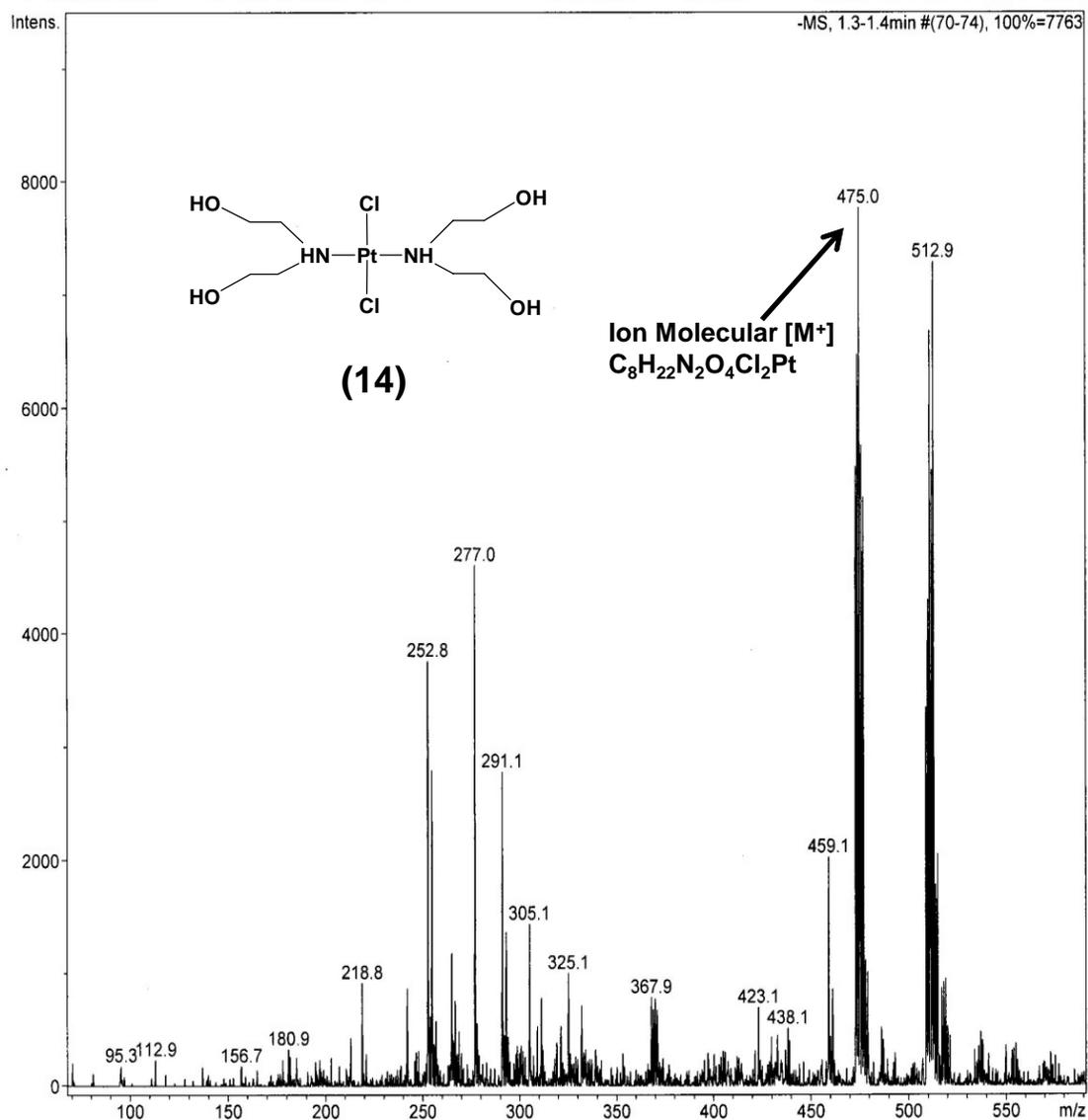
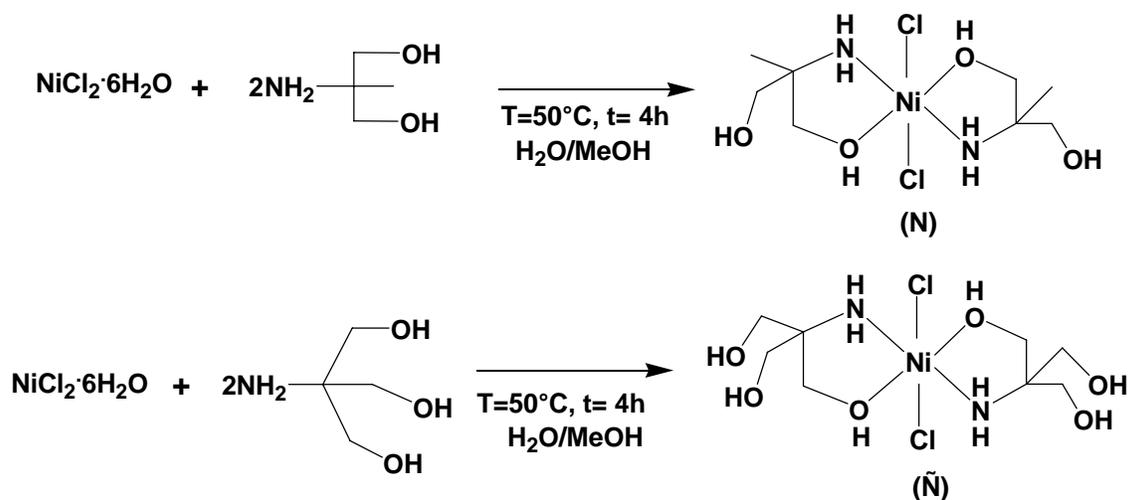


Figura 4.5.1.22. Espectro de masas por ESI⁺ de *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (**14**).

4.5.2. Compuestos de coordinación de Ni(II)

En el caso de los complejos de Ni se llevaron a cabo reacciones de los aminoalcoholes AMPD y THAM con $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (esquema 4.5.2.1) utilizando una mezcla de disolventes $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$. También se llevaron a cabo reacciones con otras sales de níquel como $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ pero no se pudo deducir con precisión la estructura de los compuestos obtenidos.



Esquema 4.5.2.1. Síntesis de complejos de Ni(II) con AMPD (**N**) y THAM (**Ñ**).

Los complejos (**N**) y (**Ñ**) son solubles en disolvente polares como H_2O , MeOH y EtOH , estos complejos se obtuvieron como aceites de color azul lo cual es característico de complejos octaédricos de $\text{Ni(II)}^{[16b]}$ ya que las aminas utilizadas se pueden coordinar a través del nitrógeno de la amina y por el oxígeno de los grupos OH ya que el Ni es más oxofílico comparado con Pd y Pt que generalmente se enlazan solo por el átomo de nitrógeno. En el caso de Pd y Pt Los complejos se caracterizaron por espectroscopia de Infrarrojo, espectrometría

de masas por la técnica ESI⁺, espectroscopia Uv-vis, análisis elemental y análisis termogravimétrico para determinar si las moléculas de agua eran de coordinación ó hidratación. En el espectro electrónico del complejo (**N**) que se muestra en la figura 4.5.3.2, se observan tres bandas (${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}$, ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$, ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$) de transición electrónica d-d indicando que el complejo tiene una geometría octaédrica, lo cual es característico de complejos análogos^[16b].

En la figura 4.5.2.3 se presenta el espectro de IR con las señales relevantes en ν (cm^{-1}): 3377 (OH) y 2572 (NH_2). Mientras que en la figura 4.5.2.4 se presenta el espectro de masas por ESI⁺, pero no se observa el ión molecular que debería aparecer en $m/z = 338$ y solo se observan los fragmentos de la pérdida de Cl. El análisis elemental calculado $\text{C}_8\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Ni}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$: C 23.3%, H 7.3% y N 6.8 y experimental: C 23.1%, H 5.9% y N 6.4%, concuerdan de manera adecuada en C y N, sin embargo, diferente de manera considerable en H. Con base a los resultados del análisis elemental se hace la propuesta de que el compuesto contenga cuatro moléculas de H_2O . Una forma de determinar si las moléculas de agua son de coordinación o de hidratación como se proponen, es por medio de un análisis TGA (figura 4.5.2.5), donde la primera pérdida de peso se observa a un intervalo cercano a 180°C lo que sugiere que se trata de aguas de coordinación. Sin embargo, al hacer el cálculo en peso no coincide con el peso para cuatro moléculas de H_2O , el cálculo coincide para tres moléculas H_2O , por lo que se propone otra posible estructura de (**N**) que es (**N'**), ya que el compuesto conduce la corriente eléctrica.

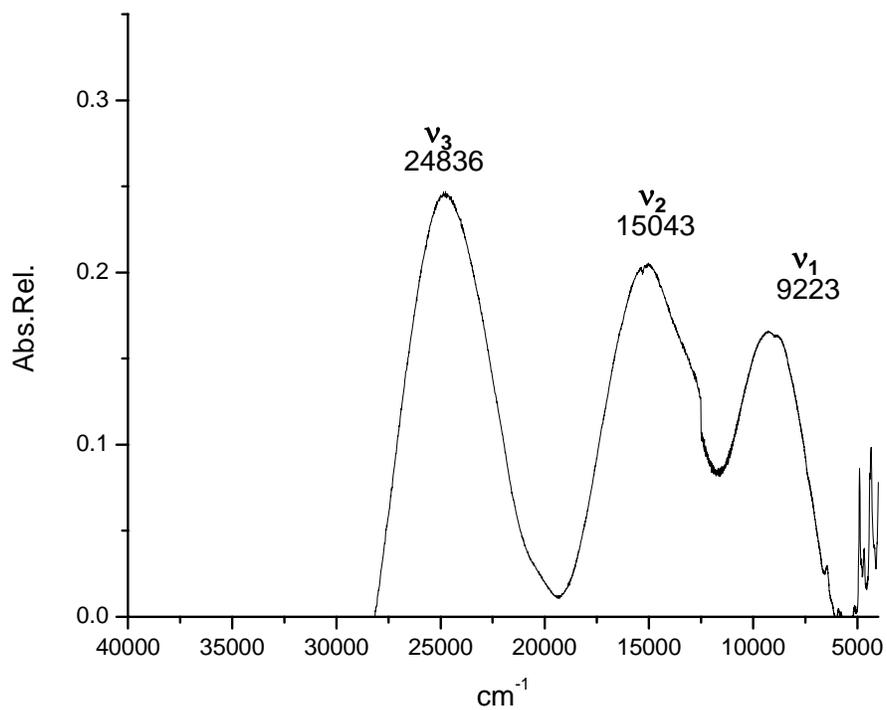


Figura 4.5.2.2. Espectro de UV-vis del complejo (N).

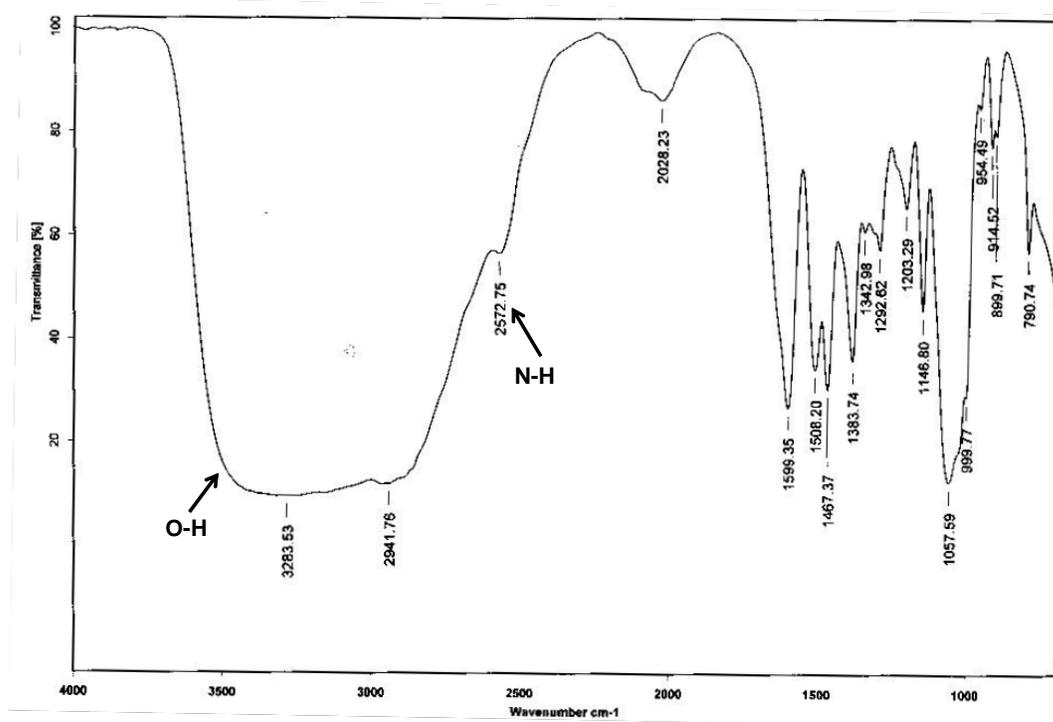


Figura 4.5.2.3. Espectro de IR en disolución del complejo (N).

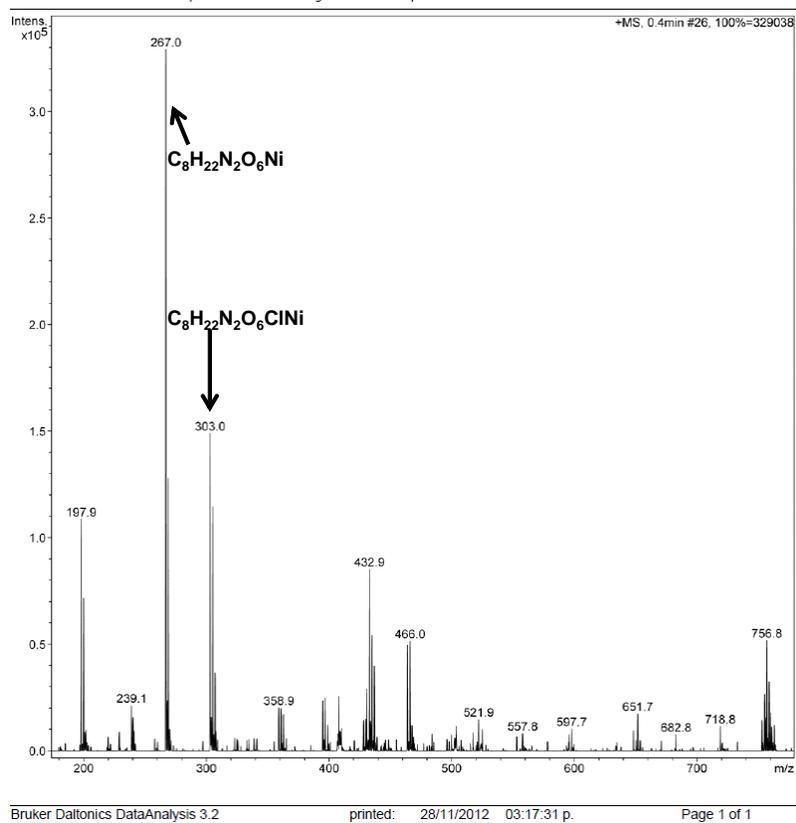
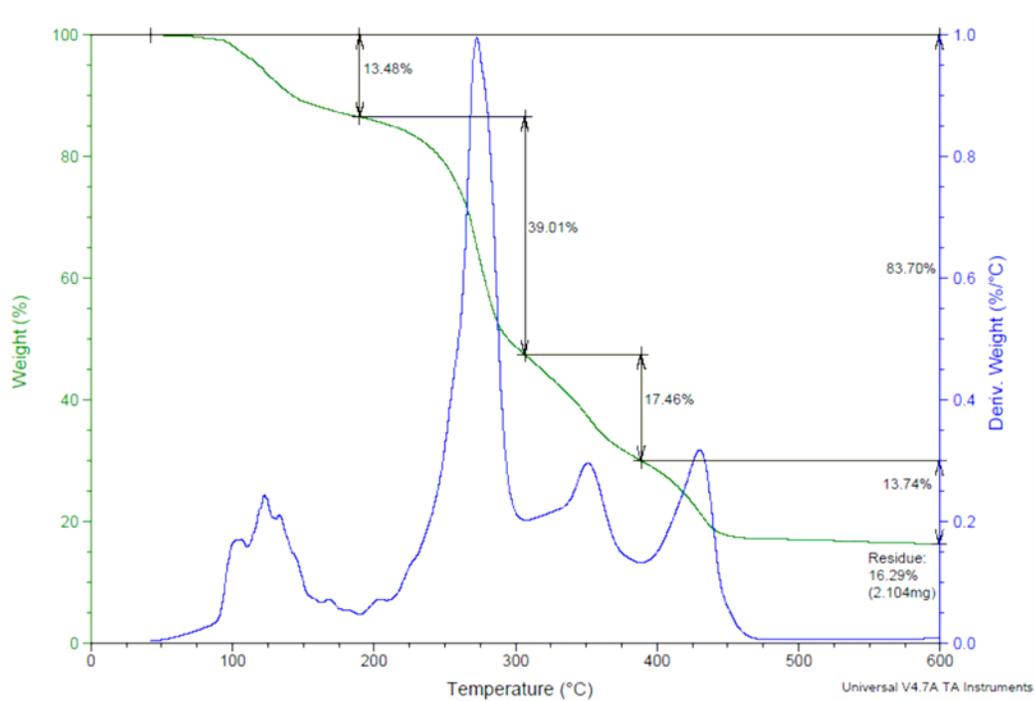
Figura 4.5.2.4. Espectro de masas por ESI⁺ del complejo (N).

Figura 4.5.2.5. Análisis termogravimétrico del complejo (N).

En el espectro electrónico del complejo (**Ñ**) que se muestra en la figura 4.5.2.7, nuevamente se observan tres bandas de transición electrónica d-d lo que indica que el complejo tiene una geometría octaédrica.

En la figura 4.5.2.8 se presenta el espectro de IR con las señales relevantes en ν (cm^{-1}): 3189 (OH) y 2977 (NH_2). Mientras en la figura 4.5.2.9 se presenta el espectro de Masas por ESI⁺ donde se observa el ión molecular en $m/z = 370$. Los valores obtenidos del análisis elemental para la formulación propuesta $\text{C}_8\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2\text{Ni}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$: C 17.2%, H 6.6% y N 5.2% son congruentes con los valores calculados C 17.9%, H 7.5% y N 5.2%.

En el análisis de TGA que se presenta en la figura 4.5.2.10, se observa la primera pérdida de peso en 175°C que corresponde a la pérdida de dos moléculas de agua de coordinación. Sin embargo, no se observa la pérdida de las 7 moléculas de H_2O de hidratación. De acuerdo a esto otra posible estructura del complejo (**Ñ**) es (**Ñ'**) (figura 4.5.2.6), ya que el complejo conduce la corriente eléctrica.

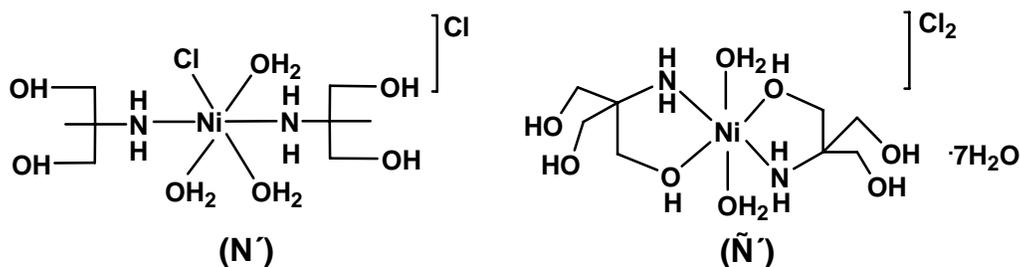


Figura 4.5.2.6. Propuesta de complejos de Ni(II) (**N'** ó **N''**).

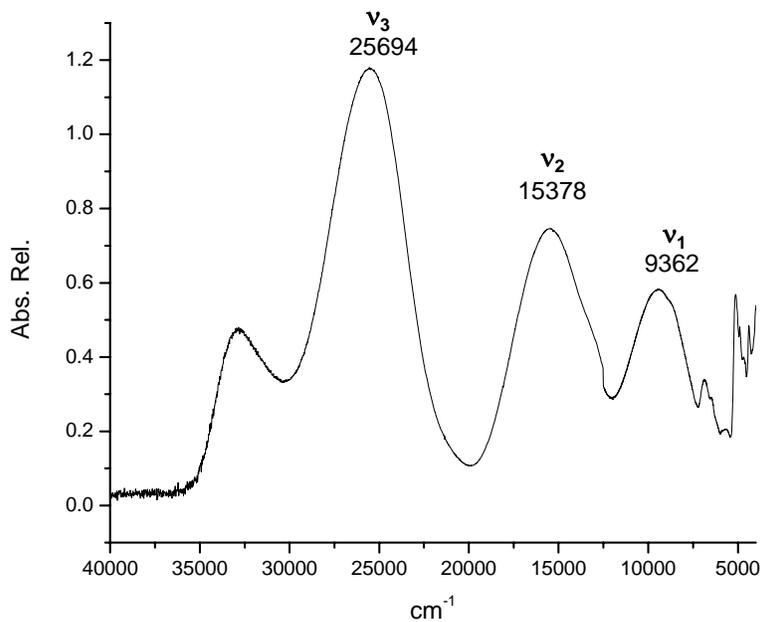


Figura 4.5.2.7. Espectro de UV-vis del complejo (Ñ).

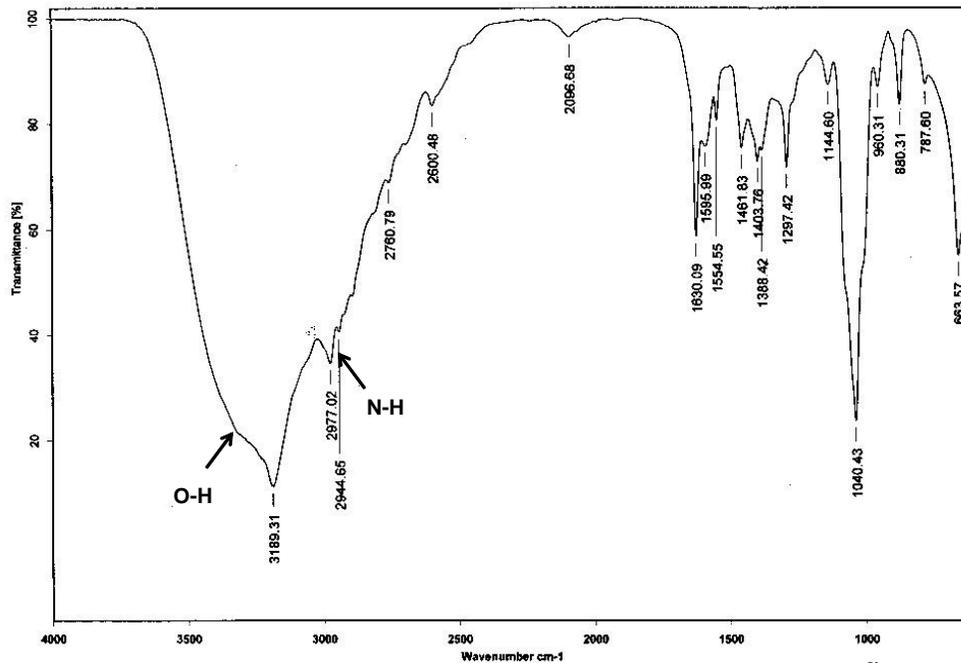


Figura 4.5.2.8. Espectro de IR en disolución del complejo (Ñ).

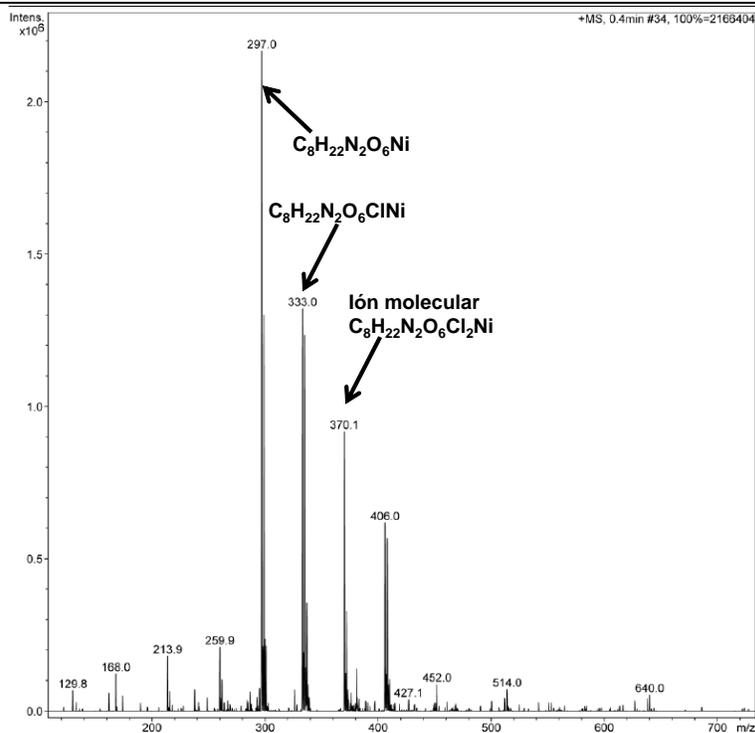


Figura 4.5.3.9. Espectro de masas por ESI⁺ del complejo (Ñ).

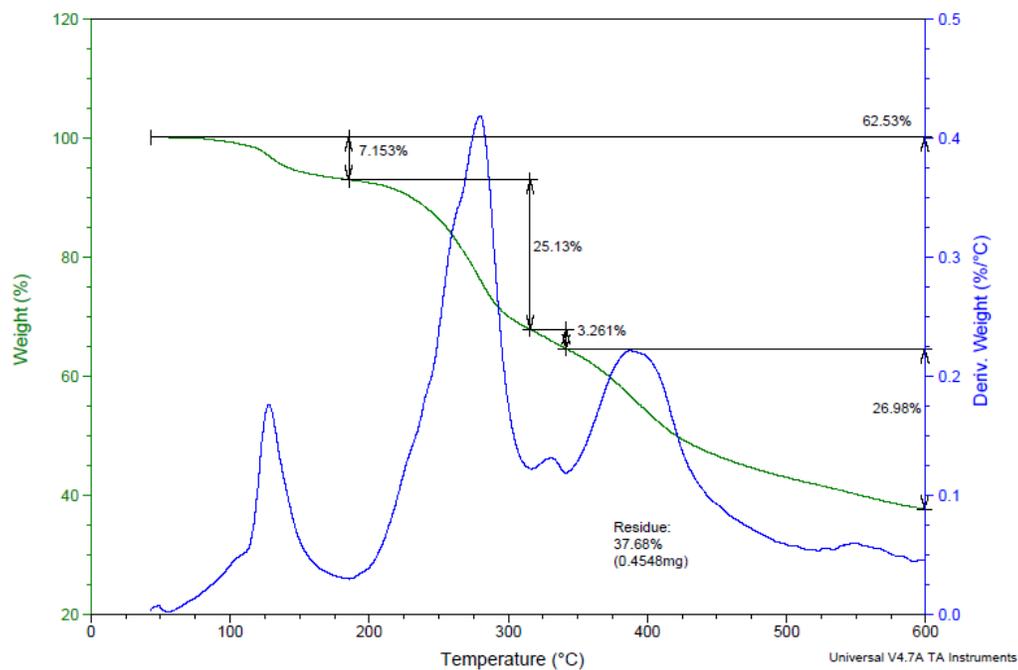
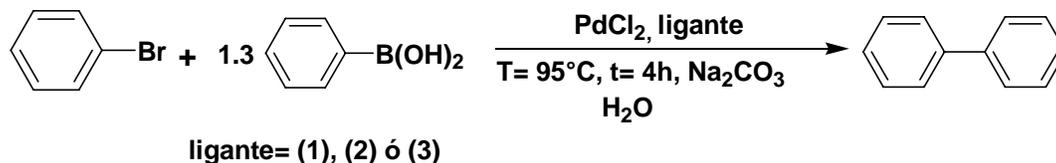


Figura 4.5.2.10. Análisis termogravimétrico del complejo (Ñ).

Capítulo 4 Evaluación catalítica

4.6. Catálisis asistida con ligantes tipo pinza (1), (2) y (3) en medio acuoso

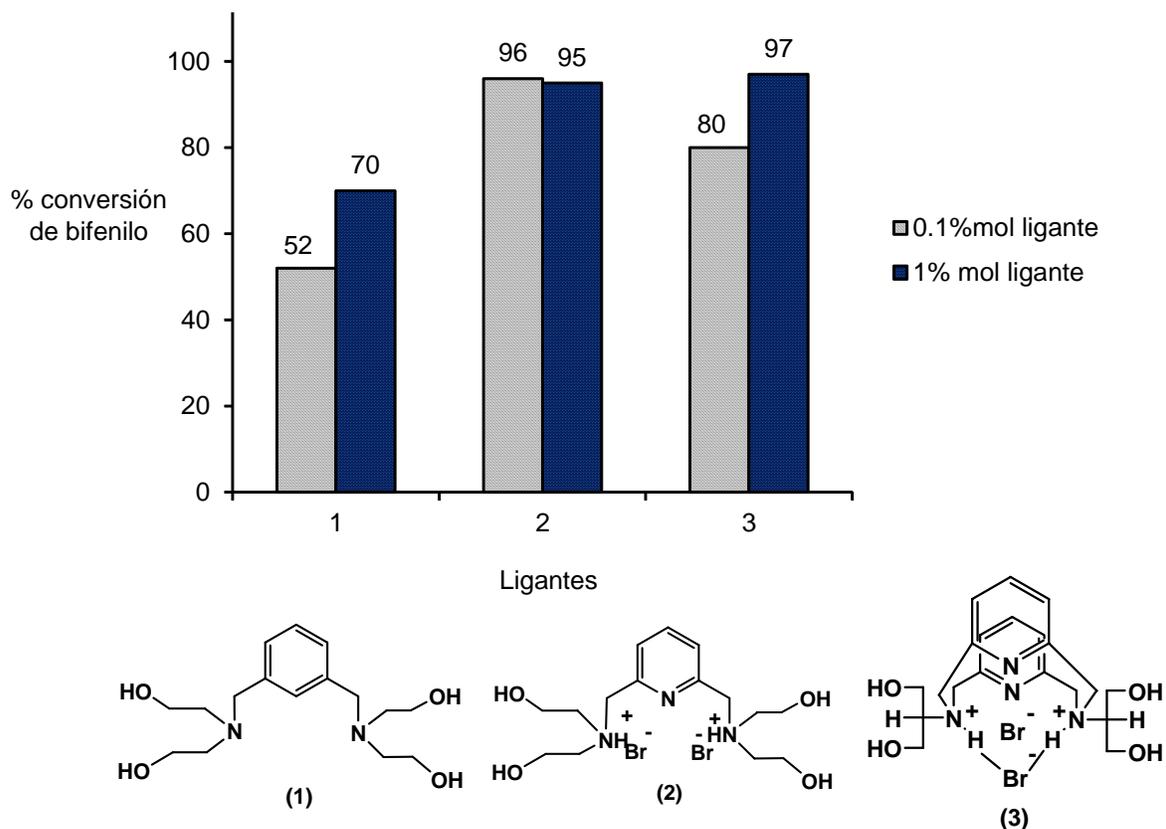
Debido a la dificultad para la coordinación de un centro metálico a los ligantes pinza NCN **(1)** y NNN **(2 y 3)**, se decidió realizar la evaluación catalítica asistida de estos tres ligantes con PdCl₂ en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura en una estequiometria (esquema 4.6.1) que ha funcionado por nuestro grupo de investigación usando como disolvente agua ya que la naturaleza de los ligantes favorece que la reacción se pueda llevar a cabo en este medio de reacción.



Esquema 4.6.1. Catálisis asistida con PdCl₂ y los ligantes **(1)**, **(2)** y **(3)** en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en medio acuoso.

4.6.1. Efecto de porcentaje en mol de los ligantes (1), (2) y (3) en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura

Los tres ligantes **(1)**, **(2)** y **(3)** se evaluaron al 1 y 0.1% mol en una relación 1:1 del ligante y PdCl₂. En la gráfica 4.6.1.1 se observa que todos los ligantes asisten la catálisis en ambos porcentajes, generando porcentajes de conversión de bifenilo muy similares, por lo que se decidió evaluar otros parámetros con cantidades bajas de ligante y PdCl₂.



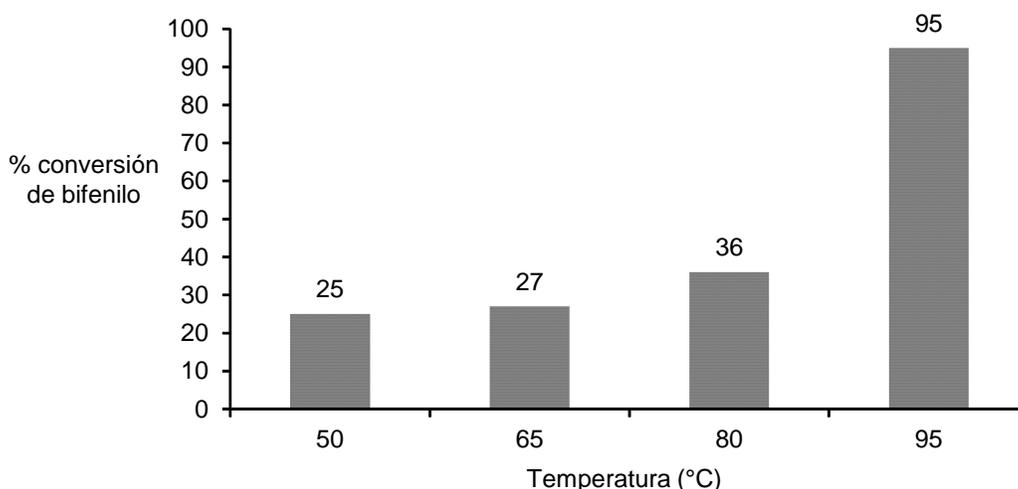
Gráfica 4.6.1.1. Efecto de porcentaje en mol de ligante **(1)**, **(2)** y **(3)** con PdCl_2 en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en medio acuoso.

4.6.2. Catálisis asistida con el ligante NNN **(2)** en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura

En la gráfica 4.6.1.1 se observa que el ligante **(2)** produce mayores porcentajes de conversión, por lo que para este ligante **(2)** se evaluó: el efecto de temperatura, tiempo de reacción, efecto de la base y la influencia del sustituyente *para* en el bromobenceno.

4.6.2.1. Efecto de la temperatura

Se llevó a cabo la reacción mostrada en el esquema 4.6.1, utilizando 0.1% mol del ligante **(2)** y PdCl₂, usando Na₂CO₃ como base, a un tiempo de reacción de 4h, evaluando diferentes temperaturas: 50°C, 65°C, 80°C y 95°C. Los resultados obtenidos se muestran en la gráfica 4.6.2.1.1, donde se observa que a temperaturas menores de 80°C el % del producto de acoplamiento es menor comparado con 95°C donde hay un aumento considerable de bifenilo, logrando el mayor % de conversión a esta temperatura.

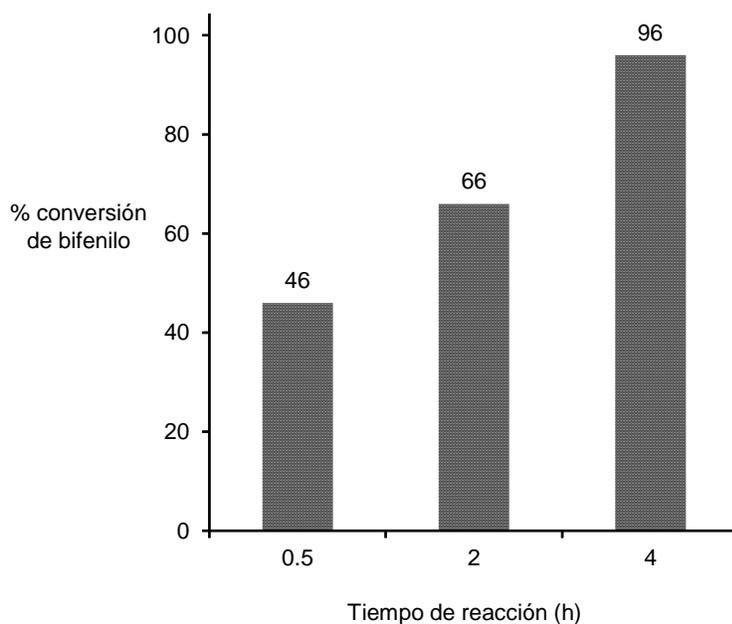


Gráfica 4.6.2.1.1. Efecto de la temperatura en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del ligante **(2)** con PdCl₂ en medio acuoso.

4.6.2.2. Efecto del tiempo de reacción

En el caso del efecto de tiempo de reacción, se llevó a cabo a una temperatura constante de 95 ° C, probando tiempos de reacción de 0.5h, 2h y 4h, donde se

determinó que el tiempo óptimo de reacción es de 4h (gráfica 4.6.2.2.1), ya que a menores tiempos la formación del producto de acoplamiento es menor.

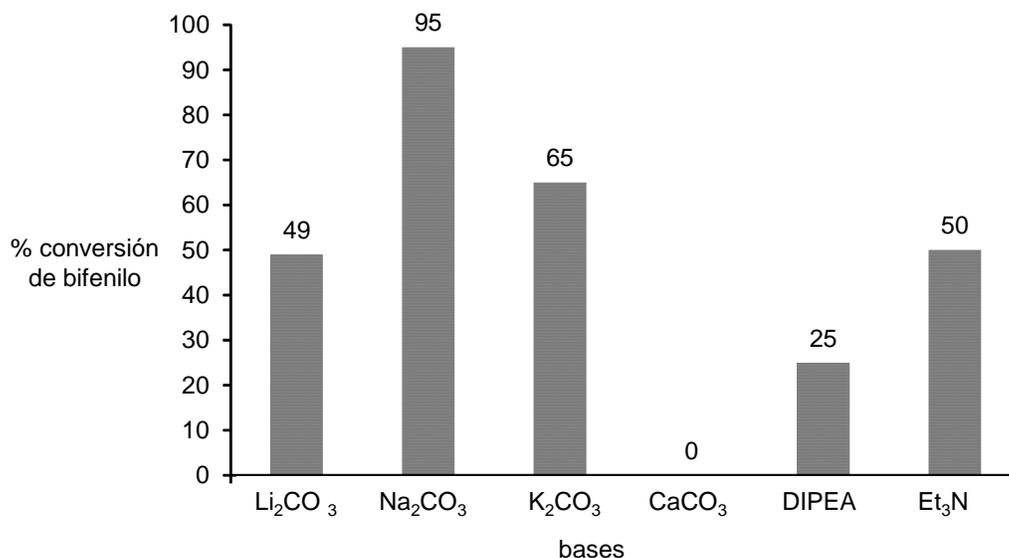


Gráfica 4.6.2.2.1. Efecto del tiempo de reacción en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del ligante **(2)** con PdCl₂ en medio acuoso.

4.6.2.3. Efecto de la base

Las reacciones de acoplamiento cruzado C-C requieren del uso de una base. En específico, para la reacción tipo Suzuki-Miyaura se han utilizado una variedad de bases tanto orgánicas como inorgánicas. Debido a esto se evaluó el efecto de la base en la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura con las condiciones ideales encontradas para el el ligante **(2)** que son: t=4h y T=95°C, se empleándose carbonatos de metales alcalinos y aminas como la DIPEA y la Et₃N, que son bases comúnmente usadas en este acoplamiento y exploradas por nuestro grupo de investigación.

De los resultados (gráfica 4.6.2.3.1.) se observa que el porcentaje de conversión de bifenilo se favorece con los carbonatos de la familia I. De los cuales, el que dio el mayor porcentaje de conversión fue Na_2CO_3 . En cuanto a las bases orgánicas, Et_3N y DIPEA conducen a una baja actividad catalítica. Debido posiblemente a la coordinación de estas aminas al Pd estabilizando el centro metálico y desactivando la especie catalítica.

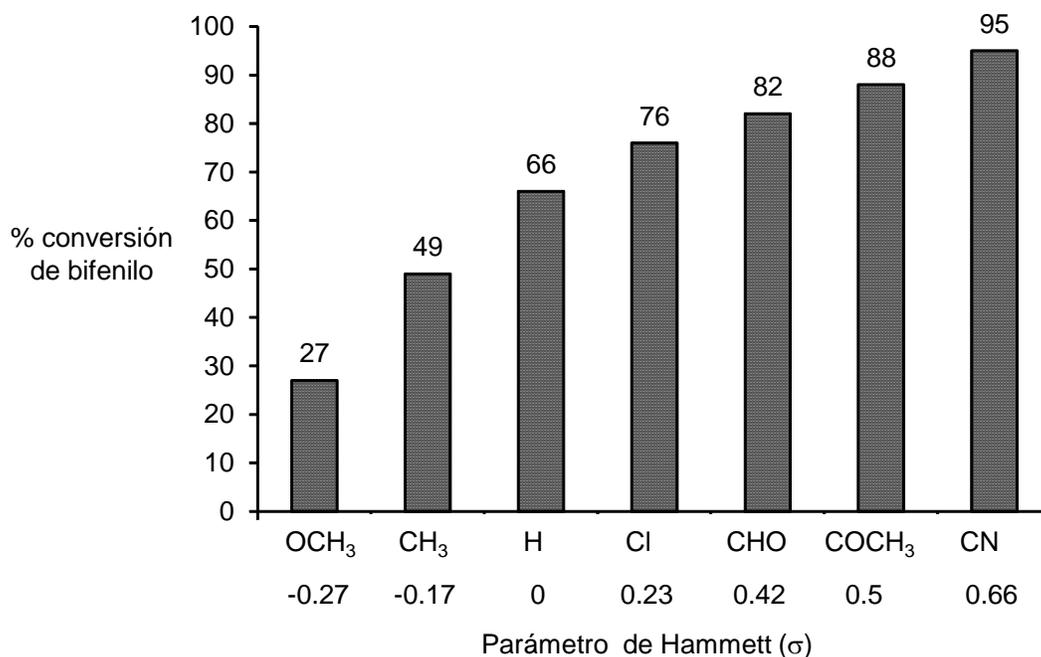


Gráfica 4.6.2.3.1. Efecto de la base en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del ligante **(2)** con PdCl_2 en medio acuoso.

4.6.2.4. Efecto del sustituyente *para* en el bromobenceno

Con las condiciones óptimas de reacción encontradas para el ligante **(2)**: $T=95^\circ\text{C}$, uso de Na_2CO_3 como base, a un $t=2\text{h}$ para observar la tendencia del sustituyente *para* en el bromobenceno se evaluó el efecto del sustituyente y de esta forma determinar cómo influye el efecto electrónico en la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura.

Los resultados obtenidos (gráfica 4.6.2.4.1) muestran una tendencia lineal a la formación del producto de acoplamiento correspondiente con el parámetro de Hammett^[33]. Estos resultados indican que entre más electroattractor sea el sustituyente en el bromobenceno se labiliza el enlace C-Br por lo que se facilita su escisión lográndose así el mayor porcentaje de conversión.



Gráfica 4.6.2.4.1. Efecto del sustituyente *para* en el bromobenceno en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del ligante (2) con PdCl₂ en medio acuoso.

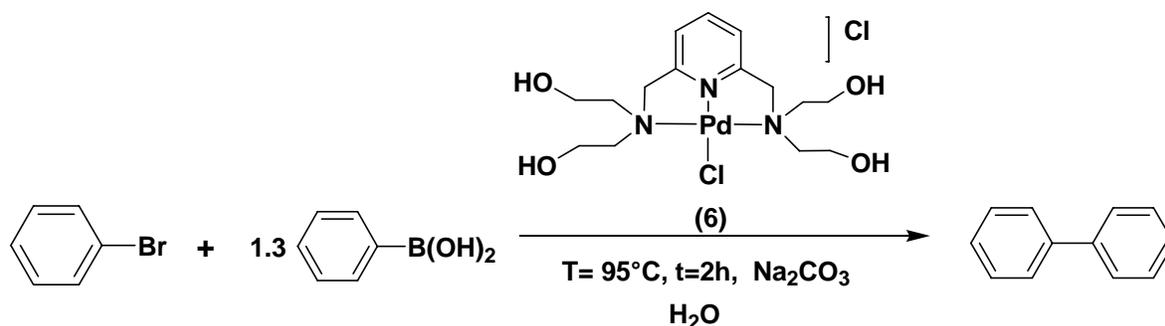
4.7. Catálisis de los complejos tipo pinza en medio acuoso.

Los complejos tipo pinza se caracterizan por su robustez y tolerancia a diferentes condiciones de reacción, por lo que se han empleado en una amplia gama de transformaciones orgánicas, como son las reacciones de acoplamiento cruzado C-C y C-heteroátomo. Debido a esto, se probó la actividad catalítica de

los tres complejos pinza de Pd(II) obtenidos en este trabajo (**6**, **7** y **8**), los cuales por las características de presentar grupos hidrofílicos en su estructura son solubles en agua razón por la cual las pruebas catalíticas se llevaron a cabo en este disolvente. La reacción modelo donde se evaluaron estos complejos es nuevamente la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura.

4.7.1. Evaluación catalítica del complejo de Pd(II) (**6**) en la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura

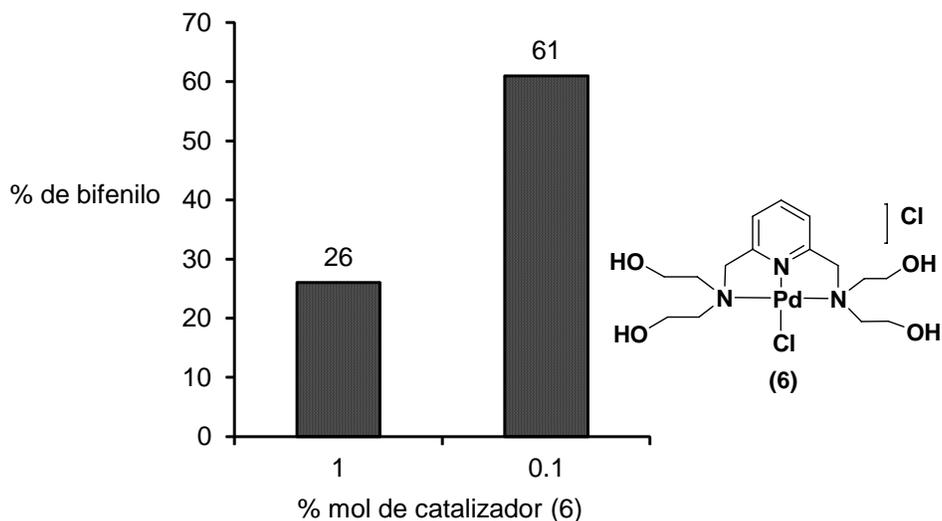
Se realizó la evaluación catalítica del complejo (**6**) (esquema 4.7.1.1.). Cabe resaltar que en cada experimento de catálisis que se realizó con este complejo se determinaron rendimientos aislados del producto de acoplamiento. El bifenilo obtenido es un sólido cristalino de color blanco con p.f.= 58-60°C. Se caracterizó espectroscópicamente por RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y espectrometría de masas EI^+ (ver figuras 9.25 a 9.27 en el apéndice).



Esquema 4.7.1.1. Evaluación catalítica del complejos de Pd(II) (**6**) en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en agua.

4.7.1.1. Efecto de porcentaje en mol de catalizador

Las pruebas catalíticas con el complejo **(6)** se llevaron a cabo en las condiciones que se indican en el esquema 4.7.1.1, utilizando valores de cargas catalizador de 1% y 0.1% mol establecidos por la experiencia de nuestro grupo de investigación en este acoplamiento. Los resultados obtenidos para la evaluación de este parámetro muestran que la actividad del catalizador es mayor a porcentajes bajos de catalizador (gráfica 4.7.1.1.1.).

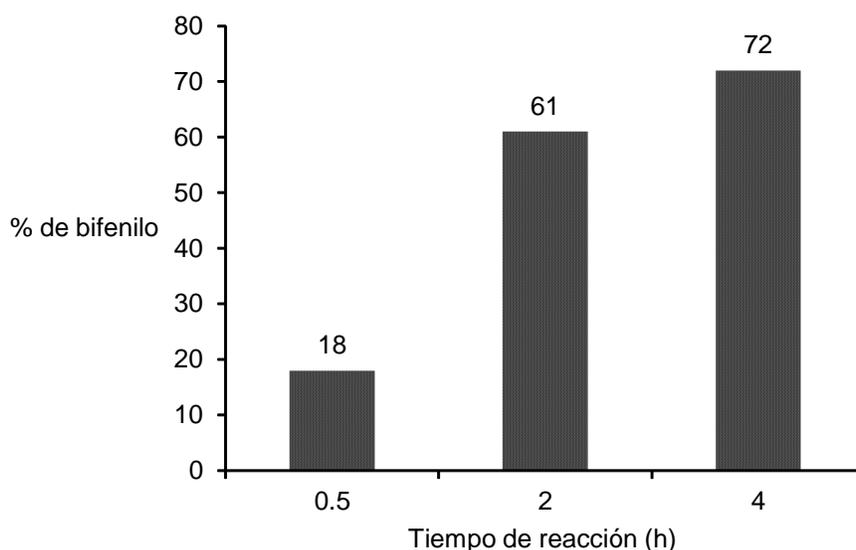


Gráfica 4.7.1.1.1. Efecto de porcentaje en mol en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del compuesto **(6)** en agua.

4.7.1.2. Efecto del tiempo de reacción

Se evaluó el efecto del tiempo de reacción en el acoplamiento Suzuki-Miyaura utilizando como catalizador el complejo **(6)**. Las pruebas de catálisis se realizaron a una temperatura constante de 95°C con 0.1 %mol de catalizador y con Na₂CO₃ como base.

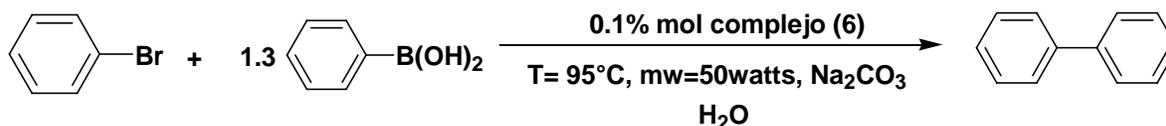
En los resultados que se presentan en la gráfica 4.7.1.2.1, se observa un incremento gradual de bifenilo conforme aumenta el tiempo de reacción, pero a tiempos superiores ya no se observó mayor porcentaje de bifenilo posiblemente por descomposición del catalizador.



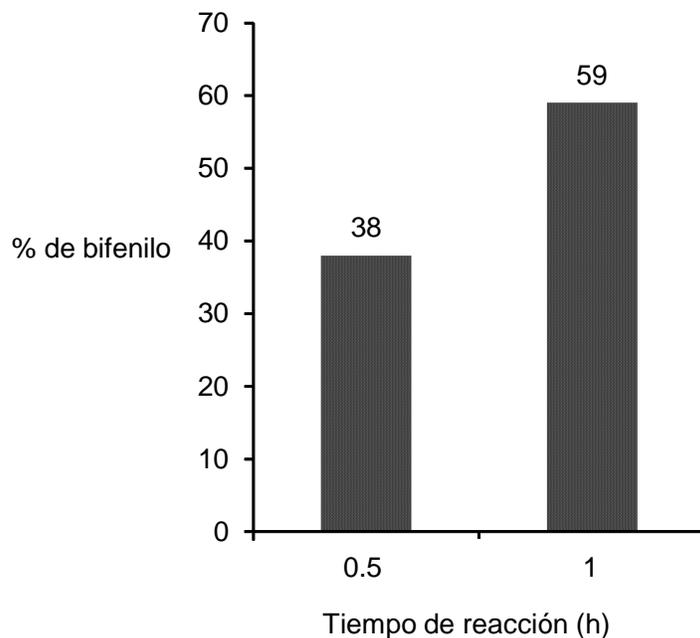
Gráfica 4.7.1.2.1. Efecto del tiempo de reacción en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del compuesto (6) en agua.

4.7.1.3. Efecto del empleo de microondas

Para hacer un estudio comparativo de la influencia del calentamiento térmico tradicional en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura catalizada por el complejo (6), se probó la misma reacción empleando una fuente alternativa de energía como son las microondas (esquema 4.7.1.3.1). Se evaluaron a tiempos cortos de reacción, observándose que los rendimientos de bifenilo son mayores comparados con las condiciones térmicas.



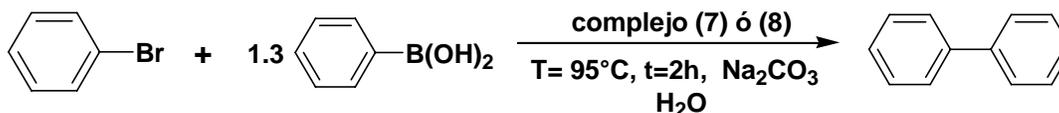
Esquema 4.7.1.3.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) (**6**) en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en agua usando microondas.



Gráfica 4.7.1.3.2. Efecto del empleo de microondas en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del compuesto (**6**) en agua.

4.7.2. Evaluación catalítica de los complejos oxazolona de Pd(II) (**7** y **8**) en la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura

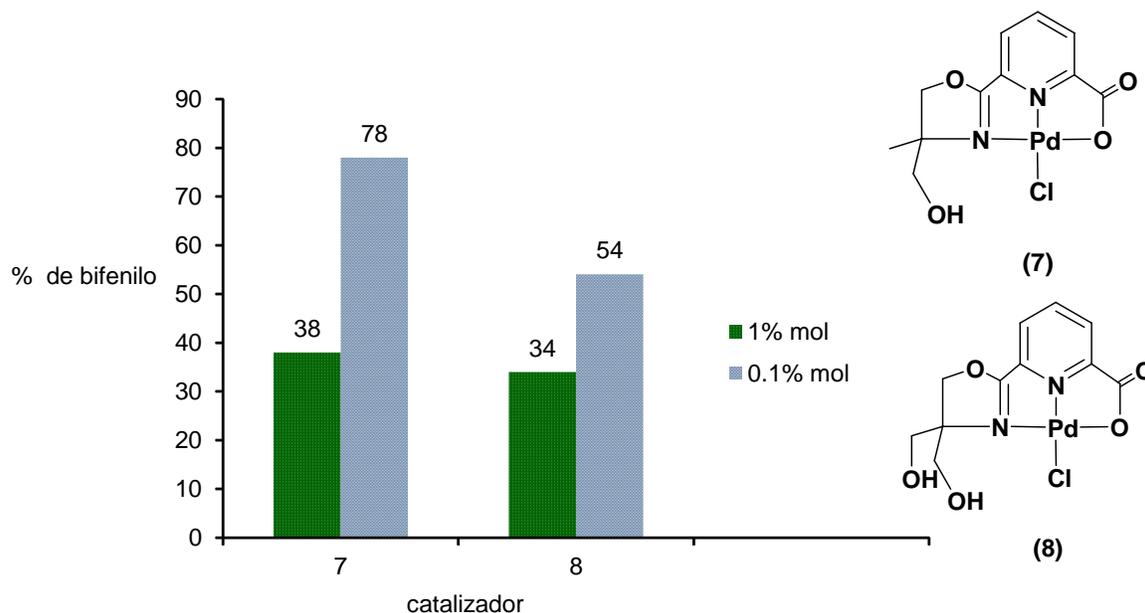
Los dos complejos (**7**) y (**8**) se probaron como catalizadores en el acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura en las condiciones que se muestran en el esquema 4.7.2.1. En todas las reacciones catalíticas que se realizaron con estos complejos los porcentajes reportados son rendimientos aislados.



Esquema 4.7.2.1 Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) (**7** y **8**) en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en agua.

4.7.2.1. Efecto de porcentaje en mol de catalizador

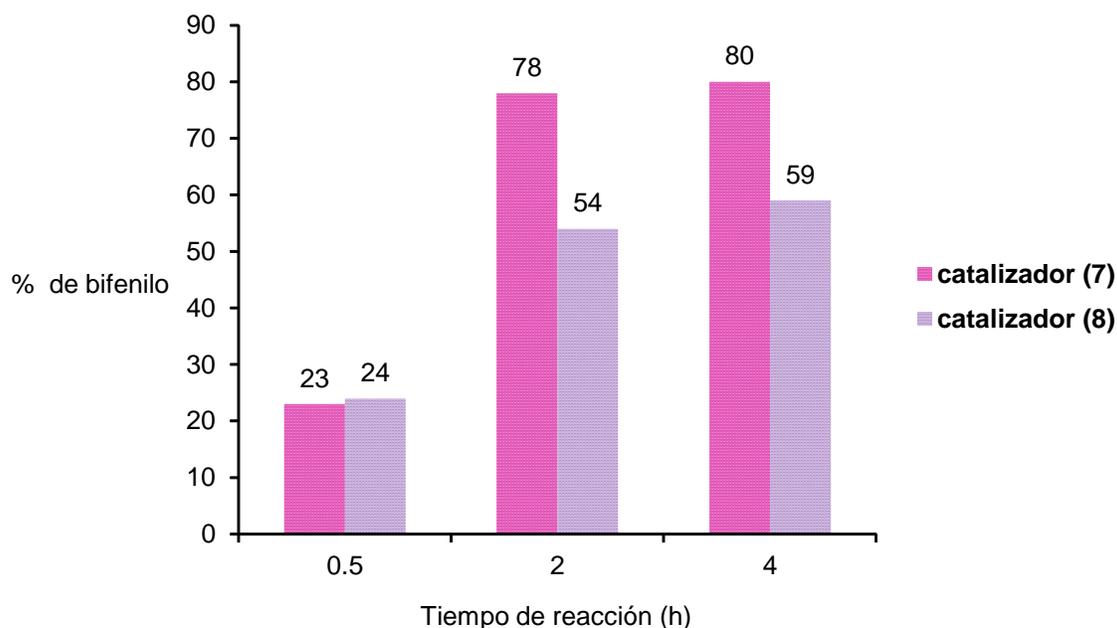
Los compuestos (**7**) y (**8**) se probaron con cargas del 1% y 0.1% mol de cada uno. Los resultados obtenidos (gráfica 4.7.2.1.1) revelan que en ambos porcentajes de catalizador se lleva acabo el acoplamiento, siendo notorio, que el rendimiento aumenta con cantidades bajas de catalizador.



Gráfica 4.7.2.1.1. Efecto de porcentaje en mol en la reacción tipo Suzuki-Miyaura de los compuestos (**7** y **8**) en agua.

4.7.2.2. Efecto del tiempo de reacción

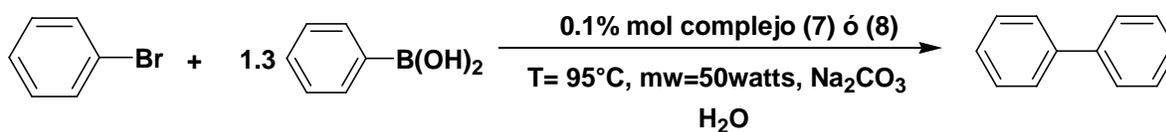
Acorde con los resultados obtenidos, se utilizó 0.1% mol de catalizador para evaluar cómo influye el tiempo de reacción a una temperatura de 95°C en la reacción 4.7.2. Los resultados obtenidos (gráfica 4.7.2.2.1) muestra que ambos catalizadores promueven la reacción a un tiempo de reacción menor a 4h y no se observa un cambio significativo al pasar de 2h a 4h de tal forma que la reacción procede en tiempos cortos de reacción. En cuanto a la actividad catalítica de cada compuesto, se observa que el compuesto **(7)** es el que produce los rendimientos más altos de bifenilo.



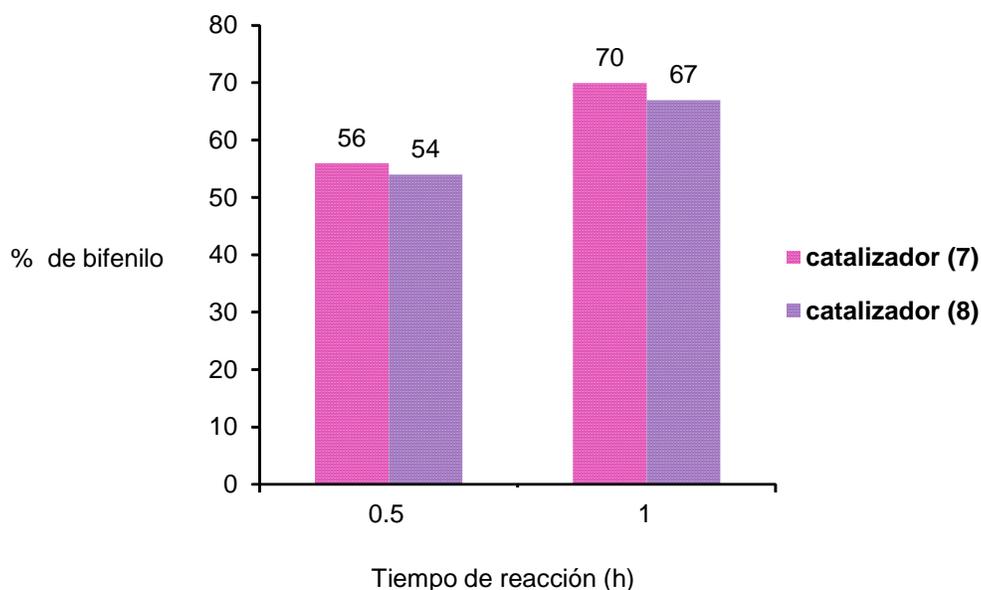
Gráfica 4.7.2.2.1. Efecto del tiempo de reacción en la reacción tipo Suzuki-Miyaura de los compuestos **(7 y 8)** en agua.

4.7.2.3. Efecto del empleo de microondas

Adicionalmente se hizo el estudio comparativo de condiciones de calentamiento térmico tradicional y el empleo de microondas como fuente alternativa de energía en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura promovida por los complejos **(7)** y **(8)** (esquema 4.7.2.3.1). Los resultados muestran que la catálisis usando microondas induce la formación de bifenilo en rendimientos superiores al 50% en tiempos cortos de reacción (gráfica 4.7.2.3.2).



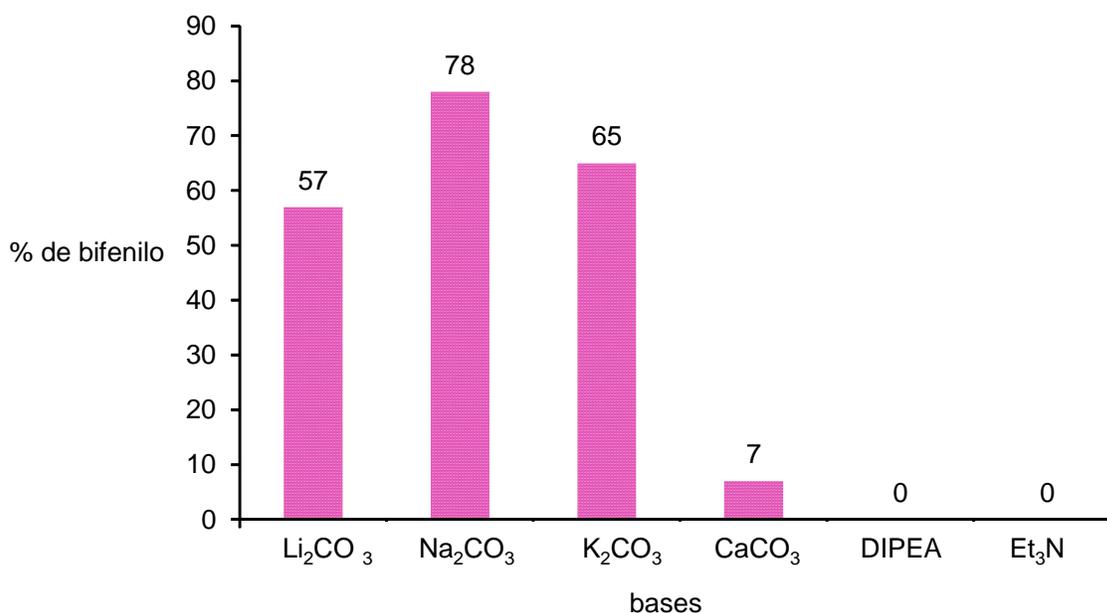
Esquema 4.7.2.3.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) **(7)** y **(8)** en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en agua usando microondas.



Gráfica 4.7.2.3.2. Efecto del empleo de microondas en la reacción tipo Suzuki-Miyaura de los compuestos **(7)** y **(8)** en agua.

4.7.2.4. Efecto de la base

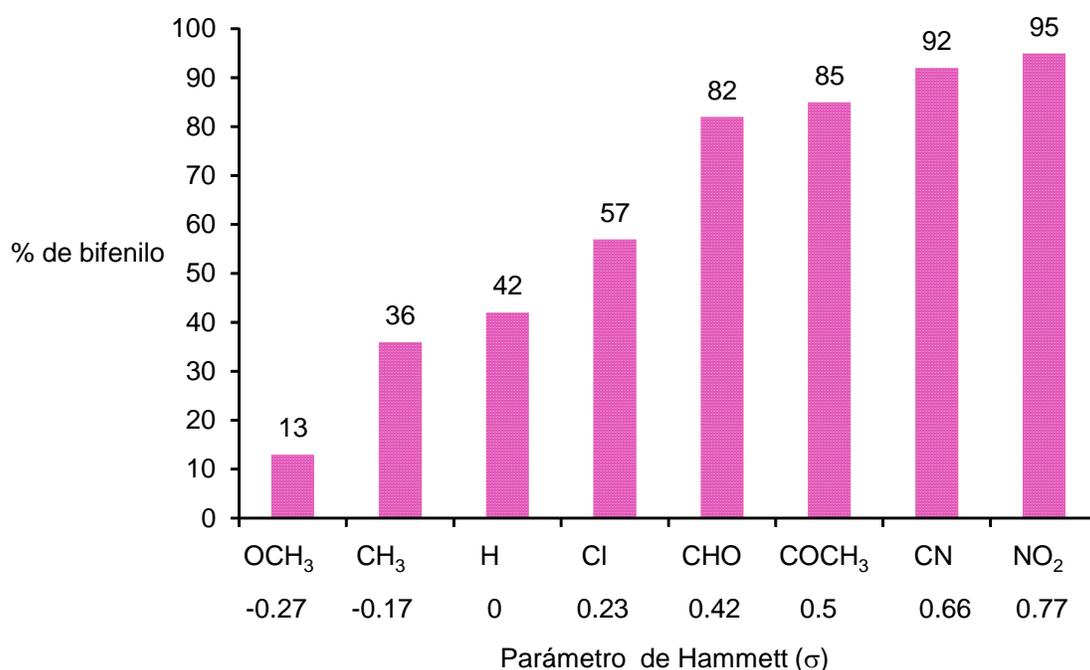
Con base a los resultados que se obtuvieron en los experimentos de catálisis, se determinó que el catalizador que genera mayores rendimientos de bifenilo es el complejo pinza (**7**). Por esto el estudio del efecto de la base se llevó a cabo con este complejo a una $T=95^{\circ}\text{C}$ y $t=2\text{h}$. Los resultados obtenidos son semejantes a los resultados de la catálisis asistida con los ligantes pinza, observándose que los mayores rendimientos se logran con carbonatos de metales alcalinos (gráfica 4.7.2.4.1.) y de manera similar cuando las aminas (bases orgánicas) son empleadas, no hubo formación del producto de acoplamiento cruzado, ya que probablemente estas bases se coordinan al complejo impidiendo que el sustrato entre al ciclo catalítico.



Gráfica 4.7.2.4.1. Efecto de la base en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del complejo (**7**) en agua.

4.7.2.5. Efecto del sustituyente *para* en el bromobenceno

El complejo **(7)** se probó como catalizador en la reacción de Suzuki-Miyaura con diferentes bromobencenos *para*-sustituídos con las condiciones de reacción $T=95^{\circ}\text{C}$, $t=1\text{h}$ y Na_2CO_3 . Los resultados se exhiben en la gráfica 4.7.2.5.1, donde es notorio que los rendimientos mayores del bifenilo correspondiente se obtienen cuando se encuentran presentes sustituyentes electroattractores. Estando esto de acuerdo con el parámetro de Hammett y lo reportado por el grupo de investigación^[27]. Los productos de acoplamiento se caracterizaron por RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ así como espectrometría de masas por la técnica de EI^+ , los espectros correspondientes se muestran en el apéndice.

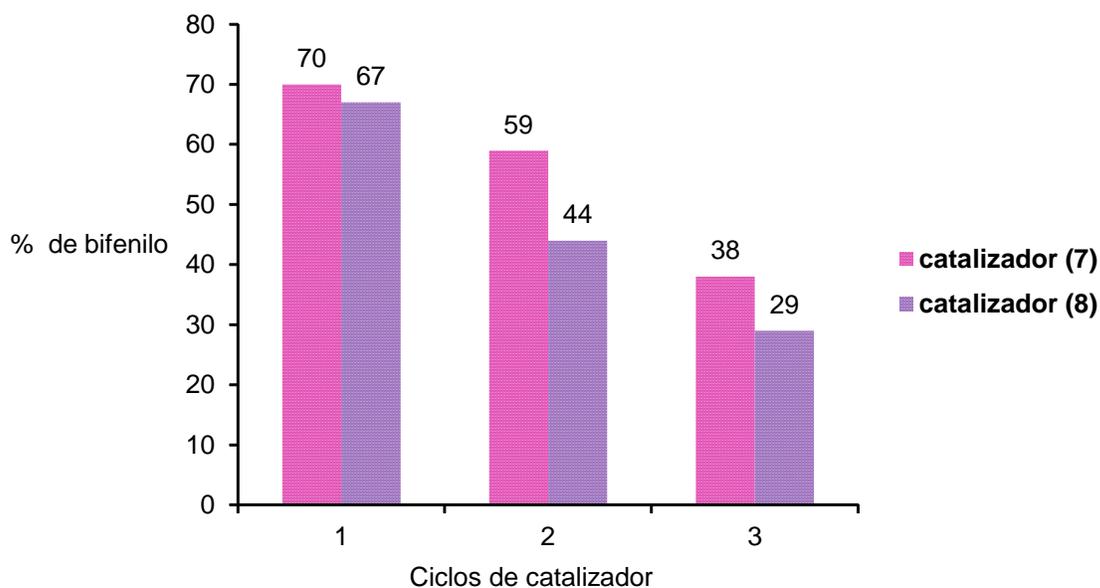


Gráfica 4.7.2.5.1. Efecto del sustituyente *para* en el bromobenceno en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del complejo **(7)** en agua.

4.7.2.6. Reciclaje de los catalizadores (7 y 8)

Adicionalmente se llevaron a cabo experimentos de reciclaje de los catalizadores (7) y (8) con el fin de observar si la actividad catalítica de los catalizadores disminuye durante cada ciclo catalítico. Para estos experimentos, durante cada ciclo se separaba la fase acuosa y se le adicionaban todos los sustratos nuevamente. Los resultados obtenidos para estos complejos se muestran en la gráfica 4.7.2.6.1, donde se observa que ambos complejos pueden ser reciclados hasta 3 ciclos catalíticos, siendo notorio el descenso de reactividad de cada catalizador produciendo rendimientos menores al 30 %.

En la gráfica 4.7.2.6.1 también se muestra que el catalizador más eficiente es el complejo (7), ya que en el segundo y tercer ciclo catalítico se puede observar que presenta un mayor rendimiento de bifenilo comparado con el complejo (8).



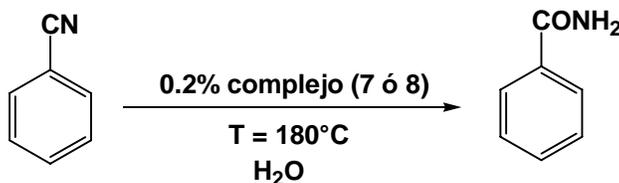
Gráfica 4.7.2.6.1. Reciclaje de los catalizadores (7) y (8).

4.7.3. Evaluación catalítica de los complejos oxazolina de Pd(II) (**7** y **8**) en la reacción de hidratación de benzonitrilo

En la industria como en el laboratorio la hidratación de nitrilos es una de las reacciones que ha recibido una considerable atención debido a la utilidad que tiene para la producción de amidas, las cuales presentan una diversidad de aplicaciones^[26].

La hidratación de nitrilos utiliza como medio de reacción agua, por esta razón se probó la actividad catalítica de los dos complejos oxazolina no simétricos en esta reacción.

En condiciones catalíticas se realiza la reacción de hidratación de benzonitrilo con 0.2% mol de catalizador (**7** ó **8**) a 180 °C (esquema 4.7.3.1).



Esquema 4.7.3.1. Hidratación de benzonitrilo con los compuestos (**7** y **8**).

Las reacciones de hidratación con los complejos de Pd (**7**) y (**8**) se realizaron a tiempos de reacción de 24h y 48h. En los resultados que se muestran en la tabla 4.7.3.2 se observa que a 48h hay mezcla de los dos productos posibles de hidratación para los dos complejos, por lo que se decidió ensayar menores tiempos de reacción y de esta forma hacer la reacción selectiva hacia la amida.

El compuesto (**8**) es el que resultó ser el más eficaz para la hidratación de benzonitrilo dando los rendimientos más altos.

Tabla 4.7.3.2. Hidratación de benzonitrilo con los complejos (**7** y **8**).

Complejo	Tiempo (h)	Producto (%)
7	24	benzamida (24)
7	48	benzamida (52) y ácido benzoico* (10).
8	24	benzamida (41)
8	48	benzamida (60) y ácido benzoico* (15)

La caracterización de benzamida se indica en la parte experimental y la espectroscopia se muestra en el apéndice.

*No se aisló el producto solo se identificó por RMN (figura 9.54 apéndice)

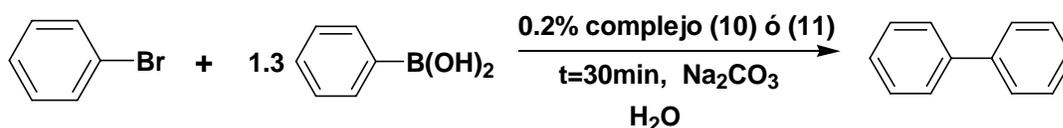
4.8. Catálisis con los complejos de coordinación de Pd(II) y Pt(II) en medio acuoso

Nuestro grupo de investigación ha sintetizado compuestos de Pd(II) que contienen grupos sulfonatos^[34] y aminoalcoholes^[17c] que por las propiedades hidrofílicas que presentan han funcionado como catalizadores en el acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura en agua. Con estos antecedentes se eligió examinar a los complejos de Pd (**10**) y (**11**) como catalizadores en este acoplamiento, en la reacción C-C tipo Miyaura-Michael y la de hidratación de benzonitrilo.

4.8.1. Evaluación catalítica de complejos de Pd(II) (10 y 11)

4.8.1.1. En la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura

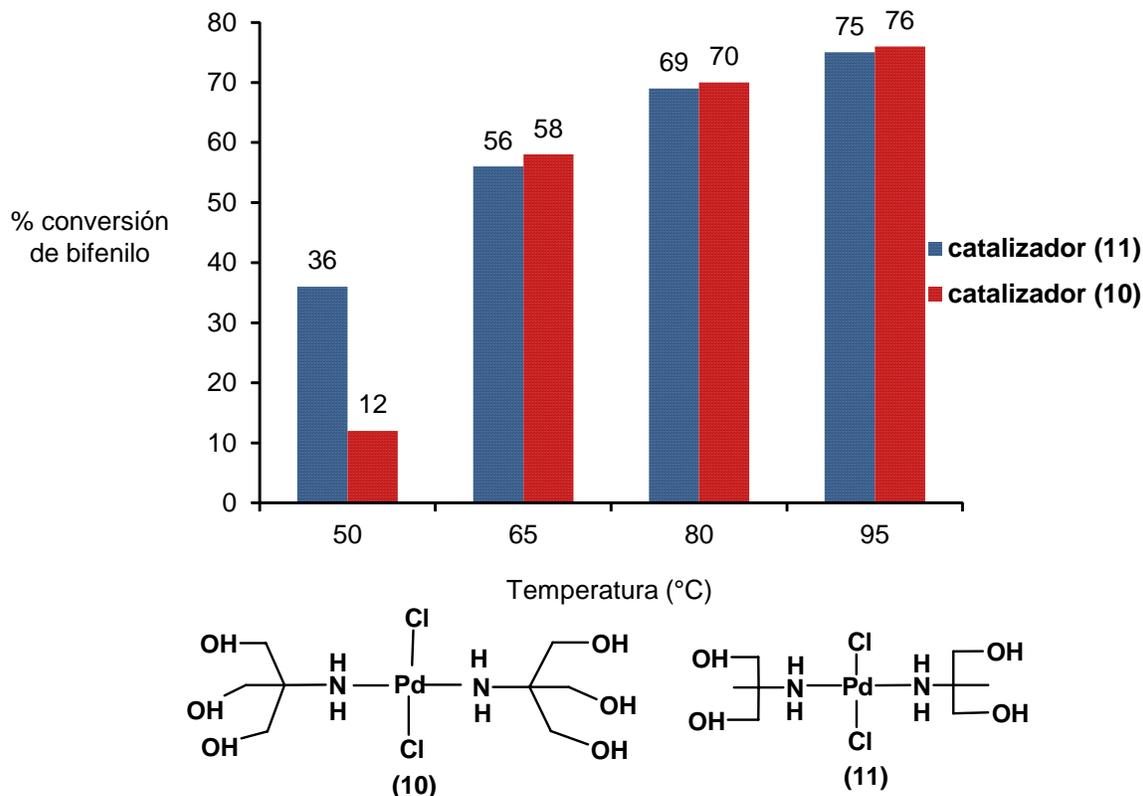
Los complejos *trans*-[PdCl₂(THAM)₂] (**10**) y *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**) exhiben fuertes interacción de puentes de hidrógeno lo que les confiere una alta solubilidad en agua por lo que la catálisis se llevó a cabo en este disolvente con las condiciones que se muestran en el esquema 4.8.1.1.1.



Esquema 4.8.1.1.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) (**10**) y (**11**) en la reacción tipo Suzuki-Miyaura en agua.

4.8.1.1.1. Efecto de la temperatura

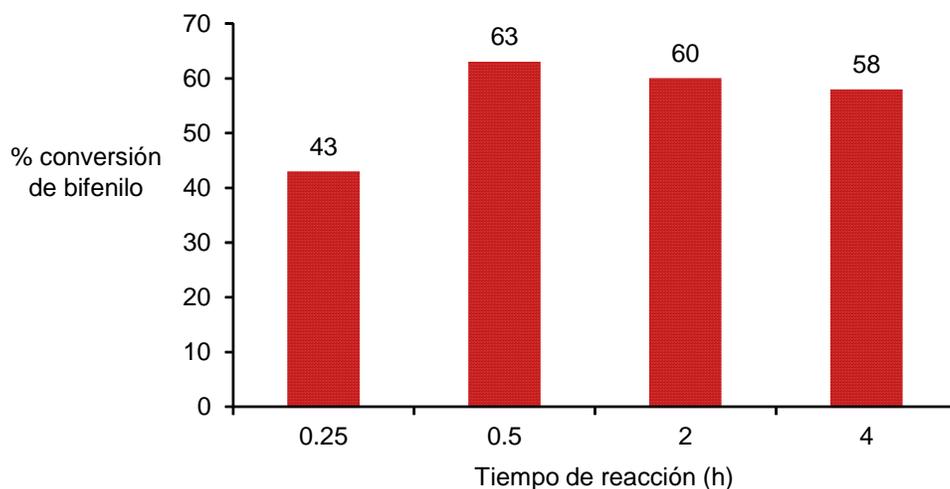
Los complejos (**10**) y (**11**) se probaron a diferentes temperaturas: 50°C, 65°C, 80°C y 90°C, en las condiciones ilustradas en el esquema de la reacción anterior. En la gráfica 4.8.1.1.1.1 se muestran los resultados de la catálisis. Se observa que al igual que con los sistemas evaluados previamente, a la temperatura de 95°C se producen mayores porcentajes de conversión. Los dos compuestos presentan actividades catalíticas semejantes, teniendo una actividad ligeramente mayor el complejo (**10**), por lo que para evaluar los otros parámetros se seleccionó este catalizador.



Gráfica 4.8.1.1.1.1. Efecto de la temperatura en la reacción tipo Suzuki-Miyaura de los compuestos (10 y 11) en agua.

4.8.1.1.2. Efecto del tiempo de reacción del complejo (10)

Con las condiciones de la reacción 4.8.1.1.1, a una temperatura de 70°C, se exploraron diversos tiempos de reacción: 0.25h, 0.5h, 2h y 4h. En este caso se observa que el tiempo de reacción no influye en el acoplamiento C-C (gráfica 4.8.1.1.2.1), al contrario hay un decremento del biphenilo, posiblemente por descomposición del catalizador.



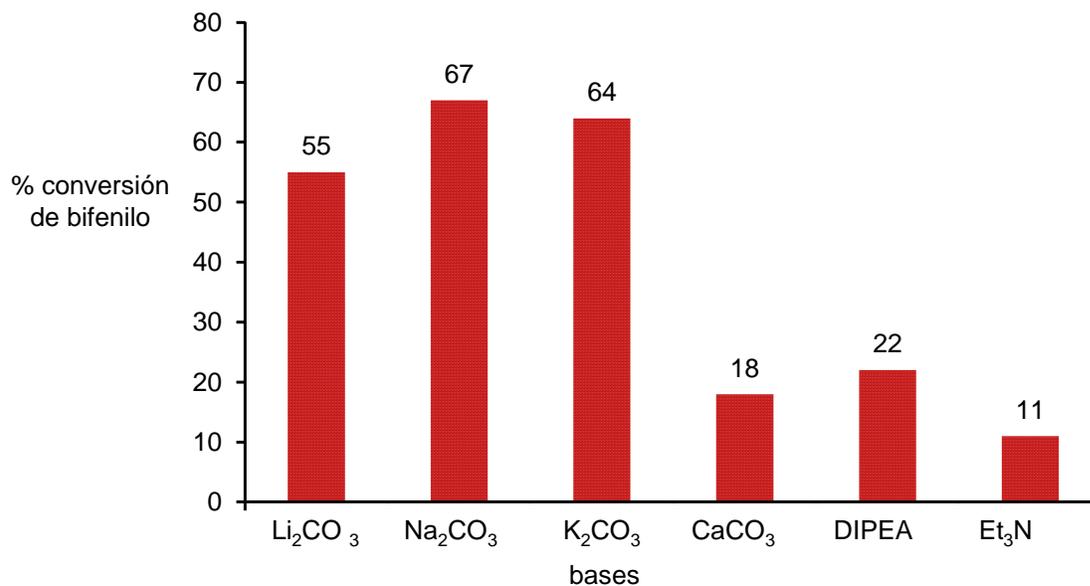
Gráfica 4.8.1.1.2.1 Efecto del tiempo de reacción en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del complejo **(10)** en agua.

4.8.1.1.3. Efecto de la base

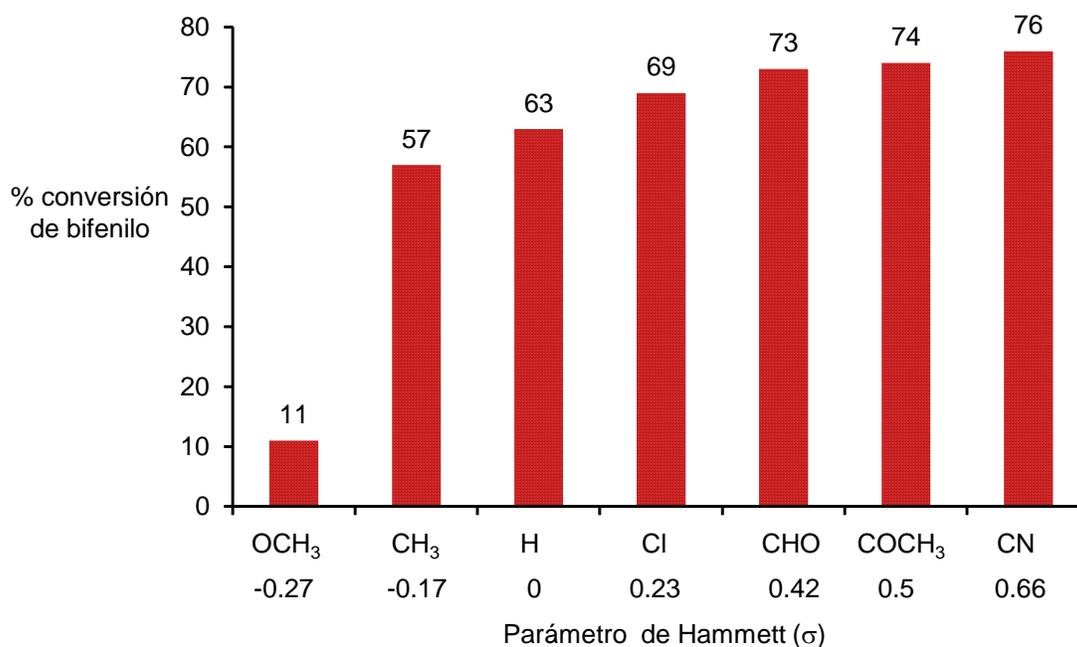
En el efecto de la base en la reacción Suzuki-Miyaura catalizada con el complejo **(11)** a una $T= 70^{\circ}\text{C}$ y $t= 30\text{min}$, se determinó que nuevamente es Na_2CO_3 la base más adecuada para la catálisis, esto en comparación con la aminas orgánicas que se utilizaron, como se observa en la gráfica .4.8.1.1.3.1.

4.8.1.1.4. Efecto del sustituyente *para* en el bromobenceno

Por último, se hizo la evaluación del sustituyente *para* en el bromobenceno a una temperatura de 70°C y $t= 30\text{min}$. Los resultados (grafica 4.8.1.1.4.1) coinciden con lo esperado, ya que conforme aumenta el carácter electroattractor del sustituyente esto repercute en una formación mayor del bifenilo correspondiente.



Gráfica 4.8.1.1.3.1 Efecto de la base en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del complejo (10) en agua.



Gráfica 4.8.1.1.4.1. Efecto del sustituyente *para* en el bromobenceno en la reacción tipo Suzuki-Miyaura del complejo (10) en agua.

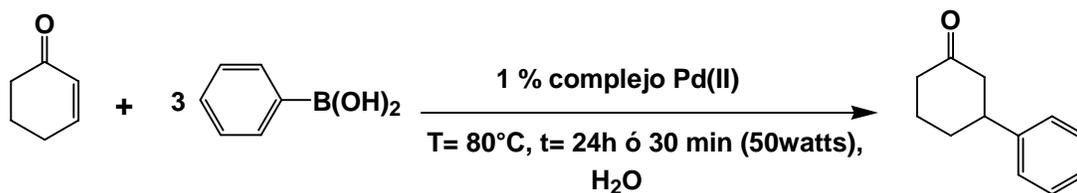
4.8.1.2. En la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Miyaura-Michael

Con el fin de evaluar la versatilidad de los complejos de coordinación de Pd(II) como catalizadores, se llevaron a cabo estudios catalíticos en la reacción de acoplamiento C-C tipo Miyaura-Michael la cual generalmente es catalizada por complejos de Rh. Este metal resulta económicamente menos atractivo que Pd, por lo que el diseño de nuevos catalizadores que funcionen para este acoplamiento sigue siendo de suma importancia^[25].

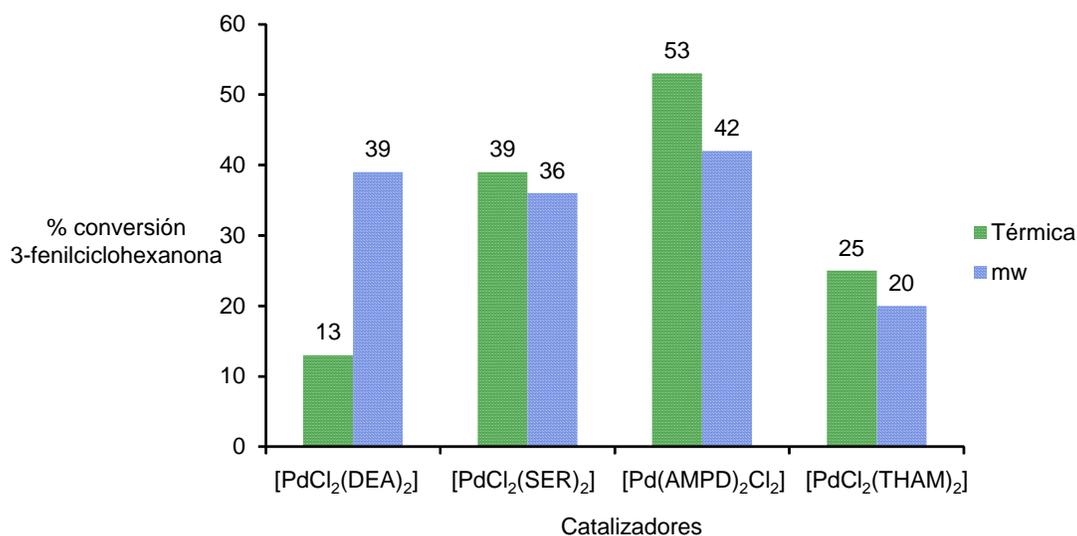
Para hacer un estudio más completo, se probaron los dos complejos de Pd sintetizados en este trabajo: *trans*-[PdCl₂(THAM)₂] (**10**) y *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**) y otros dos complejos similares en su estructura, uno informado en la literatura: *trans*-[PdCl₂(DEA)₂]^[17a] y otro sintetizado por nuestro grupo de investigación: *trans*-[PdCl₂(SER)₂]^[17c], de esta forma poder realizar un análisis comparativo en cuanto a reactividad de los cuatro complejos.

4.8.1.2.1. Efecto del empleo de microondas

Con base a trabajos informados por el grupo de Cadierno^[23], se utilizó 1% mol de cada catalizador y un exceso de ácido fenilborónico (esquema 4.8.1.2.1.1.). Las reacciones se hicieron a una T= 80°C con calentamiento térmico tradicional durante 24h y con microondas durante 30 min.



Esquema 4.8.1.2.1.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) en la reacción tipo Miyaura-Michael en agua.



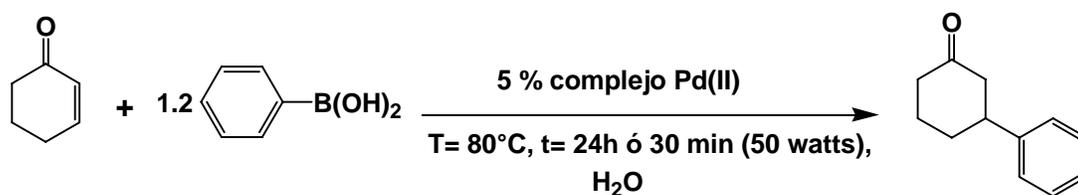
Gráfica 4.8.1.2.1.2. Efecto del empleo de microondas en la evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) en la reacción tipo Miyaura-Michael en agua.

Los resultados que se presentan en la gráfica 4.8.1.2.1.2 indican que todos los complejos de Pd(II) exhibe actividad catalítica en esta reacción pero con porcentajes de conversión inferiores al 50%. A excepción del complejo *trans*-[PdCl₂(DEA)₂], para los otros tres complejos no se observa un cambio significativo en la catálisis utilizando microondas.

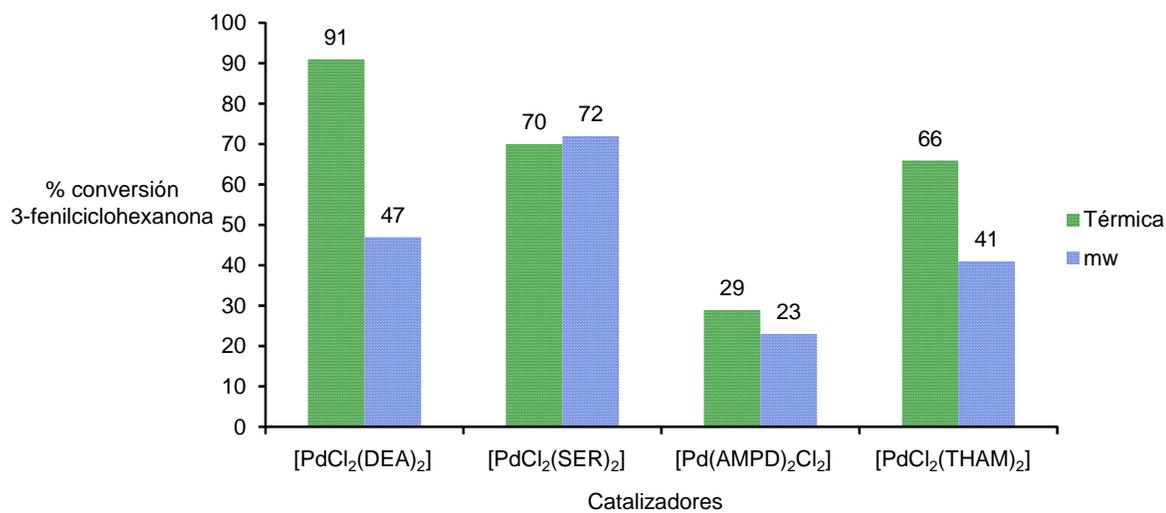
El complejo *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] es el que muestra mejor actividad catalítica comparado con *trans*-[PdCl₂(THAM)₂] que exhibe la menor actividad catalítica.

4.8.1.2.2. Efecto de porcentaje en mol de catalizador

Con base a los resultados anteriores, se aumentó el porcentaje mol de catalizador al 5% (esquema 4.8.1.2.2.1.).



Esquema 4.8.1.2.2.1. Evaluación catalítica de los complejos de Pd (II) en la reacción tipo Miyaura-Michael en agua.

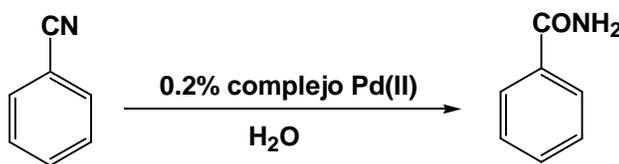


Gráfica 4.8.1.2.2.2. Efecto de porcentaje en mol en la evaluación catalítica de los complejos de Pd(II) en la reacción tipo Miyaura-Michael en agua.

En los resultados mostrados en la gráfica 4.8.1.2.2.2, se observa que el complejo *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] ahora es el catalizador que tuvo menores porcentajes de 3-fenilciclohexanona comparado con los otros complejos que producen porcentajes de conversión más altos. En general, se observa que el producto de acoplamiento se favorece con cantidades altas de catalizador y tiempos prolongados de reacción.

4.8.1.3. En la reacción de hidratación de benzonitrilo

La reacción de hidratación de benzonitrilo en condiciones catalíticas se realiza con 0.2% de cada complejo de Pd(II) como se muestra en el esquema 4.8.1.3.

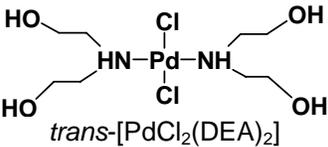
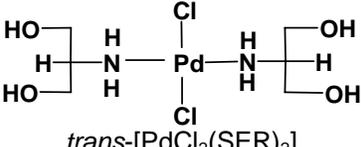
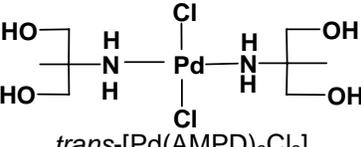
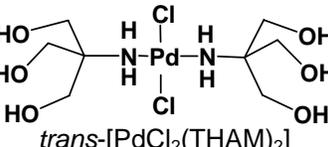


Esquema 4.8.1.3. Hidratación de benzonitrilo con complejos de Pd(II).

4.8.1.3.1. Efecto de la temperatura

Los cuatro complejos de Pd(II) se emplearon como catalizadores en la reacción de hidratación de benzonitrilo, a un tiempo de reacción de 24h a T= 90°C y 180°C. En la tabla 4.8.1.3.1.1 se observa que la temperatura es determinante para la hidratación siendo 180°C la temperatura óptima de reacción para la obtención de benzamida, ya que a temperaturas menores los rendimientos son muy bajos.

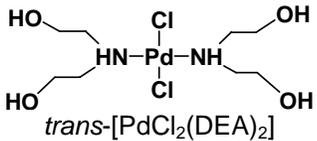
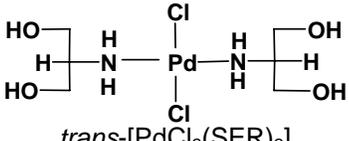
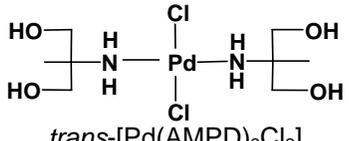
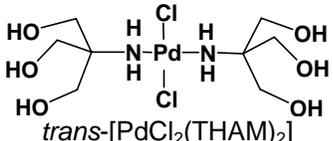
Tabla 4.8.1.3.1.1. Efecto de la temperatura.

Complejo	T= 90°C	T= 180°C
 $trans-[PdCl_2(DEA)_2]$	3% de benzamida	31% de benzamida
 $trans-[PdCl_2(SER)_2]$	3% de benzamida	32% de benzamida
 $trans-[Pd(AMPD)_2Cl_2]$	4% de benzamida	27% de benzamida
 $trans-[PdCl_2(THAM)_2]$	3% de benzamida	24% de benzamida

4.8.1.3.2. Efecto del tiempo de reacción

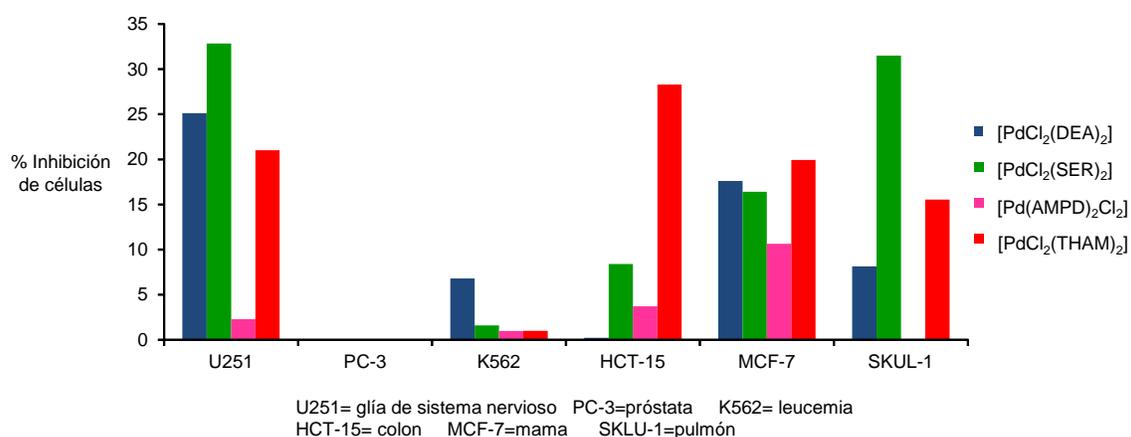
Para la hidratación de benzonitrilo con los complejos de Pd(II) se examinaron tiempos de reacción de 24h, 48h y 72h. Los resultados se muestran en la tabla 4.8.1.3.2.1, donde se observa que a 24h se logra aumentar el rendimiento de benzamida, sin embargo, el cambio de 24h a 72h en tiempo de reacción no refleja un aumento importante.

Tabla 4.8.1.3.2.1. Efecto del tiempo de reacción.

Complejo	t= 24h	t= 48h	t= 72h
 $trans-[PdCl_2(DEA)_2]$	31% de benzamida	48% de benzamida	50% de benzamida
 $trans-[PdCl_2(SER)_2]$	32% de benzamida	53% de benzamida	52% de benzamida
 $trans-[Pd(AMPD)_2Cl_2]$	27% de benzamida	42% de benzamida	46% de benzamida
 $trans-[PdCl_2(THAM)_2]$	24% de benzamida	58% de benzamida	52% de benzamida

4.8.1.4 Evaluación de la actividad citotóxica de los complejos de Pd(II)

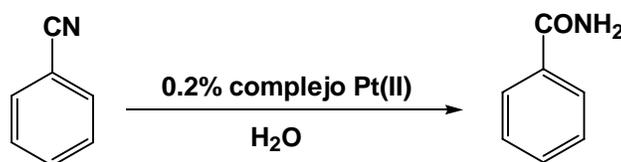
Los complejos de Pd con ligantes aminoalcohol han presentado actividad antitumoral^{17e}, es por ello que se decidió evaluar la actividad citotóxica de los complejos de Pd(II) obtenidos en este trabajo en diferentes líneas cancerígenas. En la gráfica 4.8.1.4.1 se muestran los resultados. Sin embargo, los compuestos tienen muy baja citotoxicidad, por lo que no son factibles como agentes anticancerígenos



Gráfica 4.8.1.4.1. Evaluación de la actividad citotóxica de los complejos de Pd(II).

4.8.2. Evaluación catalítica de los complejos de Pt(II) (12, 13 y 14) en la reacción de hidratación de benzonitrilo

Dentro de los catalizadores que se han reportado para la hidratación de nitrilos, los complejos de Pt con ligantes fosfina han mostrado ser de los más efectivos para esta transformación^[26]. Con este antecedente, se decidió evaluar los complejos de Pt(II) (12), (13) y (14) como catalizadores en la reacción de hidratación de benzonitrilo en las condiciones que se indican en el esquema 4.8.2.1.

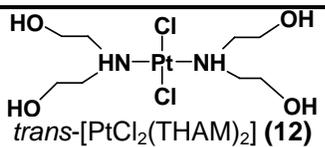
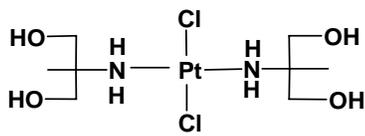
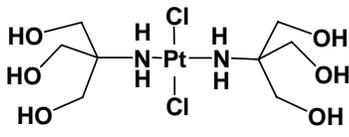


Esquema 4.8.2.1. Hidratación de benzonitrilo con complejos de Pt(II).

4.8.2.1.1. Efecto del tiempo de reacción

En la tabla 4.8.2.1.1.1 se presentan los rendimientos de benzamida que se obtuvieron al variar el tiempo de reacción. Al comparar estos resultados con los obtenidos con los compuestos de coordinación de Pd(II) mencionados en la sección 4.8.1.3, los complejos de Pt muestran ser menos activos en la hidratación de benzonitrilo posiblemente debido a la estabilización de la especie catalítica, observándose que el tiempo de reacción no tiene una influencia significativa en la obtención de benzamida.

Tabla 4.8.2.1.1.1. Efecto del tiempo de reacción.

Complejo	t= 24h	t=48h	t=72h
 $trans-[PtCl_2(THAM)_2]$ (12)	19% de benzamida	38% de benzamida	42% de benzamida
 $trans-[Pt(AMPD)_2Cl_2]$ (13)	22% de benzamida	37% de benzamida	41% de benzamida
 $trans-[PtCl_2(THAM)_2]$ (14)	28% de benzamida	41% de benzamida	46% de benzamida

Capítulo 5 Química Verde

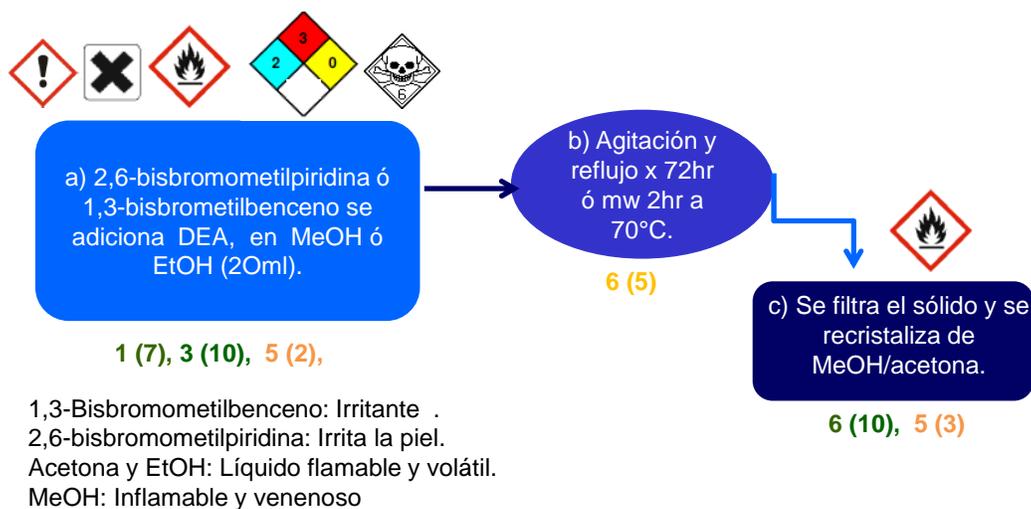
4.9. Evaluación del proyecto como verde

Durante el desarrollo de este proyecto, se asistió a un seminario de Química Verde, donde se evaluó ¿qué tan verde es el trabajo realizado?^[35].

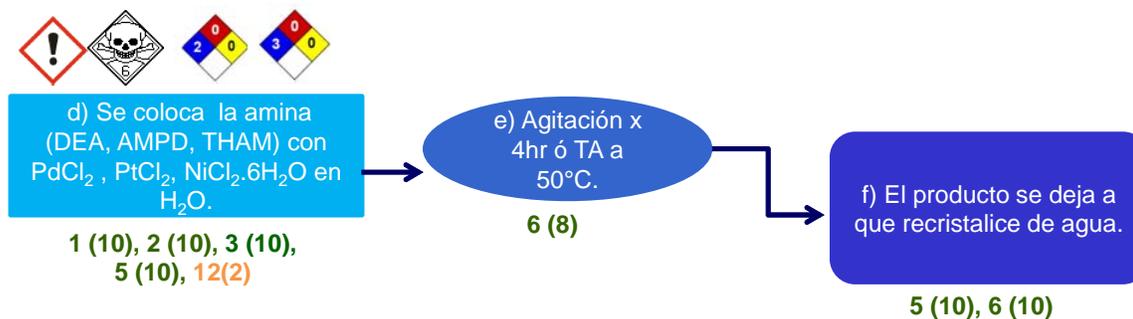
En la figura 4.9.1 se muestra el diagrama de flujo indicando de forma general los pasos experimentales realizados para este trabajo con los pictogramas correspondientes y los principios de la Química Verde asignados en cada paso.

Metodología experimental

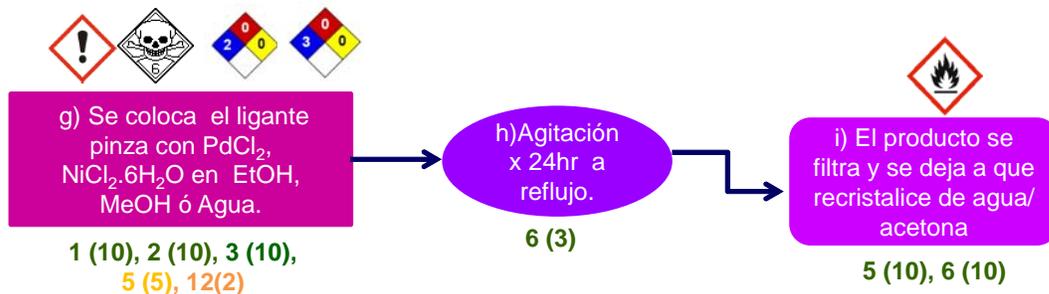
1) Síntesis de ligantes



2) Formación de compuestos de coordinación



3) Formación de compuestos tipo pinza



4) Catálisis

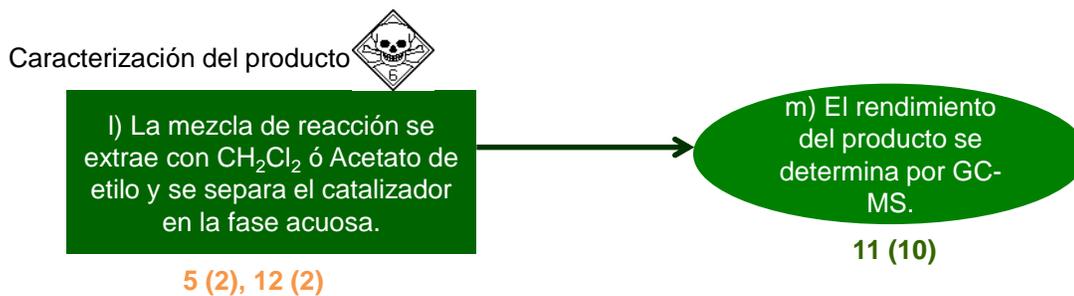
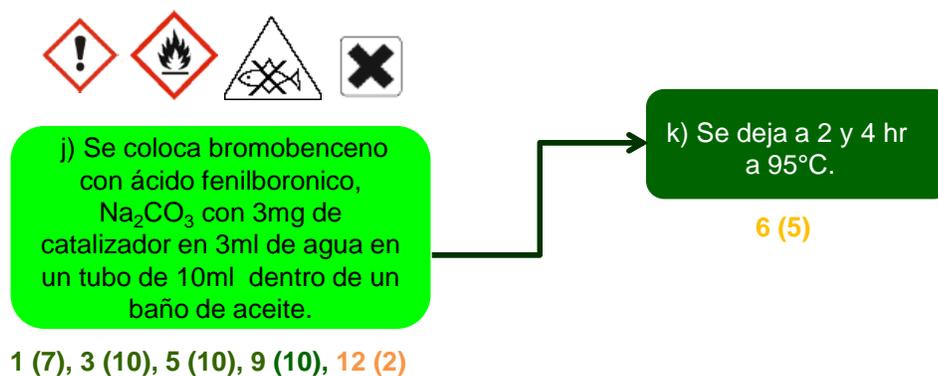


Figura 4.9.1. Evaluación del proyecto como verde.

Tabla 4.9.1. Evaluación del proyecto aplicando los principios de Química Verde.

Pasos experimentales	Principios de Química verde
a (formación de ligantes)	Principios 1 (7) , 3(10) y 5 (2) : Prevención residuos, síntesis menos peligrosa y solventes seguros.
b	Principio 6 (5) : Disminución de consumo energético
c	Principios 6 (10) y 5(3) : Disminución de consumo energético y solventes seguros
d (compuestos de coordinación)	Principio 1 (10), 2 (10), 3 (10), 5 (10), 12(2) : Prevención, Economía atómica, síntesis menos peligrosa, solventes seguros y minimizar accidentes.
e	Principio 6 (8) : Disminución de consumo energético
f	Principio 5 (10), 6 (10) :Disminución de consumo energético y solventes seguros.
g (complejos tipo pinza)	Principios 1 (10), 2 (10), 3 (10), 5 (5) y 12 (2) : Prevención residuos, Economía atómica, síntesis menos peligrosa y solventes seguros.
h	Principio 6(3) : Disminución de consumo energético.
i	Principios 6 (10) y 5(10) : Disminución de consumo energético y solventes seguros.
j (catálisis)	Principio 1 (7), 3 (10), 5 (10), 9 (10), 12 (2) : Prevención, síntesis menos peligrosa, solventes seguros, catálisis y minimizar accidentes.
k	Principio 6 (5) : Disminución de consumo energético.
l	Principio 5 (2), 12 (2) : Disminución de consumo energético y solventes seguros.
m	Principio 11 (10) : Monitoreo real de procesos.

De acuerdo al análisis realizado, la evaluación = $225/31= 7.25$, por lo que este trabajo tiene:

	7	Buen acercamiento verde
--	----------	--------------------------------

Con este resultado, que aunque es subjetivo se muestra que este trabajo tiene una parcial contribución para el diseño de metodologías verdes.

Capítulo 6 Análisis cristalográfico

La Química Supramolecular permite el estudio de materiales sólidos y sus propiedades físicas y químicas a través del estudio de las interacciones no covalentes que presentan los compuestos en estado sólido. Entre las interacciones covalentes más importantes se encuentran los puentes de hidrógeno. Un puente de hidrógeno se define como: $D-H \cdots A$, donde D se refiere a un átomo donador que forma un enlace polar con un átomo de hidrógeno y A es un átomo aceptor^[36a]. Los puentes de hidrógeno presentan direccionalidad y son interacciones fuertes. Este tipo de interacciones están presentes en sistemas que contienen grupos funcionales como: ácidos carboxílicos, amidas, alcoholes, aminas, oximas, etc. Así el estudio de compuestos que presentan puentes de hidrógeno es importante para su aplicación en diversas áreas como catálisis, ciencia de materiales, bioinorgánica, entre otras.

4.10. Análisis cristalográfico de ligantes tipo pinza

Por difracción de rayos X de monocristal fue posible confirmar inequívocamente la estructura de los ligantes bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (**2**), bromuro de 13,11,17,18-tetraazatriciclo[11.3.1.1^{5,9}]octadeca-1(17),5,7,9(18),13,15-hexaeno,3,11-bis(dihidroximetilmetil) (**3**), 2,6-Bis[N-(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina (**4**) y 2,6-bis[N-(tris(hidroximetil)metano)carbamoil]piridina (**5**). Los valores de celda unitaria se presentan en la tabla 4.10.1, mientras que la estructura molecular se presenta en la figura 4.10.2.

Tabla 4.10.1. Datos de celda unitaria de los ligantes cristalizados.

	Ligante (2)	Ligante (3)	Ligante (4)	Ligante (5)
Formula	$C_{15}H_{28.32}Br_{0.3}$ $2 N_3 O_4 Br$	$C_{20} H_{29.32} N_4 O_4,$ 1.31(Br)	$C_{15} H_{23} N_3 O_6$	$C_{15} H_{23} N_3 O_8$
Peso Molecular	419.79	494.67	341.36	373.36
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P21/n	P21/c	P21/n	C2/c
a (Å)	9.8567(9)	12.492(3)	9.3582(11)	22.330(4)
b (Å)	21.281(2)	10.937(3)	22.247(3)	9.2821(16)
c (Å)	10.4064(10)	16.280(4)	16.3071(19)	8.5960(15)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	117.424(1)	98.759(5)	92.969(2)	102.361(3)
γ (°)	90	90	90	90
V (Å ³)	1937.6(3)	2198.3(10)	3390.5(7)	1740.4(5)
Z	4	4	8	4
ρ (g/cm ³)	1.439	1.495	1.337	1.425
R (%)	3.88	5.76	7.40	3.80

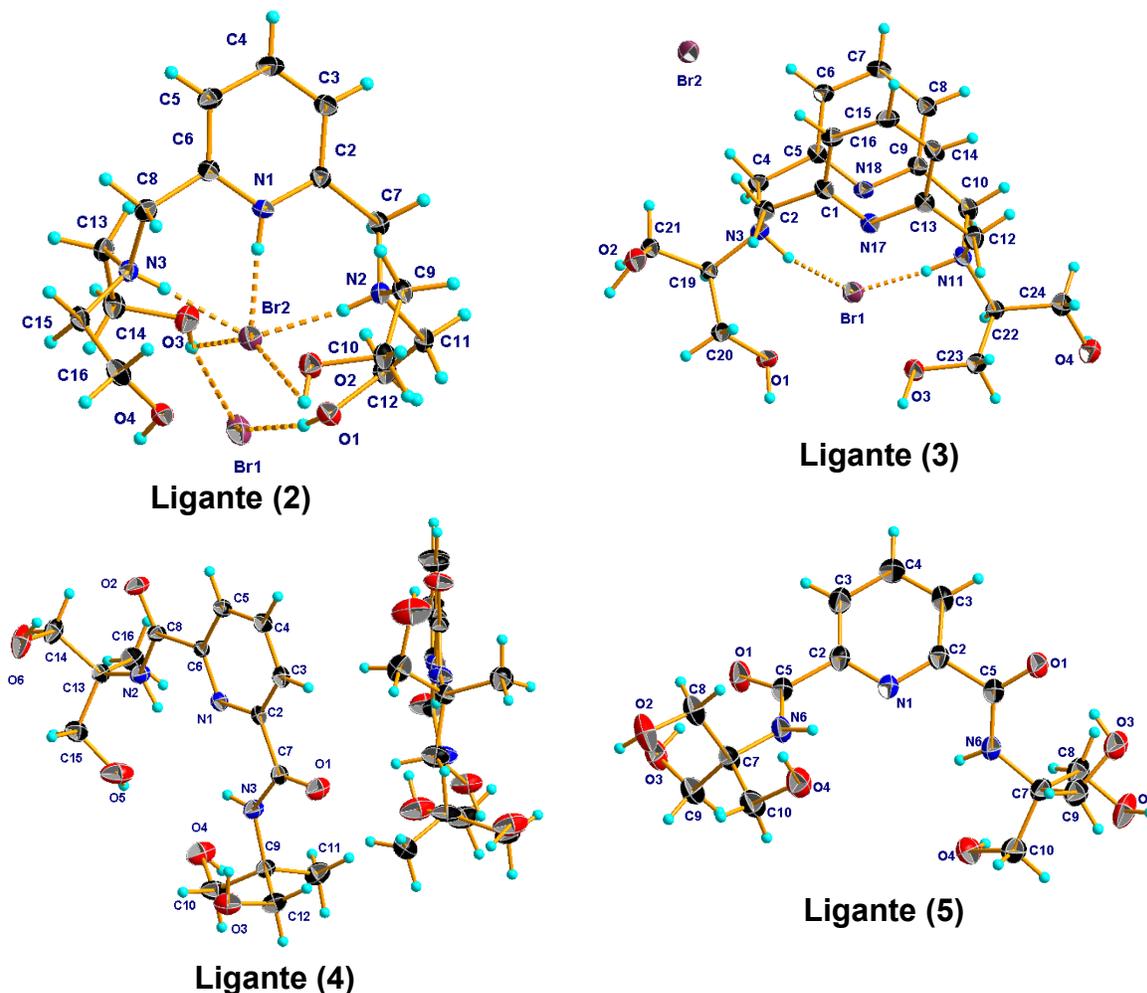


Figura 4.10.2. Representación en elipsoide al 20% de la estructura molecular de los ligantes (2), (3), (4) y (5).

El ligante (2) presenta interacciones de enlaces de hidrógeno de los tipos O-H \cdots O, C-H \cdots O y O-H \cdots Br $^-$. El átomo de bromo Br1 presenta tres enlaces de hidrógeno, dos de ellos son intramoleculares (O1-H1 \cdots Br1 $^-$, O3-H3A \cdots Br1 $^-$) con distancias de 2.52(4) y 2.50(4) Å (figura 4.10.3a). El tercer enlace (O4-H4A \cdots Br $^-$) es intermolecular y lleva a la formación de un ciclo de 16 miembros, la distancia de la interacción es de 2.49(5) Å.

Las interacciones O-H \cdots O y C-H \cdots O son intermoleculares uniendo a dos moléculas del ligante como se muestra en la figura 4.10.3b. Cuando se combinan las interacciones mencionadas se obtiene un arreglo lineal paralelo al eje *a* (figura 4.10.3c).

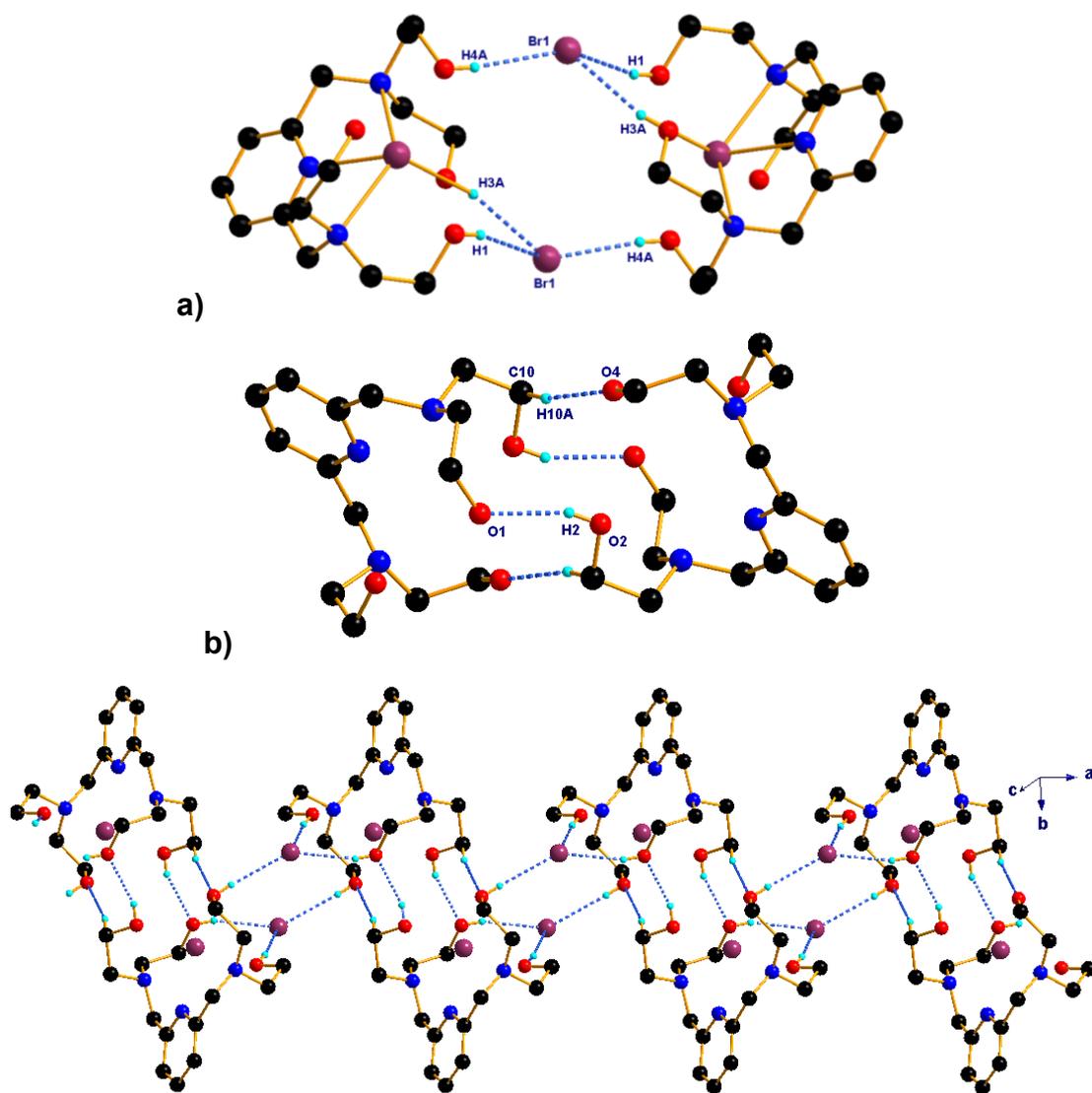


Figura 4.10.3. Interacciones de enlace de hidrógeno observadas en el compuesto (**2**), representación de las interacciones **a)** O-H \cdots Br y **b)** O-H \cdots O, C-H \cdots O, **c)** arreglo lineal a lo largo del eje *a*.

El ligante **(3)** presenta interacciones de enlace de hidrógeno de fuerza media y débiles de los tipo O-H...Br⁻, O-H...O y C-H...O (Tabla 4.10.4), estas interacciones estabilizan los arreglos cristalinos en 3D. Son identificadas tres interacciones de enlace de hidrógeno con el ión Br⁻ (O-H...Br) con distancias entre 2.25 y 2.40 Å. Las interacciones O3-H3...Br2 y O2-H2...Br2 asociadas con las interacciones O1-H1...O2 y C14-H14...O4 forman un arreglo laminar paralelo al plano *ab* (Figura 4.10.5). Este arreglo laminar se complementa con las interacciones O4-H4...Br2, C7-H7...O4 y C19-H19...O3 para formar el arreglo tridimensional (Figura 4.10.6), estas interacciones presentan distancias de 2.40(7), 2.59 y 2.47 Å, respectivamente.

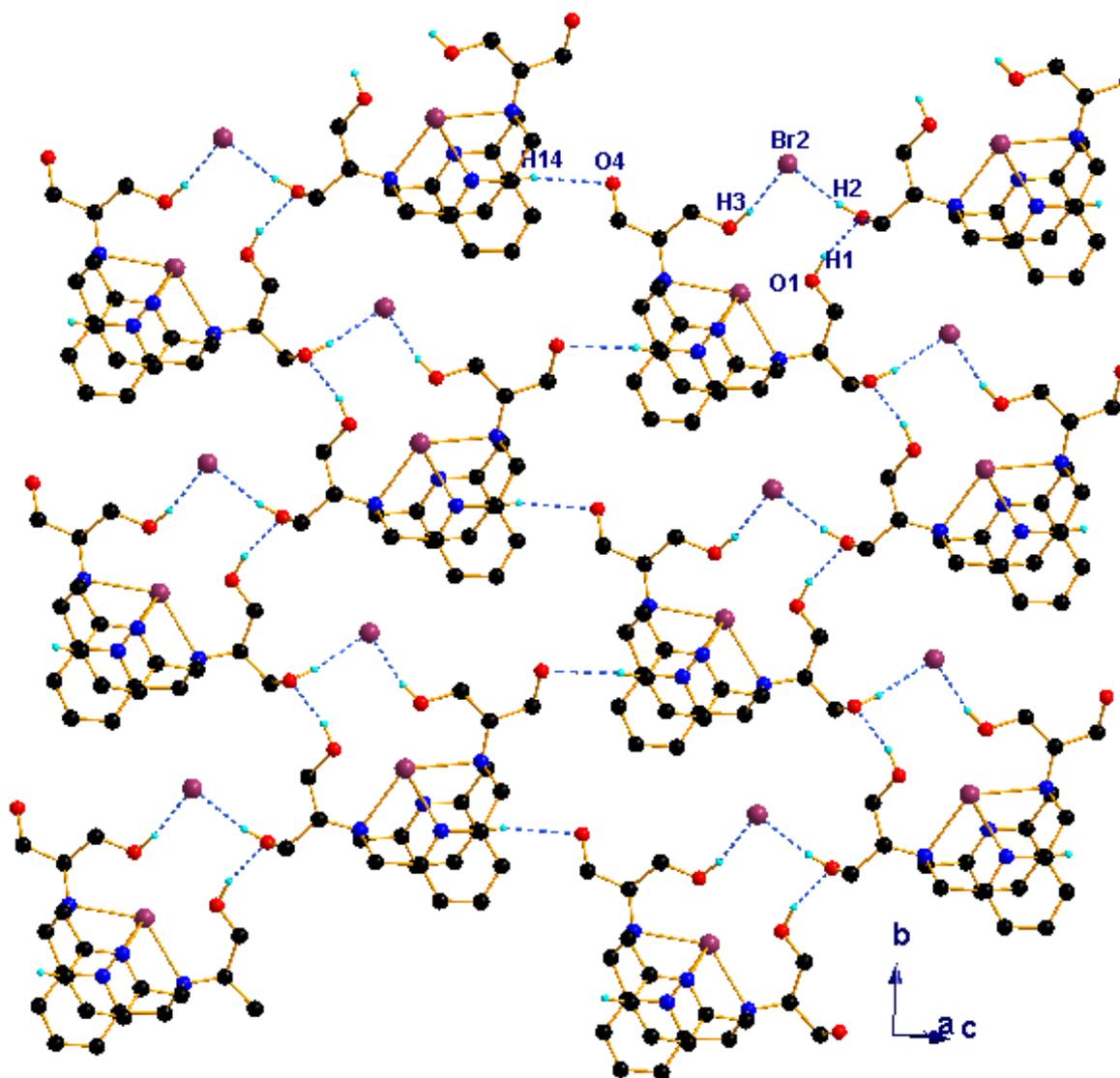


Figura 4.10.5. Representación del arreglo laminar paralelo al plano ac en el compuesto (3). Se omiten los átomos de hidrógeno que no presentan interacciones.

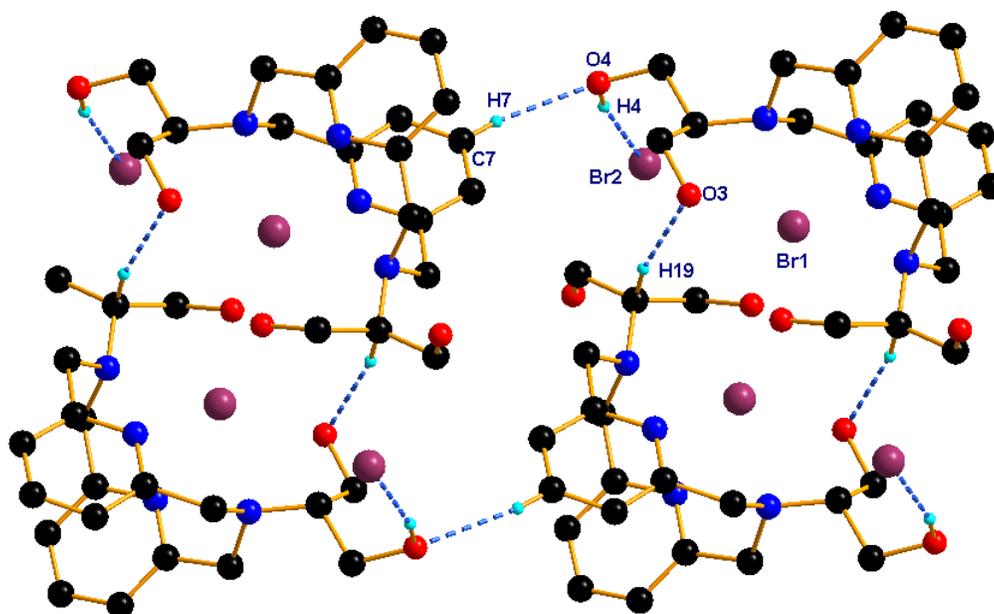


Figura 4.10.6. Representación de las interacciones O4-H4...Br2, C7-H7...O4 y C19-H19...O3.

El ligante **(4)** cristalizó con dos moléculas en la unidad asimétrica, ambas moléculas presentan desorden en el grupo 2-metilpropanodiol. Debido a la presencia de los grupos OH, la red cristalina se observa estabilizada principalmente por interacciones O-H...O complementadas por las interacciones del tipo C-H...O. Se observa por interacciones O-H...O=C y C-H...O la formación de dímeros en las moléculas independientes, las interacciones para la molécula A son O3-H3B...O2=C y O6-H6A...O1=C (figura 4.10.7), y para la molécula B C25-H25...O3 (figura 4.10.7), cuyas distancias se muestran en la Tabla 4.10.4. Los dímeros se asocian por enlaces de hidrógeno O25-H25A...O3 y O4-H4A...O26 para generar el arreglo en tres dimensiones.

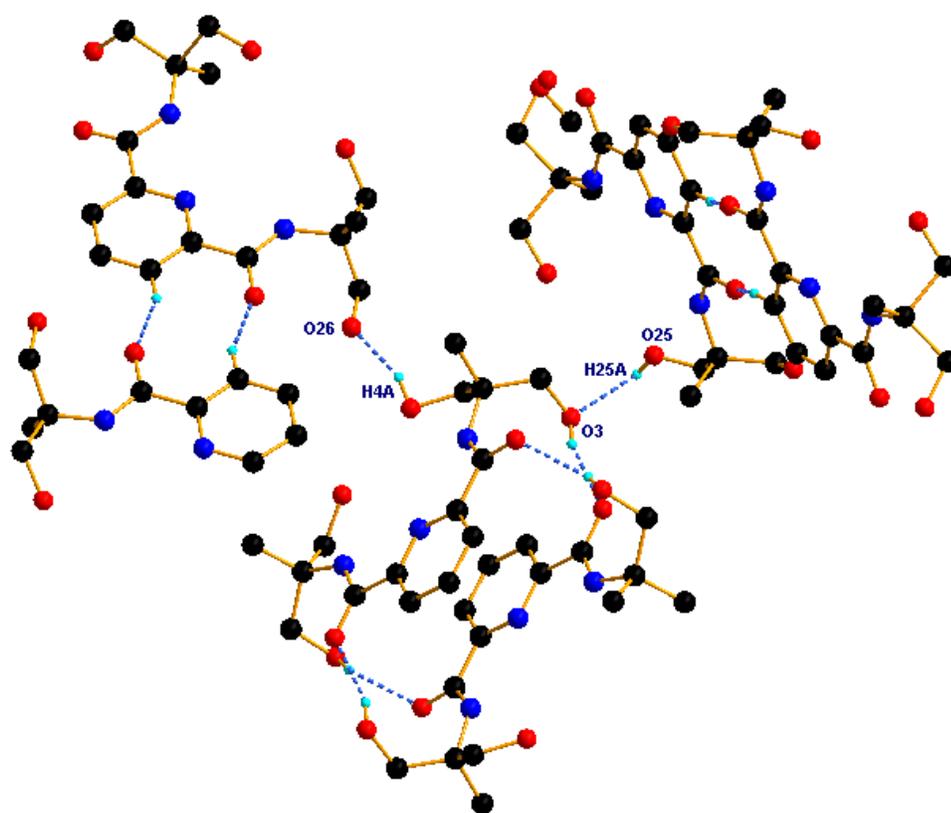
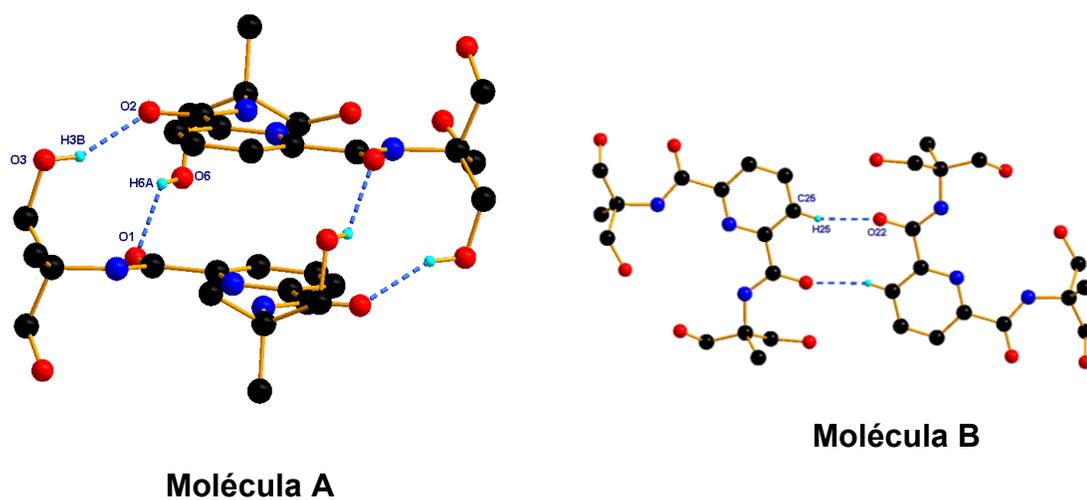


Figura 4.10.7. Representación de los dímeros y las interacciones que los une. Se omiten los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones.

El compuesto (**5**) cristalizó con la mitad de la molécula en la unidad asimétrica, el resto de la molécula es generado por aplicación de un eje de rotación. A diferencia de los ligantes ya descritos, el compuesto **5** presenta interacciones de enlace de hidrógeno del grupo amina ($N6-H6\cdots O1$) que complementada con la interacción $C3-H3\cdots O4$ forma un arreglo lineal a lo largo del eje c (figura 4.10.8).

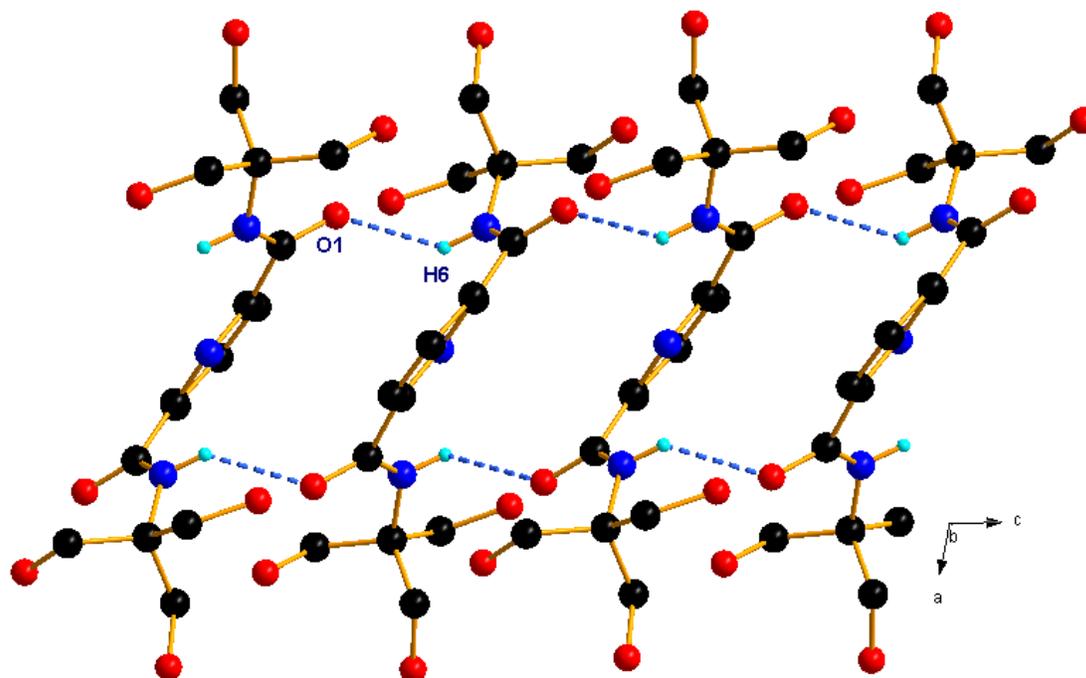


Figura 4.10.8. Representación de la interacción $N6-H6\cdots O1$ y el arreglo generado.

Por interacción de enlace de hidrógeno clásicos O-H...O de los grupos hidroxilo se observa la presencia de un arreglo laminar paralelo al plano *ac*. Estas interacciones son O2-H2...O3 y O4-H4A...O2 con distancias de 1.92 y 1.97 Å, respectivamente. Las interacciones y el arreglo se encuentran representados en la figura 4.10.9.

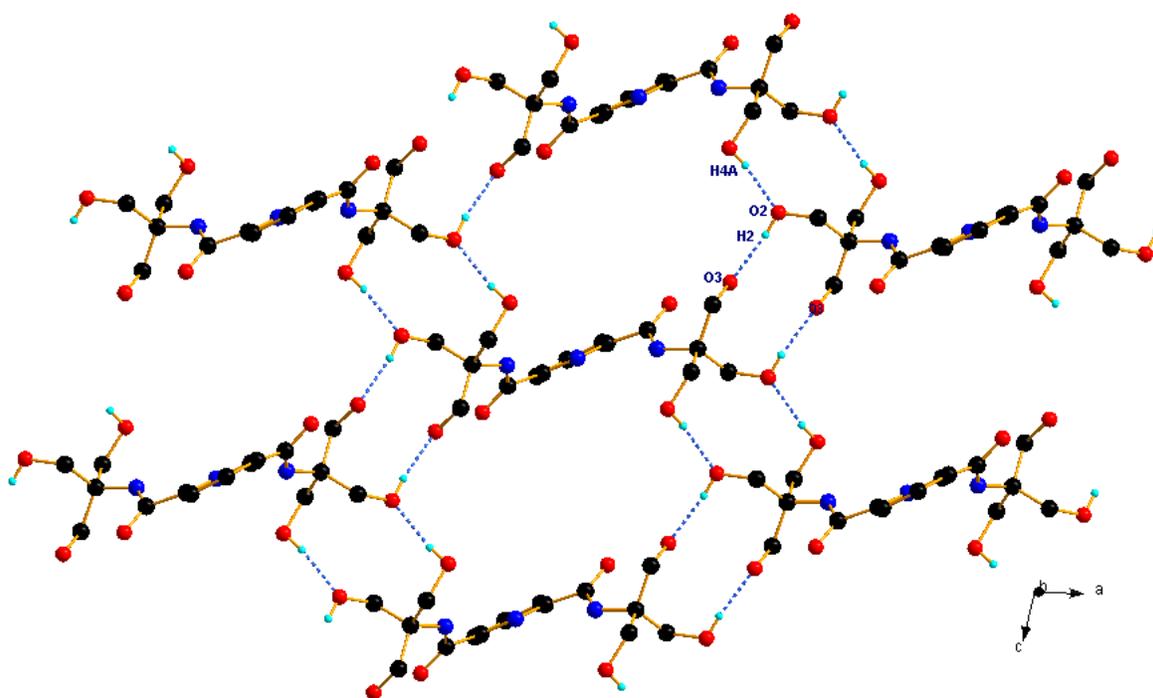


Figura 4.10.9. Representación de las interacciones O2-H2...O3 y O4-H4A...O2 formando el arreglo laminar en el plano *ac*.

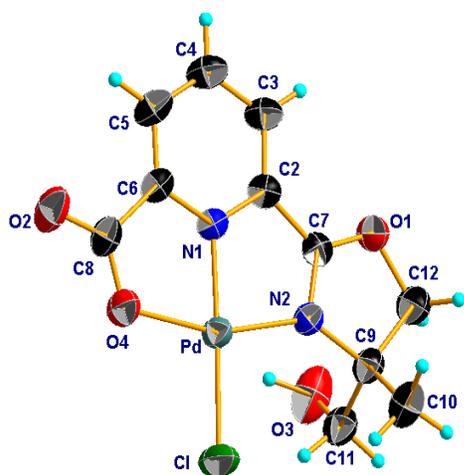
Tabla 4.10.4. Interacciones de enlaces de hidrógeno encontrados en los ligantes (2), (3), (4), y (5).

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	∠DHA (°)	Código de Simetría
Ligante (2)					
O1-H1...Br1	0.79(4)	2.52(4)	3.284(3)	163(3)	x, y, z
O3-H3A...Br1	0.78(4)	2.50(4)	3.270(3)	166(4)	x, y, z
O2-H2...O1	0.79(3)	2.08(4)	2.835(4)	160(5)	-x,-y,1-z
O4-H4A...Br1	0.78(4)	2.49(5)	3.270(3)	172(4)	1-x,-y,1-z
C10-H10A...O4	0.97	2.43	3.383(4)	167	-x,-y,1-z
Ligante (3)					
O1-H1...O2	0.96(5)	1.95(5)	2.891(5)	164(4)	1-x,1/2+y,1/2-z
O2-H2...Br2	0.97(6)	2.37(5)	3.325(4)	172(5)	1-x,1/2+y,1/2-z
O3-H3...Br2	0.97(5)	2.25(5)	3.202(3)	169(5)	x,1+y,z
O4-H4...Br2	0.97(6)	2.40(7)	3.350(5)	166(6)	x,3/2-y,-1/2+z
C7-H7...O4	0.93	2.59	3.518(7)	173	x,-1+y,z
C19-H19...O3	0.98	2.47	3.437(6)	168	x,-1+y,z
Ligante (4)					
O3-H3B...O2	0.86(3)	2.00(4)	2.809(4)	155(4)	1-x,-y,2-z
O6-H6A...O1	0.84(2)	2.16(4)	2.842(5)	138(4)	1-x,-y,2-z
O25-H25A...O3	0.85(3)	2.58(5)	2.857(5)	100(4)	-1/2+x,1/2-y,-1/2+z
C25-H25...O22	0.93	2.36	3.217(5)	152	-x,-y,1-z
O4-H4A...O26	0.85(8)	1.88(7)	2.643(7)	148(8)	1+x,y,z
O5-H5A...O24	0.85(4)	1.99(4)	2.798(11)	159(2)	2-x,-y,1-z
Ligante (5)					
O2-H2...O3	0.839(17)	1.921(17)	2.7552(19)	173(2)	1/2-x,3/2-y,-z
O4-H4A...O2	0.853(17)	1.977(17)	2.813(2)	166.4(17)	1/2-x,3/2-y,1-z
C3-H3...O4	0.93	2.56	3.480(2)	168	x,1-y,-1/2+z
N6-H6...O1	0.889(15)	2.489(15)	3.0358(19)	120.3(14)	x,1-y,1/2+z

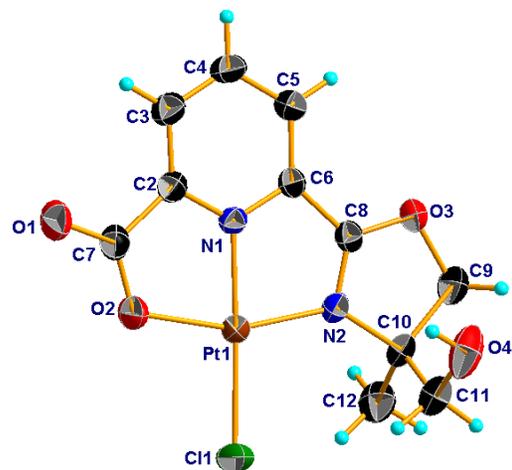
4.11. Análisis cristalográfico de compuestos tipo pinza

Por difracción de rayos-X fue posible realizar el estudio en estado sólido de los compuestos tipo pinza [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) **(7)**, [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) **(8)** y el compuesto [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloroplatino(II) **(15)** el cual se obtuvo durante el proceso de escritura de este proyecto. Estos compuestos cristalizaron de H₂O (figura 4.11.1). Los tres compuestos cristalizaron en un sistema ortorómbico y en el grupo espacial Pbc_a con ocho moléculas por unidad asimétrica (tabla 4.11.2). Los compuestos **(7)** y **(15)** presentan parámetros de celda similares y el compuesto **(8)** cristalizó con dos moléculas de agua por unidad asimétrica.

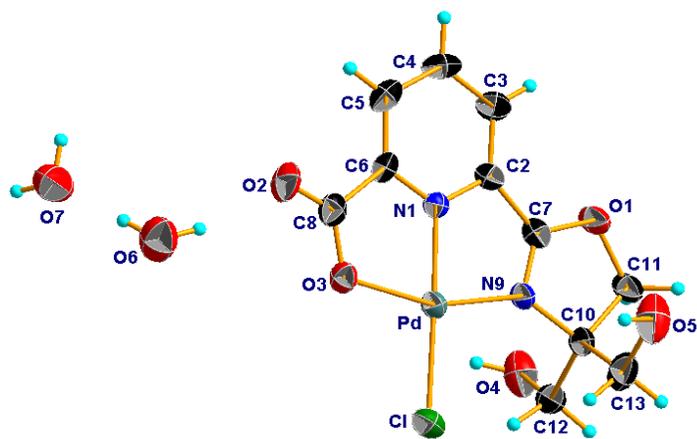
El átomo central en los compuestos **(7)**, **(8)** y **(15)** presenta una geometría cuadrado plana distorsionada, con la esfera de coordinación compuesta por un átomo de cloro, un átomo de oxígeno y dos átomos de nitrógeno provenientes del sistema aromático y del grupo imina. Los valores de distancias y ángulos alrededor del centro metálico se presentan en la tabla 4.11.3.



Complejo (7)



Complejo (15)



Complejo (8)

Figura 4.11.1. Representación de elipsoides al 50% de los compuestos pinza (7), (8) y (15).

Tabla 4.11.2. Valores de celda de los compuestos tipo pinza.

	Complejo (7)	Complejo (8)	Complejo
Formula	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₄ Pd	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₅ Pd 2(H ₂ O)	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₄ Pt
Peso Molecular	377.07	429.10	465.76
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Ortorrómbico	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pbca	Pbca	Pbca
a (Å)	12.862(2)	7.4615(6)	12.7284(5)
b (Å)	11.774(2)	17.4215(15)	11.8699(4)
c (Å)	16.650(3)	22.5528(18)	16.7498(6)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	90	90
γ (°)	90	90	90
V (Å ³)	2521.4(7)	2931.7(4)	2530.64(16)
Z	8	8	8
ρ (g/cm ³)	1.987	1.944	2.445
R (%)	2.43	3.15	1.59

Tabla 4.11.3. Enlaces y ángulos alrededor del centro metálico de los compuestos tipo pinza.

Distancia y ángulos de enlace	Complejo (7)	Complejo(8)	Complejo (15)
M-Cl (Å)	2.2842(11)	2.3032(10)	2.2967(11)
M-O (Å)	2.036(2)	2.045(3)	2.047(2)
M-N (Å)	1.932(2)	1.940(3)	1.934(2)
M-N _(imina) (Å)	2.018(2)	2.021(3)	2.010(3)
NMN (°)	80.16(9)	79.56(13)	80.04(11)
NMCl (°)	101.37(7)	102.09(9)	102.13(8)
CIMO (°)	97.98(6)	97.87(8)	96.97(7)
OMN (°)	80.49(9)	80.48(12)	80.86(10)

Los compuestos (7) y (15) presentan arreglos similares (figura 4.11.4). identificándose en ellos las interacciones de enlace de hidrógeno (O-H...O) formadas por los grupos hidroxilo presentes en la estructura. Se observa la formación de un ciclo de 18 miembros por la interacción O3-H3A...O2=C con una distancia de 1.90(3) Å (tabla 4.11.8). Los arreglos de 10 miembros se asocian a través de una interacción C-H...O generando así un arreglo paralelo al plano *bc* (figura 4.11.5).

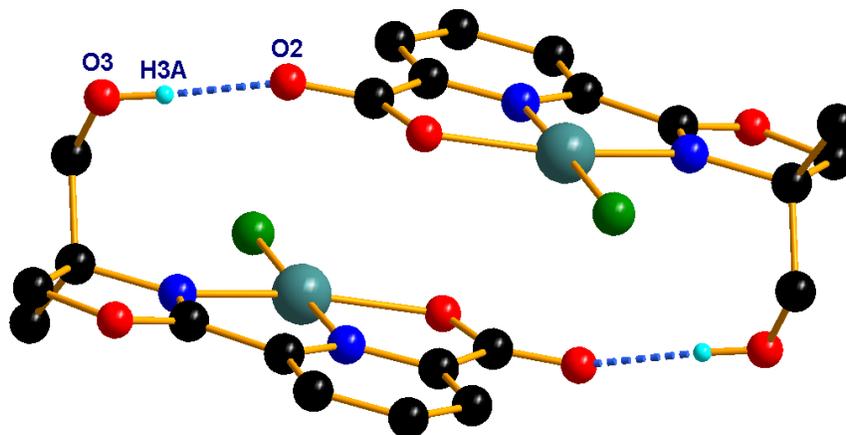


Figura 4.11.4. Representación de las interacciones O3-H3A...O2=C en los compuestos (7) y (15).

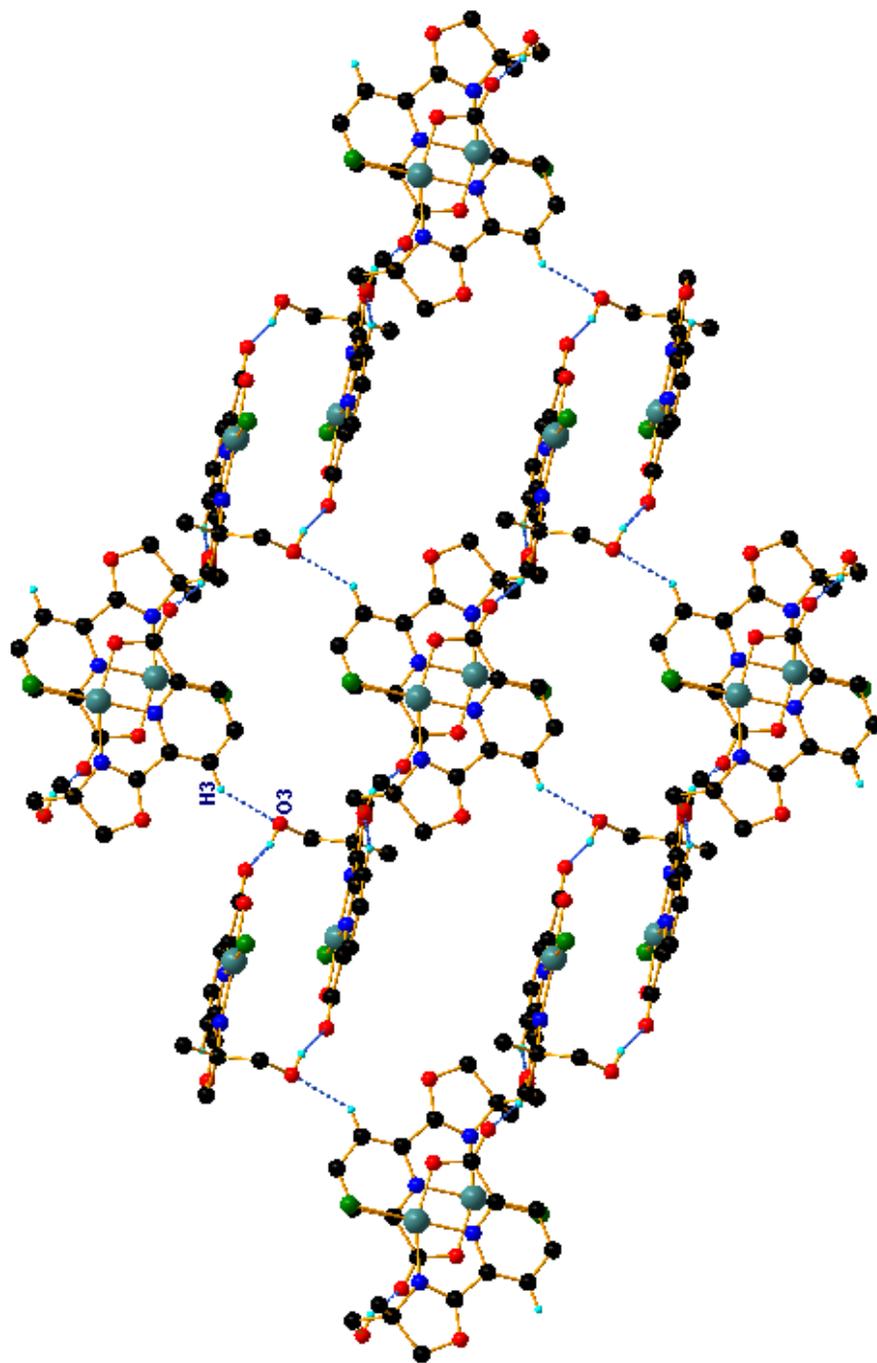


Figura 4.11.5. Arreglo paralelo al plano *bc* encontrado en los compuestos (7) y (15). Los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones se omiten para una mejor claridad.

En el compuesto (**8**) se forma un arreglo lineal a lo largo del eje *a* debido a las interacciones O5-H5A...Cl y O4-H4A...O3 (figura 4.11.6) entre los grupos hidroxilo con el átomo de cloro y el átomo de oxígeno O3. Este arreglo se asocia por interacciones O-H...O con las moléculas de agua para dar origen al arreglo en las tres direcciones del espacio (figura 4.11.7). Las interacciones O6-H6A...O2 y O7-H7A...O5 con las moléculas de agua presentan distancias de 2.038(19) y 2.00(4) Å, respectivamente. Como se puede observar en la figura 4.11.7, las moléculas de agua se asocian entre ellas a través de interacciones de enlaces de hidrógeno.

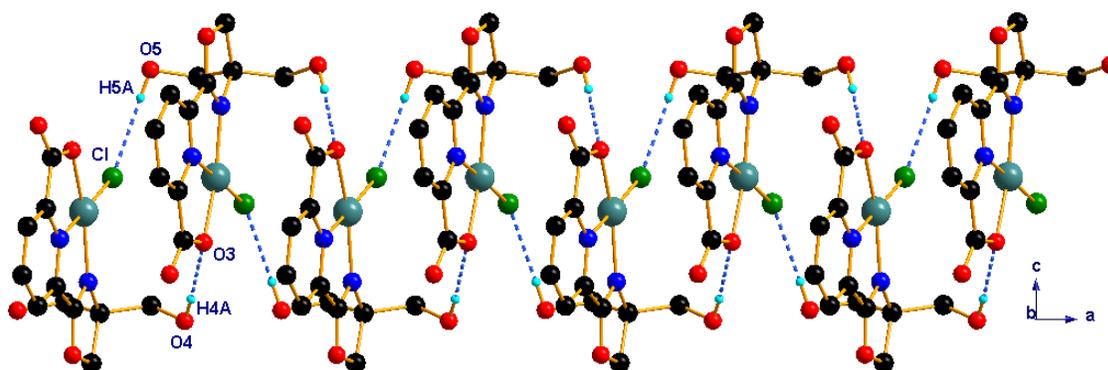


Figura 4.11.6. Arreglo paralelo al eje *a* del complejo (**8**).

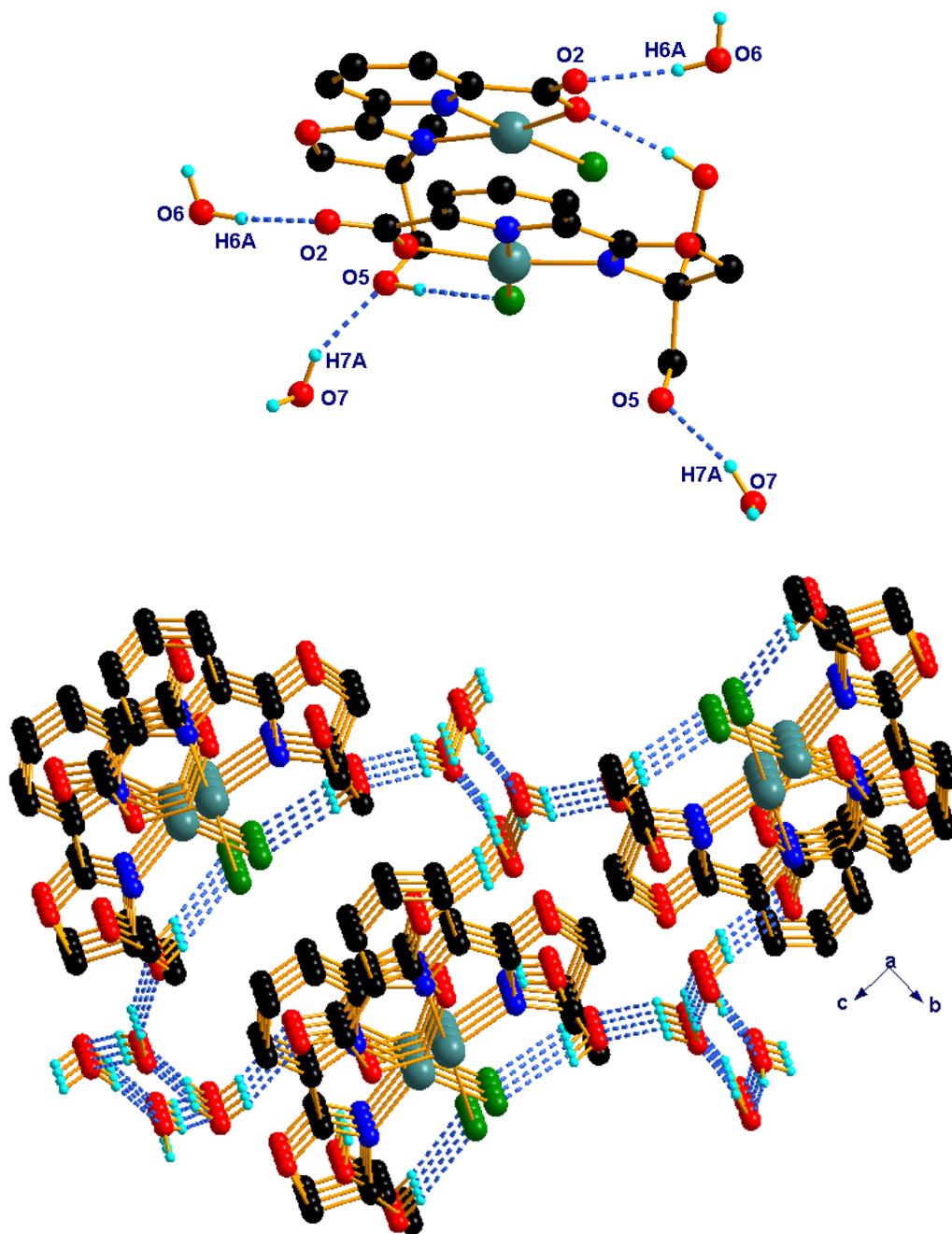


Figura 4.11.7. Interacciones del compuesto (8) con las moléculas de agua.

Tabla 4.11.8. Enlaces de hidrógeno de los compuestos tipo pinza.

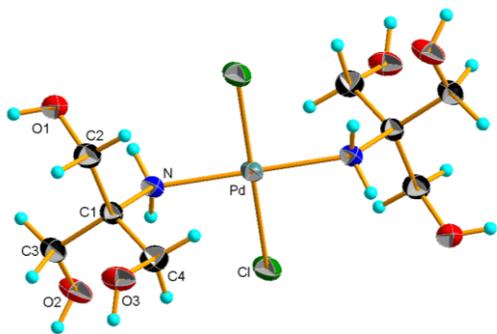
D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	∠DHA (°)	Código de Simetría
Complejo (7)					
O3-H3A...O2	0.87(3)	1.90(3)	2.722(3)	156(2)	1-x,-y,1-z
C3-H3...O3	0.93	2.46	3.147(4)	130	1-x,1/2+y,1/2-z
Complejo (8)					
O4-H4A...O3	0.85(3)	1.96(3)	2.804(4)	172(4)	1/2+x,y,1/2-z
O5-H5A...Cl	0.84(3)	2.40(3)	3.235(4)	174(5)	-1/2+x,y,1/2-z
O6-H6A...O2	0.855(17)	2.038(19)	2.877(5)	167(5)	x, y, z
O6-H6B...O7	0.85(3)	1.86(3)	2.706(5)	173(4)	x, y, z
O7-H7A...O5	0.85(4)	2.00(4)	2.791(5)	155(4)	-x,-1/2+y,1/2-z
O7-H7B...O6	0.84(4)	1.93(3)	2.755(6)	167(5)	1/2+x,1/2-y,1-z
Complejo (15)					
O4-H4A...O1	0.85(4)	1.89(4)	2.705(4)	160(4)	1-x,-y,1-z
C5-H5...O4	0.93	2.44	3.150(5)	134	1-x,1/2+y,3/2-z

4.12. Análisis cristalográfico de compuestos de coordinación

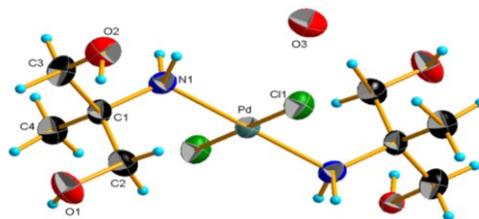
De los compuestos *trans*-[Pd(THAM)₂Cl₂] (**10**), *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**), *trans*-[Pt(THAM)₂Cl₂] (**12**), *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**) y *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (**14**) fue posible obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de Rayos-X de Monocristal. Los compuestos *trans*-[Pd(THAM)₂Cl₂] (**10**) y *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**) fueron cristalizados de H₂O, mientras que los compuestos *trans*-[Pt(THAM)₂Cl₂] (**12**), *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**) y *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (**14**) fueron cristalizados de metanol (figura 4.12.1).

Los compuestos *trans*-[Pd(THAM)₂Cl₂] (**10**), *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**), *trans*-[Pt(THAM)₂Cl₂] (**12**) y *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**) cristalizaron en un sistema monoclinico con la mitad de la molécula en la unidad asimétrica y dos moléculas del compuesto en la celda unitaria (tabla 4.12.2). La molécula completa es generada por aplicación de un centro de inversión localizado en el centro metálico. El compuesto *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (**14**) cristalizó en un sistema tetragonal con cuatro moléculas por celda unitaria, la unidad asimétrica está compuesta por un cuarto de la molécula. Este compuesto presenta desorden en los grupos hidroxilo (-OH).

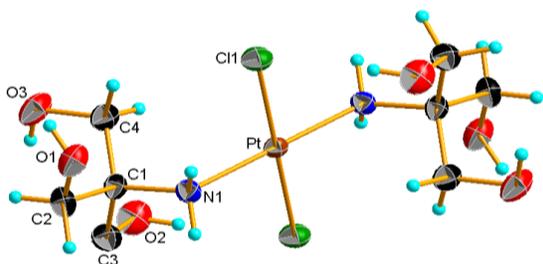
Los compuestos presentan al centro metálico con una geometría cuadrado plana ligeramente distorsionada (tabla 4.12.3). La esfera de coordinación está compuesta por dos átomos de cloro en posición *trans* y dos átomos de nitrógeno provenientes de los ligantes hidroxilados. En los compuestos *trans*-[Pd(THAM)₂Cl₂] (**10**) y *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**) las distancias de enlace Pd-Cl son de 2.3000(9) y 2.2962(18) Å y del enlace Pd-N son de 2.043(2) y 2.059(6) Å. El compuesto *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**) cristalizó con una molécula de agua en posición especial [0.5,0.0.5]. Los compuestos *trans*-[Pt(THAM)₂Cl₂] (**12**), *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**) y *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (**14**) presentan distancias Pt-Cl de 2.2963(10), 2.2987(8) y 2.295(3) Å, y las distancias Pt-N son de 2.053(3), 2.051(3) y 2.046(9) Å, respectivamente.



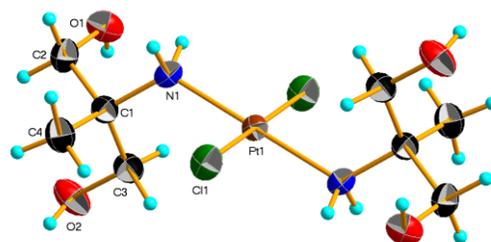
trans-[Pd(THAM)₂Cl₂] (10)



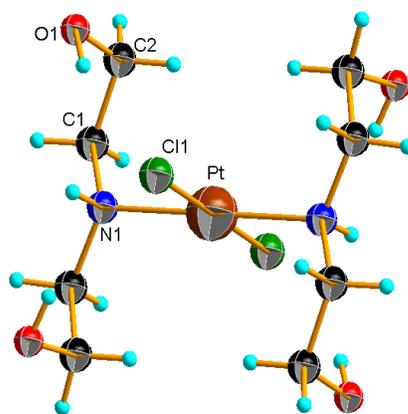
trans-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (11)



trans-[Pt(THAM)₂Cl₂] (12)



trans-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (13)



trans-[PtCl₂(DEA)₂] (14)

Figura 4.12.1. Representación de elipsoides al 50% de los compuestos (10), (11), (12), (13) y (14).

Tabla 4.12.2. Valores de celda de los compuestos de coordinación de Pd(II) y Pt(II).

	<i>trans</i> - [PdCl ₂ (THAM) ₂] (10)	<i>trans</i> - [PdCl ₂ (AMPD) ₂] (11)	<i>trans</i> - [PtCl ₂ (THAM) ₂] (12)	<i>trans</i> - [PtCl ₂ (AMPD) ₂] (13)	<i>trans</i> - [PtCl ₂ (DEA) ₂] (14)
Formula	C ₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆ Pd	C ₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₅ Pd	C ₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆ Pt	C ₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ Pt	C ₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ Pt
Peso Molecular	419.58	403.58	508.27	476.26	476.27
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Tetragonal
Grupo espacial	P21/n	P21/c	P21/c	P21/c	P42/mbc
a (Å)	6.4558(15)	6.0261(12)	6.1486(12)	6.0136(7)	9.9429(6)
b (Å)	16.718(4)	5.7670(11)	5.9299(11)	5.7710(7)	9.9429(6)
c (Å)	6.6442(16)	20.350(4)	20.348(4)	20.399(2)	14.3073(18)
α (°)	90	90	90	90	90
β (°)	96.101(3)	92.989(3)	94.148(2)	92.759(2)	90
γ (°)	90	90	90	90	90
V (Å ³)	713.0(3)	706.3(2)	740.0(2)	707.12(14)	1414.4(2)
Z	2	2	2	2	4
ρ (g/cm ³)	1.954	1.898	2.281	2.237	2.237
R (%)	2.29	4.63	1.87	1.34	2.60

Tabla 4.12.3. Enlaces y ángulos alrededor del centro metálico de compuestos de coordinación.

Compuesto	M-Cl1 (Å)	M-N1 (Å)	Cl1MN1 (°)
<i>trans</i> -[PdCl ₂ (THAM) ₂] (10)	2.3000(9)	2.043(2)	87.97(6) 92.04(6)
<i>trans</i> -[Pd(AMPD) ₂ Cl ₂] (11)	2.2962(18)	2.059(6)	87.56(17) 92.44(17)
<i>trans</i> -[PtCl ₂ (THAM) ₂] (12)	2.2963(10)	2.053(3)	88.56(9) 91.45(9)
<i>trans</i> -[Pt(AMPD) ₂ Cl ₂] (13)	2.2987(8)	2.051(3)	86.86(8) 93.14(8)
<i>trans</i> -[PtCl ₂ (DEA) ₂] (14)	2.295(3)	2.046(9)	88.1(3) 91.9(3)

El compuesto *trans*-[Pd(THAM)₂Cl₂] (**10**) presenta interacciones típicas de enlace de hidrógeno del tipo O-H···Cl, O-H···O y N-H···O, los valores de enlace y ángulo de las interacciones se presentan en la tabla 4.12.4. El grupo amina presenta una interacción N-H···O con uno de los grupos hidroxilo formando un ciclo de diez miembros cuya notación^[36b] es R₂²(10), los ciclos se encuentran extendidos a lo largo del eje c (figura 4.12.5). La distancia de la interacción N-H···O es de 2.44(2) Å.

Tabla 4.12.4.-Enlaces de hidrógeno de los compuestos de coordinación.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	∠DHA (°)	Código de Simetría
<i>trans</i>- [PdCl₂(THAM)₂] (10)					
O2-H2...Cl	0.84(2)	2.39(2)	3.219(2)	172(2)	1-x,-y,2-z
O1-H1...O3	0.84(2)	1.95(2)	2.763(3)	161(2)	-1/2+x,1/2-y,1/2+z
O3-H3...O1	0.837(17)	1.884(17)	2.715(3)	172(2)	1+x,y,z
N-H1B...O2	0.895(16)	2.44(2)	3.037(3)	125(2)	-x,-y,2-z
<i>trans</i>- [Pd(AMPD)₂Cl₂] (11)					
O1-H1...O2	0.85	2.02(7)	2.745(8)	142(7)	x,1+y,z
N1-H1B...Cl1	0.90(5)	2.63(5)	3.442(6)	149(5)	1+x,y,z
O2-H2...O1	0.85(8)	1.93(7)	2.679(8)	147(7)	1-x,-1/2+y,3/2-z
N1-H1A...O3	0.90(5)	2.69(5)	3.161(6)	113.9(2)	1-x,-y,1-z
<i>trans</i>- [PtCl₂(THAM)₂] (12)					
O1-H1...O3	0.86(3)	1.87(3)	2.700(4)	162(3)	-x,-1/2+y,1/2-z
N1-H1A...Cl1	0.90(2)	2.58(2)	3.465(3)	168(3)	1+x,y,z
N1-H1B...O2	0.90(2)	2.22(2)	2.854(4)	128(3)	x,-1+y,z
O3-H3...O1	0.85(4)	2.11(4)	2.816(3)	141(4)	x,1+y,z
<i>trans</i>- [Pt(AMPD)₂Cl₂] (13)					
O1-H1...O2	0.84(3)	1.86(3)	2.683(3)	167(3)	-x,-1/2+y,1/2-z
N1-H1A...Cl1	0.90(2)	2.61(2)	3.466(3)	161(3)	x,1+y,z
O2-H2...O1	0.84(3)	1.90(3)	2.725(3)	165(4)	x,1+y,z

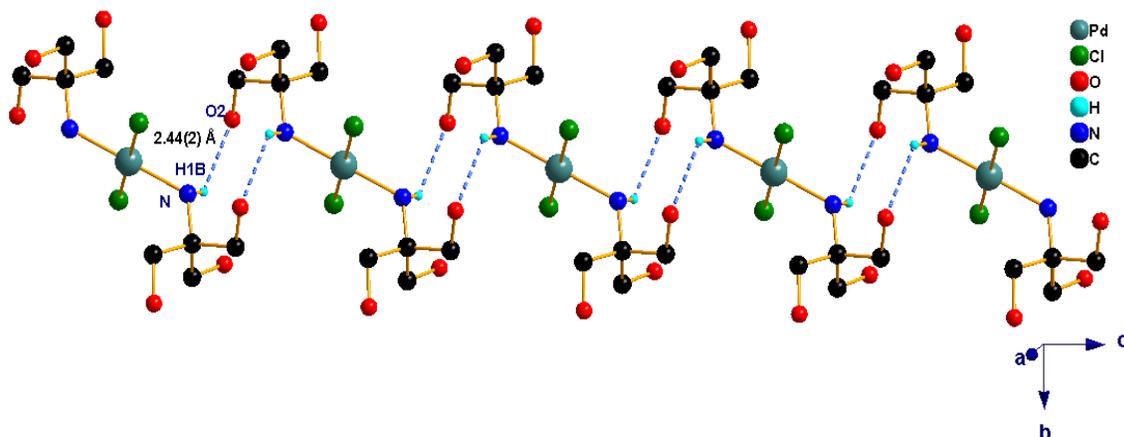


Figura 4.12.5. Representación del ciclo de 10 miembros del compuesto *trans*-[Pd(THAM)₂Cl₂] (**10**). Se dibujan únicamente los átomos de hidrógeno que intervienen en la interacción.

Las interacciones O-H...Cl con uno de los grupos hidroxilo forman ciclos de 14 miembros [R²₂(14)] con distancias de interacción H...Cl de 2.39(2) Å (figura 4.12.6). Al combinar los ciclos de 10 y 14 miembros se obtiene un arreglo laminar que se extiende paralelo al plano *ac*, como se muestra en la figura 4.12.7.

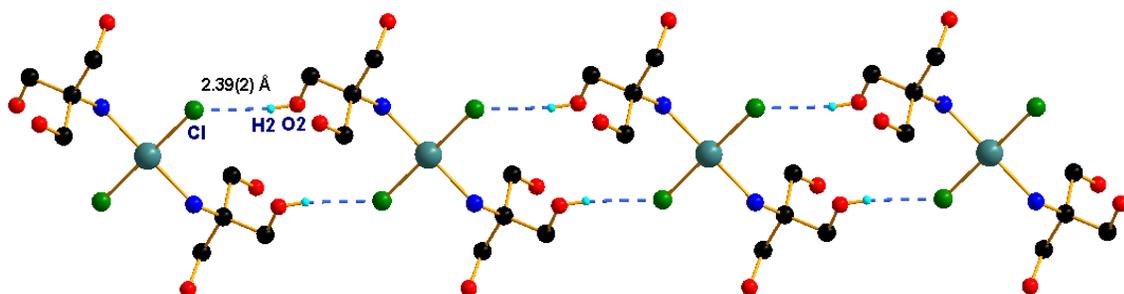


Figura 4.12.6. Representación del ciclo de 14 miembros.

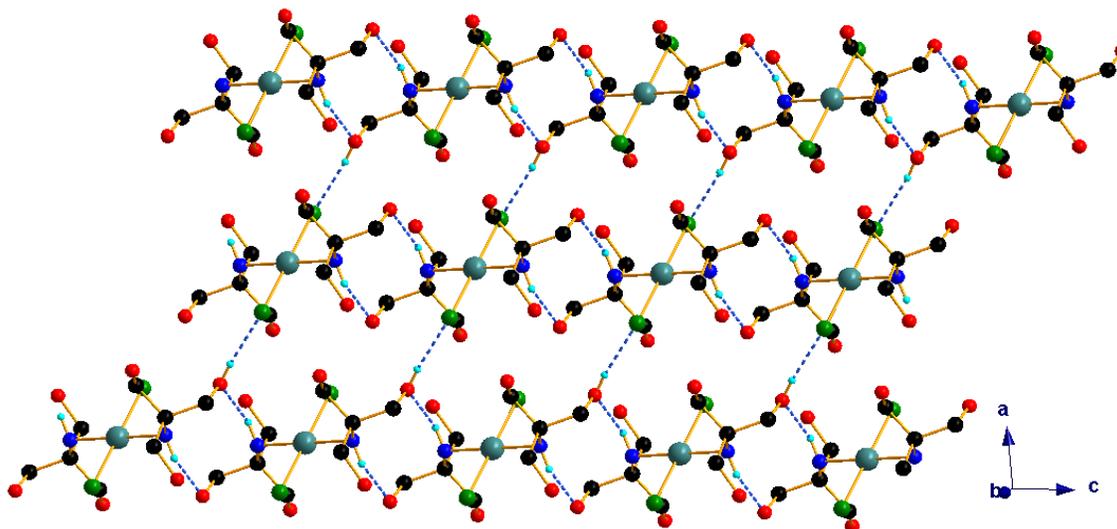


Figura 4.12.7. Arreglo laminar paralelo al plano *ac* por interacciones O-H...Cl y N-H...O. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones se omiten para una mejor claridad.

Debido a la presencia de grupos hidroxilo (-OH) se encuentran interacciones O-H...O, identificándose las interacciones O3-H3...O1 y O1-H1...O3. La interacción O3-H3...O1 genera macrociclos de 20 miembros [$R^2_2(20)$] a lo largo del eje *a*, estos ciclos se conectan a través de la interacción O1-H1...O3 para formar una estructura laminar donde se observan tanto los ciclos de 20 miembros como los ciclos de 16 miembros [$R^4_4(16)$], como se muestra en la figura 4.12.8.

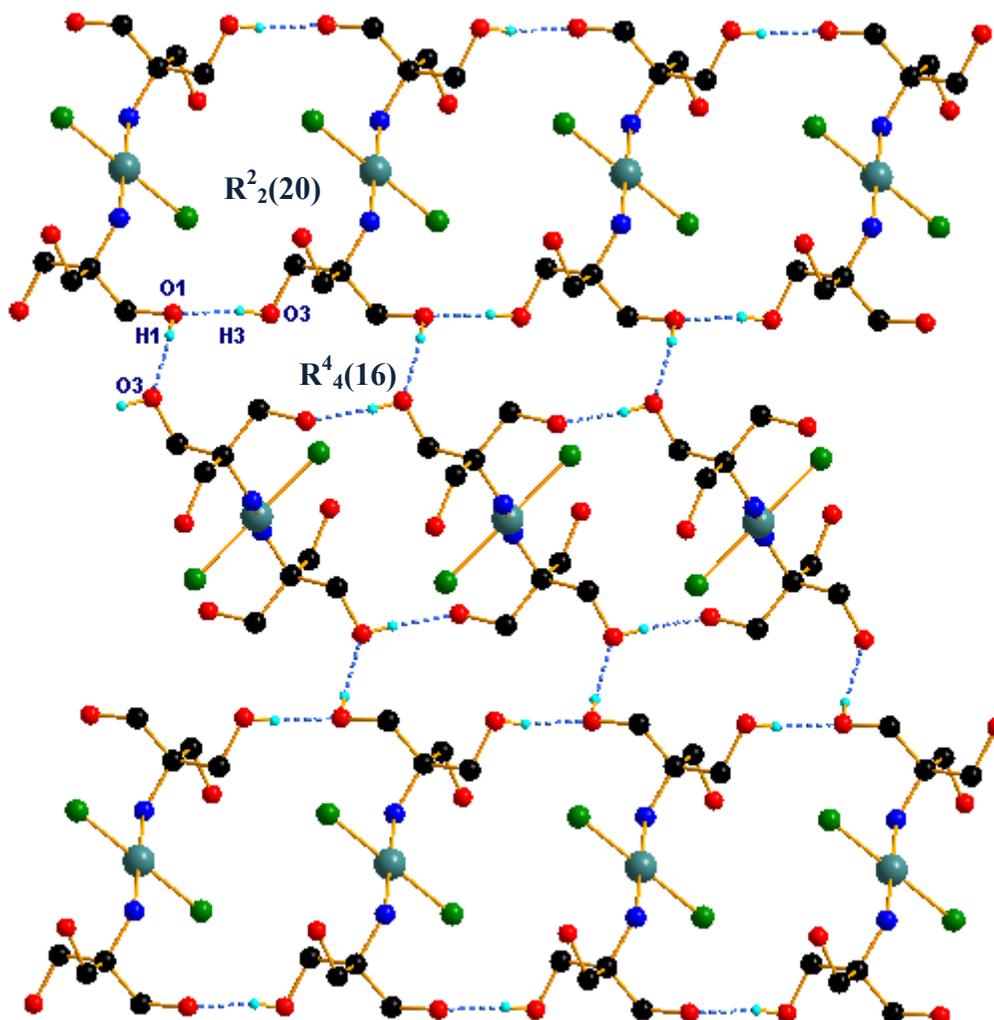


Figura 4.12.8. Arreglo laminar generado por interacciones O-H...O. Los átomos de hidrógeno que no participan en las interacciones fueron omitidos.

Los compuestos *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**), *trans*-[Pt(THAM)₂Cl₂] (**12**) y *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**) cristalizaron en un sistema monoclinico con grupo espacial P21/c, y con valores de celda unitaria similares (tabla 4.12.2).

Por lo tanto se pueden considerar isoestructurales y que sus arreglos en estado sólido sean muy similares.

En los tres compuestos se observa el motivo de un ciclo de 8 miembros generado por las interacciones N-H...Cl entre el grupo amina y el ligante cloruro, los ciclos se extienden a lo largo del eje *a* como es representado en la figura 4.12.9. Dichos arreglos son descritos por el motivo H...Cl-M-N-H...Cl cuya notación es $R^2_2(8)$. La distancia de interacción H...Cl es de 2.63(5) Å para el compuesto *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**), 2.58(2) Å para *trans*-[Pt(THAM)₂Cl₂] (**12**) y de 2.61(2) Å para *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**).

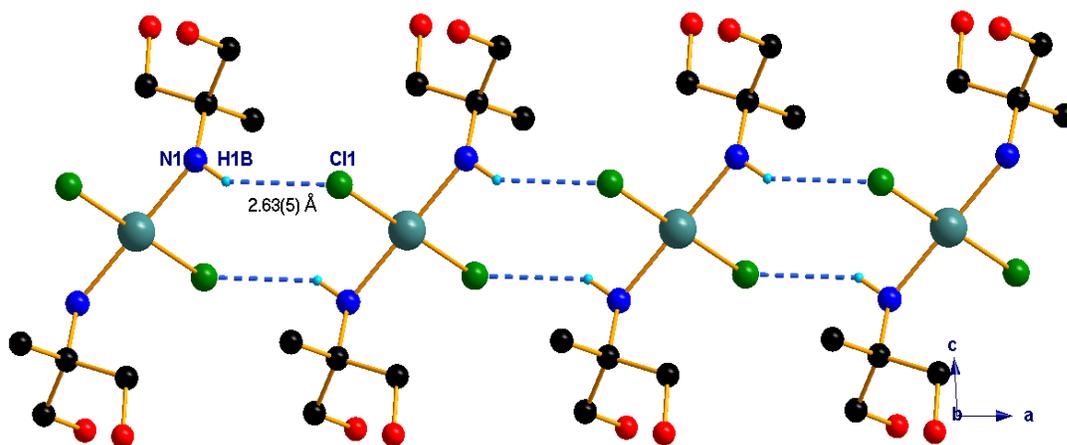


Figura 4.12.9. Representación de los enlaces de hidrógeno N-H...Cl. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones se omiten para una mejor claridad.

Los grupos hidroxilo (-OH) forman interacciones O-H...O que llevan a la formación de ciclos de 10 miembros $R^3_3(10)$ como está representado en la figura 4.12.10, los ciclos dan origen a arreglos laminares en el plano *bc* (figuras 4.12.11, 4.12.12 y 4.12.13).

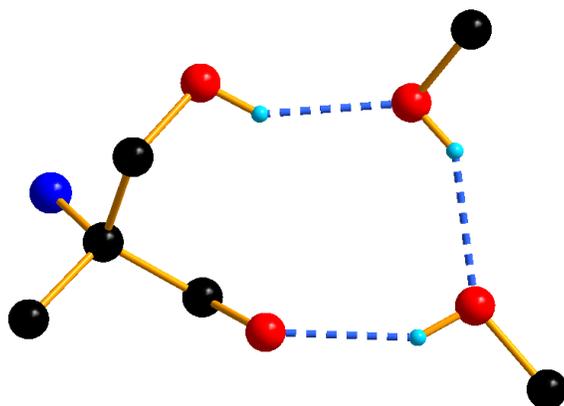


Figura 4.12.10. Motivo de ciclo de 10 miembros en los compuestos *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**), *trans*-[Pt(THAM)₂Cl₂] (**12**) y *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**).

El compuestos *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**) cristalizó con una molécula de agua la cual se localiza entre los átomos de paladio formando interacciones N-H...O con el átomo de hidrógeno H1A del grupo amina con una distancia H1A...O3 de 2.69(5) Å. Las distancias de enlace de las interacciones O1-H1...O2 y O2-H2...O1 del ciclo de 10 miembros son de 2.02(7) y 1.93(7) Å, respectivamente.

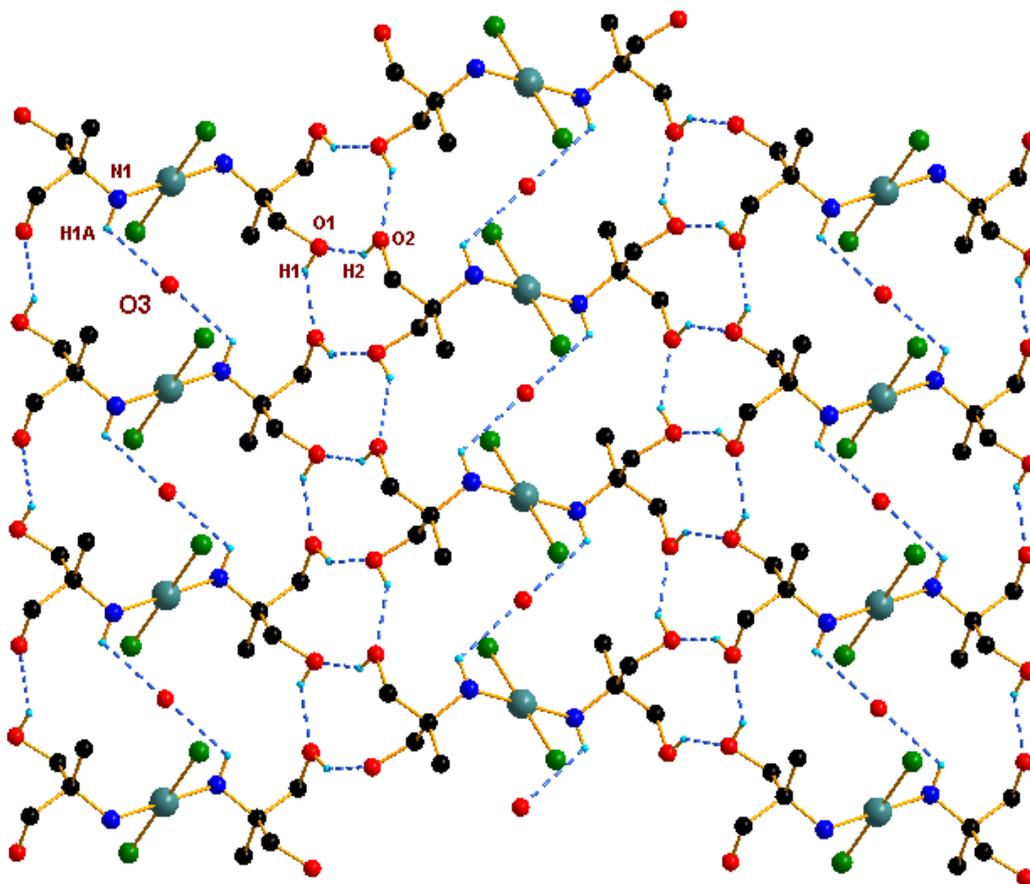


Figura 4.12.11. Arreglo laminar en el plano *bc* del compuesto *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**) donde se observa el ciclo R³₃(10) y las moléculas de agua.

En el compuesto *trans*-[Pt(THAM)₂Cl₂] (**12**) el arreglo laminar formado por los ciclos de 10 miembros (I) se ve complementado por la interacción N1-H1B⋯O3 llevando así a un arreglo donde se intercalan los ciclos de 10 miembros con ciclos de 11 (II) y 14 (III) miembros (figura 4.12.12). La distancia de N1-H1B⋯O3 es de 2.854(4) Å, las interacciones O1-H1⋯O3 y O3-H3⋯O1 presenta una distancia de 1.87(3) y 2.11(4) Å, respectivamente.

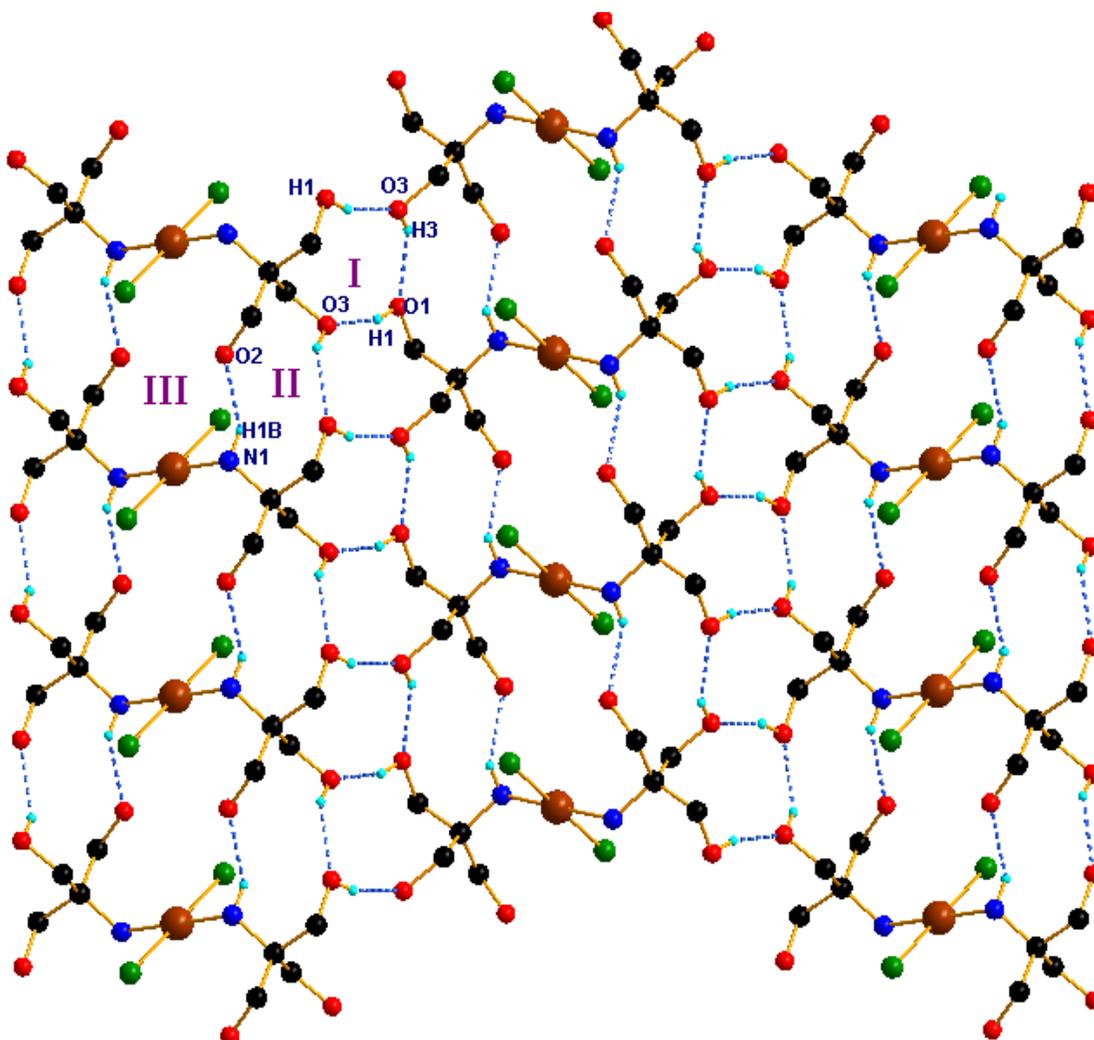


Figura 4.12.12. Arreglo laminar en el plano *bc* del compuesto *trans*-[Pt(THAM)₂Cl₂] (**12**).

Para el compuesto *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**) se observa claramente el arreglo laminar generado por la presencia de los ciclos de 10 miembros (figura 4.12.13), las dos interacciones que forman este ciclo presentan valores de 1.86(3) y 1.90(3) para O1-H1...O2 y O2-H2...O1, respectivamente.

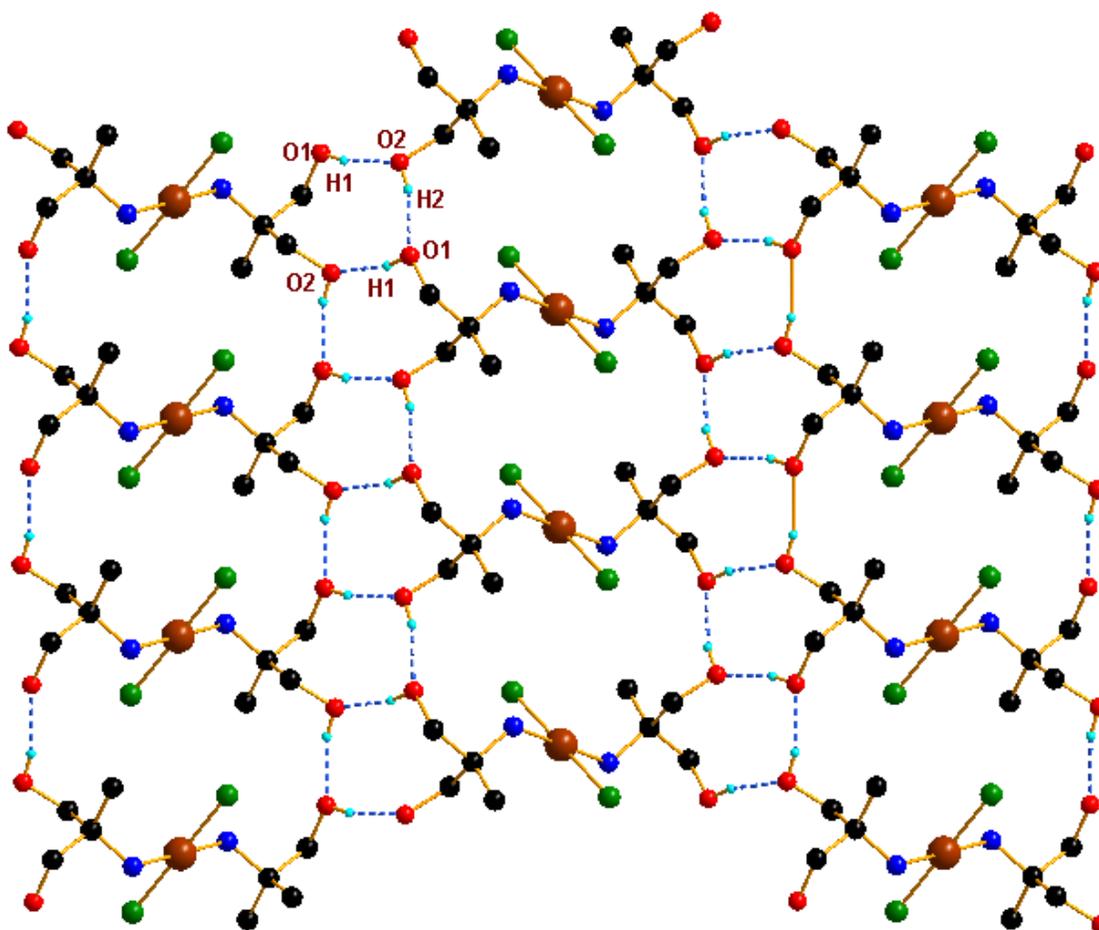


Figura 4.12.13. Arreglo generado por interacciones O-H...O. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones se omiten para una mejor claridad.

El compuesto *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (**14**) cristalizó con desorden en los grupos hidroxilo con una ocupación porcentual de 54/46. La red cristalina está estabilizada principalmente por interacciones O-H...O.

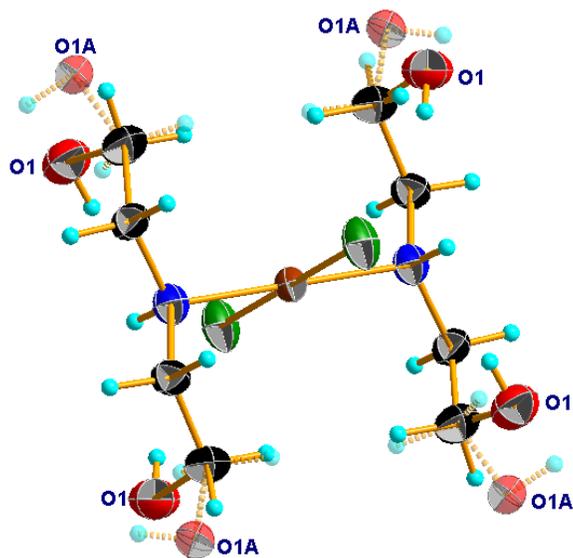


Figura 4.12.14. Representación del desorden en el compuesto *trans*-[PtCl₂(DEA)₂] (**14**).

En el compuesto *trans*-[Pd(THAM)₂Cl₂] (**10**) fue posible identificar el sinton I, el cual corresponde a ciclos de 10 miembros. Los sintones II y III fueron identificados en los compuestos *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (**11**), *trans*-[Pt(THAM)₂Cl₂] (**12**) y *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (**13**), de ellos el sinton II ha sido también identificado en estructuras de aminas primarias coordinadas al átomo de paladio reportadas previamente por nuestro grupo de investigación^{36c}.

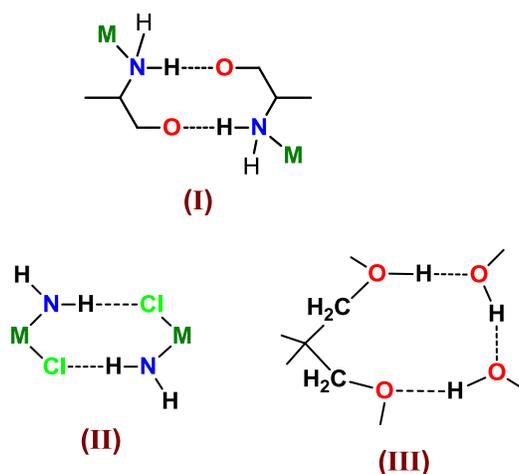


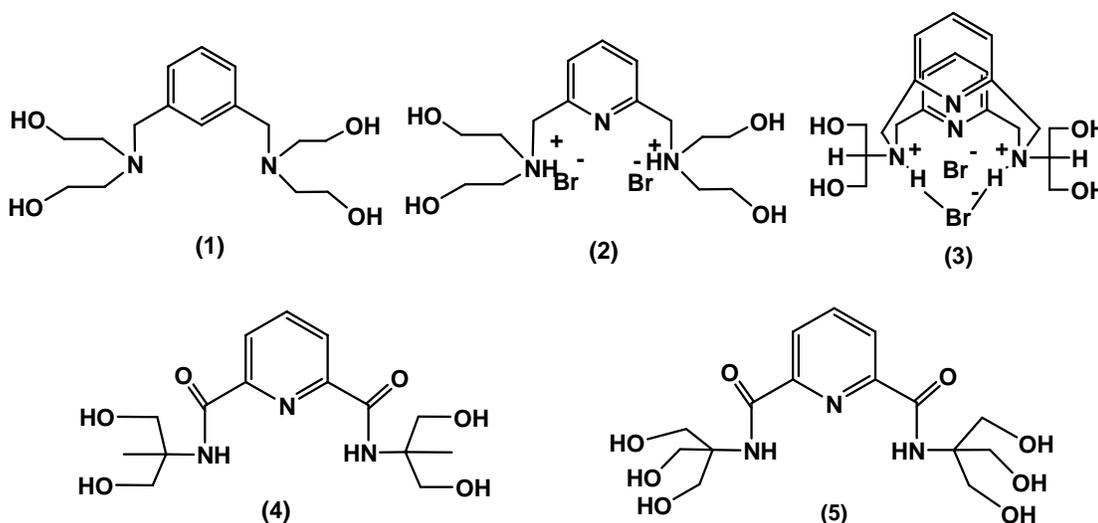
Figura 4.12.15. Sintones identificados en los compuestos (**10**), (**11**), (**12**) y (**13**).

Para el análisis de las interacciones supramoleculares y cálculos geométricos fueron utilizados los programas Mercury^[36d] y PLATON^[36e]. Los diagramas moleculares y figuras fueron realizados con DIAMON^[36f] utilizando el modelo de esferas.

5. Conclusiones

5.-CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis y caracterización de cinco ligantes tipo pinza NCN y NNN, con sustituyentes hidrofílicos derivados de aminoalcoholes: DEA, SER, AMPD y THAM, lo cual favorece su empleo en procesos catalíticos en agua.



- Debido a la dificultad para la coordinación de un centro metálico a los ligantes tipo pinza **(1)**, **(2)** y **(3)**, estos ligantes se emplearon para llevar a cabo experimentos de catálisis asistida en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura usando agua como disolvente, obteniéndose buenos resultados en la catálisis bajo condiciones suaves de reacción.

- La formación de complejos pinza con sustituyentes aminoalcohol de la familia 10 no resultó un proceso fácil. Sólo se sintetizaron y caracterizaron tres complejos de Pd(II) y uno de Ru(II).
- Se llevó a cabo la síntesis de dos compuestos tipo pinza NNO no simétricos de Pd(II) y uno de Pt(II), lo cual es relevante ya que se forman en un sólo paso de reacción. Ambos compuestos mostraron ser catalizadores eficientes en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura en agua así como en el proceso de hidratación de benzonitrilo.
- Se realizó la síntesis y caracterización de complejos de coordinación de Pd(II) y Pt(II) con los aminoalcoholes DEA, AMPD y THAM. En el caso de los complejos de níquel no se logró la identificación de los compuestos, debido muy probablemente a la formación de polímeros.
- Los compuestos de Pd(II) de acuerdo a sus características hidrofílicas promovieron el acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura y Miyaura-Michael en condiciones térmicas y con fuentes alternativas de energía como lo son las microondas, así como en la reacción de hidratación de benzonitrilo.

- Los compuestos de Pt(II) exhibieron actividad catalítica en la reacción de hidratación de benzonitrilo, por lo que estos complejos pueden tener aplicaciones en síntesis orgánica.

- Este proyecto contribuye al diseño de nuevos catalizadores que son compatibles con el empleo de agua como disolvente y favorecen la búsqueda de procesos sostenibles con el medio ambiente.

6. Parte Experimental

6.-PARTE EXPERIMENTAL

6.1.-Condiciones Generales

Todos los disolventes usados para la síntesis y purificación de ligantes fueron adquiridos de J.T. Baker en grado reactivo. Los disolventes deuterados se adquirieron en Cambridge Isotope Laboratories secados sobre malla molecular. Los reactivos 1,3-bis(bromometil)benceno (97%), 2,6-bis(bromometil)piridina (98%), 2,6-bis(clorocarbonil)piridina (97%), dietanolamina (98.5%), 2-amino-1,3-propanodiol (99%), 2-amino-2-metilpropanodiol (99%), tris(hidroximetil)aminometano (99%), bromobenceno (98%), ácido fenil borónico (95%), benzonitrilo (%), 2-ciclohexen-1-ona (98%), Na₂CO₃ (99.5%) y K₂CO₃ (99%), PdCl₂ y PtCl₂ se adquirieron en Aldrich. Las separaciones de los productos se realizaron en cromatoplasmas y columnas de sílica gel (60).

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo para tubos capilares MEL-TEMP. Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro Nicolet-Magna 750 FT-IR en pastilla de KBr. Los análisis de RMN se hicieron en un equipo Bruker-Avance a 300MHz (¹H), 75MHz (¹³C) y 121MHz (³¹P) utilizando DMSO-d₆. Los análisis de Masas se obtuvieron en un equipo Jeol JMS-SX 102A por la técnica de FAB⁺ y Esquire 6000 por la técnica ESI⁺. Los análisis elementales se llevaron a cabo en un Analizador Elemental Perkin-Elmer 240. Los datos cristalográficos se realizaron en un equipo Bruker SMART APEX.

Los productos obtenidos de las reacciones de catálisis fueron cuantificados por medio de un cromatógrafo Agilent 6890N, con una columna capilar de 30m, modelo DB-1MS Agilent acoplado a un Espectrómetro de Masas AGILENT Technologies 5973 Inert Mass Selective Detector.

6.2.-Síntesis de ligantes

Síntesis de 1,3-bis[(dietanolamino)metil]benceno (1)

Se colocó en un matraz bola de 100 mL, 0.50g (1.89×10^{-3} mol) de 1,3-bis(bromometil)benceno, 0.39g (3.78×10^{-3} mol) de dietanolamina y 0.50g (4.72×10^{-3} mol) de Na_2CO_3 en 20 mL de metanol. La disolución se dejó a reflujo de MeOH durante 24h.

Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se filtró sobre silica gel para separar el Na_2CO_3 . La mezcla de reacción fue concentrada obteniéndose un aceite amarillo, el cual fue purificado por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente primero acetato de etilo y posteriormente acetona donde se obtuvo el compuesto purificado.

Este ligante es un aceite de color blanco, se obtuvo con un rendimiento aislado del 52% (0.30g, 9.78×10^{-4} mol).

La caracterización espectroscópica de todos los ligantes se mostró en la sección de resultados.

Síntesis de bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (2).

Se colocó en un matraz bola de 100 mL, 0.50g (1.88×10^{-3} mol) de 2,6-bis(bromometil)piridina, 0.39g (3.76×10^{-3} mol) de dietanolamina y 0.05g (4.7×10^{-3} mol) de Na_2CO_3 en 20 mL de metanol o etanol. La disolución se dejó a reflujo del disolvente durante 72h.

Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se filtró sobre silica gel para separar el Na_2CO_3 . La mezcla de reacción fue concentrada obteniéndose un aceite amarillo, el cual fue recristalizado por par de disolventes (MeOH/Acetona).

El compuesto bromuro de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina es un sólido cristalino de color blanco con p.f.= $158-160^\circ\text{C}$, con el empleo de metanol se obtuvo con un rendimiento aislado del 77% (0.61g, 1.45×10^{-3} mol) y 19% (0.14g, 3.38×10^{-4} mol) a 24h de reacción, con el uso de etanol a 72h se obtiene 40% (0.31g, 7.56×10^{-4} mol).

Otra forma de obtener el compuesto es con el empleo de microondas, se coloca en un tubo de vidrio de 10 mL, 0.05g (1.88×10^{-4} mol) de 2,6-bis(bromometil)piridina, 0.04g (3.76×10^{-4} mol) de dietanolamina y 0.05g (4.7×10^{-4} mol) de Na_2CO_3 en 3 mL de metanol o etanol durante 2h a 70°C con una potencia de 100 watts. A la mezcla de reacción se le da el mismo tratamiento, obteniéndose 14% (0.01g, 2.62×10^{-5} mol) cuando se usa metanol y 6% (5 mg, 1.19×10^{-5} mol) cuando se emplea etanol.

Síntesis de bromuro de 13,11,17,18-tetraazatriciclo[11.3.1.1^{5,9}]octadeca-1(17),5,7,9(18),13,15-hexaeno,3,11-bis(dihidroximetilmetil) (3)

Se colocó en un matraz bola de 100 mL, 0.50g (1.88×10^{-3} mol) de 2,6-bis(bromometil)piridina, 0.34g (3.76×10^{-3} mol) de 2-amino-1,3-propanodiol y 0.50g (4.7×10^{-3} mol) de Na_2CO_3 en 20 mL de metanol. La disolución se dejó a reflujo del disolvente durante 72h.

Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se filtró sobre silica gel para separar el Na_2CO_3 . La mezcla de reacción fue concentrada obteniéndose un aceite amarillo, el cual fue recristalizado por par de disolventes (MeOH/Acetona). La recristalización es lenta, se dejó dos semanas para que recristalice el producto.

El ligante **(3)** es un sólido cristalino de color blanco con p.f.>220°C descompone, se obtuvo con un rendimiento aislado del 25% (0.25g, 4.72×10^{-4} mol).

Síntesis de 2,6-bis[N-(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina (4).

Se colocó en un matraz Erlenmeyer de 50 mL, 0.50g (2.24×10^{-3} mol) de 2,6-bis(etoxicarbonil)piridina, 0.47g (4.48×10^{-3} mol) de 2-metilpropanodiol y 0.60g (4.48×10^{-3} mol) de K_2CO_3 en 20 mL de etanol. La disolución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15h.

Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a vacío para separar el K_2CO_3 . La mezcla de reacción fue purificada por medio de una cromatografía de capa fina de silica gel, utilizando como eluyente una mezcla 7:3 (acetona:acetato de etilo), eluyendo primero éster residual, como segunda fracción el ligante **(4)** y por último la amina que no reacciona.

El ligante 2,6-bis[*N*-(2-metilpropanodiol)carbamoil]piridina se obtuvo con un rendimiento aislado del 62% (0.47g, 1.38×10^{-3} mol).

Síntesis de 2,6-bis[*N*-(tris(hidroximetil)metano)carbamoil]piridina (5)

Se colocó en un tubo para microondas de 10 mL, 0.30g (1.34×10^{-3} mol) de 2,6-bis(etoxicarbonil)piridina, 0.32g (2.68×10^{-3} mol) de tris-hidroximetilaminometano y 0.36g (2.68×10^{-3} mol) de K_2CO_3 en 6 mL de etanol. Se dejó en agitación a 70°C durante 2h con 100 watts de potencia.

Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se filtró a vacío gel para separar el K_2CO_3 . La mezcla de reacción fue purificada por medio de una cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 9:1 (acetona:metanol), eluyendo primero el ligante (4) y por último el producto amida-ácido. Este compuesto se aisló en un rendimiento del 48% (0.24g, 6.43×10^{-4} mol).

6.3.-Síntesis de complejos tipo pinza

Síntesis del cloruro de [2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina] cloropaladio(II) (6)

En un matraz Erlenmeyer de 50 mL, se coloca 0.10 g (5.64×10^{-4} mol) de $PdCl_2$ y se le adiciona 0.5 mL de HCl, la mezcla se calienta ligeramente hasta que se disuelva completamente el $PdCl_2$.

Enseguida se quita el calentamiento y se diluye con 15 mL de EtOH, posteriormente se gotea lentamente una disolución en EtOH del ligante **(2)** 0.23g (5.64×10^{-4} mol), observándose inmediatamente la formación de un precipitado de color naranja. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 20 min, después se filtra a vacío realizando lavados con etanol. El compuesto **(6)** es un sólido amorfo de color naranja y se obtuvo con un rendimiento del 76% (0.21g, 4.28×10^{-4} mol).

Al igual que los ligante, todos los complejos tipo pinza y de coordinación se caracterizaron por las técnicas espectroscópicas más empleadas.

Síntesis de [6-(4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (7).

Se coloca 0.10g (5.64×10^{-4} mol) de PdCl₂ en un matraz Erlenmeyer de 50 mL, se adiciona 20 mL de H₂O destilada, finalmente se agrega una disolución del ligante **(4)** 0.19g (5.64×10^{-4} mol) previamente disuelto en agua. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente por un periodo de 24h.

Al día siguiente se filtra a través de una minicolumna de silica gel, la disolución de deja cristalizar por una semana, obteniéndose cristales de color naranja.

El complejo **(7)** se aisló en un rendimiento del 57% (0.12g, 3.27×10^{-4} mol).

Síntesis de [6-(4,4-dihidroximetil-2-oxazolinil)piridina-2-carboxilato]cloropaladio(II) (8)

Se coloca 0.10g (5.64×10^{-4} mol) de PdCl₂ en un matraz Erlemmeyer de 50 mL, se adiciona 20 mL de H₂O destilada, enseguida se agrega una disolución del ligante **(5)** 0.21g (5.64×10^{-4} mol) previamente disuelto en agua. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 6h, observándose cambios de color en la reacción de naranja a amarillo.

Después de transcurrido el tiempo se observa la formación de agujas cristalinas de color amarillo. Posteriormente se filtra a vacío, la disolución se deja cristalizar y al día siguiente se observa la formación de agujas cristalinas amarillas, obteniéndose este compuesto en un rendimiento del 72% (0.16g, 4.07×10^{-4} mol).

Síntesis del Hexafluorofosfato de [(\eta⁶-p-cimeno)2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina]rutenio(II) (9)

En un matraz Schlenk de 50 mL previamente purgado bajo atmósfera de N₂, se coloca 0.19g (3.16×10^{-4} mol) del dímero de Ru(II) [(\eta⁶-p-cimeno)Cl₂]₂, 0.20g (6.33×10^{-4} mol) del ligante **(2)**, 0.34g (1.89×10^{-3} mol) de KPF₆, se le adiciona 25 mL de MeOH anhidro y se deja en agitación a reflujo durante 14h.

Después de este tiempo se observa una disolución naranja, la cual fue concentrada a vacío obteniéndose un sólido de color naranja.

El producto se purifica mediante una cromatografía en columna, el cual se obtuvo en un rendimiento del 63% (0.27g, 3.89×10^{-4} mol).

6.4.-Síntesis de compuestos de coordinación de Pd(II) y Pt(II)**Síntesis de *trans*-[PdCl₂(THAM)₂] (10) y *trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂] (11)**

En un baño de aceite a 50°C se coloca un matraz Erlenmeyer de 50 mL con 0.20g (1.12×10^{-3} mol) de PdCl₂ en 20 mL de agua destilada y se le agrega 0.27g (2.2×10^{-3} mol) de tris-hidroximetilaminometano (THAM) para el complejo (10), para el complejo (11) se coloca 0.10g (5.64×10^{-4} mol) de PdCl₂ en 20 mL de agua destilada y se le agrega 0.21g (1.12×10^{-3} mol) de 2-amino-2-metilpropanodiol (AMPD). Cada reacción se deja en agitación magnética durante 4h, después de este tiempo se observa una disolución amarilla, la cual se filtra a vacío y se deja en reposo durante una semana después de este tiempo se observan cristales de color naranja.

***trans*-[PdCl₂(THAM)₂]** Rend. 44% (0.20g, 4.89×10^{-4} mol).P.f.:132-134°C.

RMN ¹H DMSO-d₆ δ (ppm): 3.56-3.48 (*m*, 14H, OH, CH₂), 5.26 (*s*, *a*, 4H, NH₂), 7.73 (*s*, *a*, 4H, OH). RMN ¹³C{¹H} DMSO-d₆ δ (ppm): 59.0 (*s*, CH₂) y 61.2 (*s*, C).

IR ν (cm⁻¹): 3484 (OH), 3193, 2993 (OH, NH₂) y 2809-2584 (CH₂). EM-ESI⁺ [M⁺]=419.

***trans*-[Pd(AMPD)₂Cl₂]** Rend. 46% (0.09g, 2.52×10^{-4} mol).P.f.:140°C (descompone). RMN ¹H DMSO-d₆ δ (ppm): 1.09 (*m*, 6H, CH₃), 3.44-3.35 (*m*, 11H, NH₂, CH₂), 5.33 (*s*, *a*, 2H, OH, NH₂), 7.83 (*s*, *a*, 3H, OH); RMN ¹³C{¹H} DMSO-d₆ δ (ppm): 17.6 (*s*, CH₃), 57.9 (*s*, C), 62.4 (*s*, CH₂). IR ν (cm⁻¹): 3484 (OH), 3288-3127 (NH₂), 2964-2864 (CH₂).

Síntesis de *trans*-[PtCl₂(THAM)₂] (12), *trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂] (13) y *trans*-[PdCl₂(DEA)₂] (14)

Se coloca un matraz Erlenmeyer de 50 mL con 0.10g (3.75×10^{-4} mol) de PtCl₂ con el correspondiente aminoalcohol: para (12) 0.09g (7.51×10^{-4} mol) de tris-hidroxi metilaminometano, para el complejo (13) 0.07g (7.50×10^{-4} mol) de 2-amino-2-metilpropanodiol, en el caso del complejo (14) se adiciono 0.07g (7.50×10^{-4} mol) de dietanolamina. Enseguida se agrega 25 mL de MeOH y las disoluciones se dejan en agitación magnética a temperatura ambiente durante 4h, después de este tiempo se observa una disolución amarilla, posteriormente se filtra sobre silica gel, el filtrado se deja en reposo durante 48h, después de este tiempo se observan hojuelas de color amarillo.

***trans*-[PtCl₂(THAM)₂]** Rend. 50% (0.09g, 1.88×10^{-4} mol).P.f.:145-150°C. RMN ¹H DMSO-d₆ δ (ppm): 3.36 (s, 12H, CH₂), 4.31 (s, a, 4H, NH₂), 4.55 (s, a, 6H, OH); RMN ¹³C{¹H} DMSO-d₆ δ (ppm): 61.3 (s, CH₂) y 63.5 (s, C). IR ν (cm⁻¹): 3384-3133 (OH,NH₂), 2943-2880 (CH₂). EM-ESI⁺ [M⁺]=507.

***trans*-[Pt(AMPD)₂Cl₂]** Rend. 46% (0.08g, 1.74×10^{-4} mol).P.f.:140°C (descompone). RMN ¹H en DMSO-d₆ δ (ppm): 1.18 (s, 6H, CH₃), 3.54-3.35 (m, 10H, CH₂), 4.35 (s, 3H, NH₂), 4.6 (s, a, 3H, OH); RMN ¹³C{¹H} DMSO-d₆ δ (ppm): 20.1 (s,CH₃), 60.2 (s,C), 64.0 (s,CH₂). IR ν (cm⁻¹): 3462-3137 (OH,NH₂), 2973-2883 (CH₂). EM- ESI⁺ [M⁺]=475.

trans-[PdCl₂(DEA)₂] Rend. 40% (0.07g, 1.51×10^{-4} mol).P.f.:160°C (descompone). RMN ¹H en DMSO-d₆ δ (ppm):: 2.48-2.43 (*m*, 4H, CH₂), 3.04-2.97 (*m*, 4H, CH₂), 3.45 (*s*, 8H, CH₂), 3.96-3.95 (*m*, 2H, NH₂), 4.81 (*t*, ³J_{H-H}=6Hz, 4H, OH); RMN ¹³C {¹H} en DMSO-d₆ δ (ppm): 56.1 (*s*, CH₂) y 58.1 (*s*, CH₂),). IR ν (cm⁻¹): 3377, 3286 y 3215 (OH,NH₂), 2943-2873 (CH₂). EM- ESI⁺ [M⁺]=475. Análisis elemental calculado C₈H₂₂N₂O₄Cl₂Pt: C 20.1%, H 4.6% y N 5.8% y experimental: C 20.1%, H 4.3% y N 5.7%.

6.5.-Catálisis asistida con ligantes tipo pinza

En cada tubo para catálisis de 10 mL, se coloca 3 mg de PdCl₂ (1.69×10^{-5} mol) y la cantidad correspondiente del ligante en una relación 1:1: **(1)** (5 mg, 1.69×10^{-5} mol), **(2)** (8 mg, 1.69×10^{-5} mol) y **(3)** (8 mg, 1.69×10^{-5} mol). Al 0.1% mol se coloca 1.77 mL (1.69×10^{-2} mol) de bromobenceno, 2.67g (0.02mol) de ácido fenil borónico y 4.47g (0.04mol) de Na₂CO₃ en cada tubo. Al 1% mol se coloca 177 μL (1.69×10^{-3} mol) de bromobenceno, 0.26g (2.19×10^{-3} mol) de ácido fenil borónico y 0.44g (4.22×10^{-3} mol) de Na₂CO₃ en 6 mL de H₂O. Todos los tubos se colocan en un baño de aceite de silicón con agitación por 4h a 95°C. El mejor ligante fue el **(2)**, para este ligante se evaluó el tiempo de reacción a 30 min y 2h, así como temperaturas de 50, 65 y 80°C.

En el caso del efecto de la base se probaron diferentes bases (0.04mol): 3.12g de Li₂CO₃, 5.83g de K₂CO₃, 4.22g de CaCO₃, 7.35 mL de DIPEA y 5.8 mL de Et₃N.

Los experimentos del sustituyente para en el bromobenceno, se realizaron a 95°C durante 2h con el correspondiente bromobenceno (1.69×10^{-2} mol) : 3.16g de 4-metoxi-1-bromobenceno, 2.88g de 4-bromotolueno, 3.22g de 4-bromo-1-clorobenceno, 3.12g de 4-bromobenzaldehido, 3.36g de 4-bromoacetofenona, 3.07g de 4-bromobenzonitrilo. El producto se extrae con CH_2Cl_2 (3 X 3 mL), la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se filtra a través de silica gel, el filtrado se colecta y es analizado en un cromatógrafo de gases-masas.

6.6.-Catálisis de los complejos tipo pinza

En un tubo para catálisis de 10 mL, se coloca 3 mg de del catalizador **(6)** (6.12×10^{-6} mol) al 0.1% mol se coloca 643 μL (6.12×10^{-3} mol) de bromobenceno, 0.970g (7.95×10^{-3} mol mol) de ácido fenil borónico y 1.28g (1.22×10^{-2} mol) de Na_2CO_3 , al 1% mol se utiliza 64 μL (6.12×10^{-4} mol) de bromobenceno, 0.09g (7.95×10^{-4} mol) de ácido fenil borónico y 0.12g (1.22×10^{-3} mol) de Na_2CO_3 , en cada tubo se adiciona 3 mL de H_2O . Todos los tubos se sumergen en un baño de aceite de silicón con agitación por 30 min, 2h y 4h a 95°C. En el caso de calentamiento con microondas se hizo a 95°C con una potencia de 50 watts por 0.5 y 1h.

En todos los experimentos probados con este complejo se aisló el producto de acoplamiento, que es bifenilo, por medio de una extracción con Acetato de etilo (3 X 3 mL).

El producto aislado de la fase orgánica se obtuvo como un sólido cristalino de color blanco, exhibiendo un p.f.= 58-60°C. Los datos espectroscópicos obtenidos para este compuesto se muestran a continuación: RMN ^1H en CDCl_3 δ (ppm); 7.59-7.48 (*m*, 2H, CH), 7.87-7.69 (*m*, 5H, CH), 7.99 (*d*, $^3J_{\text{H-H}}=6\text{Hz}$, 3H, CH); ^{13}C { ^1H } δ (ppm); 122.0 (s, CH), 122.1 (s, CH), 123.6 (s, CH), 136.2 (s, C). El espectro de Masas por IE^+ muestra un $[\text{M}^+]$ en $m/z = 154$.

Catálisis de los complejos (7) y (8)

En el acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura

En un tubo para catálisis de 10 mL, se coloca 3 mg de del correspondiente catalizador de Pd(II): Para el complejo **(7)** ($7.95 \times 10^{-6}\text{mol}$), al 0.1% mol se coloca 830 μL ($7.95 \times 10^{-3}\text{mol}$) de bromobenceno, 1.26g ($1.03 \times 10^{-3}\text{mol}$) de ácido fenil borónico y 1.66g ($1.59 \times 10^{-2}\text{mol}$) de Na_2CO_3 , al 1% mol se utiliza 83 μL ($7.95 \times 10^{-4}\text{mol}$) de bromobenceno, 0.12g ($1.03 \times 10^{-4}\text{mol}$) de ácido fenil borónico y 0.16g ($1.52 \times 10^{-3}\text{mol}$) de Na_2CO_3 ; Para el complejo **(8)** ($7.64 \times 10^{-6}\text{mol}$), al 0.1% mol se añade 790 μL ($7.64 \times 10^{-3}\text{mol}$) de bromobenceno, 1.20g ($9.89 \times 10^{-3}\text{mol}$) de ácido fenil borónico y 1.59g ($1.52 \times 10^{-2}\text{mol}$) de Na_2CO_3 , al 1% mol se coloca 80 μL ($7.64 \times 10^{-4}\text{mol}$) de bromobenceno, 0.12g ($9.93 \times 10^{-4}\text{mol}$) de ácido fenil borónico y 0.16g ($1.52 \times 10^{-3}\text{mol}$) de Na_2CO_3 en cada tubo se adiciona 3 mL de H_2O .

Todos los tubos se sumergen en un baño de aceite de silicón con agitación por 30 min, 2 y 4h a 95°C. En el caso de calentamiento con microondas se hizo a 95°C con una potencia de 50 watts por 30 min y a 1h.

En los experimentos del efecto de la base con el complejo **(7)** se utilizaron (1.59×10^{-2} mol) de cada base y en los experimentos del efecto *para* en el bromobenceno, se realizaron a 95°C durante 1h con el correspondiente bromobenceno (7.95×10^{-3} mol).

Todos los productos se extraen con Acetato de etilo (3 X 3mL) y se purifican por CCF utilizando como eluyente hexano, se obtienen solidos con puntos de fusión: 4-metoxibifenilo (82-84°C), 4-metilbifenilo (42°C), 4-clorobifenilo (72°C), 4-bifenilcarboaldehído (42°C), 1-(fenilfenil)etanona (116-118°C), bifenil-4-carbonitrilo (87-88°C) y 4-nitrobifenilo (112-114°C). En las figuras 8.28 a 8.49 del apéndice se muestra los espectros de RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$, y de masas de cada producto de acoplamiento.

En la reacción de hidratación de benzonitrilo

En un tubo Schlenk de 25 mL se colocan por separado 3 mg del correspondiente catalizador de Pd(II): **(7)** (7.95×10^{-6} mol) con 388 μL (3.97×10^{-3} mol) de benzonitrilo , **(8)** (7.63×10^{-6} mol) con 388 μL (3.81×10^{-3} mol) de benzonitrilo; adicionalmente se le agregan 10 mL de H_2O . Cada mezcla de reacción se coloca en agitación y dentro de un baño de aceite de silicón, se calienta a 180°C durante 24, 48 y 72h.

Después de cada reacción, se evapora el disolvente y el compuesto obtenido, que fue la benzamida, se purificó por recristalización de diclorometano con carbón activado y finalmente se pasa a través de una columna de celita.

La benzamida es un sólido cristalino blanco con p.f.= 121°C. Se caracterizó espectroscópicamente por RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, espectrometría de Masas IE^+ , espectroscopía de Infrarrojo y (figuras 8.50 a 8.53 del apéndice). Análisis elemental calculado $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}$: C 69.4%, H 5.8% y N 11.5% y experimental: C 69.0%, H 5.9% y N 11.1%.

6.7.-Catálisis de los complejos de Pd(II) en medio acuoso

En la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura

En un tubo para catálisis de 10 mL se colocan 0.56g (4.64×10^{-3} mol) de ácido fenil borónico, 0.93g (8.92×10^{-3} mol) de Na_2CO_3 , 3 mg (7.15×10^{-6} mol) de **(10)** y 376 μL (3.57×10^{-3} mol) de bromobenceno en 3 mL de H_2O . En otro tubo se colocan 0.61g (5.08×10^{-3} mol) de ácido fenil borónico, 1.01g (9.65×10^{-3} mol) de Na_2CO_3 , 3 mg (7.73×10^{-6} mol) de **(11)** y 405 μL (3.86×10^{-3} mol) de bromobenceno en 3 mL de H_2O .

Posteriormente ambos tubos se colocan en un baño de aceite de silicón con agitación durante 30 min. Se hicieron 4 experimentos a diferentes temperaturas: 50°C, 65°C, 80°C y 95°C.

Se eligió el complejo **(10)** para evaluar efecto de tiempo de reacción a 15 min, 30min, 2h y 4h a una T= 70°C. Con este complejo **(10)** se probaron diferentes bases (8.92×10^{-3} mol) y bromobenzenos *para* sustituidos (3.57×10^{-3} mol).

Después de transcurrido el tiempo, se hace el mismo tratamiento que se indicó en la catálisis 6.5.

En la reacción de acoplamiento cruzado C-C tipo Miyaura-Michael

En un tubo de catálisis de 10 mL se adicionan 3 mg (7.73×10^{-6} mol) de *trans*-[PdCl₂(DEA)₂], 0.28g (2.31×10^{-3} mol) de ácido fenilborónico y 74 µL (7.73×10^{-4} mol) de 2-ciclohexen-1-ona.

En otro tubo se coloca 3 mg (8.33×10^{-6} mol) de *trans*-[PdCl₂(SER)₂], 0.30g (2.51×10^{-3} mol) de ácido fenilborónico y 80 µL (8.33×10^{-4} mol) de 2-ciclohexen-1-ona, en un tercer tubo 3 mg (7.15×10^{-6} mol) de **(10)**, 0.26g (2.14×10^{-3} mol) de ácido fenilborónico y 69 µL (7.15×10^{-4} mol) de 2-ciclohexen-1-ona y en un cuarto tubo 3 mg (7.73×10^{-6} mol) de **(11)**, 0.28g (2.31×10^{-3} mol) de ácido fenilborónico y 74 µL (7.73×10^{-4} mol) de 2-ciclohexen-1-ona. A cada tubo se le adicionó 2 mL de H₂O.

A otra serie de 4 tubos al 5 % mol: 6 mg (1.54×10^{-5} mol) de *trans*-[PdCl₂(DEA)₂], 0.045g (3.69×10^{-4} mol) de ácido fenilborónico y 29 µL (3.08×10^{-4} mol) de 2-ciclohexen-1-ona, en otro tubo 6 mg (1.66×10^{-5} mol) de *trans*-[PdCl₂(SER)₂], 0.05g (3.98×10^{-4} mol) de ácido fenilborónico y 32 µL (3.32×10^{-4} mol) de 2-ciclohexen-1-ona.

En el tercer tubo se coloca 6 mg (1.43×10^{-5} mol) de **(10)**, 0.04g (3.43×10^{-4} mol) de ácido fenilborónico y 27 μ L (2.86×10^{-4} mol) de 2-ciclohexen-1-ona y en un cuarto tubo 6 mg (1.54×10^{-5} mol) de **(11)**, 0.04g (3.69×10^{-4} mol) de ácido fenilborónico y 29 μ L (3.08×10^{-4} mol) de 2-ciclohexen-1-ona en 2 mL de H₂O cada tubo. Posteriormente cada tubo se coloca en un baño de aceite de silicón con agitación durante 24h a 80°C. En el caso de calentamiento con microondas se hizo a 80°C con una potencia de 50watts por 30 min. Después el producto orgánico es extraído con CH₂Cl₂ (3 X 3 mL) y secado con Na₂SO₄, se filtra sobre celita. Finalmente el producto es analizado mediante un Cromatógrafo de Gases acoplado a Masas.

En la reacción de hidratación de benzonitrilo

En un tubo Schlenk de 25 mL se colocan por separado 3 mg del correspondiente catalizador de Pd(II): [PdCl₂(DEA)₂] (7.73×10^{-6} mol) con 397 μ L (3.89×10^{-3} mol) de benzonitrilo, [PdCl₂(SER)₂] (8.33×10^{-6} mol) con 425 μ L (4.16×10^{-3} mol) de benzonitrilo, **(10)** (7.15×10^{-6} mol) con 360 μ L (3.57×10^{-3} mol) de benzonitrilo y **(11)** (7.73×10^{-6} mol) con 397 μ L (3.89×10^{-3} mol) de benzonitrilo; adicionalmente se le agregan 10 mL de H₂O. Cada mezcla de reacción se coloca en agitación y dentro de un baño de aceite de silicón, se calienta a 180°C durante 24, 48 y 72h.

Después de cada reacción el producto se purifica como se mencionó en la hidratación de benzonitrilo con los complejos **(7)** y **(8)**.

6.8.-Catálisis de los complejos de Pt(II) en la hidratación de benzonitrilo

En un tubo Schlenk de 25 mL se colocan por separado 3 mg del correspondiente catalizador de Pt(II): $[\text{PtCl}_2(\text{THAM})_2]$ (**12**) (5.90×10^{-6} mol) con 301 μL (2.94×10^{-3} mol) de benzonitrilo, $[\text{Pt}(\text{AMPD})_2\text{Cl}_2]$ (**13**) (6.30×10^{-6} mol) con 321 μL (3.15×10^{-3} mol) de benzonitrilo y $[\text{PtCl}_2(\text{DEA})_2]$ (**14**) (6.30×10^{-6} mol) con 321 μL (3.15×10^{-3} mol) de benzonitrilo. Se llevaron a cabo en las mismas condiciones que los complejos de Pd(II).

7. Referencias

7.-Referencias

- [1] a) Joó, F. *Aqueous Organometallic Catalysis*. Kluwer, USA. **2002**.
b) Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*. Wiley-VCH, Germany, **2004**. c) Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*. Wiley-VCH. Germany, **2007**. d) Rothenberg, G. *Catalysis. Concepts and Green Applications*. Wiley-VCH. Germany, **2008**.
- [2] Morales-Morales, D.; Jensen, C.M. *The Chemistry of Pincer Compounds*, Elsevier, Amsterdam, **2007**.
- [3] a) Amengual, R.; Genin, E.; Michelet, V.; Savignac, M.; Genet, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 393. c) Otomaru, Y.; Senda, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3357. d) Hattori, H.; Fujita, K.; Muraki, T.; Sakaba, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6817. e) Baskakov, D.; Herrmann, W. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *283*, 166.
- [4] a) Papadogianakis, G.; Maat, L.; Sheldon, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *116*, 179. b) Jurgen, G.E; Beller, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 771. c) Riisager, A.; Eriksen, K. M.; Hjortkjar, J.; Fehrmann, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *193*, 259. d) Huang R.; Shaughnessy, K. H. *Organometallics* **2006**, *25*, 4105. e) Korthals, B.; Gottker-Schnetmann, I.; Mecking, S. *Organometallics* **2007**, *26*, 1311. f) Fleckenstein, C.; Plenio, H. *Green Chem.* **2008**, *10*, 563.
- [5] a) Huang, R.; Shaughnessy, K. H. *Chem. Commun.* **2005**, 4484. b) Snelders, D. J. M.; Kreiter, R.; Firet, J.; van Koten, G.; Gebbink, R. J. M. K.

- Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 262. c) Chen, S. N.; Wu, W. Y.; Tsai, F. Y. *Green Chem.* **2009**, *11*, 269.
- [6] De Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. WILEY-VCH. Germany, **2004**
- [7] a) Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry Theory and Practice*. Oxford University Press, New York, **1998**. b) Anastas, P.T.; Kirchhoff, M.M.; Williamson, T.C. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *221*, 3. c) Giinter, K; Luser, S.; Richter, S.; Greiner, P.; Penning, J.; Angricker, M. *Environ Sci & Pollut Res.* **2004**, *11*, 284. d) Sheldon, R.A. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273. e) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301. f) Bourne, R.A.; Poliakoff, M. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 235.
- [8] a) Sinou, D. ; Rabeyrin, C.; Nguetack, C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 357
b) Rabeyrin, C.; Sinou, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 389. c) Sheldon, R.A. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267. d) Dallinger, D.; Kappe, C.O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563. e) Liu, S.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 1. f) Qu, G.R.; Zhao, L.; Wang, D.C.; Wu, J.; Guo, H.M. *Green Chem.* **2008**, *10*, 287. g) Fujita, K.; Kujime, M.; Muraki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 261.
- [9] Cornils, B.; Wiebus, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1996**, *115*, 211.
- [10] a) Albrecht, M.; van Koten, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Rev.* **2001**, *40*, 3750.
b) Slagt, M.Q.; van Zwieten, Don A.P.; Moerkerk, A.J.C.M.; Klein Gebbink, R.J.M.; Van Koten, G. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2275. c) Morales Morales, D. *Mini Revs. Org. Chem.* **2008**, *5*, 141.

- [11] a) Saalfrank, R.W.; Bernt, I.; Hampel, F. *Chem. Eur. J.* **2001**, *12*, 2770. b) Saalfrank, R.W.; Bernt, I.; Hampel, F.; Scheurer, A.; Nakajima, T.; Huma, S.H.Z.; Heinemann, F. W.; Schmidtman, M.; Muller, A. *Polyhedron*, **2003**, 2985. c) Saalfrank, R. W.; Deutscher, C.; Sperner, S.; Nakajima, T.; Ako, A. M.; Uller, E.; Hampel, F.; Heinemann, W.F. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 4372.
- [12] Pellegatti, L.; Zhang, J.; Drahos, B.; Villette, S.; Suzenet, F.; Guillaumet, G.; Petoud, S.; Toth, E. *Chem. Commun.* **2008**, 6591.
- [13] a) Luo, S.X.; Tiwow, V.; Meeder, M., Lawrance, G.A. *J. Coord. Chem.* **2010**, *63*, 2418. b) Shuxiang, W.; Shi, Y.; Shao, W.; Du, J.; Weu, H.; Zhang, J.; Wang, K.; Shen, S.; Li, S.; Li, J.; Zhao, J. *Appl. Organometal. Chem.* **2012**, *26*, 504.
- [14] a) Conde, A.; Fandos, R.; Otero, A.; Rodríguez, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 5505. b) Churruca, F; San Martín, R.; Tellitu, I.; Blanca Inés; Domínguez, E. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1836. c) Blanca Inés; San Martín, R.; Moure, M. J.; Dominguez, E. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2124. d) Hamasaka, Go.; Muto, T.; Ouzomi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4876.
- [15] a) Yoneda, H.; Sigeo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2139. b) Estes, E. D.; Hodgson, D. J. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 334. c) Plass, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 799. d) Nesterov, D.S; Makhankova, V.G; Kokozay, V.N; Skelton, B.W. *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, *358*, 4519. e) Griggs, B.L.; Lawrance, G.A; Maeder, M.; Robertson, M.J.; Turner, P. *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, *360*, 2403. f) Suresh, P.; Srimurugan, S.; Babu, B.; Pati, H.N. *Asymmetry*, **2008**, *18*, 2820. g) Porta, F.; Krpetic', Z.; Prati. L.; Gaiassi,

- A.; Scari, G. *Langmuir* **2008**, *24*, 7071. h) Seppala, P.; Colacio, E.; Mota, A.J.; Sillanpaa, R. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 2648.
- [16] a) Yilmaz, V.S.; Karadag, A.; Thone, C.; Herbst, R. *Acta Cryst.* **2000**, *C56*, 948. b) Masoud, M. S.; Abou El-enein, S. A.; Abed, I.M.; Ali, A.E. *J. Coord. Chem.* **2002**, *55*, 153.
- [17] a) Petrovic, Z.D.; Djuran, M.I.; Heinemann, F.W.; Rajkovic, S.; Trifunovic, S.R. *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 225. b) Petrovic, Z.D.; Petrovic V.D.; Simijonovic, D.; Markovic, S. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3852. c) Galicia, L.O., "Evaluación del sistema catalítico [Pd(NH(CH₂CH₂OH)₂)₂Cl₂] en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura en medio acuoso", Tesis de Maestría, UNAM, **2008**. d) Gulcelmal, S; Kani, I.; Yilmaz, F.; Cetinkaya, B. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5602. e) Accadbled, F.; Tinant, B.; Henon, E.; Carrez, D.; Croisy, A.; Boquillon, S. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8982.
- [18] a) Zimmermann, W.; Galanski, M.; Keppler, B.K.; Giester, G. *Inorg. Chim. Acta.* **1999**, *292*, 127. b) Galanski, M.; Zimmermann, W.; Berger, M.; Baumgartner, C.; Giester, G.; Keppler, B.K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 417. c) Galanski, M.; Baumgartner, C.; Arion, B.; Keppler, B.K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2619. d) Schluga, P.; Hartinger, C.G.; Galanski, M.; Meelich, K.; Timerbaev, A.R.; Keppler, B.K. *Analyst* **2005**, *130*, 1383. d) Zorbas-Seifried, S.; Hartinger, C.G.; Meelich, K.; Galanski, M.; Keppler, B.K.; Zorbas, H. *Biochemistry* **2006**, *45*, 14817.

- [19] a) Shaughnessy, K.H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643. b) Polshettiwar, V.; Decottignies, A.; Len, C.; Fihri, A. *ChemSusChem.* **2010**, *3*, 502. c) Rohlich, C.; Wirth, S.A.; Kohler, K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15485. d) Dixneuf, P.H; Cadierno, V. *Metal-catalyzed Reaction in water*. Wiley-VCH, Germany, **2013**.
- [20] a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2497. b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 148. c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83. d) Bedford, R.B.; Cazin, C.S.J.; Holder, D. J. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283. e) Beller, M., Frisch, A.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674. f) Barnard, C. *Platinum Metals Rev.* **2008**, *52*, 38.
- [21] a) Wu, W.Y.; Chen, S.N.; Tsai, F.Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9267. b) Kostas, I.D.; Coutsolelos, A.G.; Charalambidis, G.; Skondra, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6688. c) Turkmen, H.; Pelit, L., Cetinkaya, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *348*, 88. d) Sartori, G., Enderlin, G.; Hervé, G.; Len, C. *Synthesis*, **2012**, *44*, 767. e) Hanhan, M.E.; Senemoglu, Y. *Transition Met. Chem.* **2012**, *37*, 109.
- [22] a) Yi, S.S.; Lee, D.H.; Sin, E.; Lee, Y.S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6771. b) Suzuki, T.; Nagamine, T., Ogihara, K.; Higa, M. *Catal. Lett.* **2010**, *139*, 85. c) He, Y.; Wang, L.; Cai, C. *J. Applied. Polymer. Science.* **2011**, *121*, 286. d) Lasri, J., Mac Leod, T.C.O.; Pombeiro, J.L. *Appl. Catal. A: Gen.* **2011**, *397*, 94. e) Zhou, C.; Wang, J.; Li, L.; Wang, R.; Hong, M. *Green. Chem.* **2011**, *13*, 2100.
- [23] Mendivil, E.T.; Díez, J.; Cadierno, V. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1605.
- [24] Hawner, C.; Alexakis, A.; *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7295.

- [25] a) Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura N. *Organometallics*, **1997**, *16*, 4229. b) Lin, S.; Lu, X.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7167. c) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4007. d) Huang, S.H.; Wu, T.M.; Tsai, F.Y. *Appl. Organometal. Chem.*, **2010**, *24*, 619.
- [26] Ahmed, T.J.; Knapp, S. M. M.; Tyler, D. R. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 949.
- [27] a) Naghipour, A.; Sabounchei, S. J.; Morales-Morales, D.; Hernández-Ortega, S.; Jensen, C. M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2494. b) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C.; Gómez-Benítez, V.; Morales-Morales, D.; Pape, T. *Organometallics*, **2005**, *24*, 6458 c) Baldovino-Pantaleoón, O.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chem. Commun.*, **2005**, *8*, 955. d) Baldovino-Pantaleoón, O.; Hernández-Ortega, S., Morales-Morales, D. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 236. e) Gómez-Benítez, V.; Baldovino-Pantaleoón, O.; Herrera-Alvarez, C.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5059. f) Naghipour, A., Sabounchei, S.J.; Morales-Morales, D. Canseco-González, D.; Jensen, C. M. *Polyhedron*, **2007**, *26*, 1445. g) Gómez-Benítez, V.; Hernández-Ortega, S.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, *360*, 2128. h) Naghipour, A.; Ghasemi, Z. H.; Morales-Morales, D.; Serrano-Becerra, J. M.; Jensen, C.M. *Polyhedron*, **2008**, *27*, 1947. i) Solano-Prado, M.A.; Estudiante-Negrete, F.; Morales-Morales, D. *Polyhedron*, **2010**, *29*, 592. j) Avila-Sorrosa, A.; Estudiante-Negrete, F.; Hernández-Ortega, S.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta*, **2010**, *363*, 1262.

- [28] a) Busto, E.; Fernández, G.V.; Montejo, B.J.; García, G.S.; *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8393. b) Du Y.; Wu. Y.; Liu, A.H.; He. L.N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4709. c) Pasha, A.; Lin, M.; Tircsó, G.; Rostollan, C. L.; Woods, M.; Kiefer, G. E.; Sherry, A. D.; Sun, X. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2009**, *14*, 421. d) Sibi, M.P.; Rutherford, D.; Renhowe, P. A.; Li, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7504.
- [29] a) Newkome, G.R.; Baker, G.R.; Arai, S.; Saunders, M.J.; Russo, P.S.; Theriot, K.J.; Moorefield, C.N.; Rogers, L.E.; Miller, J.E.; Lieux T. R.; Murray, M. E.; Phillips, B.; Pascal, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8458.
- [30] a) Barnes, R.A.; Fales H.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3830.
- [31] Bashiardes, G.; Carry, J. C.; Evers, M.; Filoche, B.; Mignani, S. *Pyrazine derivatives preparation and medicines containing them. PAT . WO 99/03844, France, 1999.*
- [32] a) Stark, M.A.; Jones, G.; Richards, C.J. *Organometallics*, **2000**, *19*, 1282. b) Fossey, J.S.; Richards, C.J. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3056. c) Fossey, J.S.; Jones, G.; Motevalli, M.; Nguyen, H.V.; Stark, M.A.; Richards, C.J.; Taylor, H.V. *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 2067. d) Dravina, P.; Funk,P.; Ruzicka, A.; Hanusek, J.; Sedlak, M. *Transition Met. Chem.* **2010**, *35*, 363.
- [33] Hansch, C.; Leo, A.; Taft, W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*,165.
- [34] Conelly-Espinoza, P.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta*, **2010**, *363*, 1311.
- [35] Morales, G.M.L.; Martínez J.O.; Reyes, S.L.B.; Martín, H.O.; Arroyo, R.G.A.; Valdivia, A.O.; Miranda, R.R. *Educ. Quim.* **2011**, *22*, 240.

- [36] a) Desiraju G.R. *Crystal Design: Structure and function*, John Wiley & Sons, India, **2003**. b) Berstein, J.; Davis, R. E.; Shimani, L.; Chang, N.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1555. c) Baldovino-Pantaleón, O.; Morales-Morales, D.; Hernández-Ortega, S.; Toscano, R. A.; Valdés-Martínez. *J. Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 117. d) Mercury, Crystal Structure Visualisation Version Mercury 2.3 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/mercury/>]. e) PLATON is designed as a Multipurpose Crystallographic Tool. (C) 1980-2011 Utrecht University Padualaan 8, 3584 CH Utrecht, The Netherlands. Spek, A.L., *Acta Cryst.* **2009**, *D65*, 148. f) *DIAMOND*, Visual Crystal Structure Information System, Version 3.1c, CRYSTAL IMPACT, Bonn, Germany **2006**.

8. Apéndice

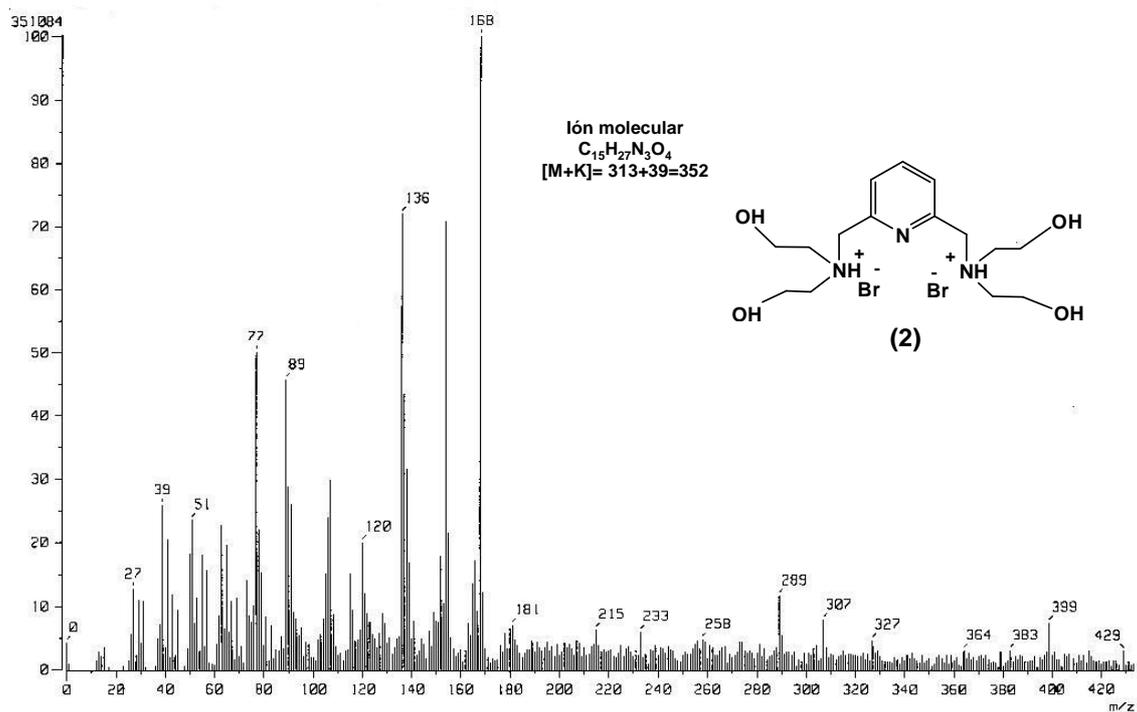


Figura 8.1. Espectro de masas FAB⁺ de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (2) usando K₂CO₃.

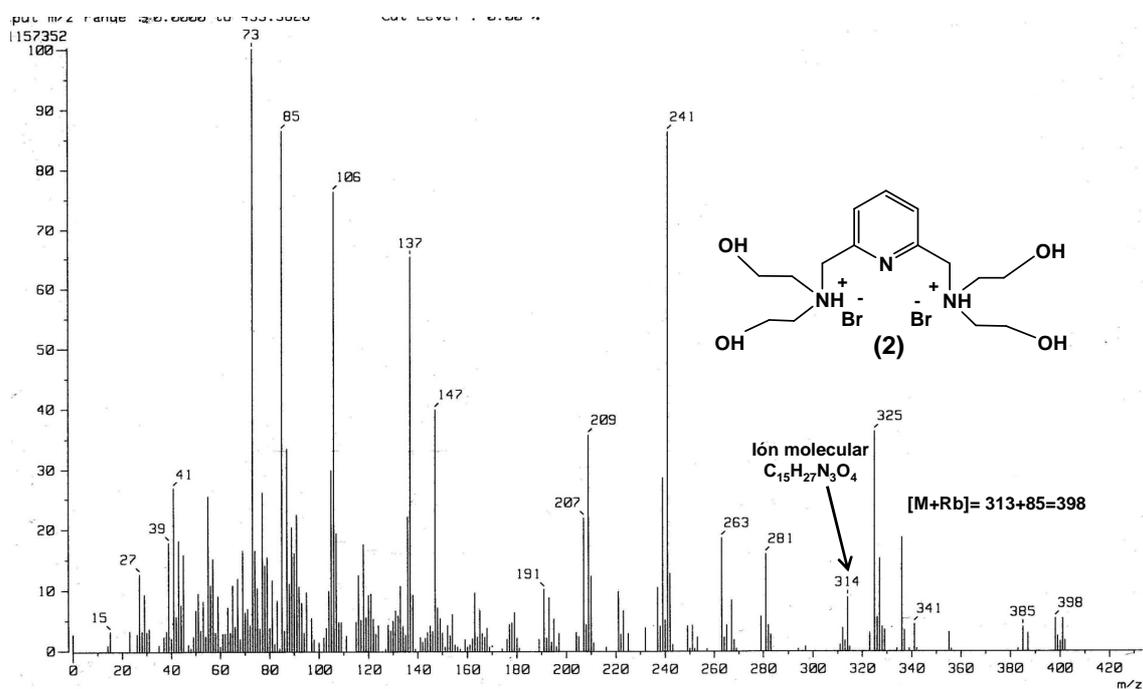


Figura 8.2. Espectro de masas FAB⁺ de 2,6-bis[(dietanolamino)metil]piridina (2) usando Rb₂CO₃.

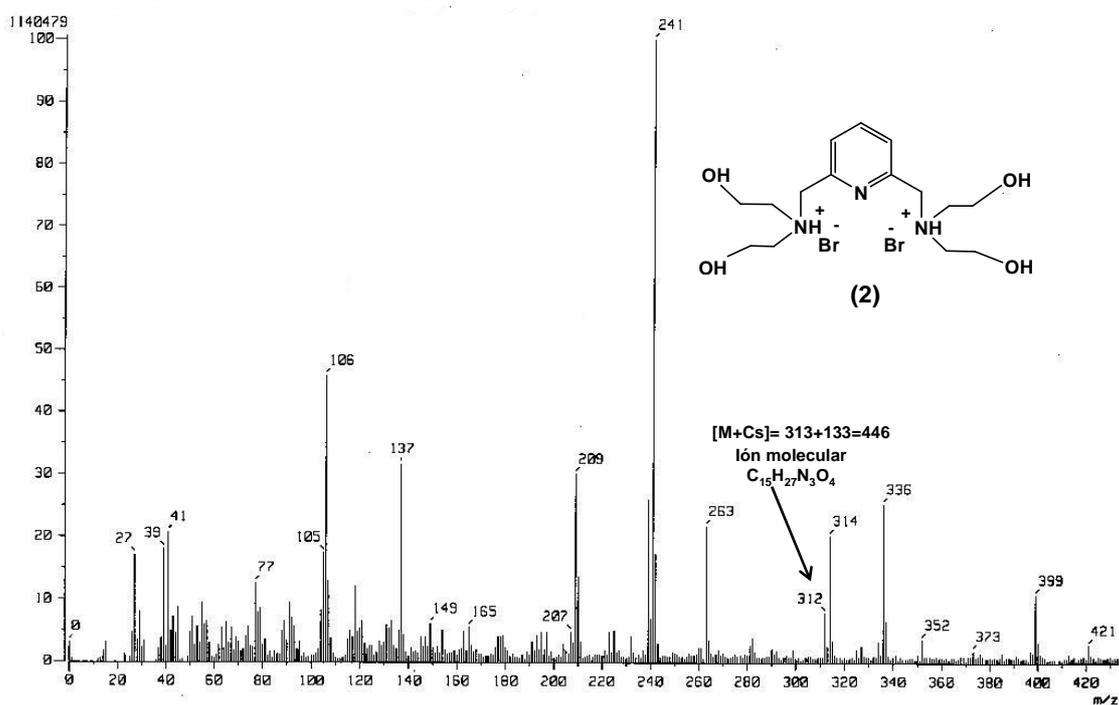


Figura 8.3. Espectro de masas FAB⁺ de 2,6-bis[(diethanolamino)metil]piridina (2) usando Cs₂CO₃.

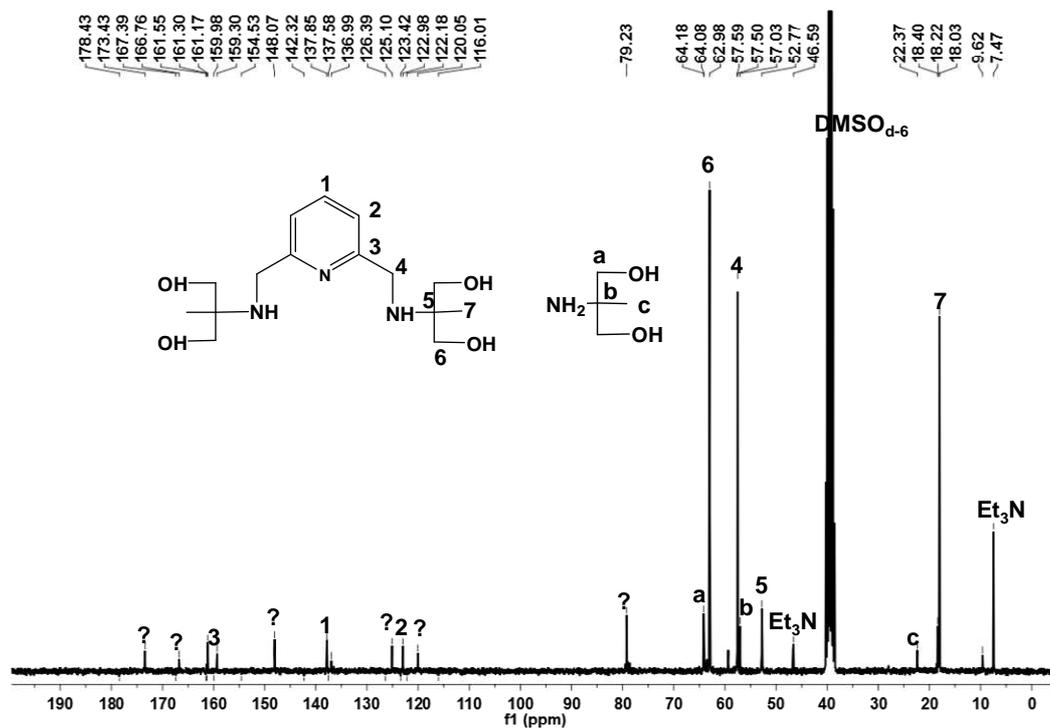


Figura 8.4. Espectro de RMN ¹³C{¹H} en DMSO-*d*₆ (75 MHz, T.A) del compuesto (D) con Et₃N impuro.

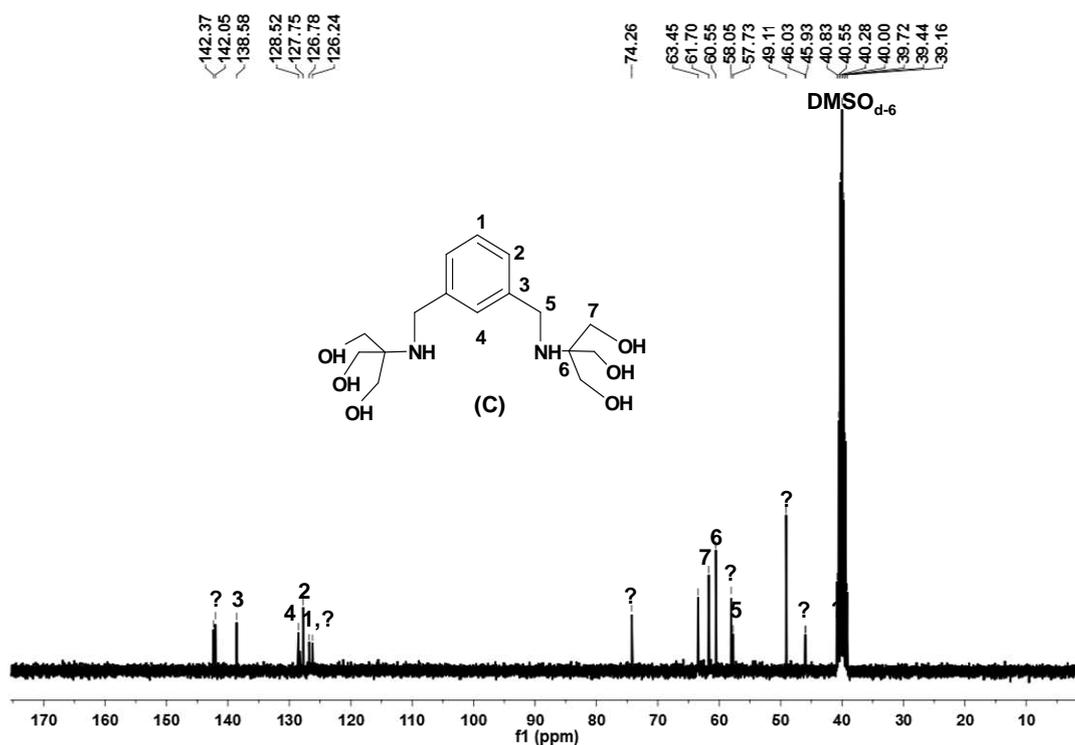


Figura 8.5. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 (75 MHz, T.A) del compuesto (C) impuro.

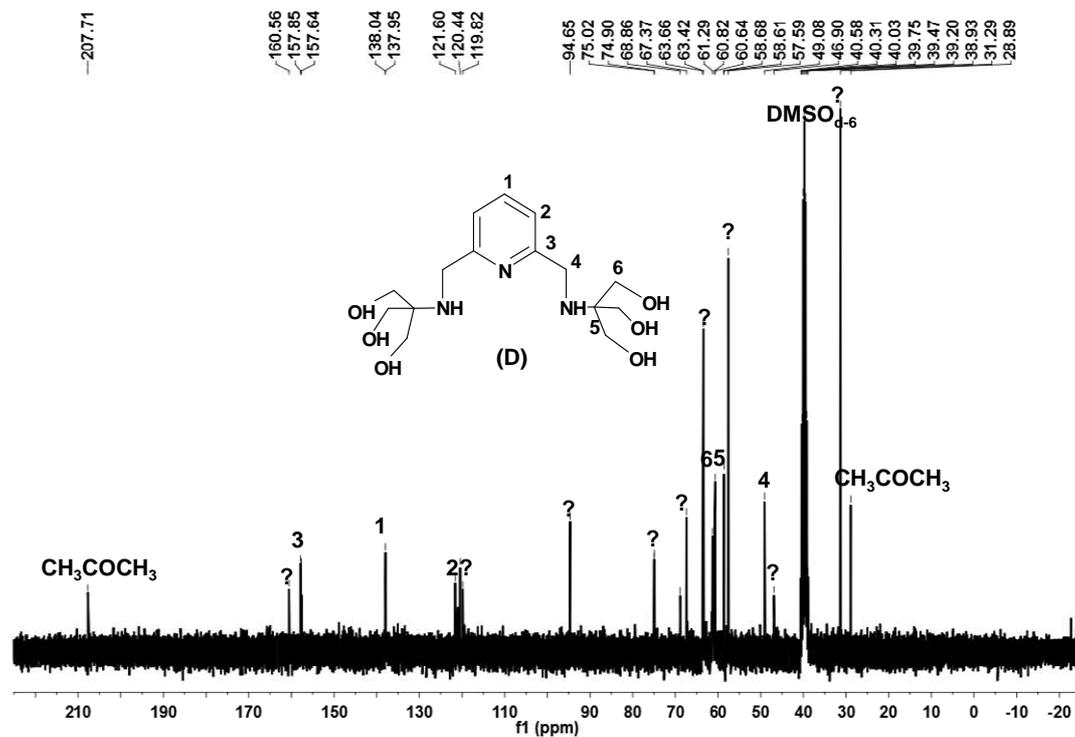


Figura 8.6. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 (75 MHz, T.A) del compuesto (D) impuro.

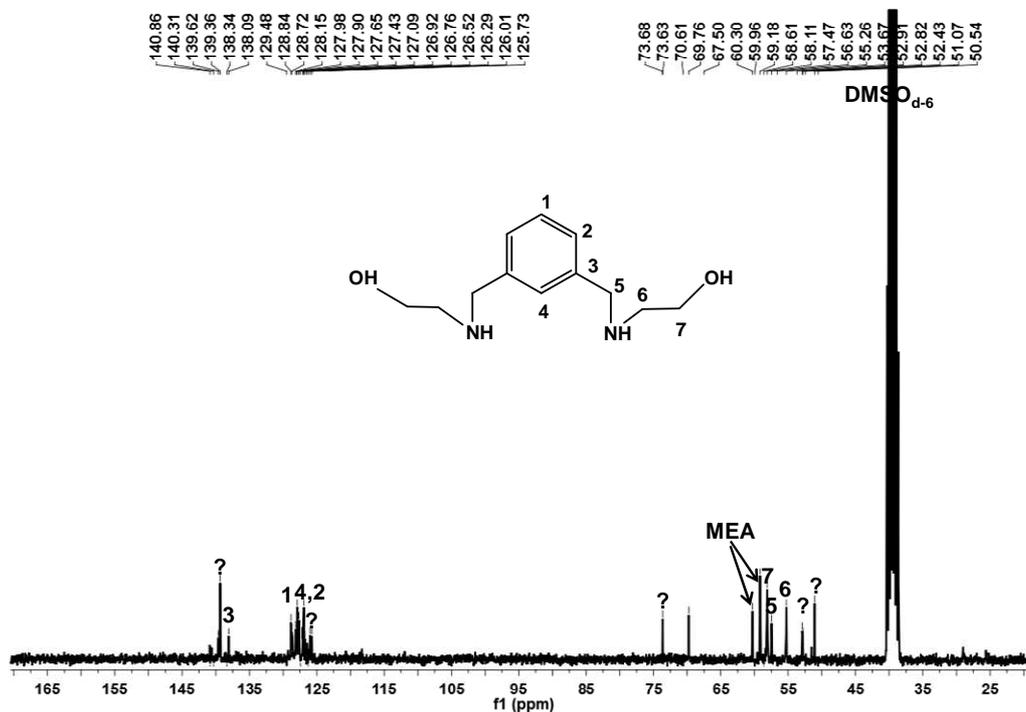


Figura 8.7. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) de la reacción entre 1,3-bis(bromometil)benzeno y MEA.

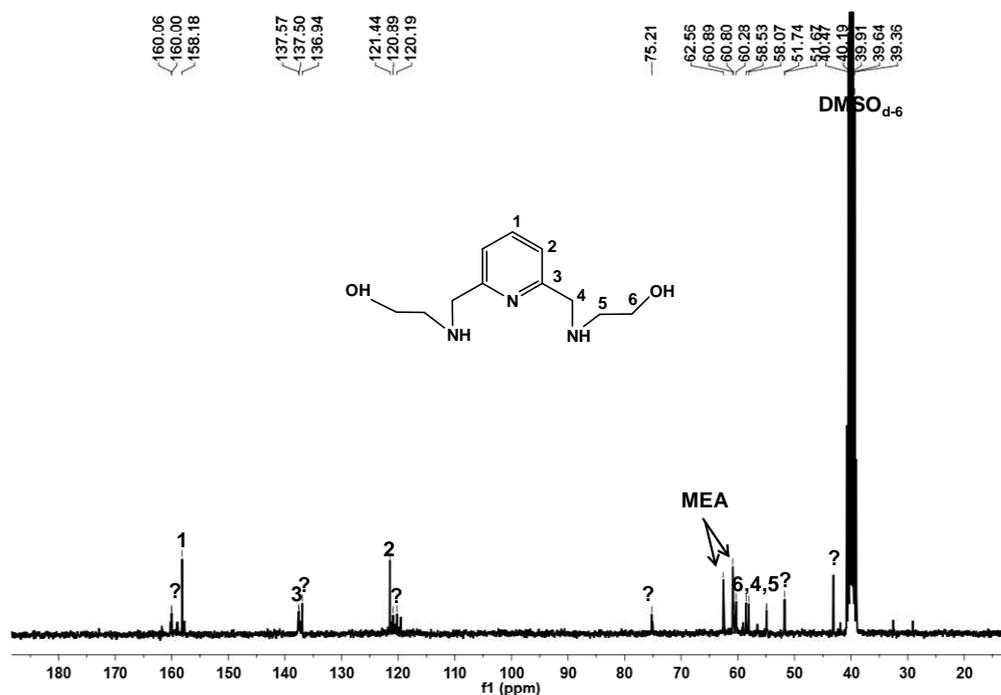


Figura 8.8. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) de la reacción entre 2,6-bis(bromometil)piridina y MEA.

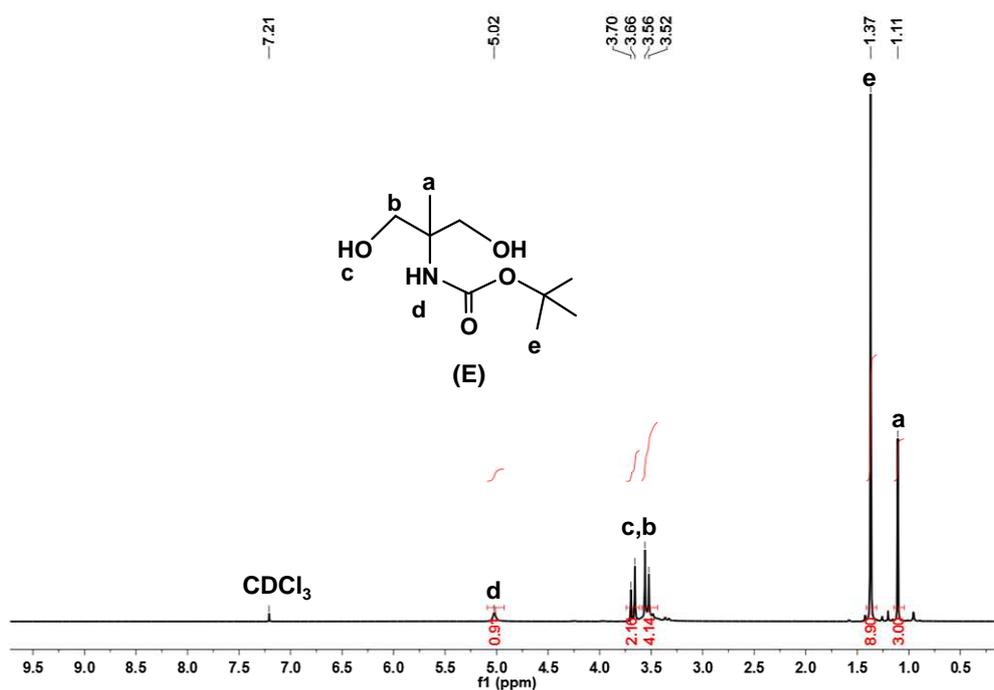


Figura 8.9. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de la amina AMPD *N*-Boc protegida (E).

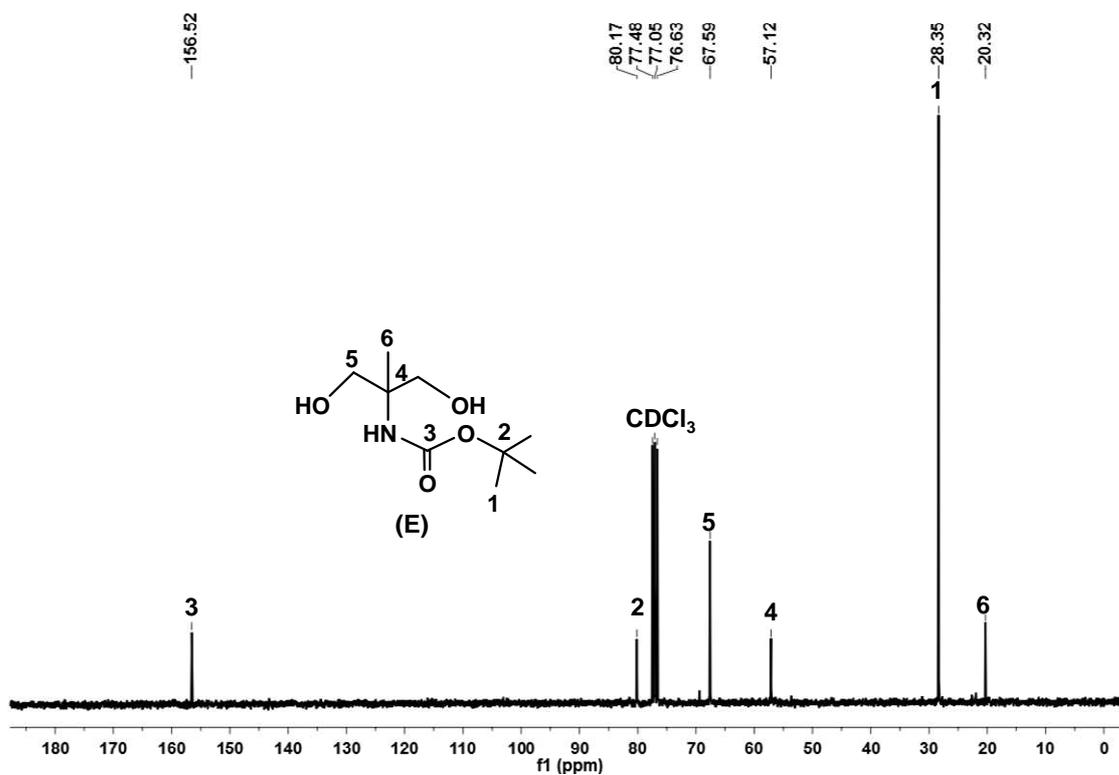


Figura 8.10. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de la amina AMPD *N*-Boc protegida (E).

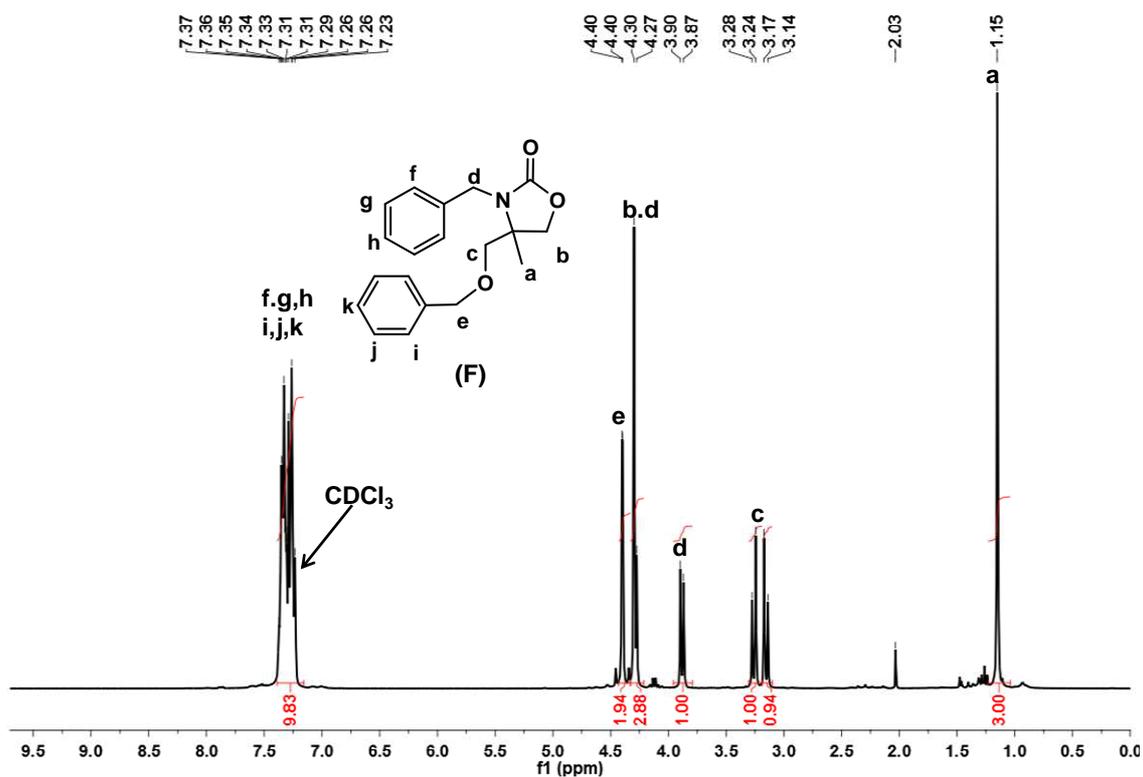


Figura 8.11. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 3-fenilmetil-4-fenoximetil-4-metiloxazolidin-2-ona (F).

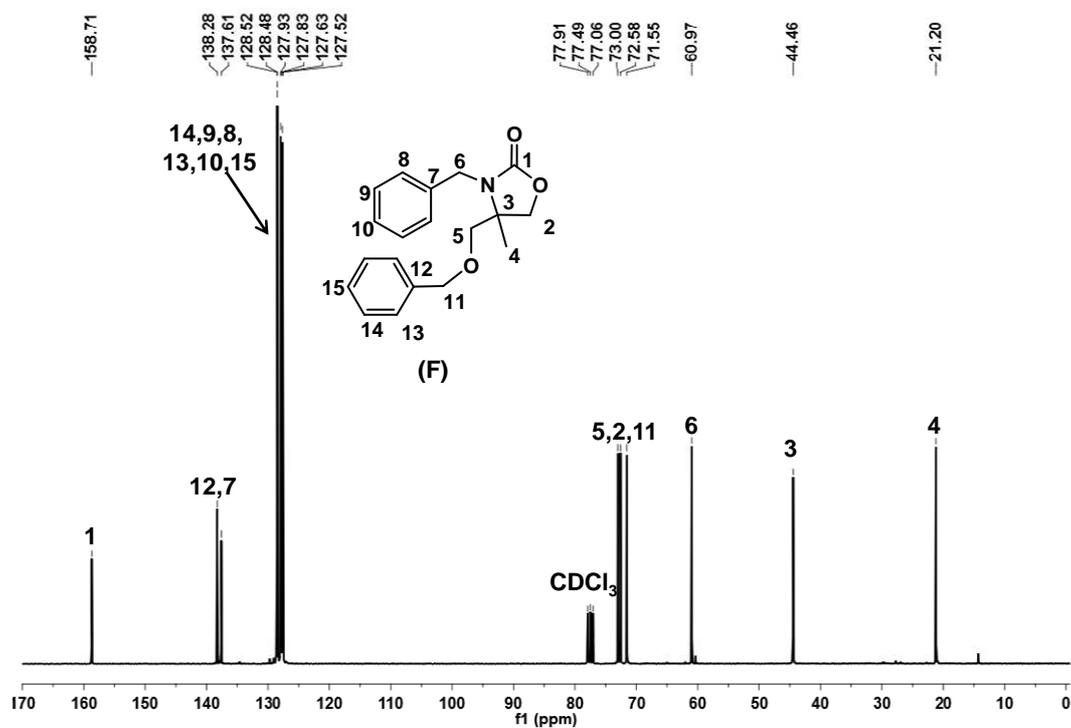


Figura 8.12. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 3-fenilmetil-4-fenoximetil-4-metiloxazolidin-2-ona (F).

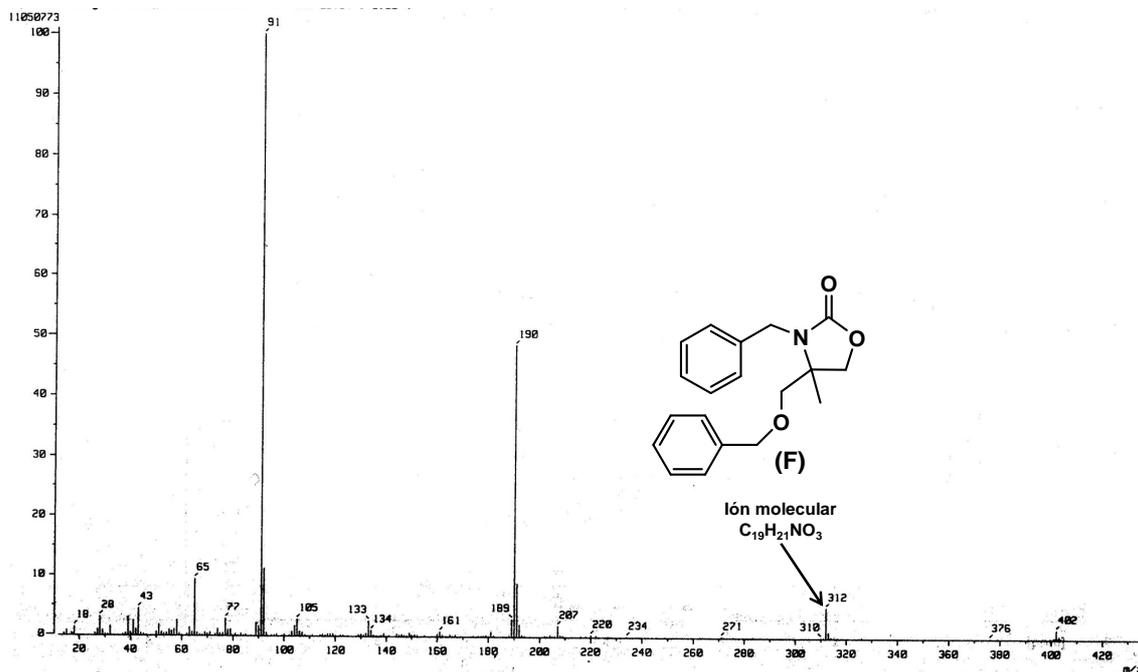


Figura 8.13. Espectro de masas EI⁺ de 3-fenilmetil-4-fenoximetil-4-metiloxazolidin-2-ona (F).

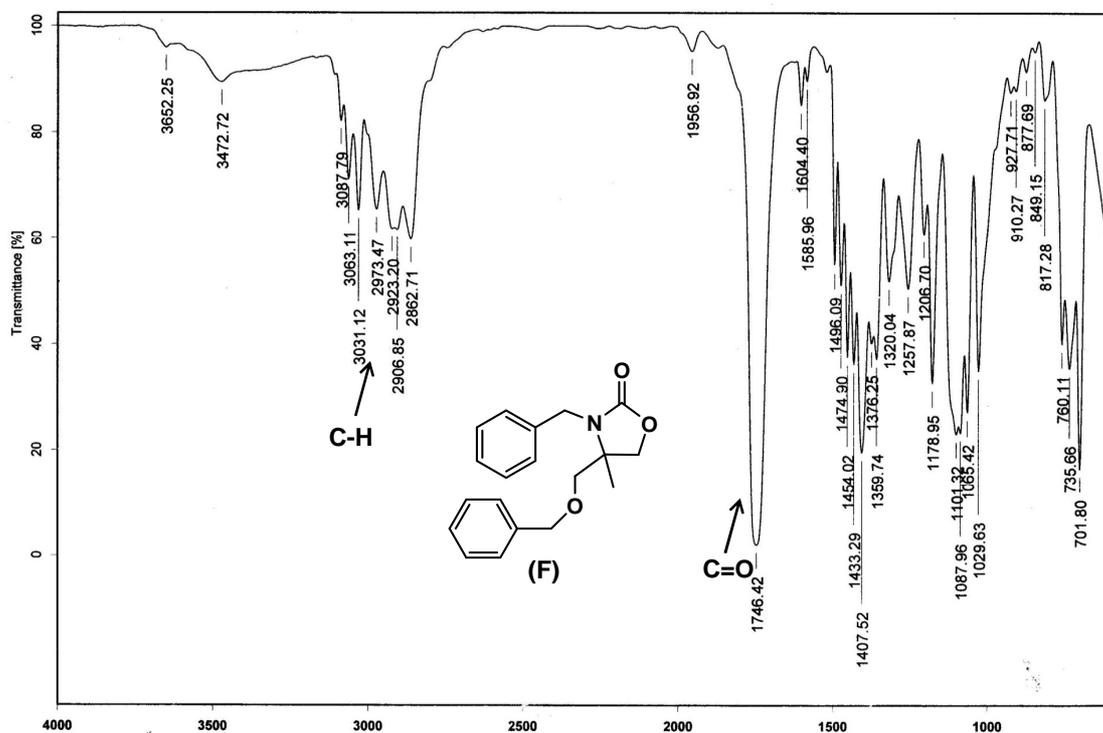


Figura 8.14. Espectro de IR en pastilla de KBr de la 3-fenilmetil-4-fenoximetil-4-metiloxazolidin-2-ona (F).

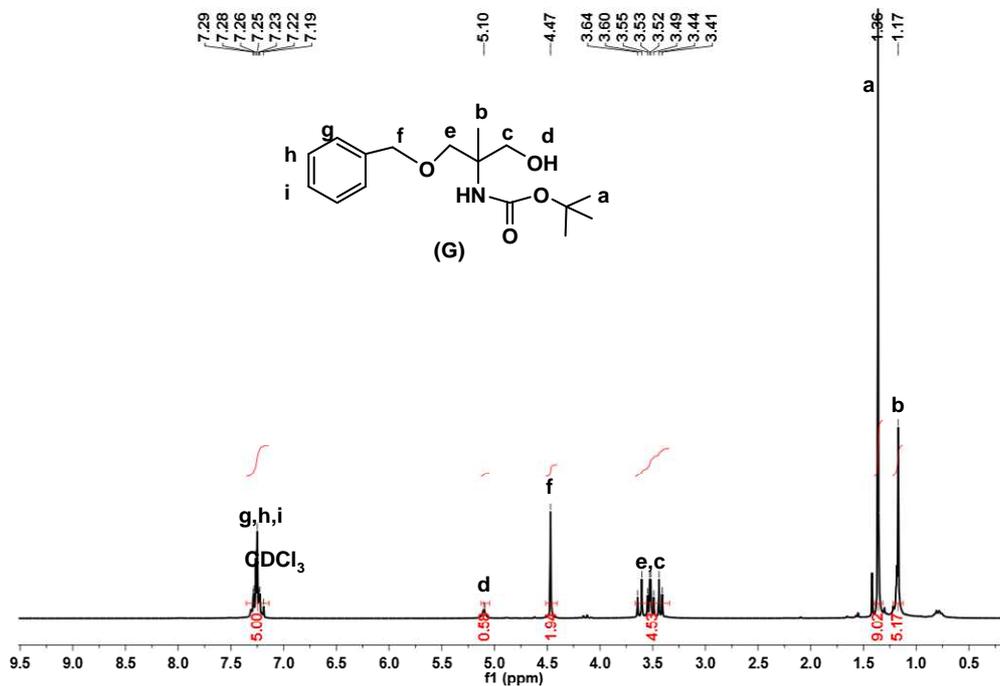


Figura 8.15. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) del compuesto (G).

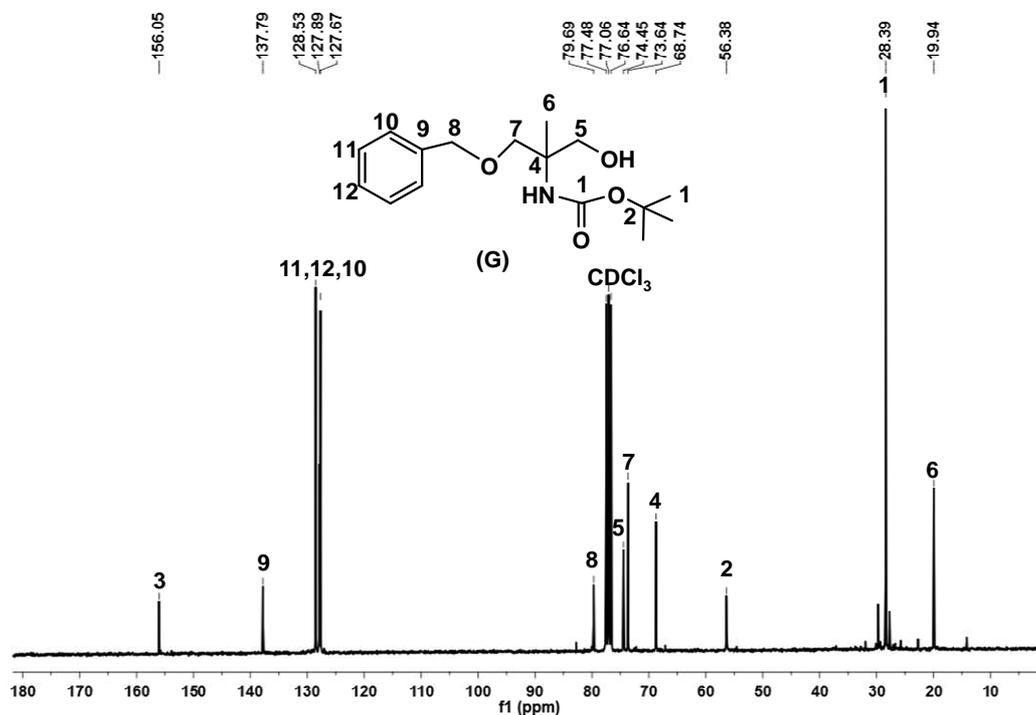


Figura 8.16. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) del compuesto (G).

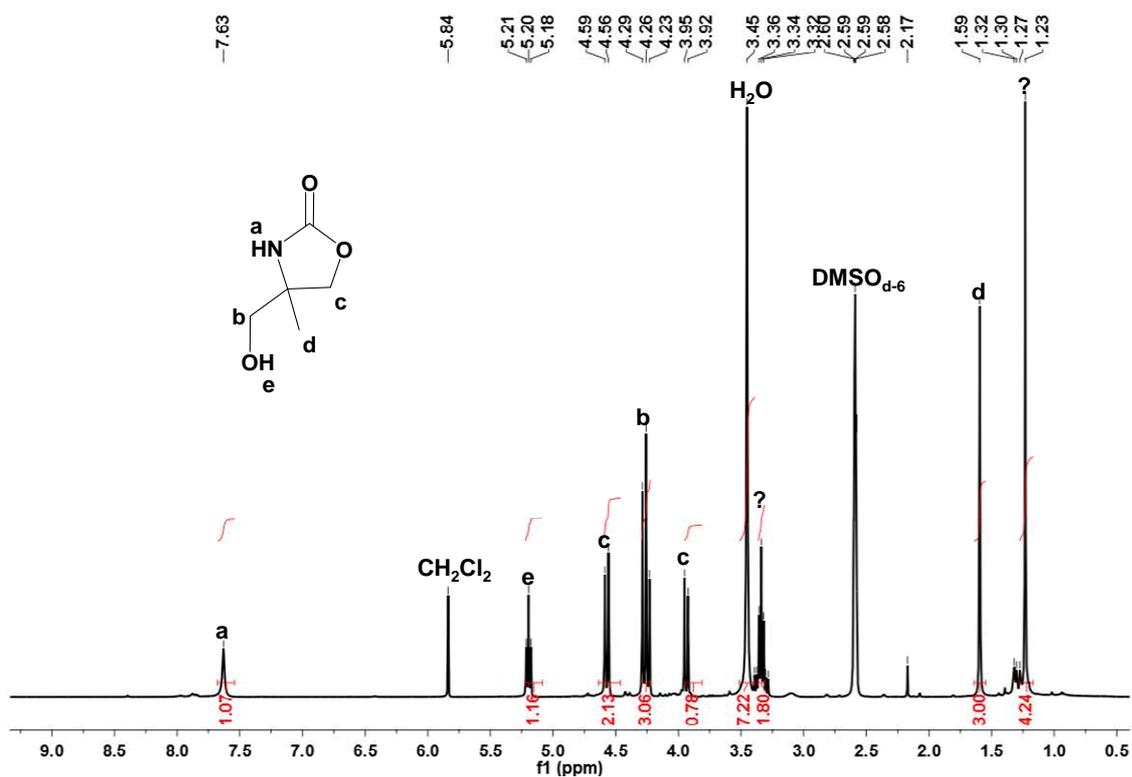


Figura 8.17. Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ (300 MHz, T.A) de 4-hidroxometil-4-metil-2-oxazolidinona (H).

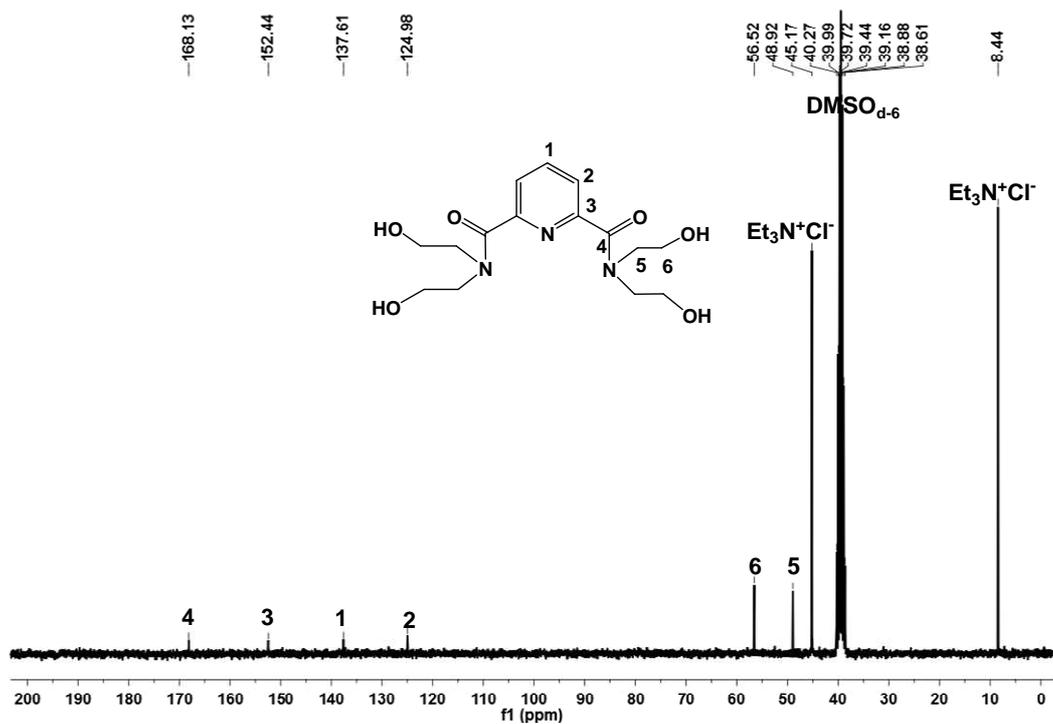


Figura 8.18. Espectro de RMN ¹³C{¹H} en CDCl₃ (75 MHz, T.A) del compuesto (I).

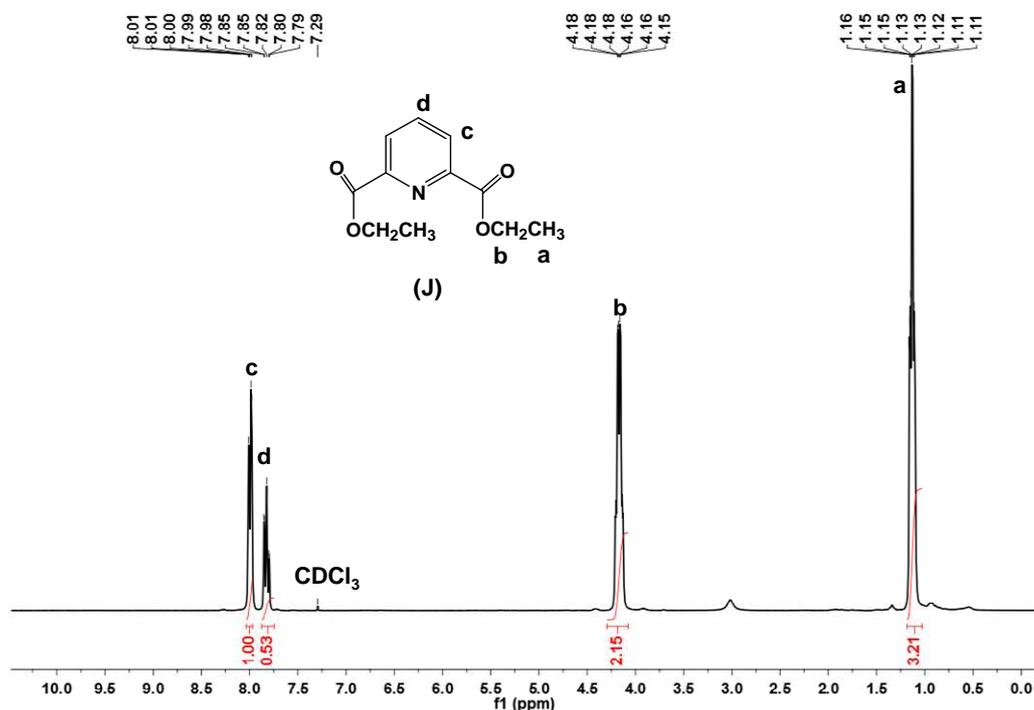


Figura 8.19. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 2,6-Bis[(etoxi)carbonil]piridina (J).

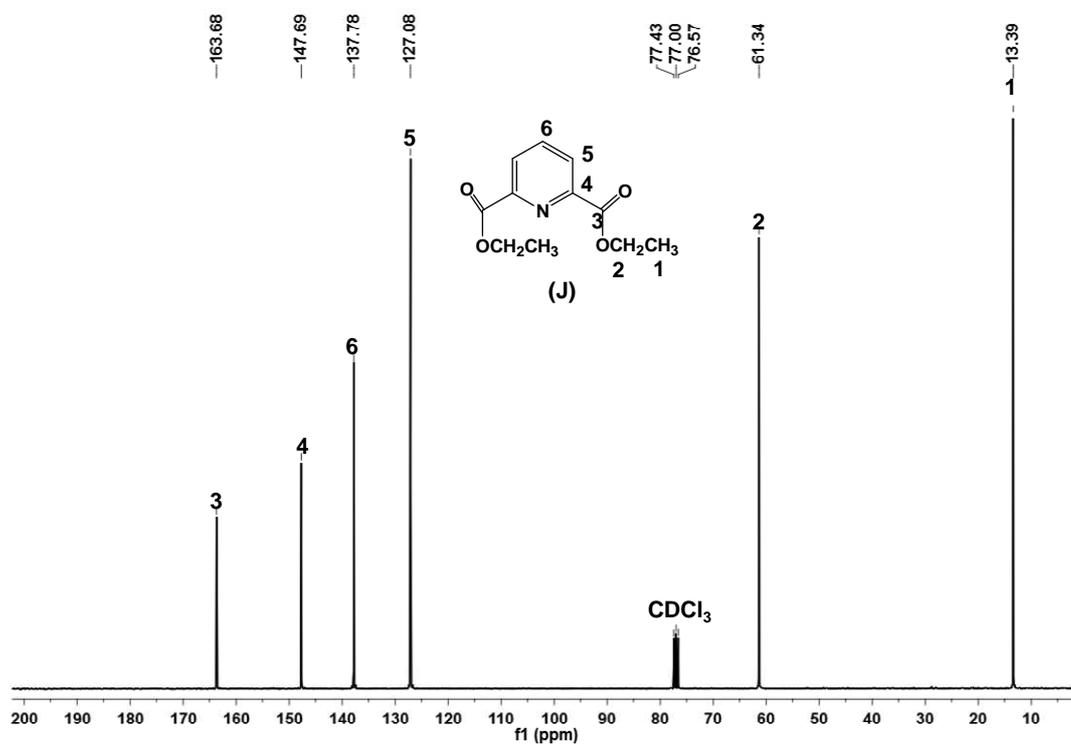


Figura 8.20. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de bis[(etoxi)carbonil]piridina (J).

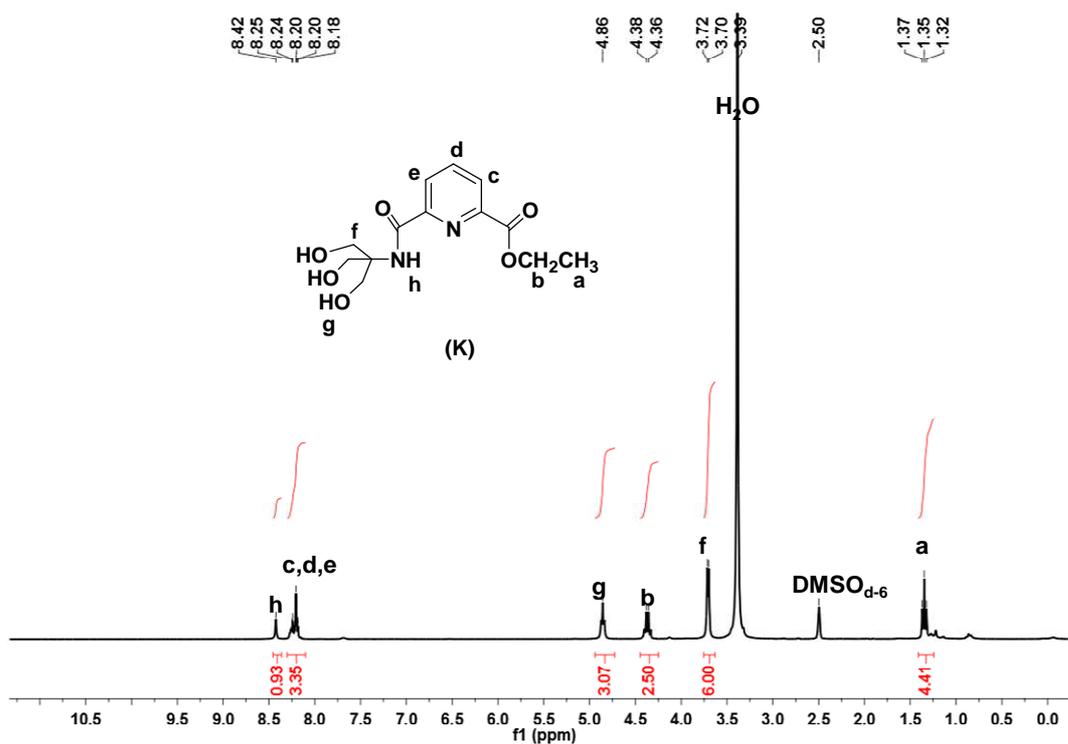


Figura 8.21. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) del compuesto amida-éster (K).

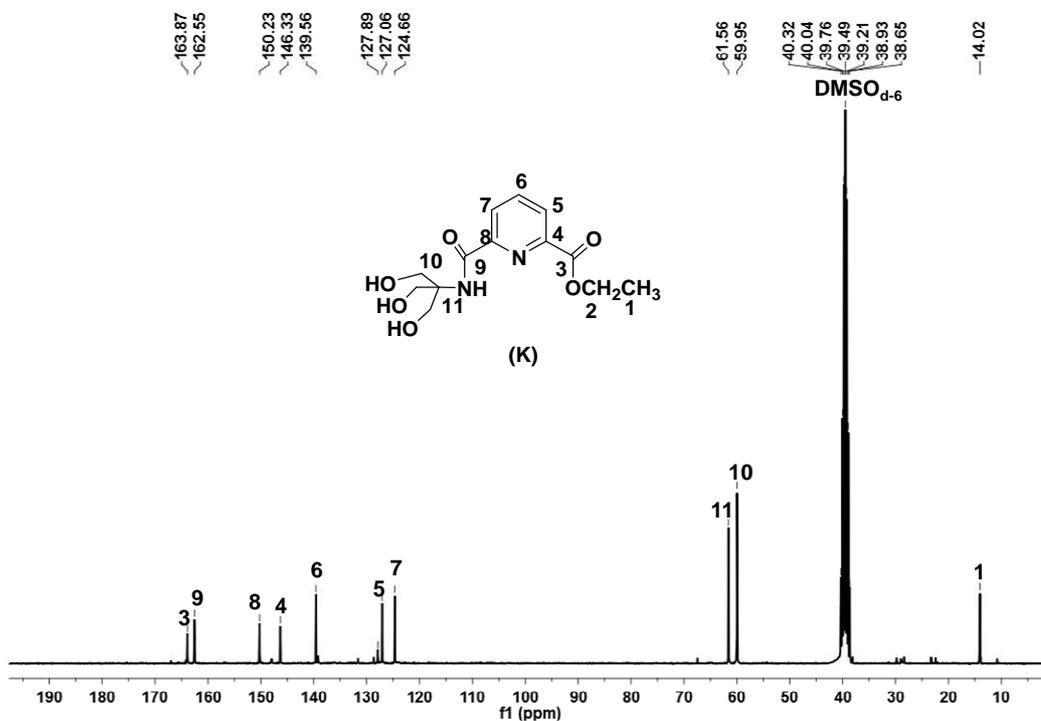


Figura 8.22. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) del compuesto amida-éster (K).

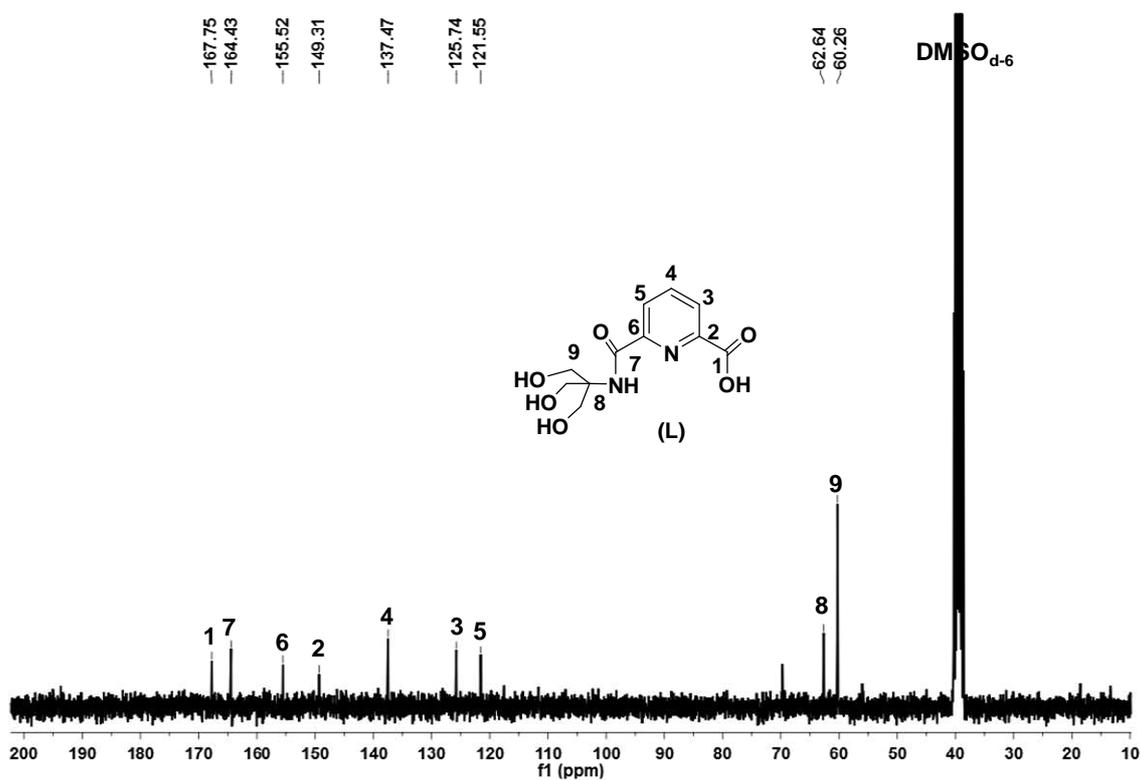


Figura 8.23. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) del compuesto amida-ácido (L).

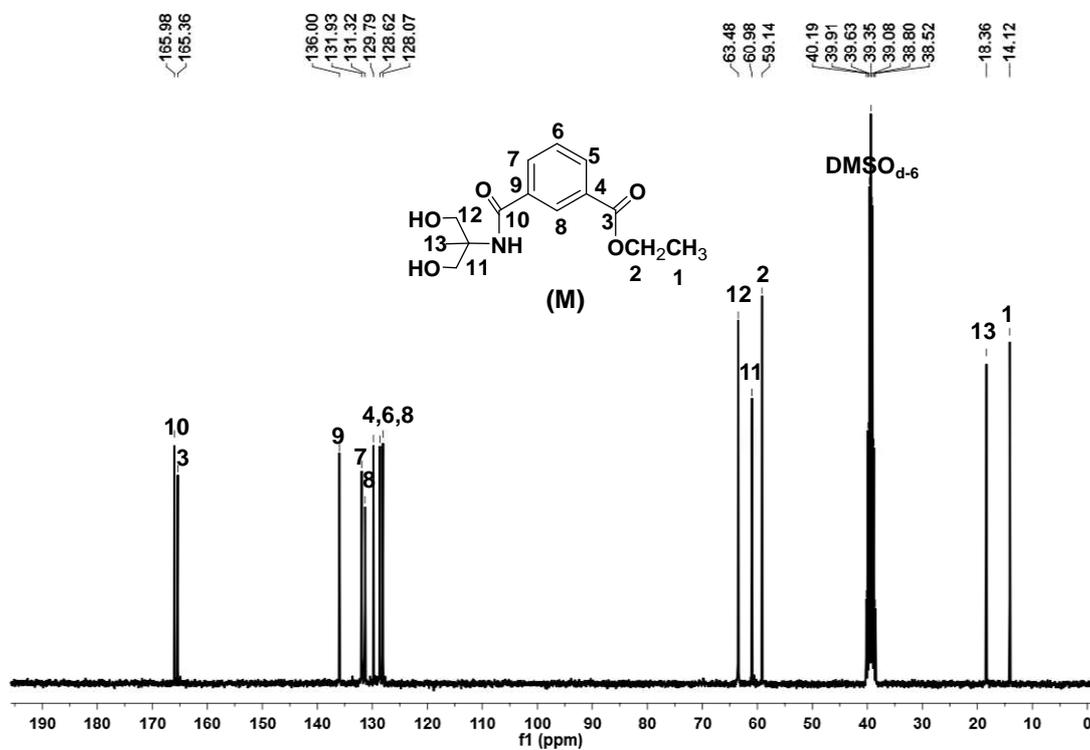


Figura 8.24. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) del compuesto amida-éster (M).

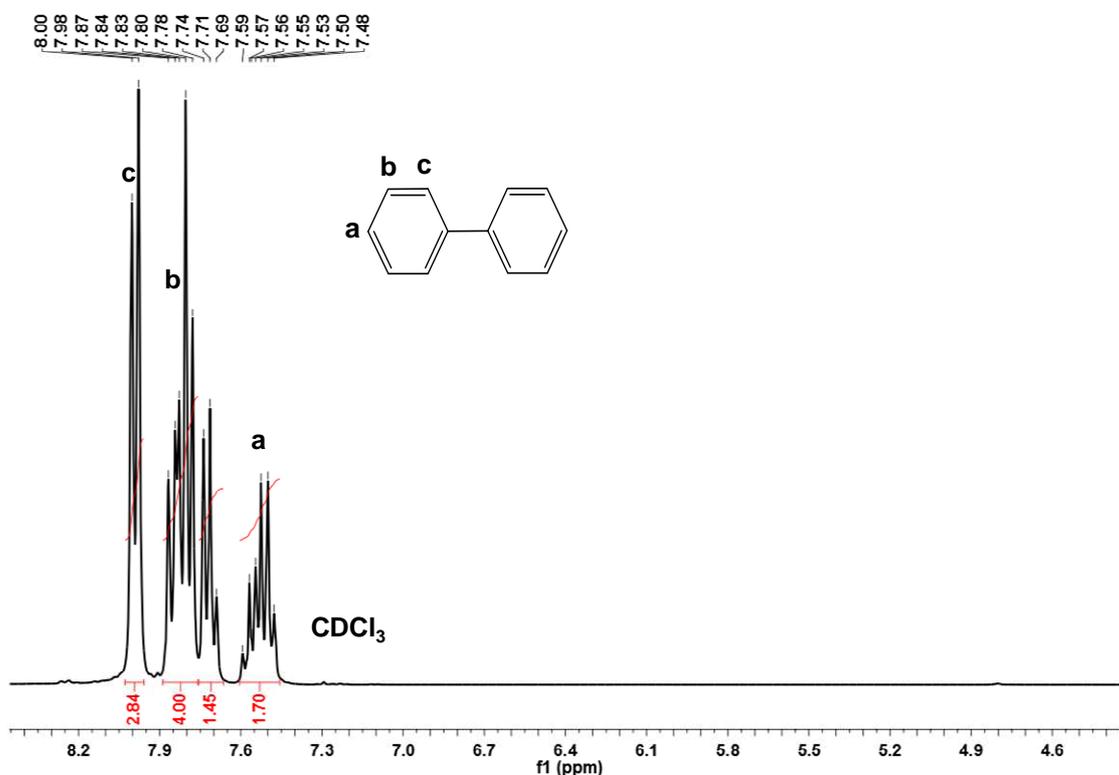


Figura 8.25. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de bifenilo.

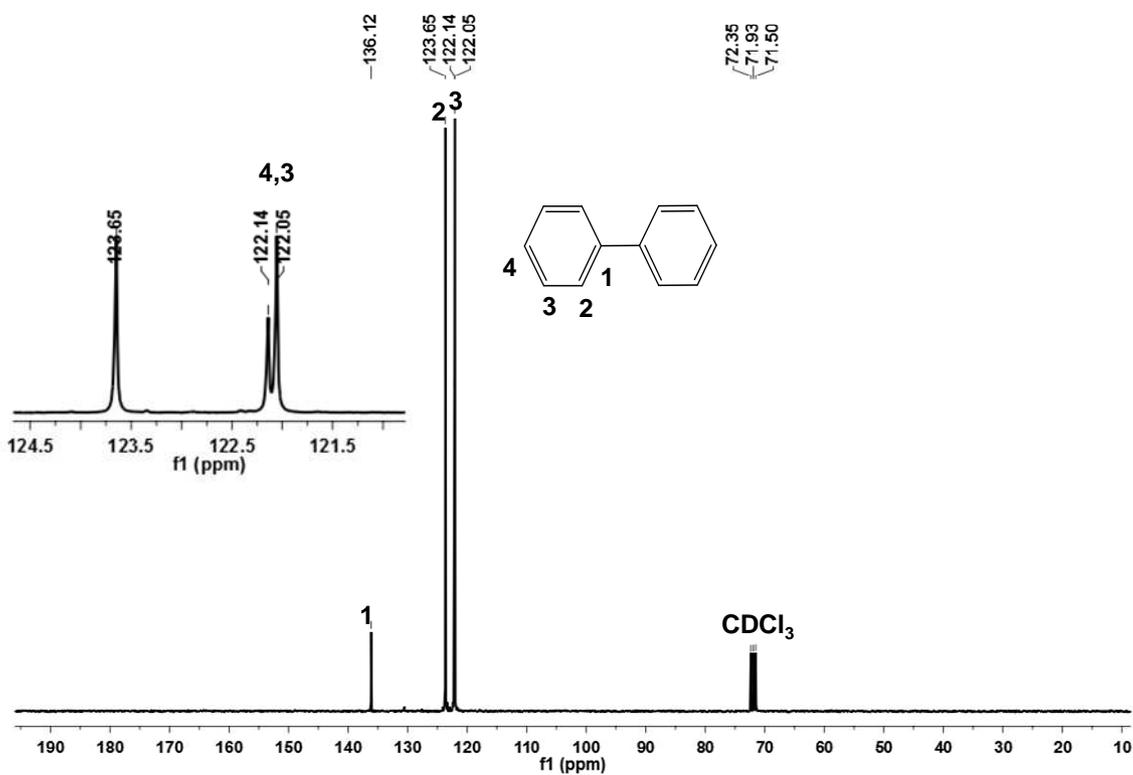
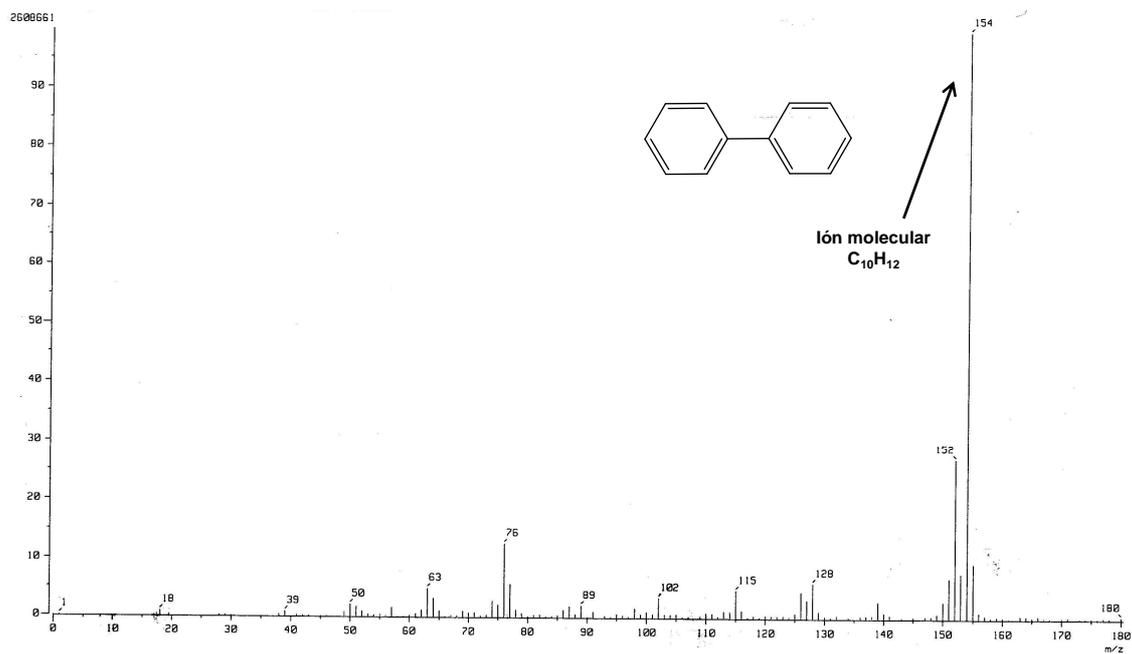
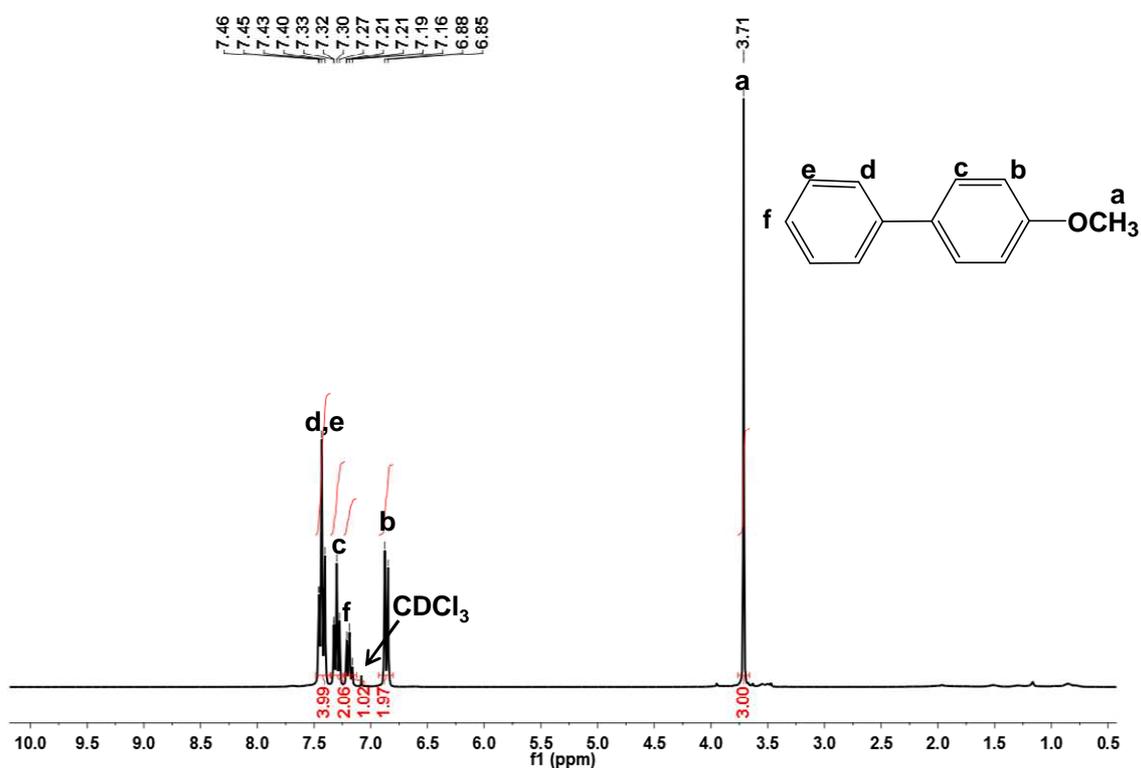


Figura 8.26. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de bifenilo.

Figura 9.27. Espectro de masas por EI^+ de bifenilo.Figura 8.29. Espectro de RMN 1H en $CDCl_3$ (300 MHz, T.A) de 4-metoxibifenilo.

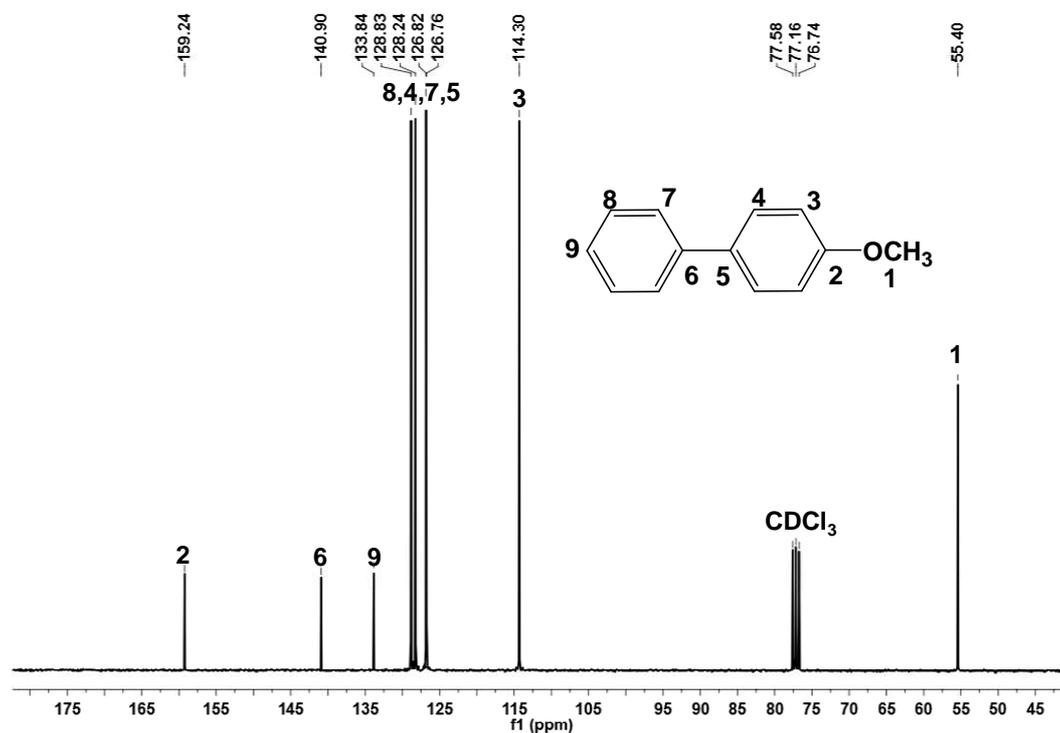


Figura 8.30. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 4-metoxibifenilo.

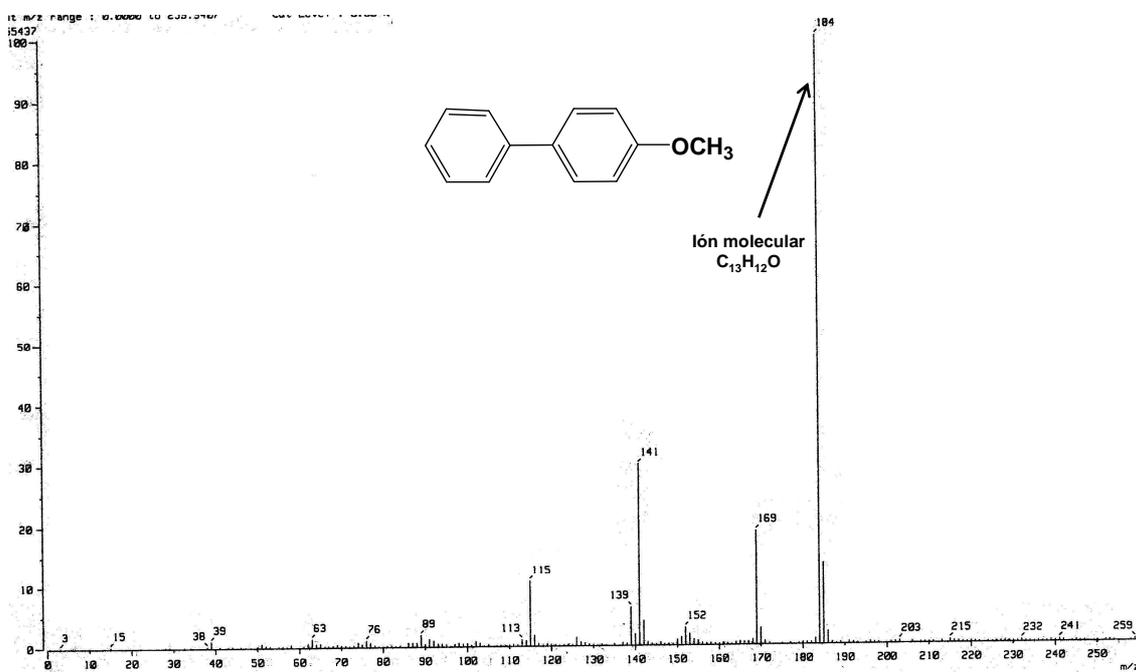


Figura 8.31. Espectro de masas por EI^+ de 4-metoxibifenilo.

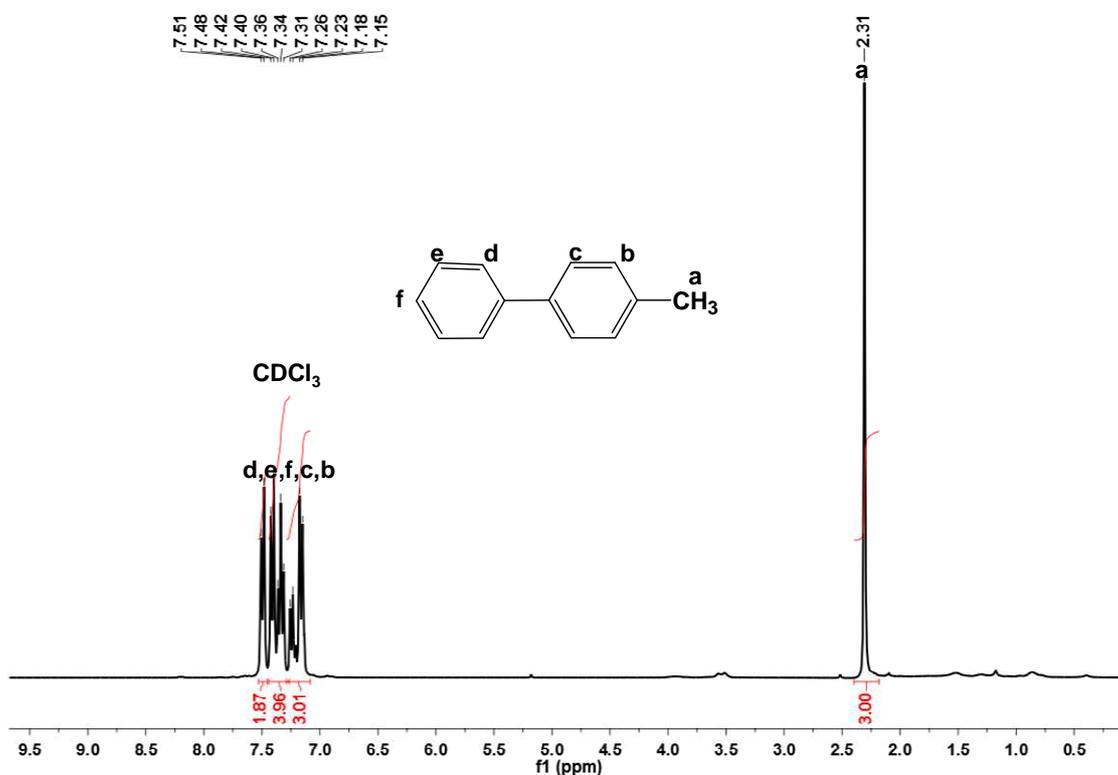


Figura 8.32. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 4-metilbifenilo.

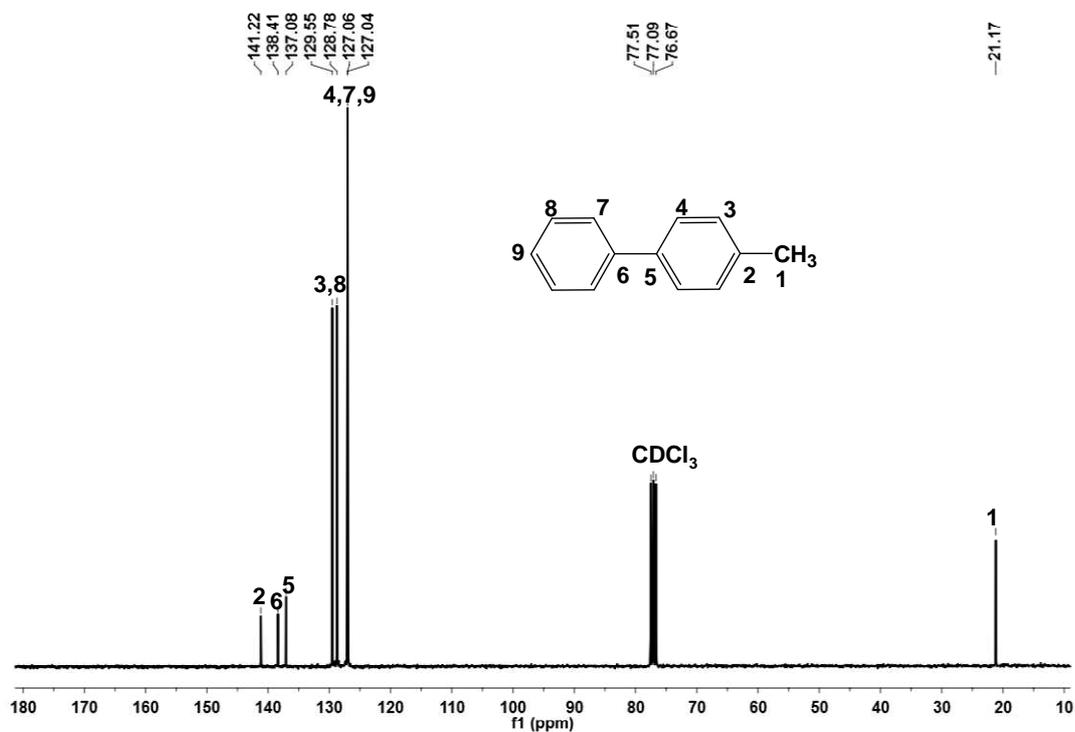


Figura 8.33. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 4-metilbifenilo.

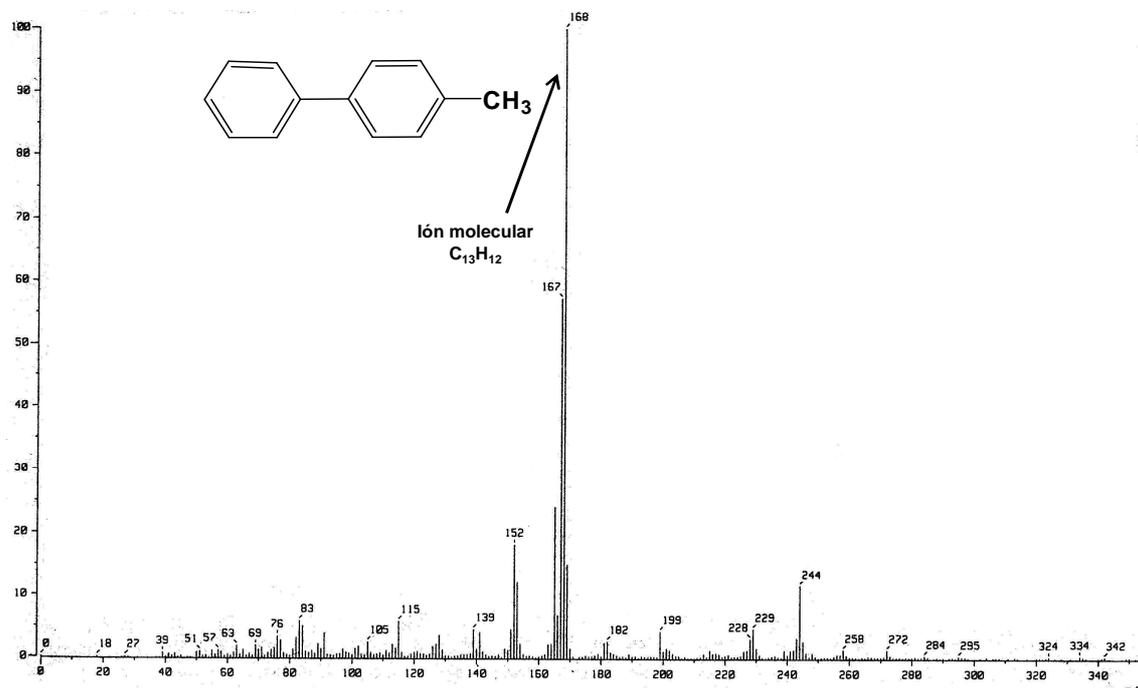


Figura 8.34. Espectro de masas por EI^+ de 4-metilbifenilo.

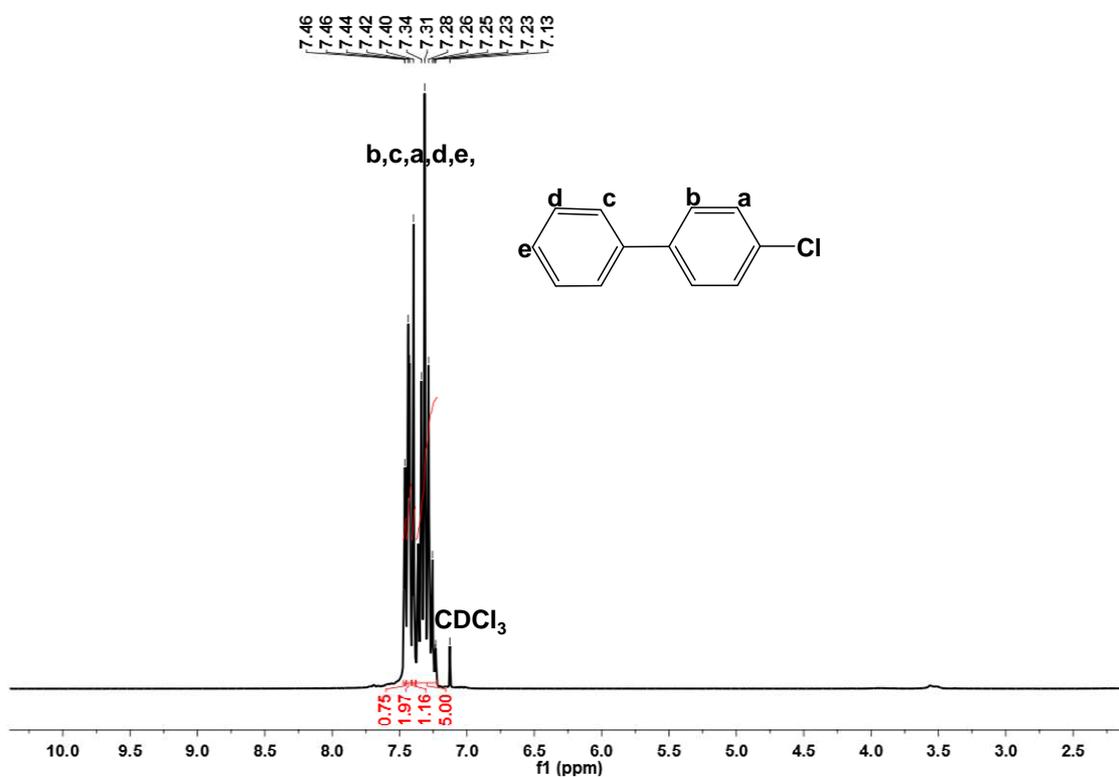


Figura 8.35. Espectro de RMN 1H en $CDCl_3$ (300 MHz, T.A) de 4-clorobifenilo.

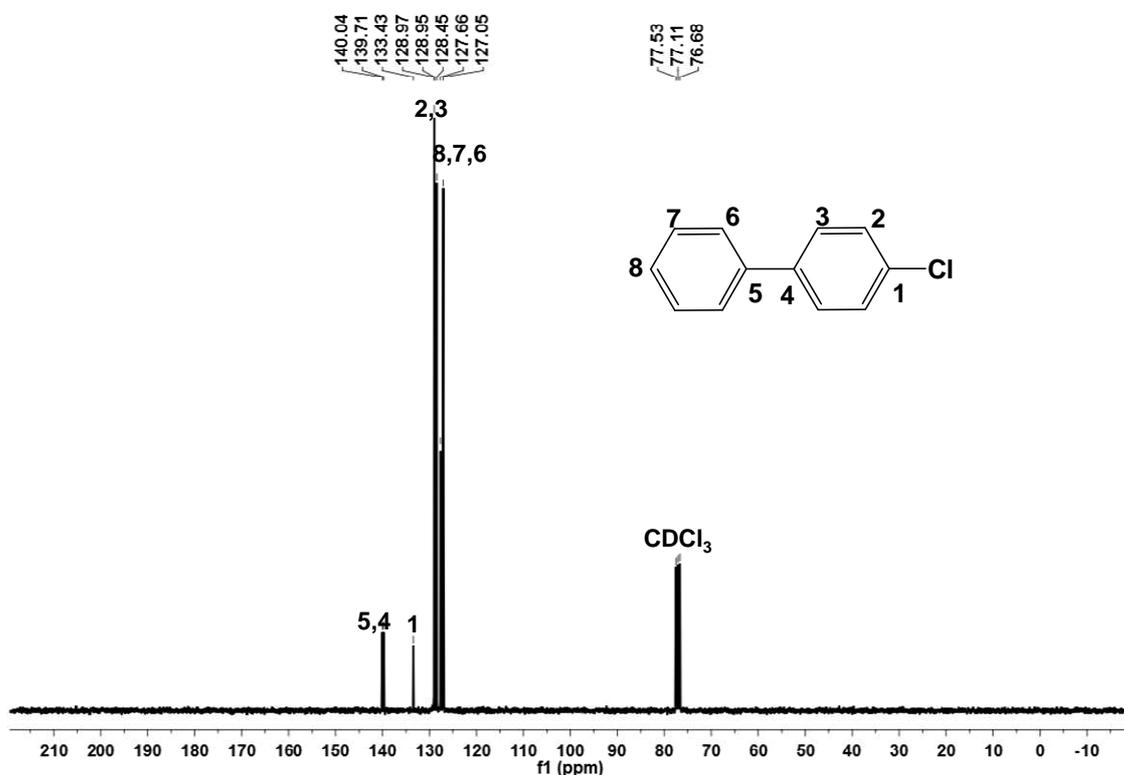


Figura 8.36. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 4-clorobifenilo.

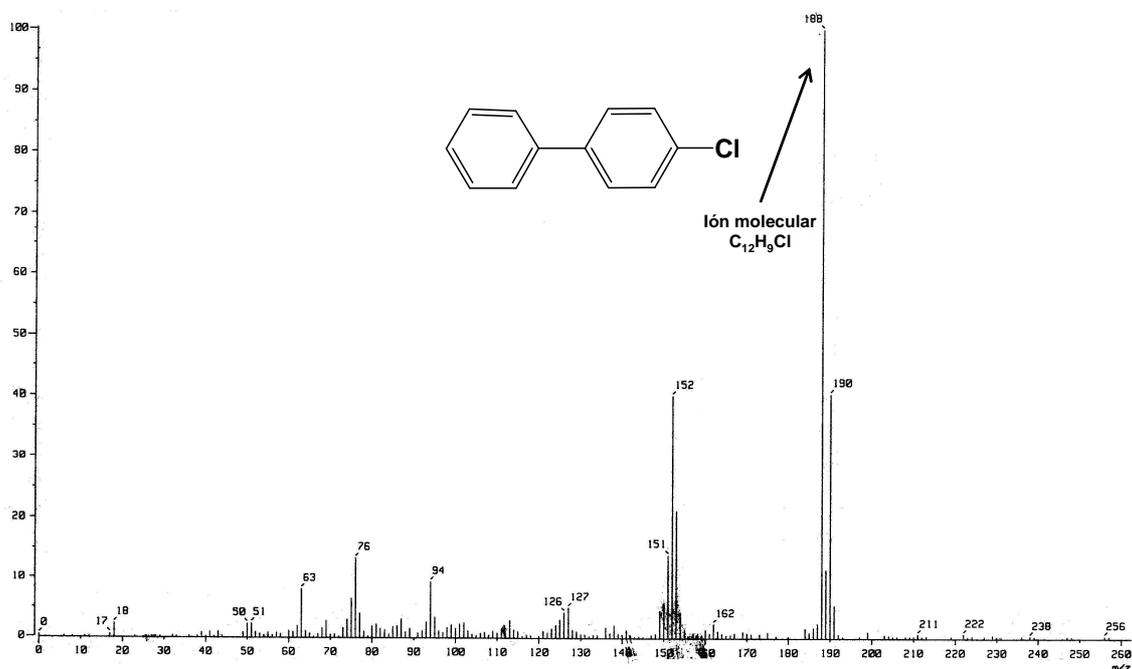


Figura 8.37. Espectro de masas por EI^+ de 4-clorobifenilo.

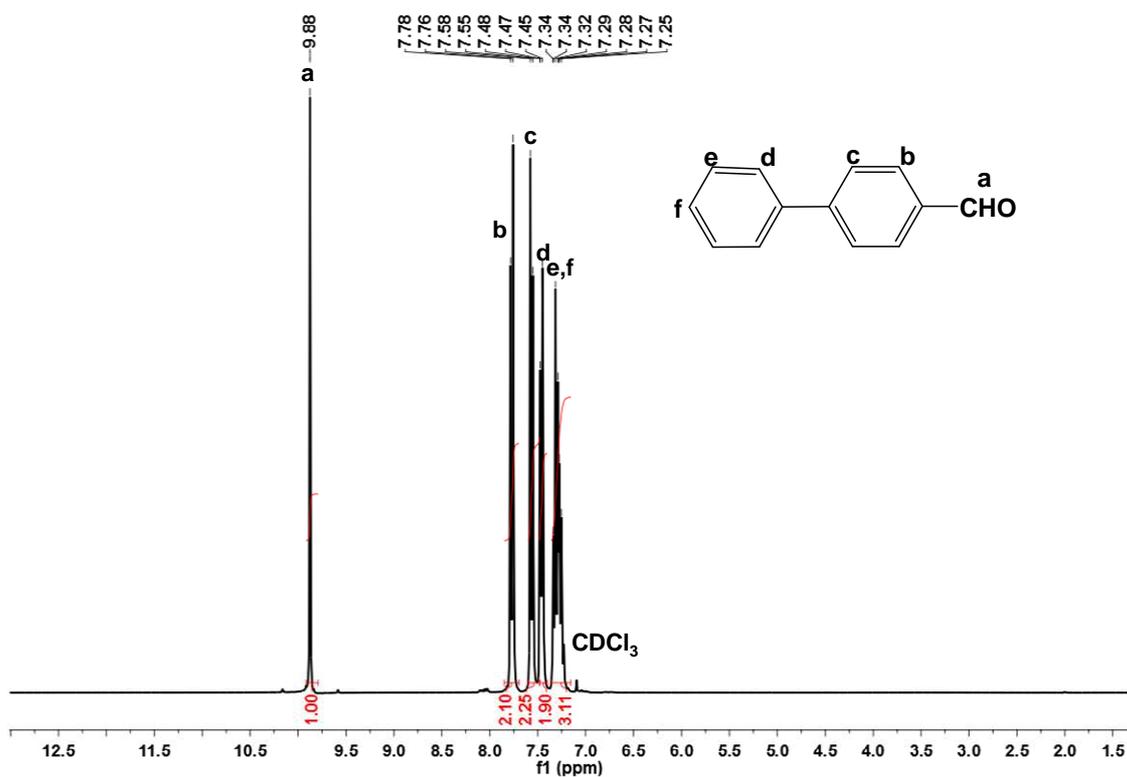


Figura 8.38. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de 4-bifenilcarbaldeído.

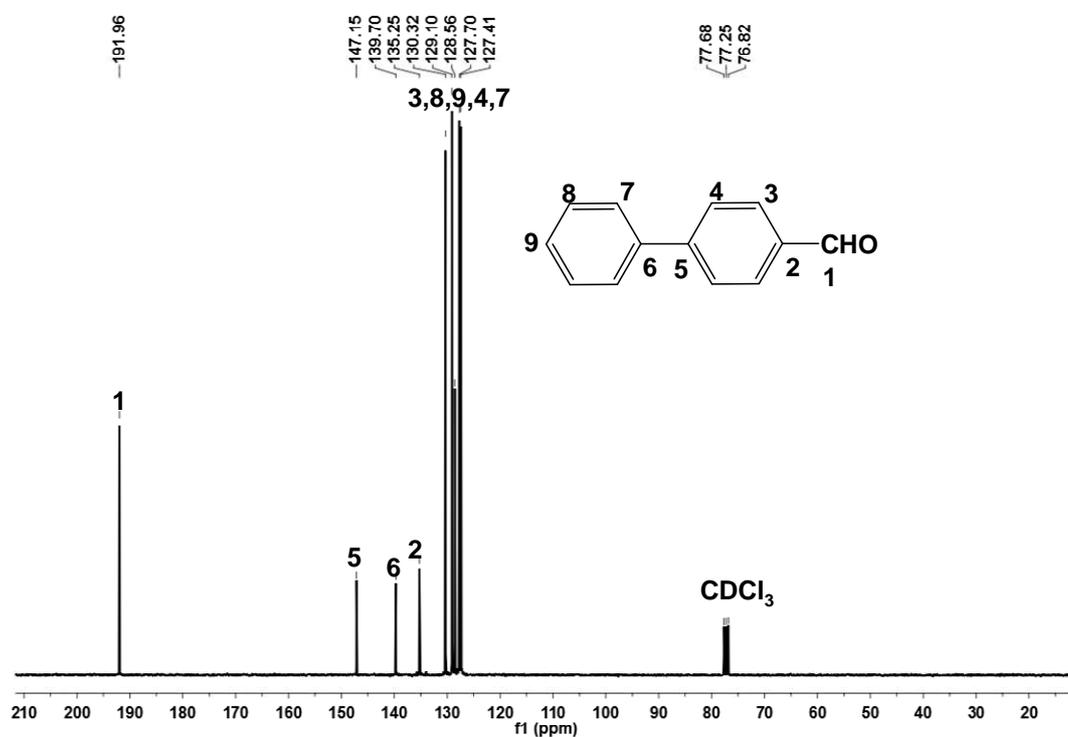


Figura 8.39. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 4-bifenilcarbaldeído.

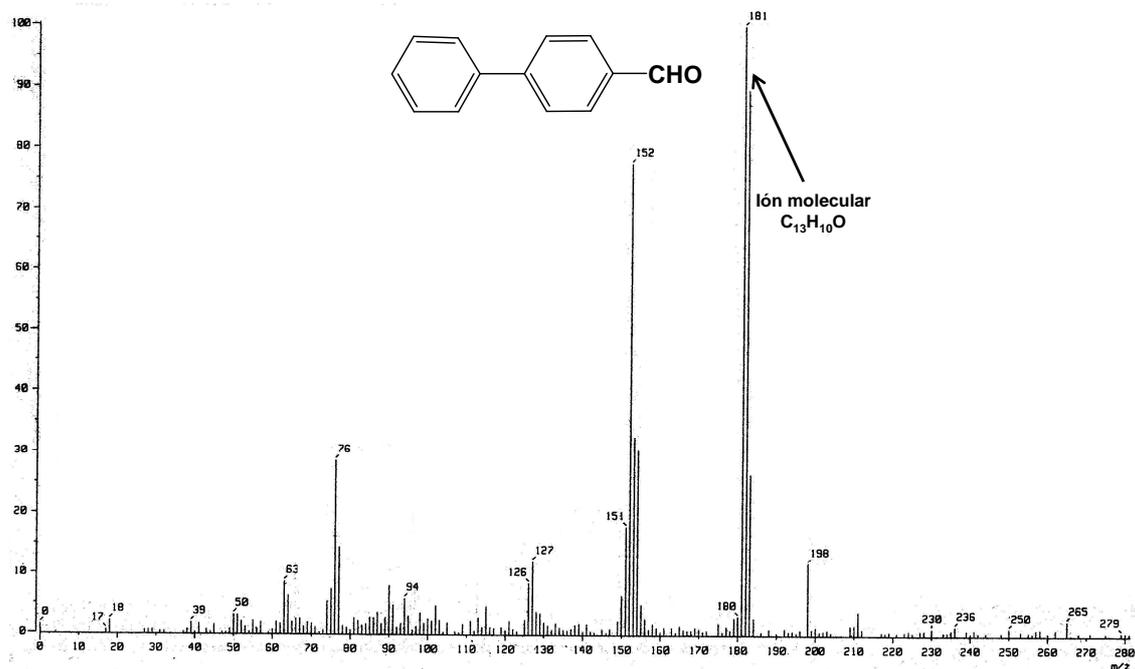


Figura 8.40. Espectro de masas por EI^+ de 4-bifenilcarbaldehído.

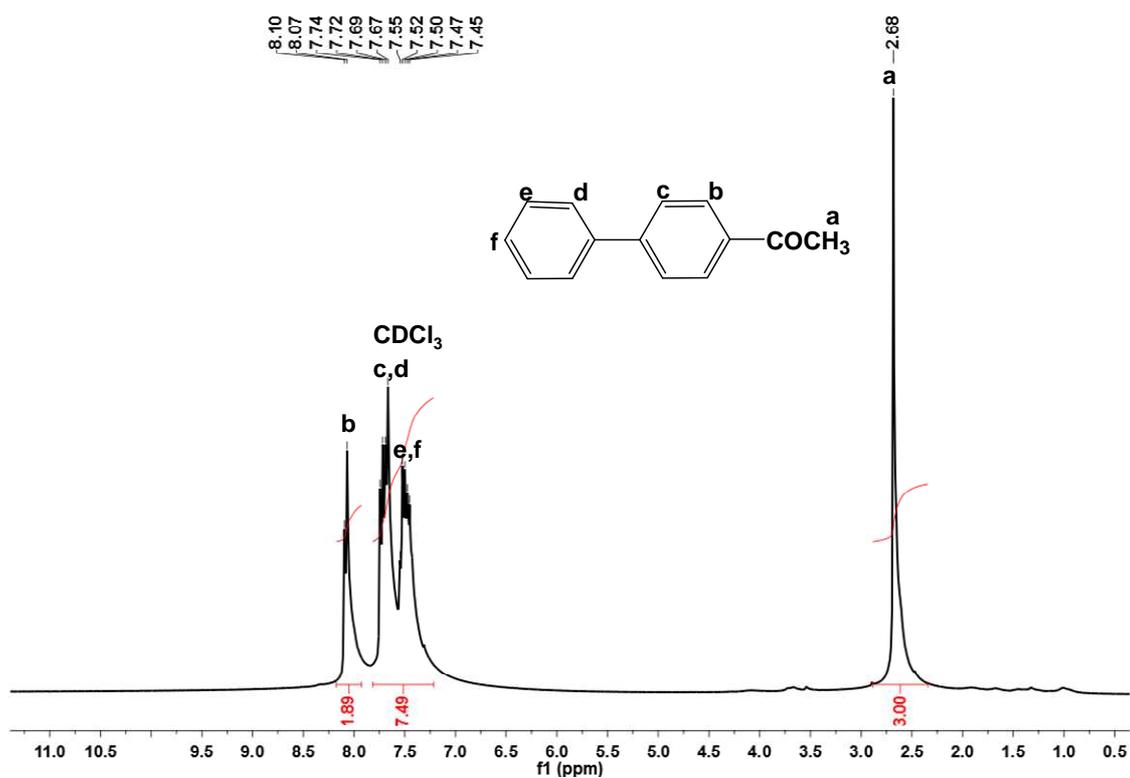


Figura 8.41. Espectro de RMN 1H en $CDCl_3$ (300 MHz, T.A) de 1-(4-fenilfenil)etanona.

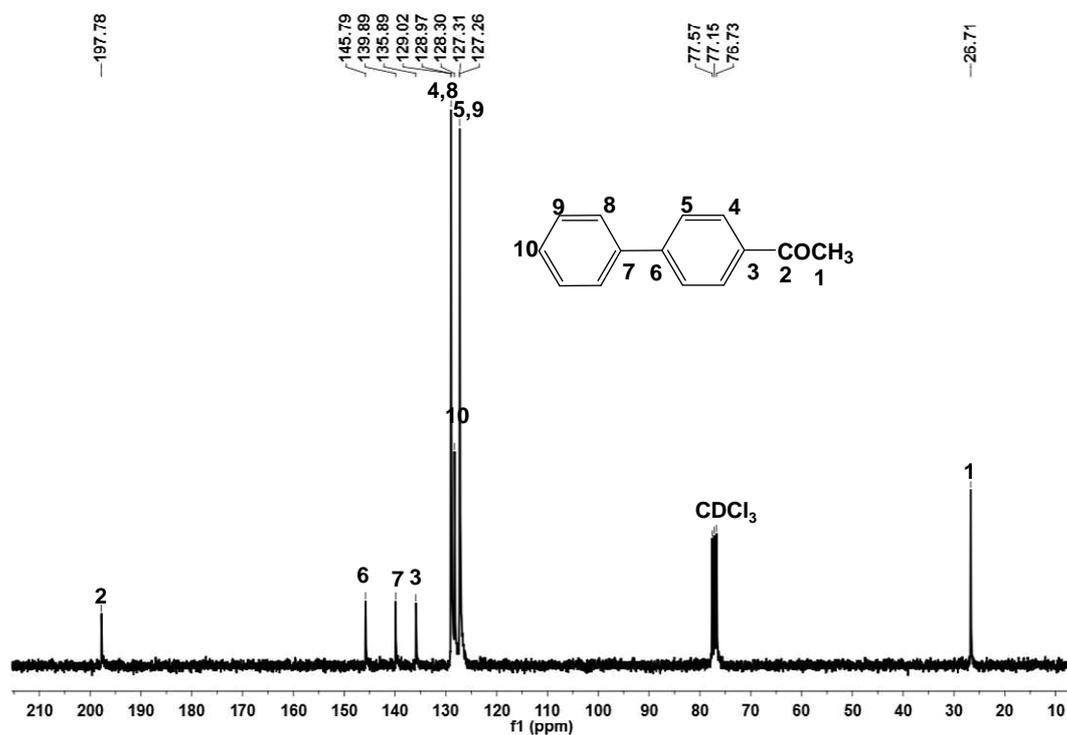


Figura 8.42. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 1-(4-fenilfenil)etanona.

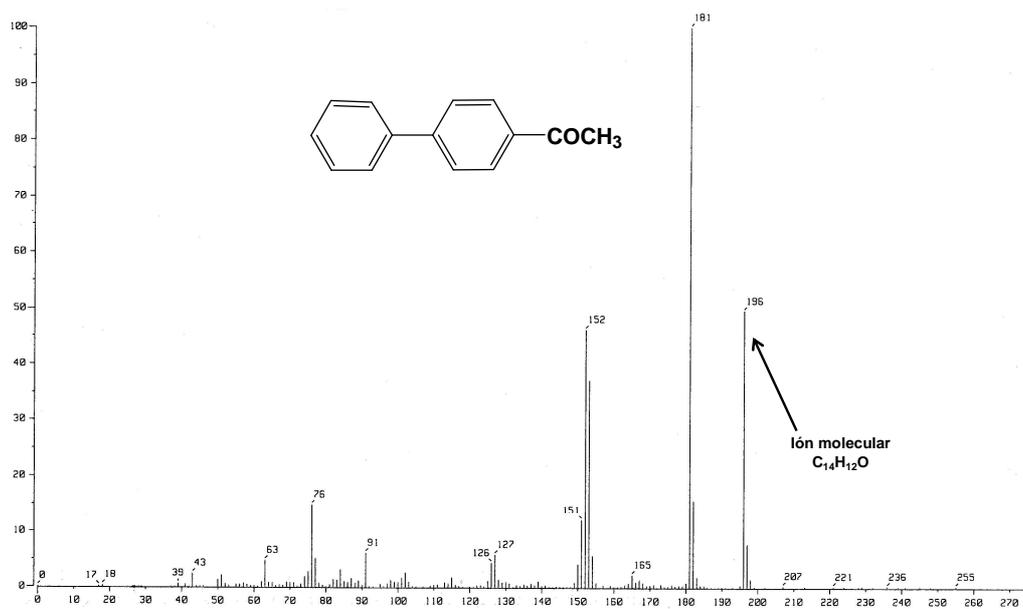


Figura 8.43. Espectro de masas por EI^+ de 1-(4-fenilfenil)etanona.

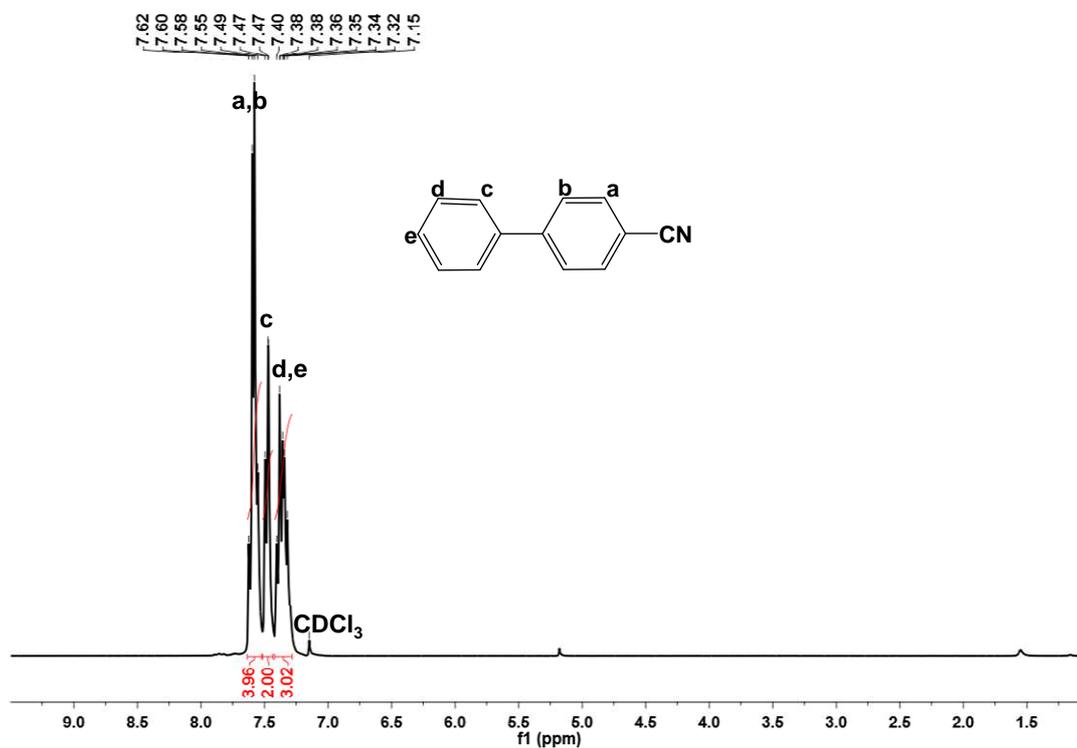


Figura 8.44. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 (300 MHz, T.A) de bifeníl-4-carbonitrilo.

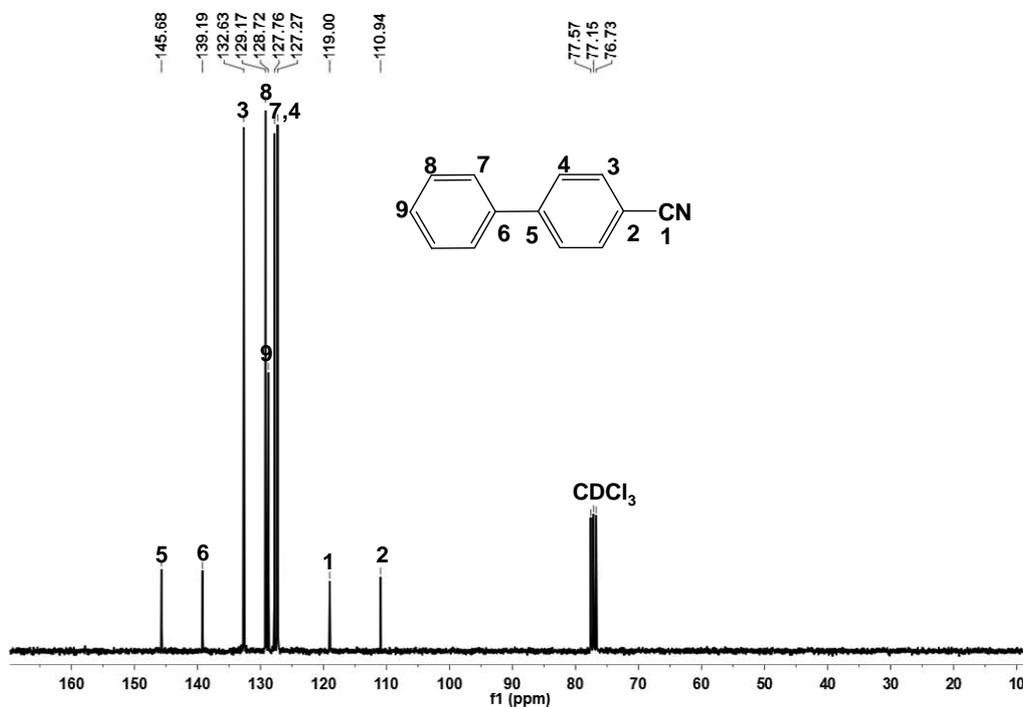


Figura 8.45. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de bifeníl-4-carbonitrilo.

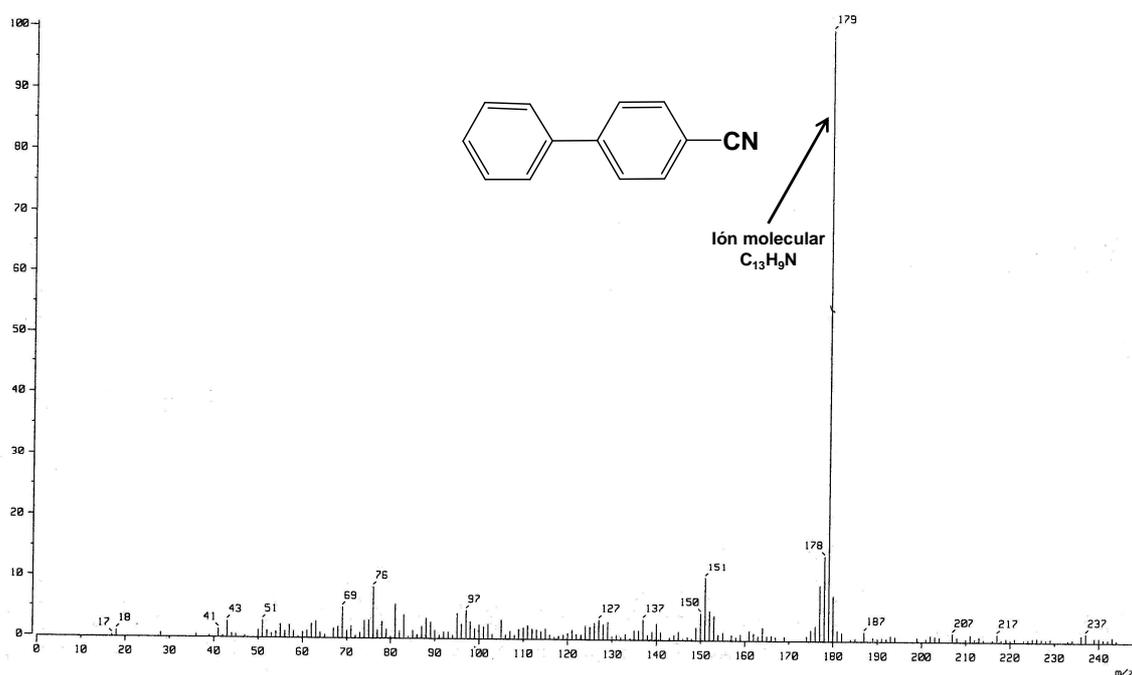


Figura 8.46. Espectro de masas por EI^+ de biphenil-4-carbonitrilo.

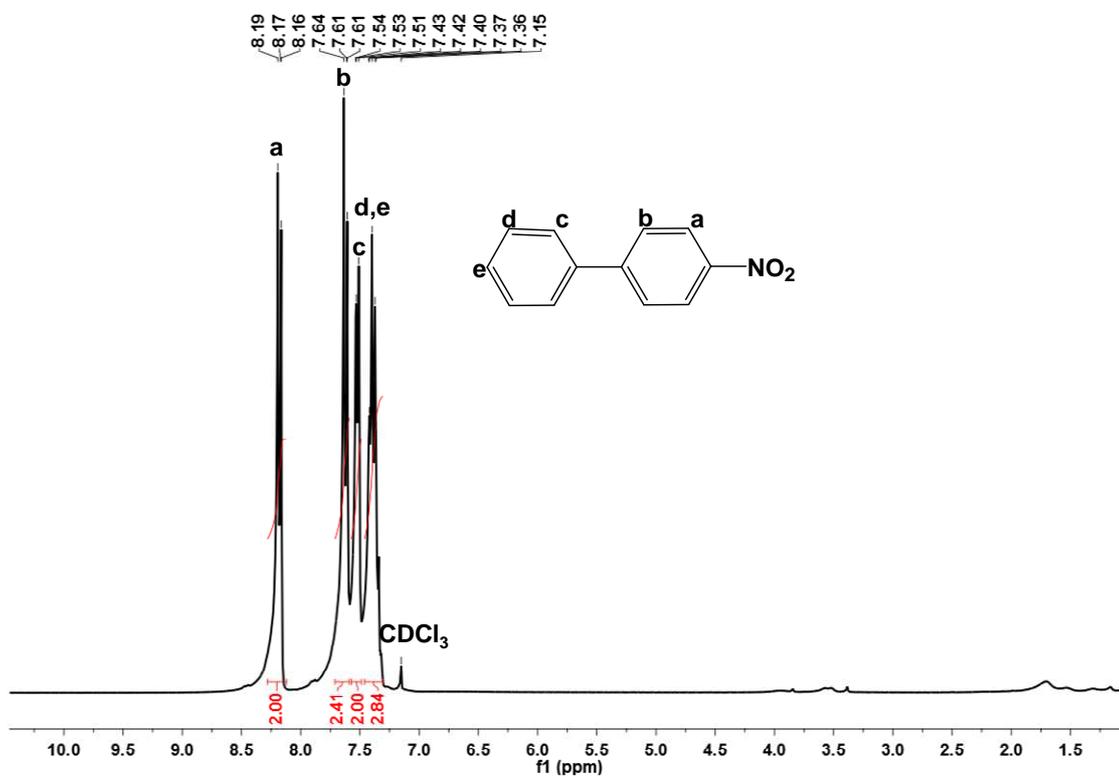


Figura 8.47. Espectro de RMN 1H en $CDCl_3$ (300 MHz, T.A) de 4-nitrobifenilo.

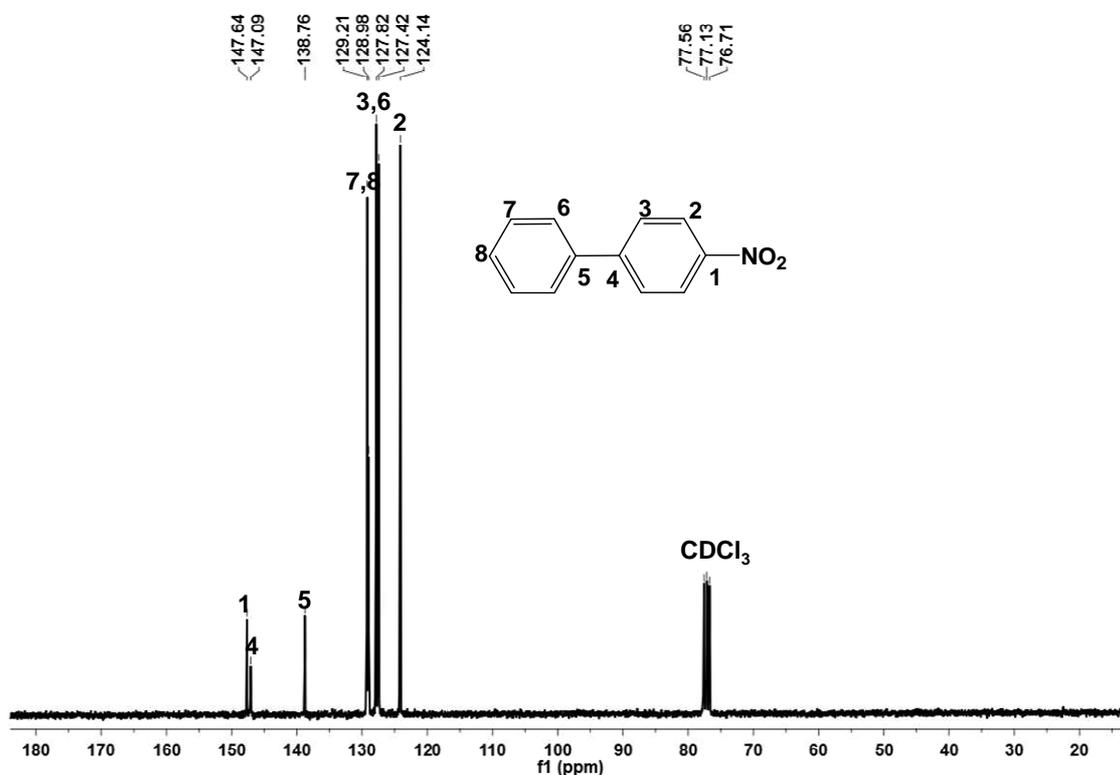


Figura 8.48. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 (75 MHz, T.A) de 4-nitrobenilo.

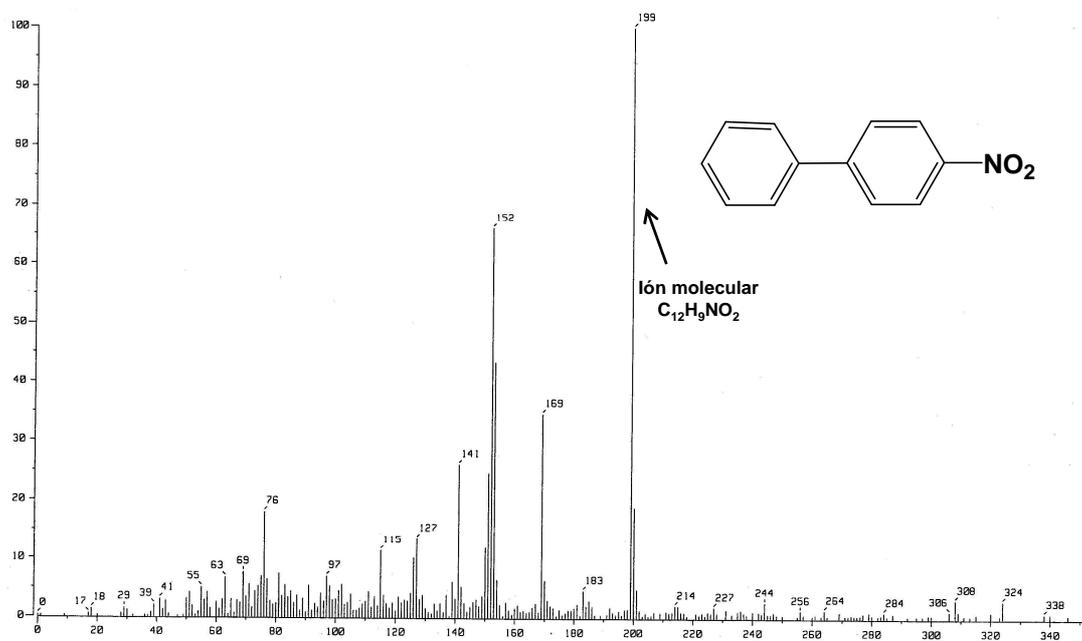


Figura 8.49. Espectro de masas por EI^+ de 4-nitrobenilo.

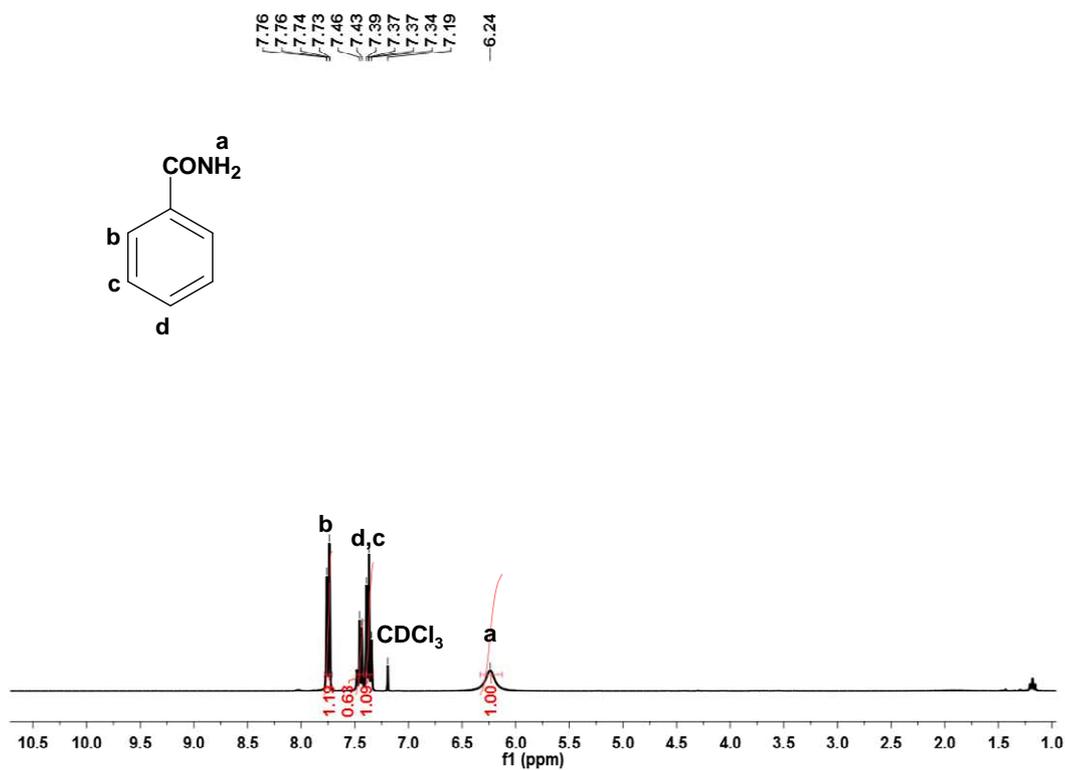


Figura 8.50. Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ (300 MHz, T.A) de benzamida.

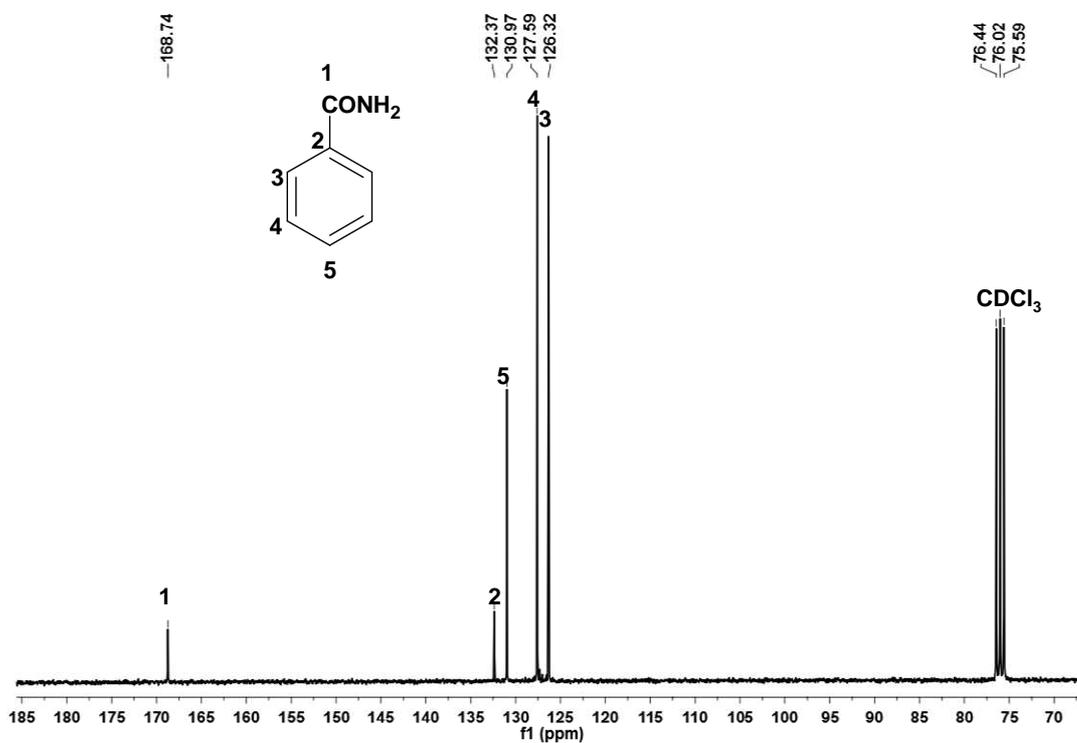


Figura 8.51. Espectro de RMN ¹³C{¹H} en CDCl₃ (75 MHz, T.A) de 4-nitrobenfeno.

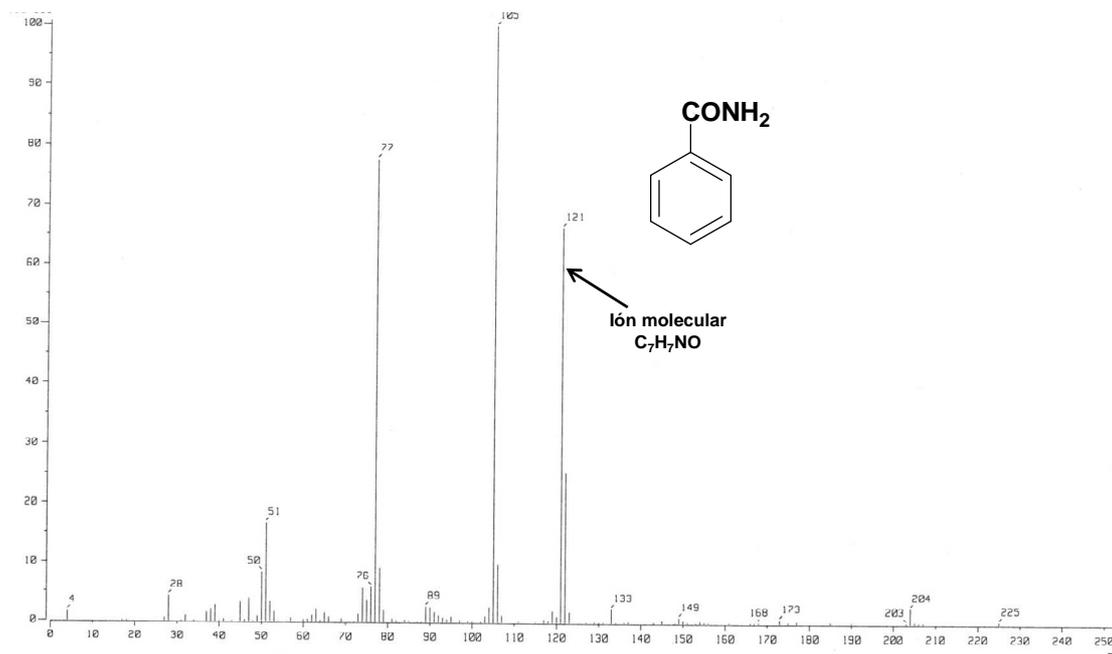


Figura 8.52. Espectro de masas por EI^+ de benzamida.

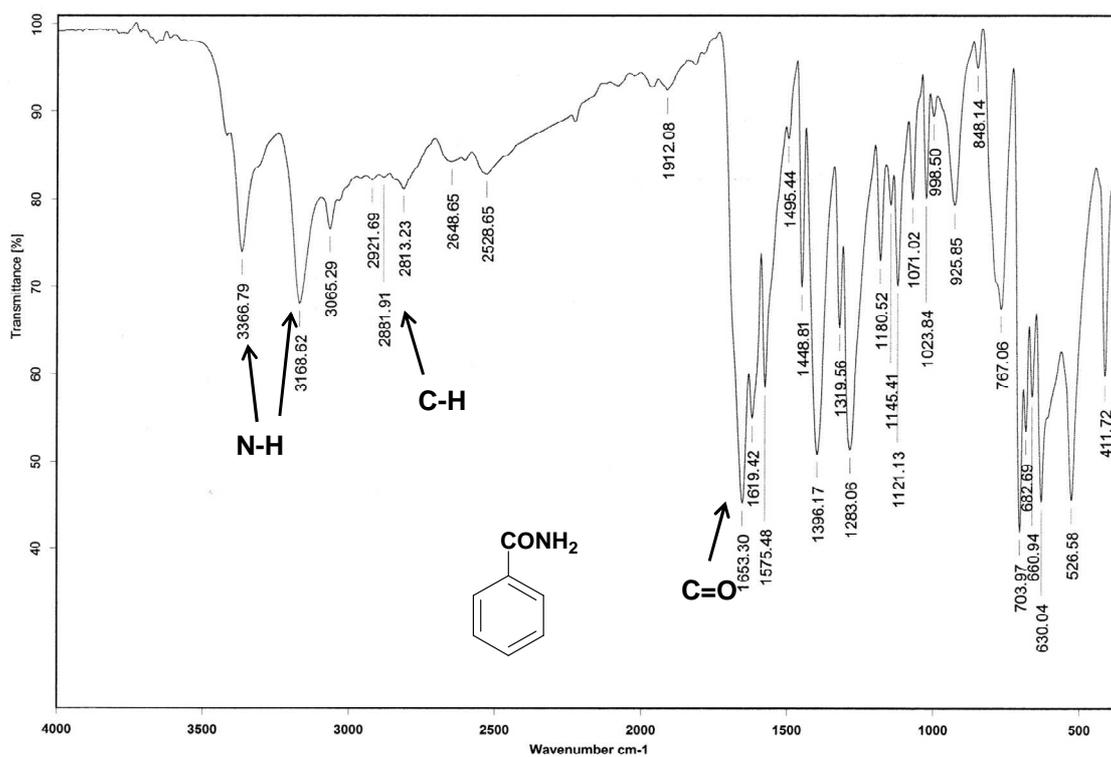


Figura 8.53. Espectro de IR en pastilla de KBr de benzamida.

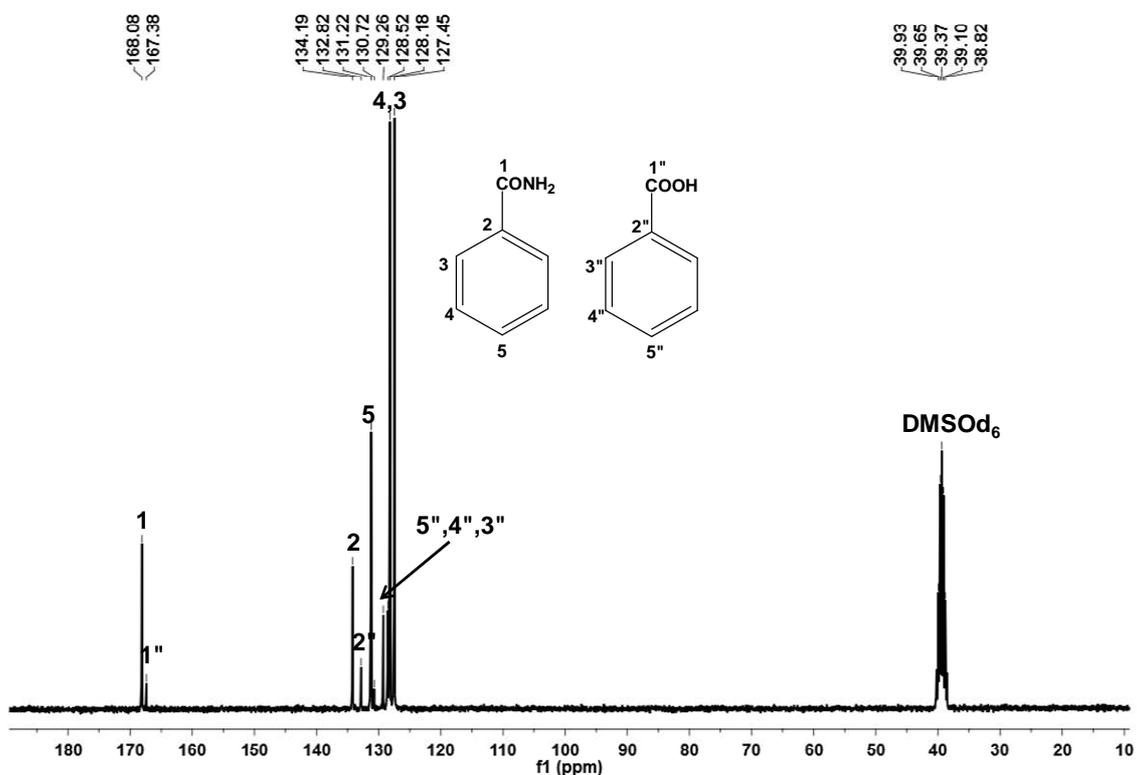


Figura 8.54. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en $\text{DMSO-}d_6$ (75 MHz, T.A) de mezcla benzamida y ácido benzoico.

9. Publicación



Synthesis and characterization of new potentially hydrosoluble pincer ligands and their application in Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions in water

Carmela Crisóstomo-Lucas, Rubén A. Toscano, David Morales-Morales*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 March 2013

Revised 1 April 2013

Accepted 2 April 2013

Available online 9 April 2013

Dedicated Prof. Dr. Juventino Garcia with great admiration and respect to the teacher and friend on the occasion of his 51st birthday.

Keywords:

In situ catalysis

Cross coupling reactions

Suzuki–Miyaura coupling

Pincer ligands

Catalysis in water

ABSTRACT

Three water soluble pincer ligands, 2,6-bis[(diethanolamine)methyl]pyridine hydrobromide (1:2) (**1**), 3,11,17,18-Tetraazatricyclo[11.3.1.1^{5,9}]octadeca-1(17),5,7,9(18),13,15-hexaene,3,11-bis(dihydroxymethylmethyl) hydrobromide (1:2) (**2**), and 1,3-bis[(diethanolamine)methyl]benzene (**3**) were synthesized and unequivocally characterized by a number of analytical techniques including single crystal X-ray diffraction analyses. Mixtures of these ligands with PdCl₂ proved to be efficient in catalyzing the Suzuki–Miyaura cross couplings in water. Being the most efficient system that including ligand (**1**). Further experiments using this catalytic system were performed to assess the effects of varying temperature, reaction times, and nature of the base, finding the optimal operational conditions of this system.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Catalytic reactions play a fundamental role for the production of a variety of added value intermediates of industrial relevance. Such that these reactions have been cataloged as a fundamental pillar of green chemistry.¹ The better comprehension of coordination and organometallic chemistry and the consistency on the preparation of these complexes have allowed the in situ generation of the catalysts. This procedure represents an easy method to screen different ligands by in situ generating the catalyst for a given reaction from a mixture of a suitable metal salt for example PdCl₂ and the free ligand. Thus, accelerating the discovery of efficient catalytic systems. On the other hand, pincer compounds have represented a fundamental motif in the toolbox for both organometallic and synthetic organic chemists. This being due to their well known thermal stability and unusual reactivities and to the easiness in which both steric and electronic properties can be finely tuned in the basic pincer backbone.^{2a} For the case of tridentate NCN ligands this versatility is reflected in the number of different substituents that can be included in the pincer structure where N donors can

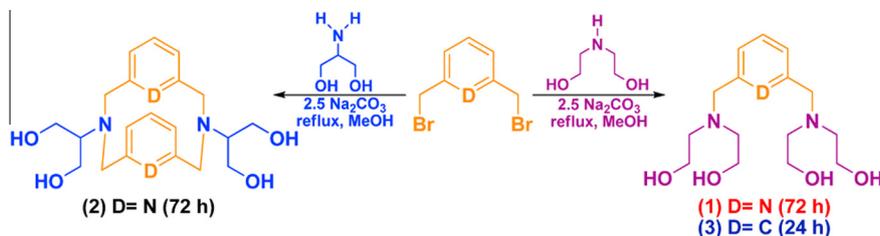
be amines^{2b}, imines,^{2c} or oxazolines.^{2d} The same applies for their analogous NNN pincer ligand counterparts^{2e–g} and CNC pincer compounds where *N*-heterocyclic carbenes act as C donors.^{2h} A natural consequence of this versatility has been the widespread applications that transition metal pincer complexes have found in organic synthesis, materials science, and organometallic catalysis.²ⁱ

Moreover, palladium-catalyzed cross coupling reactions have become a power tool in organic synthesis.³ The Suzuki–Miyaura reaction for the attaining of biphenyls, is one of the most important cross coupling processes that involves the coupling of aryl halides or triflates with organoboronic acids.⁴ This reaction allows the use of a broad variety of functional groups and most importantly the reaction can be performed in neat water⁵ minimizing the generation of hazardous wastes and thus greening the process.^{6,7} This fact can be advantageously used, however this also requires the catalyst to be soluble in water favoring at the same time the easy separation and removal of the organic products. Among the strategies to water solubilize the catalysts⁸, the most common involves the inclusion of hydrophilic groups such as carboxylates⁹, sulfonates,¹⁰ or ammonium groups¹¹ in the structure of the ligands used.

In the last decade, we have been involved in the design and catalytic applications of pincer ligands and their complexes¹² in

* Corresponding author. Tel.: +52 55 56224514; fax: +52 55 56162217.

E-mail address: damor@unam.mx (D. Morales-Morales).



Scheme 1. Synthesis of the pincer ligands.

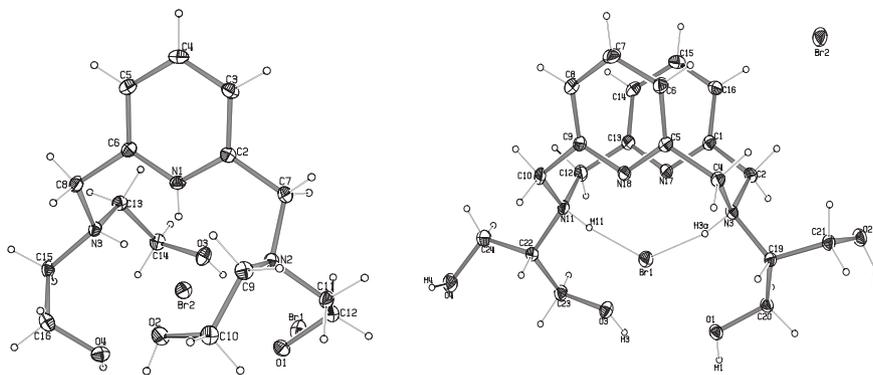


Figure 1. Thermal ellipsoids (50% probability) drawings for ligands 1 and 2.

potentially relevant organic transformations. Thus, with this opportunity we would like to report our findings on the synthesis and application of three novel pincer ligands including aminoalcohol moieties as a motif to favor water solubility on the in situ Pd(II) catalyzed Suzuki–Miyaura C–C cross couplings in water.

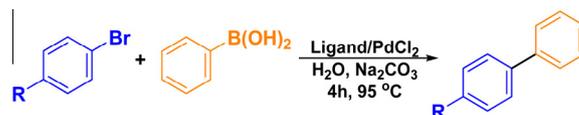
Results and discussion

The ligands were synthesized by reacting either 2,6-bis(bromomethyl)pyridine or 1,3-bis(bromomethyl)benzene with diethanolamine (ligands **1**¹³ and **3**¹⁴) or 2-amino-1,3-propanediol (ligand **2**¹⁵) using Na₂CO₃ as base in methanol (Scheme 1). Compounds **1** and **2** were prepared under the same conditions (attempts to prepare ligand **1** using MW were also performed producing poor yields). Both ligands were characterized by ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectroscopy (DMSO-*d*₆). The ¹H NMR spectra showed the expected signals for **1** and **2**, including those due to the presence of the OH groups in δ 4.72 ppm and 3.98 ppm (broad), respectively. In addition, the ¹³C{¹H} NMR spectra exhibit the six carbon signals expected for each compound. Analysis by FAB⁺-MS, showed the molecular ion ([M⁺+Na], *m/z* 336) for **1**. On the other hand, ligand **3** was prepared both in THF and methanol, producing better yields when the reaction was made in methanol for 24 h. This compound was obtained as a yellow viscous oil¹⁶ and was also characterized by ¹H NMR and ¹³C NMR, both spectrums exhibiting signals consistent with the proposed formulation, including the broad singlet due to the OH group in δ 4.47 ppm. Analysis by FAB⁺-MS showed the molecular ion at *m/z* 335 corresponding to [M⁺+Na].

The identity of both ligands was unequivocally determined by single crystal X-ray diffraction analysis.¹⁷ Both compounds being crystallized as their ammonium salts (Fig. 1).

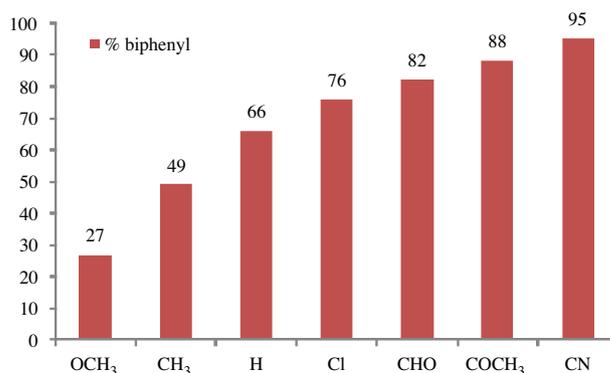
With the ligands on hand we decided to use them in the palladium catalyzed Suzuki–Miyaura cross coupling reactions (Scheme 2) of bromobenzene and phenyl boronic acid in water (95 °C, 4 h, Na₂CO₃).¹⁸

We first evaluated the ligand and catalyst loading using PdCl₂ as palladium source. Preliminary results showed all the ligands to cat-



Scheme 2. Suzuki–Miyaura couplings.

alyze the formation of biphenyl in good yields (96% yield of biphenyl determined by GC–MS) attaining the best conversions with 1% mol catalyst loading using ligands **1** and **2**. These results are coherent with the easiness in the formation of the Pd–NNN pincer compounds over the organometallic derivative Pd–NCN that requires a C–H activation for its formation. In addition, employing of lower loadings of Pd(II)/ligand ratio to 0.1% did not lower the yields of the product except in one case (54%, ligand **3**/PdCl₂). In light of these results we chose to use ligand **1**/PdCl₂ in 0.1% loading in further experiments aimed to optimize the reaction conditions. Thus, we investigated the effect of a number of parameters such as

Figure 2. % Suzuki–Miyaura couplings of *p*-substituted bromobenzenes using ligand **1**/Pd(II).

temperature, reaction time, and different bases. By varying the temperature a notable change in yields is observed from 25% at 50 °C all the way through 96% when the reaction was performed at 95 °C for 4 h. These results are consistent with the catalytic system to be stable. Once the temperature was set to 95 °C, we proceed to investigate the effect of reaction time. Thus, experiments were carried out at reduced reaction times from 0.5 h (46% yield) to 4 h (96% yield) with increases of 0.5 h. The results clearly show a direct dependence of the yield as a function of time, which in absence of any additive is consistent with the catalytic system to be homogeneous. As the Suzuki–Miyaura couplings are strongly dependant on the base used, several bases that is Li₂CO₃ (49% yield), Na₂CO₃ (95% yield), K₂CO₃ (65% yield), CaCO₃ (0.0% yield), DIPEA (15% yield), and Et₃N (50% yield), were tested under these optimized conditions. The results obtained reveal that the inorganic bases are more efficient having Na₂CO₃ with a 95% yield to biphenyl. Organic bases were also tested showing lowered yields compared to the inorganic salts. This fact can be due to competence between the ligand and the amine which upon coordination with the metallic center may just coordinatively saturate the Pd(II) avoiding any further catalysis. Although, we assumed the system to be homogeneous, participation of nano-catalyst cannot be ruled out in spite of the relatively low reaction temperatures employed. Thus, in order to confirm the homogeneity of the catalytic system we performed a catalytic experiment under the optimized conditions but this time adding a couple of drops of elemental mercury¹⁹ noticing no appreciable difference in the performance of the catalyst with or without the presence of elemental mercury. Thus, ruling out the participation of palladium nanoparticles.

With the optimized reaction conditions, we completed the examination of the activity for this catalytic system in the Suzuki–Miyaura cross coupling reactions of some *p*-substituted bromobenzenes. The results are shown in Figure 2. A quick look to this graphic clearly shows that bromobenzenes including electron withdrawing substituents led to higher conversions as expected according to the values of Hammett parameter.²⁰

In summary, we have successfully synthesized a potentially important set of water soluble pincer ligands and employed them in Suzuki–Miyaura couplings attaining excellent yields to biphenyls under relatively mild conditions. Noteworthy the fact is that the reactions are performed in neat water and thus the purification of the products consists in a mere decantation process. The present system is interesting given the easiness on the synthesis of the ligands form cheap commercially available starting materials. Thus, turning this system attractive for its potential application in organic synthesis or other cross coupling reactions. Efforts aimed to achieve these goals are currently under development in our laboratories.

Acknowledgment

The financial support of this research by CONACYT (F58692) and DGAPA–UNAM (IN227008) is gratefully acknowledged.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.04.007>.

References and notes

- Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. *Appl. Catal. A* **2001**, *221*, 3–13.
- (a) *The Chemistry of Pincer Compounds*; Morales-Morales, D., Jensen, M. C., Eds., 1st ed.; Elsevier: Amsterdam, 2007; (b) Slagt, M. Q.; van Zwieten, D. A. P.; Moerkerk, A. J. C. M.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2275–2282; (c) Takenaka, Z.; Minakawa, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem.*

- Soc.* **2005**, *127*, 12273–12281; (d) Motoyama, Y.; Mikami, Y.; Kawakami, H.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Organometallics* **1999**, *18*, 3584–3588; (e) Small, B. L.; Brookhart, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7143–7144; (f) Wanniarachchi, S.; Liddle, B. J.; Toussaint, J.; Lindeman, S. V.; Bennett, B.; Gardiner, J. R. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8776–8787; (g) Hollas, A. M.; Gu, W.; Bhuvanesh, N.; Ozerov, O. V. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 3673–3679; (h) Peris, E.; Loch, J. A.; Mata, J.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2001**, 201–202; (i) Albrecht, M.; van Koten, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Rev.* **2001**, *40*, 3750–3781.
- Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; WILEY-VCH: Germany, 2004.
- (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2427–2483; (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168; (c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83–90; (d) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Holder, D. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *2419*–2440; (e) Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674–688.
- (a) Weng, Z.; Koh, L. L.; Hor, T. S. A. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 18–24; (b) Wu, W. Y.; Chen, S. N.; Tsai, F. Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9267–9270; (c) Kostas, I. D.; Coutsolelos, A. G.; Charalambidis, G.; Skondra, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6688–6691; (d) Polshettiwar, V.; Decottignies, A.; Len, C.; Fihri, A. *ChemSusChem* **2010**, *3*, 502–522; (e) Connelly-Espinoza, P.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 1311–1315; (f) Lasri, J.; Mac Leod, T. C. O.; Pombeiro, A. J. L.; Suzuki, A. *Appl. Catal. A* **2011**, *397*, 94–102; (g) Zhou, C.; Wang, J.; Li, L.; Wang, R.; Hong, M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2100–2106; (h) Li, L.; Wang, J.; Zhou, C.; Wang, R.; Hong, M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2071–2077.
- (a) *Green Chemistry Theory and Practice*; Anastas, P. T., Warner, J. C., Eds.; Oxford University Press: New York, 1998; (b) Günter, K.; User, S.; Richter, S.; Greiner, P.; Penning, J.; Angricker, M. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2004**, *11*, 284–290; (c) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267–278; (d) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273–1283; (e) Tang, S. Y.; Bourne, R. A.; Smith, R. L.; Poliakov, M. *Green Chem.* **2008**, *10*, 268–269; (f) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312; (g) Bourne, R. A.; Poliakov, M. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 235–238.
- (a) Sinou, D.; Rabeyrin, C.; Nguefack, C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 357–363; (b) Rabeyrin, C.; Sinou, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3891–3897; (c) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563–2591; (d) Liu, S.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 1–43; (e) Qu, G. R.; Zhao, L.; Wang, D. C.; Wu, J.; Guo, H. M. *Green Chem.* **2008**, *10*, 287–289; (f) Fujita, K.; Kujime, M.; Muraki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 261–266; (g) Diallo, A. K.; Boisselier, E.; Liang, L.; Ruiz, J.; Astruc, D. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11832–11835; (h) Hamasaka, G.; Muto, T.; Uozumi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4876–4878.
- (a) Shaughnessy, K. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643–710; (b) *Metal-catalyzed Reaction in Water*; Dixneuf, P. H., Cadierno, V., Eds., 1st ed.; WILEY-VCH: Germany, 2013.
- (a) Amengual, R.; Genin, E.; Michelet, V.; Savignac, M.; Genet, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 393–398; (b) Otomaru, Y.; Senda, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3357–3359; (c) Hattori, H.; Fujita, K.; Muraki, T.; Sakaba, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6817–6820; (d) Baskakov, D.; Herrmann, W. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *283*, 166–170.
- (a) Papadogianakis, G.; Maat, L.; Sheldon, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *116*, 179–190; (b) Riisager, A.; Eriksen, K. M.; Hjortkjær, J.; Fehrmann, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *193*, 259–272; (c) Huang, R.; Shaughnessy, K. H. *Organometallics* **2006**, *25*, 4105–4112; (d) Korthals, B.; Gottker-Schnetmann, I.; Mecking, S. *Organometallics* **2007**, *26*, 1311–1316; (e) Fleckenstein, C.; Plenio, H. *Green Chem.* **2008**, *10*, 563–570.
- (a) Huang, R.; Shaughnessy, K. H. *Chem. Commun.* **2005**, 4484–4486; (b) Snelders, D. J. M.; Kreiter, R.; Firet, J.; van Koten, G.; Gebbink, R. J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 262–266; (c) Chen, S. N.; Wu, W. Y.; Tsai, F. Y. *Green Chem.* **2009**, *11*, 269–274.
- (a) Naghipour, A.; Sabounchei, S. J.; Morales-Morales, D.; Hernández-Ortega, S.; Jensen, C. M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2494–2502; (b) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C.; Gomez-Benitez, V.; Morales-Morales, D.; Pape, T. *Organometallics* **2005**, *24*, 6458–6463; (c) Baldovino-Pantaleón, O.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. *Chem. Commun.* **2005**, 955–959; (d) Baldovino-Pantaleón, O.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 236–242; (e) Gómez-Benitez, V.; Baldovino-Pantaleón, O.; Herrera-Alvarez, C.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5059–5062; (f) Naghipour, A.; Sabounchei, S. J.; Morales-Morales, D.; Canseco-González, D.; Jensen, C. M. *Polyhedron* **2007**, *26*, 1445–1448; (g) Gómez-Benitez, V.; Hernández-Ortega, S.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 2128–2138; (h) Naghipour, A.; Ghasemi, Z. H.; Morales-Morales, D.; Serrano-Becerra, J. M.; Jensen, C. M. *Polyhedron* **2008**, *27*, 1947–1952; (i) Solano-Prado, M. A.; Estudiante-Negrete, F.; Morales-Morales, D. *Polyhedron* **2010**, *29*, 592–600; (j) Avila-Sorrosa, A.; Estudiante-Negrete, F.; Hernández-Ortega, S.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 1262–1268.
- 2,6-Bis[(diethanolamine)methyl]pyridine hydrobromide (1:2) (**1**). The product is a microcrystalline white solid with mp = 158–160 °C. MS-FAB⁺. *m/z* = 336 [M⁺+Na]. Anal. Calcd (%) for C₁₅H₂₉N₃O₄Br₂·2H₂O: C 35.2, H 6.5, N 8.2. Found: C 35.1, H 6.3, N 8.0. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.71 (t, ³J_{H-H} = 6 Hz, H, CH), 7.27 (d, ³J_{H-H} = 9 Hz, 2H, CH), 4.72–4.71 (s, a, 4H, OH), 3.72 (s, 4H, CH₂), 3.45–3.42 (m, 8H, CH₂), 2.55–2.50 (m, 8H, CH₂); ¹³C[¹H] (DMSO-*d*₆): δ 158.9 (s, CH), 137.03 (s, C), 120.9 (s, CH), 60.08 (s, CH₂), 58.5 (s, CH₂), 56.3 (s, CH₂). IR (KBr disc, cm⁻¹): 3427–3315 (OH, NH₂), 2958–2811 (C–H).
- 3,11,17,18-Tetraazatricyclo[11.3.1.1^{5,9}.1^{7,11}]octadeca-1(17),5,7,9(18),13,15-hexaene-3,11-bis(dihydroxymethylmethyl) hydrobromide (1:2) (**2**). The product is a microcrystalline white solid with mp >220 °C decompose. Yield 25% (0.25 g, 4.72 × 10⁻⁴ mol) of (**2**). MS-ESI⁺. *m/z* = 411 [M⁺+Na], *m/z* = 389

- [M⁺]. Anal. Calcd (%) for C₂₀H₃₀N₄O₄Br₂·CH₃COCH₃: C 45.4, H 5.9, N 9.2. Found: C 45.2, H 5.8, N 9.1. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.21 (*t*, ³J_{H-H} = 6 Hz, H, CH), 6.64 (*d*, ³J_{H-H} = 6 Hz, 2H, CH), 5.07–5.05 (*m*, 4H, CH₂), 3.98 (*m*, *b*, 6H, NH₂ and OH), 3.69–3.63 (*m*, 8H, CH₂), 3.34 (*s*, 4H, CH₂), 3.26–3.21 (*m*, 2H, CH); ¹³C{¹H} (DMSO-*d*₆): δ 158.2 (*s*, C), 136.2 (*s*, CH), 121.0 (*s*, CH), 69.0 (*s*, CH₂), 58.7 (*s*, CH₂), 58.4 (*s*, CH). IR (KBr disc, cm⁻¹): 3337–3292 (OH, NH₂), 2943–2840 (C–H).
15. Synthesis of 1,3-bis[(diethanolamine)methyl]benzene (**3**). The product was obtained as a yellow oil (0.30 g, 9.78 × 10⁻³ mol, 52%). MS-FAB⁺. *m/z* = 335 (molecular ion with sodium). Anal. Calcd (%) for C₁₆H₂₈N₂O₄·5H₂O: C 47.7, H 9.5, N 6.9. Found: C 47.6, H 9.3, N 6.8. ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7.26–7.20 (*m*, 4H, CH), 4.47 (*s*, *a*, 4H, OH), 3.62 (*s*, 4H, CH₂), 3.45 (*t*, ³J_{H-H} = 6 Hz, 8H, CH₂), 2.55–2.51 (*m*, 8H, CH₂); ¹³C{¹H} (DMSO-*d*₆): δ 139.4 (*s*, CH), 128.9 (*s*, C), 127.7 (*s*, CH), 127.0 (*s*, CH) 59.1 (*s*, CH₂), 58.9 (*s*, CH₂), 56.1 (*s*, CH₂). IR (KBr disc, cm⁻¹): 3402–3232 (OH, NH₂), 2950–2829 (C–H).
16. Bashiardes, G.; Carry, J. C.; Evers, M.; Filoche, B.; Mignani, S. Pyrazine derivatives preparation and medicines containing them. PAT. WO 99/03844, France, 1999.
17. Supplementary data for complexes **1** and **2** have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre. Copies of this information are available free of charge on request from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336033; e-mail deposit@ccdc.cam.ac.uk or www: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>) quoting the deposition numbers CCDC 926160 (**1**) and 926161 (**2**). Relevant H-bond distances can be consulted in the Supplementary data.
18. Suzuki–Miyaura couplings. In all cases the results presented are the average of two runs performed in Schlenk tubes: bromobenzene (1.77 mL, 0.0169 mol), phenyl boronic acid (2.67 g, 0.0219 mol), Na₂CO₃ (4.47 g, 0.04225 mol), 0.1 mol% of PdCl₂ (3 mg, 1.69 × 10⁻⁵ mol) and of the corresponding ligand (1.69 × 10⁻⁵ mol) in 6 mL of distilled water. The mixtures were stirred and heated at 95 °C in a silicon oil bath during 4 h. Subsequently, the reaction mixture was cooled to room temperature and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 3 mL), the organic phase was treated with anhydrous Na₂SO₄ after filter over silica gel and analyzed by Gas Chromatography (GC–MS). Other experiments of catalysis were carried out under the same reactions conditions varying the reaction times and temperatures of different bases Na₂CO₃, Li₂CO₃, K₂CO₃, CaCO₃, Et₃N, DIPEA and the series of *para*-substituted bromobenzenes.
19. (a) Anton, D. R.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **1983**, *2*, 855; (b) Foley, P.; DiCosimo, R.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6713. Following the above described procedures; additionally adding two drops of elemental HgO to the reaction mixture. After the prescribed reaction times, a sample of the solution was analyzed by GC–MS: no significant difference in conversion between these experiments and those in the absence of mercury was observed, indicating that heterogeneous Pd(0) is not involved. These experiments were performed under the same condition for the experiments with bromobenzene..
20. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165–195.