



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis, caracterización, reactividad y estudio teórico de complejos de Molibdeno y Hierro con ligantes tipo NS_x como activantes en reacciones Redox frente a N_2

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. ELVIS ROBLES MARÍN

TUTOR PRINCIPAL:
Dr. IVAN CASTILLO PEREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MEXICO, ABRIL DE 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN, REACTIVIDAD Y
ESTUDIO TEÓRICO DE COMPLEJOS DE MOLIBDENO Y
HIERRO CON LIGANTES TIPO NS_x COMO ACTIVANTES
EN REACCIONES REDOX FRENTE A N_2**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. ELVIS ROBLES MARÍN

**TUTOR PRINCIPAL:
Dr. IVAN CASTILLO PEREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM**



Ciudad de México, abril de 2018.

Agradecimientos

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a:

La **Universidad Nacional Autónoma de México**, por la formación que he adquirido en esta valiosa institución y por el cubrimiento total económicamente de mi doctorado.

Al **Conacyt** por cubrir económicamente la beca que me permitió realizar el doctorado a través de la beca número 289037.

DGAPA-PAPIIT por el apoyo financiero para el desarrollo del proyecto de tesis a través de los proyectos IN210214 e IN203317.

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

Al **Dr. Ivan Castillo Pérez**, por darme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación y aprender todos los días de sus consejos. Su colaboración, ideas y excelente visión científica hicieron posible mi desarrollo como científico y gracias a esto, es que hoy puedo alcanzar tan esperado logro en mi vida profesional.

La **Dra. Verónica García Montalvo** y al **Dr. Juventino García Alejandro** quienes fueron parte del comité tutorial y aportaron valiosos comentarios para el desarrollo de esta tesis.

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

Al **Dr. Marcos Flores Álamo** por la elucidación de las estructuras de rayos- X.

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

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

La **Quim. María de la Paz Orta** por los análisis elementales.

La **M. en C. Lucía del Carmen Marquéz Alonso**, **Quím. Eréndira García Rios** y **M. en C. Lucero Mayra Rios Ruiz** por los análisis de espectrometría de masas por la técnica ESI.

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

Los **Dres. Gabriel Aullón y Paulina Raquel Martínez Alanis**, por los cálculos teóricos, que fueron de vital importancia en este proyecto.

Yadira Esmeralda Verduzco López por su compañía, amor y colaboración en esta etapa tan importante de mi vida.

Mis padres **María Elena** y **Jorge**, a mis hermanos **Johann** y **Vlaxmir** por su apoyo, cariño y comprensión en todo lo que hago.

Todos **mis compañeros del laboratorio 4c** del Instituto de Química que sin sus ganas de seguir adelante y sus buenos deseos me hubiese sido imposible lograr tan esperado objetivo.

Universidad Nacional Autónoma de México
Impreso en México, Ciudad de México. 2018 por Elvis Robles Marín.



Ciencias
Químicas

Miembros del Comité Tutor

Dr. Ivan Castillo Pérez.

Instituto de Química, UNAM.

Dra. Verónica García Montalvo.

Instituto de Química, UNAM.

Dr. Juventino García Alejandre.

Facultad de Química, UNAM.

Comité Tutor Ampliado

Dr. Fernando Cortés Guzmán.

Instituto de Química, UNAM.

Dr. Hugo Torrens Miquel.

Facultad de Química, UNAM.

Miembros del Jurado

| | | |
|-------------|---|--|
| Presidente: | Dr. Juventino García Alejandre. | Facultad de Química, UNAM. |
| Vocal: | Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez. | Instituto de Química, UNAM. |
| Vocal: | Dra. Virginia Montiel Palma. | UAEMorelos. |
| Vocal: | Dr. Fernando Cortés Guzmán. | Instituto de Química, UNAM. |
| Secretario: | Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro. | Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM |

Presentación de Trabajos Académicos

V LABIC2016

Presentación Oral: *Synthesis and characterization molybdenum and iron complexes with N_xS_y ligands relevant to the active site of nitrogenase.* V Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry. Santiago de Querétaro, México. Octubre 18 - 22, 2016.

SILQCOM6 & HK-GLASOCC

Presentación Cartel: *Synthesis and characterization molybdenum and iron complexes with sulfur-rich ligands inspired by nitrogenase.* 6th Latin American Symposium on Coordination and Organometallic Chemistry/6to Simposio Latinoamericano de Química de Coordinación, and Humboldt Kolleg: German-Latin American Symposium on Organometallic and Coordination Chemistry. Iguazú, Misiones, Argentina. Agosto 6 – 11, 2017.

Artículos Presentados en Revistas

- **Elvis Robles-Marín,^a Alexander Mondragón,^b Marcos Flores-Alamo,^c Ivan Castillo^{a,*}** Silver complex of a N-heterocyclic carbene ligand with bulky thiocarbamate groups. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018, Aceptado.**

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

Abreviaturas y símbolos

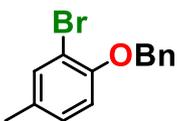
| | |
|---------------------------------------|---|
| Å | Angstrom (10^{-10} m) |
| ADP | Difosfato de adenosina (adenosín difosfato, del inglés <i>adenosine diphosphate</i>) |
| ATP | Trifosfato de adenosina (adenosín trifosfato, del inglés <i>adenosine triphosphate</i>) |
| B3LYP | Funcional de intercambio de tres parámetros de Becke y de correlación de Lee, Yang y Parr |
| BPT | Bipirámide trigonal |
| CC | Cromatografía en columna |
| CCF | Cromatografía en capa fina |
| CDCl ₃ | Cloroformo deuterado |
| °C | Grado Celsius o centígrado |
| DEPT | Distortionless Enhancement by Polarization Transfer |
| DFT | Density Functional Theory |
| DMAP | Dimetilamino piridina |
| DME | Dimetoxietano |
| $E_{1/2}$ | Potencial de media onda |
| E_{pa} | Potencial de pico anódico |
| E_{pc} | Potencial de pico catódico |
| EM | Espectrometría de masas |
| FAB | Fast Atom Bombardment (bombardeo de átomos rápidos) |
| FeMoco | Cofactor de Hierro y Molibdeno |
| HOMO | Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital ocupado más alto) |
| HIPT | Hexaisopropilterfenilo |
| IR | Espectroscopía infrarroja |
| IE | Impacto Electrónico |
| J | Constante de acoplamiento |
| L | Ligante |
| LUMO | Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbital vacío más bajo) |
| MgADP | Adenosindifosfato de magnesio (por sus siglas en inglés) |
| MgATP | Adenosintrifosfato de magnesio (por sus siglas en inglés) |
| m/z | Relación masa/carga |
| mV | Milivoltios |
| NADH | Nicotinamida Adenina Dinucleótido (abreviado NAD ⁺ en su forma oxidada y NADH en su forma reducida). |
| NHC | <i>N</i> -heterocyclic carbene (carbeno <i>N</i> - heterocíclico) |
| NKR | Newman-Kwart Rearrangement (transposición de Newman-Kwart) |
| <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -Butil litio |
| RMN ¹ H | Resonancia magnética nuclear de protón |
| RMN ¹³ C { ¹ H} | Resonancia magnética nuclear de carbono 13 desacoplado |
| RMN ¹⁹ F | Resonancia magnética nuclear de flúor 19 |
| RPE | Resonancia paramagnética electrónica |
| Redox | Oxido-Reducción |
| S | Espín |

| | |
|---------------|--|
| TFA | Trifenolamina |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TMS | Tetrametilsilano |
| TMDA | Tetrametiletildiamina |
| UV-vis | Ultravioleta-Visible |
| V | Voltios |
| XRD | Difracción de rayos-X (por sus siglas en inglés) |
| δ | Desplazamiento químico |
| ε | Absortividad molar |
| λ | Longitud de onda |

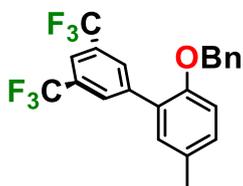
Listado de compuestos sintetizados



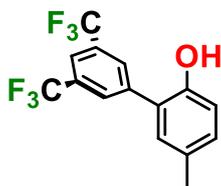
2-Br-4-MeC₆H₃OH (**1a**) Capítulo 3.



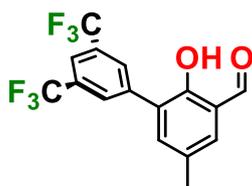
2-Br-4-MeC₆H₃OCH₂Ph (**2**), Capítulo 3.



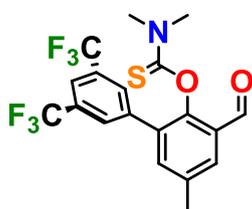
2-([CF₃]₂C₆H₃)-4-MeC₆H₃OCH₂Ph (**3**), Capítulo 3.



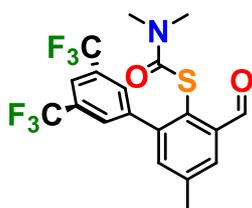
2-([CF₃]₂C₆H₃)-4-MeC₆H₃OH (**4**), Capítulo 3.



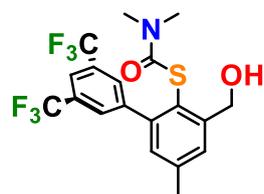
2-([CF₃]₂C₆H₃)-4-Me(CO)C₆H₃OH (**5**), Capítulo 3.



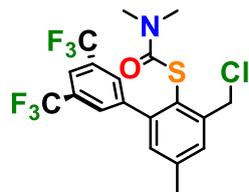
2-([CF₃]₂C₆H₃)-4-Me(CO)C₆H₃OTioc (**6**), Capítulo 3.



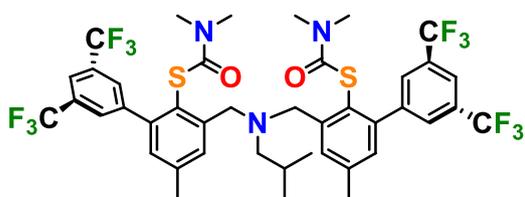
2-([CF₃]₂C₆H₃)-4-Me(CO)C₆H₃STioc (**7**), Capítulo 3.



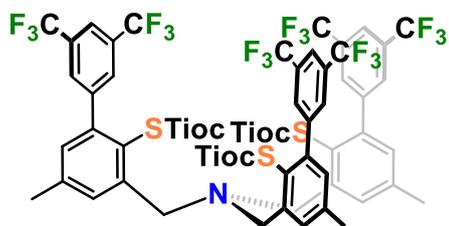
2-([CF₃]₂C₆H₃)-4-Me(CH₂OH)C₆H₃STioc (**8**), Capítulo 3.



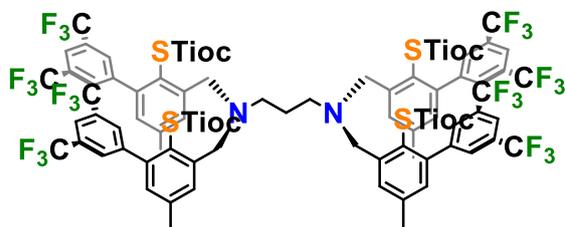
2-([CF₃]₂C₆H₃)-4-Me(CH₂Cl)C₆H₃STioc (**9**), Capítulo 3.



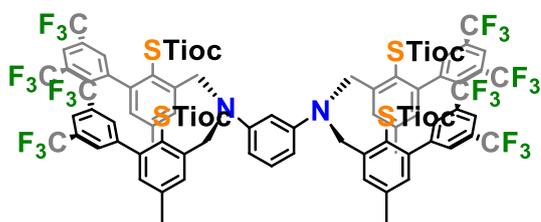
i-BuN{2-([CF₃]₂C₆H₃)-4-Me(CH₂)C₆H₃STioc}₂ (**10**),
Capítulo 3.



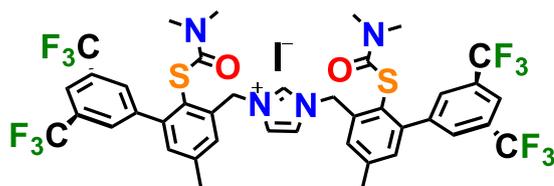
N{2-([CF₃]₂C₆H₃)-4-Me(CH₂)C₆H₃STioc}₃ (**11**),
Capítulo 3.



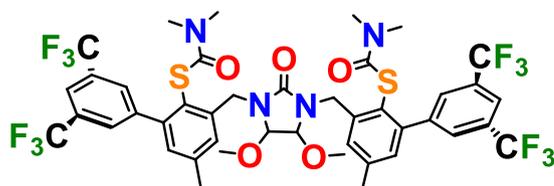
*N*¹,*N*¹,*N*³,*N*³-tetra(S-ariltiocarbamoil)-
propano-1,3-diamina (**12**), Capítulo 3.



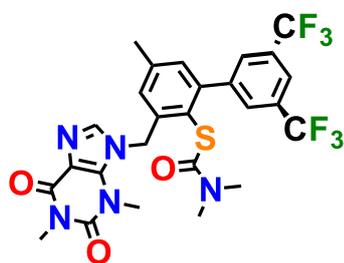
N^1,N^1,N^3,N^3 -tetra(S-ariltiocarbamoil)-
bencen-1,3-diamina (**13**), Capítulo 3.



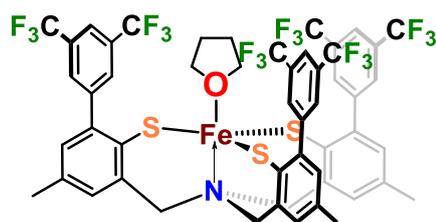
[H(S-carb)₂NHC]I (**14**), Capítulo 3.



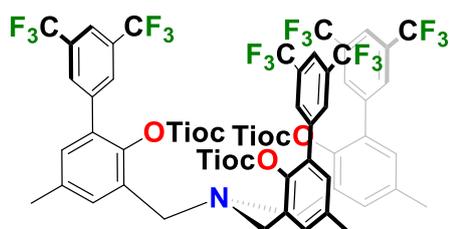
[O(S-carb)₂NHC(MeO)₂] (**14b**),
Capítulo 3.



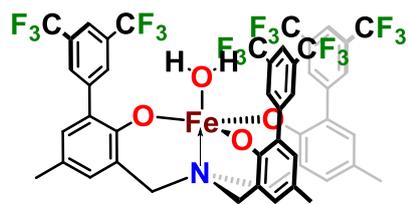
[H(S-carb)NHC_{teofi}] (**15**),
Capítulo 3.



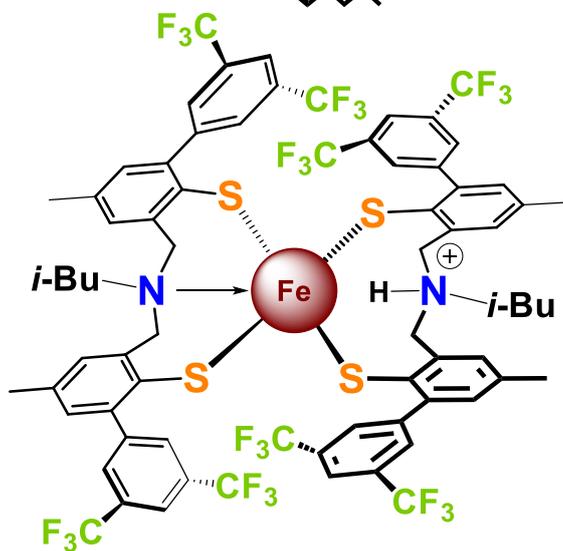
Fe{N(CH₂ArS)₃}(THF) (**16**),
Capítulo 4.



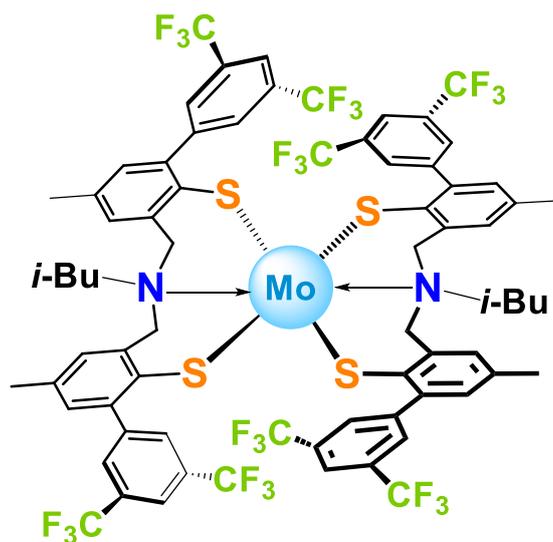
N(CH₂ArOTioc)₃ (**17**),
Capítulo 4.



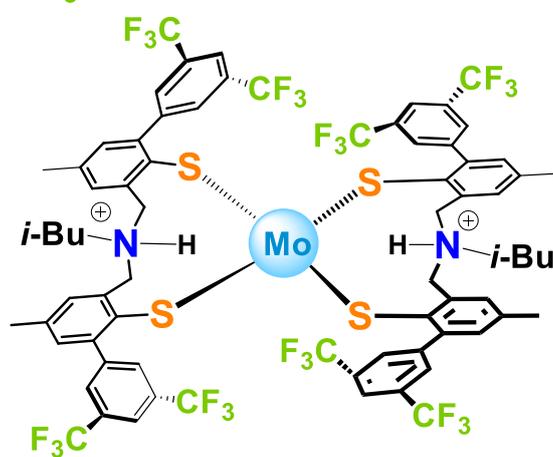
$\text{Fe}\{\text{N}(\text{CH}_2\text{ArO})_3\}(\text{H}_2\text{O})$ (18),
Capítulo 4.



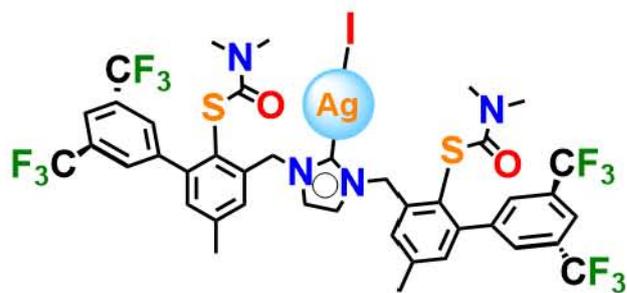
$[\text{Fe}\{i\text{BuN}(\text{CH}_2\text{ArS})_2\}\{i\text{BuNH}(\text{CH}_2\text{ArS})_2\}]$ (19),
Capítulo 4.



$[\text{Mo}\{i\text{BuN}(\text{CH}_2\text{ArS})_2\}_2\{i\text{BuN}(\text{CH}_2\text{ArS})_2\}_2]$ (20),
Capítulo 4.



$[\text{Mo}\{i\text{BuNH}(\text{CH}_2\text{ArS})_2\}_2\{i\text{BuNH}(\text{CH}_2\text{ArS})_2\}_2]$ (21),
Capítulo 4.



$\text{Ag}\{\text{NHC-N,N}'\text{-}[(\text{CH}_2\text{ArSTioc})_2]\}$ (**22**)

Capítulo 4.

| | |
|--|--|
| | <i>Índice</i> |
| | <i>Agradecimientos i</i> |
| | <i>Miembros del Comité Tutor iii</i> |
| | <i>Comité Tutor Ampliado iii</i> |
| | <i>Miembros del Jurado v</i> |
| | <i>Presentación de Trabajos Académicos vii</i> |
| | <i>Lugar de Desarrollo del Proyecto ix</i> |
| | <i>Abreviaturas y Símbolos xi</i> |
| | <i>Listado de Compuestos xiii</i> |
| | <i>Resumen 1</i> |
| | <i>Abstract 5</i> |

| | <i>Página</i> |
|---|-----------------|
| <i>1 Generalidades de las metaloenzimas y modelos bioinspirados</i> | <i>9</i> |
| <i>1. Antecedentes</i> | <i>9</i> |
| <i>1.1 Metaloenzimas metal-azufre</i> | <i>9</i> |
| <i>1.1.1 Nitrogenasas</i> | <i>7</i> |
| <i>1.2 Modelos inorgánicos inspirados en el cofactor FeMo</i> | <i>15</i> |
| <i>1.2.1 Orbitales moleculares del dinitrógeno</i> | <i>16</i> |
| <i>1.2.2 Termodinámica de la escisión consecutiva del enlace del dinitrógeno</i> | <i>16</i> |
| <i>1.2.3 Complejos de metales de transición: catalizadores para la reducción de dinitrógeno</i> | <i>17</i> |
| <i>1.2.3.1 Complejos mononucleares</i> | <i>18</i> |
| • <i>Modelo de Chatt</i> | <i>19</i> |
| • <i>Modelo de Cummins</i> | <i>20</i> |
| • <i>Modelo de Schrock</i> | <i>20</i> |
| • <i>Modelo de Nishibayashi</i> | <i>21</i> |
| • <i>Modelo de Peters</i> | <i>22</i> |
| • <i>Modelos de Holland</i> | <i>24</i> |
| <i>1.2.3.2 Complejos Binucleares</i> | <i>25</i> |
| • <i>Modelo de Peters</i> | <i>25</i> |
| • <i>Modelos de Holland</i> | <i>27</i> |
| <i>1.2.3.3 Complejos tipo carbenos (NHC)</i> | <i>27</i> |
| <i>1.3 Referencias</i> | <i>29</i> |

| | <i>Página</i> |
|--|---------------|
| 2 <i>Diseño de ligantes polidentados de azufre y nitrógeno como átomos donadores: ligantes binucleantes y carbenos</i> | 31 |
| <hr/> | |
| 2.1. <i>Justificación</i> | 31 |
| 2.2. <i>Objetivos</i> | 32 |
| 2.2.1. <i>Objetivo general</i> | 32 |
| 2.2.2. <i>Objetivos específicos</i> | 32 |
| 2.3. <i>Planteamiento del proyecto</i> | 33 |
| 2.4. <i>Hipótesis</i> | 36 |
| 2.5. <i>Referencias</i> | 37 |
| | |
| 3 <i>Síntesis de ligantes polidentados de azufre y nitrógeno como átomos donadores</i> | 39 |
| <hr/> | |
| 3 <i>Resultados y discusión</i> | 39 |
| 3.1. <i>Tiofenoles 2,4-disustituidos</i> | 39 |
| 3.2. <i>Síntesis de tiofenoles: S-ariltiocarbamatos 2,4-disustituidos</i> | 40 |
| 3.3. <i>Síntesis del alcohol bencílico (8)</i> | 44 |
| 3.4. <i>Síntesis del cloruro bencílico (9)</i> | 45 |
| 3.5. <i>Síntesis del ligante pinza (10)</i> | 48 |
| 3.6. <i>Síntesis de tris(tiofenol)aminas 2,4-disustituidas (11)</i> | 49 |
| 3.7. <i>Síntesis de ligantes binucleantes tipo N₂S₄</i> | 51 |
| 3.7.1. <i>Síntesis de N¹,N¹,N³,N³-tetra(S-ariltiocarbamoil)-propano-1,3-diamina (12)</i> | 51 |
| 3.7.2. <i>Síntesis de N¹,N¹,N³,N³-tetra(S-ariltiocarbamoil)-bencen-1,3-diamina (13)</i> | 54 |
| 3.8. <i>Síntesis de ligantes N-heterocíclicos: yoduros de bis(S-tiocarbamato)imidazolio</i> | 56 |
| 3.8.1. <i>Síntesis del yoduro de N,N'-bis(2-[N'',N''-dimetil-S-tiocarbamoil]-3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-5-[metil]fenilmetil)imidazolio (14)</i> | 57 |
| 3.8.2. <i>Síntesis del S-(3-((1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9H-purin-9-il)metil)-5-metil-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)dimetilcarbamoato (15)</i> | 63 |
| 3.9. <i>Referencias</i> | 67 |

| | Página |
|--|-----------|
| 4 Síntesis y caracterización de complejos metálicos | 69 |
| <hr/> | |
| 4 Resultados y discusión | 69 |
| 4.1 Síntesis de complejos tripodales de Fe(III) | 69 |
| 4.2 Síntesis de complejos con ligantes tipo Pinza-NS ₂ de Fe y Mo | 72 |
| 4.2.1 Síntesis del complejo de Fe(III): [Fe{iBuN(CH ₂ ArS) ₂ }{iBuNH(CH ₂ ArS) ₂ }] (19) | 72 |
| 4.2.2 Síntesis de complejos pinza de Mo(IV) (20) y Mo(II) (21) | 76 |
| 4.2.3 Estudio espectroscópico de los complejos 19 y 20 | 79 |
| 4.2.4 Estudio electroquímico de los complejos 19 y 20 | 80 |
| 4.2.5 Estudios computacionales de los complejos de Mo | 82 |
| 4.3 Síntesis del Carbeno heterocíclico AgOH{NHC-N,N'-[(CH ₂ ArSTioc) ₂]} (22) | 85 |
| 4.4 Estudios de reactividad frente a N ₂ y azidas | 89 |
| 4.5 Referencias | 90 |
| | |
| 5 Conclusiones | 91 |
| <hr/> | |
| | |
| 6 Sección experimental | 97 |
| <hr/> | |
| 6.1 Métodos generales | 97 |
| 6.2 Síntesis de fenoles 2,4-disustituidos | 98 |
| 2-Br-4-MeC ₆ H ₃ OH (1a) | 98 |
| 2-Br-4-MeC ₆ H ₃ OCH ₂ Ph (2) | 98 |
| 2-([CF ₃) ₂ C ₆ H ₃)-4-MeC ₆ H ₃ OCH ₂ Ph (3) | 98 |
| 2-([CF ₃) ₂ C ₆ H ₃)-4-MeC ₆ H ₃ OH (4) | 98 |
| 6.3 Síntesis de salicilaldehído 2,4-disustituido (5) | 99 |
| 6.4 Síntesis de o-formil-O-ariltiocarbamato (6) | 99 |
| 6.5 Síntesis o-formil-S-ariltiocarbamato: transposición de Newman-Kwart (NKR) (7). | 100 |
| 6.6 Síntesis del o-hidroximetil-S-ariltiocarbamato (8) | 100 |
| 6.7 Síntesis del o-clorometil-S-ariltiocarbamato (9) | 100 |
| 6.8 Síntesis de isobutilamino[bis(S-ariltiocarbamato)] (10) | 101 |
| 6.9 Síntesis de amino[tris(S-ariltiocarbamato)] (11) | 101 |
| 6.10 Síntesis de N ¹ ,N ¹ ,N ³ ,N ³ -tetra(S-ariltiocarbamoil)-propano-1,3-diamina (12) | 101 |
| 6.11 Síntesis de N ¹ ,N ¹ ,N ³ ,N ³ -tetra(S-ariltiocarbamoil)-bencen-1,3-diamina (13) | 102 |
| 6.12 Síntesis de yoduro 1,3-bis(S-ariltiocarbamoil)imidazolío (14) | 102 |
| 6.13 Síntesis N, N'-bis (2- [N " , N " -dimetil-S-tiocarbamoil]-3-[3 ',5'-bis(trifluorometil)fenil]-5-[metil]fenilmetilo)-4,5-dimetoximidazolil-2-ona (14b) | 103 |
| 6.14 Síntesis del S-(3-((1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9H-purin-9-il)metil)-5-metil-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)dimetilcarbamoato (15) | 103 |

| | |
|--|-----|
| 6.15 Síntesis del complejo $Fe\{N(CH_2ArS)_3\}(THF)$ (16). | 104 |
| 6.16 Síntesis del Tris[(2-(3',5'-bis(trifluorometil)fenil)-5-metil)fenol] metilamina (17) | 104 |
| 6.17 Síntesis del $[Fe\{N(CH_2ArO)_3\}(H_2O)]$ (18). | 104 |
| 6.18 Síntesis del complejo $[Fe\{iBuN(CH_2ArS)_2\}\{iBuNH(CH_2ArS)_2\}]$ (19) | 105 |
| 6.19 Síntesis del complejo $[Mo\{iBuN(CH_2ArS)_2\}_2]$ (20) | 105 |
| 6.16 Síntesis del complejo $[Mo\{iBuNH(CH_2ArS)_2\}_2]$ (21) | 106 |
| 6.17 Síntesis del carbeno heterocíclico $Ag\{NHC-N,N'-[(CH_2ArSTioc)_2]\}$ (22) | 106 |
| 6.18 Referencias | 107 |

Resumen

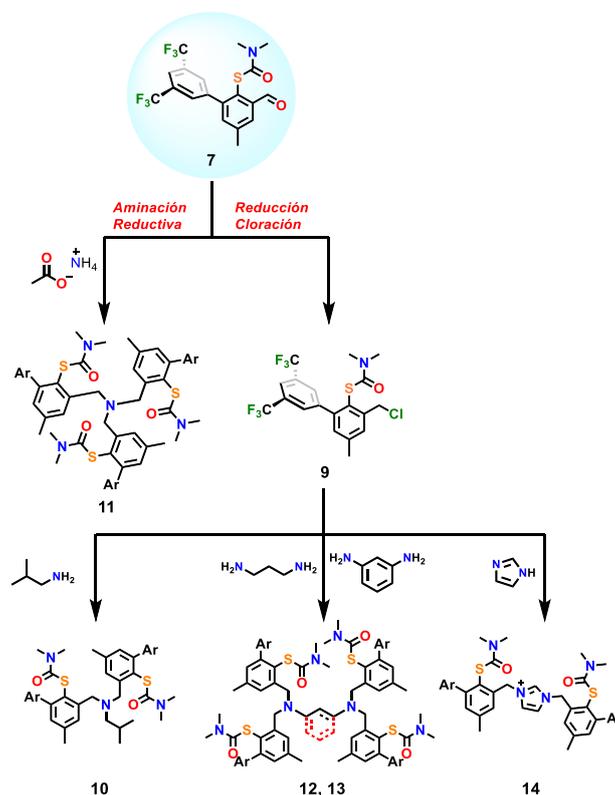
Título: Síntesis, caracterización, reactividad y estudio teórico de complejos de Molibdeno y Hierro con ligantes tipo NS_x como activantes en reacciones redox frente a N_2 .

Autor: ROBLES MARIN, Elvis

Palabras Claves: nitrogenasa, azufre, tiocarbamato, molibdeno, carbeno, hierro, pinza

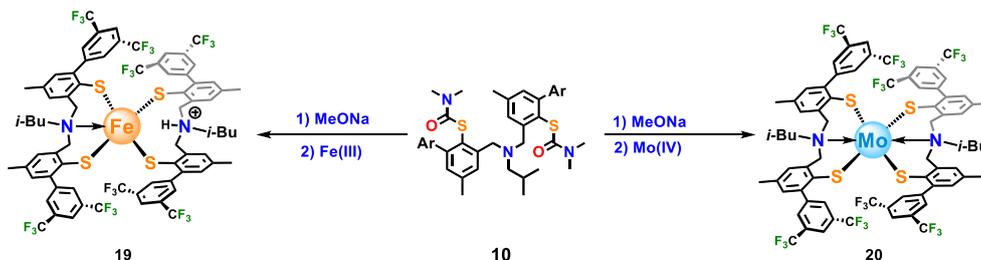
Actualmente, existen muchos estudios enfocados en la obtención de complejos que poseen un diseño estructural y/o electrónico para emular el sitio activo de la enzima nitrogenasa. La mayoría de estos sistemas son el producto de una serie de estudios realizados en la activación de moléculas pequeñas como el dinitrógeno. Los sistemas que hasta la fecha han sido sintetizados demuestran que cada vez más, nos acercamos a la elucidación del mecanismo mediante el cual la nitrogenasa realiza la fijación del nitrógeno a temperatura y presión ambientales. En este sentido, sabemos que es de gran importancia obtener sistemas que posean similitud con el sitio activo de la nitrogenasa dependiente de molibdeno; por ello, hemos diseñado y sintetizado una serie de precursores de ligantes tipo pinza (NS_2), tripodales (NS_3), binucleantes (N_2S_4) y carbenos *N*-heterocíclicos (*NHC*) con átomos donadores de azufre, nitrógeno y carbono. Adicionalmente, se sintetizaron complejos metálicos (Fe, Mo y Ag) basados en estos ligantes, y se estudiaron las propiedades estructurales y espectroscópicas en estos nuevos sistemas metálicos, enfocándose principalmente en las propiedades debidas a la interacción metal-azufre. La metodología empleada para obtener los prolíngantes parte de la preparación de fenoles 2,4-disustituídos para obtener los salicilaldehídos correspondientes; posteriormente se prepararon los *O*-ariltiocarbamatos (**6**) por sustitución del grupo OH fenólico. Estos *O*-tiocarbamatos se sometieron a la transposición térmica de *Newman-Kwart* (NKR) para obtener los intermediarios clave *S*-ariltiocarbamatos (**7**).

El grupo formilo en la posición *orto* del *S*-ariltiocarbamato permite acceder al ligante tripodal **11** vía aminación reductiva en presencia de acetato de amonio como fuente de nitrógeno. A su vez, la reducción del grupo formilo de **7** al correspondiente alcohol bencílico en **8** permite la obtención del cloruro bencílico del *S*-tiocarbamato (**9**); éste reacciona con isobutilamina para la obtención del prolíngante tipo pinza **10**, así como con diaminas primarias alifáticas y aromáticas para generar los prolíngantes binucleantes **12** y **13** respectivamente. La reacción con imidazol resulta en el prolíngante *NHC* **14** (ver siguiente figura).

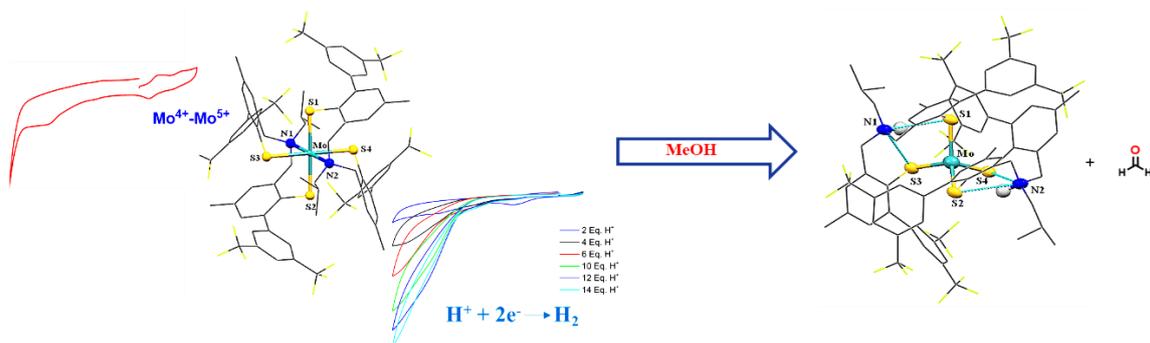


Metodología general para la síntesis de los proligantes basados en C, N y S.

El proligante **10** se sometió a una metanólisis básica formando el respectivo tiolato de sodio, al cual se le agregaron las sales de Fe(III) y Mo(III), dando como producto los complejos **19** y **20** respectivamente. El complejo de Mo(IV) **20** reveló que oxida MeOH a formaldehído a temperatura ambiente tras prolongados periodos de tiempo, cambiando su geometría octaédrica de Mo(IV) a una tetraédrica de Mo(II) **21**. Esto fue comprobado por diferentes técnicas espectroscópicas, espectrométricas y difracción de rayos X. Por medio de estudios electroquímicos de voltamperometría cíclica se determinó que **20** presenta un pico anódico reversible en $E_{cp} = -0.80$ V, el cual se atribuye al par redox $\text{Mo}^{5+}/\text{Mo}^{4+}$ en un proceso dependiente de ácido: se observan dos ondas de reducción irreversibles en $E_{cp} = -1.22$ y -2.15 V; estas se asignaron a la reducción de Mo(IV) a Mo(III) y de Mo(III) a Mo(II), respectivamente. La evidencia es congruente con **20** como catalizador para la electroreducción de protones a H_2 , con base en voltamperometría cíclica. En contraparte, se determinó que el complejo análogo de Fe(III) **19** no participa en este tipo de procesos redox.

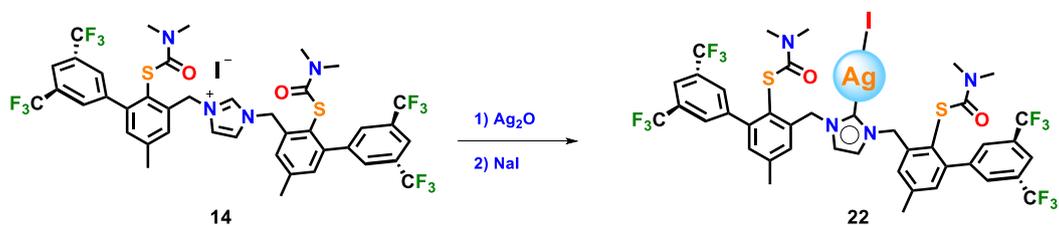


Síntesis de los complejos tipo pinza de Mo y Fe.



Pruebas de reactividad del complejo de Mo(IV).

Finalmente, el ligante **14** se sometió a condiciones de reacción de reflujo con Ag₂O en THF anhidro, dando como resultado la síntesis del complejo de Ag(I) **22**, el cual cuenta con caracterización por diferentes técnicas analíticas; se espera que los complejos Fe y Mo derivados de **22**, que podrían obtenerse como productos de una transmetalation en investigación venideras, posean una reactividad similar a la de **20**, así como la posible activación de moléculas pequeñas como N₂.



Procedimiento general para la obtención del carbeno de Ag⁺.

Abstract

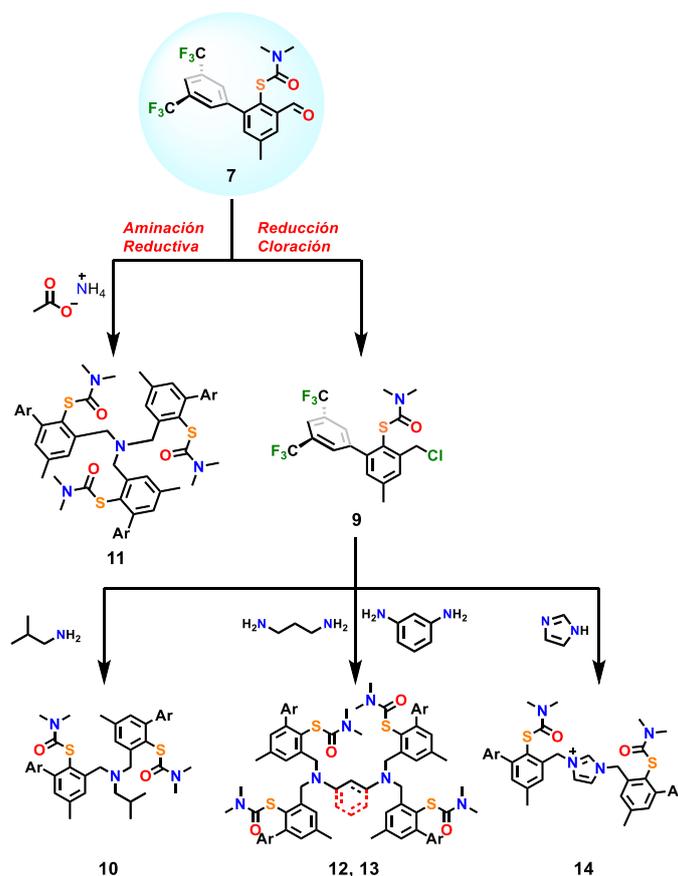
Title: Synthesis, characterization, reactivity and theoretical study of Molybdenum and Iron complexes with *NS_x*-type ligands as activators in redox reactions with N₂

Author: ROBLES MARIN, Elvis

Keywords: nitrogenase, sulfur, thiocarbamate, molybdenum, iron, carbene, pincer

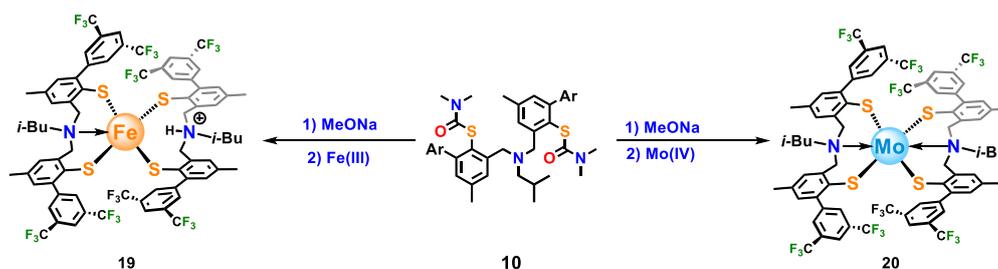
Currently there are many studies focused on the preparation of complexes designed to emulate structural and/or electronic properties of the active site of the nitrogenase enzyme. Most of these systems are the product of a series of studies conducted with the aim to activate small molecules such as dinitrogen. The systems that have been synthesized to date have shown that we are gaining understanding towards the elucidation of the mechanism by which nitrogenase is able to fix dinitrogen. In this regard, we know that it is very important to obtain systems that have a high degree of similarity with the active site of molybdenum-dependent nitrogenase; to this end, we have designed and prepared a series of pincer-type (*NS₂*), tripodal (*NS₃*), binucleating (*N₂S₄*) and *N*-heterocyclic carbene (*NHC*) proligands, with sulfur, nitrogen and carbon donor atoms. Additionally, metal complexes (Fe, Mo and Ag) based on these donors were synthesized, and their structural and spectroscopic properties were determined, mainly focused on the properties of the metal-sulfur interaction. The methodology employed involves the preparation of 2,4-disubstituted phenols to obtain the corresponding salicylaldehydes, and subsequently the *O*-arylthiocarbamates (**6**). These were subjected to the *Newman-Kwart* thermal rearrangement (*NKR*) to obtain the key *S*-thiocarbamate intermediates (**7**).

Thanks to the formyl group in the *ortho* position of the *S*-arylthiocarbamate, tripodal **11** could be accessed via reductive amination, with ammonium acetate as source of nitrogen. Reduction of the formyl group of **7** allowed access to the benzylic alcohol **8**, which was subsequently transformed into the *S*-thiocarbamate benzylic chloride **9**; the latter reacts with isobutylamine, affording the pincer-type proligand **10**, and with aliphatic and aromatic primary diamines to produce the binucleating proligands **12** and **13**, respectively. Finally, the reaction with imidazole affords the *NHC* proligand **14**.

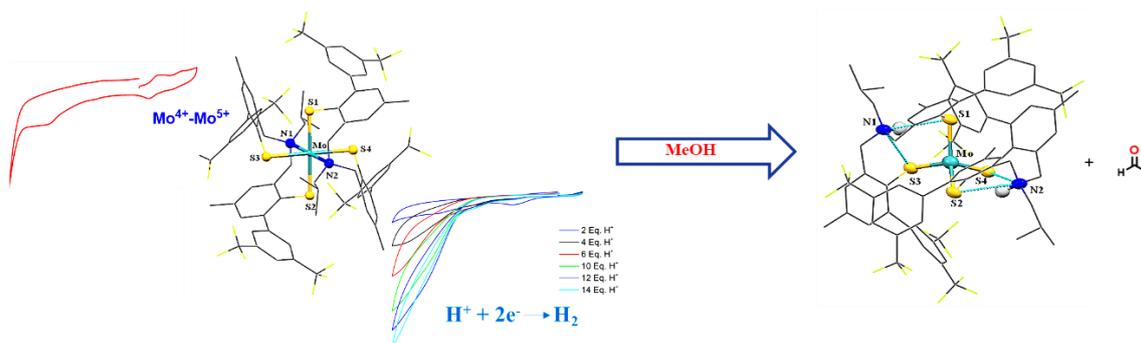


General methodology for the synthesis of pincer based on C, N and S.

Proligand **10** was subjected to basic methanolysis to afford the corresponding sodium thiolate, for subsequent addition of Fe(III) and Mo(III) salts, resulting in complexes **19** and the oxidized **20**, respectively. Complex **20** revealed that it can oxidize MeOH to formaldehyde under ambient conditions over long periods of time, changing its octahedral geometry from Mo(IV) to a tetrahedral one in Mo(II) **21**. This was verified by different spectroscopic and spectrometric techniques, including X-ray crystallography. By means of cyclic voltammetry it was determined that **20** presents a reversible anodic peak at $E_{cp} = -0.80$ V, which is attributed to the acid-dependent $\text{Mo}^{5+}/\text{Mo}^{4+}$ redox couple: two irreversible reduction waves were observed at $E_{cp} = -1.22$ and -2.15 V in the presence of acid. These were assigned to the reduction from Mo(IV) to Mo(III) and from Mo(III) to Mo(II), respectively. Electrocatalytic proton reduction to H_2 was inferred from the cyclic voltammetry studies. In contrast, **19** does not participate in this type of processes.

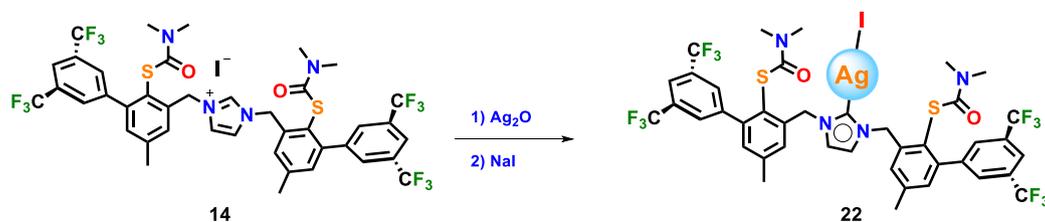


Synthesis of Mo and Fe pincer-type complexes.



Reactivity tests of the Mo(IV) complex.

Finally, proligand **14** was subjected to refluxing conditions with Ag_2O in anhydrous THF, resulting in the synthesis of the Ag(I) complex **22**, which was characterized by several analytical techniques. It is expected that the Fe and Mo complexes derived from **22** by transmetalation may have a similar reactivity to that of **20**, and may possibly participate in the activation of small molecules such as N_2 .



General procedure for obtaining the Ag^+ -carbene.

1

Generalidades de las metaloenzimas y modelos bioinspirados

1. Antecedentes

Entre las enzimas presentes en los seres vivos existen las llamadas metaloenzimas, mismas que requieren de metales para llevar a cabo un gran número de procesos biológicos. Las enzimas son sistemas de naturaleza proteica que catalizan una amplia variedad de reacciones bioquímicas, sin embargo, esto solo es posible siempre que dichas reacciones sean termodinámicamente favorables. De esta forma, una enzima hace que una reacción química que es energéticamente factible, pero que transcurre a una velocidad muy baja, sea cinéticamente viable, es decir, transcurra a mayor velocidad que en ausencia de la enzima. En el caso específico de una reacción bimolecular, la vía principal por la cual las enzimas pueden incrementar la velocidad de la reacción es simplemente por el hecho que facilitan el acercamiento de ambos sustratos y favorecen la interacción entre ellos.¹ Se ha demostrado que en las metaloenzimas, el metal específico en el sitio activo es determinante para favorecer su reactividad, estabilidad y eficiencia en procesos biológicos específicos al coordinar y activar sustratos orgánicos e inorgánicos. En este contexto, también es crucial el tipo de ligantes que se coordinan al metal.² Los metales presentes en sitios activos de metaloenzimas frecuentemente están coordinados por átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre pertenecientes a los aminoácidos de la cadena polipeptídica y/o un ligante macrocíclico incorporado en la proteína. Además de las reacciones bioquímicas típicas que se pueden dar entre dos sustratos, la presencia de los iones metálicos en las metaloenzimas les permite llevar a cabo funciones tales como reacciones redox que no pueden ser fácilmente realizadas por el conjunto limitado de grupos funcionales que se encuentran en los aminoácidos.³

1.1 Metaloenzimas metal-azufre

En la actualidad existen más de cuatro mil estructuras de difracción de rayos X de enzimas según la base de datos “Brookhaven Protein Data Bank” de las cuales, la tercera parte de las enzimas estudiadas contienen uno o varios metales con funciones específicas en los procesos metabólicos. Por ende, no es posible ignorar la presencia de los metales y el rol que cumplen en las enzimas. Los catalizadores inorgánicos utilizados en diferentes procesos químicos requieren generalmente de alta temperatura y presión, y solo así se pueden alcanzar altos niveles de eficiencia, dejándonos entrever la perfección de las metaloenzimas. Estos catalizadores de origen natural realizan su función a temperatura fisiológica, con tal grado de eficiencia que la reacción metabólica ocurre en segundos, y donde los sustratos pueden ser sustancias de alto peso molecular. En el caso específico de las metaloenzimas que poseen sitios activos ricos en azufre,

especialmente aquellos que contienen hierro, están presentes en todas las formas de vida y se encuentran en una amplia variedad de proteínas con funciones catalíticas óxido-reductoras (redox). Estas proteínas incluyen la rubroxina, la cual aparentemente está involucrada en la α -hidroxilación de los ácidos grasos, pero no se conoce el mecanismo por el cual transcurre este proceso. También se encuentran los agentes de transferencia electrónica como ferredoxinas, hasta algunas de las más complejas metaloenzimas como son las nitrogenasas.

1.1.1 Nitrogenasas

El nitrógeno es un elemento esencial contenido en muchas biomoléculas necesarias para el sostenimiento de la vida.⁴ Este elemento se encuentra disponible abundantemente en la atmósfera de la tierra en forma de gas (N_2), sin embargo, la mayoría de los organismos no pueden metabolizar N_2 porque es un gas inerte.⁵ En cambio la mayoría los organismos deben obtener su N de formas "específicas" como amoníaco (NH_3) o nitrato (NO_3^-).⁶ Esto debido a que la forma en que se encuentra el nitrógeno es continuamente atrapado por el entorno, dejándolo no disponible para el metabolismo y además, son continuamente convertidos nuevamente a N_2 a través de los procesos combinados de nitrificación y desnitrificación. Por esta razón la vida solo puede ser sostenible por conversión de N_2 a NH_3 .⁷ Este último proceso se conoce como fijación de N_2 y es un paso crítico en el ciclo biogeoquímico del nitrógeno. La fijación de N_2 ocurre de tres maneras diferentes: (i) a través de procesos geoquímicos muy rápidos,⁸ (ii) biológicamente a través de la acción de las enzimas nitrogenasas, encontradas solo en un grupo selecto de microorganismos⁹ y (iii) industrialmente a través del proceso *Haber-Bosch*.¹⁰ Desde la aparición de las nitrogenasas,¹¹ hace aproximadamente dos mil millones de años¹² hasta el uso generalizado del proceso de *Haber-Bosch* en la década de 1950, toda la vida como la conocemos fue producto de la fijación biológica del nitrógeno, suplementada por procesos geoquímicos que representan un suministro menor de nitrógeno.

La fijación de nitrógeno tiene un profundo impacto agronómico, económico y ecológico debido a que la disponibilidad de nitrógeno asimilable representa un factor limitante para la producción agrícola a nivel global. De hecho, casi la mitad de la población humana existente no tendría sustento alimenticio sin la aplicación de los procesos industriales en la producción de fertilizantes nitrogenados. Debido a que más de la mitad del aporte de nitrógeno asimilable que sostiene a la población de la tierra proviene de procesos biológicos, ha habido un gran interés en comprender cómo la enzima nitrogenasa cumple la difícil tarea de la fijación de N_2 a temperatura y presión ambiente. La comprensión de la fijación biológica de nitrógeno puede servir además como la base para lograr desarrollar catalizadores sintéticos mejorados basados en los mecanismos biológicos.¹³ En el último siglo se ha logrado evidenciar los incansables esfuerzos de diferentes investigaciones llevadas a cabo en este ámbito, algunos de estos trabajos fueron resumidos por Burgess y Lowe en 1996.¹⁴

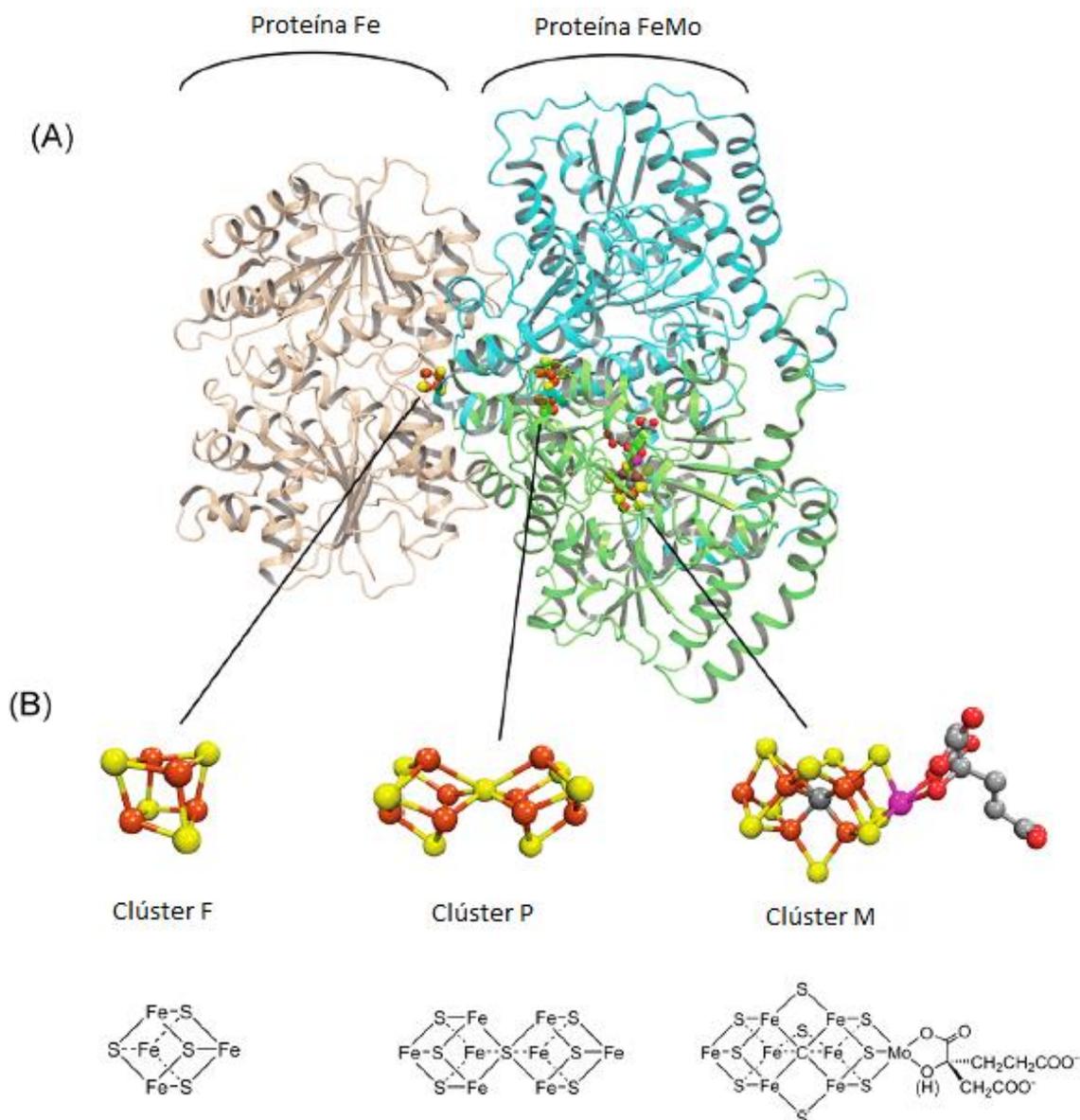


Figura 1.1. Nitrogenasa de Mo. Molibdeno nitrogenasa (A) Media unidad catalítica de la proteína Fe: complejo de proteína MoFe con el homodímero de proteína Fe mostrado en color marrón, la subunidad α de proteína MoFe en verde y la subunidad β en celeste. (B) Modelos de llenado de espacio y barras para el clúster 4Fe-4S (F), clúster-P (P) y FeMoco (M). Hecho con Pymol y ChemDraw usando PDB: 2AFK.¹⁵

Los avances más relevantes en la comprensión de la estructura y la función de la nitrogenasa durante esos años son los siguientes: (i) se determinó que la nitrogenasa es un sistema de dos componentes,¹⁶ mismo que consta de la proteína FeMo (también llamada dinitrogenasa o componente I) y la proteína Fe de transferencia de electrones (también llamada dinitrogenasa reductasa o componente II, ver figura 1.1).¹⁷ (ii) Se requieren una fuente reductora y MgATP para la catálisis.¹⁸ (iii) La proteína Fe y la proteína FeMo se asocian y se disocian en un ciclo catalítico que implica la transferencia de electrones individuales y la hidrólisis de MgATP.¹⁹ (iv) Se descubrió que la proteína FeMo contiene dos tipo de metales: el cofactor de hierro y molibdeno (FeMoco), que proporciona el sitio activo para la unión y reducción del sustrato, y el cluster-P, involucrado en la transferencia de electrones de la proteína Fe a FeMoco.²⁰ (v) Las estructuras cristalográficas se resolvieron para las proteínas Fe y FeMo.²¹ (vi) También, se descubrieron las nitrogenasas de V y Fe, en las cuales el Mo de FeMoco es reemplazado por V o Fe.²² A pesar de esta acumulación de información funcional y

estructural, el mecanismo catalítico permanece desconocido. Sumado a todo esto, la elucidación de numerosas estructuras por difracción de rayos X de alta resolución han proporcionado información sobre la naturaleza del cofactor FeMo del sitio activo, identificando recientemente la presencia de un átomo C intersticial,²³ mientras que las estructuras de las dos proteínas en el complejo han mostrado sus puntos de unión y el entorno proteico al cual se encuentra unido (figuras 1.1 y 1.2).

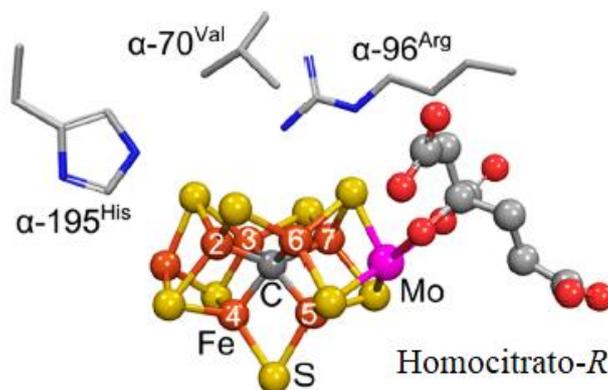
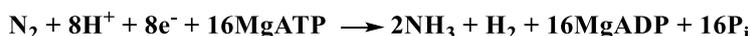
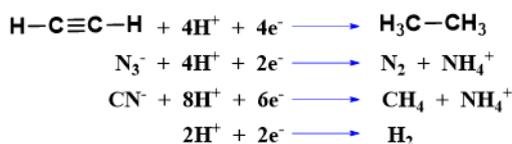


Figura 1.2. Estructura cristalina del cofactor FeMo y cadenas de aminoácidos residuales seleccionados a 1.16 Å de resolución. Ligante central modelado como un átomo de C. Código de colores: S, amarillo; Fe, naranja; C, gris; Mo, magenta; N, azul; O, rojo.¹⁵

De acuerdo con la clasificación de enzimas en función del tipo de reacción que catalizan, se pueden agrupar en seis tipos básicos: *oxidoreductasas*, *transferasas*, *hidrolasas*, *liasas*, *isomerasas* y *ligasas*. Así, las transferasas, por ejemplo, serán enzimas que catalicen reacciones de transferencia de grupos funcionales. Las nitrogenasas son enzimas tipo *oxidoreductasas* que son capaces de catalizar reacciones de tipo óxido-reducción, más específicamente la reducción de nitrógeno molecular; son de vital importancia para todos los seres vivos, pues estos toman el nitrógeno de las plantas que consumen, que a su vez lo asimilan gracias a la simbiosis con organismo capaces de efectuar en ellas el proceso de fijación de nitrógeno convirtiéndolo en amoníaco fácilmente asimilable. Las nitrogenasas se encuentran en bacterias como: *Clostridium pasteurianum*, *Rhizobium* y *Azotobacterias*. Las Rhizobia se encuentran en las raíces de las leguminosas, de manera que la fijación de nitrógeno se lleva a cabo en los nódulos de éstas; allí, la bacteria degenera en bacterioides y en una hemoglobina especial, denominada *leghemoglobina*, que atrapa el oxígeno, protegiendo a la nitrogenasa y proveyendo de éste al resto de la planta. El proceso que efectúan las nitrogenasas es la reducción de nitrógeno molecular según la reacción:

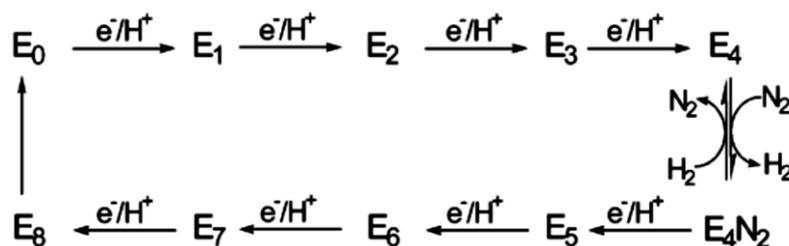


Pero este proceso no es el único que puede realizar esta metaloenzima, también puede llevar a cabo otros procesos tipo redox:



Como se mencionó anteriormente, la forma en que la nitrogenasa lleva a cabo el proceso de fijación de nitrógeno es desconocido; sin embargo, uno de los mecanismos

más aceptados es el de Lowe-Thorneley (1996),²⁴ derivado de estudios cinéticos y que está enfocado en la nitrogenasa FeMo, ya que ha sido más estudiada. Se cree que el mecanismo en el esquema 1.1 es aplicable a todos los demás tipos de nitrogenasas.



Esquema 1.1. Esquema cinético simplificado (LT) de los estados intermediarios de reducción de la proteína FeMo. Cada estado se simboliza como E_n, donde n es el número de electrones transferidos representados por valores enteros. Basado en el modelo Lowe-Thornelley para *Klebsiella Pneumoniae* (1996).

Este mecanismo propone un cambio de estado de oxidación de la proteína FeMo, debido a la transferencia de electrones por parte de la proteína Fe hacia los cúmulos P pertenecientes al cofactor, electrones que son almacenados hasta que son requeridos para la reducción de la molécula de dinitrógeno. Este proceso es energéticamente compensado por la hidrólisis de ATP en la proteína Fe.²⁵ En la figura 1.3 se muestra el esquema general de la reducción en la proteína FeMo, en donde cada uno de los estados intermedios corresponde a un ciclo en que la proteína Fe dona un electrón a la FeMo, a la par que lleva a cabo la hidrólisis de dos equivalentes de ATP. El ciclo completo involucra ocho electrones y 16 moléculas de ATP. Nótese que las transferencias de electrones están acoplados a transferencias de protones en todos los casos.

De todo lo anterior, podemos inferir que los factores de mayor relevancia que afectan la especificidad de la enzima nitrogenasa, frente a la reacción secundaria que es la producción de hidrógeno, son: (i) el ambiente proteico que envuelve al cofactor, el cual está íntimamente involucrado en el transporte de protones que se unen a los sitios metálicos en el cofactor, para después ser donados por éste a la molécula de dinitrógeno durante su reducción. (ii) El tipo de átomo metálico encontrado en el cofactor, pues como se sabe hasta el momento, existen la nitrogenasa de vanadio (FeV), la de hierro (FeFe) y la de molibdeno (FeMo), siendo ésta última la más eficiente en el proceso de reducción del N₂. (iii) El flujo de electrones requeridos para reducción determina la capacidad de reducción, donde un flujo bajo de electrones promueve la generación en mayor medida de H₂, mientras un flujo alto de electrones resulta en un aumento en la producción de NH₃.

De acuerdo con la figura 1.3, los primeros cuatro [e⁻/H⁺] son acumulados antes de la unión de N₂ que se supone se da en la etapa E₄. El esquema completo permite la unión de N₂ en E₃ también, pero E₄ conduce a la enzima por la ruta específica de la hidrogenación de N₂. Por ende, se cree que el estado E₄ es clave para entender cómo se da la transformación del nitrógeno a amoníaco. En un inicio, durante los estudios realizados en la elucidación de las especies intermediarias,²⁶ se demostró que gracias a la α-70^{Val-Ile} en la proteína FeMo, la enzima niega el acceso de todo tipo de sustratos al sitio activo, excepto a los protones, aunque en ese momento no se sabía el por qué ocurría esto, pero sí se tenía claro que era un proceso clave. Estudios recientes de resonancia paramagnética electrónica (RPE) acoplada a la espectroscopía de doble

resonancia nuclear electrónica (ENDOR por sus siglas en inglés), llevados a cabo por Hoffman y colaboradores,²⁷ de la mano con el esquema cinético de la figura 1.3, han determinado que la estructura de E₄ es la clave para reconocer el papel central de los hidruros en el mecanismo de fijación de nitrógeno. El análisis espectroscópico de E₄ reveló la presencia de dos hidruros puente entre dos metales [M-H-M]; este descubrimiento muestra que los hidruros tienen un acoplamiento hiperfino isotrópico grande, lo cual condujo a su asignación como hidruros unidos a un ion o iones metálicos del sitio activo. Mediciones posteriores de ⁹⁵Mo ENDOR establecieron que ambos hidruros unen dos iones Fe, formando dos fragmentos [Fe-H-Fe]; a este intermediario clave lo denominaron intermediario *Janus* (figura 1.3).

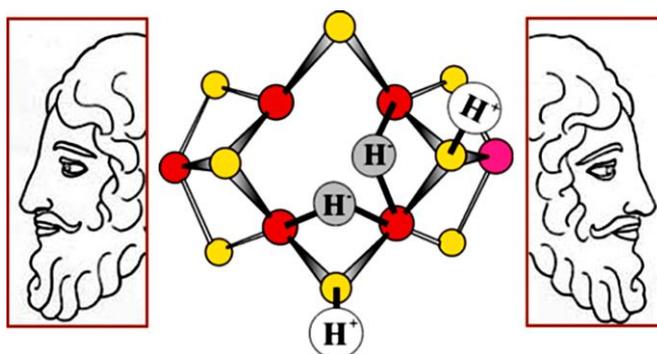
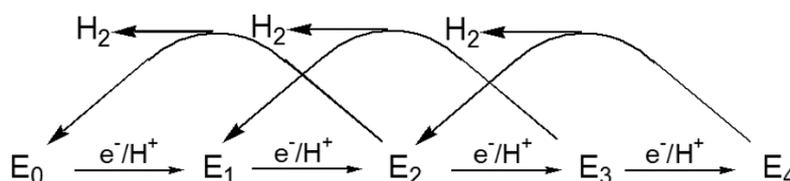


Figura 1.3. Representación de E₄ que contiene dos fragmentos [Fe-H-Fe], enfatizando el papel esencial del intermediario clave "*Janus*", con cuatro [e⁻/H⁺].²⁸

Los autores asumen que los protones mostrados en la figura 1.3 de forma terminal, se esbozan de esta forma ya que deben estar cerca de la densidad de carga negativa asociada con hidruros metálicos tipo puente, con el fin de obtener la estabilización electrostática dada en la acumulación requerida de un equivalente de reducción (un protón y un electrón) entregados a la proteína FeMo. Sumado a esto, el análisis a baja temperatura de este intermediario dihidruro putativo (congelado a -20 °C), que previene el suministro adicional de electrones provenientes de la proteína Fe, mostró que el FeMoco se relaja al estado de reposo por la pérdida sucesiva de dos moléculas de H₂. Según el esquema 1.2, solo E₄ sufriría este proceso de relajación en dos pasos: en el primero se libera la primera molécula de H₂, generando el estado E₂ de menor energía, subsecuentemente se da liberación de una segunda molécula de H₂, produciendo E₀, que dicho de otra forma es el mismo FeMoco de partida. Este proceso de relajación reveló que el intermediario atrapado es el estado E₄, que ha acumulado $n = 4$ electrones y 4 protones.



Esquema 1.2. Estados intermedios producidos por la liberación sucesiva de H₂ (estados de menor energía E₂ y E₀).

El análisis de la versión simplificada del esquema de la figura 1.3 revela que E₄ es un intermediario clave en el proceso de reducción de N₂. Al observar los pasos iniciales para la formación de E₄ y siendo éste la mitad de las entregas de electrones y protones

necesarios la fijación de N_2 , es evidente que cuatro de los ocho equivalentes reductores se acumulan en E_4 , incluso antes de que N_2 se vea involucrado. Mirando hacia adelante, hacia la formación de NH_3 , E_4 es el estado en el que comienza la hidrogenación de N_2 y está involucrado en uno de los mayores enigmas de la fijación de N_2 : ¿cómo y por qué se pierde H_2 tras la unión de N_2 ? El almacenamiento de los equivalentes reductores acumulados en el estado E_4 aparentemente como hidruros puente tiene importantes consecuencias. Un hidruro puente es menos susceptible a la protonación que un hidruro terminal, por lo tanto, estos hidruros puente disminuyen la tendencia a perder equivalentes reductores mediante la formación de H_2 (esquema 1.1), facilitando así la acumulación de equivalentes reductores por FeMoco. De este modo también disminuye la capacidad de los hidruros para intercambiarse con protones provenientes del medio en que se encuentra la enzima, una característica que es de gran importancia. Estos hallazgos plantean preguntas interesantes, tanto sobre el papel que el átomo de C intersticial desempeña en la nitrogenasa, así como cuales son las rutas biosintéticas para la síntesis de este cúmulo “organometálico”, teniendo en cuenta la importancia de los intermediarios ya descritos.

Ahora bien, la catálisis de sistemas biológicos existentes como las enzimas, comúnmente muestran un rendimiento superior en términos de: *i*) velocidad, *ii*) especificidad, *iii*) actividad a temperaturas y presiones moderadas.²⁹ Conforme a esto, muchos investigadores se han dado a la tarea de preparar análogos sintéticos para emular las estructuras, propiedades físicas y las funciones de dichos sistemas naturales (síntesis bioinspirada). El éxito en este empeño tiene potenciales implicaciones no sólo para proporcionar información sobre el funcionamiento de las enzimas, sino también para producir nuevos catalizadores que promuevan este tipo de transformaciones en condiciones más favorables para el medio ambiente y que sean fácilmente llevadas a cabo.

1.2 Modelos inorgánicos inspirados en el cofactor FeMo

Como ya se ha mencionado, la fijación biológica de nitrógeno juega un papel crucial en el suministro de nitrógeno para otras formas de vida en la tierra, ya que contribuye aproximadamente el 60% del N_2 total fijado en el ciclo biogeoquímico del nitrógeno.³⁰ En este contexto, el cofactor FeMo de la nitrogenasa es uno de los sistemas bioinorgánicos más complejos, capaz de reducir N_2 catalíticamente y producir NH_3 , además de H_2 como subproducto. El rendimiento de esta reacción es muy alto y las condiciones son muy suaves (presión y temperatura ambientales), por lo cual resulta de gran interés para los químicos diseñar y sintetizar sistemas que puedan llevar a cabo la reducción del N_2 de una forma similar a como lo realiza la metaloenzima nitrogenasa, sin tener que usar infraestructuras costosas, con altos gastos energéticos y de recursos como lo que se emplean en el proceso Haber-Bosch (350-550 °C y 150-350 atmósferas de presión). Para poder comprender mejor el por qué la dificultad de este proceso, debemos remitirnos a la molécula de dinitrógeno, más específicamente a sus propiedades electrónicas: *i*) N_2 tiene fuertemente retenidos sus electrones σ y π , de esta forma comparado con su homólogo isoelectrónico CO, el N_2 es muy pobre donador σ y un pobre aceptor π ; *ii*) el enlace triple de la molécula de nitrógeno es extremadamente fuerte (944 kJ/mol), por ende, romper este enlace requiere mucha energía.

1.2.1 Orbitales moleculares del dinitrógeno

La configuración electrónica de dinitrógeno puede representarse como $(1\sigma_g)^2(1\sigma_u)^2(2\sigma_g)^2(2\sigma_u)^2(1\pi_u)(3\sigma_g)^2$. El orbital más alto ocupado (HOMO por sus siglas en inglés) es $3\sigma_g$ y más alto que $1\pi_u$ debido a la mezcla de orbitales s y p . La figura 1.4 representa el límite aproximado de superficies de los orbitales moleculares y sus energías. Cabe resaltar que el orbital molecular desocupado en energía más baja $1\pi_g$ (LUMO por sus siglas en inglés) está situado a una energía relativamente alta, por lo cual no actúa como aceptor π y los dos orbitales $3\sigma_g$ y $1\pi_u$ ocupados están fuertemente unidos, su energía difiere en 1.5 eV.

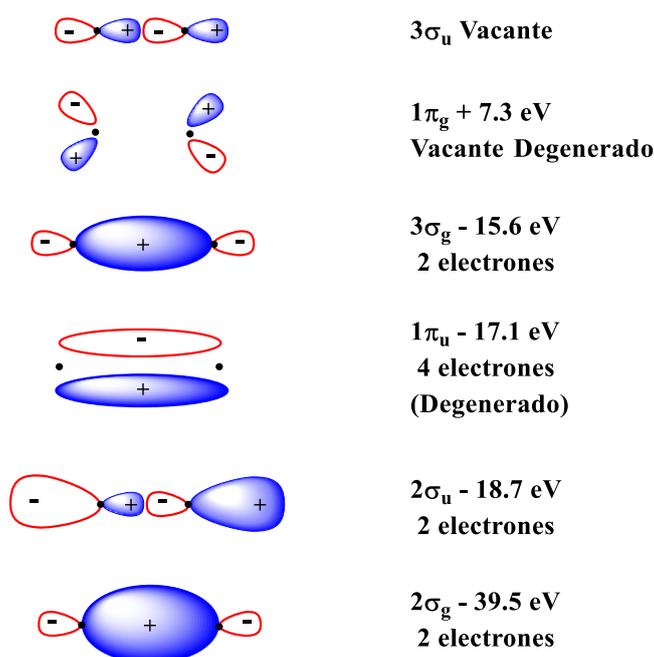


Figura 1.4. Contornos de los orbitales moleculares frontera de N₂.³¹

1.2.2. Termodinámica de la escisión consecutiva del enlace del dinitrógeno

Considerando la energía requerida para la escisión de la molécula de dinitrógeno podemos entrever las razones más relevantes de la naturaleza inerte de esta molécula, así como la clave para comprender mejor la química involucrada para el rompimiento consecutivo del enlace triple presente. La disociación del primero de los tres enlaces (que requiere más de 418 kJ mol⁻¹) corresponde a aproximadamente la mitad de la energía del triple enlace total. Se diferencia claramente esta molécula de otras con enlaces múltiples, como por ejemplo el acetileno cuya energía de rompimiento para el primer enlace es la más débil (222 kJ mol⁻¹). La fuerte diferencia entre estas moléculas isoelectrónicas es evidentemente una consecuencia de la repulsión de los dos pares de electrones no compartidos y del par de electrones del enlace π restante después de la escisión de uno de los enlaces de dinitrógeno, mientras que la repulsión de electrones es menor en etileno, ya que cuatro electrones están comprometidos en dos enlaces σ con átomos de H. Por lo tanto, la energía del estado triplete del dinitrógeno (que puede considerarse como molécula de N₂ con uno de los enlaces escindidos) corresponde a un

nivel energético mucho más alto, en relación con el estado fundamental, que el estado de triplete correspondiente del acetileno.

La diferencia en la distribución de energía entre los enlaces en acetileno y dinitrógeno conduce a diferencias drásticas en la reactividad de estas moléculas. Las reacciones de uno y dos electrones que son termodinámicamente favorables para los acetilenos (y también las olefinas) a menudo están prohibidas para el dinitrógeno. Por lo tanto, ni una reacción radicalaria de dihidrógeno con dinitrógeno (que podría iniciarse mediante la adición de un átomo de hidrógeno a N_2) es posible, ni la hidrogenación catalítica a través del diazeno como intermediario, siendo esta una de las razones por las cuales no se han reportado catalizadores de hidrogenación típicos hacia dinitrógeno. La formación de amoníaco, que es un proceso clave en la fijación enzimática de dinitrógeno, corresponde a la reducción de N_2 . La brecha energética entre los orbitales HOMO-LUMO ($3\sigma_g-1\pi_g$: 22.9 eV) implica que la molécula pierda o gane electrones con mucha dificultad, haciendo que la química redox de esta molécula sea también muy limitada.³²

Debido que la molécula de dinitrógeno prácticamente no presenta reactividad alguna, la mayoría de los estudios se centran en su activación. Es evidente por todo esto que existe gran interés en tratar de elucidar el mecanismo de activación de dinitrógeno por la enzima nitrogenasa para llevar a cabo su función. De esta forma se han sintetizado complejos con diferentes metales de transición, entre los más importantes se encuentran Fe, Mo y Ru, entre otros que a continuación se presentan.

1.2.3 Complejos de metales de transición: catalizadores para la reducción de dinitrógeno

Como ya se ha mencionado, el dinitrógeno, similar a otras moléculas insaturadas, podrá formar complejos con compuestos de metales de transición en los que N_2 se comporta como donador y aceptor de electrones. Los diferentes tipos de complejos ya reportados experimentalmente implican que podemos encontrar coordinada la molécula de dinitrógeno de diferentes maneras (figura 1.5).³³

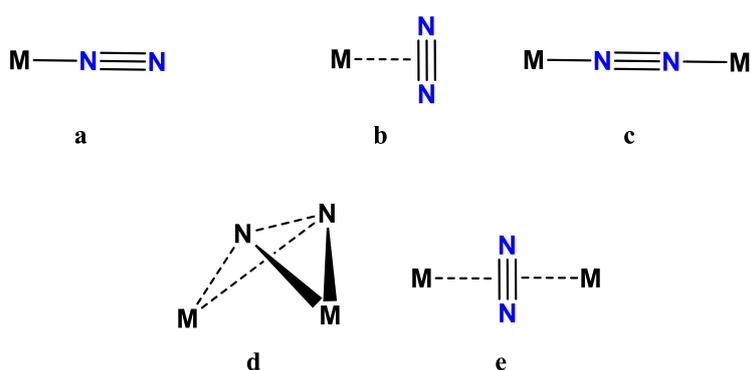


Figura 1.5. Formas de coordinación de la molécula de dinitrógeno a centros metálicos.

En medios apróticos, algunos de los complejos en la figura 1.5 pueden reaccionar con un agente reductor para propiciar la ruptura de los enlaces N-N, produciendo incluso hidrazina y amoníaco bajo la acción posterior de un ácido. Es importante que el dinitrógeno se convierta en una base mucho más fuerte en estos complejos que en el estado libre; esto, a su vez, facilita la reducción en medios próticos. La interacción de

retrodonación $d_{\pi} \rightarrow p_{\pi}$ es esencial para la reducción de dinitrógeno en la esfera de coordinación del metal.

1.2.3.1 Complejos mononucleares

Los complejos terminales lineales tipo "a" en la figura 1.5 son usualmente más estables que los complejos laterales "b", activando mejor la molécula de N_2 ya que los orbitales d del metal pueden interactuar mejor con ambos orbitales π_g^* vacíos del dinitrógeno (figura 1.6). Por lo tanto, la protonación de dinitrógeno y su posterior reducción en complejos laterales del tipo "b" es menos probable que en los complejos "a" lineales, aunque los "b" pueden ser intermedios en la formación de complejos bi- y polinucleares en el proceso de reducción. La figura 1.6 se muestra el esquema de la interacción de un metal y los orbitales del dinitrógeno en un complejo lineal "a". Para un debilitamiento máximo de los enlaces π del dinitrógeno, se necesitan al menos cuatro electrones. La reducción de dinitrógeno puede continuar con la protonación siempre que esté termodinámicamente permitida, dependiendo del grado de reducción.

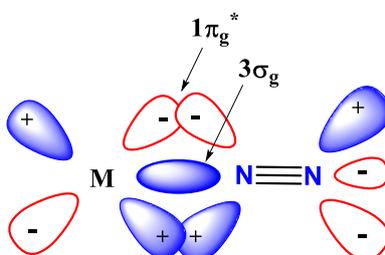


Figura 1.6. Interacción de la molécula de N_2 coordinada de forma terminal al metal M.

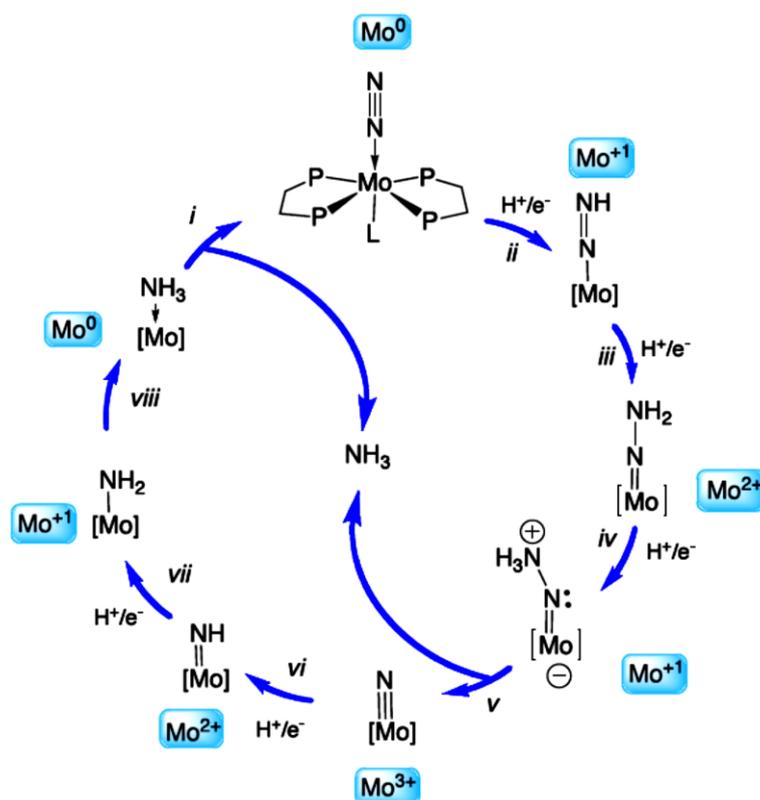
En el panorama más simple la molécula de nitrógeno se une de manera terminal a un solo centro metálico en el sitio activo; de esta forma, el llenado de los orbitales σ no enlazantes del metal, genera un nuevo enlace dativo con los orbitales vacantes d_{z^2} o $d_{x^2-y^2}$ del metal. Los orbitales d_{xz} , d_{xy} o d_{yz} del metal que deberán estar llenos, interactúan por retrodonación con los orbitales π^* de N_2 . Esta retrodonación es la que reduce el orden de enlace N-N haciéndolo más reactivo, estabilizando además el enlace M-N. No obstante, se desconoce si la coordinación y posterior activación de N_2 se da en solo sitio metálico e incluso si sucede en algunos de los átomos de Fe o en el átomo de Mo.³⁴ En este sentido los modelos inorgánicos bien definidos, que además se puedan estudiar fácilmente en disolución, representan una herramienta útil para comprobar cuáles son las propuestas mecanísticas químicamente viables en este proceso, al menos con respecto a las etapas fundamentales en la reacción y bajo una conjunto específico de condiciones. Así, se busca que dichos sistemas logren aproximarse a las metaloenzimas en cuanto a aspectos estructurales, electrónicos, espectroscópicos o de reactividad. Estos sistemas bioinspirados pueden proporcionar de forma indirecta datos claves en relación al sitio activo al que emulan.

Los primeros modelos inorgánicos bioinspirados en el cofactor FeMo fueron de molibdeno, dado que en la fecha en que se reportaron los modelos sintéticos ya se había descubierto que este centro metálico se encuentra en el sitio activo de la nitrogenasa. Estudios posteriores infirieron que la activación de la molécula de N_2 se daba cerca o quizás en el centro metálico de Mo, también se sabía que con tan sólo el cambio del ligante homocitrato a citrato se inhibía la actividad de la metaloenzima.³⁵ Esto llevó a la

construcción de complejos con centros metálicos de molibdeno, debido a lo cual podemos encontrar hasta el momento numerosos ejemplos en los que se establece no sólo la existencia del fragmento [Mo]-N₂, sino que demuestran también la activación y reducción de la molécula de N₂.

- *Modelo de Chatt*

El primer estudio realizado sobre la activación de dinitrógeno por compuestos inorgánicos fue realizado por Chatt y su grupo de investigación, con complejos de molibdeno y tungsteno con donadores fosfina, sentando las bases de esta área de la química.³⁶ Estos trabajos permitieron proponer un ciclo catalítico para la reducción heterolítica de N₂ en el que el centro metálico va desde Mo(0) hasta Mo(III) (esquema 1.3).

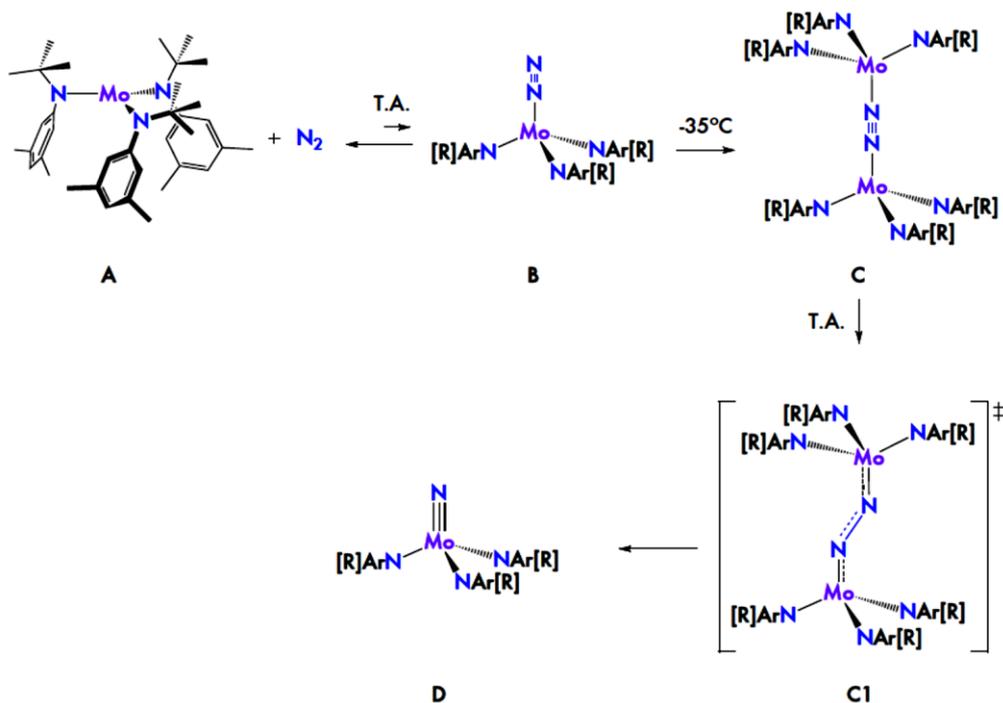


Esquema 1.3. Ciclo de *Chatt* para la reducción de nitrógeno.³⁷

Las características esenciales del ciclo son: *i*) formación del aducto de dinitrógeno con el complejo LP₄Mo(0) π-básico, *ii*) conversión a la especie Mo(I) N₂H (diazenuro) mediante la transferencia de un átomo de hidrógeno, *iii*) reducción adicional por transferencia de un segundo átomo de hidrógeno generando la especie terminal Mo(II)-N₂H₂, *iv*) generación de NH₃ y la especie Mo(III)-(N) (nitruro) por la transferencia del tercer átomo de hidrógeno al átomo N-β. Continuando con este ciclo, el complejo de nitruro terminal se transforma entonces a un segundo equivalente de NH₃ por transferencias sucesivas de átomos de H generando otros intermediarios: *v*) Mo(II)-NH (imida), *vi*) Mo(I)-NH₂ (amida) y *vii*) Mo(0)-NH₃ (amina).³⁸

- *Modelo de Cummins*

Posteriormente, el grupo de *Cummins* demostró la viabilidad de la ruptura estequiométrica del triple enlace nitrógeno-nitrógeno con complejos de molibdeno.³⁹ En este sistema la molécula de nitrógeno se coordina al metal por el hemisferio menos impedido; sin embargo, esta unión es reversible y a temperatura ambiente el sistema está desplazado hacia la especie $\text{Mo}(\text{N}[\text{R}]\text{Ar})_3$ libre de nitrógeno (Esquema 1.4).



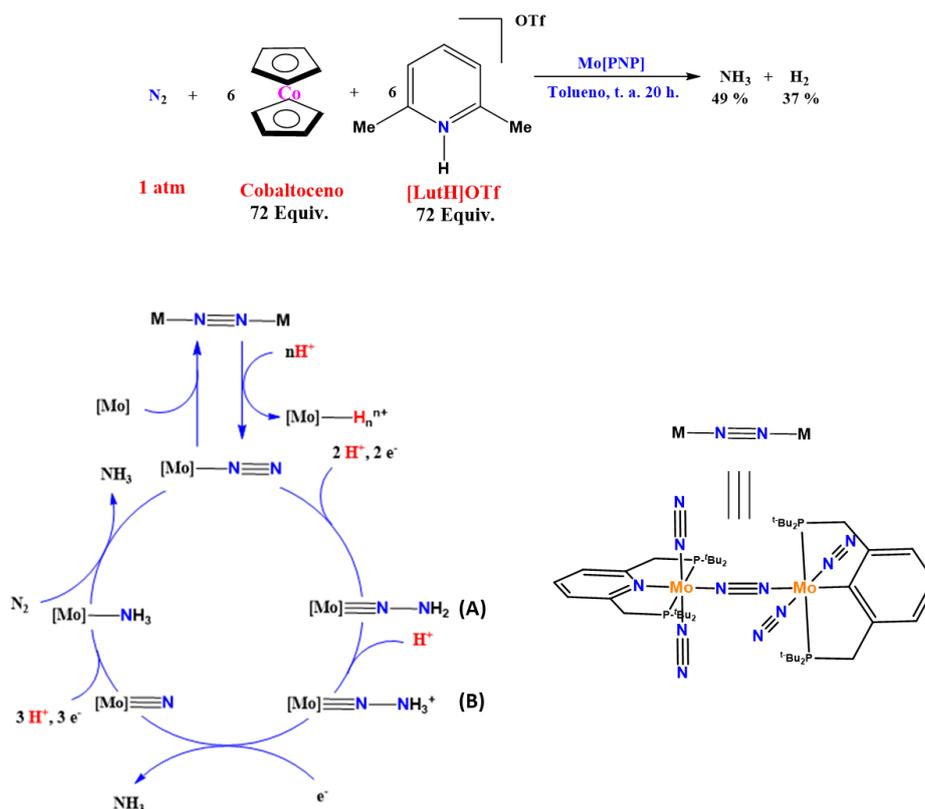
Esquema 1.4. Mecanismo para la escisión de N_2 , modelo de Cummins.

No obstante, cuando dicha disolución se lleva a $-35\text{ }^\circ\text{C}$ por varios días, se genera la especie dinuclear debido a un puente N_2 $\{(\text{N}[\text{R}]\text{Ar})_3\text{Mo}_2\}(\mu\text{-N}_2)$ (esquema 1.4). Después de llevar este nuevo complejo a temperatura ambiente, el dímero se rompe para generar dos equivalentes del nitruro metálico $(\text{N}[\text{R}]\text{Ar})_3\text{Mo}(\text{N})$.

- *Modelo de Schrock*

En 2003, Yandulov y Schrock informaron sobre el primer catalizador homogéneo bien definido para la producción de amoníaco a partir de nitrógeno molecular. El catalizador es el complejo de Mo(III)-triamidoamina $\text{Mo}[(\text{HIPTN})_3\text{N}]$, **MoL**, donde $[(\text{HIPTN})_3\text{N}]^{3-}$ es el ligante tetradentado $([\{3,5-(2,4,6\text{-iPr}_3\text{C}_6\text{H}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\}_3\text{N}]^{3-})$.⁴⁰ Tras la exposición al dinitrógeno, el aducto de dinitrógeno $\text{MoL}(\text{N}_2)$ así observado puede reducirse a amoníaco mediante la adición lenta de la fuente de electrones (Cp^*Cr) a una disolución del catalizador de molibdeno que contiene la fuente de protones (2,6-lutidinio)[$\text{B}(3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3)_4$] (esquema 1.5).

sustanciales de hidrógeno y 12 equivalentes de amoníaco se producen por mol de molibdeno (esquema 1.6, arriba). De igual forma, lograron proponer un ciclo catalítico completo para la producción de amoníaco por Mo(PNP) (esquema 1.6, abajo). En la etapa de iniciación, la protonación del dímero conduce a un hidruro de molibdeno inactivo y al aducto de dinitrógeno de Mo catalíticamente activo [Mo(PNP)(N₂)]. Este aducto de dinitrógeno de Mo(II) es capaz de experimentar un ciclo catalítico basado en un mecanismo no tan alejado al ciclo de Schrock propuesto para los sistemas anteriormente descritos. Este mecanismo propuesto para Mo(PNP) se fundamenta en el aislamiento y la caracterización de los intermediarios hidrazido (A) e hidrazidio (B) (esquema 1.6).



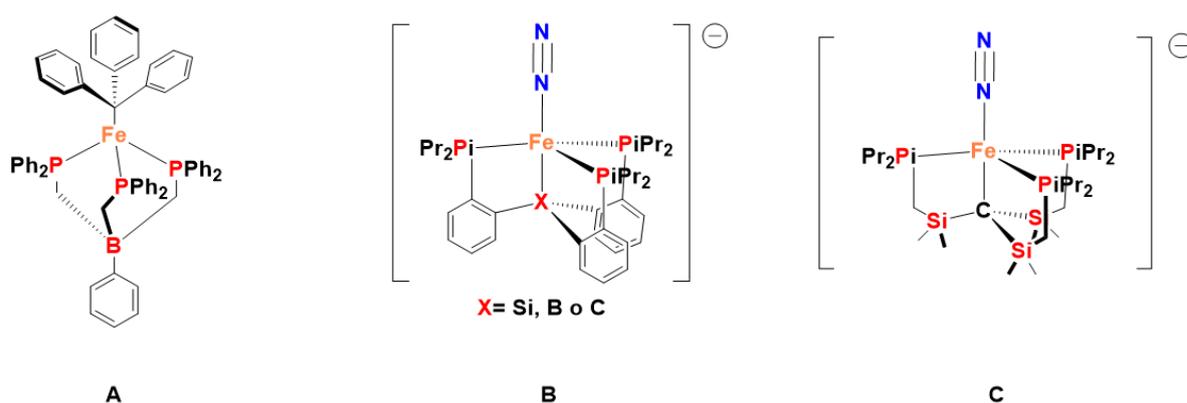
Esquema 1.6. Arriba: sistema catalítico y abajo: ciclo catalítico propuesto para la reducción de dinitrógeno catalizado por el complejo de *Nishibayashi* [Mo(PNP)].

- *Modelo de Peters*

Los modelos discutidos hasta el momento presentan la viabilidad química de un sistema para la reducción de nitrógeno a amoníaco mediada por un solo centro de molibdeno. Sin embargo, es de interés el desarrollo de modelos para la reducción de N₂ mediada por sistemas de hierro. Conforme a esto existen dos escenarios que deben ser contemplados al hablar de un modelo de hierro inspirado en la nitrogenasa: primero que todo, debemos recordar que el sitio activo de la metaloenzima posee dos o más centros de hierro íntimamente involucrados en el proceso de reducción de N₂, y segundo, es que como se había dicho con anterioridad, para facilitar su estudio se construyeron sistemas mononucleares de hierro como mediador en cada uno de los pasos en el camino a la generación de amoníaco. El escenario que involucra complejos multimetálicos de hierro recibió mayor atención durante la última década, de los cuales se presentan algunos

ejemplos de interés para este trabajo de tesis. En comparación con los modelos de Chatt y de Schrock descritos anteriormente, se esperaría que complejos análogos de hierro sean capaces de llevar a cabo la activación inicial, y tal vez incluso la totalidad de los pasos que conducen a la reducción de nitrógeno.

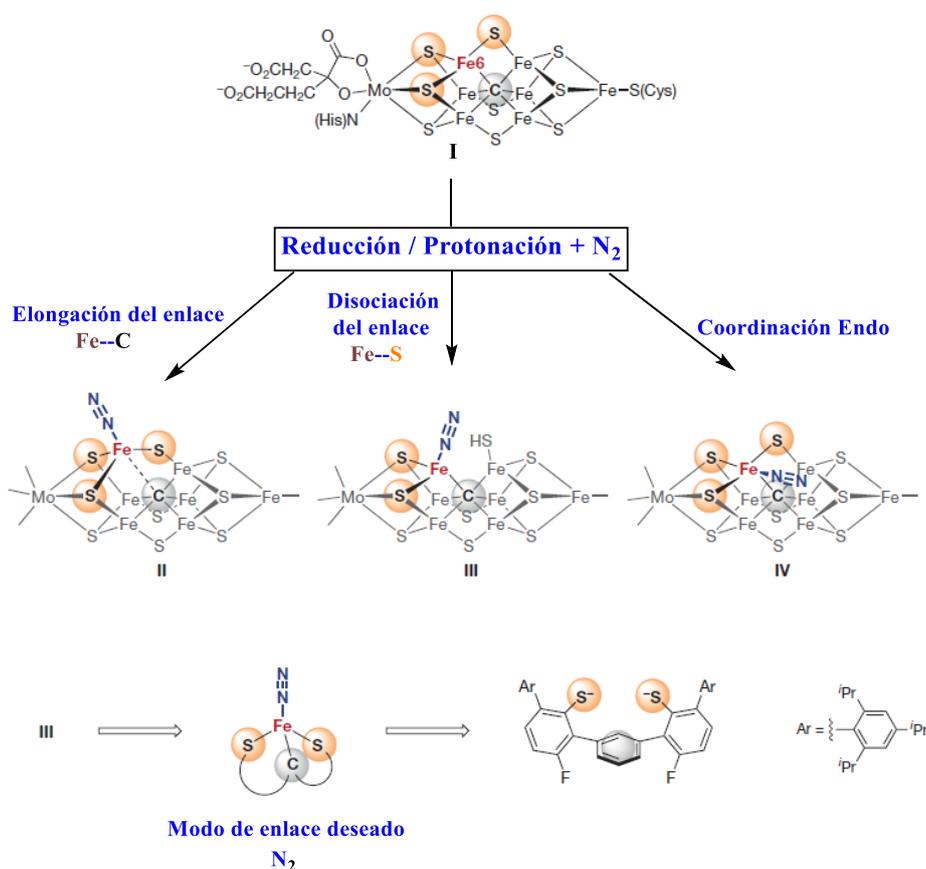
El escenario en el que la fijación de N_2 este mediada por solo un centro de hierro está conceptualmente relacionado con lo que sucede en el citocromo P450, pero en este caso la liberación heterolítica de amoníaco generaría una especie nitruro de hierro en alto estado de oxidación (por ejemplo: $Fe^I N_2 + 3H^+ + 3e^- \rightarrow Fe^{IV} \equiv N + NH_3$). Para investigar la posibilidad de un ciclo de fijación de N_2 mediada por un solo sitio de hierro, Peters y colaboradores han desarrollado en la última década investigaciones en la protonación de complejos $[Fe]-N_2$ empleando ligantes tripodales.⁴³ Estos trabajos tenían como finalidad estudiar la reactividad de complejos de hierro en bajo estado de oxidación, con ligantes tripodales tipo $[PhBP_3]Fe(PPh_3)$ donde ($[PhBP_3] = [PhB(CH_2PPh_2)_3]$) con Fe(I) (Esquema 1.7). Es interesante que este sistema sufre una rápida oxidación por una arilazida para producir una imida de Fe(III) enlazada de manera terminal $[PhBP_3]Fe(N-p\text{-tolil})$. Especies sintéticas tipo Fe-oxo, imida/nitruro son de gran interés debido al papel que se ha postulado cumplen en catálisis (específicamente en la activación de N_2). En este sentido se han logrado avances significativos gracias al desarrollo de una gran variedad de complejos, con los cuales se ha estudiado el efecto que tienen diferentes átomos centrales (B, C y Si) en el ligante auxiliar (esquema 1.7). Generalmente, los complejos son neutros con un centro de Fe(I) y un ligante monoaniónico, con variantes en cuanto al átomo que lleva formalmente la carga negativa, así como el átomo donador *trans* al ligante axial N_2 . Más recientemente, y dadas las evidencias que indican que el átomo intersticial en el cofactor FeMo es carbono,⁴⁴ se han llevado a cabo estudios de modelos que pueden indicar una función plausible para este átomo intersticial (esquema 1.7B y C).⁴⁵ De esta forma el grupo de Peters ha logrado obtener modelos discretos, relativamente fáciles de estudiar y que han permitido aislar diversos complejos como potenciales intermediarios en un proceso catalítico de reducción de nitrógeno en un solo centro de Fe.



Esquema 1.7. Modelos Inorgánicos del grupo de Peters.⁴³

- *Modelos de Holland*

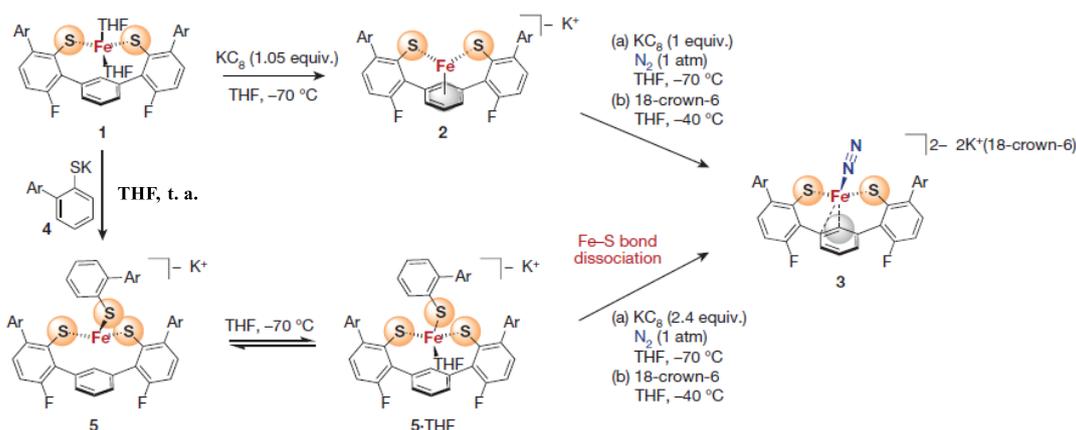
Uno de los trabajos más representativos y recientes que ha abierto una nueva perspectiva a cerca de tener complejos de hierro con ligantes sulfuro, es el reportado por *Holland* y colaboradores. En esta serie de trabajos el autor discute que, si bien en los últimos años el modelado sintético de la nitrogenasa se basaba en complejos de molibdeno, debido a la demostrada capacidad de los mismos para reducir el N_2 a amoníaco, no hay que dejar de lado que la biosíntesis de la enzima han sugerido que el N_2 se une al centro de hierro en el sitio activo. A esto se suma que la comprensión más amplia en cuanto a las nitrogenasas se refiere, depende fundamentalmente de los avances logrados por el estudio de los complejos de hierro de origen sintéticos. Por esta razón se plantea un ligante que pueda emular más de cerca el sitio activo de la nitrogenasa (esquema 1.8).



Esquema 1.8. Representaciones esquemáticas de FeMoco y tres modos posibles de unión a N_2 . Los ligandos de azufre posiblemente protonados no están especificados y diseño de ligantes con un sitio de azufre y carbono de origen sintético.

Las nitrogenasas más comunes reducen el N_2 atmosférico en el cofactor FeMoco, dicho de otra forma, es un cúmulo de hierro y molibdeno rico en azufre, junto con los datos anteriormente mencionados, estudios cinéticos y espectroscópicos.⁴⁶, se propone que los centros metálicos de hierro que están coordinados con el azufre y los átomos de carbono en FeMoco funcionan como sitios de unión al sustrato (N_2). En el estado de reposo (I, esquema 1.8), estos sitios de hierro tienen enlaces a tres átomos de azufre y un átomo de carbono, se sabe que la adición de electrones al estado de reposo hace que el FeMoco reaccione con N_2 , pero la geometría y el entorno de unión de las especies ligadas a N_2 no está del todo elucidado. Por esta razón estos trabajos se esfuerzan en describir

complejos sintéticos con una esfera de coordinación rica en azufre que, al reducirse, rompe un enlace Fe-S y se une al N₂. El producto de estos estudios es el primer complejo sintético de Fe-N₂ en el que el hierro tiene enlaces a azufre y átomos de carbono, proporcionando un modelo para la coordinación de dinitrógeno en el FeMoco. Estos resultados demuestran que romper un enlace Fe-S es una ruta químicamente razonable para la unión de N₂ en el sitio activo de la metaloenzima y posterior debilitamiento de los enlaces del N₂, lo que es demostrado con la ayuda de datos estructurales y espectroscópicos.⁴⁷



Esquema 1.9. Unión de N₂ en un sitio hierro-azufre-carbono a través de la escisión del enlace Fe-S. Reacciones de los sitios Fe-S sintéticos que conducen a la unión de N₂. La ruta inferior muestra el rompimiento del enlace Fe-S y posterior unión del N₂.

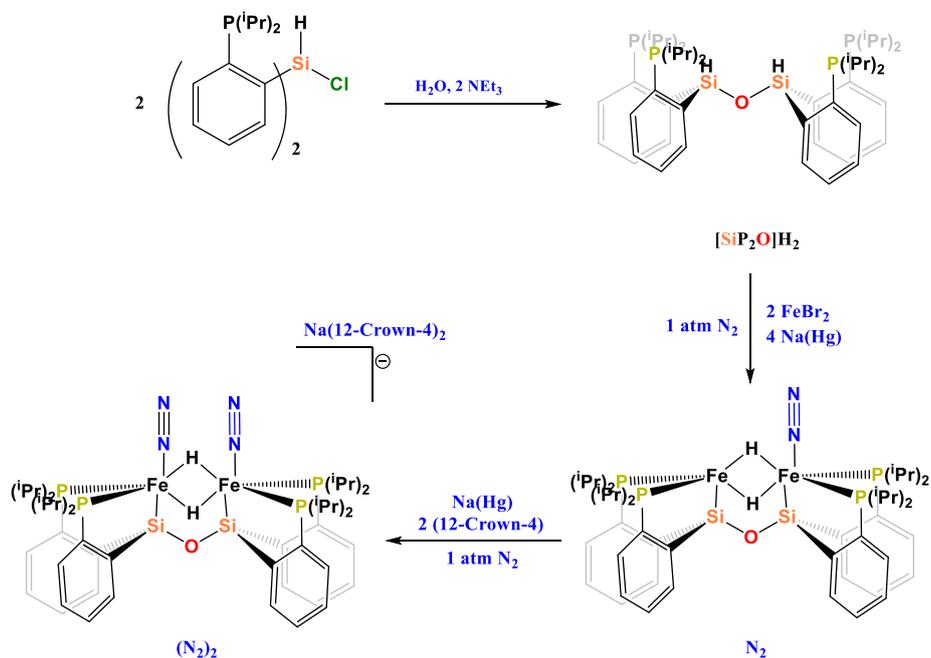
Esta es una de las pruebas fehacientes de la importancia de poseer ligantes ricos en azufre y del cómo influyen sobre la coordinación y reducción del nitrógeno. En el esquema 1.9 se muestran las especies involucradas junto con las condiciones de reacción para llevarse a cabo la activación del N₂.

1.2.3.2 Complejos Binucleares

- *Modelo de Peters*

El mecanismo íntimo de la fijación biológica de nitrógeno en el cofactor FeMo de la enzima nitrogenasa es un problema fascinante y no resuelto. Uno o dos de los átomos de hierro centrales de FeMoco se han destacado como sitios de unión de N₂ posibles. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de datos bioquímicos y espectroscópicos,⁴⁸ además de la química sintética del modelo Fe-N₂ que establece que la reducción de N₂ a NH₃ es posible en un centro de hierro,⁴⁹ queda la pregunta de cómo un sitio o sitios de hierro que residen dentro de un entorno rico en azufre facilitarían la unión de N₂. Hasta la fecha, hay pocos precedentes sintéticos para los complejos de Fe-N₂ que presentan azufre dentro de la primera esfera de coordinación del centro metálico.⁵⁰ Por otro lado, los complejos binucleares lineales del tipo "c" (figura 1.5) son los más extendidos entre los complejos binucleares de dinitrógeno conocidos hasta el momento. Estos complejos se caracterizan por poseer puentes de dinitrógeno de forma lineal enlazando los centros metálicos. Se supone que en este tipo de sistemas dos electrones de cada metal interactúan con dos orbitales π del dinitrógeno, por lo tanto, la ruptura de dos enlaces π en N₂ procede simultáneamente.

Este mecanismo permite el uso de agentes reductores más débiles que con los complejos mononucleares, por ende, la reducción de la molécula de dinitrógeno puede proceder bajo condiciones más suaves que las requeridas con complejos monometálicos, y posiblemente con mejores rendimientos.



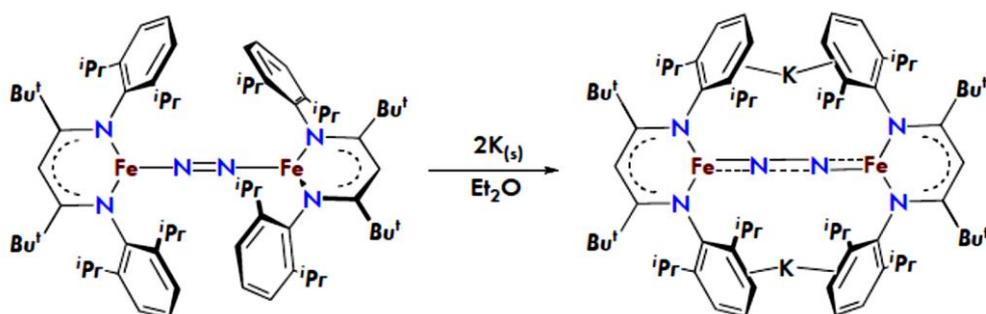
Esquema 1.10. síntesis de complejos binucleares de hierro con ligantes tipo $[\text{SiP}_2\text{O}]\text{H}_2$.

Uno de los ejemplos es el reportado por Peters y colaboradores (esquema 1.10); esta investigación se fundamenta en los reportes anteriormente discutidos, más específicamente son análogos de los complejos **B** en el esquema 1.7. Dichos complejos poseen donadores tipo fosfinas y silicio, además que el sistema en el esquema 1.10 puede albergar dos centros metálicos de hierro, los cuales poseen dos hidruros tipo puente. El autor concluye que la presencia de estos hidruros conlleva a que la molécula de dinitrógeno sea activada más eficientemente. Estos resultados resaltan el impacto dramático que puede tener una única etapa de transferencia de electrones (ET) en términos de unión al sustrato. Finalmente, los compuestos descritos en esta investigación son prometedores como modelos similares en función de nitrogenasa ya que se producen cantidades sustanciales de NH_3 con la exposición a una fuente de protones y de electrones. Los ligantes hidruro que unen dos o más centros de hierro se acumulan supuestamente en FeMoco de la nitrogenasa, y su papel en la reducción de N_2 a NH_3 permanece desconocido. Peters sugiere que la función de estos hidruros puede ser la de facilitar la coordinación de N_2 en un sitio de hierro de FeMoco . Lo más notable es que estos modelos bimetalicos se unen a una o dos moléculas de N_2 dependiendo del estado de oxidación de la unidad $\text{Fe}_2(\mu\text{-H})_2$. Esto se ve confirmado al poder caracterizar un ejemplo inusual de $\text{Fe}^{\text{II}}(\mu\text{-H})_2\text{Fe}^{\text{I}}$ de valencia mixta que muestra una mejora de 10^6 veces de la afinidad de unión del N_2 sobre su análogo oxidado, según se estableció mediante técnicas espectroscópicas y electroquímicas. Como se ha demostrado notablemente, las especies de hierro son capaces de reducir N_2 a NH_3 , incluidos varios casos con reducción catalítica de N_2 señalados anteriormente. Igualmente importante ha sido la constatación de que otras características hipotéticas de los compuestos intermedios de FeMoco , tales como los hidruros de hierro de alto spin, y los complejos con diazeno e hidrazina, son estructuras factibles en presencia de sulfuros y otros

donadores azufrados. Los estudios espectroscópicos sobre estas especies demuestran que su uso en la identificación de intermedios, y su reactividad son indispensables en el estudio del FeMoco.

- *Modelos de Holland*

Hasta este momento hemos podido observar la viabilidad de los sistemas binucleares en la activación de la molécula de dinitrógeno, donde se puede evidenciar la importancia de poseer dos o más centros metálicos. Sumado a esto, para obtener modelos mejor perfilados para una elucidación mecanística, es necesario obtener complejos inorgánicos mejor definidos donde el centro de hierro se encuentre protegido estéricamente, que permitan el estudio cuidadoso de las etapas concretas en la fijación de nitrógeno. En este contexto, *Holland* y colaboradores han reportado estudios sistemáticos basados en modelos donde el hierro está dicoordinado por ligantes dicetioiminatos (abreviado como nacnac, esquema 1.11). Tales sistemas están caracterizados por complejos bimetalícos de nitrógeno, que resultan durante la reducción del cloruro de (dicetiminato) de hierro(II) en atmósfera de N_2 .⁵¹



Esquema 1.11. Complejo bimetalíco Fe- N_2 tricoordinado.

Muchos de los avances iniciales en la reducción de N_2 han sido habilitados por los ligantes basados en N y P, aunque los sitios de hierro de FeMoco usan donadores de S y C. Por lo tanto, la próxima etapa en el modelado de la nitrogenasa es incorporar azufre y carbono en los modelos de hierro, tal como lo vimos en los trabajos desarrollados por *Holland* (esquema 1.11) en sus complejos mononucleares de Fe. Aunque la preparación de un modelo exacto de FeMoco sería un logro sintético sorprendente, la fidelidad estructural perfecta no es necesaria para un conocimiento profundo. Por ejemplo, sistemas análogos con ligantes S y C nos permiten comprender su influencia en la reactividad y espectroscopía del cofactor, por esta razón planteamos la síntesis de ligantes que posean estas características, para este fin mostramos a continuación los ligantes *NHC*.

1.2.3.3 Complejos tipo carbenos (*NHC*)

Debido a la dificultad para diseñar cúmulos apropiados análogos a la nitrogenasa, se han utilizado donadores más simples basados en carbono para hacer complejos mononucleares con donadores de carbono. Una elección conveniente de donador de C es el carbeno *N*-heterocíclico (*NHC*), que puede formar complejos estables con hierro. Sin embargo, los complejos de Fe- N_2 estabilizados por *NHC* son raros.⁵² Peters reportó

1.3 Referencias

- ¹ William P. Jencks, In: Catalysis in chemistry and enzymology, Dover Publications, Inc. **1987**.
- ² Principles of Bioinorganic Chemistry. Jeremy M. Berg, Stephen J. Lippard, and Georg Klatt. University Science Books **1994**, Mill Valley, California.
- ³ Messerschmidt, A.; Huber, R.; Wieghardt, K.; Poulos, T., Handbook of Metalloproteins. Wiley Ed. **2001**
- ⁴ (a) Ferguson, S. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 182. (b) Smil, V. Enriching the Earth: Fritz Haber, Carl Bosch, and the Transformation of World Food Production; MIT Press: Cambridge, MA, **2004**.
- ⁵ (a) Jia, H.-P.; Quadrelli, E. A. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 547. (b) MacKay, B. A.; Fryzuk, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 385.
- ⁶ Canfield, D. E.; Glazer, A. N.; Falkowski, P. G. *Science.* **2010**, *330*, 192.
- ⁷ (a) Cheng, Q. J. *Integr. Plant Biol.* **2008**, *50*, 786. (b) Thamdrup, B. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* **2012**, *43*, 407.
- ⁸ Gruber, N.; Galloway, J. N. *Nature.* **2008**, *451*, 293.
- ⁹ (a) Burk, D. *Ergeb. Enzymforsch.* **1934**, *3*, 23. (b) Burk, D.; Lineweaver, H.; Horner, C. K. *J. Bacteriol.* **1934**, *27*, 325.
- ¹⁰ (a) Haber, F. *Naturwissenschaften.* **1923**, *11*, 339. (b) Haber, F. *Naturwissenschaften.* **1922**, *10*, 1041.
- ¹¹ McGlynn, S. E.; Boyd, E. S.; Peters, J. W.; Orphan, V. J. *Front. Microbiol.* **2013**, *3*, 419.
- ¹² Boyd, E. S.; Anbar, A. D.; Miller, S.; Hamilton, T. L.; Lavin, M.; Peters, J. W. *Geobiology.* **2011**, *9*, 221.
- ¹³ (a) Macleod, K. C.; Holland, P. L. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 559. (b) Peters, J. C.; Mehn, M. P. In Activation of Small Molecules: Organometallic and Bioinorganic Perspectives; Tolman, W. B., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2006**; pp 81–119. (c) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 955. (d) Tanabe, Y.; Nishibayashi, Y. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2551.
- ¹⁴ Burgess, B. K.; Lowe, D. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2983.
- ¹⁵ Figura tomada de: Hoffman; B. M.; Lukoyanov, D.; Yang, Zhi-Yong; Dean, D. R.; Seefeldt; L. C. *Chem. Rev.* Article ASAP DOI: 10.1021/cr400641x Copyright c **2014 American Chemical Society**.
- ¹⁶ (a) Bulen, W. A.; LeComte, J. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1966**, *56*, 979. (b) Mortenson, L. E. *Fed. Proc.* **1965**, *24*, 233. (c) Mortenson, L. E. *Biochim. Biophys. Acta.* **1966**, *127*, 18.
- ¹⁷ (a) Hageman, R. V.; Burris, R. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1978**, *75*, 2699. (b) Dean, D. R.; Bolin, J. T.; Zheng, L. J. *Bacteriol.* **1993**, *175*, 6737. (c) Howard, J. B.; Rees, D. C. *Annu. Rev. Biochem.* **1994**, *63*, 235. (d) Kim, J.; Rees, D. C. *Biochemistry.* **1994**, *33*, 389.
- ¹⁸ (a) Bulen, W. A.; Burns, R. C.; LeComte, J. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1965**, *53*, 532. (b) Burns, R. C.; Bulen, W. A. *Biochim. Biophys. Acta.* **1965**, *105*, 437. (c) Mortenson, L. E. *Biochim. Biophys. Acta.* **1964**, *81*, 473.
- ¹⁹ Hageman, R. V.; Burris, R. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1978**, *75*, 2699.
- ²⁰ (a) Dean, D. R.; Bolin, J. T.; Zheng, L. J. *Bacteriol.* **1993**, *175*, 6737. (b) Peters, J. W.; Fisher, K.; Newton, W. E.; Dean, D. R. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 27007. (c) Kim, J.; Rees, D. C. *Science.* **1992**, *257*, 1677. (d) Ma, L.; Brosius, M. A.; Burgess, B. K. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 10528. (e) Lowe, D. J.; Fisher, K.; Thorneley, R. N. F. *Biochem. J.* **1993**, *292*, 93.
- ²¹ (a) Kim, J.; Rees, D. C. *Nature.* **1992**, *360*, 553. (b) Chan, M. K.; Kim, J.; Rees, D. C. *Science.* **1993**, *260*, 792. (c) Kim, J.; Woo, D.; Rees, D. C. *Biochemistry.* **1993**, *32*, 7104.
- ²² Eady, R. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3013.
- ²³ (a) Spatzal, T.; Aksoyoglu, M.; Zhang, L.; Andrade, S. L. A.; Schleicher, E.; Weber, S.; Rees, D. C.; Einsle, O. *Science.* **2011**, *334*, 940. (b) Lancaster, K. M.; Roemelt, M.; Ettenhuber, P.; Hu, Y.; Ribbe, M. W.; Neese, F.; Bergmann, U.; DeBeer, S. *Science.* **2011**, *334*, 974. (c) Lancaster, K. M.; Hu, Y.; Bergmann, U.; Ribbe, M. W.; DeBeer, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 610. (d) Wiig, J. A.; Hu, Y.; Lee, C. C.; Ribbe, M. W. *Science.* **2012**, *337*, 1672. (e) Wiig, J. A.; Lee, C. C.; Hu, Y.; Ribbe, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4982.
- ²⁴ a) Burgess, B. K.; Lowe, D. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2983. b) Thorneley, R. N. F.; Lowe, D. J. In Molybdenum Enzymes; Spiro, T. G., Ed.; Wiley: New York, **1985**; pp 221–284. c) Wilson, P. E.; Nyborg, A. C.; Watt, G. D. *Biophys. Chem.* **2001**, *91*, 281.
- ²⁵ Leigh, G. J., Nitrogen Fixation at the Millennium, Elsevier, **2002**. pp. 223-261
- ²⁶ Dos Santos, P. C.; Igarashi, R. Y.; Lee, H.-I.; Hoffman, B. M.; Seefeldt, L. C.; Dean, D. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 208.
- ²⁷ Hoffman, B. M.; Lukoyanov, D.; Dean, D. R.; Seefeldt, L. C. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 587.
- ²⁸ Imagen de Janus adaptada de http://www.plotinus.com/janus_copy2.htm. Figura adaptada con permiso de ref 27. Copyright 2013 American Chemical Society.

- ²⁹ Wiester, M. J.; Ulmann, P. A.; Mirkin, C. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 114.
- ³⁰ Burns, R.C. Hardy, R.W.F. Nitrogen Fixation in Bacteria and Higher Plants. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*. **1975**, *21*, 192.
- ³¹ Bazhenova, T.A. ; Shilov, A. E. *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *144*, 69.
- ³² MacKay, B. A.; Fryzuk, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 385.
- ³³ a) Likhtenshtein, G.I. Shilov, A.E. *Khim., Zh. Fiz., In Russian.* **1970**, *44*, 849. b) Borod'ko, Yu.G. Shilov, A.E. *Khim., Usp. in Russian.* **1969**, *38*, 761. c) Pelikan, P. Boza, R. *Coord. Chem. Rev.*, **1984**, *55*, 55
- ³⁴ Bertini, I.; Gray H. B.; Lippard, S. J.; Valentine, J. S., *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books **1994**. b) Peters, J. C.; Mehn, M. P. En: *Activation of small molecules*, Tolman, W. B., Ed.; Wiley-VCH: New York, **2006**, cap. 3
- ³⁵ Burgess, B. K.; Lowe, D.J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2983.
- ³⁶ Chatt, J.; Pearman, A. J.; Richards, R. L. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1977**, 1852.
- ³⁷ MacKay, B.A., Fryzuk, M.D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 385.
- ³⁸ MacKay, B. A.; Fryzuk, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 385.
- ³⁹ Laplaza, C. E.; Cummins, C. C. *Science.* **1995**, *268*, 861.
- ⁴⁰ Yandulov, D. V. Schrock, R. R. *Science.* **2003**, *301*, 76.
- ⁴¹ Arashiba, K. Miyake, Y. Nishibayashi, Y. *Nat. Chem.*, **2011**, *3*, 120.
- ⁴² Arashiba, K., Kinoshita, E., Kuriyama, S., Eizawa, A., Nakajima, K., Tanaka, H., Yoshizawa, K., Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5666.
- ⁴³ a) Brown, S. D.; Betley, T. A.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 322. b) Betley, T. A.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6252. c) Brown, S. D.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1913. d) Thomas, C. M.; Mankad, N. P.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4956. e) Whited, M. T.; Mankad, N. P.; Lee, Y.; Oblad, P. F.; Peters, J. C. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2507
- ⁴⁴ Spatzal, T.; Aksoyoglu, M.; Zhang, L.; Andrade, S. L. A.; Schleicher, E.; Weber, S.; Rees, D. C.; Einsle, O. *Science.* **2011**, *334*, 940. b) Lancaster, K. M.; Roemelt, M.; Ettenhuber, P.; Hu, Y.; Ribbe, M. W.; Neese, F.; Bergmann, U.; DeBeer, S. *Science.* **2011**, *334*, 974. c) Lancaster, K. M.; Hu, Y.; Bergmann, U.; Ribbe, M. W.; DeBeer, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 610. d) Wiig, J. A.; Hu, Y.; Lee, C. C.; Ribbe, M. W. *Science.* **2012**, *337*, 1672.
- ⁴⁵ Creutz, S. E.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1105.
- ⁴⁶ a) Hoffman, B.M., Lukoyanov, D., Yang, Z.-Y., Dean, D. R. & Seefeldt, L. C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4041. b) Seefeldt, L. C., Hoffman, B. M. & Dean, D. R. *Annu. Rev. Biochem.* **2009**, *78*, 701. c) Spatzal, T., Perez, K. A., Einsle, O., Howard, J. B. & Rees, D. C. *Science.* **2014**, *345*, 1620.
- ⁴⁷ Čorić, I., Mercado, B.Q., Bill, E., Vinyard, D.J., Holland, P.L. *Nature.* **2015**, *526*, 96.
- ⁴⁸ a) Lee, H. I.; Igarashi, R. Y.; Laryukhin, M.; Doan, P. E.; Dos Santos, P. C.; Dean, D. R.; Seefeldt, L. C.; Hoffman, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9563. b) George, S. J.; Barney, B. M.; Mitra, D.; Igarashi, R. Y.; Guo, Y. S.; Dean, D. R.; Cramer, S. P.; Seefeldt, L. C. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *112*, 85.
- ⁴⁹ a) Anderson, J. S.; Rittle, J.; Peters, J. C. *Nature.* **2013**, *501*, 84. b) Creutz, S. E.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1105.
- ⁵⁰ a) Takaoka, A.; Mankad, N. P.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8440. b) Bart, S. C.; Lobkovsky, E.; Bill, E.; Wieghardt, K.; Chirik, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7055.
- ⁵¹ Smith, J. M.; Lachicotte, R. J.; Pittard, K. A.; Cundari, T. R.; Lukat-Rodgers, G.; Rodgers, K. R.; Holland, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9222.
- ⁵² Ohki, Y.; Seino, H. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 874.
- ⁵³ a) Danopoulos, A. A.; Wright, J. A.; Motherwell, W. B. *Chem. Commun.* **2005**, 784. b) Pugh, D.; Wells, N. J.; Evans, D. J.; Danopoulos, A. A. *Dalton Trans.* **2009**, 7189. c) Danopoulos, A. A.; Pugh, D.; Smith, H.; Saßmannshausen, J. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 5491. d) Yu, R. P.; Darmon, J. M.; Hoyt, J. M.; Margulieux, G. W.; Turner, Z. R.; Chirik, P. J. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1760.

2

Diseño de ligantes polidentados de azufre y nitrógeno como átomos donadores: ligantes binucleantes y carbenos

2.1. Justificación

La importancia de las enzimas radica en su capacidad de mediar gran variedad de transformaciones químicas, lo cual involucra un alto grado de complejidad estructural. Estos sistemas pueden llevar a cabo dichas transformaciones con tan alta eficiencia gracias a que logran modular las propiedades y requerimientos necesarios en el sitio activo de la enzima, con la nitrogenasa como un ejemplo emblemático. La actividad que esta enzima posee es consecuencia de la compleja organización de su sitio activo (cofactor FeMo), en el cual podemos encontrar átomos de azufre, que de acuerdo a numerosos estudios modulan los requerimientos electrónicos de los centros metálicos Fe y Mo con mayor eficiencia que otros átomos donadores.¹ Otra de las características a tener en cuenta es la geometría que poseen los centros metálicos al estar enlazados a los átomos de azufre, observándose que el sitio del heterometal (Mo) es octaédrico, lo que le confiere características bien definidas desde el punto de vista de la química de coordinación.

Para el presente proyecto de investigación nos planteamos diseñar y sintetizar complejos bioinspirados en la nitrogenasa de Mo, dado que es la más eficiente en cuanto a la fijación de dinitrógeno se refiere. Los complejos planteados deberán contener metales de transición de la primera y segunda series de transición en diferentes estados de oxidación como Fe(II), Fe(III) y Mo(IV), entre otros, usando ligantes con átomos donadores de azufre principalmente. El diseño de los ligantes apropiados está basado en los estudios previos de nuestro grupo de investigación en los últimos años,² así como un extenso análisis de los reportes más relevantes encontrados en la literatura. La información disponible nos ha permitido elucidar algunos de los factores más importantes involucrados en la obtención de sistemas bioinspirados en metaloenzimas ricas en azufre como las nitrogenasas: los ligantes deberán tener la capacidad de albergar uno o más centros metálicos y a su vez suplir los requerimientos estructurales y electrónicos necesarios para estabilizar al metal; esto se logra confiriéndole a su vez cierta rigidez geométrica y protección estérica, de manera que conserven su integridad aun cuando sea expuesto a condiciones ácidas y/o fuertemente reductoras u oxidantes, y que a su vez permitan el acceso solamente a sustratos pequeños como la molécula de N₂.

2.2 *Objetivos:*

2.2.1 *Objetivo general*

Sintetizar complejos de Hierro y Molibdeno con los ligantes tipo NS_2 , NS_3 , N_2S_4 y CS_2 para realizar pruebas de reactividad frente a N_2 en procesos de óxido-reducción (redox) análogos a los que ocurren en las enzimas nitrogenasas.

2.2.2 *Objetivos específicos*

- Sintetizar los ligantes amino-tiofenoles y carbeno-tiofenoles tipo NS_2 , NS_3 , N_2S_4 y CS_2 siguiendo la metodología desarrollada en el laboratorio, inspirados en la estructura de la nitrogenasa.
- Sintetizar los complejos de hierro y molibdeno con los respectivos ligantes amino-tiofenoles y carbeno-tiofenoles sintetizados previamente, realizando las respectivas pruebas de reactividad frente a sustratos nitrogenados en reacciones redox.
- Estudiar los complejos de molibdeno y hierro considerados de mayor relevancia, por métodos computacionales mediante Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT).

2.3 Planteamiento del proyecto

Uno de los fines primordiales de este proyecto consiste en la generación de complejos de hierro con ligantes tripodales y pinza ricos en azufre, con nitrógeno o carbono como átomo donador neutro. Este planteamiento se basa en las propiedades observadas con anterioridad en algunos complejos de Fe(III), mismo que ha sido un tema cultivado por nuestro grupo de investigación en los últimos años.³ Dichos sistemas han demostrado su viabilidad en la activación de sustratos por medio de reacciones redox, y el desarrollo del proyecto planteado aportará datos para una mejor comprensión de sus propiedades. Como segundo fin primordial, nos hemos propuesto la tarea de sintetizar complejos de molibdeno empleando los mismo ligantes, para comparar sus propiedades con las de los complejos de hierro. Además de encontrarse presente en el cofactor FeMo, el molibdeno ha demostrado activar dinitrógeno en reportes en la literatura, aunque en presencia de átomos donadores como nitrógeno y fósforo que no están presentes en la metaloenzima.⁴ En este sentido, los ligantes tiofenolato son muy atractivos debido a que la unión M-S es generalmente menos susceptible a la protonólisis que otro tipo de uniones, como se ha evidenciado en complejos con ligaduras M-N; esto se debe principalmente al fuerte carácter covalente del enlace M-S y la gran afinidad del fragmento (RS^-) por metales como Fe, Ni y Mo. Dicha estabilidad es deseable dado que estos sistemas deben funcionar en presencia de ácidos, en reacciones de transferencia de electrones acoplada a protones, para generar dos equivalentes de NH_3 a partir de N_2 en el caso de la nitrogenasa. Así, la clase de complejos $Mo(SR)_n$ y $Fe(SR)_n$ representan una opción atractiva para emular las propiedades del cofactor FeMo de esta última enzima.⁵ Para ello es necesario cumplir con los siguientes requisitos:

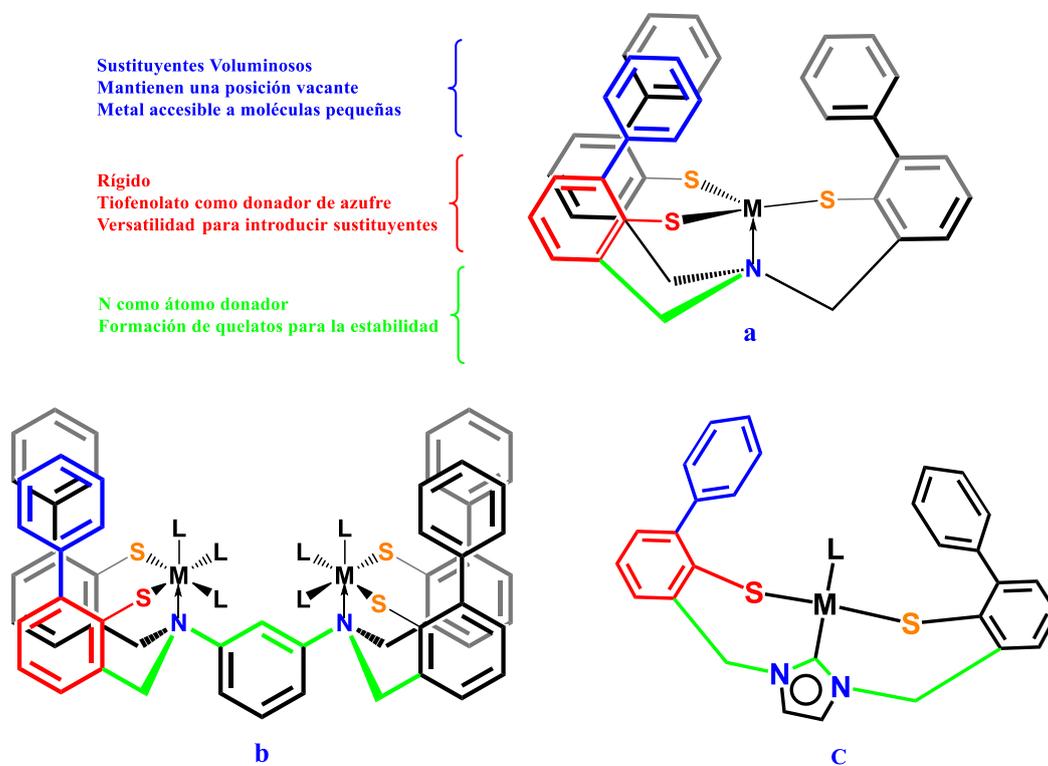
1. Uso de esqueletos moleculares rígidos que contengan a los átomos donadores propuestos (S, N y C).
2. Uso de ligantes aromáticos o con enlaces dobles, para evitar la torsión sobre enlaces sencillos.
3. Efectuar sustituciones sobre el esqueleto del ligante para incrementar el impedimento estérico, la solubilidad del ligante, o maximizar interacciones secundarias.
4. Emplear bloques constructores modulares que permitan obtener ligantes adecuados para albergar dos centros metálicos, como hierro-hierro o hierro-molibdeno.

Estos lineamientos son fundamentales para el desarrollo de nuestra investigación, los cuales se mantendrán rigurosamente durante la síntesis de los ligantes respectivos. El diseño de estos contará con metodologías ya desarrolladas en nuestro grupo de investigación, así como por otras ya descritas en la literatura.

Como ya se mencionó, en trabajos anteriores se llevó a cabo la síntesis de complejos de la primera serie de los metales de transición (Fe y Ni) con ligantes de simetría trigonal NS_3 y tipo pinza NS_2 , usando azufre como principal átomo donador, obteniéndose compuestos que se aproximaran al ambiente azufrado en las enzimas metal-azufre, que para el caso de $[FeNS_3]$ se asemejaría a la nitrogenasa y el $[NiNS_2]$ a la hidrogenasa.

Mediante estudios electroquímicos, éstos complejos arrojaron datos muy importantes acerca de su comportamiento en condiciones ácidas, donde el complejo de Ni presentó actividad catalítica en la generación de hidrógeno a partir de protones provenientes de un ácido orgánico.³ Por otro lado, se reportó también la síntesis de un complejo de hierro con ligante pinza, el cual no mostró propiedades redox de interés.

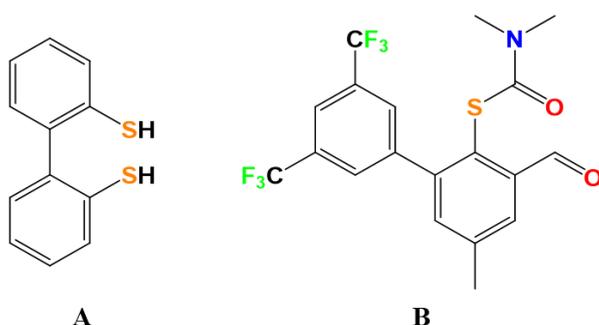
Por ende, nuestra investigación se enfocará en estos sistemas con posibles propiedades catalíticas frente a activación de moléculas pequeñas mediante reacciones redox bajo diferentes condiciones. En los trabajos anteriores el diseño se centró en ligantes tripodales y pinza, siguiendo los planteamientos arriba señalados, los cuales son la base del presente trabajo, buscando emular más de cerca el sitio activo de la nitrogenasa. Con este fin se contempló el uso de ligantes que puedan albergar más de un centro metálico ya sea Fe y/o Mo en un ambiente rico en azufre, además de considerar al carbono proveniente de carbenos N-heterocíclicos como átomo donador. Esto último con el fin de emular el carbono presente en cofactor FeMo de la nitrogenasa.



Esquema 2.1. Representación general de complejos basados en ligantes multidentados: (a) esquema general, (b) sistemas binucleantes y (c) derivados de carbono N-heterocíclico [M = Fe, Mo; L = Cl, disolvente, etc.].

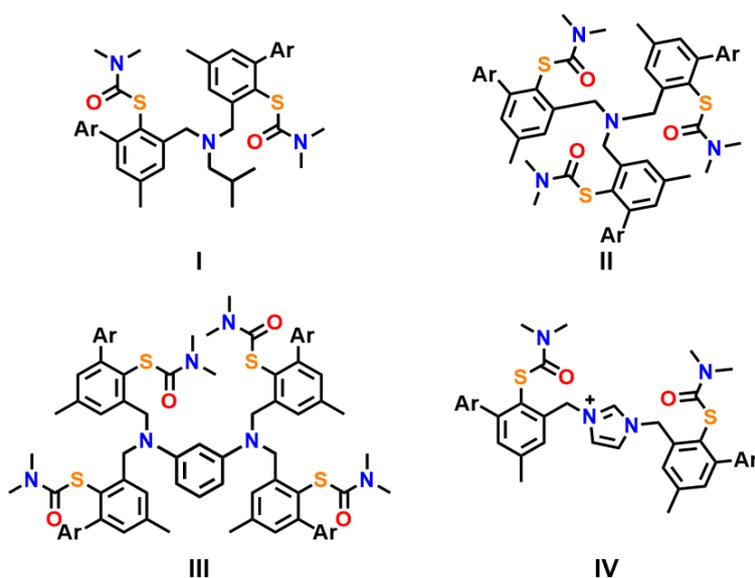
Como puede observarse los sistemas aromáticos con ligaduras Ar-S son muy importantes para nuestra investigación, así como la sustitución en las diferentes posiciones del respectivo anillo, esto con el fin de variar las propiedades del ligante en cuestión. Esto permite introducir sustituyentes con impedimento estérico en la posición *orto* al azufre, modulación electrónica y rigidez, entre otras. Sin embargo, las metodologías reportadas para la síntesis de ligaduras Ar-S son bastante limitadas, algunas de ellas son la sustitución electrofílica aromática usando CF_3SCl , sustitución nucleofílica aromática con EtSNa y reacciones de fuentes electrofílicas con sales de azufre como S_8 con especies aril-metálicas.⁶ Una de las metodologías más utilizadas para la obtención de Ar-S y poder acceder a estos sistemas voluminosos está ya descrito

en los trabajos desarrollados por *Newman* y *Karnes*,⁷ permitiendo llevar a cabo la síntesis de tiolatos aromáticos sustituidos a partir de fenoles comercialmente accesibles.⁸ Por medio de esta metodología se ha podido acceder a tiofenoles 2,6 y 2,4,6- sustituidos como el 2,2'-dimercaptobifenilo (esquema 2.2, izquierda), que ha sido ampliamente estudiado en la formación de compuestos de coordinación con tungsteno y molibdeno.⁹ En nuestro caso hemos desarrollado los *S*-ariltiocarbamatos (esquema 2.2, derecha), mismos que hemos explotado para la preparación de complejos de hierro y níquel.^{9,2a,2d.}



Esquema 2.2 Tiofenoles sustituidos útiles en complejos de coordinación.

La síntesis de los ligandos se llevará a cabo a partir de fenoles sustituidos de origen comercial, como es el caso del *p*-metilfenol, el cual se someterá a diferentes tipos de reacciones; entre las más importantes se encuentran *orto*-bromación, acoplamiento de Suzuki, seguido de una transposición térmica *Newman-Kwart*,¹⁰ para llegar al *S*-ariltiocarbamato. Este es el bloque constructor crucial a partir del cual se obtendrán los ligandos pinza (NS_2), tripodal (NS_3), binucleante (N_2S_4) y los pinza-carbeno ($NHCS_2$), empleando reacciones como condensación entre cloruros orgánicos y aminas monosustituidas para los compuestos (**I**, **III** y **IV**), y aminación reductiva para el compuesto (**II**), mostrados en el esquema 2.3.



Esquema 2.3. Proligandos propuestos: pinza *t*-Bu-N(CH₂ArSTioc)₂ **I**, tripodal N(CH₂ArSTioc)₃ **II**, binucleante Ar-[N(CH₂ArSTioc)₂]₂ **III**, pinza-carbeno NHC-*N,N'*-[(CH₂ArSTioc)₂] **IV**.

2.4 Hipótesis

Los complejos de Fe y Mo podrían llevar a cabo procesos *redox* en medios ácidos, así como altamente reductores y oxidantes, sin que ocurra su descomposición. La estabilidad en el medio requerido para la activación de moléculas pequeñas se alcanzará gracias a la protección que brindan los grupos tiofenolatos al centro metálico. Para ello será crucial el carácter aromático de los ligantes y la deslocalización electrónica a través de enlaces altamente covalentes azufre-metal. Los complejos de Fe y Mo en diferentes estados de oxidación sintetizados a partir de ligantes con átomos donadores de azufre, nitrógeno y carbono, podrán llevar a cabo la activación de moléculas pequeñas mediante reacciones tipo *redox*.

2.5 Referencias

- ¹ Das, U.K.; Daifuku, S. L.; Gorelsky, S. I.; Korobkov, I.; Neidig, M. L.; Le Roy, J. J.; Murugesu, M.; Baker, R. T. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 987. b) Rees, D. C.; Tezcan, A. F.; Haynes, C. A.; Walton, M. Y.; Andrade, S.; Einsle, O.; Howard, J. B. *Phil. Trans. R. Soc.* **2005**, *A363*, 971.
- ² a) Mondragon, A.; Martinez-Alanis, P. R.; Aullon, G.; Ortega, S. H.; Robles-Marin, E.; Flores-Alamo, M.; Castillo, I. *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, (24), 9996. b) Mondragón, A.; Monsalvo, I.; Regla, I.; Castillo, I. *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51* (4), 767. c) Mondragón, A.; Monsalvo, I.; Regla, I.; Flores-Alamo, M.; Castillo, I. *Tetrahedron*, **2013**, *69* (45), 9499. d) Mondragón, A.; Flores-Alamo, M.; Martínez-Alanis, P. R.; Aullón, G.; Ugalde-Saldívar, V. M.; Castillo, I. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 619.
- ³ Mondragón, A.; Flores-Alamo, M.; Martínez-Alanis, P.R.; Aullón, G.; Ugalde-Saldívar, V.M.; Castillo, I. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 619.
- ⁴ a) Laplaza, C. E.; Cummins, C. C. *Science* **1995**, *268*, 861. b) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 955. c) Yandulov, D. V.; Schrock, R. R. *Science* **2003**, *301*, 6252.
- ⁵ Agapie, T.; Aaron, L. O.; Cummins, C. C. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 174-179.
- ⁶ a) Burnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273. b) Rundel, W. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2956. c) Shaw, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3728; d) Power, P. P.; Ellison, J. J.; Ruhlandt-Senge, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1078. e) Becht, Jean-Michel; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5758. f) Ohta, S.; Ohki, Y.; Ikagawa, Y.; Suizu, R.; Tatsumi, K. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4792.
- ⁷ Newman, M. S.; Karnes, H. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980.
- ⁸ Mondragón, A.; Monsalvo, I.; Regla, I., Castillo, I. *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51* (4), 767.
- ⁹ Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D.; Renny J. S. *Synthesis* **2008**, 661.
- ¹⁰ Newman, M. S.; Karnes, H. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980.

3

Síntesis de ligantes polidentados de azufre y nitrógeno como átomos donadores

3 Resultados y discusión

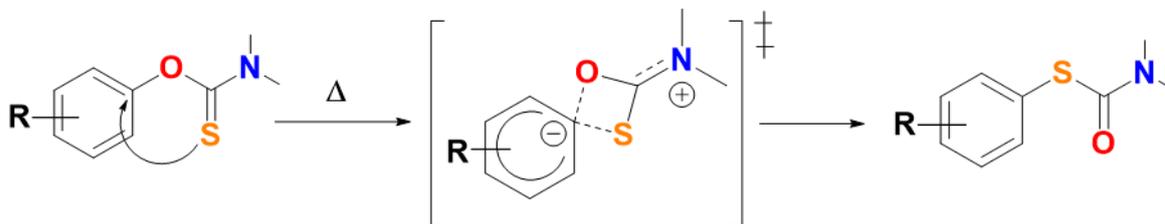
Durante el diseño de los ligantes polidentados ricos en azufre y nitrógeno descrito anteriormente, se discutió la importancia de obtener estos sistemas por su capacidad de estabilizar y proteger centros metálicos de la primera serie de transición, frente a diferentes factores externos que pueden llevar a la descomposición del complejo o a la inefectividad del mismo en condiciones ácidas, básicas y/o altamente oxidoreductoras. Estas propiedades están íntimamente relacionadas con la naturaleza de los grupos sustituyentes del ligante, que deben tener la capacidad de modular los requerimientos electrónicos del metal en reacciones redox, dar resistencia al complejo frente a ácidos y generar sistemas rígidos con geometrías bien definidas, que acompañado de un gran impedimento estérico delimitan la reactividad a moléculas relativamente pequeñas. De esta forma se optó por considerar el *S*-ariltiocarbamato (**B**, esquema 2.2) como el precursor de los ligantes propuestos para nuestra investigación.

Por esta razón, la primera etapa de investigación consistió en la síntesis del compuesto **B** por una metodología ya desarrollada en nuestro grupo de investigación, la cual nos brindó la posibilidad de obtenerlo con muy buenos rendimientos; cabe recalcar que este procedimiento, hasta el momento, es el único reportado para obtener **B** y en general puede ser empleada para la síntesis de cualquier *O*- y *S*-ariltiocarbamato sustituido.

3.1 Tiofenoles 2,4-disustituídos

En la actualidad existen una serie de metodologías reportadas para la síntesis de fenoles 2,4-disustituídos, los cuales son la base para la síntesis de nuestros respectivos tiofenoles 2,4-disustituídos. Estos fenoles se encuentran ampliamente estudiados desde hace algunos años en varias ramas de la química.¹ Lo importante a resaltar de los tiofenoles sustituidos, son los posibles grupos de gran tamaño en su posición 2, ya que dificultan la dimerización de radicales tiilo, previniendo así su descomposición por reacciones adversas. La metodología desarrollada en nuestro grupo nos permitió obtener tiofenoles altamente sustituido en posiciones específicas del anillo como el 3,5-(CF₃)₂C₆H₃- en la posición *orto*, el cual otorga gran impedimento estérico y que además posee grupos electroattractores, los cuales juegan un papel determinante en pasos subsecuentes para la obtención del tiofenol, como la transposición térmica de *Newman-Kwart* (*NKR*), la cual consiste en el paso de un *O*-tlocarbamato a su respectivo *S*-tlocarbamato, cuyo rendimiento depende de que tan desactivado se encuentre el anillo aromático. Es en este

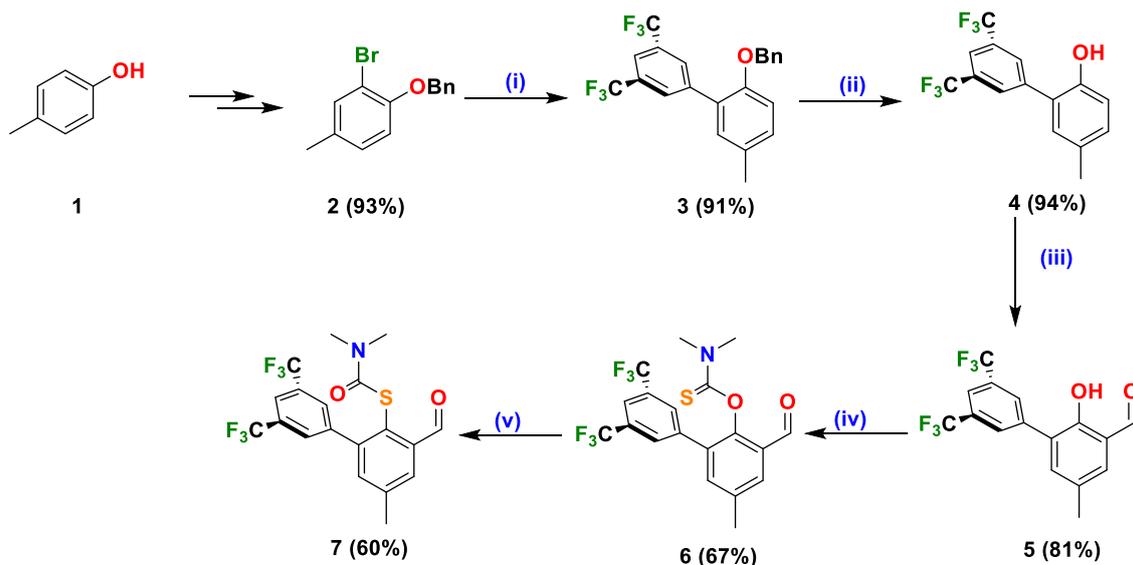
punto donde los grupos sustituyentes electroattractores juegan otro rol importante al retirar densidad electrónica del anillo, facilitando así la transposición (esquema 3.1); una prueba de ello es el caso del 2,4-di-*ter*-butil-6-formilfenil-*N,N*-dimetil-*O*-tioicarbamato, el cual no presenta transposición ni a 500 °C.²



Esquema 3.1. Mecanismo propuesto para la transposición térmica de Newman-Kwart (NKR).³

3.2 Síntesis de tiofenoles: *S*-ariltioicarbamatos 2,4-disustituídos

Con base en la discusión anterior y las investigaciones recientes de nuestro grupo, se ha demostrado que la mejor forma para acceder a los *S*-ariltioicarbamatos 2,4-disustituídos propuestos, es partir de fenoles de origen comercial para luego ir modificándolos a medida que sea necesario. Para nuestro fin específico se inició con *p*-metilfenol (**1**), en la primera etapa de la síntesis. Dicho fenol se bromó en la posición *orto* con bromo molecular, la cual transcurrió con muy buenos rendimientos; después de la obtención del compuesto bromado (**1a**), se protegió con bromuro de bencilo obteniéndose el compuesto **2** (esquema 3.2). Esta protección fue necesaria debido a que el fenol libre interfiere en el acoplamiento C-C tipo *Suzuki-Miyaura* del sustrato en cuestión con el ácido borónico 3,5- (CF₃)₂C₆H₃B(OH)₂. El acoplamiento fue llevado a cabo en la etapa (i) de la síntesis con excelentes rendimientos dando el compuesto **3** (91%) en un periodo de dos días aproximadamente, con Pd(PPh₃)₄ como catalizador. Cabe mencionar que todos los compuestos obtenidos durante la síntesis fueron corroborados por comparación directa de nuestros resultados de técnicas espectroscópicas como IR, RMN ¹H y espectrometría de masas FAB⁺, con lo previamente informado. En el presente escrito solo se presentan los resultados considerados de mayor relevancia para confirmar la síntesis. Después de obtener **3** se procedió a remover el grupo protector por hidrogenólisis mediada con Pd/C y Pd(OH)₂ en acetato de etilo como disolvente. Así, el compuesto **4** obtenido se formiló en la posición *orto* disponible; para este fin se empleó paraformaldehído con la mezcla de MgCl₂/Et₃N como catalizadores, necesitando 24 horas de reacción, resultando en el compuesto **5**, ver esquema 3.2.



Esquema 3.2. Preparación del *S*-ariltiocarbamato funcionalizado **7**: (i) 3,5-(CF₃)₂C₆H₃B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, DME/H₂O; (ii) H₂, Pd/C: Pd(OH)₂, acetato de etilo; (iii) MgCl₂/NEt₃, (CH₂O)_n, THF/reflujo; (iv) ClC(S)NMe₂, DMAP/Et₃N, DME; (v) (NKR) 245°C, NMP.

El compuesto **5** se hizo reaccionar con cloruro de *N,N*-dimiltiocarbamoilo en presencia de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) y trietilamina (Et₃N) en una proporción de 1:1 en dimetoxietano como disolvente, generando el *O*-ariltiocarbamato **6**. La identidad de este compuesto fue corroborada por RMN ¹H, donde se observan los desplazamientos característicos en la figura 3.1.

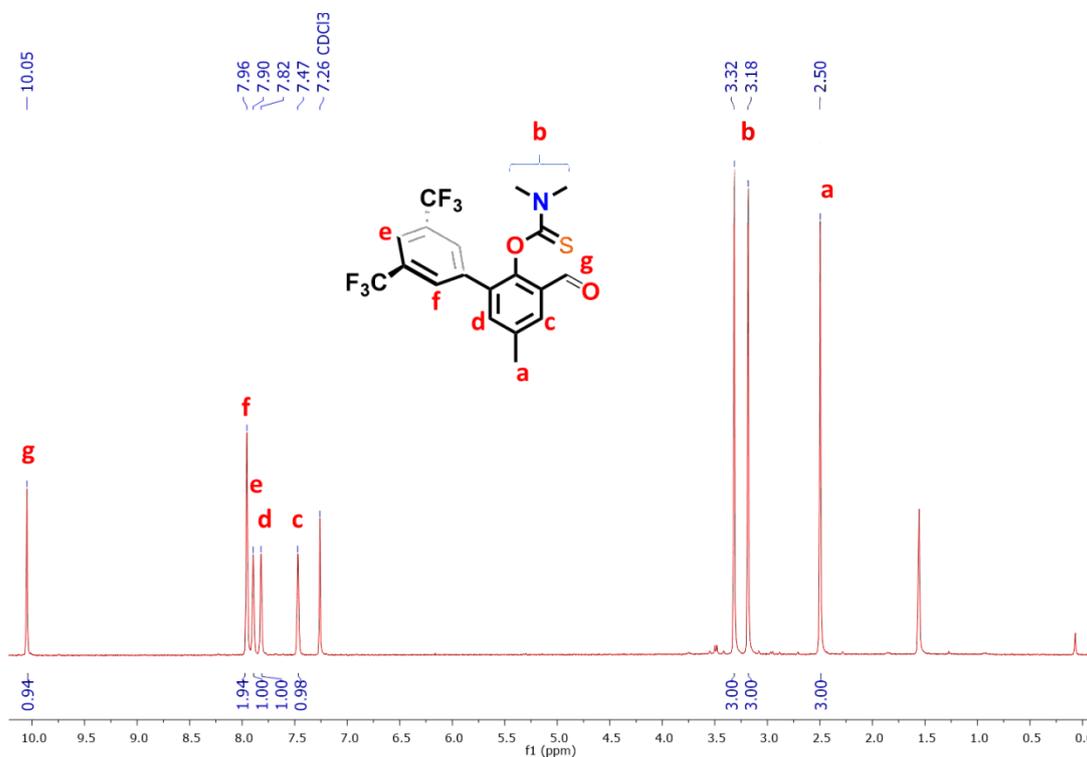


Figura 3.1. Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ del *O*-ariltiocarbamato **6** a temperatura ambiente.

En la figura 3.1 puede apreciarse la señal singulete del metilo en la posición *para* del fenol en 2.50 ppm, al igual que las dos señales de igual magnitud en 3.18 ppm y 3.32 ppm pertenecientes a los dos grupos *N,N*-dimetilo del fragmento tiocarbamato; este

grupo posee este comportamiento debido al efecto resonante que subsiste entre las dos especies mostradas en la figura 3.2, donde la estructura resonante **B** muestra impedimento de giro del enlace C(carbonilo)-N, haciendo que pierda la equivalencia de los hidrógenos de los metilos del fragmento tiocarbamato. Este efecto es característico de los *O*-tiocarbamatos en general.

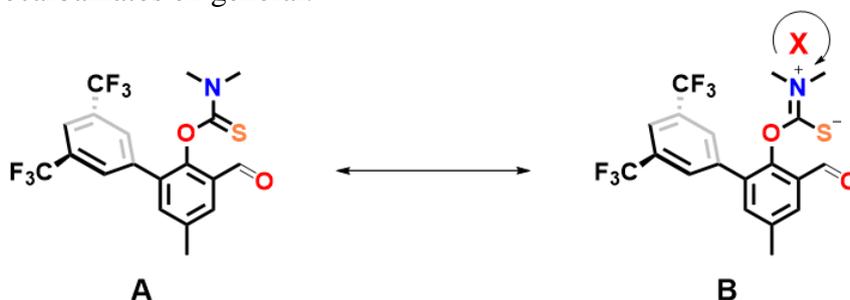


Figura 3.2. Estructuras resonantes del *O*-aril-tiocarbamato **6**.

Continuando con el análisis de **6** por RMN, en la zona aromática se observan cuatro señales, de las cuales aquellas en 7.47 ppm y 7.42 ppm pertenecen al anillo del fenol y las de 7.90 ppm y 7.96 ppm corresponden al sustituyente en la posición *orto* del anillo principal. Esta asignación de las señales se realizó con base en lo esperado sobre el efecto de desprotección que ejercen los grupos sustituyentes sobre cada anillo, además de las respectivas integraciones de cada señal. Por último, se pudo elucidar la señal singlete del grupo aldehído situado en la segunda posición *orto* del fenol en 10.05 ppm. La señal en 1.5 ppm se atribuyó a humedad presente en el disolvente o en la muestra al momento de obtener el espectro.

Posteriormente, se realizó la transposición térmica *NKR*, la cual requirió disolver **6** en *N*-metilpirrolidona (NMP) a bajas concentraciones (1 g/150 mL) para evitar reacciones intermoleculares, y propiciar así el ataque intramolecular de la transposición, que requiere de una temperatura de 245 °C y atmósfera inerte por un lapso de 30 a 40 minutos. De esta manera se obtiene como producto principal el *S*-ariltiocarbamato **7** con 60% de rendimiento con respecto a **6**. En la figura 3.3 se muestra el espectro de RMN ¹H del compuesto **7**, donde se observa la señal del grupo metilo en la posición *para* del fenol en 2.49 ppm; en **7** no se observa la participación de diferentes estructuras resonantes del fragmento tiocarbamato reflejado en las señales de los grupos *N,N*-dimetilo, que están en un entorno químico equivalente mostrando una señal tipo singlete en 2.95 ppm. En la región aromática se evidenciaron tres señales correspondientes a los cuatro hidrógenos del anillo central y del sustituyente aromático en posición *orto*; por último, se atribuyó la señal en 10.48 ppm al hidrógeno del grupo aldehído.

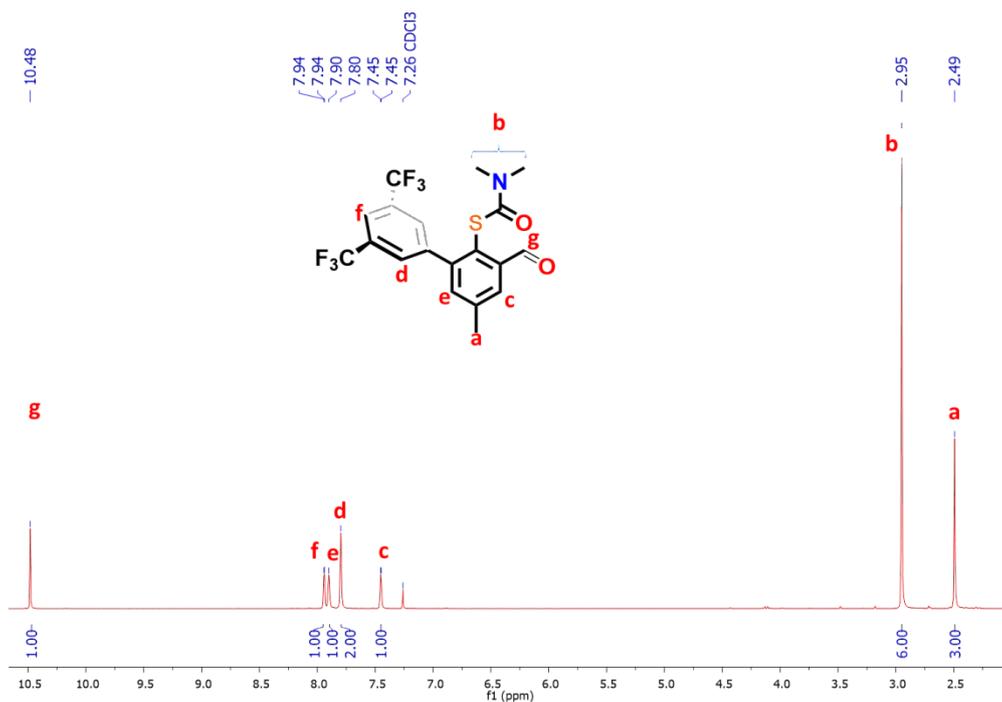
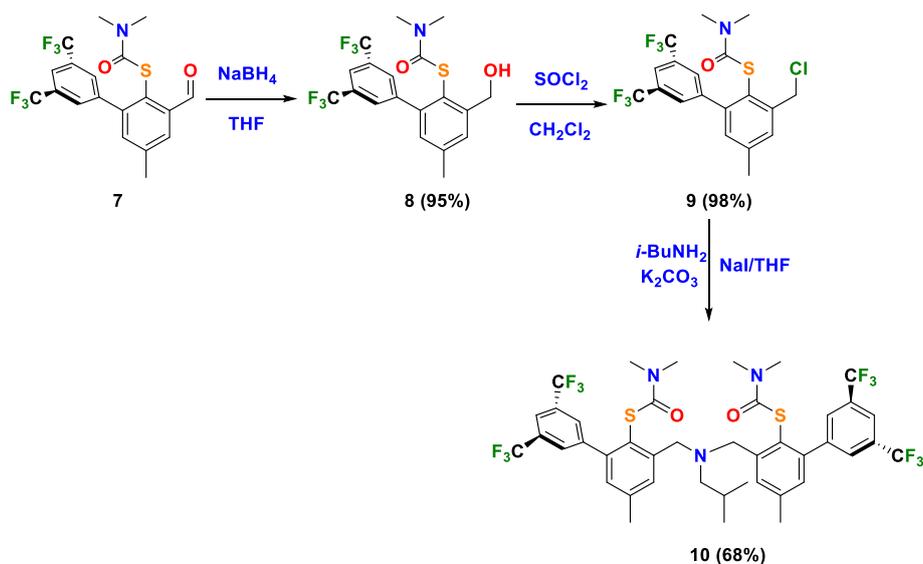


Figura 3.3. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 del *S*-ariltiocarbamato **7** a temperatura ambiente.

De esta forma se concluyó que la síntesis del *S*-ariltiocarbamato **7** se dio con éxito y muy buenos resultados; al cabo de dicho procedimiento se dio paso a la obtención de cada uno de los ligantes propuestos con anterioridad. El primer ligante seleccionado fue el tipo pinza, para este fin fue necesario realizar algunas transformaciones posteriores al tiocarbamato **7**, como se muestra en el esquema 3.3. Esto requiere de la reducción de **7** al correspondiente alcohol bencílico **8**, seguido de su transformación en el cloruro bencílico **9**. Todos los procedimientos fueron realizados bajo condiciones anhidras para evitar la posible formación de subproductos y mejorar los rendimientos en cada paso.



Esquema 3.3. Síntesis del ligante tipo pinza NS_2 **10** a partir del cloruro del *S*-tiocarbamato e *i*-BuNH $_2$.

3.3 Síntesis del alcohol bencílico (8)

La síntesis del ligante pinza **10** derivado de la isobutilamina se comenzó con el 2-formil-4-metil-6-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-*N,N*-dimetil-*S*-feniltiocarbamato (**7**), el cual se redujo al alcohol bencilo correspondiente con NaBH₄. El procedimiento se llevó a cabo en atmósfera inerte disolviendo el sustrato en 100 mL de THF anhidro, añadiendo posteriormente el agente reductor, dicha mezcla se dejó en agitación y a reflujo durante un período de 3 días. Al cabo de este tiempo se comprobó por capa fina que todo el sustrato se había consumido por completo. Posteriormente, al crudo de reacción se le retiró el solvente y se le realizó una extracción acuosa con acetato de etilo, retirando las sales inorgánicas; a la fase orgánica se llevó a sequedad obteniéndose un sólido incoloro con excelentes rendimientos, el cual se determinó que era el 2-hidroximetil-4-metil-6-[3',5'-bis(trifluorometilo)-fenil]-*N,N*-dimetil-*S*-feniltiocarbamato (**8**, 95%). p.f. 103-104 °C. La caracterización del producto se llevó a cabo por diferentes técnicas espectroscópicas y espectrométricas; el espectro de RMN ¹H mostró un singulete a 2.44 ppm que se integra a 3H asignado al grupo metilo en la posición *para* del *S*-ariltiocarbamato (figura 3.4).

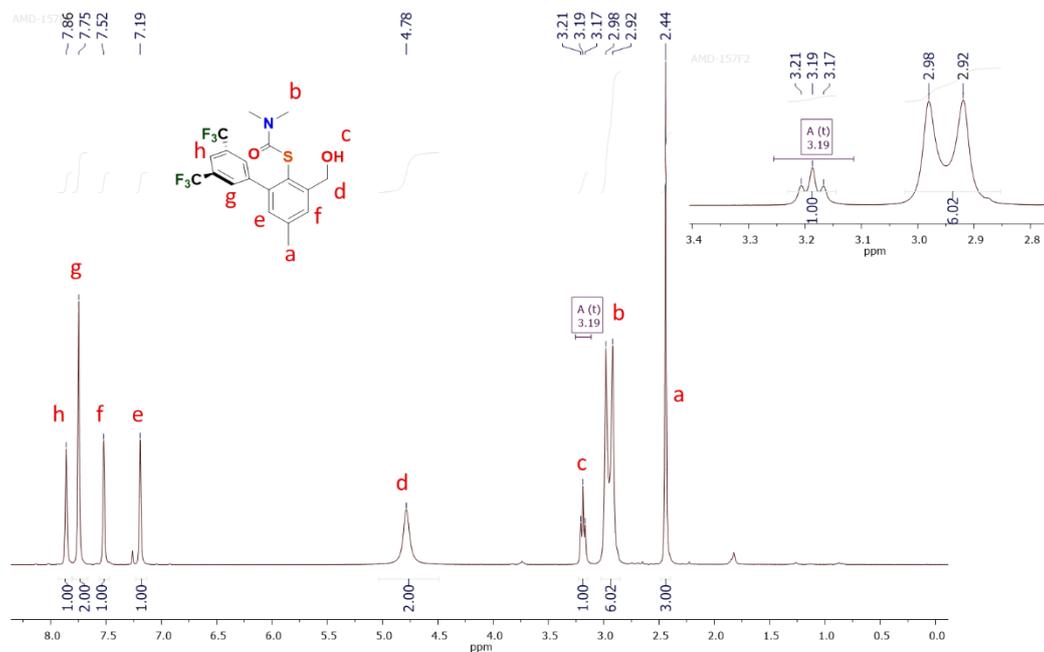


Figura 3.4. Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ del *S*-aril-tiocarbamato **8** a temperatura ambiente.

Los dos singuletes detectados en 2.92 y 2.98 ppm correspondientes a 6H se atribuyeron a los grupos *N*-metilo del fragmento del *S*-tiocarbamato. Esta señal se observa normalmente como un singulete, pero puede producirse una rotación restringida sobre el enlace C(O)-N si hay enlaces de hidrógeno del grupo tiocarbamato con el sustituyente *orto*-CH₂OH. La señal alrededor de 3.19 ppm ($J = 5.7$ Hz) corresponde al grupo OH y aparece como un triplete debido a un acoplamiento con los protones de grupo metileno adyacentes. También fue posible observar un singulete en 4.76 ppm que integra para 2H, correspondientes a los protones del mencionado grupo metileno-CH₂OH, aunque el acoplamiento al protón del grupo OH no se resuelve en el espectro. Finalmente, las señales en la región aromática de 7.19 a 7.86 ppm integran para 5H, lo que es consistente con el número de protones esperados para el compuesto en cuestión.

La caracterización adicional por espectrometría de masas FAB⁺ evidenció la presencia de un pico en $m/z = 438$, asignado a $[M+H]^+$ con una intensidad relativa del 30%, así como un pico en $m/z = 420$, que corresponde a la especie $[M-OH]^+$; finalmente, la presencia del pico en $m/z = 72$ es importante, ya que evidencia la fragmentación del tiocarbamato por la pérdida de $[O=CNMe_2]^+$ (figura 3.5).

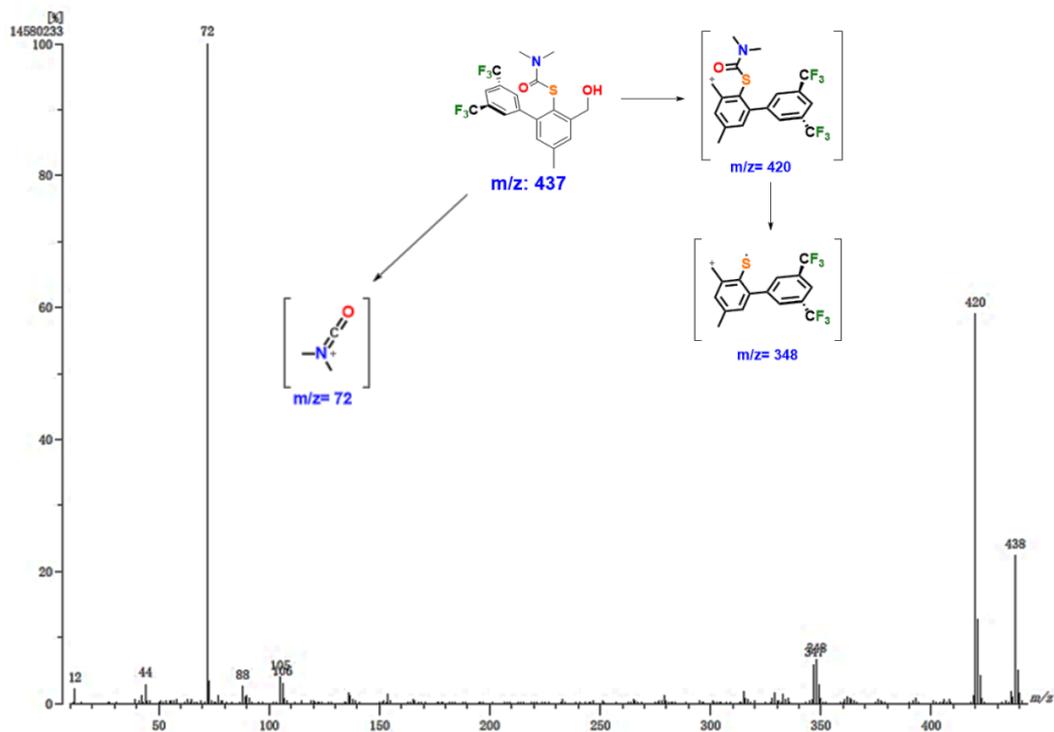


Figura 3.5. Espectro de FAB⁺ en del alcohol bencílico **8**.

Este compuesto ya se había sintetizado con anterioridad nuestro grupo de laboratorio y por comparación directa de los datos experimentales concuerdan en su totalidad, de esta forma pasamos a la síntesis del cloruro **9** derivado del alcohol bencílico.

3.4 Síntesis del cloruro bencílico (**9**)

La segunda etapa para la preparación del ligante pinza consistió en la conversión del alcohol bencílico obtenido previamente en el cloruro correspondiente. Este procedimiento requirió condiciones de atmósfera inerte y DCM anhidro, así como un exceso de $SOCl_2$. Para ello, en un matraz de fondo redondo tipo Schlenk de 100 mL en atmósfera de nitrógeno, se disolvió el tiocarbamato **8** descrito anteriormente (2.86 g, 6.53 mmol) en DCM anhidro (50 ml) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 0.52 mL de cloruro de tionilo mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el producto fue obtenido de la mezcla resultante por cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo 98:2 como eluyente, dando como resultado el cloruro **9** en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 98% y un p.f. de 74-75 °C. La caracterización del 2-clorometil-4-metil-6-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-*N,N*-dimetil-*S*-feniltiocarbamato (**9**) se llevó a cabo inicialmente por comparación de su espectro de RMN ¹H (figura 3.6) con el alcohol precursor **8**. Por lo tanto, las señales características se identificaron en 2.37 ppm, que es un singlete correspondiente a 3H del grupo metilo en la posición *para*.

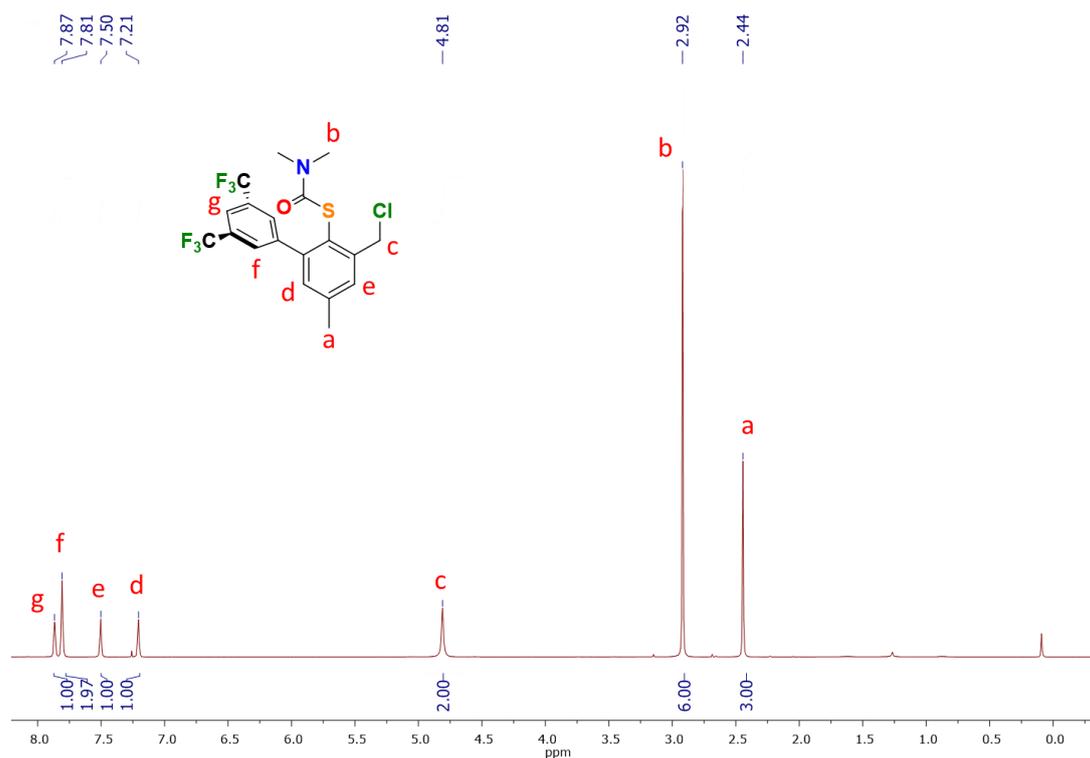


Figura 3.6. Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ del cloruro bencílico **9** a temperatura ambiente.

El singulete en 2.92 ppm es consistente con 6H de los grupos metilo del fragmento *S*-tiocarbamato, que difiere en los dos espectros de resonancia observadas para el fragmento *N,N*-dimetilo de **8**. Este comportamiento se atribuye a la falta de enlaces de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el grupo tiocarbamato, que da como resultado la rotación libre alrededor del enlace C-N. La señal en 4.81 ppm se asignó a los protones del grupo metileno -CH₂Cl. Finalmente, se observaron cuatro señales en la región aromática del espectro, consistente con la estructura de **9**. En el espectro de RMN ¹³C de **9** se observan el número de señales esperadas para los carbonos de dicho compuesto (figura 3.7), se han asignado las señales más importantes, entre ellas encontramos la de 165.6 ppm perteneciente al carbono carbonílico, a su vez en 45.5 ppm y con la ayuda de un experimento DEPT-135 ¹³C (ver anexos) la señal que aparece con fase negativa es atribuida al carbono del grupo metileno -CH₂Cl; las señales en 37.0 y 21.3 ppm corresponden a los grupos metilo de la posición *para* y del grupo *N,N*-dimiltiocarbamato, respectivamente.

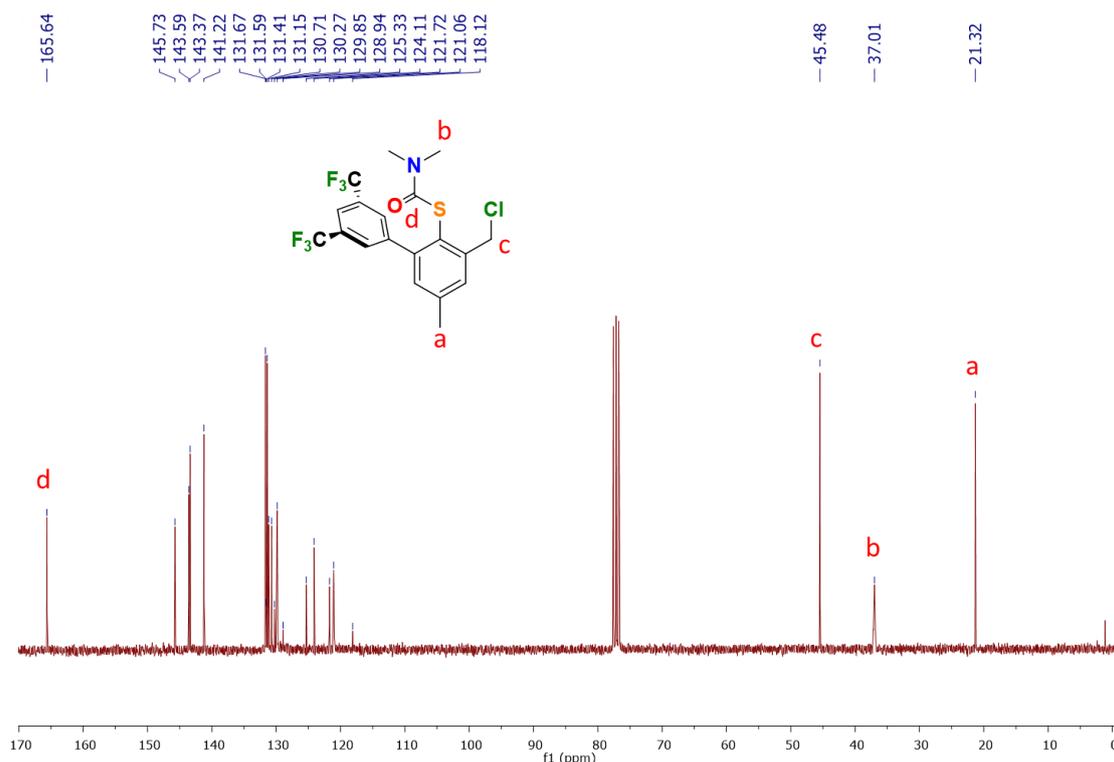


Figura 3.7. Espectro de RMN ¹³C en CDCl₃ del cloruro bencílico **9** a temperatura ambiente.

La espectrometría de masas FAB⁺ evidenció la presencia de un pico en $m/z = 456$, asignado a la especie $[M+H]^+$ con una intensidad relativa del 100%, así como un pico en $m/z = 420$, que corresponde a la especie $[M-Cl]^+$. Al igual que en el caso del alcohol bencílico precursor, notamos la presencia del pico en $m/z = 72$ que es importante ya que evidencia la fragmentación del tiocarbamato por la pérdida del fragmento $[O=CNMe_2]^+$ (figura 3.8).

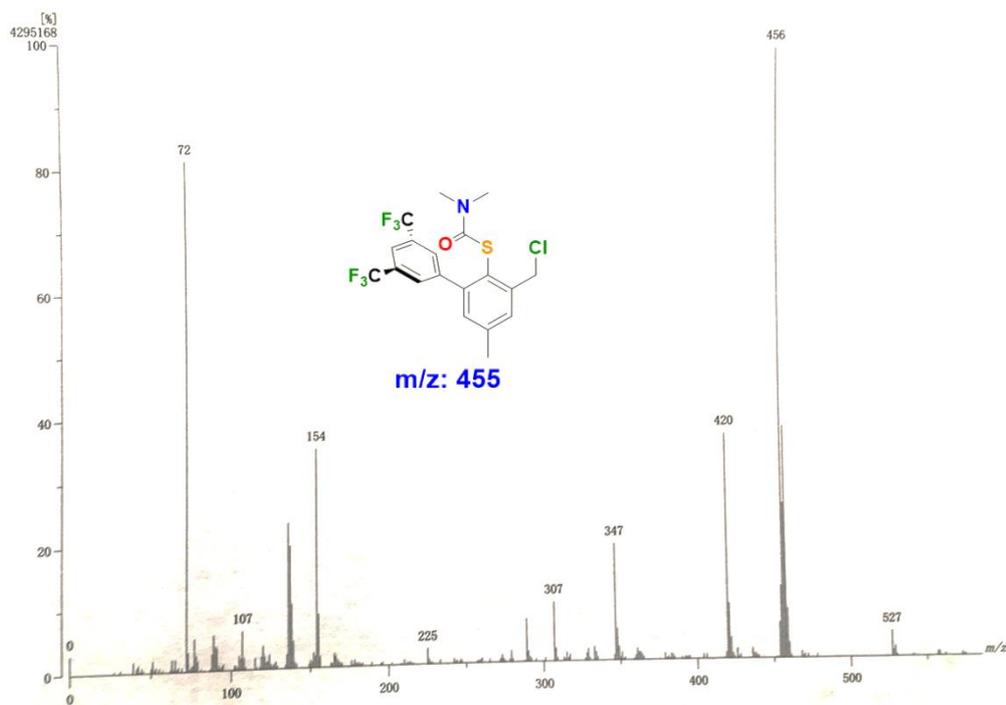


Figura 3.8. Espectro de FAB⁺ en del cloruro bencílico **9**.

El análisis por espectroscopía IR se observa un pico en 1656 cm^{-1} que corresponde a la banda de estiramiento del carbonilo perteneciente al grupo tiocarbamato. También podemos observar las bandas en 2923 y 2856 cm^{-1} correspondientes a los estiramientos C-H de grupos metilo del fragmento tiocarbamato y en la posición *para* del anillo aromático.

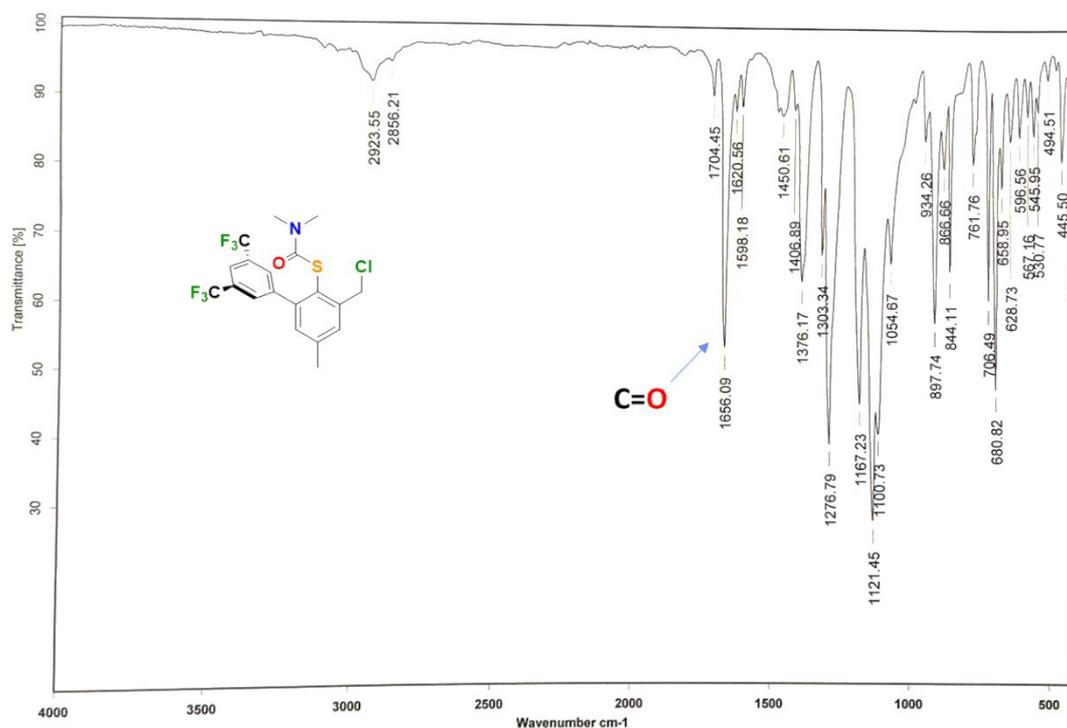


Figura 3.9. Espectro de IR (pastilla KBr) del cloruro bencílico **9**.

3.5 Síntesis del ligante pinza (**10**)

La síntesis del ligante pinza continuó según lo previsto a partir del cloruro bencílico **9** para realizar la condensación con la respectiva amina primaria. Para ello, dos equivalentes de **9** fueron disueltos en 50 mL THF anhidro dentro de un matraz tipo Schlenk de 100 mL bajo atmosfera inerte. Posteriormente, se agregó NaI, agitando vigorosamente por un periodo de media hora y al cabo de este tiempo la disolución se tornó turbia por la precipitación de NaCl. Posteriormente, se agregó un equivalente de isobutilamina y casi inmediatamente K_2CO_3 , para propiciar el ataque nucleofílico de la amina al yoduro bencílico formado *in situ*. La mezcla se dejó por tres días a $80\text{ }^\circ\text{C}$, después de lo cual se evaporó el disolvente para redissolver la mezcla resultante en acetato de etilo y extraer con agua destilada. La fase orgánica residual se llevó a sequedad para purificación cromatográfica en sílica, usando como eluyente una mezcla acetato de etilo/hexano 1:9, separando de esta manera el alcohol bencílico residual producto de la descomposición del yoduro anteriormente nombrado. De esta manera, se obtuvo el proligante pinza **10** con un rendimiento del 68%. Su caracterización se realizó por diferentes técnicas, entre las más importantes se encuentran espectrometría de masas y espectroscopía de RMN. Cabe mencionar que el ligante pinza ya ha sido sintetizado en trabajos anteriores,⁴ pero la síntesis reportada comprende una aminación reductiva

usando como precursor el *S*-tiocarbamato **7**; por ende, la comprobación de **10** se hizo por comparación directa de su espectro de RMN ^1H (figura 3.10) con lo ya reportado.

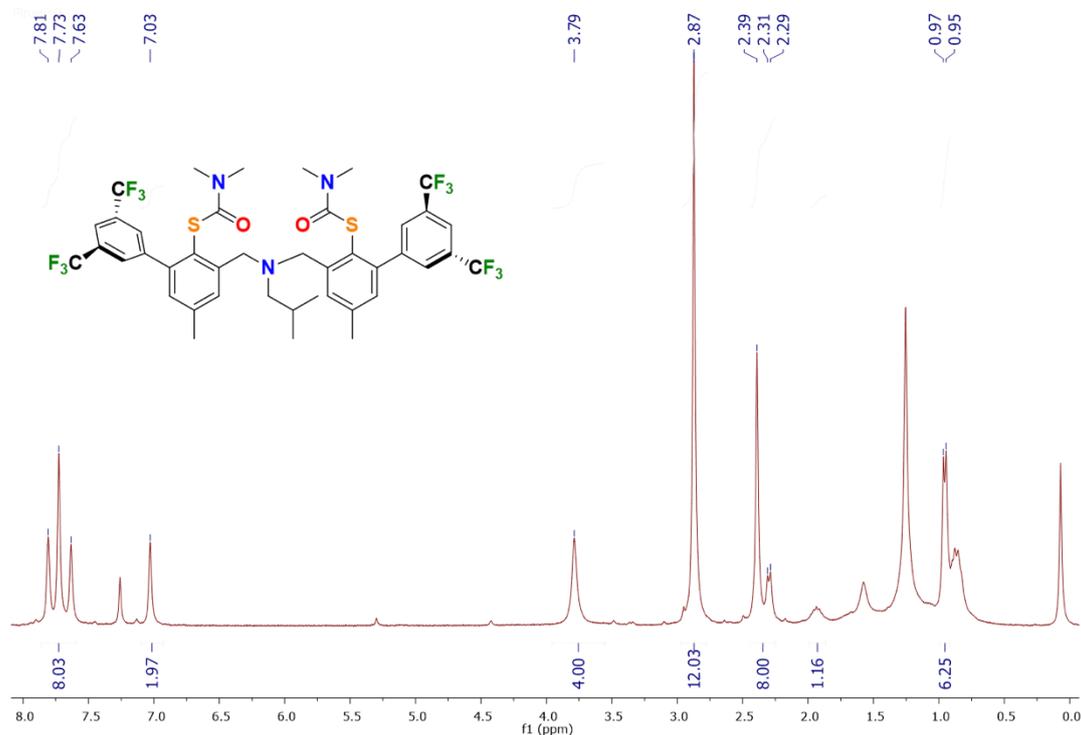


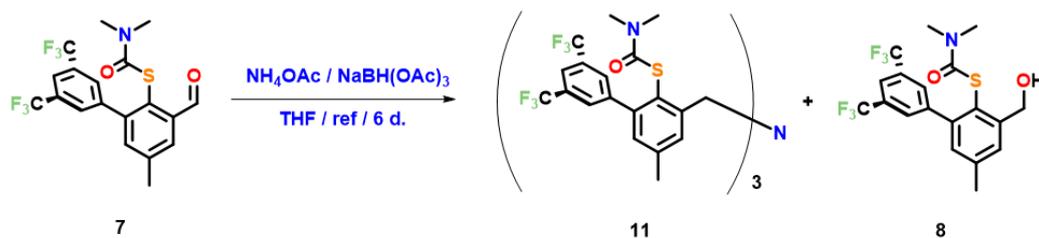
Figura 3.10. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 del proligante pinza **10** a temperatura ambiente.

3.6 Síntesis de tris(tiofenol)aminas 2,4-disustituidas (**11**)

En estudios recientes se ha demostrado que en la activación de la molécula de dinitrógeno se encuentran involucrados varios factores importantes, algunos de ellos son la rigidez del sistema, que sumado a las cualidades del átomo enlazante, le confiere estabilidad al centro metálico y deja disponible solo algunos de los orbitales del mismo, los cuales serán los que interaccionarán con la molécula de N_2 .⁵ Un ejemplo fehaciente de la utilidad de estos sistemas, la encontramos en los estudios realizados por Schrock y colaboradores, quienes reportaron la síntesis de un complejo de molibdeno en bajo estado de oxidación empleando como ligante el $[\text{HIPTN}_3\text{N}]^{3-}$, que es una amina terciaria sustituida con grupos voluminosos donde $\text{HIPT} = 3,5-(2,4,6-i\text{-Pr}_3\text{C}_6\text{H}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$.⁶ Este compuesto posee una geometría C_3 con un solo hemisferio disponible para interactuar con el sustrato (N_2). El complejo de molibdeno correspondiente logra la coordinación de la molécula de dinitrógeno y el autor deja entrever que la rigidez del sistema hace que sea estable y su geometría facilitan la interacción del complejo con el sustrato, por ende, estos sistemas son de gran prioridad para nuestra investigación.

El ligante tridentado de azufre fue sintetizado a partir del *S*-tiocarbamato **7**, empleando NH_4OAc como fuente de nitrógeno y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como agente reductor. Este procedimiento se llevó a cabo en condiciones anhidras para evitar la descomposición del agente reductor y aumentar el rendimiento de la reacción, ya que es indispensable atrapar el agua formada durante el proceso. El procedimiento inicia disolviendo el acetato de amonio en 150 mL de THF anhidro dentro de un matraz tipo Schlenk con tapa de teflón, agitando vigorosamente por un periodo aproximado de una hora; en este

tiempo el compuesto se disuelve casi por completo, dejando una mezcla ligeramente turbia, a la cual se le adicionó el aldehído correspondiente junto con el agente reductor. A esta mezcla se le agregó tamiz molecular previamente activado para atrapar el agua formada. Debido a que el sustrato no se consume por completo durante la reacción y a su vez, parte de éste se transforma en alcohol bencílico **8** (esquema 3.4) subproducto de la aminación reductiva, se adicionó un exceso de agente reductor cuando la reacción ya no avanza, para transformar todo el sustrato residual a alcohol y posteriormente ser transformado al cloruro **9** y de esta forma ser reutilizado en la síntesis de diversos ligantes al ser condensado con diferentes aminas.



Esquema 3.4. Estrategia sintética para el ensamble de ligante tipo NS_3 por aminación reductiva de **7** con acetato de amonio, dando como producto el proligante tripodal **11**.

La reacción se dejó por un periodo de 6 días, quedando una mezcla de color amarillo, a la cual se le retiró el solvente a presión reducida y se redisolvió en acetato de etilo. Posteriormente, se extrajo con agua, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se llevó a sequedad obteniéndose la mezcla de **11** y **8**. Los dos compuestos fueron separados por columna cromatográfica usando una mezcla de elución acetato de etilo/hexano 5:95. El proligante tridentado **11** se obtuvo con un rendimiento del 74%.

En el análisis de su espectro de RMN 1H (figura 3.11), se pudo observar las señales características de **11**, entre ellos los singuletes en 2.37 y 2.84 ppm pertenecientes a los grupos metilo en la posición *para* (9H) con respecto a los tiocarbamatos y los *N,N*-metilos (18H) respectivamente. A su vez, podemos encontrar el singulete (6H) correspondiente a los grupos metileno puente en 3.96 ppm. En la zona aromática se observan en 7.00 ppm un singlete (3H) el cual se asignó a los protones en la posición *meta* más cercana a los metilenos puente de la amina central, seguido de la señal de los protones en la otra posición *meta* (s, 3H) 7.54 ppm; por último, se observan los singuletes de los protones del anillo aromático secundario en 7.67 ppm para 6H y 7.81 ppm para 3H. Este análisis concuerda en su totalidad con los reportes existentes de dicho compuesto,⁷ de esta forma se dio por satisfactoria su caracterización.

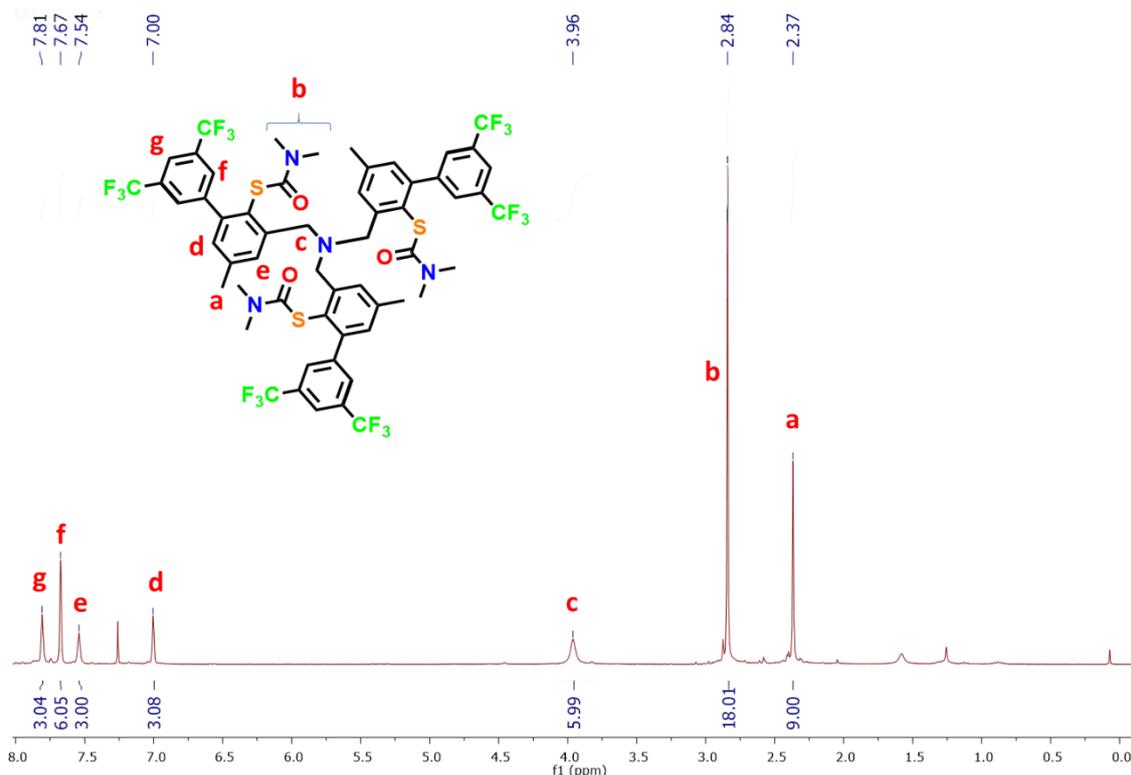


Figura 3.11. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 del proligante tripodal **11** a temperatura ambiente.

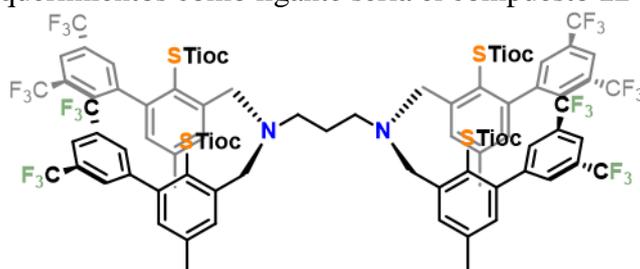
3.7 Síntesis de ligantes binucleantes tipo N_2S_4

Existen en la literatura reportes recientes de complejos que pueden albergar dos centros metálicos en su estructura, como es el caso de los complejos reportados por *Peters* y colaboradores,⁸ en los cuales se ve mejorada la afinidad del complejo por la coordinación de la molécula de dinitrógeno en comparación con los complejos monometálicos. Debido a esto se planteó la síntesis del ligantes binucleantes con átomos donadores de azufre y nitrógeno que conservaran propiedades similares a los ya mencionados tipo pinza y tripodales, tales como rigidez, uso de ligantes aromáticos o con enlaces dobles para evitar la torsión sobre enlaces sencillos con grupos voluminosos. Sumado a esto se contempló el empleo de bloques constructores modulares que permitan obtener ligantes adecuados para albergar dos centros metálicos, como hierro-hierro o hierro-molibdeno. A continuación, se describirá la metodología empleada para acceder a estos sistemas binucleantes.

3.7.1 Síntesis de $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^3, \text{N}^3$ -tetra(*S*-ariltiocarbamoil)-propano-1,3-diamina (**12**)

Conforme a lo mencionado anteriormente, el objetivo de sintetizar este tipo de compuestos es tener la posibilidad de albergar dos centros metálicos para aproximarse al sitio activo de las nitrogenasas, que como bien se sabe posee varios centros metálicos de Fe y uno de molibdeno, siendo estos lo encargados de la reducción de la molécula de dinitrógeno. Lo que se supone de este sitio activo es que los centros metálicos se encuentran en un entorno octaédrico (Mo) o tetraédrico (Fe) y posiblemente en estado de spin alto, que además poseen átomos donadores de azufre y un carbono intersticial.

Por esta razón se planteó que la molécula que podría funcionar como buen candidato para suplir estos requerimientos como ligante sería el compuesto **12** (figura 3.12).

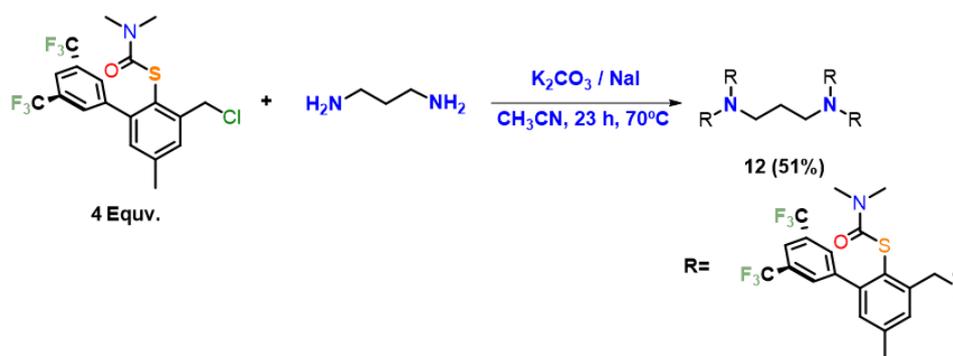


12

Figura 3.12. Ligante binucleante **12** tipo N_2S_4 .

Se pensó que **12** después de perder los grupos tiocarbamatos (Tioc) deja al descubierto los respectivos tiolatos para enlazarse a los centros metálicos, donde dado el caso fuera Fe^{3+} , se usarían dos equivalentes de metal por uno de ligante. Es de esperarse que por cada átomo del metal se coordine dos de azufre y uno de nitrógeno, dependiendo de la sal férrica empleada, se formen puentes entre los metales, generando un entorno tetraédrico u octaédrico, similar a la representación **b** en el esquema 2.1 (capítulo 2).

La metodología empleada para la síntesis de **12** es una condensación que usa como molécula base el cloruro del *S*-tiocarbamato **9** (4 equiv.) y la 1,3-propanodiamina, donde primero que todo se coloca **9** en un matraz tipo Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno y se disuelve en 50 mL de acetonitrilo anhidro. Posteriormente se agrega NaI propiciando un ataque nucleofílico por parte del yoduro que entra en disolución sobre el cloruro, dando la yodación *in situ* del correspondiente cloruro bencílico, en un proceso que toma alrededor de una hora. Al cabo de este tiempo se adicionó la diamina seguido de K_2CO_3 . La reacción se dejó por un periodo de 2 días, el resumen de esta síntesis es mostrada en el esquema 3.5.



Esquema 3.5. Estrategia sintética para el ensamble de ligante tipo N_2S_2 por condensación de **9** con 1,3-propanodiamina, dando como producto el proligante binucleante **12**.

La síntesis de **12** fue confirmada por espectrometría de masas, observándose el ion molecular en $m/z = 1751$ y la fragmentación característica del *S*-tiocarbamato, tal como el pico en $m/z = 72$ que corresponde a la fragmentación del grupo tiocarbamato. En la figura 3.13 se resume la fragmentación de **12** corroborando su síntesis. Cabe mencionar que el patrón isotópico experimental del ion molecular $[M]^+$ es idéntico al simulado.

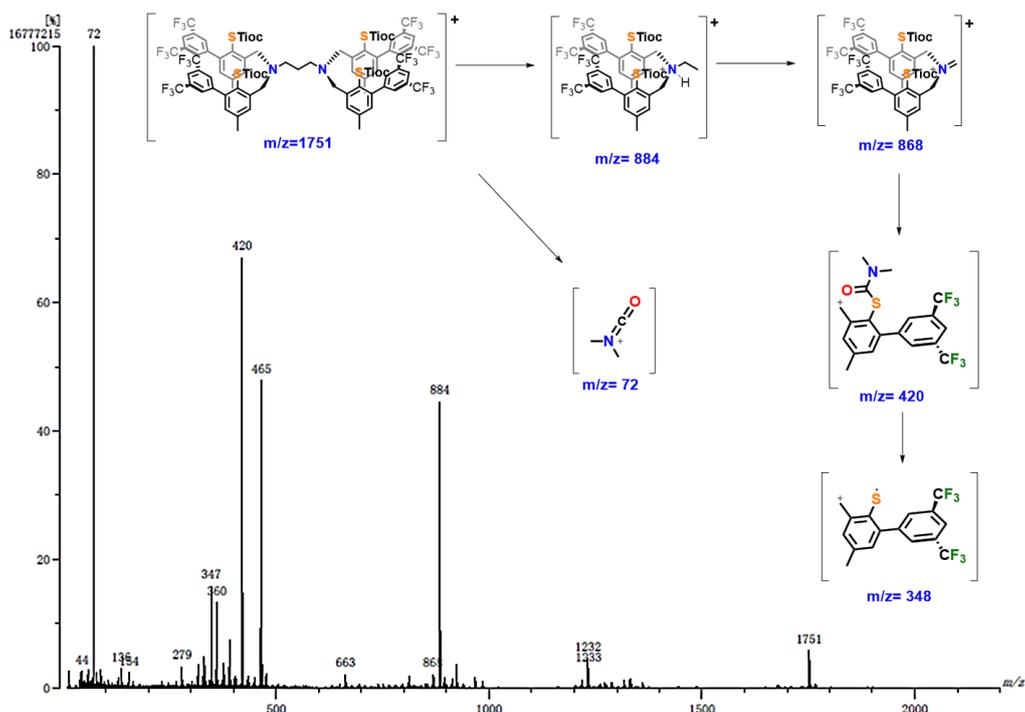


Figura 3.13. Espectro de masas FAB⁺ de **12** y su fragmentación característica.

En la figura 3.14 se muestra el espectro de RMN ¹H que resulta ser un poco complejo, esto probablemente a rotación impedida de los sustituyentes, debido a los cuatro grupos voluminosos presentando isomería conformacional. También se cree que debido a este fenómeno el crudo de reacción resulta en una mezcla compleja y difícil de purificar de una forma rápida, por lo cual no se ha podido caracterizar completamente dicho ligante; sin embargo, se logró asignar las señales para cada uno de los protones en la molécula.

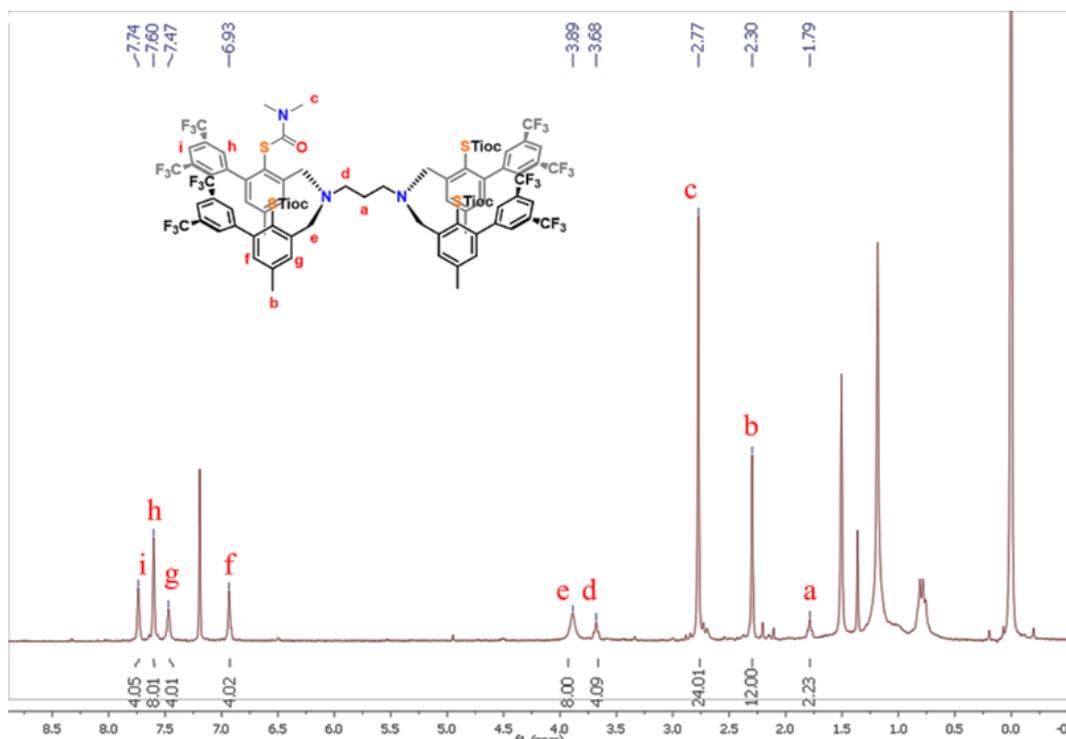
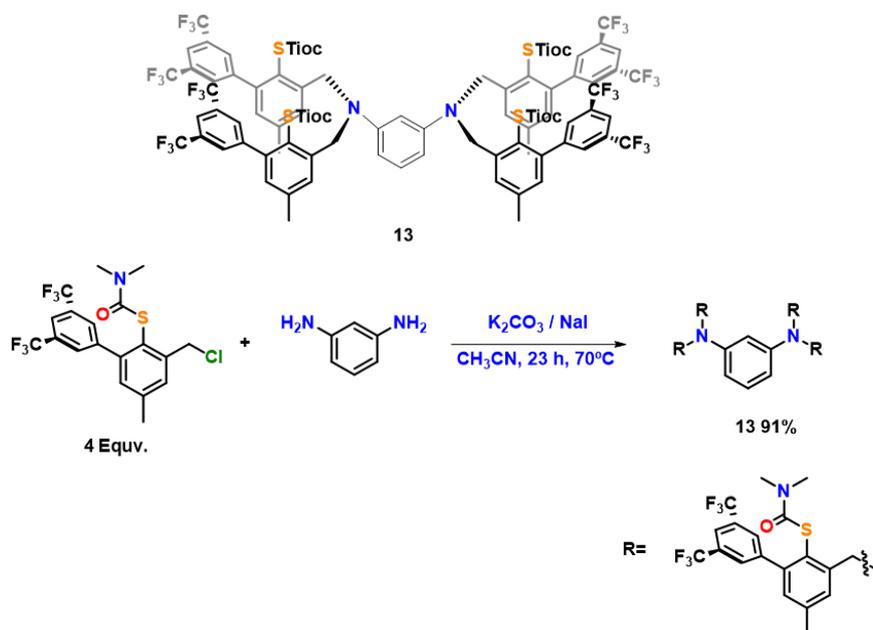


Figura 3.14. Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ del proligante **12** a temperatura ambiente.

Sin embargo, el rendimiento es bajo, alrededor del 50%. Sirviéndonos de esta última síntesis, decidimos preparar un compuesto similar, que conservara las mismas propiedades; sin embargo, para evitar el problema de la posible isomería presentada en **12** por los grupos sustituyentes voluminosos, nos dimos a la tarea a cambiar la diamina empleada durante su preparación.

3.7.2 Síntesis de N^1, N^1, N^3, N^3 -tetra(*S*-ariltiocarbamoil)-bencen-1,3-diamina (**13**)

Suponiendo que el problema de la isomería en **12** se presentó por rotación de los enlaces de la cadena lineal de la diamina una vez disustituídos los nitrógenos, dado que la segunda sustitución sobre cada átomo de nitrógeno puede dejar situado a los grupos en un ordenamiento espacial no equivalente dando la isomería propuesta. Por esta razón nos dimos a tarea de buscar un esqueleto rígido que no presentara este problema, para lo cual decidimos cambiar la 1,3-propanodiamina por la 1,3-fenilendiamina y empleamos la misma metodología para obtener el compuesto **13** (esquema 3.6).



Esquema 3.6. Estrategia sintética para el ensamble de ligante tipo N_2S_2 por condensación de **9** con 1,3-fenilendiamina, dando como producto el ligante binucleante **13**.

En el espectro MS FAB^+ (figura 3.15) se observa un ion en $m/z = 1785$, el cual concuerda con el ion molecular esperado, confirmando la existencia de **13**, así como la fragmentación característica de los *S*-tiocarbamatos sustituyentes de los nitrógenos, que es muy similar que en el caso anterior.

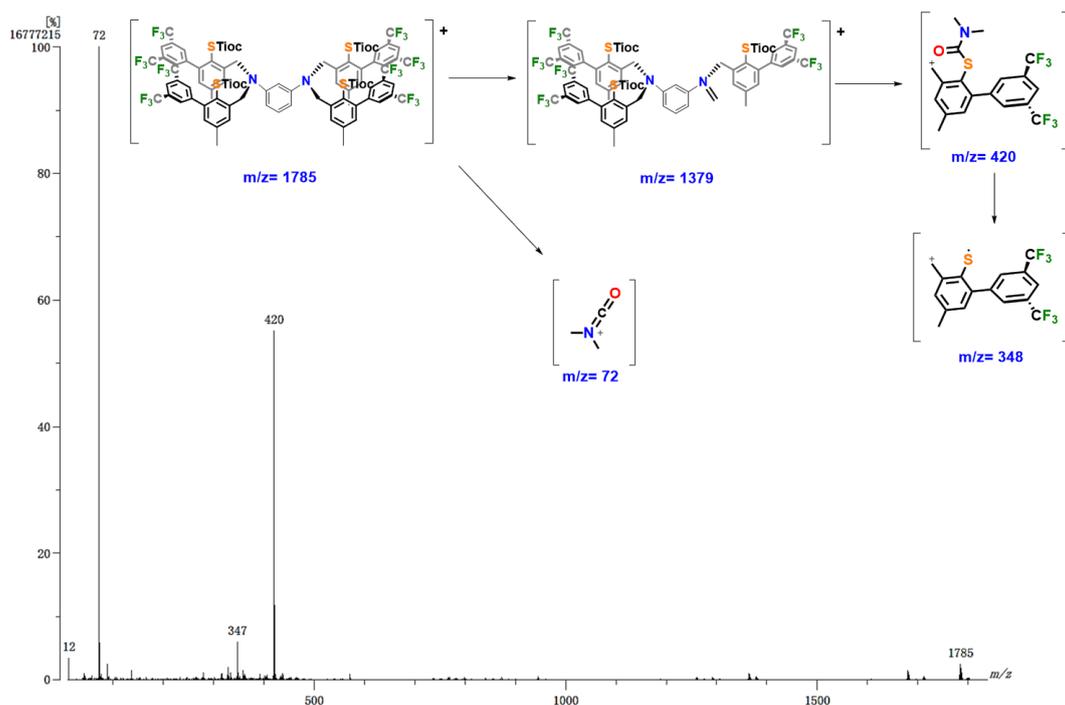


Figura 3.15. Espectro de masas FAB⁺ del proligante **13** y su fragmentación característica.

Al analizar el espectro de RMN ¹H del compuesto **13** se puede asignar de forma relativamente sencilla cada uno de los picos con los correspondientes tipos de protones en la molécula, como sus respectivas integrales; al comparar los dos espectros de los compuestos **12** y **13** se puede evidenciar la diferencia que existe en la rigidez del sistema al cambiar la amina precursora, haciendo que las señales sean más definidas y fáciles de interpretar. En la figura 3.16 se muestra el espectro de RMN ¹H del compuesto **13**, en el cual se muestra la asignación correspondiente de las señales con su estructura, sus integrales corresponden con la cantidad de protones esperados; también se puede ver señales de algunas impurezas en pequeñas cantidades que no interfieren con la caracterización del compuesto.

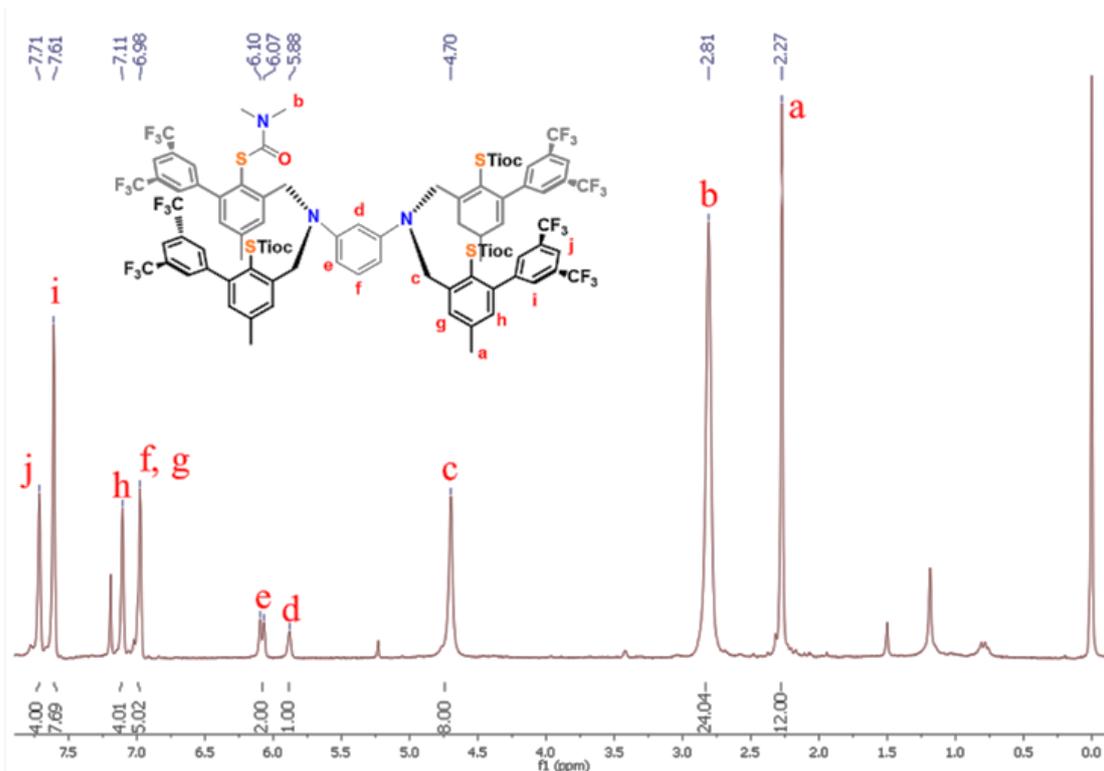


Figura 3.16. Espectro de RMN ^1H del proligante binucleante **13** tipo N_2S_4 .

Sin duda, se espera que estos dos últimos compuestos llenen las expectativas para la activación de moléculas pequeñas como dinitrógeno; también se realizarán pruebas frente a diferentes sustratos en presencia de protones y una fuente de electrones.

Como se mencionó con anterioridad, el sitio activo de la nitrogenasa está compuesto por diferentes átomos donares, tales como azufre, nitrógeno y carbono. En este sentido, hasta el momento se han planteado compuestos que podrían emular el cofactor FeMoco en cuanto a los dos primeros tipos de átomos (S y N), pero no con el tercer átomo donador nombrado; por ende, se propuso finalmente la síntesis de un tercer tipo de compuestos que cumplieran con los objetivos planteados en el proyecto y que a su vez tenga la posibilidad de enlazarse a través de un átomo de carbono al centro metálico. La familia de compuestos que mejor cumple con estos últimos requerimientos son los derivados de los carbenos *N*-heterocíclicos, los cuales se describen brevemente a continuación.

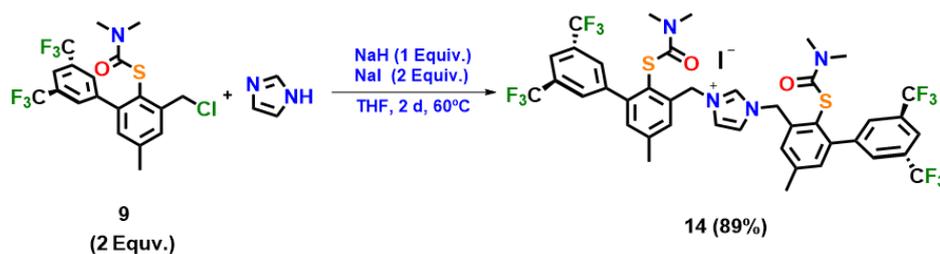
3.8. Síntesis de ligantes *N*-heterocíclicos: yoduros de bis(*S*-tiocarbamato)imidazolio

Los carbenos *N*-heterocíclicos (*NHCs*) han despertado un gran interés en las últimas décadas debido a su estabilidad y sus posibles aplicaciones en las transformaciones catalizadas por metales de transición, lo que ha llevado a un progreso gradual en la síntesis de este tipo de compuestos.⁹ Numerosas modificaciones en la estructura básica del clásico imidazol-2-ilideno han permitido el desarrollo de plataformas con mayor capacidad para ajustar las propiedades estéricas y electrónicas de estos ligantes, modulando así sus propiedades.¹⁰

Sin lugar a dudas, los carbenos *N*-heterocíclicos de 5 miembros son los que más atención han recibido hasta el presente, en especial los derivados del imidazol-2-ilideno. El extraordinario desarrollo de estos derivados se debe a los numerosos procedimientos existentes para su síntesis, a su elevada estabilidad y a la facilidad con que se pueden funcionalizar, lo que permite introducir quiralidad en su estructura o preparar carbenos *NHC* con diferentes grupos funcionales que les permitan comportarse como ligantes polidentados. Existen numerosas revisiones bibliográficas relacionadas con su utilización como ligandos para la formación de complejos organometálicos y las propiedades catalíticas que de ellos se derivan.¹¹

3.8.1 Síntesis del yoduro de *N,N'*-bis(2-[*N,N'*-dimetil-*S*-tiocarbamoil]-3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-5-[metil]fenilmetil)imidazolio (**14**)

La última parte del proyecto con respecto a la síntesis de ligantes consiste en el desarrollo de un derivado tipo pinza que contiene átomos donadores de azufre, pero que además posee un átomo de carbono tipo carbeno proveniente de un imidazol sustituido en los átomos de nitrógeno por dos equivalentes del *S*-tiocarbamato (esquema 3.7).



Esquema 3.7. Síntesis del ligante CS_2 **14** a partir del cloruro del *S*-tiocarbamato **9** e imidazol.

La síntesis del yoduro de *N,N'*-bis(2-[*N,N'*-dimetil-*S*-tiocarbamoil]-3-[3',5'-bis(trifluorometil) fenil]-5-[metil]fenilmetil)imidazolio (**14**, esquema 3.7) se inició disolviendo imidazol en aproximadamente 50 mL de THF anhidro en un matraz *Schlenk* bajo atmósfera de N_2 , seguido de la desprotonación con una cantidad equimolar de NaH, dando como resultado una mezcla turbia. Después se añadieron dos equivalentes del cloruro bencílico **9**, seguido inmediatamente por la adición de NaI. Después de agregar todos los componentes de la reacción, la mezcla se calentó durante 2 días hasta que se verificó el consumo total de **9** mediante análisis de CCF. Al final de la reacción fue evidente la aparición de un precipitado incoloro (probablemente NaCl). Se observó que el empleo de exceso de NaH es perjudicial para la reacción, dando como resultado una mezcla compleja ya que el carbeno formado podría atacar los grupos carbonilo del tiocarbamato, formando subproductos no deseados. El compuesto **14** fue obtenido con buenos rendimientos mediante una metodología derivada de la literatura realizando algunos cambios pertinentes.

La caracterización inicial de **14** por espectroscopía de RMN 1H reveló una señal a campo bajo en 10.29 ppm, evidenciando la presencia de un protón altamente desprotegido en el carbono central del imidazol (figura 3.17). Otras señales importantes se observan a campo alto, centradas en 2.82 y 2.38 ppm, correspondientes a los grupos metilo de los de fragmentos tiocarbamatos y al que se encuentra en las posiciones *para* de los anillos aromáticos respectivamente. Cabe recalcar que las señales a 2.83 ppm y

2.81 ppm son dos singuletes que corresponden a los grupos metilo de los fragmentos tiocarbamato; su naturaleza no equivalente es probablemente debido a la falta de libertad de rotación que se puede atribuir a la proximidad del contraión yoduro de gran tamaño, este fenómeno se tratará de explicar con más detalle en la elucidación estructural por difracción de rayos X.

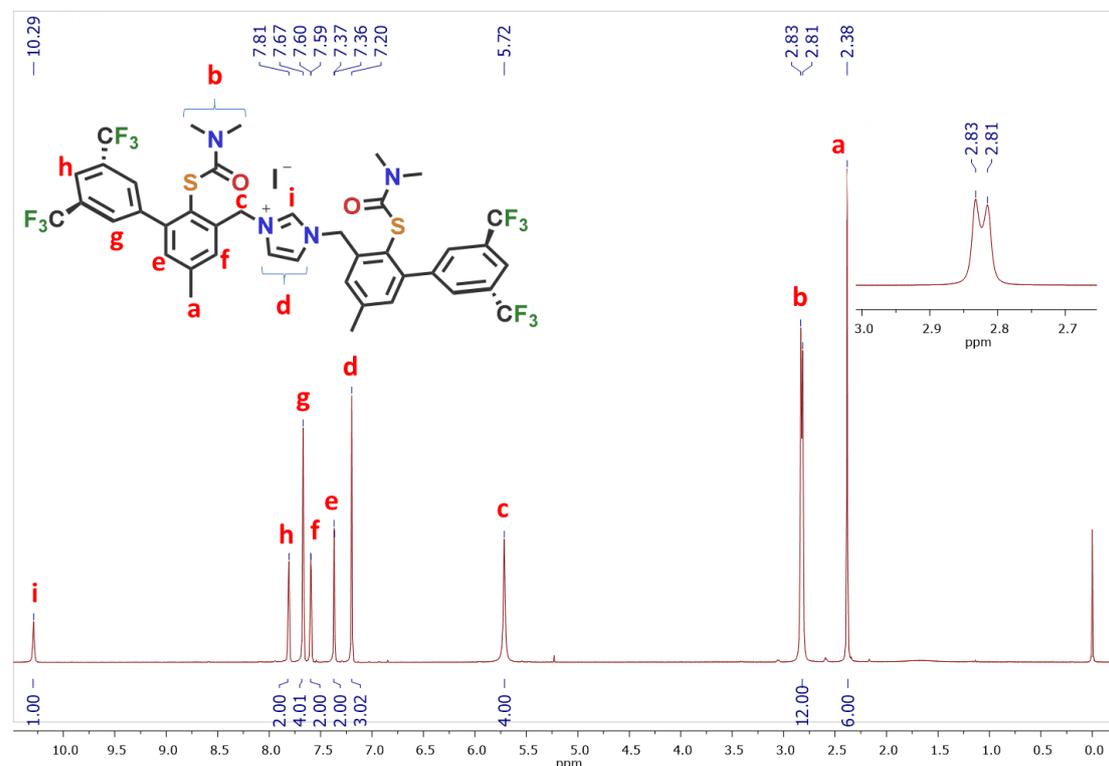


Figura 3.17. Espectro de RMN ^1H del proligante **14** a temperatura ambiente en CDCl_3 (recuadro: señales de los grupos *N-Me*).

El singulete en 5.72 ppm corresponde a 4H asignados a los dos puentes metileno que conectan a los fragmentos ariltiocarbamato con los átomos de nitrógeno de imidazol, lo que indica que son químicamente equivalentes. Finalmente, se observan cinco señales presentes en la región aromática: a campo bajo (7.81 ppm) encontramos la señal de los protones aromáticos entre los dos grupos trifluorometilo en el anillo aromático adyacente al *S*-ariltiocarbamato, mientras que el singulete en 7.67 ppm corresponde a los protones entre los grupos trifluorometilo y el grupo aromático que contiene tiocarbamato. El par de dobletes en 7.60 y 7.37 ppm ($J = 1.2$ Hz) se atribuye a los protones en las posiciones *meta* del ariltiocarbamato, mientras que los dos protones de imidazol en las posiciones 4 y 5 dan lugar al singulete observado en 7.20 ppm, cuya integración corresponde a 2H, que se ve aumentado por el solapamiento con la señal residual del disolvente.

En el espectro de RMN ^{13}C (figura 3.18), se evidencia un total de 22 señales, consistentes con la estructura de **14**. Entre los más representativos se encuentran la señal del carbono carbonílico en 165.7 ppm, junto con las señales de los carbonos del imidazol en las posiciones C4 y C5 en 132.3 ppm. Con la ayuda del ^{13}C DEPT-135 se pudo asignar la señal con fase negativa a 52.0 ppm a los metilenos puente entre los grupos imidazol y ariltiocarbamato; las dos señales centradas alrededor de 37.2 corresponden a los grupos *N*-metilo y la señal a 21.2 se atribuyó al átomo de carbono del grupo metilo en la posición *para* en el anillo aromático (figura 3.18). Las señales

aromáticas no se pueden asignar inequívocamente con los datos disponibles. No obstante, la resonancia de ^{19}F exhibe una única señal en -62.9 ppm, consistente con la presencia de sustituyentes de trifluorometilo equivalentes.

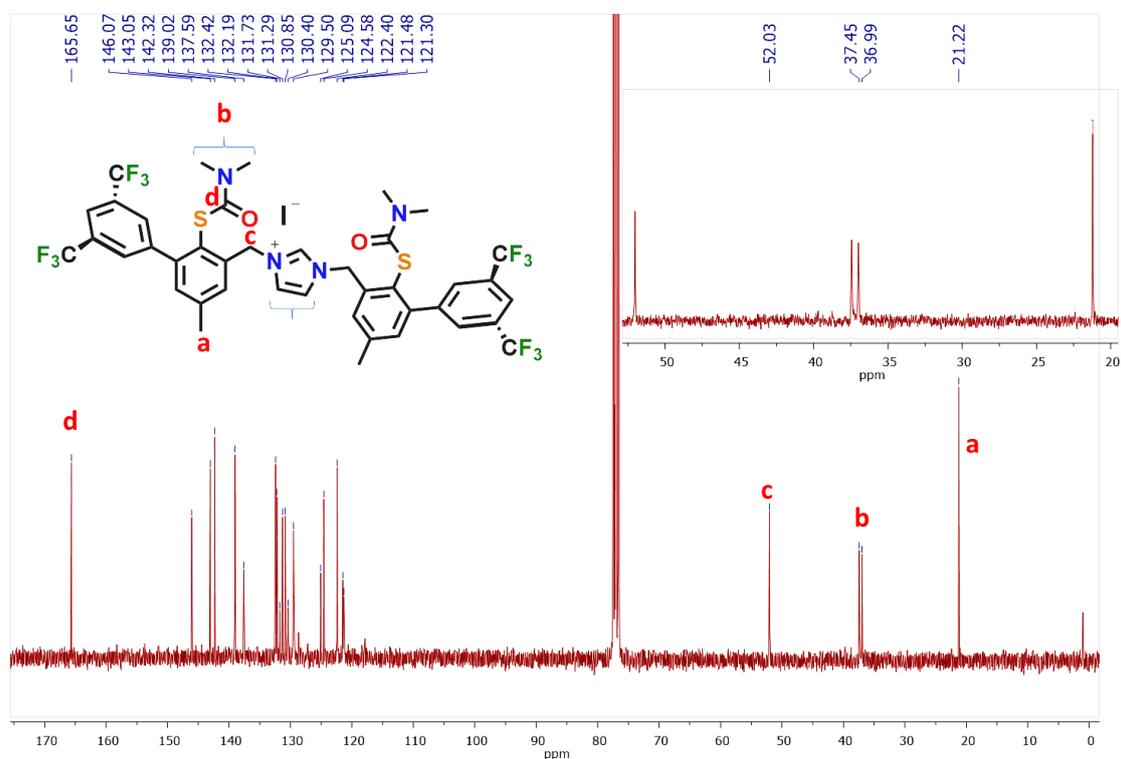


Figura 3.18. Espectro de RMN ^{13}C del proligante **14** a temperatura ambiente en CDCl_3 .

La caracterización de **14** por espectrometría de masas FAB^+ reveló el ion molecular en $m/z = 907$, con una intensidad relativa del 86%. La especie detectada en $m/z = 72$, el pico base, se describió anteriormente y se atribuye al fragmento $[\text{O}=\text{CNMe}_2]^+$, el cual está siempre presente debido a la fragmentación del grupo tiocarbamato; el espectro completo se presenta en la figura 3.19, junto con los fragmentos más representativos.

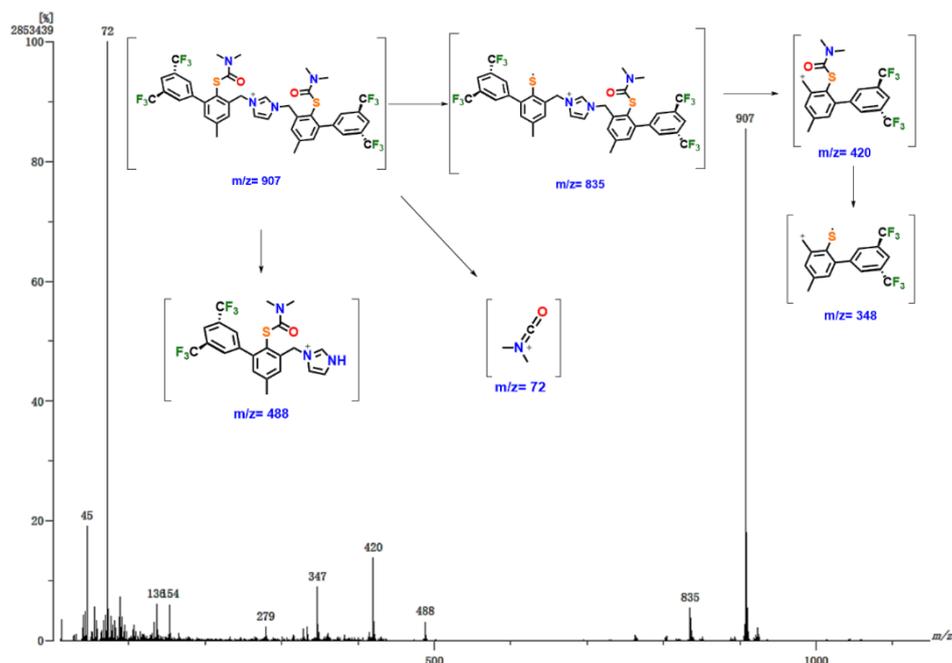


Figura 3.19. Espectro de masas FAB⁺ del proligante **14** y sus fragmentos más importantes.

El análisis espectroscópico IR permitió la asignación de picos correspondientes a los estiramientos C-H aromáticos y alifáticos en 3101 y 2930 cm⁻¹ respectivamente (figura 3.20). Se encontró otra banda representativa en 1652 cm⁻¹, que corresponde al estiramiento C=O del carbonilo en los grupos del tiocarbamato.

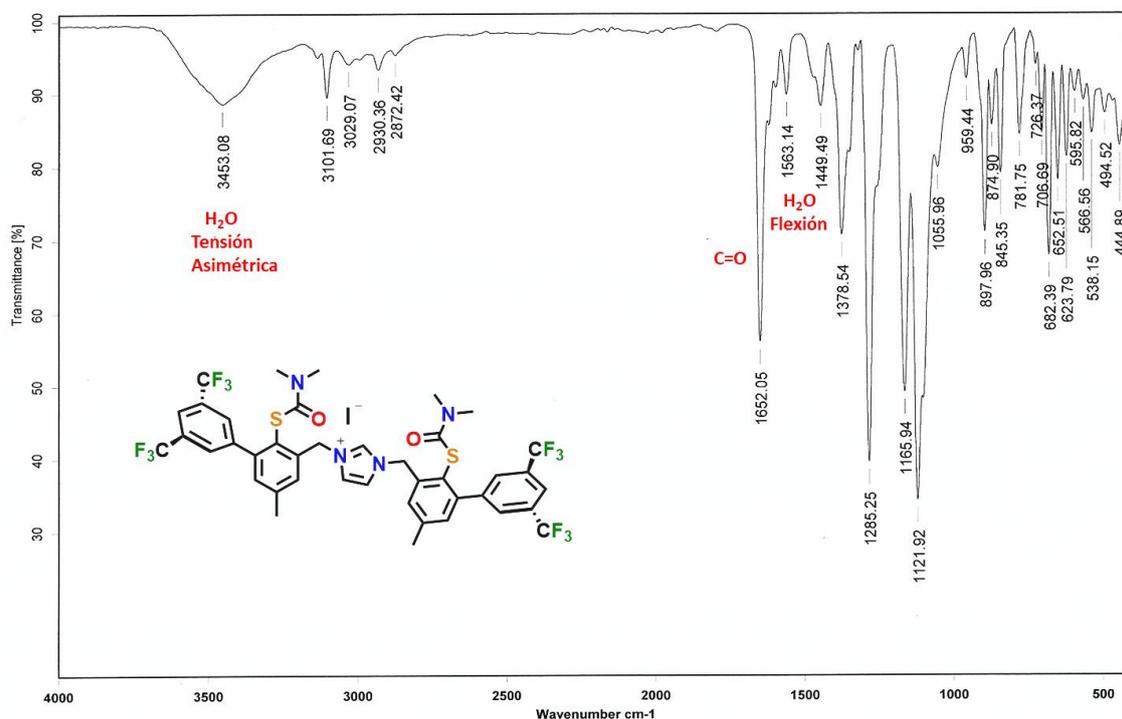


Figura 3.20. Espectro IR (KBr) del proligante **14**.

Se obtuvieron cristales adecuados del compuesto **14** para cristalografía de rayos X por evaporación lenta de una disolución concentrada de DCM, permitiendo la elucidación de la estructura en estado sólido (figura 3.21). En la Tabla 3.1 se presenta un resumen

de los datos cristalográficos. Las distancias de enlace seleccionadas incluyen los del anillo de imidazol con N1-C3 1.346 Å y N2-C3 1.331 Å, con un ángulo N2-C3-N1 de 107.8°. El primero correspondería al enlace sencillo C-N, y por lo tanto N2 tendría que considerarse catiónico. Los parámetros métricos de los grupos tiocarbamato son similares a los reportados en compuestos similares,¹² incluyendo S1-C7 del anillo aromático de 1.777 Å, y S1-C8 del grupo tiocarbamato con 1.820 Å; el ángulo C7-S1-C8 correspondiente es 98.9°.

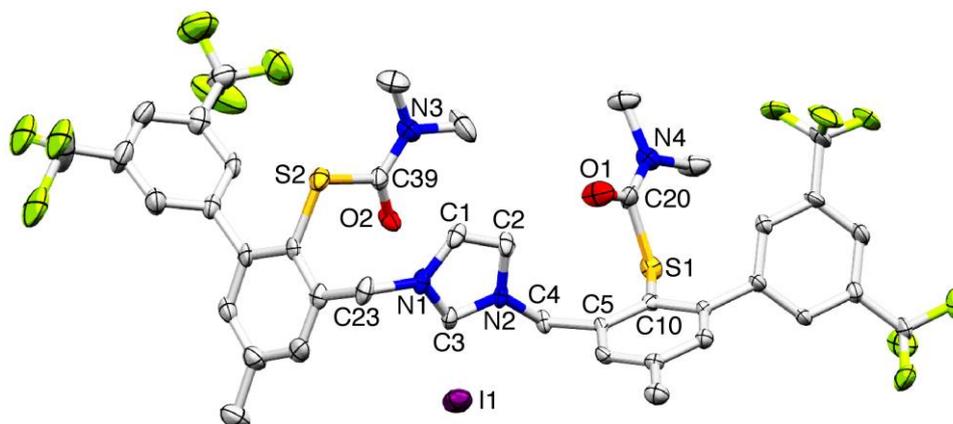


Figura 3.21. Diagrama Mercury de **14** con un nivel de probabilidad del 50%; los átomos de H se omiten por claridad. Código de color: I, violeta.

Tabla 3.1. Datos cristalográficos seleccionados para **14** y **14b**.

| | | |
|---|---|--|
| Formula empírica | C ₄₁ H ₃₅ F ₁₂ IN ₄ O ₂ S ₂ | C ₄₄ H ₄₄ F ₁₂ N ₄ O ₆ S ₂ |
| Peso molecular | 1034.8 | 1016.95 |
| Temperatura | 130(2) K | 130(2) K |
| Longitud de onda | 0.71073 Å | 0.71073 Å |
| Sistema cristalino | Monoclínico | Triclínico |
| Grupo espacial | <i>P</i> 2 ₁ /c | <i>P</i> -1 |
| <i>a</i> (Å) | 38.551(2) | 8.6705(12) |
| <i>b</i> (Å) | 5.1209(2) | 12.6456(13) |
| <i>c</i> (Å) | 22.0176(10) | 22.103(2) |
| α (°) | 90 | 97.743(8) |
| β (°) | 90.316(5) | 100.116(10) |
| γ (°) | 90 | 100.020(10) |
| Volumen (Å ³) | 4346.6(3) | 2315.0(5) |
| Z | 4 | 2 |
| ρ_{calc} (g/cm ³) | 1.581 | 1.459 |
| μ (mm ⁻¹) | 0.925 | 0.215 |
| F(000) | 2072 | 1048 |
| Rango de recopilación de datos 2 θ (°) | 3.663-25.349 | 3.389-25.350 |
| Rint | 0.1367 | 0.0332 |
| GOF | 1.122 | 1.326 |
| R1 I $\geq 2\sigma$ (I) | 0.0963 | 0.1001 |
| wR2 I $\geq 2\sigma$ (I) | 0.1832 | 0.2620 |

La distancia correspondiente al enlace C8-O1 es de 1.113 Å perteneciente al grupo carbonilo, que se define además por el ángulo O1-C8-S1 de 117.76°. El análisis cristalográfico por rayos X de tres moléculas empaquetadas en la celda unidad reveló

las interacciones del ion yoduro con el resto de la molécula, mostrando interacciones tipo C-H...I definidas por una distancia C3...I1 de 3.678 Å y C5...I1 de 3.808 Å. Esto se puede visualizar en la figura 3.21. Todas las demás longitudes y ángulos de enlace están dentro de parámetros conocidos.

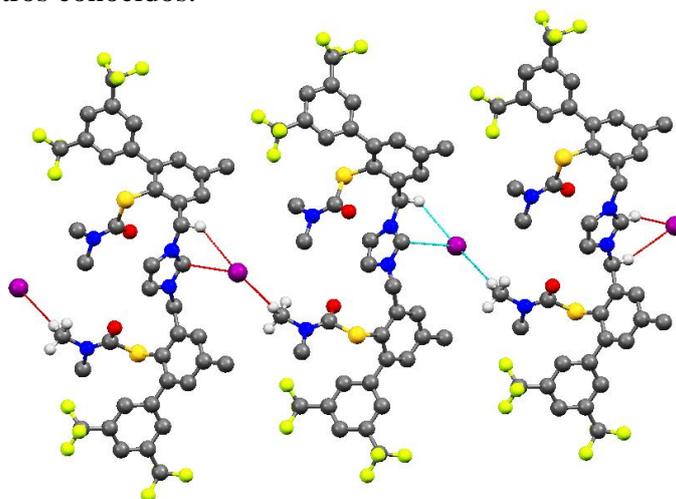
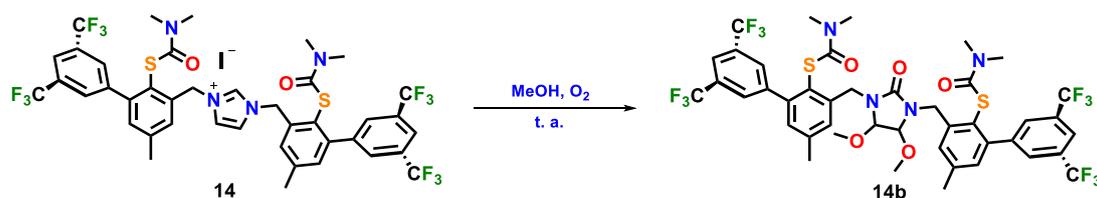


Figura 3.22. Diagrama Mercury de tres moléculas del compuesto **14** en una celda unidad con yoduros que forman enlaces de hidrógeno hacia grupos C-H, incluyendo los grupos *N-Me* tiocarbamato.

Además de los parámetros de enlace, se establecieron las interacciones intermoleculares de los iones yoduro, así como una posible explicación de su efecto sobre el número de señales observadas por espectroscopía de RMN ¹H asignada a los sustituyentes *N*-metilo de los grupos tiocarbamato. El último fenómeno se mencionó previamente en la caracterización espectroscópica de **14**. En la figura 3.22 se observa el empaquetamiento de tres moléculas en un cristal y muestra claramente que los aniones yoduro están implicados en varias interacciones débiles tipo enlace de hidrógeno con varios grupos C-H, incluidos los *N*-metilo del tiocarbamatos a una distancia de 4.045 Å. Esta interacción puede conducir a la rotación impedida de los enlaces C-N en disolución, dando lugar a grupos metilo químicamente no equivalentes.

Debido a que se intentó la cristalización de **14** en diferentes disolventes, que incluyen acetonitrilo, etanol, cloroformo y metanol, se descubrió que, en este último disolvente, los cristales incoloros obtenidos corresponden a un producto de descomposición. Se especula que este se formó por la oxidación inicial del átomo central de imidazol al estar expuesto al oxígeno ambiental, seguido del ataque del metanol en las posiciones 4 y 5 del imidazol (esquema 3.8). La transformación dio como resultado los sustituyentes metoxilo observados en tales posiciones del anillo de cinco miembros, que se pueden describir mejor como un derivado tipo urea cíclico. Esto pudo ser elucidado con la ayuda de cristales óptimos para difracción de rayos X de *N,N'*-bis(2-[*N''*,*N''*-dimetil-*S*-tiocarbamoil]-3-[3',5']-bis(trifluorometil)fenil]-5-[metil]fenilmetil)-4,5-dimetoxiimidazolil-2-ona se estableció adecuadamente (**14b** en la figura 3.23).



Esquema 3.8. Descomposición del ligante CS₂ **14** a **14b** en presencia de MeOH y oxígeno.

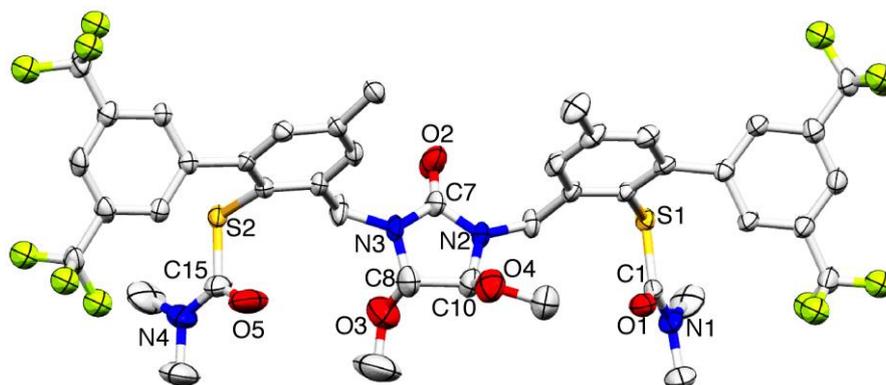


Figura 3.23. Diagrama de Mercury de **14b** con nivel de probabilidad del 50%; H y átomos desordenados de ocupación menor, así como moléculas de metanol fueron omitidas para mayor claridad.

Como se mencionó anteriormente, se desconoce si la formación de **14b** se da por la oxidación inicial de la posición 2 del imidazol, con el posterior ataque de dos moléculas de metanol, o viceversa; sin embargo, por esta razón se planteó la síntesis de un nuevo ligando con diferente anillo central, el cual no pudiera ser atacado en las posiciones 4 y 5. Para este fin se pensó en usar la teofilina, el cual es un biciclo funcionalizado análogo a la cafeína. Además, es razonable plantear que la teofilina de lugar a un ligante NHC con capacidad como aceptor π , lo cual favorecerá metales con bajos estados de oxidación, al poseer grupos sustituyentes electroattractores, estos logren retirar en mayor medida densidad electrónica del centro metálico.

3.8.2 Síntesis del *S*-(3-((1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)metil)-5-metil-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)dimetilcarbamato (**15**)

Una suspensión de teofilina en THF anhidro un matraz tipo Schlenk adaptado con una tapa de teflón, se agitó por 20 minutos. A la suspensión se le adicionó NaH equimolarmente, agitando vigorosamente la mezcla por unos minutos, lo cual resulta en una disolución debido quizás a que la teofilina desprotonada es más soluble en el medio de reacción. Posteriormente, se agregaron dos equivalentes de **9**, junto con dos equivalentes del NaI. La mezcla de reacción se tornó turbia, y posteriormente se elevó la temperatura a 70°C dejándolo reaccionar por cuatro días. Al cabo de este tiempo se procedió a realizar el mismo tratamiento que se le dio a **14**, obteniéndose así un sólido amarillo claro, el cual fue lavado muchas veces con una mezcla hexano/dietiléter 1:1. El compuesto **15** se caracterizó inicialmente por RMN H^1 (figura 3.24), por medio del cual se pudo observar que la reacción lleva a la obtención del único producto monosustituido **15** a pesar de haber empleado dos equivalentes del cloruro **9** (esquema 3.9).

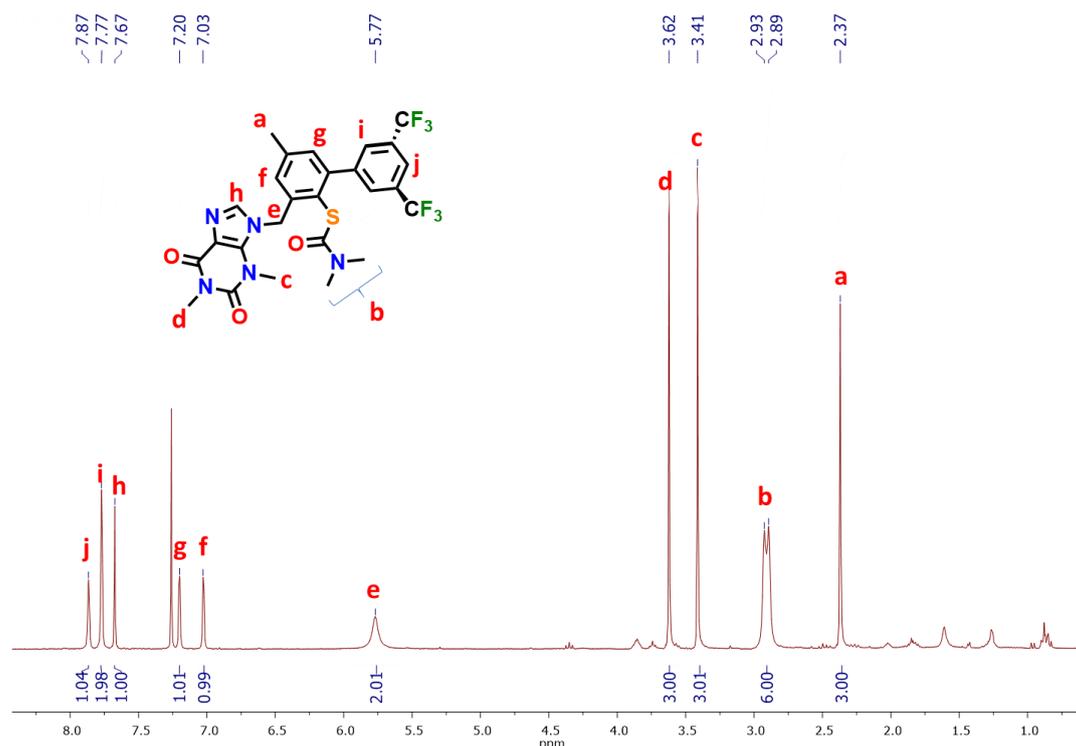
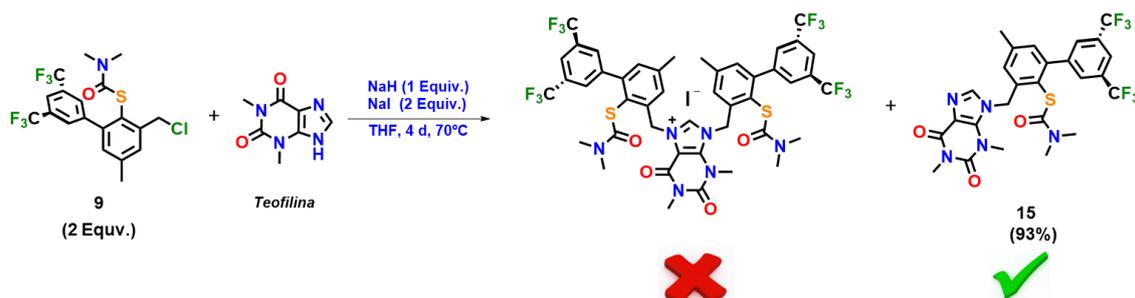


Figura 3.24. Espectro de RMN ^1H del compuesto **15** a temperatura ambiente en CDCl_3 .

Un análisis detallado del espectro de resonancia de **15** muestra un singlete en 2.37 ppm que integra para 3H perteneciente al grupo metilo en la posición *para* del carbamato. Otras señales en 2.93 y 2.98 ppm que integra para 6H pertenecen a los grupos metilo que sustituyen al anillo de la teofilina, y las señales correspondientes a los N-Me del grupo carbamato aparecen en 3.41 y 3.62 ppm. La señal en 5.77 ppm (2H) fue atribuida al metileno puente entre la teofilina y *S*-tiocarbamato, en 7.03 y 7.20 ppm corresponden a los protones en las posiciones *meta* el carbamato; también se puede observar en 7.67 ppm la señal de C-H que se encuentra entre los dos átomos de nitrógeno del anillo de la teofilina. Por último encontramos las señales aromáticas de anillo sustituido por los dos grupos trifluorometilo en 7.77 y 7.87 ppm.



Esquema 3.9. Síntesis del compuesto monosustituido **15** a partir de la teofilina como fuente de imidazol.

Hasta el momento no se tiene bien claro cuál es la causa de este fenómeno, pero se cree que se debe a que el nitrógeno tipo imina de la teofilina no es lo suficientemente nucleofílico debido al grupo carbonilo que se encuentra adyacente y por ende, no logra realizar el ataque nucleofílico al yoduro formado *in situ* durante la reacción. El compuesto **15** también cuenta con el análisis del espectro de FAB^+ (figura 3.25), observándose el ion molecular en $m/z = 600$, otra especie importante detectada durante

el análisis es el $m/z = 527$, proveniente de la pérdida del grupo carbamato por parte del ion molecular, para los demás iones presentes se asume una fragmentación similar correspondiente al *S*-tiocarbamato observada en casos anteriores.

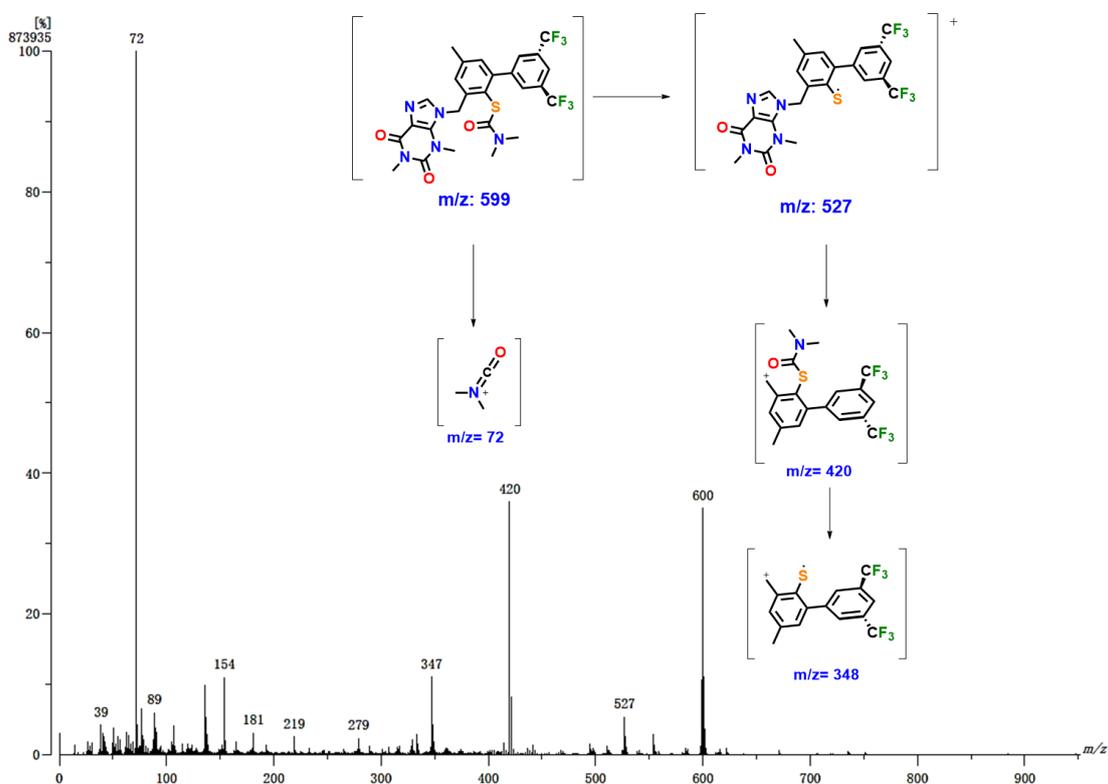


Figura 3.25. Espectro de masas FAB⁺ del compuesto **15** y sus fragmentos más importantes.

Posteriormente, se obtuvieron cristales adecuados para llevar a cabo el análisis de la estructura de **15** por difracción de rayos X, corroborando por completo la estructura anteriormente mencionada, la cual es mostrada en la figura 3.26.

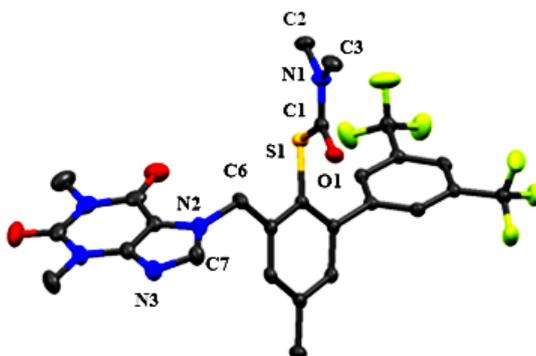


Figura 3.26. Diagrama Mercury de **15** con un nivel de probabilidad del 50%; los átomos de H se omiten por claridad.

En la tabla 3.2 se resumen los datos cristalográficos del compuesto **15**. Un análisis breve de esta estructura muestra que la longitud de enlace C7-N3 es ligeramente menor que la longitud de enlace C7-N2, indicando que N2 enlazado al carbono metileno puente C6 forma solo enlaces sencillos C-N. A su vez, N3 está enlazado formalmente mediante un doble enlace C=N. Por otro lado, podemos observar que el ángulo O1-C1-N1 es de 125.35(17)°, congruente con lo observado en grupos tiocarbamato. Un resumen de longitudes y ángulos de enlace se presenta en la tabla 3.3.

Tabla 3.2. Datos cristalográficos seleccionados para **15**.

| | |
|---|---|
| Formula empírica | C ₂₆ H ₂₃ F ₆ N ₅ O ₃ S ₂ |
| Peso molecular | 599.55 |
| Temperatura | 130(2) K |
| Longitud de onda | 0.71073 Å |
| Sistema cristalino | Triclínico |
| Grupo espacial | <i>P</i> -1 |
| <i>a</i> (Å) | 9.8368(5) |
| <i>b</i> (Å) | 11.6016(9) |
| <i>c</i> (Å) | 11.9799(10) |
| α (°) | 88.648(6) |
| β (°) | 75.995(6) |
| γ (°) | 74.036(6) |
| Volumen (Å ³) | 1274.03(17) |
| <i>Z</i> | 2 |
| ρ_{calc} (g/cm ³) | 1.563 |
| μ (mm ⁻¹) | 0.212 |
| F(000) | 616 |
| Rango de recopilación de datos 2 θ (°) | 3.509 - 29.371 |
| Rint | 0.0290 |
| GOF | 1.031 |
| R1 I $\geq 2\sigma$ (I) | 0.0454 |
| wR2 I $\geq 2\sigma$ (I) | 0.1047 |

Tabla 3.3. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados para **15**.

| Distancias de Enlace | 15 |
|-----------------------------|------------|
| C(7)-N(3) | 1.330(3) |
| C(7)-N(2) | 1.349(2) |
| C(1)-N(1) | 1.342(2) |
| C(2)-N(1) | 1.458(2) |
| C(3)-N(1) | 1.459(3) |
| C(6)-N(2) | 1.459(2) |
| Ángulos de enlace | |
| O(1)-C(1)-N(1) | 125.35(17) |
| N(1)-C(1)-S(1) | 113.81(13) |
| N(3)-C(7)-N(2) | 113.44(17) |
| O(1)-C(1)-S(1) | 120.84(14) |

3.9 Referencias

- ¹ Mondragón, A. (2014). *Síntesis y caracterización de complejos con metales de transición de relevancia biológica y ligantes auxiliares tipo NS2 y NS3: una aproximación a metaloenzimas con sitios activos ricos en azufre*. (Tesis doctoral). Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.
- ² Nicholson, G.; Silversides, J. D.; Archibald, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6541.
- ³ a) Kwarts, H.; Evans, E. R. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 410. b) Newman, M. S.; Karnes, H. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980. c) Moseley, J. D.; Lenden, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4120.
- ⁴ Mondragon, A.; Regla, I., Flores-alamo, M., Mondrag, A., Castillo, I. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 9499.
- ⁵ a) Miura-Akagi, P. M.; Nakashige, M. L., Maile, C. K.; Oshiro, S. M.; Gurr, J. R.; Yoshida, W. Y.; Royappa, A. T.; Krause, C. E.; Rheingold, A. L.; Hughes, R. P.; Cain, M. F. *Organometallics* **2016**, *35*, 2224. b) Hazari, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4044. c) Del Castillo, T. J.; Thompson, N. B.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5341.
- ⁶ Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 955.
- ⁷ Mondragon, A.; Martinez-Alanis, P. R.; Aullon, G.; Ortega, S. H.; Robles-Marin, E.; Flores-Alamo, M.; Castillo, I. *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 9996.
- ⁸ Rittle J.; McCrory C.; Peters J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13853.
- ⁹ a) Arduengo, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913. b) Moerdyk, J. P.; Bielawski, C. W. *Contemp. Carbene Chem.* **2013**, *40*. c) Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862. d) Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 91. e) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *1746*.
- ¹⁰ Droge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940.
- ¹¹ a) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *39*, 39. (b) Ishida, Y.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 13585.
- ¹² a) Flores-Figueroa, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 397. b) Huerta, R.; Castillo, I.; Hernández-Ortega, S. *Acta Cryst.* **2008**, *E64*, o323.

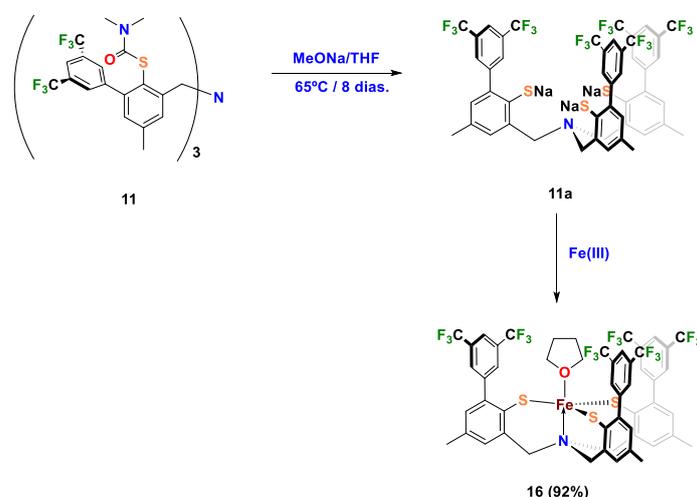
4

Síntesis y caracterización de complejos metálicos

4 Resultados y discusión

4.1 Síntesis de complejos tripodales de Fe(III)

En trabajos anteriores se sentaron las bases para la síntesis de ciertos complejos derivados de los *S*-tiocarbamatos, con lo cual se observó que los precursores de ligantes RN[ArSTioc]_n (R = grupo alquilo, ArSTioc = aril-*S*-tiocarbamato), son convenientemente almacenados como tiocarbamatos hasta su uso en las reacciones de metalación. Esto se debe a la tendencia de los correspondientes tioles o tiolatos a sufrir oxidación y la subsecuente formación de disulfuros. De este modo, uno de los pasos iniciales en nuestro proyecto de investigación fue analizar las propiedades electrónicas y la reactividad de los complejos de Fe(III) con dos tipos de ligantes tripodales. El primero de ellos posee átomos donadores de azufre Fe(III)[NS₃]³⁻ y el segundo átomos donadores de oxígeno Fe(III)[NO₃]³⁻. Este estudio se realizó como continuación del proyecto predecesor, con el fin de obtener resultados para continuar con la presente tesis, obteniéndose además una publicación,¹ la cual es mostrada en la producción académica de esta investigación. Una vez sintetizado el precursor tripodal de azufre (compuesto **11**, capítulo 3), se procedió a desproteger el *S*-tiocarbamato por medio de una metanólisis, obteniéndose el intermediario **11a**. A este se le agregó *in situ* *p*-toluensulfonato de hierro(III) hexahidratado para generar el complejo de Fe(III) (**16** en el esquema 4.1).



Esquema 4.1. Desprotección del precursor **11** por medio de una metanólisis y posterior formación *in situ* del complejo **16**.

Esta reacción procedió con rendimiento prácticamente cuantitativo, pudiéndose además determinar la estructura del complejo en estado sólido por difracción de rayos X (figura 4.1), junto con la caracterización espectroscópica. El análisis detallado de estos resultados se encuentra descrito en el artículo correspondiente, en esta sección se describe únicamente la parte comparativa desarrollada para completar el estudio.

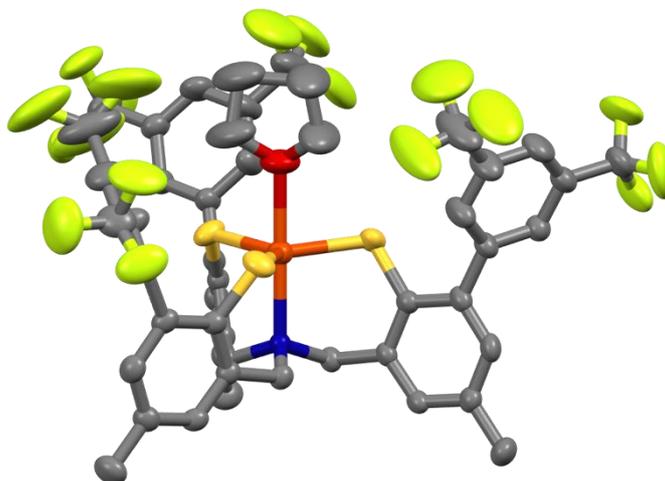
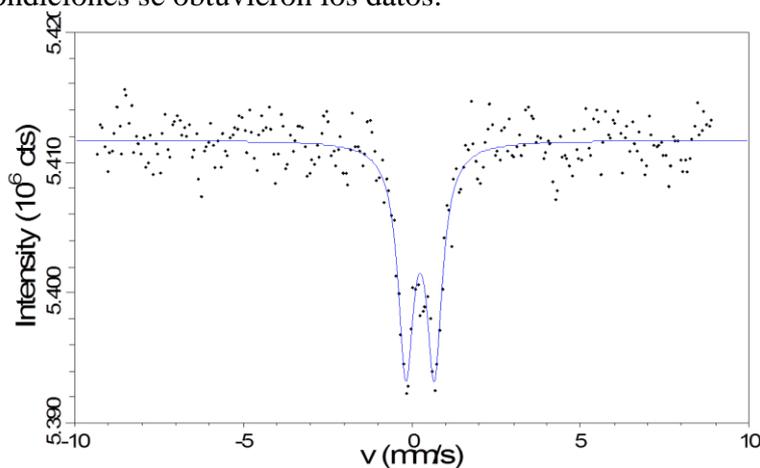


Figura 4.1. Estructura del complejo **16** coordinado con una molécula de THF reportada por Mondragón y colaboradores.¹

El complejo **16** fue sintetizado con anterioridad en el grupo de trabajo, del cual fue posible obtener su caracterización completa junto con su estudio electroquímico. Por otro lado, y buscando culminar el estudio de los complejos de Fe(III) con este tipo de ligantes, se determinó el espectro de espectroscopía Mössbauer del complejo **16** (Figura 4.2). El análisis de este espectro muestra una señal en forma de doblete con los parámetros característicos del centro metálico de Fe(III) como el desplazamiento isomérico ($CS = 0.2466$ mm/s) y desdoblamiento cuadrupolar ($\Delta = 0.848$ mm/s), de lo cual se puede deducir que es un complejo de bajo spin a temperatura ambiente, ya que bajo dichas condiciones se obtuvieron los datos.²

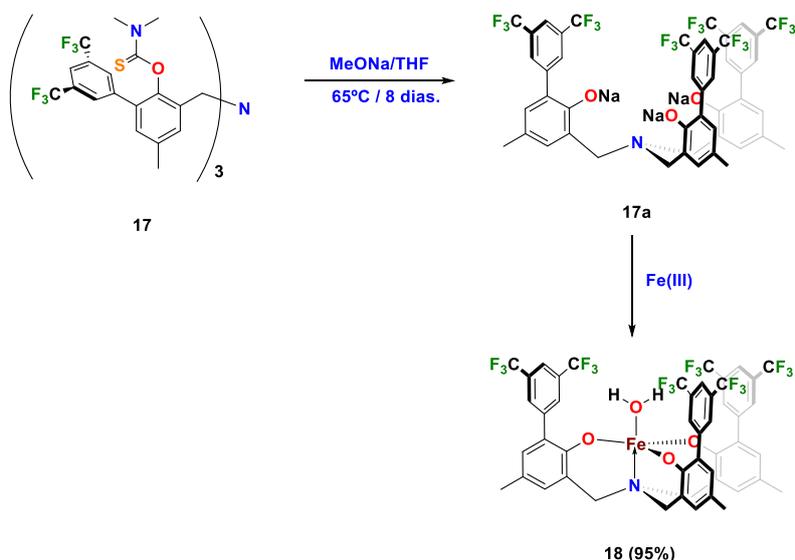


Site Parameters

| | CS (mm/s) | Δ (mm/s) | A (counts·mm/s) | w+ | A-/A+ | w-/w+ |
|-----------|--------------|--------------------|--------------------|----------|-------|-------|
| Doublet 1 | 0.246614 | 0.848037 | 29606.8 | 0.277692 | 1* | 1* |

Figura 4.2. Espectro de Mössbauer del complejo **16** a temperatura ambiente y parámetros obtenidos.

Como se mencionó anteriormente, el complejo **16** fue caracterizado electroquímicamente, por lo cual nos pareció interesante compararlo con una especie análoga de Fe(III), pero en este caso con donadores de oxígeno en vez de azufre [Fe(III)NO₃]. Para ello fue necesario sintetizar dicho complejo, esta síntesis se ilustra en el esquema 4.2 y procedió con rendimiento cuantitativo. Cabe mencionar que el precursor tripodal **17** fue sintetizado por la misma metodología del compuesto **11**, pero a partir del compuesto **6** mostrado en el esquema 3.2 del capítulo 3.



Esquema 4.2. Desprotección del proligante **17** por medio de una metanolisis y posterior formación *in situ* del complejo [Fe(III)NO₃] **18**.

Una vez sintetizado el complejo **18** con donadores oxígeno se procedió a realizar su estudio electroquímico, la comparación de los dos estudios nos permitió establecer que el complejo que posee donadores azufre favorece los cambios de estado de oxidación del centro metálico sin dar la descomposición del complejo, mostrando un proceso reversible del par redox Fe(III)/Fe(II) en $E_{1/2} = -0.77$ V (vs Fc⁺/Fc); en cambio, el complejo con donadores oxígeno muestra un proceso irreversible en $E_{1/2} = -1.38$ V (figura 4.3). Estas observaciones validan la hipótesis que las especies que poseen donadores azufre estabilizan al centro metálico en diferentes estados de oxidación en procesos redox. Probablemente, debido al alto grado de deslocalización de la densidad electrónica a través de los enlaces Fe-S, que son considerablemente más covalentes que los enlaces Fe-O.

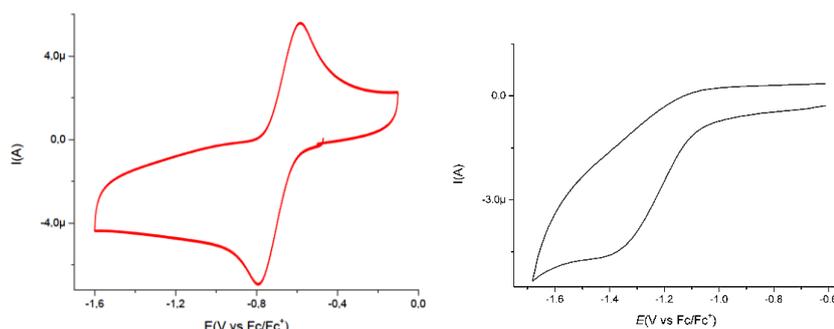


Figura 4.3. Voltamperogramas cíclico catódico del complejo **16** (Izq.) y complejo **18** (Der.) a 1 mM en 0.1 M NBu₄PF₆-THF a una velocidad de barrido de 100 mV s⁻¹, con electrodo de trabajo de carbón vítreo.

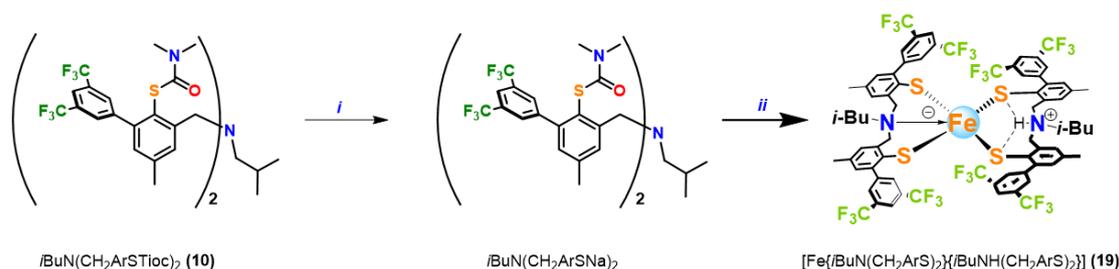
También se puede inferir al comparar los potenciales de reducción en ambos casos que este proceso redox se da más fácilmente en la especie Fe(III)NS₃ que en la Fe(III)NO₃. Con estos experimentos se concluyó el estudio contemplado para los complejos de tipo tripodal, lo cual permitió corroborar la viabilidad de los sistemas ricos en azufre para promover y facilitar procesos redox reversibles, siendo de gran importancia para estudios subsecuentes.

A continuación, se aborda la síntesis y caracterización de complejos de Fe y Mo con los ligantes tipo pinza ricos en azufre, empleando como proligante el compuesto **10** sintetizado con anterioridad (esquema 3.3, capítulo 3). Cabe recalcar que la síntesis del complejo pinza de Fe(III) que hemos denominado **19** fue desarrollada como seguimiento de un trabajo previo, como en el caso de los complejos tripodales, y por nuestra parte sintetizamos los complejos de Mo y se realizó la totalidad de los estudios de reactividad con fines comparativos.

4.2 Síntesis de complejos con ligantes tipo Pinza-NS₂ de Fe y Mo

4.2.1 Síntesis del complejo de Fe(III): [Fe{iBuN(CH₂ArS)₂}{iBuNH(CH₂ArS)₂}] (**19**)

Para la síntesis del complejo **19** se empleó el mismo procedimiento de metanólisis descrita anteriormente para **16** y **18**. La desprotección de **10** se logró en THF anhidro tras el tratamiento con un ligero exceso de una disolución metanólica de MeONa (2.2 equivalentes), dando como resultado un cambio de una disolución incolora a amarilla, indicando la formación de la sal dianiónica iBuN(CH₂ArSNa)₂ [Esquema 4.3, Ar = 3',5'-(CF₃)₂C₆H₃-4-(CH₃) C₆H₂]. La desprotección completa requirió calentamiento a reflujo durante 10 días en atmósfera de N₂ para evitar la formación de disulfuros por oxidación aeróbica de los tiofenolatos de sodio. Posteriormente, se obtuvo el complejo de Fe(III) correspondiente, mediante la adición de Fe (p-tol-SO₃)₃(H₂O) **19** sólido, seguido de filtración y recrystalización de una mezcla de THF/Et₂O 1:1 por enfriamiento a 4 °C.



Esquema 4.3. Síntesis del complejo **19** de Fe(III) con ligante NS₂: *i*) MeONa, THF, 10 d, 70 °C, *ii*) Fe(p-tol-SO₃)₃·6H₂O, t.a., 2 h.

Los intentos de preparar un complejo con una proporción metal/ligante 1:1 condujeron invariablemente a [Fe{iBuN(CH₂ArS)₂}{iBuNH(CH₂ArS)₂}] (**19**), sin importar la proporción estequiométrica de la sal férrica y del ligante empleado. Esto se evidenció inicialmente por espectrometría de masas FAB⁺, con un pico en *m/z* = 1591 correspondiente al ion molecular [**19**]⁺ (figura 4.4). Esto fue confirmado mediante

crystalografía de rayos X en estado sólido del complejo **19** (tabla 4.1), observándose que tiene una estructura de bipiramide trigonal como se muestra en la figura 4.5.

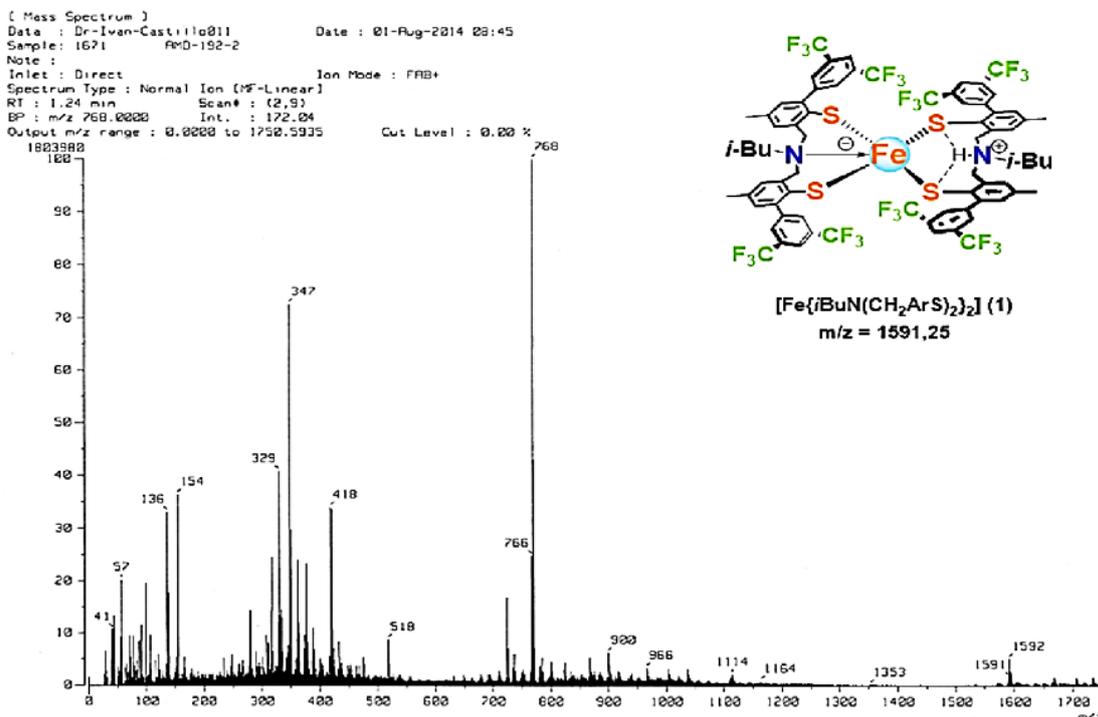


Figura 4.4. Espectro de masas FAB⁺ del complejo **19**.

Uno de los ligantes pinza actúa como donador tridentado a través de los átomos de azufre de tiofenolato y la amina terciaria. Notablemente, el segundo ligante se coordina a través de ambos átomos de azufre, pero el átomo de nitrógeno de la amina terciaria está protonado. Es importante señalar que este protón es observado en el mapa de Fourier en la difracción de rayos X, probablemente proveniente de la humedad presente en la sal de Fe(III). La posición del grupo NH indica que está implicado en una segunda esfera de coordinación intramolecular a través de un enlace de hidrógeno bifurcado hacia ambos tiofenolatos que forman parte del mismo fragmento NS₂, lo cual se puede evidenciar en las distancias interatómicas en la tabla 4.2.

Tabla 4.1. Datos cristalográficos seleccionados para los complejos **19** – **21**.

| | 19 | 20 | 21 |
|---------------------------------------|--|--|--|
| Formula empírica | C ₇₂ H ₅₉ F ₂₄ Fe N ₂ S ₄ | C ₇₂ H ₅₈ F ₂₄ Mo N ₂ S ₄ | C ₇₂ H ₆₀ F ₂₄ Mo N ₂ S ₄ |
| Peso Molecular | 1592.30 | 1631.38 | 1633.40 |
| Temperatura | 130(2) K | 130(2) K | 130(2) K |
| Longitud de onda | 0.71073 Å | 0.71073 Å | 0.71073 Å |
| Sistema cristalino | Monoclínico | Monoclínico | Monoclínico |
| Grupo espacial | P 2 ₁ /n | P 2 ₁ /c | C 2/c |
| <i>a</i> (Å) | 19.3861(8) | 10.7875(5) | 14.936(2) |
| <i>b</i> (Å) | 17.6799(4) | 13.7818(7) | 31.764(3) |
| <i>c</i> (Å) | 23.8394(7) | 23.5674(10) | 19.023(2) |
| β (°) | 108.500(4) | 97.138(4) | 110.286(14) |
| Volumen (Å ³) | 7748.6(5) | 3476.6(3) | 8465.2(19) |
| Z | 4 | 2 | 4 |
| Densidad (calculada) | 1.365 Mg/m ³ | 1.558 Mg/m ³ | 1.282 Mg/m ³ |
| Coefficiente de absorción | 0.400 mm ⁻¹ | 0.418 mm ⁻¹ | 0.343 mm ⁻¹ |
| F(000) | 3244 | 1652 | 3312 |
| Tamaño de cristal (mm ³) | 0.58 × 0.40 × 0.38 | 0.55 × 0.27 × 0.12 | 0.44 × 0.12 × 0.05 |
| Rango de recopilación de datos 2θ (°) | 3.439 a 25.681° | 3.377 a 25.348° | 3.521 a 29.429° |
| Reflexiones colectadas | 31366 | 20443 | 28100 |
| Reflexiones independientes | 14644 [R(int) = 0.0288] | 6340 [R(int) = 0.0565] | 10203 [R(int) = 0.1223] |
| Completo hasta 2θ = 25.242° | 99.6 % | 99.8 % | 99.7 % |
| Data/restraints/parameters | 14644/85/925 | 6340/7/441 | 10203/10/466 |
| GOF | 1.025 | 1.050 | 0.897 |
| R1 I ≥ 2σ (I) | 0.0611 | 0.0792 | 0.1136 |
| wR2 I ≥ 2σ (I) | 0.1471 | 0.2153 | 0.2934 |

Tabla 4.2. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para **19** - **21**.

| Distancias de enlace | 19 | | 20 | 21 |
|----------------------|------------|-------|------------|------------|
| Fe-N ^a | 2.140(3) | Mo-S2 | 2.5140(15) | 2.3512(15) |
| Fe-S1 | 2.266(1) | Mo-S1 | 2.5061(15) | 2.3512(15) |
| Fe-S2 | 2.2222(9) | Mo-S4 | 2.5140(15) | 2.3441(16) |
| Fe-S3 | 2.3528(10) | Mo-S3 | 2.5140(15) | 2.3440(16) |
| Fe-S4 | 2.2839(10) | Mo-N1 | 2.429(5) | - |
| S3...HN ^b | 2.490(5) | Mo-N2 | 2.429(5) | - |
| S4...HN ^b | 2.750(3) | | | |

Ángulos de enlace

| | | | | |
|----------|------------|----------|-----------|-----------|
| S2-Fe-S1 | 172.30 (4) | S2-Mo-S3 | 91.11(5) | 112.24(5) |
| N1-Fe-S4 | 132.70 (8) | S1-Mo-S3 | 88.89(5) | 104.91(6) |
| S4-Fe-S3 | 110.86 (4) | S4-Mo-S3 | 180.0 | 102.94(8) |
| N1-Fe-S3 | 115.40 (8) | S1-Mo-S2 | 180.0 | 118.61(8) |
| | | S2-Mo-S4 | 85.10(13) | 104.92(6) |
| | | S1-Mo-S4 | 91.11(5) | 112.24(5) |
| | | N1-Mo-N2 | 180.0 | |
| | | N1-Mo-S2 | 89.82(13) | |
| | | N2-Mo-S2 | 90.18(13) | |
| | | N1-Mo-S1 | 90.18(13) | |
| | | N2-Mo-S1 | 89.82(13) | |
| | | N1-Mo-S4 | 94.90(13) | |
| | | N2-Mo-S4 | 85.10(13) | |
| | | N1-Mo-S3 | 85.10(13) | |
| | | N2-Mo-S3 | 94.90(13) | |

^aeq y ax denota los átomos donadores ecuatorial y axial en la BPT.

^bS(3)...HN y S(4)...HN corresponde a las distancias de puente de H entre el azufre y el nitrógeno.

El estado de oxidación del centro metálico de **19** es Fe(III), que es consistente con la fuente de hierro empleada. Las cargas negativas proporcionadas por los donadores tiolato son neutralizadas por el ion férrico y el ion amonio interno, dando como resultado un complejo neutro; no se encontró densidad electrónica adicional en la celda unidad. Esta asignación fue confirmada por resonancia paramagnética electrónica, en la cual se observa un patrón complejo: el espectro está dominado por una señal en $g = 2.99$, con un comportamiento dependiente de la temperatura, donde al disminuirla, se produce un aumento en la intensidad de la señal. El mismo comportamiento es observado para otra señal en $g \approx 5.00$. La primera surge probablemente del doblete de Kramers $m_s = \pm 3/2$ para un sistema $S = 5/2$, consistente con un grado significativo de rombicidad (figura 4.5, derecha). Las señales podrían disminuir su intensidad al cambiar la población térmica del estado de alto spin $S = 5/2$, conforme se aumenta la temperatura.

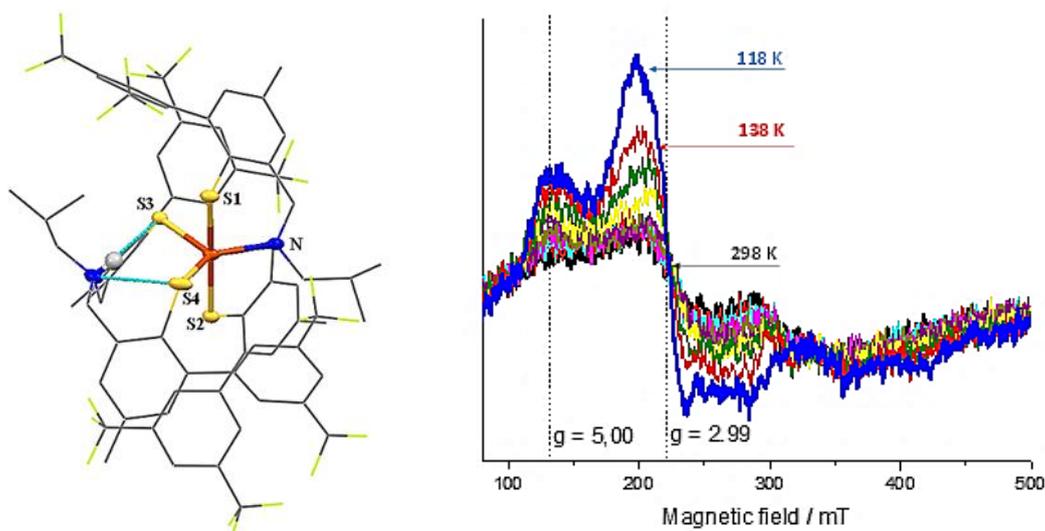
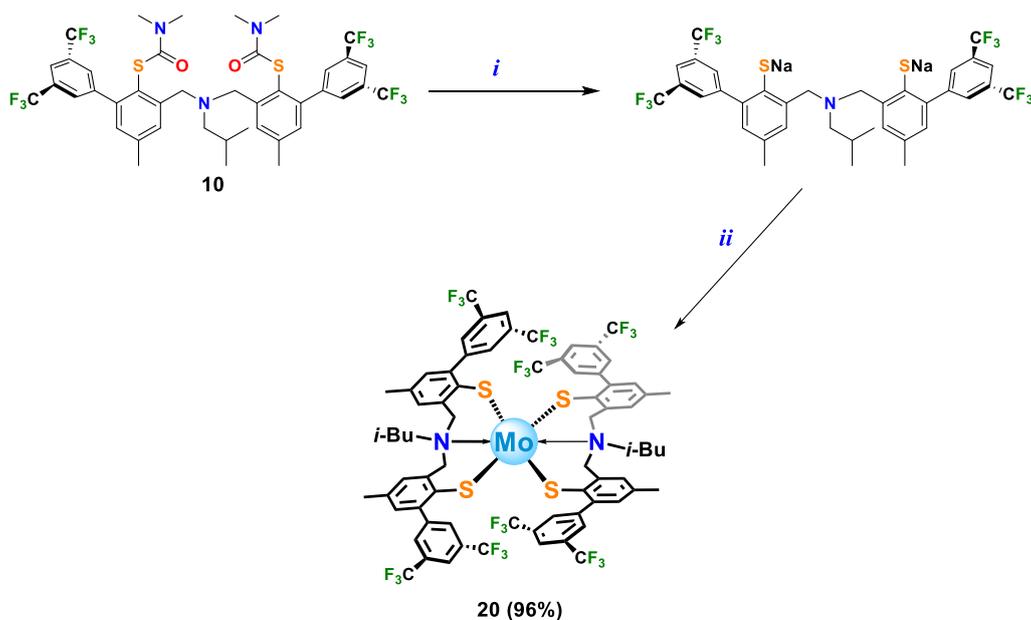


Figura 4.5. Izq) Diagrama Mercury de **19** al 50% de nivel de probabilidad; los átomos de C y F se muestran como estructura de alambre, el enlace de H bifurcado entre N-H, S3 y S4 se muestra como una línea azul punteada, todos los demás átomos de H se omiten para mayor claridad. Código de colores: C, gris; F, verde; S, amarillo; N, azul; Fe, naranja. Der) Espectros de RPE de banda X del complejo **19** adquiridos entre 118 y 298 K a intervalos de 20 K.

Luego de obtener la caracterización completa de **19**, se procedió a la síntesis de los respectivos complejos de Mo análogos mediante la misma metodología descrita.

4.2.2 Síntesis de complejos pinza de Mo(IV) (**20**) y Mo(II) (**21**)

El precursor amino bis(*S*-ariltiocarbamato) (**10**, esquema 4.4) se desprotegió con metóxido de sodio en THF anhidro, posteriormente a la disolución recién formada del amino bis(tiolato)Na₂ (NS₂²⁻), se agregó Mo(THF)₃Cl₃ en estado sólido. La adición de la sal de molibdeno resultó en el cambio inmediato de color amarillo a marrón oscuro.



Esquema 4.4. Síntesis del complejo **20** de Mo(IV): *i*) MeONa/THF, 8 días, reflujo; *ii*) Mo(THF)₃Cl₃ THF, T.A.

Como se mencionó con anterioridad para la preparación de este complejo de molibdeno basado en NS_2 , se añadió $[Mo(THF)_3Cl_3]$ recién preparado por metodologías descritas en la literatura;³ la purificación del complejo **20** se realizó por filtración a través de una columna de celita y posteriormente por recrystalizaciones sucesivas de una disolución 1:1 de MeOH/dietiléter y dietiléter/hexano para eliminar las impurezas solubles en dichas mezclas.

Los cristales de color marrón oscuro resultantes de $[Mo\{iBuN(CH_2ArS)_2\}_2]$ (**20**) se obtuvieron con un rendimiento del 96%. Tanto la espectrometría de masas FAB^+ como la cristalografía de rayos X confirmaron que la estequiometría del compuesto de coordinación se trata de un átomo de metal por dos moléculas de ligante, esto gracias a un pico prominente en $m/z = 1632$ correspondiente al ion molecular $[20]^+$; al comparar su patrón isotópico experimental con el simulado resultaron ser casi idénticos para el calculado $[Mo\{iBuN(CH_2ArS)_2\}_2]$, con fórmula empírica $C_{72}H_{58}F_{24}MoN_2S_4$ (figura 4.6). El pico observado en $m/z = 768$ se asignó al ligante después de la pérdida de molibdeno.

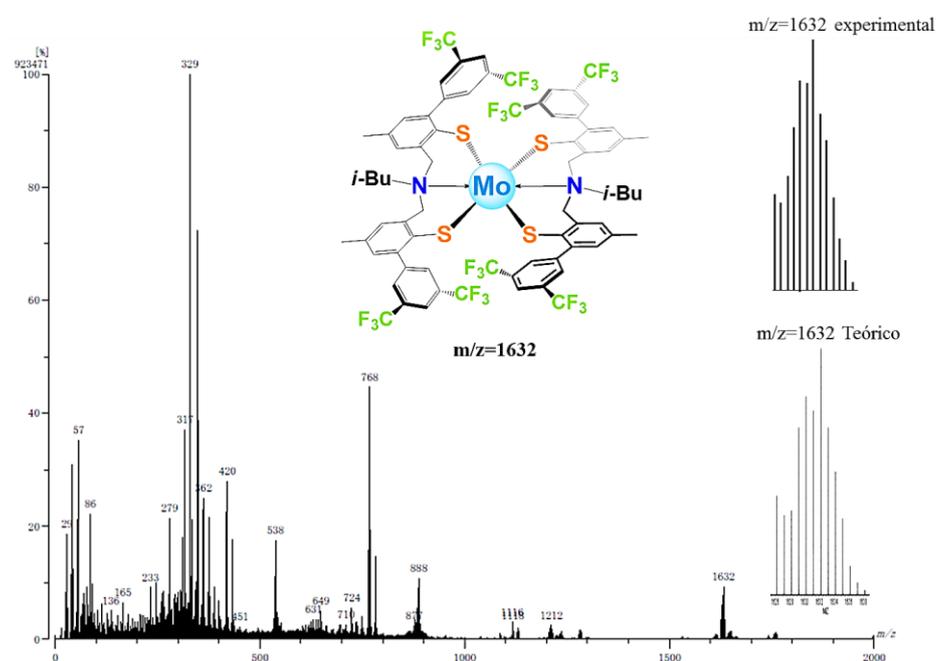


Figura 4.6. Espectro de FAB^+ del complejo **20** de Mo^{4+} ; inserto: comparación de su patrón isotópico teórico con el experimental.

Mediante el análisis por difracción de rayos X (Tabla 4.1), se demostró que el centro $Mo(IV)$ está coordinado a cuatro átomos de azufre de los tiofenolatos, con una distancia media $Mo-S$ de 2.50 Å y dos átomos de nitrógeno tipo amina a una distancia promedio de $Mo-N$ de 2.43 Å; los ángulos $S1-Mo-S2$ y $N1-Mo-N2$ correspondientes tienen valores de 180° , además de los ángulos $S1-Mo-S4$ de 91.11° y $N1-Mo-S1$ de 90.2° , que indican una geometría octaédrica ligeramente distorsionada, como se puede observar en la figura 4.7, junto con el resumen de sus ángulos y distancias de enlace en Tabla 4.2.

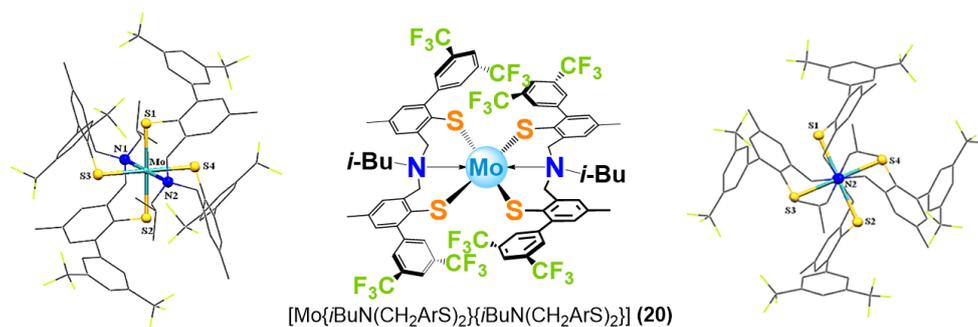


Figura 4.7. Diagrama Mercury de **20** al 50% de probabilidad desde diferentes perspectivas. H y átomos de ocupación menor fueron omitidos, átomos C y F mostrados como estructura de alambre para mayor claridad. Código de color: Mo, turquesa.

El análisis de la estructura en estado sólido de estos cristales y la falta de un potencial catión dentro de la celda unitaria nos permitió determinar que el ion Mo(III) se oxidó a Mo(IV) durante la síntesis, pero no se ha establecido el origen de este fenómeno, particularmente considerando el alto rendimiento con que se aisló el complejo **20**. Asumiendo que la oxidación se produce debido a la presencia de oxígeno adventicio, el estado de oxidación de Mo(IV) observado en lugar de los iones más duros tales como Mo(V) o Mo(VI) puede atribuirse a la estabilización por los átomos donadores de azufre considerados blandos. El complejo **20** es silencioso en espectroscopía de Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE), consistente con un ion Mo(IV) de alto spin de campo débil proporcionado por los donadores tiofenolato. Hasta ahora, no hemos podido aislar el complejo Mo(III) que se cree es un intermediario durante la oxidación y parece ser accesible electroquímicamente (*vide infra*).

La disolución de **20** en metanol durante períodos de tiempo prolongados dio como resultado la formación de cristales incoloros adecuados para la difracción de rayos X después de evaporación lenta. En un principio se pensó que podría tratarse de un isómero de **20**; sin embargo, el compuesto así obtenido denominado (**21**) demostró ser un derivado de Mo(II), obtenido por reducción de su análogo de Mo(IV) en disolución metanólica bajo atmósfera inerte (Tabla 4.1 y figura 4.8). La reducción de **20** debe ocurrir con la oxidación simultánea de metanol a formaldehído, lo cual fue corroborado por la prueba del ácido cromotrópico, como se muestra en la figura 4.9. El complejo **21** es neutro debido a la protonación de ambos átomos de nitrógeno en los ligantes (los átomos de H fueron localizados en el mapa de diferencia de Fourier), de manera que la transformación neta consiste en dos electrones y dos protones transferidos del metanol a **20** durante el proceso redox.

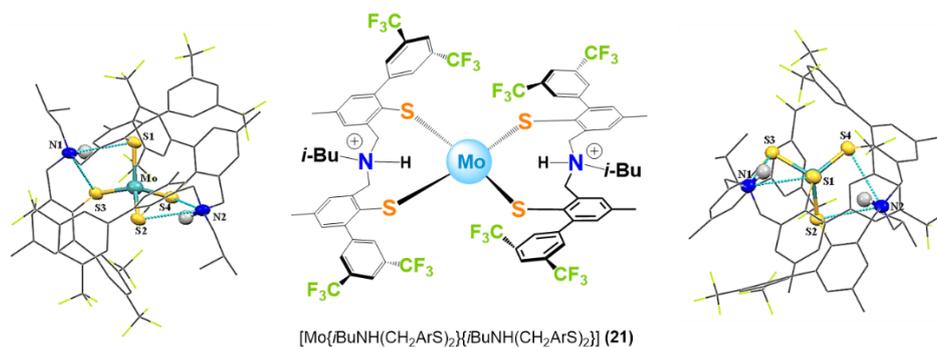


Figura 4.8. Diagrama Mercury del complejo de Mo(II) **21** con ligante pinza NS₂ protonado.



Figura 4.9. Ensayo del ácido cromotrópico: (A) Inicio del ensayo, (B) después 20 min a 75°C (C) después 65 min a 75°C.

Este resultado resalta la importancia del ligante para facilitar los procesos redox, pasando de Mo(IV) octaédrico en **20** a Mo(II) tetraédrico en **21**, mientras se mantiene la integridad del complejo en la transformación de 2 protones y 2 electrones. En este contexto, Hoffman y colaboradores propusieron una especie clave en la reducción de dinitrógeno en FeMoco de nitrogenasa natural,⁴ el cual denominaron el intermediario de *Janus* E₄(4H). La acumulación de cuatro equivalentes reductores en la forma de 4 protones y 4 electrones, posiblemente almacenados como hidruros puente [Fe-H-Fe], conduce a la liberación de un equivalente de H₂, lo cual parece ser un prerrequisito para la unión simultánea de N₂. Con base en estas observaciones, el complejo **21** puede considerarse un candidato plausible para la activación de N₂ a modelos inorgánicos de Mo, ya que almacena 2H⁺ y 2e⁻, por lo cual tendrían que buscarse las condiciones para favorecer la evolución de H₂ como un requisito previo a la coordinación de N₂.

4.2.3 Estudio espectroscópico de los complejos **19** y **20**

El espectro de UV-vis de **19** medido en THF se caracteriza por una banda intensa en 326 nm ($\epsilon = 12,164 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), que se asignó como una transición intraligante (L → L); un hombro alrededor de 385 nm también está presente ($\epsilon = 8,064 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, L → L). Notablemente, hay dos bandas de baja energía presentes con alta intensidad que parecen corresponder a transiciones de transferencia de carga ligante→metal (LMCT) para los tipos de donadores ecuatoriales y axiales basados en azufre de **19**: S_{eq/ax} → Fe en 466 y 639 nm ($\epsilon = 10,679$ y $5,307 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, figura 4.10).

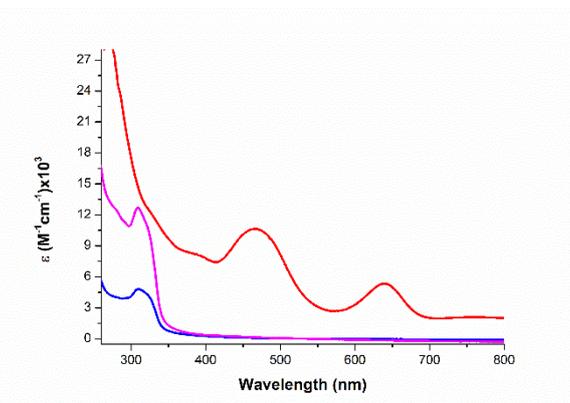


Figura 4.10. Espectros UV-vis de **19** (trazo rojo), **20** (trazo azul) y **21** (trazo magenta) en disolución de THF. 0.16 mM.

La diferencia en las bandas de absorción puede corresponder a su posición como ligantes axiales o ecuatoriales, pero también puede deberse al hecho de que los donadores azufre en posiciones ecuatoriales están implicados en una interacción de enlace de hidrógeno $\text{NH}\cdots\text{S}$. Una banda adicional en 764 nm ($\epsilon = 2,122 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) puede corresponder a una transición $d \rightarrow d$, aunque su intensidad es alta.⁵ El espectro UV-vis de **20** determinado en THF se caracteriza por una banda intensa en 225 nm ($\epsilon = 12,079 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), que se asignó como una transición intraligante ($\text{L} \rightarrow \text{L}$), y un hombro alrededor de 310 nm ($\epsilon = 4,815 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, $\text{S} \rightarrow \text{Mo}$ LMCT). Al adquirir el espectro a mayor concentración de **20**, se pudo ver un hombro cerca de 510 nm y una banda de menor intensidad en 718 nm ($\epsilon = 713$ y $383 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, figura A42), las cuales podrían asignarse a transiciones $\text{S} \rightarrow \text{Mo}$ LMCT y $\text{N} \rightarrow \text{Mo}$ LMCT respectivamente. Para los tipos de donadores ecuatoriales basados en azufre de **20**: $\text{Seq} \rightarrow \text{Fe}$ ver la figura 4.10. Para el complejo **21** su espectro de UV-vis se caracteriza por poseer una banda intensa en 228 nm ($\epsilon = 32,988 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) que se asignó como una transición intraligante ($\text{L} \rightarrow \text{L}$); también se observa un hombro cerca de 285 nm ($\epsilon = 11,889 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, $\text{L} \rightarrow \text{L}$) y un hombro alrededor de 309 nm ($\epsilon = 12,697 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, $\text{S} \rightarrow \text{Mo}$ LMCT).

4.2.4 Estudio electroquímico de los complejos **19** y **20**

El complejo **19** muestra un comportamiento electroquímico complejo (figura 4.11), la exploración en la dirección anódica revela procesos oxidativos correspondientes al ligante, pero no se observa la oxidación perteneciente al metal. No obstante, se observan dos reducciones secuenciales en $E_{cp} = -2.14$ y -2.60 V en las exploraciones catódicas, que pueden asignarse tentativamente a procesos irreversibles de reducción de Fe(III) a Fe(II) y posiblemente Fe(II) a Fe(I) . Se ha observado que los donadores de azufre considerados blandos deslocalizan eficientemente la densidad de electrónica en los centros metálicos a lo largo del ligando por sus sistemas conjugados. Esta tendencia se reportó en el trabajo anterior para los complejos Fe(III) con ligantes tripodales, uno con átomos donadores de oxígeno $(\text{NO}_3)^{3-}$ y el otro con átomos donadores de azufre $(\text{NS}_3)^{3-}$. El $\text{Fe(NS}_3)$ basado en azufre tiene un proceso de reducción reversible al complejo ferroso correspondiente $[\text{F(NS}_3)]^-$ a un potencial menos negativo que el observado para su análogo basado en oxígeno $\text{Fe(NO}_3)$.¹ Sin embargo, este comportamiento redox reversible no se observó para el complejo pinza **19**.

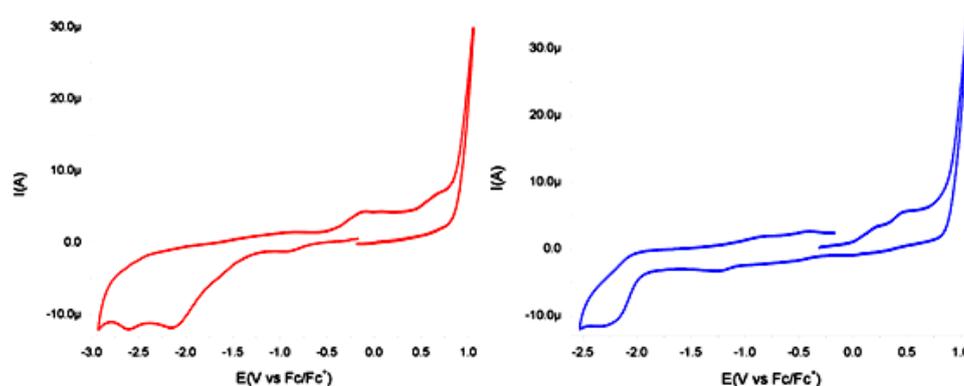


Figura 4.11. Voltamperogramas cíclicos de **19**: Izq) Catódico, der) anódico a 1 mM de concentración en 0.1 M de NBu_4PF_6 -THF a 100 mV s^{-1} de velocidad de barrido y electrodo de carbono vítreo.

El complejo **20** presenta un pico anódico reversible en $E_{cp} = -0.80$ V, el cual se atribuye al proceso redox Mo(IV)/Mo(V). Debido a la facilidad de **20** para extraer dos electrones y dos protones del metanol, se registraron sus voltamperogramas catódicos en presencia de 2 equivs del ácido *p*-toluenosulfónico como fuente de protones. Las ondas de reducción asignadas a la reducción de Mo(IV) a Mo(III/II) se definen claramente (figura 4.12). Además, un nuevo pico que no se observó en ausencia de ácido emergió en $E_{cp} = -2.30$ V, lo que sugiere la posibilidad que **20** lleve a cabo la reducción de protones. Este comportamiento sería similar al reportado para un complejo dímérico de níquel con el ligante NS₂, mismo que parece promover la reducción electrocatalítica de protones.⁶

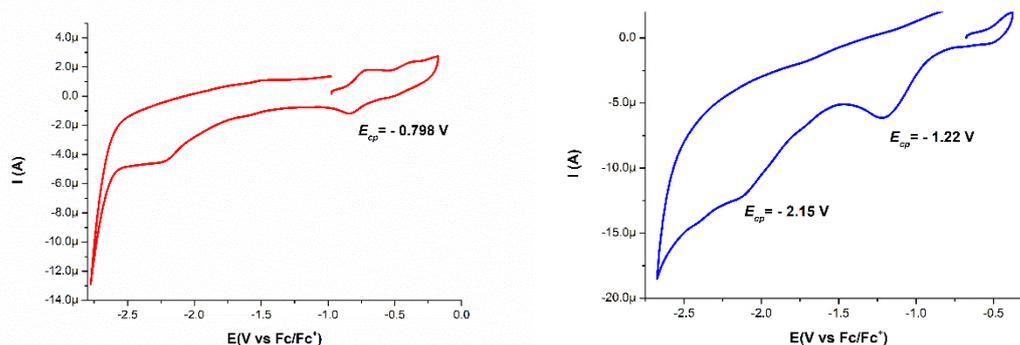


Figura 4.12. Voltamograma cíclico catódico de una disolución 1 mM de **20** (trazo rojo), y en presencia de 2 equivalentes de ácido *p*-toluenosulfónico (trazo azul) en 0.1 M NBu₄PF₆-THF, con una velocidad de barrido de 0.1 V s⁻¹.

Por lo tanto, la actividad hidrogenasa de **20** se corroboró en presencia de cantidades crecientes de ácido *p*-toluenosulfónico. Las adiciones de 4 a 14 equivalentes del ácido produjeron un aumento en la corriente detectada en $E_{cp} = -2.30$ V, que se puede atribuir a una reducción de protones en ese potencial (figura 4.13). La reducción directa de ácido no se observó en estas condiciones con el electrodo de carbono vítreo empleado.

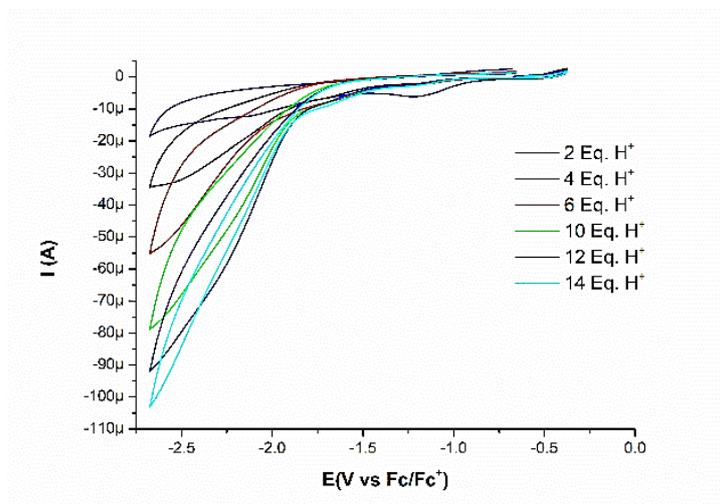


Figura 4.13. Voltamograma cíclico catódico de una disolución 1 mM de **20** con diferentes cantidades de ácido *p*-toluenosulfónico en 0.1 M NBu₄PF₆-THF, con una velocidad de barrido de 0.1 V s⁻¹.

4.2.5 Estudios computacionales de los complejos de Mo

Para complementar los estudios experimentales, se realizaron adicionalmente estudios teóricos por DFT de los complejos de Mo ricos en azufre para comprender sus propiedades electrónicas. Los complejos se consideraron con dos ligandos dianiónicos NS_2 -pinza por metal con seis, cinco y cuatro puntos de coordinación con los iones Mo(IV), Mo(III) y Mo(II), respectivamente. En todos los casos, se estudiaron los sistemas de alto spin, $S = 1, 3/2$ y 2 para $[Mo\{iBuN(CH_2ArS)_2\}_2]$ (**20**) y $[Mo\{iBuNH(CH_2ArS)_2\}_2]$ (**21**), junto con el complejo hipotético de Mo(III) con solo un ligante tipo pinza protonado $[Mo\{iBuNH(CH_2ArS)_2\}\{iBuN(CH_2ArS)_2\}]$ (**21b**), análogo al complejo férrico descrito.

Los parámetros geométricos optimizados para **20** y **21** son comparables a los determinados cristalográficamente para los complejos correspondientes (tabla 4.3). Se predice una distorsión de la geometría octaédrica ideal para **20** debido a las longitudes de enlace Mo-N más cortas de aprox. 2.4 \AA , relativo a los enlaces Mo-S hacia los ligantes NS_2 . Del mismo modo, se predice una distorsión de la geometría tetraédrica ideal para **21** debido a la presencia de enlaces de hidrógeno de los grupos NH-amonio a los átomos de azufre a 2.7 \AA de distancia. El análisis electrónico de población proporciona información valiosa sobre la estructura electrónica de los complejos: la carga atómica en los centros Mo es relativamente baja, mientras que las cargas positivas se deslocalizan en los anillos aromáticos y el grupo *N*-isopropilo (tabla 4.4). Estos datos, tomados junto con la densidad de espín considerablemente mayor en los donadores azufrados, son indicativos de una interacción Mo-S más covalente en **20** que en **21**, como se esperaba para una mayor carga positiva formal en el ion Mo(IV). En general, la comparación entre los datos calculados y los experimentales arrojaron una diferencia entre los enlaces de la estructura de rayos X y los compuestos calculados que no excede 0.07 \AA para los complejos de **21** y **21b**.

Se llevó a cabo una caracterización adicional de los complejos calculando los mapas de potencial electrostático (EPM) sobre la superficie de densidad total para **20** – **21b** (Figura 4.14). En dichos mapas se puede predecir el efecto que genera el ligante pinza sobre la distribución de la densidad electrónica en cada uno de los casos: para el complejo **20** se observa que la densidad se encuentra mayormente posicionada en los donadores azufre y nitrógeno en las posiciones axial y ecuatorial respectivamente. Por otro lado, para el complejo **21** se predice que la densidad electrónica se localiza más en centro metálico y los átomos de azufre, lo cual es de esperarse por el bajo estado de oxidación del metal, corroborando la covalencia de los enlaces S-Mo. Por último, para el complejo **21b** se observa la influencia de la protonación de uno de los nitrógenos de ligante, haciendo que la densidad electrónica sea desplazada hacia la unión N-Mo y uno de los enlaces S-Mo.

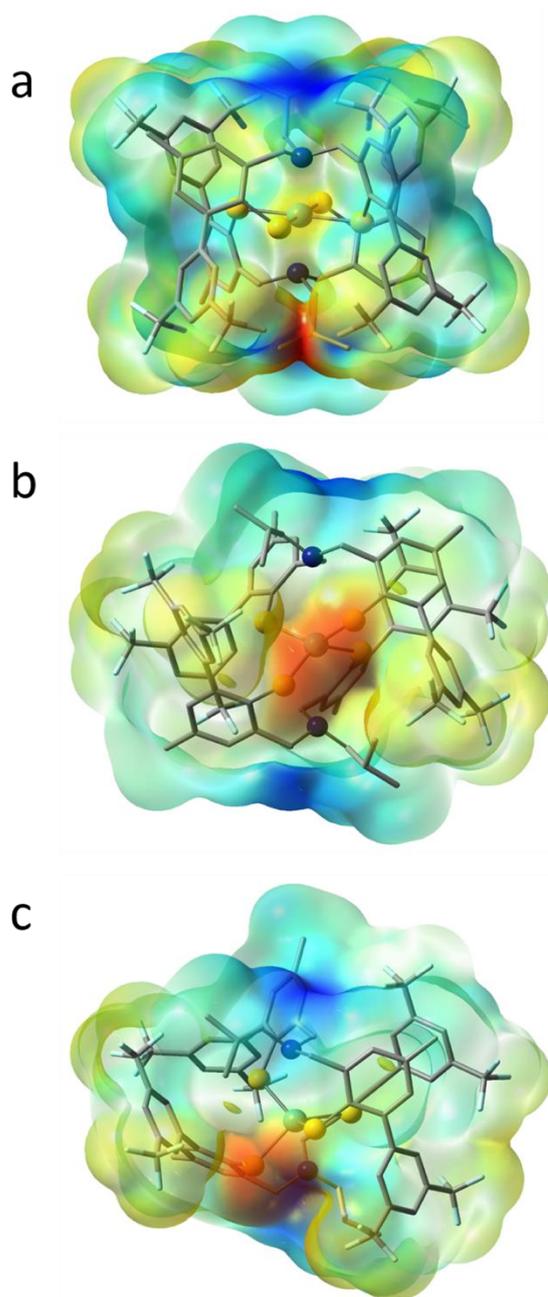


Figura 4.14. Mapas de potencial electrostático (EPM) sobre la superficie de densidad total para: (a) **20**, (b) **21**, (c) **21b**; Los átomos de H se omiten por claridad. Código de color: azul, regiones cargadas positivamente; rojo, regiones con carga negativa.

Tabla 4.3. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace calculados para **20** – **21b**.

| Distancias de Enlace | 20 | 21 | 21b |
|----------------------|-----------|-----------|------------|
| Mo-S2 | 2.443 | 2.487 | 2.495 |
| Mo-S1 | 2.443 | 2.510 | 2.445 |
| Mo-S4 | 2.443 | 2.487 | 2.518 |
| Mo-S3 | 2.443 | 2.510 | 2.484 |
| Mo-N1 | 2.411 | 3.474 | 2.332 |
| Mo-N2 | 2.411 | 3.474 | 4.031 |
| S4...HN ^b | --- | 2.753 | 2.597 |
| Ángulos | | | |
| S2-Mo-S3 | 179.99 | 97.36 | 83.98 |
| S1-Mo-S3 | 89.66 | 103.93 | 97.98 |
| S4-Mo-S3 | 90.32 | 133.61 | 101.84 |
| S1-Mo-S2 | 90.32 | 133.59 | 176.18 |
| S2-Mo-S4 | 89.67 | 96.82 | 86.79 |
| S1-Mo-S4 | 179.99 | 97.35 | 95.96 |
| N1-Mo-N2 | 179.99 | 158.00 | 151.27 |
| N1-Mo-S2 | 90.37 | 68.97 | 89.87 |
| N2-Mo-S2 | 89.62 | 127.73 | 100.85 |
| N1-Mo-S1 | 86.11 | 67.41 | 86.49 |
| N2-Mo-S1 | 93.88 | 98.56 | 82.91 |
| N1-Mo-S4 | 93.88 | 127.73 | 154.18 |
| N2-Mo-S4 | 86.11 | 68.96 | 54.02 |
| N1-Mo-S3 | 89.62 | 98.55 | 103.24 |
| N2-Mo-S3 | 90.37 | 67.43 | 52.40 |

Tabla 4.4.

| Carga de Mulliken | 20 | 21 | 21b |
|--------------------------------|------------|-----------|--------------------------|
| Mo | 0.36 | -0.10 | 0.11 |
| S1 | -0.22 | -0.34 | -0.29 |
| S2 | -0.24 | -0.34 | -0.28 |
| S3 | -0.24 | -0.34 | -0.28 |
| S4 | -0.22 | -0.34 | -0.32 |
| N ₁ | -0.34 | -0.16 | -0.40 |
| N ₂ | -0.34 | -0.16 | -0.16 |
| HN ₁ | --- | 0.23 | --- |
| HN ₂ | --- | 0.23 | 0.20 |
| Ar | 0.16, 0.23 | 0.13 | 0.08, 0.21 0.21, 0.25 |
| ⁱ PrCH ₂ | 0.28 | 0.54 | 0.43, 0.48 |

Las monoexcitaciones principales calculadas para simular los espectros de UV-vis por cálculos DFT poseen un alto grado de concordancia con los valores experimentales. Para el complejo **20**, las transiciones se calcularon entre 380 y 600 nm correspondientes a las transiciones $S \rightarrow Mo$ con el carácter LMCT junto con la banda cercana a 300 nm, consistentes con las transiciones $L \rightarrow L$ de los anillos aromáticos. El complejo **21** muestra principalmente la transición electrónica centrada en el sistema π alrededor de 300 nm, mientras que las transiciones LMCT relativamente débiles se calcularon entre 450 y 600 nm. Los espectros UV-vis calculados de **20** y **21** anticipan que la naturaleza de los grupos amino o amonio, junto con el estado de oxidación del metal, debería afectar la posición y la intensidad de las bandas observadas. La mayor covalencia de los enlaces Mo-S en **20** se refleja en las bandas de LMCT $S \rightarrow Mo$ de mayor intensidad (figura 4.15).

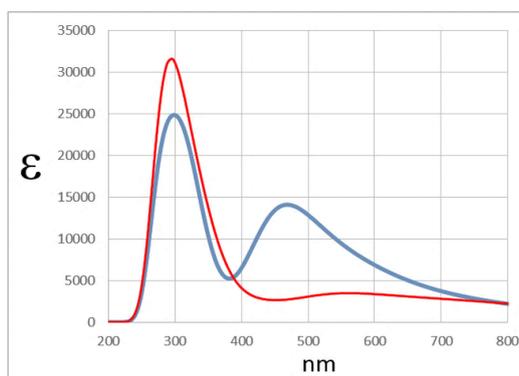


Figura 4.15. Espectros de UV-vis calculados para **20** (trazo azul) y **21** (trazo rojo) en THF.

Para confirmar las asignaciones de los espectros electrónicos, se analizaron los orbitales moleculares de frontera. El HOMO en **20** se caracteriza por una contribución importante de los pares libres del azufre (58%), orbitales d centrados en el metal (29%) y el sistema π del anillo aromático adyacente en menor medida (2%); el LUMO consiste principalmente de orbitales d centrados en el Mo (57%), con cierta participación de los átomos de azufre (32%). En contraste, el HOMO de **21** consiste principalmente en un orbital d centrado en el metal (59%) con participación de los átomos de azufre (32%), mientras que el LUMO tiene una participación considerable del anillo aromático (46%, solo el 10% reside en el sistema π adyacente). El HOMO del complejo hipotético de Mo(III) (**21b**) es una mezcla de orbitales d del metal (50%) junto con una contribución del sistema π de los anillos aromáticos adyacentes (11%) del ligante pinza no protonado. Dado que tanto LUMO en **20** como en **21b** son orbitales d centrados en el Mo, se espera que la reducción de un electrón sea un proceso que ocurre sobre el metal, pasando formalmente de Mo(IV) a Mo(III). Sin embargo, se prevé una participación considerable del ligante NS_2 para la posterior reducción, aunque sigue correspondiendo formalmente al proceso de reducción de Mo(III) a Mo(II) (reducción **21b** a **21**) ver la figura 4.16.

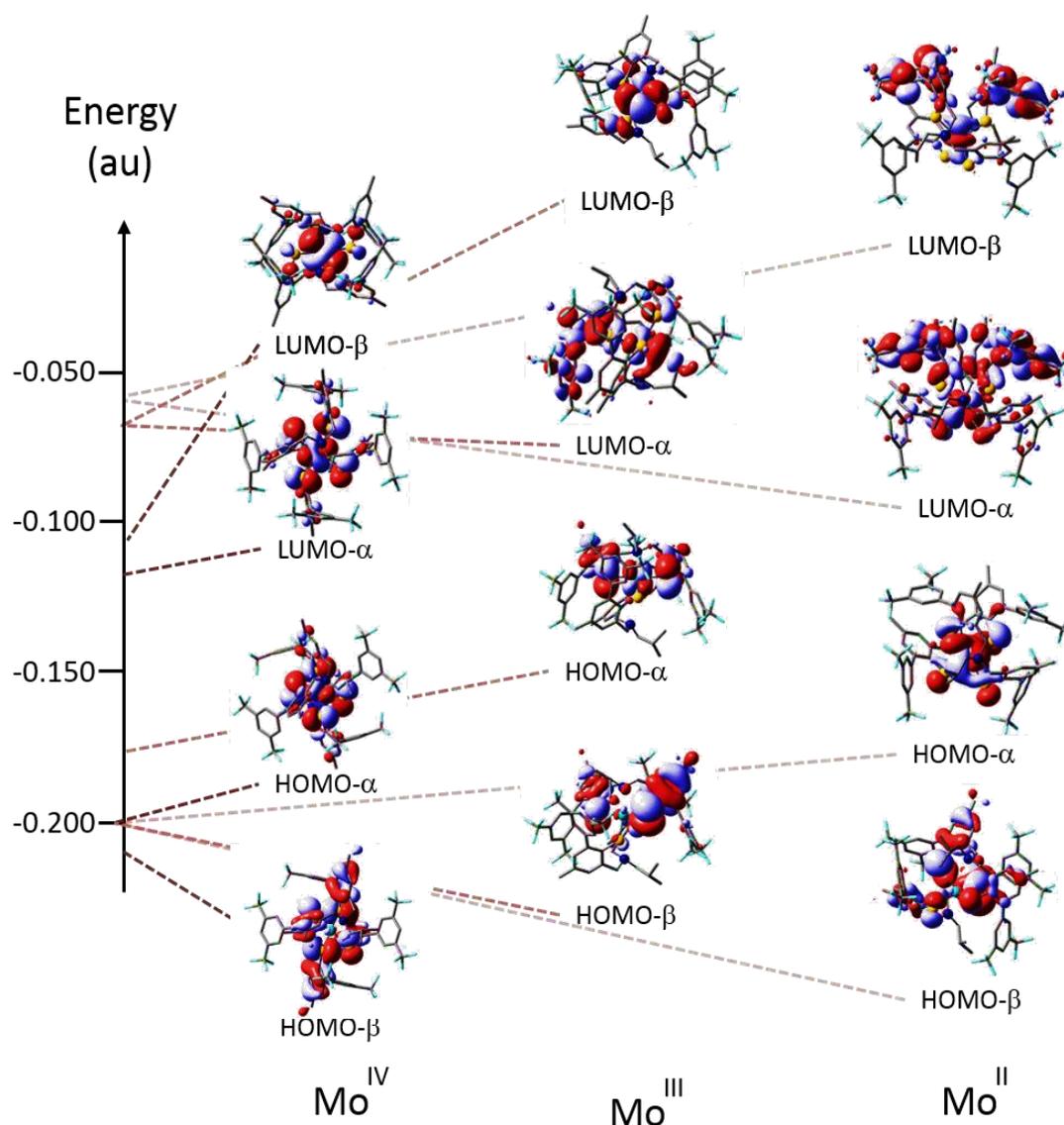
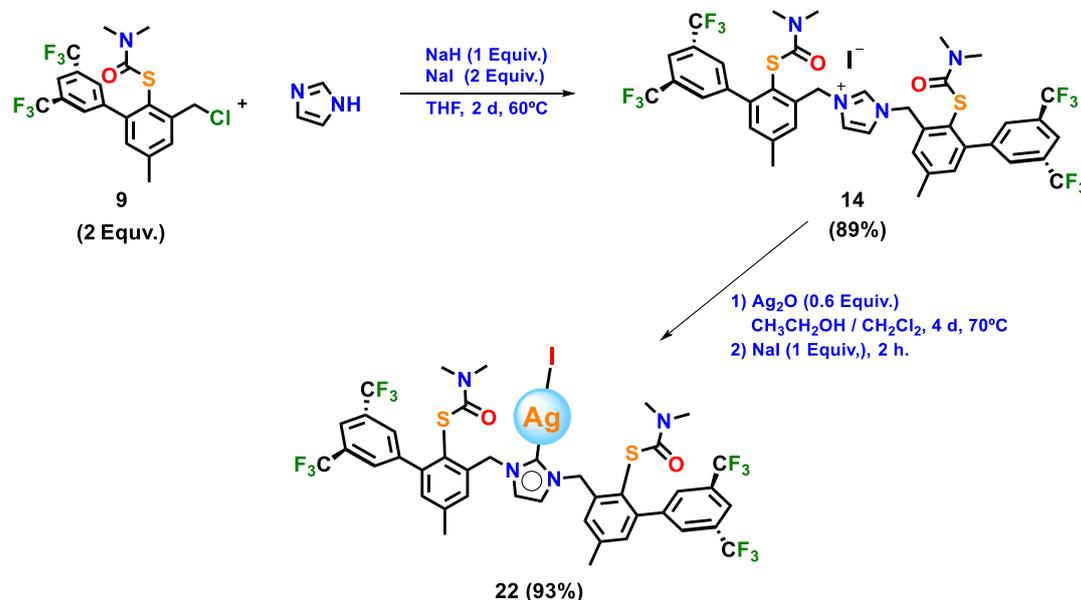


Figura 4.16. Diagramas simplificados de los orbitales frontera (α y β , HOMO y LUMO) de **20**, **21** y **21b**.

4.3 Síntesis del Carbeno heterocíclico $AgI\{NHC-N,N'-[(CH_2ArSTioc)_2]\}$ (**22**)

La elección de la fuente de plata para la preparación de complejos de los respectivos carbenos a partir de sales de imidazolío son variadas, entre los más comunes se encuentra Ag_2O ,⁷ que tienden a proporcionar complejos de plata que son excelentes agentes de transferencia de *NHC* hacia diferentes centros metálicos.⁸ Un ejemplo de este proceso está representado por el tratamiento de *N,N'*-dietilbenzimidazolío con Ag_2O , que proporciona complejos de plata mono- o bis-*(NHC)*, dependiendo de la identidad del contraión (Br^- o PF_6^- respectivamente). Esta metodología fue la más conveniente para llevar a cabo la síntesis del carbeno de plata correspondiente con el prolígante **14** como precursor, que se disolvió en una mezcla EtOH/DCM anhidros, seguido de la adición de Ag_2O . La basicidad del ligando oxo debe conducir a la desprotonación de imidazolío en el átomo de carbono central del heterociclo, lo que lleva a la formación del correspondiente ligante tipo carbeno, que subsecuentemente se coordina a los iones

Ag^+ , después de consumirse todo el precursor se adicionó un equivalente de NaI para generar solamente el producto yodado. El complejo $\text{AgI}\{\text{NHC-}N,N'\text{-}[(\text{CH}_2\text{ArSTioc})_2]\}$ (**22**) se obtuvo de esta forma con excelentes rendimientos (esquema 4.5). Este procedimiento se llevó a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno para evitar reacciones secundarias. Además, el recipiente de reacción se cubrió con papel aluminio para evitar la descomposición inducida por la luz de los compuestos de plata.



Esquema 4.5. Síntesis de proligante **14** y formación del complejo correspondiente $\text{AgI}\{\text{NHC-}N,N'\text{-}[(\text{CH}_2\text{ArSTioc})_2]\}$ (**22**).

La caracterización de **22** se llevó a cabo mediante espectroscopía de RMN ^1H y ^{13}C , IR, así como espectrometría de masas FAB⁺. La comparación del espectro de RMN ^1H de **22** con el de su precursor (figura 4.17), revela la pérdida del protón de la posición 2 del anillo de imidazol del proligante, observado con anterioridad en 10.29 ppm. Otra diferencia importante es el cambio de las señales correspondientes a los grupos metilo del fragmento tiocarbamato, que aparecían en el proligante como dos singuletes en 2.83 y 2.81 ppm, y en el complejo se aprecian como uno solo. Esto puede deberse a que el ion yoduro ya no está presente, desapareciendo así la interacción de enlace de hidrógeno débil $\text{H}\cdots\text{I}$; por otro lado, las demás señales generalmente se desplazan hacia campo fuerte.

En el espectro de RMN ^{13}C (figura 4.18), todas las señales correspondientes al complejo **22** se pueden evidenciar de la misma manera: entre las más importantes encontramos que del carbono carbonilo perteneciente a los grupos carbamato en 165.7 ppm, también encontramos la señal del carbono tipo carbeno enlazada al centro metálico que genera un desplazamiento a campo bajo, esta señal aparece en 185.54 ppm. Con la ayuda de los espectros de ^{13}C DEPT-135, la señal en 54.1 se asignó al carbono de metileno puente (CH_2) que une los grupos de tiocarbamato y el anillo de imidazol; las dos señales centradas en 37.2 ppm (d, $J = 34,6$ Hz), se asignaron a los átomos de carbono de los grupos *N-Me* y el pico que aparece en 21.5 ppm se atribuyó al grupo metilo en la posición *para* del ariltiocarbamato.

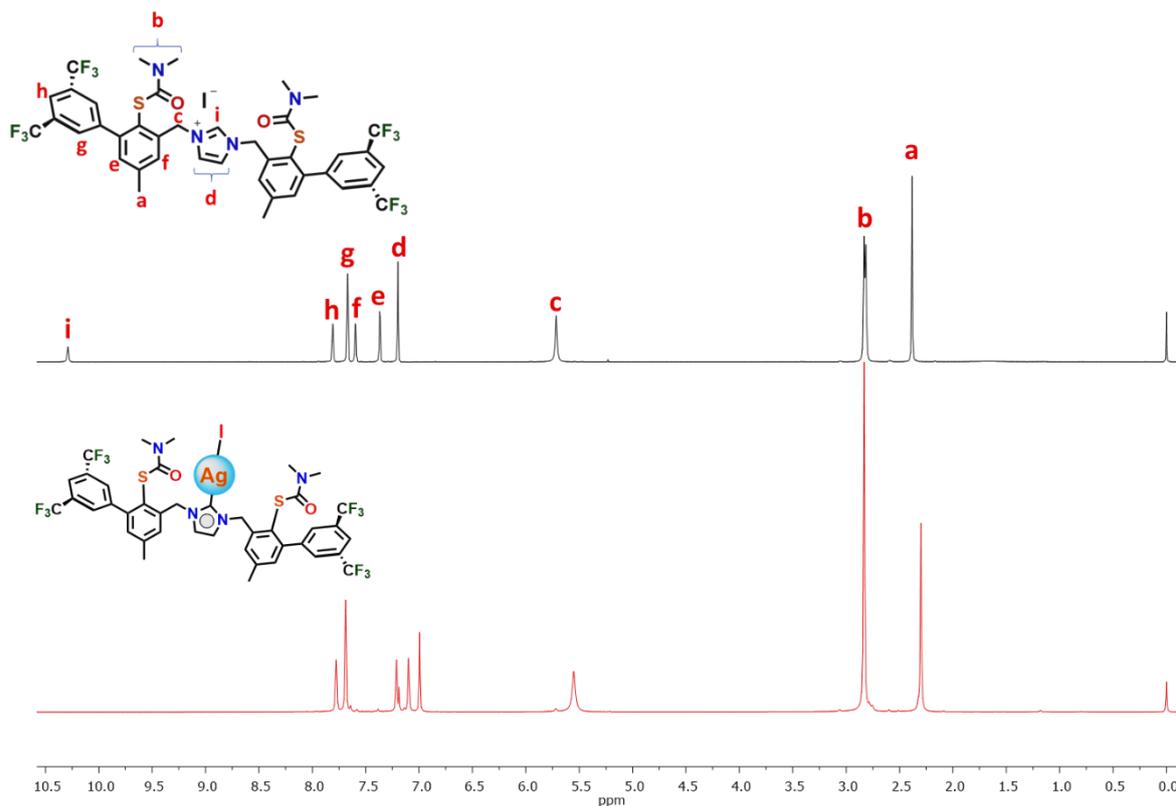


Figura 4.17. Comparación de espectros de RMN ^1H de los compuestos **14** (arriba) y **22** (abajo) a temperatura ambiente en CDCl_3 .

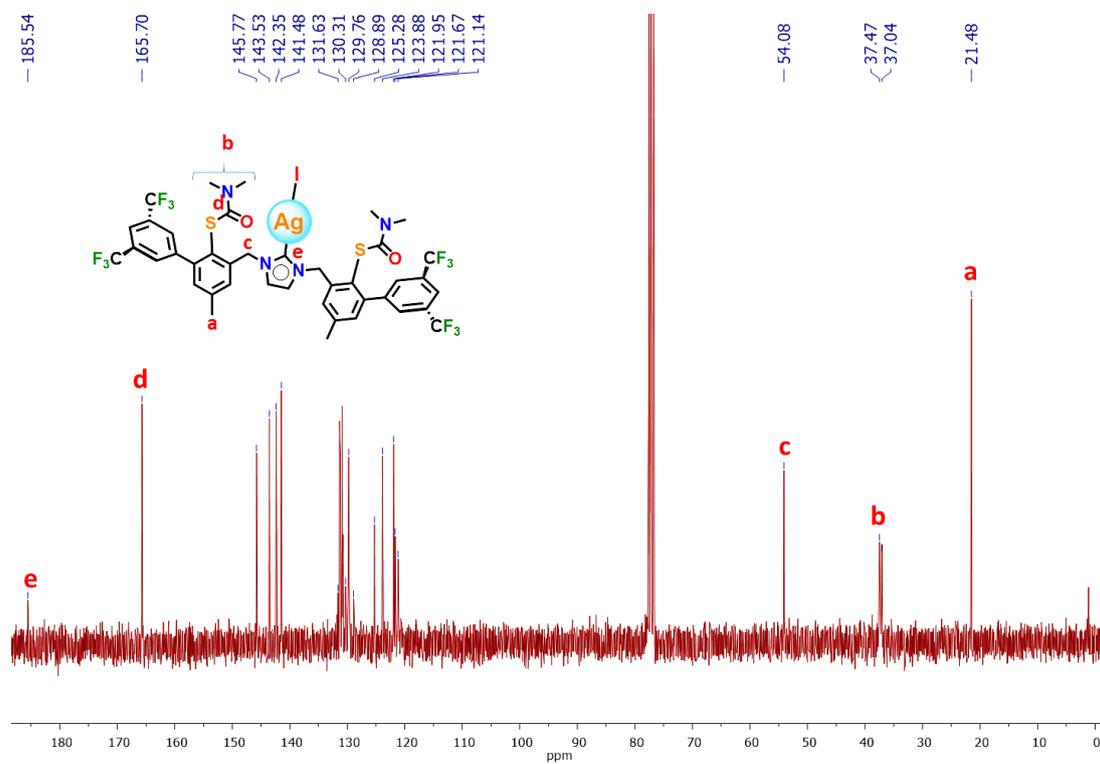


Figura 4.18. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **22** a temperatura ambiente en CDCl_3 .

El análisis por espectrometría de masas muestra evidencia concluyente de la síntesis del complejo de plata **22**, con un pico observado en $m/z = 1013$ correspondiente al ion molecular $(Ag\{NHC-N,N'-[(CH_2ArSTioc)_2]\})^+$; la comparación de los patrones isotópicos experimental y calculado es consistente con la asignación. Se observó otro pico interesante en $m/z = 1919$, que corresponde a la especie formada por dos moléculas de *NHC* coordinadas con un solo ion Ag^+ (figura 4.19). Esta especie no se esperaba debido a la presencia de grupos voluminosos en los átomos de nitrógeno del *NHC*, pero se plantea que pudo formarse *in situ* en la cámara de ionización durante el experimento de masas por la técnica FAB^+ . El pico en $m/z = 907$ corresponde al ligante *NHC* libre, y los otros picos presentes se atribuyen a la fragmentación del mismo, similar a la ya mencionada para el proligante **14**. El análisis de combustión de **22** es consistente con la formulación como un complejo de yoduro de plata.

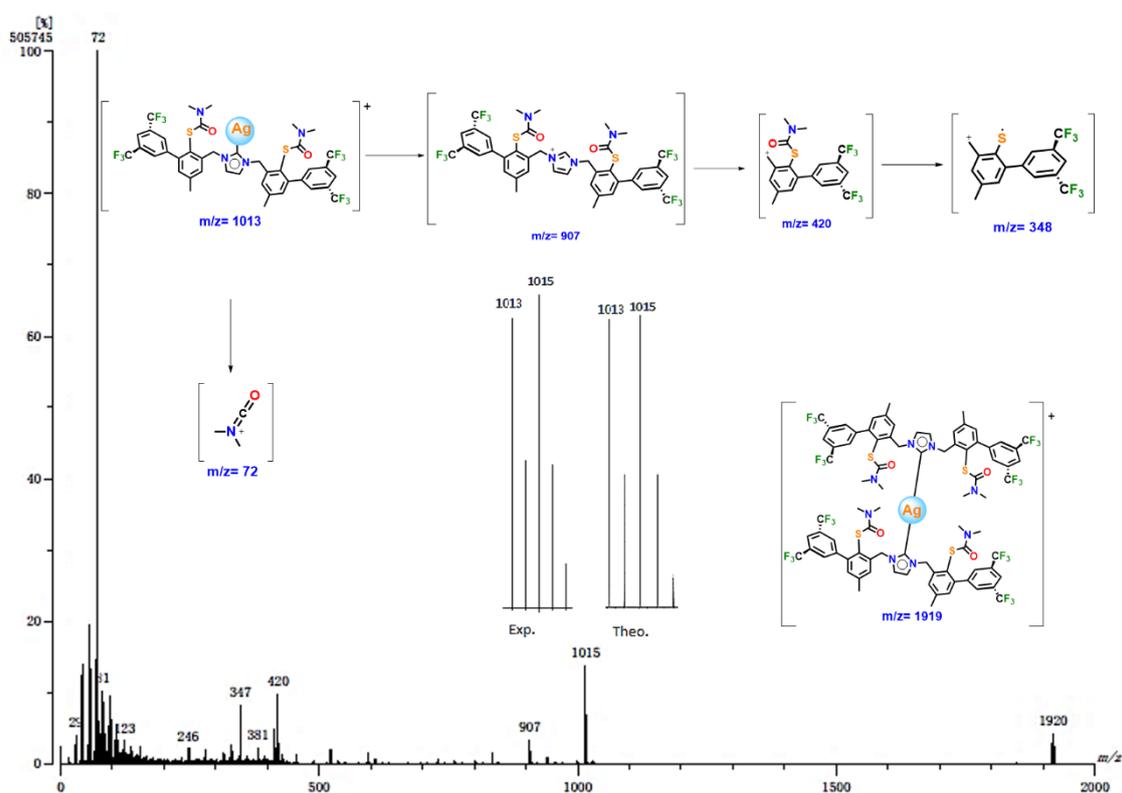
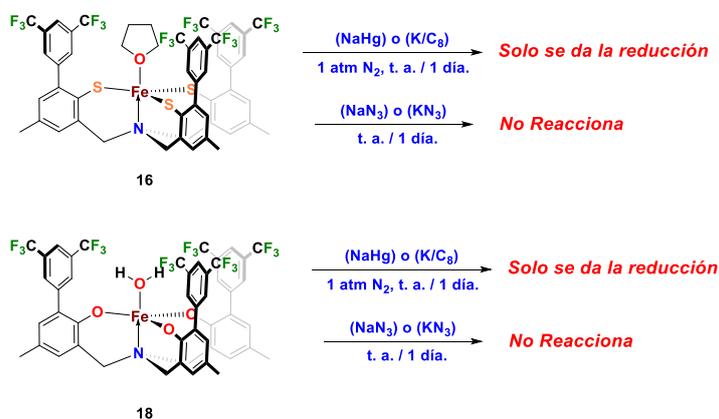


Figura 4.19. Espectro de masas FAB^+ de **22** y sus fragmentos más importantes.

La síntesis de este carbeno de plata $Ag[NHC]$ se realizó con el fin de usarlo en una reacción de transferencia de ligando, para así poder acceder a carbenos $M[NHC]$ por medio de reacciones de transmetalación o desproporción, donde M puede ser Fe y Mo . En la literatura existen bastos estudios acerca de la viabilidad de estos sistemas para la activación de moléculas pequeñas con metales tales como Ni , Pd , Rh y Co ^{7,8,9} entre otros, por ende, no es de sorprender el interés en estudiar estos sistemas con metales de gran relevancia en nuestra investigación. De esta manera, sentamos las bases para investigaciones venideras con complejos $Fe[NHC]$ y $Mo[NHC]$ que pudieran llevar a cabo reacciones tipo redox con N_2 .

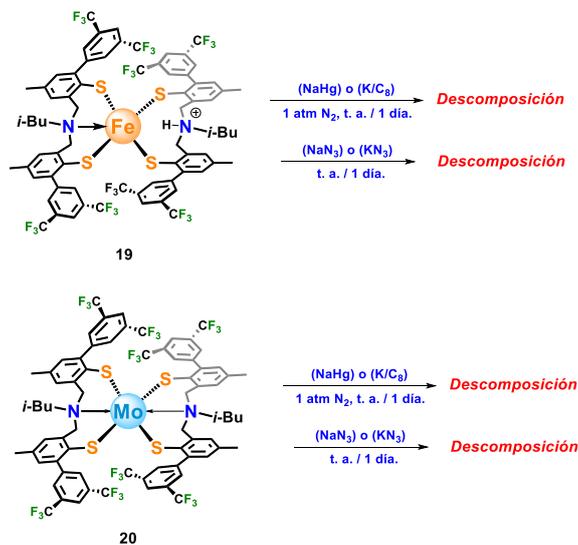
4.4 Estudios de reactividad frente a N_2 y azidas

Los complejos obtenidos se sometieron a estudios de reactividad en presencia de agentes reductores como amalgama de sodio (Na/Hg) o potasio soportado en grafito (K/C₈) a 1 atm de N₂, sin embargo, estas pruebas no arrojaron resultados relevantes. Para los complejos de hierro **16** y **18** derivados del ligante tripodal **11**, los procesos de reducción no llevaron a la coordinación de N₂, pero si se observó que el metal puede pasar por diferentes estados de oxidación sin descomponerse, resaltando la viabilidad de estos sistemas para modular estos procesos *redox*. Dichos complejos se hicieron también reaccionar con azida de sodio (NaN₃) y azida de potasio (KN₃) sin que se tenga a la fecha información concluyente al respecto (esquema 4.6). Todos estos estudios fueron avalados por diferentes técnicas espectroscópicas y por espectrometría de masas.



Esquema 4.6. Pruebas de reactividad de los complejos tripodales de hierro **16** y **18**.

Para los complejos de hierro y molibdeno **19** y **20** respectivamente, derivados del ligante pinza **10**, se realizaron las mismas pruebas de reactividad (esquema 4.7); para estos casos se observó la descomposición de los complejos. Esto se debe quizás a la falta de rigidez del sistema en comparación con el ligante tripodal, aunque aún falta mucho por explorar. Por otro lado, para los complejos derivados del ligante tipo NHC **14** se continúa realizando pruebas en este campo.



Esquema 4.7. Pruebas de reactividad de los complejos tripodales de hierro **19** y **20**.

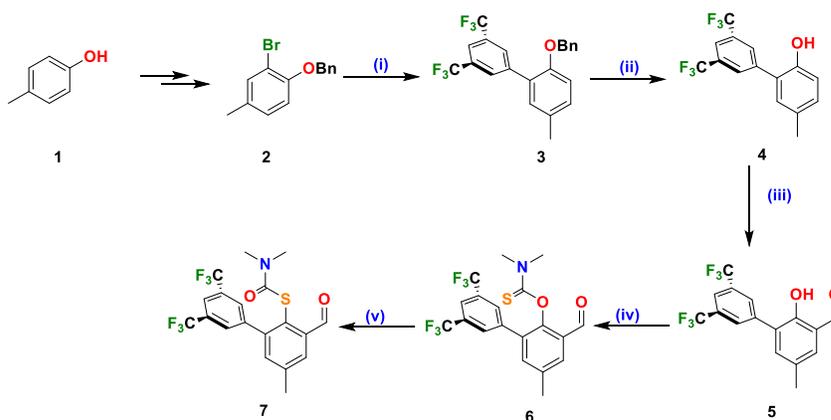
4.5 Referencias

- ¹ Mondragon, A.; Martinez-Alanis, P. R.; Aullon, G.; Ortega, S. H.; Robles-Marin, E.; Flores-Alamo, M.; Castillo, I. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 9996.
- ² Brent Fultz. Mössbauer Spectrometry. Department of Applied Physics and Materials Science. California Institute of Technology. Pasadena, California 91125.
- ³ Dilworth, J. R.; Richards, R. L.; Chen, G. J.-J.; McDonald, J. W. The Synthesis of Molybdenum and Tungsten Dinitrogen Complexes, in *Inorganic Syntheses: Reagents for Transition Metal Complex and Organometallic Syntheses*, Volume 28 (Ed. R. J. Angelici), John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, USA, 1990.
- ⁴ Lukoyanov, D.; Khadka, N.; Yang, Z.-Y.; Dean, D. R.; Seefeldt, L. C.; Hoffman, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10674.
- ⁵ Chang, Y.-H.; Chan, P.-M.; Tsai, Y.-F.; Lee, G.-H.; Hsu, H.-F. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 664.
- ⁶ Mondragón, A.; Flores-Alamo, M.; Martínez-Alanis, P. R.; Aullón, G.; Ugalde-Saldívar, V. M.; Castillo, I. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 619.
- ⁷ Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972.
- ⁸ Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 642.
- ⁹ a) Diachenko, V.; Page, M. J.; Gatus, R. D.; Bhadbhade, M.; Messerle, B. A. *Organometallics* **2015**, *34*, 4543. b) Luo, S.; Siegler, M. A.; Bouwman, E. *Organometallics* **2017**, *2*, 4.

5

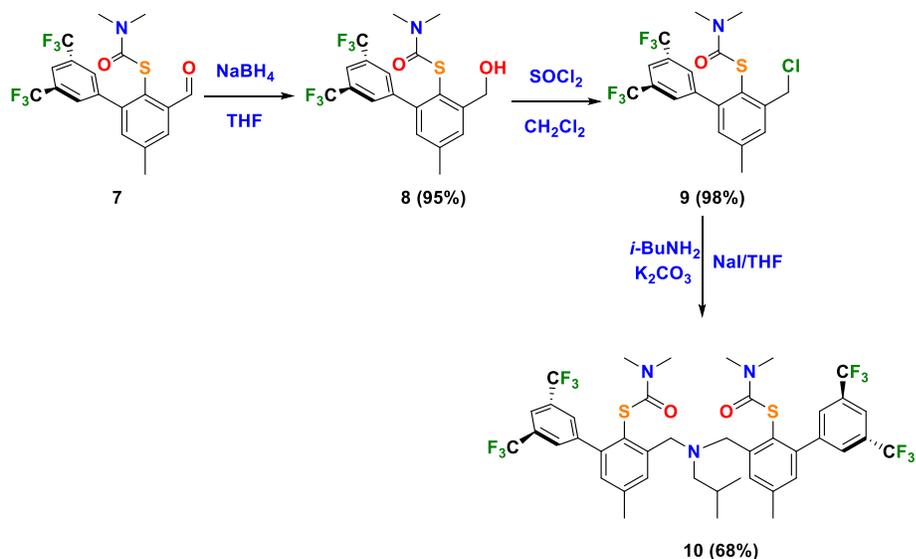
Conclusiones

- La metodología desarrollada en este proyecto ofrece la posibilidad de obtener una amplia gama de compuestos que pueden ser empleados en la síntesis de complejos metálicos con ambientes de coordinación ricos en azufre; dichos complejos tienen aplicaciones potenciales como modelos bioinorgánicos y en sistemas catalíticos. Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación ratifican la validez y la versatilidad de la ruta sintética para la obtención de nuevos derivados del salicilaldehído 2,6-disustituido **7** (esquema 5.1).



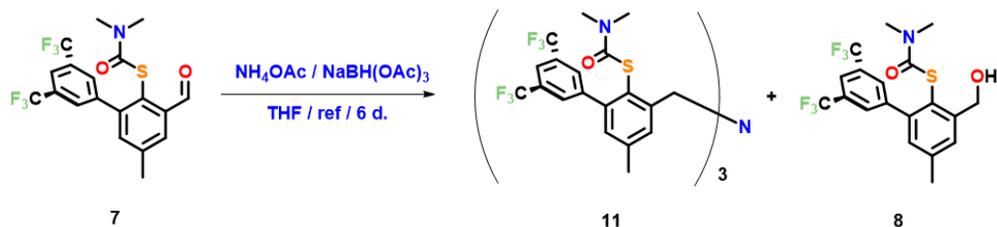
Esquema 5.1. Metodología empleada para la síntesis del salicilaldehído 2,6-disustituido **7**.

- La metodología de condensación de aminas primarias alifáticas y aromáticas con el *o*-clorometil-*S*-ariltiocarbamato **9** (esquema 5.2) como método alternativo permitió sintetizar bis(tiofenolaminas) altamente sustituidas y estéricamente protegidas con buenos rendimientos. En este contexto, el compuesto isobutilamino[bis(*S*-ariltiocarbamato)] **10** (esquema 3.3, capítulo 3) sirve como bloque de construcción para ensamblar ligantes tipo NS_2 . De forma similar se logró sintetizar ligantes binucleantes (N_2S_4) y ligantes derivados de *NHC*s. Esta clase de precursores de ligantes polidentados puede ser fácilmente obtenida a partir de **9**, controlando la estequiometría de las reacciones, o del tipo de amina empleada, tales como aminas primarias, diaminas e imidazol.



Esquema 5.2. Síntesis del ligante tipo pinza NS_2 **10** a partir del cloruro del *S*-tiocarbamato e *i*-BuNH₂.

- La estrategia de aminación reductiva como un método alternativo permitió sintetizar tris(tiofenolaminas) altamente sustituidas y estéricamente protegidas, con buenos rendimientos. En este contexto, el compuesto tipo salicilaldehído 2,6-disustituido **7** sirve como bloque constructor para ensamblar ligantes del tipo NS_3 . De esta forma se logró sintetizar los proligantes **11** y **17** (esquema 5.3).



Esquema 5.3. Estrategia sintética para el ensamblaje de ligante tipo NS_3 por aminación reductiva de **7** con acetato de amonio, dando como producto el proligante tripodal **11**.

- Se sintetizaron los complejos **16** (esquema 4.1, capítulo 4) y **18** (esquema 4.2, capítulo 4) de Fe(III) a partir de los ligantes **11** y **17** respectivamente, con buenos rendimientos. La comparación directa entre los complejos **16** y **18** nos permitió discernir el efecto del ligando tripodal NS_3 en comparación con su análogo de NO_3 , confirmando así que un entorno rico en azufre favorece los procesos redox reversibles Fe(III)/Fe(II) a potenciales bajos, a diferencia de un entorno rico en oxígeno en el que se observan procesos irreversibles (figura 5.1).

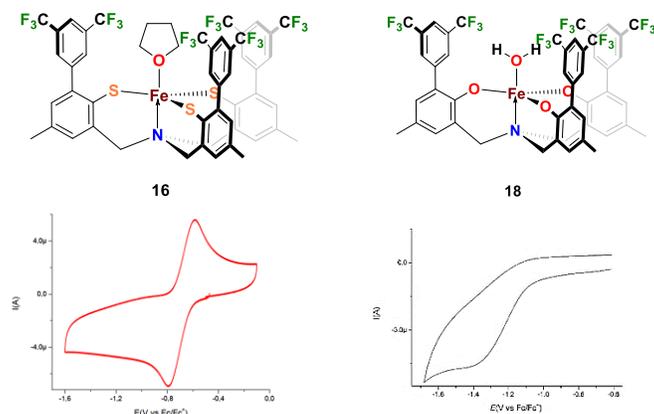


Figura 5.1. Voltamperogramas cíclico catódico del complejo **16** (Izq.) y complejo **18** (Der.) a 1 mM en 0.1 M $\text{NBu}_4\text{PF}_6\text{-THF}$ a una velocidad de barrido de 100 mV s^{-1} , con electrodo de trabajo de carbón vítreo.

- Se logró la síntesis de los complejos de Fe **19** y Mo **20** con el ligante pinza **10** con excelentes rendimientos. La comparación de estos dos complejos análogos de Fe y Mo con ligante pinza NS_2 permitió evidenciar la flexibilidad electrónica del complejo **20** en la activación redox de metanol para extraer 2 protones y 2 electrones para producir formaldehído como producto de oxidación y el complejo **21** (figura 5.2) con la concomitante reducción de Mo(IV) a Mo(II). Este proceso es facilitado por los átomos donadores de azufre del ligante pinza, esto se determinó con base en estudios DFT y las energías obtenidas de los orbitales de frontera. La actividad observada está directamente relacionada con la identidad del metal de transición implicado, ya que se observó que el complejo **19** de Fe(III) no presenta ninguna actividad redox en las condiciones examinadas.

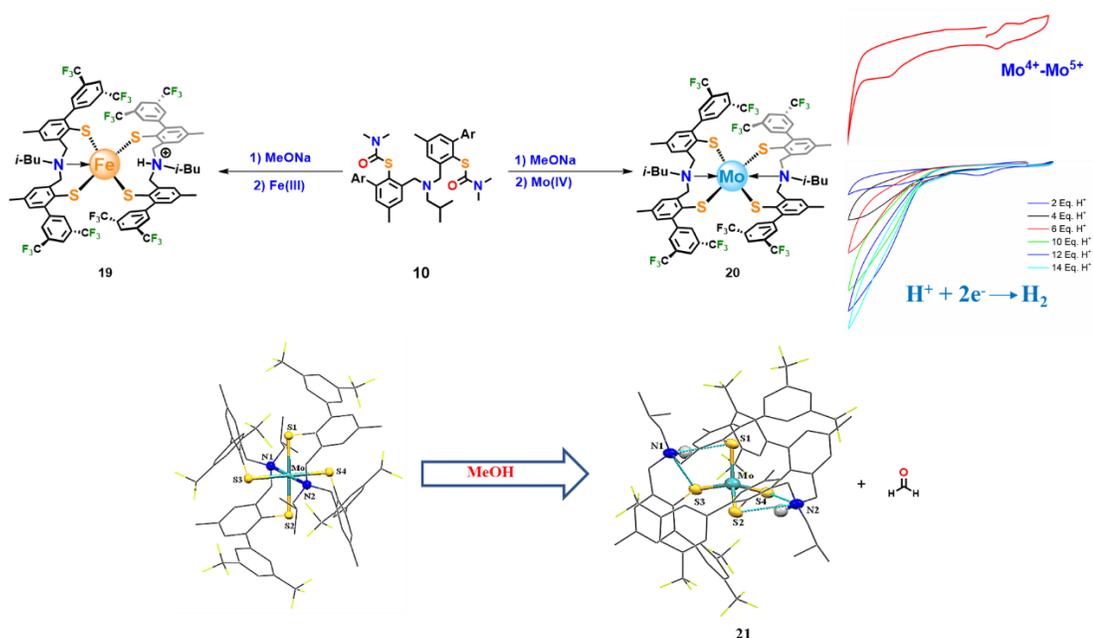
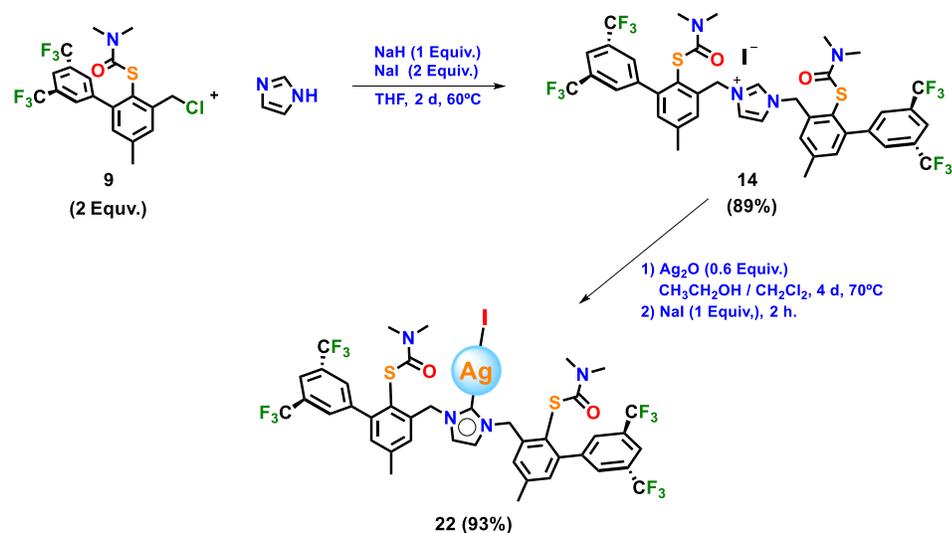


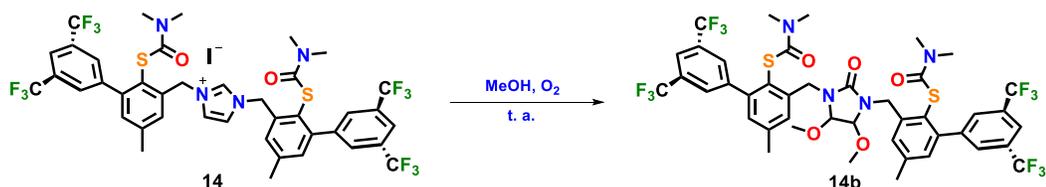
Figura 5.2. Síntesis de los complejos tipo pinza de Mo y Fe y Pruebas de reactividad del complejo de Mo(IV).

- Se demostró que la reducción de **20** a **21** por métodos voltamperométricos da como resultado una reducción electrocatalítica de protones a potenciales bajos (figura 5.2, arriba). La combinación de estas observaciones sugieren que el ligante NS_2 es una plataforma robusta y flexible para el desarrollo de complejos metálicos que pueden emplearse en sistemas ricos en azufre inspirados biológicamente para transformaciones redox multielectrónicas.
- Se sintetizó con excelentes rendimientos un nuevo carbeno N -heterocíclico con sustituyentes S -ariltiocarbamato, que se concibió a partir de la condensación entre el precursor **9** e imidazol, dando como resultado el prolígante **14** [$H(S\text{-carb})_2NHC$]I (esquema 5.4). El nuevo prolígante se caracterizó por diferentes técnicas espectroscópicas, espectrométricas, y finalmente por difracción de rayos X.



Esquema 5.4. Síntesis de prolígante **14** y formación del complejo correspondiente $\text{AgI}\{NHC-N,N'[(\text{CH}_2\text{ArSTioc})_2]\}$ (**22**).

- La reacción del ligante **14** con óxido de plata dio como resultado el respectivo carbeno de plata **22** [$(S\text{-carb})_2NHC$]AgI (esquema 5.4) el cual se caracterizó por diferentes técnicas espectroscópicas. Se descubrió que el prolígante **14** disuelto en metanol sufrió descomposición cuando se expuso al oxígeno presente en el medio, oxidando la posición 2 del anillo de imidazol, lo que condujo a un ataque posterior de las posiciones 4 y 5 por dos moléculas de metanol respectivamente, generando así N,N' -bis[(2- S -(N'',N'' -dimetiltiocarbamoil)-5-metil)fenilmetil]-4,5-dimetoxiimidazolil-2-ona (S -tio) $_2$ [1- O -4,5-(MeO) $_2$ C $_3$ N $_2$] **14b** (esquema 5.5).



Esquema 5.5. Descomposición del ligante CS_2 **14** a **14b** en presencia de MeOH y oxígeno.

- Se sintetizaron ligantes binucleantes **12** (esquema 3.5, capítulo 3) y **13** (esquema 3.6, capítulo 3) con buenos rendimientos a partir del cloruro **9** empleando la misma metodología para obtener el ligante pinza **10**. Se espera poder llevar a cabo la síntesis de los respectivos complejos de Fe y Mo con cada uno de los ligantes binucleante por medio de la misma metodología usada para obtener los complejos anteriormente mencionados, para así explorar las propiedades de complejos homo- y heterobimetálicos.

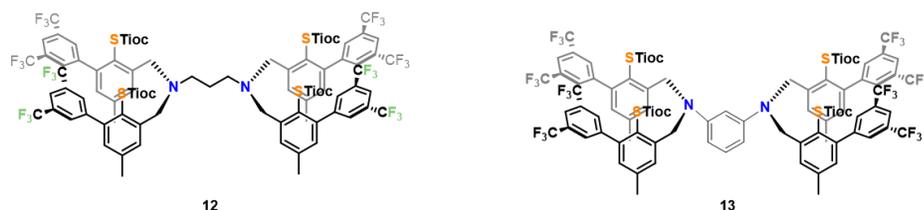


Figura 5.3. Ligantes binucleantes sintetizados a partir del cloruro **9**.

- Los cálculos teóricos revelaron que el orbital α -HOMO del complejo **20** de Mo(IV) presenta una alta contribución del átomo de S por sus pares libres de electrones, en menor medida los orbitales d del metal. Esto puede deberse en parte a interacción tipo π entre el molibdeno y el tioéter aromático, que mediante retrodonación estabiliza ligeramente los orbitales centrados sobre el metal, colocándolos en energías ligeramente más bajas que los orbitales no enlazantes de los grupos tioéter, localizados principalmente sobre el azufre. Por el contrario, el α -HOMO de **21** consiste principalmente en un orbital d centrado en metal, con participación de los átomos de azufre en menor medida, mientras que el α -LUMO tiene una participación considerable del anillo aromático (46%, solo el 10% reside en el sistema π adyacente).

6

Sección experimental

6.1 Métodos generales

Todas las reacciones que se llevaron a cabo durante este proyecto fueron monitoreadas por medio de cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromatoplacas de SiO₂ UV₂₅₄ de 0.25 mm de grosor. La separación y purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice (mesh 60). Como fase móvil se emplearon mezclas pertinentes de hexano-acetato de etilo, variando la polaridad según la necesidad en cada caso. Cada reacción se realizó al menos por duplicado con fines de reproducibilidad de los métodos empleados. Se empleó una línea de vacío/gas inerte tipo *Schlenk* con N₂ o Ar como gas inerte, según el tipo de reacción. Las síntesis de las moléculas ya reportadas fueron corroboradas por comparación directa de sus propiedades espectroscópicas y en algunos casos por punto de fusión.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se llevó a cabo con la ayuda de métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en el espectrómetro Bruker Tensor 27 en discos de KBr, y la intensidad de las señales fue comparada mediante software [ACD/ChemSketchv12]; por motivos prácticos se señalan las intensidades relativas de los picos como: muy débil [vw = 0% - 10%], débil [w = 10% - 30%], media [m = 30% - 60%], fuerte [s = 60% - 90%] y muy fuerte [vs = 90% - 100%].

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C{¹H} fueron obtenidos con un espectrómetro JEOL Eclipse 300 y un espectrómetro Bruker Avance DRX a 300 y 75 MHz respectivamente, usando tetrametilsilano (TMS) o la señal residual del disolvente como referencia interna (TMS $\delta = 0.00$, CHCl₃ $\delta = 7.26$ ppm). Los experimentos de espectrometría de masas por Ionización con electrones (EI-MS) se realizaron en un espectrómetro JEOL JMS-AX505HA. Por otro lado, los experimentos por el método de ionización por bombardeo con átomos rápidos se realizaron con un espectrómetro de masas JEOL JMSSX102A operado a un voltaje de aceleración de 10 kV. Las muestras se prepararon en una matriz de alcohol nitrobenzílico y se usaron átomos de xenón a 6 keV.

Para la difracción de rayos-X se emplearon dos equipos diferentes, ya sea un difractómetro Bruker SMART con detector de área Apex CCD, o un equipo Oxford Diffraction Gemini "A" igualmente con detector de área. Se emplearon los paquetes de software CrysAlis Pro y CrysAlis RED para la colección e integración de datos.¹ Los datos colectados fueron corregidos para la absorción usando la corrección analítica numérica con un modelo de cristal multifacético basado en expresiones de simetría de Laue por medio de reflexiones equivalentes.² Las estructuras se resolvieron con el programa SHELXS-97,³ y refinadas por la matriz completa de mínimos cuadrados en F^2 con SHELXL-97.⁴ El criterio observado de ($F^2 > 2\sigma F^2$) se utilizó para el cálculo de los

factores R. Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron con parámetros térmicos anisotrópicos en los ciclos finales del refinamiento. Los átomos de hidrogeno se colocaron en posiciones idealizadas, con distancias C-H de 0.93 Å y 0.98 Å para átomos de carbono aromáticos y saturados, respectivamente.

Los estudios teóricos comprenden cálculos no restringidos utilizando el paquete GAUSSIAN09.⁵ Se aplicó el método funcional de densidad híbrida conocido como B3LYP.⁶ Se usaron potenciales efectivos de núcleo (ECP) para representar los electrones más internos de los átomos de transición y el conjunto de base de valencia doble z asociado con el pseudopotencial conocido como SDD.⁷ El conjunto base para los elementos ligeros como F, S, C, N y H fue de cc-pVDZ*.⁸ Los cálculos de TD-DFT se tomaron en cuenta en THF como disolvente manteniendo la geometría optimizada para la fase gaseosa.

6.2 Síntesis de fenoles 2,4-disustituidos

2-Br-4-MeC₆H₃OH (1a): A una disolución de *p*-metilfenol (**1**) (49.4 g, 457.0 mmol) en CH₂Cl₂ se agrega gota a gota Br₂ (73.1 g, 23.4 mL, 457.0 mmol). Esta mezcla se agita a 40 °C por 14 horas. Posteriormente, se enfría a temperatura ambiente, y se detiene con una solución acuosa de Na₂S₂O₃. La capa acuosa se separa y se extrae con 3 porciones de 30 mL de CH₂Cl₂. Las fracciones orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄, y se concentran para dar 2-bromo-4-metilfenol (83.8 g, 98%) como un aceite amarillo. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 3.45 (s, 3H CH₃-Ar), 5.29 (s, 1H, Ar-OH), 6.90 (d, 1H, Ar), 7.08 (m, 1H); 7.20 (s, 1H) ppm.⁹

2-Br-4-MeC₆H₃OCH₂Ph (2): En un matraz tipo *Schlenk* de fondo redondo de 1 L y bajo atmosfera de N₂, se disuelven 2-bromo-4-metilfenol (83.8 g, 438.6 mmol) en 600 mL de acetonitrilo anhidro y bromuro de bencilo (79.6 g, 465.6 mmol), además de suspender K₂CO₃ (91.9 g, 665.2 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo con agitación por 24 horas, después de lo cual el producto 1-(benciloxi)-2-bromo-4-metilbenceno (**2**) se obtiene relativamente puro en forma de cristales incoloros al recrystalizar de etanol.⁹

2-([CF₃]₂C₆H₃)-4-MeC₆H₃OCH₂Ph (3): En un matraz tipo *Schlenk* de fondo redondo de 1 L equipado con un condensador bajo atmósfera de N₂, fue disuelto **2** (29.0 g, 104.6 mmol) en 500 mL DME anhidro. Una vez disuelto **2**, se agrega Pd(PPh₃)₄ (8% mol), K₂CO₃ (261.5 mmol, disueltos en 125 mL H₂O, disolución acuosa 2 M). Posteriormente, el ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico (40.7 g, 156.9 mmol) previamente disuelto bajo atmosfera inerte en DME se agrega con gota a gota con un embudo de adición. La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación por 18 horas. Posteriormente, se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se filtra con un embudo Buchner, recuperando la mayor cantidad de catalizador. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo sólido que se redisuelve en DCM, se lava con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, agua, salmuera, se seca con Na₂SO₄, y se concentra de nuevo a presión reducida para obtener un producto crudo. Este se purificó por cromatografía en columna con solo hexano como fase móvil, generando un sólido cristalino incoloro (**3**, 91%) (P.f. 74°C).¹⁰

2-([CF₃]₂C₆H₃)-4-MeC₆H₃OH (4): El compuesto **3** se desprotege usando el método orgánico general para *O*-debencilación,¹¹ consistente en la hidrogenólisis catalizada por 10% de paladio sobre carbono (Pd/C) mediante y 10% de hidróxido de paladio

[Pd(OH)₂] en peso relativo al sustrato, en disolución de acetato de etilo previamente destilado. La mezcla se carga en un reactor de alta presión para llevarlo a 350 psi de H₂; se obtiene el fenol **4** deseado después de 12 horas de reacción como un sólido incoloro P.f. 49- 51°C (94%). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 2.37 (s, 3H CH₃- Ar), 5.16 (s, 1H, Ar- OH), 6.82 (d, 8.22 Hz, 1H, Ar), 7.13 (d, 8.30 Hz, 1H, Ar), 7.15 (s, 1H, Ar); 7.86 (s, 1H, F₃C- Ar- CF₃); 8.04 (s, 2H, F₃C- Ar- CF₃) ppm. **RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz): δ:** 20.51 (CH₃-Ar), 116.39 (CF₃-Ar), 120.96 (Ar), 121.73 (Ar), 125.38 (Ar), 129.60 (Ar), 130.78 (Ar-CH₃), 131.12 (Ar), 131.46 (Ar), 131.90 (Ar), 132.34 (Ar), 140.19 (Ar), 150.19 (Ar); **EM IE m/z (int. rel.):** 320 [M⁺] (100), 301(35), 299 (30), 251(22), 231(40); **IR (Pastilla/KBr) ν_{max}/cm⁻¹:** 3304 (banda ancha O-H), 2931, 2871, 1617, 1508, 1467, 1379, 1282 (intensa), 1117 (intensa).¹⁰

6.3 Síntesis de salicilaldehído 2,4-disustituido (**5**).

En un matraz tipo *Schlenk* de fondo redondo de 1 L bajo atmosfera de N₂ se disuelve el compuesto **4** (70.4 g, 171.7 mmol) en 500 mL de THF anhidro, posteriormente se agrega trietilamina (69.5 g, 686.6 mmol); esta mezcla se agita durante 50 minutos a temperatura ambiente, y después de este tiempo se agregan MgCl₂ (29.4 g, 309.1 mmol), y (CH₂O)_n (35.9 g, 1158.2 mmol). La mezcla se calentó a 80°C con agitación durante toda la noche, después de lo cual fue neutralizada con HCl (3 M); el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo sólido se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua (3 × 25 mL), se secó con Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El producto puro se obtuvo por recristalización (CHCl₃/MeOH 9:1), como un sólido amarillo claro con un 89% de rendimiento. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 11.35 (s, 1H), 9.86 (s, 1H, OH), 7.96 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (s, 1H) 2.32 (s, 3H) ppm. **RMN ¹³C {¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ:** 196.92, 156.78, 138.65, 138.56, 135.4, 134.63, 131.71 (q, *J* = 32 Hz), 129.95, 129.64 (señal ancha), 127.17, 123.61 (q, *J* = 270 Hz), 121.42 (m), 121.06, 20.47 ppm. m/z (int. rel.): 348 (100) [M]⁺, 347(40); **IR (Pastilla KBr) ν_{max}/cm⁻¹:** 1658.9, 1618.3, 1282.4, 1121.4.¹⁰

6.4 Síntesis de o-formil-O-ariltiocarbamato (**6**)

El salicilaldehído sustituido **5** (40.0 g, 115.2 mmol) se disolvió en DME anhidro (500 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente una mezcla de DMAP (14.0 g, 115.2 mmol) y Et₃N (23.3 g, 230.4 mmol) fue añadida a la disolución con agitación continua. Después de 4 horas se agrega Cl(C=S)NMe₂ en estado sólido (19.9 g, 161.3 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C. Tras 18 horas de calentamiento, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el residuo sólido se recogió por filtración y se disolvió en acetato de etilo (250 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 × 100 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cristalización (hexano/EtOH 1:1), con lo que se obtuvo un sólido incoloro (40.4 g, 79%). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 10.05 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.50 (s, 3H) ppm. **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 188.2, 186.6, 150.2, 138.9, 137.3, 136.6, 133.5, 131.8 (q, *J* = 32.0 Hz, 2C), 130.6, 130.2, 129.7 (ancha, 2C), 123.4 (q, *J* = 270 Hz, 2C), 121.7 (m, 3.2 Hz, 1C), 43.6, 38.7, 21.0 ppm. C₁₉H₁₅F₆NO₂S (435.38): calculado C 52.41, H 3.47, N 3.22; encontrado C 52.49, H 3.54, N 3.33.¹⁰

6.5 Síntesis *o*-formil-*S*-ariltiocarbamato: transposición de Newman-Kwart (NKR) (7).

El *O*-tiocarbamato **6** fue disuelto en *N*-metilpirrolidona (NMP) en un matraz *Schlenk* para alta presión de 250 mL, este sistema fue cerrado bajo atmosfera de nitrógeno y llevado a una temperatura entre 245-260°C por 40 minutos con agitación constante; después de este tiempo la mezcla se enfría a temperatura ambiente y la fase orgánica se separa de NMP por sucesivas extracciones con una mezcla de salmuera y dietiléter. Después de recrystalizar el producto obtenido en la fase orgánica de una mezcla hexano/cloroformo 9:1, se obtiene el producto **7** (en la mayoría de los casos cristales amarillos) en rendimientos superiores al 80%; la purificación de la cantidad restante se realiza por columna cromatográfica en sílica usando como fase móvil una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo 95:5. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 10.48 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 2H) 7.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.49 (s, 3H) ppm. **RMN ¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃) δ:** 191.9, 165.1, 145.5, 142.4, 141.3, 139.0, 136.0, 131.3 (q, *J* = 31.8 Hz, 2C), 130.1 (s, 2C), 129.7, 127.8, 123.5 (q, *J* = 271.7 Hz, 2C), 121.5 (m, *J* = 3.2 Hz, 1C), 37.2 (s, 2C), 21.4 ppm. C₁₉H₁₅F₆NO₂S (435.4): calculado C 52.42, H 3.46, N 3.22; encontrado C 52.41, H 3.47, N 3.22.¹⁰

6.6 Síntesis del *o*-hidroximetil-*S*-ariltiocarbamato (8)

El *S*-(*o*-formilariltiocarbamato) **7** (3.00 g, 6.89 mmol) se disuelve en 100 mL de THF anhidro bajo atmosfera de N₂, posteriormente se agrega NaBH₄ (0.52 g, 13.8 mmol) en estado sólido, generando una suspensión; esta mezcla se lleva a ebullición por un periodo de 3 días. Terminado este periodo la mezcla se deja enfriar y se corrobora que todo el aldehído haya desaparecido por CCF, dando como producto el compuesto **8** (2.86 g, 95%). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.52 (s, 1H) 7.45 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.09 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 19.1 Hz, 6H), 2.44 (s, 3H) ppm. **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 167.87, 147.10, 145.18, 143.83, 141.48, 131.67, 131.59, 131.23, 130.79, 130.73, 130.35, 129.80, 129.76, 128.92, 125.31, 122.78, 121.70, 121.05, 118.09, 64.94, 37.31, 37.15, 21.37 ppm.; **MS FAB⁺ *m/z* (int. rel.):** 437 (40) [M]⁺, 72 [OCMe₂]⁺.¹²

6.7 Síntesis del *o*-clorometil-*S*-ariltiocarbamato (9)

En un matraz tipo *Schlenk* de fondo redondo de 100 mL y bajo atmosfera de N₂ se disuelve *S*-(*o*-hidroximetilariltiocarbamato) **8** (2.86 g, 6.53 mmol) previamente sintetizado en 50 mL de DCM anhidro; posteriormente se agrega SOCl₂ (0.86 g, 0.52 mL, 7.19 mmol). La mezcla se deja reaccionar por 18 horas a temperatura ambiente, al cabo de dicho tiempo se eliminan los productos volátiles en la línea de vacío. El sólido resultante se purifica por cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo 98:2, con lo cual se obtiene el respectivo *S*-(*o*-clorometilariltiocarbamato) **9** como un sólido incoloro (2.91 g, 6.39 mmol, 98%). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.54 (s, 1H) 7.00 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.37 (s, 3H) ppm. **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 165.64, 145.73, 143.59, 143.37, 141.22, 131.67, 131.59, 131.41, 131.15, 130.71, 130.27, 129.87 (m, *J* = 2.6 Hz), 128.94, 125.33, 124.11, 121.72, 121.06 (dt, *J* = 7.7, 3.8 Hz), 118.12, 45.48, 37.01, 21.32 ppm; **DEPT-135 RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ:** 131.56, 131.30, 129.87 (m, *J* = 2.6 Hz), 121.06 (dt, *J* = 7.7, 3.8 Hz), 45.48 (fase negativa), 36.88, 21.21 ppm; **NMR ¹⁹F (283 MHz, CDCl₃) δ:** -62.84 ppm.;

IR (Pastilla/KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3453 (vw), 3101 (vw), 2930 (vw), 1652 (m), 1563 (vw), 1378 (w), 1285 (vs), 1165 (m), 1121 (vs).

6.8 Síntesis de isobutilamino[bis(*S*-ariltiocarbamato)] (**10**)

En un matraz tipo *Schlenk* de fondo redondo de 250 mL y en atmósfera de N_2 se disuelve *S*-(*o*-clorometilariltiocarbamato) **9** (0.94 g, 2.07 mmol) en 50 mL de THF anhidro; a la disolución se le agrega *i*-BuNH₂ (0.69 g, 0.94 mmol), y después de agitar por unos minutos se adiciona K_2CO_3 (0.52 g, 3.76 mmol). A la suspensión incolora finalmente se le agrega NaI (0.31 g, 2.07 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo por 4 días. Pasado este tiempo se hace seguimiento de la reacción por CCF, dando por terminado cuando desaparece **9**; el crudo de reacción es filtrado por Celita y se retira el disolvente por rotoevaporación, quedando una mezcla viscosa de color amarilla. A dicho aceite se le agrega una mezcla de agua/acetato de etilo 1:1, disolviéndolo por completo, y posteriormente se separa la fase orgánica de la acuosa, lavando la orgánica con agua (2 × 20 mL) para obtener un sólido incoloro después de evaporar el disolvente; dicho sólido fue purificado por cromatografía en columna usando como fase móvil hexano/acetato de etilo 95:5. El compuesto **10** es obtenido con un rendimiento de 68%. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :** 7.81 (s, 2H), 7.73 (s, 4H), 7.63 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 3.79 (s, 4H), 2.87 (s, 12H), 2.39 (s, 6H), 2.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.86 (m, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H) ppm. **RMN ^{13}C { ^1H } (75 MHz, CDCl_3) δ :** 166.3, 146.1, 144.9, 144.4, 140.0, 131.6 (ancha, 2C), 130.8 (q, $J = 34.3$ Hz, 2C), 130.0 (ancha, 2C), 129.6, 127.3 (q, $J = 269.9$ Hz, 2C), 123.8 (s, 1C), 120.7 (m, 2C), 64.5, 58.1 (s, 2C), 37.0, 26.6, 21.6, 21.4 ppm. $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{F}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (911.90): calculado C 55.32, H 4.53, N 4.61; encontrado C 55.22, H 4.93, N 4.41.¹³

6.9 Síntesis de amino[tris(*S*-ariltiocarbamato)] (**11**)

En un matraz *Schlenk* de fondo redondo de 100 mL y en atmósfera inerte se agregó el *S*-formil-tiocarbamato **7** (1.06 g, 2.43 mmol) y se mezcló con NH_4OAc (61.2 mg, 0.78 mmol) en THF anhidro (50 mL) y $\text{NaHB}(\text{OAc})$ (0.58 g, 2.73 mmol). La mezcla se agitó durante 6 días a reflujo. El producto fue purificado por columna cromatográfica (Hexano/ AcOEt 95:5), tras lo cual se obtiene un sólido incoloro con 74% de rendimiento. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :** 7.81 (s, 3H), 7.67 (s, 6H), 7.54 (s, 3H), 7.00 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 2.84 (s, 18H), 2.37 (s, 6H) ppm. **RMN ^{13}C { ^1H } (75 MHz, CDCl_3) δ :** 166.1, 145.6, 145.0, 144.3, 139.8, 132.3 (ancha, 2C), 130.9 (q, $J = 30.6$ Hz, 2C), 129.9 (ancha, 2C), 129.7, 123.6 (q, $J = 270.9$ Hz, 2C), 120.8 (m, 1C), 58.7, 36.9 (s, 2C), 21.4 ppm. $\text{C}_{57}\text{H}_{48}\text{F}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$ (1275.18): calculado C 52.69, H 3.79, N 4.39; encontrado C 52.99, H 3.76, N 4.36.¹⁴

6.10 Síntesis de N^1, N^1, N^3, N^3 -tetra(*S*-ariltiocarbamoil)-propano-1,3-diamina (**12**)

En un matraz tipo *Schlenk* de fondo redondo de 150 mL y en atmósfera de N_2 se agrega *S*-(*o*-clorometilariltiocarbamato) **9** (1.51 g, 3.30 mmol) disolviéndolo en acetonitrilo anhidro (50 mL), posteriormente se adicionó 1,3-propanodiamina (67.7 μL , 0.81 mmol) agitando por 10 min aproximadamente; al cabo de este tiempo se agregó K_2CO_3 (0.63 g, 4.63 mmol) e inmediatamente después se adicionó NaI (0.60 g, 4.63 mmol). La mezcla

se agitó vigorosamente por unos minutos, tornándose de color amarillo claro, y se calentó por 2 días a reflujo. Luego de enfriar y analizar por CCF, se verificó el consumo completo de **9**. El crudo de la reacción fue filtrado por Celita y al filtrado resultante se llevó hasta sequedad en evaporador rotatorio, el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna empleando una mezcla de hexano/acetato de etilo 4:1 como eluyente, con lo cual se obtuvo **12** con un rendimiento no mayor al 15%. $R_f = 0.3$ (hexano/acetato de etilo 4:1); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7.74 (s, 4H), 7.60 (s, 8H), 7.47 (s, 4H), 6.93 (s, 4H), 3.89 (s, 8H), 3.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H), 2.77 (s, 24H), 2.30 (s, 12H), 1.79 (m, 2H) ppm; **MS FAB $^+$ m/z (int. rel.)**: 1751 (10) $[\text{M}]^+$, 72 (100) $[\text{OCMe}_2]^+$; **IR (Pastilla KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$** : 3293 (vw), 2925 (w), 2854 (vw), 1664 (m), 1277 (s), 1127 (vs).

6.11 Síntesis de N^1, N^1, N^3, N^3 -tetra(*S*-ariltiocarbamoil)-bencen-1,3-diamina (**13**)

En un matraz tipo *Schlenk* de fondo redondo de 150 mL y en atmosfera de N_2 se disuelve *S*-(*o*-clorometilariltiocarbamato) **9** (1.47 g, 2.95 mmol) en 50 mL de THF anhidro; posteriormente se adicionó 1,3-fenilendiamina (61 mg, 0.56 mmol) agitando por 10 min aproximadamente, al cabo de este tiempo se agregó K_2CO_3 (0.47 g, 3.35 mmol) e inmediatamente después se agregó NaI (0.34 g, 2.30 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente por unos minutos, tornándose de color amarillo claro y se dejó reaccionar durante 5 días a reflujo. Después de enfriar se verificó el avance por CCF, donde se observó el consumo completo **9**. El crudo de la reacción fue filtrado por Celita bajo atmosfera de N_2 y al filtrado resultante se llevó hasta sequedad en la línea de vacío; el sólido resultante se purificó por sucesivas recristalizaciones por evaporación rápida en la línea con una mezcla acetonitrilo/diclorometano, con un rendimiento de **13** del 91%. Dicho sólido se almacenó en la caja de guantes, ya que se oxida relativamente rápido fuera de ella. $R_f = 0.7$ (hexano:acetato de etilo 5:1); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7.71 (s, 4H), 7.61 (s, 8H), 7.11 (s, 4H), 6.98 (s, 5H), 6.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.70 (s, 8H), 2.81 (s, 24H), 2.27 (s, 12H) ppm.; **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ : 165.53, 149.59, 145.36, 144.66, 143.56, 140.28, 130.84, 130.40, 129.97, 129.63, 129.33, 128.35, 125.20, 122.24, 121.59, 120.77, 102.27, 96.67, 54.31, 36.82, 21.74. ppm.; **RMN ^{19}F (283 MHz, CDCl_3)** δ : -62.94. **MS FAB $^+$ m/z (int. rel.)**: 1785 (6) $[\text{M}]^+$, 72 (100) $[\text{OCMe}_2]^+$; **IR (Pastilla KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$** : 2960 (vw), 2927 (vw), 1663 (m), 1600 (w), 1276 (s), 1124 (vs), 1095 (s).

6.12 Síntesis de yoduro 1,3-bis(*S*-ariltiocarbamoil)imidazolio (**14**)

En un matraz tipo *Schlenk* de fondo redondo de 100 mL y bajo atmosfera de N_2 se disolvió imidazol (35.6 mg, 0.52 mmol) en 50 mL de THF anhidro, posteriormente se agregó NaH (12.5 mg, 0.52 mmol) y la mezcla se agitó hasta que la disolución se tornó turbia. En ese punto se agregó *S*-(*o*-clorometilariltiocarbamato) **9** (0.50 g, 1.10 mmol) junto con NaI (0.16 g, 1.10 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente por unos minutos, tornándose de color amarillo claro y poco a poco tornándose turbia. Posteriormente la reacción se calentó a reflujo durante 2 días, después de lo cual se dejó enfriar y se realizó una CCF, confirmando que **9** se consumió por completo. La mezcla de reacción se filtró por Celita y el filtrado se concentró en ratavapor; el sólido resultante se extrajo con una mezcla bifásica de agua y diclorometano, la fase orgánica

se llevó a sequedad obteniéndose un sólido incoloro, el cual se lavó varias veces con dietiléter (3 × 10 mL) y por último con hexano. Finalmente, el sólido (**14**) se secó a presión reducida, obteniéndose con un rendimiento del 88%; se obtuvieron monocristales por evaporación lenta de una disolución concentrada en DCM. $R_f = 0.3$ (hexano/acetato de etilo 1:3); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 10.29 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.67 (s, 4H), 7.59 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 7.20 (s, 2H, solapado con CDCl_3) 5.72 (s, 4H), 2.83 (d, $J = 5.3$ Hz, 12H), 2.38 (s, 6H) ppm.; **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ : 165.65, 146.07, 143.05, 142.32, 139.02, 137.59, 132.30 (d, $J = 17.3$ Hz), 131.73, 131.29, 130.85, 130.40, 129.50, 125.09, 124.58, 122.40, 121.30 (dt, $J = 7.9$ Hz), 52.03, 37.22 (d, $J = 34.6$ Hz), 21.22 ppm; **RMN ^{19}F (283 MHz, CDCl_3)** δ : -62.87 ppm; **RMN DEPT-135 ^{13}C (76 MHz, CDCl_3)** δ : 137.59, 132.42, 132.19, 129.46, 122.40, 121.30 (dt, $J = 7.9$ Hz), 52.02 (Fase Negativa), 37.22 (d, $J = 34.6$ Hz), 21.22. **FAB $^+$ m/z (int. rel.):** 907 (86) $[\text{M}]^+$, 72 (100) $[\text{OCMe}_2]^+$; **IR (Pastilla KBr)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3453 (vw), 3101 (vw), 2930 (vw), 1652 (m), 1563 (vw), 1378 (w), 1285 (vs), 1165 (m), 1121 (vs).

6.13 Síntesis *N, N'*-bis (2- [*N''*, *N''* -dimetil-*S*-tiocarbamoil]-3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-5-[metil]fenilmetilo)-4,5-dimetoximidazolil-2-ona (**14b**)

Se pesó **14** (0,12 g, 0,13 mmol) en 5 ml de MeOH anhidro en un erlenmeyer de 15 ml, y después de 4 días se obtuvieron cristales amarillos. P.f. > 220°C (desc. 117-118°C); **IR (Pastilla KBr)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3437 (vw), 3131 (vw), 3102 (vw), 2991 (vw), 2931 (vw), 1719 (w), 1658 (m), 1464 (m), 1379 (m), 1284 (vs), 1174 (m), 1126 (vs). **FAB $^+$ m/z (rel. Int.):** 984 (10) $[\text{M}]^+$; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7.85 (s, 2 H), 7.79 (s, 4 H), 7.38 (s, 2 H), 7.20 (s, 2 H), 6.30 (s, 2 H), 5.08 (s, 4 H), 3.27 (s, 6 H), 2.92 (s, 12 H), 2.41 (s, 6 H) ppm.

6.14 Síntesis del *S*-(3-((1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9*H*-purin-9-il)metil)-5-metil-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)dimetilcarbamoato (**15**)

En un matraz tipo *Schlenk* de fondo redondo de 100 mL y bajo atmosfera de N_2 se suspendió la teofilina (88.6 mg, 0.52 mmol) en 50 mL de THF anhidro, posteriormente se agregó NaH (12.5 mg, 0.52 mmol) y la mezcla se agitó hasta que la disolución pasó turbia a incolora clara. En ese punto se agregó *S*-(*o*-clorometilariltiocarbamato) **9** (0.50 g, 1.10 mmol) junto con NaI (0.16 g, 1.10 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente por unos minutos, tornándose de color amarillo claro y poco a poco tornándose turbia. Posteriormente la reacción se calentó a reflujo durante 4 días, después de lo cual se dejó enfriar y se realizó una CCF, confirmando que la reacción ya no procedía más. La mezcla de reacción se filtró por Celita y el filtrado se concentró en evaporador rotatorio; el sólido resultante se extrajo con una mezcla bifásica de agua y diclorometano, la fase orgánica se llevó a sequedad obteniéndose un sólido incoloro, el cual se lavó varias veces con hexano/dietiléter 1:1 (3 × 10 mL) y por último con hexano. Finalmente, el sólido (**15**) se secó a presión reducida, obteniéndose con un rendimiento del 93%; se obtuvieron monocristales por evaporación lenta de una disolución concentrada en DCM/hexano 1:3. $R_f = 0.3$ (hexano/acetato de etilo 1:5). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)**

δ : 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) ppm; **RMN ^{13}C {1H}** (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.65, 146.07, 143.05, 142.32, 139.02, 137.59, 132.30 (d, $J = 17.3$ Hz), 131.73, 131.29, 130.85, 130.40, 129.50, 125.09, 124.58, 122.40, 121.30 (dt, $J = 7.9$ Hz), 52.03, 37.22 (d, $J = 34.6$ Hz), 21.22 ppm; **RMN ^{19}F (283 MHz, CDCl_3)** δ : -62.87.; **RMN DEPT-135 ^{13}C (76 MHz, CDCl_3)** δ : 137.59, 132.42, 132.19, 129.46, 122.40, 121.30 (dt, $J = 7.9$ Hz), 52.02 (Fase Negativa), 37.22 (d, $J = 34.6$ Hz), 21.22 ppm. **FAB $^+$ m/z (int. rel.)**: 599 (45) $[\text{M}]^+$, 72 (100) $[\text{OCMe}_2]^+$.

6.15 Síntesis del complejo $\text{Fe}\{\text{N}(\text{CH}_2\text{ArS})_3\}(\text{THF})$ (16).

Se disolvió $\text{N}(\text{CH}_2\text{ArTioc})_3$ **11** (0,50 g, 0,39 mmol) en 100 ml de THF anhidro en un matraz tipo *Schlenk* bajo atmosfera de nitrógeno, luego se añadió una solución 4,1 M de MeONa (0,43 ml, 1,76 mmol) en MeOH. La solución amarilla clara resultante se agitó a 60°C durante 8 d. Después de este tiempo, la solución cambió de color a amarillo intenso. La sal trianiónica de $\text{N}(\text{CH}_2\text{ArSNa})_3$ **11a** formada se trató con *p*-toluenosulfonato de hierro(III) hexahidratado (0,26 g, 0,39 mmol), y se observó un cambio de color inmediato a azul oscuro. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida, y el sólido azul resultante se lavó varias veces con MeOH para eliminar el *p*-toluenosulfonato de sodio y los subproductos orgánicos, luego se disolvió el $[\text{Fe}(\text{N}(\text{CH}_2\text{ArS})_3)(\text{THF})]$ (**16**) en Et_2O y se aisló por evaporación lenta en forma de cristales de color azul intenso con un rendimiento del 92% (0,43 g). Anal. Calcd para $[\text{Fe}\{\text{N}(\text{CH}_2\text{ArS})_3\}(\text{THF})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{F}_{18}\text{Fe}-\text{NOS}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 52.22; H, 3.47; N, 1.15. encontrado: C, 55.63; H, 3.58; N, 1.44. **IR (Pastilla KBr)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2887 (w), 1275 (s), 1176 (m), 1128(s). **UV-Vis (THF; λ , nm; ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)**: 305 (14 766), 372 (11 487), 414 (9659), 600 (12 393) nm. **MS FAB $^+$** : m/z (int. rel.) 1115 (8) $[\text{M} - \text{THF}]^+$, 1058 (15) $[\text{M} - \text{Fe}]^+$, 708 (18) $[\text{M} - \text{NCH}_2\text{ArS}]^+$, 347 (100) $[\text{M} - \text{FeN}(\text{CH}_2\text{ArS})_2]^+$.

6.16 Síntesis del $\text{Tris}[(2-(3',5'\text{-bis(trifluorometil)fenil)-5\text{-metil)fenol)]\text{metilamina}$ (17)

En un matraz Schlenk de fondo redondo de 100 mL y en atmosfera inerte se agregó el *O*-formil- tiocarbamato **6** (1.06 g, 2.43 mmol) y se mezcló con NH_4OAc (61.2 mg, 0.78 mmol) en THF anhidro (50 mL) y $\text{NaHB}(\text{OAc})$ (0.58 g, 2.73 mmol). La mezcla se agitó durante 6 días a reflujo. El producto fue purificado por columna cromatográfica (Hexano/AcOEt 85:15), tras lo cual se obtiene un sólido incoloro con 64% de rendimiento. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7.81 (s, 3H), 7.67 (s, 6H), 7.54 (s, 3H), 7.00 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 2.84 (s, 18H), 2.37 (s, 6H) ppm. **RMN ^{13}C {1H}** (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.1, 145.6, 145.0, 144.3, 139.8, 132.3 (ancha, 2C), 130.9 (q, $J = 30.6$ Hz, 2C), 129.9 (ancha, 2C), 129.7, 123.6 (q, $J = 270.9$ Hz, 2C), 120.8 (m, 1C), 58.7, 36.9 (s, 2C), 21.4 ppm. $\text{C}_{57}\text{H}_{48}\text{F}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$ (1275.18): calculado C 52.69, H 3.79, N 4.39; encontrado C 52.99, H 3.76, N 4.36.

6.17 Síntesis del $[\text{Fe}\{\text{N}(\text{CH}_2\text{ArO})_3\}(\text{H}_2\text{O})]$ (18).

Se disolvió **18** (0,50 g, 0,39 mmol) en 100 ml de THF anhidro en un matraz tipo *Schlenk* bajo atmosfera de nitrógeno, luego se añadió una solución 4,1 M de MeONa (0,43 ml, 1,76 mmol) en MeOH. La solución amarilla clara resultante se agitó a 60°C durante 8 d. Después de este tiempo, la solución cambió de color a amarillo intenso. La

sal trianiónica de $N(\text{CH}_2\text{ArONa})_3$ **17a** formada se trató con *p*-toluenosulfonato de hierro(III) hexahidratado (0,26 g, 0,39 mmol), y se observó un cambio de color inmediato a rojo. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida, y el sólido rojizo resultante se lavó con MeOH/H₂O 1:1. $[\text{Fe}\{\text{N}(\text{CH}_2\text{ArO})_3\}(\text{H}_2\text{O})]$ se disolvió luego en CHCl₃ y se aisló por recristalización en forma de un sólido cristalino rojo con un rendimiento del 95% (0,42 g) por precipitación a partir de una mezcla de CHCl₃/MeOH. Anal. Calc. para $[\text{Fe}\{\text{N}(\text{CH}_2\text{ArO})_3\}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$, C₄₈H₃₂F₁₈-FeNO₄H₂O: C, 54.05; H, 2.84; N, 1.31. encontrado: C, 53.09; H, 2.72; N, 1.85. **IR (Pastilla KBr)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1465 (w), 1275 (s), 1172 (m), 1124 (s). **UV-Vis (THF; λ , nm; ϵ , M⁻¹ cm⁻¹)**: 311 (13 613), 372 (4426), 436 (4401) nm. **MS FAB⁺**: *m/z* (int. rel.) 1066 (78) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 1014 (30) $[\text{N}(\text{CH}_2\text{ArOH})_3]^+$, 732 (68) $[\text{M} - \text{ArCH}_2\text{OH}]^+$, 313 (100) $[\text{M} - \text{FeN}(\text{CH}_2\text{ArO})_2]^+$.

6.18 Síntesis del complejo $[\text{Fe}\{i\text{BuN}(\text{CH}_2\text{ArS})_2\}\{i\text{BuNH}(\text{CH}_2\text{ArS})_2\}]$ (**19**)

A una solución de $i\text{BuN}(\text{CH}_2\text{STioc})_2$ (**10**) (0,40 g, 0,44 mmol) en 100 ml de THF anhidro se añadió una solución 4,1 M de MeONa (0,26 ml, 0,10 mmol) en MeOH. La solución amarilla resultante se agitó a 60°C durante 6 d. A continuación, se añadió de *p*-toluenosulfonato de hierro(III) hexahidrato (0,07 g, 0,10 mmol) y se observó un cambio de color inmediato a verde oscuro. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida, y el sólido negro resultante se lavó con MeOH y se recristalizó en una solución Hex/AcOEt 7:3 para generar cristales negros con un rendimiento del 65% (0,27 g). Anal. Calc. para $[\text{Fe}\{i\text{BuN}(\text{CH}_2\text{ArS})_2\}\{i\text{BuNH}(\text{CH}_2\text{ArS})_2\}]$, C₇₂H₅₉F₂₄FeN₂S₄: C, 54.31; H, 3,73; N, 1.76. Encontrado: C, 54,58; H, 3,42; N, 1.26. **IR (Pastilla KBr)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2921 (w), 1370 (m), 1274 (s), 1165 (m), 1124 (s). **UV-Vis (THF; λ , nm; ϵ , M⁻¹ cm⁻¹)**: 326 (12164), 385 (8064), 466 (10679), 639 (5307), 759 (2254) nm. **MS FAB⁺**: *m/z* (int. rel.): 1592 (8) $[\text{M}]^+$ 768 (100) $[i\text{BuNH}(\text{ArSH})_2]^+$.

6.19 Síntesis del complejo $[\text{Mo}\{i\text{BuN}(\text{CH}_2\text{ArS})_2\}_2]$ (**20**)

En un matraz *Schlenk* de fondo redondo de 100 mL se disolvió el compuesto **10** (0.15 g, 0.16 mmol) en 25 mL de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, luego se añadió una solución 4.1 M de MeONa (0.09 ml, 0.37 mmol) en MeOH. La disolución se tornó de color amarillo claro, la cual se agitó a 70°C durante 8 días y después de comprobar la desprotección del ligante por espectroscopía de masas (FAB⁺), se agregó Mo(THF)₃Cl₃ recién preparado (0.69 g, 0.08 mmol) en estado sólido; inmediatamente se observó un cambio de color a marrón oscuro. La mezcla se evaporó a la cuarta parte de su volumen inicial a presión reducida, agregando dietil éter se llevó hasta la mitad del volumen del matraz y luego fue filtrada con cánula, posteriormente se filtró varias veces a través de Celita. La disolución resultante se llevó a sequedad a presión reducida y se obtuvo un sólido marrón oscuro (**20**) con un rendimiento del 96% (0.13 g); se obtuvieron monocristales a partir de una disolución en MeOH:hexano. **[Mo{N(CH₂ArS)₂*i*-Bu₂}]₂**, C₇₂H₅₈F₂₄MoN₂S₄: calculado: C, 53.01; H, 3.58; N, 1.72; S, 7.86. Experimental: C, 52.80; H, 4.19; N, 3.05; S, 7.48. **IR (Pastilla KBr)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2957 (w), 2926 (w), 1275 (s), 1171 (m), 1126 (s). **UV-vis (THF; λ , nm; ϵ , M⁻¹cm⁻¹)**: 225 (17,544), 310 (15,518). **FAB⁺ *m/z* (int. rel.)**: 1632 (10) $[\text{M}]^+$, 1212 (4) $[\text{M} - \text{N}(\text{CH}_2\text{ArS})i\text{Bu}]^+$, 768 (45) $\{\text{M} - \text{MoN}[\text{CH}_2\text{ArS}]_2i\text{Bu}_2\}^+$, 538 (17) $[\text{M} - \text{MoN}(\text{CH}_2\text{ArS})_2 - \text{Bu}]^+$, 329 (100) $[\text{M} - \text{MoN}(\text{CH}_2\text{ArS})_3i\text{Bu}_2]^+$.

6.16 Síntesis del complejo $[Mo\{iBuNH(CH_2ArS)_2\}_2]$ (**21**)

El complejo **20** (0.01 g, 6×10^{-3} mmol) se colocó en 1 mL de una mezcla anhidra de MeOH/hexano en un matraz *Schlenk*, obteniéndose agujas incoloras después de 5 días en atmósfera de dinitrógeno, posteriormente se separaron por decantación para su análisis por difracción de rayos X. **IR (Pastilla KBr)** ν_{max}/cm^{-1} : 1453 (w), 1376 (w), 1278 (s), 1175 (m), 1135 (s). **UV-vis (THF; λ , nm; ϵ , $M^{-1}cm^{-1}$)**: 3295 (18,607). **$[Mo\{NH(CH_2ArS)_2i-Bu\}_2, C_{74}H_{60}F_{24}MoN_2S_4$** Calculado: C, 52.94; H, 3.70; N, 1.72; S, 7.85. Expe: C, 52.80; H, 4.19; N, 3.05; S, 7.48. **FAB⁺ m/z (int. rel.)**: 1634 (9) $[M]^+$.

6.17 Síntesis del carbeno heterocíclico $Ag\{NHC-N,N'-[(CH_2ArSTioc)_2]\}$ (**22**)

En un matraz *Schlenk* de fondo redondo de 50 mL se suspende el compuesto **14** (0.25 g, 0.24 mmol) en 20 mL de DCM anhidro bajo atmósfera de nitrógeno; posteriormente se agregó Ag_2O (33.7 mg, 0.15 mmol), agitando vigorosamente por alrededor de 30 minutos, al cabo de este tiempo calentó a reflujo por 16 horas. La reacción se siguió por CCF para determinar la culminación de la reacción; la mezcla resultante se dejó enfriar y filtró por celita y el filtrado se llevó a sequedad en la línea de vacío dando como resultado **22** como un sólido incoloro, el cual se purificó por recristalización de una disolución de acetonitrilo. $R_f = 0.3$ (hexano/acetato de etilo 1:9); **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ** : 7.78 (s, 2H), 7.69 (s, 4H), 7.21 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.55 (s, 4H), 2.83 (s, 12H), 2.30 (s, 6H) ppm; **RMN ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ** : 185.54, 165.70, 145.77, 143.53, 142.35, 141.48, 131.63, 131.27 (d, $J = 12.5$ Hz), 130.82 (d, $J = 11.5$ Hz), 130.31, 129.76, 128.89, 125.28, 123.88, 121.95, 121.67, 121.14 (multiplete), 54.08, 37.26 (d, $J = 31.2$ Hz), 21.48 ppm; **RMN DEPT-135 ^{13}C (76 MHz, $CDCl_3$) δ** : 131.36, 130.75, 129.69, 121.84, 121.07 (multiplete), 54.08 (fase negativa), 37.26 (d, $J = 31.2$ Hz), 30.54, 21.39, 1.03 ppm; **RMN ^{19}F (283 MHz, $CDCl_3$) δ** : -62.85 ppm; **FAB⁺ m/z (int. rel.)**: 1013 (10) $[M]^+$, 907 (100) $[M-Ag]^+$; **IR (Pastilla KBr)** ν_{max}/cm^{-1} : 3402 (vw), 3104 (vw), 2929 (vw), 1651 (m), 1571 (vw), 1378 (w), 1283 (s), 1165 (s), 1123 (vs).

6.18 Referencias

- ¹ CrysAlis CCD and CrysAlis R, Oxford Diffraction, Abingdon, UK, 2009.
- ² Clark, R. C.; Reid, J. S. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **1995**, *A51*, 887.
- ³ Sheldrick, G. M. SHELXS-97, Crystal Structure Solution, University of Gottingen, Germany, **1990**.
- ⁴ Sheldrick, G. M. SHELXL-97, Crystal Structure Refinement, University of Gottingen, Germany, **1997**.
- ⁵ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; J.; Hasegawa, M.; Ishida, T.; Nakajima, Y.; Honda, O.; Kitao, H.; Nakai, T.; Vreven, J. A.; Montgomery, J. E.; Peralta, F.; Ogliaro, M.; Bearpark, J. J.; Heyd, E.; Brothers, K. N.; Kudin, V. N.; Staroverov, T.; Keith, R.; Kobayashi, J.; Normand, K.; Raghavachari, A.; Rendell, J. C.; Burant, S. S.; Iyengar, J.; Tomasi, M.; Cossi, N. J.; Rega, M.; Millam, M.; Klene, Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09 (Revision B.1); Gaussian Inc.: Wallingford, CT **2010**.
- ⁶ (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W. R.; Parr, G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- ⁷ Andrae, D.; Haeussermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *Theor. Chem. Acc.* **1990**, *77*, 123.
- ⁸ (a) Dunning Jr. T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007. (b) Woon, D. E.; Dunning, Jr., T. H. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358.
- ⁹ Sörgel, S.; Tokunaga, N.; Sasaki, K.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 589.
- ¹⁰ Mondragón, A.; Monsalvo, I.; Regla, I.; Castillo, I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 767.
- ¹¹ Li, Y.; Manickam, G.; Ghoshal, A.; Subramaniam, P. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 925.
- ¹² Mondragón, A. (2014). *Síntesis y caracterización de complejos con metales de transición de relevancia biológica y ligantes auxiliares tipo NS₂ y NS₃: una aproximación a metaloenzimas con sitios activos ricos en azufre*. (Tesis doctoral). Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.
- ¹³ Mondragón, A.; Flores-Alamo, M.; Martínez-Alanis, P. R.; Aullón, G.; Ugalde-Saldívar, V. M.; Castillo, I. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 619.
- ¹⁴ Mondragon, A.; Martinez-Alanis, P. R.; Aullon, G.; Ortega, S. H.; Robles-Marin, E.; Flores-Alamo, M.; Castillo, I. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 9996.

7

Anexos

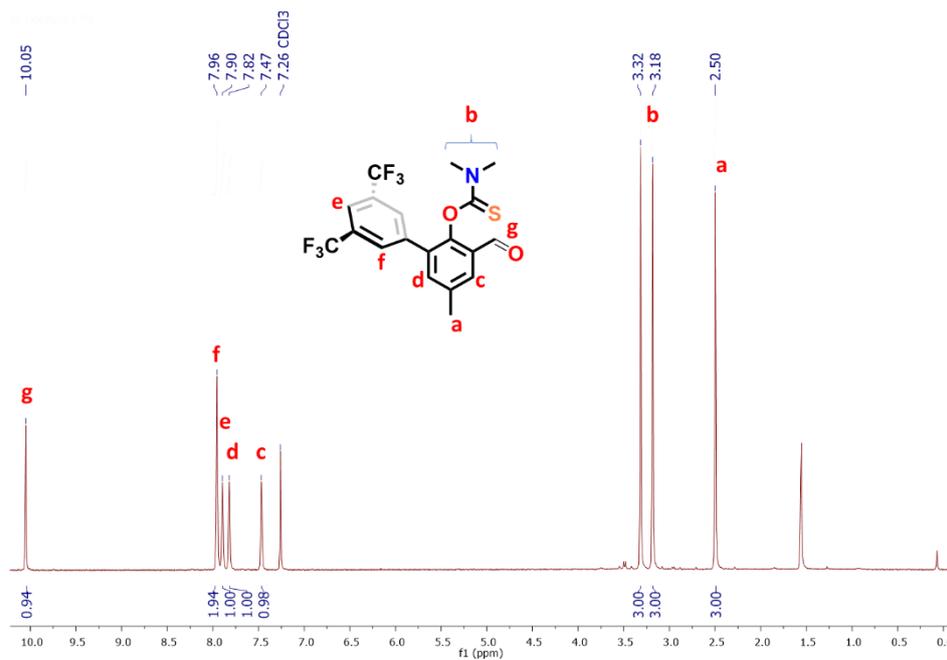


Figura A1. Espectro de RMN ¹H de **6** en CDCl₃ a temperatura ambiente.

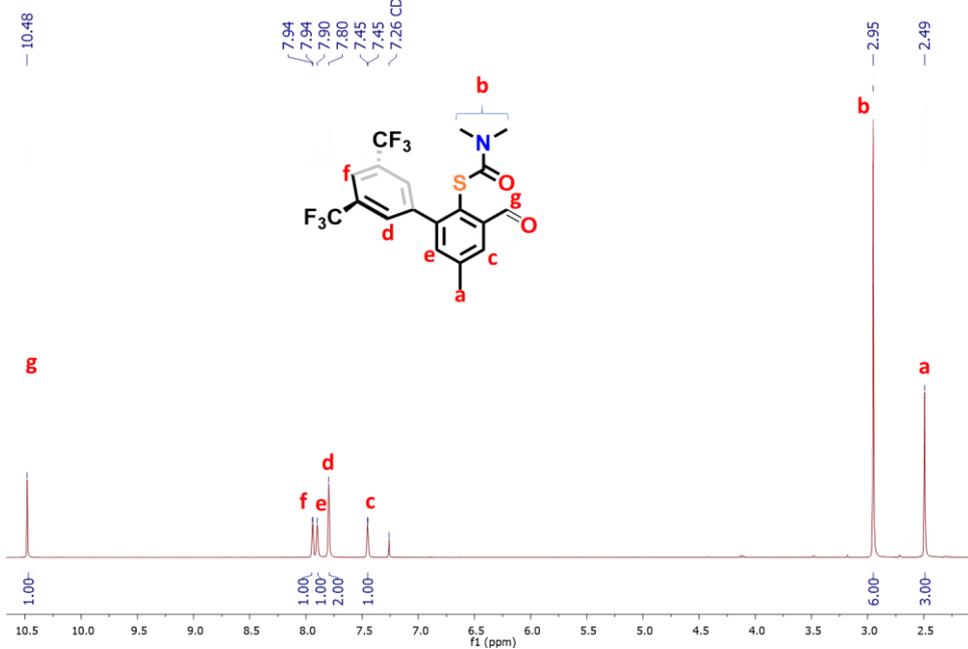


Figura A2. Espectro de RMN ¹H de **7** en CDCl₃ a temperatura ambiente.

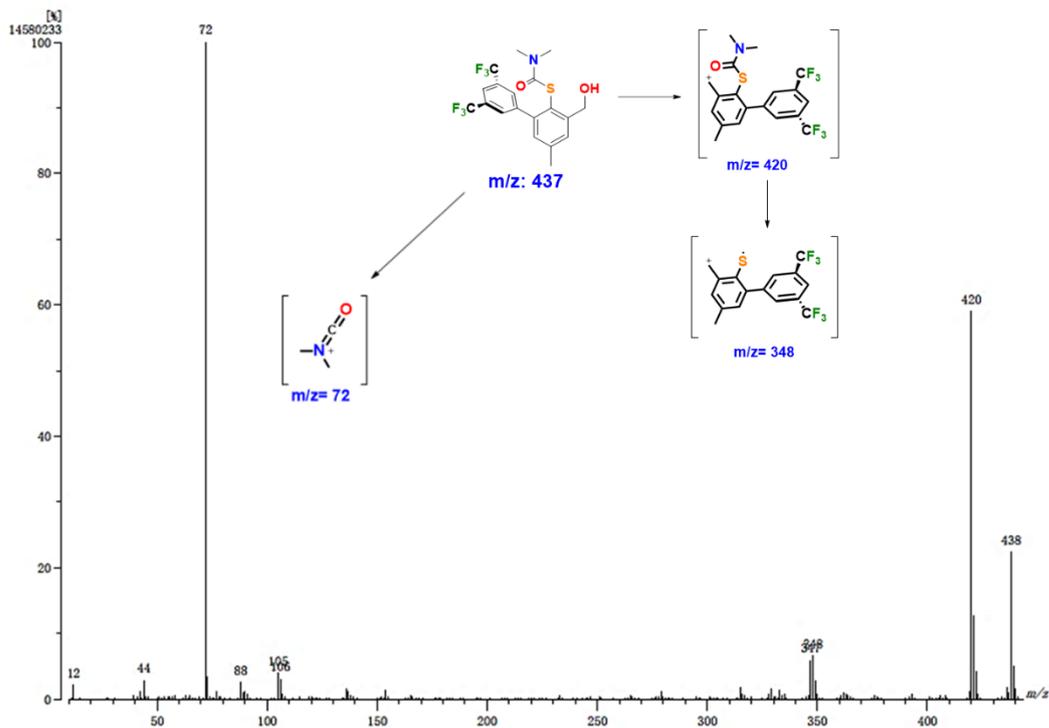


Figura A3. Espectro de MS-FAB⁺ de **8**.

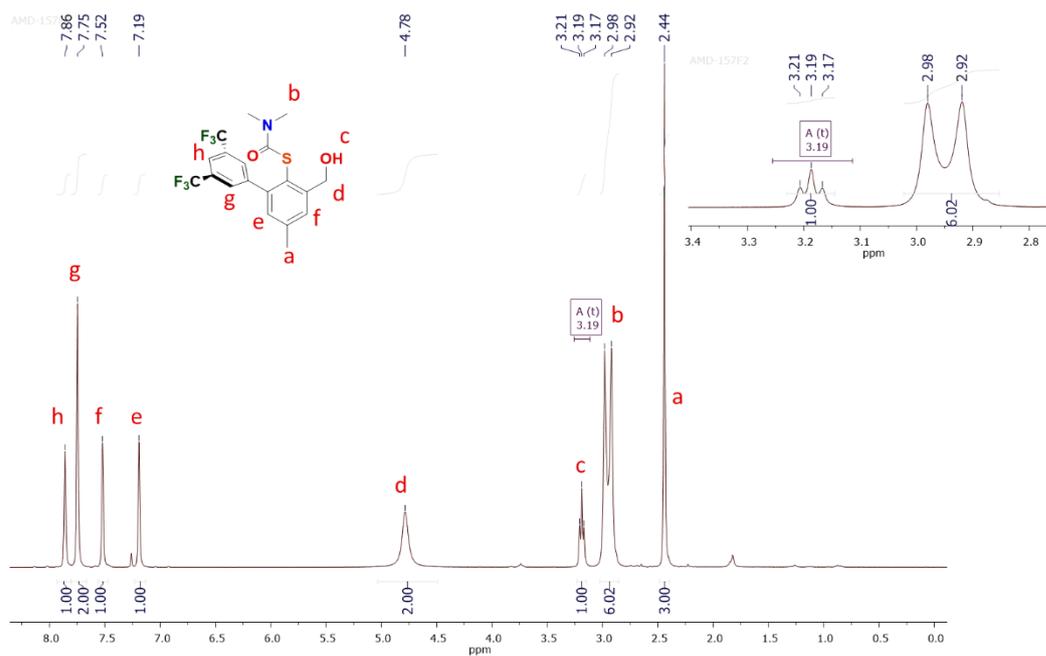


Figura A4. Espectro de RMN ¹H de **8** en CDCl₃ a temperatura ambiente.

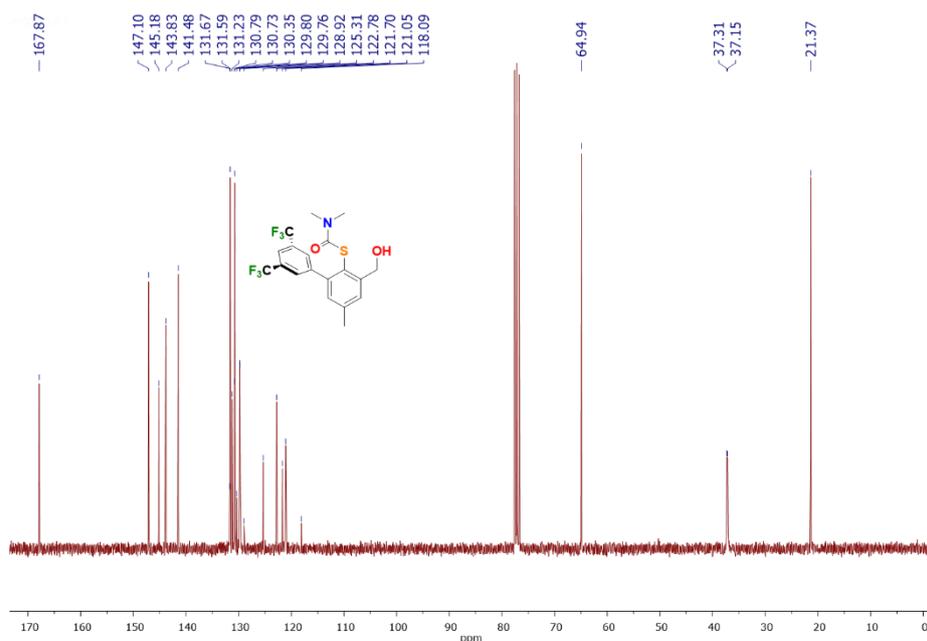


Figura A5. Espectro de RMN ^{13}C de **8** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

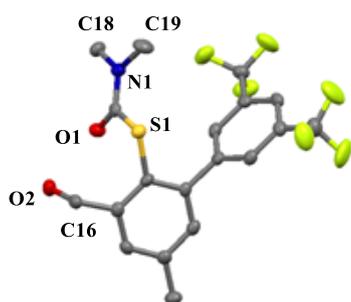


Figura A6. Diagrama Mercury de **8** al 50% de nivel de probabilidad, los átomos de H se omiten para mayor claridad. Código de colores: C, gris; F, verde; S, amarillo; N, azul.

Tabla A1. Datos cristalográficos seleccionados para **8**.

| | |
|--|---|
| Formula empírica | $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_2\text{S}$ |
| Peso Molecular | 437.4 |
| Temperatura | 130(2) K |
| Longitud de onda | 0.71073 Å |
| Sistema cristalino | Triclinico |
| Grupo espacial | <i>P</i> -1 |
| <i>a</i> (Å) | 5.134(2) |
| <i>b</i> (Å) | 10.620(4) |
| <i>c</i> (Å) | 17.878(4) |
| α (°) | 99.45(2) |
| β (°) | 96.43(3) |
| γ (°) | 93.37(3) |
| Volumen (Å ³) | 952.6(6) |
| Z | 2 |
| ρ_{calc} (g/cm ³) | 1.525 |
| μ (mm ⁻¹) | 0.242 |
| F(000) | 448 |
| Rango de recopilación de datos 2θ (°) | 3.49-25.03 |
| Rint | 0.0469 |
| GOF | 1.059 |
| R1 $I \geq 2\sigma$ (I) | 0.0583 |
| wR2 $I \geq 2\sigma$ (I) | 0.1281 |

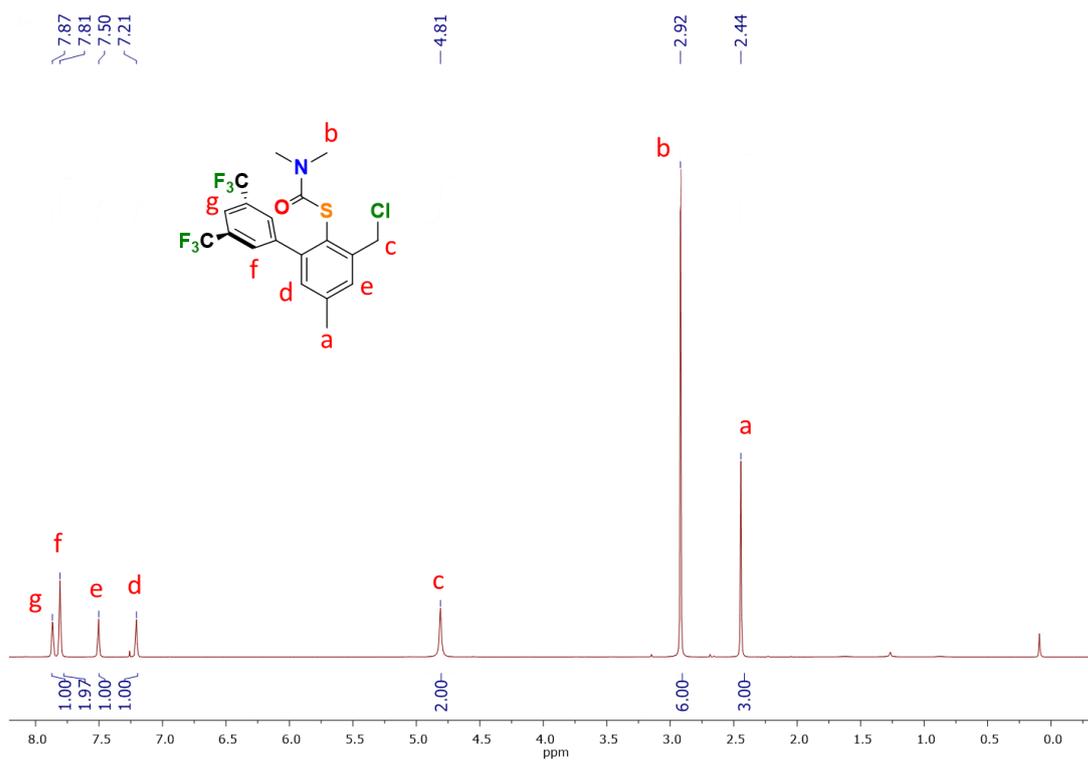


Figura A7. Espectro de RMN ¹H de **9** en CDCl₃ a temperatura ambiente.

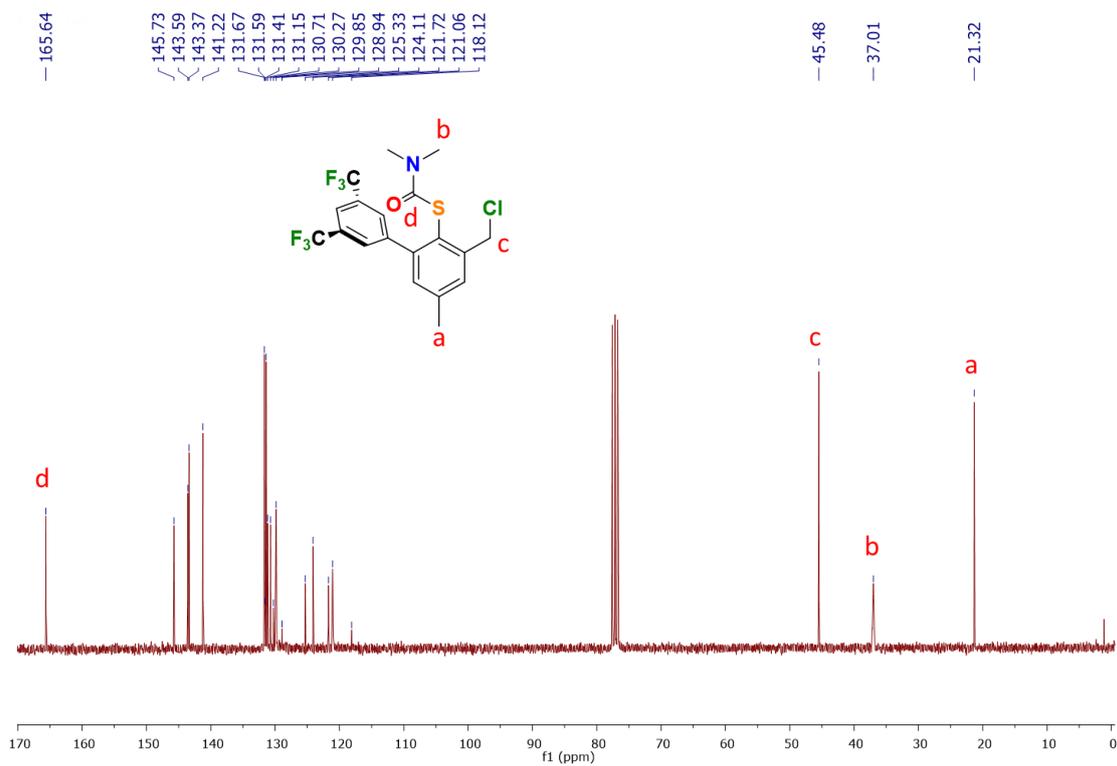


Figura A8. Espectro de RMN ¹³C de **9** en CDCl₃ a temperatura ambiente.

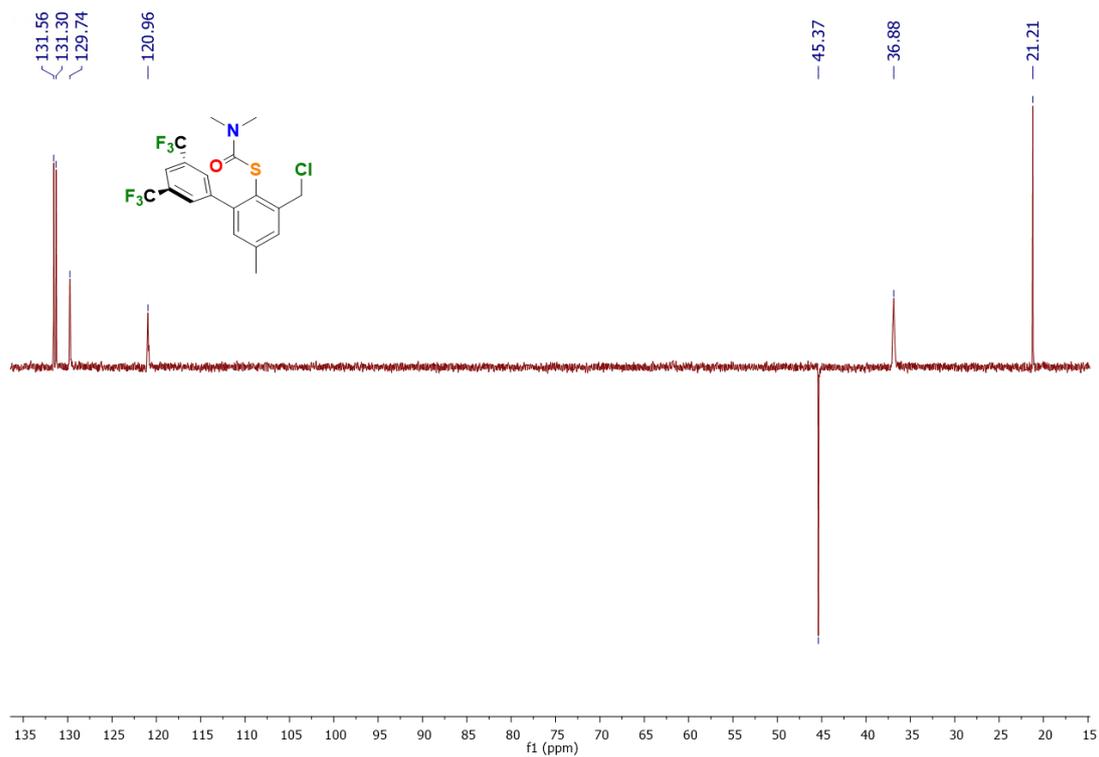


Figura A9. Espectro de DEPT-135 RMN ^{13}C de **9** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

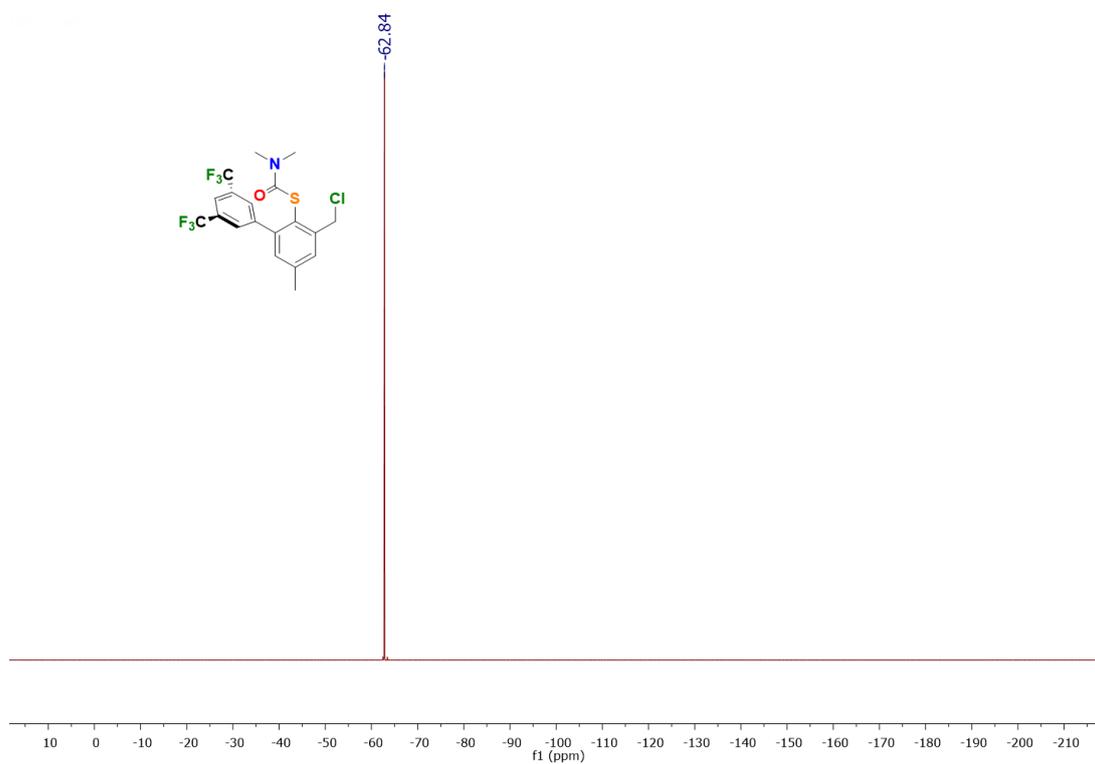


Figura A10. Espectro de RMN ^{19}F de **9** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

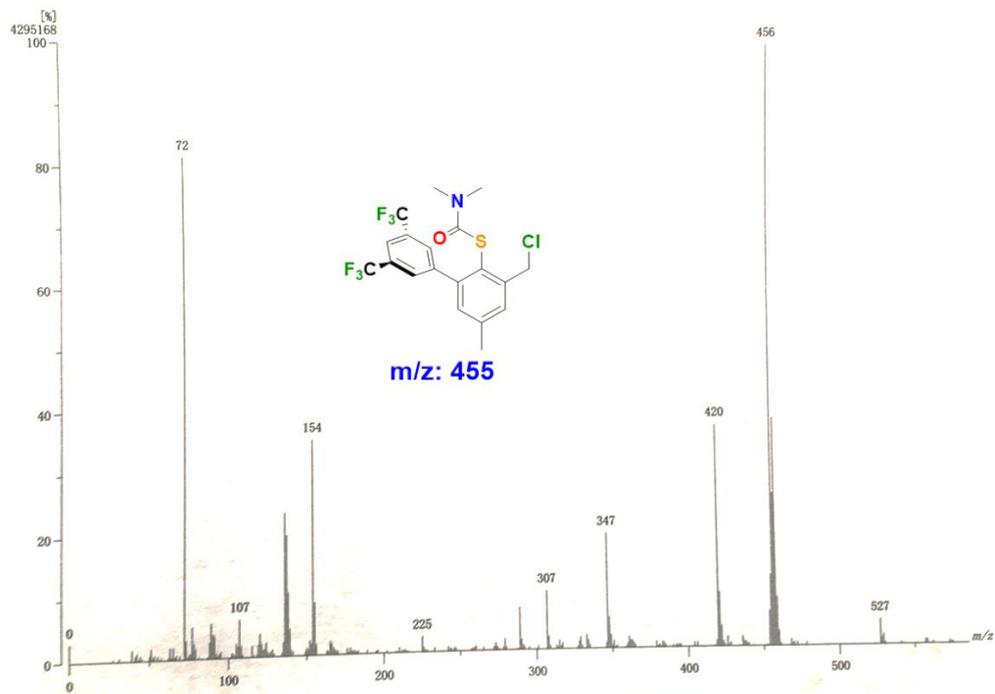


Figura A11. Espectro de MS-FAB⁺ de **9**.

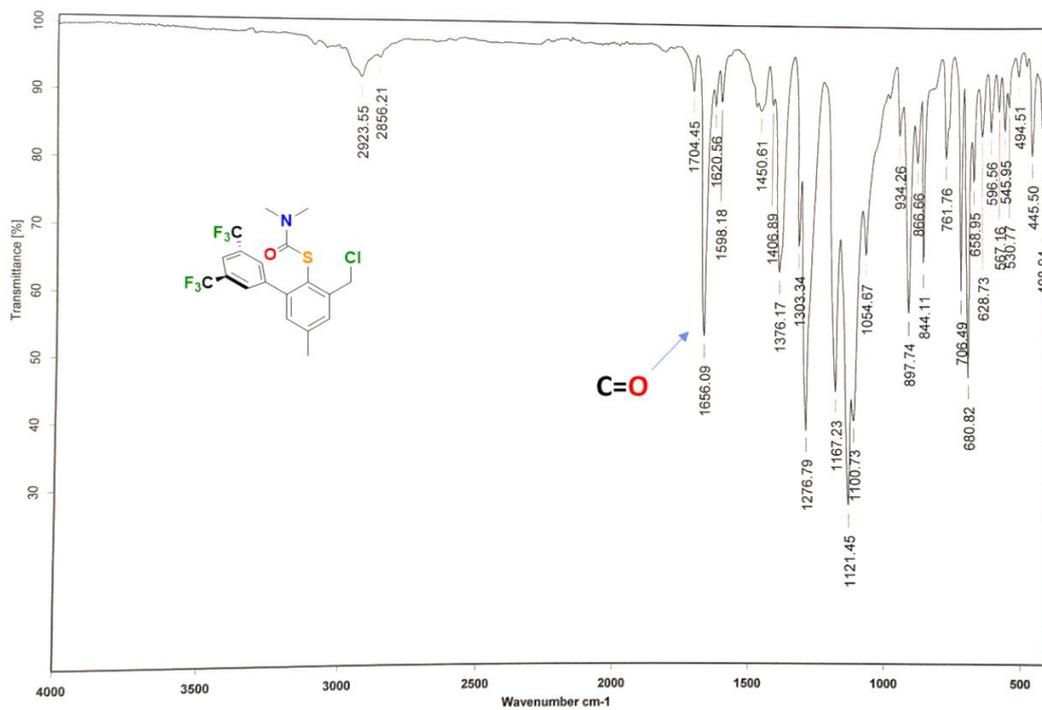


Figura A12. Espectro de IR de **9**.

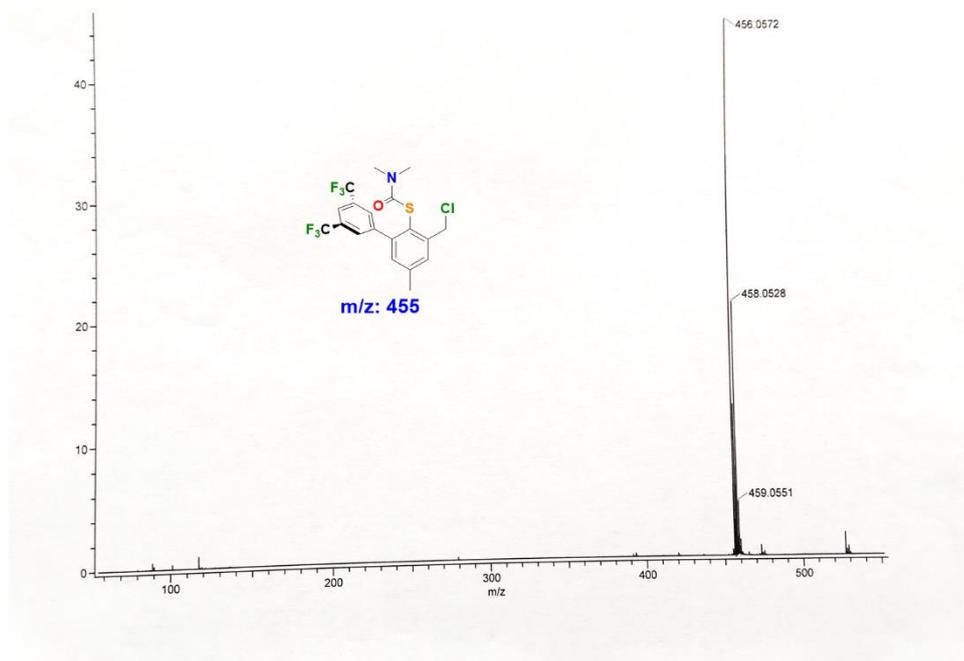


Figura A13. Espectro de MS-DART de **9**.

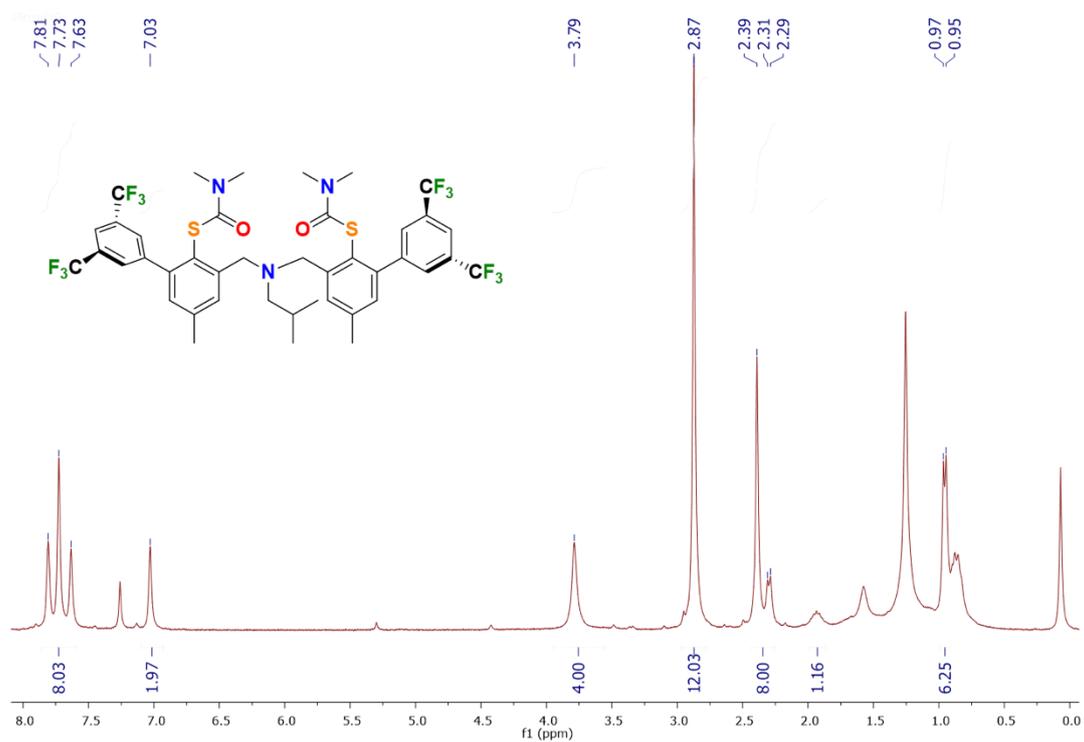


Figura A14. Espectro de RMN ^1H de **10** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

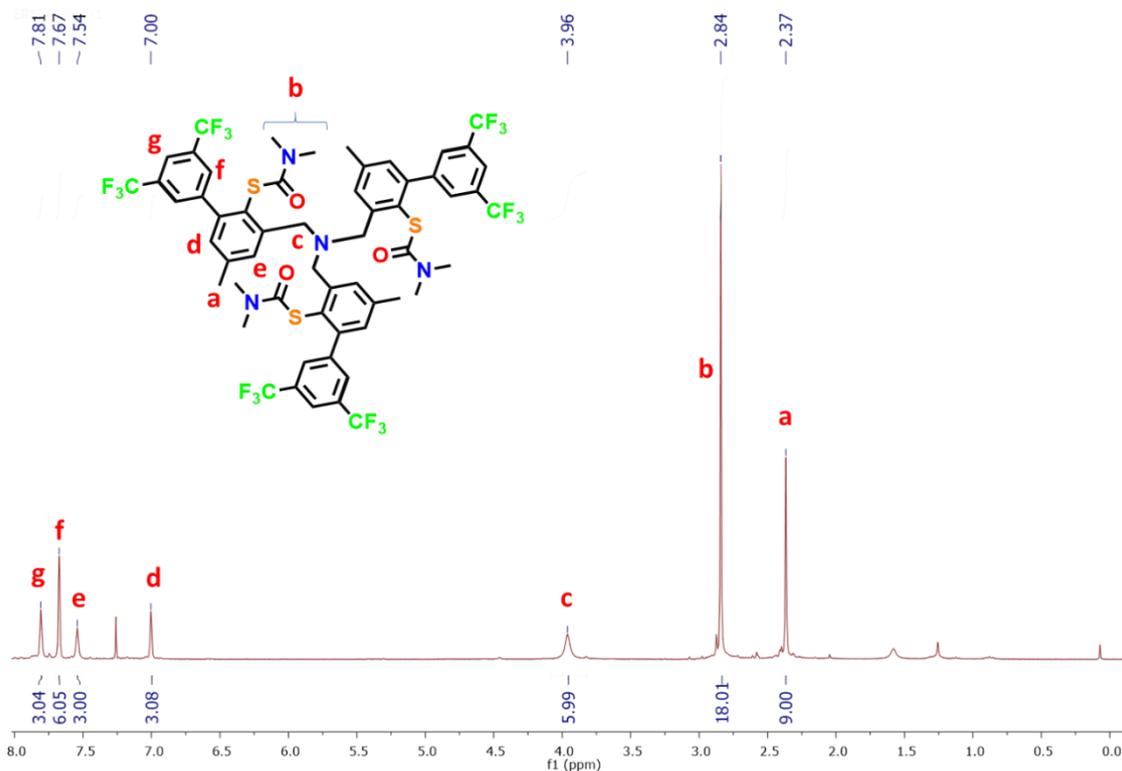


Figura A15. Espectro de RMN ^1H de **11** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

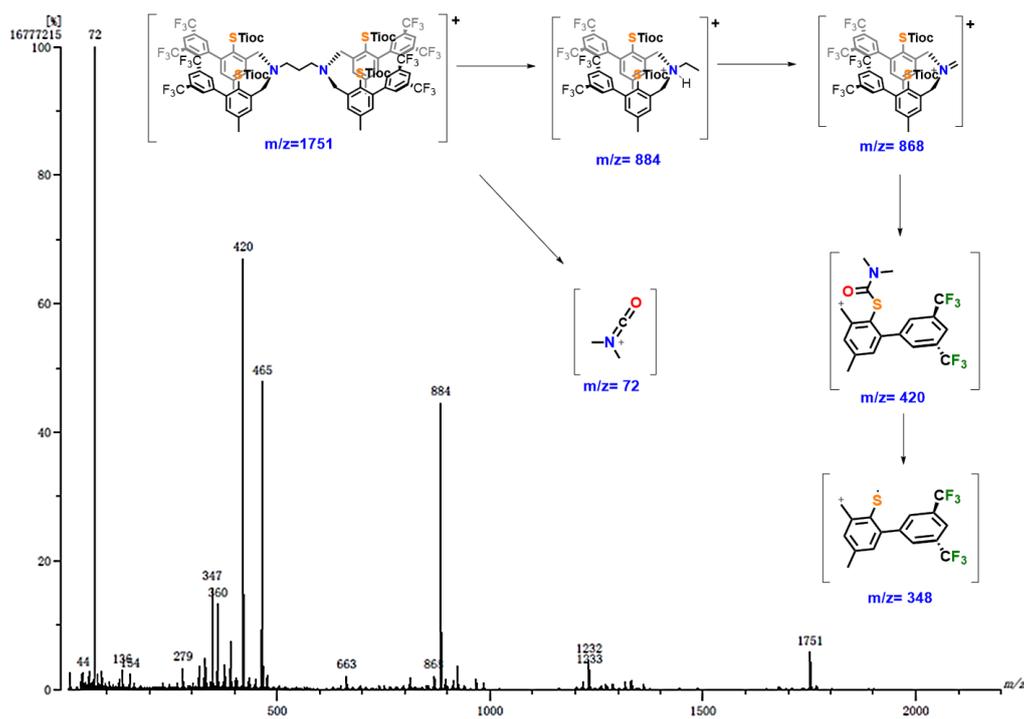


Figura A16. Espectro MS-FAB $^+$ de **12**.

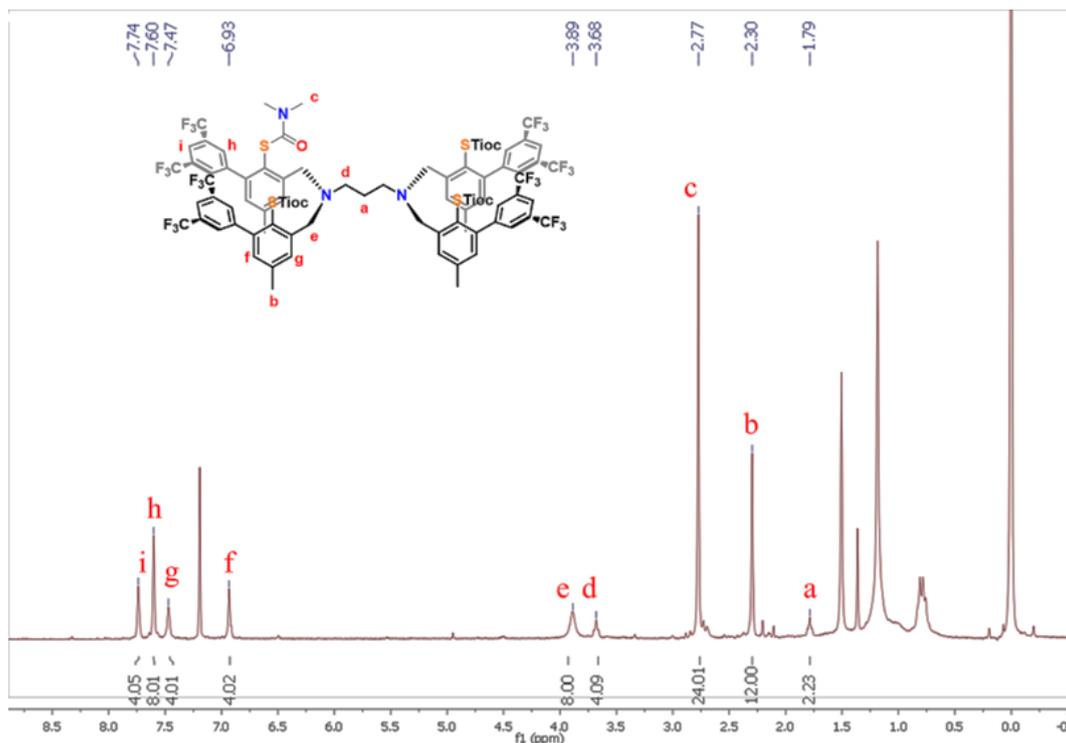


Figura A17. Espectro de RMN ^1H de **12** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

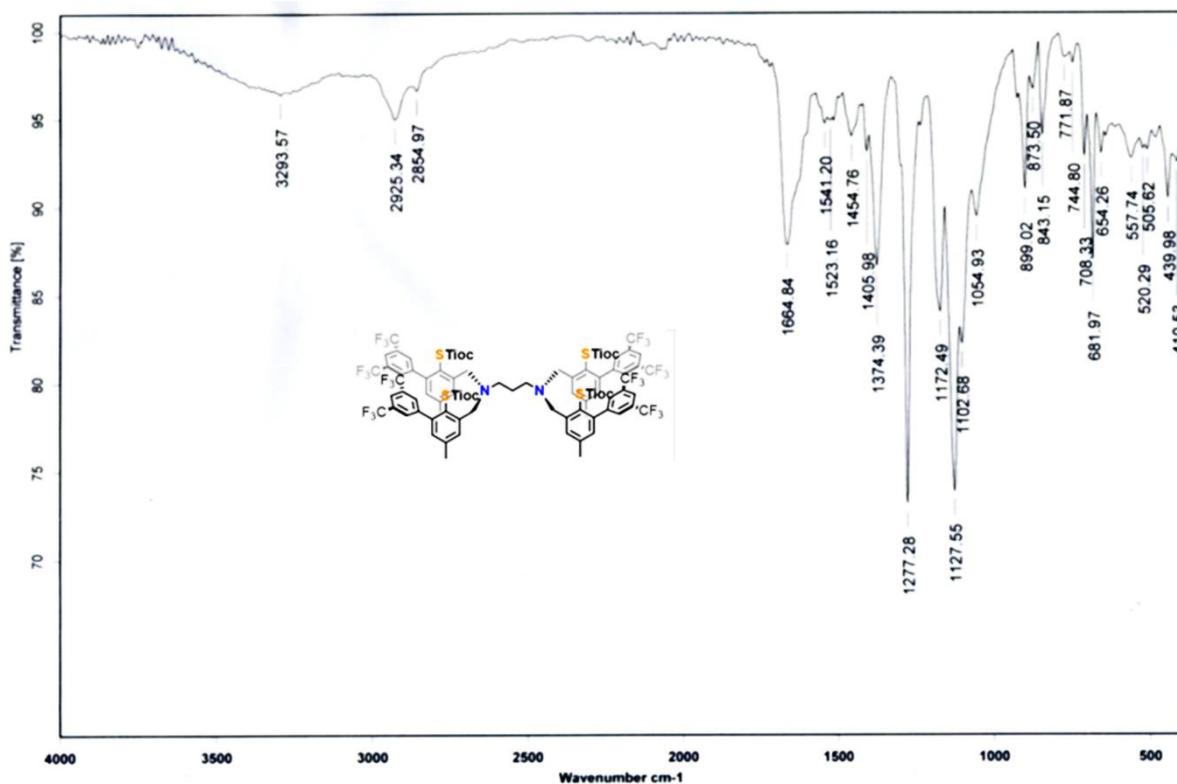


Figura A18. Espectro de IR de **12** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

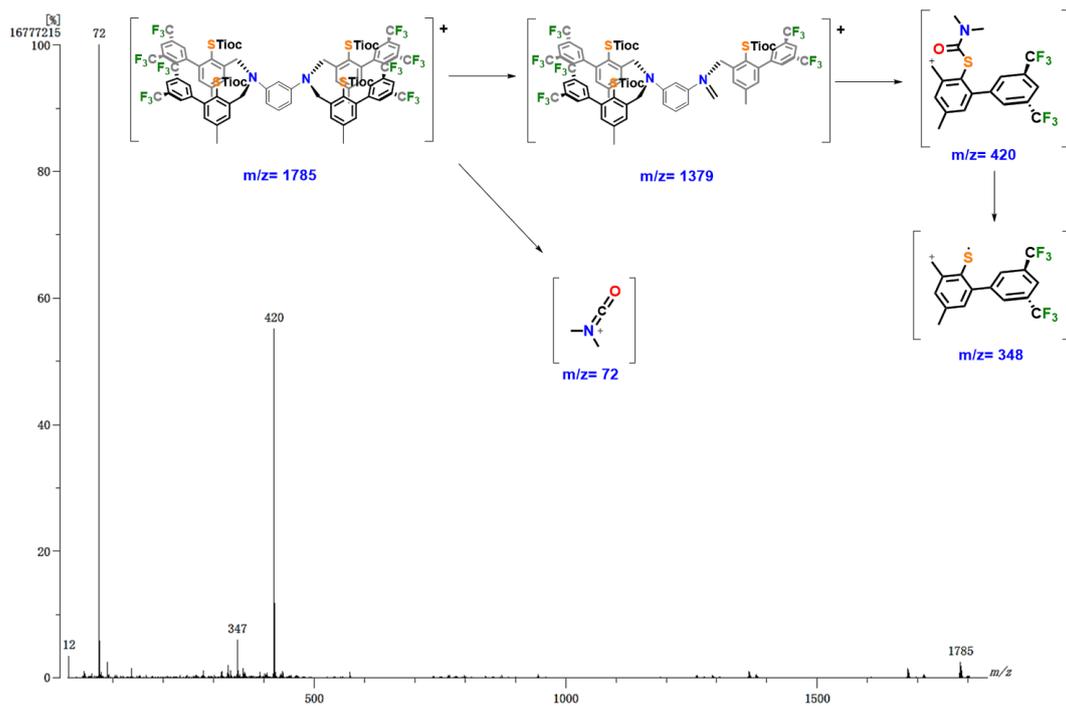


Figura A19. Espectro de MS-FAB⁺ **13**.

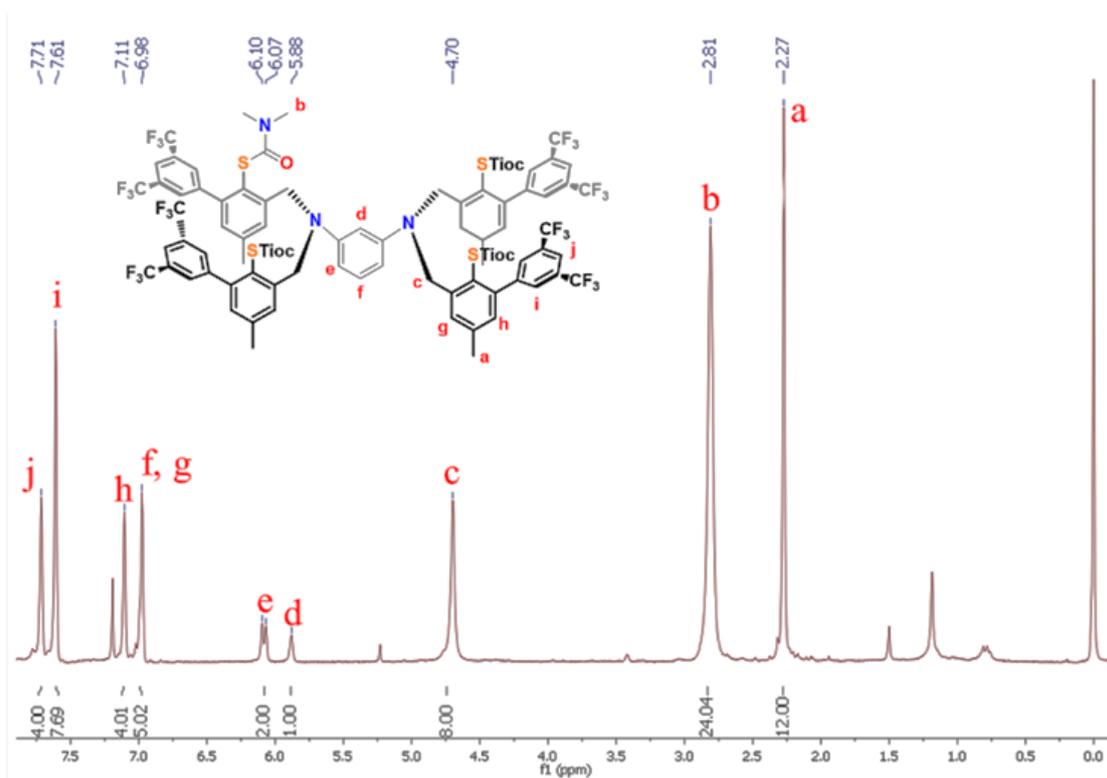


Figura A20. Espectro de RMN ¹H de **13** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

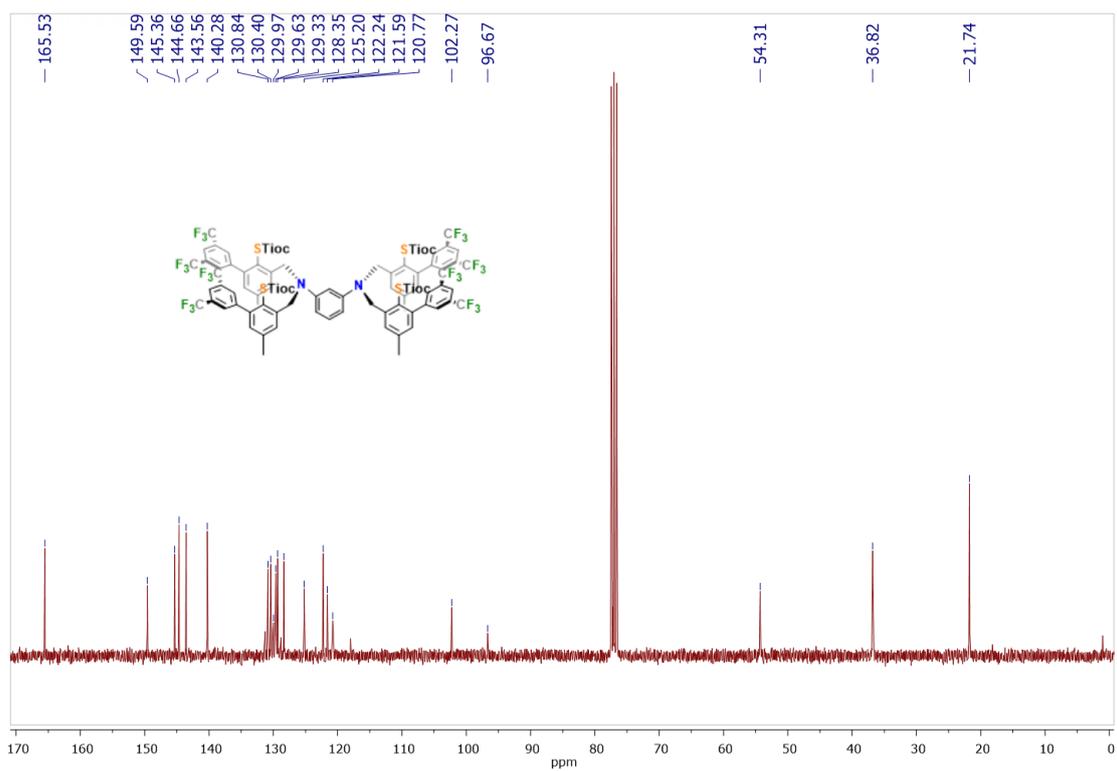


Figura A21. Espectro de RMN ¹³C de **13** en CDCl₃ a temperatura ambiente.

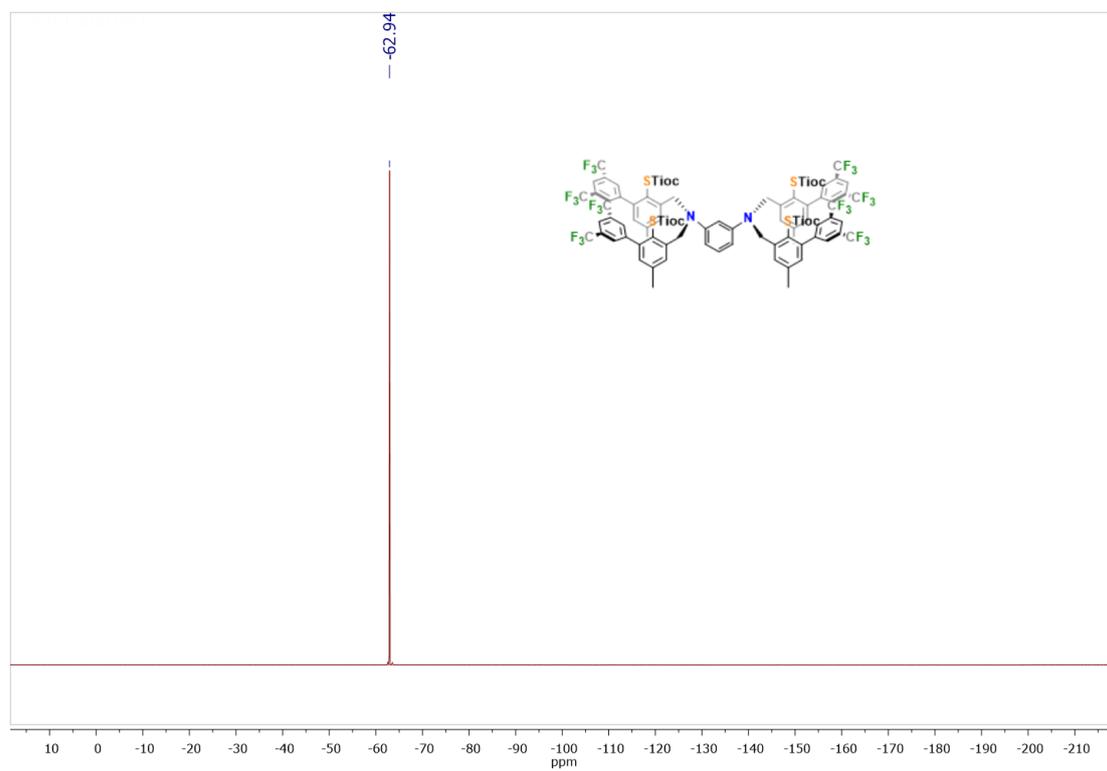


Figura A22. Espectro de RMN ¹⁹F de **13** en CDCl₃ a temperatura ambiente.

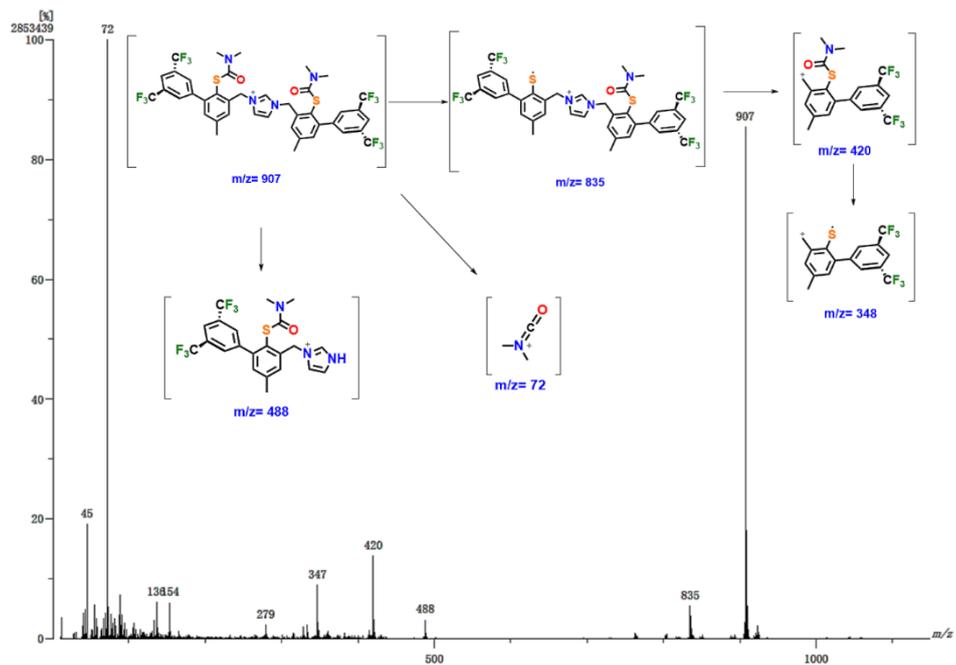


Figura A23. Espectro de MS-FAB⁺ de **14**.

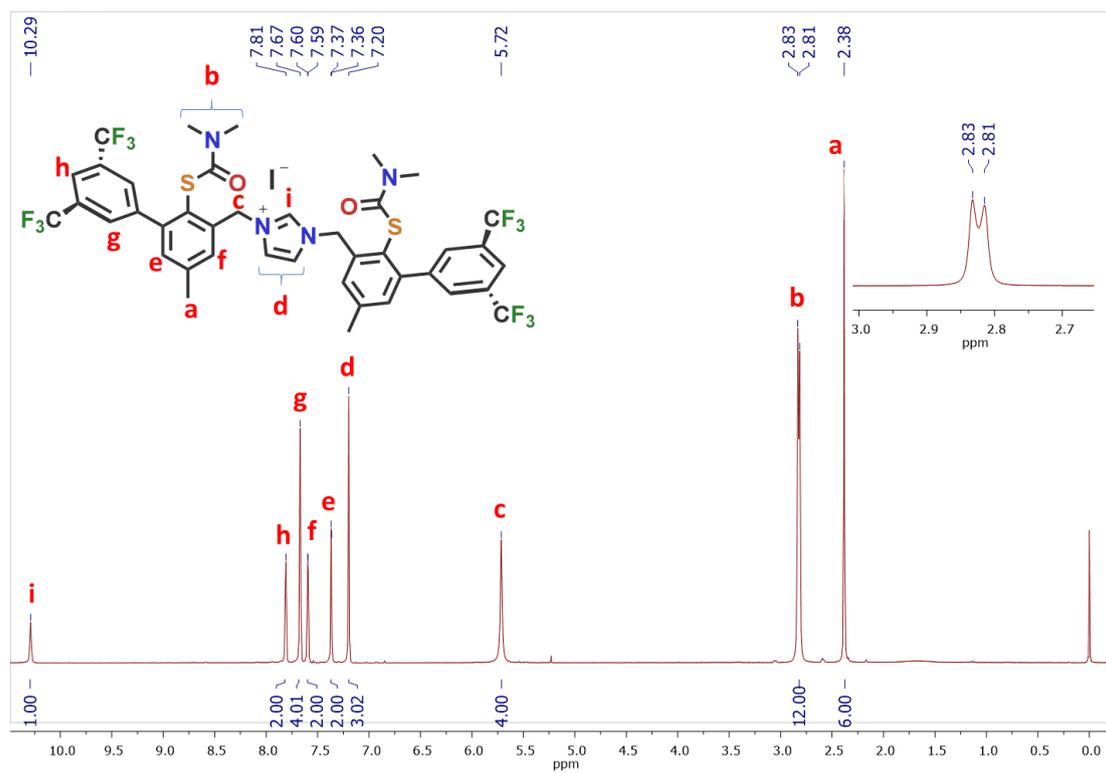


Figura A24. Espectro de RMN ¹H de **14** en CDCl₃ a temperatura ambiente.

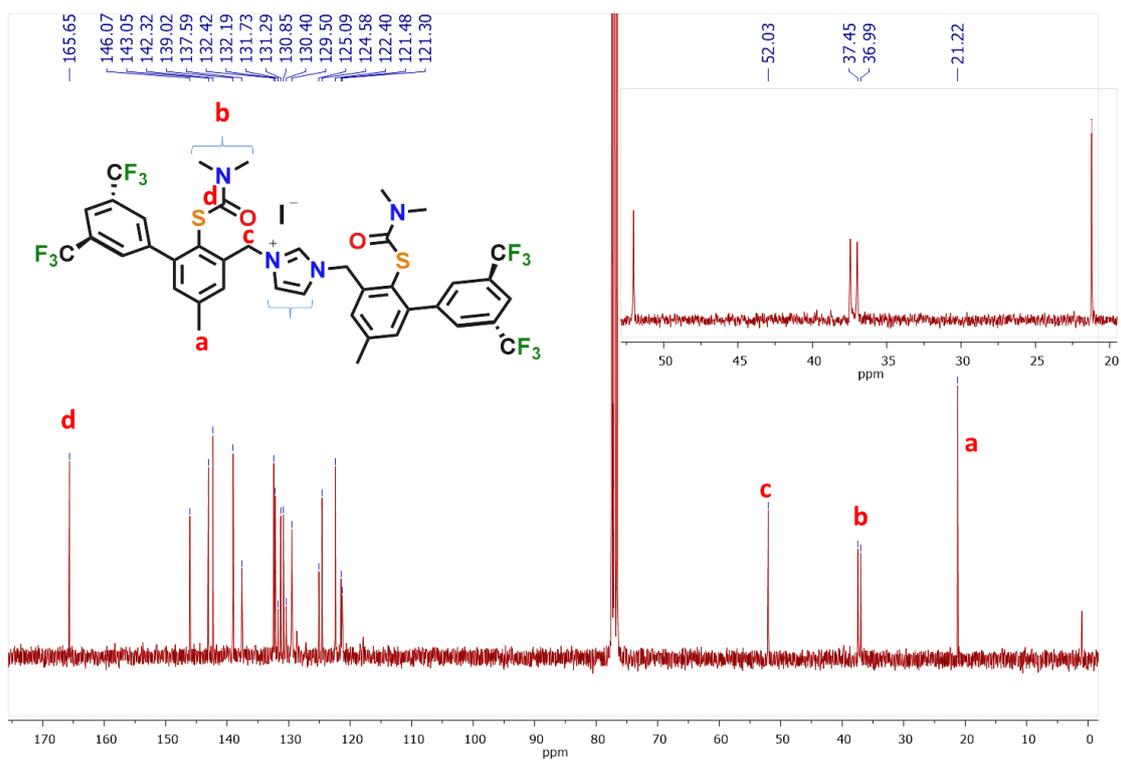


Figura A25. Espectro de RMN ^{13}C de **14** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

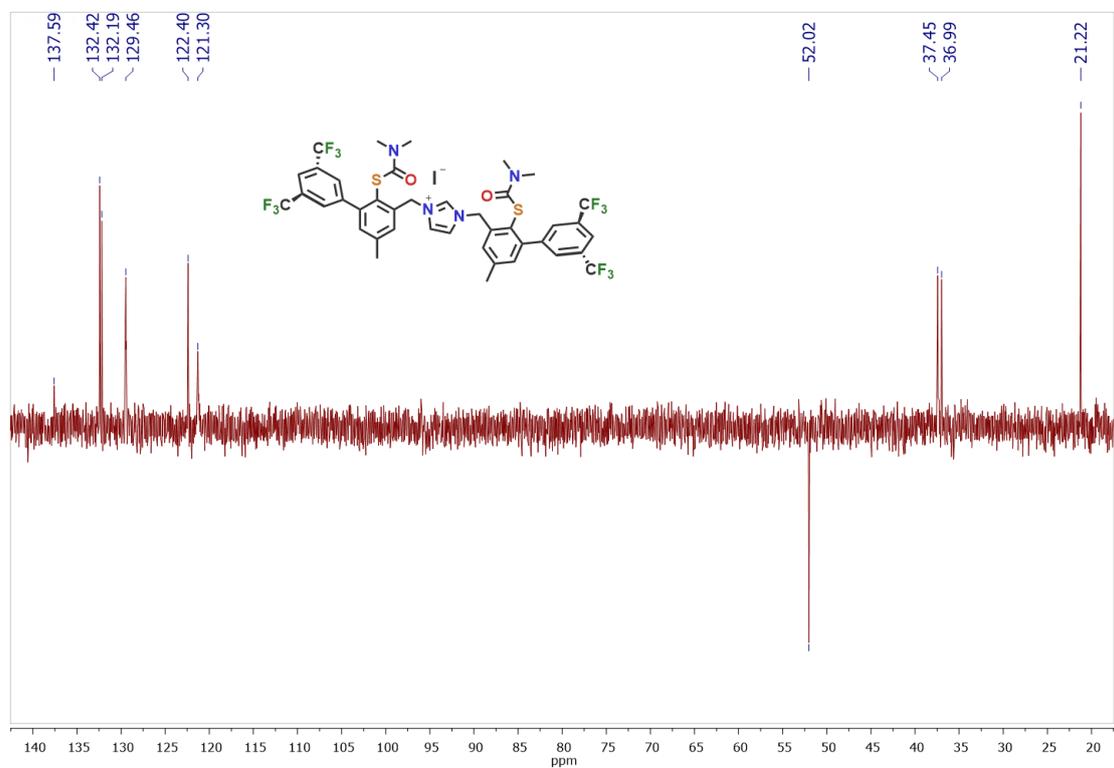


Figura A26. Espectro de DEPT-135 RMN ^{13}C de **14** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

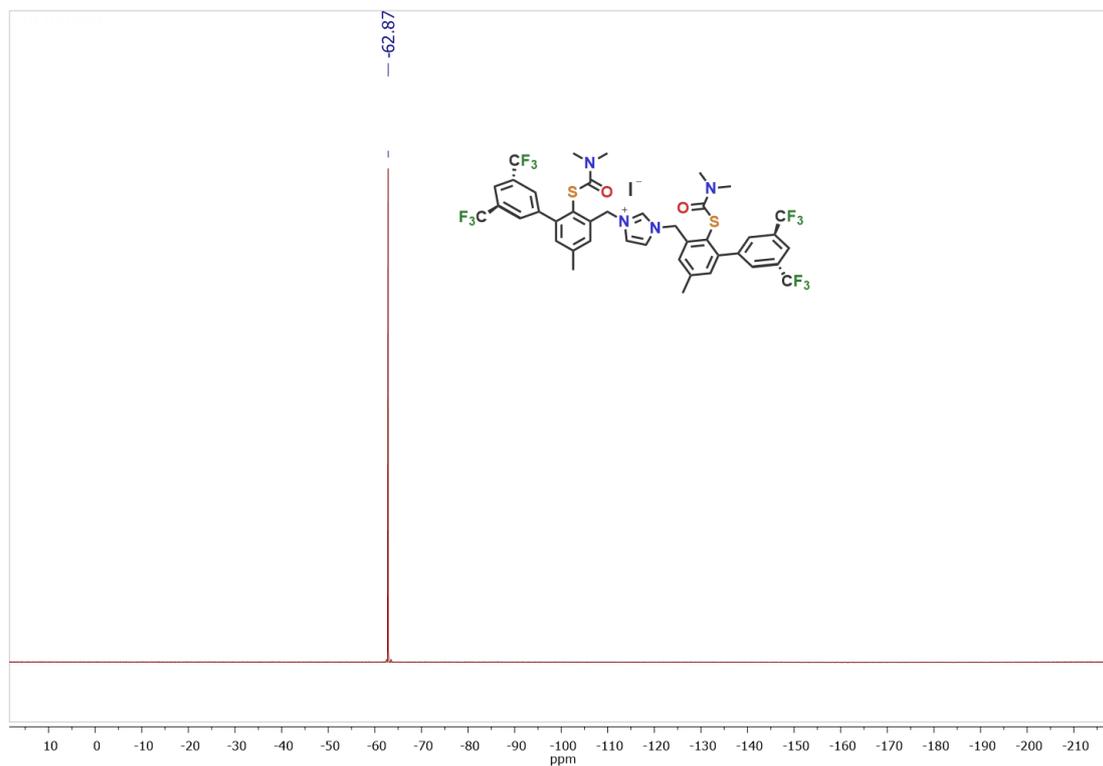


Figura A27. Espectro RMN ^{19}F de **14**.

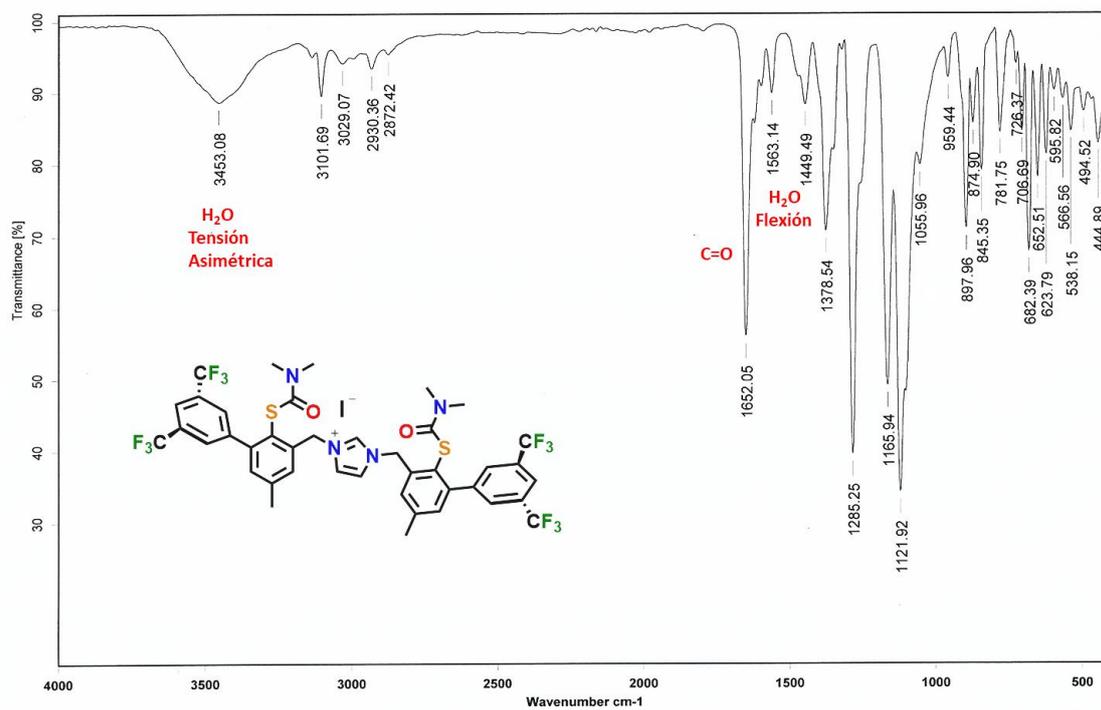


Figura A28. Espectro IR de **14**.

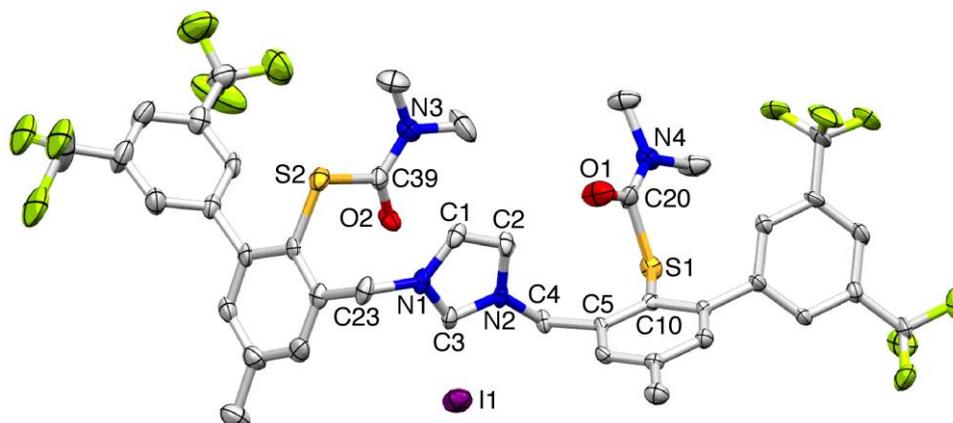


Figura A29. Diagrama Mercury de **14** al 50% de nivel de probabilidad, los átomos de H se omiten para mayor claridad. Código de colores: C, gris; F, verde; S, amarillo; N, azul; I, púrpura.

Tabla A2. Distancias seleccionadas (Å) y ángulos de enlace (°) para **8**, **14**, **14b** y **15**.

| 8 | | | |
|------------|-----------|-----------------|------------|
| O1-C17 | 1.227(5) | O1- C17- S1 | 121.2(3) |
| N1- C19 | 1.459(5) | C19- N1- C18 | 117.5(3) |
| C18- N1 | 1.471(5) | S1- C17- N1 | 115.3(2) |
| 14 | | | |
| S(1)-C(7) | 1.777(7) | C(7)-S(1)-C(8) | 98.9(4) |
| S(1)-C(8) | 1.820(9) | C(3)-N(1)-C(1) | 108.2(6) |
| N(1)-C(3) | 1.346(10) | C(3)-N(1)-C(5) | 125.2(7) |
| N(1)-C(1) | 1.366(10) | C(1)-N(1)-C(5) | 126.5(7) |
| N(1)-C(5) | 1.461(9) | C(3)-N(2)-C(2) | 109.5(6) |
| N(2)-C(3) | 1.331(9) | C(3)-N(2)-C(4) | 124.9(6) |
| N(2)-C(2) | 1.371(10) | C(2)-N(2)-C(4) | 125.6(6) |
| N(2)-C(4) | 1.463(9) | C(2)-C(1)-N(1) | 108.2(7) |
| C(1)-C(2) | 1.350(11) | N(2)-C(3)-N(1) | 107.8(7) |
| C(8)-O(1) | 1.113(18) | N(2)-C(4)-C(5) | 110.8(6) |
| 14b | | | |
| C(1)-O(1) | 1.209(7) | O(1)-C(1)-N(1) | 124.7(5) |
| C(1)-N(1) | 1.346(7) | O(1)-C(1)-S(1) | 121.4(4) |
| C(1)-S(1) | 1.803(5) | N(1)-C(1)-S(1) | 113.9(4) |
| C(4)-S(1) | 1.781(4) | C(4)-C(5)-C(6) | 119.5(4) |
| C(7)-O(2) | 1.199(7) | N(2)-C(6)-C(5) | 114.1(4) |
| C(7)-N(3) | 1.373(7) | O(2)-C(7)-N(3) | 127.3(5) |
| C(7)-N(2) | 1.378(6) | O(2)-C(7)-N(2) | 126.5(5) |
| C(8)-N(3) | 1.394(8) | N(3)-C(7)-N(2) | 106.1(5) |
| C(8)-O(3) | 1.477(8) | N(3)-C(8)-O(3) | 105.1(5) |
| C(8)-C(10) | 1.536(8) | N(3)-C(8)-C(10) | 103.8(5) |
| C(12)-N(3) | 1.455(6) | O(3)-C(8)-C(10) | 110.9(5) |
| 15 | | | |
| C(7)-N(3) | 1.330(3) | O(1)-C(1)-N(1) | 125.35(17) |
| C(7)-N(2) | 1.349(2) | N(1)-C(1)-S(1) | 113.81(13) |
| C(1)-N(1) | 1.342(2) | N(3)-C(7)-N(2) | 113.44(17) |
| C(2)-N(1) | 1.458(2) | N(1)-C(1)-S(1) | 113.81(13) |
| C(3)-N(1) | 1.459(3) | N(2)-C(6)-C(5) | 114.71(16) |
| C(6)-N(2) | 1.459(2) | N(3)-C(8)-N(4) | 126.08(18) |

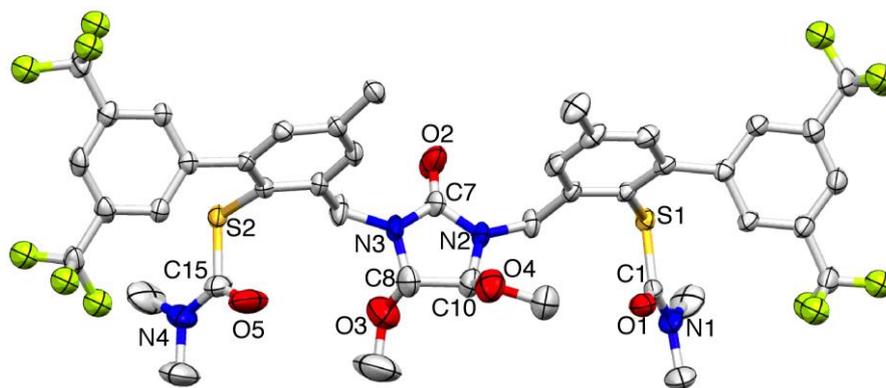


Figura A30. Diagrama Mercury de **14b** al 50% de nivel de probabilidad, los átomos de H se omiten para mayor claridad. Código de colores: C, gris; F, verde; S, amarillo; N, azul.

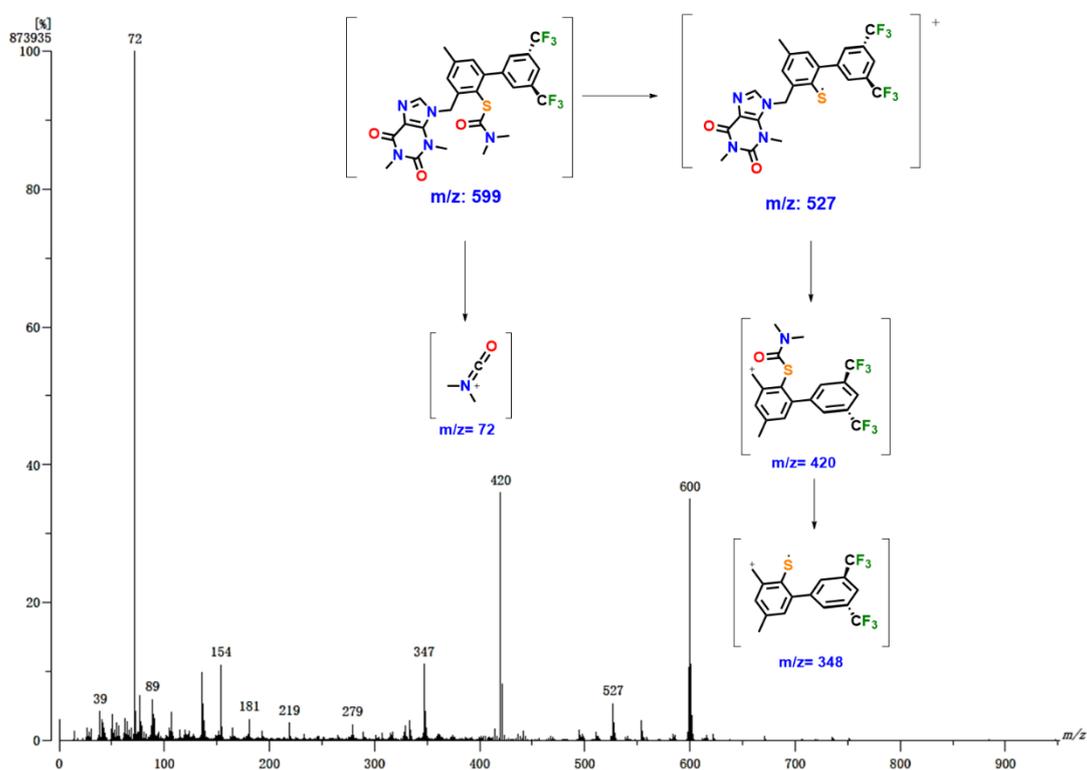


Figura A31. Espectro de MS-FAB⁺ de **15**.

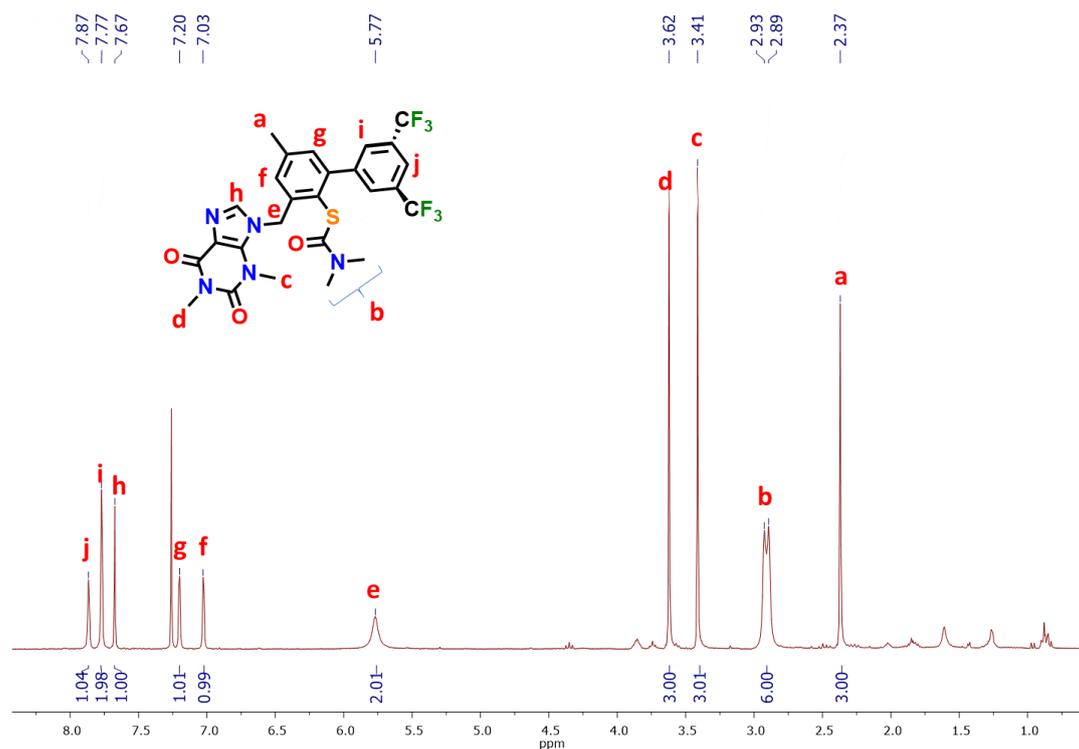


Figura A32. Espectro de RMN ^1H de **15** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

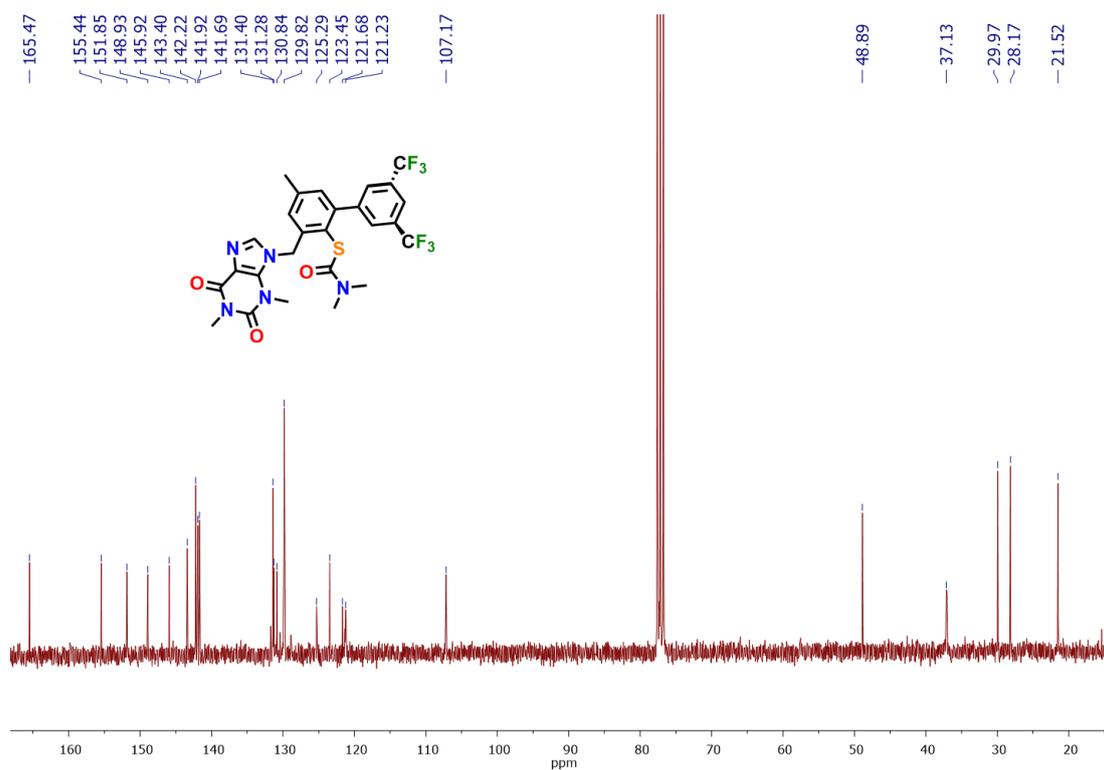


Figura A33. Espectro de RMN ^{13}C de **15** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

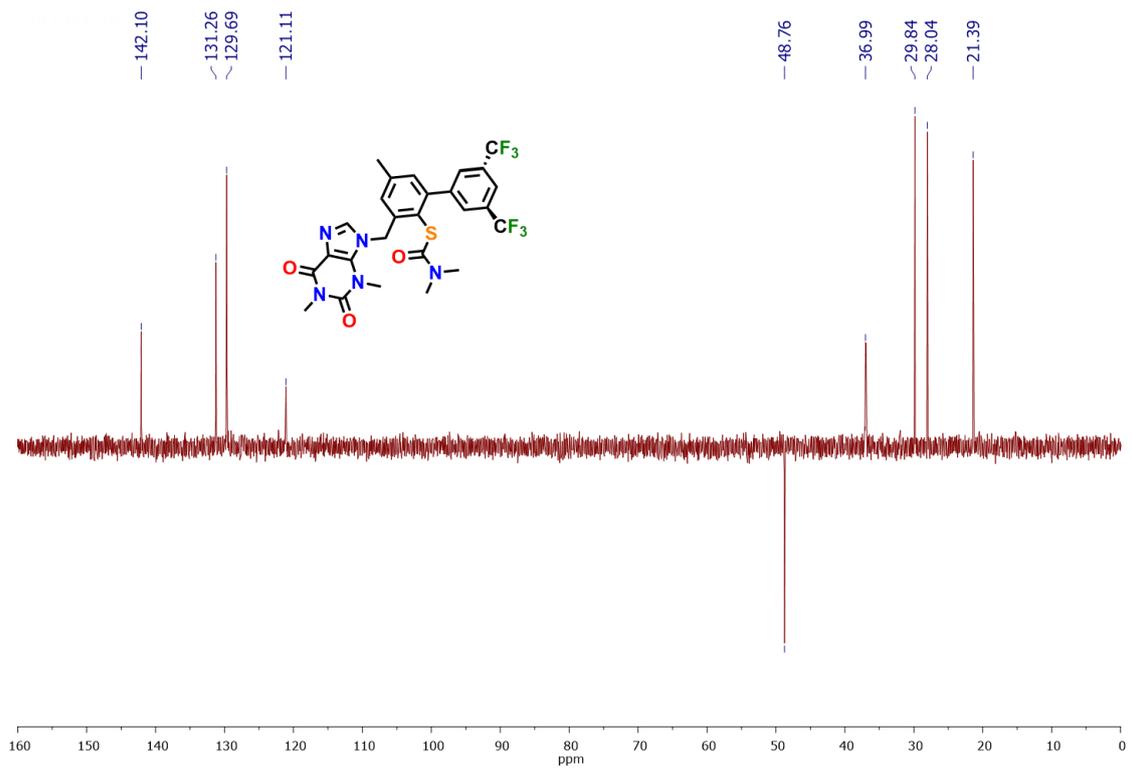


Figura A34. Espectro de DEPT-135 RMN ^{13}C de **15** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

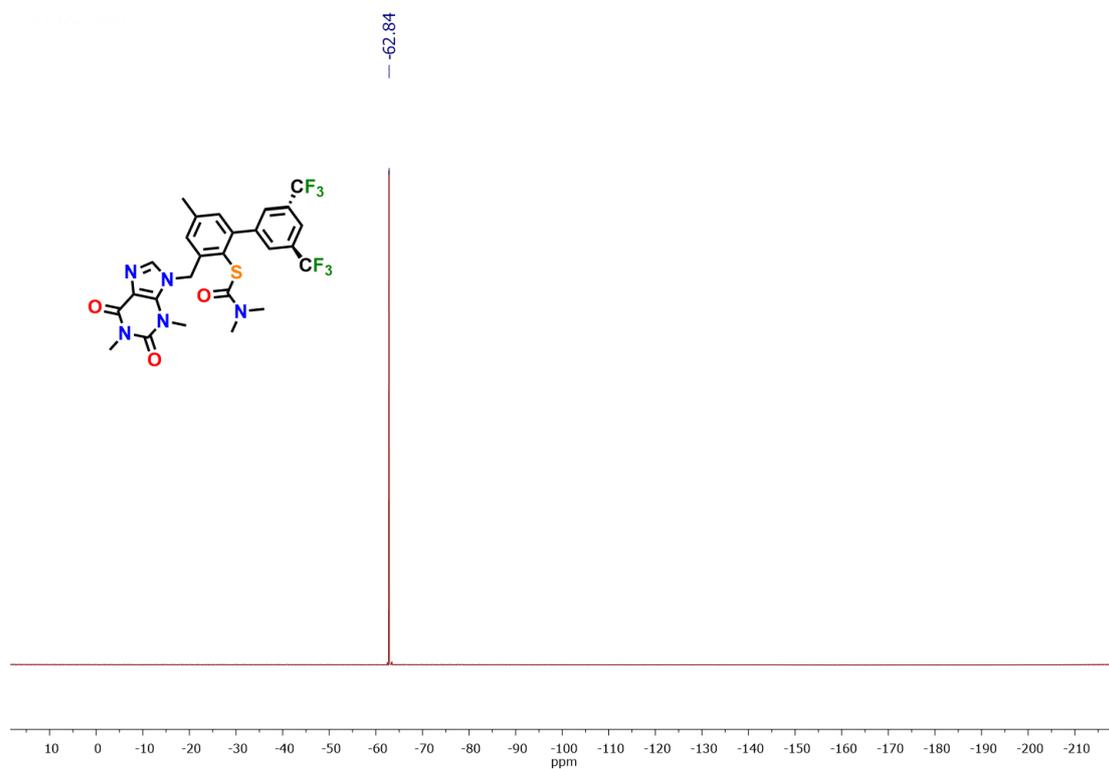


Figura A35. Espectro de RMN ^{19}F de **15** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

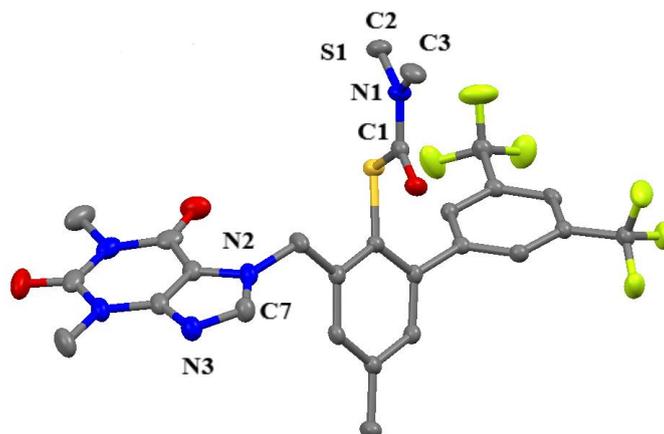


Figura A36. Diagrama Mercury de **15** al 50% de nivel de probabilidad, los átomos de H se omiten para mayor claridad. Código de colores: C, gris; F, verde; S, amarillo; N, azul.

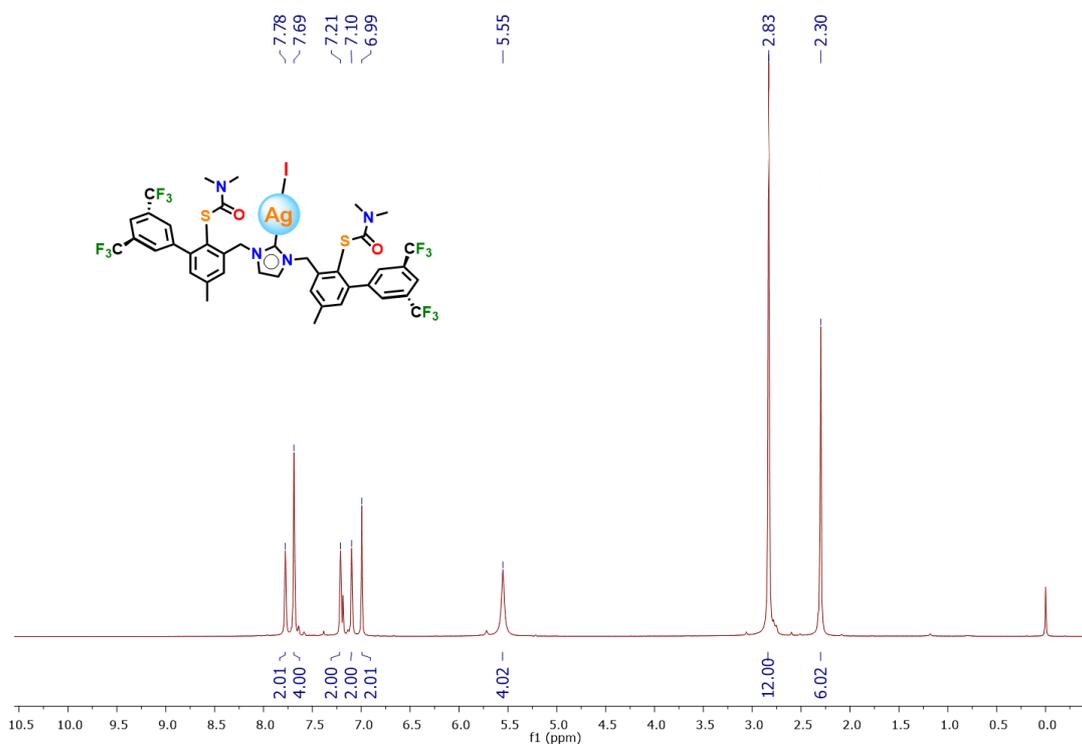


Figura A37. Espectro de RMN ^1H de **22** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

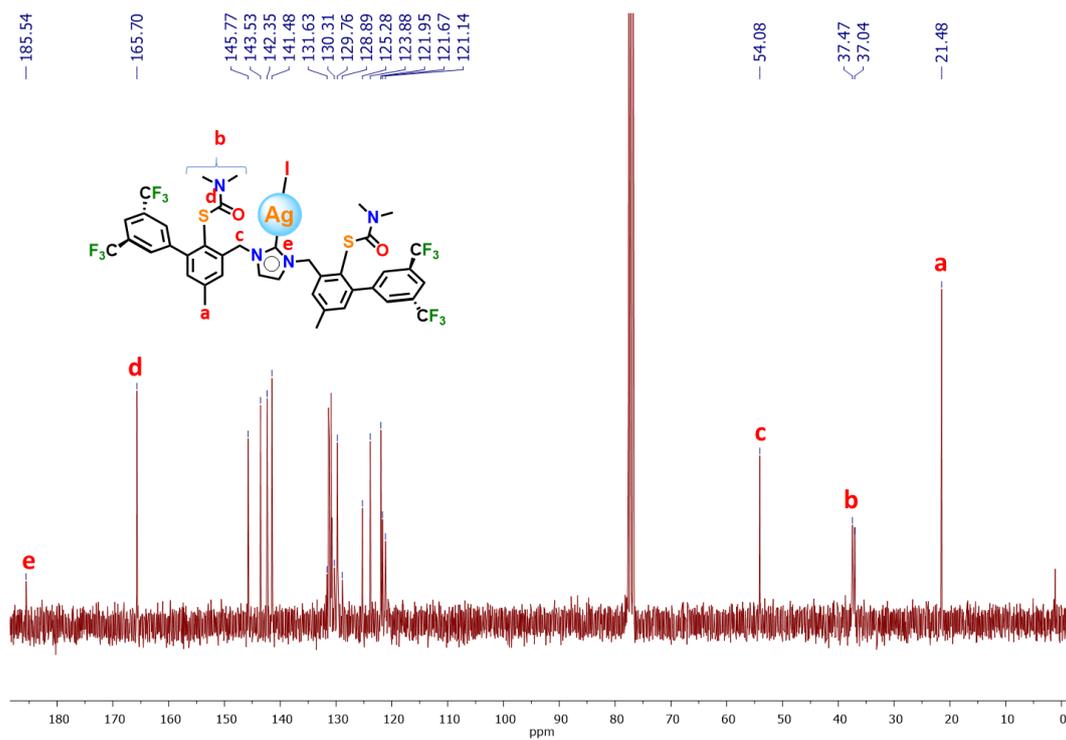


Figura A38. Espectro de RMN ^{13}C de **22** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

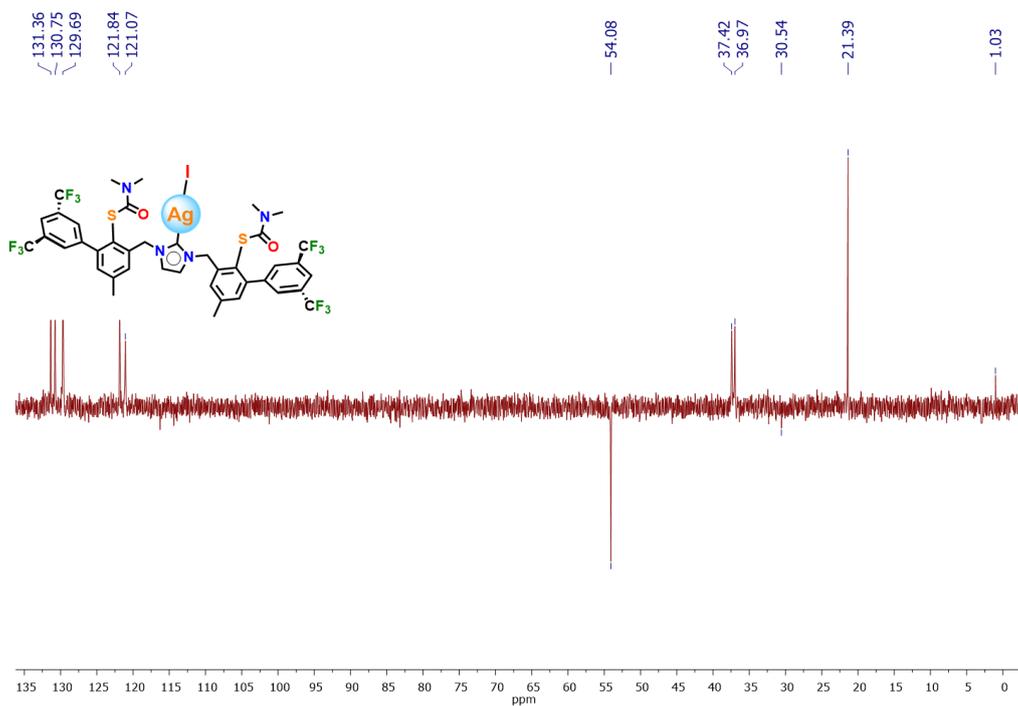


Figura A39. Espectro de DEPT-135 RMN ^{13}C de **22** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

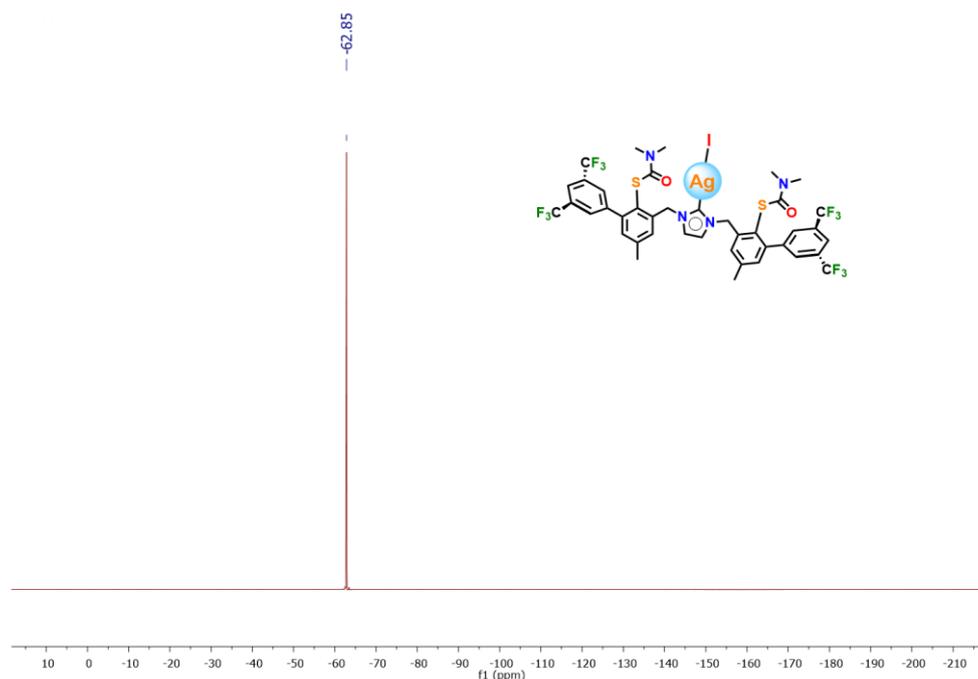


Figura A40. Espectro de RMN ^{19}F de **22** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

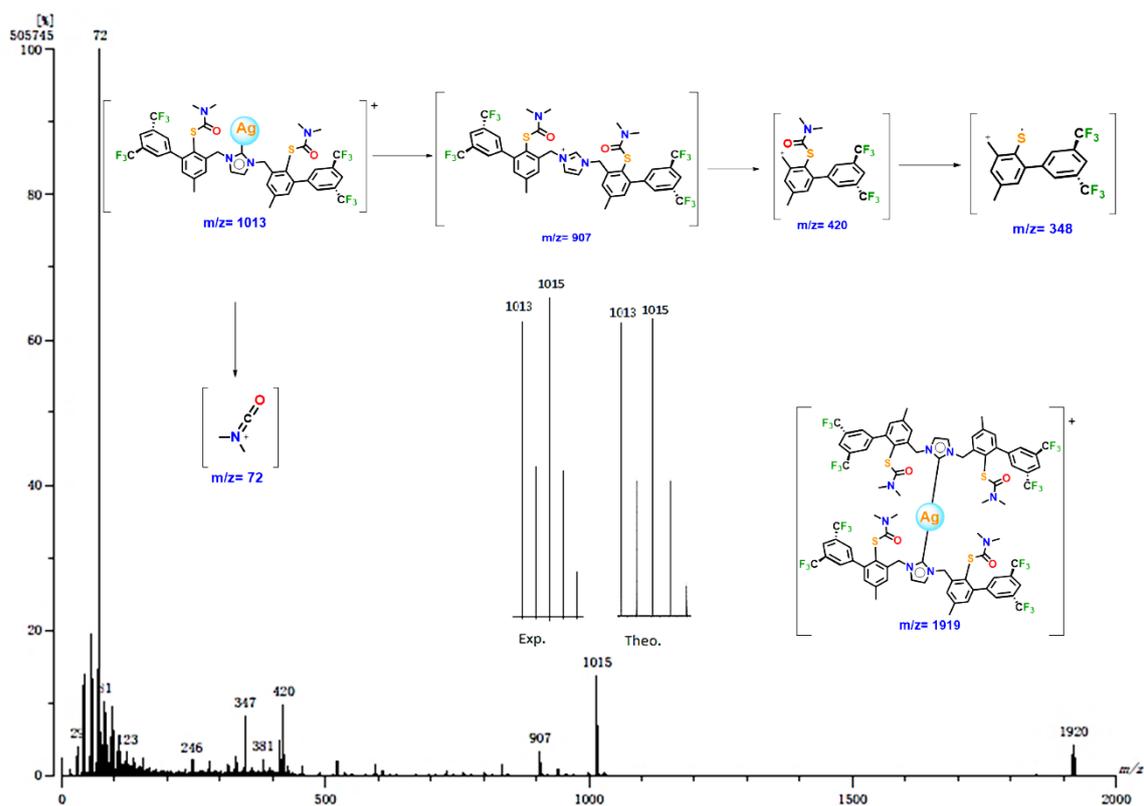


Figura A41. Espectro de MS-FAB $^+$ de **22**.

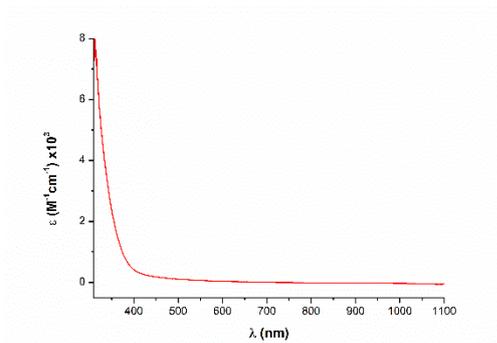
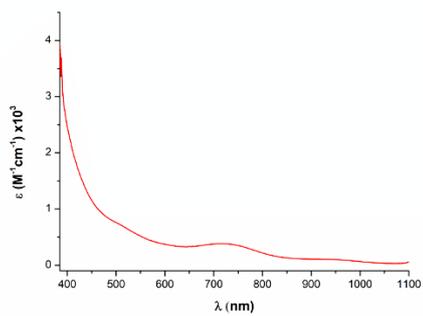


Figura A42. Espectros UV-vis de **20** en disolución de THF 1 mM (izquierda), UV-vis de **21** en disolución de THF 5 mM (derecha).