



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

**Síntesis, Caracterización y Evaluación Catalítica Y Citotóxica de  
Compuestos Quelato PNR(H<sub>2</sub>O) de Metales del Grupo 10**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. Jair Isai Ortega Gaxiola

Dr. David Morales Morales  
Instituto de Química, UNAM

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Julio de 2022



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**

**TEMA DE TESIS**

**Síntesis, Caracterización y Evaluación Catalítica Y Citotóxica de  
Compuestos Quelato PNR(H<sub>2</sub>O) de Metales del Grupo 10**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**M. en C. Jair Isai Ortega Gaxiola**

Dr. David Morales Morales  
Instituto de Química, UNAM



Ciudad de México, Julio de 2022

**Jurado asignado**

**Presidente**

**Dr. Anatoly Yatsimirsky**  
**Facultad de Química, UNAM**

**Vocal**

**Dr. Pandiyan Sarasvathi Thangarasu**  
**Facultad de Química, UNAM**

**Vocal**

**Dr. Jean Michel-Grevy Macquart**  
**UAE Morelos**

**Vocal**

**Dr. Herbert Höpfl Bachner**  
**UAE Morelos**

**Secretario**

**Dr. René Miranda Ruvalcaba**  
**FES-Cuautitlán, UNAM**

Dedico esta tesis a todas las personas que con amor y cariño pusieron un granito para verla realizada.

A mi mamá Ana Gaxiola, por darme la vida, por tus ricas comidas y por todo tu amor. A mi papá Alfonso Ortega, que nunca ha dejado de cuidarnos y guiarnos en este camino. Lo prometido es deuda.

A mis hermanos, Laura Ortega, Christian Ortega y Ericka Ortega, gracias por escucharme, creer en mí y apoyarme en todo momento. A Hebert Luján.

A mis sobrinos Edwin Ortega, Edgar Ortega, Kheni Ortega, Iker Ortega, Evan Ortega y Ethan Ortega.

A mis suegros Cuauyatital Fabela y Luis Rey Domínguez, por todo su cariño, apoyo y comprensión. Gracias por hacerme sentir como a un hijo. A Esmeralda Domínguez, Luis Domínguez y Liliana Sánchez; Joel Domínguez y Dinah Domínguez.

A Dinah Fabela y Tonally Fabela, por ser ese apoyo cuando más lo necesitábamos. A Yolanda Chavero y Adolfo Domínguez, gracias por su compañía.

A los amigos de vida y profesión, Ana Lilia Jiménez, Omar Saavedra, Víctor Trujillo, Felipe López, Ricardo Adán Hernández, Humberto Díaz, Inocencio Piña, Rubén Loera.

A Leonardo Quiñones, Marco Corral y Francisco Mendoza. Gracias por permitirme ser parte de su formación profesional.

A los amigos del laboratorio IN3 del Instituto de Química de la UNAM: Ángel Ramos, Edgar Marín, Luis Enrique López, Carlos Contreras, Rubén Coronel, Adrián Martínez, Roberto Favela, Daniel Centeno, Moisés Sabino, Antonio Castillo, Roberto Pioquinto, Jaime Rosas, Marco Villafán, Jorge Guerra, Eric Morales, Gabriel Flores.

A Nancy Patricio, Julieta López, Daniel Millán, Jesús Lira, Monserrat Trejo, Alejandro Cravioto, Adela García, Arely Castillo, por darle esa chispa a la vida.

A Sara García, Francisco Alarcón, María Luisa Alvarado, Francisco Ordaz y familia. Por todo su apoyo, por compartir momentos, alegrías y sobre todo por ser como nuestra familia.

Al Dr. David Morales Morales, por su amistad y permitirme formar parte de su grupo de investigación.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para realizar los estudios de Posgrado (No de becario 271107, CVU 443001). Agradecimientos al programa PAPIIT-DGAPA-UNAM (PAPIIT IN207317 y IN210520). Al posgrado en Ciencias Químicas.

A los miembros del comité tutor, Dra. Norah Yolanda Barba Behrens y al Dr. Herbert Höpfl Bachner. Los comentarios y recomendaciones fueron clave para enriquecer y mejorar este trabajo.

A los integrantes del jurado: Dr. Anatoly Yatsimirsky, Dr. Pandiyan Sarasvathi Thangarasu, Dr. Jean Michel-Grevy Macquart, Dr. René Miranda Ruvalcaba y al Dr. Herbert Höpfl Bachner.

Agradecimientos a los técnicos del Instituto de Química, M en C. Simón Hernández Ortega, Dr. Rubén Alfredo Toscano, Dr. Francisco Javier Pérez Flores, Q. Eréndira García Ríos, M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso, M. en C. Lucero Ríos Ruiz, Q. María de la Paz Orta Pérez, Q. Roció Patiño-Maya, Dra. Beatriz Quiroz García y Dr. Nuria Esturau Escofet.

A la UNAM y al Instituto de Química.

A mi hijo Tetzin Alexander Ortega Domínguez, por darle sentido a la vida, porque a través de ti, el mundo es perfecto.

A mi esposa, el amor de mi vida, mi confidente y compañera de vida, Zitlalli Domínguez Fabela. Más que un trabajo, significa un proyecto de vida a tu lado. Esto es un reflejo de todo el amor, el sacrificio, la paciencia y la confianza que viste en mí para ver culminado este logro, nuestro logro. Gracias por todo. Te amo.

## Índice

Lista de abreviaturas .....	1
Resumen.....	2
Compuestos preparados.....	3
<b>1. Introducción</b> .....	7
<b>2. Antecedentes</b> .....	9
<b>2.1.Objetivos</b> .....	39
<b>2.2.Hipótesis</b> .....	41
<b>3. Resultados y discusión</b> .....	42
Síntesis de ligantes.....	42
Caracterización de RMN.....	43
Compuesto <b>1a</b> .....	44
Espectro de RMN $^1\text{H}$ de compuesto <b>1a</b> .....	44
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuesto <b>1a</b> .....	44
Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de compuesto <b>1a</b> .....	45
Comparación de espectros de RMN $^1\text{H}$ de compuestos <b>1a-8a</b> .....	46
Espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ligantes.....	50
Espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de ligantes.....	55
Influencia electrónica ( $^1\text{H}$ imina) .....	57
Influencia electrónica ( $^{13}\text{C}$ imina) .....	58
<b>4. Síntesis de compuestos de paladio</b> .....	60
Caracterización espectrofotométrica de compuesto <b>1b</b> .....	62
Caracterización por espectrometría de masas de compuesto <b>1b</b> (EM-FAB).....	63
<b>5. Síntesis de compuestos de platino</b> .....	64
Caracterización espectrofotométrica de compuesto <b>1c</b> .....	66
Espectrometría de masas compuesto <b>1c</b> .....	66
<b>6. Caracterización de compuestos de paladio por RMN</b> .....	68
Espectro de RMN $^1\text{H}$ compuesto <b>1b</b> .....	68
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ compuesto <b>1b</b> .....	69
Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ compuesto <b>1b</b> .....	70
Espectro bidimensional HSQC de compuesto <b>1b</b> .....	71
Espectro bidimensional $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ HMBC compuesto <b>1b</b> .....	72
Comparación de espectros de RMN $^1\text{H}$ de compuestos <b>1b-8b</b> .....	74
Comparación de espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuestos <b>1b-8b</b> .....	79
RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de compuestos de Pd.....	85
Influencia electrónica del grupo alquilo sobre el carbono imínico.....	87
<b>7. Caracterización de compuestos de platino por RMN</b> .....	89
Espectro de RMN $^1\text{H}$ compuesto <b>1c</b> .....	89
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ compuesto <b>1c</b> .....	90
Espectro bidimensional $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC de compuesto <b>1c</b> .....	90
Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ compuesto <b>1c</b> .....	91
Comparación de espectros de RMN $^1\text{H}$ de compuestos <b>1c-8c</b> .....	92
Efecto de coordinación del ligante 1a a platino en RMN $^1\text{H}$ .....	97
Comparación de espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuestos <b>1c-8c</b> .....	97
Comparación de espectros de RMN de $^1\text{H}$ de compuestos <b>1a, 1b y 1c</b> .....	101
Comparación de espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuestos <b>1a, 1b y 1c</b> .....	102

Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de compuestos <b>1a</b> , <b>1b</b> y <b>1c</b> .....	104
Influencia electrónica del fragmento alifático en el carbono imínico.....	106
<b>8. Difracción de rayos X de monocristal</b> .....	108
Ligantes.....	108
Compuestos de paladio.....	110
Compuestos neutros de Pd.....	111
Compuestos catiónicos de Pd.....	113
Estructuras de compuestos de platino.....	120
Compuestos neutros de platino <b>1c-4c</b> .....	120
Compuestos catiónicos de platino.....	121
Compuesto neutro tridentado de platino.....	124
Comparación de las distancias de enlace en compuestos de platino.....	125
Comparación de los ángulos de enlace más relevantes en los compuestos de platino. ....	126
Interacciones no covalentes observadas en estructuras cristalinas.....	126
Compuesto <b>1b</b> .....	127
Compuesto <b>2b</b> .....	128
Compuesto <b>3b</b> .....	128
Compuesto <b>4b</b> .....	129
Compuesto <b>5b</b> .....	129
Compuesto <b>6b</b> .....	130
Compuesto <b>7b (MeOH)</b> .....	130
Compuesto <b>7b (DMSO)</b> .....	131
Compuesto <b>8b</b> .....	131
Interacciones no covalentes en compuestos de platino.....	132
Compuesto <b>3c</b> .....	132
Compuesto <b>4c</b> .....	132
Compuesto <b>5c</b> .....	133
Compuesto <b>6c</b> .....	133
Compuesto <b>7c</b> .....	134
<b>9. Evaluación catalítica de los compuestos 1b-8b en la reacción de Suzuki-Miyaura</b> .....	135
Efecto del catalizador en la reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura.....	136
Exceso estequiométrico de $\text{PhB}(\text{OH})_2$ y de base.....	139
Efecto de cambio de base en la reacción de acoplamiento C-C.....	141
Efecto de la carga del catalizador de paladio en la conversión a bifenilo.....	142
Screening de bases. Influencia en la reacción de acoplamiento C-C.....	143
Efecto de la potencia en la obtención de bifenilo.....	144
Efecto de la temperatura de reacción en la obtención de bifenilo.....	145
Efecto del tiempo de reacción en la obtención de bifenilo.....	146
Efecto de disolventes acuosos en la obtención de bifenilo.....	147
Prueba de la gota de mercurio en la reacción de acoplamiento C-C.....	148
Efecto del tipo de catalizador en medio acuoso.....	150
Influencia electrónica de sustituyentes <i>-para</i> bromobencenos.....	152
Discusión.....	155
<b>10. Actividad citotóxica de los compuestos de coordinación de Pd (1b-8b) y Pt (1c-8c)</b> .....	158

Evaluación de compuestos de Pd <b>1b-8b</b> .....	159
Compuestos de Pt. ....	160
Determinación del IC <sub>50</sub> en compuestos de platino. ....	162
IC <sub>50</sub> en línea celular de mama MCF-7.....	163
Línea celular K562 de leucemia. ....	164
<b>11. Conclusiones</b> .....	167
<b>12. Referencias</b> .....	170
Anexos.....	183
Artículo.....	249

## Lista de abreviaturas

MeOH	Metanol
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
DCE	1,2-dicloroetano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano
°C	Grados Celsius
mL	Mililitro
μM	Micromolar
EM	Espectrometría de masas
FAB	Bombardeo de átomos acelerados
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética de protón
RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H}	Resonancia magnética de carbono desacoplado de protón
RMN <sup>31</sup> P { <sup>1</sup> H}	Resonancia magnética de fósforo desacoplado de protón
DEPT 90	Acrónimo del inglés Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (coherencia heteronuclear cuántica simple)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (conectividad heteronuclear a enlaces múltiples)
FT-IR	Espectrofotometría de Infrarrojo por Transformada de Fourier
CG-MS	Cromatografía de gases acoplado espectrómetro de masas
ppm	Partes por millón
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
<i>m/z</i>	Relación masa / carga
IC <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria al 50%
<i>v</i>	Número de onda
Å	Angstrom (1x10 <sup>-10</sup> m)
TON	Turn over number (número de conversiones)
TOF	Turno over frequency (frecuencia de conversiones)

## **Resumen**

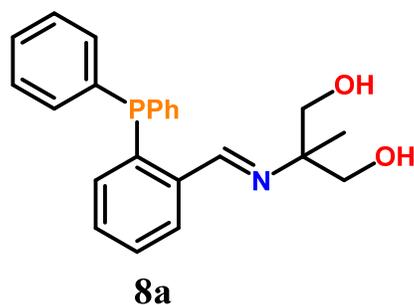
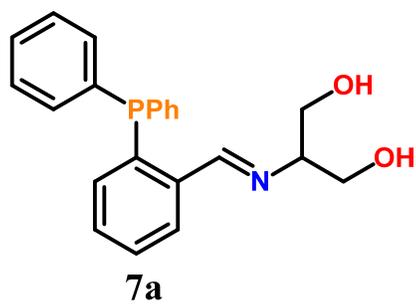
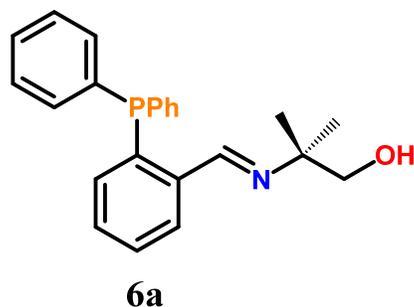
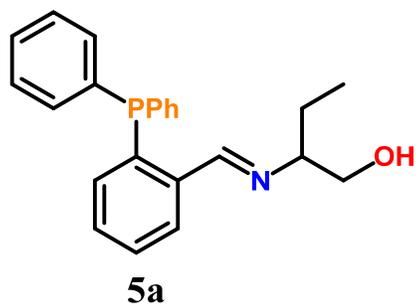
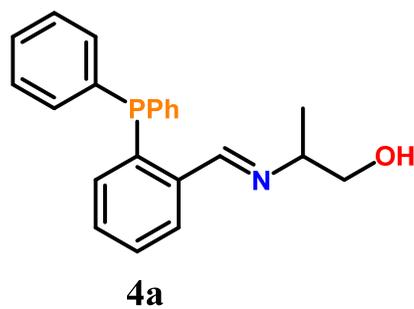
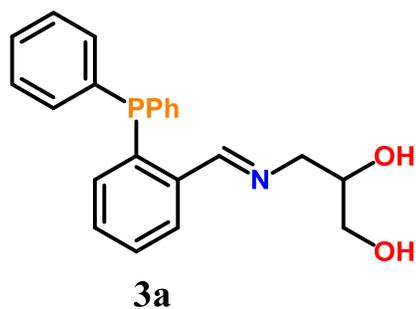
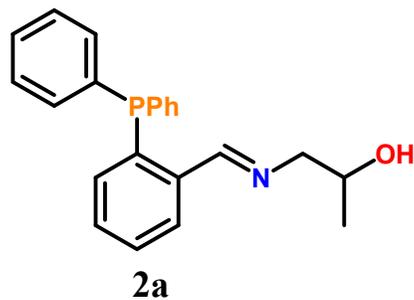
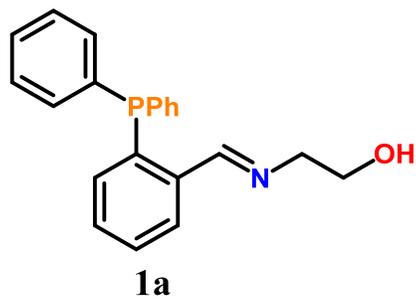
En este trabajo se informan los resultados del trabajo de investigación referentes a la síntesis de compuestos de coordinación de paladio(II) y platino(II) con ligantes bidentados iminofosfina derivados de ocho aminoalcoholes, así como su evaluación en la reacción de acoplamiento carbono-carbono Suzuki-Miyaura en medios acuosos mediante el uso de microondas como fuente alterna de calentamiento. Se discute también la influencia del aminoalcohol en las propiedades electrónicas del grupo imina y los modos de coordinación que puede adoptar el ligante de acuerdo a las variantes presentes en la ramificación de aminoalcohol. Las interacciones no covalentes presentes en los arreglos cristalinos a través de los fragmentos hidroxilo del ligante, y un estudio preliminar de los compuestos metálicos como posibles agentes neoplásicos en diferentes líneas celulares cancerígenas.

## **Abstract**

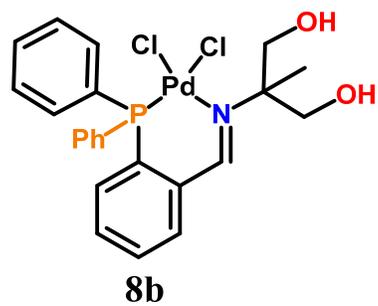
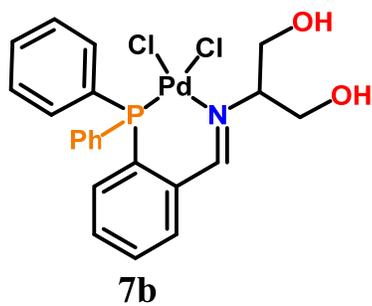
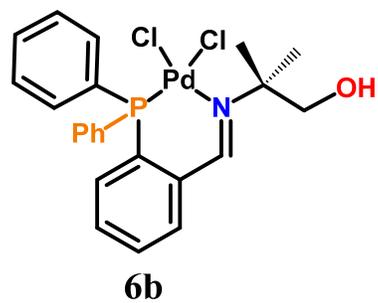
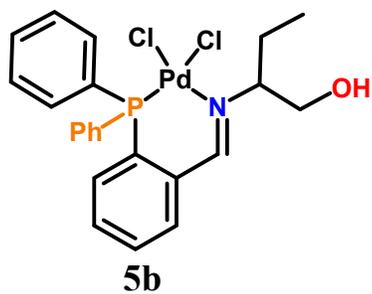
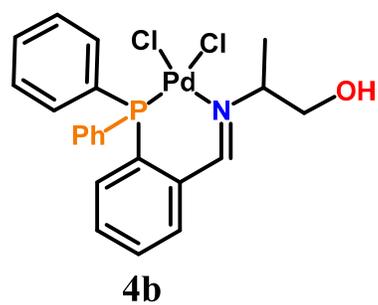
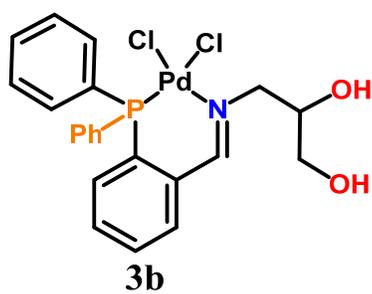
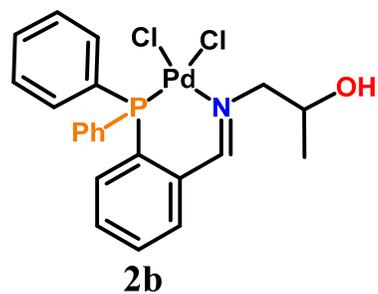
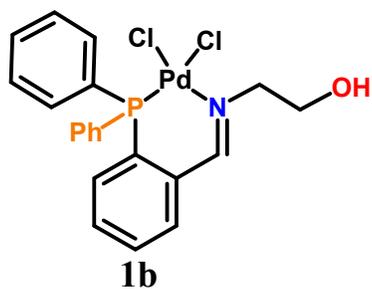
In this work we report the results of the research work concerning the synthesis of palladium(II) and platinum(II) coordination compounds with bidentate iminophosphine ligands derived from eight amino alcohols, as well as their evaluation in the Suzuki-Miyaura carbon-carbon coupling reaction in aqueous media by using microwaves as an alternative heating source. The influence of the aminoalcohol on the electronic properties of the imine group and the coordination modes that the ligand can adopt according to the variants present in the aminoalcohol branching are also discussed. The non-covalent interactions present in the crystalline arrangements through the hydroxyl fragments of the ligand, and a preliminary study of the metallic compounds as possible neoplastic agents in different cancer cell lines.

## Compuestos preparados

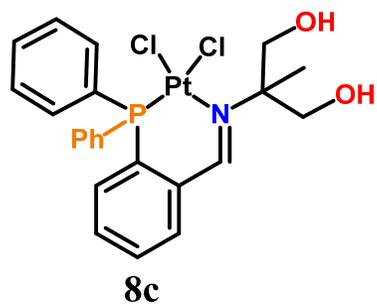
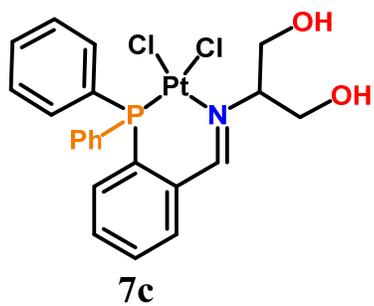
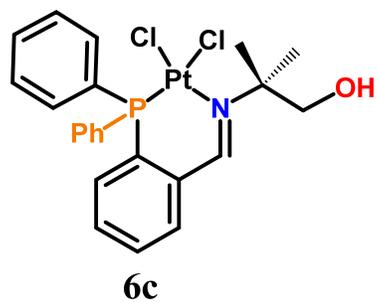
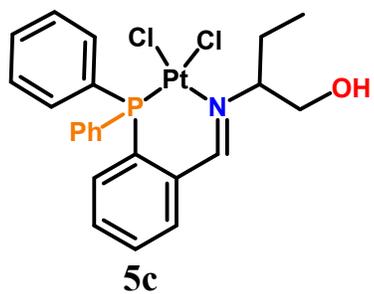
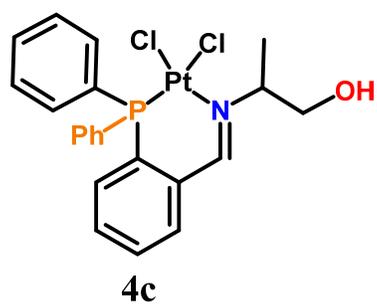
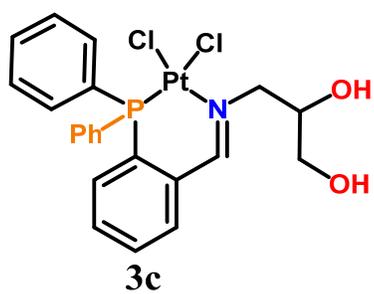
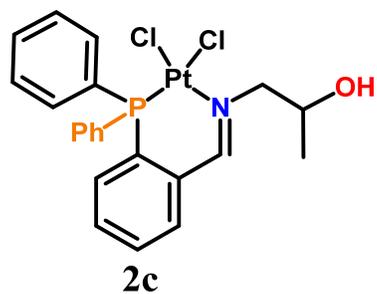
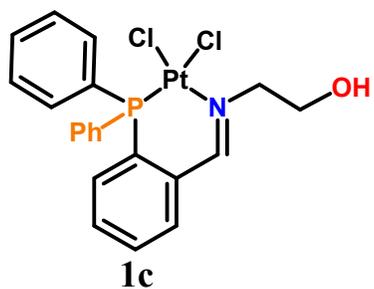
### Ligantes



## Compuestos de Pd(II)



## Compuestos de Pt(II)





## 1. Introducción

El paladio (Pd) y el platino (Pt) son metales nobles y preciosos que, junto con el iridio (Ir), el rodio (Rh), el rutenio (Ru) y el osmio (Os), pertenecen a los llamados elementos del grupo del platino (PGE)<sup>1</sup>. Actualmente, la química de estos elementos se ha estudiado con más profundidad debido a su campo de aplicación en diferentes disciplinas, ya sea como sensores de biomoléculas<sup>2,3</sup>, en catálisis homogénea<sup>4-7</sup> o en química medicinal<sup>8-10</sup>. Por ejemplo, el paladio ha ganado cada vez más importancia porque se ha convertido en una pieza fundamental en síntesis química. Su alta actividad catalítica para una amplia gama de reacciones orgánicas ha dado como resultado su uso en muchos procesos sintéticos industriales importantes. Una prueba de ello es la reacción de Suzuki-Miyaura<sup>11,12</sup>, que mediante compuestos de paladio es posible llevar a cabo la formación de enlaces Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>2</sup> (empleando halogenuros de arilo y ácidos borónicos en presencia de una base). Esta reacción ha sido una de las herramientas más poderosas que cambió los protocolos en síntesis orgánica a nivel académico e industrial. Su aplicación es de interés debido a que permite llevar a cabo la obtención de productos de alto valor agregado tales como productos naturales<sup>13</sup>, fármacos<sup>14</sup> y materiales avanzados<sup>15</sup>, mediante la formación de nuevos enlaces carbono-carbono a partir de materias primas de bajo costo.

No obstante, ha experimentado cambios revolucionarios recientemente debido a que se han variado diferentes parámetros de reacción, entre ellos el desarrollo y modificación de nuevos ligantes híbridos para controlar la regio y estereoselectividad<sup>16-19</sup>. Los ligantes que se encuentran unidos al centro metálico, desempeñan un papel importante, ya que en éstos recae la reactividad y la estabilidad del compuesto. Además, se han desarrollado nuevas técnicas de calentamiento no convencional, como la irradiación por microondas<sup>20-23</sup>, y gradualmente se han reemplazado disolventes orgánicos como el tolueno o el dioxano por disolventes ecológicos para el medio ambiente, en este caso por agua<sup>24</sup>. En pocas palabras, los procesos catalíticos se vuelven cada vez más limpios y eficientes. A pesar de que los compuestos de paladio empleados para llevar a cabo transformaciones químicas sean efectivos, tienen el inconveniente de ser poco solubles en agua. Este hecho ha traído como consecuencia el desarrollo de nuevos catalizadores hidrosolubles, de tal forma que, una vez obtenido, un simple proceso de decantación permitiría aislar los productos obtenidos del

medio de reacción, manteniendo al catalizador disuelto para su reutilización en un nuevo ciclo. Su diseño no solo implica garantizar su solubilidad en agua, se debe evitar la disociación del metal a altas temperaturas y resistir a las condiciones en las cuales se lleve a cabo la reacción. Por tal motivo, los ligantes que se encuentran unidos al centro metálico, desempeñan un papel importante. Por ende, en el caso de ligantes hidrosolubles, como estrategia, se plantea que contengan grupos polares, como por ejemplo los ligantes trifenilfosfina con grupos sulfonato, carboxilatos o derivados de sales de amonio cuaternarias<sup>25</sup>, los cuales constan de un grupo donador blando de fósforo.

Por otro lado, el platino se ha empleado como un precursor para la síntesis de metalofármacos, como el cis-platino, el cual es empleado en medicina como un agente neoplásico. Este compuesto de Pt(II) es suministrado a pacientes durante las quimioterapias para combatir diferentes tipos de cáncer<sup>26</sup>, enfermedad que ha cobrado la vida de miles de personas a nivel mundial. Uno de los problemas que enfrenta este compuesto son sus efectos secundarios cuando es suministrado a pacientes, como el vómito y pérdida del apetito, pasando por otros más agudos como nefrotoxicidad (toxicidad en riñones) hepatotoxicidad (daño en hígado) y ototoxicidad (efecto nocivo al oído) lo cual restringe el uso de este compuesto. Estas limitaciones clínicas del cisplatino motivan a los investigadores a crear miles de análogos de cisplatino. Por tal motivo, el diseño de nuevos ligantes que se coordinan a platino es de gran importancia<sup>27</sup>, ya que de ellos depende su efectividad, su selectividad a diferentes tipos de cáncer, así como su capacidad de minimizar los efectos secundarios en pacientes con cáncer avanzado.

Retomando lo anterior, en este trabajo se explora la reactividad de sales de Pd(II) y de Pt(II) frente a nuevos ligantes híbridos bidentados fósforo-nitrógeno con grupos fosfina e imina, derivados de 1,2-aminoalcoholes, para la obtención de compuestos quelato potencialmente solubles en agua. Esto permitirá obtener compuestos térmicamente estables debido a la formación de un anillo de cinco o seis miembros, en el caso de paladio su aplicación en la reacción de Suzuki-Miyaura en sistemas acuosos. Para el caso de los compuestos de platino(II), obtener análogos al cisplatino y evaluar su posible actividad biológica frente a diferentes líneas celulares (glioblastoma humano U521, próstata PC-3,

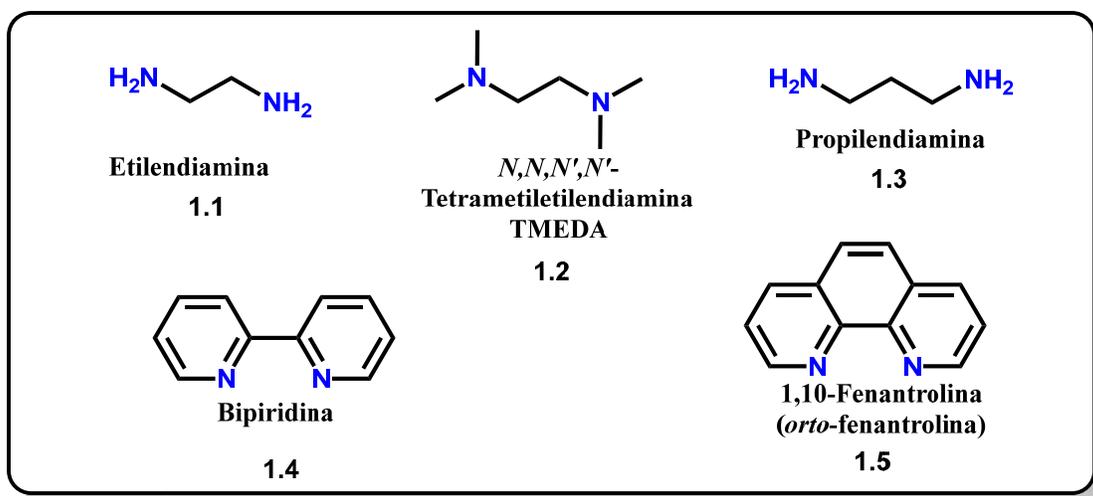
leucemia K562, mama MCF-7, pulmón SKLU) que, dependiendo del tipo de aminoalcohol presente en el ligante, modular la selectividad ante seis líneas celulares cancerosas.

## 2. Antecedentes

- Ligantes bidentados

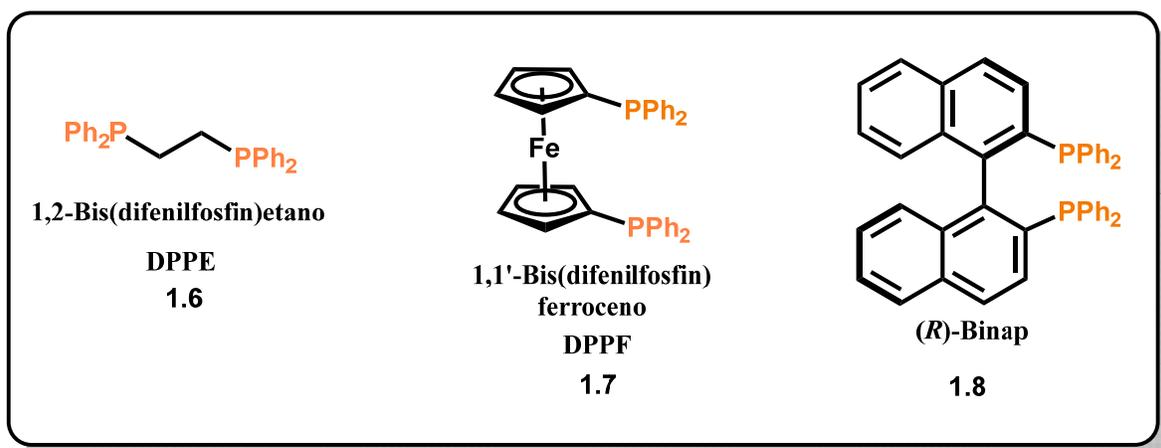
Un ligante bidentado es un compuesto orgánico que contiene dos átomos donadores con uno o más pares de electrones, los cuales pueden ser N, O, P, S. Estos, se pueden clasificar en dos tipos, como ligantes neutros o ligantes iónicos<sup>28</sup>. Generalmente estos átomos donadores se encuentran conectados mediante puentes alifáticos  $-(CH_2)_n-$  tal y como se muestra en la figura 1.1. Por ejemplo, la etilendiamina (1.1) la *N,N,N',N'*-tetrametietilendiamina (1.2) y la propilendiamina (1.3), son ligantes bidentados con donadores de nitrógeno tipo  $sp^3$  conectados por puentes etileno y propileno  $-(CH_2)_n-$  ( $n=2,3$ ), mientras que la bipyridina (1.4) y la 1,10-fenantrolina (1.5) son donadores de nitrógeno tipo  $sp^2$  que se encuentran en anillos aromáticos. Este tipo de ligantes, al no poseer una carga eléctrica neta localizada en el átomo donador se clasifican como ligantes neutros.

En presencia de precursores metálicos, los ligantes reaccionan, dando lugar a compuestos conocidos como compuestos quelato (figura 1.1). Por ejemplo, aquellos que contienen dos nitrógenos generalmente son empleados para formar quelatos metálicos para llevar a cabo cuantificar en disolución iones  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cr^{2+}$ ,  $Co^{3+}$  y  $Fe^{2+}$  formando compuestos quelato estables de anillos de 5 y 6 miembros<sup>29-37</sup>. Por otra parte, aquellos contienen uno o más de un anillo aromático como la bipyridina<sup>38-40</sup> y la fenantrolina<sup>41-43</sup> (1.4, 1.5) además de presentar una mayor estabilidad térmica, el enlace metal-ligante se ve reforzado debido a que los pares libres de electrones de los átomos donadores de nitrógeno además de poseer un carácter  $\sigma$ -donador, son  $\pi$ -aceptores<sup>44</sup>. Por lo tanto, forman anillos quelato robustos de cinco miembros más estables con metales de transición.

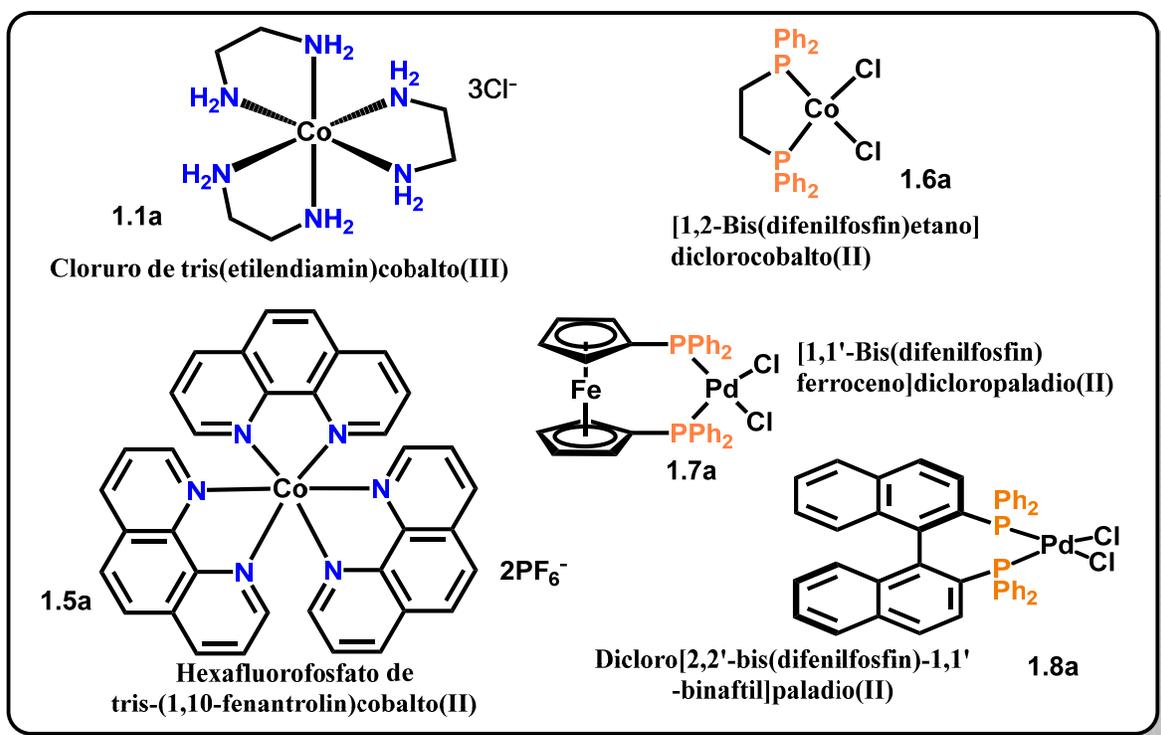


**Figura 1.1.** Estructura representativas de ligantes comunes bidentados N,N.

Por otra parte, ligantes bidentados que contienen fósforo<sup>45-50</sup>, como el 1,2-bis(difenilfosfin)etano (DPPE), el 1,1'-bis-(difenilfosfin)ferroceno (DPPF) y el *R*-Binap (figura 1.2), además de formar compuestos quelato estables, cambian significativamente las propiedades electrónicas de los metales a los que se coordinan y, es por ello que son ampliamente usados para formar compuestos con Ni(II), Pd(II), Pt(II), Ru(II)<sup>51-56</sup>, los cuales presentan actividad catalítica.



**Figura 1.2.** Estructura representativas de ligantes bidentados P,P empleados en catálisis.



**Figura 1.3.** Ejemplos de compuestos quelato de cobalto y paladio con ligantes bidentados donadores de N y P.

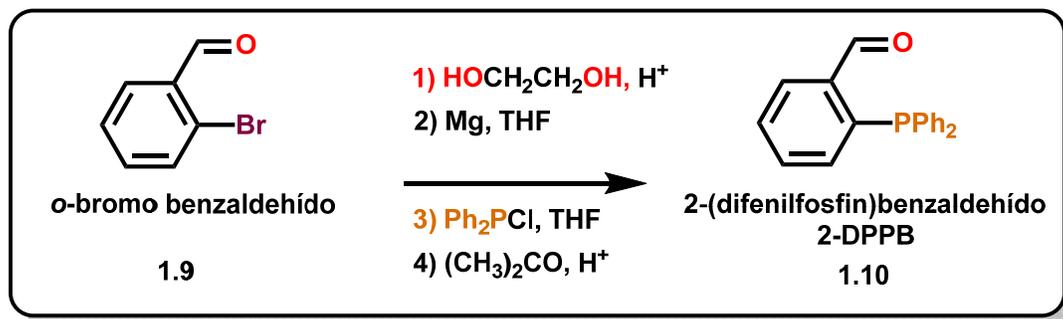
Considerando esto, el diseño de nuevos ligantes (figura 1.2) ha permitido obtener compuestos metálicos cada vez más sofisticados (compuestos 1.6a-1.8a), los cuales mejoran sus propiedades catalíticas.

No obstante, para el desarrollo de ligantes con dos átomos donadores diferentes, especialmente aquellos que contienen grupos fosfina e imina, (en este caso fósforo y nitrógeno), ha experimentado un avance significativo en las últimas dos décadas, por lo que mencionamos los ejemplos más representativos de este tipo de compuestos, la preparación a partir de una variedad de aminas, y diversas aplicaciones en el área de catálisis y en química medicinal. Antes de comenzar, iniciamos mostrando la síntesis del precursor 2-(difenilfosfin)-benzaldehído y se mostrará una breve introducción acerca de las propiedades de aminoalcoholes, los cuales son el punto de partida de este trabajo.

- Síntesis del precursor 2-(difenilfosfin)-benzaldehído

Thomas B. Rauchfuss, en 1982, reportó la ruta de síntesis de uno de los precursores más empleados para la preparación de ligantes bidentados P-N, la 2-(difenilfosfin)-benzaldehído conocido como 2-DPPB<sup>57,58</sup>. Este compuesto fue preparado a partir de o-bromo benzaldehído

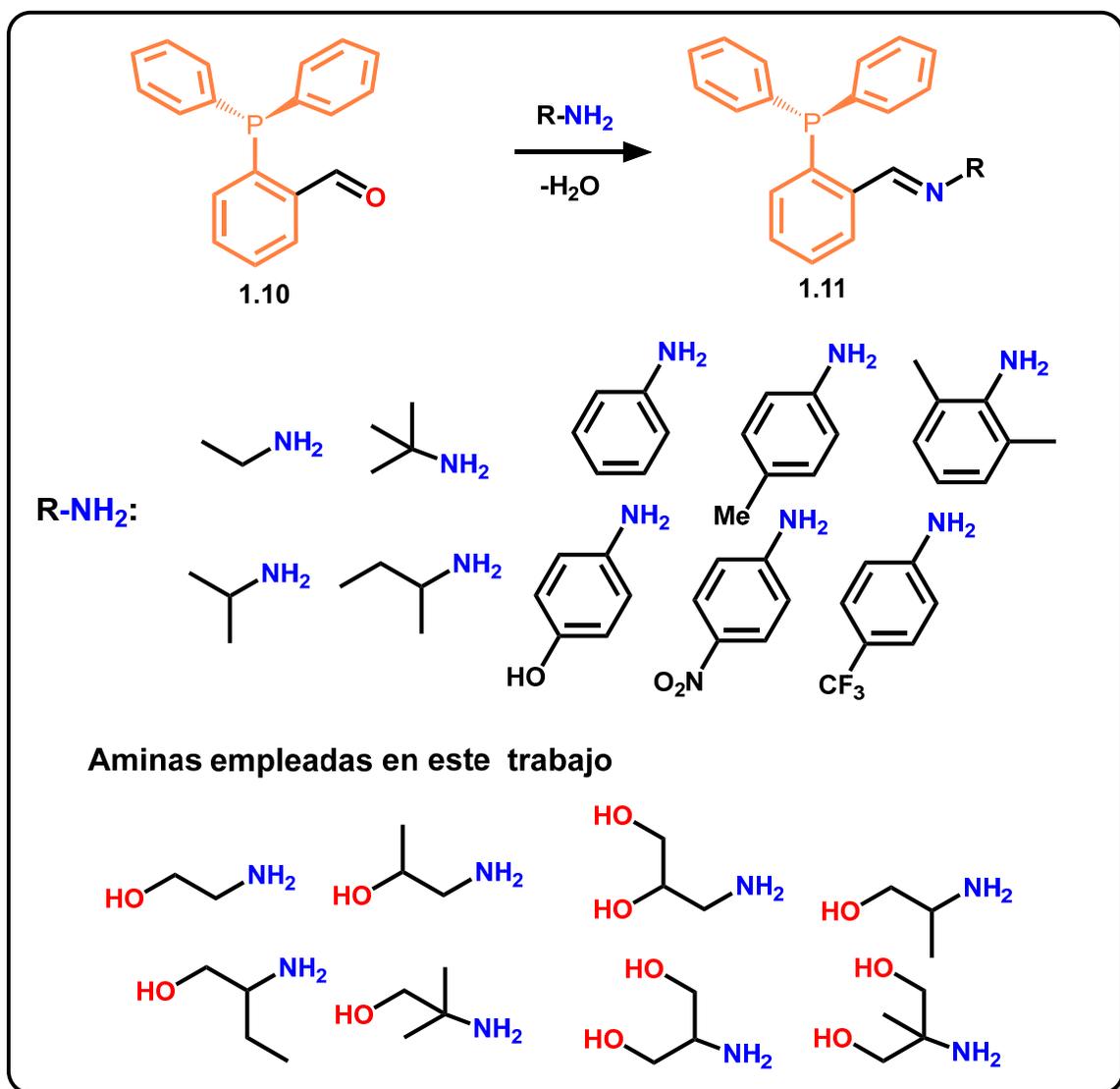
por una serie de transformaciones orgánicas obteniendo el correspondiente compuesto organofosforado con un rendimiento global del 55% (esquema 1.1)<sup>58</sup>.



Esquema 1.1. Preparación de 2-(difenilfosfin)-benzaldehído<sup>58</sup>.

El producto obtenido (compuesto 1.10) contiene un grupo donador de fósforo -PPh<sub>2</sub> y un grupo aldehído (-HC=O) en posición orto, el cual es susceptible a ataques nucleofílicos por aminas primarias y aromáticas (anilinas) para producir compuestos tipo imina<sup>59</sup> los cuales son compuestos importantes en el área de química de coordinación debido a que forman compuestos estables con metales de transición<sup>60</sup>.

Estas aminas (esquema 1.2) pueden ser precursores de ligantes imino-fosfina (compuesto 1.1) y dependiendo de sus características estructurales (ricas o deficientes en electrones, funcionalizadas con grupos polares) se pueden modular simultáneamente en el compuesto de condensación (compuesto 1.11), propiedades estéricas, electrónicas, y en el caso particular de aminoalcoholes, la posibilidad de incrementar su solubilidad en sistemas acuosos<sup>61</sup>.



Esquema 1.2. Preparación de ligantes imina-fosfina a partir de diferentes tipos de aminas<sup>62-68</sup>.

- 1,2-Aminoalcoholes

Los aminoalcoholes son un grupo de moléculas orgánicas naturales y sintéticas. El nombre común de una variedad de moléculas de aminoalcoholes vecinales es **β-aminoalcohol** o **1,2-aminoalcohol** no importando si el grupo amino o el alcohol se encuentre acilado o alquilado<sup>69-73</sup>.

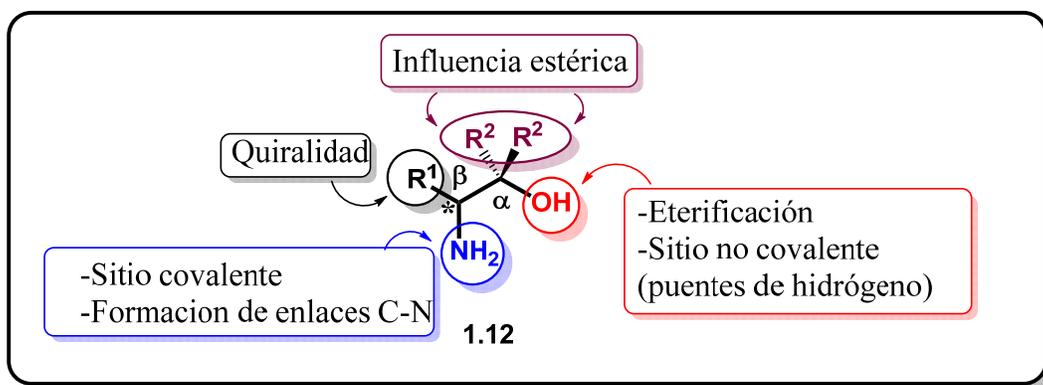
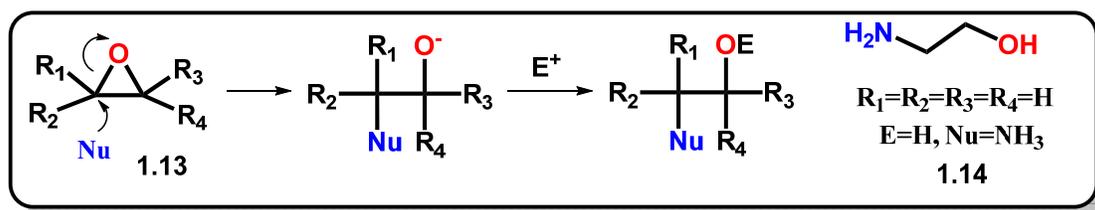


Figura 1.4. Estructura general de  $\beta$ -aminoalcoholes.

La presencia de sustituyentes ( $R^1$  y  $R^2 \neq H$ ) en la cadena alifática (figura 1.4) es importante debido a que le proporciona quiralidad a la molécula, la cual se encuentra estrechamente relacionada con su actividad biológica. Además, los  $\beta$ -aminoalcoholes son intermediarios versátiles en la síntesis de productos naturales biológicamente activos, asimismo, están presentes en aminoácidos no naturales, agentes insecticidas, y se utilizan como auxiliares quirales, agentes de solvatación quirales (CSA),  $\beta$ -bloqueadores, ligantes en metales de transición para síntesis asimétrica y catálisis<sup>74,75</sup>.

- Preparación de aminoalcoholes

Una forma sencilla de preparar  $\beta$ -aminoalcoholes es por aminólisis de epóxidos, en donde el ataque nucleofílico es favorecido al átomo de carbono estéricamente menos impedido del anillo de tres miembros (esquema 1.3)<sup>76</sup>.



Esquema 1.3. Síntesis de 1,2-aminoalcoholes por apertura de epóxidos<sup>77</sup>.

En el caso más sencillo se obtiene la etanolamina, que es el aminoalcohol más simple. Este compuesto es un líquido incoloro miscible en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Además, tiene un punto de ebullición de 170°C y posee el olor característico de aminas. Es una base débil debido a que tiene un grupo  $-NH_2$ , cuyo  $pK_a$  es de 9.5<sup>78</sup>. Existen otro tipo de aminoalcoholes que contienen como estructura base a la etanolamina

comercialmente disponibles, como el tris(hidroximetil)aminometano (TRIS o THAM) y el 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol (AMPD). Estos compuestos son empleados como agentes surfactantes y para la preparación de soluciones buffer de pH fisiológico en bioensayos. Cabe mencionar que a temperatura ambiente son sólidos cristalinos<sup>79,80</sup>.

- Aminoalcoholes de interés biológico

Como fue mencionado anteriormente, estos compuestos pueden encontrarse de forma natural. Por ejemplo, la N-((2*S*, 3*R*)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanil) L-leucina, mejor conocida como **bestatin (1.17, figura 1.5)**, es un compuesto que se extrae de *Streptomyces olivoreti* y actúa como un inhibidor de la enzima leucina aminopeptidasa<sup>81</sup>. Otro compuesto de interés biológico que contiene aminoalcoholes es el **AI-77-B (1.18)**. Este aminoalcohol es un pseudo-péptido altamente fluorescente, el cual es aislado de *Bacillus pumilus* y contiene un grupo 3,4-dihydroisocumarina, cuya configuración absoluta fue determinada por técnicas cristalográficas de difracción de rayos x. Este compuesto exhibe una potente actividad antiinflamatoria y antiulcerogénica<sup>82</sup>.

Por otra parte, la **esfingosina**<sup>83-85</sup> (**1.19**) es un aminoalcohol insaturado de cadena alquílica de 18 átomos de carbono, el cual forma parte una familia de compuestos conocidos como esfingolípidos, y se sintetiza a partir de la palmitoil-CoA, y la **serina (1.21)** a su vez es un aminoalcohol contenido en un aminoácido esencial<sup>86</sup>. La **fenilpropanolamina (1*S*),(2*R*)-norefedrina** es un fármaco que fue empleado para aliviar los problemas de congestión nasal causado por resfriados; sin embargo fue retirado del mercado debido a sus efectos secundarios asociados a hipertensión y dolores de cabeza<sup>87</sup>.

Por otra parte, la **daunomicina(1.23,1.24)** y la **adriamicina** son dos compuestos análogos efectivos como agentes antitumorales utilizados en tratamientos clínicos por más de cuarenta años<sup>88</sup>, y la **neomicina(1.22)**, es un antibiótico comercial del tipo aminoglicósido obtenido de *Streptomyces fradiae*. Este compuesto tiene un amplio espectro antibacteriano en contra de bacterias Gram-negativo y Gram-positivo, pero es inefectivo en contra de *streptococcus* y *P. aeruginosa*<sup>89,90</sup>.

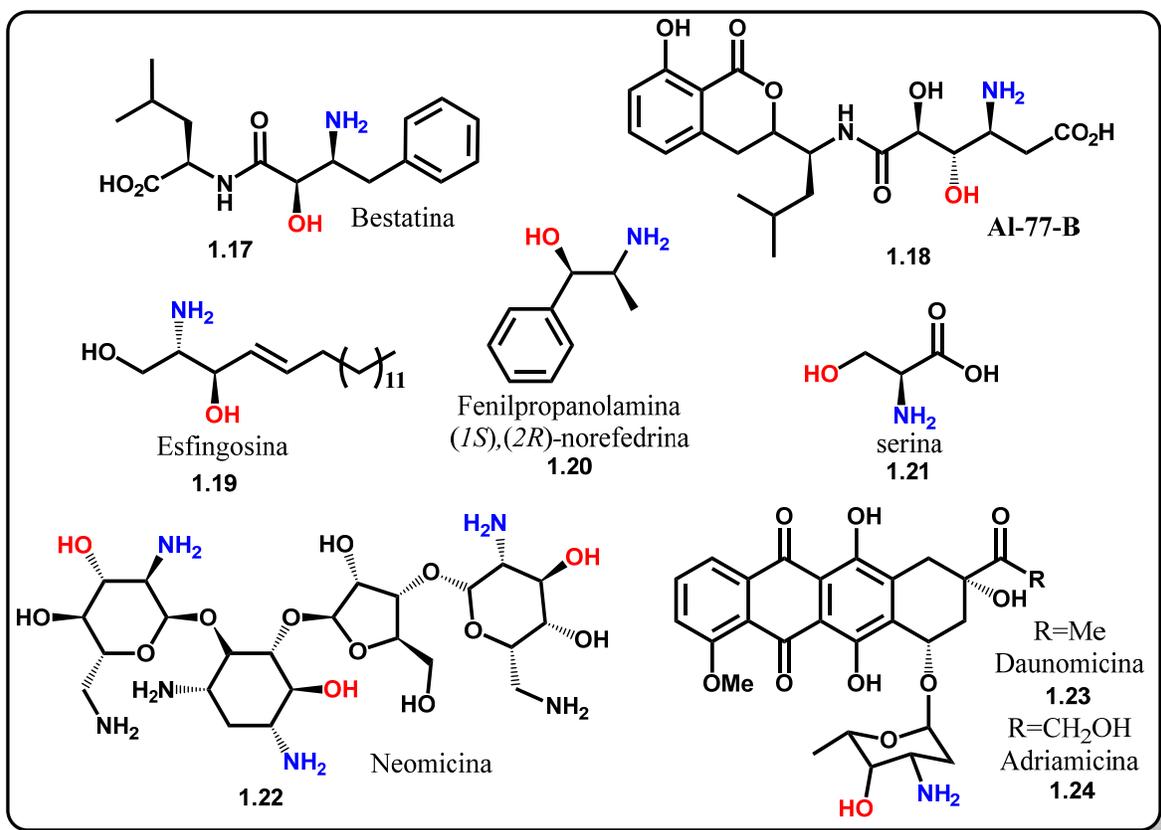


Figura 1.5. Ejemplos de  $\beta$ -aminoalcoholes con actividad biológica<sup>81,82,84,86,90</sup>.

- Diseño de ligantes bidentados donadores de P,N

Considerando las propiedades que poseen los aminoalcoholes (tanto químicas como estructurales) combinadas con las propiedades de las fosfinas, se puede obtener un nuevo compuesto resultado de la condensación del aldehído con una amina primaria (compuesto 1.25, figura 1.6). Por una parte, tenemos a un átomo blando donador de fósforo de fosfina (–PPh<sub>2</sub>), el cual contiene sustituyentes fenilo voluminosos que le proporcionan robustez y a su vez estabilidad, y a un átomo duro donador de nitrógeno del tipo imina HC=N-R proveniente de aminoalcoholes  $\sigma$ -donadores ricos en electrones.

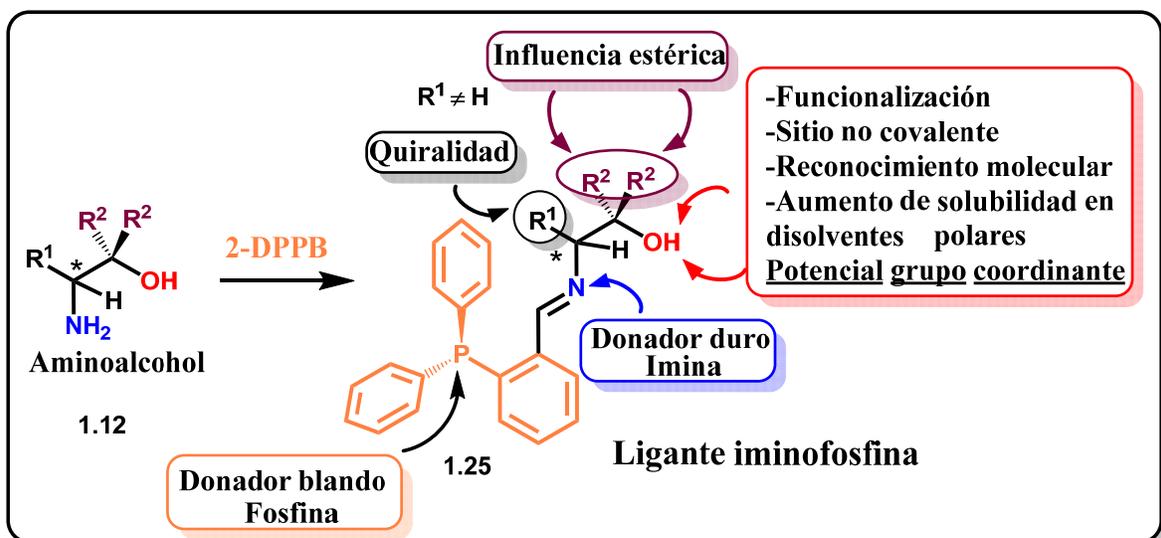


Figura 1.6. Características estructurales de ligantes imino-fosfina obtenidos a partir de aminoalcoholes.

Estas nuevas cualidades del aminoalcohol aportan a este nuevo ligante quiralidad, así como un grupo donador tipo imina, y al poseer un grupo  $-OH$  conlleva un incremento de su solubilidad en disolventes polares tales como alcoholes o medios acuosos. Además, dependiendo del tipo de sustituyente  $R^1$ ,  $R^2$  del fragmento alifático (figura 1.7) se modulan también las propiedades estéricas y electrónicas del sistema, provocando que la capacidad  $\sigma$ -donadora tanto del grupo imina como de la fosfina sean favorecidas. Finalmente, este ligante, al reaccionar con metales de transición, nos brinda posibilidad de tener compuestos con dos modos de coordinación por la incorporación de un tercer grupo donador de oxígeno.

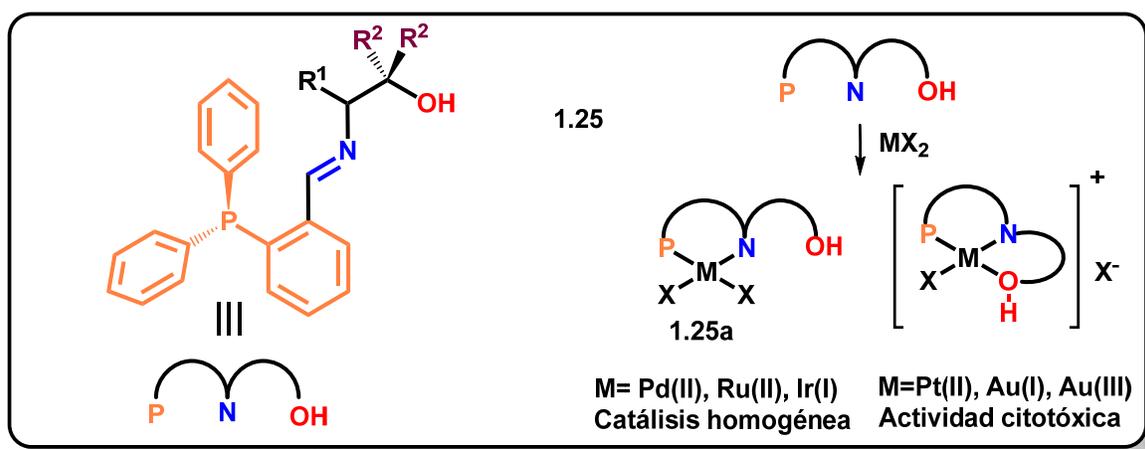


Figura 1.7. Preparación de compuestos de coordinación de ligantes iminofosfinas con diversas fuentes de metales de transición y posibles modos de coordinación.

- Compuestos metálicos con ligantes donadores N,P,O

La versatilidad de este tipo de ligantes donadores de N,P, y de O frente a metales del grupo 10 ha permitido formar complejos quelato tridentados de Ni(II), Pd(II) y Pt(II), como lo logrado por el Prof. J. Parr y colaboradores<sup>91</sup>, quienes sintetizaron una serie de compuestos de estos metales con ligantes derivados de 2-(difenilfosfin)-benzaldehído, con fenilpropanolamina (**1.26**) y 2-aminofenol (**1.27**) (figura 1.8). Los resultados obtenidos por difracción de rayos X de monocristal de los complejos revelaron la coordinación del ligante a través de los átomos donadores N, P y O, en un modo de coordinación tridentado con una geometría alrededor del metal de plano cuadrado ligeramente distorsionado. Debido a la disposición del ligante, se forman dos anillos quelatos; uno de 6 miembros a través de los átomos N,P y un quelato de 5 miembros por los átomos N,O. Interesantemente, el grupo –OH del ligante derivado de la fenilpropanolamina se coordina al metal sin desprotonarse, formando especies catiónicas por desplazamiento de uno de los ligantes cloruro de la esfera de coordinación del metal. Mientras que los derivados de un ligante más rígido como los derivados de 2-aminofenol sufren desprotonación, dando como resultado compuestos neutros (**1.26**).

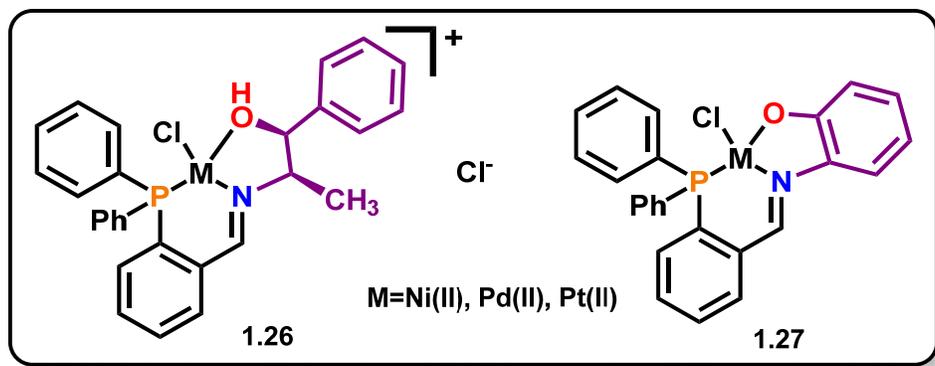
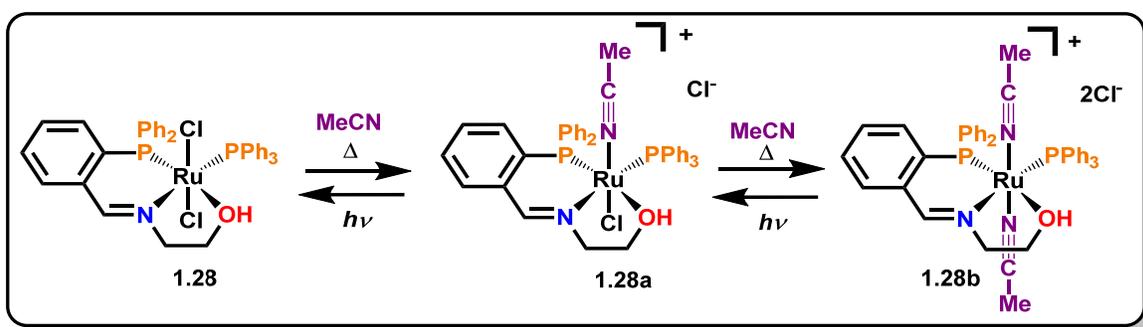


Figura 1.8. Compuestos de coordinación neutros y catiónicos con ligante iminofosfina<sup>91</sup>.

En este caso, la presencia de un grupo metilo en posición alfa al nitrógeno en el fragmento de aminoalcohol influye de tal forma que el grupo -OH actúe como ligante auxiliar, no importando si es níquel, paladio o platino (II). Este resultado es congruente con los resultados obtenidos en este trabajo, lo cual será discutido en la sección de resultados.

Un resultado semejante fue obtenido por Nakajima<sup>92</sup>, quien observó que precursores rutenio(II), cuando reacciona con ligante iminofosfina derivado de etanolamina forma compuestos tridentados (compuesto **1.28**, esquema **1.4**). Notó también que este ligante, además de estabilizar al centro metálico cuando se encuentra disuelto en acetonitrilo, al ser irradiado con luz UV, sufre reacciones de fotosustitución de sus ligandos cloruros por moléculas de disolvente. Este hallazgo es importante debido a sus propiedades fotoquímicas, ya que compuestos análogos de rutenio con ligantes bipyridina han sido objeto de estudio durante muchos años para el diseño de biosensores, dispositivos moleculares fotoquímicos y electroquímicos para la conversión de luz en energía química y eléctrica<sup>93</sup>.



Esquema 1.4. Reacciones de fotosustitución en compuestos de Ru(II) con un ligante iminofosfina<sup>92</sup>.

Un modo de coordinación tridentado para compuestos de Ru(II) también fue observado por Kwong y colaboradores (figura **1.9**). En su trabajo, lograron preparar y aislar un compuesto de rutenio con el ligante iminofosfina derivado del (*S*)-fenilglicinol<sup>94</sup>. Cuando dos equivalentes del ligante reaccionan con uno de Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtenía el compuesto con una pseudo-geometría octaédrica de fórmula [Ru(L<sup>N<sup>NP</sup>NO</sup>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>. Ya que la estructura es un dicatión, el ligante actuó de forma tridentada sin sufrir desprotonación del grupo –OH.

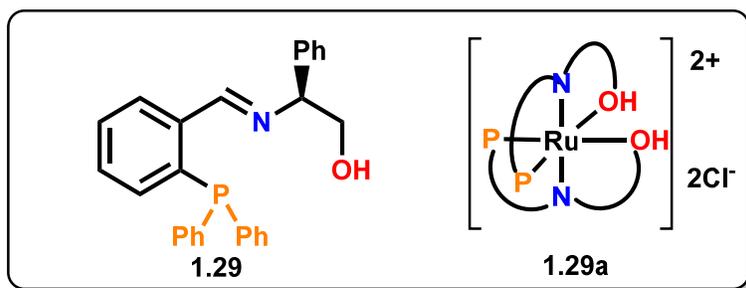
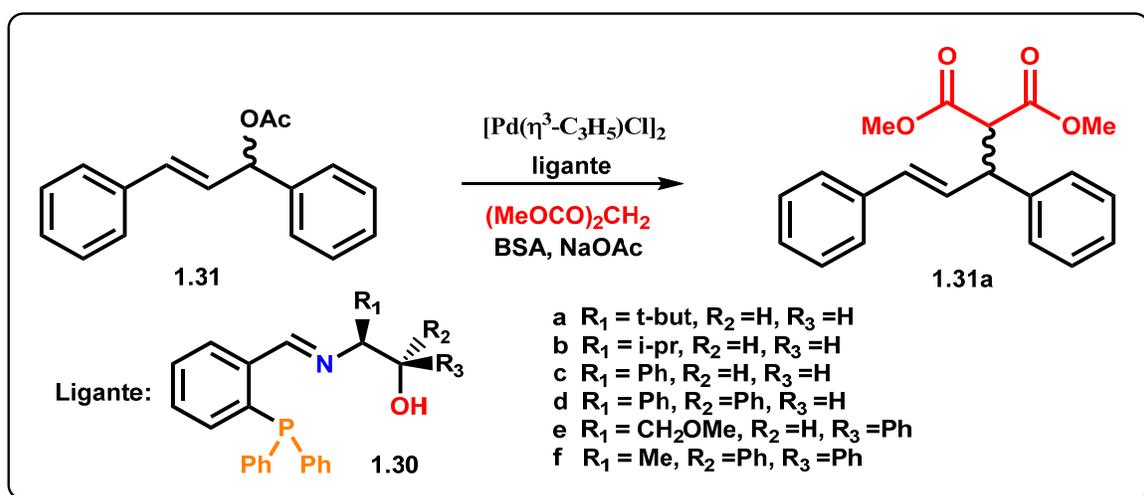


Figura 1.9. Compuesto tridentado de Ru(II) con ligante iminofosfina derivado del (*S*)-fenilglicinol<sup>94</sup>.

En algunos casos, cuando no es de interés aislar el compuesto metálico con el ligante o se desea ahorrar pasos, ya sea para purificarlo o para evitar su descomposición al caracterizarlo, tanto el ligante como el precursor metálico se mezclan simultáneamente junto con los sustratos durante el proceso catalítico, en el que la formación del compuesto catalíticamente activo se genera *in situ*<sup>83</sup>. Kwong y colaboradores de nuevo prepararon otra serie de ligantes tipo bases de Schiff quirales (esquema 1.5) para su aplicación en reacciones de sustitución alílica<sup>95</sup>. Los compuestos de paladio preparados *in situ* a partir de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  y ligantes iminas quirales que tienen átomos donantes duros y blandos son catalizadores efectivos para la reacción de sustitución alílica, observando una enantioselectividad de hasta el 92%.



Esquema 1.5. Ligantes tridentados iminofosfina P,N,O empleados en la reacción de sustitución alílica<sup>95</sup>.

En 2003 Brunner y colaboradores reportaron la síntesis y aplicación en catálisis asimétrica de ligantes NP derivados de aminoalcoholes quirales estéricamente impedidos<sup>96</sup> (figura 1.10) (1.32-1.37); en este caso particular, los derivados de Pd(II) con estos ligantes no fueron reportada, no obstante, con ayuda de estos ligantes quirales lograron llevar a cabo exitosamente la resolución racémica del Metohexital, un barbitúrico potente empleado como sedante en procedimientos quirúrgicos y dentales<sup>97</sup>.

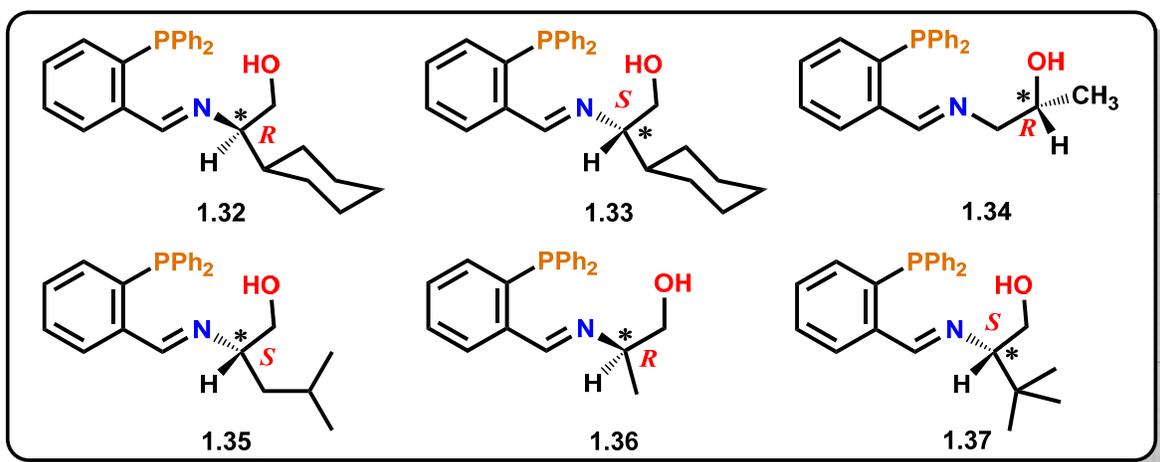
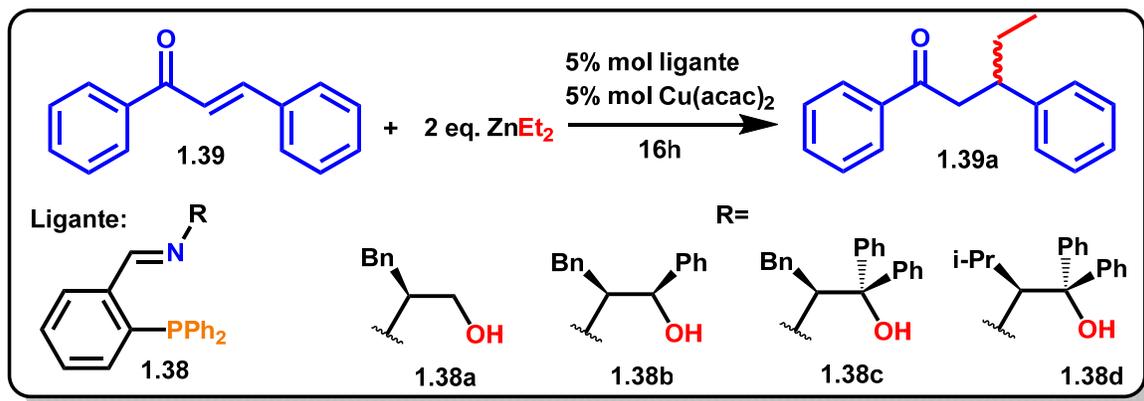


Figura 1.10. Ligantes imina-fosfina derivados de aminoalcoholes quirales estéricamente impedidos<sup>96</sup>.

Debido a la versatilidad de ligantes imonofosfina, se han llevado a cabo diversas aplicaciones. Sin embargo, los ligandos tridentados de P, N, O que contienen tanto un donante de oxígeno duro como un donante de fósforo blando son raros y solo se han informado pocos ejemplos de estos ligantes para reacciones de alilación catalizadas por paladio y en reacciones de hidrogenación catalizadas por rutenio<sup>94,95</sup>.

Han-Mou Gau y su equipo de investigación también sintetizaron ligantes iminofosfina derivados de aminoalcoholes estéricamente impedidos (**1.38a-d**). Su reactividad fue explorada en reacciones de adición 1,4 a chalconas sustituidas a partir de compuestos organometálicos de Zn, catalizadas *in situ* por especies de Cu(II)<sup>98</sup>.



Esquema 1.6. Ligantes PNO iminofosfina derivados de aminoalcoholes estéricamente impedidos, empleados en reacciones de adición 1,4 de chalconas.

En este caso, el uso de estos ligantes fue importante, ya que ayudó a obtener los productos deseados con enantioselectividades de hasta un 97% de exceso enantiomérico.

- Diseño de ligantes iminofosfina inspirados en sistemas biológicos

La mayoría de las reacciones químicas que ocurren en sistemas biológicos son catalizadas por enzimas, que actúan específicamente con un sustrato basado en el reconocimiento molecular. La complementariedad entre los sustratos tiene en cuenta la forma de las moléculas, los enlaces de hidrógeno, las cargas, las fuerzas de dispersión y las interacciones hidrófobas. Las enzimas generalmente hacen uso de una cavidad hidrófoba compartimentada y rodeada por una capa exterior hidrófila para permitir una catálisis específica. Inspirados por las enzimas, varios grupos han diseñado una amplia gama de sistemas catalíticos artificiales en los que el catalizador se aísla del medio ambiente a través del uso de dendrímeros<sup>99</sup>.

Tratando de emular las características de sistemas biológicos, G. Jia, y su grupo de investigación reportaron un ligante iminofosfina funcionalizado con un fragmento de  $\beta$ -ciclodextrina<sup>100</sup> (figura 1.11, compuesto 1.41). Estos macrociclos poseen una cavidad parcialmente hidrófoba de aproximadamente 6.0-6.5 Å y una cavidad de 262 Å<sup>3</sup>, lo que permite alojar especies orgánicas también de carácter hidrófobo. Los grupos hidroxilo, al quedar expuestos en el exterior, permiten que esta molécula sea soluble en agua<sup>101</sup>.

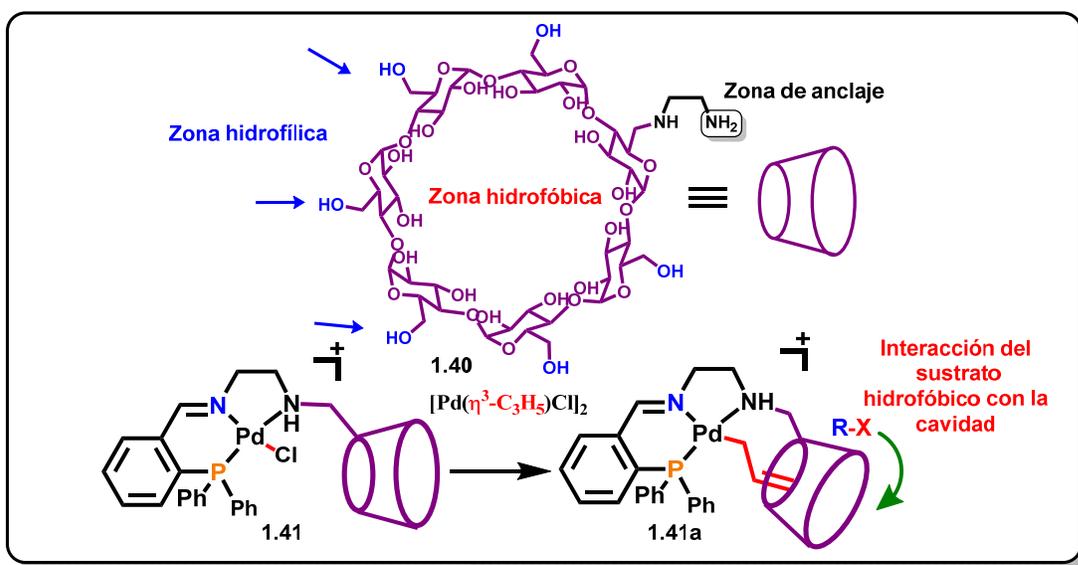


Figura 1.11. Diseño de un sistema catalítico Pd(II)-ligante iminofosfina con un fragmento de  $\beta$ -ciclodextrina<sup>100</sup>.

Este sistema catalítico es una aproximación a un sistema biológico y permitiría estudiar las reacciones catalíticas basadas en especies de Pd o Pt(II) en medios acuosos utilizando ligantes fosfina para investigar los efectos del sustituyente ciclodextrina. Además de que el ligante pueden soportar los centros metálicos activos a través de las funcionalidades fosfina, pueden interactuar con los sustratos por medio de la interacción secundaria a través de las cavidades hidrófobas de ciclodextrina y / o grupos en la superficie externa de ésta, lo que puede mejorar la regio y estereoselectividad en catalizadores.

- Ligantes iminofosfina derivados de aminas y aplicaciones

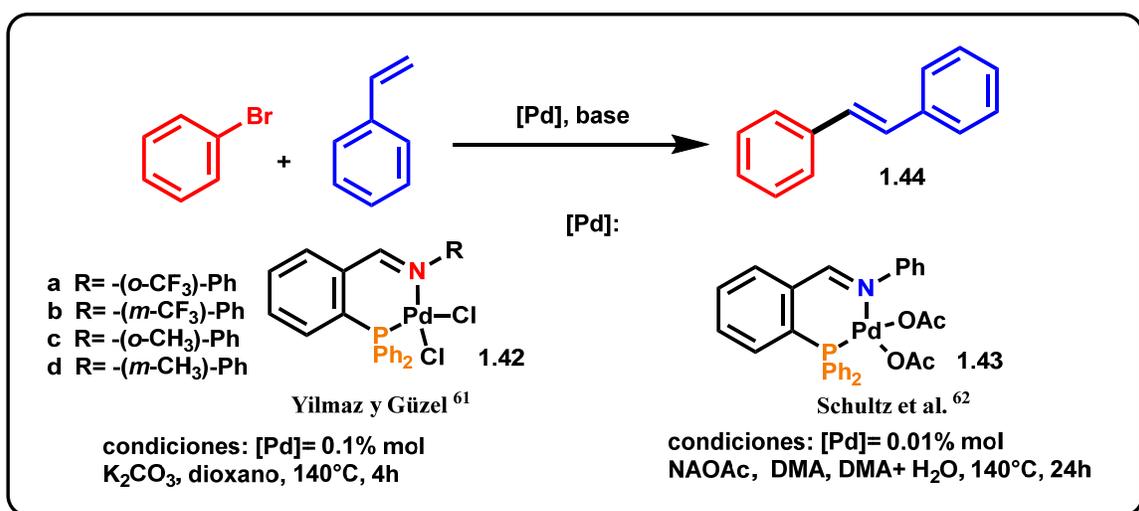
Si bien hasta este momento existe poca información respecto a aplicaciones en catálisis de metales de transición con ligantes imino-fosfina basados en aminoalcoholes, y prácticamente nula en compuestos con posible actividad biológica (citotoxicidad), cabe destacar que es posible encontrar reportes de compuestos de fósforo y nitrógeno basados en otro tipo de aminas (alifáticas, aromáticas y bencílicas).

Por ejemplo, hay reportes de diversas aplicaciones tanto en reacciones de acoplamiento carbono-carbono tipo Heck y en reacciones de sustitución alílica basadas en Pd(II), así como aplicaciones en reacciones de transferencia de hidrógeno de cetonas e hidrogenación asimétrica con especies de Ru(II), Rh(I) e Ir(I)<sup>102-104</sup>. Se han llevado a cabo estudios mecanísticos mediante estabilización de intermediarios con ligantes iminofosfina involucrados en reacciones de carbonilación y de oligomerización de olefinas con Pd y Pt(II)<sup>105</sup>. Compuestos de metales con iminofosfinas con posible actividad citotóxica en líneas celulares cancerosas (Pd(II), Pt(II) y Au(I)) ya han sido evaluados como agentes antineoplásicos. Más adelante se muestran algunos ejemplos y los resultados obtenidos.

- Iminofosfinas derivadas de anilinas

Compuestos de Pd(II) con ligantes iminofosfina derivados de anilinas se han empleado como catalizadores eficientes en la reacción de acoplamiento C-C Heck. Yilmaz y Güzel<sup>62</sup> reportaron cuatro ejemplos de catalizadores de Pd(II) con ligantes iminofosfina derivados de anilinas orto y meta sustituidas (esquema 1.7), resultando efectivos tres de ellos para la obtención de estireno (> 98%). Sin embargo, el compuesto  $-(m\text{-CF}_3)\text{Ph}$ , dio bajas actividades catalíticas en comparación con los otros catalizadores de paladio preparados en

ese mismo trabajo, debido a que reportan la formación de negro de paladio a temperaturas de 120 y 140°C. Por otra parte, Schultz et al.<sup>63</sup> planteó un sistema catalítico semejante al anterior pero con ligantes auxiliares acetato unidos al metal (esquema 1.7), con cargas catalíticas inferiores (0.01%mol), dimetilacetamida (DMA) anhidra y una mezcla DMA + H<sub>2</sub>O (2.5%mol) como disolventes. La presencia de agua fue determinante el rendimiento del trans estilbeno (74% DMA anh., 17% DMA+ H<sub>2</sub>O) ya que el catalizador es sensible a la presencia de agua.



Esquema 1.7. Reacción de Heck para la obtención de trans-estilbeno, catalizada por compuestos de Pd(II) con ligantes iminofosfina<sup>62,63</sup>.

En 2016 Vasilenko y colaboradores trabajaron con ligantes iminofosfina derivados de la 2,4,6-trimetil anilina y con Rh(I) e Ir(I)<sup>64</sup> (figura 1.12, compuestos 1.45, 1.46); estos compuestos son catalizadores potenciales en reacciones de hidrogenación de olefinas lineales y cíclicas<sup>106</sup>. En este caso, la presencia de grupos voluminosos, como el mesitilo en el ligante y el 1,5-ciclooctadieno en el metal, es sustancial en reacciones de hidrogenación asimétrica, en el sentido de que pueden aumentar considerablemente el exceso enantiomérico.

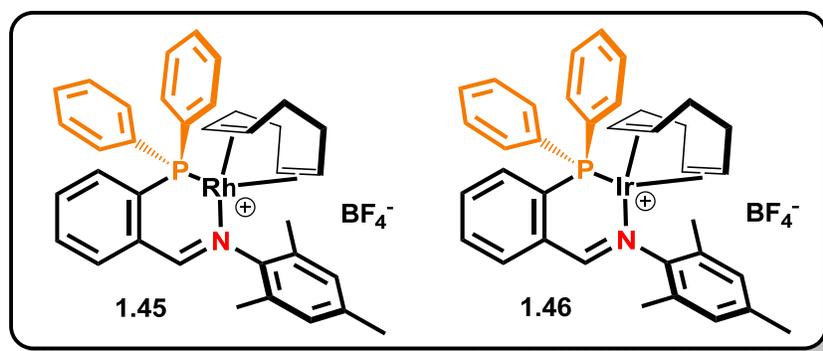


Figura 1.12. Compuestos de Rh(I) e Ir(I) con ligantes iminofosfina estéricamente impedidos.

Los metalocicloalcanos son intermediarios en transformaciones catalíticas, por lo que el estudio de estas especies es importante en reacciones de oligomerización de olefinas catalizadas por metales de transición. Las alfa-olefinas (olefinas terminales) son componentes valiosos para una amplia variedad de productos industriales como tensoactivos y lubricantes sintéticos<sup>107</sup> (1.76, 1.77). Mahamo y su grupo de investigación prepararon y aislaron intermediarios metalocicloalcanos de Pt(II) de 5 y 7 miembros a partir de reactivos de Grignard, para su posterior obtención de compuestos quelato P<sup>^</sup>N iminofosfina<sup>65</sup>.

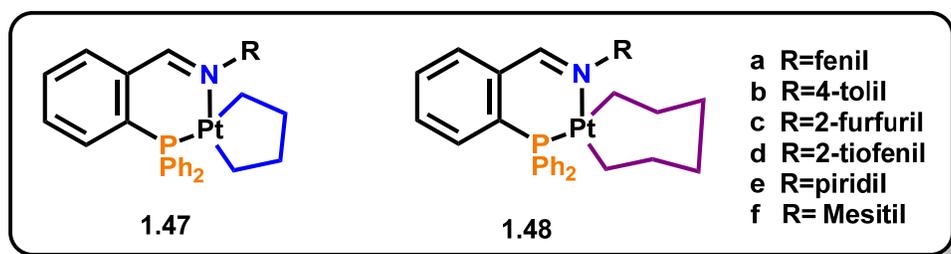


Figura 1.13. Metalocicloalcanos de Pt(II) estabilizados por ligantes iminofosfina<sup>64</sup>.

Observaron que la naturaleza del grupo R del fragmento imina del ligante no tenía un impacto significativo en el resultado de la reacción de descomposición del metalocicloalcano, sin embargo, sí influye el tamaño del platinocicloalcano formado. Los platinociclopentanos (1.47a-f) fueron más estables que los platinocicloheptanos análogos. Estos se descomponen para dar  $\alpha$ -olefinas como productos, lo que indica que la formación de un hidruro metálico como intermediario es un paso importante en la reacción.

- Ligantes tridentados iminofosfina P,N,N con grupos piridilo

La incorporación de un tercer donador duro como nitrógeno en ligantes iminofosfina, por ejemplo aminas con grupos piridilo, genera otra familia de compuestos, debido a que el

segundo donador de nitrógeno es un ligante auxiliar ya que puede coordinarse al centro metálico, obteniendo así un sistema piridil iminofosfina hemilábil reversible (figura 1.14).

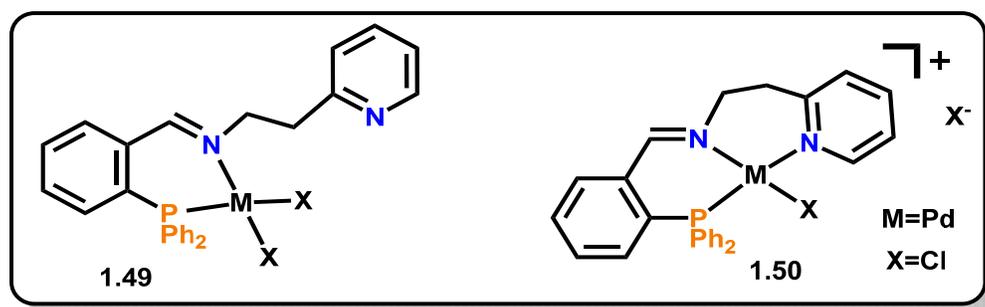
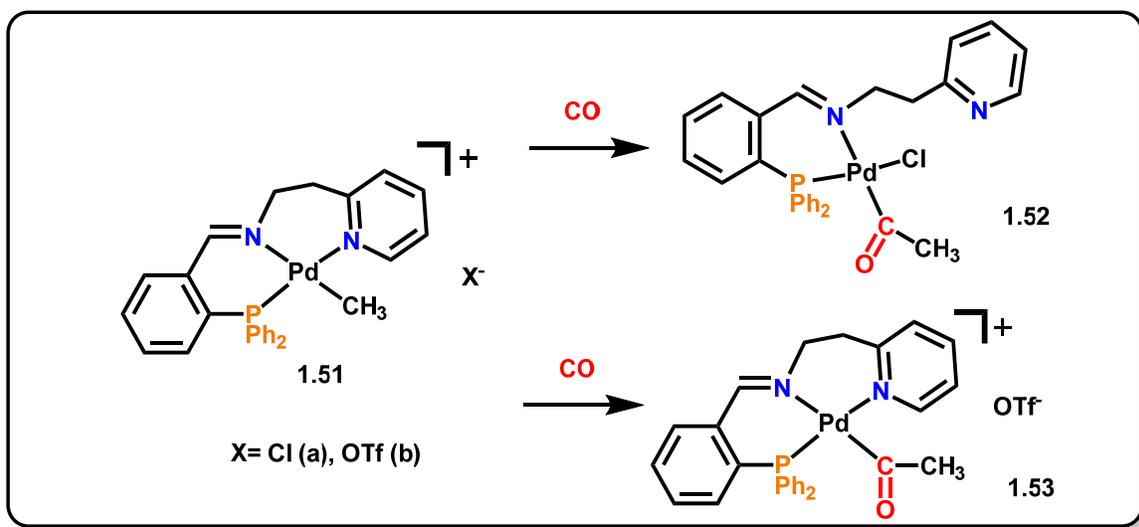


Figura 1.14. Isómeros de coordinación de compuestos de Pd(II) con ligantes piridil iminofosfina<sup>108</sup>.

Dada a la naturaleza del ligante, estos compuestos pueden isomerizar debido a los posibles modos de coordinación (bidentado y tridentado), y su interconversión pueden ocurrir de forma natural o por calentamiento, o simplemente es favorecido por la adición de sales de plata para sustraer ligantes cloruro y así generar sitios de coordinación disponibles. En 1996 Kees Vrieze logró aislar y caracterizar dos intermediarios de Pd(II) en la reacción de carbonilación reductiva para la obtención de cetonas (esquema 1.8), en el cual se presentan ambos modos de coordinación (bidentado y tridentado)<sup>105</sup>. Los compuestos tridentados de Pd(II) (**1.51a**, **1.51b**) fueron sometidos a atmósfera de CO, y la reacción de inserción con el ion cloruro adoptó un modo de coordinación bidentado debido a la reincorporación del Cl<sup>-</sup> a la esfera de coordinación (**1.52**), mientras que el segundo mantuvo la forma tridentada. La incapacidad del ion OTf<sup>-</sup> de coordinarse provoca una deficiencia de electrones del centro metálico, lo que permita al brazo piridina actuar como un ligante auxiliar, manteniéndose coordinado al paladio (**1.53**).



Esquema 1.8. Isómeros de coordinación aislados en reacciones de carbonilación en compuestos de Pd(II) con ligantes iminofosfina tridentados<sup>105</sup>.

Los modos de coordinación en este tipo de compuestos están relacionados directamente con la geometría plano cuadrada que adopta el complejo metálico, ya que los átomos donadores quedan orientados en el mismo plano de la molécula. Sin embargo, metales como Fe(II) y Ru(II) pueden presentar geometrías octaédricas; además, los grados de libertad del brazo piridilo están en función de su flexibilidad (dependiendo de la longitud del brazo  $-(\text{CH}_2)_n-$  y el tamaño del anillo quelato formado), dando lugar a isómeros de coordinación del tipo *-mer* y *-fac*.

En 2007 Del Zotto obtuvo una serie de complejos de rutenio con ligantes PNN que se usaron como catalizadores para la hidrogenación de cetonas para la obtención de alcoholes secundarios<sup>109</sup>. La longitud del brazo  $-(\text{CH}_2)_n-$  piridil en el ligante es determinante para el modo de coordinación del ligante en los compuestos, siendo *-mer* ( $n=1$ ) en **1.54** y **1.55** y *-fac* ( $n=2$ ) en **1.56**.

En este caso, Del Zotto recalca la influencia del tamaño del anillo quelato de 5 miembros por los átomos donadores de nitrógeno en la actividad del catalizador, la cual le proporciona una mayor estabilidad a **1.54**, traduciéndose en un catalizador más eficiente.

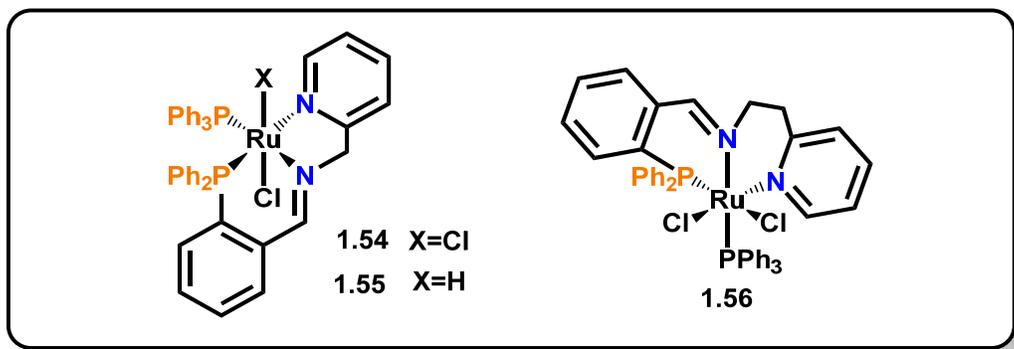


Figura 1.15. Modos de coordinación de un ligantes piridil iminofosfina en un compuesto de Ru(II).

- Actividad biológica de compuestos de platino

El platino no solo ha tenido un papel importante en el área de catálisis, también es un compuesto con propiedades biológicas interesantes que lo han hecho uno de los más estudiados y aplicados en el área de la química medicinal. Uno de ellos en particular es el cis-platino, un compuesto de Pt(II) cuadrado plano de fórmula  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ ; es un metalofármaco antineoplásico ligeramente soluble en agua (0.253g/100mL a 25°C) que se utiliza para tratar el cáncer en quimioterapias<sup>110</sup>. Fue descubierto en 1845 por Michele Peyrone<sup>111</sup>, pero su propiedad biológica estuvo oculta hasta 1965 cuando un biofísico, el Dr. Barnett Rosenberg<sup>112</sup> descubrió su propiedad inhibidora de la división celular. El cis-platino es uno de los mejores y principales fármacos quimioterapéuticos a base de metales. Se utiliza para una amplia gama de cánceres sólidos, como cáncer de testículo, ovario, vejiga, pulmón, cuello uterino, cabeza y cuello, cáncer gástrico y algunos otros<sup>113</sup>.

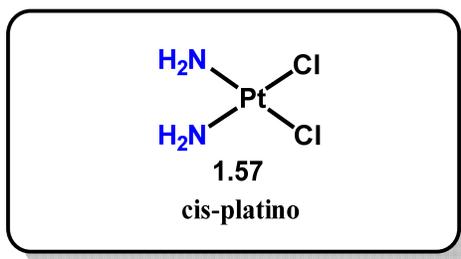


Figura 1.16. Estructura del cis-Platino<sup>110</sup>.

Los estudios confirmaron que el cis-platino ejerce su actividad anticancerosa atacando más de un lugar dentro de las células. Generalmente se une a las bases nitrogenadas del ADN genómico (ADNg) o al ADN mitocondrial (ADNmt) para crear lesiones (en el ADN),

bloquear la producción de ADN, ARNm y proteínas, detener la replicación del ADN y activar varias vías de transducción, que finalmente conducen a la necrosis o apoptosis<sup>26</sup>.

Debido a que el cis-platino es un compuesto que también ataca a células no cancerosas, tiene efectos negativos sobre la salud, entre los que destacan: daños a nivel renal (nefrotoxicidad), problemas gastrointestinales, mielosupresión, ototoxicidad y neurotoxicidad. Para evitar daños en los riñones, el paciente es sometido a una diuresis salina mediante el suministro de furosemida<sup>114</sup>. Por tal motivo, se han desarrollado nuevos compuestos derivados de platino con otros ligantes lábiles derivados de ácidos carboxílicos como el carboplatino, oxalilplatino, nedaplatino, heptaplatino y lobaplatino (figura 1.17), con el objetivo de disminuir sus efectos secundarios<sup>115</sup>.

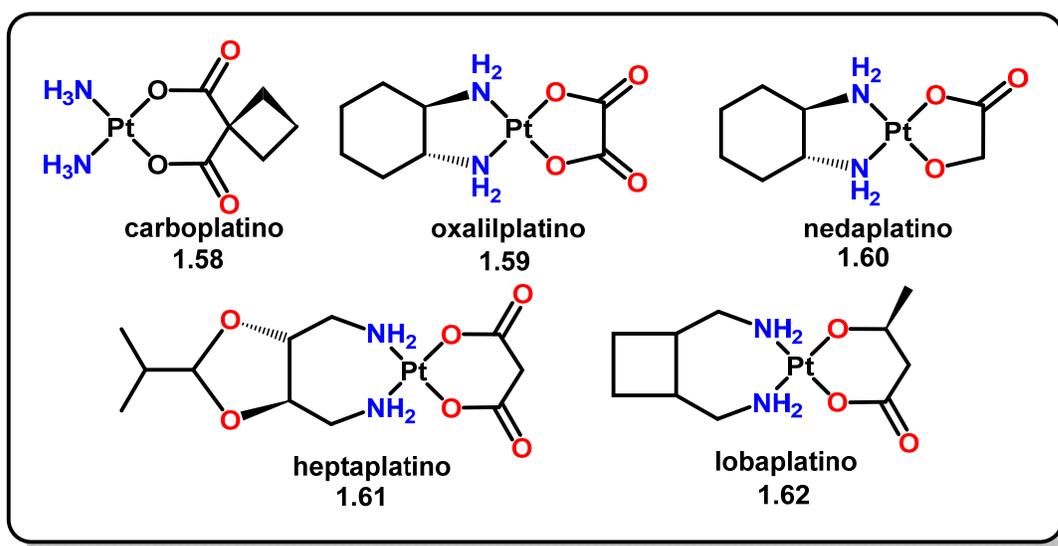


Figura 1.17. Estructuras de compuestos análogos al cis-platino<sup>116</sup>.

Tabla 1.1. Compuestos de Pt(II) empleados como agentes antineoplásicos y su fecha de aprobación<sup>116</sup>.

Compuesto	Nombre de la investigación	Tipo de cáncer	Aprobación otorgada	Alcance de la aprobación
Cisplatino	CCDP	Ovario	1978	Global
Carboplatino	JM8	Ovario	1989	Global
Oxalilplatino	1-OHP	Colon	2002	Global
Nedaplatino	254-S	Mama y pulmón	1995	Japón
Heptaplatino	SKI 2053R	gástrico	1999	Corea
Lobaplatino	D-19466	Esófago y leucemia	2010	China

- Compuestos iminofosfina de Pd(II), Pt(II) y Au(I) empleados como agentes citotóxicos

Los compuestos de Pd(II) y Pt(II) con ligantes bidentados iminofosfina han sido reportado como agentes citotóxicos, ya que también mantienen una geometría cuadrada plana (figura 1.18), dejando en posición –cis a los ligantes auxiliares X (X=halógeno) semejante al cis-platino y a otros derivados de Pt(II), por lo que se espera que su actividad biológica ante diferentes líneas celulares sea comparable.

Sin embargo, se ha encontrado que los compuestos de Pd poseen una baja actividad antitumoral con respecto al platino, principalmente atribuido a la hidrólisis rápida de los grupos salientes cloruro, ya que los ligantes disocian fácilmente en solución ( $10^5$  veces más rápido que el platino), produciendo especies biológicamente inactivas que ya no pueden reaccionar con las bases nitrogenadas del ADN. Sin embargo se ha reportado que el mecanismo por el cual el paladio es activo es debido a la generación de radicales hidroxilo, provocando roturas de doble cadena de ADN<sup>117</sup>. A pesar de este inconveniente, el paladio es un candidato adecuado para la síntesis de metalofármacos porque muestra propiedades estructurales similares a las del platino y también exhibe una citotoxicidad prometedora y con menores efectos secundarios<sup>118</sup>.

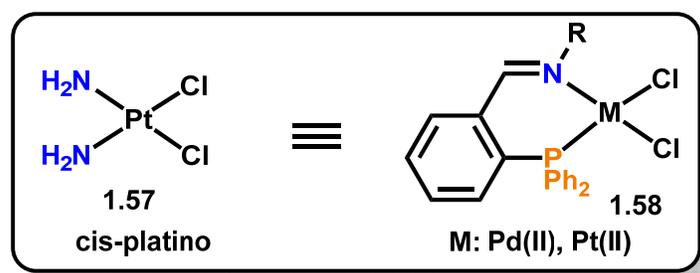


Figura 1.18. Analogía estructural entre el cis-platino y compuestos de Pt(II) con ligantes iminofosfina.

Por una parte, en 2013 Chiririwa y colaboradores reportaron en 2 publicaciones la actividad citotóxica *in vitro* de compuestos de Pd(II) Pt y Au(I) con imiofosfinas, frente a líneas celulares de esófago (WHCO1 y KYSE450, figura 1.19) con paladio, y colon humano (HT-29, figura 1.20) con platino y oro<sup>67,68</sup>.

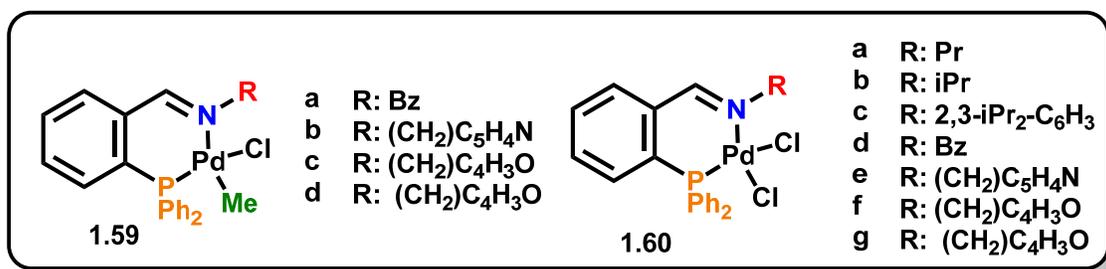


Figura 1.19. Iminofosfinas de Pd(II) empleados como posibles agentes citotóxicos<sup>67</sup>.

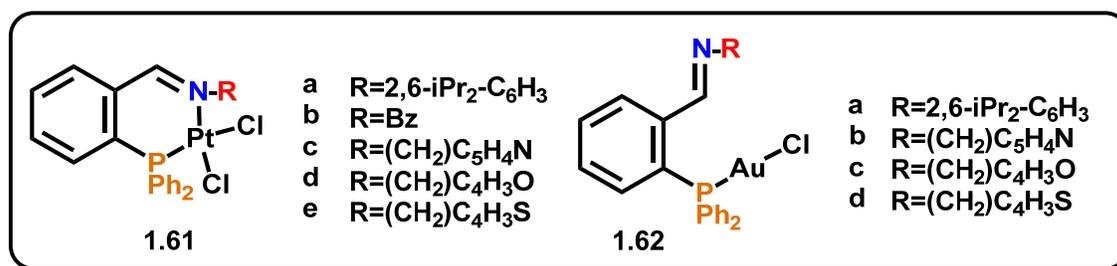
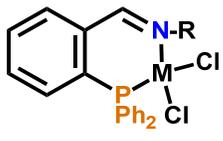


Figura 1.20. Iminofosfinas de Pt(II) y Au(I) empleados como posibles agentes citotóxicos<sup>68</sup>.

Los resultados observados por difracción de rayos x de monocristal revelaron que tanto los compuestos de Pd(II) (**1.59**, **1.60**) y Pt(II) (**1.61**) poseen un modo de coordinación bidentado mediante los átomos de fósforo y nitrógeno, adoptando una geometría plano cuadrada ligeramente distorsionada semejante al cis-platino, mientras que los derivados de Au(I) (compuesto **1.62**, figura **1.20**) muestran una geometría lineal al coordinarse únicamente por el átomo de fósforo. La principal limitante para llevar a cabo un estudio completo fue la baja solubilidad de los compuestos de paladio(II) en DMSO (compuestos **1.60c-g**), probablemente se atribuye al tipo de amina, cuyos fragmentos son aromático, mientras que la presencia del ligante metil en los compuestos de Pd(II) **1.59a-d** (figura **1.19**) favoreció su solubilidad en este disolvente. Los resultados fueron prometedores, ya que para las especies de paladio se encontraron valores de IC<sub>50</sub> entre 19.02-45.27 μM para la línea celular WHCO1 y 10.03-68.54μM para la línea KYSE 450. Para platino se encontraron valores de IC<sub>50</sub> entre 2.5-9.4 μM (WHCO1), 2.2–7.6 μM (KYSE450), y oro 3.41-8.42 μM (WHCO1), 5.23-6.89 μM (KYSE450), siendo valores comparables a la referencia cis-platino (15–18 μM).

Motswainyana et al. reportaron 4 compuestos de Pd(II) y de Pt(II) con ligantes iminofosfina, evaluaron su actividad citotóxica frente a las líneas celulares de mama (MCF-7) y colon (HT-29)<sup>66</sup>.

Los compuestos **1.63a-d** de paladio (II) y platino (II) demostraron poseer notables actividades antiproliferativas contra las líneas celulares cancerosas MCF-7 y HT-29 en comparación con el fármaco de referencia cisplatino ( $IC_{50} = 100 \mu M$ ).

 <b>1.63</b>	$IC_{50} (\mu M)$		
	compuesto	MCF-7	HT-29
M=Pd(a), M=Pt(c) R=2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1.84a</b>	43.5	48
M=Pd(b), M=Pt(d) R=2,6-MeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>1.84b</b>	28.5	29
	<b>1.84c</b>	87	55
	<b>1.84d</b>	86	50
	cis-Pt	100	100

**Figura 1.21.** Evaluación citotóxica de compuestos de Pd(II) y Pt(II) en líneas celulares de mama y colon.

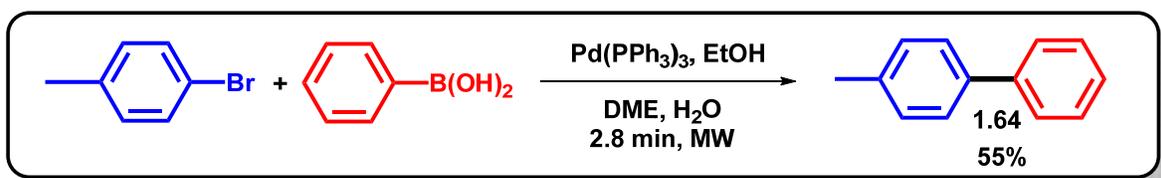
Además, los compuestos de Pd(II) resultaron ser más activos que los derivados de Pt(II) en ambas líneas. Por ejemplo, **1.63a** y **1.63b** mostraron una eficacia citotóxica que es casi tres veces mayor que la de los complejos **1.63c** y **1.63d** contra las líneas celulares cancerosas MCF-7, esto podría atribuirse a la mayor solubilidad acuosa de los derivados de paladio (II), que les permite disociarse fácilmente en solución y ser más biodisponibles.

En resumen, los ligantes bidentados iminofosfina son buenos candidatos para la preparación de compuestos metálicos con posible actividad citotóxica. La solubilidad es un factor importante, ya que de ello depende la biodisponibilidad de los compuestos en sistemas biológicos, tanto que la elección de la amina influenciará en la solubilidad del compuesto preparado. En el caso de los compuestos paladio se logra observar una actividad incluso superior a los compuestos de platino.

Aunque los compuestos de Au(I) presenten actividades superiores al cis-platino, aún quedan dudas de su mecanismo de acción. Para las especies de oro el mecanismo por el cuál ataca a células cancerígenas aún es incierto, aunque hay una hipótesis que sostiene que el mecanismo por el cual éste metal actúa son por cambios morfológicos en la mitocondria, por agotamiento del ATP y cambios en el consumo de oxígeno en la célula<sup>119</sup>.

- Reacciones de acoplamiento C-C en medio acuoso

La reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura es una de las más importantes transformaciones sintéticas del siglo 20. Su uso ha cambiado drásticamente el área de la síntesis orgánica ya que es difícil encontrar hoy en día procesos en los cuales no esté involucrada<sup>120</sup>. Varios protocolos sostenibles y ecológicos se han desarrollado en la última década para la síntesis de biarilos. Entre estos, la técnica de calentamiento por microondas se ha vuelto cada vez más popular en las reacciones y transformaciones orgánicas en la última década. El primer reporte sobre las condiciones generales para el mejoramiento de reacción de Suzuki-Miyaura fue realizada por Larhed y Hallberg (esquema 1.9) quienes demostraron que el ácido fenilborónico puede ser acoplado con 4-bromotolueno para dar un rendimiento moderado del producto deseado en menos de tres minutos<sup>121</sup>. El mismo acoplamiento puede ser logrado bajo condiciones térmicas de calentamiento, sin embargo, los tiempos de reacción se prolongan hasta las 4 horas.



Esquema 1.9. Primer reporte de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura promovido por microondas<sup>121</sup>.

- Ligantes hidrosolubles empleados en catálisis homogénea

En una reacción química los disolventes, reactivos y catalizadores se eligen para encontrar soluciones alternativas económicas, más ecológicas y más sostenibles mediante el diseño y el uso de catalizadores que reducen los desechos químicos perjudiciales para la salud humana y el medio ambiente. Las emisiones de los disolventes orgánicos y los vapores de éstos son la causa principal de los problemas de contaminación durante la síntesis de compuestos orgánicos. Por lo tanto, la elección de un disolvente y el catalizador parecen ser la decisión más importante. En la actualidad se han implementado protocolos en los cuales se emplea agua como medio de reacción, ya que es un disolvente no tóxico y poco volátil. Sin embargo, tiene el inconveniente de que la mayoría de los sustratos (incluyendo el catalizador) poseen una baja solubilidad en este medio o sufren degradación. Para lograr contrarrestar este inconveniente, se han sintetizado ligantes fosfina con grupos sulfonato (**1.65**, **1.66**) o

fragmentos de sales de amonio cuaternarias (**1.67**, **1.68**), los cuales le proporcionan solubilidad en agua<sup>61</sup>.

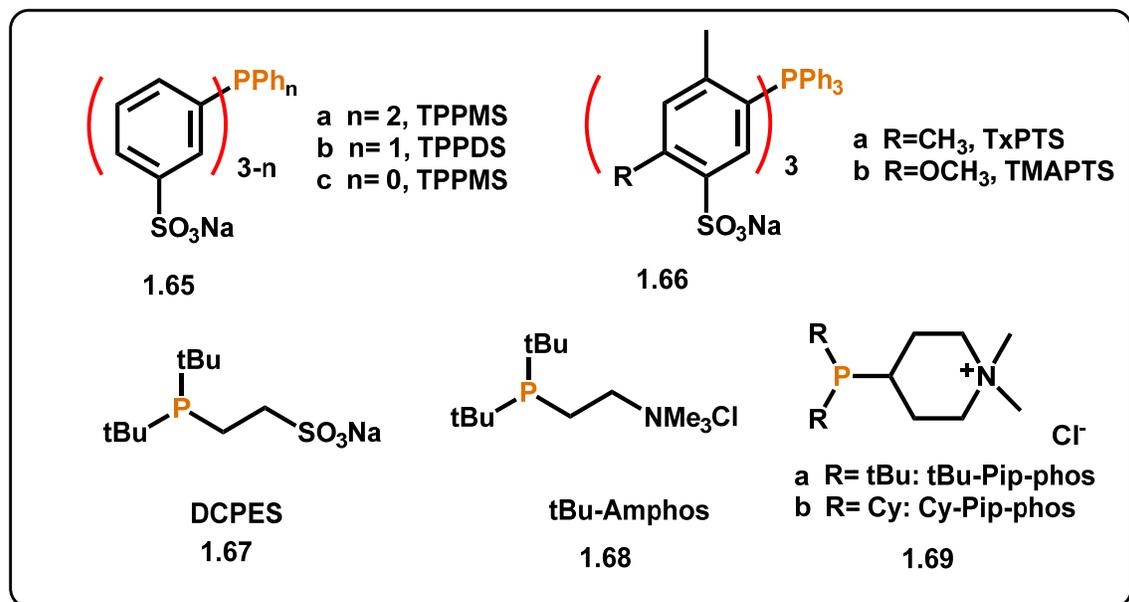
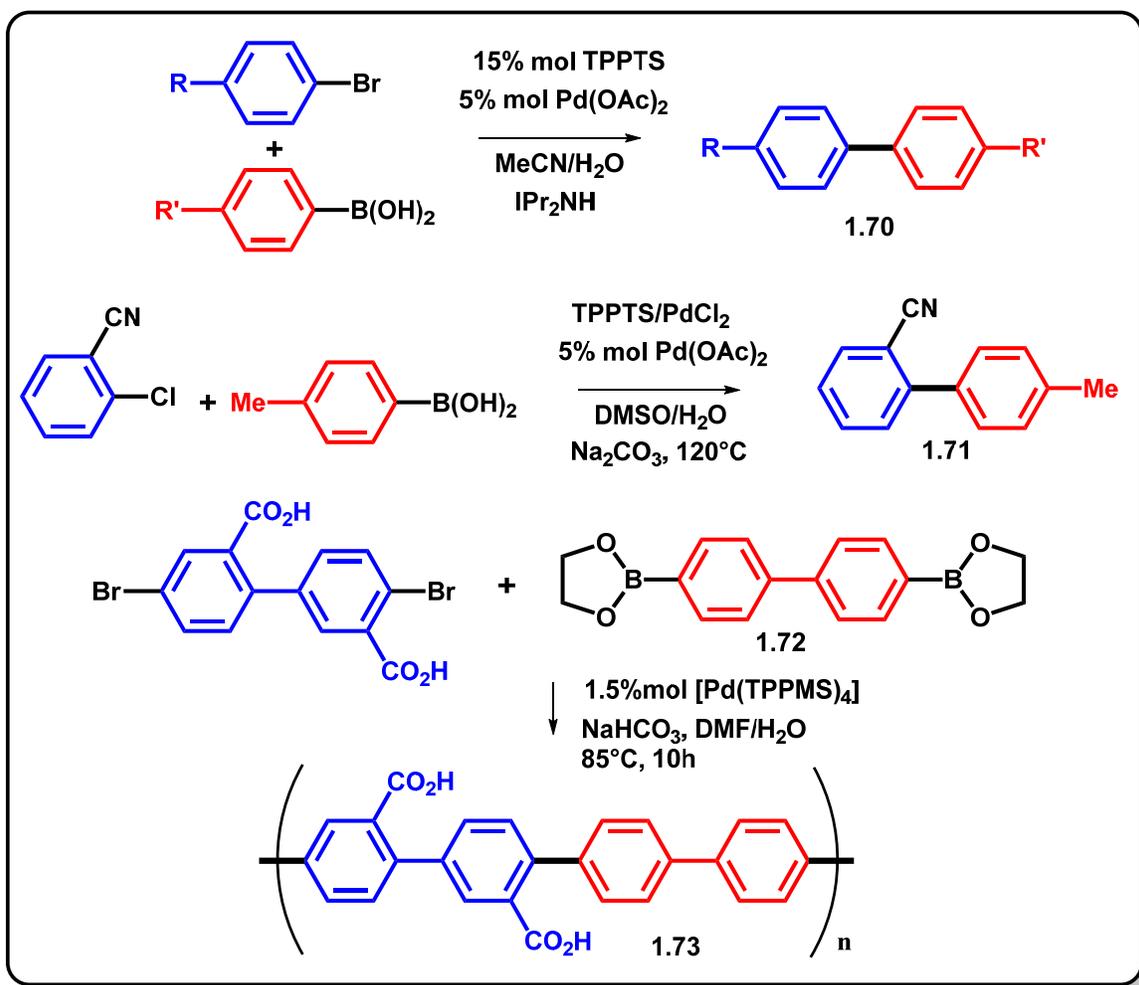


Figura 1.22. Ligantes fosfina solubles en agua<sup>61</sup>.

Otra alternativa a este problema es el uso de agentes de transferencia de fase (PTC) tales como sales de amonio cuaternarias como el fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). Estos compuestos tienen como objetivo transferir la masa del reactivo a la zona donde está ocurriendo la reacción<sup>122,123</sup>.

A su vez, la adición de un segundo disolvente al sistema podría incrementar la solubilidad de los reactivos que son insolubles. Los sistemas binarios más comunes adaptados en síntesis de biarilos catalizados por paladio son MeCN/H<sub>2</sub>O, DMSO/H<sub>2</sub>O, DMF/H<sub>2</sub>O, entre otros (esquema **1.10**)<sup>124,125</sup>.



Esquema 1.10. Acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura empleando ligantes solubles en agua<sup>61,124,125</sup>.

Sin embargo, bajo estas condiciones aún se requieren tiempos prolongados de reacción, que puede ir de 0.5 a 72 horas, lo que implica un consumo energético considerable<sup>125</sup>. Una alternativa a los métodos de convencionales de calentamiento es el uso de equipo de microondas. Mientras que un calentamiento térmico ocurre en el orden de minutos, un calentamiento por microondas sucede en el orden de los nanosegundos (10<sup>-9</sup>s)<sup>126</sup>.

- Calentamiento por microondas

Las microondas son un tipo de radiación electromagnética (entre 300 MHz y 30 GHz) que no posee la energía suficiente para llevar a cabo cambios químicos de una molécula

(ionización o ruptura de enlaces), sin embargo sí incrementa la energía cinética de moléculas polares como por ejemplo agua, alcoholes, DMSO, DMF, etc<sup>127</sup>.

El calentamiento por microondas es un proceso “frío” in situ, produciendo calor únicamente cuando hay absorción de energía de la disolución. Los dos mecanismos primarios de absorción de microondas son rotación de dipolos y conductancia iónica (figura 1.23). En el primer mecanismo, los dipolos moleculares de la molécula se alinean con el campo eléctrico aplicado. La oscilación del campo eléctrico aplicado produce un movimiento molecular forzado del dipolo de las moléculas, dando como resultado fricción entre las moléculas, calentando la disolución. La frecuencia comúnmente empleada en equipos de laboratorio es de 2.45 GHz<sup>128</sup>.

En el mecanismo por inducción iónica, las especies iónicas que se encuentran en disolución migran de un lado a otro de acuerdo a la polaridad del campo electromagnético. Los iones acelerados encuentran resistencia a su flujo y el calentamiento es una consecuencia natural<sup>127</sup>.

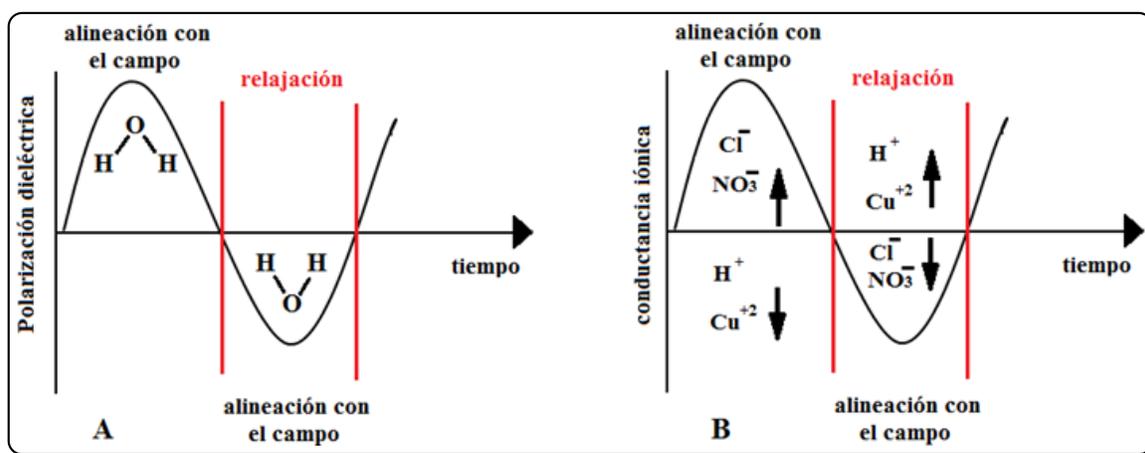


Figura 1.23. Mecanismos de calentamiento por microondas. A: polarización dieléctrica; B: conductancia iónica<sup>127</sup>.

El calentamiento producido por esta radiación se lleva a cabo en el interior del medio, mientras que en el método tradicional ocurre en las paredes, propagándose en el medio por convección(figura 1.24)<sup>129</sup>.

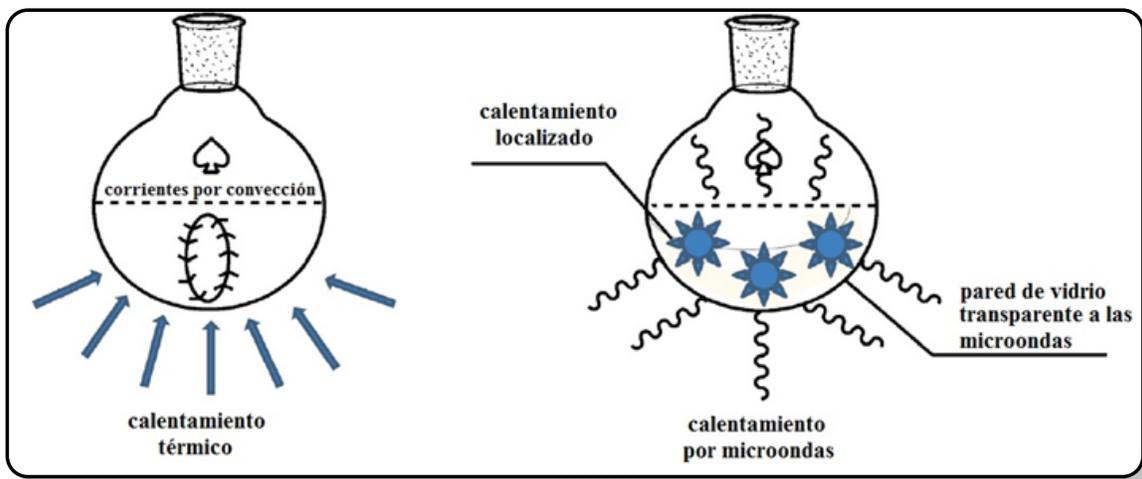


Figura 1.24. Representación gráfica de calentamiento térmico y calentamiento por microondas.

De este modo, combinando todos estos factores mencionados con anterioridad con el fin de optimizar un proceso catalítico, se puede minimizar el consumo energético y los tiempos prolongados de reacción empleando a las microondas como fuente alterna de energía. También es posible aumentar la solubilidad de los reactivos y el catalizador empleando ligantes potencialmente hidrosolubles (figura 1.25).

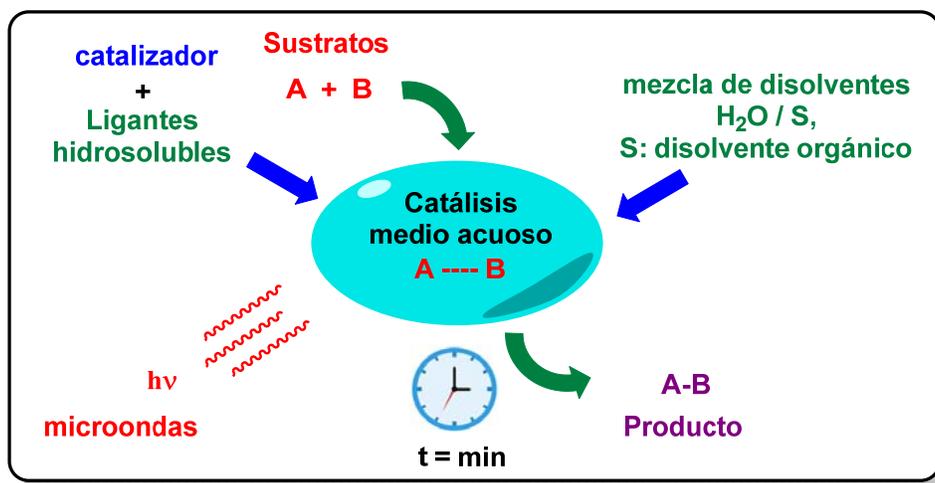
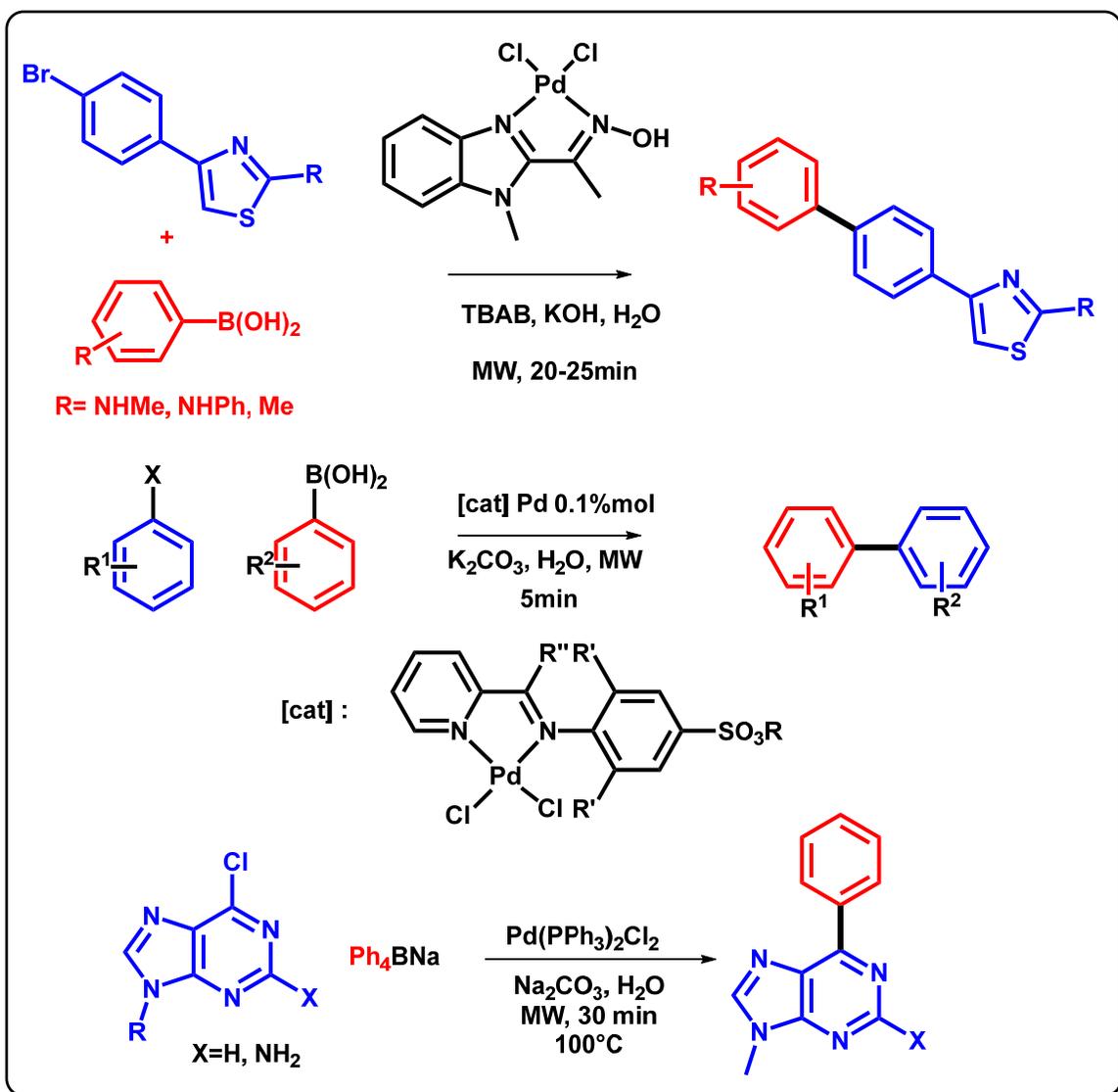


Figura 1.25. Factores que optimizan una reacción química en sistemas acuosos.



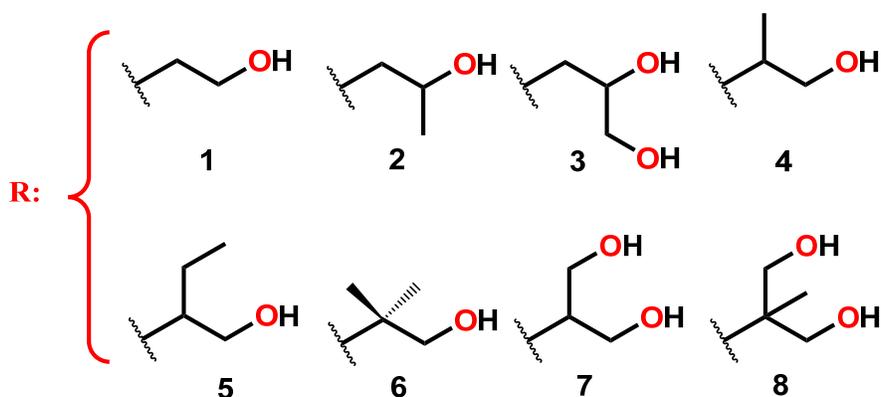
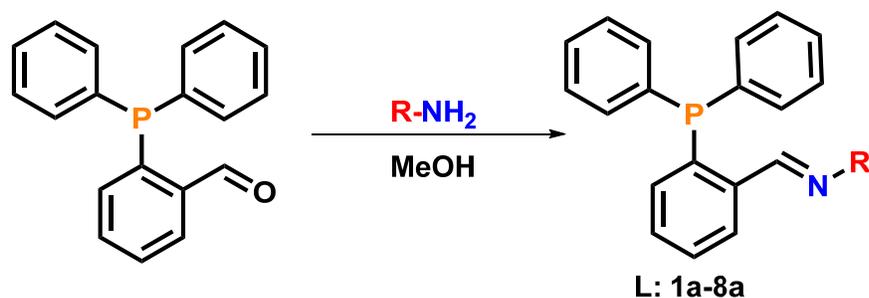
Esquema 1.11. Ejemplos de acoplamientos C-C tipo Suzuki-Miyaura en medio acuoso empleando catalizadores hidrosolubles, agentes de transferencia de masa y microondas como fuente de calentamiento<sup>130-132</sup>.

Por lo tanto, la síntesis asistida por microondas es una de las técnicas más usadas en investigación como un método alternativo de calentamiento, ya que se emplea para llevar a cabo reacciones químicas de manera eficiente<sup>131-133</sup>. Bajo esta modalidad se tiene la ventaja de poder llevar a cabo reacciones en tiempos más cortos que por otros métodos térmicos, además de permitir obtener los productos deseados mejorando sus rendimientos.

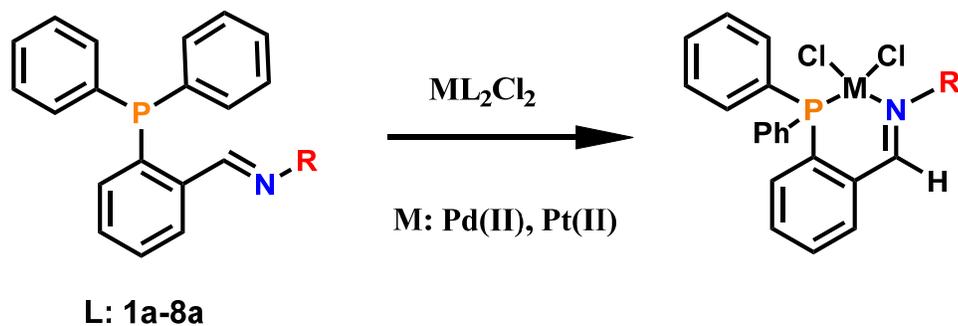
## 2.1.Objetivos

### Generales

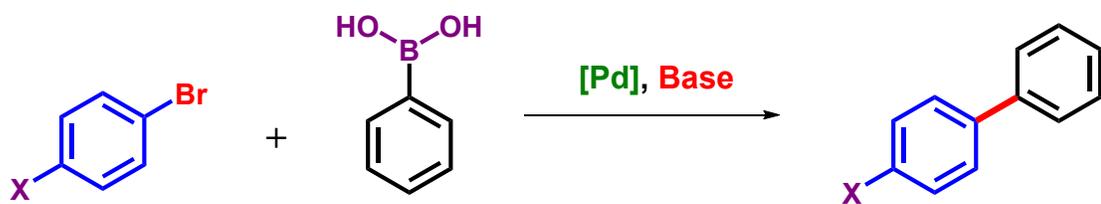
- Sintetizar y caracterizar la serie de ligantes iminofosfina potencialmente hidrosolubles a partir de aminoalcoholes ilustrados en el siguiente esquema de reacción:



- Explorar la reactividad de estas especies frente a materias primas de metales del grupo 10 (Pd(II) y Pt(II)) con el fin de obtener los correspondientes compuestos de coordinación. Llevar a cabo su caracterización por técnicas espectroscópicas.



- Evaluar la actividad catalítica de los derivados de Pd(II) en la reacción de Suzuki-Miyaura y analizar la viabilidad de la reacción en medios acuoso.



X=H, Cl, I, NH<sub>2</sub>, COH,  
NO<sub>2</sub>, CN, OH, CH<sub>3</sub>

- Evaluar a actividad citotóxica de los compuestos de paladio y platino frente a diversas líneas celulares cancerígenas humanas y establecer una relación actividad-estructura química.
- Obtener las estructuras por difracción de rayos X de monocristal de los compuestos metálicos para estudiar los posibles modos de coordinación de acuerdo al tipo de aminoalcohol empleado.

#### Particulares

- Encontrar las condiciones óptimas de temperatura, tiempo y cantidad de catalizador en las cuales se obtiene bifenilo en altos porcentajes de conversión.
- Determinar los efectos estéricos y electrónicos de los ligantes iminofosfina que influya en la formación del bifenilo.
- Dada la presencia de los grupos hidroxilo en los ligantes y en los correspondientes derivados de Pd(II) y Pt(II), estudiar las potenciales interacciones no-covalentes en estado sólido y determinar su relevancia en los arreglos cristalinos.

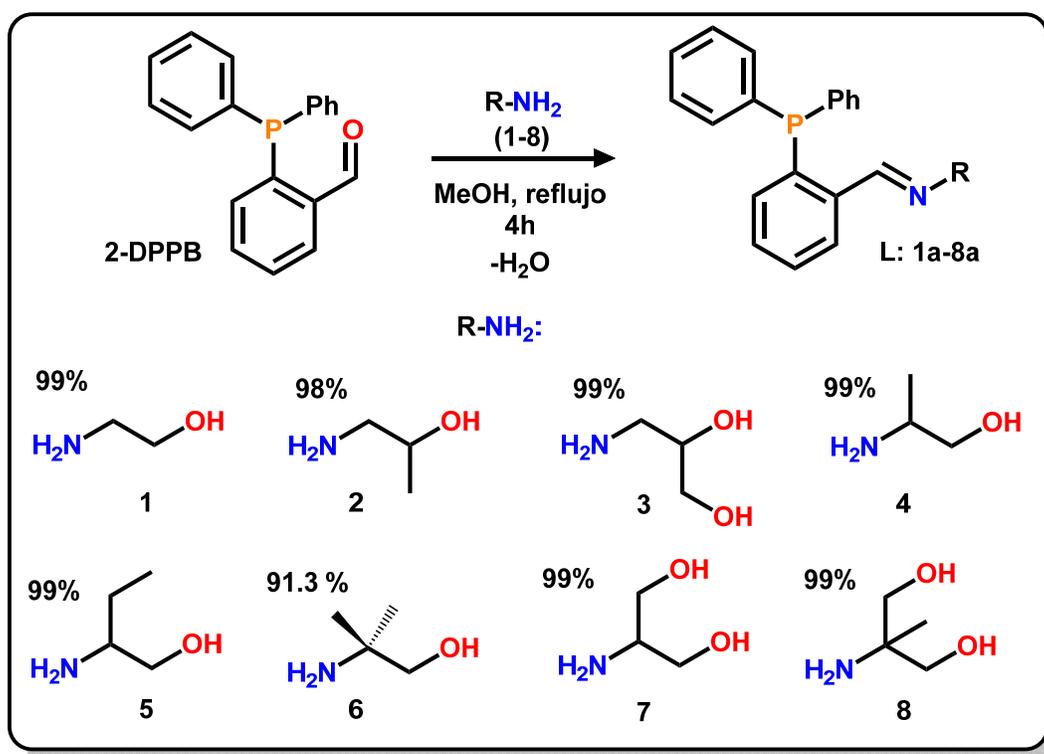
## 2.2.Hipótesis

- Los ligantes iminofosfina derivados de aminoalcoholes tendrán una gran afinidad por metales como Pd(II) y Pt(II) debido a que formarán compuestos quelato de seis miembros con átomos donadores de fósforo y nitrógeno altamente coordinantes.
- Los ligantes derivados de aminoalcoholes aportarán un alto grado de solubilidad a los compuestos metálicos tanto en solventes polares como en medios acuosos debido a la presencia de múltiples grupos -OH.
- Los compuestos de paladio y de platino presentarán una actividad citotóxica comparable con el cis-platino en diferentes líneas celulares debido a su semejanza estructural tipo plana cuadrado con ligantes cloruros en posición -cis.
- La cristalización de los compuestos metálicos será facilitada debido a la presencia de grupos -OH, los cuales son capaces de establecer puentes de hidrógeno en estado sólido.
- La variación del tipo de aminoalcohol en el ligante modificará sus propiedades electrónicas, lo cual se verá reflejado en la espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  y  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ .
- Los compuestos de paladio serán capaces de catalizar la reacción de acoplamiento C-C entre el ácido fenilborónico y el bromobenceno e medios acuosos.

### 3. Resultados y discusión

- Síntesis de ligantes.

Los ligantes se prepararon a partir de la reacción de condensación entre la 2-(difenilfosfina)-benzaldehído (**2-DPPB**) y los aminoalcoholes **R-NH<sub>2</sub>** etanolamina (**1**), (±)-1-amino-2-propanol (**2**), (±)-3-amino-1,2-propanodiol (**3**), (±)-2-amino-1-propanol (**4**), 2-Amino-1-butanol (**5**), 2-amino-2-metil-1-propanol (**6**), 2-amino-1,3-propanodiol o serinol (**7**), y 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol (**8**) como se muestra en el esquema **2.1**.

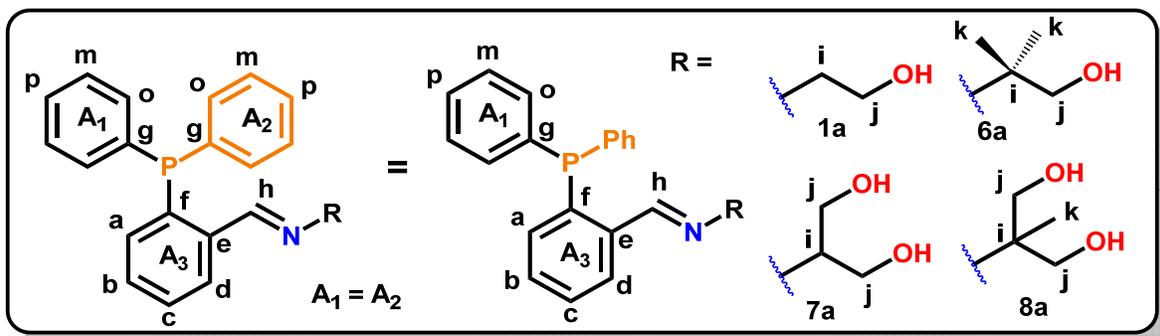


Esquema 2.1. Ligantes iminofosfina sintetizados a partir de los aminoalcoholes 1-8.

Los ligantes sintetizados fueron obtenidos como aceites de color ámbar (a excepción de los compuestos **4a** y **5a** que fueron sólidos blancos) y en rendimientos arriba del 91%. Todos los espectros de los compuestos sintetizados se obtuvieron en DMSO-*d*<sub>6</sub> a temperatura ambiente, y las asignaciones de los átomos de hidrógeno y de carbono se lograron en conjunto por espectroscopías bidimensionales <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} HSQC y HMBC y experimentos DEPT 135.

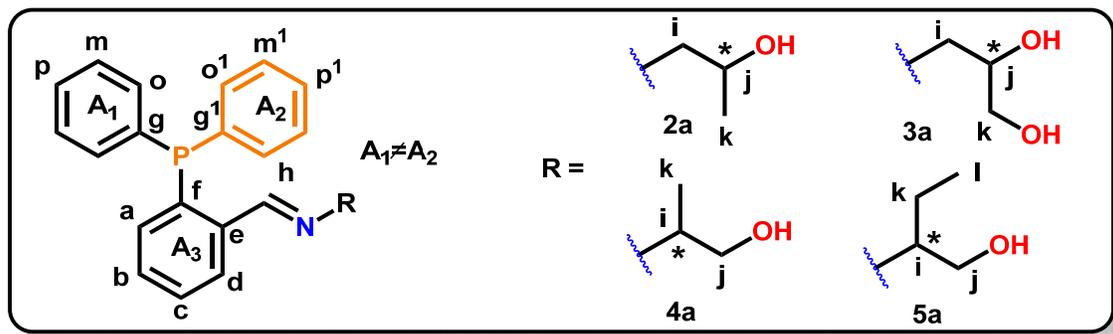
- Caracterización de RMN

Dada la similitud entre los compuestos **1a-8a**, se propone el siguiente sistema para enumerar estos ligantes:



**Figura 2.1.** Sistema empleado para asignar posiciones en anillos aromáticos en **1a**, **6a**, **7a** y **8a**.

En el caso de los compuestos **1a**, **6a**, **7a** y **8a**, los anillos fenilo **A<sub>1</sub>** y **A<sub>2</sub>** son equivalentes, por lo que solo nos referiremos a uno de ellos, mientras que en los compuestos **2a**, **3a**, **4a** y **5a**, que contienen centros quirales en la cadena alifática del fragmento de aminoalcohol, se observó que los desplazamientos químicos de las señales de los átomos de carbono (**C<sub>o</sub>**, **C<sub>m</sub>**, **C<sub>p</sub>**, **C<sub>g</sub>**) de los grupos fenilo **A<sub>1</sub>** y **A<sub>2</sub>** en  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  difieren ligeramente, por lo que se emplea la siguiente notación:



**Figura 2.2.** Sistema empleado para asignar posiciones en anillos aromáticos en **2a**, **3a**, **4a** y **5a**.

Para cuestiones prácticas, a continuación se muestra la descripción del compuesto **1a**; para más a detalle, en la sección de anexos se encuentran los espectros restantes de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos **2a-8a** con el formato que posee **1a**.

- Compuesto **1a**
- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de compuesto **1a**

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1a** (figura 2.3) fue posible confirmar la obtención del ligante al observar la señal del protón del grupo imina ( $\text{H}_h$ ) en  $\delta=8.81$  ppm (d), debido al acoplamiento existente con el átomo de fósforo. Además se lograron observar los diez protones aromáticos de los dos fenilos (*o*, *m*, *p*) y los cuatro del anillo que contiene a los átomos de P y N ( $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b$ ,  $\text{H}_c$ ,  $\text{H}_d$ ) entre 6.8 y 8.8 ppm. Sin embargo, las señales correspondientes de los protones  $\text{H}_i$  y  $\text{H}_j$  se traslapan con la señal de  $\text{H}_2\text{O}$  residual en el disolvente.

La asignación inequívoca se logró mediante los experimentos bidimensionales  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  HSQC y HMBC (ver sección de anexos).

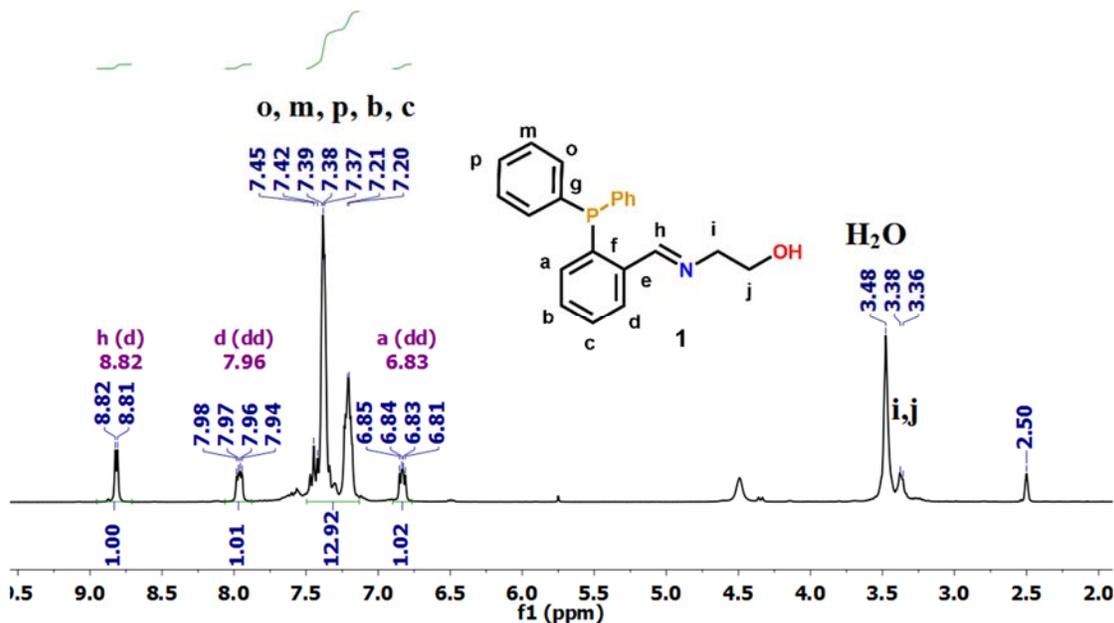


Figura 2.3. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de compuesto **1a** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 300 MHz.

- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  compuesto **1a**

En el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (figura 2.4) se observan las 13 señales esperadas para la estructura propuesta del compuesto **1a**. Debido a la presencia del átomo de fósforo en la molécula, los átomos de carbono adyacentes se acoplan a este heteroátomo, presentándose como dobletes

en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ . Las constantes de acoplamiento  $J(\text{P-C})$  se encuentran entre 4.00 y 20 Hz y en este caso, la magnitud depende de la cercanía del átomo de carbono con el de fósforo (a mayor separación del átomo de fósforo, menor es constante de acoplamiento)<sup>134</sup>. La señal del grupo imina se observa en  $\delta=159.54$  ppm como doblete, mientras que las señales en 60.08ppm ( $\text{C}_j$ ) y 63.3ppm ( $\text{C}_i$ ) confirman la presencia del fragmento alifático  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$  en el ligante.

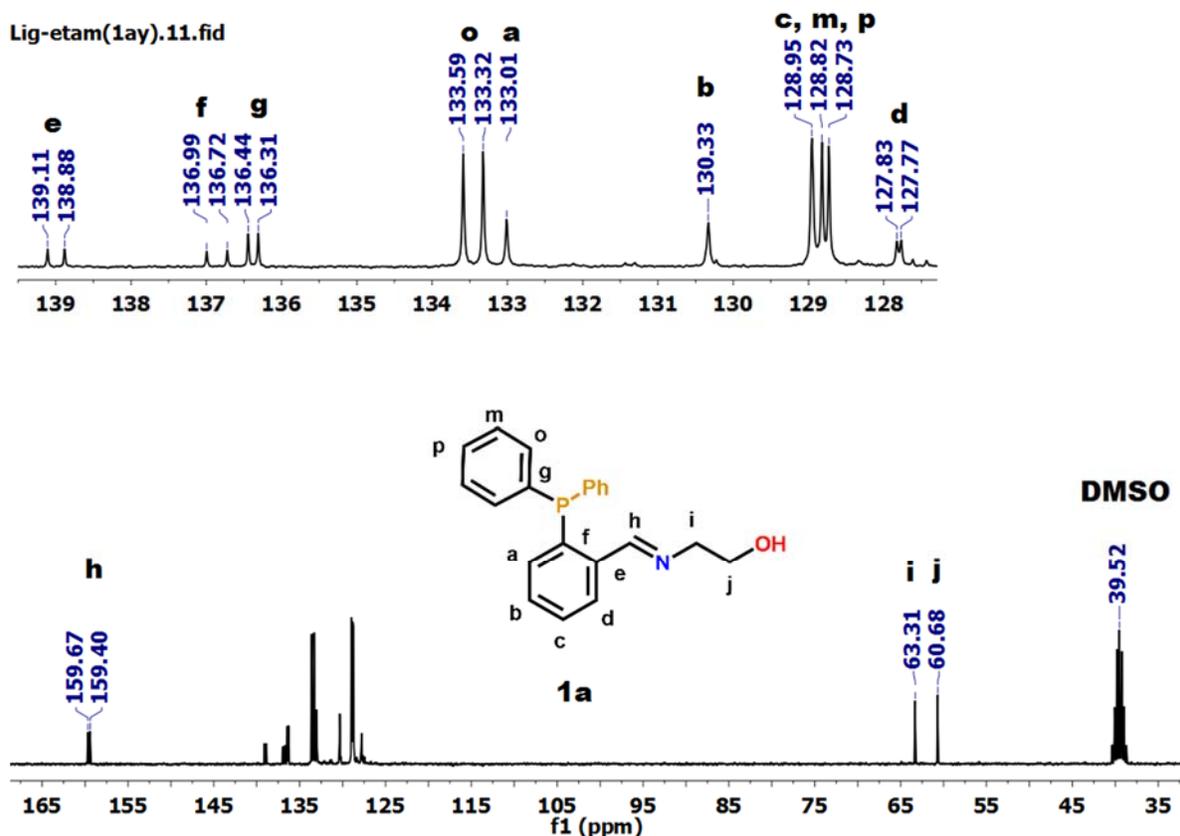


Figura 2.4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **1a** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 75MHz y t.a.

- Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  compuesto **1a**

El espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de el compuesto **1a** (figura 2.5) confirma la presencia de fósforo en la estructura, observándose una señal simple en  $\delta=-14.72$  ppm con un ligero residuo de óxido de fosfina cercano a +300 ppm. Los resultado son congruentes con lo reportado para ligantes iminofosfina, ya que los valores de desplazamiento químico de las y constantes de acoplamiento de las señales del grupo imina y fosfina en  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{31}\text{P}$  son semejantes a los obtenidos en este trabajo<sup>91,96,98</sup>.

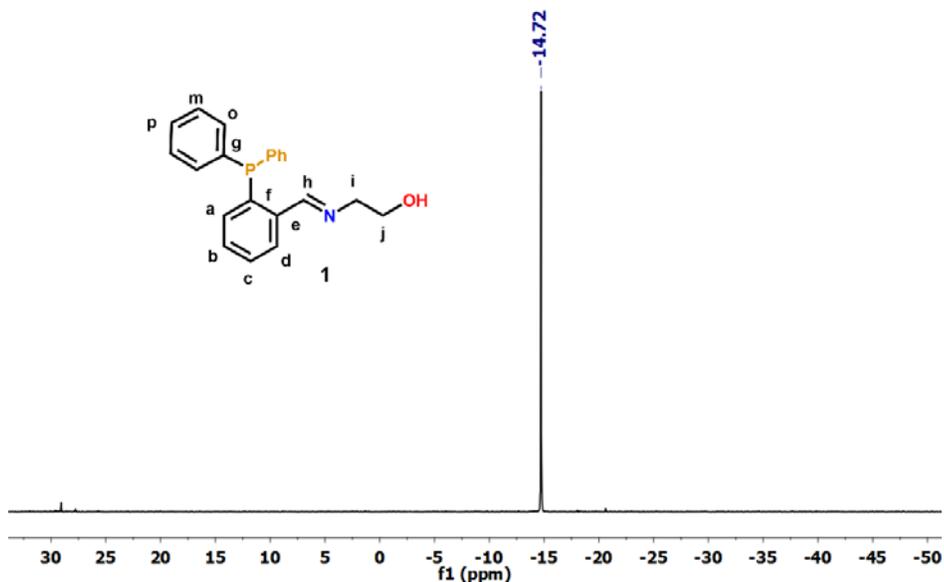


Figura 2.5. Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **1a** en DMSO- $d_6$  a 121.5MHz y t.a.

- Comparación de espectros de RMN  $^1\text{H}$  de compuestos **1a-8a**

En la figura 2.6 se muestran los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los ligantes **1a-8a** en el intervalo 0.00 - 9.50 ppm. De acuerdo a la naturaleza del protón, podemos dividirlo en tres secciones: zona de imina (8.68-8.82 ppm), aromáticos (8.00-6.50 ppm) y alifáticos (0.88 - 3.78 ppm).

A campo alto se encuentra la señal del grupo imina como un doblete ( $\mathbf{H}_h$ ) que al integrar resulta para 1H. Esta señal se localiza entre 8.68 y 8.82ppm, confirmando la formación del enlace C=N. Posteriormente, en la zona de aromáticos (8.00-6.50 ppm) encontramos las señales de los hidrógenos de los grupos fenilo de la fosfina ( $\mathbf{H}_o$ ,  $\mathbf{H}_m$  y  $\mathbf{H}_p$ ) y del anillo aromático  $\mathbf{H}_{a-d}$  (anillo aromático que conecta a los átomos donadores de P y de N del ligante bidentado).

Entre 7.86-8.00 ppm se encuentra una señal aislada que corresponde a  $\mathbf{H}_a$ , la cual presenta multiplicidad doble de dobles (dd), e integra para 1H. Más adelante, entre 7.26 y 7.50 ppm se encuentran las señales  $\mathbf{H}_{b,c}$  traslapadas con las señales de  $\mathbf{H}_{m,p}$ ; más adelante, entre 7.12-7.27 a protón  $\mathbf{H}_o$ . Integrando esta región, resulta un valor aproximado de 13H. Entre 6.70 – 6.88 ppm se encuentra la señal del protón  $\mathbf{H}_a$  que integra para 1H, con multiplicidad dd.

Por último, a campo alto (0.88 - 3.78 ppm) las señales los protones tipo  $\text{sp}^3$  ( $\mathbf{H}_i$ ,  $\mathbf{H}_j$ ,  $\mathbf{H}_k$  y  $\mathbf{H}_l$ ) del fragmento alifático, lo que también confirma la obtención del ligante iminofosfina.

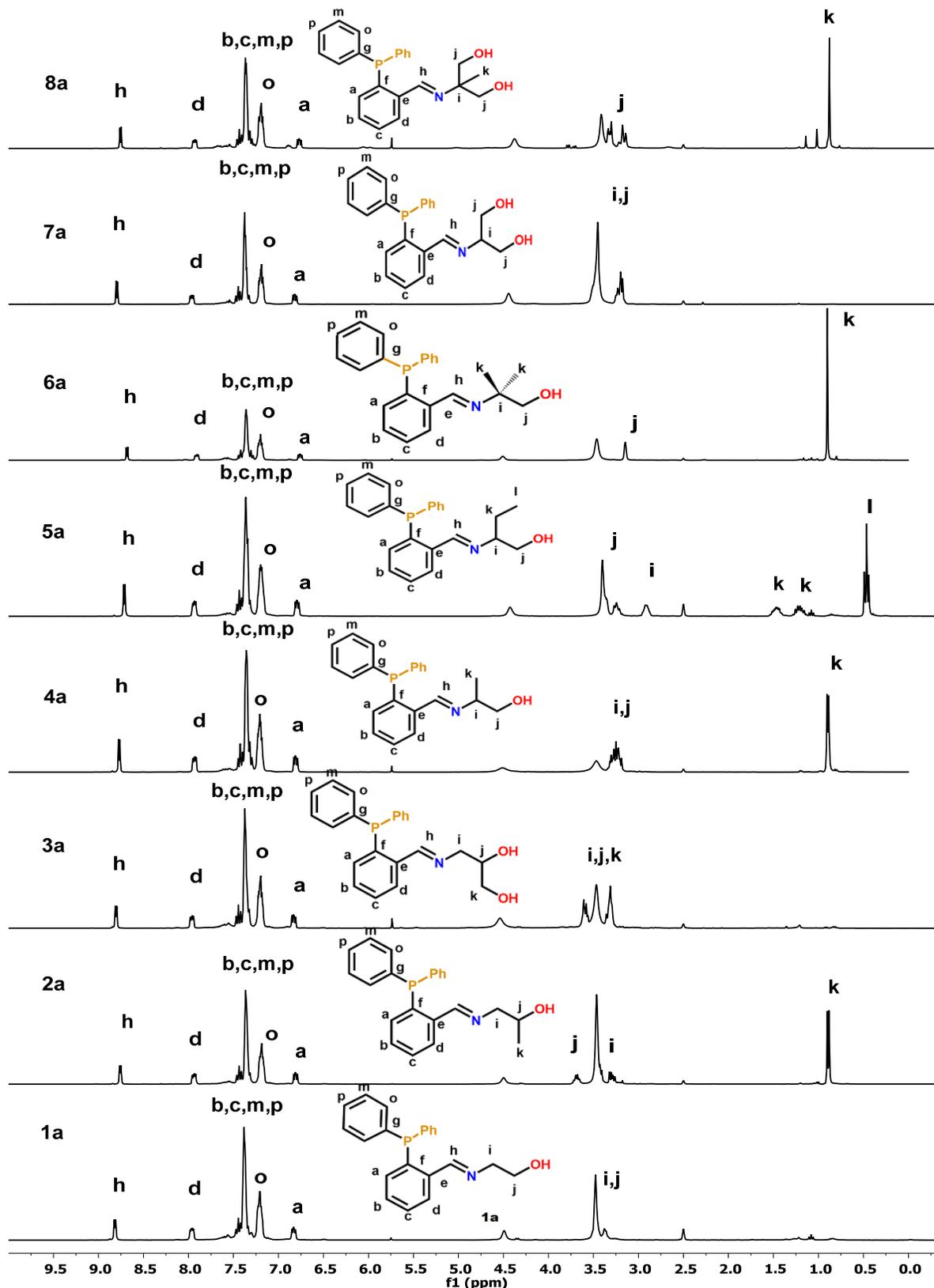


Figura 2.6. Espectros de RMN <sup>1</sup>H de compuestos **1a-8a** (DMSO-*d*<sub>6</sub> a 300 MHz) en el intervalo de 0.00 – 9.50 ppm.

En la tabla 2.1 se muestran los desplazamientos químicos obtenidos a partir de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , en el intervalo 6.80-8.80 ppm (protones aromáticos y del grupo imina).

Tabla 2.1. Desplazamientos químicos de ligantes en RMN de  $^1\text{H}$  en el intervalo 6.80-8.00 ppm.

compuesto	$\delta$ (ppm) / J (Hz)							
	H <sub>a</sub>	H <sub>b</sub>	H <sub>c</sub>	H <sub>d</sub>	H <sub>o</sub>	H <sub>m</sub>	H <sub>p</sub>	H imina
<b>1a</b>	6.83(dd) / 7.61Hz 4.56Hz	7.16-7.47(m)		7.96(dd) / 7.74 Hz 3.98 Hz	7.21 (m)		7.16-7.27(m)	8.82(d) / 4.78 Hz
<b>2a</b>	6.81(dd) / 7.64 Hz 4.53 Hz	7.27-7.47 (m)		7.94(dd) / 7.72 Hz 3.93 Hz	7.19(m)		7.27-7.47(m)	8.76(d) / 4.47 Hz
<b>3a</b>	6.84(dd) / 7.72 Hz 4.55 Hz	7.30-7.50(m)		7.97(dd) / 7.75Hz, 3.97Hz	7.20(m)		7.30-7.50(m)	8.81(d) / 4.63 Hz
<b>4a</b>	6.81(dd) / 7.71 Hz 4.58 Hz	7.27-7.46(m)		7.93(dd) / 7.68 Hz 3.92 Hz	7.20(m)		7.27-7.46(m)	8.77(d) / 4.60 Hz
<b>5a</b>	6.79(dd) / 7.63 Hz 4.47 Hz	7.28-7.50(m)		7.94(ddd) 7.75 Hz 3.94 Hz 1.40 Hz	7.20(m)		7.28-7.50(m)	8.71(d) / 4.63 Hz
<b>6a</b>	6.76(dd) / 7.96 Hz 4.70 Hz	7.36-7.46(m)		7.91(dd) / 7.74 Hz 4.70 Hz	7.21(m)		7.36-7.46(m)	8.68(d) / 4.60 Hz
<b>7a</b>	6.82(dd) / 7.70 Hz 4.50 Hz	7.30-7.48(m)		7.96(ddd) / 7.82 Hz 4.03 Hz 1.39 Hz	7.19(m)		7.30-7.48(m)	8.80(d) / 4.60 Hz
<b>8a</b>	6.77(dd) / 7.65 Hz 4.61 Hz	7.28-7.48(m)		7.93(dd) / 7.64 Hz 3.91 Hz	7.20(m)		7.28-7.48(m)	8.75(dd) / 4.60 Hz

Como se observa en la figura 2.6, los compuestos presentan un patrón de señales semejantes tanto en la zona del protón de la imina y de los protones aromáticos. No obstante, en la región de alifáticos, los patrones son únicos para cada compuesto, debido que cada uno posee ramificación distinta en la cadena alifática. En algunos casos, se observan protones diastereotópicos.

En los compuestos **2a** y **4a** (isómeros de ramificación) se observan dobletes definidos, que corresponden a señales de los protones del grupo metilo (**H<sub>k</sub>**), debido a que presentan acoplamiento con un protón metino vecino. En **2a**, la señal **H<sub>k</sub>** se encuentra en  $\delta=0.89$  ppm (d,3H) con una  $^3J_{\text{H-H}}=6.22$  Hz, mientras que en **4a** en  $\delta=0.89$  ppm (d,3H) con  $^3J_{\text{H-H}}=5.59$ Hz.

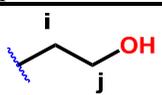
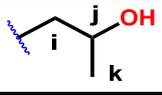
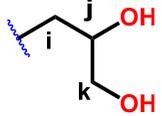
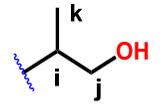
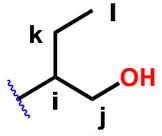
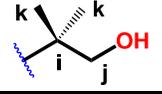
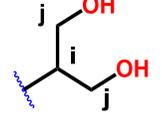
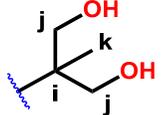
A diferencia de **2a** y **4a**, las señales de los protones **H<sub>k</sub>** del metilo en los compuestos **6a** y **8a** son singuletes (0.90 y 0.88 ppm). En **6a**, la señal de **H<sub>j</sub>** (metileno) se encuentra en 3.14 ppm

(3H, s) mientras que en **8a** tiene un desdoblamiento particular debido a que son protones diasterotópicos ( $\delta_1=3.16$  ppm (d, 2H),  $J_1=10.47$  Hz,  $\delta_2=3.32$  ppm (d, 2H)  $J_2=10.44$  Hz).

El compuesto **5a** es un caso particular de multiplicidad, ya que es el único con un grupo etilo en la posición C<sub>i</sub>. En este caso, se espera observar un triplete, lo cual sucede (asignada a H<sub>i</sub>) y se encuentra en  $\delta=0.46$  ppm (t,3H) con una  $^3J_{H-H}=7.37$  Hz.

En los compuestos **2a**, **3a**, **4a**, **6a**, **7a** y **8a** se observa un patrón semejante en las señales de los protones metilénicos (-CH<sub>2</sub>-) H<sub>i</sub>, H<sub>j</sub>, y H<sub>k</sub>, ya que al encontrarse vecinos a un carbono quiral se desdoblan en dos señales. Esto da lugar a que aparezcan a diferente desplazamiento químico debido a que son protones diasterotópicos. La espectroscopía bidimensional HSQC fue clave para corroborar esta asignación.

Tabla 2.2. Desplazamientos químicos de señales de protones alifáticos en compuestos **1a-8a**.

Compuesto / R	$\delta$ (ppm)					
	H <sub>i</sub>	H <sub>j</sub>		H <sub>k</sub>		H <sub>l</sub>
1a 	3.40-3.54 (m)		---		---	
2a 	3.31(m)	3.43(m)	3.698(m)		0.89 (d) / 6.10	
3a 	3.34(m)	3.61(m)	3.62 (m)		3.28-3.40(m)	
4a 	3.17-3.32(m)		3.17-3.32(m)		0.89(d) 5.59	
5a 	2.92(m)	3.15(m)	3.42(m)	1.21(m)	1.47(m)	0.46(t) / 7.37 Hz
6a 	---		3.15(s)		0.90(s)	
7a 	3.19(m)	3.22(m)	3.49(m)		---	
8a 	---		3.16(d) / 10.47    3.32 (d) / 10.44		0.88(s)	

Para confirmar la presencia de protones diasterotópicos, a continuación muestra el espectro HSQC del compuesto **2a** (figura 2.7). En este caso, dos señales provenientes de  $H_i$  provienen de protones diasterotópicos, (3.31 y 3.43 ppm). Ambas correlacionan con una sola señal de carbono en 69.27 ppm, que a diferencia de  $C_j$  y  $C_k$ , únicamente correlacionan con una sola señal en  $^1H$ , en las coordenadas (3.69,66.37) y (21.65,0.90) respectivamente.

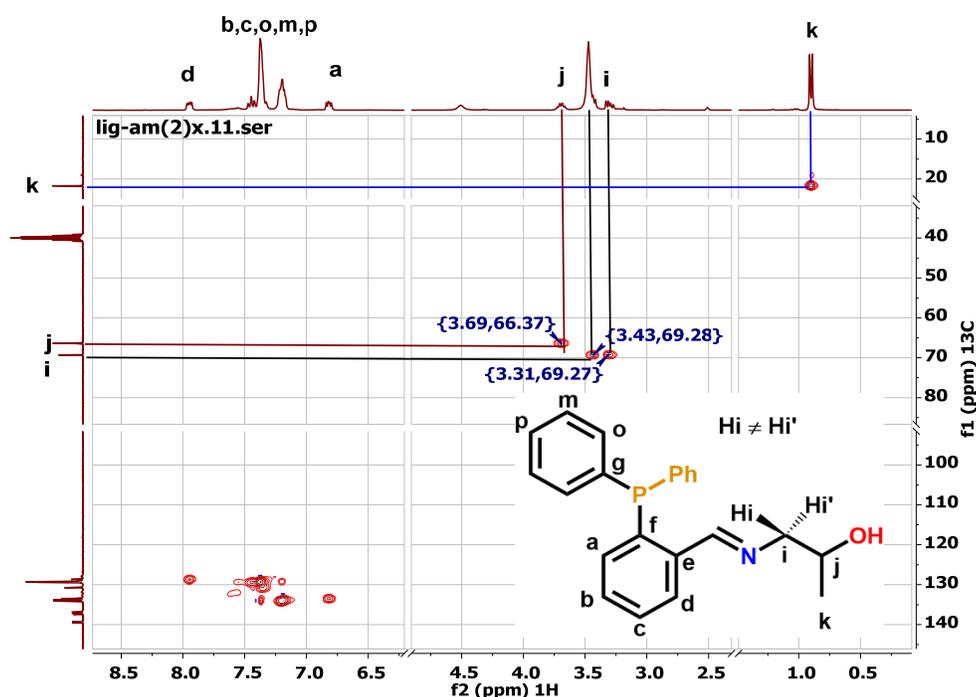


Figura 2.7. Espectro bidimensional HSQC del compuesto **2a**.

En la sección de anexos se muestran los espectros bidimensionales HSQC y HMBC de los ligantes, los cuales son fundamentales para la asignación de las señales observadas en los espectros de  $^1H$  y  $^{13}C\{^1H\}$ .

- Espectros de RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  ligantes

En la figura 2.8 se muestran los espectros de RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  de los compuestos **1a-8a** en el intervalo de 10.00 a 160 ppm. De la misma forma que en RMN de  $^1H$ , podemos clasificar a las señales de acuerdo a la naturaleza del carbono en tres regiones: carbono imina  $C_k$  (154.00-160.00 ppm), aromático  $C_{o,m,p}$ ,  $C_{a-g}$  (127.60-139.60 ppm) y alifático  $C_{i,j,k,l}$  (10.00 - 74.80 ppm).

Una señal de referencia en esta serie es la señal del carbono imínico  $C_h$ , cuya presencia entre 154.00 – 160.00 ppm en los espectros de  $^{13}C\{^1H\}$  confirma la formación del enlace  $C=N$  del ligante iminofosfina. Esta señal aparece como un doblete debido al acoplamiento con el fósforo.

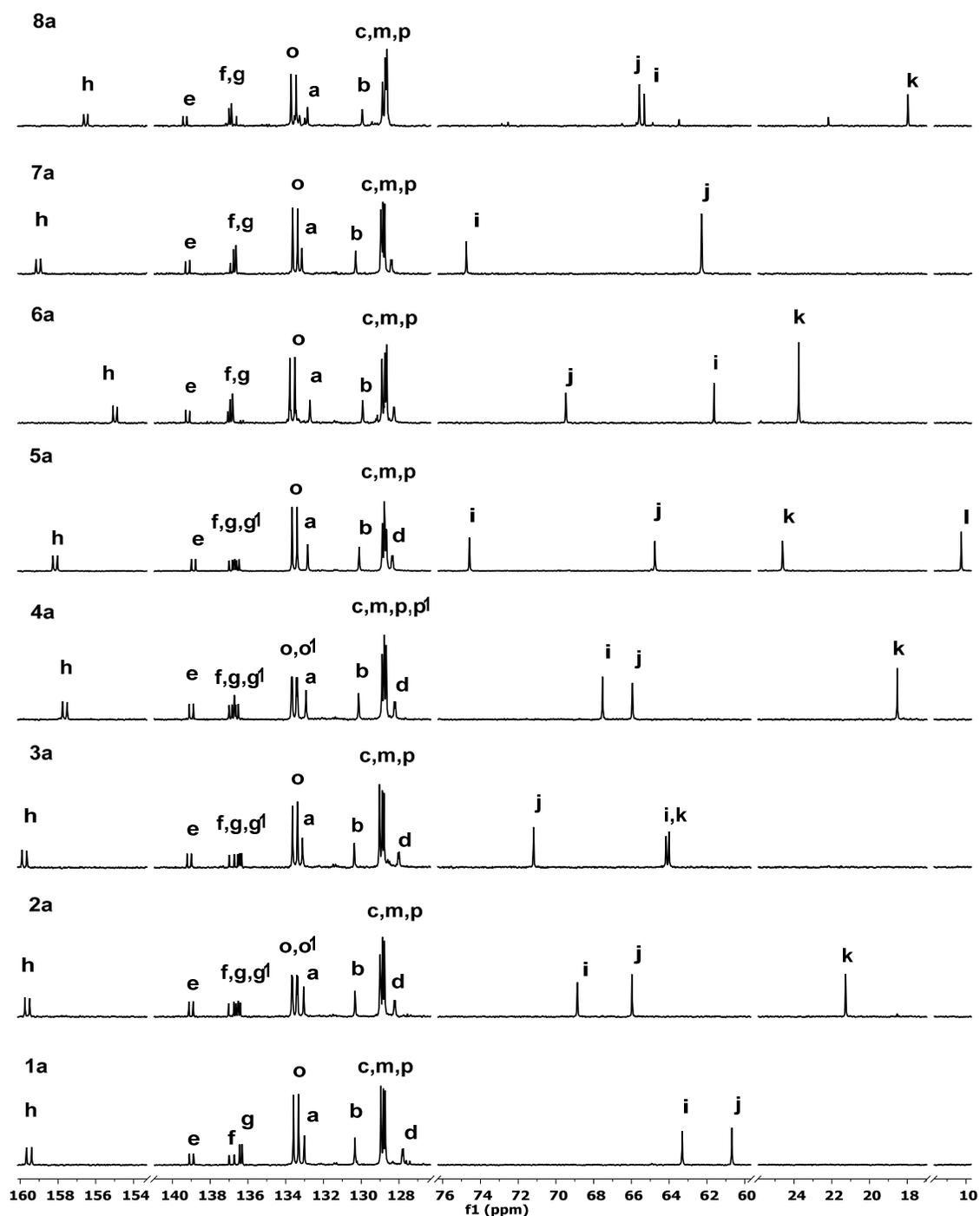
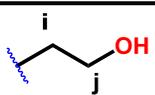
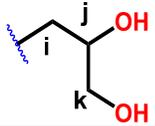
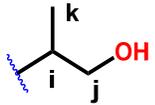
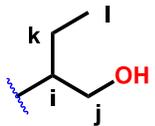
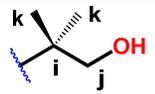
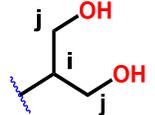
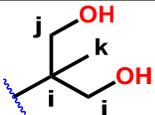


Figura 2.8. Espectros de RMN  $^{13}C$  de compuestos **1a-8a** ( $DMSO-d_6$  a 75MHz) en el intervalo de 10.00 – 160.00 ppm.

En la zona de alifáticos, encontramos las señales simples que corresponden a los carbonos  $C_i$ ,  $C_j$ ,  $C_k$  y  $C_l$  de los compuestos **1a-8a**. El número de señales observadas es congruente con la estructura propuesta en cada compuesto (tabla **2.3**).

Tabla **2.3**. Desplazamientos químicos de señales observadas en RMN  $^{13}C\{^1H\}$  en la zona de alifáticos.

Compuesto / R	$\delta$ (ppm)			
	$C_i$	$C_j$	$C_k$	$C_l$
<b>1a</b> 	63.31(s)	60.68(s)	---	---
<b>2a</b> 	68.87(s)	65.97(s)	21.27(s)	---
<b>3a</b> 	64.17(s)	71.18	64.01	---
<b>4a</b> 	67.53(s)	65.95(s)	18.53(s)	---
<b>5a</b> 	74.58(s)	64.76(s)	24.61(s)	10.25
<b>6a</b> 	61.73(s)	69.47(s)	23.75(s)	---
<b>7a</b> 	74.75(s)	62.28(s)	---	---
<b>8a</b> 	65.58(s)	65.31(s)	17.97(s)	---

En esta serie, la señal más desplazada hacia campo bajo corresponde al carbono terminal  $C_l$  ( $-CH_2-CH_3$ ) del compuesto **5a** (10.25 ppm), el cual contiene un grupo etilo en posición alfa al nitrógeno. La lejanía de  $C_l$  con respecto a los átomos de oxígeno y nitrógeno evita su desprotección. Hacia campo bajo encontramos el carbono del grupo metilo ( $C_k$ ) de los compuestos **8a** (17.29 ppm), **4a** (18.53 ppm), **2a** (21.27 ppm) y **6a** (23.75 ppm). Los carbonos metilénicos  $C_j$  se encuentran en un intervalo de 60.68-69.47 ppm,

El carbono más desprotegido corresponde a **C<sub>i</sub>** (compuesto **7a**), con  $\delta=74.75$  ppm. El efecto inductivo promovido por dos grupos OH y su cercanía al nitrógeno en el ligante provoca una desprotección, observando su señal desplazada hacia campo alto.

Más adelante, encontramos las nueve señales de los carbonos aromáticos que corresponden a los carbonos **C<sub>o,m,p,g</sub>** y **C<sub>a-f</sub>**, (127.60- 139.60 ppm) y la señal del carbono imínico (154.70- 160 ppm). Estos carbonos son sensibles a la presencia de fósforo, ya que provoca que las señales se desdoblén debido al acoplamiento entre los núcleos de <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P (a excepción de las señales de **C<sub>a</sub>** y **C<sub>b</sub>**). Las constantes de acoplamiento (*J<sub>P-C</sub>*) observadas se encuentran entre 4.00 y 20.00 Hz, y quienes poseen los valores de *J* más grandes son los carbonos **C<sub>h</sub>**, **C<sub>o</sub>**, **C<sub>f</sub>** y **C<sub>g</sub>**. En la tabla 2.4 se muestran los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los carbonos aromáticos y del grupo imina.

Tabla 2.4. Desplazamientos químicos de señales observadas en RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} en la zona de aromáticos.

compuesto	$\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$										
	Ch (imina)	Cc	Cm	Cp	Cg	Co	Ce	Cf	Cd	Ca	Cb
<b>1a</b>	159.54 (d) / 20.09 Hz	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	136.37 (d)/ 10.13Hz	133.45 (d)/ 19.88Hz	139.00 (d)/ 17.08H z	136.86 (d)/ 20.74 Hz	127.80 (d)/ 4.32Hz	133.01 (s)	130.33 (s)
<b>2a</b>	159.63(d) / 18.67 Hz	128.60- 129.10 (m)	128.60- 129.10 (m)	128.60- 129.10 (m)	136.56 m (d), 136.46 (d)/ 10.25, 9.88Hz	133.54 (d), 133.50 (d) / 20.08, 19.96Hz	139.02 (d)/ 17.00H z	136.89 (d)/ 20.92Hz	128.23 (d) / 4.19Hz	133.05 (s)	130.33 (s)
<b>3a</b>	159.79 (d)/ 19.79Hz	128.7- 129.10 (m)	128.7- 129.10 (m)	128.7- 129.10 (m)	136.47 (d), 136.40 (d) / 10.15, 10.17Hz	133.51 (d) / 19.94Hz	136.86 (d)/ 20.64H z	139.11 (d)/ 17.32 Hz	128.02 (d) / 4.25Hz	133.11 (s)	130.36 (s)
<b>4a</b>	157.64 (d)/ 18.13Hz	128.55- 129.00 (m)	128.55- 129.00 (m)	128.55- 129.00 (m)	136.78, 136.57 (d) / 9.79, 9.85Hz	133.56, 133.51 (d) / 19.99, 19.97Hz	139 (d) / 16.52H z	136.86 (d)/ 21.42 Hz	128.22 (d) / 4.09Hz	132.92 (s)	130.14 (s)
<b>5a</b>	158.15 (d)/ 17.79Hz	128.50- 129.00 (m)	128.50- 129.00 (m)	128.50- 129.00 (m)	136.75, 136.56 (d) / 10.06, 9.86Hz	133.52 (d) / 20.03Hz	138.89 (d)/ 16.51H z	136.86 (d)/ 20.96Hz	128.36 (d) / 4.06Hz	132.83 (s)	130.11 (s)
<b>6a</b>	154.98 (d)/ 16.17Hz	128.5- 129.00 (m)	128.5- 129.00 (m)	128.5- 129.00 (m)	136.88 (d) / 10.06, 10.07Hz	133.65 (d) / 20.03Hz	139.19 (d)/ 15.15H z	136.94 (d)/ 19.79 Hz	128.26 (d) / 3.73Hz	132.71 (s)	129.93 (s)
<b>7a</b>	159.04 (d), 18.54 Hz	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	136.7 (d)/ 9.87Hz	133.5 (d)/ 19.90Hz	139.2 (d)/ 16.99H z	136.60- 136.90 (m)	128.4 (d)/ 4.34Hz	133.15 (s)	130.3 (s)
<b>8a</b>	156.53 (d)/ 15.53Hz	128.45- 128.90 (m)	128.45- 128.90 (m)	128.45- 128.90 (m)	136.94 (d)/ 9.66Hz	133.58 (d) / 20.14Hz	139.34 (d)/ 15.37H z	136.61- 137.04 (m)	128.48- 128.80 (m)	132.84 (s)	129.84 (s)

Las señal de carbono aromático más desprotegida en **1a-8a** corresponde al carbono *ipso*  $C_g$  (d) (138.70-139.50 ppm), debido a que está enlazado directamente con el carbono imínico. Posteriormente las señales  $C_f$  y  $C_g$  (d) en el intervalo 136.30-137.10 ppm, carbonos enlazados directamente a fósforo. La señal del carbono  $C_o$  (d) del fenilo se localizan entre 133.80 y 133.26 ppm, y las señales de  $C_a$  (132.65-133.20ppm) y  $C_b$  (129.80-130.50 ppm) aparecen como señales simples. El conjunto de señales (m) que aparecen entre 128.50-129.60 ppm se asocian a  $C_{m,p,d}$ . Por último, un doblete que corresponde al carbono  $C_d$  (127.70-128.50 ppm)

La presencia de un carbono quiral en la cadena alifática provoca la inequivalencia de algunos átomos de carbono. Por ejemplo, se observa que la señal que corresponde a  $C_g$  en **1a**, **6a**, **7a** y **8a** (136.30 - 136.86 ppm) aparece como un doblete ( $J \approx 10.00\text{Hz}$ ), en cambio, en los compuestos **2a-5a** (ligantes con un carbono quiral en el fragmento alifático), se observa que la señal del carbono  $C_g$  se duplica y da la apariencia de ser una señal dd (figura 2.9). Al analizar los desplazamientos químicos y medir sus constantes de acoplamiento, se concluye que son dos señales independientes con valores de  $J$  semejantes.

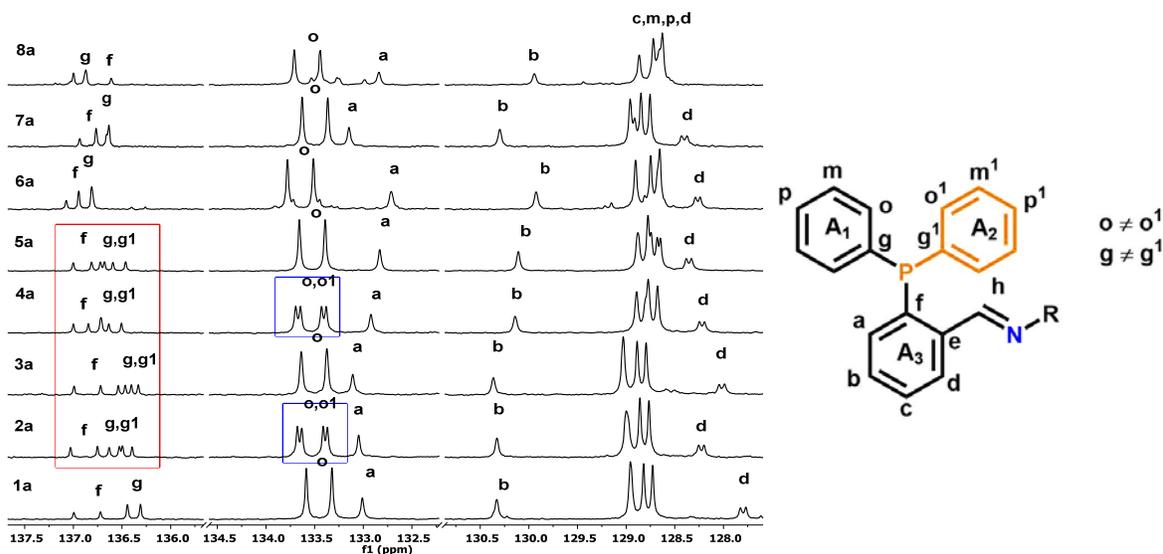


Figura 2.9. Ampliación de espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de compuestos **1a-8a** en la zona de aromáticos.

La equivalencia química de los dos átomos de  $C_g$  en los grupos fenilo se pierde, y por lo tanto, cada uno muestra desplazamientos químicos distintos (asignados como  $C_g$  y  $C_{g1}$ ). Este fenómeno también ocurre con el carbono  $C_o$  en los compuestos **2a** y **4a**, cuya señal también aparece duplicada.

Para identificar las señales independientes  $C_g$ ,  $C_{g1}$ ,  $C_o$ ,  $C_{o1}$ ,  $C_p$ , y  $C_{p1}$  en los compuestos **2a-5a**, primero se calcularon las constantes de acoplamiento, y se emplearon como referencia los valores encontrados en los compuestos **1a**, **6a**, **7a** y **8a**.

Las únicas señales que no presentan acoplamiento con fósforo corresponden a  $C_a$  y  $C_b$ , apareciendo entre 132.70-133.10 ppm y 129.9-130.40 ppm respectivamente; El conjunto de señales entre 128.55-129.08 ppm corresponden a los carbonos  $C_{c,m,p}$ , apareciendo como multiplete. Y finalmente, el carbono  $C_d$ , como un doblete entre 127.64 y 128.44 ppm.

De la información anterior podemos observar que los átomos de carbono cercanos al fósforo se desdoblan, presentando valores de  $J$  entre 4.00 y 21.50 Hz. Por ejemplo,  $C_f$  y  $C_e$  poseen valores entre 17.32-21.42 y 15.15-20.64 Hz respectivamente, mientras que  $C_g$  y  $C_o$  de 9.66-10.25 y 19.88-20.14 Hz. Los valores más bajos fueron encontrados para el carbono  $C_d$  (3.73-4.34 Hz) debido a la lejanía con el átomo de fósforo.

- Espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de ligantes

En la siguiente figura **2.10** se muestran todos los espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de los ligantes donde se observa la señal de la fosfina libre. Las señales se encuentran a campo bajo, entre -14.70 y -11.90 ppm como señales simples.

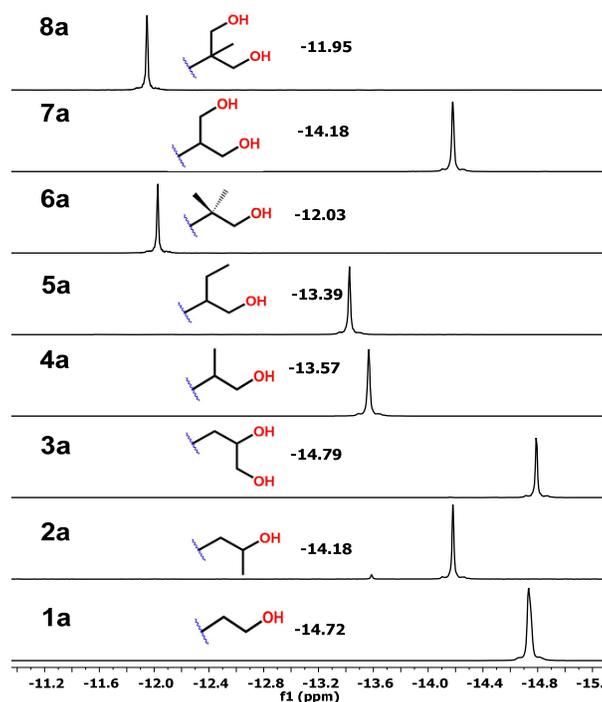
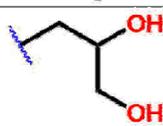
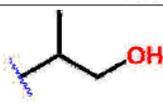
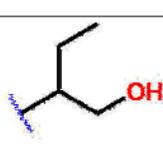
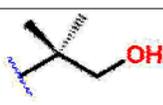
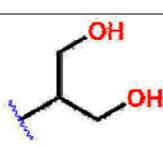
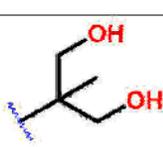


Figura 2.10. Espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuestos **1a-8a**.

De acuerdo a su estructura, la señal de la fosfina libre se desplaza hacia campo bajo a medida que aumenta la sustitución en la cadena alifática, particularmente en la posición alfa al nitrógeno. La señal de los compuestos **1a-3a** se encuentran en -14.72, -14.18 y, -14.79. Más adelante, en -13.57 y -13.39 ppm se encuentran **5a** y **6a**. Sin embargo, la señal del compuesto **7a** se aparece en -14.18 ppm. Finalmente, las señales más desprotegidas corresponden al os compuestos **6a** y **8a**, con  $\delta = -12.03$  y  $-11.95$  ppm. En orden ascendente de acuerdo al desplazamiento químico es **3a < 1a < 2a = 7a < 4a < 5a < 8a < 6a**.

En la tabla 2.5 se muestran los desplazamientos químicos de las señales más relevantes de los compuestos **1a-8a** (imina y fosfina) hallados en RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  y  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

Tabla 2.5. Desplazamientos químicos de señales imina y fosfina de compuestos **1a-8a**.

compuesto	R	$\delta$ (ppm) / $^nJ_{\text{P-X}}$ (Hz)		
		H (imina), n=4	C (imina), n=3	fosfina
1a		8.82 (d, 1H) / 4.78 Hz	159.54 (d) / 20.09 Hz	-14.72
2a		8.76 (d, 1H) / 4.63 Hz	159.63 (d) / 18.67 Hz	-14.18
3a		8.81 (d, 1H) / 4.68 Hz	159.79 (d) / 19.79 Hz	-14.79
4a		8.77 (d, 1H) / 4.60 Hz	157.64 (d) / 18.03 Hz	-13.57
5a		8.71 (d, 1H) / 4.63 Hz	158.15 (d) / 17.79 Hz	-13.39
6a		8.68 (d, 1H) / 4.60 Hz	154.98 (d) / 16.17 Hz	-12.03
7a		8.80 (d, 1H) / 4.60 Hz.	159.04 (d) / 18.54 Hz	-14.18
8a		8.75 (d, 1H) / 4.60 Hz	156.53 (d) / 15.53 Hz	-11.95

Como se observa en la tabla 2.5, el protón y el carbono imínico son susceptibles a las modificaciones estructurales del ligante, de modo que las señales observadas en  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$  varían de acuerdo al tipo de sustitución sobre la cadena alifática.

- Influencia electrónica ( $^1\text{H}$  imina)

En la figura 2.11 se muestran los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos **1a-8a** en la región de la imina (8.60-8.90ppm) ordenados en orden decreciente de acuerdo a su desplazamiento químico. Se puede apreciar la influencia electrónica del fragmento alifático en el desplazamiento químico de protón imínico.

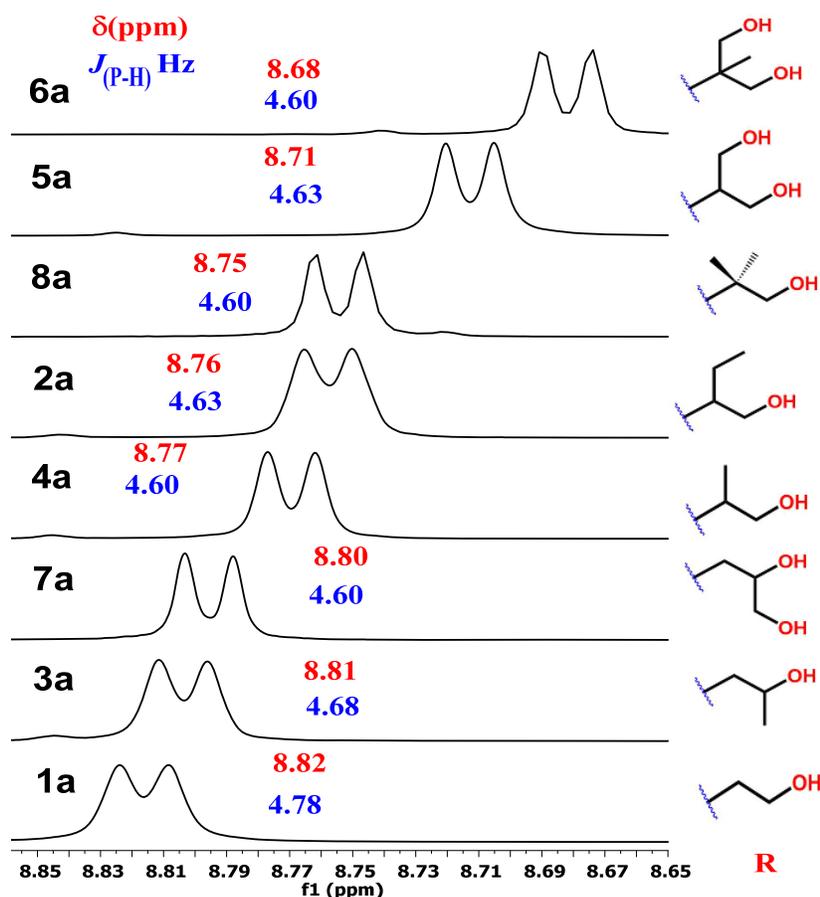


Figura 2.11. Influencia electrónica del grupo R sobre el desplazamiento químico del protón imínico en compuestos **1a-8a**.

La influencia del efecto donador del grupo alquilo en el desplazamiento químico del grupo imina es evidente, ya que a medida que se aumenta el carácter  $\sigma$ -donador del fragmento

alifático, el protón de la imina se desplaza hacia campo alto, debido a que grupos R situados en posición alfa al nitrógeno incrementan la densidad electrónica del carbono imínico. Como resultado, el protón imínico tiende a protegerse y a desplazarse a campo alto tal y como se observa en la figura 2.11. El orden de desplazamiento químico en forma creciente de esta señal en los compuestos **1a-8a** es  $6a < 5a < 8a < 2a < 4a < 7a < 3a < 1a$ .

En el caso del compuesto **1a**, (protón imínico más desprotegido) la señal se observa en  $\delta=8.82$  ppm, ya que es el fragmento menos sustituido. Ligeramente hacia campo alto, encontramos las señales de **3a**, **7a** y **4a** en 8.81 8.80 y 8.77 ppm respectivamente. En el compuesto **4a** se observa que la presencia de un metilo en la posición  $C_i$  (posición  $\alpha$  al nitrógeno) tiene un efecto protector, ya que la señal se desplaza ligeramente hacia campo alto con respecto a **1a**. A pesar de que el compuesto **7a** posee también una sustitución en el carbono  $C_i$ , la presencia de un grupo  $-CH_2OH$  desprotege al protón imínico debido al efecto inductivo ejercido por el átomo de oxígeno. Más adelante, las señales de los compuestos **2a** y **8a** se observan en 8.76 y 8.75 ppm, e independientemente de la sustitución en las posiciones  $C_i$  y  $C_j$  en éstos, los valores de  $\delta$  son semejantes entre sí.

Finalmente, las señales de los compuestos **5a** y **6a** son las más desplazadas hacia campo alto, ya que se observan en 8.71 8.68 ppm. El primero contiene un grupo etilo en  $C_i$  alfa al nitrógeno imínico, mientras que **6a** contiene dos grupos metilo en esa posición, que en términos electrónicos es quien posee un mayor carácter sigma donador.

Las constantes de acoplamiento  $J(P-H)$  se encuentran entre 4.60 y 4.78 Hz, observando que hay una ligera correlación entre estructura y magnitud de  $J$ . La sustitución con grupos alquilo o fragmentos  $-CH_2-OH$ , ya sea en posiciones  $C_i$  o  $C_j$ , disminuyen la magnitud de  $J$  con respecto al no sustituido (**1a**). En **2a-8a** los valores se encuentran entre 4.60 y 4.68 Hz, mientras que en **1a**, (el ligante más simple), el valor observado es de 4.78 Hz.

- Influencia electrónica ( $^{13}C$  imina)

En la figura 2.12 se muestran los espectros apilados de RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  de los compuestos **1a-8a** en la región de la imina (8.60-8.90ppm) en donde también es evidente la influencia electrónica del fragmento alifático en el desplazamiento químico de la señal del carbono

imínico. La señal  $C_h$  del compuesto **6a** es la que se encuentra más protegida ( $\delta = 154.98$  ppm), al poseer dos metilos en posición alfa al nitrógeno. En el compuesto **8a**, la presencia de dos fragmentos del tipo  $-CH_2-OH$  alfa al nitrógeno provocan un ligero desplazamiento de la señal a campo bajo ( $\delta = 156.53$  ppm). A medida que en esta posición es sustituida por hidrógenos, la señal tiende a desplazarse hacia campo bajo (compuestos **4a**, **5a** y **7a**). Los compuestos **1a-3a** no poseen sustituyentes en posición alfa al nitrógeno, y sus señales son las que se encuentran más desplazadas hacia campo bajo (159.54, 159.63 y 159.79 ppm).

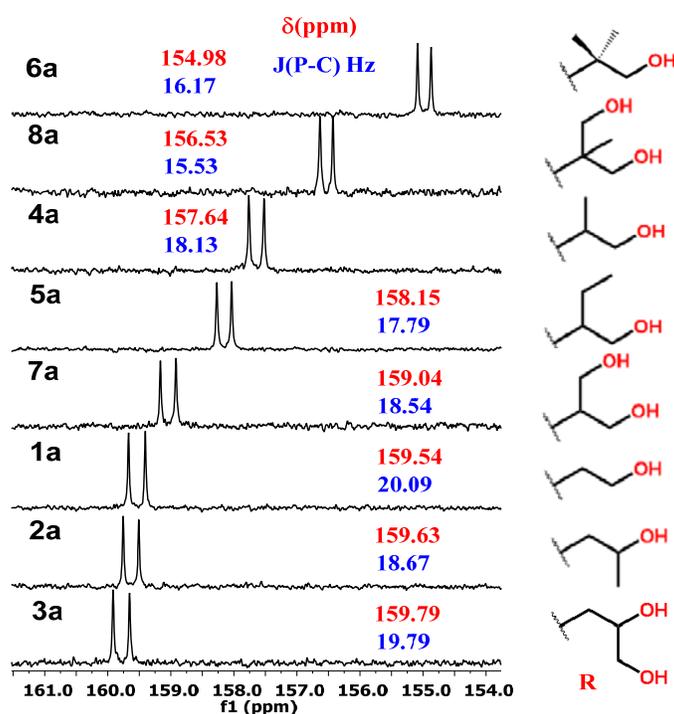
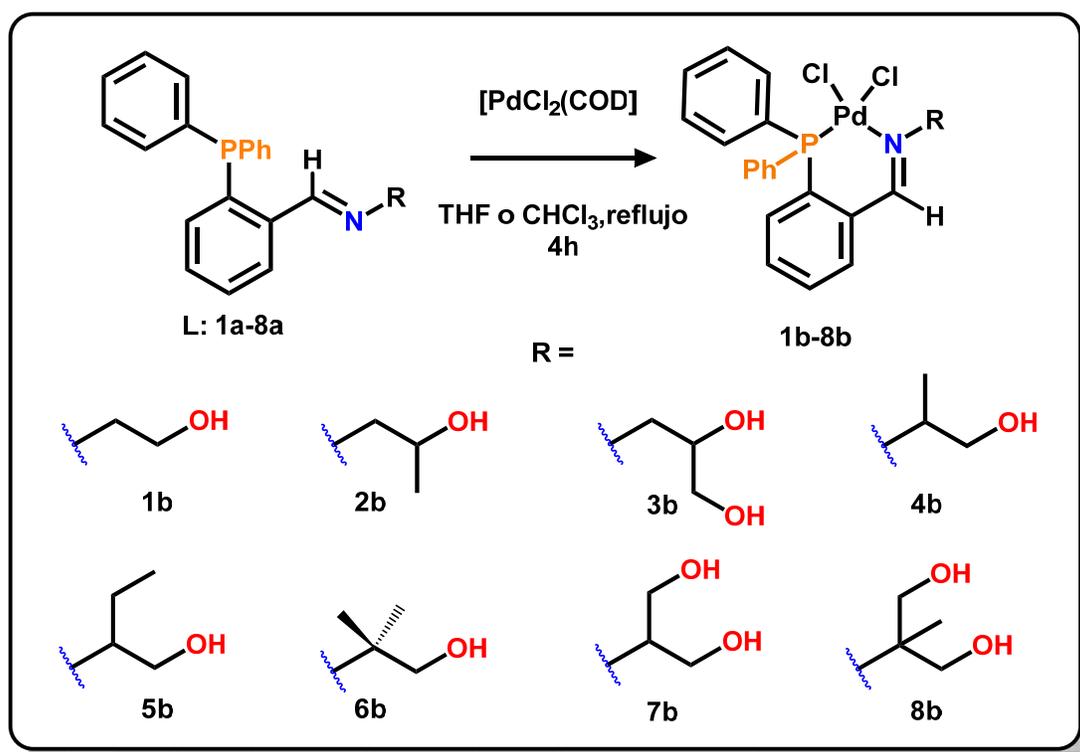


Figura 2.12. Influencia electrónica del grupo R sobre el desplazamiento químico del carbono imínico en compuestos **1a-8a**.

Esta evidencia espectroscópica muestra que el compuesto **6a** puede ser un ligante promotor, ya que cuenta con las mejores propiedades  $\sigma$ -donadoras en torno al átomo de nitrógeno, por lo que este ligante puede estabilizar metales con estados de oxidación bajos<sup>135</sup>. Al reaccionar y formar compuestos de coordinación con paladio o platino, se puede mejorar la reactividad del centro metálico en un proceso catalítico en el cual esté involucrado un proceso redox, como la adición oxidativa.

#### 4. Síntesis de compuestos de paladio.

Los compuestos de paladio **1b-8b** fueron preparados a partir de 1 equivalente de ligante y uno de dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio, como se muestra en el esquema **3.1**. La purificación de los mismos fue muy sencilla, ya que precipitan en el medio de reacción y pueden ser recuperados mediante filtración. Los complejos fueron obtenidos como sólidos amarillos con rendimientos entre el 49 y el 82%. Los compuestos **3b** y **8b** se prepararon en cloroformo, mientras que los restantes en THF seco. Los compuestos **1-7b** se obtuvieron en rendimientos entre 71 y 82%, mientras que el compuesto **8b** fue el de menor rendimiento, obteniendo un 49% de producto.



Esquema 3.1. Síntesis de compuestos de paladio con ligantes iminofosfina

En la tabla **3.1** se muestran resumidos algunos análisis y propiedades físicas de los compuestos de Pd(II). En general los compuestos no funden, pero descomponen cuando la temperatura es mayor a 200 °C. Son altamente solubles en disolventes orgánicos polares, como metanol, etanol, DMSO y DMF. Además, se pueden mantener en estado sólido y en

disolución durante algún tiempo sin aparente descomposición, lo cual es muy importante para el diseño de posibles medicamentos para el tratamiento de cáncer y catalizadores. En lo que respecta a sus análisis elementales, los compuestos muestran valores muy cercanos a los calculados. Mientras que en sus respectivos espectros de infrarrojo, muestran una banda entre 1620 – 1639  $\text{cm}^{-1}$ , típica de imina coordinada a paladio.

Tabla 3.1. Resultados generales de los compuestos de Pd(II) **1b-8b**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Análisis elemental orgánico (calculado) / [encontrado]			Punto de descomposición	$\nu$ (C=N) ( $\text{cm}^{-1}$ )	m/z FAB+ [M-CI]
		% C	% H	% N			
<b>1b</b>	76.45	(49.39) [49.29]	(3.95) [4.01]	(2.74) [2.70]	220	1628	476
<b>2b</b>	78.87	(50.36) [50.15]	(4.23) [4.31]	(2.67) [2.74]	224	1629	490
<b>3b</b>	79.20	(48.87) [48.07]	(4.1) [4.05]	(2.59) [2.5]	240	1634	506
<b>4b*</b>	82.43	(51.07) [50.13]	(4.53) [4.42]	(2.55) [2.5]	217	1639	490
<b>5b</b>	77.71	(51.27) [50.33]	(4.49) [4.68]	(2.59) [2.51]	215	1635	504
<b>6b*</b>	71.42	(51.93) [51.60]	(4.77) [4.86]	(2.48) [2.53]	207	1620	504
<b>7b*</b>	72.22	(49.62) [49.01]	(4.40) [4.39]	(2.48) [2.46]	215	1637	506
<b>8b</b>	49.24	(49.79) [47.66]	(4.36) [4.33]	(2.52) [2.68]	215	1635	520

\* A. elemental calculado como  $[\text{PdCl}_2\text{L}] \cdot 1/3$  (THF).

Al preparar y caracterizar los compuestos **4b**, **6b** y **7b** por análisis elemental, se observó una desviación en los porcentajes de C y de H a pesar de haber secado las muestras en la cámara de vacío. Posteriormente, al analizar estos compuestos por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se observó que éstos presentaban disolvente en una proporción constante con respecto al compuesto. Al reajustar la fórmula mínima de los compuestos con una tercera parte de molécula de THF, los valores coinciden con los valores experimentales. Finalmente, para evitar el traslape de señales de los metilenos de la molécula de THF con las señales del ligante en los derivados de paladio, los compuestos se recrystalizaron con MeOH/éter. Esta recrystalización fue clave por que condujo a la obtención de cristales de gran parte de los compuestos de paladio.

Analizando los puntos de fusión, observamos que el compuestos **3b** es quien que tolera el mayor calentamiento, descomponiéndose hasta los 240°C. Este compuesto contiene dos

grupos OH en su estructura química, y probablemente haya presente interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares, por lo que presenta una mayor tolerancia a condiciones térmicas. En cambio, el compuesto **6b** presenta la temperatura de descomposición más baja (207°C).

- Caracterización estectrofotométrica de compuesto **1b**

El compuesto **1b** se caracterizó por estectrofotometría de FR-IR, técnica que permitió observar las banda característica del grupo imina ( $C=N$ ) la cual se ubica entre  $1628\text{ cm}^{-1}$ . Esto es congruente con lo reportado en compuestos de Pd(II) con ligantes imnofosfina<sup>91</sup>.

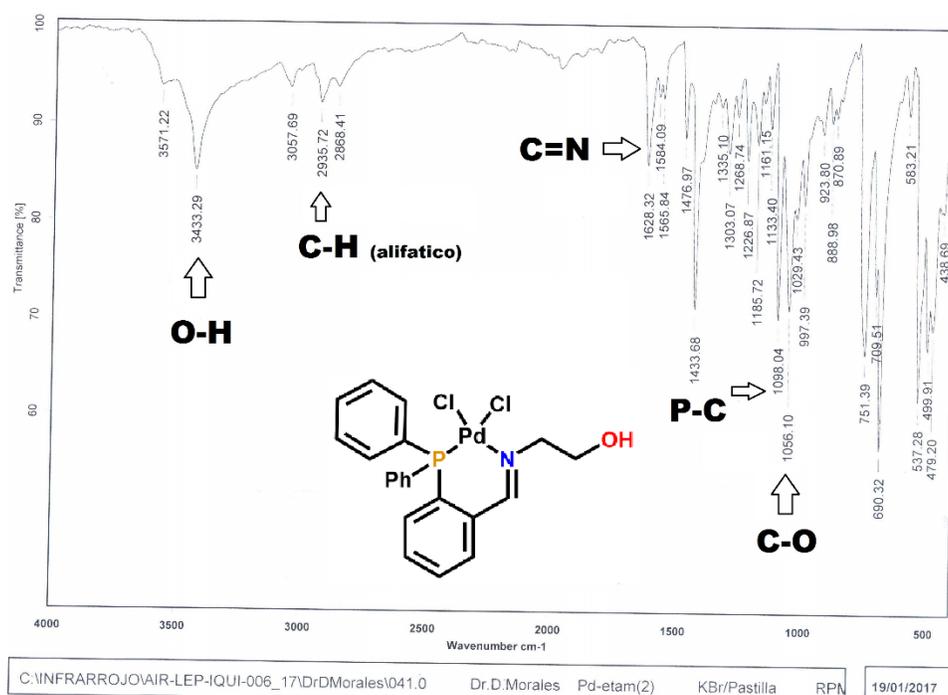


Figura 3.1. Espectro FT-IR del compuesto **1b** en pastilla.

Para el compuesto de paladio **1b** la señal del grupo imina se observa en  $1628\text{ cm}^{-1}$ , mientras que las bandas **C-O**, **C-H** y **O-H** del fragmento de alcohol primario se encuentran en  $1056$ ,  $2935$  y  $3433\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, y la banda del enlace **C-P** de la fosfina aparece en  $1098\text{ cm}^{-1}$  (figura 3.1). Las bandas correspondientes a la mono y orto sustitución de los anillos aromáticos de la fosfina fueron observadas en  $751$  y  $690\text{ cm}^{-1}$ .

En la tabla **3.1** se muestran las bandas observadas por FT-IR se la vibración C=N del grupo imina coordinado a paladio (1628-1639  $\text{cm}^{-1}$ ). En general, no hay una tendencia que relacione un desplazamiento o cambio de la banda a frecuencias mayores o menores debido a la modificación estructural del ligante. Sin embargo, los valores encontrados son congruentes con lo reportado en compuestos de paladio con ligantes iminofosfina.

- Caracterización por espectrometría de masas de compuesto **1b** (EM-FAB)

Los compuestos **1b-8b**, se caracterizaron por espectrometría de masas, empleando la técnica de bombardeo con átomos rápidos como método de ionización. Todos los compuestos de paladio presentan el mismo patrón de fragmentación, resaltándose de manera sistemática la pérdida de Cl del ion molecular  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ . En la figura **3.2** se muestra el espectro de masa de **1b**, en donde el pico  $m/z$  475 corresponde al ion molecular con la pérdida de un átomo de cloro, y a masas inferiores, otro pico correspondiente al ión molecular con la pérdida de dos átomos de cloro, en  $m/z$  439.

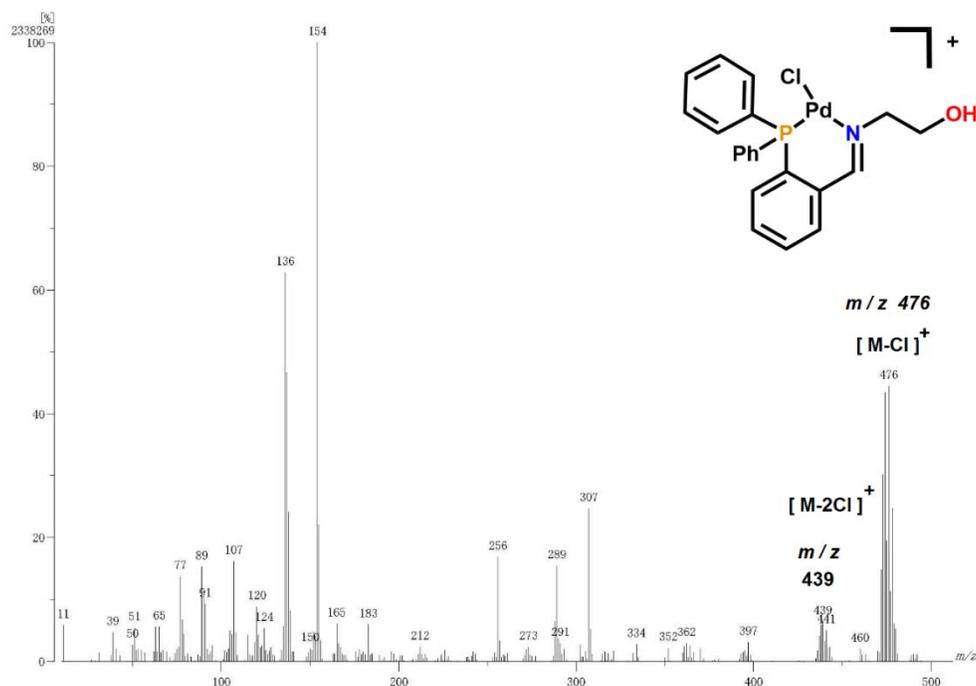


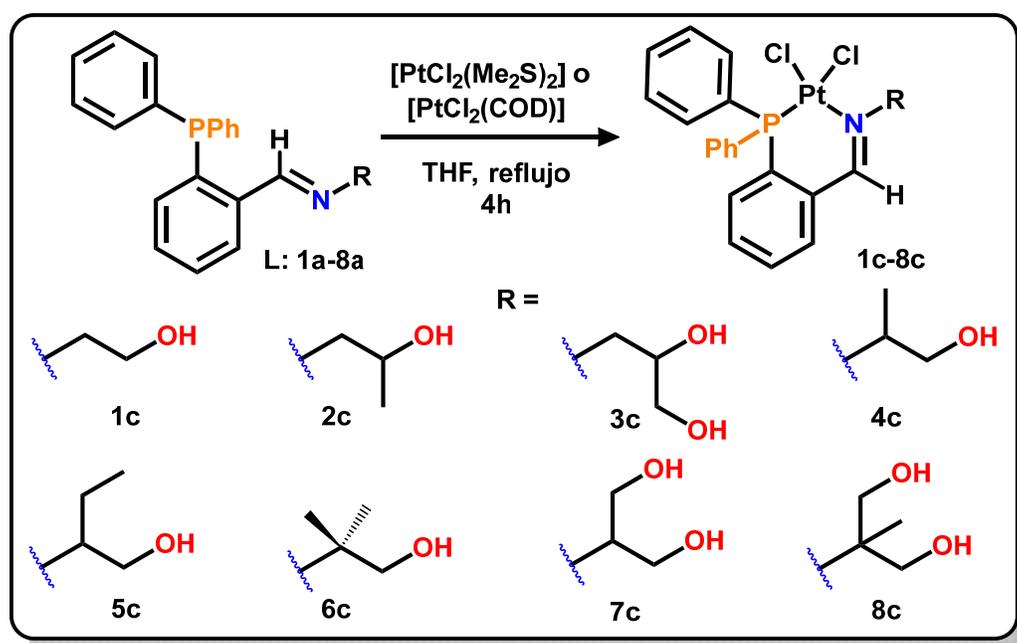
Figura **3.2**. Espectro de masas de compuesto **1b** empleando la técnica de bombardeo con átomos rápidos FAB.

En el caso de los compuestos **2b** y **4b**, al ser isómeros de posición dentro de la cadena alifática, presentan el mismo fragmento en  $m/z$  490. Esto también es observado en los pares de compuestos **3b-7b** ( $m/z$  506) y **5b-6b** ( $m/z$  504). En la sección de anexos se muestran

los espectros de masas de todos los compuestos de paladio (**1b-8b**) empleando la técnica de ionización por bombardeo con átomos rápidos.

## 5. Síntesis de compuestos de platino

Los compuestos de platino se prepararon a partir de 1 equivalente de dicloro(1,5-ciclooctadieno)platino (II) (compuesto **1c**) y uno de  $[\text{PtCl}_2(\text{Me}_2\text{S})_2]$  para los compuestos **2c-8c**, como se muestra en el esquema 3.2. La purificación de los mismos fue muy sencilla, ya que también precipitan en el medio de reacción y pueden ser recuperados mediante filtración. Los complejos fueron obtenidos como sólidos amarillos con rendimientos entre el 37 y el 83%. El compuesto **3c** fue el único preparado en cloroformo debido a que dio mejores rendimientos que cuando fue empleado THF como disolvente.



Esquema 3.2. Síntesis de compuestos de Pt(II).

La elección de estos disolventes permitió obtener a los compuestos como precipitados, lo que facilitó su aislamiento por filtración al vacío, obteniéndolos en un alto grado de pureza lo

cual fue comprobado por análisis elemental orgánico (tabla 3.2). Además, la espectrometría de masas fue vital para corroborar la formación del compuesto de coordinación, ya que en todos los casos se logró observar el ion molecular que corresponde a la masa de la especie con la pérdida de un átomo de cloro. El compuesto **8c** fue el compuesto con menor rendimiento, además su reproductibilidad fue difícil debido a que en experimentos posteriores el rendimiento bajaba considerablemente a menos del 10%. Sin embargo, se logró aislar cantidad suficiente para llevar a cabo análisis por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$   $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  y espectrometría de masas, corroborando así la presencia del ligante iminofosfina coordinado a platino.

A diferencia de los compuestos de paladio que descomponen al calentarlos por arriba de los  $200^\circ\text{C}$ , los de platino funden entre  $172$  y  $264^\circ\text{C}$ , de los cuales **3c** y **6c** tienen los mayores puntos de fusión (tabla 3.2). Los derivados de platino son ligeramente menos solubles en alcoholes que los derivados de paladio, especialmente el compuesto **7c**, que es el compuesto menos soluble tanto en metanol y DMSO.

Tabla 3.2. Resultados generales de los compuestos de Pt(II) **1c-8c**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Análisis elemental orgánico (calculado) / [encontrado]			Punto de fusión [ $^\circ\text{C}$ ]	$\nu$ (C=N) ( $\text{cm}^{-1}$ )	EM-FAB $m/z$ [M-Cl] <sup>+</sup>
		% C	% H	% N			
1c*	66.53	(42.08) [41.67]	(3.36) [3.30]	(2.33) [2.29]	260	1632	564
2c	60.96	(43.07) [43.06]	(3.61) [3.59]	(2.28) [2.21]	259	1622	578
3c**	78.19	(41.98) [41.57]	(3.52) [3.46]	(2.22) [2.20]	265	1625	594
4c	73.21	(43.07) [42.98]	(3.61) [3.55]	(2.28) [2.17]	256	1614	578
5c	83.54	(44.03) [44.13]	(3.85) [3.94]	(2.23) [2.11]	256-259	1614	592
6c	65.54	(44.03) [46.62]	(3.85) [3.76]	(2.23) [2.34]	263-264	1620	592
7c	64.30	(41.98) [40.98]	(3.52) [3.74]	(2.22) [2.31]	232-234	1628	594
8c	37.05	(42.93) [43.77]	(3.75) [4.07]	(2.17) [2.12]	172-176	1635	608

\*Preparado a partir de [PtCl<sub>2</sub>(COD)]; \*\* CHCl<sub>3</sub> como disolvente de reacción.

Como se observa en la tabla 3.2, todos los compuestos son térmicamente estables, funden a temperaturas por arriba de 250°C a excepción del compuesto 8c, que funde en 172-176°C. Los dos grupos OH en la estructura química del compuesto 3c probablemente sean los responsables de su punto de fusión elevado, debido a posibles interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno.

- Caracterización espectrofotométrica de compuesto 1c

En la figura 3.3 se muestra el espectro de FR-IR del compuesto 1c en donde destaca la banda correspondiente a la imina C=N en  $\nu = 1632\text{cm}^{-1}$ , así como las bandas de estiramiento C-P y C-O en 1100 y 1632 $\text{cm}^{-1}$ , y la banda del grupo O-H en 3213 $\text{cm}^{-1}$ , confirmando la presencia del ligante en el compuesto de platino. En la tabla 3.2 se muestran los valores de  $\nu$  de las bandas de estiramiento C=N del grupo imina (1614-1635  $\text{cm}^{-1}$ ) observadas en compuestos de platino 1c-8c.

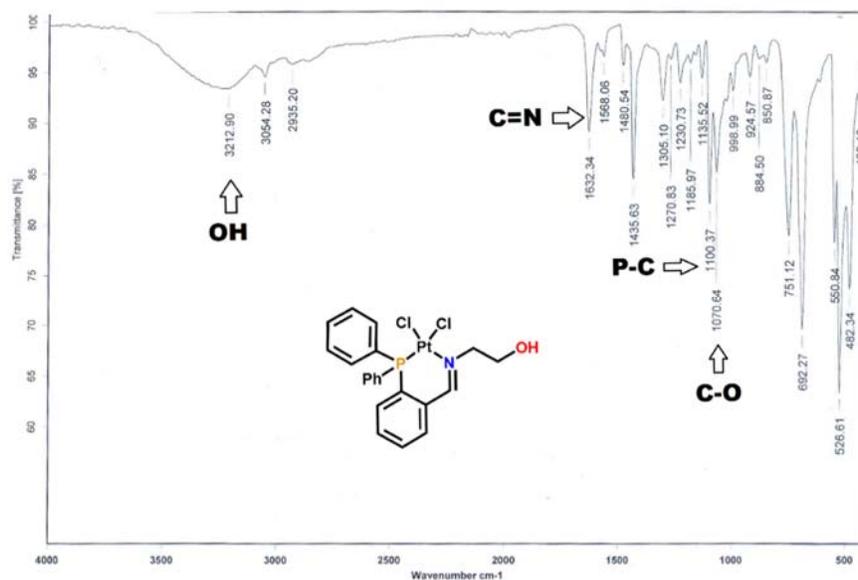


Figura 3.3. Espectro FT-IR del compuesto 1c en pastilla de KBr.

- Espectrometría de masas compuesto 1c

La espectrometría de masas por la técnica de bombardeo con átomos rápidos corroboró la formación de los compuestos de coordinación de platino, observando el ion molecular con la pérdida de un átomo de cloro  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ . Del compuesto 1c se observa un fragmento en  $m/z$  564 que corresponde al ion molecular con la pérdida de un átomo de cloro (figura 3.4).

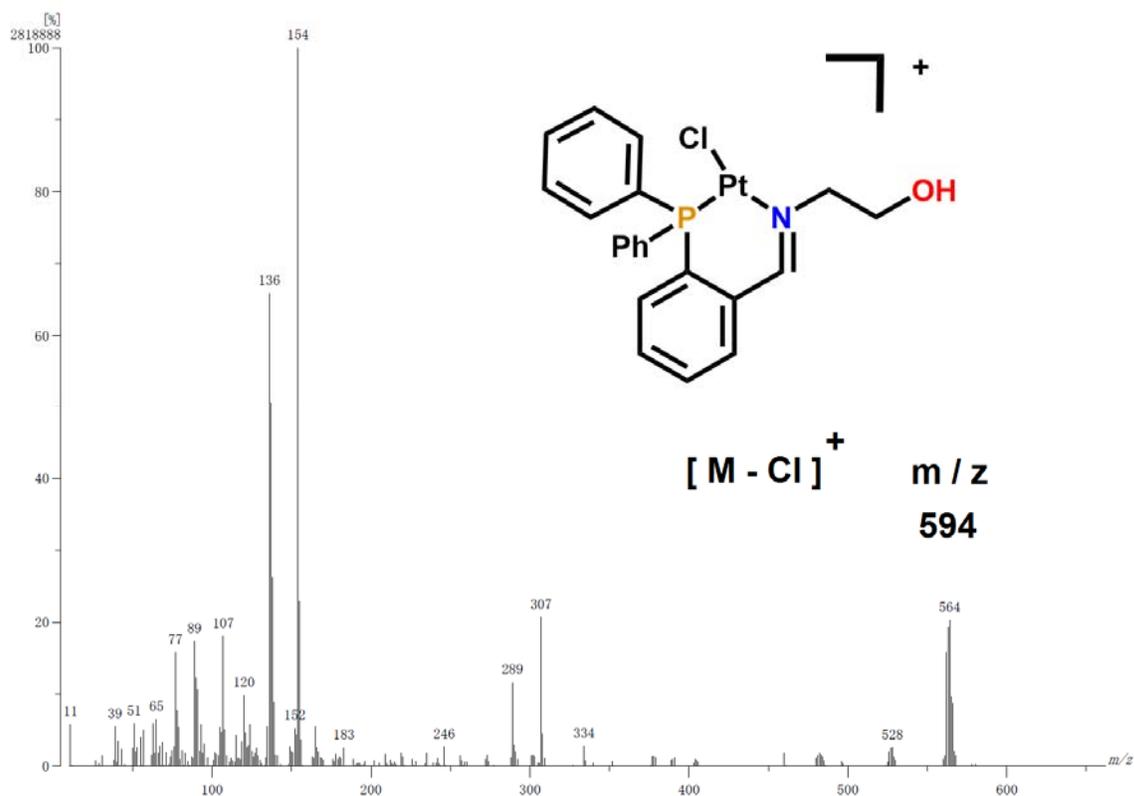


Figura 3.4. Espectro de masas FAB<sup>+</sup> de compuesto **1c**.

Los compuestos **2c** y **4c** son isómeros de ramificación, ambos presentan un fragmento en  $m/z$  578 que corresponde al ion molecular con la pérdida de un átomo de cloro; esto también ocurre con los pares **5c**, **6c** ( $m/z$  592) y **3c**, **7c** ( $m/z$  594), que al ser isómeros con el mismo peso molecular presentan fragmentos idénticos.

## 6. Caracterización de compuestos de paladio por RMN

- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  compuesto **1b**.

En la figura 4.1 se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **1b** en  $\text{DMSO-}d_6$ , en donde se observan las señales correspondientes de cuatro tipos de hidrógenos: alifáticos del fragmento de aminoalcohol ( $\text{H}_i$ ,  $\text{H}_j$ ), aromáticos de la fosfina ( $\text{H}_{a-d}$ ,  $\text{H}_{o,m,p}$ ), el grupo imina ( $\text{H}_h$ ), y el -OH del aminoalcohol.

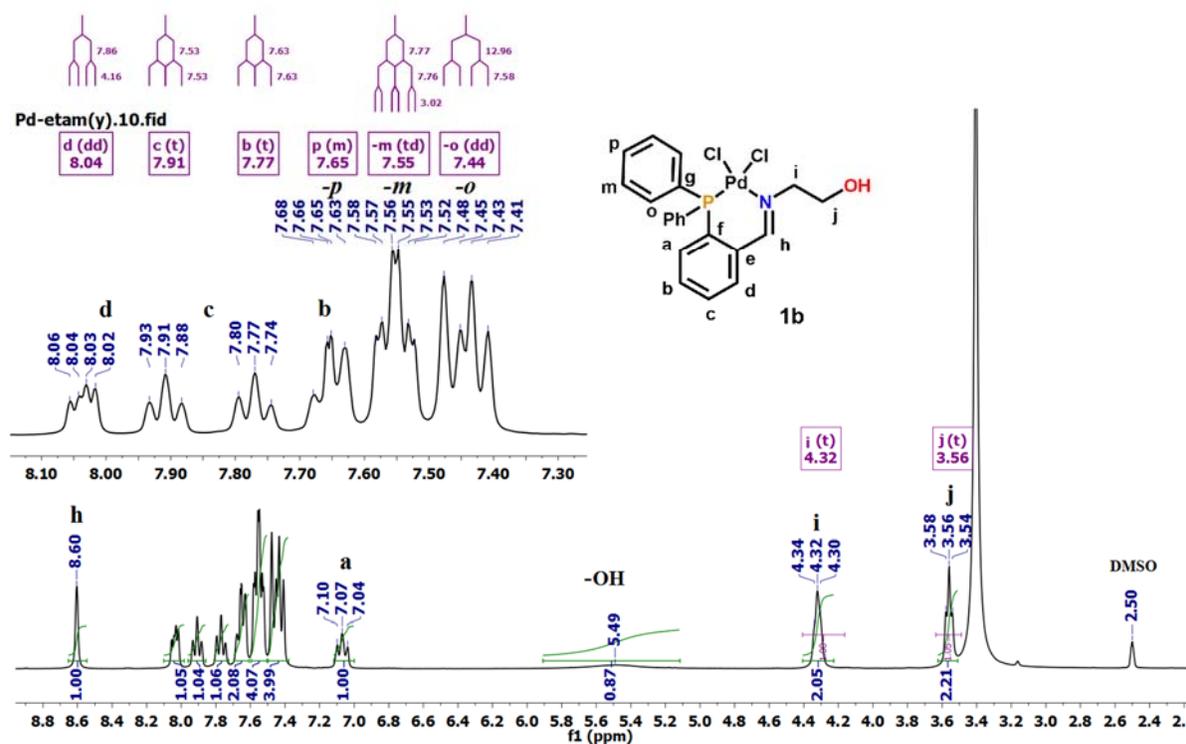


Figura 4.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de compuesto **1b** a 300MHz en  $\text{DMSO-}d_6$ .

En  $\delta=4.32$  y  $3.56$  ppm se encuentran dos tripletes correspondientes de los protones alifáticos  $\text{H}_i$  y  $\text{H}_j$ , con  $^3J_{\text{H-H}}=5.73$  y  $5.33\text{Hz}$  respectivamente, mientras que en  $\delta=5.49$  ppm se observa la señal correspondiente al H del grupo -OH, la cual aparece ancha. Más adelante, en la zona de aromáticos (7.0-8.1 ppm) se logran apreciar los 4 hidrógenos  $\text{H}_{a-d}$ , los cuales quedan totalmente resueltos y no se sobreponen a las otras señales como en el ligante libre, los 10

hidrógenos de los fenilos (-PPh<sub>2</sub>) H<sub>o,m,p</sub>. Por último, el H imínico aparece desplazado hacia campo alto, en  $\delta=8.60\text{ppm}$  (s)<sup>67</sup>. Al integrar las áreas, se obtiene un total de 20H, lo cual coincide y es congruente con la fórmula C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>NOPPd propuesta del compuesto **1b**.

- Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} compuesto **1b**.

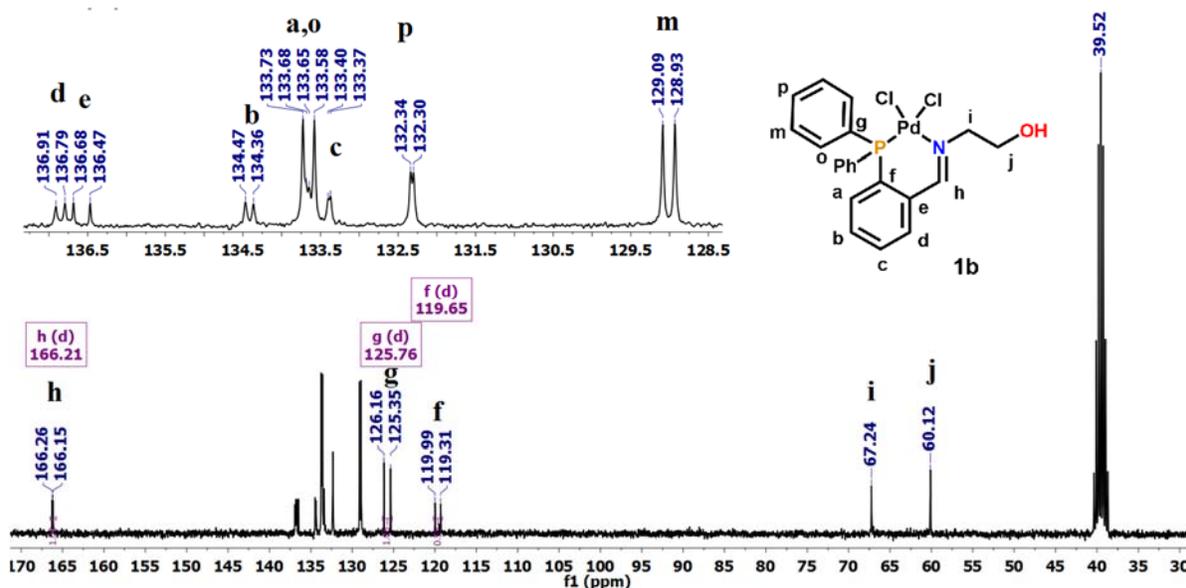


Figura 4.2. Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} de compuesto **1b** a 75MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub>.

En la figura 4.2 se muestra el espectro de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} del compuesto **1b** en el que se aprecian las 13 señales esperadas de la estructura propuesta. Claramente se observa que al estar presente un átomo de fósforo se produce acoplamiento del tipo P-C manifestándose en los desdoblamiento de las señales de los átomos de carbono adyacentes, observándose como "dobletes". Se corrobora la presencia del grupo imina en 166.21 ppm como un doblete desplazado hacia campo bajo como consecuencia de la coordinación a paladio ( $\Delta\delta=6.67\text{ppm}$ ). Las constantes de acoplamiento <sup>x</sup>J<sub>P-C</sub> (x= 1, 2, 3, 4) calculadas poseen valores entre 2.5 y 60Hz, en donde los valores mínimos corresponden a acoplamiento P-C a 4 enlaces (C<sub>c</sub>, C<sub>p</sub>) mientras que los valores máximos corresponden a carbono enlazado directamente al fósforo (C<sub>f</sub> y C<sub>g</sub>). A campo alto se observan las dos señales correspondientes a los grupo metileno de las posiciones **i**, **j** cuyo desplazamiento químico son de 67.24 y 60.12ppm respectivamente. Las asignaciones de cada señal fueron logradas a través de la obtención de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC y HMBC.

A campo alto, las señales de los carbonos del grupo fenilo ( $C_o$ ,  $C_m$ ,  $C_p$ ) aparecen en  $\delta=133.65$ ,  $129.01$  y  $132.32$ ppm Las 4 señales correspondientes al anillo aromático de la iminofosfina aparecen también desdobladas.

- Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  compuesto **1b**.

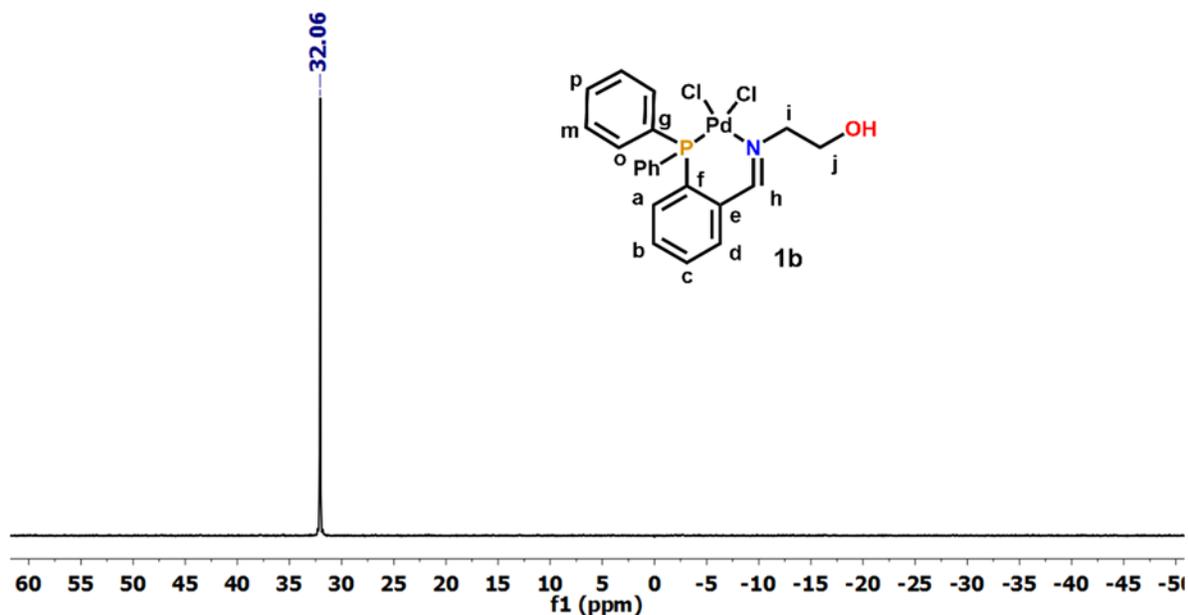


Figura 4.3. Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **1b** a 121.5 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$ .

En la figura 4.3 se muestra el espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **1b**, en el que únicamente aparece una señal en  $\delta=+32.06$ ppm correspondiente a fósforo de la fosfina coordinada a paladio, cuyo valor es congruente con lo reportado para este tipo de compuestos. Cabe destacar que no se observan señales de fosfina libre ( $-14.72$  ppm) ni del correspondiente óxido de fosfina ( $\delta \approx 28-30$ ppm).

- Espectro bidimensional HSQC de compuesto **1b**

En la figura 4.4 se muestra el espectro HSQC correspondiente al compuesto **1b**, en el cual se pueden observar a campo alto la conectividad a un enlace de distancia de los átomos de carbono e hidrógeno alifático  $C_i-H_i$  y  $C_j-H_j$  y a campo bajo la conectividad C-H del grupo imina  $C_h-H_h$ .

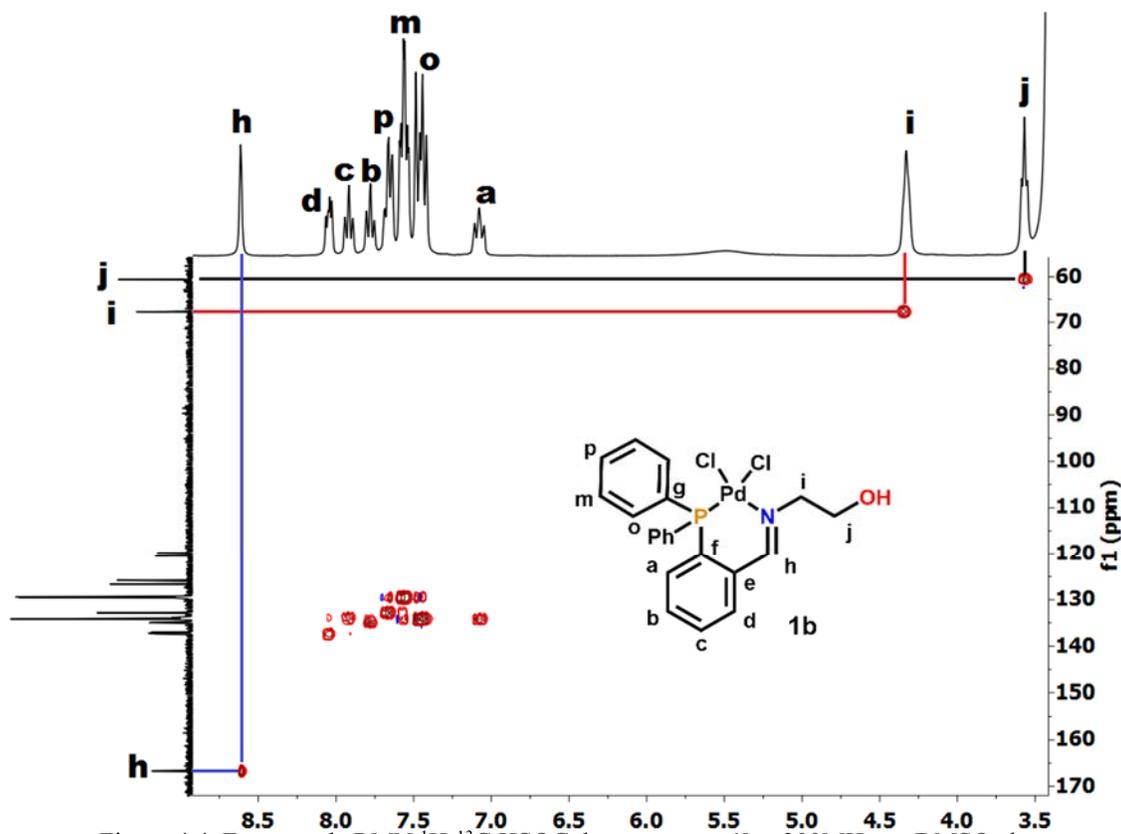


Figura 4.4. Espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de compuesto **1b** a 300MHz en  $\text{DMSO}-d_6$ .

En la región de aromáticos, se logran diferenciar con claridad la correlación existente de las señales  $C_x-H_x$  ( $x=a,b,c,d$ ) del anillo aromático de iminofosfina (figura 4.5), siendo en  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  las señales de menor intensidad, por otra parte, la correlación de C-H de los grupo fenilos  $C_y-H_y$  ( $y=o,m,p$ ) son las que destacan de este conjunto, ya que  $C_o$ ,  $C_m$  y  $C_p$  son las señales más intensas.

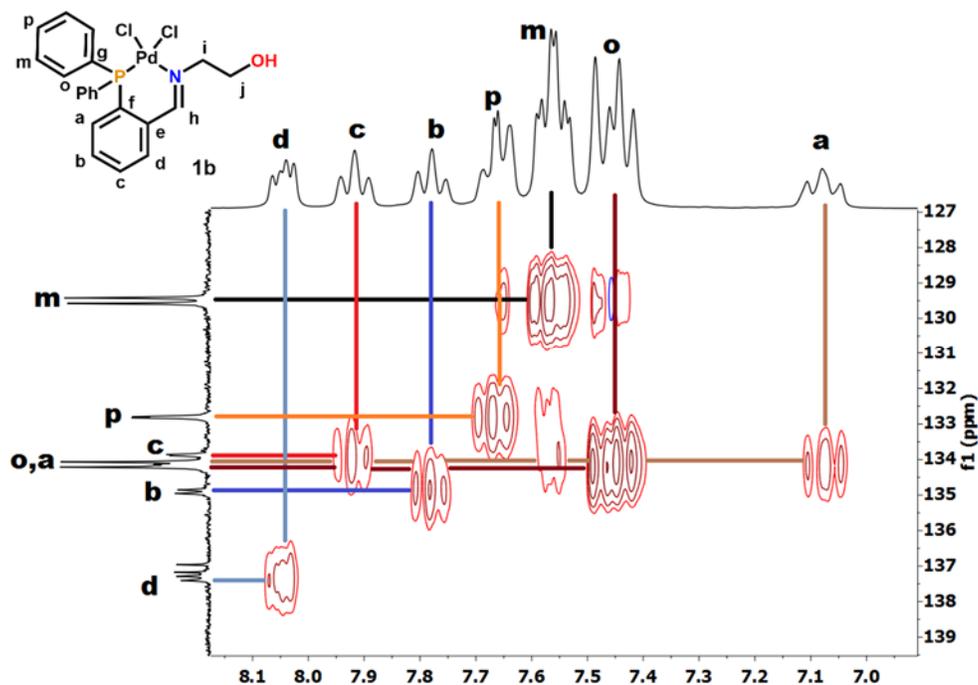


Figura 4.5. Espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC compuesto **1b** (zona de aromáticos) en  $\text{DMSO-}d_6$ .

- Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  HMBC compuesto **1b**

En la figura 4.6 se muestra el espectro bidimensional de correlación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  HMBC donde se logran observar acoplamientos C-H a 3 enlaces de distancia. Esta técnica sirvió para diferenciar  $\text{H}_i$  de  $\text{H}_j$ , ya que  $\text{H}_i$  es el que único que presenta acoplamiento a tres enlaces de distancia con el carbono imínico  $\text{C}_h$ , y a su vez  $\text{C}_i$  se acopla con  $\text{H}_h$ . y más adelante, en la zona de aromáticos es posible observar los acoplamientos que presenta el carbono ipso  $\text{C}_f$  con los protones que se encuentran a tres enlaces de distancia:  $\text{C}_f\text{-H}_h$ ,  $\text{C}_f\text{-H}_d$  y  $\text{C}_f\text{-H}_b$ . Una pieza clave para elucidación estructural de **1b** es que  $\text{C}_h$  únicamente se acopla con  $\text{H}_d$ , lo cual tiene sentido ya que además de ser el único protón que se encuentra a tres enlaces de distancia, es el que se encuentra más cercano al centro metálico y al grupo imina (desprotegido), por lo tanto se ve más desplazado hacia campo bajo dentro del conjunto de protones **a**, **b**, **c** y **d**.

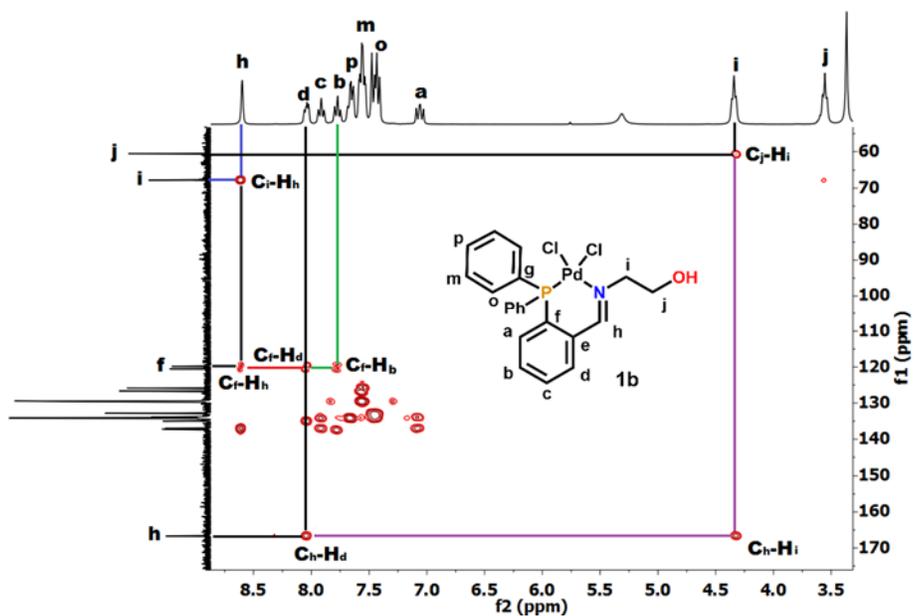


Figura 4.6. Espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC compuesto **1b** a 300MHz en  $\text{DMSO}-d_6$ .

En la región de aromáticos se logró observar la única correlación existente a dos enlaces de distancias por  $\text{C}_e\text{-H}_h$ , mientras que las restantes correlaciones observadas fueron a tres enlaces:  $\text{C}_e\text{-H}_a$  y  $\text{C}_e\text{-H}_c$ . Las demás correlaciones observadas completan la elucidación estructural y la asignación inequívoca de los átomos de carbono e hidrógeno del compuesto **1b**.

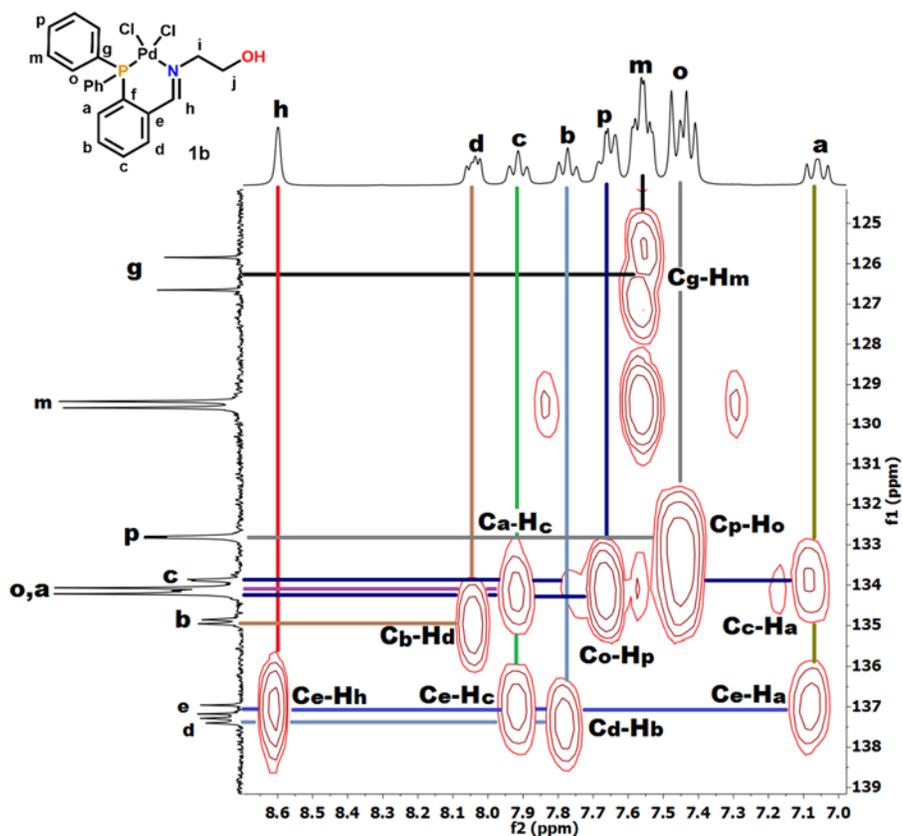


Figura 4.7. Espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC compuesto **1b** (zona de aromáticos) a 300MHz en  $\text{DMSO-}d_6$ .

- Comparación de espectros de RMN  $^1\text{H}$  de compuestos **1b-8b**

En la figura 4.8 se muestran los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos de Pd **1b-8b** en el intervalo 0.500 – 9.00 ppm. A campo alto se encuentra la señal del grupo imina, entre 8.55 - 9.00 ppm, destacando que en los compuestos **1b-3b** (compuestos sin sustituyentes en posición alfa al nitrógeno) la señal aparece como singulete, mientras que en los compuestos **4b-8b** aparece como un doblete, con constantes de acoplamiento entre 3.49 y 4.15 Hz.

En la zona de aromáticos (7.00-8.50 ppm), se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos, entre ellas las del grupo fenilo ( $\text{H}_{\text{o,m,p}}$ ) y del anillo aromático disustituido ( $\text{H}_{\text{a-d}}$ ). Entre 7.35-7.75 ppm se encuentran  $\text{H}_{\text{o,m,p}}$ , mientras que las señales  $\text{H}_{\text{b,c}}$  quedan resueltas y se aprecian con claridad como tripletes. Los protones  $\text{H}_{\text{a}}$  y  $\text{H}_{\text{d}}$  en todos los espectros se encuentran como dobles de dobles.

Finalmente, a campo alto (0.40-4.65 ppm), se encuentran las señales de los protones alifáticos  $\text{H}_{\text{i,j,k,l}}$ , indicando la presencia de enlaces C-H tipo  $sp^3$ .

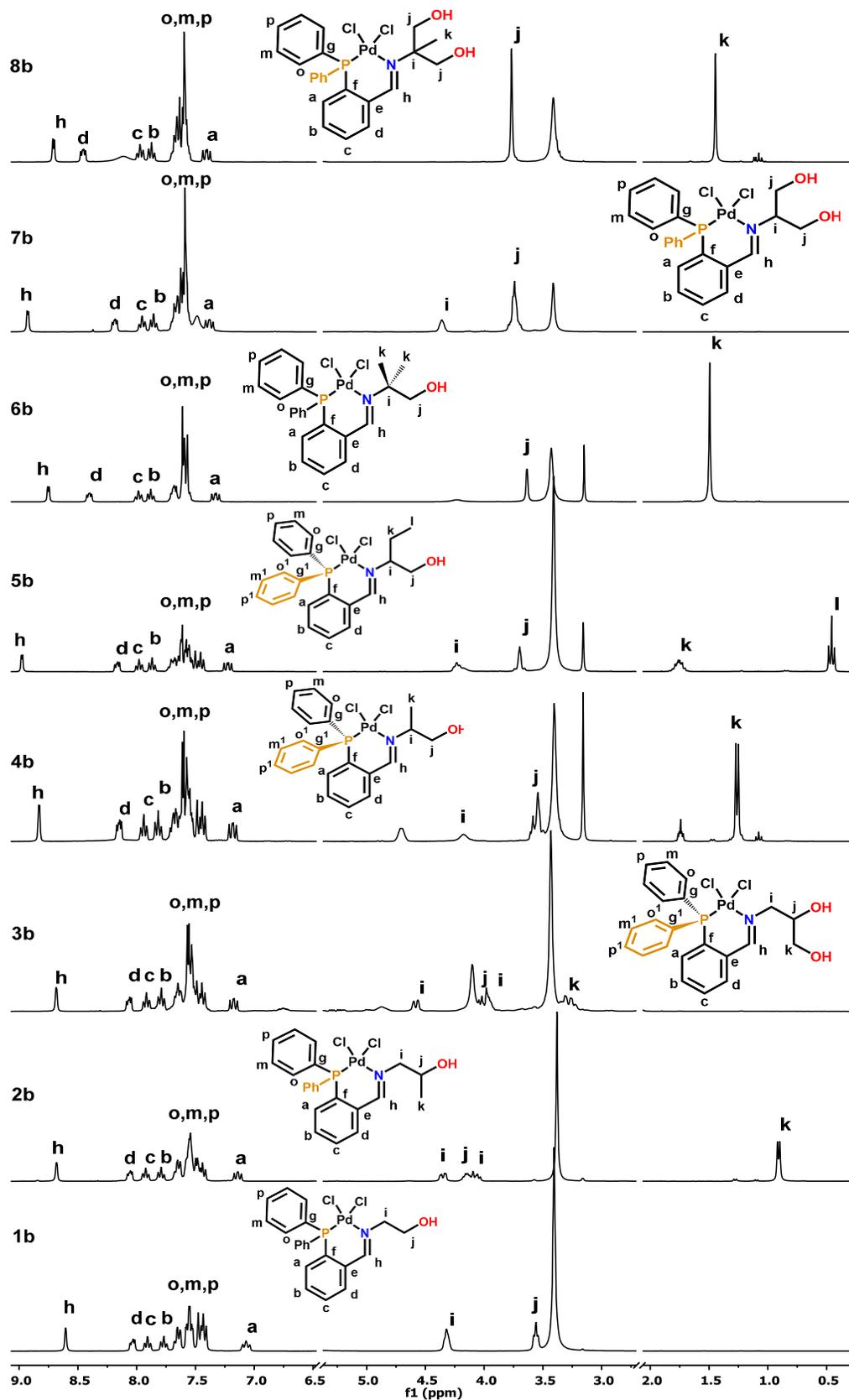


Figura 4.8. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  de compuestos **1b-8b** en el intervalo de 0.50-9.00 ppm.

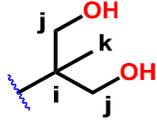
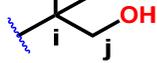
Un tipo de señal característica en esta serie, son los tripletes del compuesto **1b**, pertenecientes a los hidrógenos **H<sub>i</sub>**, **H<sub>j</sub>** de los metilenos, localizados en 4.32 y 3.56 ppm. Los dobletes de los grupos metilo (**H<sub>k</sub>**) en los compuestos **2b** y **4b** son hallados en 0.89 y 1.27 ppm ( $J= 5.53$  y  $5.59$  Hz respectivamente). En los compuestos **6b** y **8b** también se observan protones de metilos **H<sub>k</sub>** (singuletes) ligeramente más desplazados hacia campo bajo que en los anteriores (1.49 y 1.45 ppm).

En el espectro del compuesto **5b** se observa un triplete en 0.46 ppm, que corresponde al grupo etilo del ligante, confirmando la obtención del compuesto de Pd. Por último, presencia de protones disterotópicos en **2b** (**H<sub>i</sub>**) y **3b** (**H<sub>i,j</sub>**). En la tabla **4.1** se muestran los desplazamientos químicos (RMN <sup>1</sup>H) de los protones alifáticos del ligante libre y de los compuestos de Pd

Tabla 4.1. Comparación de los desplazamientos químicos entre compuestos **1a** y **1b** en la zona de alifáticos

Compuesto	R	$\delta$ (ppm) / $J$ (Hz)				
		<b>H<sub>i</sub></b>	<b>H<sub>j</sub></b>	<b>H<sub>k</sub></b>	<b>H<sub>i</sub></b>	<b>H<sub>i</sub></b>
<b>1a</b>		3.40-3.54(m)		3.40-3.54(m)	---	---
<b>1b</b>		4.32 (t) / 5.73Hz		3.56(t) / 5.33Hz	---	---
<b>2a</b>		3.31(m)	3.43(m)	3.698(m)	0.89 (d) 6.10Hz	---
<b>2b</b>		4.06(dd) / 11.25Hz 7.23Hz	4.35(dd) / 11.48Hz 3.99Hz	4.15(m)	0.91(d) 5.83Hz	---
<b>3a</b>		3.34(m)	3.61(m)	3.62 (m)	3.28-3.40(m)	---
<b>3b</b>		4.02(m)	4.63(m)	3.20(m) 3.28(m)	---	---
<b>4a</b>		3.17-3.32(m)		3.17-3.32(m)	0.89(d) 5.59Hz	---
<b>4b</b>		4.67(m)		3.55(m)	1.27(d) 7.20Hz	---
<b>5a</b>		2.92(m)		3.15(m) 3.42(m)	1.21(m) 1.47(m)	0.46(t) / 7.37Hz
<b>5b</b>		4.22ppm		1.70(m)	1.76(m)	0.46(t) / 7.29Hz
<b>6a</b>		---		3.15(s)	0.90(s)	---
<b>6b</b>				3.64(s)	1.49(s)	---
<b>7a</b>		3.19(m)		3.22(m) 3.49(m)	---	---
<b>7b</b>		4.35(m)		3.74(m)		

Tabla 4.1. (Continuación)

Compuesto	R	$\delta$ (ppm) / $J$ (Hz)			
		$H_i$	$H_j$		$H_k$
8a		---	3.16(d) / 10.47Hz	3.32(d) / 10.44Hz	0.88(s)
8b			3.77(s)		1.45(s)

Uno de los efectos más comunes observados en RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{31}\text{P}$ ) cuando se comparan los espectros del ligante libre y coordinado a paladio es el cambio en desplazamiento químico de las señales hacia campo bajo.

En la figura 4.9 se muestra un ejemplo donde se comparan los espectros de RMN  $^1\text{H}$  del ligante libre (**1a**) y el compuesto de paladio (**1b**), donde se aprecia este efecto.

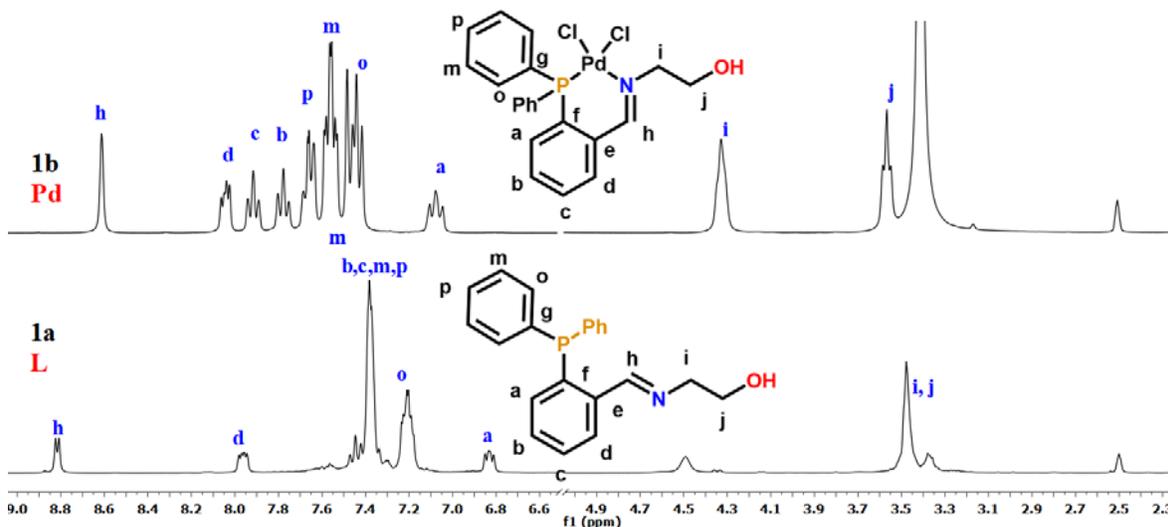


Figura 4.9. Comparación de espectros de ligante libre (**1a**) y compuesto de paladio (**1b**).

En la zona de alifáticos, la señal que presenta un cambio drástico en desplazamiento químico es  $H_i$ , ya que de encontrarse entre 3.40-3.54 ppm, se desplaza hasta 4.32 ppm, indicando una fuerte desprotección., mientras que en la zona de aromáticos, este cambio es menor. Por ejemplo, la señal  $H_a$  sufre un ligero desplazamiento hacia campo bajo, pasando de 6.83 a 7.07 ppm. Las señales correspondientes a  $H_b$  y  $H_c$  también se desplazan a campo bajo, de encontrarse entre 7.16-7.47 ppm se desplazan a 7.77 y 7.91 ppm, así como las señales de los protones  $H_{o,m,p}$  y  $H_d$ .

No obstante, la señal del grupo imina ( $H_h$ ), al encontrarse en 8.82 ppm en el ligante libre, pasa a 8.60 ppm, es decir, el protón se protege por efectos de coordinación al centro metálico.

Cabe destacar que la señal de la imina en **1b** pierde su multiplicidad (se encuentra como singulete), mientras que en el ligante libre (**1a**) aparece como un doblete. En la tabla 4.2 se muestran los desplazamientos químicos de las señales de los protones alifáticos del ligante libre (**1a-8a**) y del compuesto de paladio (**1b-8b**)

Tabla 4.2. Desplazamientos químicos de ligante libre y compuestos de paladio en RMN de  $^1\text{H}$  (6.80-9.00 ppm).

Compuesto	Ha	Hb	Hc	Hd	Ho	Hm	Hp	H imina
<b>1a</b>	6.83	7.16-7.27		7.96	7.21	7.16-7.27		8.82(d) 4.78Hz
<b>1b</b>	7.07(dd) 9.08Hz 9.08Hz	7.77 (t) 7.63Hz 7.63Hz	7.91 (t) 7.53Hz 7.53Hz	8.04(dd) 7.86Hz 4.16Hz	7.44 (dd) 12.96 7.58	7.55 (td) 7.77Hz 7.76Hz 3.02Hz	7.65 (m)	8.60(s)
<b>2a</b>	6.81	7.27-7.47 (m)		7.94(dd)	7.19(m)	7.27-7.47(m)		8.76(d) 4.47 Hz
<b>2b</b>	7.14(dd) 10.45 7.69	7.79(t) 7.61	7.92(t) 7.54 Hz 7.54 Hz	8.06(dd) 7.80 Hz 4.29Hz	7.41 - 7.53 (m)		7.63(m)	8.68(s)
<b>3a</b>	6.84(dd)	7.30-7.50(m)		7.97(dd)	7.20	7.30-7.50(m)		8.81(d) 4.63 Hz
<b>3b</b>	7.15(dd) 10.52Hz 7.64Hz	7.79 (t) 7.58	7.92 (t) 7.54Hz	8.06(dd) 6.90 4.32	7.40 - 7.60 (m)		7.65(m)	8.66(s)
<b>4a</b>	6.81(dd)	7.27-7.46(m)		7.93(dd)	7.20(m)	7.27-7.46(m)		8.81(d) 4.60 Hz
<b>4b</b>	7.20(dd) 10.83 7.51	7.82(t) 7.59	7.94(t) 7.51	8.14(dd) 7.77 4.34		7.42-7.64(m)		8.84 (d) 2.99 Hz
<b>5a</b>	6.79(dd)	7.28-7.50(m)		7.94(ddd)	7.20(m)	7.28-7.50(m)		8.71(d) 4.63 Hz
<b>5b</b>	7.23(dd) 11.16 7.62	7.87(t) 7.60	7.98(t) 7.58	8.17(dd) 7.65 4.29		7.40-7.75(m)		8.98(d) 3.49 Hz
<b>6a</b>	6.76(dd)	7.36-7.46(m)		7.91(dd)	7.21(m)	7.36-7.46(m)		8.68(d) 4.60Hz
<b>6b</b>	7.33(dd) 11.22 7.64	7.88(t) 7.57	7.99(t) 7.56	8.40(dd) 7.73 4.45	7.50 - 7.71(m)		7.68(m)	8.75(d) 3.92 Hz
<b>7a</b>	6.82(dd)	7.30-7.48(m)		7.96(ddd)	7.19(m)	7.30-7.48(m)		8.80(d) 4.60 Hz
<b>7b</b>	7.39(dd) 10.98 7.64	7.86(t) 7.57	7.95(t) 7.57	8.19(dd) 7.73 4.45		7.53 - 7.70(m)		8.93(d) 3.64 Hz
<b>8a</b>	6.77(dd)	7.28-7.48(m)		7.93(dd)	7.20(dd)	7.28-7.48(m)		8.75(dd) 4.60 Hz
<b>8b</b>	7.41 10.99Hz 7.68Hz	7.88(t) 7.54Hz 7.54Hz	7.97 7.61Hz 7.61Hz	8.45 7.68Hz 4.47Hz		7.50-7.75		8.71(dd) 4.15 Hz

- Comparación de espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de compuestos **1b-8b**

En la figura 4.10 se muestran los espectros de RMN de los compuestos de Pd (**1b-8b**) en el intervalo 8.00-166.00 ppm.

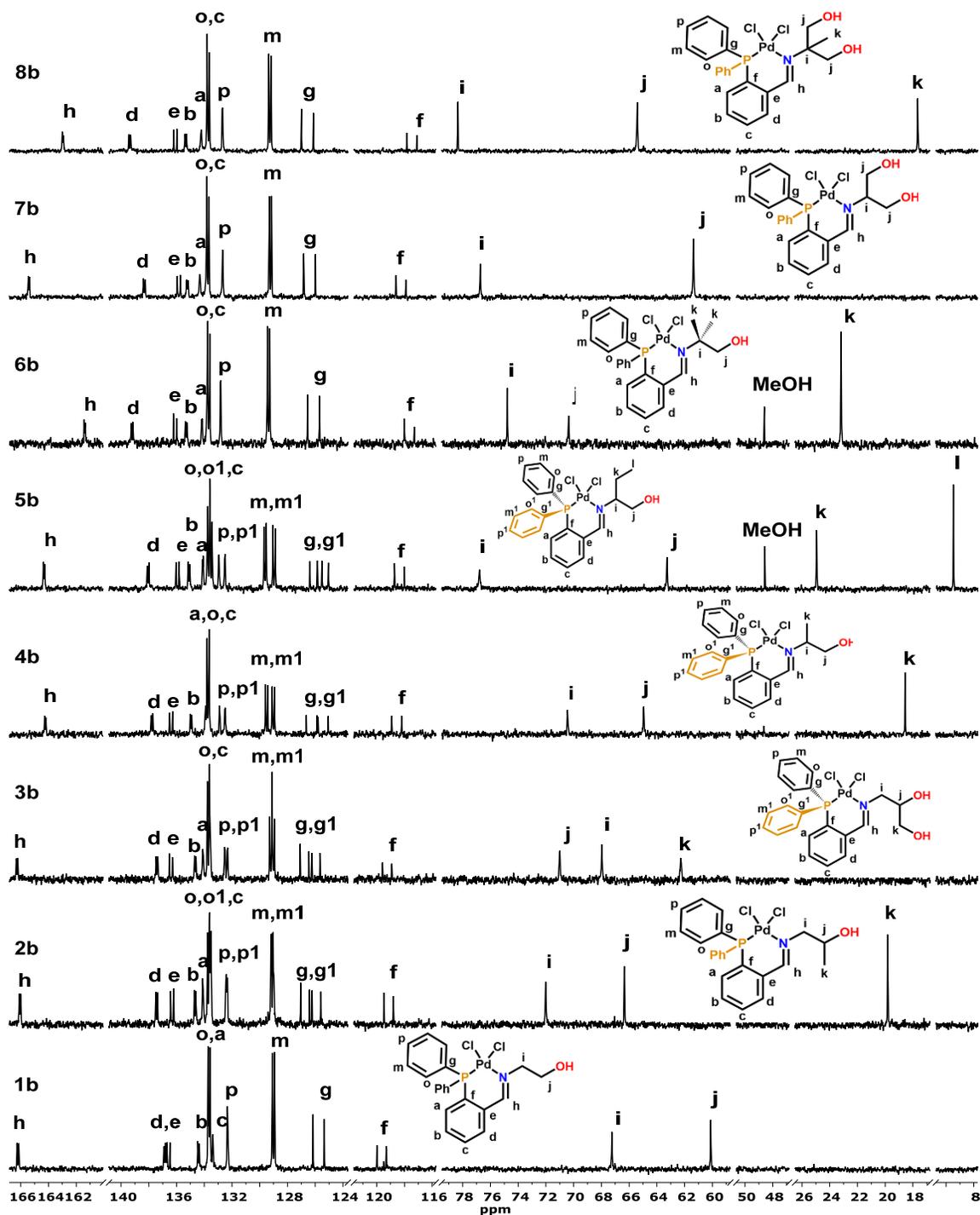
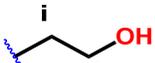
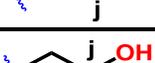
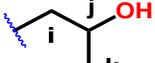
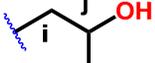
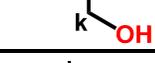
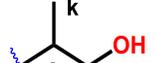
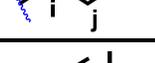
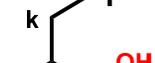
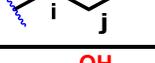
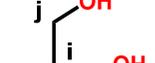
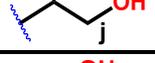
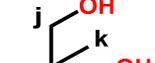


Figura 4.10. Espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de compuestos **1b-8b** en el intervalo 8.00-166.00 ppm

A campo alto, observamos las señales de los carbonos  $C_i$ ,  $C_j$ ,  $C_k$  y  $C_l$  en el intervalo 10.00-80.00ppm. El número señales es congruente con las estructura propuestas, lo que conforma la obtención de los compuestos de Pd con fragmentos alifáticos (tabla 4.3).

Tabla 4.3. Desplazamientos químicos de señales de carbonos alifáticos observados en RMN  $^{13}C\{^1H\}$

Compuesto / R	$\delta$ (ppm)			
	$C_i$	$C_j$	$C_k$	$C_l$
1a 	63.31(s)	60.68(s)	---	---
1b 	67.24(s)	60.12	---	---
2a 	68.87(s)	65.97(s)	21.27(s)	---
2b 	72.01(s)	66.34(s)	19.82(s)	---
3a 	64.17(s)	71.18(s)	64.01(s)	---
3b 	67.97	71.01	62.27(s)	---
4a 	67.53(s)	65.95(s)	18.53(s)	---
4b 	70.44(s)	64.25(s)	18.57(s)	---
5a 	74.58(s)	64.76(s)	24.61(s)	10.25(s)
5b 	76.79(s)	63.27(s)	24.94(s)	9.47
6a 	61.73(s)	69.47(s)	23.75(s)	---
6b 	74.78(s)	70.36(s)	23.18(s)	---
7a 	74.75(s)	62.28(s)	---	---
7b 	76.13(s)	61.37(s)	---	---
8a 	65.58(s)	65.31(s)	17.97(s)	---
8b 	78.34(s)	65.41(s)	17.65(s)	---

Como se observa en la tabla 4.3, al igual que en RMN de  $^1H$ , las señales de los carbonos alifáticos  $C_i$ , de los compuestos **1b-8b** son quienes sufren una mayor desprotección debida a su cercanía con el nitrógeno imínico, causando su desplazamiento hacia campo bajo. Por ejemplo, en los compuestos **1b-7b**, el cambio en desplazamiento químico ( $\Delta\delta$ ) es de 2.5 a 5.00 ppm. Sin embargo, en **8b** el cambio ocurrido es casi 13 ppm. Hay dos factores que

influyen en esto, la desprotección por la coordinación a paladio y el efecto inductivo producido por los dos grupos OH del fragmento alifático.

El cambio en las señales del carbono  $C_j$  en **1b-8b** es mínimo, ya que se encuentran  $\pm 1.00$  ppm del valor observado en el ligante libre. Esta misma tendencia ocurre en las señales observadas de los carbonos  $C_k$  y  $C_l$ .

En la figura 4.11 se muestra la comparación de los espectros de RMN  $^{13}C\{^1H\}$  de los compuestos **1a** y **1b**. Se aprecia con claridad el desplazamiento de algunas señales hacia campo bajo, debido a la coordinación del ligante al metal.

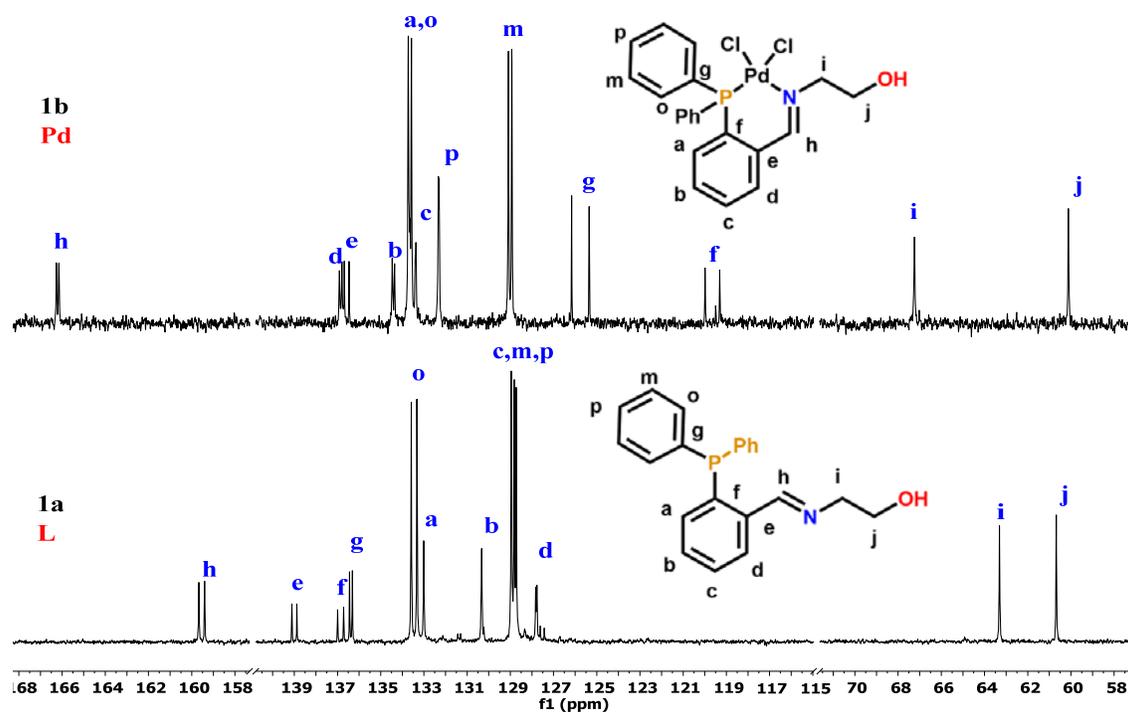


Figura 4.11. Comparación de espectros de RMN  $^{13}C\{^1H\}$  de ligante libre **1a** y el derivado de paladio **1b**.

El carbono imínico  $C_h$  sufre desprotección, ya que su señal cambia de 159.54 a 166.21ppm (desprotección por la coordinación del nitrógeno al paladio), observando también que su constante de acoplamiento disminuye (de 20.09 a 8.56Hz). Las señales de  $C_{o,m,a}$  aparentemente no sufren un cambio aparente, sin embargo,  $C_p$  se desplaza ligeramente hacia campo bajo (de encontrarse entre 128-129 ppm, se desplaza hasta 132.32 ppm).  $C_b$  se desplaza a campo bajo (130.33 a 134.42ppm) destacando que la señal se desdobra ( $J=7.85\text{Hz}$ ).

Sin embargo, el conjunto de señales que se desplazan hacia campo alto son  $C_e$ ,  $C_f$ ,  $C_g$  y  $C_d$ , siendo la señal  $C_f$  quien tiene el mayor cambio ( $\Delta\delta=17.21$  ppm). Además de desplazarse hacia campo alto, observamos también que las constantes de acoplamiento aumentan drásticamente en los carbonos ipso  $C_g$  (10.13 a 60.93Hz) y  $C_f$  (20.74 a 50.76Hz). Estos dos átomos de carbono se encuentran enlazados directamente a fósforo, por lo que la coordinación del fósforo de la fosfina al paladio cambia drásticamente su entorno electrónico.

La formación de un anillo quelato en el que participa el fósforo, y que las fosfinas son consideradas como ligantes  $\sigma$ -donadores y  $\pi$ -aceptores son factores que influyen que el carbono  $C_g$  y  $C_f$  se protejan, debido a que el metal dona electrones de orbitales  $d$  a orbitales  $\sigma^*$  de la fosfina<sup>136,137</sup>. Este fenómeno es conocido como retrodonación, el cual se ilustra en la figura 4.12.

En la tabla 4.4 se muestran los desplazamientos químicos de los átomos de carbono tipo  $sp^2$  del ligante libre (**1a-8a**) y de los compuestos de paladio (**1b-8b**) obtenidos por RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ .

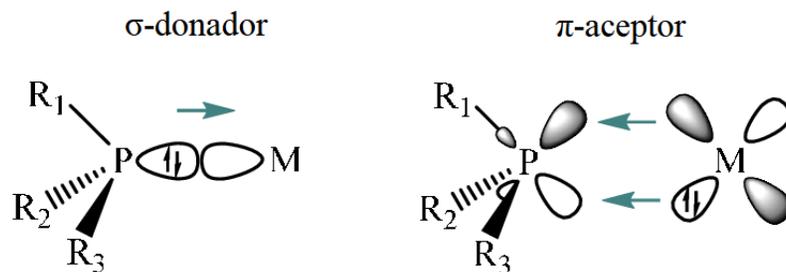


Figura 4.12. Efecto  $\sigma$ -donador y  $\pi$ -aceptor de ligantes fosfina a metales de transición

Tabla 4.4. Desplazamientos químicos (RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ) de señales de carbonos aromáticos e imínico de ligante libre y coordinado a paladio

	Ch (imina)	Cc	Cm	Cp	Cg	Co	Ce	Cf	Cd	Ca	Cb
<b>1a</b>	159.54(d) 20.09Hz	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	136.37 (d) / 10.13Hz	133.45 (d) / 19.88Hz	139.00 (d) / 17.08Hz	136.86 (d) / 20.74Hz	127.80 (d) / 4.32Hz	133.01 (s)	130.33 (s)
<b>1b</b>	166.21 (s), 8.56Hz	133.39 (d) / 2.54Hz	129.01 (d) / 11.91Hz	132.32 (d) / 3.05Hz	125.76 (d) / 60.93Hz	133.65 (d) / 11.16Hz	136.58 (d) / 16.28Hz	119.65 (d) / 50.76Hz	136.85 (d) / 8.82Hz	133.66 (d) / 2.25Hz	134.42 (d) / 7.85Hz
<b>2a</b>	159.63(d) / 18.67Hz	128.60- 129.10 (m)	128.60- 129.10 (m)	128.60- 129.10 (m)	136.56 (d), 136.46 (d) / 10.25, 9.88Hz	133.54 (d), 133.50 (d) / 20.08, 19.96Hz	139.02 (d) / 17.00Hz	136.89 (d) / 20.92Hz	128.23 (d) / 4.19Hz	133.05 (s)	130.33 (s)
<b>2b</b>	166.06 (s) / 7.95Hz	133.53 (d) / 2.50Hz	129.07 (d), 129.12 (d) / 11.95Hz, 11.98Hz	132.43 (d), 132.34 (d) / 2.75Hz, 2.89Hz	126.01(d) 126.64 (d) / 61.29Hz, 62.36Hz	133.58 (d), 133.69 (d) / 10.87Hz, 11.29Hz	136.32 ppm (d) / 16.49Hz	119.14ppm (d) / 51.38	137.43 (d) / 8.95Hz	134.10 (d) / 3.07Hz	134.66 (d) / 7.86Hz
<b>3a</b>	159.79 (d) / 19.79Hz	128.7- 129.10 (m)	128.7-129.10 (m)	128.7-129.10 (m)	136.47 (d), 136.40 (d) / 10.15, 10.17Hz	133.51 (d) / 19.94Hz	136.86 (d) / 20.64Hz	139.11 (d) / 17.32Hz	128.02 (d) / 4.25Hz	133.11 (s)	130.36 (s)
<b>3b</b>	166.26 (d) / 8.01Hz	133.55- 133.65 (m)	129.03 (d), 129.19 (d) / 12.52, 12.45Hz	132.33 (d), 132.52 (d) / 2.73Hz, 2.88Hz	126.06 (d), 126.67 (d) / 60.76Hz, 63.32Hz.	133.70 (d) / 11.22Hz	136.40 (d) / 16.71Hz	119.24 (d) / 51.09Hz	137.41 (d) / 9.23Hz	134.10 (d) / 2.12Hz	134.65 (d) / 7.79Hz
<b>4a</b>	157.64 (d), 18.13Hz	128.55- 129.00 (m)	128.55- 129.00 (m)	128.55- 129.00 (m)	136.78 (d), 136.57 (d) / 9.79, 9.85Hz	133.56 (d), 133.51 (d) / 19.99, 19.97Hz	139.00 (d) / 16.52Hz	136.86 (d) / 21.42Hz	128.22 (d) / 4.09Hz	132.92 (s)	130.14 (s)
<b>4b</b>	164.23 (d) / 6.98Hz	133.40- 133.80 (m)	129.02 (d), 129.50 (d) / 12.29Hz, 11.86Hz	132.50 (d), 132.89 (d) / 3.20Hz, 2.40Hz	125.46 (d), 126.22 (d) / 60.67Hz 64.94Hz	133.7377 (d) / 11.36Hz	136.39 (d) / 16.51Hz	118.55 (d) / 53Hz	137.77 (d) / 9.09Hz	133.93 (d) / 3.02Hz	134.96 (d) / 8.01Hz

Tabla 4.5. Desplazamientos químicos (RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ) de señales de carbonos aromáticos e imínico de ligante libre y coordinado a paladio RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (continuación)

	Ch (imina)	Cc	Cm	Cp	Cg	Co	Ce	Cf	Cd	Ca	Cb
5a	158.15 (d) / 17.79Hz	128.50- 129.00 (m)	128.50- 129.00 (m)	128.50- 129.00 (m)	136.75 (d), 136.56 (d) / 10.06, 9.86Hz	133.52 (d) / 20.03Hz	138.89 (d) / 16.51Hz	136.86 (d) / 20.96Hz	128.36 (d) / 4.06Hz	132.83 (s)	130.11 (s)
5b	164.33 (d) / 6.87Hz	133.36- 133.82	128.97 (d), 129.61 (d) / 12.63Hz, 11.85Hz	132.52 (d), 132.95 (d) / 3.21, 3.01Hz	125.45 (d), 125.95 (d) / 60.42Hz, 66.14	133.52 (d), 133.68 (d) / 12.12Hz, 12.38Hz	135.92 (d) / 16.65Hz	118.36 (d) / 54.27Hz	138.05 (d) / 9.03Hz	134.11 (d) / 3.73Hz	135.10 (d) / 8.36Hz
6a	154.98 (d) / 16.17Hz	128.5- 129.00 (m)	128.5-129.00 (m)	128.5-129.00 (m)	136.88 (d) / 10.06, 10.07Hz	133.65 (d) / 20.03Hz	139.19 (d) / 15.15Hz	136.94 (d) / 19.79Hz	128.26 (d) / 3.73Hz	132.71 (s)	129.93 (s)
6b	161.39 (d) / 6.00Hz	133.50- 133.90 (m)	129.36 (d) / 12.36Hz	132.82 (d) / 3.11Hz	126.12 (d) / 64.90Hz	133.69 (d) / 11.80Hz	136.11 (d) / 17.15Hz	117.65 (d) / 54.83Hz	139.21 (d) / 9.37Hz	134.18 (d) / 3.39	135.30 (d) / 8.42Hz
7a	159.04 (d) / 18.54Hz	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	136.7 (d) / 9.87Hz	133.5 (d) / 19.90Hz	139.2 (d) / 16.99Hz	136.60- 136.90 (m),	128.4 (d) / 4.34Hz	133.15 (s)	130.3 (s)
7b	165.41 (d) / 6.73Hz	133.50- 133.90 (m)	129.23 (d) / 12.24Hz	132.67 (d) / 3.17Hz	126.41 (d) / 64.30Hz	133.74 (d) / 11.65Hz	135.84 (d) / 16.88Hz	118.24 (d) / 54.52Hz	138.32 (d) / 9.33Hz	134.32 (d) / 3.39Hz	135.22 (d) / 8.02Hz
8a	156.53 (d) / 15.53Hz	128.45- 128.90 (m)	128.45- 128.90 (m)	128.45- 128.90 (m)	136.94 (d) / 9.66Hz	133.58 (d) / 20.14Hz	139.34 (d) / 15.37Hz	136.61- 137.04 (m)	128.48- 128.80 (m)	132.84 (s)	129.84 (s)
8b	162.96 (d) / 6.21Hz	133.50- 133.90 (m)	129.26 (d) / 12.26Hz	132.69 (d) / 3.05Hz	126.56 (d) / 65.24Hz.	133.72 (d) / 11.58Hz	136.09 (d) / 17.41Hz	117.46 (d) / 54.71Hz	139.37 (d) / 9.45Hz	134.24 (d) / 3.50Hz	135.34 (d) / 8.08Hz

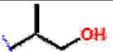
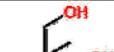
- RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuestos de Pd

En la tabla 4.6 se muestran los desplazamientos químicos de la señal de la fosfina coordinada a paladio (compuestos 1b-8b), los cuales se encuentran entre 32.00 y 39.20 ppm. Estos valores encontrados en esta serie son congruentes con los valores reportados en compuestos de paladio con ligantes iminofosfina<sup>(62)</sup>. Como se observa, la coordinación de la fosfina a paladio provoca una desprotección del fósforo, desplazando la señal hacia campo bajo. El cambio de desplazamiento ( $\Delta\delta$ ) del ligante libre a coordinado a paladio es de 46 a 52ppm, observando que el compuesto que sufre una mayor desprotección con respecto al ligante libre es **3b**, con  $\Delta\delta= 52.21$  ppm.

La señal del compuesto más desplazada hacia campo bajo pertenece a **6b** (39.77 ppm), seguida del compuesto **8b** y **7b** con  $\delta= 39.16$  y  $37.73$  ppm. A medida que el fragmento alifático es más simple, (es decir, menos ramificaciones o sustituyentes en posición alfa al nitrógeno) la señal se desplaza hacia campo alto.

Los compuestos **1b** y **2b** presentan señales en 32.06 y 32.58 ppm, sin embargo, la señal del compuesto **3b** se ubica en 37.42, semejante a la señal del compuesto **7b** (37.73 ppm). Probablemente la presencia de dos grupos OH en estos compuestos modifican el entorno electrónico de la fosfina, provocando su desplazamiento hacia campo bajo.

Tabla 4.6. Comparación de los desplazamientos químicos de fosfina en ligante libre y coordinado a paladio

R								
Compuesto	<b>1b</b>	<b>2b</b>	<b>3b</b>	<b>4b</b>	<b>5b</b>	<b>6b</b>	<b>7b</b>	<b>8b</b>
$\delta$ (ppm)	32.06 (s)	32.58 (s)	37.42 (s)	36.05 (s)	37.45 (s)	39.77 (s)	37.73 (s)	39.16 (s)
Compuesto	<b>1a</b>	<b>2a</b>	<b>3a</b>	<b>4a</b>	<b>5a</b>	<b>6a</b>	<b>7a</b>	<b>8a</b>
$\delta$ (ppm)	-14.72	-14.18	-14.79	-13.57	-13.39	-12.03	-14.18	-11.95
$\Delta\delta$ (ppm)	46.78	46.76	52.21	49.62	50.84	51.8	51.91	51.11

En este caso, el orden de desplazamiento químico (de menor a mayor) de la señal de la fosfina coordinada a paladio es **1b < 2b < 4b < 3b < 5b < 7b < 8b < 6b**.

En la tabla 4.7 se muestran los desplazamientos químicos de las señales del protón y del carbono imínico, así como del grupo fosfina de los compuestos de paladio **1b-8b**.

Tabla 4.7. Desplazamientos químicos de señales de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  y  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del grupo imina y fosfina de compuestos de paladio.

Compuesto	R	$\delta$ (ppm) / $^nJ_{\text{P-X}}$ (Hz)		
		H (imina), n=4	C (imina), n=3	fosfina
1b		8.60(s)	166.21 (d) / 8.56 Hz	32.06 (s)
2b		8.68(s)	166.06 (d) / 7.95 Hz	32.58 (s)
3b		8.66(s)	166.26 (d) / 8.01 Hz	37.42 (s)
4b		8.84 (d) 2.99 Hz	164.23 (d) / 6.98 Hz	36.05 (s)
5b		8.98(d) 3.49 Hz	164.33 (d) / 6.87 Hz	37.45 (s)
6b		8.75(d) 3.92 Hz	161.39 (d) / 6.00 Hz	39.77 (s)
7b		8.93(d) 3.64 Hz	165.41 (d) / 6.73 Hz	37.73 (s)
8b		8.71(dd) 4.15 Hz	162.96 (d) / 6.21 Hz	39.16 (s)

El desplazamiento químico de este conjunto de señales observadas en RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  y  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  son congruentes con lo reportado con ligantes iminofosfina coordinados a paladio<sup>62,63,67,91</sup>.

- Influencia electrónica del grupo alquilo sobre el carbono imínico

En la figura 4.13 se muestran los espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del grupo imina ordenados de acuerdo al desplazamiento químico. La tendencia de la señal del grupo imina a desplazarse a campo bajo depende de la naturaleza de grupo alquilo que contiene el ligante tal y como sucede en el ligante libre. En términos generales, a una mayor sustitución en la cadena alifática, mejor protección del carbono imínico. El compuesto que posee un ligante con mayores propiedades  $\sigma$  donadoras en torno al nitrógeno es **6b**. Su señal se ubica en  $\delta = 161.39$  ppm, y debido a que posee dos sustituyentes metilo en posición alfa al nitrógeno, es el compuesto con un nitrógeno con un mayor carácter donador. Se observa también que la señal de este carbono posee el valor de  $J$  más bajo en esta serie (6.00 Hz). A medida que el ligante posee menos sustituciones en el carbono alfa o se incrementa el número de grupos OH en la cadena alifática, su señal se va desplazando a campo bajo, sin embargo, su constante de acoplamiento va en aumento.

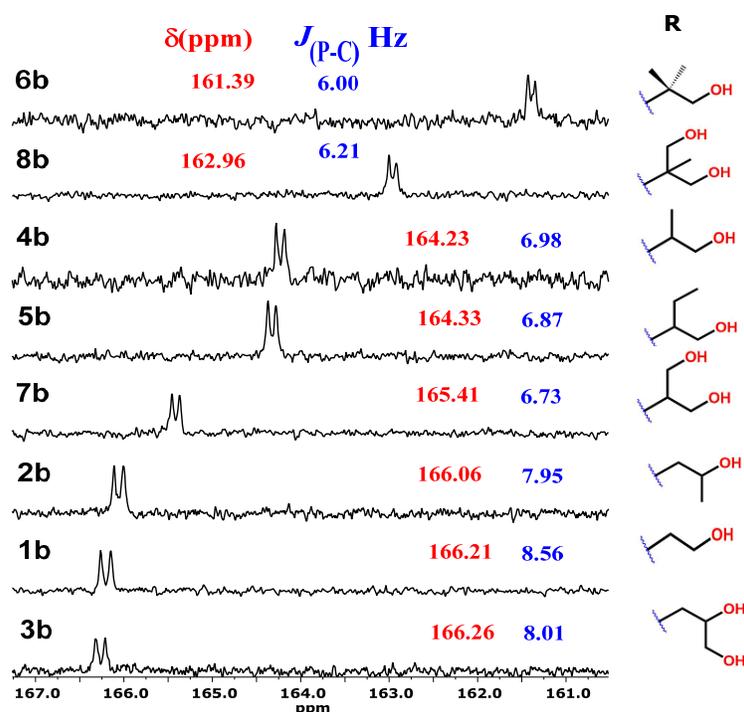


Figura 4.13. Influencia electrónica del grupo alquilo sobre el desplazamiento de señales del carbono imínico en compuestos de paladio.

En el caso extremo, la señal del carbono imínico más desplazada hacia campo bajo pertenece al compuesto más simple (**1b**), ubicándose en 166.26 ppm, sin embargo su constante de acoplamiento  $J$  es la de mayor magnitud, teniendo un valor de 8.56Hz.

## 7. Caracterización de compuestos de platino por RMN

- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  compuesto **1c**

En la figura 5.1 se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto de platino **1c** en DMSO- $d_6$  en un equipo de 500MHz. Esto permitió obtener espectros de mejor calidad y mayor resolución en la serie de derivados de Pt.

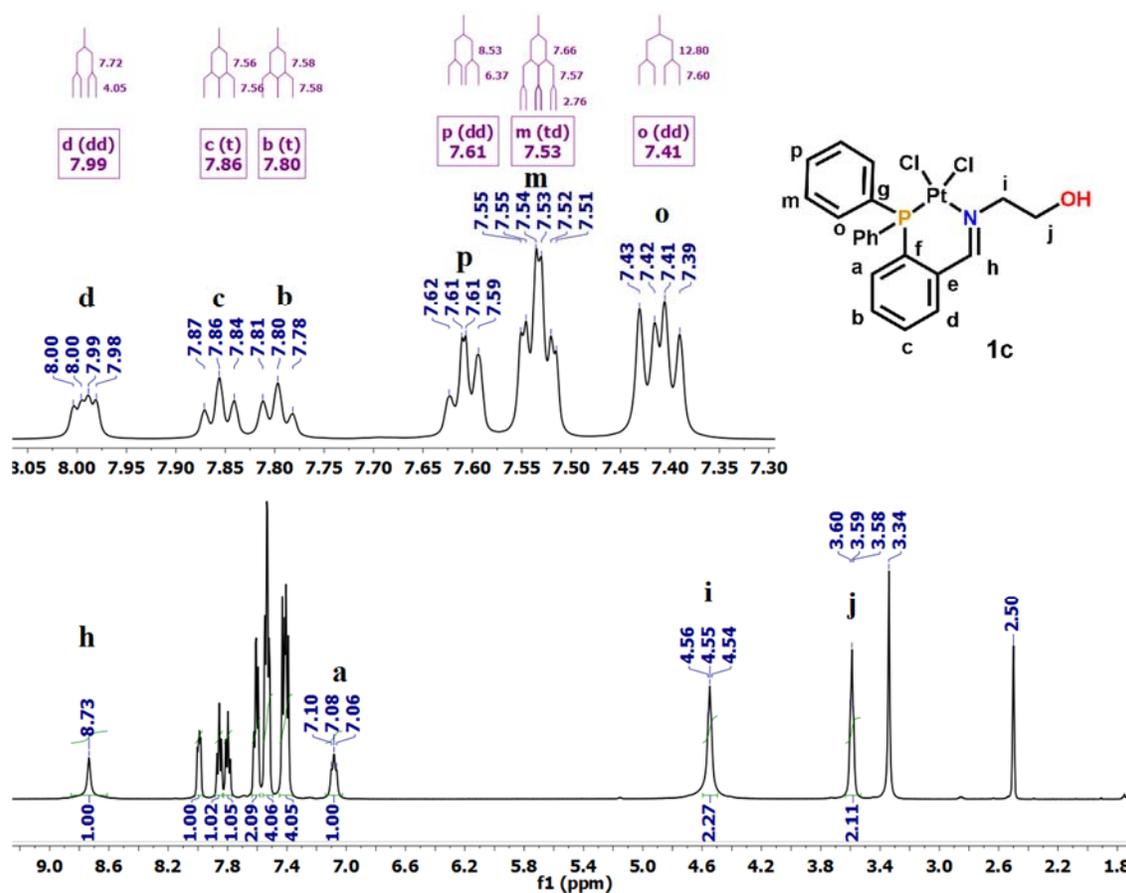


Figura 5.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de compuesto **1c** a 500MHz en DMSO- $d_6$ .

Las señales de los grupos metileno **H<sub>i</sub>**, **H<sub>j</sub>** como tripletes (4.55 y 3.59 ppm) confirmaron la presencia del fragmento derivado de etanolamina en el compuesto **1c**, más adelante, hacia campo bajo (zona de aromáticos) las señales correspondientes de los protones **H<sub>a</sub>** (t,1H), **H<sub>b</sub>** (t,1H), **H<sub>c</sub>** (t,1H) y **H<sub>d</sub>** (dd,1H) del anillo de iminofosfina en 7.08, 7.80, 7.86 y 7.99 ppm

respectivamente y los protones  $H_o$  (7.41 ppm),  $H_m$  (7.53 ppm) y  $H_p$  (7.61 ppm) de los grupo fenilo de la fosfina (-PPh<sub>2</sub>), los cuales muestran un patrón de multiplicidad y desplazamientos químicos semejantes a su análogo de paladio (**1b**). Finalmente, hacia campo bajo se observa la señal correspondiente del grupo imina ( $H_h$ ) como un singulete en  $\delta = 8.73$  ppm.

- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  compuesto **1c**

En la figura 5.2 se muestra el espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **1c** en donde se pueden apreciar las señales sencillas correspondientes al fragmento alifático  $C_i$ ,  $C_j$  en 68.10 y 60.16 ppm. Más adelante, entre 120 y 137 ppm se observan con detalle las señales más intensas que corresponden a los carbonos de los grupos fenilo  $C_o$ ,  $C_m$ , y  $C_p$  como dobletes, las señales de los carbonos de anillo aromático de la iminofosfina  $C_a$ ,  $C_b$ ,  $C_c$  y  $C_d$  y los carbono *ipso*  $C_e$ ,  $C_f$  y  $C_g$ , y por último en  $\delta = 165.05$  ppm el carbono correspondiente a la imina como una señal simple.

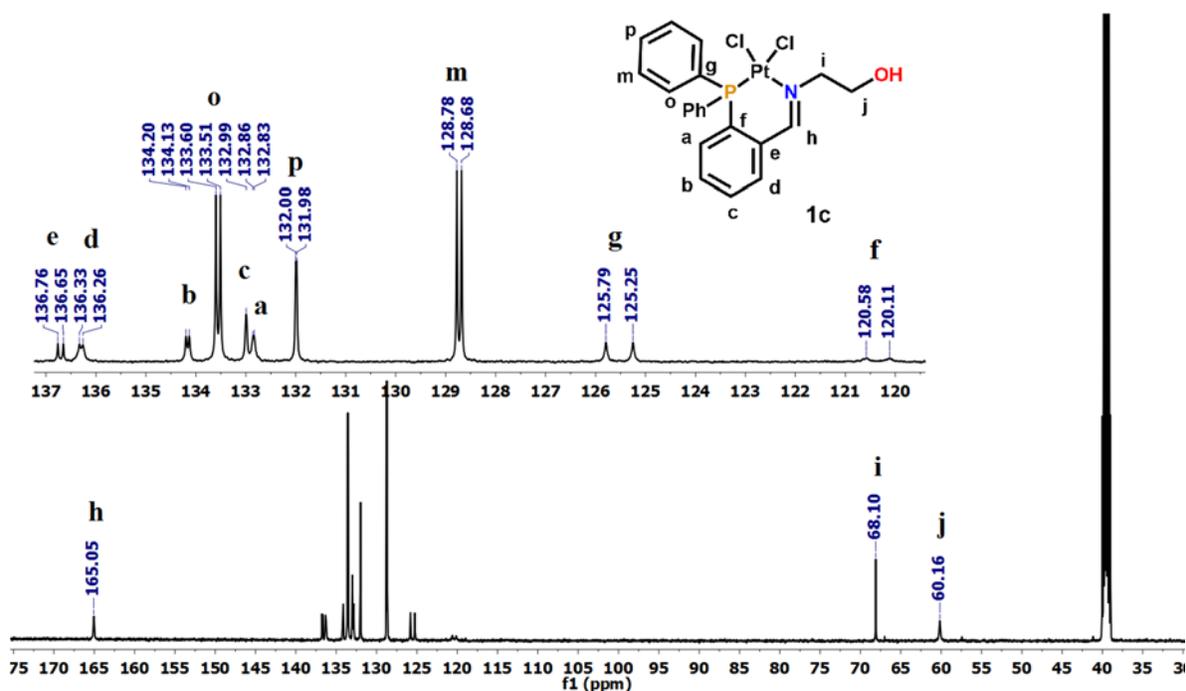


Figura 5.2. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **1c** a 125.76MHz en DMSO- $d_6$ .

- Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de compuesto **1c**

El espectro bidimensional HSQC (figura 5.3) permitió establecer las conectividades C-H del compuesto **1c**, tanto en la parte alifática y la aromática, así como el protón y el carbono

imínico, y las señales correspondientes a los protones y carbonos de la zona de aromáticos (figura 5.4).

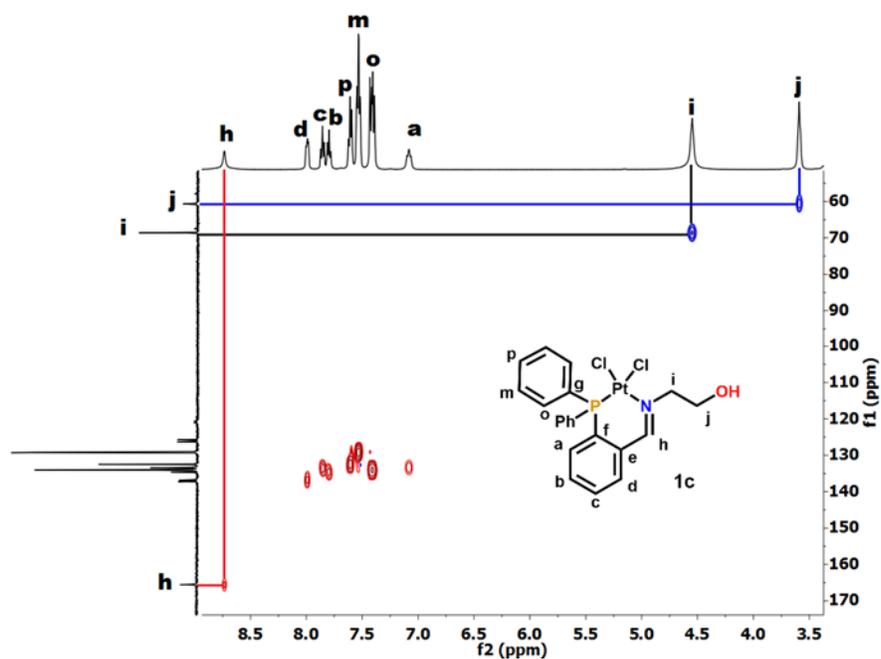


Figura 5.3. Espectro bidimensional HSQC de compuesto **1c** en DMSO- $d_6$ .

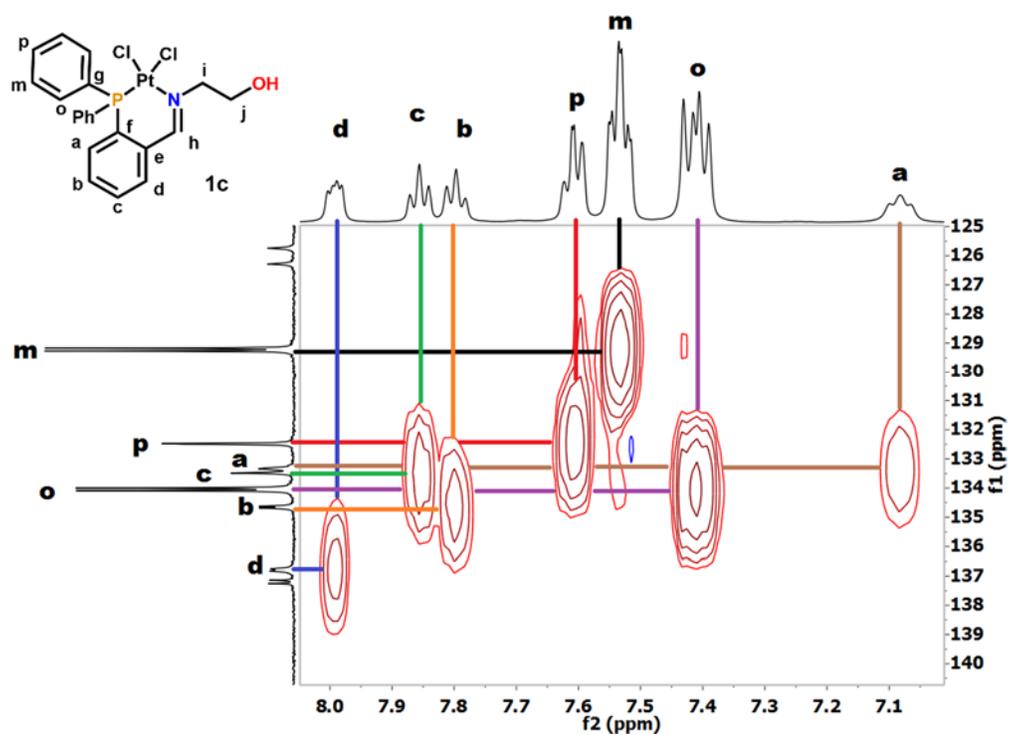


Figura 5.4. Espectro bidimensional HSQC de compuesto **1c** en la zona de aromáticos.

- Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  compuesto **1c**

En la figura 5.5 se observa el espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  correspondiente al compuesto **1c**, en donde se aprecia una señal intensa en  $\delta=4.54\text{ppm}$  acompañada por sus respectivos satélites debido al acoplamiento  $^{31}\text{P} - ^{195}\text{Pt}$ . Para este compuesto, el valor de la constante  $J_{\text{Pt-P}}$  calculada es de 1876.77Hz.

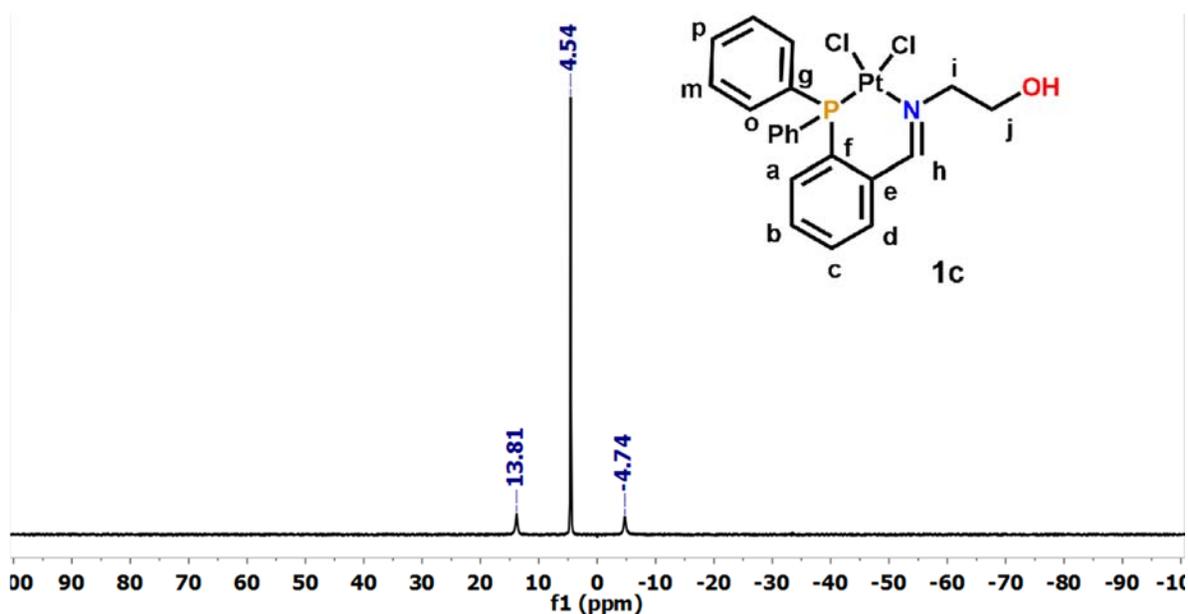


Figura 5.5. Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **1c** a 202.46MHz en  $\text{DMSO}-d_6$ .

- Comparación de espectros de RMN  $^1\text{H}$  de compuestos **1c-8c**

En la figura 5.6 se muestran los espectros de RMN de los compuestos de Pt **1c-8c**, destacando que a diferencia del ligante libre, las señales del protón de la imina de los derivados de platino son simples (8.60-9.16 ppm). Las señales de los protones aromáticos ( $\text{H}_{o,m,p}$  y  $\text{H}_{a-d}$ ) se encuentran entre 7.00-8.43 ppm, y a campo alto las señales correspondientes a protones alifáticos (0.55-5.10 ppm). La asignación de las señales fue posible mediante espectroscopía bidimensional HSQC y HMBC y experimentos adicionales de RMN de  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 mostrados en la sección de anexos.

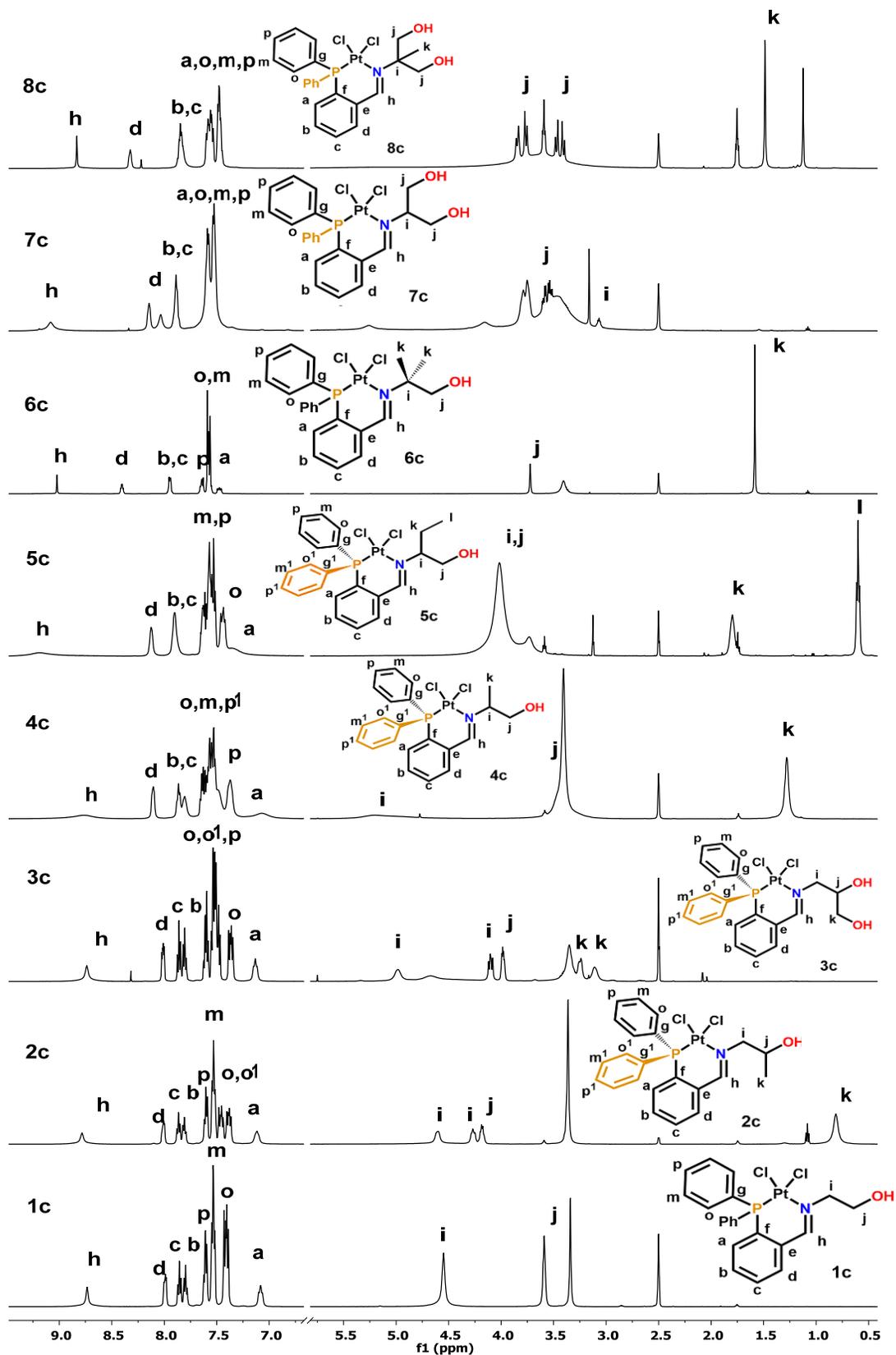


Figura 5.6. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de compuestos **1c-8c** en el intervalo de 0.50-9.50 ppm

Las señales observadas en la zona de aromáticos  $\mathbf{H}_{o,m,p}$  y  $\mathbf{H}_{a-d}$  (7.00- 8.43ppm) poseen un patrón de desplazamiento químico y multiplicidad semejante a los compuestos de paladio; entre estas, la señal más desplazada hacia campo bajo pertenece a  $\mathbf{H}_d$  lo cual es congruente debido a que ese encuentra en posición orto al grupo imina C=N, en el cual el nitrógeno participa en la coordinación del ligante.

En los compuestos **4c**, **5c**, **7c** y **8c** algunas señales se ensanchan haciendo indistinguible los acoplamientos  $J_{H-H}$  entre los protones aromáticos. Observando los espectros, se aprecia que las señales  $\mathbf{H}_{a-d}$  de los compuestos **4c** y **5c** son anchas, así como algunas señales de los protones alifáticos. Por ejemplo, las señales de los protones del metilo ( $\mathbf{H}_k$ ) de los compuestos **2c** (0.82 ppm) y **4c** (1.28 ppm) son simples (por regla deberían ser dobletes). En estos casos, la coordinación del ligante a platino afecta y causa el ensanchamiento de las señales de este tipo de protón.

Aunque la mayoría de las señales observadas en **5c** son anchas, se aprecia con claridad un triplete definido en 0.60 ppm ( $J=7.36$  Hz), indicando la presencia del grupo etilo del ligante **5a**, confirmando la obtención de este compuesto. Más adelante, en 1.80 ppm, se encuentran los protones  $\mathbf{H}_k$  del metileno (2H).

En los compuestos **2c** y **3c** las señales  $\mathbf{H}_i$ ,  $\mathbf{H}_j$  y  $\mathbf{H}_k$  quedan resueltas, y debido a la presencia de un carbono quiral, se observan protones diastereotópicos, dando origen a señales múltiples. Por ejemplo, en **3c** hay 4 señales, que corresponde a los protones diastereotópicos  $\mathbf{H}_i$  (4.10 y 4.98ppm) y  $\mathbf{H}_k$  (3.11 y 3.25ppm), acompañado de un multiplete perteneciente a  $\mathbf{H}_j$  ( $\delta=3.98$  ppm, 1H). En **2c** se observa un par de señales en 4.27 y 4.60 ppm pertenecientes a  $\mathbf{H}_i$ , las cuales vienen acompañadas de un multiplete, asignado a  $\mathbf{H}_j$  (4.19 ppm, 1H)

En el espectro del compuesto **6b** se observa una señal intensa y fina del protón del metilo ( $\mathbf{H}_k$ , 3H), y más adelante, hacia campo bajo otra señal fina asignada a  $\mathbf{H}_j$  (2H); las señales de los protones diastereotópicos del compuesto **7c** ( $\mathbf{H}_j$ ) se observa una señal (d) en 3.77 (dd), un par de señales (dd) en 3.53 y 3.49 ppm, y en 3.07 una señal múltiple (q) asignado a  $\mathbf{H}_i$ .

Finalmente, en **8c** se observa las señal del protón del metilo  $\mathbf{H}_k$  (s,3H) y las señales de  $\mathbf{H}_j$  (con un patrón de protones diastereotópicos) en 3.44 y 3.81 ppm. Las señales residuales en 1.75 y 3.59 corresponden a THF residual, proveniente del disolvente de reacción. En las

tablas 5.1 y 5.2 se muestran los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de todas las señales observadas por RMN de  $^1\text{H}$ .

Tabla 5.1. Comparación de los desplazamientos químicos entre ligante libre y derivados de Pt (0.00-5.00ppm) en RMN  $^1\text{H}$

Compuesto	R	$\delta$ (ppm) / J (Hz)				
		$\text{H}_i$	$\text{H}_j$	$\text{H}_k$	$\text{H}_l$	
1a		3.40-3.54(m)		3.40-3.54 (m)	---	---
1c		3.59 (t, 2H)		4.55 (m, 2H)	---	---
2a		3.31(m), 3.43(m)	3.698(m)		0.89 (d) 6.10Hz	---
2c		4.27 (m, 1H)	4.60 (m, 1H)	4.18 (m, 1H)	0.81 (s, 1H)	---
3a		3.34(m)	3.61(m)	3.62 (m)	3.28-3.40(m)	
3c		4.98 (s, 2H)	4.10 (dd, 2H) / 11.62Hz, 7.68Hz	3.98 (m, 1H)	3.11 (s, 1H), 3.23 (d, 1H) / 7.95Hz	
4a		3.17-3.32(m)		3.17-3.32(m)	0.89 (d) 5.59Hz	---
4c		5.20 (s, 1H)		3.30-3.50 (m)	1.28 (s, 3H)	
5a		2.92(m)		3.15(m) 3.42(m)	1.21(m) 1.47(m)	0.46(t) 7.37Hz
5c		3.60-4.20 (m)		3.60-4.20 (m)		1.80 (m, 2H)
6a		---		3.15(s)	0.90(s)	
6c		---		3.72 (s, 2H)	1.58 (s, 6H)	
7a		3.19(m)		3.22(m) 3.49(m)	---	---
7c		3.07 (q, 1H) / $J_1=J_2=5.56\text{Hz}$ , $J_3=J_4=5.46\text{Hz}$		3.53 (dd, 1H) / 11.35Hz, 6.06Hz, 3.69 (dd, 1H) / 11.29Hz, 5.05Hz 3.7-3.9 (m, 2H)		---
8a		---		3.16(d) 3.32(d) 10.47Hz 10.44Hz	0.88(s)	
8c		---		3.41, (d, 1H) / 11.21Hz, 3.47 (d, 1H) / 11.26Hz , 3.76 (d, 1H) / 10.99Hz, 3.84 / (d, 1H) / 10.00Hz		1.49 (s, 3H)

Tabla 5.2. Comparación de los desplazamientos químicos entre ligante libre y derivados de Pt (6.70-9.20ppm) en RMN <sup>1</sup>H

Compuesto	Ha	Hb	Hc	Hd	Ho	Hm	Hp	H imina
1a	6.83	7.16-7.27		7.96	7.21	7.16-7.27		8.82(d) 4.78Hz
1c	7.08 (t, 1H) / 9.07Hz	7.80 (t, 1H) / 7.61Hz	7.86 (t, 1H) / 7.57Hz	7.99 (dd, 1H) / 7.73Hz, 4.05Hz	7.41 (dd, 4H) / 12.81Hz, 7.60Hz	7.53 (td, 4H) / 7.67Hz, 7.58Hz, 2.76Hz	7.61ppm (dd, 2H) J1=8.53Hz, J2=6.37Hz	8.73ppm (s).
2a	6.81	7.27-7.47 (m)		7.94(dd)	7.19(m)	7.27-7.47(m)		8.76(d) 4.47 Hz
2c	7.13 (s, 1H)	7.81 (t, 1H) / 7.40Hz	7.87 (t, 1H) / 7.55Hz	8.01 (dd, 1H) / 6.52Hz, 3.98Hz	7.38 (dd, 2H) / 12.51Hz, 7.78Hz, 7.46 (dd, 2H) / 12.44, 7.71Hz	7.53 (td, 4H) / 7.63 Hz, 7.48Hz, 2.44Hz	7.61ppm (m, 2H)	8.78ppm (s,1H)
3a	6.84(dd)	7.30-7.50(m)		7.97(dd)	7.20	7.30-7.50(m)		8.81(d) 4.63 Hz
3c	7.13 (t, 1H) / 9.07Hz	7.80 (t, 1H) / 7.76Hz	7.86 (t, 1H) / 7.50Hz	8.01(dd, 1H) / 7.06Hz, 4.21Hz	7.45-7.70 (m, 8H)		7.61 (m, 2H)	8.74 (s,1H)
4a	6.81(dd)	7.27-7.46(m)		7.93(dd)	7.20(m)	7.27-7.46 (m)		8.81(d) / 4.60 Hz
4c	7.07 (s, 1H)	7.81 (m, 1H)	7.86 (t, 1H) / 6.78Hz	8.10 (m, 1H)		7.29-7.70 (m, 10H)		8.77 (s, 1H).
5a	6.79 (dd)	7.28-7.50(m)		7.94(ddd)	7.20(m)	7.28-7.50(m)		8.71(d) 4.63 Hz
5c	7.36 (s, 1H)	7.82-7.98 (m,2H)	7.82- 7.98 (m,2H)	8.06-8.20 (m,2H)		7.40-7.70 (m, 10H)		9.18 (s,1H)
6a	6.76(dd)	7.36-7.46(m)		7.91(dd)	7.21(m)	7.36-7.46(m)		8.68(d) 4.60Hz
6c	7.48 (m, 1H)	7.85-8.04 (m, 2H)		8.40 (m, 1H)	7.52-7.61 (m, 8H)		7.62-7.70 (m, 2H)	9.02 (s)
7a	6.82(dd)	7.30-7.48(m)		7.96(ddd)	7.19(m)	7.30-7.48(m)		8.80 (d) 4.60 Hz
7c	7.40-7.60 (m,1H)	7.85 (m,1H)		8.33 (m,1H)		7.40-7.60 (m, 10H)		8.83 (s,1H)
8a	6.77(dd)	7.28-7.48(m)		7.93(dd)	7.20(dd)	7.28-7.48(m)		8.75(dd) 4.60 Hz
8c	7.3-7.7 (m)	7.89 (m,2H)		8.15 (m,1H)		7.30-7.70 (m)		9.08 (s,1H)

- Efecto de coordinación del ligante **1a** a platino en RMN  $^1\text{H}$

En la figura 5.7 se muestran los espectros del ligante libre **1a** y el derivado de platino **1c**, en donde se evidencia el cambio en desplazamiento químico hacia campo alto de las señales del grupo imina (**H<sub>h</sub>**), los protones aromáticos y alifáticos, antes y después de la coordinación.

La señal más desplazada hacia campo alto corresponde a **H<sub>i</sub>**, ya que al estar vecino al nitrógeno, sufre una desprotección. De encontrarse entre 3.40-3.54 (m), se desplaza a 4.55 ppm. Las señales de los protones aromáticos **H<sub>a-d</sub>** y **H<sub>o,m,p</sub>** además de desplazarse hacia campo bajo, quedan resueltas, lográndose observar como señales independientes. Por último, la señal del protón de la imina, a diferencia de las demás señales, se desplaza ligeramente a campo alto, pasando de 8.82 a 8.73 ppm.

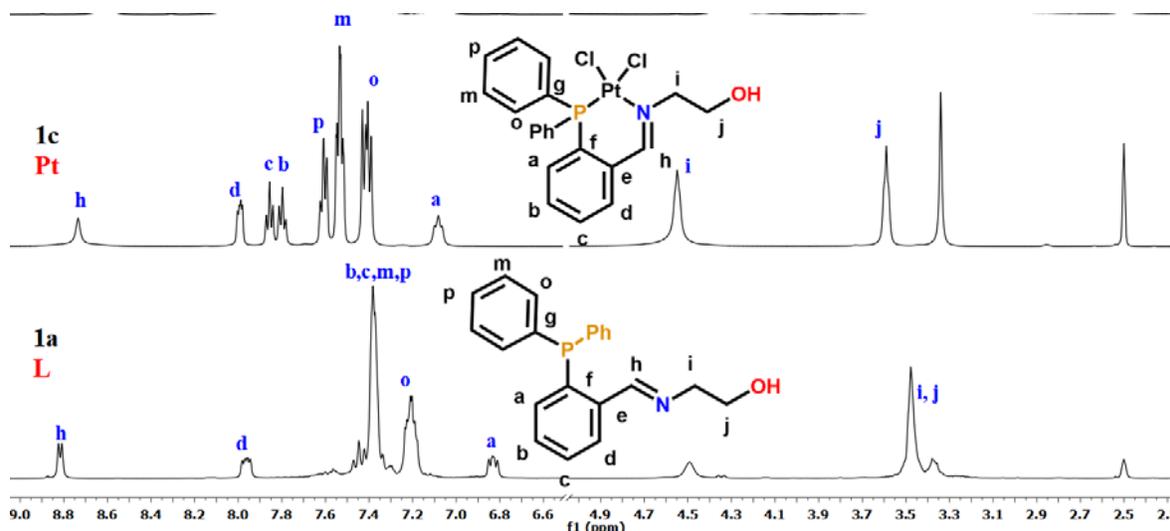


Figura 5.7. Comparación de espectros de RMN  $^1\text{H}$  de ligante libre **1a** y compuesto de Pt **1c**.

- Comparación de espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de compuestos **1c-8c**

En la figura 5.8 se muestran los espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos de Pt en el intervalo 00.00-170.00ppm. entre 0 y 75 ppm encontramos las señales que corresponden a carbono alifático del ligante. Más adelante, entre 115 y 165 ppm encontramos las señales de carbonos aromáticos **C<sub>a-f</sub>** y **C<sub>o,m,p,g</sub>**. Por último, a campo bajo la señal del grupo imina, entre 160.00 y 166 ppm.

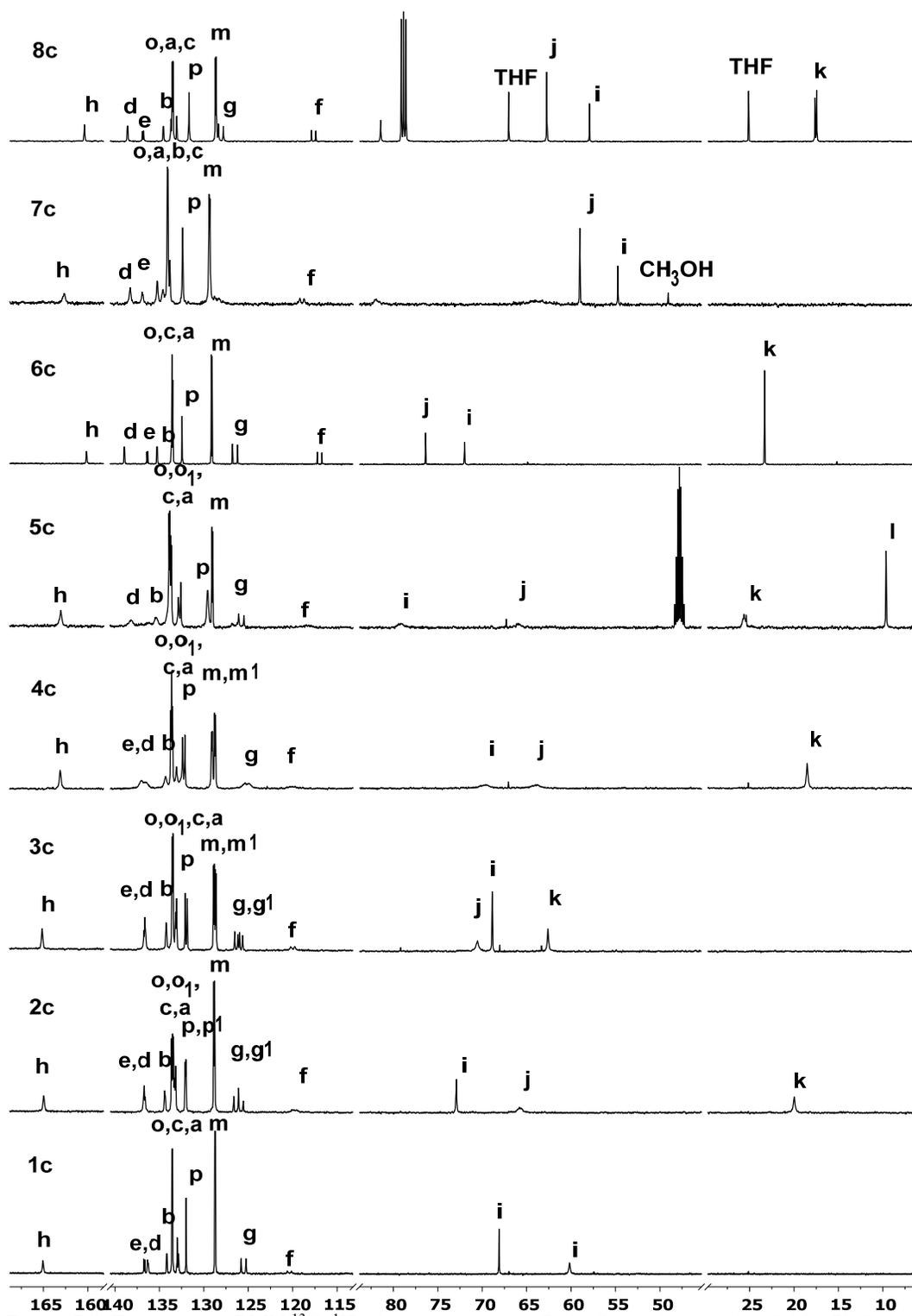
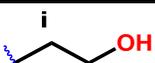
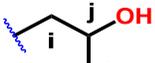
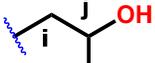
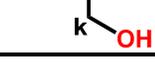
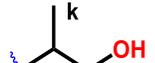
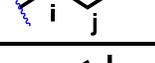
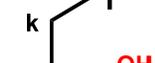
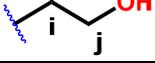
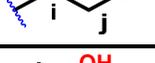
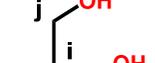
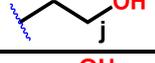
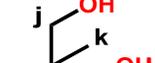
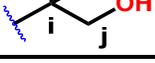


Figura 5.8. Espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de compuestos de Pt **1c-8c** en el intervalo 00.00-170.00ppm

En el intervalo de 9.00 a 75.00 ppm encontramos las señales correspondientes a los carbonos alifáticos de los compuestos **1c-8c**. Las señales más desplazadas hacia campo bajo

corresponden al carbono vecino al nitrógeno ( $C_i$ ). La coordinación del ligante a platino afecta el desplazamiento químico de estas señales, siendo esta la más más pronunciada. El número de señales observadas en la zona de alifáticos es congruente con lo observado en los compuestos **1c-8c**. en la tabla **5.3** se muestran los desplazamientos químicos de las señales observadas en la zona de alifáticos, entre 9.00 a 75.00 ppm .

Tabla **5.3**. Desplazamiento químico de carbonos alifáticos ligante libre y compuesto de platino.

Compuesto / R	$\delta(\text{ppm})$			
	$C_i$	$C_j$	$C_k$	$C_l$
<b>1a</b> 	63.31 (s)	60.68 (s)	---	---
<b>1c</b> 	68.10 (s)	60.16 (s)		
<b>2a</b> 	68.87 (s)	65.97 (s)	21.27 (s)	---
<b>2c</b> 	72.91 (s)	65.74 (s)	19.97 (s)	
<b>3a</b> 	64.17 (s)	71.18 (s)	64.01 (s)	---
<b>3c</b> 	68.87 (s)	70.55 (s)	62.00 (s)	
<b>4a</b> 	67.53(s)	65.95(s)	18.53(s)	---
<b>4c</b> 	69.66 (s)	63.82 (s)	18.51 (s)	
<b>5a</b> 	74.58 (s)	64.76 (s)	24.61 (s)	10.25 (s)
<b>5c</b> 	79.16 (s)	65.96 (s)	25.62 (s)	9.64 (s)
<b>6a</b> 	61.73 (s)	69.47 (s)	23.75 (s)	---
<b>6c</b> 	71.99 (s)	76.37 (s)	23.31 (s)	
<b>7a</b> 	74.75 (s)	62.28 (s)	---	---
<b>7c</b> 	54.29 (s)	58.57 (s)		
<b>8a</b> 	65.58 (s)	65.31(s)	17.97(s)	---
<b>8c</b> 	57.93 (s)	62.73 (s);	17.46 (s)	

En la tabla **5.4** se muestran los desplazamientos químicos de las señales de carbonos aromáticos y del grupo imina. Al igual que se observó en los compuestos de paladio, las señales también se desplazan hacia campo bajo, a excepción de los carbonos *ipso*  $C_e$ ,  $C_f$  y

C<sub>g</sub>, ya que al estar unidos directamente al átomo de fósforo se protegen por el efecto de retrodonación del platino hacia el fósforo de la fosfina.

Tabla 5.4. Desplazamientos químicos de señales carbonos del ligante libre y compuestos de platino (aromáticos e imina)

$\delta$ (ppm) / J (Hz)											
	Ch (imina)	Cc	Cm	Cp	Cg	Co	Ce	Cf	Cd	Ca	Cb
1a	159.54 (d) 20.09Hz	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	136.37 (d) / 10.13Hz	133.45 (d) / 19.88Hz	139.00 (d) / 17.08Hz	136.86 (d) / 20.74Hz	127.80 (d) / 4.32Hz	133.01 (s)	130.33 (s)
1c	165.05 (s)	132.99 (s)	128.73 (d) / 11.77Hz	131.99 (d) / 2.85Hz	125.52 (d) / 68.07Hz	133.55 (d) / 11.04Hz	136.71 (d) / 13.83Hz	120.35 (d) / 59.14Hz	136.29 (d) / 9.07Hz	132.84 (s)	134.36 (d), 8.13Hz
2a	159.63 (d) / 18.67Hz	128.60- 129.10 (m)	128.60- 129.10 (m)	128.60- 129.10 (m)	136.56 (d), 136.46 (d) / 10.25, 9.88Hz	133.54 (d), 133.50 (d) / 20.08, 19.96Hz	139.02 (d) / 17.00Hz	136.89 (d) / 20.92Hz	128.23 (d) / 4.19Hz	133.05 (s)	130.33 (s)
2c	164.98 (s)	133.11 (s)	128.68 (d) / 11.81Hz	131.96 (d), 132.03 (d) / 2.83Hz, 2.82Hz	125.79 (d), 126.32 (d) / (d) / 66.15Hz, 68.12Hz	133.41 (d), 133.56 (d) / 10.96Hz 11.19Hz	136.50- 136.80 (m)	119.00 (d) / 62.92Hz	136.50- 136.80 (m)	133.24 (s)	134.32 (d) / 8.21Hz
3a	159.79 (d) / 19.79Hz	128.7- 129.10 (m)	128.7- 129.10 (m)	128.7- 129.10 (m)	136.47 (d), 136.40 (d) / 10.15, 10.17Hz	133.51 (d) / 19.94Hz	136.86 (d) / 20.64Hz	139.11 (d) / 17.32Hz	128.02 (d) / 4.25Hz	133.11 (s)	130.36 (s)
3c	165.14 (s)	133.06 (s)	128.65 (d), 128.86 (d) / 11.79Hz 11.81Hz	131.87 (s), 132.09 (s)	125.90 (d), 126.24 (d) / 69.83Hz, 66.91Hz	133.50 (d) 133.52 (d) / 11.11Hz, 11.09Hz	136.56- 136.76 (m)	119.98 (d) / 59.20Hz	136.56- 136.76 (m)	133.18 (s)	134.23 (d) / 8.09Hz
4a	157.64 (d) / 18.13Hz	128.55- 129.00 (m)	128.55- 129.00 (m)	128.55- 129.00 (m)	136.78, 136.57 (d) / 9.79, 9.85Hz	133.56, 133.51 (d) / 19.99, 19.97Hz	139 (d) / 16.52Hz	136.86 (d) / 21.42Hz	128.22 (d) / 4.09Hz	132.92 (s)	130.14 (s)
4c	163.11 (s)	132.00- 134.00 (m)	128.73 (d), 129.07 (d) / 11.30Hz 12.25Hz	132.13 (s), 132.40 (s)	125.10 (d) / 58.70Hz	133.56 (d), 133.52 (d) / 13.66Hz 11.78Hz	136.00- 137.42 (m)	120.10 (s)	136.00- 137.42 (m)	133.06 (s)	134.28 (d) / 8.09Hz
5a	158.15 (d) / 17.79Hz	128.50- 129.00 (m)	128.50- 129.00 (m)	128.50- 129.00 (m)	136.75, 136.56 (d) / 10.06, 9.86Hz	133.52 (d) / 20.03Hz	138.89 (d) / 16.51Hz	136.86 (d) / 20.96Hz	128.36 (d) / 4.06Hz	132.83 (s)	130.11 (s)
5c	163.04 (s)	132.59 (s)	129.03 (d) / 12.25Hz	129.56 (d) / 7.63Hz	125.78 (d) / 73.82Hz	133.67 (d), 133.87 (d) / 11.39Hz, 11.15Hz	No detectado	118.36 (s)	138.20 (s)	132.86 (s)	135.37 (s)
6a	154.98 (d) / 16.17Hz	128.5- 129.00 (m)	128.5- 129.00 (m)	128.5- 129.00 (m)	136.88 (d) / 10.06, 10.07Hz	133.65 (d) / 20.03Hz	139.19 (d) / 15.15Hz	136.94 (d) / 19.79Hz	128.26 (d) / 3.73Hz	132.71 (s)	129.93 (s)
6c	160.14 (d) / 4.68Hz	133.62 (s)	129.12 (d) / 12.12Hz	132.45 (d) / 3.00Hz	126.48 (d) / 72.37Hz	133.54 (d) / 11.52Hz	136.36 (d) / 14.20Hz	116.97 (d) / 64.20Hz	138.95 (d) / 9.39Hz	133.65 / (s)	135.26 (d) / 8.70Hz
7a	159.04 (d) / 18.54Hz	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	136.7 (d) / 9.87Hz	133.5 (d) / 19.90Hz	139.2 (d) / 16.99Hz	136.60- 136.90 (m)	128.4 (d) / 4.34Hz	133.15 (s)	130.3 (s)
7c	162.24 (s)	133.37 (s)	128.92 (d) / 11.78Hz	131.95 (s)	No detectado	133.63 (d) / 11.26Hz	136.47 (d) / 11.66Hz	118.52 (d) / 58.80Hz	137.86 (s)	134.16 (s)	134.80 (s)
8a	156.53 (d) / 15.53Hz	128.45- 128.90 (m)	128.45- 128.90 (m)	128.45- 128.90 (m)	136.94 (d) / 9.66Hz	133.58 (d) / 20.14Hz	139.34 (d) / 15.37Hz	136.61- 137.04 (m)	128.48- 128.80 (m)	132.84 (s)	129.84 (s)
8c	160.39 (d) / 4.29Hz.	133.7 (s)	128.64 (d) / 11.73Hz;	131.66 / (s)	128.08 (d) / 69.25Hz	133.52 (d) / 11.21Hz	136.85 (d) / 15.21Hz	117.64 (d) / 60.46Hz	138.59 (d) / 9.23	133.05pp m (s)	134.55pp m (d) / 8.01

El desplazamiento químico promedio de la señal del carbono  $C_g$  es de 136 ppm. Al coordinarse a platino esta señal se protege, desplazándose a 125 ppm.

Las constantes de acoplamiento de mayor magnitud también pertenecen a estos átomos de carbono. Este aumento  $\Delta J$  con respecto al ligante libre es de 50-60 Hz para el carbono  $C_g$ , mientras que para el carbono el cambio es de 40-45 Hz

- Comparación de espectros de RMN de  $^1H$  de compuestos **1a**, **1b** y **1c**

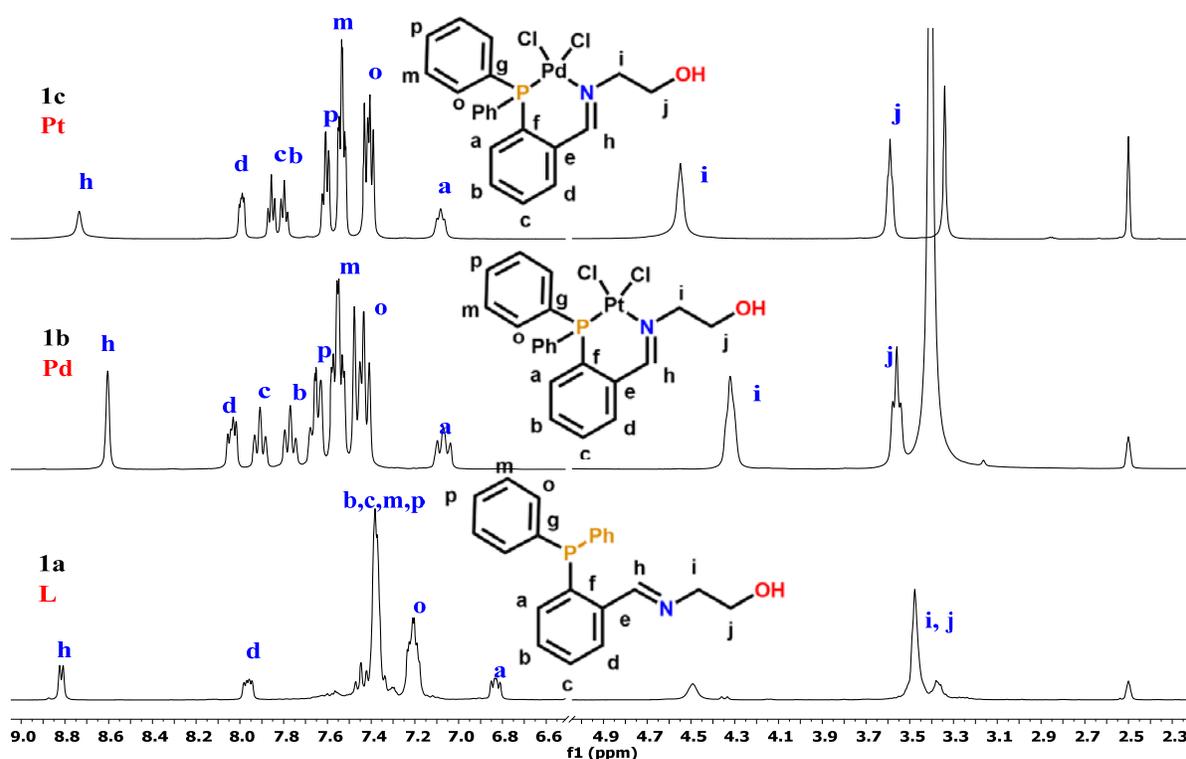


Figura 5.9. Comparación de espectros de RMN  $^1H$  de compuestos **1a**, **1b** y **1c**.

En la figura 5.9 se muestra los espectros de RMN de  $^1H$  del ligante libre (**1a**), el compuesto de paladio (**1b**) y de platino (**1c**). En ambos espectros se observa cómo afecta la coordinación del ligante al metal, modificando el desplazamiento químico de todas las señales.

Tanto en **1b** y **1c**, la señal del grupo imina ( $H_h$ ) pierde su multiplicidad (singlete), desplazándose hacia campo alto. Las señales de los protones aromáticos se desplazan ligeramente hacia campo bajo, destacando que las señales de  $H_{a-c}$  quedan resueltas, así como

las señales del grupo fenilo  $H_{o,m,p}$ . Se observa también que el protón  $H_i$  es quien más se desprotege cuando el ligante se coordina al centro metálico de paladio o platino.

La integración de las señales del protón del grupo imina (1H), los aromáticos (14H) y los protones alifáticos (4H) concuerda con la estructura propuesta,  $C_{21}H_{20}Cl_2NOPM$ , (M=Pd, Pt). En la tabla 5.5 se muestran los desplazamientos químicos de los portones aromáticos y del grupo imina.

Tabla 5.5. Desplazamientos químicos de señales de los compuestos **1a**, **1b** y **1c** en el intervalo 6.80-8.80 ppm (RMN  $^1H$ ).

Compuesto	Ha	Hb	Hc	Hd	Ho	Hm	Hp	H imina
<b>1a</b>	6.83 (dd)	7.16-7.27 (m)		7.96 (dd)	7.21 (m)		7.16-7.27 (m)	8.82 (d) 4.78Hz
<b>1b</b>	7.07 (t) / 9.08Hz	7.77 (t) / 7.63Hz	7.91 (t) / 7.53Hz	8.04 (dd) / 7.86Hz 4.16Hz	7.44 (dd) / 12.96 7.58	7.55 (td) / 7.77Hz, 7.76Hz, 3.02Hz,	7.65 (m)	8.60(s)
<b>1c</b>	7.08 (t, 1H) / 9.07Hz	7.80 (t, 1H) /7.61Hz	7.86 (t, 1H) / 7.57Hz	7.99 (dd, 1H) / 7.73Hz, 4.05Hz	7.41(dd, 4H) / 12.81Hz, 7.60Hz	7.53 (td, 4H) / 7.67Hz, 7.58Hz, 2.76Hz	7.61 (dd, 2H) / 8.53Hz, 6.37Hz	8.73 (s)

- Comparación de espectros de RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  de compuestos **1a**, **1b** y **1c**

En la figura 5.10 se muestra los espectros de RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  del ligante libre (**1a**), el compuesto de paladio (**1b**) y de platino (**1c**). En ambos espectros, (**1b** y **1c**), la señal del carbono imínico ( $C_h$ ) observada se desplaza a campo bajo con respecto al ligante libre, aunque s en platino es una señal simple. También se observa que las señales de  $C_i$  en los derivados de Pd y Pt se desplazan considerable hacia campo bajo, debido a su cercanía con el átomo donador de nitrógeno. El patrón de desplazamiento químico entre **1b** y **1c** son semejantes, ya que los valores de  $\delta$  de sus señales no varían entre sí. Esto mismo ocurre con las constantes de acoplamiento calculadas en los compuestos de Pd y Pt. En la tabla 5.6 se muestra con detalle los desplazamientos químicos de todas las señales observadas en RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  y las constantes de acoplamiento  $J_{P-C}$  de los tres compuestos.

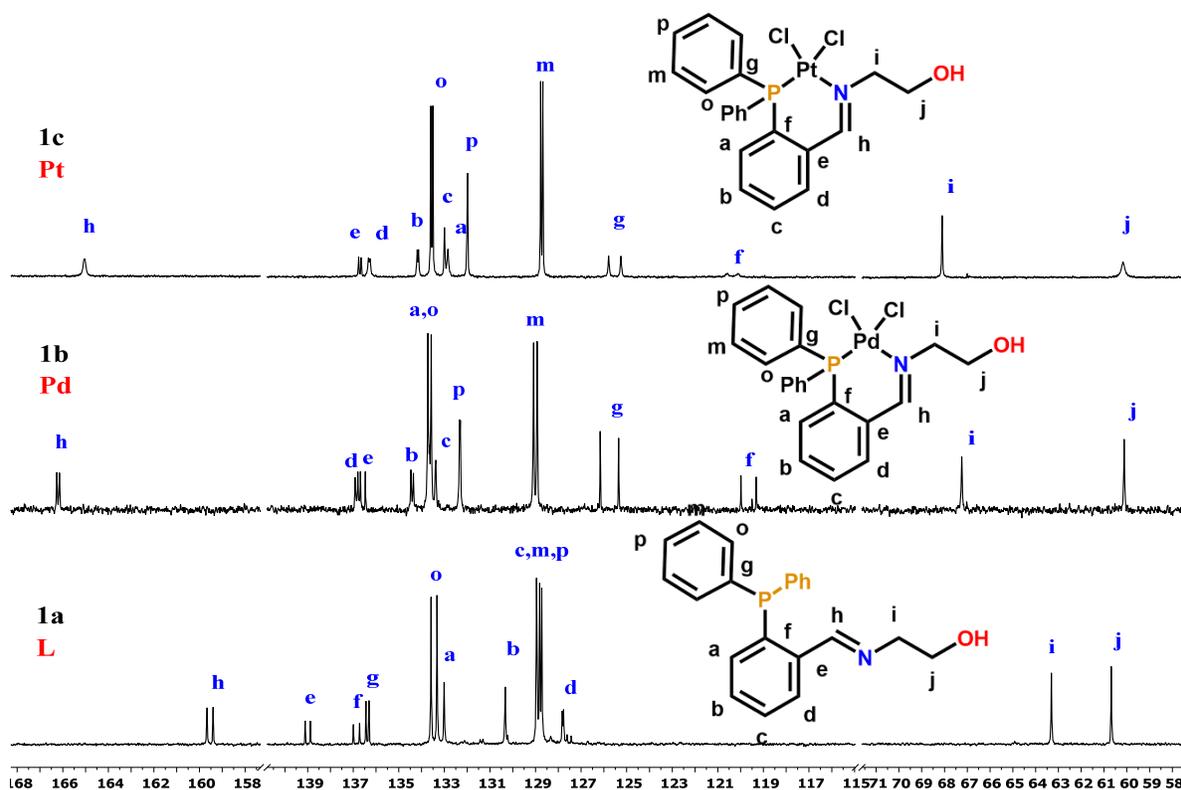


Figura 5.10. Comparación de espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos **1a**, **1b** y **1c**.

Tabla 5.6. Comparación de desplazamientos químicos (RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ) en compuestos **1a**, **1b** y **1c** (imina y carbono aromático)

		$\delta$ (ppm) / $J$ (Hz)									
	Ch (imina)	Cc	Cm	Cp	Cg	Co	Ce	Cf	Cd	Ca	Cb
<b>1a</b>	159.54 (d) / 20.09Hz	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	128.60- 129.00 (m)	136.37 m (d) / 10.13Hz	133.45 (d) / 19.88Hz	139.00 (d) / 17.08Hz	136.86 (d) / 20.74Hz	127.80 (d) / 4.32Hz	133.01pp m (s)	130.33 (s)
<b>1b</b>	166.21 (d) / 8.56Hz	133.39 (d) / 2.54Hz	129.01 (d) / 11.91Hz	132.32 (d) / 3.05Hz	125.76 (d) / 60.93Hz	133.65 (d) / 11.16Hz	136.58 (d) / 16.28Hz	119.65 (d) / 50.76Hz	136.85 (d) / 8.82Hz	133.66 (d) / 2.25Hz	134.42 (d) / 7.85Hz
<b>1c</b>	165.05 (s)	132.99 (s)	128.73 (d) / 11.77Hz	131.99 (d) / 2.85Hz	125.52 (d) / 68.07Hz	133.55 (d) / 11.04Hz	136.71 (d) / 13.83Hz	120.35 (d) / 59.14Hz	136.29 (d) / 9.07Hz	132.84 (s)	134.36 (d) / 8.13Hz

- Espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuestos **1a**, **1b** y **1c**

En la figura 5.11 se muestran los espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del ligante libre, del compuesto de paladio (**1b**) y de platino (**1c**). Se aprecia con claridad el cambio en el desplazamiento químico de la señal de la fosfina hacia campo bajo al coordinarse al metal.

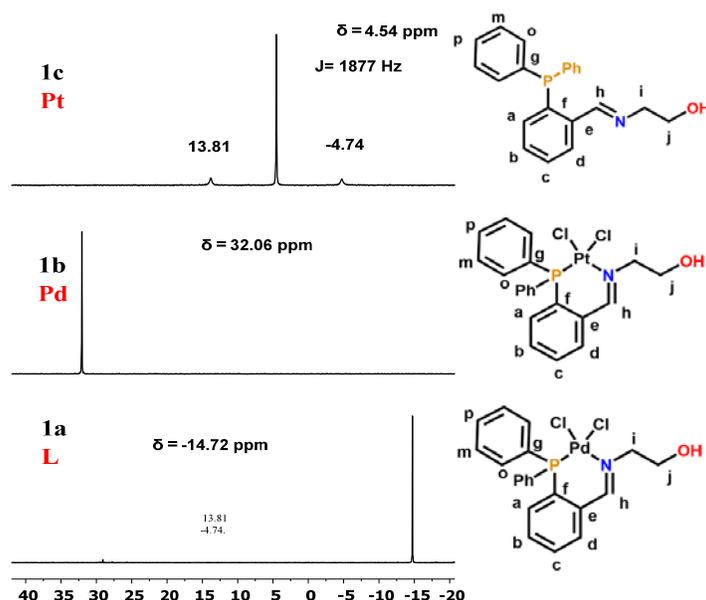


Figura 5.11. Comparación de señales observadas en RM  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de la fosfina en compuestos **1a**, **1b** y **1c**

Además, la señal de platino (ubicada en 4.54 ppm) está acompañada de sus respectivos satélites, debido al acoplamiento  $^{195}\text{Pt}-^{31}\text{P}$ . La señal correspondiente de la fosfina coordinada a platino en los compuestos **1c-8c** se encuentra en el intervalo 2.80-5.80 ppm.

En la tabla 5.7 se muestra los resultados obtenidos por RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos de platino, haciendo una comparación con los compuestos de paladio y el ligante libre.

Tabla 5.7. Desplazamientos químicos observados en RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de ligante libre, compuestos de paladio y platino

compuesto	R	$\delta(\text{ppm})$	$J_{\text{Pt-P}}(\text{Hz})$	$\Delta\delta(\text{ppm})$ $ \delta_{\text{L}}-\delta_{\text{ML}} $
<b>1a</b>		-14.72	---	---
<b>1b</b>		32.06	---	46.78
<b>1c</b>		4.54	1876.77	19.26
<b>2a</b>		-14.18	---	---
<b>2b</b>		32.58	---	46.70
<b>2c</b>		3.73	1890.94	17.91
<b>3a</b>		-14.79	---	---
<b>3b</b>		37.42	---	52.21
<b>3c</b>		3.90	1894.99	18.69

Tabla 5.7. Continuación

compuesto	R	$\delta(\text{ppm})$	$J_{\text{Pt-P}}(\text{Hz})$	$\Delta\delta(\text{ppm})$ $ \delta_{\text{L}}-\delta_{\text{ML}} $
4a		-13.57	---	
4b		36.05	---	49.62
4c		5.77	1864.66	19.34
5a		-13.39	---	
5b		37.45	---	50.84
5c		4.33	2040.80	17.72
6a		-12.03	---	
6b		39.77	---	51.80
6c		4.22	2034.69	16.25
7a		-14.18	---	
7b		37.73	---	51.91
7c		2.90	1876.80	17.08
8a		-11.95	---	
8b		39.16	---	51.11
8c		3.52	1878.80	15.47

Las señal más desplazada hacia campo bajo corresponde al compuesto **4c** ( $\delta = 5.77\text{ppm}$ ), compuesto que contiene un metilo en posición alfa al nitrógeno. La constante de acoplamiento observada ( $J_{\text{Pt-P}}$ ) es de 1864.66 Hz. La señal que se encuentra más desplazada hacia campo pertenece al compuesto **7c**, con  $\delta = 2.90\text{ppm}$  y  $J_{\text{Pt-P}} = 1876.80$  Hz. En este compuesto, además de que el ligante se encuentra coordinado por los átomos de fósforo y nitrógeno, el oxígeno se encuentra coordinado, sufriendo desprotonación. El ligante se coordinado de forma tridentada al platino, dando como resultado un compuesto neutro. En la sección de difracción de rayos X se muestra la estructura molecular de este compuesto.

En esta serie de compuestos de platino, el desplazamiento químico ordenados de mayor a menor es **4c** > **1c** > **5c** > **6c** > **3c** > **2c** > **8c** > **7c**. No hay una tendencia específica que relacione el valor de  $\delta$  con estructura química, sin embargo, las señales de los compuestos **8c** y **7c** poseen la señal más desplazada hacia campo alto, compuestos que en el ligante contienen sustituyentes en posición alfa al nitrógeno.

Observando los resultados mostrados en la tabla 5.7, el compuesto de platino que presenta un mayor cambio en desplazamiento químico es **5c**, con  $\Delta\delta = 15.47$  ppm, mientras que **1c**

presenta un valor de  $\Delta\delta = 19.26$  ppm. Estructuralmente, el compuesto **1c** contiene un ligante con un carácter  $\sigma$  donador más débil que el compuesto **8c** en torno al nitrógeno imínico.

- Influencia electrónica del fragmento alifático en el carbono imínico

Una de las señales que sufre un cambio cuando el ligante se coordina a platino es el carbono imínico. Las señales de este carbono ( $C_h$ ) aparecen el intervalo 160.00 -165.40 ppm, destacando que la señal más desplazada hacia campo alto corresponde a **6b** ( $\delta = 160.14$  ppm) y es la única que aparece desdoblada (4.68 Hz) seguida de la señal del compuesto **8c** ( $\delta = 160.39$  ppm). La señal más desprotegida pertenece al compuesto **3c**, con  $\delta = 165.14$  ppm así como las señales de los compuestos **1c** y **2c** ( $\delta = 165.05$  y  $164.98$  ppm). En la tabla 5.8 se muestran los desplazamientos químicos ordenados de menor a mayor de acuerdo al desplazamiento químico y su comparación con la señal del ligante libre.

Tabla 5.8. Desplazamientos químicos de señales del carbono imínico de ligante libre y compuestos de platino **1c-8c**.

R								
Compuesto	<b>6c</b>	<b>8c</b>	<b>7c</b>	<b>5c</b>	<b>4c</b>	<b>2c</b>	<b>1c</b>	<b>3c</b>
$\delta$ (ppm)	160.14	160.39	162.24	163.04	163.11	164.98	165.05	165.14
Compuesto	<b>6a</b>	<b>8a</b>	<b>7a</b>	<b>5a</b>	<b>4a</b>	<b>2a</b>	<b>1a</b>	<b>3a</b>
$\delta$ (ppm)	154.98	156.53	159.04	158.15	157.64	159.63	159.54	159.79
$\Delta\delta$	5.16	3.86	3.2	4.89	5.47	5.35	5.51	5.35

Una mayor sustitución sobre el carbono alfa al nitrógeno imínico produce una mayor protección, tendencia observada también con los compuestos de paladio y el ligante libre. El compuesto **6c** contiene un ligante con dos metilo alfa al nitrógeno y su señal es la más protegida. Los compuestos con una señal más desplazadas hacia campo bajo son **1c**, **2c** y **3c**, compuestos sin sustituyentes en el carbono alfa al nitrógeno. El cambio en desplazamiento con respecto al ligante libre es de 3 a 5.5 ppm, en donde se observa que el compuesto que sufre un cambio menor es del compuesto **7c**, con  $\Delta\delta = 3.2$  ppm (tabla 5.8).



## 8. Difracción de rayos X de monocristal

En este apartado se presentan los resultados obtenidos por difracción de rayos X de monocristal. Se obtuvieron cristales adecuados de tres ligantes, siendo uno de ellos el óxido de fosfina correspondiente. Se obtuvieron 13 estructuras de compuestos de paladio y 7 de platino. Las estructuras obtenidas muestran la obtención de los compuestos de paladio y de platino, en donde se observa que el ligante sintetizado puede actuar como bidentado o tridentado a través de los átomos de N, P y O. Estos resultados completan la elucidación de las estructuras de los compuestos preparados.

- Ligantes

Los compuestos **4a** y **5a** cristalizaron en soluciones saturadas de DMSO. Ambas estructuras confirman la formación del enlace carbono-nitrógeno y la obtención del ligante bidentado iminofosfina con fragmentos R-OH derivados de aminoalcoholes. En la figura **6.1** se muestra la estructura molecular del compuesto **4a**.

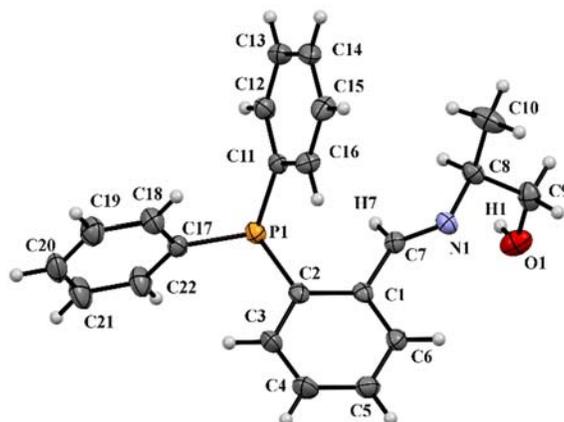


Figura **6.1**. Estructura molecular de compuesto **4a**. Elipsoides térmicos al 30% de probabilidad.

La distancia de enlace C=N del grupo imina en el compuesto **4a** es de 1.280(5)Å, posee un sistema cristalino ortorrómbico y grupo espacial **Pbca** (R= 5.21). El arreglo cristalino se estabiliza por puentes de hidrógeno intermolecular fuerte a través de los átomos de **O1-H1** con distancias **H1**⋯**N1** de 2.02(2)Å [2.02(2)Å, 2.882(3)Å, 175(2)°].

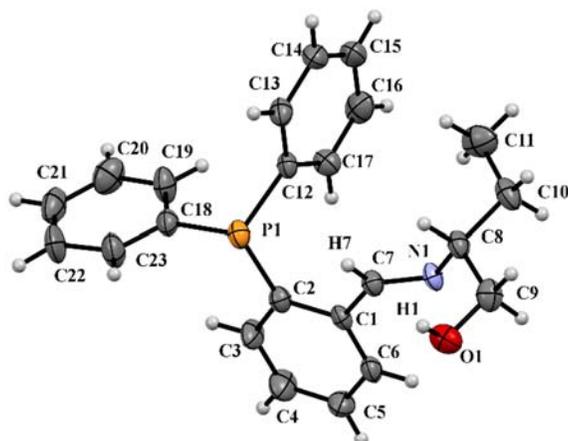


Figura 6.2. Estructura molecular de compuesto **5a**. Elipsoides termales al 30% de probabilidad.

En el compuesto **5a**, la distancia del enlace C=N es de 1.280(5)Å, tiene un sistema cristalino ortorrómbico y un grupo espacial **Pbca** ( $R = 7.93$ ). La estructura de este compuesto también se estabiliza por un puente de hidrógeno intermolecular fuerte a través de **O1-H1...N1** con distancias **H1...N1** de 2.07(4)Å [2.07(4)Å, 2.909(5)Å, 167(5)°].

El compuesto **7a** cristalizó en una mezcla DMSO/MeOH, aunque la estructura revela la formación del enlace C=N imínico, también se observa el óxido de fosfina (figura).

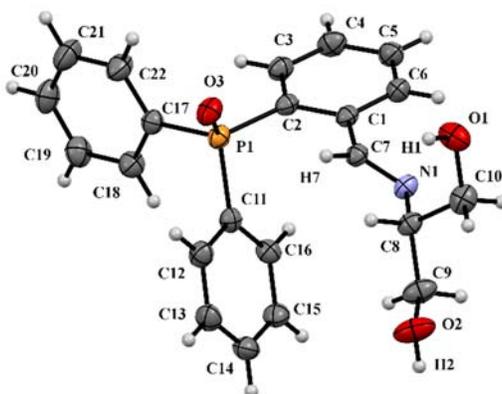


Figura 6.3. Estructura molecular del óxido compuesto **7a**. Elipsoides termales al 30% de probabilidad.

La presencia de grupos -OH en los ligantes permitieron que los compuestos de Pd y de Pt fueran considerablemente solubles en disolventes polares como el MeOH, DMSO, y en algunos casos, CHCl<sub>2</sub> Y CHCl<sub>3</sub>.

- Compuestos de paladio

La estructura de los compuestos **1b-8b** fue determinada a partir de cristales obtenidos por diferentes técnicas (evaporación lenta de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, difusión lenta en MeOH y soluciones saturadas del compuesto en DMSO).

Las estructuras obtenidas por difracción de rayos X de monocristal revelan que en los compuestos **1b-4b**, el ligante se coordina a paladio a través de los átomos de **P** y **N**, formando un anillo quelato de seis miembros, y dos ligantes cloruro en la esfera de coordinación. Los compuestos son tetracoordinados con geometría plano cuadrada ligeramente distorsionada. Sin embargo, el compuesto **4b** al ser cristalizado en MeOH, el ligante se coordina a través de los átomos de P, N y el grupo -OH del fragmento alifático sin sufrir desprotonación, dando como resultado un compuesto de paladio catiónico. Este mismo modo de coordinación se observa en los compuestos restantes de paladio (**5b-8b**) en donde no importa el método de cristalización, siempre se obtiene este mismo resultado.

A continuación se muestran algunos parámetros cristalográficos de los compuestos **1b-8b** obtenidos por difracción de rayos X de monocristal (tabla 6.1).

Tabla 6.1. Datos cristalográficos más relevantes de compuestos de paladio

	Fórmula	Peso molecular	Disolvente de cristalización	T (K)	Coefficiente $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	Sistema cristalino	Grupo espacial	R	Z
<b>1b</b>	C <sub>43</sub> H <sub>42</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P <sub>2</sub> Pd <sub>2</sub>	1116.22	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	150(2)	1.297	triclinico	P-1	4.02	2
	C <sub>43</sub> H <sub>42</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P <sub>2</sub> Pd <sub>2</sub>	541.68	MeOH	298(2)	1.185	monoclinico	P2 <sub>1</sub> /c	8.04	4
<b>2b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> NOPPd	524.67	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	296(2)	1.180	monoclinico	P2 <sub>1</sub> /c	2.77	4
<b>3b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd	540.67	MeOH	296(2)	1.170	monoclinico	P2 <sub>1</sub> /c	3.61	4
<b>4b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPdS	602.80	DMSO	298(2)	1.105	triclinico	P-1	6.97	2
	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd	556.72	MeOH	150(2)	1.083	ortorrómbico	Pna2 <sub>1</sub>	3.75	4
<b>5b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd	570.74	MeOH	150(2)	1.055	ortorrómbico	Pna2 <sub>1</sub>	3.22	4
<b>6b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd	538.70	DMSO	298(2)	1.137	monoclinico	P2 <sub>1</sub> /c	4.05	4
	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd	538.70	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	298(2)	1.084	triclinico	P-1	2.69	2
	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd	538.74	MeOH	150(2)	1.061	monoclinico	P2 <sub>1</sub> /c	2.60	4
<b>7b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> PPd	572.72	MeOH	150(2)	1.092	ortorrómbico	Pna2 <sub>1</sub>	2.04	4
	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd	540.67	DMSO	150(2)	1.171	monoclinico	P2 <sub>1</sub> /c	2.15	4
<b>8b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd	554.70	MeOH	298(2)	1.127	monoclinico	P2 <sub>1</sub> /c	2.07	4

- Compuestos neutros de Pd

Los compuestos neutros **1b-4b** cristalizaron en MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y DMSO. En el compuesto **1b**, el disolvente empleado no influye el modo de coordinación, ya que mantiene su forma bidentada a pesar de haber cristalizado en MeOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sin embargo, en el compuesto **4b** sí influye al emplear MeOH y DMSO (más adelante se discute su comportamiento).

En las estructuras de los compuestos de Pd **1b-4b**, se observan distancias de enlace **Pd-N** entre 2.051(3) y 2.078(5) Å, y **Pd-P** entre 2.216(1) y 2.222(2) Å. El ángulo **P-Pd-N** posee valores entre 85.2(2) y 88.69(7)°. Los valores encontrados en esta serie son congruentes con los resultados reportados por Motswainyana<sup>66</sup>. El fuerte efecto trans inducido por el fósforo provoca que el enlace Pd-Cl trans a P sea mayor que el enlace Pd-Cl trans a N, observándose diferencias significativas. Las distancias Pd-Cl<sub>transP</sub> y Pd-Cl<sub>transN</sub> se encuentran entre 2.370(1) - 2.4093(8) Å y 2.2749(9) - 2.2919(9)Å respectivamente.

Este resultado experimental puede explicar que la polarización del enlace Pd-Cl inducida por el fósforo sea la fuerza motriz que le permite al compuesto disociarse y generar una vacante de coordinación, permitiendo que el oxígeno se coordine y forme compuestos catiónicos de paladio (compuestos **4b-8b**). En las tablas **6.1-6.5** se muestran las estructuras moleculares correspondientes a los compuestos de paladio bidentados, con sus distancias y ángulos más relevantes.

Tabla 6.1. Estructura molecular de compuesto **1b** obtenida en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ángulos y distancias más relevantes.

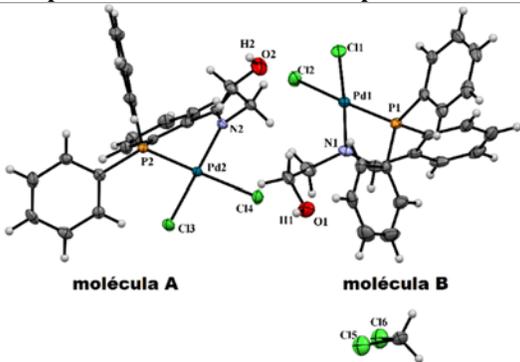
Elipsoides termales al 50% de probabilidad	Distancia de enlace [Å]			
	Pd-N	Pd-P	Pd-Cl trans P	Pd-Cl trans N
	2.051(3)	2.216(1)	2.370(1)	2.276(1)
	2.059(3)	2.217(1)	2.377(1)	2.2749(9)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pd-N	Cl-Pd-Cl	Cl-Pd-P	Cl-Pd-N
	86.71(9)	90.61(4)	93.58(4)	89.83(9)
	86.03(8)	90.21(3)	93.31(4)	90.45(8)

Tabla 6.2. Estructura molecular de compuesto **1b** obtenida en MeOH. Ángulos y distancias más relevantes.

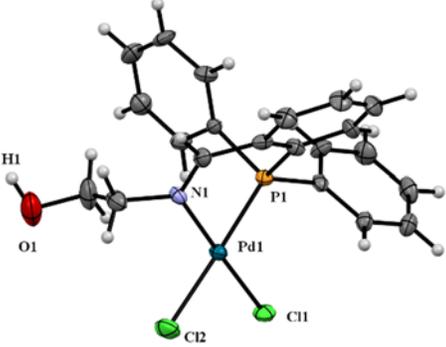
Elipsoides termales al 30% de probabilidad	Distancia de enlace [Å]			
	Pd-N	Pd-P	Pd-Cl trans P	Pd-Cl trans N
	2.058(7)	2.218(2)	2.399(3)	2.275(2)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pd-N	Cl-Pd-Cl	Cl-Pd-P	Cl-Pd-N
	85.2(2)	90.35	93.30(8)	91.2(2)

Tabla 6.3. Estructura molecular de compuesto **2b** obtenida en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ángulos y distancias más relevantes.

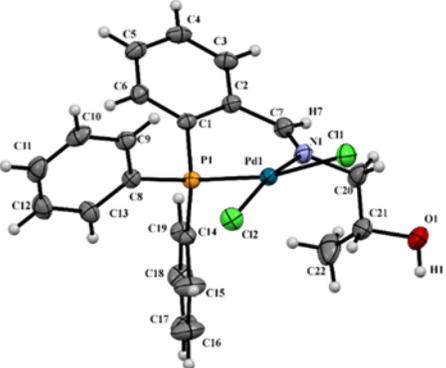
Elipsoides termales al 30% de probabilidad	Distancia de enlace [Å]			
	Pd-N	Pd-P	Pd-Cl trans P	Pd-Cl trans N
	2.058(7)	2.218(2)	2.399(3)	2.275(2)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pd-N	Cl-Pd-Cl	Cl-Pd-P	Cl-Pd-N
	85.2(2)	90.35	93.30(8)	91.2(2)

Tabla 6.4. Estructura molecular de compuesto **3b** obtenida en MeOH. Ángulos y distancias más relevantes.

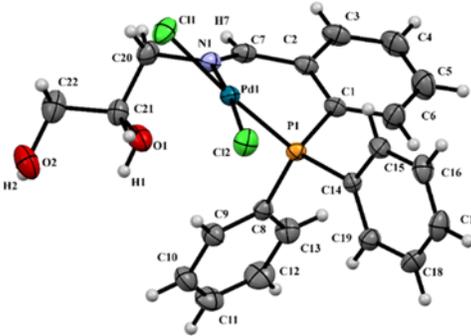
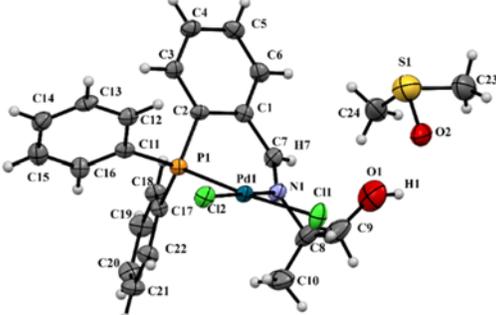
Elipsoides termales al 30% de probabilidad.	Distancia de enlace [Å]			
	Pd-N	Pd-P	Pd-Cl trans P	Pd-Cl trans N
	2.061(3)	2.2216(9)	2.384(1)	2.2919(9)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pd-N	Cl-Pd-Cl	Cl-Pd-P	Cl-Pd-N
	88.48(8)	89.73(4)	90.05(3)	92.21(8)

Tabla 6.5. Estructura molecular de compuesto **4b** obtenida en DMSO. Ángulos y distancias más relevantes.

Elipsoides termales al 30% de probabilidad	Distancia de enlace [Å]			
	Pd-N	Pd-P	Pd-Cl trans P	Pd-Cl trans N
	2.078(5)	2.222(2)	2.386(2)	2.276(2)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pd-N	Cl-Pd-Cl	Cl-Pd-P	Cl-Pd-N
	86.2(2)	90.12(6)	91.51(6)	92.2(2)

- Compuestos catiónicos de Pd

Los compuestos **4b-8b** son compuestos de coordinación catiónicos debido a que, además de la coordinación de los átomos de P y N, la disociación de uno de los enlace Pd-Cl permite la coordinación del grupo –OH terminal del fragmento alifático del ligante al paladio. En estos, tres átomos donadores de P, N y O se encuentran coordinados a paladio, destacando que el grupo OH no sufre desprotonación, por lo que la carga del compuesto es +1. Todos los compuestos poseen como contraion al ion cloruro (Cl<sup>-</sup>).

En las estructuras se observan distancias de enlace **Pd-N** entre 2.008(2) y 2.026(3) Å, y distancias **Pd-P** entre 2.1842(6) y 2.191(1) Å. La distancia del enlace Pd-O encontrada posee valores entre 2.087(2) a 2.133(1) Å.

El ángulo del anillo quelato de seis miembros del enlace P-Pd-N posee valores entre 89.06(5) y 93.09(6)°, mientras que el del anillo quelato de 5 miembros P-Pd-O tiene valores entre 80.9(1) y 82.78(8)°. A continuación se muestran las estructuras moleculares de los compuestos catiónicos de Pd.

Tabla 6.6. Estructura molecular de compuesto **4b** obtenida en MeOH. Ángulos y distancias más relevantes.

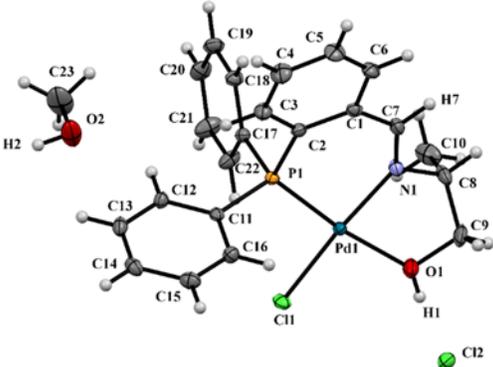
Elipsoides termales al 30% de probabilidad.		Distancia de enlace [Å]			
	Pd-N	Pd-P	Pd-O (OH)	Pd-Cl	
	2.009(5)	2.191(1)	2.111(5)	2.279(2)	
		Ángulo de enlace [°]			
P-Pd-N	Cl-Pd-O	Cl-Pd-P	O-Pd-N		
92.1(1)	94.2(1)	92.82(5)	80.9(2)		

Tabla 6.7. Estructura molecular de compuesto **5b** obtenida en MeOH. Ángulos y distancias más relevantes.

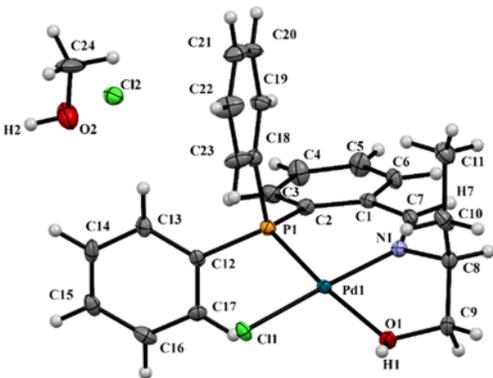
Elipsoides termales al 30% de probabilidad		Distancia de enlace [Å]			
	Pd-N	Pd-P	Pd-O (OH)	Pd-Cl	
	2.009(5)	2.189(1)	2.121(4)	2.279(2)	
		Ángulo de enlace [°]			
P-Pd-N	Cl-Pd-O	Cl-Pd-P	O-Pd-N		
91.9(2)	94.6(1)	92.40(6)	81.2(2)		

Tabla 6.8. Estructura molecular de compuesto **6b** obtenida en MeOH. Ángulos y distancias más relevantes.

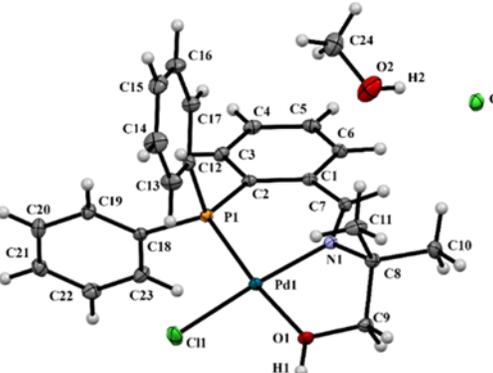
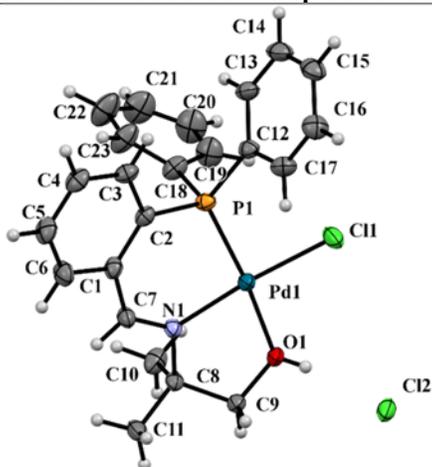
Elipsoides termales al 30% de probabilidad.		Distancia de enlace [Å]			
	Pd-N	Pd-P	Pd-O (OH)	Pd-Cl	
	2.021(2)	2.1828(7)	2.102(2)	2.2657(7)	
		Ángulo de enlace [°]			
P-Pd-N	Cl-Pd-O	Cl-Pd-P	O-Pd-N		
93.05(5)	93.71(5)	90.97(2)	82.43(7)		

Tabla 6.9. Estructura molecular de compuesto **6b** obtenida en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ángulos y distancias más relevantes.

Elipsoides termales al 30% de probabilidad.



Distancia de enlace [Å]

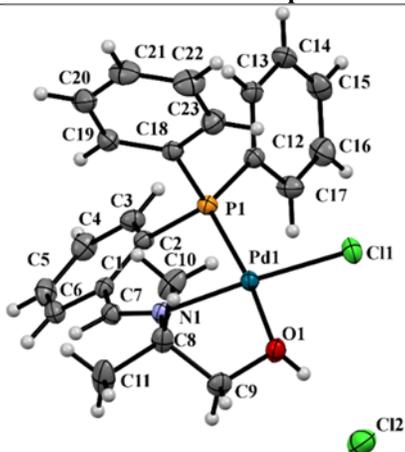
Pd-N	Pd-P	Pd-O (OH)	Pd-Cl
2.023(2)	2.1890(9)	2.087(2)	2.276(1)

Ángulo de enlace [°]

P-Pd-N	Cl-Pd-O	Cl-Pd-P	O-Pd-N
91.78(6)	92.30(3)	82.78(8)	

Tabla 6.10. Estructura molecular de compuesto **6b** obtenida en DMSO. Ángulos y distancias más relevantes.

Elipsoides termales al 30% de probabilidad



Distancia de enlace [Å]

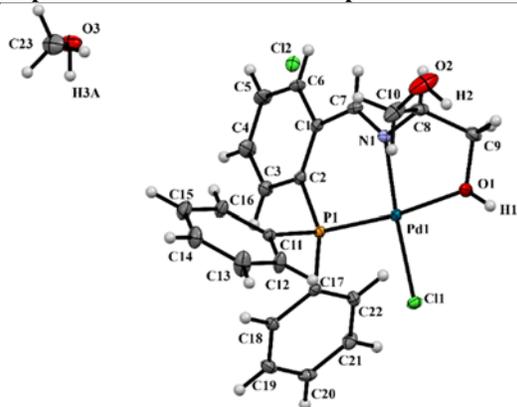
Pd-N	Pd-P	Pd-O (OH)	Pd-Cl
2.026(3)	2.185(1)	2.128(3)	2.270(1)

Ángulo de enlace [°]

P-Pd-N	Cl-Pd-O	Cl-Pd-P	O-Pd-N
89.38(9)	93.51(8)	95.14(4)	81.9(1)

Tabla 6.11. Estructura molecular de compuesto **7b** obtenida en MeOH. Ángulos y distancias más relevantes.

Elipsoides termales al 30% de probabilidad.



Distancia de enlace [Å]

Pd-N	Pd-P	Pd-O (OH)	Pd-Cl
2.013(3)	2.1870(9)	2.108(3)	2.274(1)

Ángulo de enlace [°]

P-Pd-N	Cl-Pd-O	Cl-Pd-P	O-Pd-N
92.56(8)	94.53(8)	91.99(3)	80.9(1)

Tabla 6.12. Estructura molecular de compuesto **7b** obtenida en DMSO. Ángulos y distancias más relevantes.

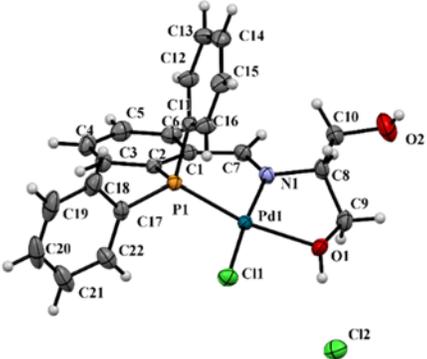
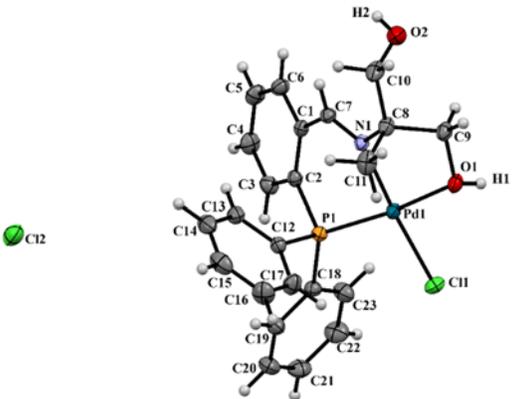
Elipsoides termales al 30% de probabilidad.		Distancia de enlace [Å]			
		Pd-N	Pd-P	Pd-O (OH)	Pd-Cl
		2.008(2)	2.1842(6)	2.117(2)	2.2784(6)
		Ángulo de enlace [°]			
P-Pd-N	Cl-Pd-O	Cl-Pd-P	O-Pd-N		
89.06(5)	93.35(5)	95.74(2)	81.64(7)		

Tabla 6.13. Estructura molecular de compuesto **8b** obtenida en MeOH. Ángulos y distancias más relevantes.

Elipsoides termales al 30% de probabilidad.		Distancia de enlace [Å]			
		Pd-N	Pd-P	Pd-O (OH)	Pd-Cl
		2.031(1)	2.1875(5)	2.133(1)	2.2711(6)
		Ángulo de enlace [°]			
P-Pd-N	Cl-Pd-O	Cl-Pd-P	O-Pd-N		
89.24(4)	93.39(4)	95.43(2)	81.94(5)		

Estos compuestos sufren un rearrreglo estructural, debido a la coordinación del oxígeno y la formación de un segundo anillo quelato de cinco miembros, produciendo una distorsión tanto de la geometría en torno al centro metálico como de las distancias de enlace. Esto modifica los valores del ángulo de mordida P-Pd-N y las distancias de enlace Pd-N y Pd-P.

Como se observa en la figura 6.4, el compuesto **4b** adquiere dos modos de coordinación de acuerdo al disolvente empleado para cristalizarlo, bidentado con DMSO y tridentado con MeOH. Al comparar las distancias y ángulos de enlace en cada isómero de coordinación, se evidencia un cambio geométrico, dando como resultado variaciones en distancias de enlace Pd-P y Pd-N.

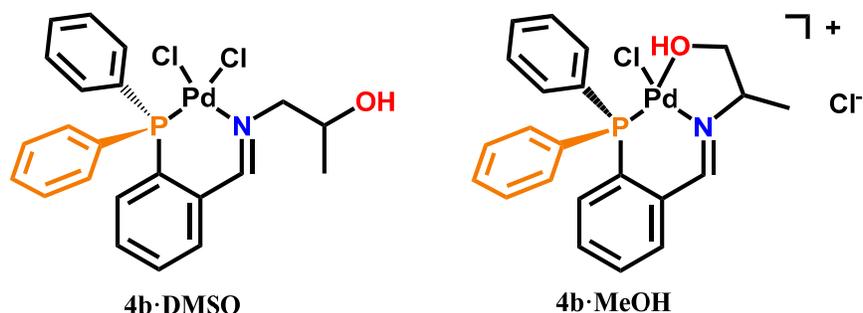


Figura 6.5. Isómeros de coordinación observados en el compuesto **4b**

Tabla 6.14. Distancias de enlace encontradas en los isómeros de coordinación del compuesto **4b**.

Compuesto	C-N	Pd-N	Pd-P	Pd-Cl trans P	Pd-Cl trans N	Pd-O (OH)
<b>4b·DMSO</b>	1.274(6)	2.078(5)	2.222(2)	2.386(2)	2.276(2)	---
<b>4b·MeOH</b>	1.282(8)	2.009(5)	2.191(1)	---	2.279(2)	2.111(5)

Se observa la disminución de las distancias de enlace **Pd-N** y **Pd-P** en la estructura tridentada. La distancia Pd-P cambia de 2.222(2) a 2.191(1)Å, mientras que la distancia Pd-N cambia de 2.078(5) a 2.009(5)Å (tabla 6.15). Esta disminución en la distancia de enlace probablemente se debe a la generación de una carga positiva localizada en el centro metálico, producida por la pérdida de un ligante aniónico Cl<sup>-</sup>. Esto genera una mayor atracción del metal hacia el ligante debido a efectos electrostáticos.

La formación del anillo quelato de cinco miembros distorsiona geometría plano cuadrada en torno a paladio, reflejado en el cambio del ángulo de enlace P-Pd-N. Este valor aumenta, pasando de 86.2(2) a 92.1(1)°. El ángulo de enlace formado por P-Pd-O es de 80.9(2)°.

Tabla 6.15. Ángulos de enlace encontrados en los isómeros de coordinación del compuesto **4b**.

compuesto	P-Pd-N	Cl-Pd-Cl	Cl-Pd-P	Cl-Pd-N	Cl-Pd-O	O-Pd-N
<b>4b·DMSO</b>	86.2(2)	90.12(6)	91.51(6)	92.2(2)		
<b>4b·MeOH</b>	92.1(1)	---	92.82(5)	---	94.2(1)	80.9(2)

También se observa que el anillo de seis miembros formado por C7C1C2P1Pd1N1 en el compuesto bidentado produce un cambio conformacional, siendo coplanar con respecto al plano del anillo aromático C1-C6 (figura 6.6B),

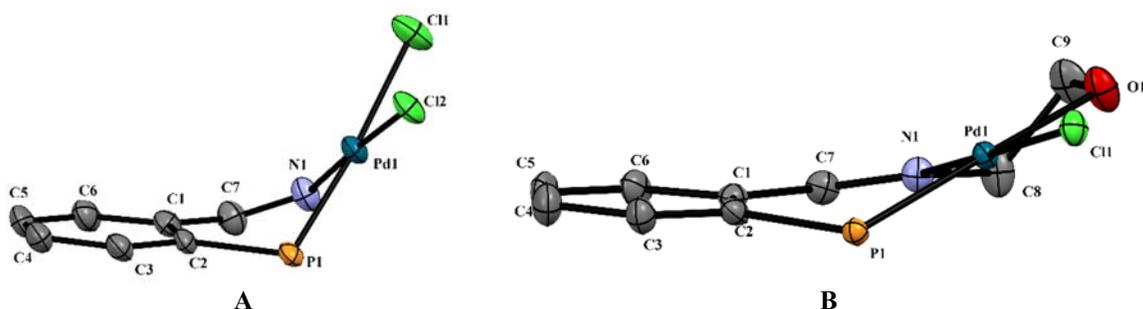


Figura 6.6. Cambio conformacional en compuesto **4b** debido a la formación de un segundo anillo quelato. A: bidentado, B: tridentado.

En la tabla 6.16 se muestra un resumen de los valores de distancias y ángulos de enlace más relevantes de los compuestos **1b-8b**.

Tabla 6.16. Distancias de enlace encontradas en los compuestos **1b-8b**.

compuesto	Modo de coordinación	Disolvente	C-N	Pd-N	Pd-P	Pd-Cl trans P	Pd-Cl trans N	Pd-O (OH)
<b>1b</b>	bidentado	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.280(5)	2.051(3)	2.216(1)	2.370(1)	2.276(1)	---
	bidentado	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.273(4)	2.059(3)	2.217(1)	2.377(1)	2.2749(9)	---
<b>1b</b>	bidentado	MeOH	1.27(1)	2.058(7)	2.218(2)	2.399(3)	2.275(2)	---
<b>2b</b>	bidentado	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.275(4)	2.051(3)	2.2135(7)	2.4093(8)	2.2861(8)	---
<b>3b</b>	bidentado	MeOH	1.274(6)	2.061(3)	2.2216(9)	2.384(1)	2.2919(9)	---
<b>4b</b>	bidentado	DMSO	1.274(6)	2.078(5)	2.222(2)	2.386(2)	2.276(2)	---
<b>4b</b>	tridentado	MeOH	1.282(8)	2.009(5)	2.191(1)	---	2.279(2)	2.111(5)
<b>5b</b>	tridentado	MeOH	1.281(8)	2.009(5)	2.189(1)	---	2.279(2)	2.121(4)
<b>6b</b>	tridentado	MeOH	1.279(3)	2.021(2)	2.1828(7)	---	2.2657(7)	2.102(2)
<b>6b</b>	tridentado	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.280(3)	2.023(2)	2.1890(9)	---	2.276(1)	2.087(2)
<b>6b</b>	tridentado	DMSO	1.273(5)	2.026(3)	2.185(1)	---	2.270(1)	2.128(3)
<b>7b</b>	tridentado	MeOH	1.282(5)	2.013(3)	2.1870(9)	---	2.274(1)	2.108(3)
<b>7b</b>	tridentado	DMSO	1.269(3)	2.008(2)	2.1842(6)	---	2.2784(6)	2.117(2)
<b>8b</b>	tridentado	MeOH	1.271(2)	2.031(1)	2.1875(5)	---	2.2711(6)	2.133(1)

En los compuestos tridentados también se observa que las distancias de enlace Pd-N son menores que las distancias Pd-P. El disolvente, la naturaleza del ligante y el efecto trans, combinados, son variables que pueden influir en el modo de coordinación.

Sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos, el factor determinante en el modo de coordinación es el impedimento estérico ocasionado por sustituyentes alquilo en el ligante, particularmente en la posición alfa al nitrógeno. Esto queda demostrado, ya que por ejemplo, el compuesto **1b**, al cristalizarlo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH, se obtiene una estructura bidentada de paladio, mientras que el compuesto **6b**, al cristalizarlo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH y DMSO, se obtiene siempre el compuesto tridentado catiónico. El disolvente no influye en el modo de

coordinación, en cambio, sí el impedimento estérico generado por dos grupos metilo alfa al nitrógeno.

En los compuestos **1b-3b** la posición alfa está sustituida únicamente por hidrógenos (compuestos bidentados), y a medida que estos hidrógenos son reemplazados por grupos metilo, etilo o hidroximetil ( $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ), adoptan el modo de coordinación tridentado. El alto impedimento estérico de los sustituyentes  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  provoca que el grupo OH se oriente hacia el centro metálico, dando lugar a un sitio de coordinación potencialmente tridentado (figura 6.7).

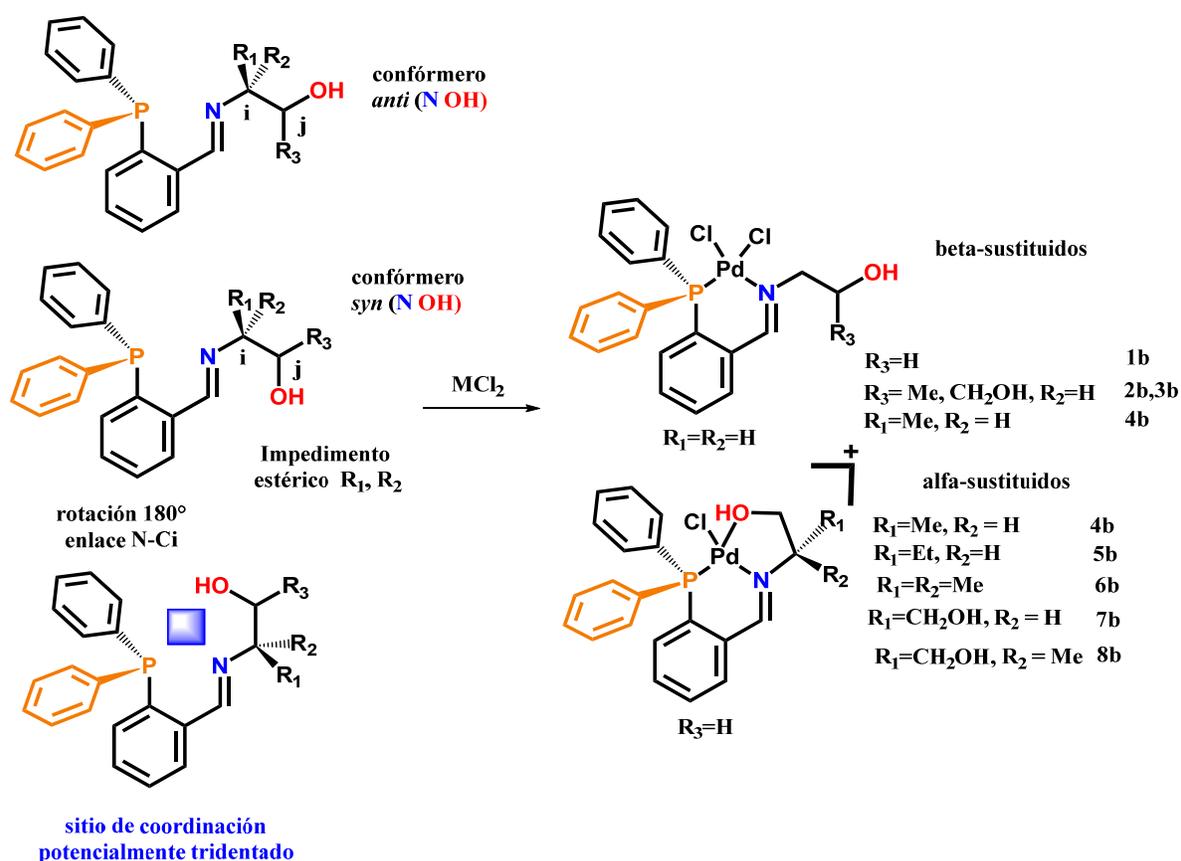


Figura 6.7. Conformaciones adoptadas por ligandos estéricamente impedidos

En la tabla 6.17 se muestran los ángulos de enlace más relevantes encontrados en los compuestos **1b-8b**.

Tabla 6.17. Ángulos de enlaces [°] más relevantes encontrados en los compuestos de paladio **1b-8b**.

compuesto	Modo de coordinación	Disolvente	P-Pd-N	Cl-Pd-Cl	Cl-Pd-P	Cl-Pd-N	Cl-Pd-O	O-Pd-N
<b>1b</b>	bidentado	(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	86.71(9)	90.61(4)	93.58(4)	89.83(9)	---	---
	bidentado		86.03(8)	90.21(3)	93.31(4)	90.45(8)	---	---
<b>1b</b>	bidentado	MeOH	85.2(2)	90.35	93.30(8)	91.2(2)	---	---
<b>2b</b>	bidentado	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	88.69(7)	90.73(3)	89.85(3)	93.08(7)	---	---
<b>3b</b>	bidentado	MeOH	88.48(8)	89.73(4)	90.05(3)	92.21(8)	---	---
<b>4b</b>	bidentado	DMSO	86.2(2)	90.12(6)	91.51(6)	92.2(2)	---	---
<b>4b</b>	tridentado	MeOH	92.1(1)	---	92.82(5)	---	94.2(1)	80.9(2)
<b>5b</b>	tridentado	MeOH	91.9(2)	---	92.40(6)	---	94.6(1)	81.2(2)
<b>6b</b>	tridentado	MeOH	93.05(5)	---	90.97(2)	---	93.71(5)	82.43(7)
<b>6b</b>	tridentado	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	93.09(6)	---	92.30(3)	---	91.78(6)	82.78(8)
<b>6b</b>	tridentado	DMSO	89.38(9)	---	95.14(4)	---	93.51(8)	81.9(1)
<b>7b</b>	tridentado	MeOH	92.56(8)	---	91.99(3)	---	94.53(8)	80.9(1)
<b>7b</b>	tridentado	DMSO	89.06(5)	---	95.74(2)	---	93.35(5)	81.64(7)
<b>8b</b>	tridentado	MeOH	89.24(4)	---	95.43(2)	---	93.39(4)	81.94(5)

Los valores de la tabla 6.17 muestran que el ángulo P-Pd-N aumenta ligeramente en compuestos tridentados (de 4 a 6 grados). El cambio más apreciable ocurre en **5b(MeOH)** y **6b(MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)**. Sin embargo, en **7b** y **8b** la diferencia con los compuestos neutros es baja, e incluso es comparable con el ángulo P-Pd-N de los compuestos **2b** y **3b**.

- Estructuras de compuestos de platino

Los cristales de los compuestos de Pt se obtuvieron con técnicas de cristalización semejantes a los empleados con los derivados de paladio (MeOH, DMSO, CHCl<sub>3</sub>). Al analizarse por difracción de rayos x de monocristal se encontró que también adoptan modos de coordinación bidentados y tridentados por los átomos de P, N y O. Solo un compuesto sufre desprotonación del grupo -OH, el cual da lugar a un compuesto tridentado neutro.

- Compuestos neutros de platino **1c-4c**

Los compuestos **1c-4c** también adquirieron un modo de coordinación bidentado, de la misma forma que sus análogos de paladio **1c-4c**. El ligante se coordina de forma bidentada al platino a través de los átomos de fósforo y nitrógeno.

En la tabla 6.18 se muestran algunos parámetros cristalográficos obtenidos por difracción de rayos x de monocristal.

Tabla 6.18. Parámetros cristalográficos más relevantes de los compuestos 1c-7c.

	Fórmula	Peso molecular	Disolvente de cristalización	T (K)	Coefficiente $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	Sistema cristalino	Grupo espacial	R	Z
1c	C <sub>45</sub> H <sub>46</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P <sub>2</sub> Pt <sub>2</sub>	1524.36	CHCl <sub>3</sub>	296(2)	5.775	triclinico	P-1	4.78	1
2c	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> C <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> PPtS	719.50	DMSO	298(2)	5.350	Triclinico	P-1	3.54	2
3c	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> C <sub>12</sub> NO <sub>3.5</sub> PPtS <sub>1.5</sub>	745.55	DMSO	298(2)	5.395	triclinico	P-1	2.30	2
4c	C <sub>24.5</sub> H <sub>28</sub> C <sub>12</sub> NO <sub>2.5</sub> PPtS	705.50	DMSO	298(2)	5.395	triclinico	p-1	2.30	2
5c	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> C <sub>12</sub> NOPPt	627.39	DMSO	298(2)	6.088	ortorrombico	Pna21	2.37	4
6c	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> C <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> PPt	659.43	MeOH	150(2)	5.977	monoclinico	P21/c	2.22	4
7c	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClNO <sub>3</sub> PPt	624.95	MeOH	150(2)	6.408	monoclinico	P21/c	1.88	4

Las distancias de enlace Pt-N se encuentran entre 2.042(3) y 2.048(3), mientras que el enlace Pt-P entre 2.198(2) y 2.205(1)°. En todos los casos se observa que la geometría en torno al centro metálico es plano cuadrada ligeramente distorsionada debido a la asimetría causada por átomos donadores duros y blandos. El efecto trans también se observa debido a las diferencias en distancias de los enlaces Pd-Cl del compuesto de platino.

En las tablas 6.19-6.22 se muestran las estructuras moleculares de los compuestos de platino en donde el ligante se coordina de forma bidentada, así como los ángulos y distancia de enlace más relevantes.

Tabla 6.19. Estructura molecular de compuesto 1c obtenida en CHCl<sub>3</sub>. Ángulos y distancias más relevantes.

Elipsoides termales al 30% de probabilidad.	Distancia de enlace [Å]			
	Pt-N	Pt-P	Pt-Cl trans P	Pt-Cl trans N
	2.043(8)	2.198(2)	2.368(2)	2.275(2)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pt-N	Cl-Pt-Cl	Cl-Pt-P	Cl-Pt-N
	86.9(2)	88.71(9)	94.10(8)	90.3(2)

Tabla 6.20. Estructura molecular de compuesto **2c** obtenida en DMSO. Ángulos y distancias más relevantes.

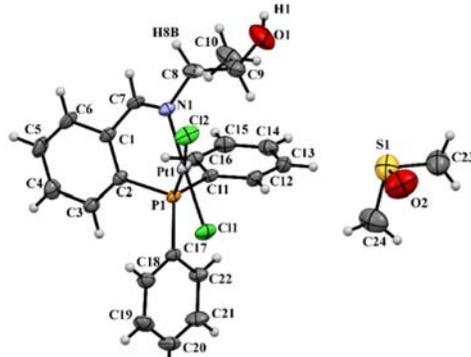
Elipsoides termales al 30% de probabilidad.	Distancia de enlace [Å]			
		Pt-N	Pt-P	Pt-Cl trans P
2.044(4)		2.203(2)	2.380(2)	2.285(2)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pt-N	Cl-Pt-Cl	Cl-Pt-P	Cl-Pt-N
	87.5(2)	88.87(7)	93.59(6)	90.2(2)

Tabla 6.21. Estructura molecular de compuesto **3c** obtenida en DMSO. Ángulos y distancias más relevantes.

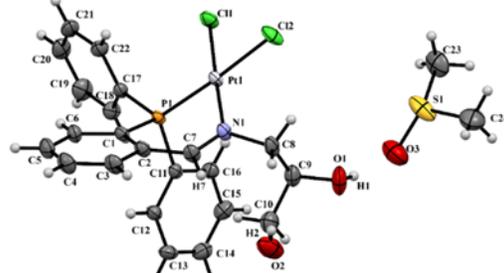
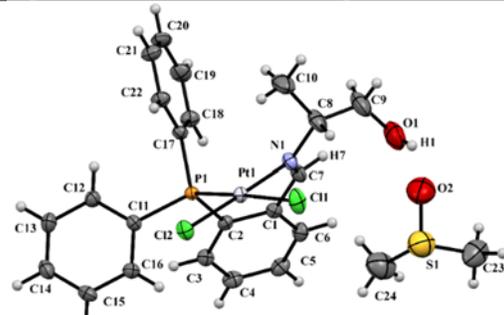
Elipsoides termales al 30% de probabilidad.	Distancia de enlace [Å]			
		Pt-N	Pt-P	Pt-Cl trans P
2.042(3)		2.204(1)	2.375(1)	2.285(2)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pt-N	Cl-Pt-Cl	Cl-Pt-P	Cl-Pt-N
	87.73(9)	88.72(4)	93.43(4)	90.27(9)

Tabla 6.22. Estructura molecular de compuesto **4c** obtenida en DMSO. Ángulos y distancias más relevantes.

Elipsoides termales al 30% de probabilidad.	Distancia de enlace [Å]			
		Pt-N	Pt-P	Pt-Cl trans P
2.048(3)		2.205(1)	2.379(1)	2.286(1)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pt-N	Cl-Pt-Cl	Cl-Pt-P	Cl-Pt-N
	86.61(9)	88.63(4)	93.53(4)	91.30(9)

- **Compuestos catiónicos de platino**

Los compuestos **5c** y **6c** muestran un modo de coordinación tridentado a través del átomo de P, N y O. el oxígeno sustituye a un ligante cloruro que sale de la esfera de coordinación (posición trans al fósforo), no sufre desprotonación, por lo que genera un compuesto catiónico de platino, teniendo como contraion al cloruro.

Las distancias de enlace encontradas son 2.178(2), 2.1790(9) (Pt-P) y 1.994(7) 2.005(2) (Pt-N) para los compuesto **4c** y **5c**. El ángulo de mordida P-Pt-N en ambos compuestos es prácticamente el mismo (92.7(2) y 92.71(3)°), sin embargo es ligeramente mayor el ángulo P-Pt-O en **6c** (82.16(9)°). En este caso, el tipo de sustituyente alquilo no influye de manera significativa en la distorsión de la geometría. En las tablas 6.23 y 6.24 se muestran las estructuras moleculares de este par de compuestos, con los ángulos y distancias de enlace más relevantes.

Tabla 6.23. Estructura molecular de compuesto **5c** obtenida en MeOH. Ángulos y distancias más relevantes.

Elipsoides termales al 30% de probabilidad.	Distancia de enlace [Å]			
	Pt-N	Pt-P	Pt-O (OH)	Pt-Cl
	1.994(7)	2.178(2)	2.105(6)	2.275(2)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pt-N	Cl-Pt-O	Cl-Pt-P	O-Pt-N
	92.7(2)	92.5(2)	94.27(8)	80.6(3)

Tabla 6.24. Estructura molecular de compuesto **6c** obtenida en MeOH. Ángulos y distancias más relevantes.

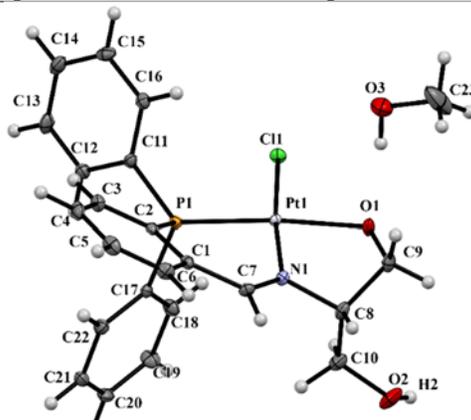
Elipsoides termales al 30% de probabilidad.	Distancia de enlace [Å]			
	Pt-N	Pt-P	Pt-O (OH)	Pt-Cl
	2.005(2)	2.1790(9)	2.114(3)	2.2783(9)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pt-N	Cl-Pt-O	Cl-Pt-P	O-Pt-N
	92.71(3)	91.58(7)	92.71(3)	82.16(9)

- Compuesto neutro tridentado de platino

El compuesto **7c** es único en la serie que sufre la desprotonación del OH. Este ligante es tridentado, con un átomo donador de oxígeno. Por consiguiente, las distancias de enlace Pt-N y Pt-P cambian

En la tabla 6.25 se muestra la estructura molecular del compuesto **7c**. La distancias Pt-N y Pt-P son 1.986(2) y 2.1959(8). A diferencia de los compuestos **5c** y **6c**, en donde las distancias Pt-O son 2.105(6) y 2.114(3)Å, la distancia de este enlace en **7c** disminuye. Esta disminución es un indicio que un ligante aniónico de oxígeno es más coordinante que uno neutro, debido a la contribución de la carga negativa. Como consecuencia, se obtiene un compuesto de platino más rígido y estable. Los ángulos y distancias de enlace relevantes se muestran a continuación.

Tabla 6.25. Estructura molecular de compuesto **7c** obtenida en MeOH. Ángulos y distancias más relevantes.

Elipsoides termales al 30% de probabilidad.	Distancia de enlace [Å]			
	Pt-N	Pt-P	Pt-O	Pt-Cl
	1.986(2)	2.1959(8)	2.055(2)	2.2933(8)
	Ángulo de enlace [°]			
	P-Pt-N	Cl-Pt-O	Cl-Pt-P	O-Pt-N
	91.40(7)	90.81(6)	94.66(3)	83.09(9)

- Comparación de las distancias de enlace en compuestos de platino

En la tabla 6.26 se muestran las distancias de enlace más relevantes encontradas en los compuestos de platino **1c-7c**. Los resultados obtenidos son semejantes que los observados en los compuestos de paladio, ya que también el enlace Pt-Cl trans a fósforo es lábil, debido al efecto trans inducido por el fósforo de la fosfina. La pérdida del ligante cloruro y la coordinación del oxígeno en los compuestos **5c-7c** también repercute en las distancias de enlace Pt-P y Pt-N, provocando una contracción y distorsión de la geometría en torno al centro metálico. Ligantes con grupos R≠H en posición alfa al nitrógeno promueven la coordinación del oxígeno, de la misma forma que ocurre con los compuestos de paladio **4b-8b**.

Tabla 6.26. Distancias de enlace [Å] más relevantes encontradas en los compuestos de platino **1c-8c**.

compuesto	Disolvente	C-N	Pt-N	Pt-P	Pt-Cl trans P	Pt-Cl trans N	Pt-O
<b>1c</b>	CHCl <sub>3</sub>	1.26(1)	2.043(8)	2.198(2)	2.368(2)	2.275(2)	
<b>2c</b>	DMSO	1.270(8)	2.044(4)	2.203(2)	2.380(2)	2.285(2)	
<b>3c</b>	DMSO	1.278(5)	2.042(3)	2.204(1)	2.375(1)	2.285(2)	
<b>4c</b>	DMSO	1.285(5)	2.048(3)	2.205(1)	2.379(1)	2.286(1)	
<b>5c</b>	MeOH	1.27(1)	1.994(7)	2.178(2)		2.275(2)	2.105(6)
<b>6c</b>	MeOH	1.285(4)	2.005(2)	2.1790(9)		2.2783(9)	2.114(3)
<b>7c</b>	MeOH/DMSO	1.278(4)	1.986(2)	2.1959(8)		2.2933(8)	2.055(2)

- Comparación de los ángulos de enlace más relevantes en los compuestos de platino

En la tabla 6.27 se muestran los valores de los ángulos de enlace P-Pt-N de los compuestos de platino **1c-7c**, en donde se observa que es diferente en compuestos bidentados y en los tridentados, encontrando valores entre 86.5-87.5° (**1c-4c**) a 91.4-92.7° (**5c-7c**). La formación del segundo anillo quelato distorsiona la geometría de los compuestos, forzando a que el ángulo P-Pd-N en los compuestos bidentados **5c-7c** aumente aproximadamente 5°. El compuesto **7c** es un caso particular dentro de esta serie, ya que es el único que sufre desprotonación del átomo de oxígeno. El ángulo de enlace P-Pt-N de este compuesto es de 91.40°, ligeramente menor que en los compuestos **5c** y **6c**. La presencia de un oxígeno aniónico produce una ligera distorsión de la geometría en torno al centro metálico.

Tabla 6.27. Ángulos de enlaces [°] más relevantes encontrados en los compuestos de platino **1c-8c**.

compuesto	Disolvente	P-Pd-N	Cl-Pd-Cl	Cl-Pd-P	Cl-Pd-N	Cl-Pd-O	O-Pd-N
<b>1c</b>	CHCl <sub>3</sub>	86.9(2)	88.71(9)	94.10(8)	90.3(2)	---	---
<b>2c</b>	DMSO	87.5(2)	88.87(7)	93.59(6)	90.2(2)	---	---
<b>3c</b>	DMSO	87.73(9)	88.72(4)	93.43(4)	90.27(9)	---	---
<b>4c</b>	DMSO	86.61(9)	88.63(4)	93.53(4)	91.30(9)	---	---
<b>5c</b>	MeOH	92.7(2)	---	94.27(8)	---	92.5(2)	80.6(3)
<b>6c</b>	MeOH	92.71(3)	---	92.71(3)	---	91.58(7)	82.16(9)
<b>7c</b>	MeOH	91.40(7)	---	94.66(3)	---	94.66(3)	83.09(9)

Desde el punto de vista biológico, estos compuestos pueden presentar una actividad diferente a lo que es planteado con el cis-platino y compuestos análogos, ya que en medio fisiológico en donde las concentraciones de iones cloruro es baja, se encuentran las condiciones ideales para que el compuesto se pueda disociar. Sin embargo, hay que considerar que la vacante de coordinación puede ser ocupada por el oxígeno del fragmento alifático, impidiendo la coordinación por una molécula de agua.

- Interacciones no covalentes observadas en estructuras cristalinas

La presencia de grupos OH del ligante en los compuestos de paladio y de platino son esenciales en la estabilización de las estructuras cristalinas. Dan lugar a interacciones por puente de hidrógeno entre los grupos OH del fragmento alifático del ligante y las moléculas del disolvente (MeOH) con los átomos de cloro y los iones cloruro en los compuestos bidentados neutros y los tridentados catiónicos.

A continuación se muestran algunas interacciones encontradas que estabilizan el arreglo cristalino de las estructuras de los compuestos de coordinación de los compuestos de paladio y de platino.

- Compuesto **1b**

La estructura del compuesto **1b** cristalizado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> presenta interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares, debido a la presencia de donadores y aceptores de hidrógeno fuertes (figura 6.8). Las de mayor fuerza, originadas por el fragmento de aminoalcohol a través de los átomos **O2-H2···O1** de 2.054Å[2.054Å, 2.805(4)Å, 148.5°] seguida por la de menor fuerza, a través de los átomos **O1-H1···Cl4** de 2.422Å[2.422Å, 3.207(3)Å, 155.7°]. A su vez este compuesto adquirió una conformación tal que fue posible observar dos interacciones de tipo C-H···π, una intramolecular originada por el centroide **Cg1···H34** de 2.838Å y una intermolecular dada por el centroide **Cg2···H30A** de 3.085Å.

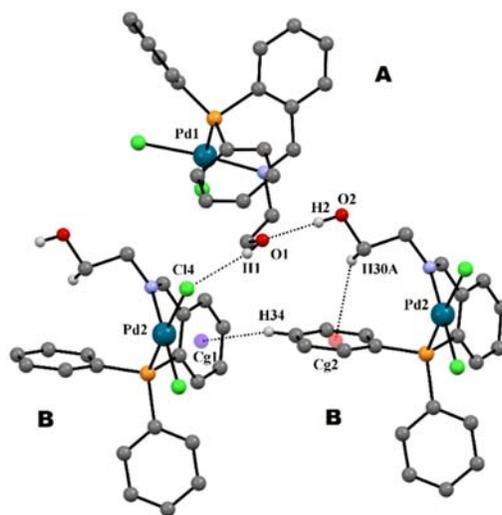


Figura 6.8. Interacciones intra e intermoleculares observadas en el compuesto **1b**·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

- **Compuesto 2b**

En la estructura del compuesto **2b**, la presencia de un puente de hidrógeno da lugar a la formación de un dímero a partir de los átomos **O1-H1...Cl1**, de magnitud de 2.38(5)Å [2.38(5)Å, 3.214(9)Å, 166(5)°]. La presencia de una cadena de tres átomos de carbono  $sp^3$  y de anillos aromáticos propicia a la formación de otro tipo de interacción no covalente **CH... $\pi$**  intramolecular, originada por **H22B** del grupo metilo y el centroide **Cg1** del anillo **C14-C19**, de magnitud de 2.886Å (figura 6.9).

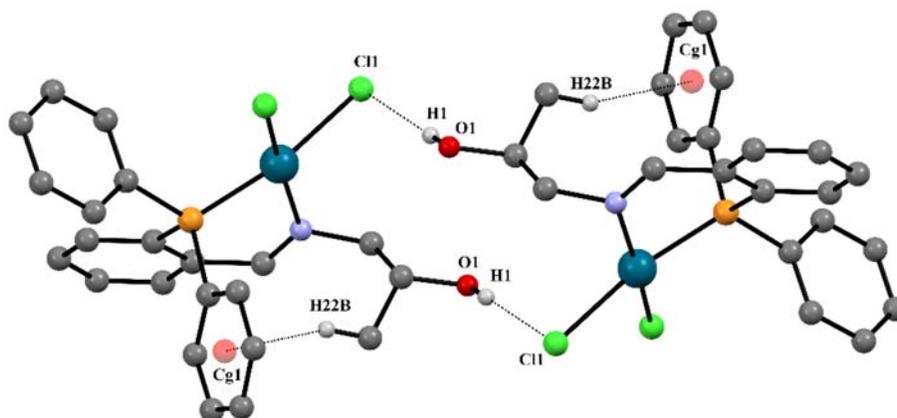


Figura 6.9. Interacciones intra e intermoleculares presentes en el compuesto **2b**.

- **Compuesto 3b**

En el compuesto **3b**, las interacciones por puente de hidrógeno observadas por los átomos **O2-H2...Cl2** de 2.53(5)Å [2.53(5)Å, 3.260(4)Å, 144(4)°] dan origen a un arreglo lineal a través del eje c (figura 6.10).

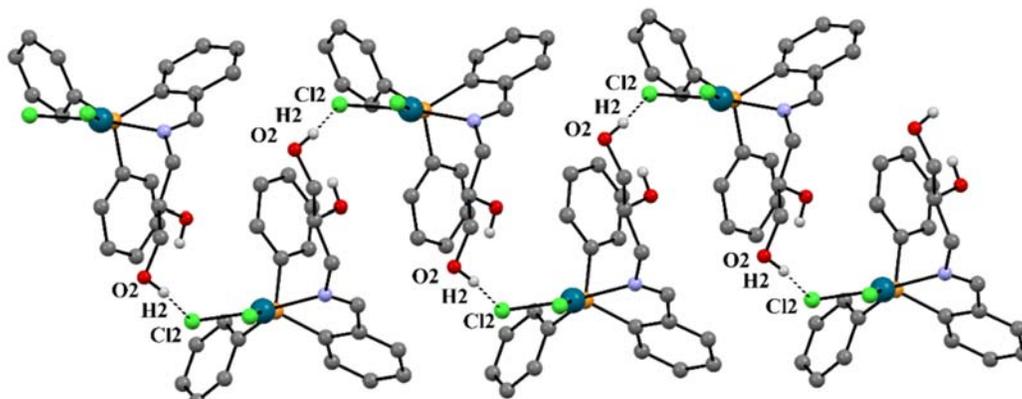


Figura 6.10. Arreglo lineal formado por interacciones intermoleculares **O2-H2...Cl2** en el compuesto **3b**.

- Compuesto **4b**

Debido a la naturaleza catiónica del compuesto **4b** y presencia de donadores y aceptores de hidrógeno fuertes, así como moléculas de MeOH, este arreglo presenta dos interacciones por puente de hidrógeno. La de mayor fuerza pertenece al OH del ligante y el anión cloruro **O1-H1...Cl2** de 2.08(4)Å[2.08(4)Å, 2.929(5)Å, 174(6)°] mientras que la de menor fuerza se da entre la molécula de metanol y el ion cloruro, **O2-H2...Cl2** de 2.32(4)Å[2.32(4)Å, 3.09(1)Å, 151(8)°]. El ángulo formado por los átomos **H1...Cl2...H2** es de 85.3° (figura 6.11).

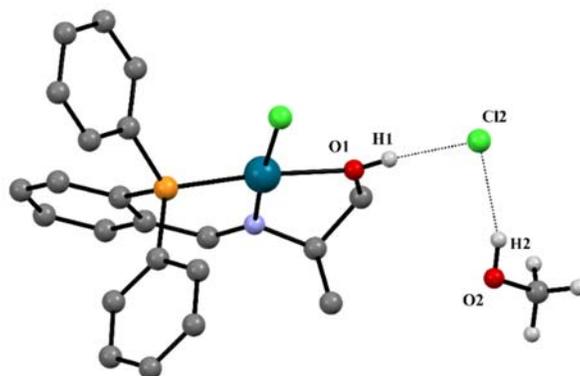


Figura 6.11. Interacciones intermoleculares O2-H2...Cl2 y O2-H2...Cl2 presentes en el compuesto **4b**.

- Compuesto **5b**

En la estructura de **5b** también se encontraron dos interacciones por puente de hidrógeno (figura 6.12). La de mayor fuerza perteneciente al OH del fragmento alifático y el anión cloruro **O1-H1...Cl2** de 2.19(3)Å[2.19(3)Å, 2.950(4)Å, 151(5)°] y la de menor fuerza se da entre una molécula de metanol y el anión cloruro, **O2-H2...Cl2** de 2.26(9)Å[2.26(9)Å, 3.07(2)Å, 161(14)°]. El ángulo formado entre **H1-Cl-H2** es de 89(4)°.

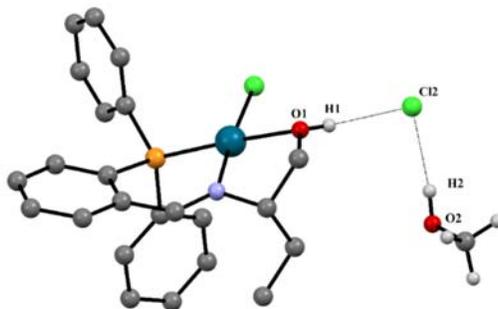


Figura 6.12. Interacciones intermoleculares O1-H1...Cl2 y O2-H2...Cl2 presentes en el compuesto **5b**.

- **Compuesto 6b**

En la estructura también se encontraron interacciones por puente de hidrógeno (figura 6.13). La de mayor fuerza perteneciente al OH del ligante y el anión cloruro **O1-H1···Cl2** de 2.19(3)Å[2.19(3)Å, 2.975(4)Å, 175(3)°] y la de menor fuerza entre la molécula de metanol y el anión cloruro, **O2-H2···Cl2** de 2.29(4)Å[2.29(4)Å, 3.096(2)Å, 168(5)°].

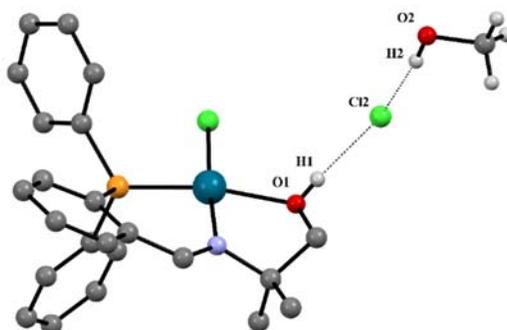


Figura 6.13. Interacciones intermoleculares **O2-H2···Cl2** presentes en el compuesto **6b** cristalizado en MeOH.

- **Compuesto 7b (MeOH)**

En la estructura del compuesto **7b** cristalizado en MeOH se encontraron tres interacciones por puente de hidrógeno, lo cual le proporciona una mayor estabilización al arreglo cristalino (figura 6.14). La interacción más fuerte pertenece al OH libre del ligante y el oxígeno del metanol por **O2-H2···O3** de 1.91(4)Å[1.91(4)Å, 2.750(4)Å, 174(5)°], un OH coordinado a Pd y el anión cloruro **O1-H1···Cl2** de 2.14(2)Å[2.14(2)Å, 2.955(3)Å, 165(3)°] y la de menor fuerza entre la molécula de metanol y el anión cloruro, **O3-H3A···Cl2** de 2.20(2)Å[2.20(2)Å, 3.052(3)Å, 172(3)°].

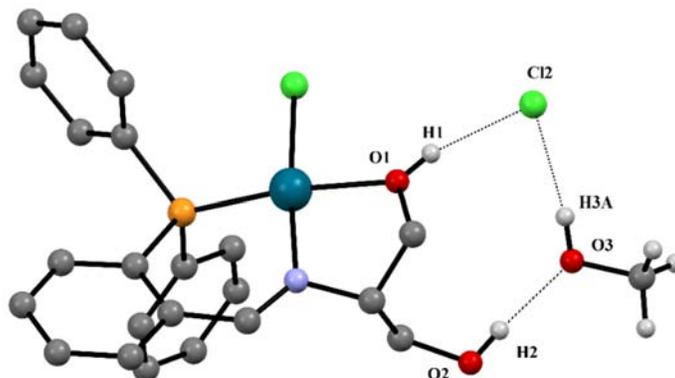


Figura 6.14. Interacciones intermoleculares O-H···O y O-H···Cl presentes en el compuesto **7b**.

- Compuesto **7b** (DMSO)

La red cristalina del compuesto **7b** cristalizado en DMSO se estabiliza por interacciones por puente de hidrógeno del tipo **O-H···Cl** lo que da origen a la formación de un dímero entre dos moléculas del complejo y dos iones cloruro (figura 6.15). La más fuerte originada por el OH coordinado al paladio **O1-H1···Cl2** de 2.10(2)Å[2.10(2)Å, 2.924(4)Å, 166(2)°] y la segunda por el OH libre **O2-H2···Cl2** de 2.31(3)Å[2.31(2)Å, 3.114(3)Å, 155(3)°].

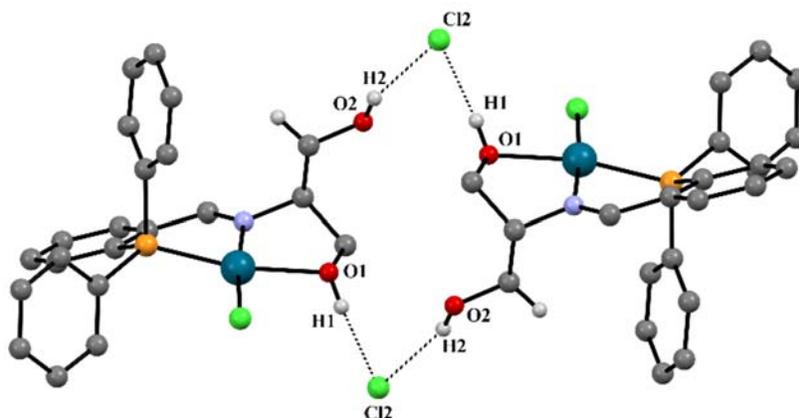


Figura 6.15. Interacciones intermoleculares O-H···Cl presentes en el compuesto **7b**.

- Compuesto **8b**

En el arreglo cristalino se hallaron dos interacciones por puente de hidrógeno. La de mayor fuerza perteneciente al OH coordinado y el anión cloruro **O1-H1···Cl2** de 2.15(2)Å[2.15(2)Å, 2.913(2)Å, 176(2)°] y la de menor fuerza entre el OH libre y el anión cloruro, **O2-H2···Cl2** de 2.33(3)Å[2.33(3)Å, 3.072(2)Å, 162(3)°]. Estas interacciones forman un arreglo lineal a lo largo del eje C (figura 6.16).

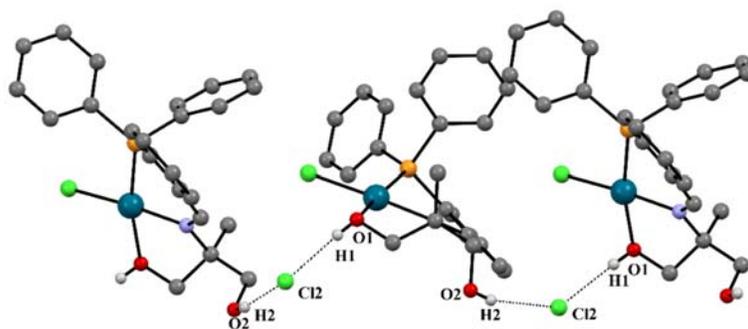


Figura 6.16. Interacciones intermoleculares O-H···Cl presentes en el compuesto **8b**.

## Interacciones no covalentes en compuestos de platino

- Compuesto **3c**

En la figura 6.17 se muestran las interacciones del compuesto **3c** tipo puente de hidrógeno a través del OH del ligante y el oxígeno del DMSO por los átomos **O1-H1...O3** de 1.808Å [1.808Å, 2.60(1)Å, 160.7°] y una interacción **C-H...π** a través del centroide **Cg1** del anillo aromático **C11-C16** y **C10-H10A** de 2.784Å formando un ángulo de 78.95° (**H10A-Cg1-C11**).

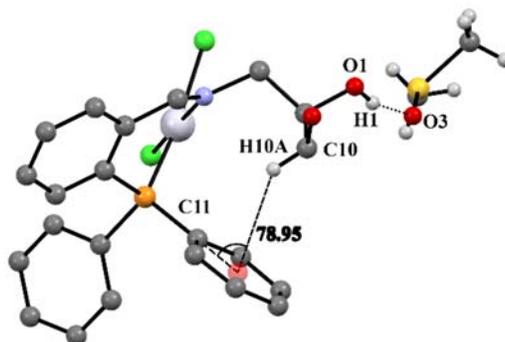


Figura 6.17. Interacciones intra e intermoleculares **C-H...π** y **O-H...O** observadas en el compuesto **3c**.

- Compuesto **4c**

El compuesto **4c** presenta una interacción por puente de hidrógeno intermolecular con el DMSO por los átomos **O1-H1...O2** de 1.91(8)Å [1.91(8)Å, 2.67(1)Å, 149(8)°] (figura 6.18).

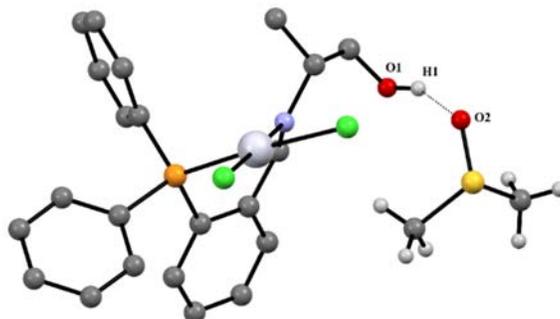


Figura 6.18. Interacción intermolecular **O1-H1...O2** presente en el compuesto **4c**

- Compuesto **5c**

En el compuesto **5c** es posible encontrar una interacción por puente de hidrógeno por O1-H1...Cl2 de 1.88(9)Å[1.88(9)Å, 2.849(7)Å, 171(8)°] (figura 6.19).

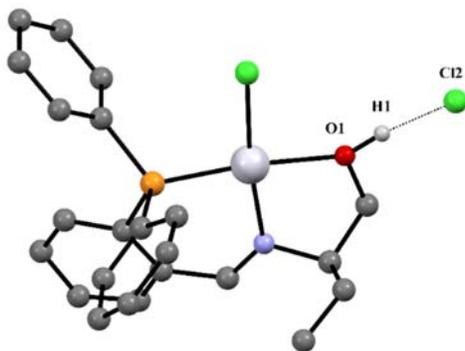


Figura 6.19. Interacción intermolecular O1-H1...Cl2 presente en el compuesto **5c**.

- Compuesto **6c**

En el compuesto **6c** se encontraron dos interacciones por puente de hidrógeno (figura 6.20). La primera de ellas por O1-H1...Cl2 de 2.12(3)Å[2.12(3)Å, 2.943(2)Å, 164(3)°], mientras que la segunda originada por O2-H2...Cl2 de 2.29(3)Å[2.29(3)Å, 3.124(3)Å, 169(4)°].

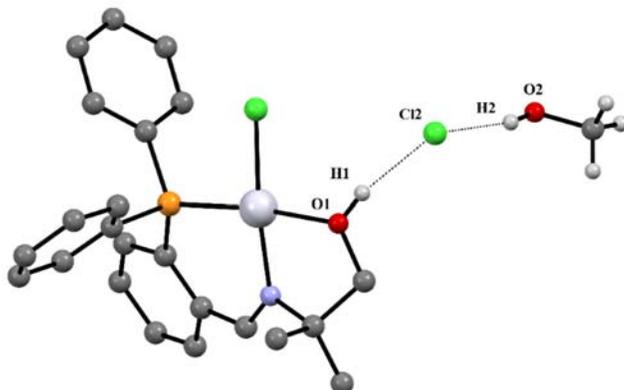


Figura 6.21. Interacción intermolecular O1-H1...Cl2 presente en el compuesto **6c**.

- Compuesto **7c**

El compuesto **7c** presenta dos interacciones fuertes por puente de hidrógeno (figura **6.21**). Una de ellas por los átomos **O2-H2···O1** de 1.83(2)Å[1.83(2)Å, 2.674(3)Å, 174(3)°] y la segunda originada por **O3-H3A···O1** de 1.93(3)Å[1.93(3)Å, 2.774(4)Å, 172(3)°]. Como resultado de estas dos interacciones, se forma un ciclo de 8 miembros dando como resultado de la formación de un dímero.

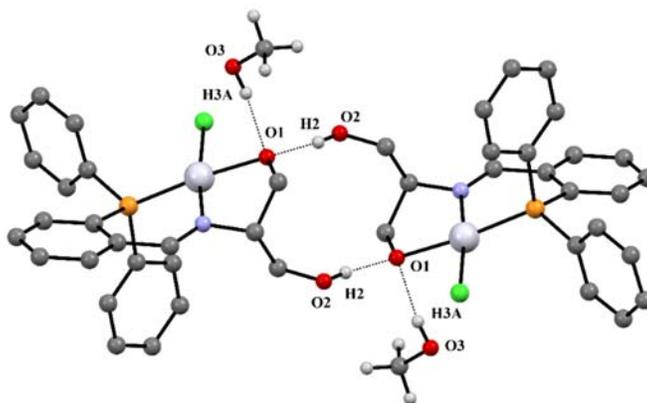


Figura **6.22**. Interacciones intermoleculares **O2-H2···O1** y **O3-H3A···O1** presente en el compuesto **7c**.

## 9. Evaluación catalítica de los compuestos 1b-8b en la reacción de Suzuki-Miyaura

Una vez que los compuestos de Pd **1b-8b** fueron preparados y caracterizados, se llevó a cabo su evaluación catalítica en la reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura<sup>13</sup>, empleando como fuente de calentamiento irradiación por microondas. Como se menciona en el apartado de antecedentes, las microondas es un tipo de radiación no ionizante que forma parte del espectro electromagnético<sup>138</sup>.

Cuando esta radiación electromagnética interactúa con moléculas polares o iones en solución, se produce el calentamiento debido a que moléculas que poseen un momento dipolar (como el agua o la dimetilformamida) se alinean en la dirección del campo eléctrico mediante movimientos de rotación. Éstas al no seguir el campo oscilante pierden energía por fricción molecular y colisiones, provocando finalmente calentamiento más rápido<sup>139</sup>. Por lo tanto, este método de calentamiento con microondas se emplea para disminuir los tiempos de reacción.

En la figura 6.23 se muestra el equipo CEM Discover SP® acoplado a un sistema robótico automuestreador (figura 6.23a), que en nuestro caso es empleado para llevar a cabo las reacciones de acoplamiento. Las muestras se colocan en un tubo de vidrio reforzado (figura 6.23b-c), que están diseñados para tolerar condiciones de temperatura de hasta 200°C y presiones arriba de la atmosférica. El equipo se manipula manualmente o puede ser programado a través de una computadora vía cable ethernet.

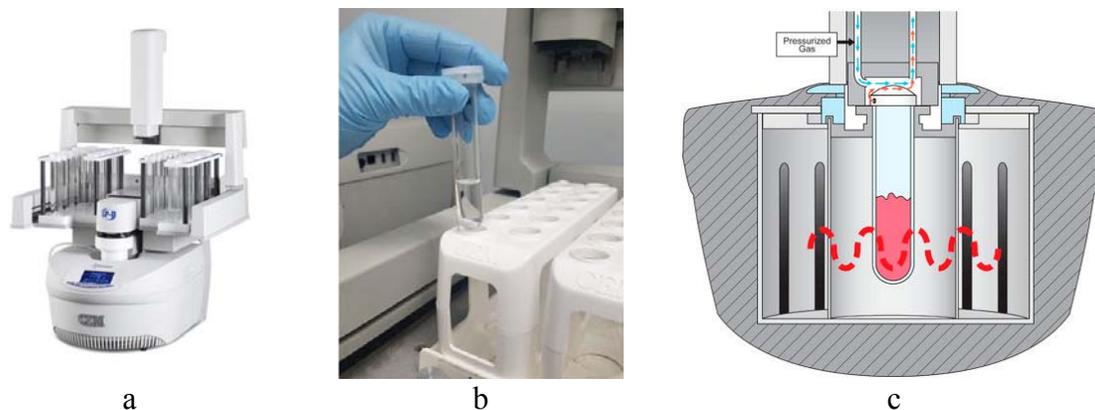


Figura 6.23. Equipo de calentamiento asistido por microondas CEM Discover SP®.

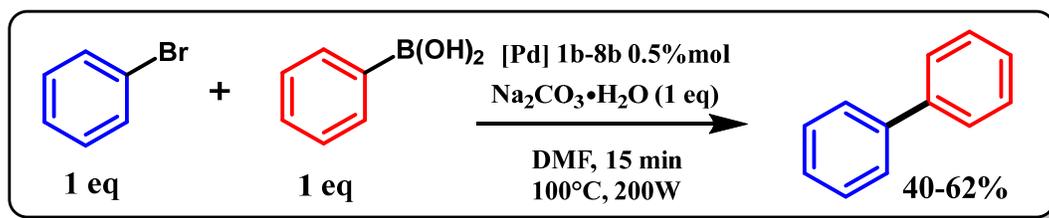
Para encontrar las condiciones óptimas de reacción se modificaron diferentes parámetros, como la carga catalítica de los compuesto de paladio **1b-8b**, la temperatura y el tiempo de reacción, así como la potencia, la cual puede controlarse directamente en el equipo de microondas. Se estudió la influencia del tipo de bases y del medio de reacción, empleando DMF pura y mezcla (v/v) de DMF/agua en proporciones 1:2.

Como reacción modelo un equivalente de bromobenceno (**Ph-Br**), un equivalente de ácido fenilborónico (**PhB(OH)<sub>2</sub>**) y uno de base (carbonato de sodio o de potasio) en dimetilformamida (**DMF**) empleando como catalizador a los compuestos de Pd **1b-8b** (0.5% mol con respecto al bromobenceno) como se muestra en el esquema **4.1**. Estas condiciones iniciales de sustratos y de base ya se han probado con otro tipo de catalizadores de paladio, y fueron retomadas de resultados previos de nuestro grupo de investigación<sup>140,141</sup>.

Para los ensayos preliminares se probaron diferentes cargas catalíticas (1, 0.5 y 0.1%mol) empleando otras tipo de bases como carbonatos de litio y cesio, acetatos y fosfatos de sodio, y 4-dimetilaminopiridina (**DMAP**) para estudiar su efecto sobre el porcentaje de conversión de bifenilo.

- Efecto del catalizador en la reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura.

En el primer ensayo catalítico se propuso como modelo de reacción al bromobenceno y al ácido fenilborónico en cantidades estequiométricas, con una carga catalítica de Pd de **0.5%** mol, empleando como base carbonato de sodio monohidratado (**Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O**), **DMF** como disolvente en un tiempo de reacción de **15 minutos**, temperatura de **100°C** y una potencia de **200 W** (esquema **4.1**).



Esquema 4.1. Reacción modelo para el acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura.

En la tabla **7.1** se muestran los porcentajes de conversión a bifenilo determinados por CG-MS. El primer ensayo catalítico, se observa que los complejos de paladio **1b-8b** son

catalíticamente activos en reacción de Suzuki-Miyaura, estipulada en el esquema 4.1, dando valores de conversión entre el 41 y 62% (entradas 1-8, tabla 7.1). Finalizando la reacción se observó la formación de negro de paladio en el tubo de catálisis, indicando la descomposición del catalizador. Esto explica que estos valores de conversión fueron bajos en esta serie de pruebas iniciales.

**Tabla 7.1.** Efecto del tipo de catalizador en la reacción de Suzuki-Miyaura

Entrada	[Pd]	Base	% mol Pd	% bifenilo	TON	TOF
1	1b	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	51	102	408
2	2b	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	47	94	376
3	3b	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	49	98	392
4	4b	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	49	98	392
5	5b	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	41	82	328
6	6b	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	62	124	496
7	7b	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	40	80	320
8	8b	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	45	90	360

DMF, 1 eq base, 1eq PhB(OH)<sub>2</sub>, T=100°C, t=15 min, potencia=200W.

En catálisis homogénea, la actividad de un catalizador puede medirse a través de dos parámetros que sirven para determinar la eficiencia de un catalizador: el TON (turnover number) que se refiere al número de moles de producto obtenido (en este caso bifenilo) por mol de catalizador empleado, y el TOF (turnover frequency), que es el TON por unidad de tiempo (h<sup>-1</sup>). El parámetro  $TOF = TON / tiempo (h)$  muestra el tiempo efectivo que el catalizador necesita para llevar esa transformación antes de quedar inactivo<sup>142,143</sup>.

En la entrada 6, el parámetro TON (cociente entre los moles de bifenilo y moles de catalizador) nos muestran que el compuesto 6b queda inactivado después de que un mol de este produce 124 moles de bifenilo (Ph-Ph), La formación de negro de paladio en la reacción es un indicador de que el catalizador queda inactivo. Bajo estas condiciones, el catalizador 6b únicamente transforma el 62% del sustrato en bifenilo. En la entrada 6, El TOF nos dice que en una hora, un mol de catalizador 6b produce 426 moles de bifenilo. La disminución del tiempo de reacción y la cantidad del catalizador mejora los valores de TON y TOF, ya que

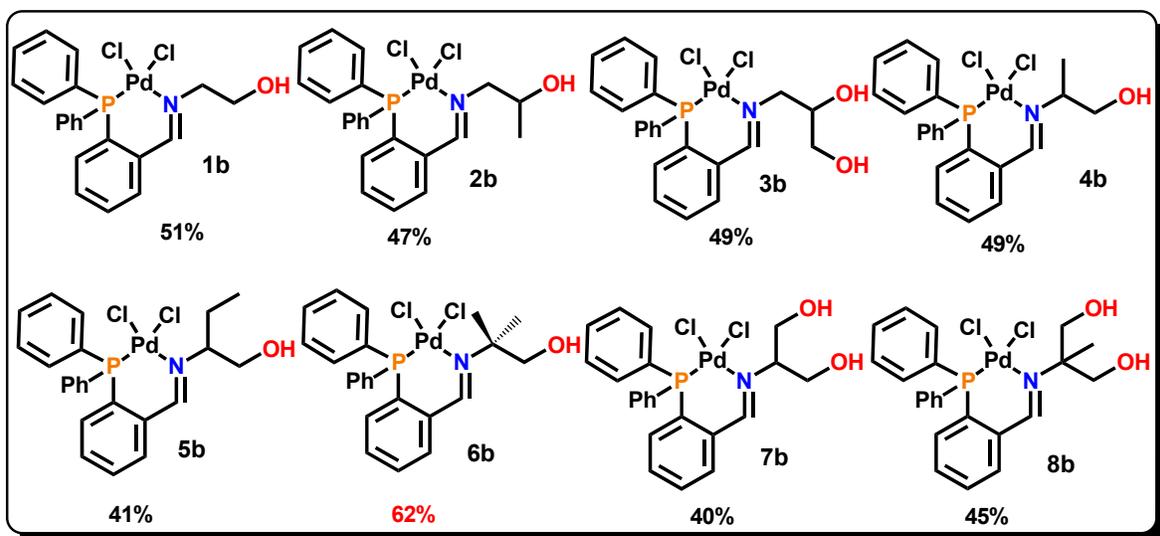
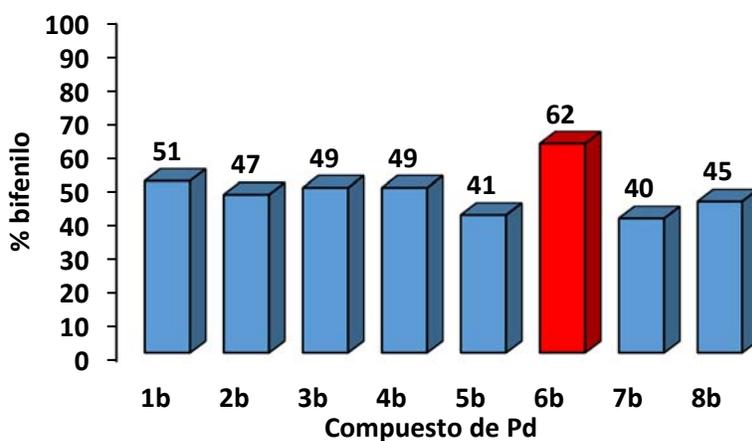


Figura 6.24. Compuestos de Pd(II) empleados como catalizadores en la reacción de Suzuki-Miyaura

En este modelo de reacción, el compuesto **6b** presentó un mayor porcentaje de conversión, obteniendo un **62%** de bifenilo (entrada **6**, tabla 7.1). Sin embargo, bajo estas condiciones no fue posible observar una tendencia específica que relacione reactividad vs estructura química.



Gráfica 1.1. Efecto del catalizador en la reacción de Suzuki-Miyaura mostrada en el esquema 6.1.

En la figura 6.25 se muestra el ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por compuestos de paladio.

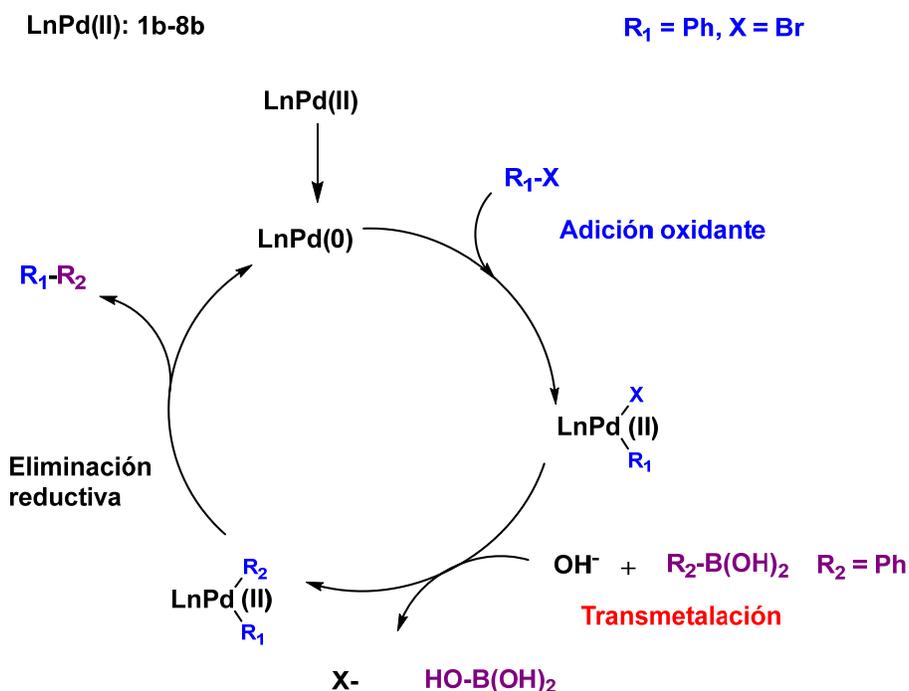
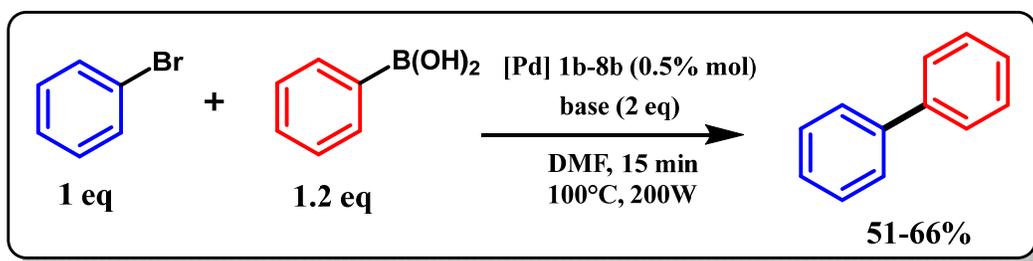


Figura 6.25. Ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por compuestos de paladio.

Observando la figura 6.25, vemos que la especie catalítica es un compuesto de Pd(0). Por otra parte, se han informado que complejos de Pd(II) con diferentes tipos de ligantes aceleran esta reacción de acoplamiento<sup>144</sup>. En la mayoría de los casos, el agente catalítico Pd(II), bajo las condiciones de reacción, se convierte en Pd(0)<sup>145</sup>. Sin embargo, está en debate este tema y no está claro si los complejos de Pd(II) son realmente el catalizador o el precatalizador<sup>146-148</sup>.

- Exceso estequiométrico de PhB(OH)<sub>2</sub> y de base

Para un segundo ensayo, se decidió emplear un ligero exceso de ácido fenilborónico y de la base Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (1.2 y 2 equivalentes respectivamente) debido a resultados previos a nuestro grupo de investigación<sup>140,141</sup>, además de que un exceso de estos compuestos no interfiere en la cuantificación del producto resultante; El resultado es un incremento aproximado de 10% de conversión a bifenilo en cada entrada.



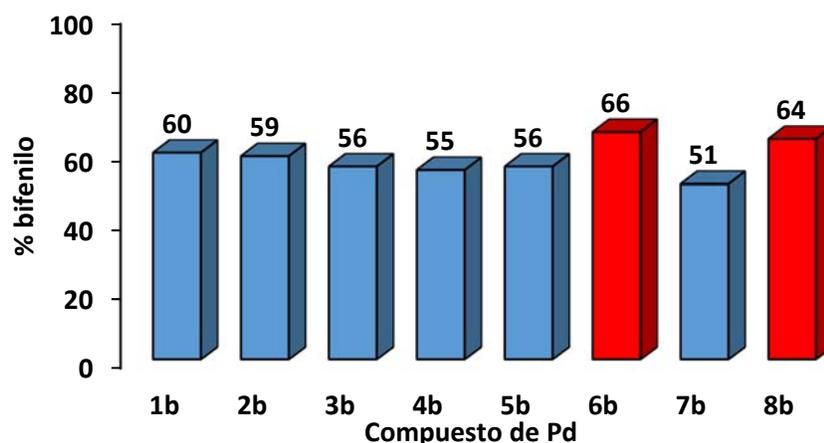
**Esquema 6.2.** Exceso estequiométrico de de PhB(OH)<sub>2</sub> y base en la reacción de acoplamiento C-C catalizada por los complejos de Pd(II) con ligantes iminofosfina.

**Tabla 7.2.** Exceso estequiométrico de PhB(OH)<sub>2</sub> y de base en la reacción de acoplamiento C-C.

Entrada	[Pd]	Base	% mol Pd	% bifenilo	TON	TOF
1	<b>1b</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	60	160	640
2	<b>2b</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	59	118	472
3	<b>3b</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	56	112	448
4	<b>4b</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	55	110	440
5	<b>5b</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	56	112	448
6	<b>6b</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	66	132	528
7	<b>7b</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	51	102	408
8	<b>8b</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.5	64	128	512

Condiciones: DMF, 2 eq base, 1.2eq PhB(OH)<sub>2</sub>, Temperatura=100°C, tiempo=15 min, potencia=200W.

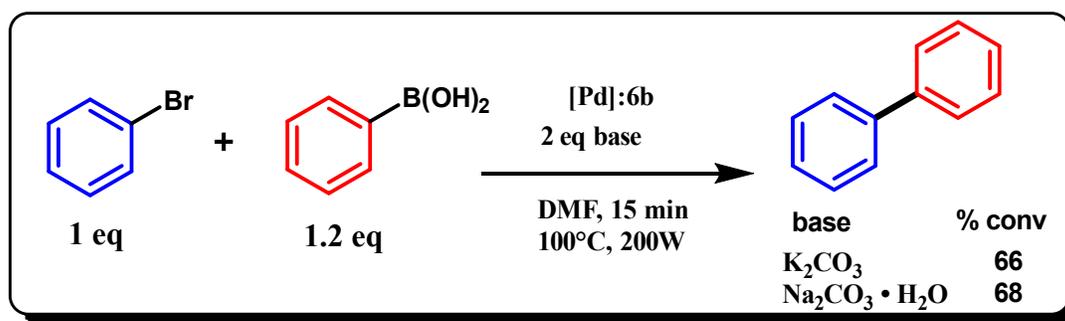
Aunque los valores de conversión de bifenilo se elevaron en promedio un **10%** para todos los catalizadores, destacan únicamente dos ensayos, donde se alcanzan máximos de conversión (**66%** y **64%**) correspondientes a los compuestos **6b** y **8b** (entradas **6** y **8**, tabla 7.2). Estos dos catalizadores, bajo estas condiciones son más eficaces y prometen mejorar la obtención de bifenilo, por lo cual se decidió trabajar con uno de estos en los estudios posteriores.



Gráfica 1.2. Efecto del exceso estequiométrico de de PhB(OH)<sub>2</sub> y base en la reacción de acoplamiento C-C.

- Efecto de cambio de base en la reacción de acoplamiento C-C.

Teniendo como resultado favorable el incremento de Ph(B(OH)<sub>2</sub>) y de base, se decidió continuar el estudio catalítico con el compuesto **6b**. Se reemplazó el carbonato de sodio por el de potasio debido a su similitud en cuanto a solubilidad en DMF y su bajo costo como reactivo (las condiciones de potencia temperatura y tiempo de reacción se mantuvieron iguales. Aunque el carbonato de cesio es más soluble en disolventes orgánicos como alcoholes y DMF<sup>149</sup>, no aporta un beneficio, ya que el porcentaje de conversión a bifenilo no aumenta con respecto al de sodio o potasio. Más adelante se muestra el resultado con el carbonato de cesio.



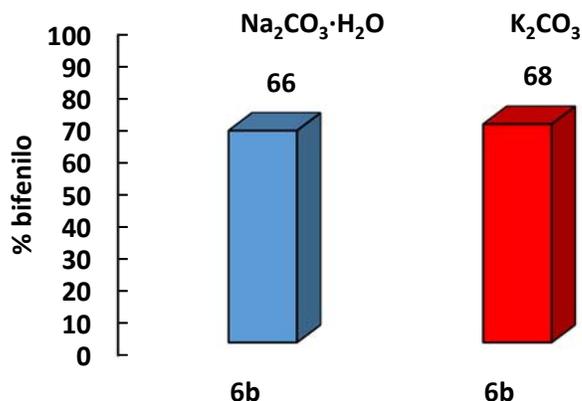
Esquema 6.3. Obtención de bifenilo empleando al compuesto **6b** como catalizador.

Como se observa en la tabla 7.3 no hubo cambios significativos en los porcentajes de conversión, aumentando un 2% (entrada 2). La sustitución de sodio por potasio en la base incrementó únicamente 2% la conversión a bifenilo. La formación de negro de paladio en estos dos experimentos aún persistió al terminar la reacción bajo estas condiciones.

**Tabla 7.3.** Sustitución de carbonato de sodio por potasio.

Entrada	[Pd]	base	% mol Pd	% bifenilo	TON	TOF
1	6b	$\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5	66	132	528
2	6b	$\text{K}_2\text{CO}_3$	0.5	68	136	544

Condiciones: DMF, 2 eq base, 1.2eq PhB(OH)<sub>2</sub>, Temperatura=100°C, tiempo=15 min, potencia=200W.



Gráfica 1.3. Efecto de la sustitución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  por  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base sobre la reacción.

- Efecto de la carga del catalizador de paladio en la conversión a bifenilo

A partir de las condiciones obtenidas anteriormente, se realizaron pruebas para evaluar el efecto de la carga catalítica en la reacción de acoplamiento C-C, empleando cantidades de **0.1**, y **1%** mol de catalizador. Empleando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y una carga catalítica del 0.5% se observó una conversión del **68%** (entrada 2), al disminuirla a **0.1%** mol se obtiene un **66%** (entrada 3) 62% de conversión de bifenilo. Este resultado demuestra que a cantidades catalíticas inferiores, el catalizador aún es activo.

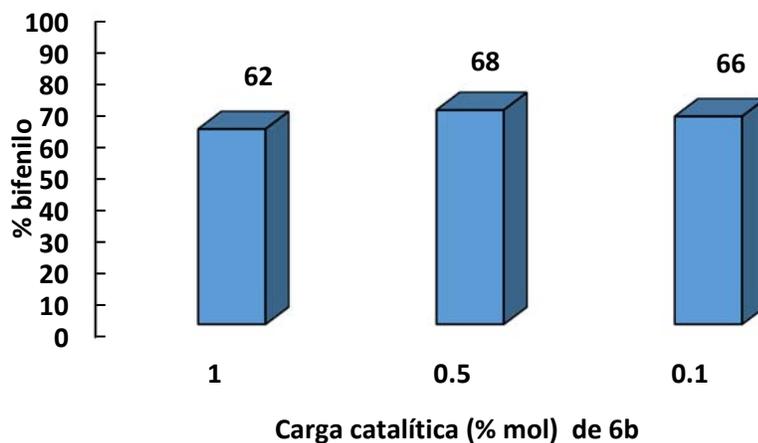
**Tabla 7.4.** Efecto de la carga catalítica.

Entrada	[Pd]	base	% mol Pd	% bifenilo	TON	TOF
1	6b	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>1</b>	62	62	248
2	6b	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>0.5</b>	68	136	544
3	6b	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>0.1</b>	66	660	2640

Condiciones: DMF, 2 eq base, 1.2 eq PhB(OH)<sub>2</sub>, Temperatura=100°C, tiempo=15 min, potencia=200W.

Como se observa en la tabla 7.4, en la entrada 3, el valor de TON (660) aumenta cinco veces con respecto a la entrada 2 debido a que se redujo la carga del catalizador. El catalizador es

más eficaz bajo estas condiciones. Directamente el valor de TOF también aumenta, debido a su dependencia con el valor de TON.



Gráfica 1.4. Efecto de la carga de catalizador de paladio en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura.

- Screening de bases. Influencia en la reacción de acoplamiento C-C

Se sabe que uno de los reactivos fundamentales en la reacción de Suzuki-Miyaura es la base, ya que es la que activa al ácido borónico  $\text{ArB(OH)}_2$  y facilita la transmetalación del grupo arilo al paladio durante el ciclo catalítico, por lo que la elección de este reactivo dentro de una serie es fundamental, ya sea por cuestiones de costo, solubilidad en el medio de reacción, baja toxicidad, que no reaccione o inactive el catalizador, y en el mejor de los casos la que ofrezca mejores resultados de conversiones de bifenilo. Una vez establecida la carga catalítica del compuesto **6b** en 0.1% mol, un estudio de bases orgánicas e inorgánicas débiles permitió visualizar el efecto que tiene la selección de este componente en para la obtención de bifenilo.

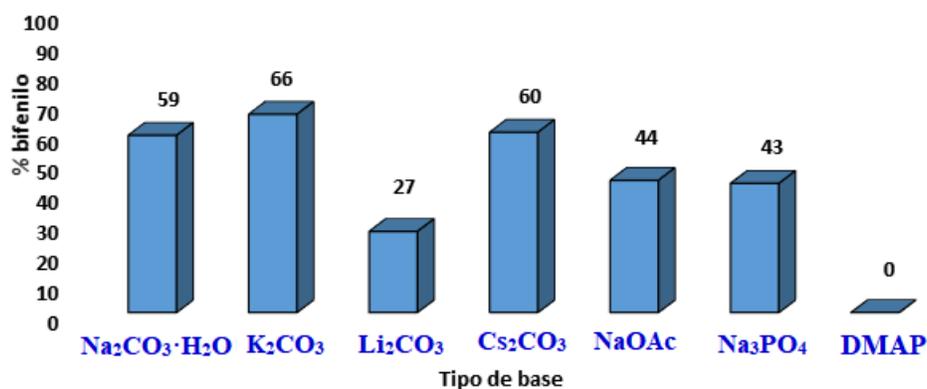
Se probaron 7 bases (tabla 7.5) y las mejores conversiones se obtuvieron con los carbonatos de sodio (59%), potasio (66%) y cesio (60%), descartando a este último para un estudio posterior debido a que es más costosa que las de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Con el carbonato de litio ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) se tuvo el inconveniente en el tubo de reacción, lo cual impedía que se mezclaran los reactivos. Como resultado el porcentaje de bifenilo bajó hasta un 27%. Empleando **NaOAc** y **Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>** (entradas 5 y 6, tabla 7.5) se lograron obtener únicamente conversiones del 44% y 43%, siendo inferiores que para los carbonatos de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Por último, con DMAP (4-

dimetilamino piridina) no fue detectada la formación del bifenilo, esto debido a que este compuesto al poseer un nitrógeno altamente coordinante probablemente envenena al catalizador, inactivándolo.

**Tabla 7.5.** Screening de bases en la reacción de acoplamiento C-C entre bromobenceno y ácido fenilborónico empleando **6b** como catalizador.

Entrada	[Pd]	base	% mol Pd	% bifenilo	TON	TOF
1	6b	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	0.1	59	590	2360
2	6b	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	66	660	2640
3	6b	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	27	270	1080
4	6b	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	60	600	2400
5	6b	NaOAc	0.1	44	440	1760
6	6b	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0.1	43	430	1720
7	6b	DMAP	0.1	0	0	0

Condiciones: DMF, 2 eq base, 1.2 eq PhB(OH)<sub>2</sub>, temperatura=100°C, tiempo=15 min, potencia=200 W.



Gráfica 1.5. Efecto del tipo de base en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura.

- Efecto de la potencia en la obtención de bifenilo

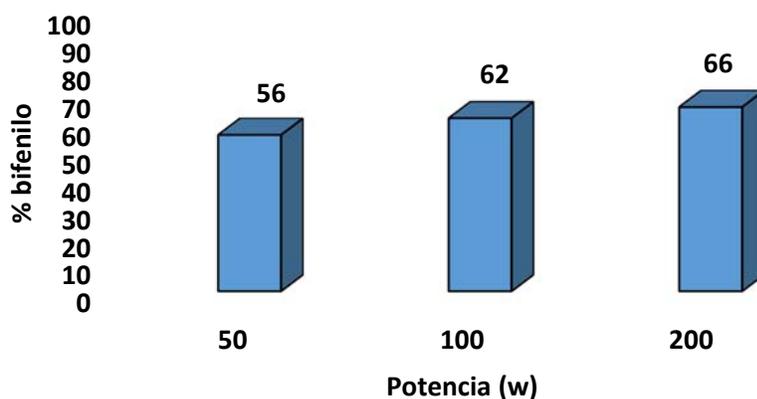
Se realizaron experimentos en los cuales se modificó la potencia con el fin de observar la dependencia de este parámetro en el porcentaje de conversión a bifenilo, Se establecieron valores de 50 y 100 watts, manteniendo la temperatura en 100°C con tiempo de reacción en 15 minutos.

**Tabla 7.6.** Efecto de la potencia sobre la reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura.

Entrada	[Pd]	base	% mol Pd	Potencia (W)	% bifenilo	TON	TOF
1	6b	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	50	56	560	2240
2	6b	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	100	62	620	2480
3	6b	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	200	66	660	2640

Condiciones: T=100°C, t=15 min, DMF. 1.2 eq. PhB(OH)<sub>2</sub>, 2 eq base.

En este caso, al reducir la potencia a 100 y 50w, lo único que produce es el descenso porcentaje de conversión de bifenilo. En este caso particular, la potencia óptima sigue siendo de 200w.



Gráfica 1.6. Efecto de la potencia sobre la reacción de acoplamiento C-C.

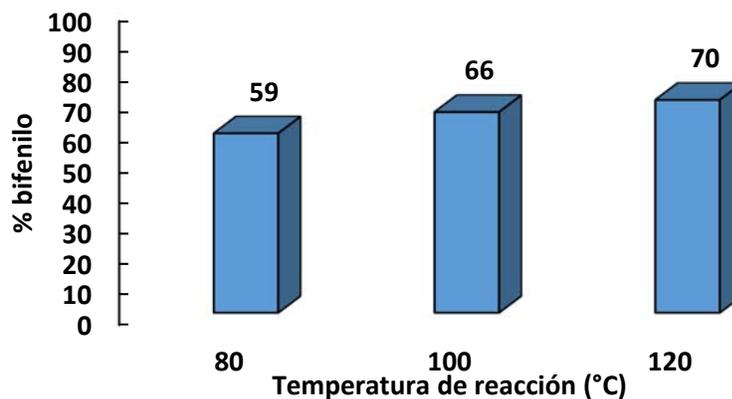
- Efecto de la temperatura de reacción en la obtención de bifenilo

Así como se probaron diferentes valores de potencia, también se modificó la temperatura de la reacción para evaluar el efecto que tiene en la reacción de acoplamiento C-C, evaluando las temperaturas en T=80°C y 120°C. Tomando la potencia y el tiempo de reacción (200 W y 15 min) empleando como catalizador el compuesto 6b. Con esta modificación se logró observar dependencia al disminuir y aumentar la temperatura, obteniendo una conversión del 59% a 80°C (entrada 1) y 70% para 120°C (entrada 3). A pesar de mostrar una mejor conversión, el gasto energético es mayor, y únicamente se vio beneficiado con un incremento del 4% en la conversión. Nuevamente, se seleccionó la temperatura de 100°C (entrada 2), la cual se había propuesto propuso en las condiciones de la reacción iniciales mostradas en el esquema 6.3.

**Tabla 7.7.** Efecto de la temperatura sobre la reacción de acoplamiento C-C.

Entrada	[Pd]	base	% mol Pd	Temperatura (°C)	% bifenilo	TON	TOF
1	6b	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	80	59	590	2360
2	6b	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	100	66	660	2640
3	6b	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	120	70	700	2800

Condiciones: T=15 min, 200W, DMF. 1.2 eq. PhB(OH)<sub>2</sub>, 2 eq base.

**Gráfica 1.7.** Efecto de la temperatura (T) sobre la reacción de acoplamiento C-C.

- Efecto del tiempo de reacción en la obtención de bifenilo

Para optimizar la reacción, también se emplearon diferentes tiempos de la reacción de acoplamiento; para este caso, se realizaron ensayos empleando tiempos de 5, 10, 15 y 20 minutos y manteniendo las condiciones de temperatura con el compuesto **6b** como catalizador, y potencia fijas en 100°C y 200 W.

**Tabla 7.8.** Efecto del tiempo de reacción de sobre el acoplamiento C-C.

Entrada	[Pd]	base	% mol Pd	Tiempo (min)	% bifenilo	TON	TOF
1	6b	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	5	59	590	2360
2	6b	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	10	61	610	2440
3	6b	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	15	66	660	2640
4	6b	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1	20	64	640	2560

Condiciones: T=100°C, 200 W, DMF, 1.2 eq. PhB(OH)<sub>2</sub>, 2 eq base.

Estas pruebas (entradas **1-4**, tabla **7.8**) muestran que a pesar de prolongar el tiempo hasta 20 minutos, no hay aumento en la conversión de bifenilo, ya que se obtiene únicamente 64% de este producto. El catalizador queda inactivo y no hay una mejora en los valores de TON y

TOF con respecto a la entrada 5. Al disminuir el tiempo a 10 y 5 minutos, baja la conversión del bifenilo a 61% y 59%. Como se comentó anteriormente, la descomposición del catalizador persiste y esto impide tener buenos porcentajes de conversión aunque se trate de bromobenceno, el cual no contiene un grupo donador fuerte ( $R=H$ ) que desactive el anillo de benceno. Las condiciones óptimas encontradas hasta el momento en base a todos los experimentos serían tiempo de **15 minutos**, **temperatura de 100°C**, **potencia de 200 W** y una carga **catalítica de Pd de 0.1%mol** con respecto al bromobenceno.

- Efecto de disolventes acuosos en la obtención de bifenilo

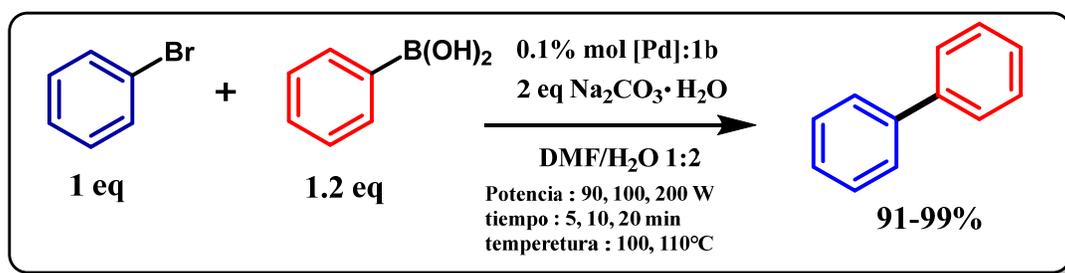
En las pruebas realizadas con anterioridad, se había empleado únicamente DMF como disolvente, catalizador **6b** en 0.1% mol, 100°C, 200w, 15min y  $K_2CO_3$  (2 equivalentes) y 1.2 equivalentes de  $PhB(OH)_2$ , dando como resultado una conversión de bifenilo del 66%. Debido a las complicaciones presentadas al no obtener un porcentaje de conversión arriba del 70 % a pesar de haber aumentado la temperatura, la potencia y el tiempo en las condiciones propuestas, se propuso un nuevo modelo de reacción, en el que se empleó una mezcla de agua/DMF, modificando de nuevo las variables potencia, temperatura, tiempo y el catalizador.

Se propuso utilizar el compuesto **1b** debido a que en ese momento se sospechaba de la estabilidad del compuesto **6b** al no tolerar las condiciones de reacción (formación de negro de paladio en todos los experimentos).

El medio de reacción fue modificado, empleando una mezcla de disolventes DMF/ $H_2O$  (v/v) en relación 1:2 y se reemplazó la base  $K_2CO_3$  por  $Na_2CO_3 \cdot H_2O$  debido a que el uso de esta base de potasio provoca que la mezcla de disolventes cristalice rápidamente al finalizar la reacción, una vez que el tubo de reacción alcanza la temperatura ambiente, lo que impide la recuperación del bifenilo). Se aumentó la temperatura a 110°C, prolongando el tiempo de la reacción hasta 20 minutos, fijando una potencia de 200W (esquema **6.4**).

Los resultados obtenidos bajo estas nuevas condiciones fueron satisfactorios ya que mostraron que la reacción de acoplamiento se ve favorecida satisfactoriamente al adicionar agua, logrando conversiones de bifenilo mayores a **99%**. Una vez encontrados los valores

límite de potencia, tiempo y temperatura, se procedió a disminuir estos parámetros, hasta encontrar las condiciones óptimas (tabla 7.9).



Esquema 6.4. Obtención de bifenilo empleando mezcla de disolventes DMF/H<sub>2</sub>O 1:2 (v/v) y **1b** como catalizador.

Tabla 7.9. Pruebas catalíticas del compuesto **1b** en medio acuoso.

Entrada	[Pd]	% mol Pd	Potencia (W)	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	% bifenilo	TON	TOF
1	1b	0.1	200	20	110	100	1000	3000
2	1b	0.1	100	10	110	95	950	5700
3	1b	0.1	100	10	100	93	1930	5580
4	<b>1b</b>	<b>0.1</b>	<b>90</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>91</b>	<b>910</b>	<b>10920</b>
5*	1b	0.1	90	5	100	90	900	10800

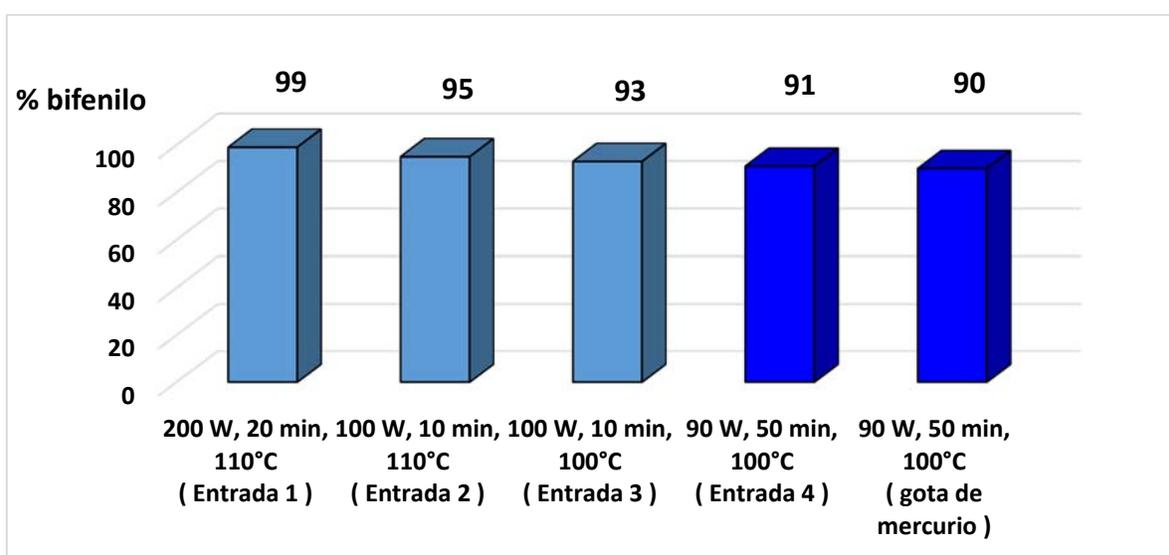
\*Adición de una gota de mercurio al tubo de reacción.

Los parámetros establecidos en la entrada 1 (tabla 7.9) muestran que en 20 minutos, 200 W, y 110°C se obtiene el 99% de conversión, parámetros que sirvieron como límites superiores. Posteriormente, en la entrada 2, al disminuir el tiempo a 10 minutos y la potencia a 100 W (manteniendo la temperatura en 110°C) se observa un ligero descenso, logrando una conversión de 95%. Al disminuir la temperatura a 100°C (entrada 3), la conversión de bifenilo bajó a 93%. Finalmente, como se muestra en la entrada 4, al disminuir el tiempo a **5 minutos**, con una **potencia de 90 W** y **temperatura de 100°C** se logra una conversión de **91%**.

- Prueba de la gota de mercurio en la reacción de acoplamiento C-C

Para verificar si la reacción no ocurre a través de la formación de nanopartículas de Pd, se realizó un ensayo adicional agregando una gota de mercurio a una muestra de reacción (entrada 5, tabla 7.9). Este experimento sirve como prueba cualitativa para identificar

nanopartículas de paladio(0). El mercurio elemental se emplea como indicador para determinar el tipo de catálisis, ya sea homogénea (catalizador en disolución) o heterogénea (formación de nanopartículas de Pd(0))<sup>150</sup>. Si la reacción procede aun agregando una gota de mercurio, se considera que la reacción es homogénea. En cambio, si no se detecta bifenilo después de terminar la reacción, significa el catalizador se encuentra en forma de nanopartículas, el mercurio elemental las recubre, formando una amalgama. Su superficie queda inactiva y no puede llevar a cabo la reacción de acoplamiento entre el bromobenceno y el ácido fenilborónico.



Gráfica 1.8. Evaluación catalítica del compuesto **1b** en la reacción de acoplamiento C-C en medio acuoso.

La conversión a bifenilo no se ve afectada (gráfica 1.8, entrada 5), ya que no hay una diferencia significativa con respecto al porcentaje mostrado en la entrada 4, donde se obtiene 91% de bifenilo, indicando que la presencia de especies de Pd(0) heterogéneo no están involucradas en este proceso catalítico. Esta prueba indica que el mecanismo por el cual ocurre esta reacción es por catálisis homogénea.

El medio de reacción acuoso tiene un impacto positivo en la reacción, ya que en disolución ocurre el siguiente equilibrio:



Esquema 6.5. Equilibrio ácido base entre el carbonato de sodio y el agua

La formación de iones OH<sup>-</sup> en el medio de reacción favorecen el proceso de transmetalación del grupo fenilo de la especie de boro PhB(OH)<sub>2</sub> hacia el centro de paladio, dando lugar a que la reacción ocurra en tiempos más cortos y en mejores rendimientos.

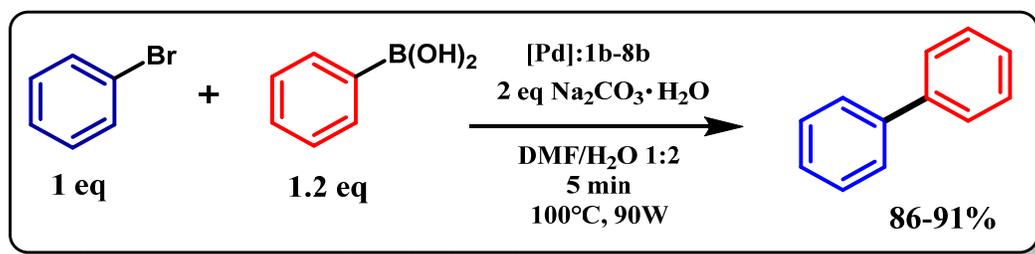


**Esquema 6.6.** Formación de la especie de boro aniónica en presencia de una base fuerte

La naturaleza de ligantes con grupos imino libres o coordinados a metales tienden a sufrir hidrólisis (descomposición); sin embargo, esto no fue impedimento para que estos compuestos sean activos, ya que además de tolerar estas condiciones de humedad, soportan temperaturas por arriba de los 110°C.

- Efecto del tipo de catalizador en medio acuoso

Ya establecidas las condiciones óptimas de reacción mostradas en la tabla 7.9 (entrada 4), se compararon los compuestos de Pd **1b-8b** para evaluar los efectos estéricos que tiene el aminoalcohol del ligante sobre la reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura en medio acuoso (esquema 6.7).

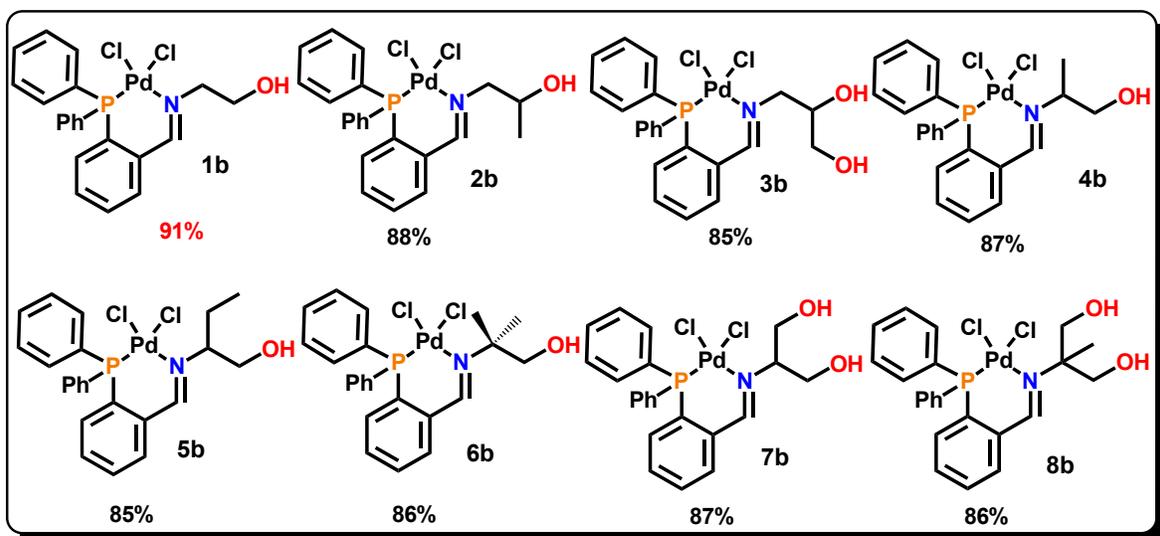


**Esquema 6.7.** Condiciones óptimas de reacción para la obtención de bifenilo

**Tabla 7.10.** Porcentajes de conversión de condiciones optimizadas de compuestos **1b-8b**.

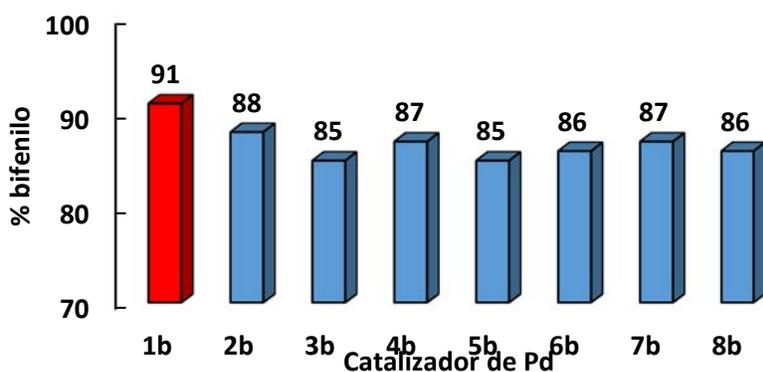
Entrada	[Pd]	% mol Pd	% bifenilo	TON	TOF
1	1b	0.1	91	910	10920
2	2b	0.1	88	880	10560
3	3b	0.1	85	850	10200
4	4b	0.1	87	870	10440
5	5b	0.1	85	850	10200
6	6b	0.1	86	860	10320
7	7b	0.1	87	870	10440
8	8b	0.1	86	860	10320

Condiciones: T=100°C, 90W, 5 min., 1.2 eq. PhB(OH)<sub>2</sub>, 2 eq base. DMF/H<sub>2</sub>O 1:2.



**Figura 6.26.** Conversión de bifenilo de compuestos de Pd bajo condiciones óptimas de reacción ( $T=100^{\circ}\text{C}$ , 90W, 5 min, 0.1mol Pd, disolvente DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  1:2).

Como se observa en la tabla 7.10, la influencia estérica del fragmento de aminoalcohol es mínima, ya que no hay una tendencia que relacione estructura química del ligante versus % de conversión a bifenilo. Aunque cabe destacar que para el compuesto **1b** derivado de etanolamina se observa la mayor conversión (**91%**) el cual se encuentra estéricamente menos impedido. Por otra parte, los porcentajes de conversión más bajos a bifenilo pertenecen a los compuestos **3b** y **5b** (**85%**) no obstante estos valores no distan mucho entre sí con respecto a los demás. Los ligantes iminofosfina con grupos OH de los aminoalcoholes en el catalizador estabilizan a la especie de paladio en medio acuoso, evitan su descomposición y una alta solubilidad en DMF/agua. Durante la realización de estos últimos experimentos no fue observado negro de paladio en los tubos de reacción, a diferencia de los experimentos realizados previamente como disolvente DMF.



**Gráfica 1.9.** Conversión de bifenilo usando los compuestos **1b-8b** como catalizadores en condiciones óptimas.

- Influencia electrónica de sustituyentes *-para* bromobencenos.

Uno de los pasos importantes en la reacción de Suzuki-Miyaura es la adición oxidante a halogenuros de arilo, ya que en ella se produce la ruptura del enlace carbono-halógeno y se generan dos nuevos enlaces con el metal (esquema 6.2). Factores que influyen en la velocidad de ese paso es el estado de oxidación del metal y el tipo de ligante que está coordinado a éste. Sin embargo, la sustitución grupos donadores (GD) y electroattractores (GEA) en posición *-para* en derivados de bromobenceno influyen de tal forma que una vez finalizado el ciclo catalítico, los porcentajes de conversión a bifenilo varían con respecto al sustituyente del derivado halogenado.

Esta influencia electrónica puede ser medida con el parámetro Hammett, ya que es una herramienta útil que se emplea para determinar la influencia de los efectos electrónicos de grupos donadores o aceptores de electrones en reacciones orgánicas. Este parámetro hace una comparación entre las constantes de acidez de ácidos *-p* benzóicos y reacciones orgánicas.

En la tabla 7.11 se muestran los valores de las constantes de Hammett de derivados del bromobenceno, destacando que un valor positivo de  $\sigma$  indica que la activación del enlace C-Br no está favorecida, por lo tanto, la reacción de acoplamiento tendrá un rendimiento bajo. El valor de referencia es el cero, donde el sustituyente en posición *-para* es H. Grupos como el nitro, nitrilo y carbonilos como formilo y acilo tienen un efecto positivo ya que al ser electroattractores activan el enlace C-Br, facilitando el paso de la adición oxidante, y dando mejores rendimientos.

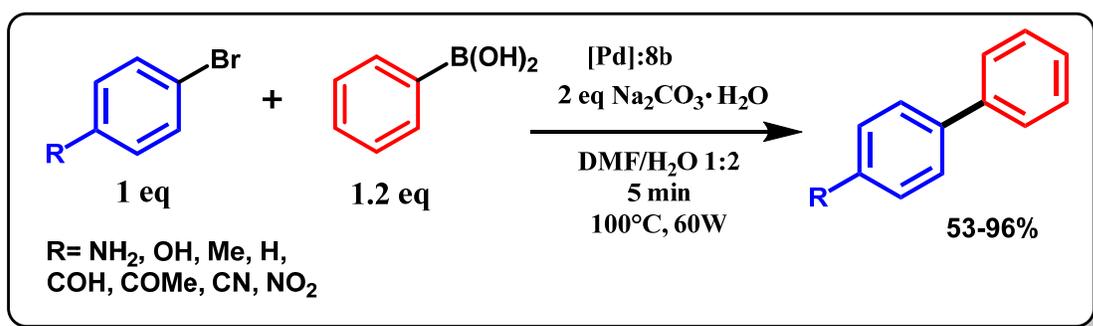
Tabla 7.11. Valores de  $\sigma$  de sustituyentes R en posición *-para* en bromobenceno sustituidos.

								
-R	NH <sub>2</sub>	OH	Me	-H	COH	COMe	CN	NO <sub>2</sub>
$\sigma$	-0.66	-0.37	-0.17	0	0.42	0.5	0.66	0.78

De esta forma, se puede cuantificar los efectos electrónicos de los grupos en posición *-para* de bromobenceno a través el parámetro de Hammett, debido a que la adición oxidante es el paso limitante de la reacción de acoplamiento entre el bromobenceno y el ácido fenilborónico.

Se decidió emplear el compuesto **8b** ya que es uno de los catalizadores que dio un porcentaje bajo de bifenilo (86%); la potencia se redujo a **60w** para disminuir la conversión de bifenilo, con el objetivo de tener un trazo que nos permita centrar este valor y observar un descenso o incremento de conversión de bifenilo, empleando bromobencenos activados o desactivados. En este ensayo, las condiciones de reacción son 100°C, 5min y 60W, obteniendo una conversión de 72% a bifenilo correspondiente al bromobenceno (tabla 7.11).

Como era de esperarse, los bromobencenos para-sustituidos con grupos electroattractores tales como **-CHO**, **-NO<sub>2</sub>**, **-COMe** y **-CN** produjeron los mejores porcentajes de conversión (86-93%), mientras que los grupos donadores **-NH<sub>2</sub>**, **-OH** y **-Me** dieron porcentajes de conversión por debajo de **68%** (gráfica 1.10).



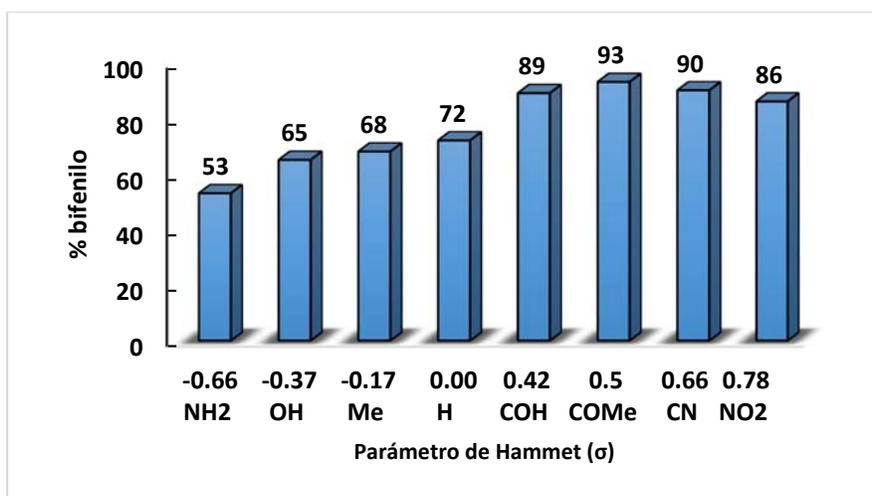
Esquema 6.8. Reacción de Suzuki-Miyaura empleando bromobencenos *p*-sustituidos.

**Tabla 7.12.** Conversión de bifenilo en relación al parámetro de Hammet ( $\sigma$ ).

Entrada	Sustrato Ar-Br	% bifenilo Ph-Ar	( $\sigma$ )
1		53	-0.66
2		65	-0.37
3		68	-0.17
4		72	0.00
5		89	0.42

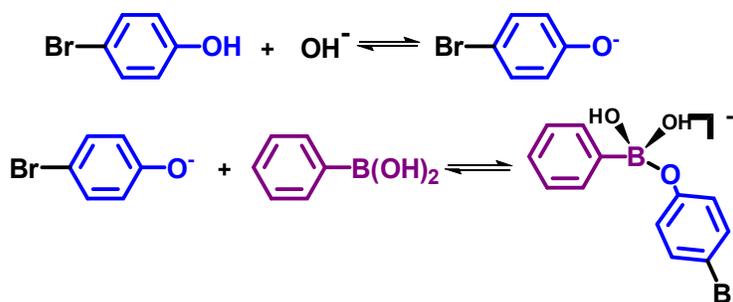
**Tabla 7.12.** (Continuación)

6	93	0.5
7	90	0.66
8	86	0.78



Gráfica 1.10. Conversión de bifénilo en relación al parámetro de Hammett (σ).

En las entradas 1 y 2 de la tabla 7.12 se observan conversiones de 53 y 65% correspondientes a los derivados de bromofenol y anilina. El rendimiento bajo de la entrada 1 puede ser explicado debido a que el nitrógeno del grupo amino es coordinante y puede envenenar al catalizador. Las condiciones básicas del medio de reacción pueden promover la desprotonación del *p*-bromofenol, y debido a que el ácido fenilborónico es un ácido de Lewis, se puede obtener la especie tetraédrica de boro.



Esquema. Formación de especie tetraédrica de boro a partir de *p*-bromofenóxido

La concentración de bromofenol en el medio disminuye, lo que puede explicar también la conversión baja de este derivado.

- **Discusión**

Como fue presentado en los ensayos iniciales, hubo dificultades para encontrar condiciones en las que el catalizador de paladio (**6b**) produzca una conversión superior al 70%. La dimetilformamida pura como disolvente de reacción promueve la inactivación del catalizador. La formación de negro de paladio fue una constante en los primeros experimentos en los cuales se deseaba obtener el bifenilo.

Este disolvente posee un punto de ebullición elevado (153°C) y en su estructura química hay un nitrógeno coordinante que puede reaccionar con el compuesto de paladio, y puede justificar los porcentajes de conversión en los ensayos primarios. En ausencia de agua, la base inorgánica (carbonato de sodio y potasio) no puede producir iones  $\text{OH}^-$  en la disolución, lo que limita la transmetalación del grupo R del ácido fenilborónico al catalizador de paladio.

Los resultados optimizados en donde se empleó agua en el medio de reacción son congruentes con lo reportado por González-Montiel y colaboradores, quienes reportaron la síntesis y la actividad catalítica de compuestos de Pd(II) con ligantes bidentados tioéter. Sus resultados muestran que la adición de agua a dimetilformamida (v/v 2:1) incrementa hasta un 50% el rendimiento de la reacción de acoplamiento entre para-yodotolueno y ácido fenilborónico, aumentando de 60 a 93%<sup>151</sup>.

En otro estudio, se evaluó las catalíticas asistidas por microondas en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre ácido fenilborónico y 2-bromo piridina, utilizando un sistema catalítico que consta de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{K}_2\text{CO}_3$  en DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1. Los resultados muestran que el calentamiento promovido por microondas mejora la conversión del producto de acoplamiento (67%), mientras que por calentamiento térmico se obtiene un 7% de rendimiento<sup>152</sup>.

Cuando se llevar a cabo un calentamiento asistido por microondas, la elección del disolvente es primordial, ya que hay que considerar un parámetro: la constante dieléctrica ( $\epsilon$ ). La constante dieléctrica nos proporciona información sobre la capacidad de polarizar moléculas

en un campo eléctrico, y disolventes polares poseen valores grandes de  $\epsilon$ . El agua posee un valor de  $\epsilon = 80$ , mientras que la DMF  $\epsilon = 37$ ; La adición de agua al medio puede ser clave en la activación del catalizador, porque puede ayudar a polarizar el enlace C-Br del bromobenceno y los enlaces Pd-Cl del catalizador con mayor facilidad, para generar los sitios vacantes necesarios para la adición oxidante.

De acuerdo a lo observado en difracción de rayos X de monocristal, las fosfinas tienen un fuerte efecto trans sobre el cloro, labilizando uno de los enlaces Pd-Cl, y en otros casos facilitando la disociación, generando una vacante de coordinación, que en la reacción de Suzuki-Miyaura es un requisito indispensable para el paso de la adición oxidante.

El efecto estérico generado por sustituyentes alquilo en el carbono alfa al nitrógeno en los compuestos **4b-8b** conduce a la obtención de compuestos tridentados con estructura catiónica. Pero esto no representa una ventaja significativa sobre aquellos que poseen una estructura bidentada neutra (1b-3b) en la reacción de acoplamiento C-C. Bajo las condiciones de reacción propuestas (DMF,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) se desconoce el modo de coordinación que presentan todos los compuestos de Pd disueltos en DMF y DMF/agua.

Los ligantes imina-fosfina son sensibles a la humedad, por lo que suelen ser propensos a la hidrólisis en presencia de agua. Sin embargo, al coordinarse a paladio, forman un quelato de seis miembros estable a condiciones de calentamiento en medios acuosos. En términos generales, todos los compuestos son catalíticamente activos, el impedimento estérico de los ligantes no influye significativamente en la obtención del bifenilo. Contrario a lo que se había propuesto, el compuesto con mejores porcentajes de conversión (**1b**) contiene al nitrógeno donador del grupo imina con las propiedades  $\sigma$  donadoras más débiles, corroborado por espectroscopía de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ .

Una modificación estructural en torno al fósforo de la fosfina sea una alternativa para cambiar la reactividad del paladio en reacciones de acoplamiento C-C, como se ha demostrado con ligantes voluminosos como la tri-terbutil fosfina o la triciclohexil fosfina  $\text{P}(\text{Cy})_3$  con un alto impedimento estérico y mayores propiedades sigma donadoras.



## 10. Actividad citotóxica de los compuestos de coordinación de Pd (**1b-8b**) y Pt (**1c-8c**)

Como parte de los objetivos planteados en este trabajo, se presentan los resultados preliminares de citotoxicidad (screening primario) de los compuestos de Pd(II) (**1b-8b**) y de Pt(II) (**1c-8c**) ante las líneas cancerígenas de glía del sistema nervioso central **U251**, próstata **PC-3**, leucemia **K562**, colon **HCT-15**, mama **MCF-7**, pulmón **SKLU** así como la determinación del  $IC_{50}$  de los compuestos biológicamente activos.

- Evaluación preliminar de compuestos de Pd y Pt (screening primario)

Las pruebas de citotoxicidad de los compuestos de Pd(II) y Pt(II) fueron realizadas en DMSO como medio debido a la alta solubilidad que presentaron en este disolvente, a una concentración de 25  $\mu$ M.

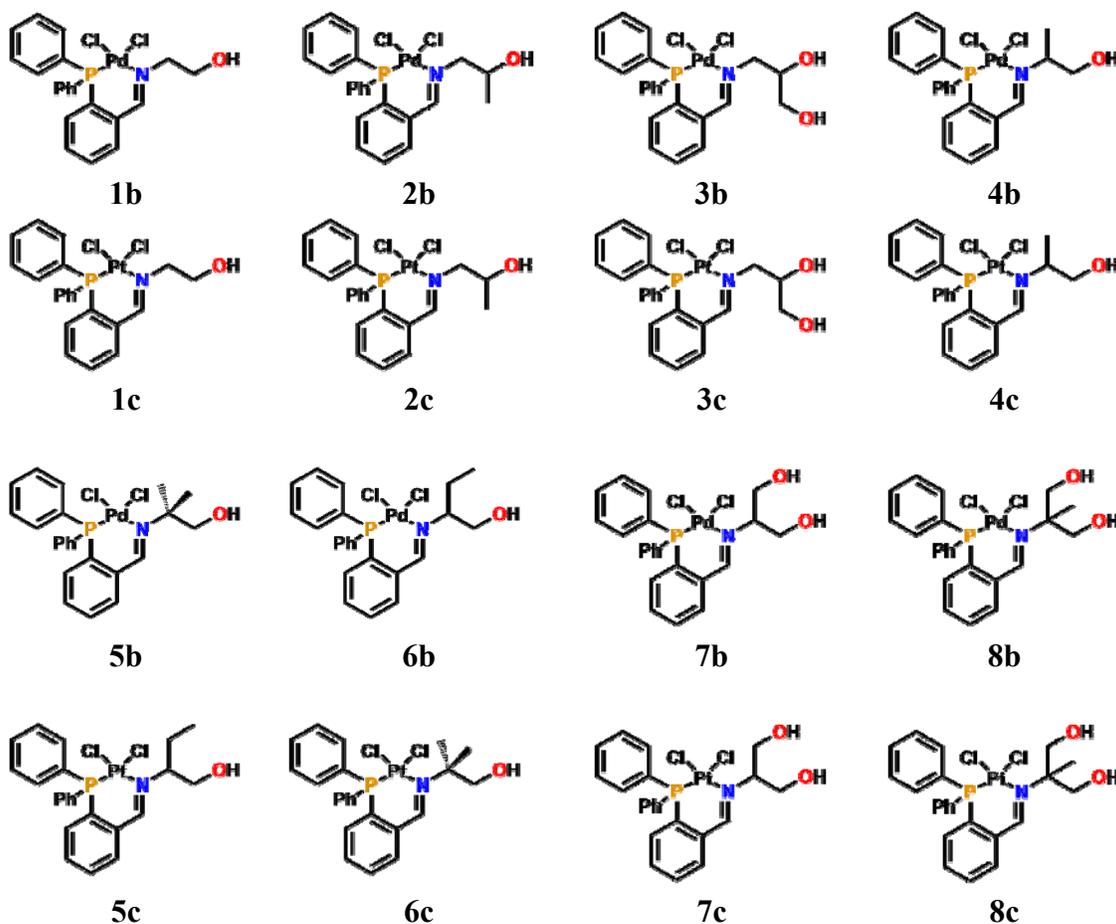


Figura 7.1. Estructura de los compuestos de d(II) y Pt(II) probados como posibles agentes antineoplásicos.

- Evaluación de compuestos de Pd **1b-8b**

En la tabla **8.1** se presentan los resultados de citotoxicidad de los compuestos de Pd a una concentración **25µM**, obtenidos en seis líneas cancerosas, y en la línea **COS-7** (riñón) como referencia. Para visualizar los resultados con más claridad se representaron en gráfica de barras (% inhibición vs línea celular).

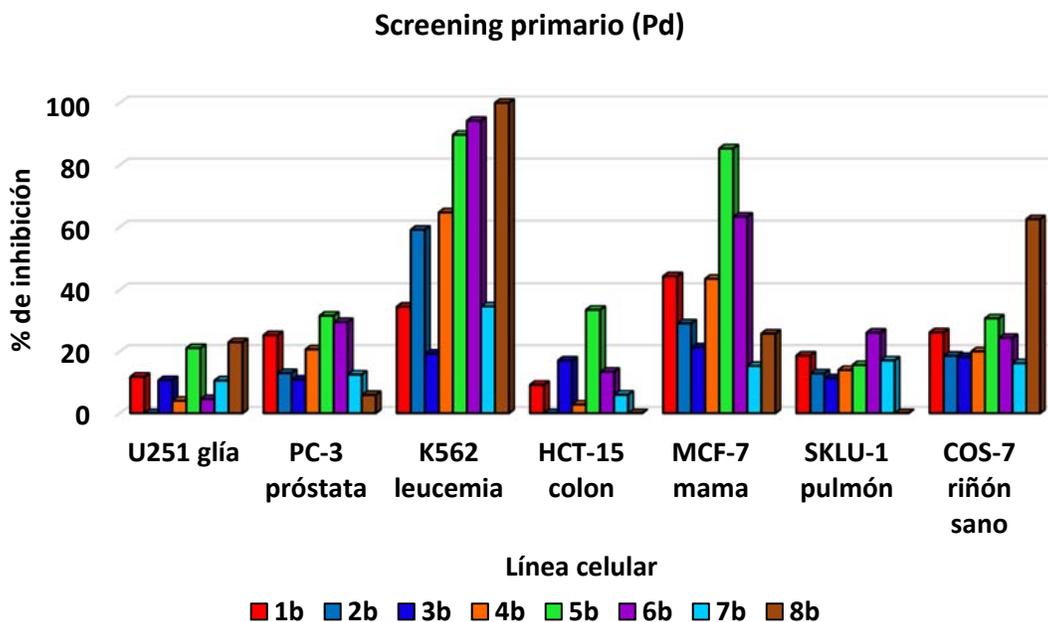
Tabla **8.1**. Inhibición de crecimiento de líneas cancerígenas de compuestos de Pd **1b-8b** (screening primario).

Línea celular	U251 Glia	PC-3 Próstata	K562 Leucemia	HCT-15 Colon	MCF-7 Mama	SKLU-1 Pulmón	COS-7 Riñón
Compuesto	Porcentaje de inhibición						
Pd-1b	11.8	25.3	34.5	9.2	44.3	18.7	26.2
Pd-2b	0	13	59.1	0	29.1	12.9	18.6
Pd-3b	10.7	10.9	19.3	17.1	21.3	11.3	18.2
Pd-4b	4	20.7	64.7	2.8	43.5	14	20
Pd-5b	21.1	31.6	89.7	33.5	85.3	15.6	30.7
Pd-6b	4.6	29.5	94.2	13.4	63.3	26.1	24.4
Pd-7b	10.6	12.5	34.6	6	15.3	17.1	16.2
Pd-8b	23	5.9	100	0	25.8	0	62.5

Como se observa en la gráfica **2.1**, los compuestos de Pd **1b-8b** a una concentración **25µM** presentan una baja actividad, especialmente las líneas celulares de glía (**U521**), próstata (**PC-3**), colon (**HCT-15**), pulmón (**SKLU-1**), siendo inferiores en su mayoría al 35% de inhibición. Sin embargo, en la línea celular de leucemia (**K562**) esta actividad aumenta, observándose un mayor % de inhibición de los compuestos **2b** (**59.1%**), **4b** (**64.7%**), **5b** (**89.7%**), **6b** (**94.2%**) y **8b** (**100%**), esto es, una mayor selectividad a esta línea celular.

Pese a que el compuesto **8b** es activo para la línea celular de leucemia (100%), presenta una alta citotoxicidad frente a células sanas de riñón (**COS-7**) ya que inhibe el 62.5% de su crecimiento. Su uso como posible agente neoplásico queda descartado<sup>153</sup>.

Por otra parte, aunque en la línea celular de mama (**MCF-7**) no se observó una clara selectividad, los compuestos **5b** y **6b** destacaron de los restantes, ya que presentan una mayor actividad al exhibir porcentajes de inhibición del **85.3%** y **63.3%**, respectivamente.



Gráfica 2.1. % de inhibición de crecimiento de líneas cancerígenas de compuestos de Pd **1b-8b**

Los compuestos **3b** y **7b** de la serie de paladio (figura 7.1) son los que presentan la menor actividad ante todas las líneas celulares evaluadas. Su alto carácter hidrofílico conferido por la presencia de dos grupos **-OH** dentro del fragmento probablemente sea un factor clave. Se sabe que la membrana celular consta de una bicapa lipídica de naturaleza hidrofóbica en su parte intermedia (y es una barrera por la cual debe atravesar el metalofármaco hacia el citosol), su baja afinidad por moléculas polares es casi nula; por lo tanto, la probabilidad de que el compuesto metálico ingrese a la célula (difusión) se ve desfavorecida. En cambio, a medida que el compuesto cuenta con grupos alquilo (grupos de mayor carácter hidrofóbico), su actividad aumenta, como se ve reflejado en la actividad presentada por los compuestos **5b** y **6b**.

- Compuestos de Pt

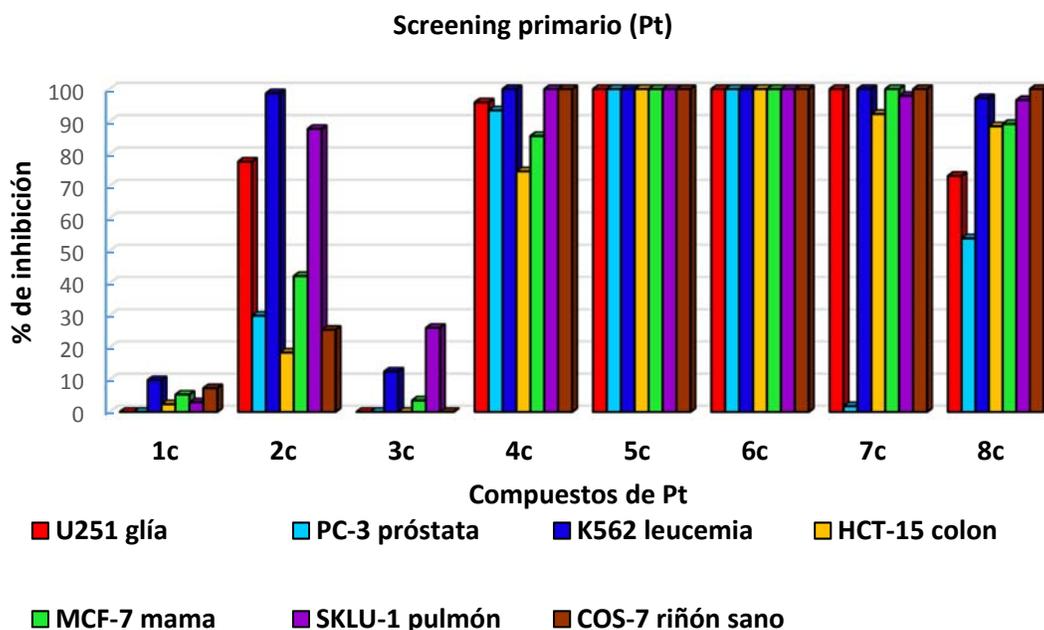
A diferencia de los compuestos de Pd(II), los derivados de Pt(II) mostraron bajo las mismas condiciones una mayor citotoxicidad, especialmente los compuestos **4c-8c**. Sin embargo, estos últimos 5 compuestos presentan una alta citotoxicidad ante la línea de celular de riñón (COS-7).

Tabla 8.2. Inhibición de crecimiento de líneas cancerígenas de los compuestos de Pt **1c-8c** (screening primario).

Línea celular	U251 Glía	PC-3 Próstata	K562 Leucemia	HCT-15 Colon	MCF-7 Mama	SKLU-1 Pulmón	COS-7 Riñón
Compuesto	Porcentaje de inhibición						
Pt-1c	0	0	9.9	2.4	5.4	3	7.4
Pt-2c	77.6	30	98.7	18.5	42.26	87.7	25.6
Pt-3c	0	0	12.6	0	3.6	26.2	0
Pt-4c	95.9	93.4	100	74.6	85.5	100	100
Pt-5c	100	100	100	100	100	100	100
Pt-6c	100	100	100	100	100	100	100
Pt-7c	100	1.8	100	92.3	100	97.9	100
Pt-8c	73.2	53.9	97.2	88.5	89.2	96.6	100

Por lo tanto, en la serie de compuestos de platino, **2c** es el más prometedor, ya que presentó selectividad en tres líneas celulares: glía (**U521**, **77.6%**), leucemia (**K562**, **98.7%**) y de pulmón (**SKLU-1**, **87.7%**). Es ligeramente citotóxico en células COS-7 (25.6%) si se compara con los compuestos **4c-8c** que inhibieron el 100% del crecimiento.

La actividad más baja fue observada en los compuestos **1c** y **3c** ante las seis líneas empleadas, el porcentaje de inhibición se encuentra por debajo del 30. A esta concentración no es posible determinar la selectividad para los compuestos **4c-8c**, por lo que valdría la pena realizar en un futuro un estudio a concentraciones menores a 25µM.



Gráfica 2.2. Screening primario compuestos de platino (%inhibición vs línea celular).

Una de las propuestas es la pérdida de los ligantes cloruro por disociación del compuesto. En condiciones fisiológicas, la concentración de iones  $\text{Cl}^-$  en la sangre es de aproximadamente de  $100 \mu\text{M}$ , mientras que en el citosol va de  $4$  a  $10 \mu\text{M}$ ; por lo tanto, la ionización del compuesto de  $\text{Pt(II)}$  se va a ver favorecida por el gradiente de concentración una vez que atraviese la membrana celular y se encuentre en el citoplasma<sup>154</sup>. Observando las estructuras de los derivados de  $\text{Pt}$  **1c-8c** (figura 7.2), el incremento de la actividad se relacionada con la capacidad de los compuestos a disociarse, y como fue observado en los resultados obtenidos por difracción de rayos x de monocristal, los compuestos **4c-8c** pueden disociarse, formando especies catiónicas de  $\text{Pt(II)}$  del tipo  $[\text{PtLCl}]^+\text{Cl}^-$  (donde L es el ligante iminofosfina), mientras que **1c**, **2c** y **3c** mantiene una estructura del tipo bidentada neutra. La especie catiónica es la activa, la cual al encontrarse con las bases nitrogenadas de adenina y guanina del ADN forma los aductos, los cuales finalmente inducen la apoptosis o muerte celular.

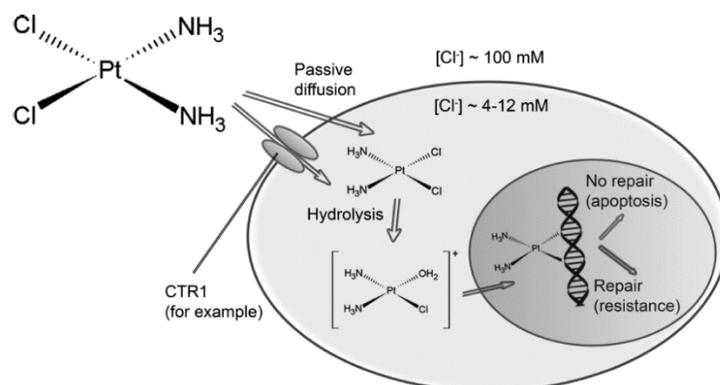


Figura 7.2. Difusión de cis-platino a través de la membrana celular, e hidrólisis del compuesto (activación) por el gradiente de iones  $\text{Cl}^-$  en el citosol<sup>154</sup>.

- Determinación del  $\text{IC}_{50}$  en compuestos de platino.

El  $\text{IC}_{50}$  es una medida de concentración empleada en el área de la farmacología, la cual nos habla de la efectividad que posee un compuesto, un fármaco o extractos orgánicos de plantas con posible actividad biológica. En un caso particular la inhibición de la actividad de una enzima. La concentración inhibitoria media máxima ( $\text{IC}_{50}$ ), indica cuánto fármaco se necesita para inhibir un proceso biológico a la mitad, proporcionando así una medida de la potencia de un fármaco antagonista en la investigación farmacológica. Este parámetro se reporta en unidades de concentración ( $\mu\text{M}$ ,  $\text{nM}$ ,  $\text{mg/mL}$ ), y valores pequeños indican una alta

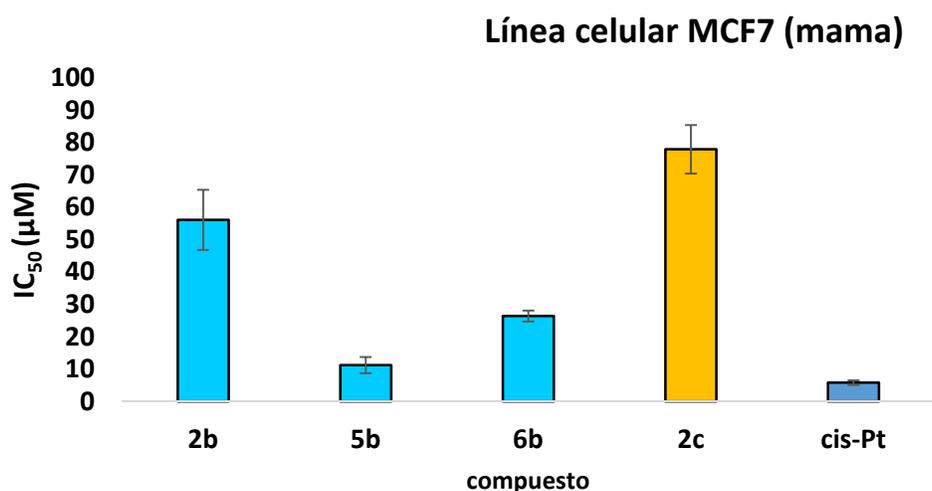
efectividad, ya que implica que una dosis pequeña de fármaco inhibe el 50% de la actividad de una enzima.

Por ejemplo, la acarbosa es un medicamento que retrasa el metabolismo de carbohidratos, inhibe a la enzima alfa-glucosidasa, localizada en paredes del intestino delgado. Esta enzima lleva a cabo el rompimiento de polisacáridos y almidones para producir glucosa, aumentando los niveles en sangre. Como consecuencia, los niveles del monosacárido en sangre aumentan, y en pacientes con diabetes tipo II es grave, ya que pueden sufrir hiperglucemia. Algunos valores reportados de  $IC_{50}$  de acarbosa son  $0.015 \mu\text{M}$ ,  $1.39 \pm 0.23 \text{ mg/mL}$  y  $2.154 \mu\text{g/mL}$ <sup>155,156</sup>.

Realizando una analogía en pruebas de citotoxicidad, el  $IC_{50}$  es la concentración de metalofármaco que inhibe el crecimiento del 50% de células cancerígenas. Su importancia en estas pruebas radica que a concentraciones mayores de platino puede haber efectos secundarios en pacientes, como hepatotoxicidad y ototoxicidad, así como alopecia, náuseas y vómito, por lo que se busca obtener fármacos de platino eficientes, porque reduciría la cantidad de platino suministrado a pacientes con cáncer.

- $IC_{50}$  en línea celular de mama MCF-7

De los compuestos probados se realizaron las determinaciones del  $IC_{50}$  en las líneas celulares de mama (MCF-7), encontrando una mayor actividad para el compuesto de paladio **5b**.

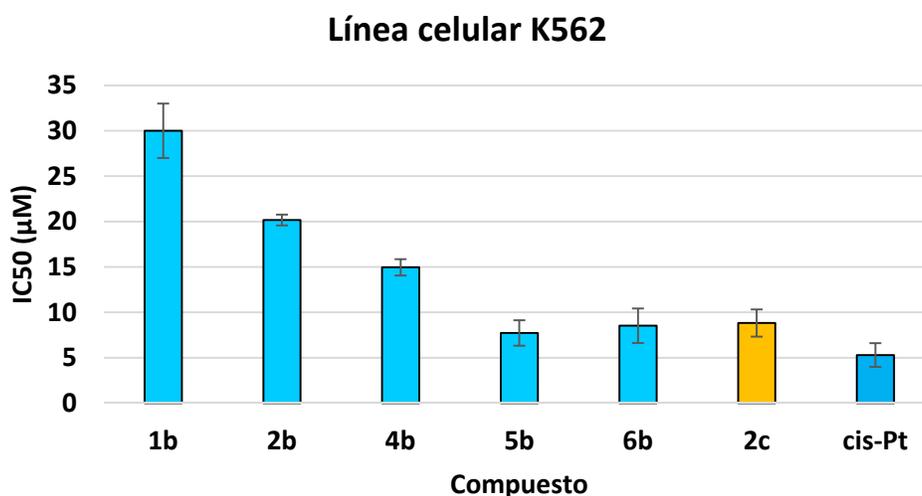


Gráfica 2.3.  $IC_{50}$  de compuestos de Pd y Pt en la línea celular MCF-7

Como se observa en la gráfica 2.3, los compuestos de **Pd** presentan una mejor actividad, ya que presentan valores de **IC<sub>50</sub>** inferiores al compuesto de **Pt**. Por ejemplo, **2b** posee un valor de **IC<sub>50</sub>** de  $56.1 \pm 9.3 \mu\text{M}$ , mientras que **2c** es de  $77.9 \pm 7.5 \mu\text{M}$ . Ambos compuestos contienen el mismo ligante coordinado, pero difieren en el tipo de metal, sin embargo las concentraciones son elevadas con respecto al cis platino, cuyo valor de **IC<sub>50</sub>** es de  $5.8 \pm 0.7 \mu\text{M}$ . Por otra parte, los compuestos **5b** y **6b** que contienen un centro metálico de Pd(II) resultaron ser más efectivos que **2c**, con valores de **IC<sub>50</sub>** de  $11.2 \pm 2.5 \mu\text{M}$  y  $26.4 \pm 1.7 \mu\text{M}$ . Por lo tanto, el compuesto **5b** es quien posee una mayor eficacia al inhibir al 50% el crecimiento de células a una concentración de  $11.2 \mu\text{M}$ .

- Línea celular K562 de leucemia

Los resultados en el estudio de la línea celular de leucemia revelaron valores de **IC<sub>50</sub>** menores a  $30 \mu\text{M}$ . Los valores más bajos fueron para los compuestos **5b**, **6b** y **2c** cuyos valores son  $7.73 \pm 1.4 \mu\text{M}$ ,  $8.53 \pm 1.9 \mu\text{M}$  y  $8.83 \pm 1.5 \mu\text{M}$  respectivamente; sin embargo estos valores se encuentran por encima del **IC<sub>50</sub>** de cis-Pt (compuesto de referencia), que es de  $5.30 \pm 1.3 \mu\text{M}$ . Para los compuestos **1b**, **2b** y **4b** los valores de **IC<sub>50</sub>** fueron más elevados, ya que para éstos se requieren concentraciones de  $30.00 \pm 3 \mu\text{M}$ ,  $20.17 \pm 0.6 \mu\text{M}$  y  $14.96 \mu\text{M}$  respectivamente.



Gráfica 2.4. Valores de **IC<sub>50</sub>** de compuestos de Pd y Pt en la línea celular **K562**

En general, a una concentración de 25 $\mu$ M de los compuestos en DMSO se observan porcentajes de inhibición menores al 50% sobre las líneas celulares de glía (**U521**), próstata (**PC-3**), colon (**HCT-15**), pulmón (**SKLU-1**), mama (**MCF-7**) ( tabla **8.2**). Sin embargo, para esta última línea se observa una mayor inhibición en un par de compuestos, siendo del 85.6% para **5b** y de 63.3% para **6b**. Por otra parte, en la línea celular de leucemia (**K562**) se observa un mayor porcentaje de inhibición (mayor selectividad) en 5 de los compuestos: para **2b** una inhibición del 59.1%, para **4b** el 64.7%, **5b** de 89.7%, **6b** de 94.2% y finalmente para **8b** del 100%. Sin embargo, para este último compuesto, a pesar de ser altamente selectivo frente a la línea celular K562 de leucemia, inhibe el crecimiento de células sanas de riñón.



## 11. Conclusiones

Se desarrolló una metodología sencilla para la síntesis de nuevos ligantes bidentados iminofosfina potencialmente hidrofílicos P-NR(H<sub>2</sub>O) derivados de 1,2-aminoalcoholes y 2-(difenilfosfina)-benzaldehído, los cuales se obtienen por condensación de una amina primaria con un aldehído en un solo paso de reacción, evitando así el uso de catálisis ácida para su preparación. Estos ligantes mostraron ser estables en metanol al no descomponerse y no generar subproductos, además de obtenerse en rendimientos arriba del 90%. Todos los ligantes se caracterizaron por resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, donde se confirma su obtención al observarse las señales características del protón y del carbono imínico, así como las señales del fósforo de fosfina libre. Tres de estos compuestos cristalizaron y se analizaron por difracción de rayos de monocristal, comprobando así la obtención de los ligantes.

Estos ligantes mostraron una gran afinidad hacia los metales paladio y platino en estado de oxidación (II), especialmente cuando se emplearon los precursores [Pd(COD)Cl<sub>2</sub>] y [Pt(Me<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], donde bajo las condiciones de reacción empleadas se obtuvieron en rendimientos moderados a buenos.

Los grupos -OH, además de conferirle solubilidad a los compuestos de coordinación de Pd y Pt en disolventes polares, favorecen su rápida cristalización, dando lugar a la obtención de cristales de todas sus estructuras por técnicas de difracción de rayos x de monocristal. Esta facilidad para cristalizar se atribuye a las múltiples interacciones inter e intra moleculares, en su mayoría puentes de hidrógeno del tipo O-H···Cl y O-H···O, así como interacciones del tipo C-H···π. En conjunto, permitieron formar diferentes arreglos cristalinos lo que dio lugar a la obtención de estructuras polimórficas de los compuestos **1b**, **6b**, y **7b**.

La difracción de rayos x de monocristal, además de revelar la coordinación del ligante al metal a través de los átomos de fósforo y de nitrógeno, se observa que los grupos OH actúan como un tercer grupo donador dentro del mismo compuesto, coordinándose al metal, dando origen a especies bidentadas (P, N) y tridentadas (PNO catiónicas de paladio y de platino por los átomos de P,N,O. La presencia de grupos R vecinos al nitrógeno imínico probablemente son la fuerza motriz para la obtención de estructuras catiónicas por la coordinación del grupo -OH del ligante tanto para paladio como platino, Ejemplos de compuestos catiónicos de

paladio y platino con ligantes iminofosfina ya se han reportado<sup>91</sup>. El impedimento estérico y la repulsión electrónica provocado por el sustituyente CHR-CH<sub>2</sub>-OH) provoca que la cadena alifática gire, dejando al oxígeno disponible para su coordinación al metal. Las distancias M-P, M-N y los ángulos de enlace P-M-N (M=Pd,Pt) en los compuestos catiónicos se ven afectadas, al formar un tercer anillo quelato de cinco miembros, y al reemplazar un ligante cloro por el oxígeno. No obstante, en el compuesto **5b** de paladio fue posible obtener dos isómeros de coordinación (bidentado y tridentado) donde la elección de disolvente para cristalizar sí es primordial para la dos modos de coordinación en un mismo compuesto.

Los compuestos de paladio mostraron ser catalíticamente activos en medios acuosos en la reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura. Se logró establecer un protocolo sencillo en el cual es posible obtener bifenilos y sus derivados en rendimientos entre el 85 y 91%, empleando bases inorgánicas de bajo costo (carbonatos), así como tiempos cortos de reacción (t =5 min), una temperatura accesible (100°C) y una potencia moderada (90 W) mediante síntesis asistida por microondas. La influencia estérica de los sustituyentes del fragmento alifático no afectó considerablemente el porcentaje de conversión ya que no hay cambios significativos en cuanto a reactividad entre los compuestos de paladio **7**. Dado al poco impedimento estérico producido por los ligantes (grupos metilo, etilo o hidroximetilo), la obtención del producto deseado no se ve comprometida. Quizá empleando otros ligantes derivados de aminoalcoholes con mayor impedimento estérico (con grupos isopropilo, secbutilo, terbutilo o fenilo) se observe una disminución en la conversión a bifenilo.

Aunque los catalizadores de Pd contengan un ligante susceptible a hidrólisis (imina), no sufren descomposición en disolventes acuosos durante su uso como catalizadores, refleja así en su rentabilidad como potenciales catalizadores homogéneos en este medio. Por lo tanto, estos ligantes iminofosfina derivados de aminoalcoholes estabilizan a especies de Pd(II) tanto en agua como en medios acuosos con DMF.

Finalmente, en los bioensayos de citotoxicidad se encontró que los compuestos de Pt **5c-8c** obtenidos en este trabajo mostraron ser más citotóxicos ante las líneas celulares cancerosas, ya que prácticamente inhibieron el 100% del crecimiento de las células, incluso la línea **COS-7** de riñón sano. Debido a que éstos poseen sustituyentes alfa al nitrógeno imínico tienden a formar compuestos catiónicos en disolución; probablemente esto sea el motivo de su

actividad remarcada. Cabe destacar que, el compuesto **2c** de la serie de platino es el más selectivo para las líneas glía, leucemia y pulmón, y poco agresivo ante la línea **COS-7**.

Por otro lado, la línea **COS-7** es más tolerante a los efectos tóxicos de los compuestos de Pd; Los compuestos de Pd mostraron ser más selectivos a las líneas de leucemia (K562) y mama (MCF-7). **5b** y **6b** poseen valores de  $IC_{50}=7.73\pm 1.4\mu M$  y  $8.53\pm 1.9\mu M$  en la línea celular K562, ligeramente por arriba del compuesto de referencia cis-platino, de  $5.3\pm 1.3\mu M$ .

El carácter hidrofílico de ligantes con dos grupos OH limita la actividad citotóxica de los derivados metálicos. Tal es el caso de los compuestos **3b**, **3c** y **7b** mostraron ser los menos activos.

## 12. Referencias

- (1) Nose, K.; Okabe, T. H. Platinum Group Metals Production. In *Treatise on Process Metallurgy*; Elsevier, 2014; pp 1071–1097. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-096988-6.00018-3>.
- (2) Koskun, Y.; Şavk, A.; Şen, B.; Şen, F. Highly Sensitive Glucose Sensor Based on Monodisperse Palladium Nickel/Activated Carbon Nanocomposites. *Analytica Chimica Acta* **2018**, *1010*, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.01.035>.
- (3) Wu, G.; Song, X.; Wu, Y.-F.; Chen, X.; Luo, F.; Chen, X. Non-Enzymatic Electrochemical Glucose Sensor Based on Platinum Nanoflowers Supported on Graphene Oxide. *Talanta* **2013**, *105*, 379–385. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.10.066>.
- (4) Fotie, J.; Enechojo Agbo, M.; Qu, F.; Tolar, T. Dichloro(Ethylenediamine)Platinum(II), a Water-Soluble Analog of the Antitumor Cisplatin, as a Heterogeneous Catalyst for a Stereoselective Hydrosilylation of Alkynes under Neat Conditions. *Tetrahedron Letters* **2020**, *61* (36), 152300. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152300>.
- (5) Chen, Q.-A.; Ye, Z.-S.; Duan, Y.; Zhou, Y.-G. Homogeneous Palladium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (2), 497–511. <https://doi.org/10.1039/C2CS35333D>.
- (6) Meister, T. K.; Riener, K.; Gigler, P.; Stohrer, J.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. Platinum Catalysis Revisited—Unraveling Principles of Catalytic Olefin Hydrosilylation. *ACS Catal.* **2016**, *6* (2), 1274–1284. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02624>.
- (7) Zhang, Y.; Chen, Z.-N.; Zhang, X.; Deng, X.; Zhuang, W.; Su, W. Iodide-Enhanced Palladium Catalysis via Formation of Iodide-Bridged Binuclear Palladium Complex. *Commun Chem* **2020**, *3* (1), 41. <https://doi.org/10.1038/s42004-020-0287-0>.
- (8) Komeda, S.; Casini, A. Next-Generation Anticancer Metallo drugs. *CTMC* **2012**, *12* (3), 219–235. <https://doi.org/10.2174/156802612799078964>.
- (9) Basu, U.; Banik, B.; Wen, R.; Pathak, R. K.; Dhar, S. The Platin-X Series: Activation, Targeting, and Delivery. *Dalton Trans.* **2016**, *45* (33), 12992–13004. <https://doi.org/10.1039/C6DT01738J>.
- (10) Ayyannan, G.; Mohanraj, M.; Gopiraman, M.; Uthayamalar, R.; Raja, G.; Bhuvanesh, N.; Nandhakumar, R.; Jayabalakrishnan, C. New Palladium(II) Complexes with ONO Chelated Hydrazone Ligand: Synthesis, Characterization, DNA/BSA Interaction, Antioxidant and Cytotoxicity. *Inorganica Chimica Acta* **2020**, *512*, 119868. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119868>.
- (11) Hussain, I.; Capricho, J.; Yawer, M. A. Synthesis of Biaryls via Ligand-Free Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions: A Review of Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Developments. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (21), 3320–3349. <https://doi.org/10.1002/adsc.201600354>.
- (12) Miyaura, Norio.; Suzuki, Akira. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483. <https://doi.org/10.1021/cr00039a007>.
- (13) Taheri Kal Koshvandi, A.; Heravi, M. M.; Momeni, T. Current Applications of Suzuki–Miyaura Coupling Reaction in The Total Synthesis of Natural Products: An

- Update. *Appl Organometal Chem* **2018**, *32* (3), e4210.  
<https://doi.org/10.1002/aoc.4210>.
- (14) Falb, E.; Ulanenko, K.; Tor, A.; Gottesfeld, R.; Weitman, M.; Afri, M.; Gottlieb, H.; Hassner, A. A Highly Efficient Suzuki–Miyaura Methylation of Pyridines Leading to the Drug Pirfenidone and Its CD3 Version (SD-560). *Green Chem.* **2017**, *19* (21), 5046–5053. <https://doi.org/10.1039/C7GC01740E>.
- (15) Ding, F.; Li, Y.; Yan, P.; Deng, Y.; Wang, D.; Zhang, Y.; Dragutan, I.; Dragutan, V.; Wang, K. Efficient Suzuki–Miyaura C–C Cross-Couplings Induced by Novel Heterodinuclear Pd-Bpydc-Ln Scaffolds. *Molecules* **2018**, *23* (10), 2435. <https://doi.org/10.3390/molecules23102435>.
- (16) Zhang, D.; Yu, J. Fine Tuning of Chiral Bis(N-Heterocyclic Carbene) Palladium Catalysts for Asymmetric Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions: Exploring the Ligand Modification. *Organometallics* **2020**, *39* (8), 1269–1280. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00036>.
- (17) Nagalakshmi, V.; Sathya, M.; Premkumar, M.; Kaleeswaran, D.; Venkatachalam, G.; Balasubramani, K. Palladium(II) Complexes Comprising Naphthylamine and Biphenylamine Based Schiff Base Ligands: Synthesis, Structure and Catalytic Activity in Suzuki Coupling Reactions. *Journal of Organometallic Chemistry* **2020**, *914*, 121220. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121220>.
- (18) Nareddy, P.; Mantilli, L.; Guénée, L.; Mazet, C. Atropoisomeric (P,N) Ligands for the Highly Enantioselective Pd-Catalyzed Intramolecular Asymmetric  $\alpha$ -Arylation of  $\alpha$ -Branched Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (16), 3826–3831. <https://doi.org/10.1002/anie.201108061>.
- (19) Ratnam, A.; Bala, M.; Kumar, R.; Singh, U. P.; Ghosh, K. Design and Syntheses of a New Family of Palladium Complexes Derived from Tridentate Ligands and Their Application as Catalysts for Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions. *Journal of Organometallic Chemistry* **2018**, *856*, 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.12.017>.
- (20) Bedford, R. B.; Butts, C. P.; Hurst, T. E.; Lidström, P. The Suzuki Coupling of Aryl Chlorides under Microwave Heating. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (13–15), 1627–1630. <https://doi.org/10.1002/adsc.200404144>.
- (21) Salih, K. S. M.; Baqi, Y. Microwave-Assisted Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: Generation of Carbon–Carbon Bond. *Catalysts* **2019**, *10* (1), 4. <https://doi.org/10.3390/catal10010004>.
- (22) Shen, L.; Huang, S.; Nie, Y.; Lei, F. An Efficient Microwave-Assisted Suzuki Reaction Using a New Pyridine-Pyrazole/Pd(II) Species as Catalyst in Aqueous Media. *Molecules* **2013**, *18* (2), 1602–1612. <https://doi.org/10.3390/molecules18021602>.
- (23) Qu, G.-R.; Xin, P.-Y.; Niu, H.-Y.; Jin, X.; Guo, X.-T.; Yang, X.-N.; Guo, H.-M. Microwave Promoted Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions of 6-Chloropurines with Sodium Tetraarylborate in Water. *Tetrahedron* **2011**, *67* (47), 9099–9103. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.09.082>.
- (24) Hooshmand, S. E.; Heidari, B.; Sedghi, R.; Varma, R. S. Recent Advances in the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction Using Efficient Catalysts in Eco-Friendly Media. *Green Chem.* **2019**, *21* (3), 381–405. <https://doi.org/10.1039/C8GC02860E>.

- (25) Shaughnessy, K. H. Beyond TPPTS: New Approaches to the Development of Efficient Palladium-Catalyzed Aqueous-Phase Cross-Coupling Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006 (8), 1827–1835. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500972>.
- (26) Ghosh, S. Cisplatin: The First Metal Based Anticancer Drug. *Bioorganic Chemistry* **2019**, 88, 102925. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>.
- (27) Weiss, R. B.; Christian, M. C. New Cisplatin Analogues in Development: A Review. *Drugs* **1993**, 46 (3), 360–377. <https://doi.org/10.2165/00003495-199346030-00003>.
- (28) Hayes, T. R.; Bottorff, S. C.; Slocumb, W. S.; Barnes, C. L.; Clark, A. E.; Benny, P. D. Influence of Bidentate Ligand Donor Types on the Formation and Stability in 2 + 1 Fac-[M(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M = Re, <sup>99m</sup>Tc) Complexes. *Dalton Trans.* **2017**, 46 (4), 1134–1144. <https://doi.org/10.1039/C6DT04282A>.
- (29) Shields, J. D.; Gray, E. E.; Doyle, A. G. A Modular, Air-Stable Nickel Precatalyst. *Org. Lett.* **2015**, 17 (9), 2166–2169. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00766>.
- (30) Earnshaw, A.; Larkworthy, L. F.; Patel, K. C. Chromium(I) Chemistry. Part V. I Ethylenediamine Complexes. 5.
- (31) Sudmeier, J. L.; Blackmer, G. L.; Bradley, C. H.; Anet, F. A. L. Conformational Analysis of Trisethylenediamine and Tris-R-Propylenediamine Complexes of Cobalt(III) by 251-MHz Proton Magnetic Resonance with Cobalt-59 Decoupling. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94 (3), 757–761. <https://doi.org/10.1021/ja00758a013>.
- (32) Watkins, C. L.; Vigee, G. S. Ethylenediamine Complexes of Copper(II) and Nickel(II) in Solutions of Dimethyl Sulfoxide. *J. Phys. Chem.* **1976**, 80 (1), 83–88. <https://doi.org/10.1021/j100542a018>.
- (33) Shakir, M.; Firdaus, F.; Hameed, S. Ethylenediamine Complexes of Transition Metalbis(Chlorosulphates). *Transition Met Chem* **1995**, 20 (1). <https://doi.org/10.1007/BF00135399>.
- (34) Ahuja, I. S.; Singh, R. Ethylenediamine Complexes of Zinc(II), Cadmium(II) and Mercury(II) Pseudohalides. *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters* **1973**, 9 (2), 289–294. [https://doi.org/10.1016/0020-1650\(73\)80070-4](https://doi.org/10.1016/0020-1650(73)80070-4).
- (35) Yoneda, H.; Emerson, M. T.; Morimoto, Y. Evidence of Ligand Motion in Tris(Ethylenediamine) and Tris(Propylenediamine)Cobalt(III) Complexes. *Inorg. Chem.* **1969**, 8 (10), 2214–2216. <https://doi.org/10.1021/ic50080a038>.
- (36) Schröder, W.; Pörschke, K. R.; Tsay, Y.-H.; Krüger, C. Synthesis and Structure of the Formaldehyde Complex[(Tmeda)Ni(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)(H<sub>2</sub>CO)]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26 (9), 919–921. <https://doi.org/10.1002/anie.198709191>.
- (37) Kaschube, W.; Pörschke, K. R.; Wilke, G. tmeda-Nickel-Komplexe. *Journal of Organometallic Chemistry* **1988**, 355 (1–3), 525–532. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(88\)89050-8](https://doi.org/10.1016/0022-328X(88)89050-8).
- (38) Rodríguez-Santiago, A. J.; Cortés, N.; Pham, K.; Miksovská, J.; Raptis, R. G. 4,4'-Dihydroxy-2,2'-Bipyridine Complexes of Co(III), Cu(II) and Zn(II); Structural and Spectroscopic Characterization. *Polyhedron* **2018**, 150, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.04.039>.
- (39) Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, M. W. Bipyridine: The Most Widely Used Ligand. A Review of Molecules Comprising at Least Two 2,2'-Bipyridine Units. *Chem. Rev.* **2000**, 100 (10), 3553–3590. <https://doi.org/10.1021/cr990376z>.
- (40) Palmer, R. A.; Piper, T. S. 2,2'-Bipyridine Complexes. I. Polarized Crystal Spectra of Tris (2,2'-Bipyridine)Copper(II), -Nickel(II), -Cobalt(II), -Iron(II), and -

- Ruthenium(II). *Inorg. Chem.* **1966**, 5 (5), 864–878.  
<https://doi.org/10.1021/ic50039a034>.
- (41) Clement, O.; Macartney, D. H.; Buncel, E. Reactions of 1,10-Phenanthroline Complexes of Pt(II) with Purines. Evidence for Mono-Coordinated 2,9-Dimethyl-1,10-Phenanthroline (Dmphen) Ligand in the Complex between [Pt(Dmphen)Cl<sub>2</sub>] and Guanosine. *Inorganica Chimica Acta* **1997**, 264 (1–2), 117–124.  
[https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(97\)05740-X](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(97)05740-X).
- (42) Norman, R. E.; Xie, M. Nickel(II) 1,10-Phenanthroline Complexes: Cis-[Aqua(Bromo) Bis (1,10-Phenanthroline)Nickel(II)] Bromide Trihydrate and (Tris (1,10-Phenanthroline)Nickel(II)) Bromide Octahydrate. *Journal of Coordination Chemistry* **2004**, 57 (5), 425–434. <https://doi.org/10.1080/00958970410001696807>.
- (43) Pallenberg, A. J.; Koenig, K. S.; Barnhart, D. M. Synthesis and Characterization of Some Copper(I) Phenanthroline Complexes. *Inorg. Chem.* **1995**, 34 (11), 2833–2840. <https://doi.org/10.1021/ic00115a009>.
- (44) Arévalo, R.; Espinal-Viguri, M.; Huertos, M. A.; Pérez, J.; Riera, L. Dearomatization of Transition Metal-Coordinated N-Heterocyclic Ligands and Related Chemistry. In *Advances in Organometallic Chemistry*; Elsevier, 2016; Vol. 65, pp 47–114. <https://doi.org/10.1016/bs.adomc.2016.03.002>.
- (45) Belkova, N. V.; Revin, P. O.; Besora, M.; Baya, M.; Epstein, L. M.; Lledós, A.; Poli, R.; Shubina, E. S.; Vorontsov, E. V. Hydrogen Bonding and Proton Transfer to the Trihydride Complex [Cp\*MoH<sub>3</sub>(Dppe)]: IR, NMR, and Theoretical Investigations. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 2006 (11), 2192–2209.  
<https://doi.org/10.1002/ejic.200600093>.
- (46) Rosenkoetter, K. E.; Ziller, J. W.; Heyduk, A. F. A Heterobimetallic W–Ni Complex Containing a Redox-Active W[SNS]<sub>2</sub> Metalloligand. *Inorg. Chem.* **2016**, 55 (13), 6794–6798. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b01164>.
- (47) Hu, C.; Hodgeman, W. C.; Bennett, D. W. Bis(1,2-Bis(Diphenylphosphino)Ethane)Tungsten(0) Complexes Containing Electron-Saturated Metal Centers and Singly-Coordinated Bridging Ligands. *Inorg. Chem.* **1996**, 35 (6), 1621–1626. <https://doi.org/10.1021/ic9508280>.
- (48) Mirabelli, C. K.; Hill, D. T.; Faucette, L. F.; McCabe, F. L.; Girard, G. R.; Bryan, D. B.; Sutton, B. M.; Barus, J. O. L.; Crooke, S. T.; Johnson, R. K. Antitumor Activity of Bis(Diphenylphosphino)Alkanes, Their Gold(I) Coordination Complexes, and Related Compounds. *J. Med. Chem.* **1987**, 30 (12), 2181–2190.  
<https://doi.org/10.1021/jm00395a004>.
- (49) Sivasankar, C.; Nethaji, M.; Samuelson, A. G. Synthesis of the First Polymeric Cu(I) Dppe (Dppe=1,2-Bis(Diphenylphosphino)Ethane) Complexes. *Inorganic Chemistry Communications* **2004**, 7 (2), 238–240.  
<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2003.11.011>.
- (50) Chang, C.-W.; Ting, P.-C.; Lin, Y.-C.; Lee, G.-H.; Wang, Y. Synthesis of Ruthenium Vinylidene Complexes with Dppe Ligand and Their Cyclopropanation Reaction. *Journal of Organometallic Chemistry* **1998**, 553 (1–2), 417–425.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(97\)00629-3](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00629-3).
- (51) Al-Jibori, S. A.; Al-Nassiry, A. I. A.; Hogarth, G.; Salassa, L. Platinum and Palladium Bis(Diphenylphosphino)Ferrocene (Dppf) Complexes with Heterocyclic N-Acetamide Ligands: Synthesis and Molecular Structures of [MCl(Sac)(K<sub>2</sub>-Dppf)] (M=Pt, Pd, Sac=saccharinate), [PtCl(Ata)(K<sub>2</sub>-Dppf)] and [Pt(Ata)<sub>2</sub>(K<sub>2</sub>-

- Dppf] (AtaH=N-(2-Thiazolyl)Acetamide). *Inorganica Chimica Acta* **2013**, *398*, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.12.010>.
- (52) Schweinfurth, D.; Büttner, N.; Hohloch, S.; Deibel, N.; Klein, J.; Sarkar, B. Heterobimetallic Cu–Dppf (Dppf = 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)Ferrocene) Complexes with “Click” Derived Ligands: A Combined Structural, Electrochemical, Spectroelectrochemical, and Theoretical Study. *Organometallics* **2013**, *32* (20), 5834–5842. <https://doi.org/10.1021/om400429f>.
- (53) Gimeno, M. C.; Laguna, A.; Sarroca, C.; Jones, P. G. 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)Ferrocene (Dppf) Complexes of Gold(I) and Gold(III). Crystal Structures of [(Dppf)AuPPh<sub>3</sub>](ClO<sub>4</sub>)·CHCl<sub>3</sub> and [(Dppf)Au(μ-Dppf)Au(Dppf)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·2CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. *Inorg. Chem.* **1993**, *32* (26), 5926–5932. <https://doi.org/10.1021/ic00078a007>.
- (54) Casellato, U.; Ajó, D.; Valle, G.; Corain, B.; Longato, B.; Graziani, R. Heteropolymetallic Complexes of 1,1'-Bis(Diphenylphosphino) Ferrocene (Dppf). II. Crystal Structure of Dppf and NiCl<sub>2</sub>(Dppf). *Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research* **1988**, *18* (5), 583–590. <https://doi.org/10.1007/BF01161151>.
- (55) Bravo, C.; Robalo, M. P.; Marques, F.; Fernandes, A. R.; Sequeira, D. A.; M. Piedade, M. F.; Garcia, M. H.; de Brito, M. J. V.; Morais, T. S. First Heterobimetallic Cu(I)–Dppf Complexes Designed for Anticancer Applications: Synthesis, Structural Characterization and Cytotoxicity. *New J. Chem.* **2019**, *43* (31), 12308–12317. <https://doi.org/10.1039/C9NJ02068C>.
- (56) Longato, B.; Riello, L.; Bandoli, G.; Pilloni, G. Iridium(III, 0, and –I) Complexes Stabilized by 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)Ferrocene (Dppf): Synthesis and Characterization. Crystal Structures of [Na(THF)<sub>5</sub>][Ir(Dppf)<sub>2</sub>]·THF and [Ir(Dppf)<sub>2</sub>]. *Inorg. Chem.* **1999**, *38* (12), 2818–2823. <https://doi.org/10.1021/ic981166s>.
- (57) Popov, L. D.; Borodkin, S. A.; Kletskii, M. E.; Burov, O. N.; Morozov, P. G.; Shcherbakov, I. N.; Tupolova, Yu. P.; Etmetchenko, L. I.; Tkachuk, A. V.; Kogan, V. A. Synthesis, Structure, and Properties of the Product Formed in the Reaction of Ortho-Diphenylphosphinobenzaldehyde and N-Tosyl-1,2-Phenylenediamine. *Russ J Gen Chem* **2015**, *85* (1), 104–110. <https://doi.org/10.1134/S1070363215010181>.
- (58) Hoots, J. E.; Rauchfuss, T. B.; Wroblewski, D. A.; Knachel, H. C. 39. Substituted Triaryl Phosphines. In *Inorganic Syntheses*; Fackler, J. P., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2007; pp 175–179. <https://doi.org/10.1002/9780470132524.ch39>.
- (59) Layer, R. W. The Chemistry of Imines. *Chem. Rev.* **1963**, *63* (5), 489–510. <https://doi.org/10.1021/cr60225a003>.
- (60) Abu-Dief, A. M.; Mohamed, I. M. A. A Review on Versatile Applications of Transition Metal Complexes Incorporating Schiff Bases. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences* **2015**, *4* (2), 119–133. <https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2015.05.004>.
- (61) Polshettiwar, V.; Decottignies, A.; Len, C.; Fihri, A. Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions in Aqueous Media: Green and Sustainable Syntheses of Biaryls. *ChemSusChem* **2010**, *3* (5), 502–522. <https://doi.org/10.1002/cssc.200900221>.

- (62) Yılmaz, M. K.; Güzel, B. Iminophosphine Palladium(II) Complexes: Synthesis, Characterization, and Application in Heck Cross-Coupling Reaction of Aryl Bromides: Heck Cross-Coupling Reactions with Iminophosphine Pd(II) Complexes. *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, *28* (7), 529–536. <https://doi.org/10.1002/aoc.3158>.
- (63) Schultz, T.; Schmees, N.; Pfaltz, A. Palladium(II) Complexes with P,N- and C,N-Ligands as Catalysts for the Heck Reaction. *Appl. Organometal. Chem.* **2004**, *18* (11), 595–601. <https://doi.org/10.1002/aoc.745>.
- (64) Vasilenko, V.; Roth, T.; Blasius, C. K.; Intorp, S. N.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. A Modular Approach to Neutral P,N-Ligands: Synthesis and Coordination Chemistry. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 846–853. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.83>.
- (65) Mahamo, T.; Moss, J. R.; Mapolie, S. F.; Smith, G. S.; Slootweg, J. C.; Lammertsma, K. Platinacycloalkane Complexes Containing [P,N] Bidentate Ligands: Synthesis and Decomposition Studies. *Dalton Trans.* **2014**, *43* (14), 5546. <https://doi.org/10.1039/c3dt52798k>.
- (66) Motswainyana, W. M.; Onani, M. O.; Madiehe, A. M.; Saibu, M.; Thovhogi, N.; Lalancette, R. A. Imino-Phosphine Palladium(II) and Platinum(II) Complexes: Synthesis, Molecular Structures and Evaluation as Antitumor Agents. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2013**, *129*, 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.09.010>.
- (67) Chiririwa, H.; Moss, J. R.; Hendricks, D.; Meijboom, R.; Muller, A. Synthesis, Characterisation and in Vitro Evaluation of Palladium(II) Iminophosphine Complexes for Anticancer Activity. *Transition Met Chem* **2013**, *38* (2), 165–172. <https://doi.org/10.1007/s11243-012-9674-4>.
- (68) Chiririwa, H.; Moss, J. R.; Hendricks, D.; Smith, G. S.; Meijboom, R. Synthesis, Characterisation and in Vitro Evaluation of Platinum(II) and Gold(I) Iminophosphine Complexes for Anticancer Activity. *Polyhedron* **2013**, *49* (1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.09.053>.
- (69) Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. 1,3-Aminoalcohols and Their Derivatives in Asymmetric Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (3), 767–796. <https://doi.org/10.1021/cr050065q>.
- (70) Andreeßen, B.; Steinbüchel, A. Serinol: Small Molecule - Big Impact. *AMB Express* **2011**, *1* (1), 12. <https://doi.org/10.1186/2191-0855-1-12>.
- (71) Calabrese, C.; Maris, A.; Evangelisti, L.; Piras, A.; Parravicini, V.; Melandri, S. Rotational Spectrum and Conformational Analysis of N-Methyl-2-Aminoethanol: Insights into the Shape of Adrenergic Neurotransmitters. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 25. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00025>.
- (72) Kristensen, T. E. Chemoselective O-Acylation of Hydroxyamino Acids and Amino Alcohols under Acidic Reaction Conditions: History, Scope and Applications. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 446–468. <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.51>.
- (73) Lv, J.; Liu, T.; Wang, Y. Synthesis, Structure and Biological Activity of Pseudopeptidic Macrolides Based on an Amino Alcohol. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *43* (1), 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.011>.
- (74) Balzano, F.; Uccello-Barretta, G.; Aiello, F. Chiral Analysis by NMR Spectroscopy: Chiral Solvating Agents. In *Chiral Analysis*; Elsevier, 2018; pp 367–427. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64027-7.00009-4>.

- (75) Nakano, H.; Alade Owolabi, I.; Chennapuram, M.; Okuyama, Y.; Kwon, E.; Seki, C.; Tokiwa, M.; Takeshita, M.  $\beta$ -Amino Alcohol Organocatalysts for Asymmetric Additions. *HETEROCYCLES* **2018**, *97* (2), 647. [https://doi.org/10.3987/REV-18-SR\(T\)3](https://doi.org/10.3987/REV-18-SR(T)3).
- (76) Kamble, V. T.; Joshi, N. S. Synthesis of  $\beta$ -Amino Alcohols by Ring Opening of Epoxides with Amines Catalyzed by Cyanuric Chloride under Mild and Solvent-Free Conditions. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2010**, *3* (4), 275–281. <https://doi.org/10.1080/17518251003776885>.
- (77) Hansen, T.; Vermeeren, P.; Haim, A.; van Dorp, M. J. H.; Codée, J. D. C.; Bickelhaupt, F. M.; Hamlin, T. A. Regioselectivity of Epoxide Ring-Openings via  $S_N2$  Reactions Under Basic and Acidic Conditions: Regioselectivity of Epoxide Ring-Openings via  $S_N2$  Reactions Under Basic and Acidic Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (25), 3822–3828. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000590>.
- (78) PubChem. *Ethanolamine*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/700> (accessed 2021-02-28).
- (79) PubChem. *2-Amino-2-methyl-1,3-propanediol*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1531> (accessed 2021-03-02).
- (80) Lu, C.; Leibner, E.; Wright, B. The Use of Tris-Hydroxymethyl Aminomethane in the Emergency Department. *Clin Exp Emerg Med* **2016**, *3* (4), 264–265. <https://doi.org/10.15441/ceem.16.165>.
- (81) Mathé, G. Bestatin, an Aminopeptidase Inhibitor with a Multi-Pharmacological Function. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **1991**, *45* (2–3), 49–54. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(91\)90122-A](https://doi.org/10.1016/0753-3322(91)90122-A).
- (82) Rao, M. V.; Rao, B. V.; Ramesh, B. Total Synthesis of AI-77-B. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55* (43), 5921–5924. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.09.009>.
- (83) D'Avanzo, N. Lipid Regulation of Sodium Channels. In *Current Topics in Membranes*; Elsevier, 2016; Vol. 78, pp 353–407. <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2016.04.003>.
- (84) Lima, S.; Milstien, S.; Spiegel, S. Sphingosine and Sphingosine Kinase 1 Involvement in Endocytic Membrane Trafficking. *Journal of Biological Chemistry* **2017**, *292* (8), 3074–3088. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.762377>.
- (85) Spiegel, S.; Milstien, S. Sphingosine-1-Phosphate: An Enigmatic Signalling Lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2003**, *4* (5), 397–407. <https://doi.org/10.1038/nrm1103>.
- (86) Kalhan, S. C.; Hanson, R. W. Resurgence of Serine: An Often Neglected but Indispensable Amino Acid. *Journal of Biological Chemistry* **2012**, *287* (24), 19786–19791. <https://doi.org/10.1074/jbc.R112.357194>.
- (87) Lake, C. R.; Gallant, S.; Masson, E.; Miller, P. Adverse Drug Effects Attributed to Phenylpropanolamine: A Review of 142 Case Reports. *The American Journal of Medicine* **1990**, *89* (2), 195–208. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90299-S](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90299-S).
- (88) Di Marco, A.; Arcamone, F.; Zunino, F. Daunomycin (Daunorubicin) and Adriamycin and Structural Analogues: Biological Activity and Mechanism of Action. In *Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents*; Corcoran, J. W., Hahn, F. E., Snell, J. F., Arora, K. L., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1975; pp 101–128. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-46304-4\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-642-46304-4_8).
- (89) Zheng, J.; Li, Y.; Guan, H.; Zhang, J.; Tan, H. Enhancement of Neomycin Production by Engineering the Entire Biosynthetic Gene Cluster and Feeding Key

- Precursors in *Streptomyces Fradiae* CGMCC 4.576. *Appl Microbiol Biotechnol* **2019**, *103* (5), 2263–2275. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-09597-8>.
- (90) Macdonald, R. H.; Beck, M. Neomycin: A Review with Particular Reference to Dermatological Usage. *Clin Exp Dermatol* **1983**, *8* (3), 249–258. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1983.tb01777.x>.
- (91) Bhattacharyya, P.; Parr, J.; Slawin, A. M. Z. Synthesis of New Heterotridentate Ligands Comprising Mixed Hard–Soft Donor Sets, and Their Complexation with Group 10 Metals. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, No. 21, 3609–3614. <https://doi.org/10.1039/a805847d>.
- (92) Nakajima, K.; Ishibashi, S.; Inamo, M.; Kojima, M. Thermal and Photo Substitution Reactivity and Crystal Structures of Tridentate Schiff Base–Ruthenium(II) Complexes Containing Phosphorus or Sulfur Donor Atoms. *Inorganica Chimica Acta* **2001**, *325* (1–2), 36–44. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(01\)00628-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(01)00628-4).
- (93) Roundhill, D. M. Photochemistry, Photophysics, and Photoredox Reactions of Ru(Bpy) 3 2+ and Related Complexes. In *Photochemistry and Photophysics of Metal Complexes*; Springer US: Boston, MA, 1994; pp 165–215. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1495-8\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1495-8_5).
- (94) Kwong, H.-L.; Lee, W.-S.; Lai, T.-S.; Wong, W.-T. Ruthenium Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation Based on Chiral P,N,O Schiff Base Ligands and Crystal Structure of a Ruthenium(II) Complex Bearing Chiral P,N,O Schiff Base Ligands. *Inorganic Chemistry Communications* **1999**, *2* (2), 66–69. [https://doi.org/10.1016/S1387-7003\(99\)00012-X](https://doi.org/10.1016/S1387-7003(99)00012-X).
- (95) Kwong, H.-L.; Cheng, L.-S.; Lee, W.-S. Enantioselective Palladium Catalyzed Allylic Substitution Using Chiral P,N,O Schiff Base Ligands. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1999**, *150* (1–2), 23–29. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(99\)00231-9](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(99)00231-9).
- (96) Brunner, H.; Ittner, K.-P.; Lunz, D.; Schmatloch, S.; Schmidt, T.; Zabel, M. Highly Enriched Mixtures of Methohexital Stereoisomers by Palladium-Catalyzed Allylation and Their Anaesthetic Activity. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003* (5), 855–862. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200390129>.
- (97) PubChem. *Methohexital sodium*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23690443> (accessed 2021-03-04).
- (98) Biradar, D. B.; Gau, H.-M. Highly Enantioselective Conjugate Addition of Diethylzinc to Substituted Chalcones Catalyzed by Cu(II) Complexes of a Tridentate P,N,O Ligand. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (6), 733–738. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.02.027>.
- (99) Cotanda, P.; O'Reilly, R. K. Molecular Recognition Driven Catalysis Using Polymeric Nanoreactors. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (83), 10280. <https://doi.org/10.1039/c2cc35655d>.
- (100) Yang, C.; Cheung, Y. K.; Yao, J.; Wong, Y. T.; Jia, G. Palladium and Platinum Complexes with a  $\beta$ -Cyclodextrin-Functionalized Phosphine Ligand. *Organometallics* **2001**, *20* (3), 424–429. <https://doi.org/10.1021/om000634e>.
- (101) Del Valle, E. M. M. Cyclodextrins and Their Uses: A Review. *Process Biochemistry* **2004**, *39* (9), 1033–1046. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9).
- (102) Antonels, N. C.; Moss, J. R.; Smith, G. S. Hydroformylation Activity of Multinuclear Rhodium Complexes Coordinated to Dendritic Iminopyridyl and

- Iminophosphine Scaffolds. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, 696 (10), 2003–2007. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.10.048>.
- (103) McIsaac, D. I.; Geier, S. J.; Vogels, C. M.; Decken, A.; Westcott, S. A. Novel Rhodium Complexes Containing a Bulky Iminophosphine Ligand and Their Use as Catalysts for the Hydroboration of Vinylarenes. *Inorganica Chimica Acta* **2006**, 359 (9), 2771–2779. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2005.10.043>.
- (104) Stubbs, J. M.; Firth, K. F.; Bridge, B. J.; Berger, K. J.; Hazlehurst, R. J.; Boyle, P. D.; Blacquiere, J. M. Phosphine–Imine and –Enamido Ligands for Acceptorless Dehydrogenation Catalysis. *Dalton Trans.* **2017**, 46 (3), 647–650. <https://doi.org/10.1039/C6DT04088H>.
- (105) Rülke, R. E.; Kaasjager, V. E.; Wehman, P.; Elsevier, C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vrieze, K.; Fraanje, J.; Goubitz, K.; Spek, A. L. Stable Palladium(0), Palladium(II), and Platinum(II) Complexes Containing a New, Multifunctional and Hemilabile Phosphino–Imino–Pyridyl Ligand: Synthesis, Characterization, and Reactivity. *Organometallics* **1996**, 15 (13), 3022–3031. <https://doi.org/10.1021/om9509047>.
- (106) Masson, J.-P.; Bahsoun, A. A.; Youinou, M.-T.; Osborn, J. A. ‘A Rendezvous with an Old Flame’: Revisiting Olefin Hydrogenation with New Rhodium and Iridium Catalysts. *Comptes Rendus Chimie* **2002**, 5 (4), 303–308. [https://doi.org/10.1016/S1631-0748\(02\)01376-0](https://doi.org/10.1016/S1631-0748(02)01376-0).
- (107) McGuinness, D. S. Olefin Oligomerization via Metallacycles: Dimerization, Trimerization, Tetramerization, and Beyond. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (3), 2321–2341. <https://doi.org/10.1021/cr100217q>.
- (108) Wehman, P.; Rülke, R. E.; Kaasjager, V. E.; Kamer, P. C. J.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Elsevier, C. J.; Vrieze, K.; van Leeuwen, P. W. N. M. Stable Palladium(0) and Palladium(II) Complexes Containing a New, Multifunctional and Semi-Labile Phosphorus–Bisnitrogen Ligand. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, No. 3, 331–332. <https://doi.org/10.1039/C39950000331>.
- (109) Del Zotto, A.; Baratta, W.; Ballico, M.; Herdtweck, E.; Rigo, P. [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)(PNN<sup>+</sup>)] Complexes as Efficient Catalysts in Transfer Hydrogenation of Ketones. *Organometallics* **2007**, 26 (23), 5636–5642. <https://doi.org/10.1021/om700647k>.
- (110) Scholar, E. Cisplatin. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*; Elsevier, 2007; pp 1–6. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61476-X>.
- (111) Kauffman, G. B.; Pentimalli, R.; Doldi, S.; Hall, M. D. Michele Peyrone (1813–1883), Discoverer of Cisplatin. *platin met rev* **2010**, 54 (4), 250–256. <https://doi.org/10.1595/147106710X534326>.
- (112) Trimmer, E. E.; Essigmann, J. M. Cisplatin. *Essays in Biochemistry* **1999**, 34, 191–211. <https://doi.org/10.1042/bse0340191>.
- (113) Javadpour, N. Pharmacology and Clinical Applications of Cis-Platinum. *Urology* **1985**, 25 (2), 155–160. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(85\)90533-3](https://doi.org/10.1016/0090-4295(85)90533-3).
- (114) Crona, D. J.; Faso, A.; Nishijima, T. F.; McGraw, K. A.; Galsky, M. D.; Milowsky, M. I. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *The Oncol* **2017**, 22 (5), 609–619. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0319>.
- (115) Farrell, N. Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents. In *Comprehensive Coordination Chemistry II*; Elsevier, 2003; pp 809–840. <https://doi.org/10.1016/B0-08-043748-6/09021-6>.

- (116) Johnstone, T. C.; Suntharalingam, K.; Lippard, S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (5), 3436–3486. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00597>.
- (117) Kacar, O.; Adiguzel, Z.; Yilmaz, V. T.; Cetin, Y.; Cevatemre, B.; Arda, N.; Baykal, A. T.; Ulukaya, E.; Acilan, C. Evaluation of the Molecular Mechanisms of a Palladium(II) Saccharinate Complex with Terpyridine as an Anticancer Agent. *Anti-Cancer Drugs* **2014**, *25* (1), 17–29. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e328364c6ad>.
- (118) Kapdi, A. R.; Fairlamb, I. J. S. Anti-Cancer Palladium Complexes: A Focus on PdX<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, Palladacycles and Related Complexes. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (13), 4751–4777. <https://doi.org/10.1039/C4CS00063C>.
- (119) McKeage, M. J.; Maharaj, L.; Berners-Price, S. J. Mechanisms of Cytotoxicity and Antitumor Activity of Gold(I) Phosphine Complexes: The Possible Role of Mitochondria. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, *232* (1–2), 127–135. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00048-6](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00048-6).
- (120) Blakemore, D. Chapter 1. Suzuki-Miyaura Coupling; pp 1–69. <https://doi.org/10.1039/9781782622086-00001>.
- (121) Larhed, M.; Hallberg, A. Microwave-Promoted Palladium-Catalyzed Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (26), 9582–9584. <https://doi.org/10.1021/jo9612990>.
- (122) Häger, M.; Holmberg, K. Phase-Transfer Agents as Catalysts for a Nucleophilic Substitution Reaction in Microemulsions. *Chemistry - A European Journal* **2004**, *10* (21), 5460–5466. <https://doi.org/10.1002/chem.200306048>.
- (123) Okimoto, T.; Swern, D. Phase Transfer Agents. I. Transfer of Permanganate, Periodate, and Cyanate Ions from Aqueous to Organic Phases. Preparation of Quaternary Onium Periodates. *J. Amer. Oil Chem. Soc.* **1977**, *54* (11), A862. <https://doi.org/10.1007/BF02909056>.
- (124) Wallow, T. I.; Novak, B. M. In Aqua Synthesis of Water-Soluble Poly(p-Phenylene) Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (19), 7411–7412. <https://doi.org/10.1021/ja00019a042>.
- (125) Dupuis, C.; Adiey, K.; Charruault, L.; Michelet, V.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. Suzuki Cross-Coupling of Arylboronic Acids Mediated by a Hydrosoluble Pd(0)/TPPTS Catalyst. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (37), 6523–6526. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01301-6).
- (126) Rathi, A. K.; Gawande, M. B.; Zboril, R.; Varma, R. S. Microwave-Assisted Synthesis – Catalytic Applications in Aqueous Media. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, *291*, 68–94. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.01.011>.
- (127) Verma, D. K.; Mahanti, N. K.; Thakur, M.; Chakraborty, S. K.; Srivastav, P. P. Microwave Heating: Alternative Thermal Process Technology for Food Application. In *Emerging Thermal and Nonthermal Technologies in Food Processing*; Srivastav, P. P., Verma, D. K., Patel, A. R., Al-Hilphy, A. R., Eds.; Apple Academic Press: Includes bibliographical references and index., 2020; pp 25–67. <https://doi.org/10.1201/9780429297335-2>.
- (128) Anwar, J.; Shafique, U.; Waheed-uz-Zaman; Rehman, R.; Salman, M.; Dar, A.; Anzano, J. M.; Ashraf, U.; Ashraf, S. Microwave Chemistry: Effect of Ions on

- Dielectric Heating in Microwave Ovens. *Arabian Journal of Chemistry* **2015**, *8* (1), 100–104. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.01.014>.
- (129) Aguilar-Reynosa, A.; Romani, A.; Ma. Rodríguez-Jasso, R.; Aguilar, C. N.; Garrote, G.; Ruiz, H. A. Microwave Heating Processing as Alternative of Pretreatment in Second-Generation Biorefinery: An Overview. *Energy Conversion and Management* **2017**, *136*, 50–65. <https://doi.org/10.1016/j.enconman.2017.01.004>.
- (130) Dawood, K. M.; El-Deftar, M. M. Microwave-Assisted C-C Cross-Coupling Reactions of Aryl and Heteroaryl Halides in Water. *Arkivoc* **2010**, *2010* (9), 319–330. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0011.930>.
- (131) Zhou, J.; Guo, X.; Tu, C.; Li, X.; Sun, H. Aqueous Suzuki Coupling Reaction Catalyzed by Water-Soluble Diimine/Pd(II) Systems. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, *694* (5), 697–702. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.11.060>.
- (132) Hanhan, M. E.; Senemoglu, Y. Microwave-Assisted Aqueous Suzuki Coupling Reactions Catalyzed by Ionic Palladium(II) Complexes. *Transition Met Chem* **2012**, *37* (1), 109–116. <https://doi.org/10.1007/s11243-011-9564-1>.
- (133) dos Santos Castro, K. L.; de Lima, P. G.; e Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A. Microwave Assisted Suzuki Reaction in N-Butylpyridinium Salts/Water Systems. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* (32), 4168–4171. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.06.009>.
- (134) *Phosphorus-31 NMR Spectroscopy*; Kühl, O., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2009. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-79118-8>.
- (135) Ríos, P.; Rodríguez, A.; Conejero, S. Enhancing the Catalytic Properties of Well-Defined Electrophilic Platinum Complexes. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (40), 5333–5349. <https://doi.org/10.1039/D0CC01438A>.
- (136) Dutta, S. Phosphine Supported Metal-Dihydrogen Complexes: Elongation of H–H Bond to Reversible Release of H<sub>2</sub>. *Comptes Rendus Chimie* **2011**, *14* (11), 1029–1053. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2011.08.007>.
- (137) Mitoraj, M. P.; Michalak, A.  $\sigma$ -Donor and  $\pi$ -Acceptor Properties of Phosphorus Ligands: An Insight from the Natural Orbitals for Chemical Valence. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (2), 578–582. <https://doi.org/10.1021/ic901736n>.
- (138) Har-Kedar, I.; Bleehen, N. M. Experimental and Clinical Aspects of Hyperthermia Applied to the Treatment of Cancer with Special Reference to the Role of Ultrasonic and Microwave Heating. In *Advances in Radiation Biology*; Elsevier, 1976; Vol. 6, pp 229–266. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-035406-1.50011-7>.
- (139) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. Microwave Assisted Organic Synthesis—a Review. *Tetrahedron* **2001**, *57* (45), 9225–9283. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00906-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00906-1).
- (140) Pioquinto-Mendoza, J. R.; Conelly-Espinosa, P.; Reyes-Martínez, R.; Toscano, R. A.; Germán-Acacio, J. M.; Avila-Sorrosa, A.; Baldovino-Pantaleón, O.; Morales-Morales, D. A Simple and Facile to Prepare Pd(II) Complex Containing the Pyridyl Imine Ligand [C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N-2-CH<sub>3</sub>CN-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>]. Structural Characterization and Catalytic Evaluation in Suzuki–Miyaura C–C Couplings. *Journal of Organometallic Chemistry* **2015**, *797*, 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.08.024>.

- (141) Valdés, H.; Reyes-Martínez, R.; Pioquinto-Mendoza, J. R.; Avila-Sorrosa, A.; Toscano, R. A.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. Reactivity of 2-(2-Hydroxyphenyl)Benzoxazole and 2-(2-Hydroxyphenyl)Benzothiazole towards Group 10 Transition Metals. Evaluation in Palladium Catalyzed Suzuki–Miyaura C–C Couplings. *Inorganica Chimica Acta* **2015**, *431*, 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2015.03.012>.
- (142) van Leeuwen, P. W. N. M. Homogeneous Metal Catalysis. In *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*; Elsevier, 2016; p B9780124095472112000. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.11101-1>.
- (143) Ye, S.; Ding, C.; Li, C. Artificial Photosynthesis Systems for Catalytic Water Oxidation. In *Advances in Inorganic Chemistry*; Elsevier, 2019; Vol. 74, pp 3–59. <https://doi.org/10.1016/bs.adioch.2019.03.007>.
- (144) Das, P.; Linert, W. Schiff Base-Derived Homogeneous and Heterogeneous Palladium Catalysts for the Suzuki–Miyaura Reaction. *Coordination Chemistry Reviews* **2016**, *311*, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.11.010>.
- (145) D’Alterio, M. C.; Casals-Cruañas, È.; Tzouras, N. V.; Talarico, G.; Nolan, S. P.; Poater, A. Mechanistic Aspects of the Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27* (54), 13481–13493. <https://doi.org/10.1002/chem.202101880>.
- (146) Baruah, J.; Gogoi, R.; Gogoi, N.; Borah, G. A Thiosemicarbazone–Palladium(II)–Imidazole Complex as an Efficient Pre-Catalyst for Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions at Room Temperature in Aqueous Media. *Transit Met Chem* **2017**, *42* (8), 683–692. <https://doi.org/10.1007/s11243-017-0174-4>.
- (147) Begum, T.; Mondal, M.; Borpuzari, M. P.; Kar, R.; Kalita, G.; Gogoi, P. K.; Bora, U. An Immobilized Symmetrical Bis-(NHC) Palladium Complex as a Highly Efficient and Recyclable Suzuki–Miyaura Catalyst in Aerobic Aqueous Media. *Dalton Trans.* **2017**, *46* (2), 539–546. <https://doi.org/10.1039/C6DT03097A>.
- (148) Jindabot, S.; Teerachanan, K.; Thongkam, P.; Kiatisevi, S.; Khamnaen, T.; Phiriyawirut, P.; Charoengchaidet, S.; Sooksimuang, T.; Kongsaree, P.; Sangtrirutnugul, P. Palladium(II) Complexes Featuring Bidentate Pyridine–Triazole Ligands: Synthesis, Structures, and Catalytic Activities for Suzuki–Miyaura Coupling Reactions. *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, *750*, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.10.046>.
- (149) Lehmann, F. Cesium Carbonate (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). *Synlett* **2004**, No. 13, 2447–2448. <https://doi.org/10.1055/s-2004-834787>.
- (150) Gorunova, O. N.; Novitskiy, I. M.; Grishin, Y. K.; Gloriozov, I. P.; Roznyatovsky, V. A.; Khrustalev, V. N.; Kochetkov, K. A.; Dunina, V. V. When Applying the Mercury Poisoning Test to Palladacycle-Catalyzed Reactions, One Should Not Consider the Common Misconception of Mercury(0) Selectivity. *Organometallics* **2018**, *37* (17), 2842–2858. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00363>.
- (151) González-Montiel, S.; Sandoval-Chávez, C. I.; Muñoz-Granados, O.; Martínez-Otero, D.; Vásquez-Pérez, J. M.; Cruz-Borbolla, J.; Velázquez-Jiménez, R.; López, J. A. C–H ⋯ Pd Interactions in Palladium Complexes Derived from Tetrasulfur-Difluorinated Ligands. Experimental, Computational and Catalytic Studies. *Polyhedron* **2019**, *173*, 114115. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.114115>.
- (152) Yılmaz, Ü.; Küçükbay, H.; Deniz, S.; Şireci, N. Synthesis, Characterization and Microwave-Promoted Catalytic Activity of Novel N-Phenylbenzimidazolium Salts

- in Heck-Mizoroki and Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions under Mild Conditions. *Molecules* **2013**, *18* (3), 2501–2517. <https://doi.org/10.3390/molecules18032501>.
- (153) Govindaraju, S.; Rengaraj, A.; Arivazhagan, R.; Huh, Y.-S.; Yun, K. Curcumin-Conjugated Gold Clusters for Bioimaging and Anticancer Applications. *Bioconjugate Chem.* **2018**, *29* (2), 363–370. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00683>.
- (154) Browning, R. J.; Reardon, P. J. T.; Parhizkar, M.; Pedley, R. B.; Edirisinghe, M.; Knowles, J. C.; Stride, E. Drug Delivery Strategies for Platinum-Based Chemotherapy. *ACS Nano* **2017**, *11* (9), 8560–8578. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b04092>.
- (155) Sakulkeo, O.; Wattanapiromsakul, C.; Pitakbut, T.; Dej-adisai, S. Alpha-Glucosidase Inhibition and Molecular Docking of Isolated Compounds from Traditional Thai Medicinal Plant, *Neuropeltis Racemosa* Wall. *Molecules* **2022**, *27* (3), 639. <https://doi.org/10.3390/molecules27030639>.
- (156) Xiong, Y.; Ng, K.; Zhang, P.; Warner, R. D.; Shen, S.; Tang, H.-Y.; Liang, Z.; Fang, Z. In Vitro  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -Amylase Inhibitory Activities of Free and Bound Phenolic Extracts from the Bran and Kernel Fractions of Five Sorghum Grain Genotypes. *Foods* **2020**, *9* (9), 1301. <https://doi.org/10.3390/foods9091301>.

## Anexos

### Instrumentación

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , HSQC y HMBC de los ligantes y los compuestos de Pd(II) fueron efectuados en un equipo Bruker Avance 300 en dimetilsulfóxido deuterado. Los desplazamientos químicos  $\delta$  se reportan en ppm usando como referencia al TMS o la señal residual del disolvente no deuterado del DMSO. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , HSQC y HMBC de los compuestos de platino fueron obtenidos en un equipo VARIAN, Unity Inova de 500MHz en dimetilsulfóxido deuterado.

Las multiplicidades de las señales son abreviadas como simple o singulete (s), doblete (d), doble de dobles (dd), triplete (t). Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro Jeol JMS-SX102A por la técnica FAB<sup>+</sup>, empleando alcohol p-nitrobencílico como matriz.

EL análisis por difracción de Rayos X de monocristal se llevó a cabo con un difractoro marca Bruker modelo Smart Apex, equipado con radiación de Mo ( $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$ ) con detector bidimensional CCD con dispositivo para baja temperatura.

Los resultados de análisis elemental se obtuvieron mediante un equipo Thermo Scientific/Flash 2000.

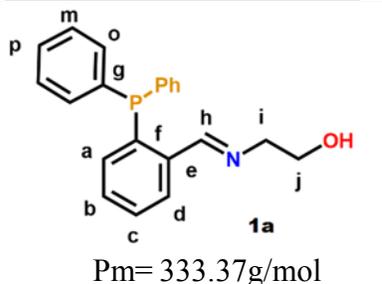
Las reacciones catalíticas realizadas por calentamiento mediante microondas se llevaron a cabo en un equipo CEM Discover SP acoplado a un sistema robótico CEM Explorer.

Las muestras analizadas por cromatografía de gases se realizaron en un equipo Agilent 6890N con columna capilar DB-1MS de 30 metros, acoplado a un aparato Agilent 5973 Inert Mass Selective Detector.

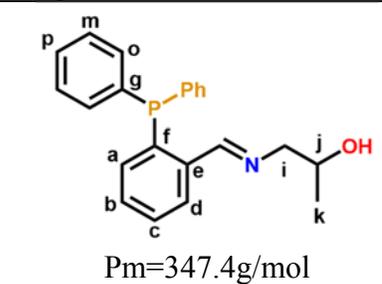
## Síntesis de ligantes

Todos los ligantes fueron preparados en reflujo disolviendo cantidades estequiométricas de 2-(difenilfosfina)-benzaldehído y del respectivo aminoalcohol en 30mL de metanol absoluto durante 4 horas. El progreso de la reacción se manifiesta por el cambio de color de la disolución de amarillo a ámbar. El disolvente se elimina por rotavapor, recuperando un aceite incoloro altamente soluble en disolventes orgánicos y alcoholes.

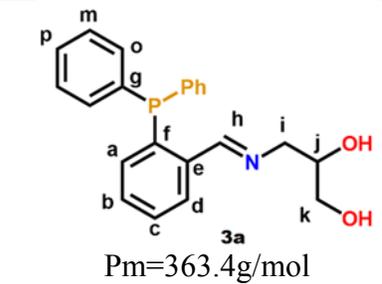
### Compuesto 1a

 <p>Pm= 333.37g/mol</p>	16.9mg (0.28mmol) de 2-aminoetanol (etanolamina) y 80.8mg (0.27mmol) de 2-(difenilfosfina)-benzaldehído en reflujo de metanol. Rendimiento del 99% calculado por RMN de $^1\text{H}$ por la señal residual del protón de aldehído con respecto a la señal del protón imínico.
--	---

### Compuesto 2a

 <p>Pm=347.4g/mol</p>	16 mg (0.2130mmol) de (±)-1-Amino-2-propanol y 61.83mg de 2-(difenilfosfina)-benzaldehído en metanol. Rendimiento >98% por RMN $^1\text{H}$ .
--	---

### Compuesto 3a

 <p>Pm=363.4g/mol</p>	18 mg (0.197mmol) de (±)-3-Amino-1,2-propanodiol y 57.3mg (0.197mmol) de 2-(difenilfosfina)-benzaldehído en metanol. Rendimiento >99% por RMN $^1\text{H}$ .
--	--

### Compuesto 4a

<p>Pm= 347.4g/mol</p>	<p>16 mg (0.213mmol) de 2-amino-1-propanol y 62mg (0.213mmol) de 2-difenilfosfina benzaldehído en metanol. Rendimiento &gt; 99% por RMN <sup>1</sup>H.</p>
-----------------------	--

### Compuesto 5a

<p>Pm= 361.42g/mol</p>	<p>17mg (0.19mmol) de 2-amino-2-butanol y 55.3mg (0.19mmol) de 2-difenilfosfina benzaldehído en metanol. Rendimiento &gt; 99% por RMN de <sup>1</sup>H.</p>
------------------------	---

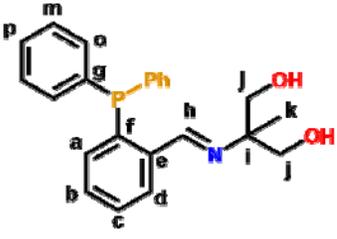
### Compuesto 6a

<p>Pm= 361.42 g/mol</p>	<p>16mg (0.18mmol) de 2-amino-2-metil-1-propanol y 52mg (0.18mmol) de 2-difenilfosfina benzaldehído en reflujo de metanol. Rendimiento del 91.30% por RMN de <sup>1</sup>H.</p>
-------------------------	---

### Compuesto 7a

<p>Pm= 363.4 g/mol</p>	<p>18 mg (0.197mmol) de 2-amino-1,3-propanodiol (serinol) y 57.3mg (0.197mmol) de 2-difenilfosfina benzaldehído en reflujo de metanol. Rendimiento del 99% por RMN de <sup>1</sup>H.</p>
------------------------	--

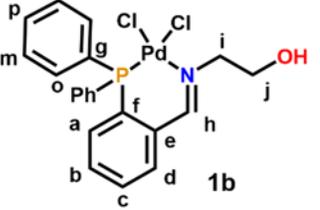
### Compuesto 8a

 <p>Pm= 377.42 g/mol</p>	19 mg (0.18mmol) de 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y 52.45mg (0.18mmol) de 2-difenilfosfina benzaldehído en reflujo de metanol. Rendimiento del 99% por RMN de $^1\text{H}$ .
---	--

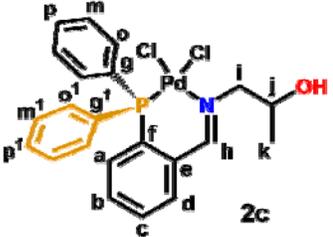
### Síntesis de compuestos de Pd

Los compuestos de paladio se prepararon disolviendo un equivalente del ligantes iminofosfina (**1a-8a**) preparados previamente, y uno de dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio(II) en tetrahidrofurano en reflujo por 12 horas. El progreso de la reacción se evidencia por la formación de un precipitado amarillo claro, con desprendimiento del olor característico del 1,5-ciclooctadienoal que se incorpora al medio de reacción. El precipitado se recupera por filtración al vacío, realizando lavados con pequeñas fracciones de THF y dietil éter frío, obteniendo los compuestos aislados con un rendimiento del 49 al 82%.

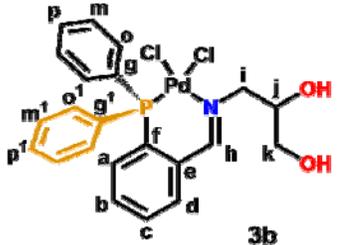
### Compuesto 1b

 <p>Pm= 510.69 g/mol</p>	75.9mg (0.26mmol) de $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$ disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 86.7 mg (0.26mmol) de compuesto <b>1a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 76.45%.
---	---

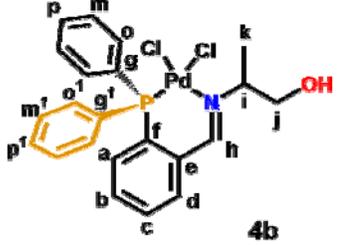
### Compuesto 2b

 <p>Pm= 524.72g/mol</p>	65mg (0.227mmol) de $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$ disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 79 mg (0.227mmol) de compuesto <b>2a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 78.87%.
--	---

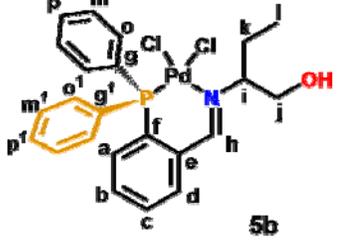
### Compuesto 3b

 <p>Pm= 540.72g/mol</p>	70mg (0.245mmol) de [Pd(COD)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 89 mg (0.245mmol) de compuesto <b>3a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 79.20%.
--	--

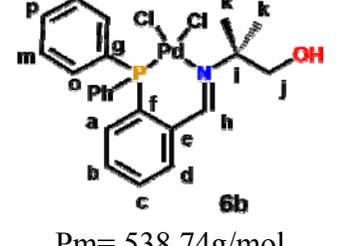
### Compuesto 4b

 <p>Pm=524.72 g/mol</p>	66.4mg (0.23mmol) de [Pd(COD)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 79.9mg (0.23mmol) de compuesto <b>4a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 82.43%.
--	---

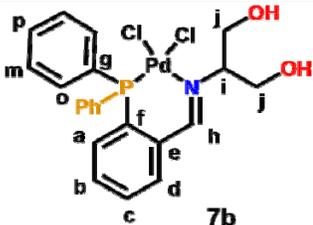
### Compuesto 5b

 <p>Pm= 538.74g/mol</p>	87.5mg (0.31mmol) de [Pd(COD)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 112mg (0.31mmol) de compuesto <b>5a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 77.71%.
--	--

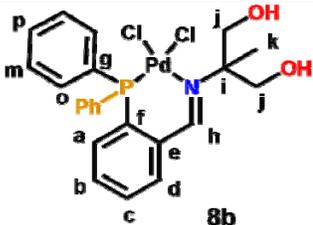
### Compuesto 6b

 <p>Pm= 538.74g/mol</p>	66mg (0.231mmol) de [Pd(COD)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 83.5 mg (0.23mmol) de compuesto <b>6a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 71.42%.
--	---

### Compuesto 7b

 <p>Pm= 540.72g/mol</p>	81mg (0.283mmol) de [Pd(COD)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 103 mg (0.283mmol) de compuesto <b>7a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 72.22%.
--	---

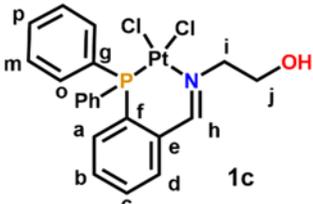
### Compuesto 8b

 <p>Pm= 554.74g/mol</p>	75mg (0.26mol) de [Pd(COD)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 99 mg (0.26mmol) de compuesto <b>7a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 49.24%.
--	---

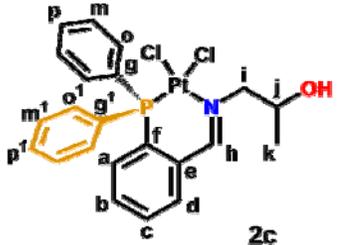
## Síntesis de compuestos de Pt

Al igual que los compuesto de Pd(II), los derivados de Pt(II) se prepararon a partir de un equivalente de ligante (**1a-8a**) y uno del precursor de platino(II) [Pt(C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>S)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] para los compuestos **2c-7c**, y [Pt(COD)Cl<sub>2</sub>] para el compuesto **1c** en reflujo de THF por 12h, hasta la obtención de un precipitado amarillo-verde. El sólido formado se filtró por vacío y lavado con porciones de THF y dietil éter frío. Los rendimientos obtenidos fueron entre el 37 y el 83%.

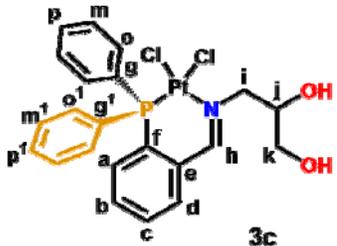
### Compuesto 1c.

 <p>Pm= 599.35g/mol</p>	70mg (0.187mol) de [Pt(COD)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 62 mg (0.187mmol) de compuesto <b>1a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 66.53%.
--	---

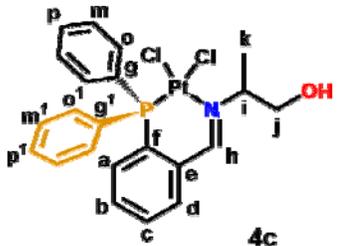
### Compuesto 2c

 <p>Pm= 613.38g/mol</p>	75mg (0.192mmol) de [Pt(C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> S)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 66.7 mg (0.192mmol) de compuesto <b>2a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 60.96%.
--	--

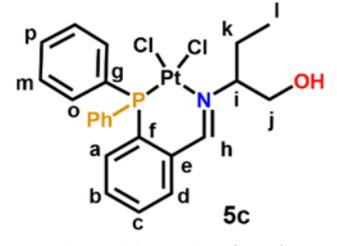
### Compuesto 3c

 <p>Pm= 629.38g/mol</p>	68mg (0.174mmol) de [Pt(C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> S)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de CHCl <sub>3</sub> son agregados a una solución con 63.32 mg (0.174mmol) de compuesto <b>3a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 78.19%.
--	---

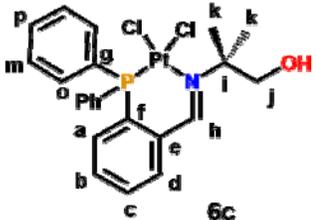
### Compuesto 4c

 <p>Pm= 613.38g/mol</p>	84mg (0.215mmol) de [Pt(C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> S)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 74.7 mg (0.215mmol) de compuesto <b>4a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 73.21%.
--	--

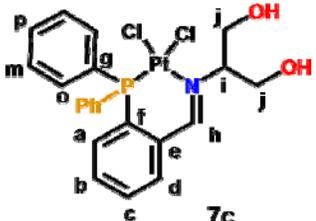
### Compuesto 5c

 <p>Pm=627.41 g/mol</p>	80mg (0.205mmol) de [Pt(C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> S)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 74.1 mg (0.205mmol) de compuesto <b>5a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 83.54%.
--	--

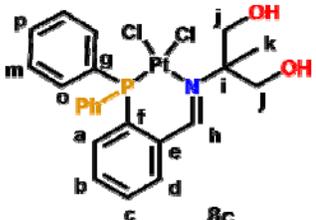
### Compuesto 6c

 <p>Pm= 627.41g/mol</p>	77mg (0.197mmol) de [Pt(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 71 mg (0.205mmol) de compuesto <b>6a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 65.54%.
--	--

### Compuesto 7c

 <p>Pm= 629.38g/mol</p>	84mg (0.215mmol) de [Pt(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 78.2 mg (0.215mmol) de compuesto <b>7a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 64.3%.
--	---

### Compuesto 8c

 <p>Pm=643.41 g/mol</p>	85mg (0.217mmol) de [Pt(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S)Cl <sub>2</sub> ] disueltos en 25mL de THF son agregados a una solución con 82.2 mg (0.217mmol) de compuesto <b>8a</b> en el mismo disolvente. Rendimiento del 37.05%.
--	--

### Pruebas catalíticas.

Para la evaluación catalítica de los compuestos de paladio **1b-8b** se colocaron aproximadamente 125mg (0.8mmol) de bromobenceno y 115mg (0.95mmol) de ácido fenilborónico con dos equivalentes de la base en un tubo de catálisis de 10mL, agregando 5mL de DMF o 4mL de agua destilada con 2mL de DMF. El catalizador fue agregado pesando gotas de una disolución del compuesto en concentraciones 0.001% m/m de paladio en DMF, para así obtener las cantidades deseadas de 1%, 0.5% y 0.1%mol del

catalizador con respecto al bromobenceno. El procedimiento es análogo cuando se emplearon los bromobenzenos para-sustituídos.

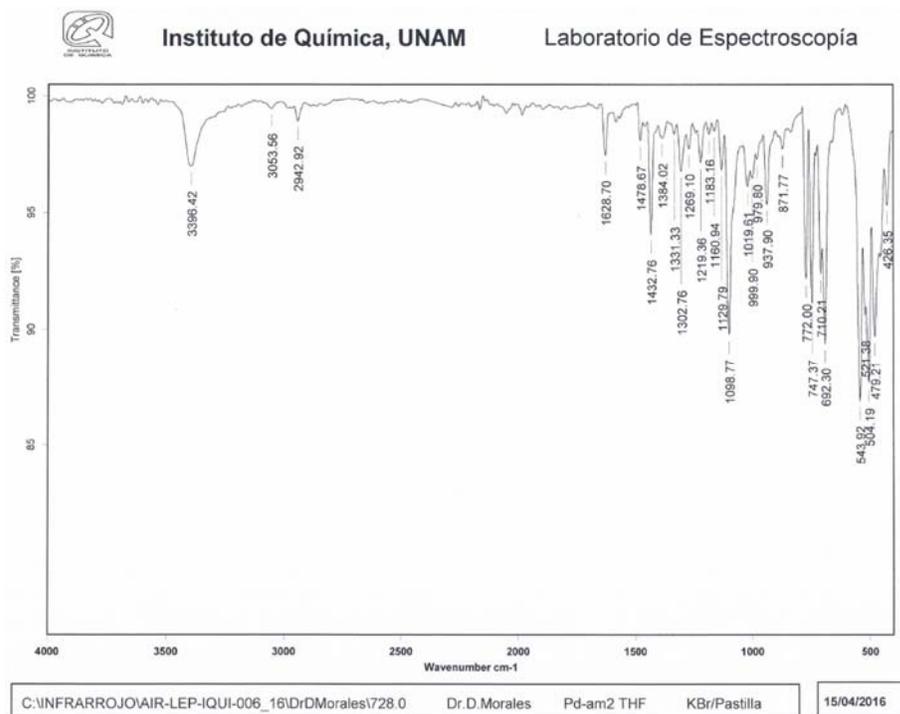
#### Análisis en CG-MS

Para las reacciones llevadas a cabo en DMF, se tomaron aproximadamente 15 gotas del sobrenadante del tubo de reacción, mezclándolo con 2mL de 1,2- dicloroetano. La disolución se filtró con una columna empacada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y celita. La disolución resultante se monta en un vial para ser inyectado en el equipo y así conocer las proporciones de bromobenceno residual y bifenilo formado.

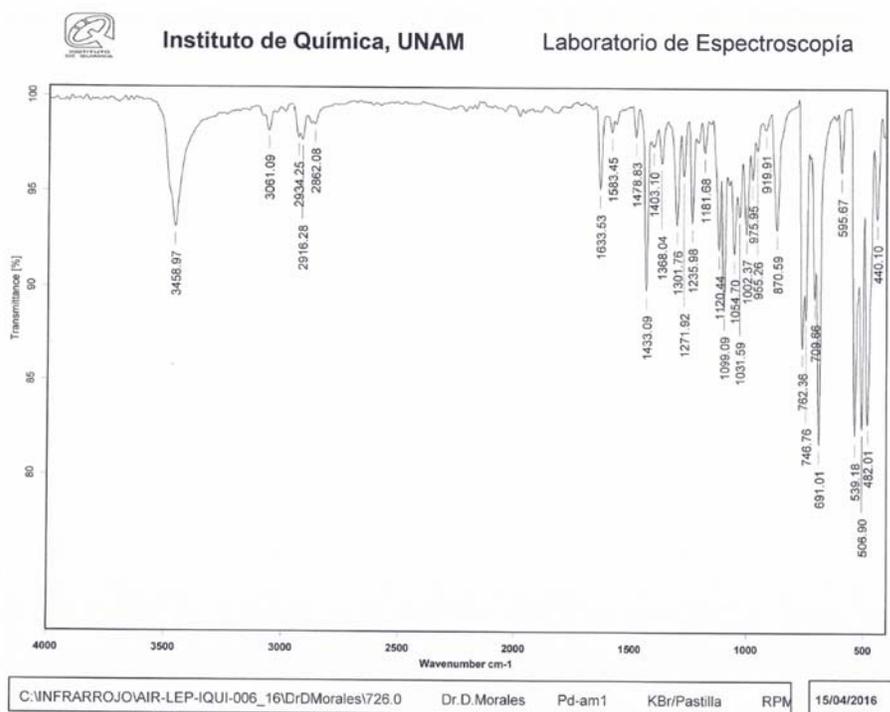
Para las reacciones llevadas a cabo en DMF/agua 1:2, se agregaron aproximadamente 5mL de diclorometano en el tubo de catálisis, se agitó vigorosamente para llevar a cabo la extracción del bifenilo y el bromobenceno residual. Se deja reposar hasta la formación de dos fases. Se tomaron 15 gotas de la fase orgánica halogenada, filtrándola con una columna empacada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y celita, completando a un volumen final de 2mL de 1,2- dicloroetano. De igual forma, la disolución resultante se monta en un vial para ser inyectado en el equipo y así conocer las proporciones de bromobenceno residual y bifenilo formado. Todas las pruebas se realizaron por duplicado.

Espectros FT-IR compuestos de Pd.

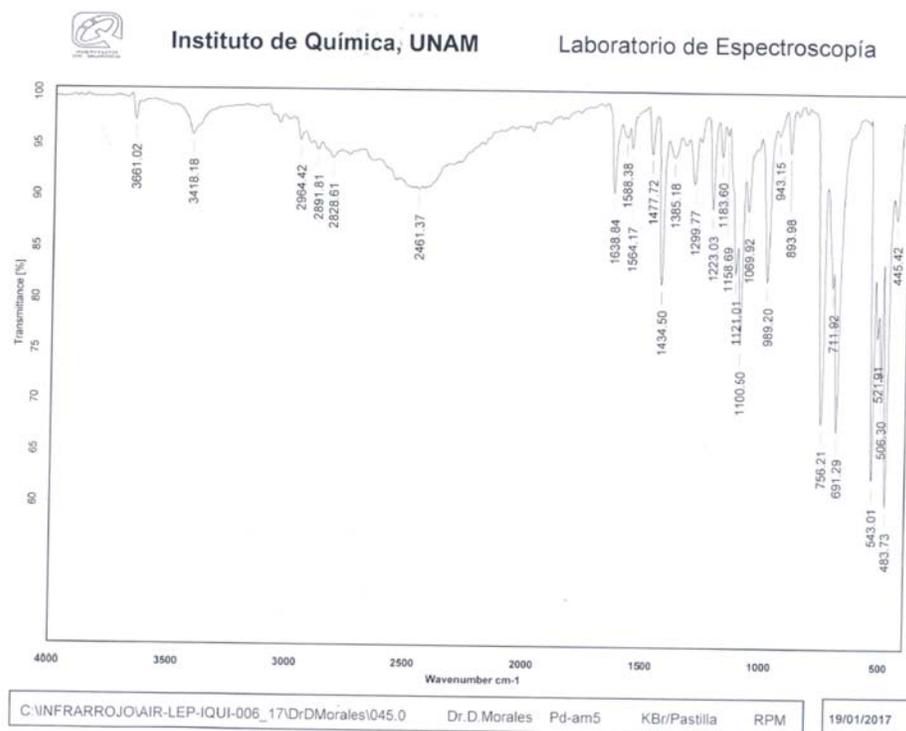
### Compuesto 2b



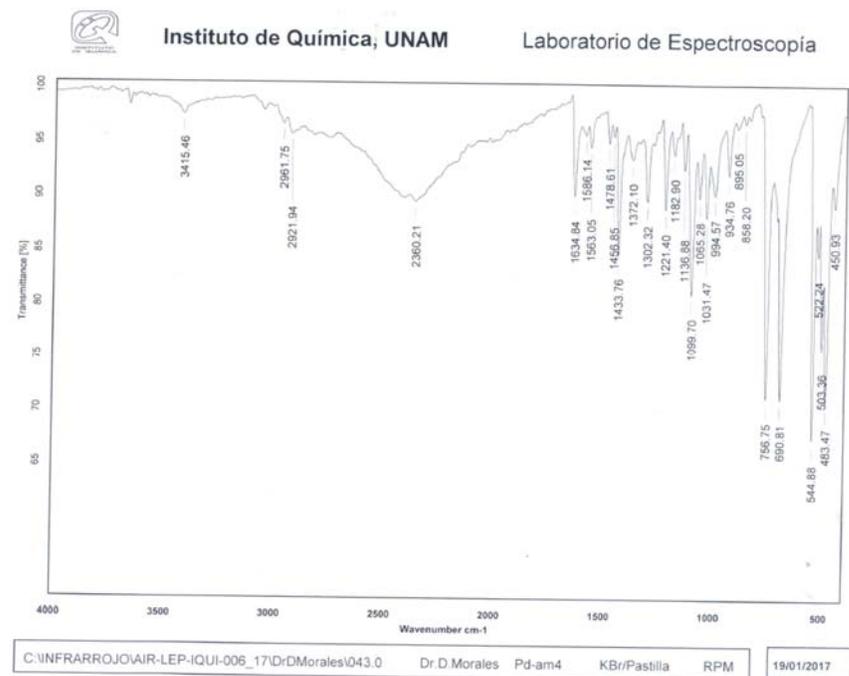
### Compuesto 3b



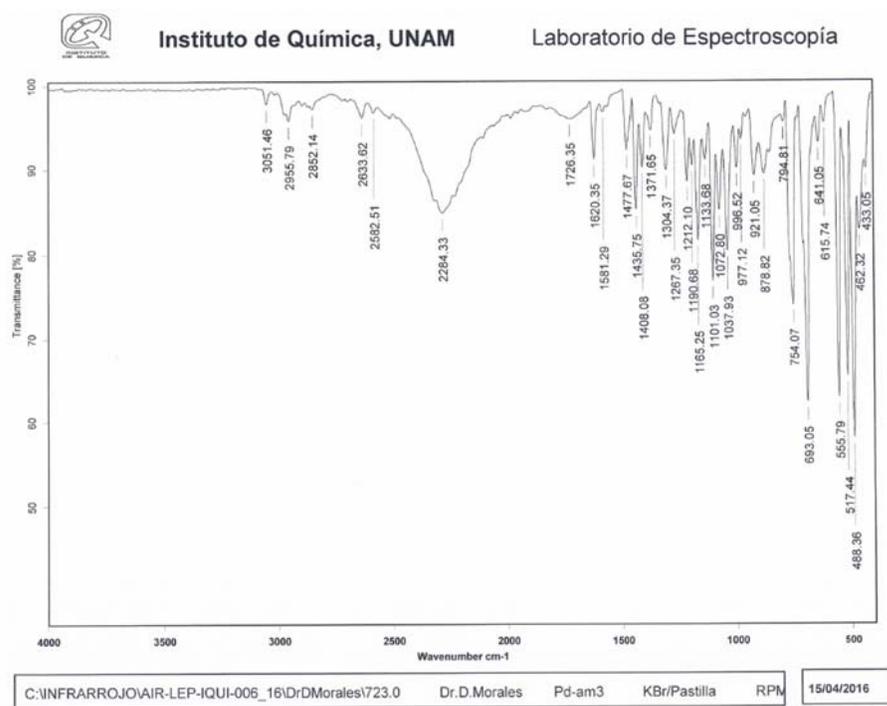
## Compuesto 4b



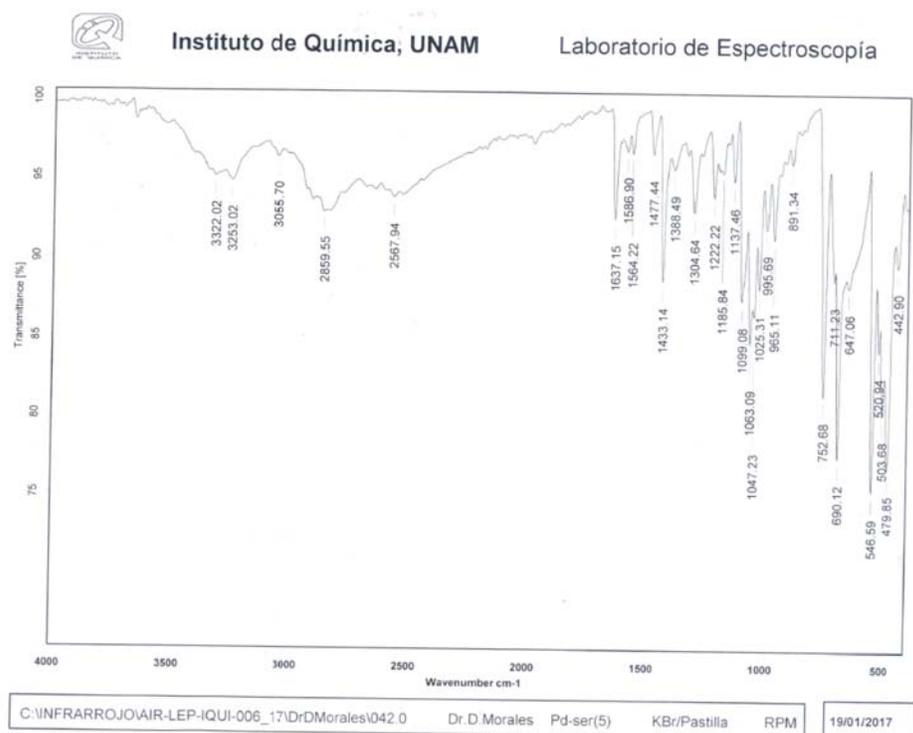
## Compuesto 5b



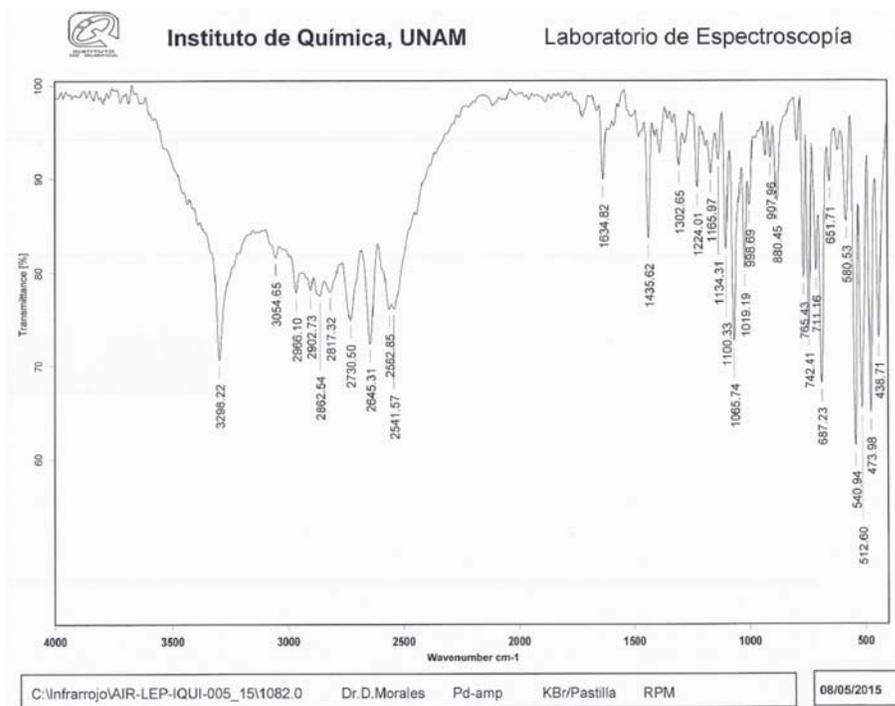
## Compuesto 6b



## Compuesto 7b

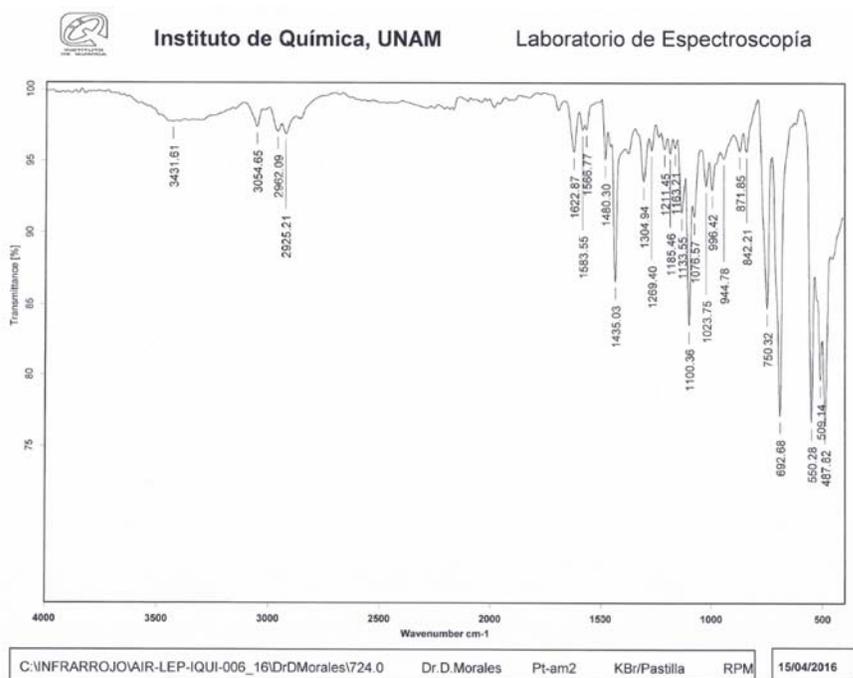


## Compuesto 8b

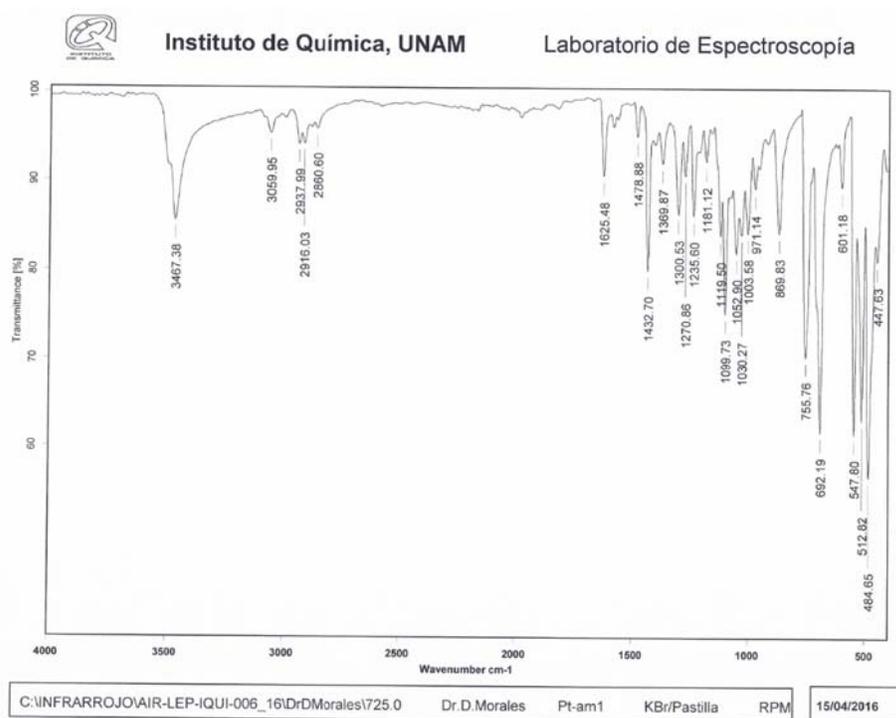


Espectros FT-IR compuestos de Pt.

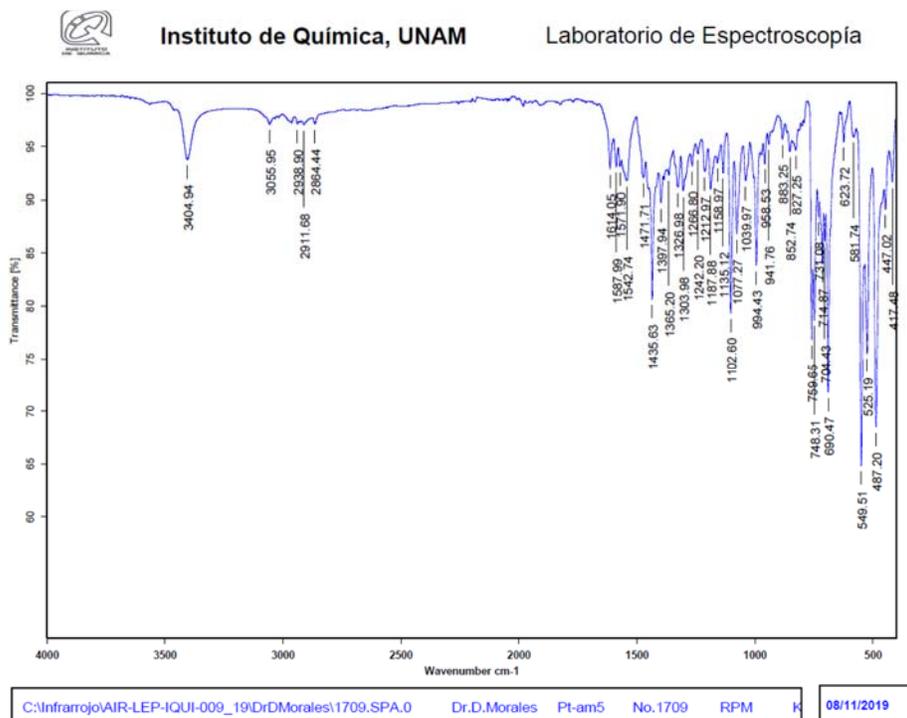
## Compuesto 2c



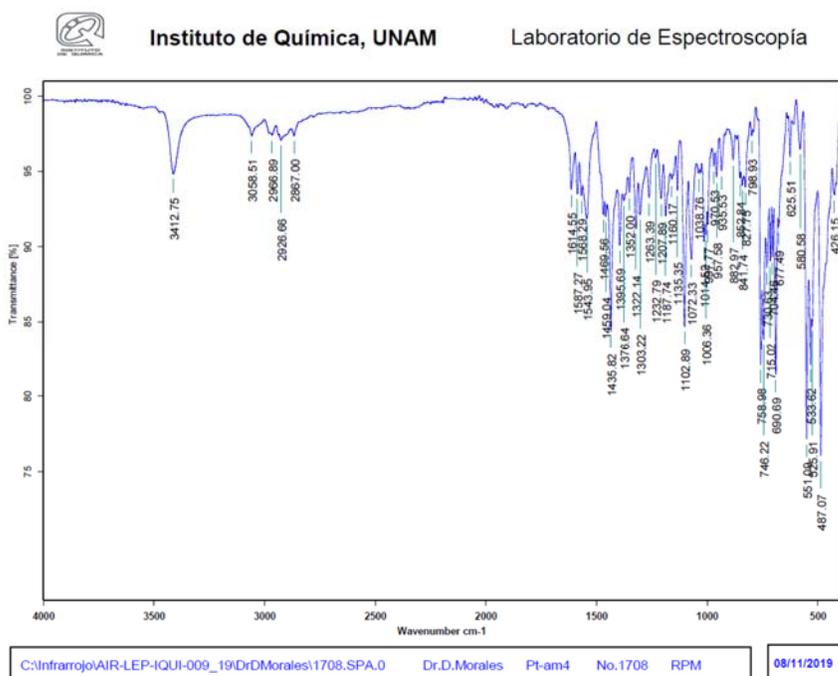
## Compuesto 3c



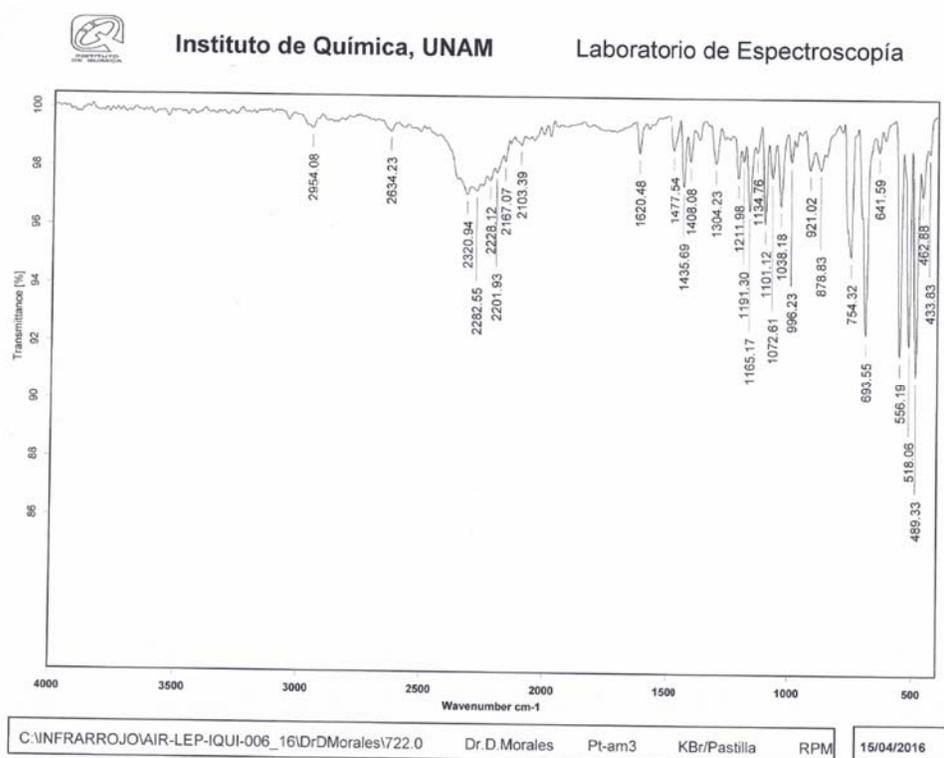
## Compuesto 4c.



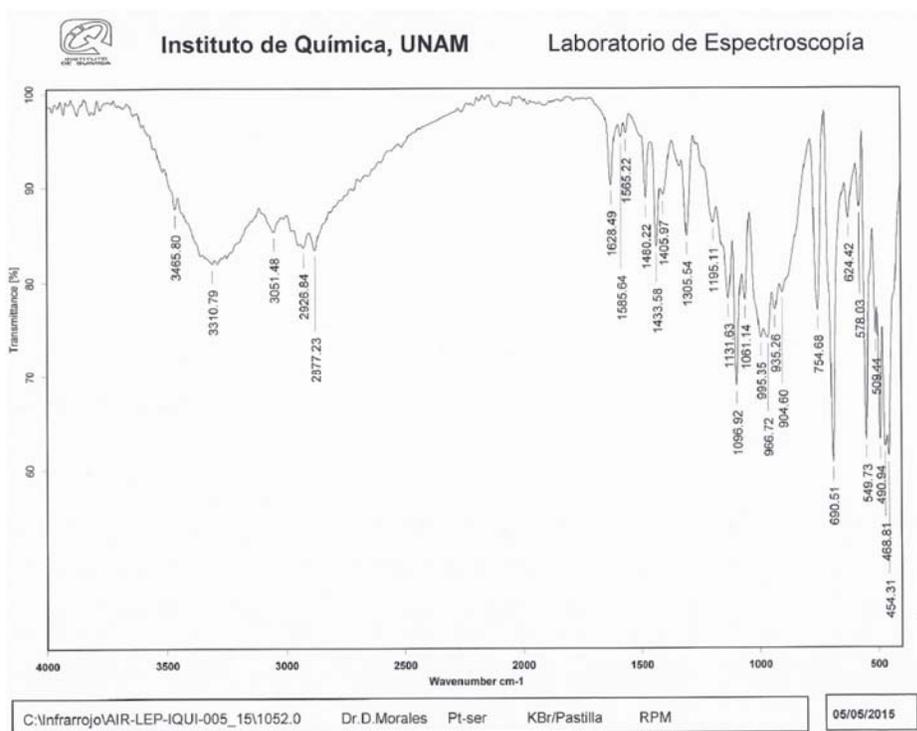
## Compuesto 5c



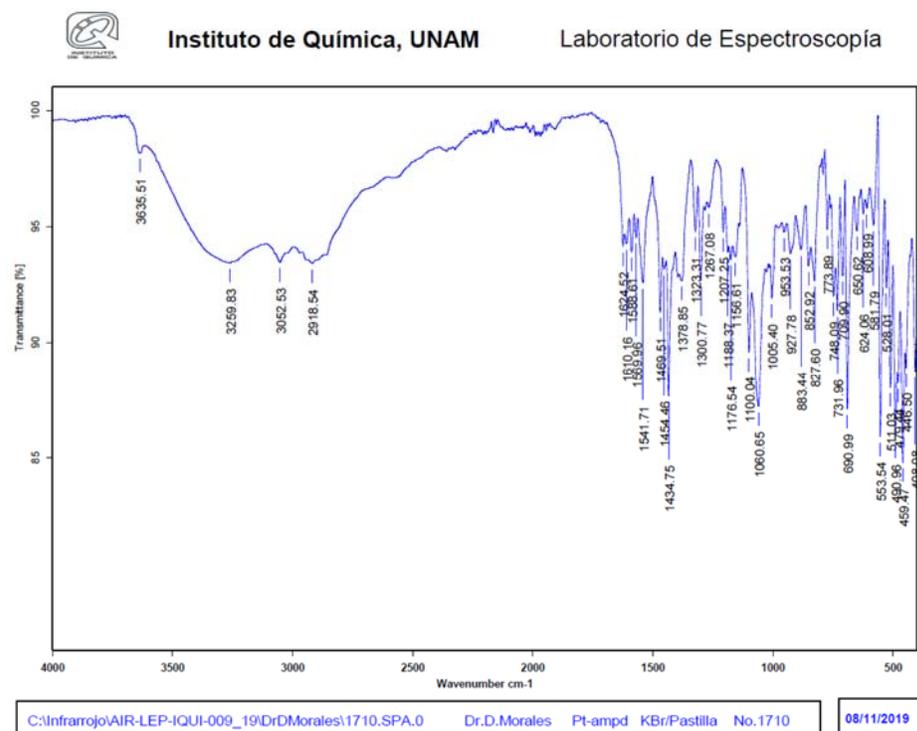
## Compuesto 6c



## Compuesto 7c



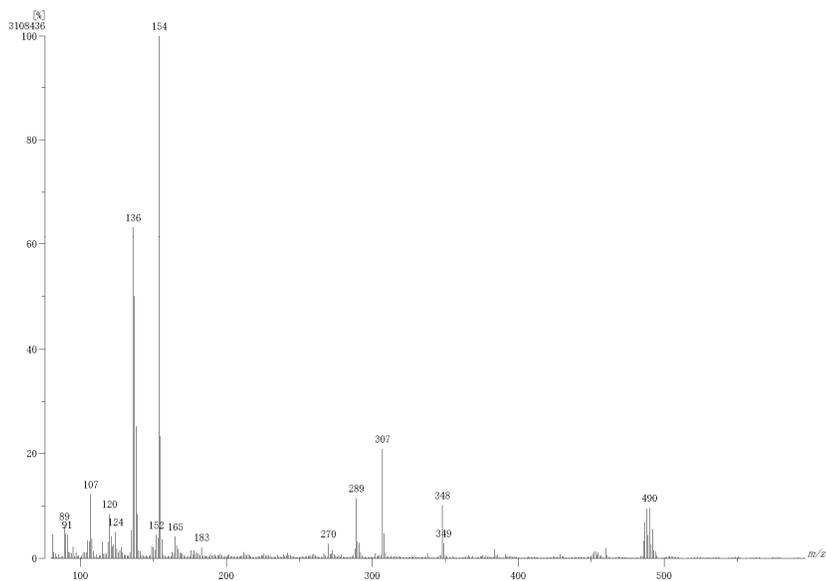
## Compuesto 8c



# Espectros de masas FAB+ de compuestos de Pd

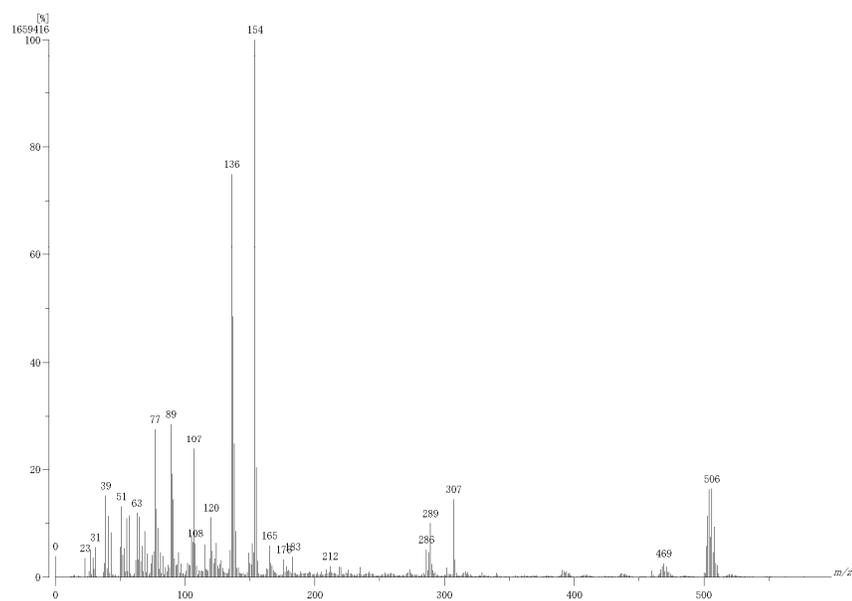
## Compuesto 2b

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales055 Date : 20-Oct-2015 12:38  
Instrument : MStation  
Sample : 2223 Pd-sav2  
Note : Luis Velasco  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linea)  
RT : 0.00 min Scan# : (1.12) Temp : 3276.7 deg.C  
BP : m/z 154 Int. : 298.44 (3108436)  
Output m/z range : 80 to 537 Cut Level : 0.00 %



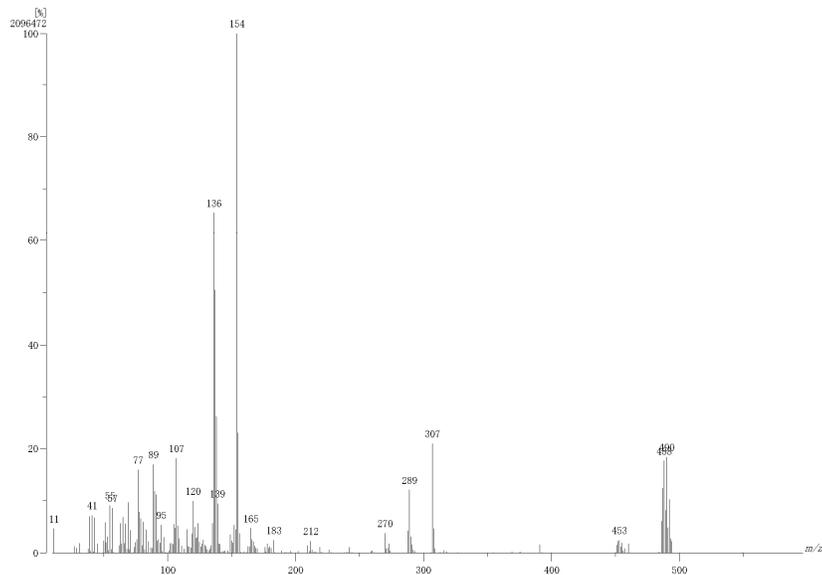
## Compuesto 3b

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales110 Date : 09-Feb-2016 12:34  
Instrument : MStation  
Sample : 307 Pd-sav1  
Note : Luis Velasco  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linea)  
RT : 0.29 min Scan# : (2.11) Temp : 3276.7 deg.C  
BP : m/z 154 Int. : 158.25 (1659416)  
Output m/z range : 0 to 598 Cut Level : 0.00 %



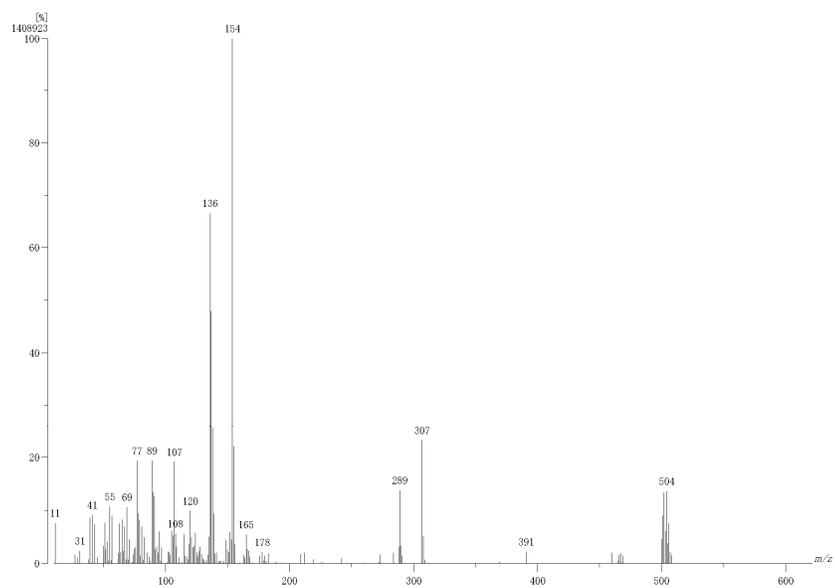
## Compuesto 4b

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales027 Date : 07-Mar-2017 15:52  
Instrument : MStation  
Sample : 562 PG-mS  
Note : -Luis Velasco  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.15 min Scan# : (2,1) Temp : 3276.7 degC  
BP : m/z 154 Int : 199.04 (2096472)  
Output m/z range : 10 to 596 Cut Level : 0.00 %



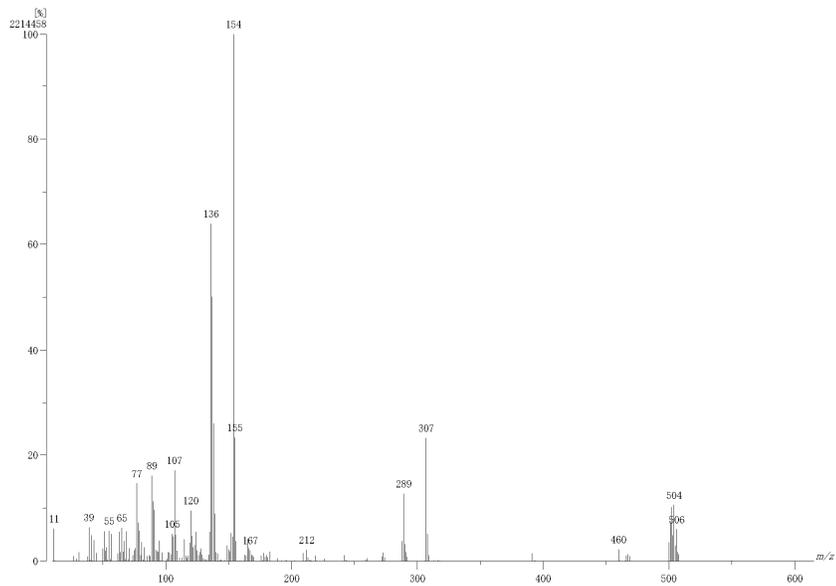
## Compuesto 5b

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales028 Date : 07-Mar-2017 15:57  
Instrument : MStation  
Sample : 561 PG-mS  
Note : -Luis Velasco  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.15 min Scan# : (2,1) Temp : 3276.7 degC  
BP : m/z 154 Int : 134.37 (1408923)  
Output m/z range : 10 to 621 Cut Level : 0.00 %



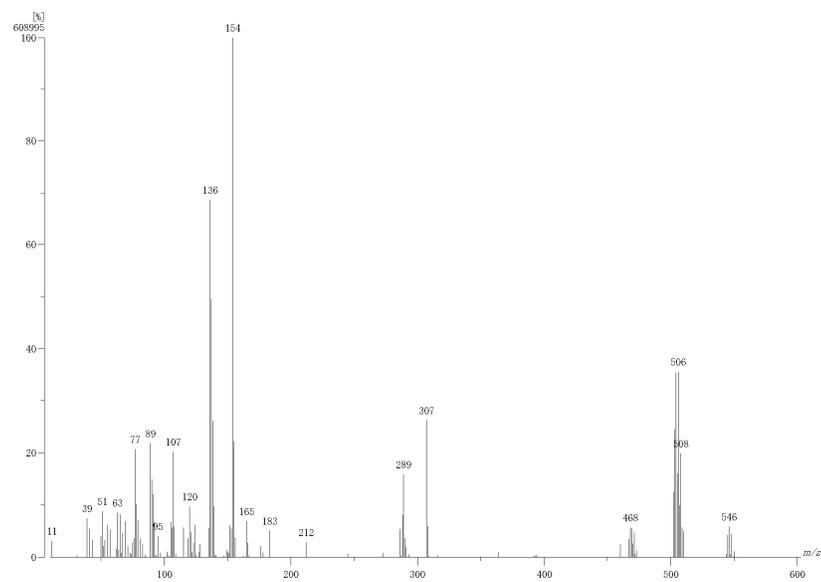
## Compuesto 6b

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales029 Date : 07-Mar-2017 16:06  
Instrument : MSStation  
Sample : 560 Pd-am3  
Note : Luis Vilasoa  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.15 min Scan# : (2.31) Temp : 3276.7 deg.C  
BP : m/z 154 Int. : 211.19 (2214458)  
Output m/z range : 10 to 615 Cut Level : 0.00 %



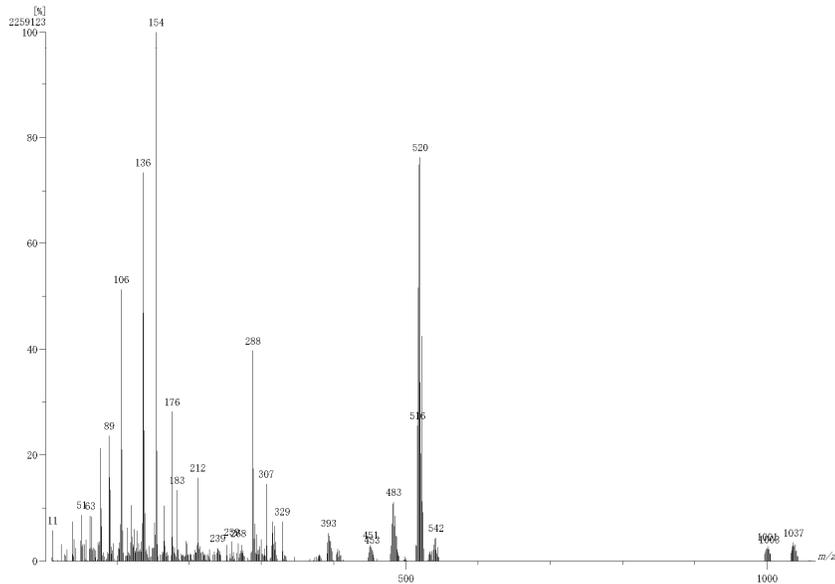
## Compuesto 7b

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales010 Date : 02-Mar-2015 18:06  
Instrument : MSStation  
Sample : 615 Pd-scr16  
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.58 min Scan# : (3.23) Temp : 3276.7 deg.C  
BP : m/z 154 Int. : 58.08 (60895)  
Output m/z range : 10 to 600 Cut Level : 0.00 %



## Compuesto 8b

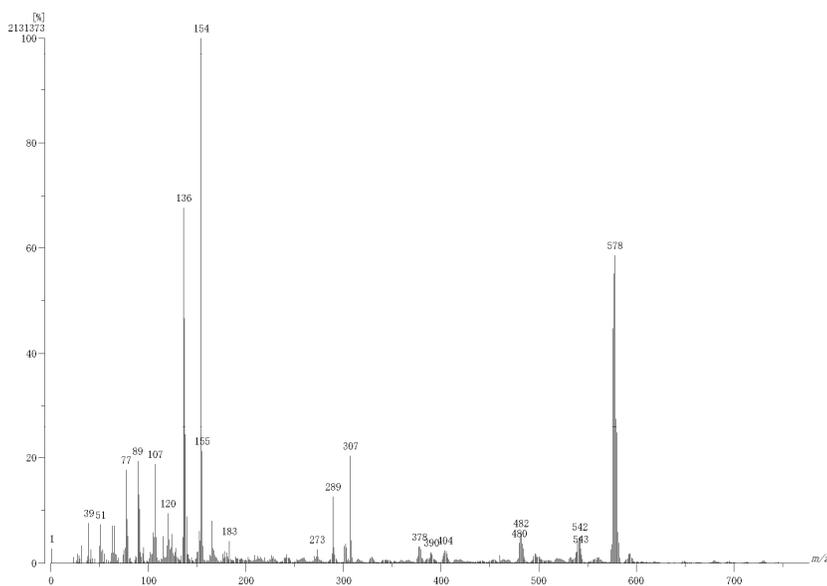
[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales012 Date : 05-May-2015 15:35  
Instrument : MSStation  
Sample : 1338 Pd-rand  
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.00 min Scan# : 1117 Temp : 3276.7 degC  
BP : m/z 154 Int. : 21545 (2259123)  
Output m/z range : 10 to 1088 Cut Level : 0.00 %



## Espectros de masas FAB+ de compuestos de Pt

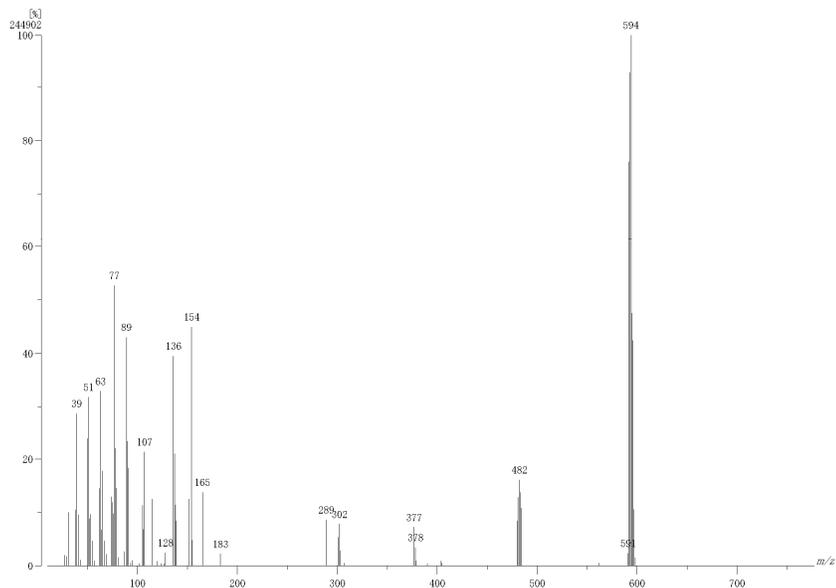
### Compuesto 2c

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales051 Date : 28-Apr-2017 16:42  
Instrument : MSStation  
Sample : 950 Pt-am2(THF)  
Note : Luis Velasco  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.78 min Scan# : 684 Temp : 3276.7 degC  
BP : m/z 154 Int. : 20329 (2131373)  
Output m/z range : 0 to 777 Cut Level : 0.00 %



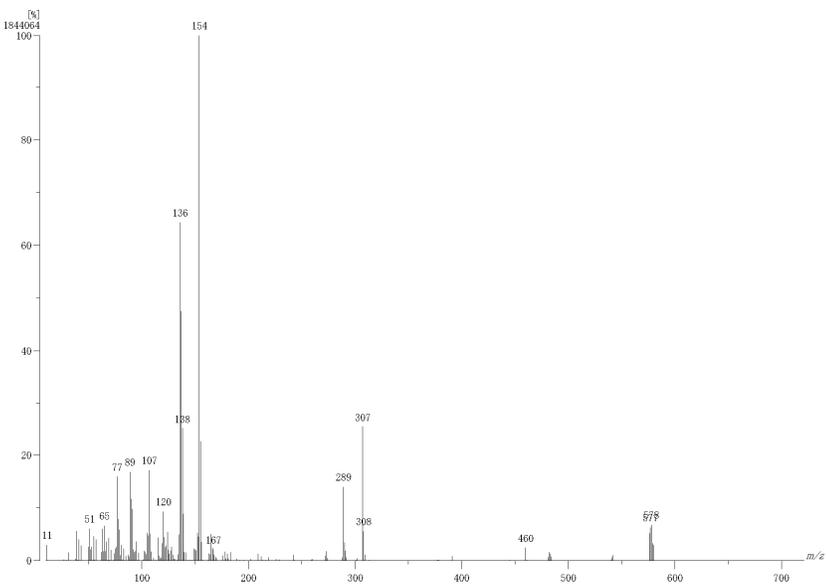
## Compuesto 3c

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales010 Date : 25-Jan-2017 13:12  
Instrument : MStation  
Sample : 121 Pt-ant  
Note : - Luis Velasco  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.15 min Scan# : (2.18) Temp : 3276.7 deg.C  
BP : m/z 594 Int. : 23.38 (244902)  
Output m/z range : 10 to 777 Cut Level : 0.00 %



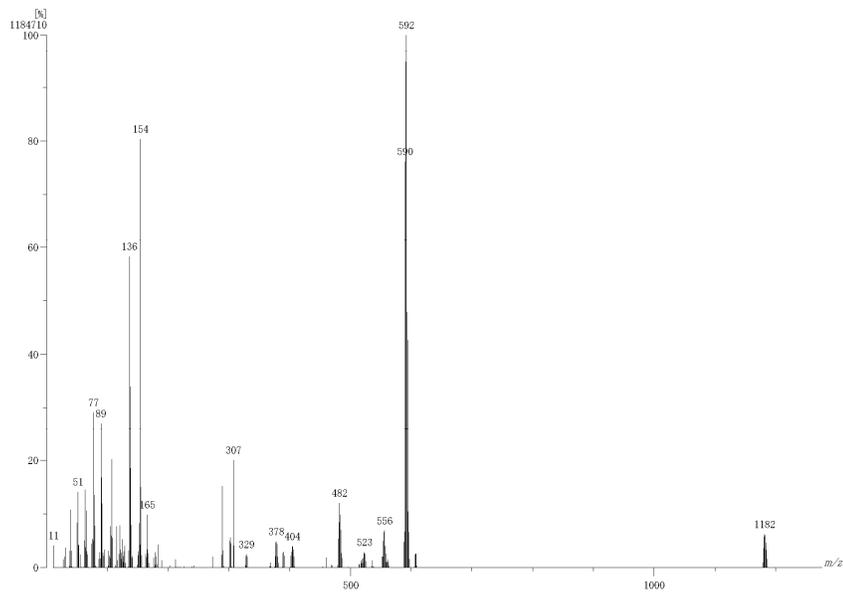
## Compuesto 4c

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales063 Date : 16-Mar-2017 14:40  
Instrument : MStation  
Sample : 668 Pt-ant  
Note : - Luis Velasco  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.15 min Scan# : (2.22) Temp : 3276.7 deg.C  
BP : m/z 154 Int. : 175.88 (1844064)  
Output m/z range : 10 to 721 Cut Level : 0.00 %



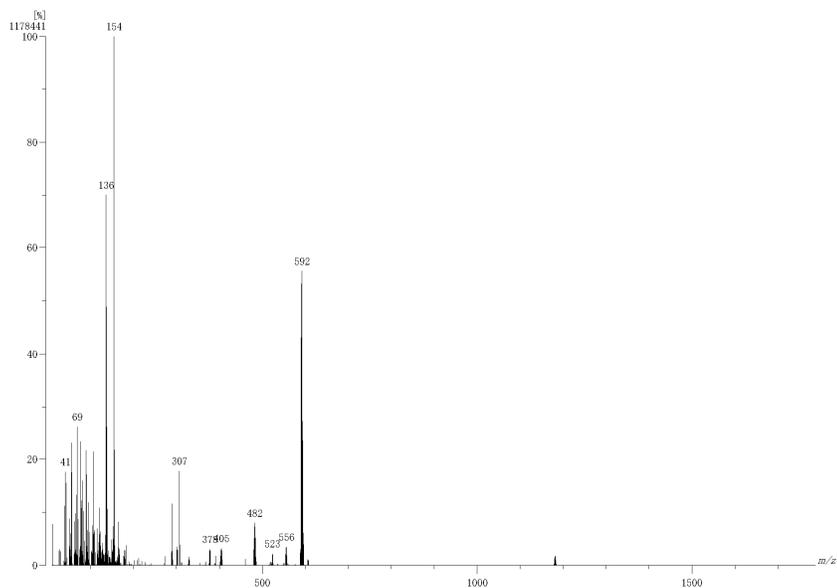
## Compuesto 5c

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales000 Date : 25-Jan-2017 12:59  
Instrument : MStation  
Sample : 122 Pt-us4  
Note : Luis Velasco  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 1.21 min Scan# : 10(32) Temp : 3276.7 deg.C  
BP : m/z 592 Int. : 11238 (1184710)  
Output m/z range : 10 to 1277 Cut Level : 0.00 %



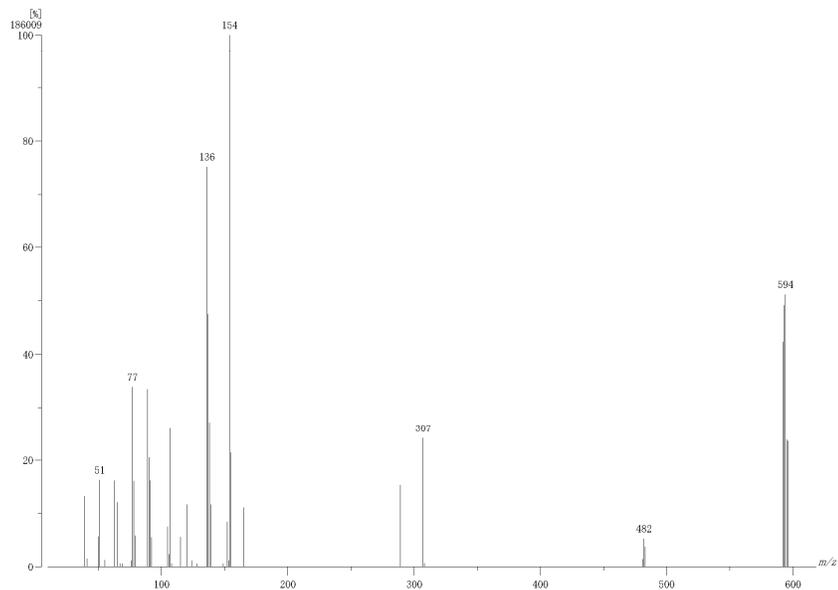
## Compuesto 6c

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales000 Date : 07-Mar-2017 16:12  
Instrument : MStation  
Sample : 570 Pt-us3  
Note : Luis Velasco  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.29 min Scan# : 3(16) Temp : 3276.7 deg.C  
BP : m/z 154 Int. : 11238 (1178441)  
Output m/z range : 10 to 1788 Cut Level : 0.00 %



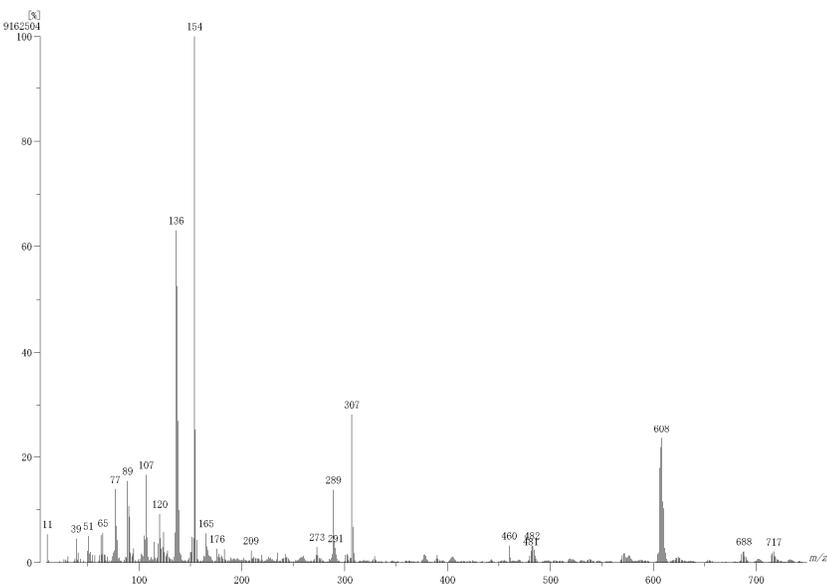
## Compuesto 7c

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales011 Date : 02-Mar-2015 18:13  
Instrument : MStation  
Sample : 616 Pt-serim  
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.15 min Scan# : (2.18) Temp : 3276.7 deg.C  
BP : m/z 154 Int. : 17.74 (186009)  
Output m/z range : 10 to 618 Cut Level : 0.00 %



## Compuesto 8c

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr David Morales049 Date : 10-Aug-2015 16:22  
Instrument : MStation  
Sample : 2432 Pt-ramp  
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.58 min Scan# : (5.30) Temp : 3276.7 deg.C  
BP : m/z 154 Int. : 873.81 (9162504)  
Output m/z range : 10 to 749 Cut Level : 0.00 %

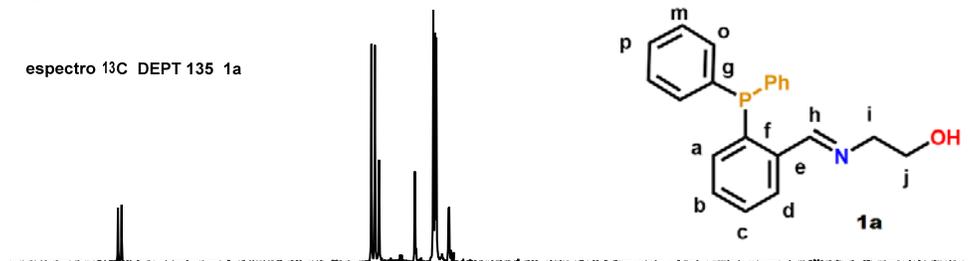


## Anexos RMN ligantes

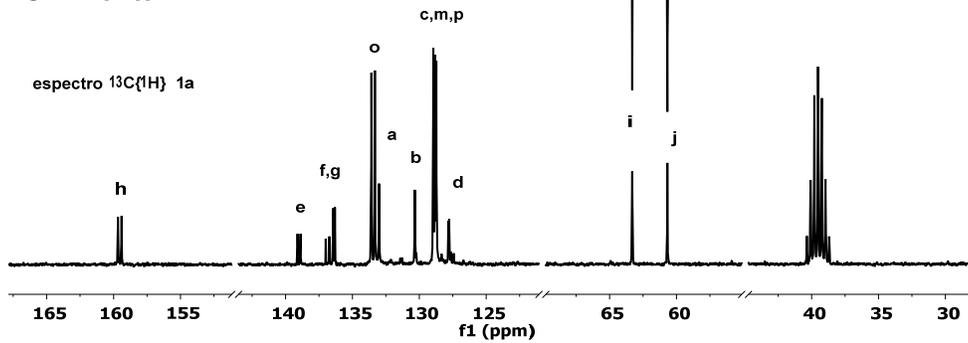
### 1a

Espectro  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

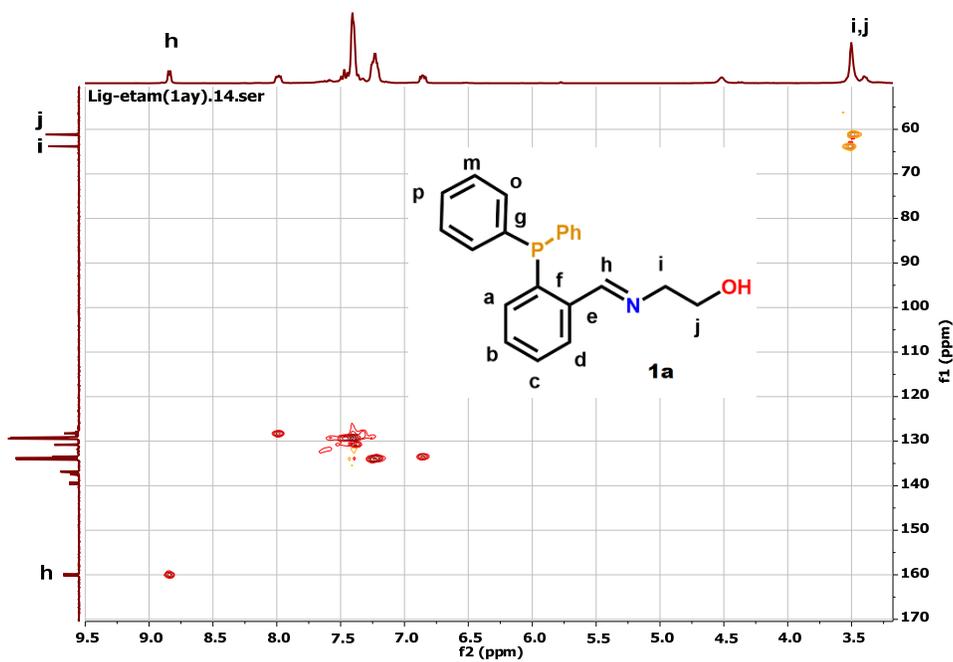
Lig-etam(1ay).12.fid



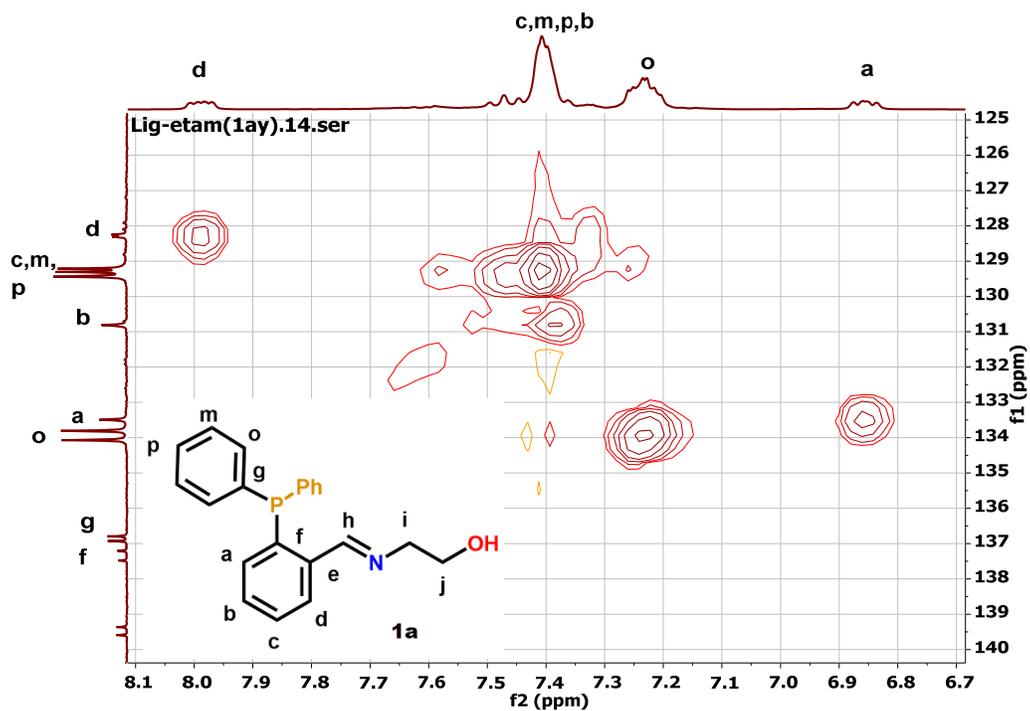
Lig-etam(1ay).11.fid



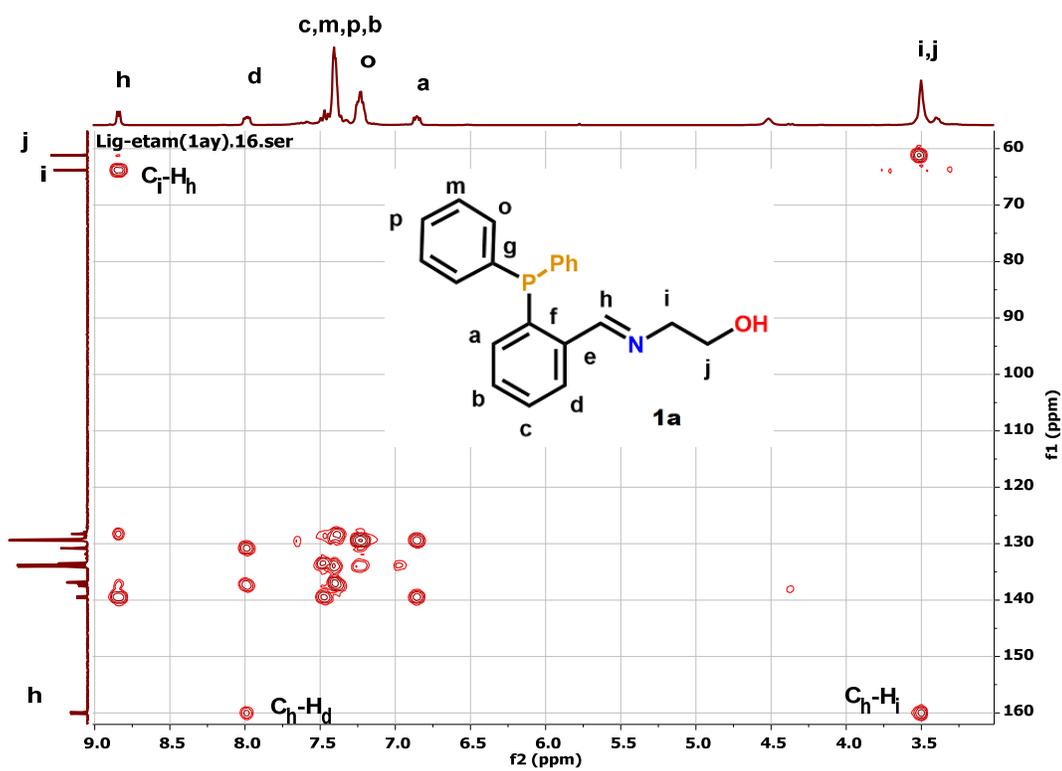
Espectro bidimensional HSQC 1a



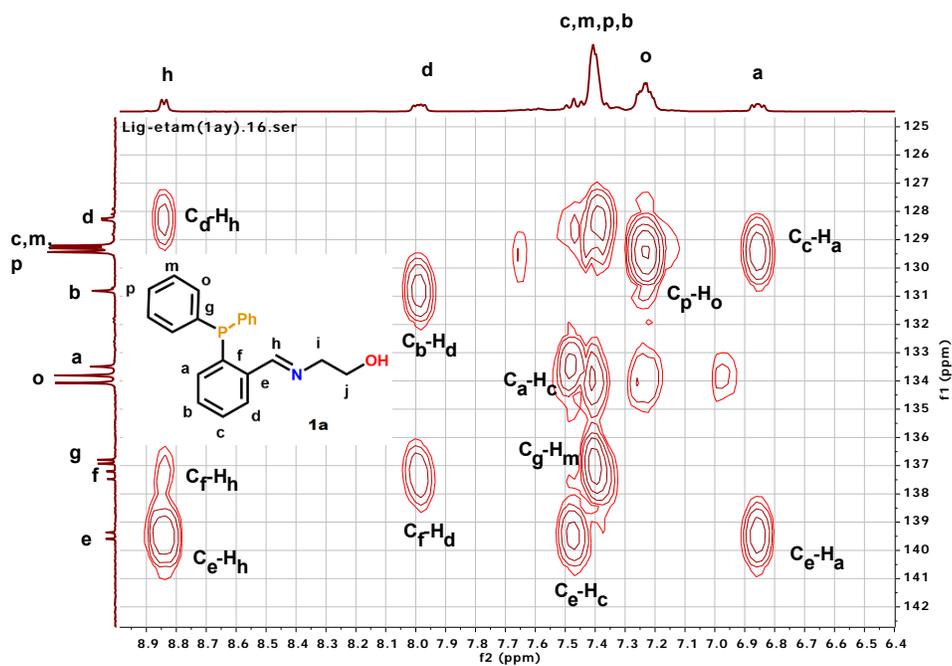
Espectro bidimensional HSQC 1a en zona de aromáticos



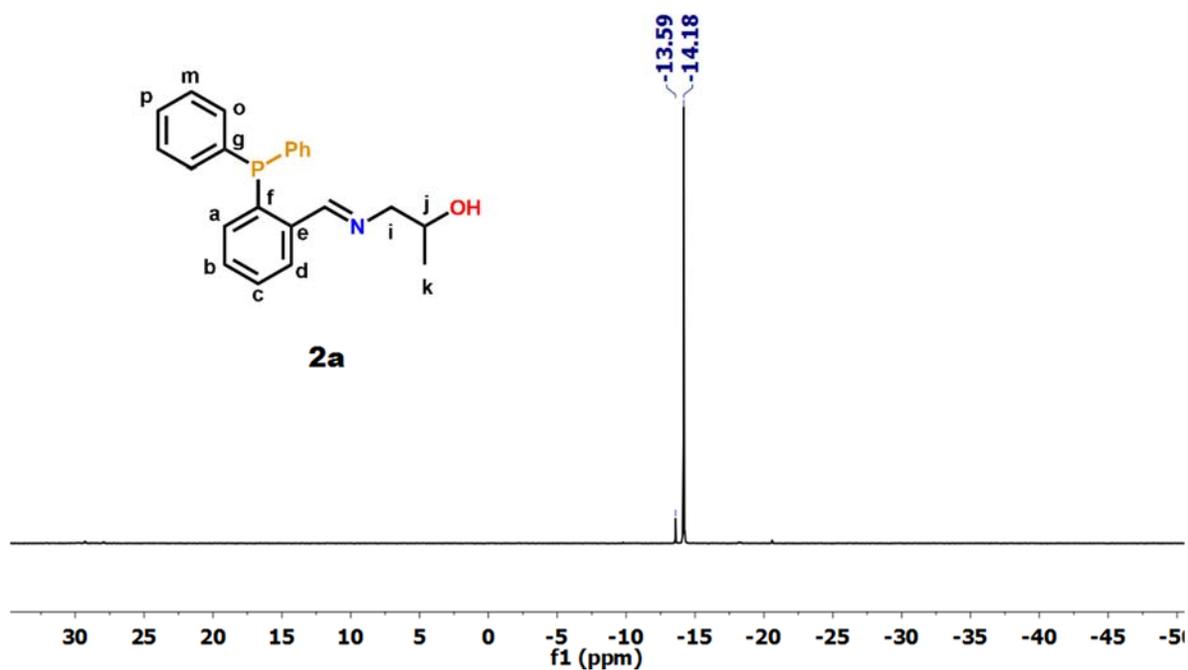
Espectro bidimensional HMBC 1a



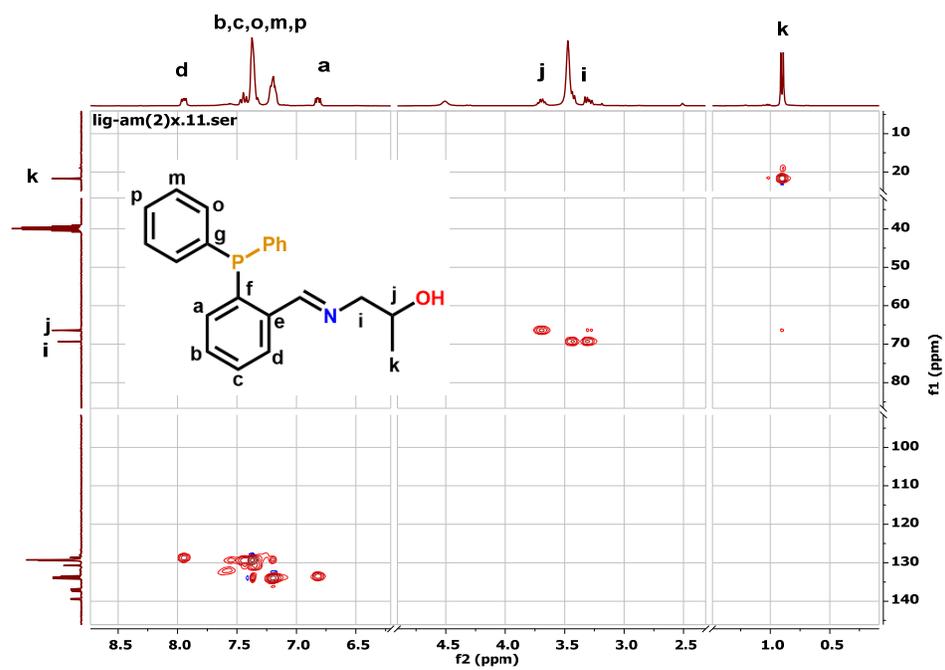
Espectro bidimensional HMBC **1a** en zona de aromáticos



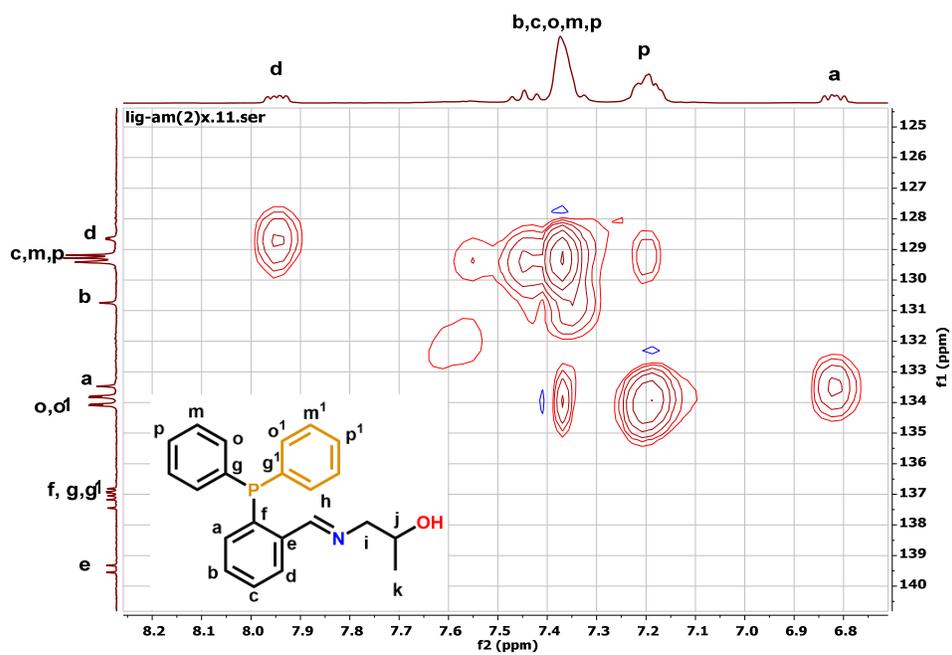
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **2a**



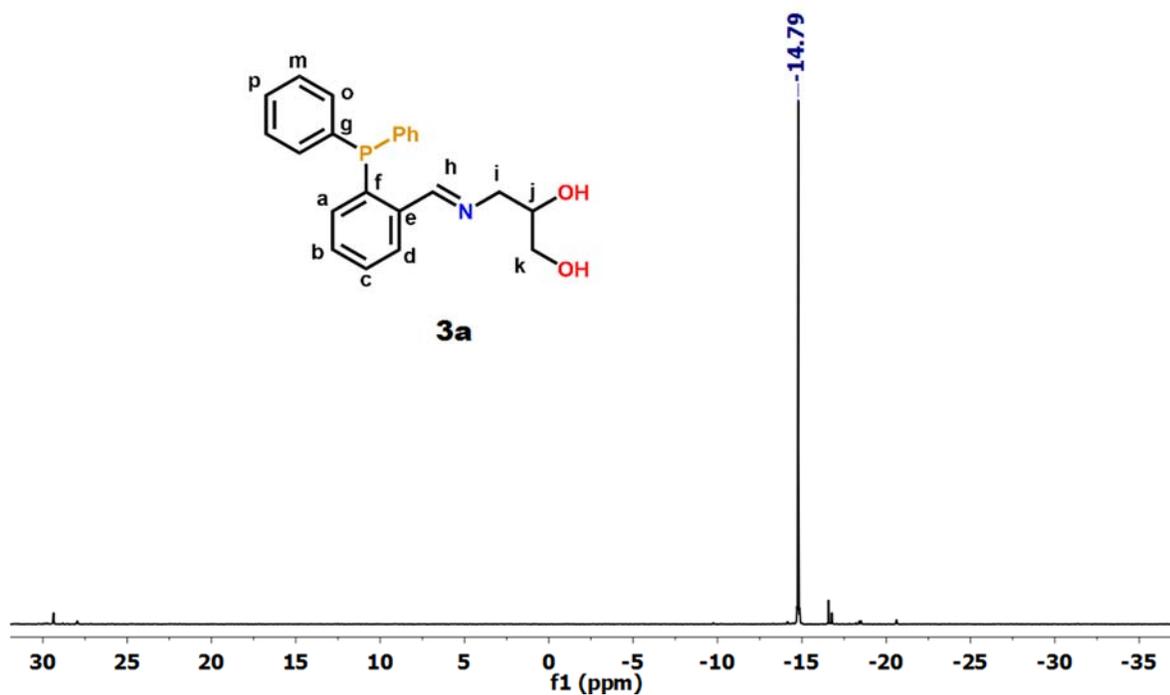
## Espectro bidimensional HSQC 2a



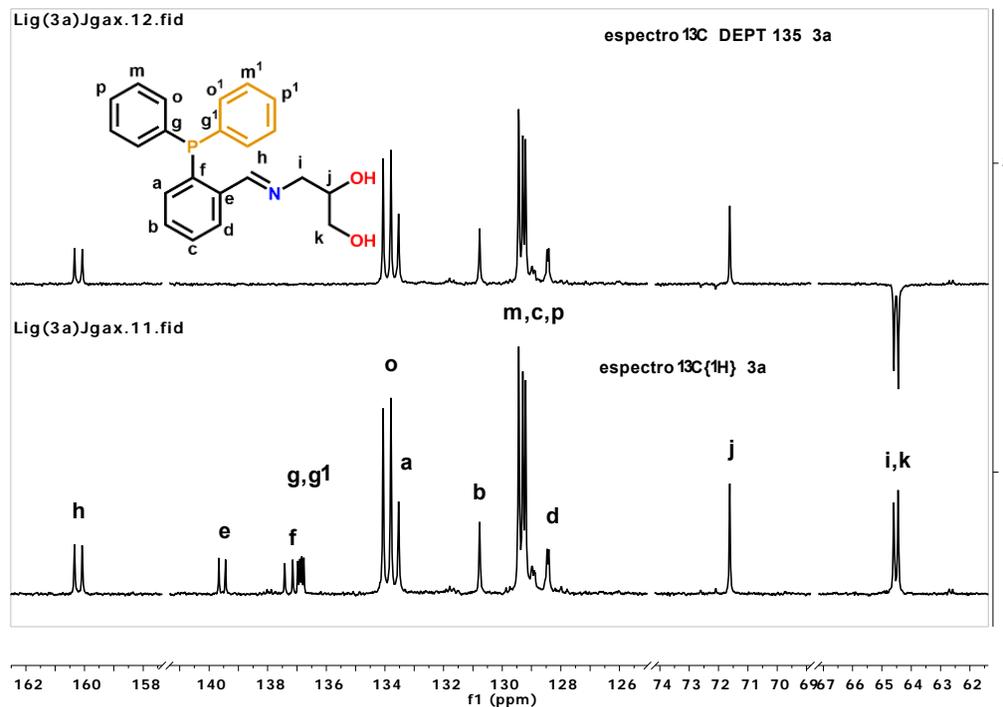
## Espectro bidimensional HSQC 2a en zona de aromáticos



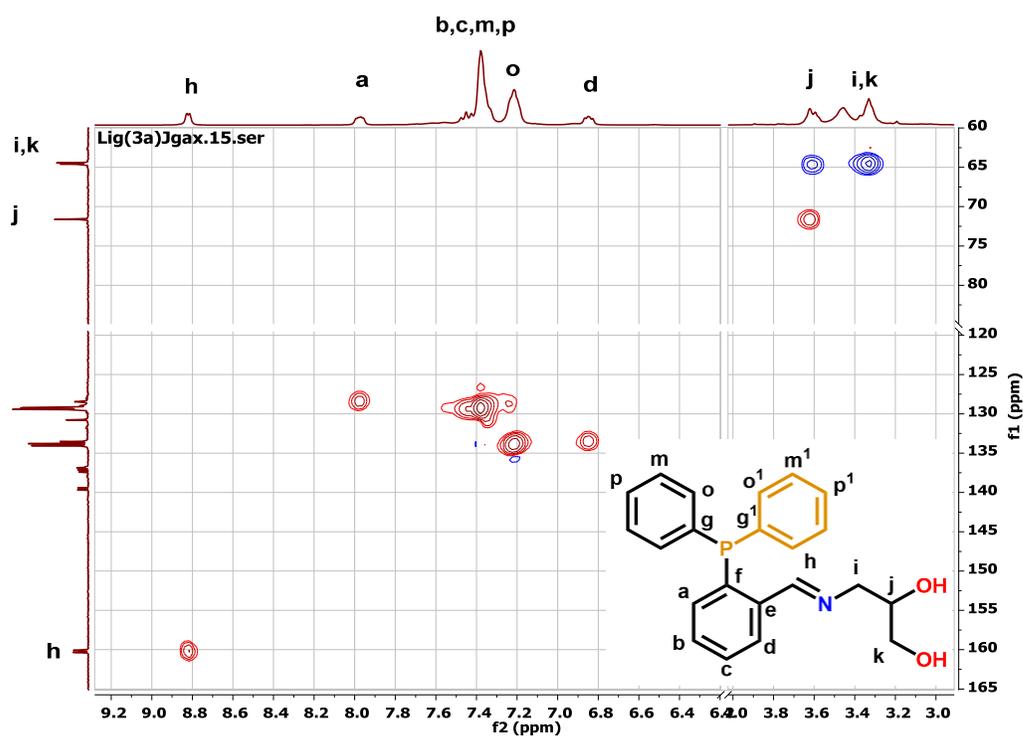
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **3a**



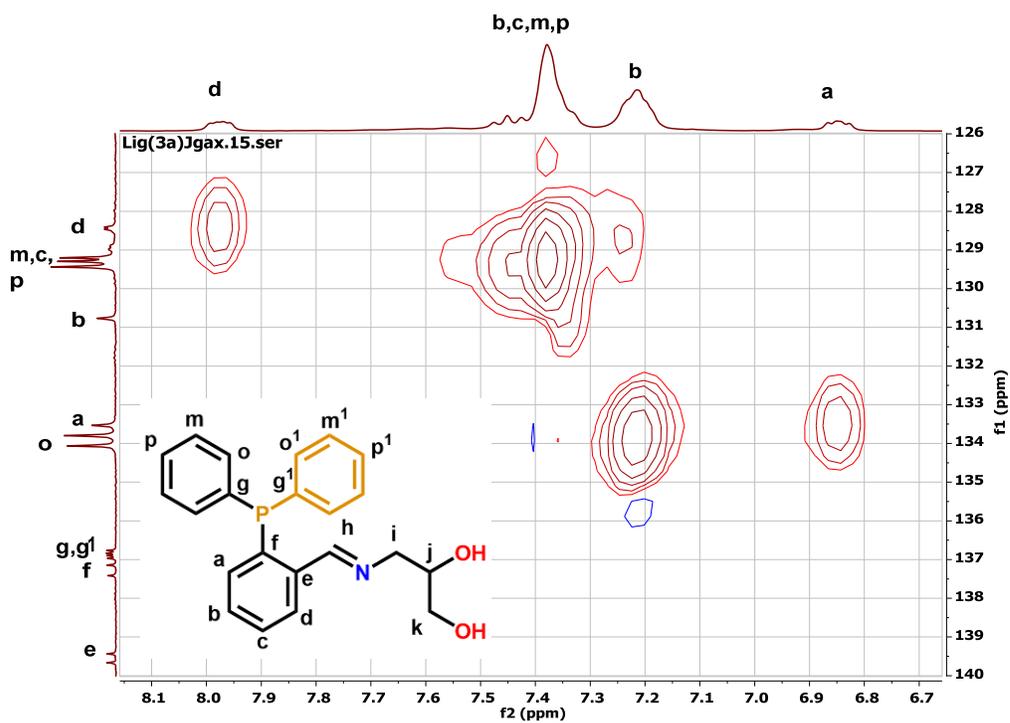
Espectro  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  compuesto **3a**



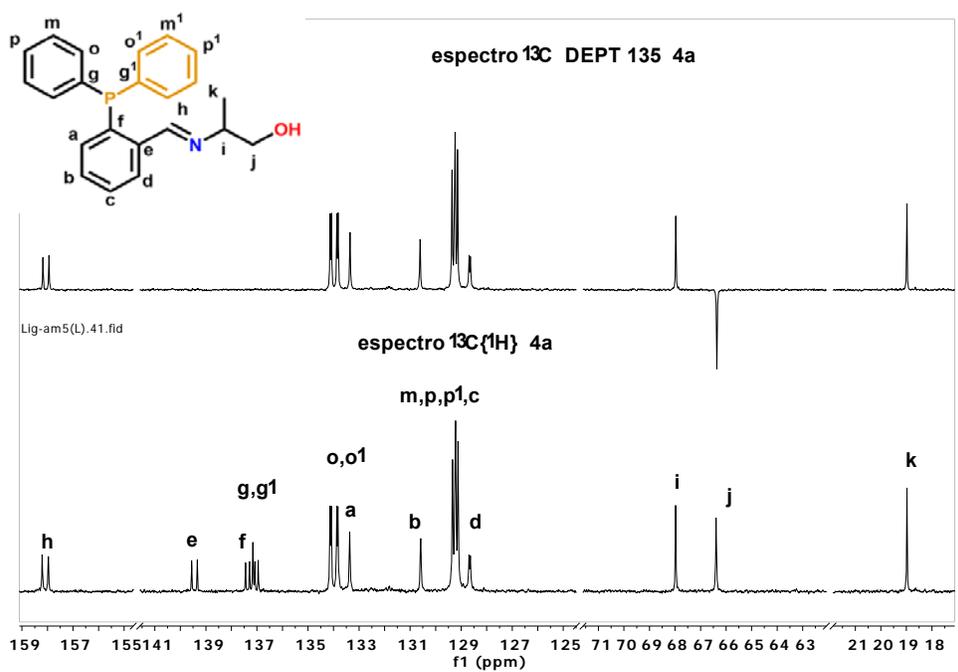
Espectro bidimensional HSQC 3a



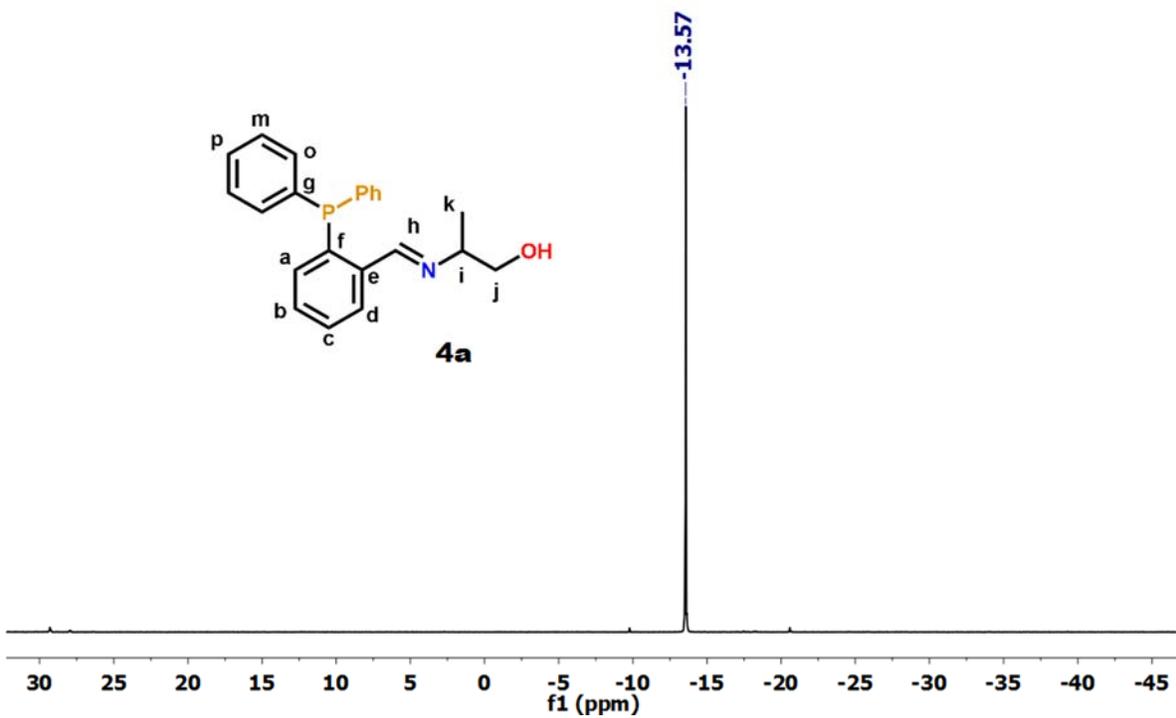
Espectro bidimensional HSQC de compuesto 3a en zona de aromáticos



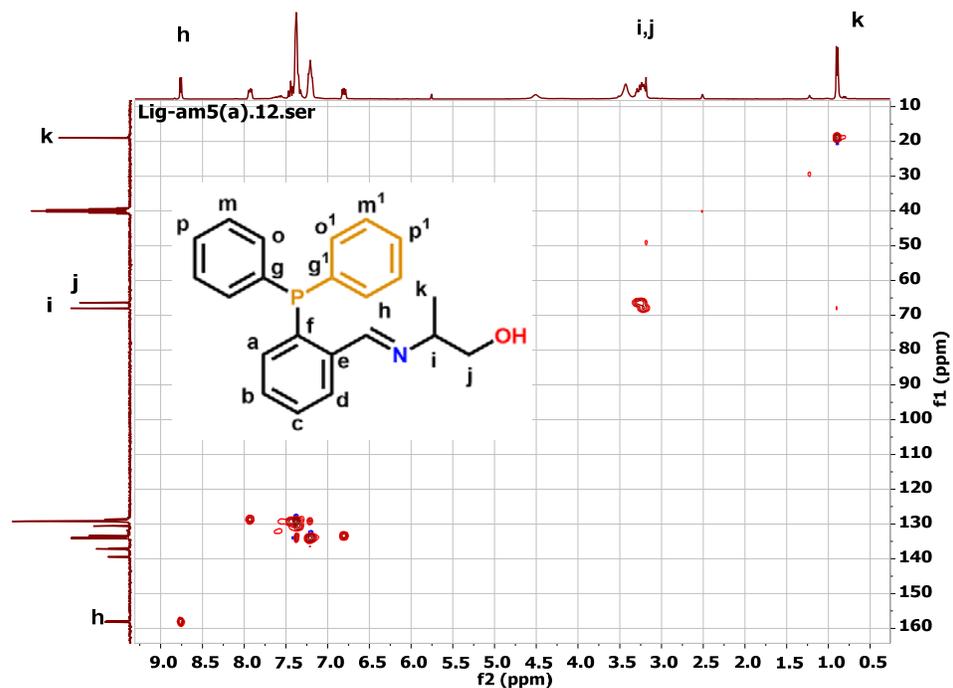
Espectro  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  compuesto 4a



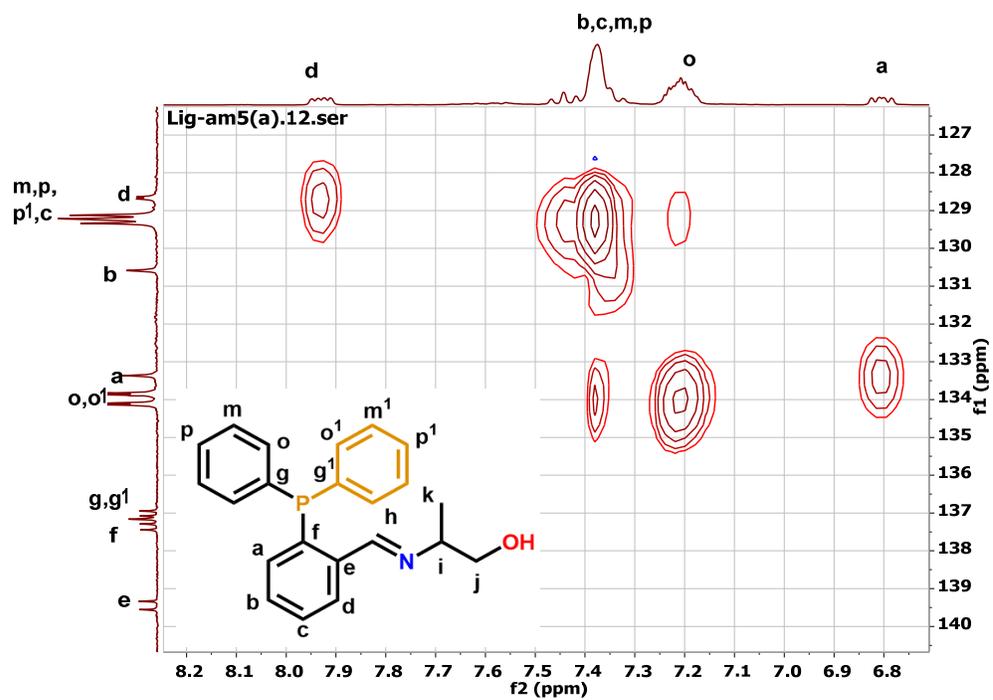
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto 4a



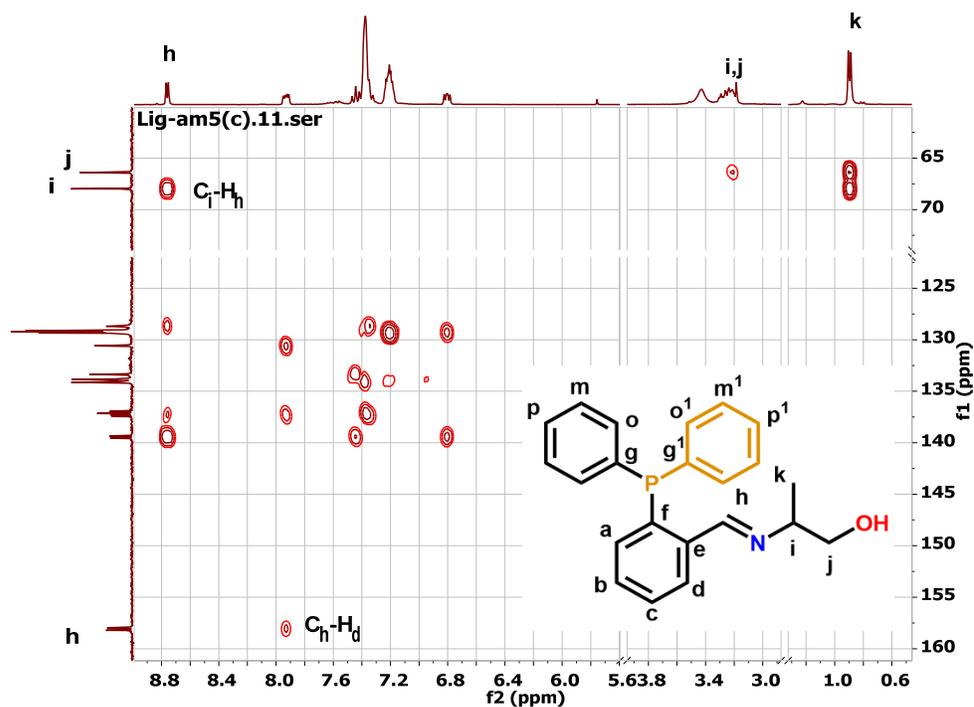
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **4a**



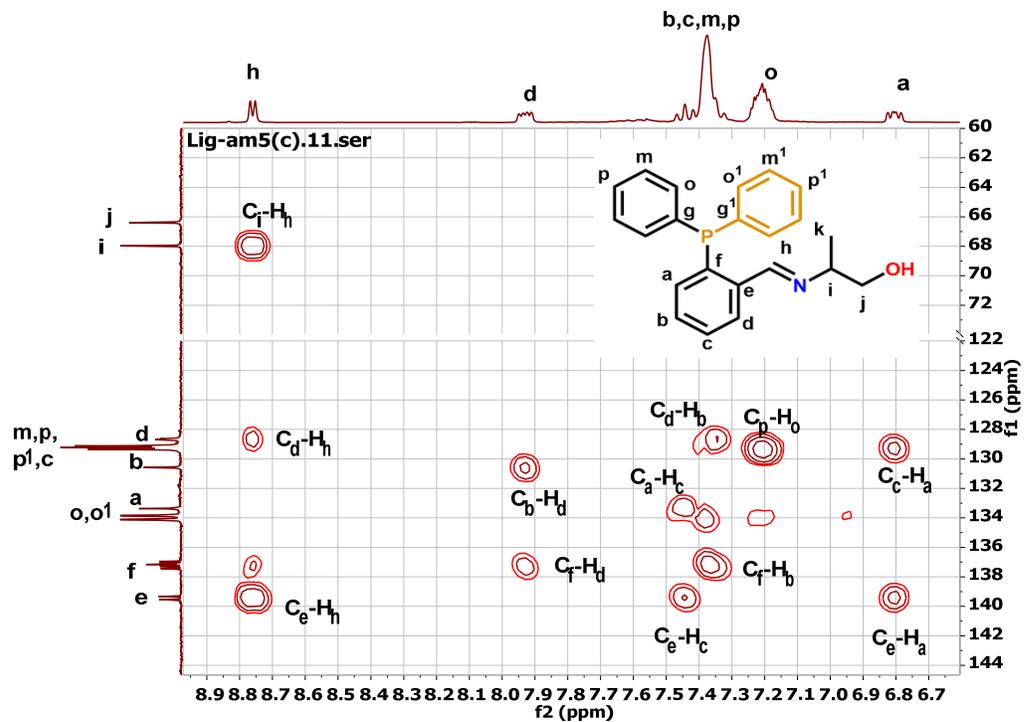
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **4a** en zona de aromáticos



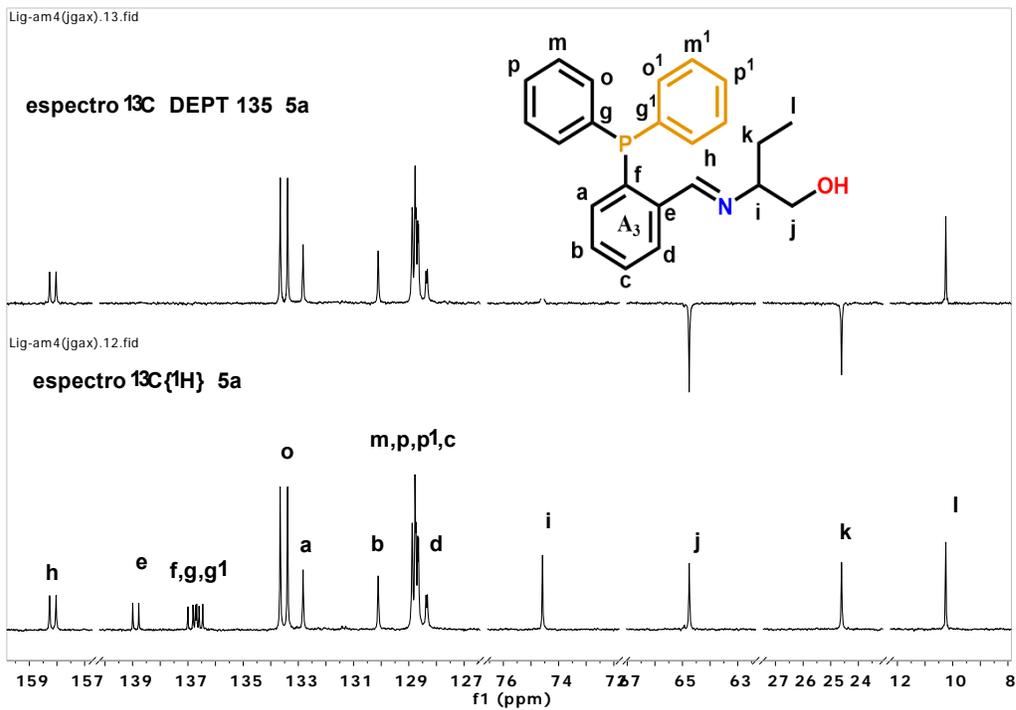
Espectro bidimensional HMBC de compuesto 4a



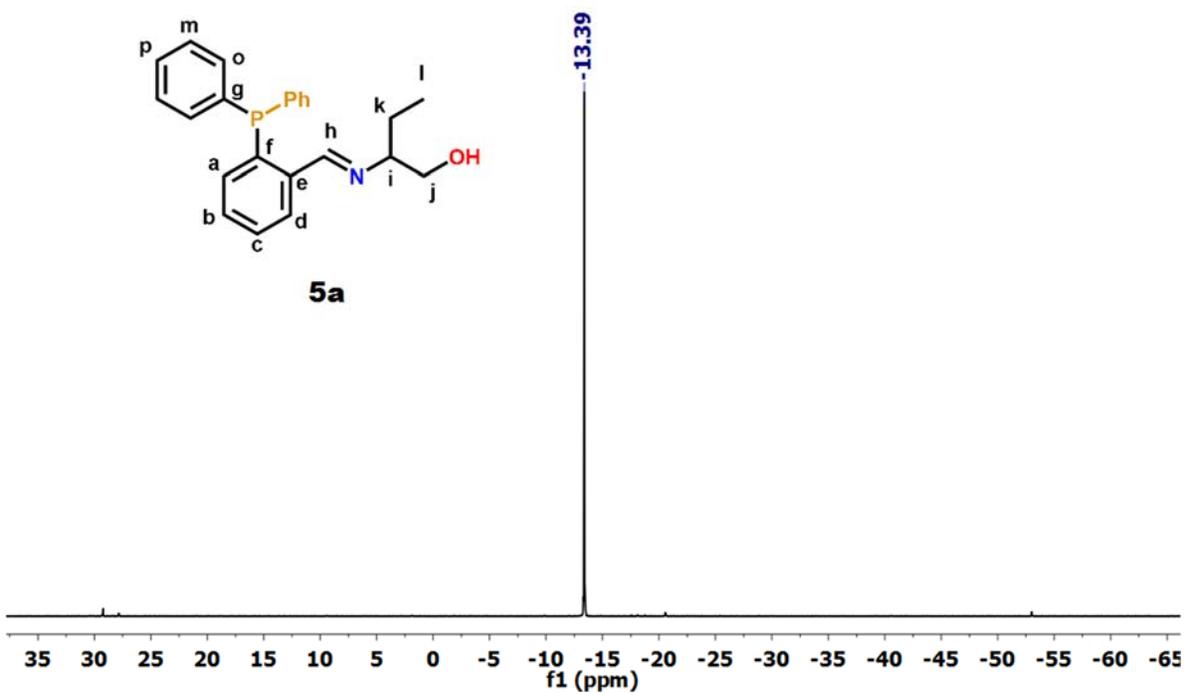
Espectro bidimensional HMBC de compuesto 4a en zona de aromáticos



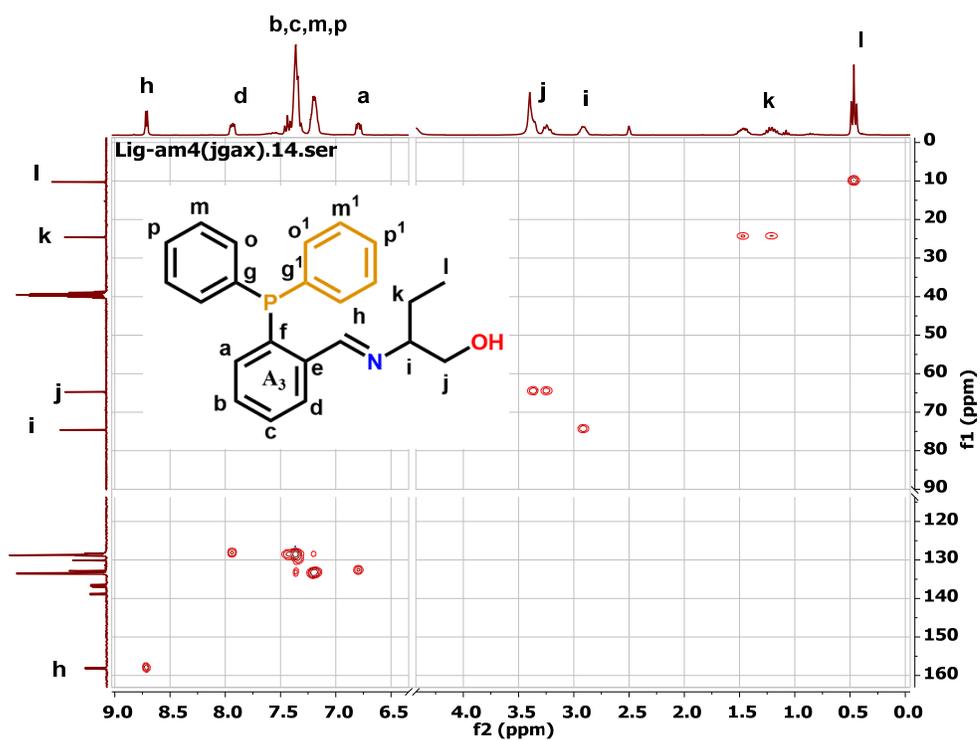
Espectro  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  compuesto **5a**



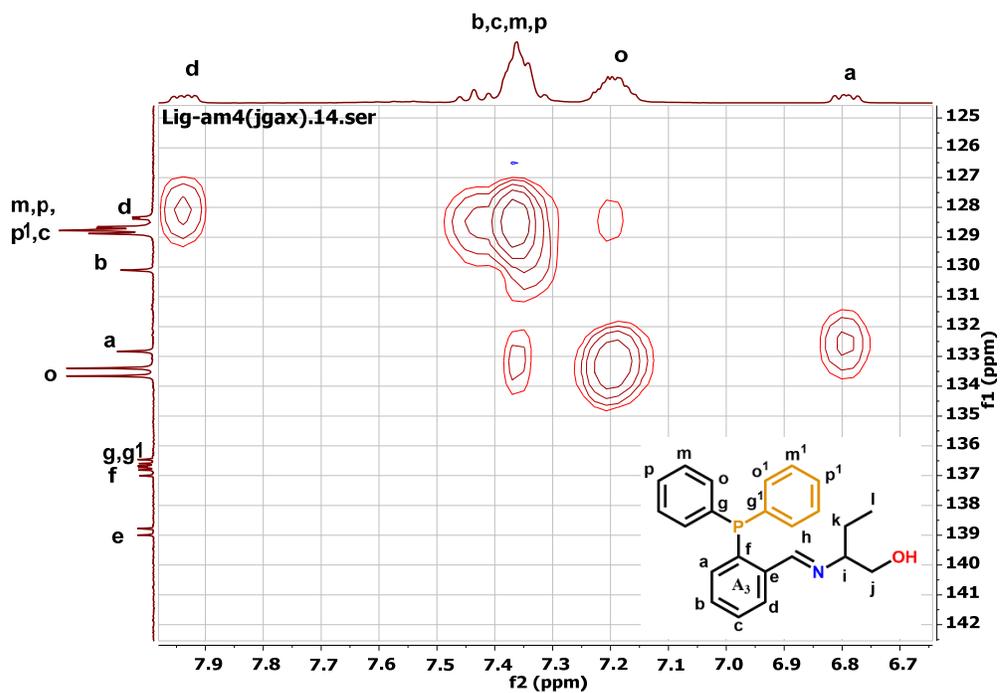
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **5a**



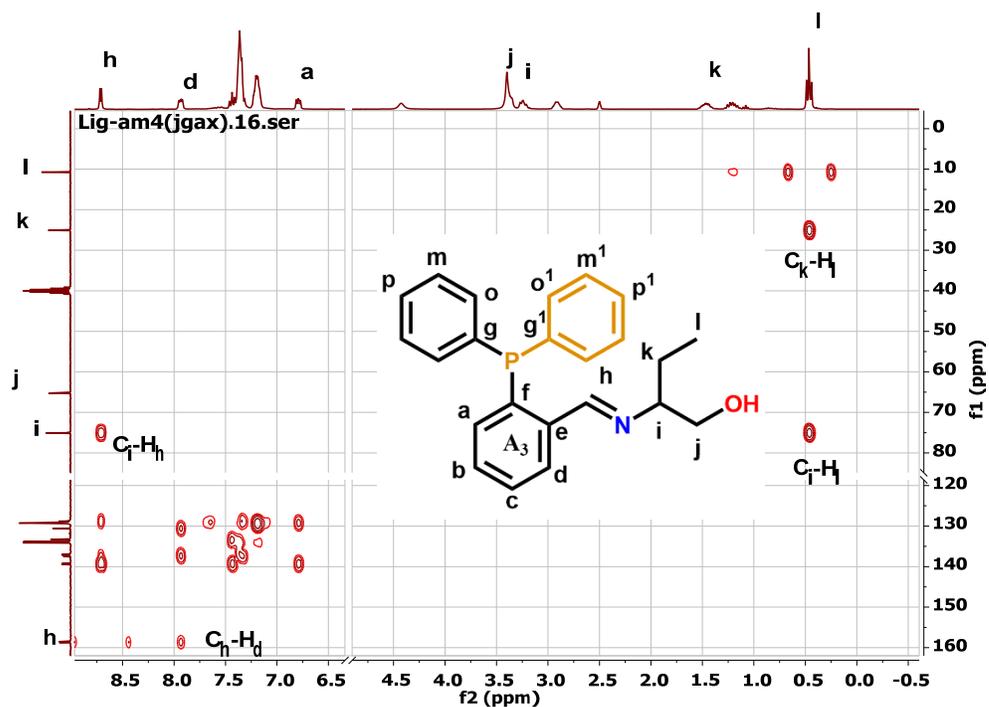
Espectro bidimensional HCQC de compuesto **5a**



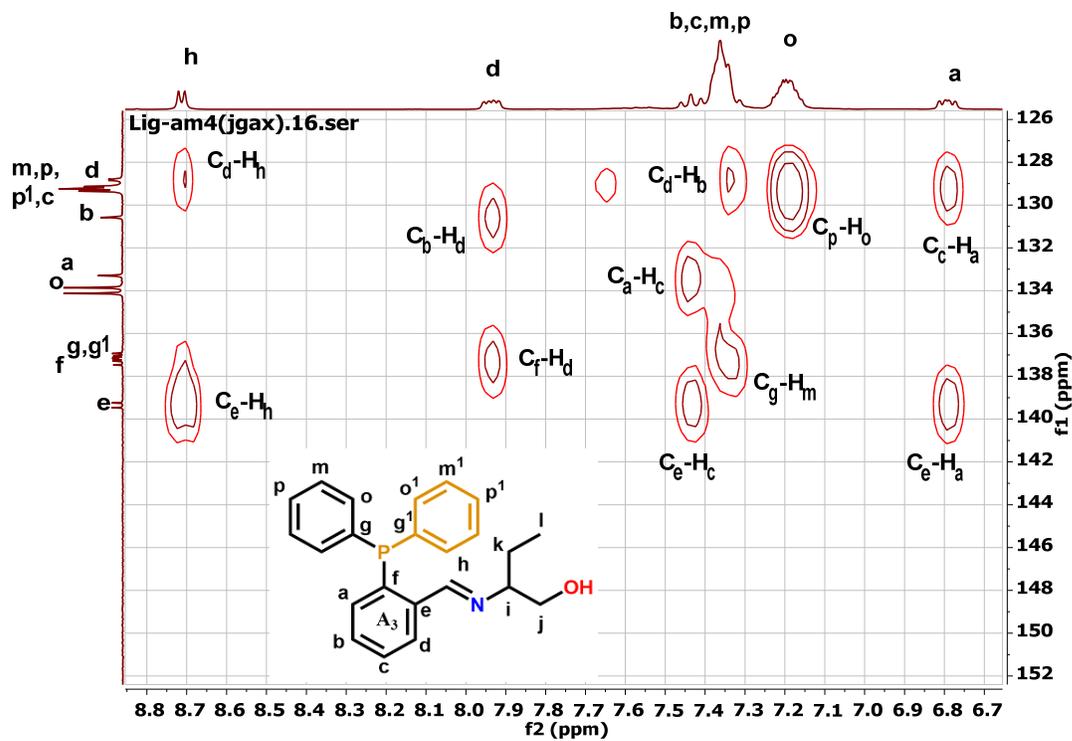
Espectro bidimensional HCQC de compuesto **5a** en zona de aromáticos



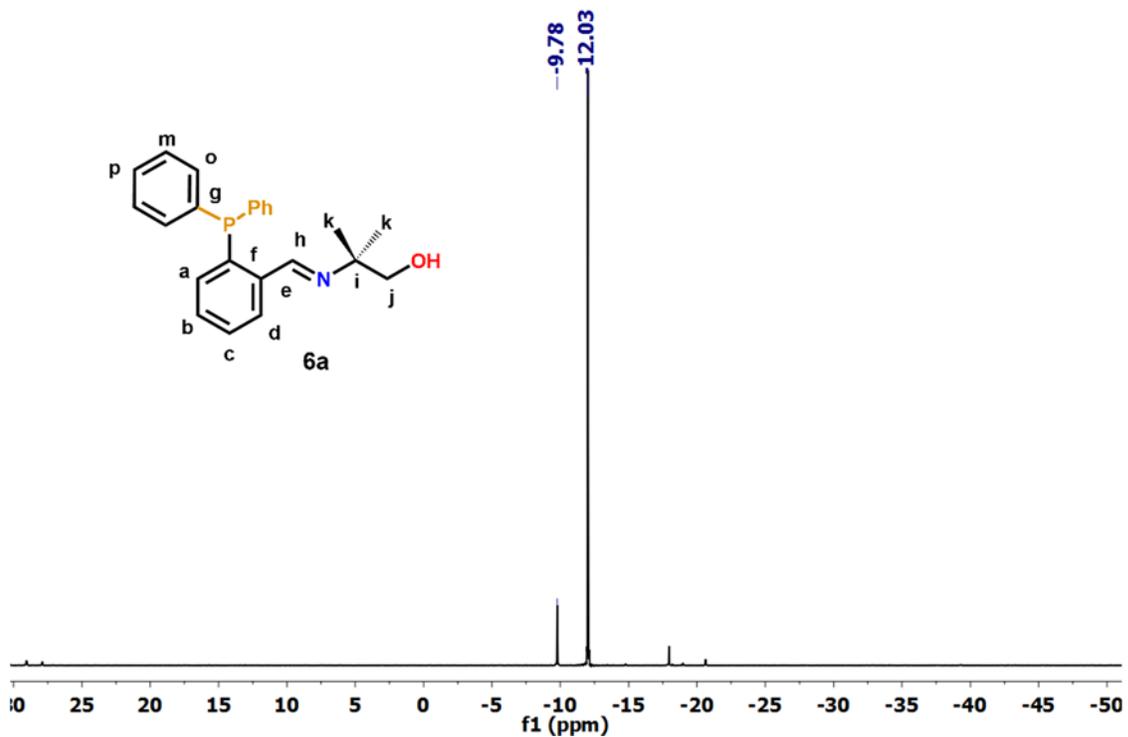
Espectro bidimensional HMBC de compuesto 5a



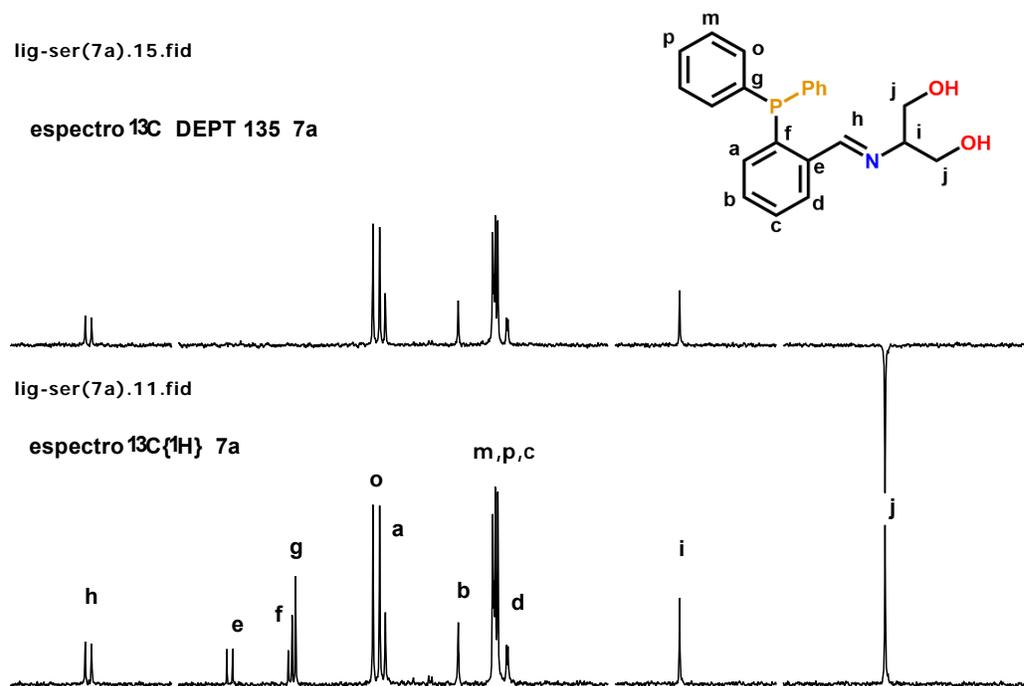
Espectro bidimensional HMBC de compuesto 5a en zona de aromáticos



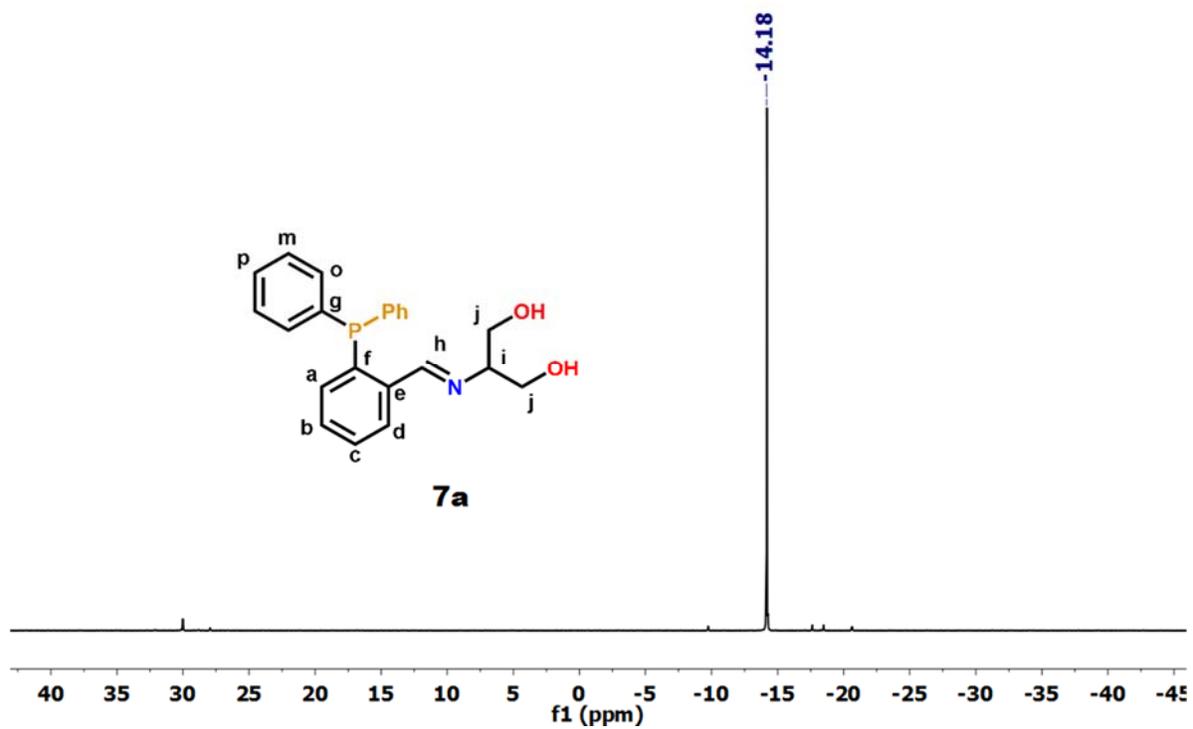
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **6a**



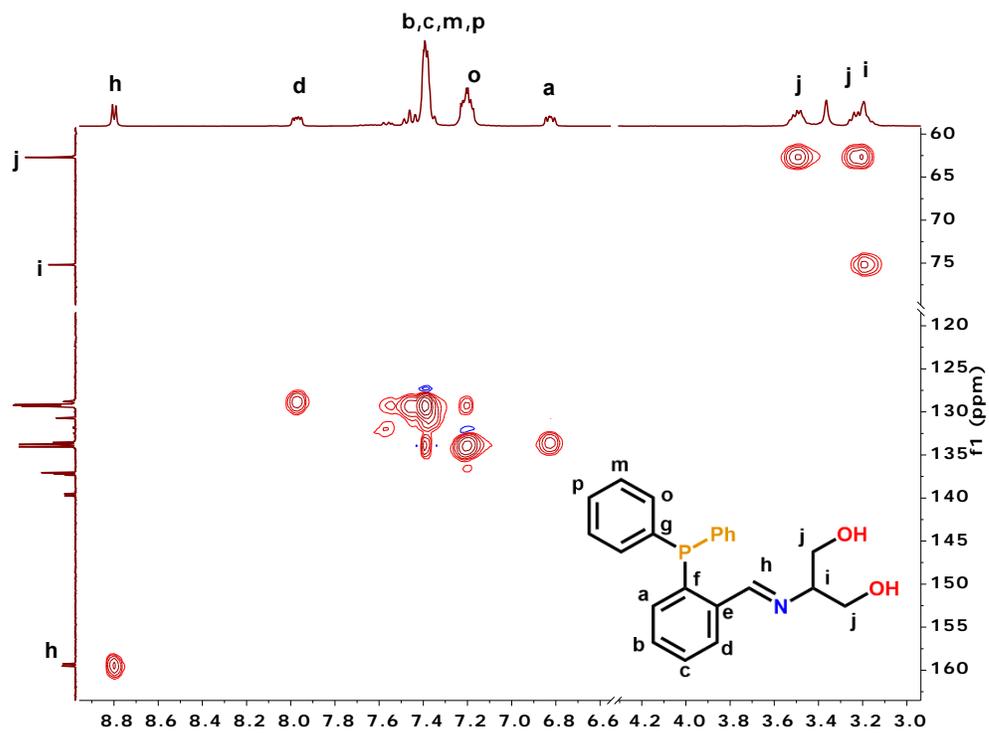
Espectro  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **7a**



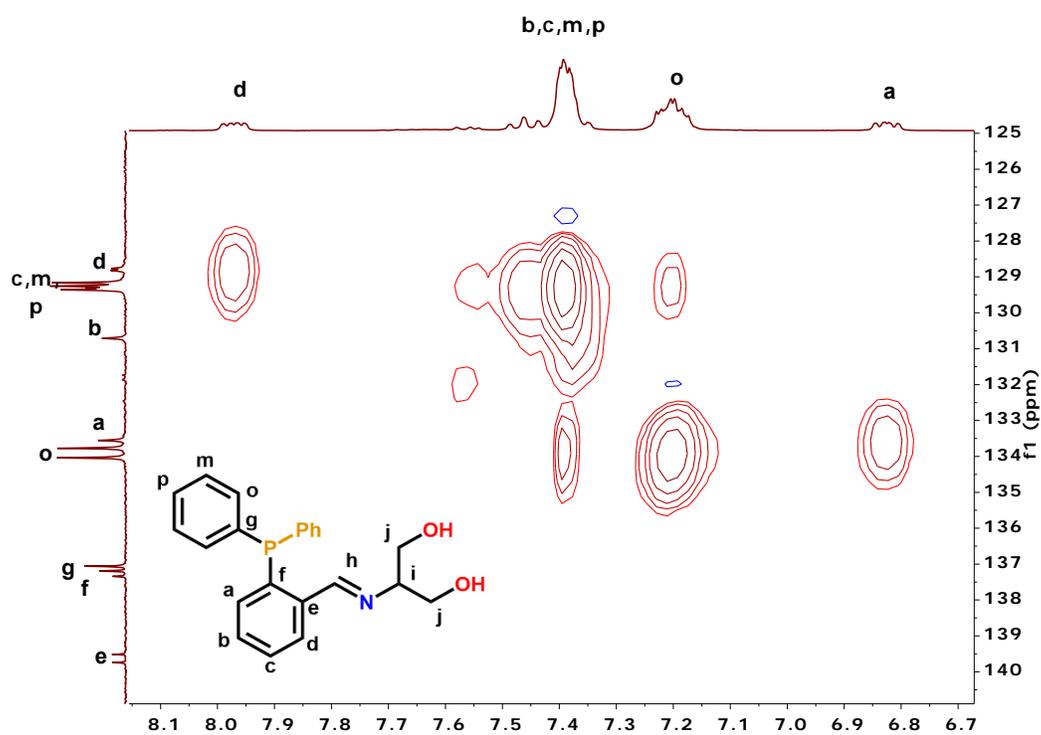
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **7a**



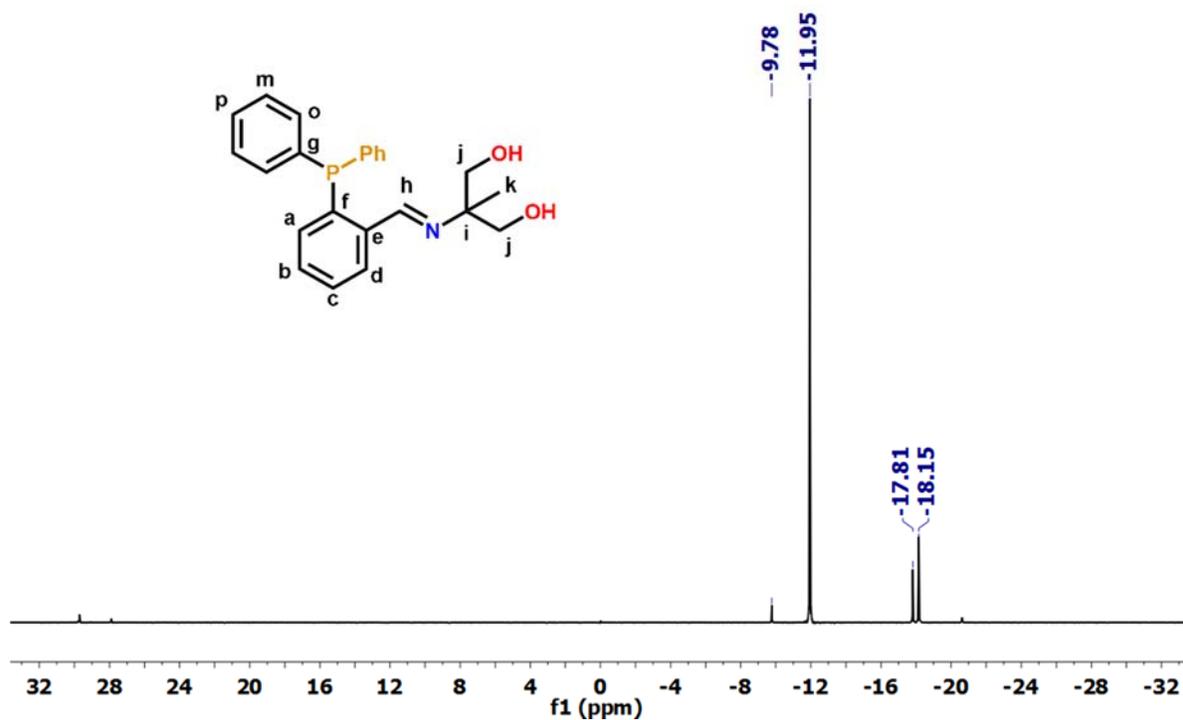
Espectro bidimensional HCQC de compuesto **7a**



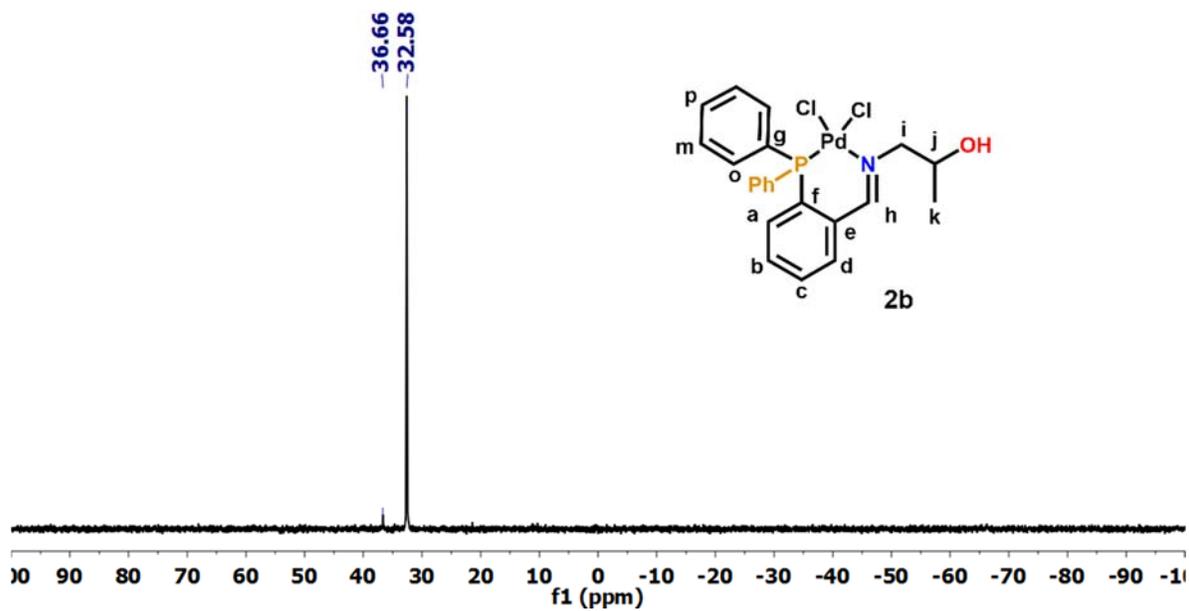
Espectro bidimensional HCQC de compuesto **7a** en zona de aromáticos



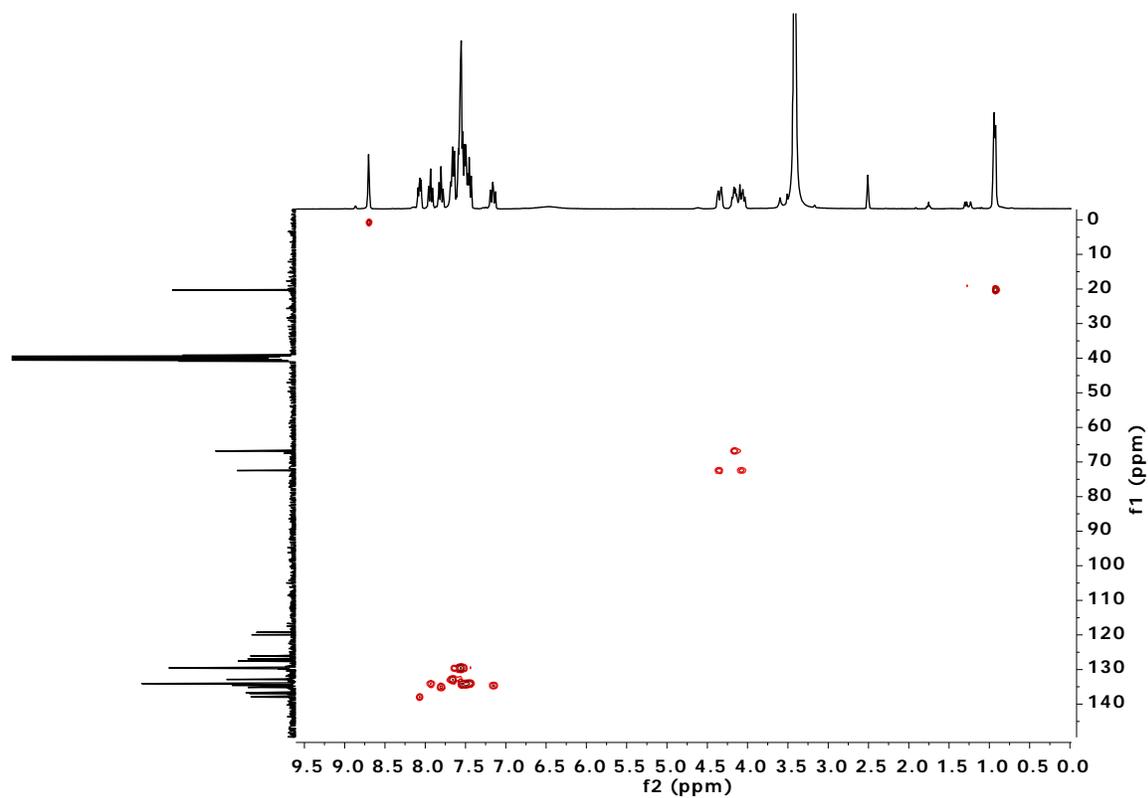
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **7a**



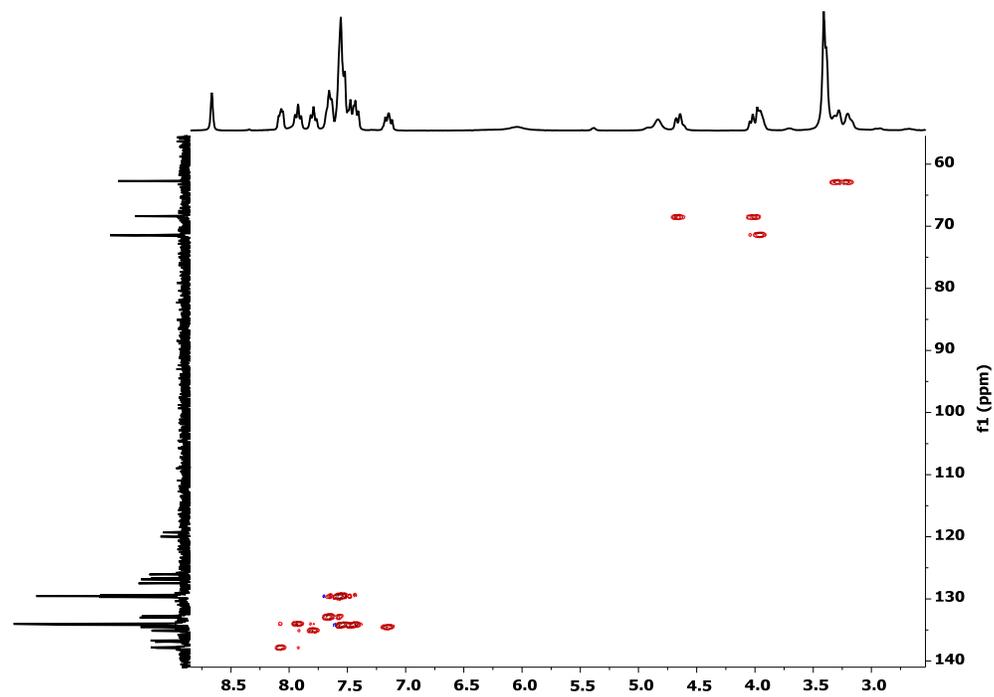
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **2b**



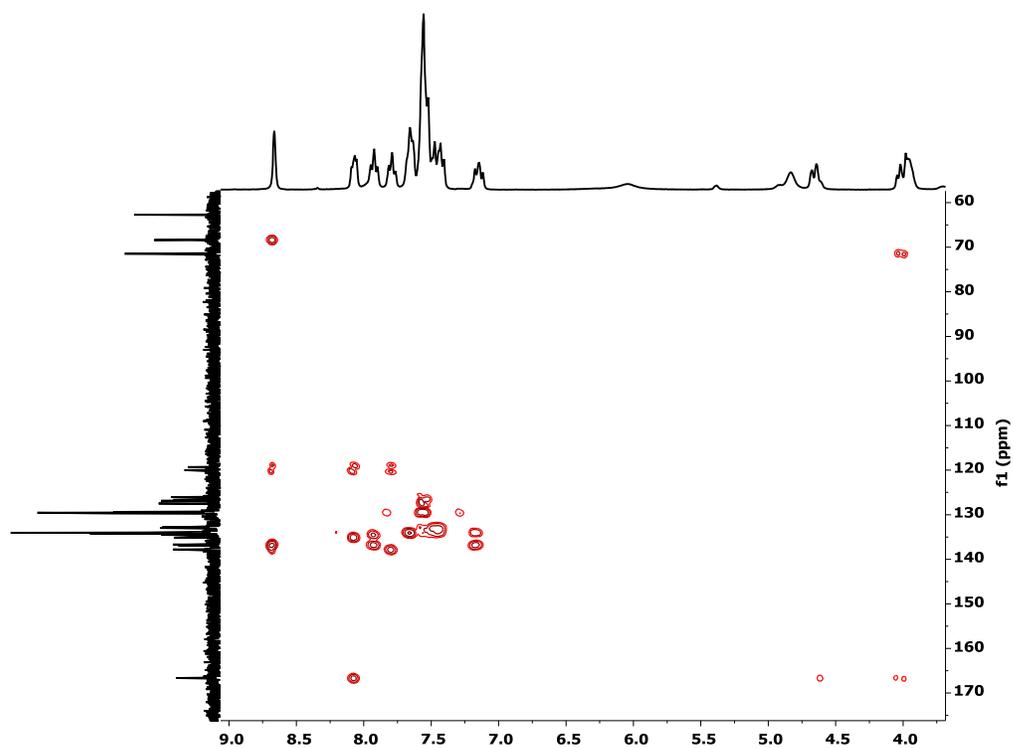
Espectro bidimensional HCQC de compuesto **2b**



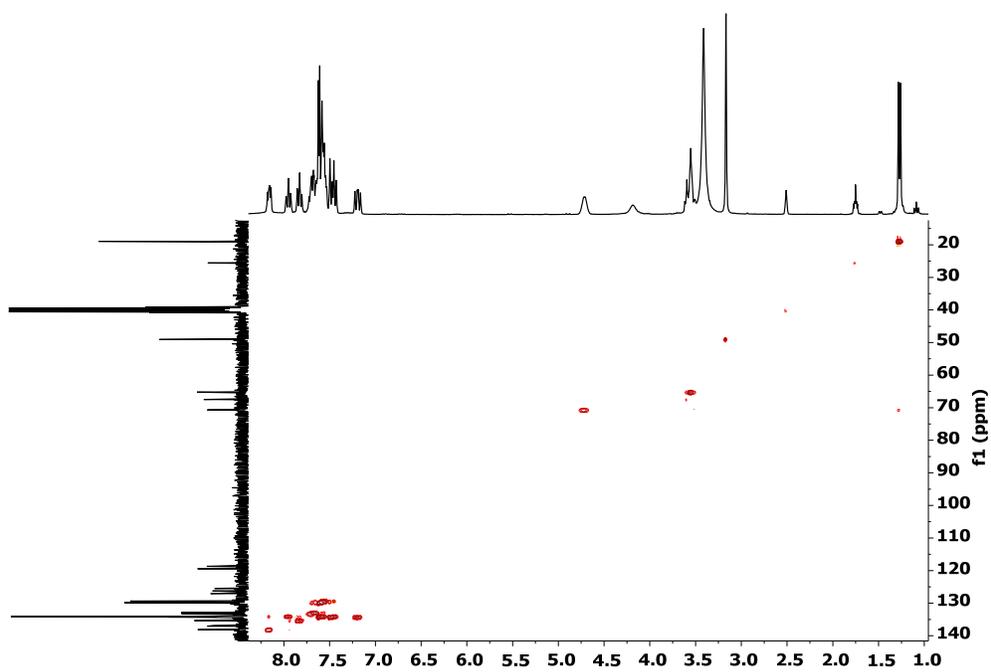
Espectro bidimensional HCQC de compuesto **3b**



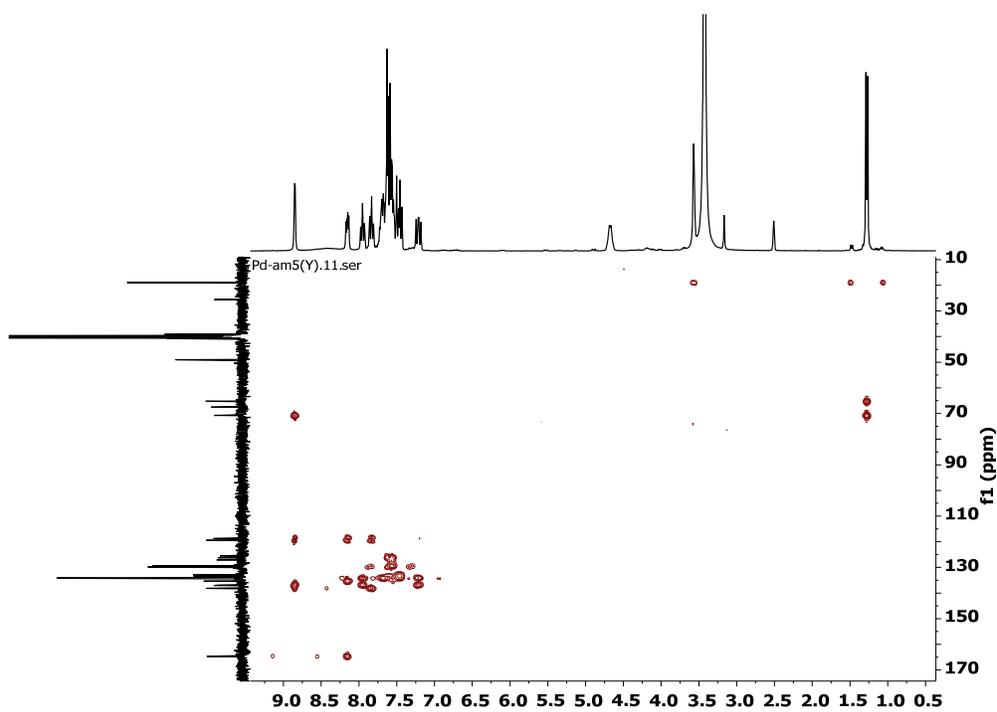
Espectro bidimensional HMBC de compuesto **3b**



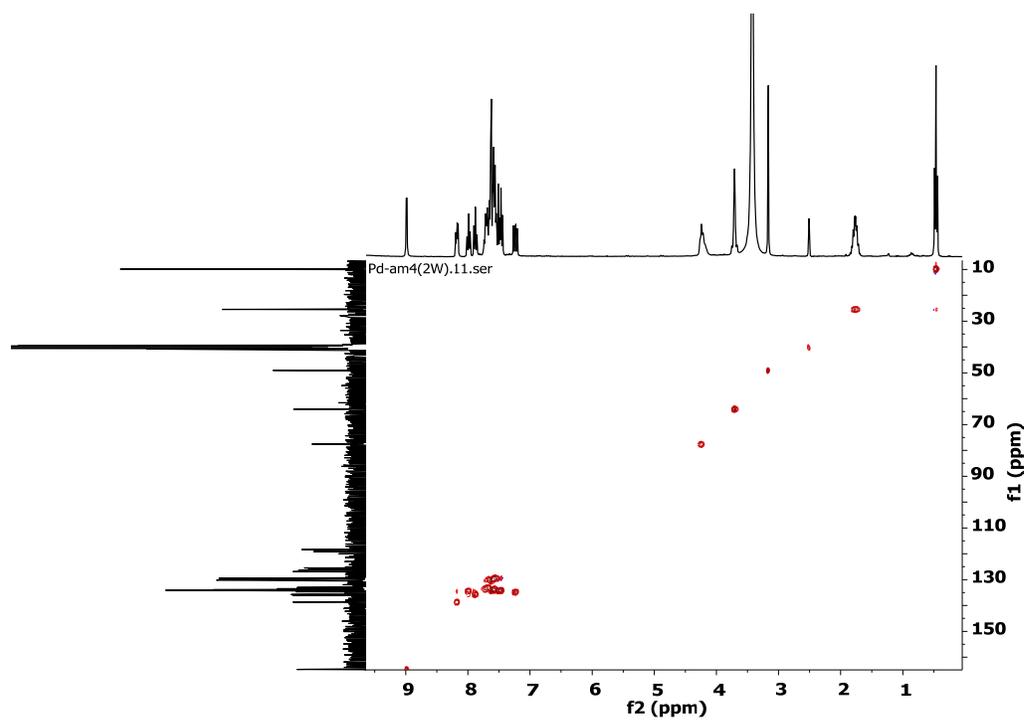
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **4b**



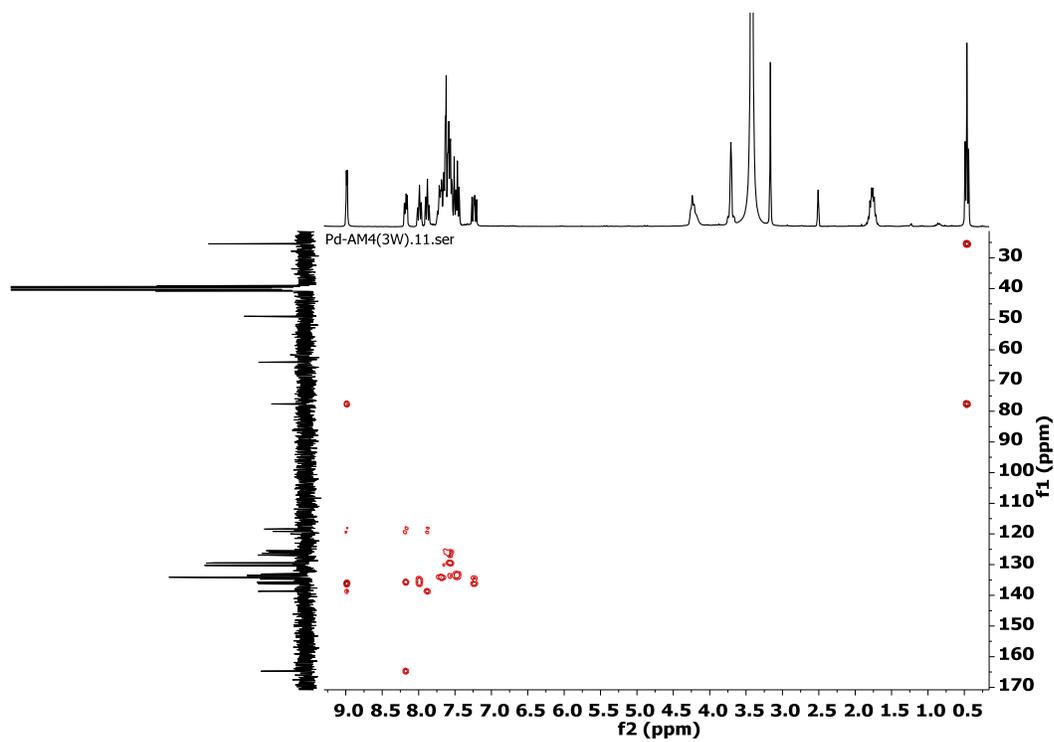
Espectro bidimensional HMBC de compuesto **4b**



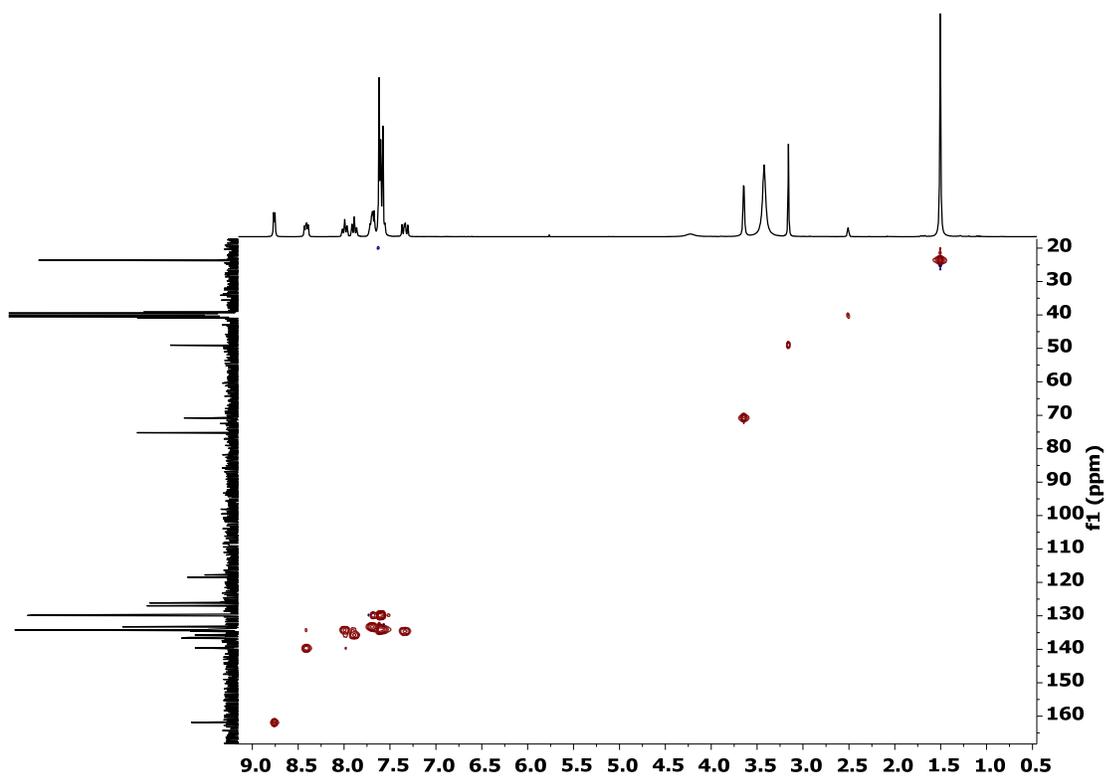
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **5b**



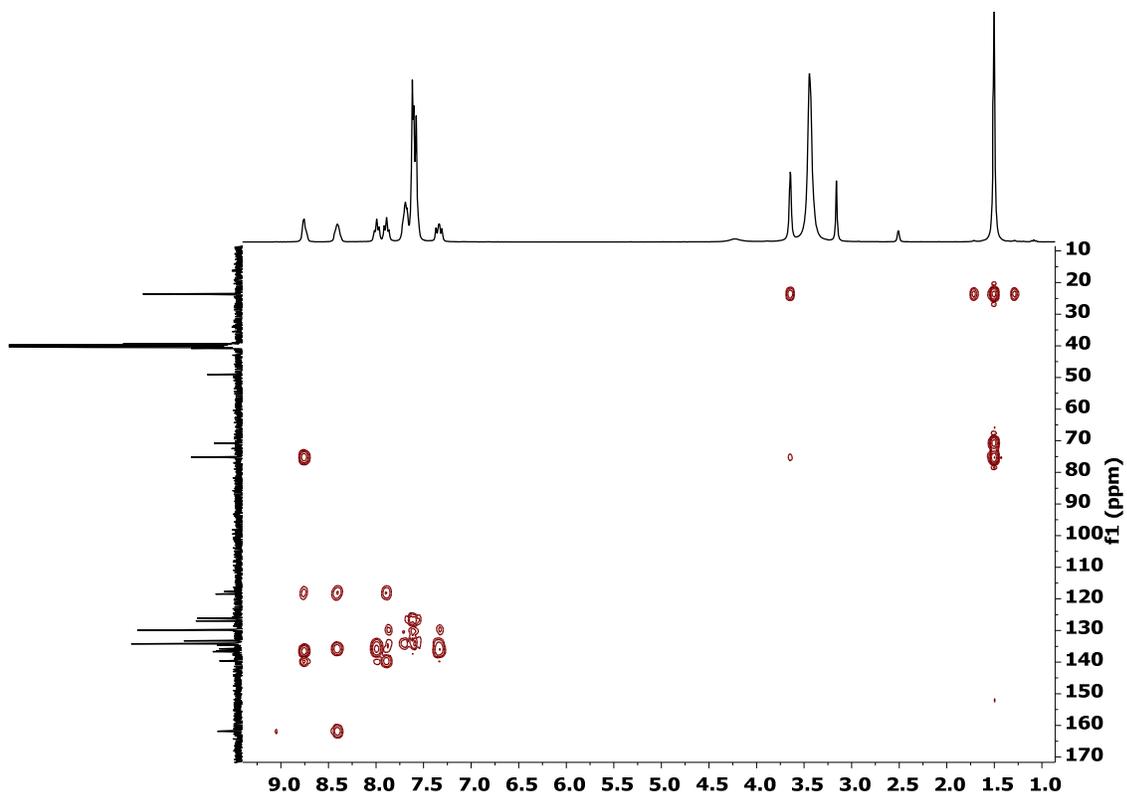
Espectro bidimensional HMBC de compuesto **5b**



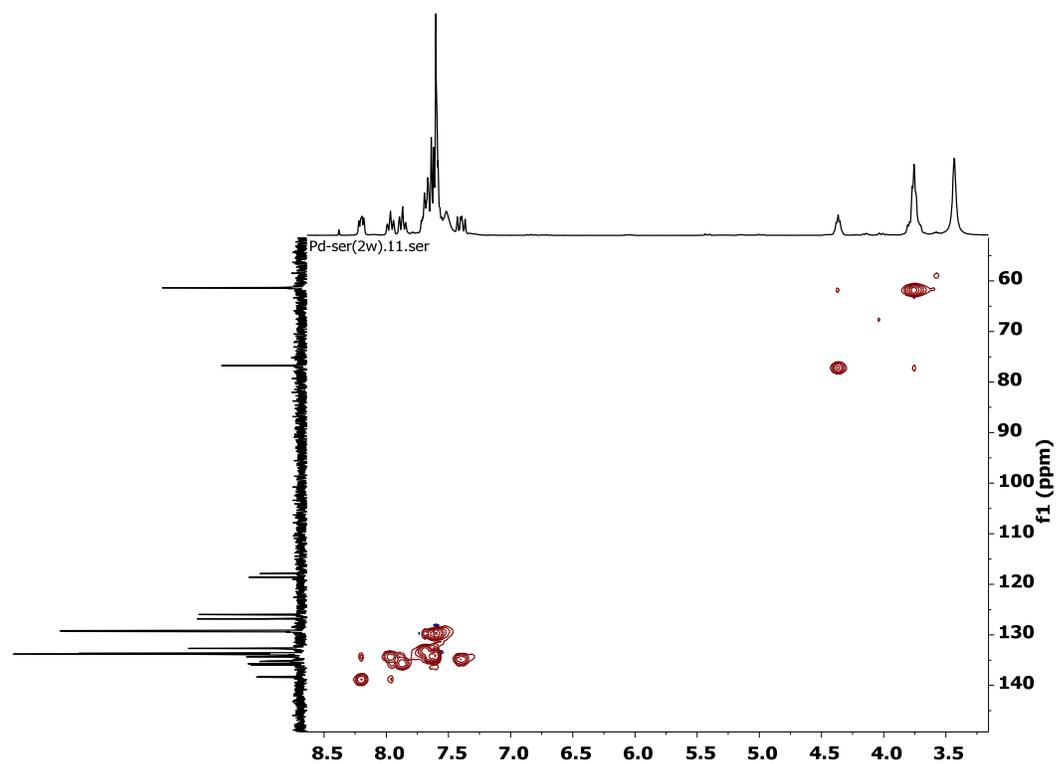
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **6b**



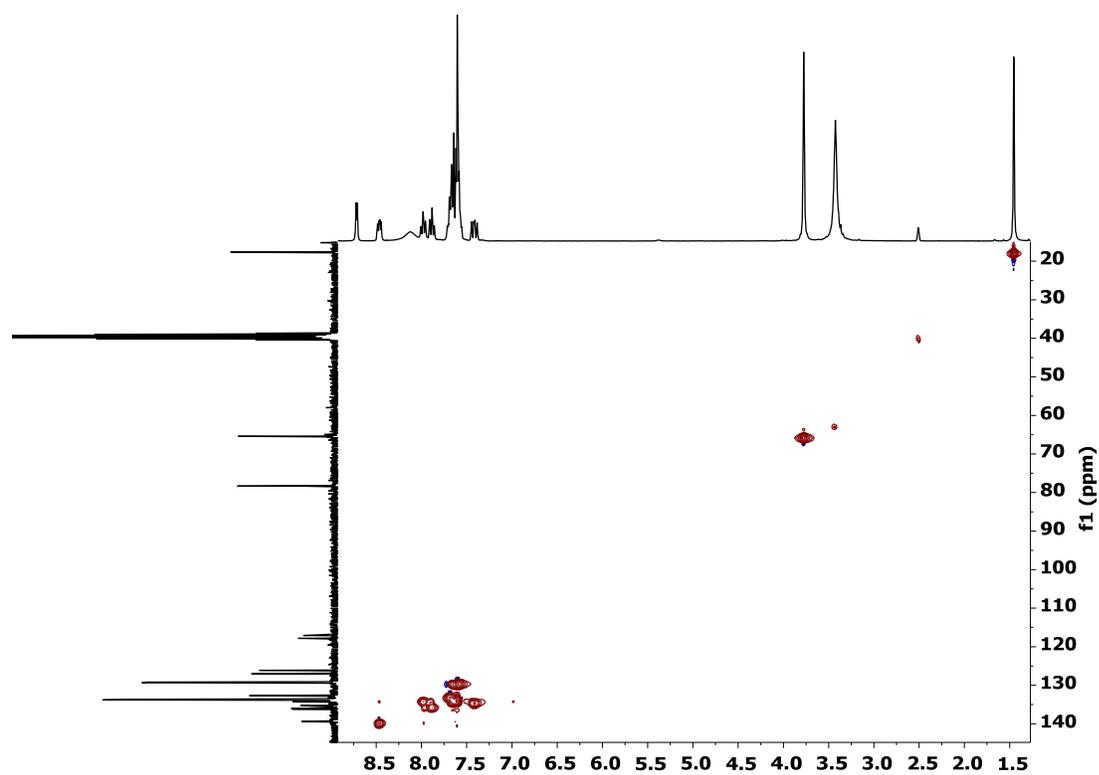
Espectro bidimensional HMBC de compuesto **6b**



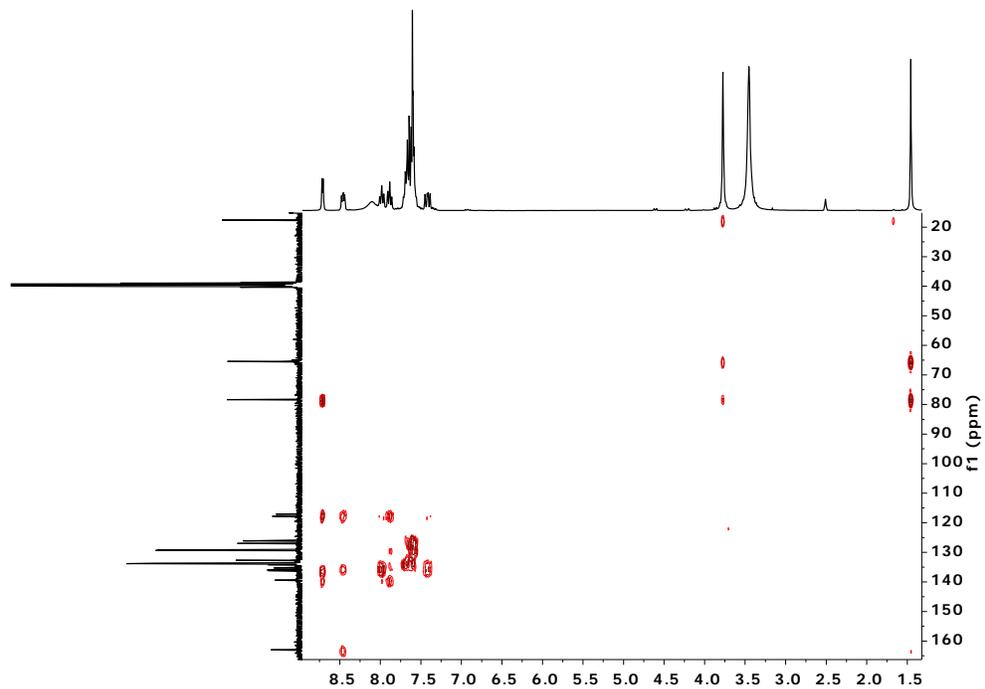
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **7b**



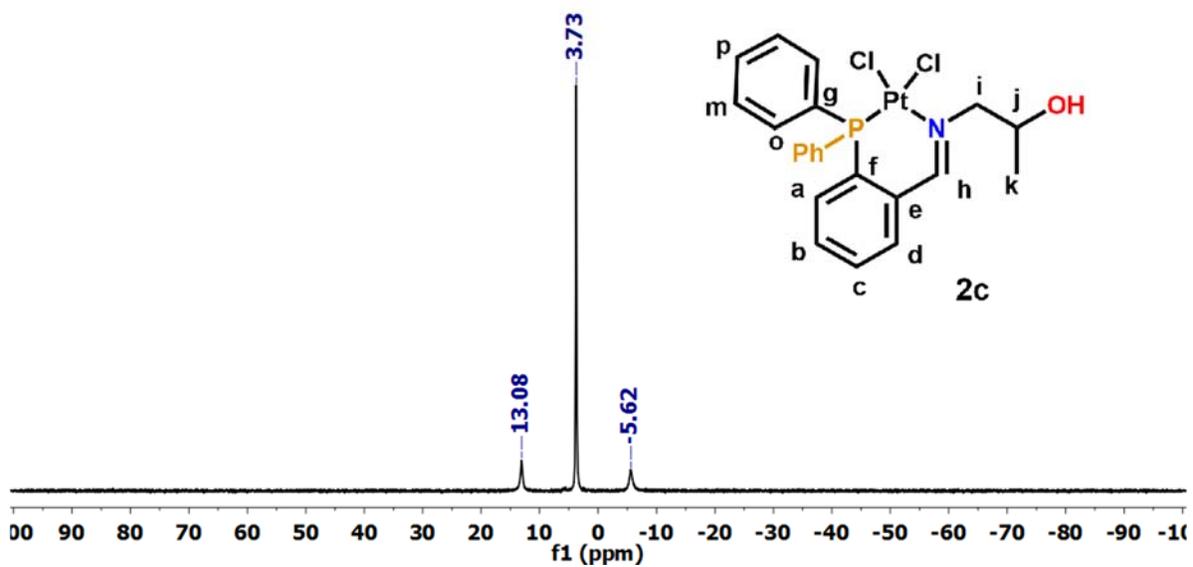
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **8b**



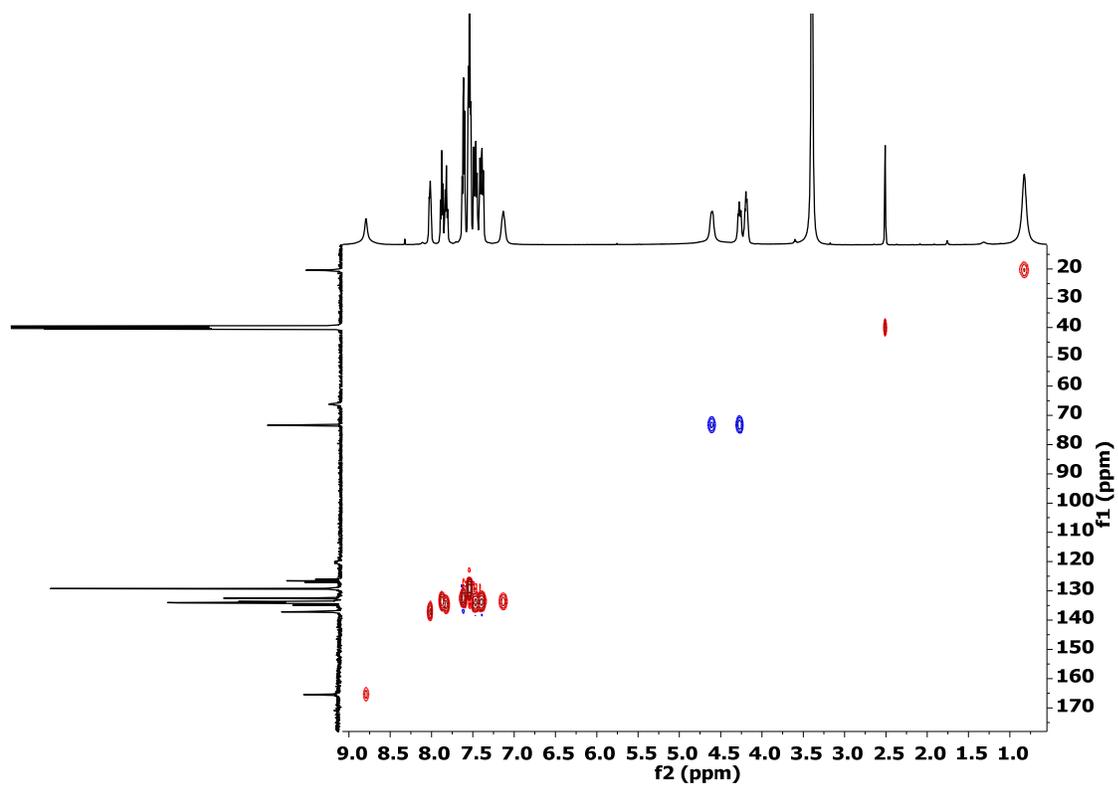
Espectro bidimensional HMBC de compuesto **8b**



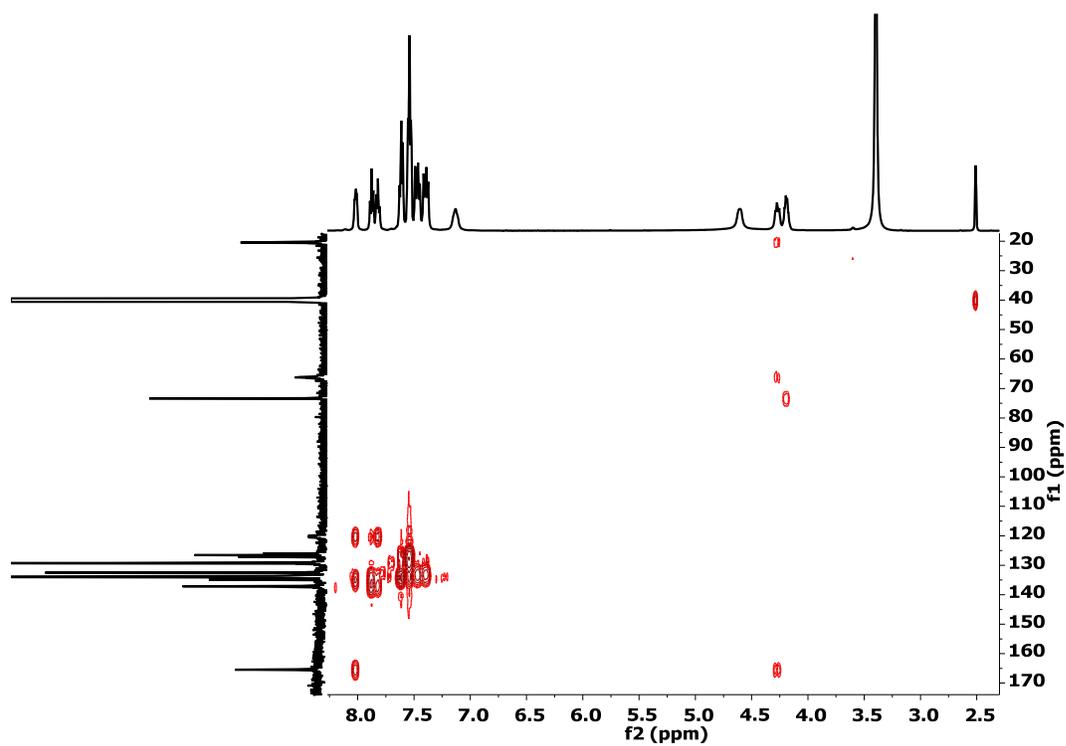
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **2c**



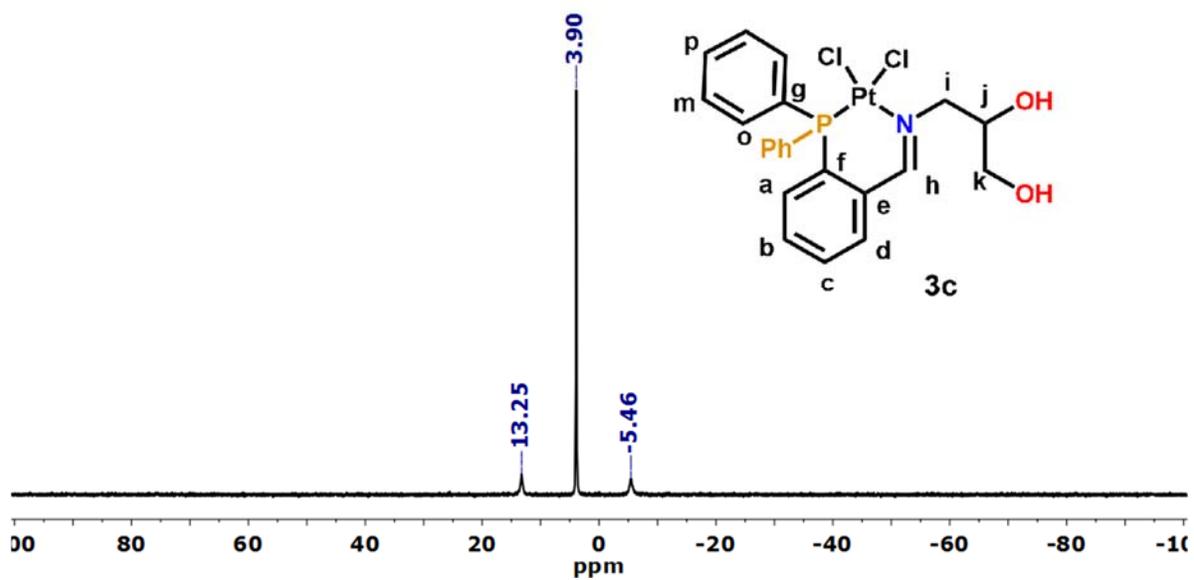
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **2c**



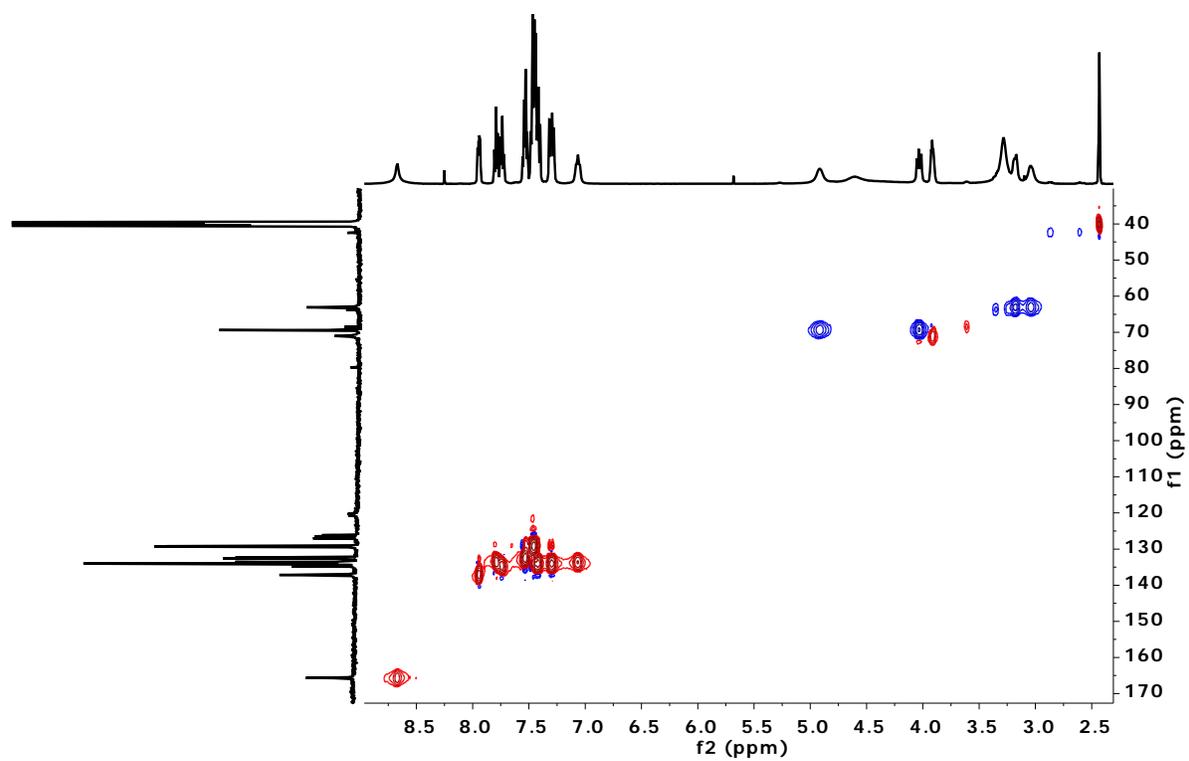
Espectro bidimensional HMBC de compuesto **2c**



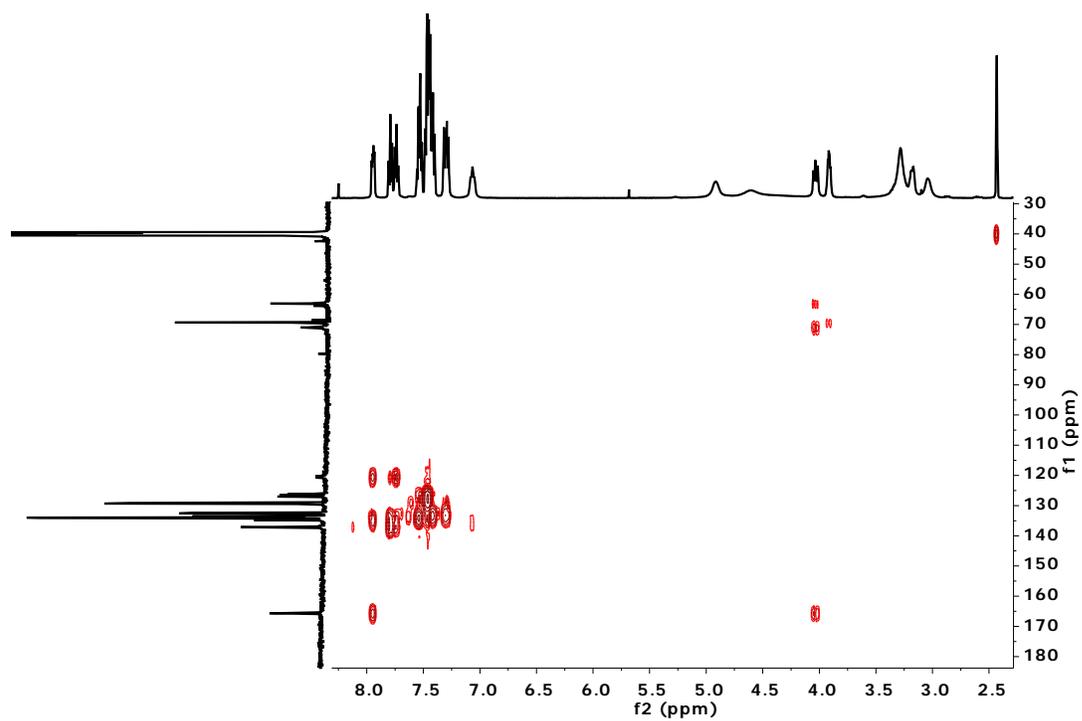
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **3c**



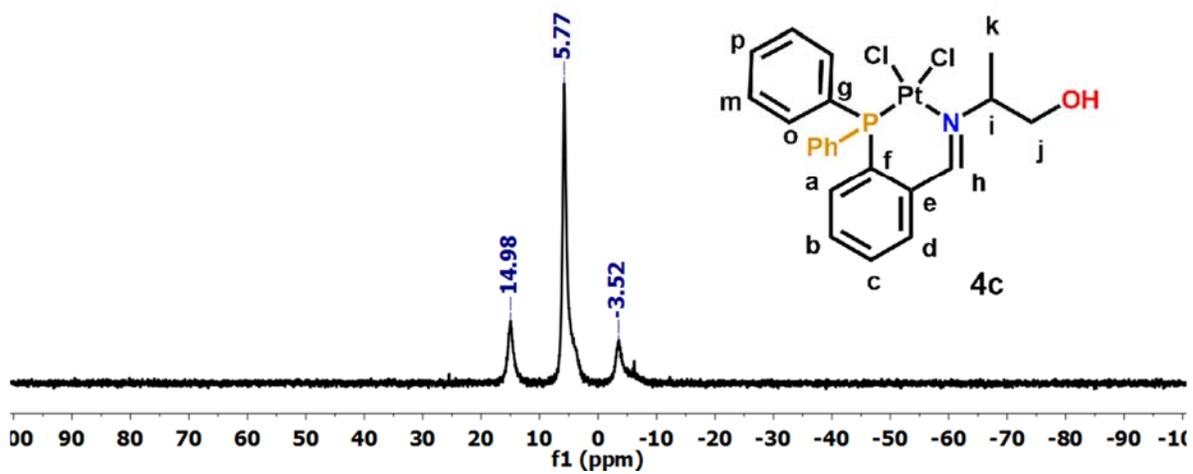
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **3c**



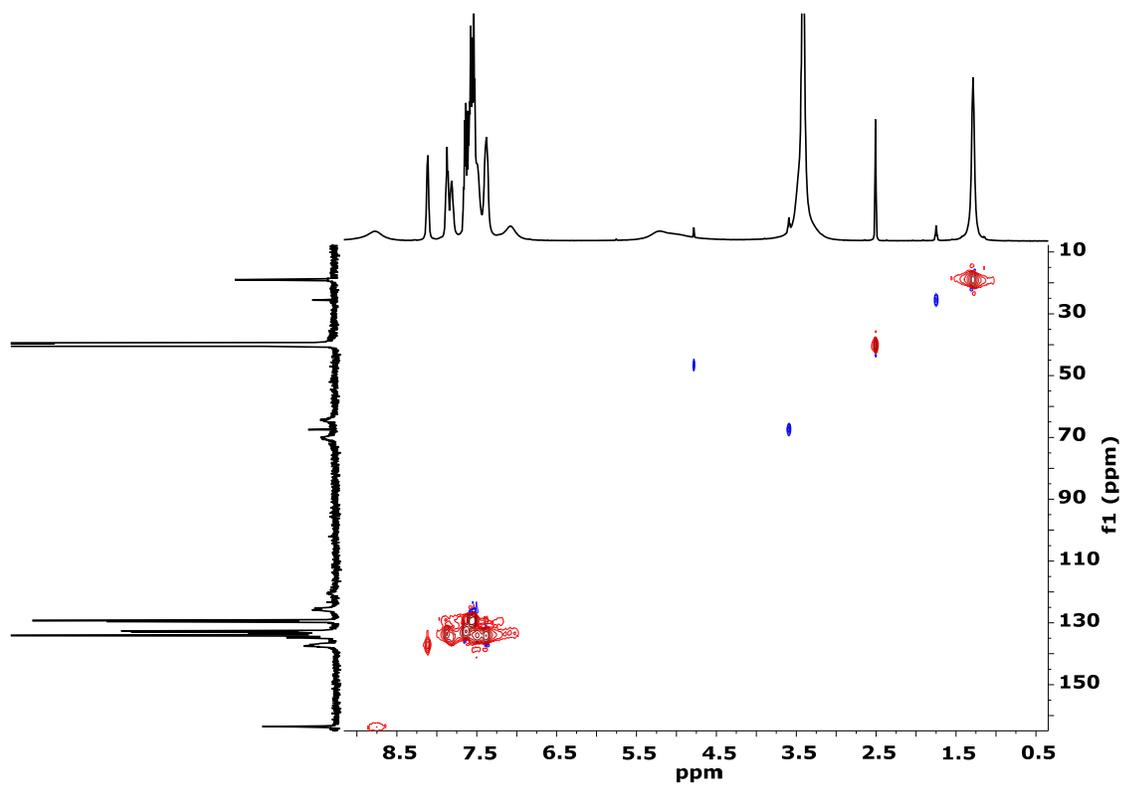
Espectro bidimensional HMBC de compuesto 3c



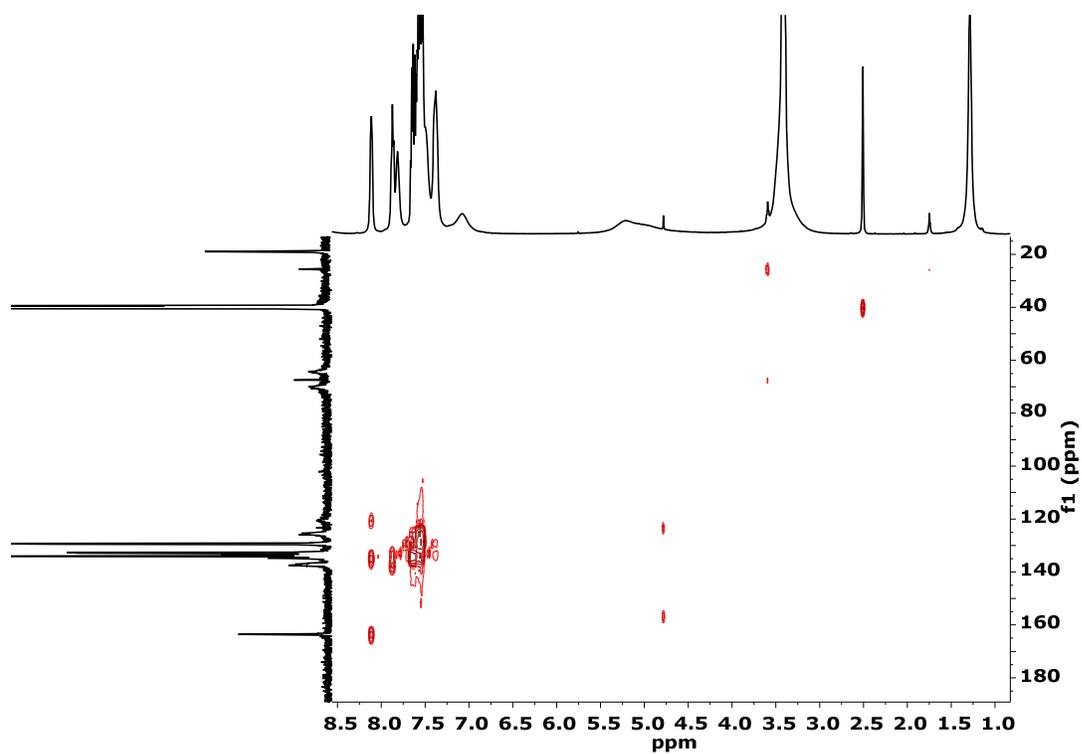
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto 4c



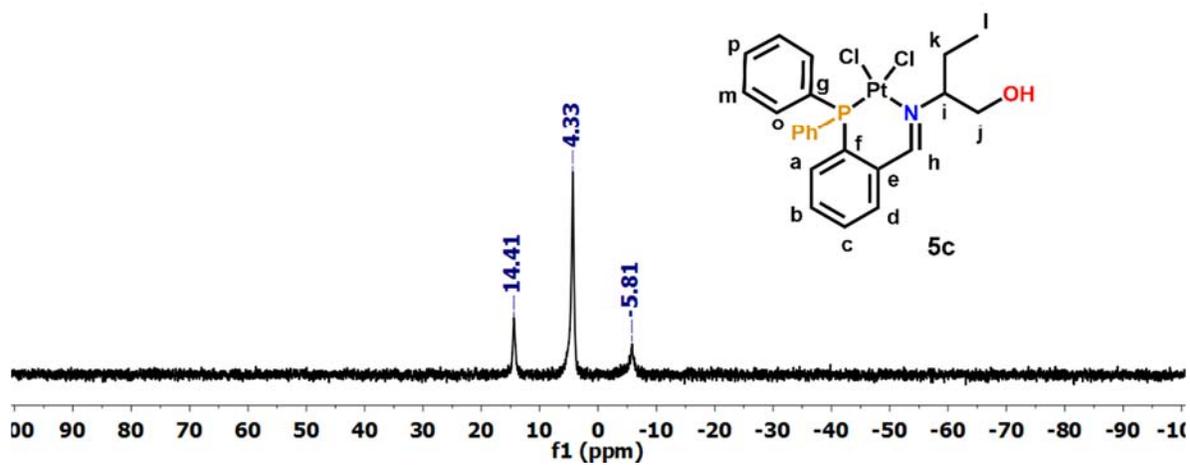
Espectro bidimensional HSQC de compuesto 4c



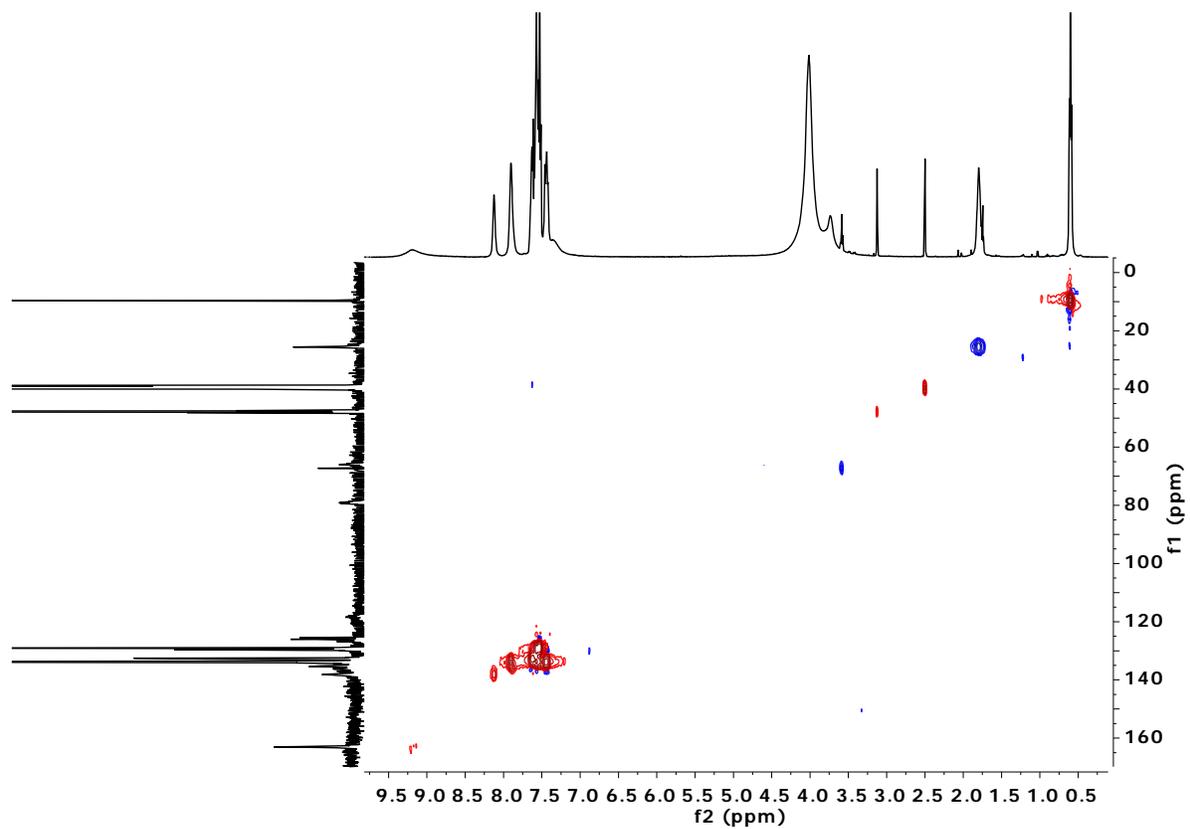
Espectro bidimensional HMBC de compuesto 4c



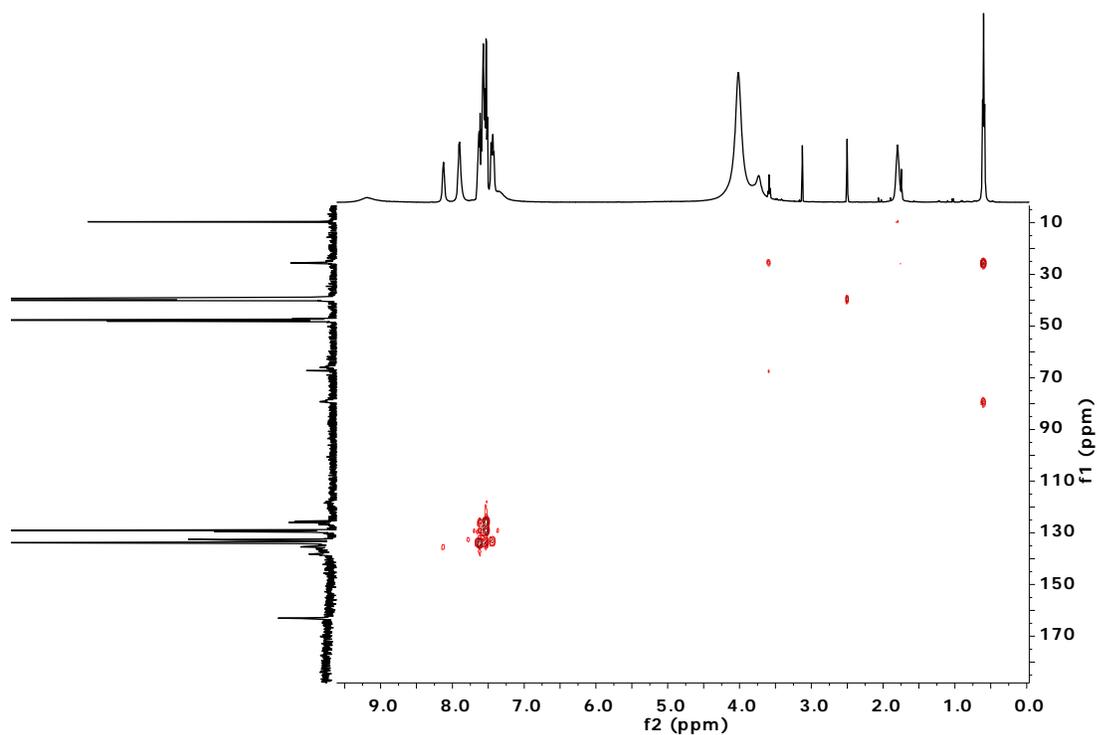
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **5c**



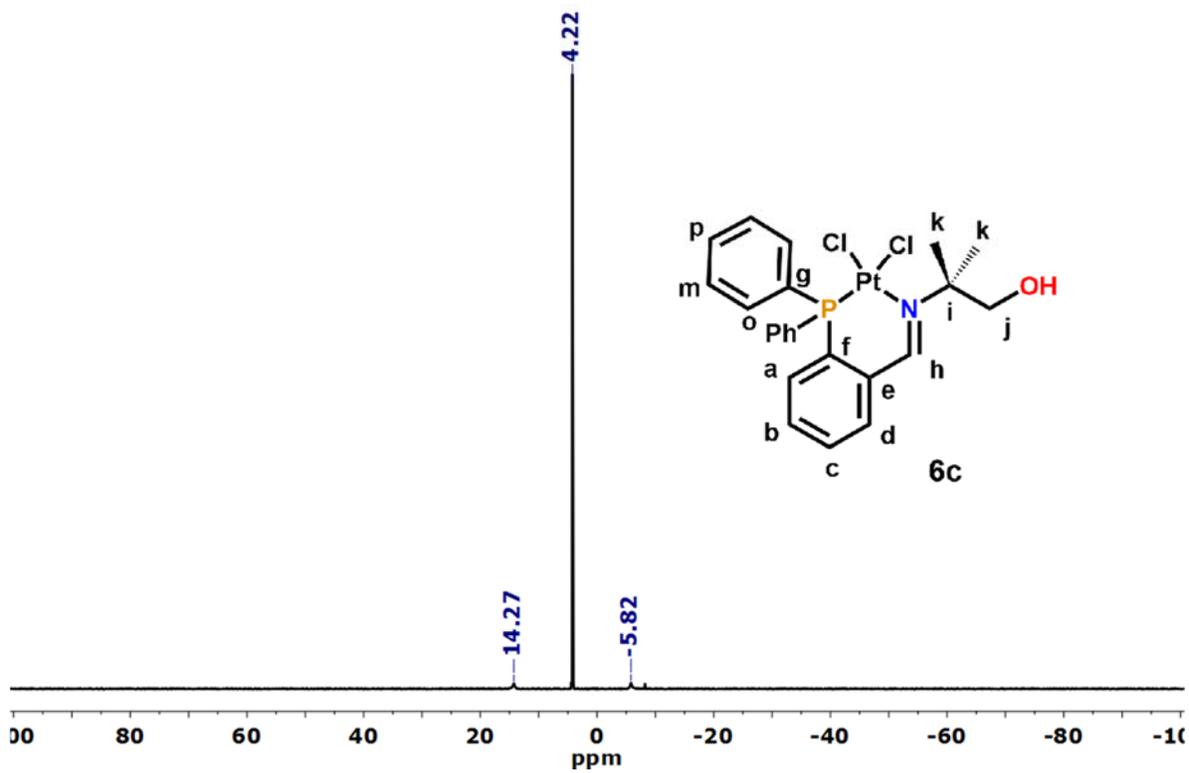
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **5c**



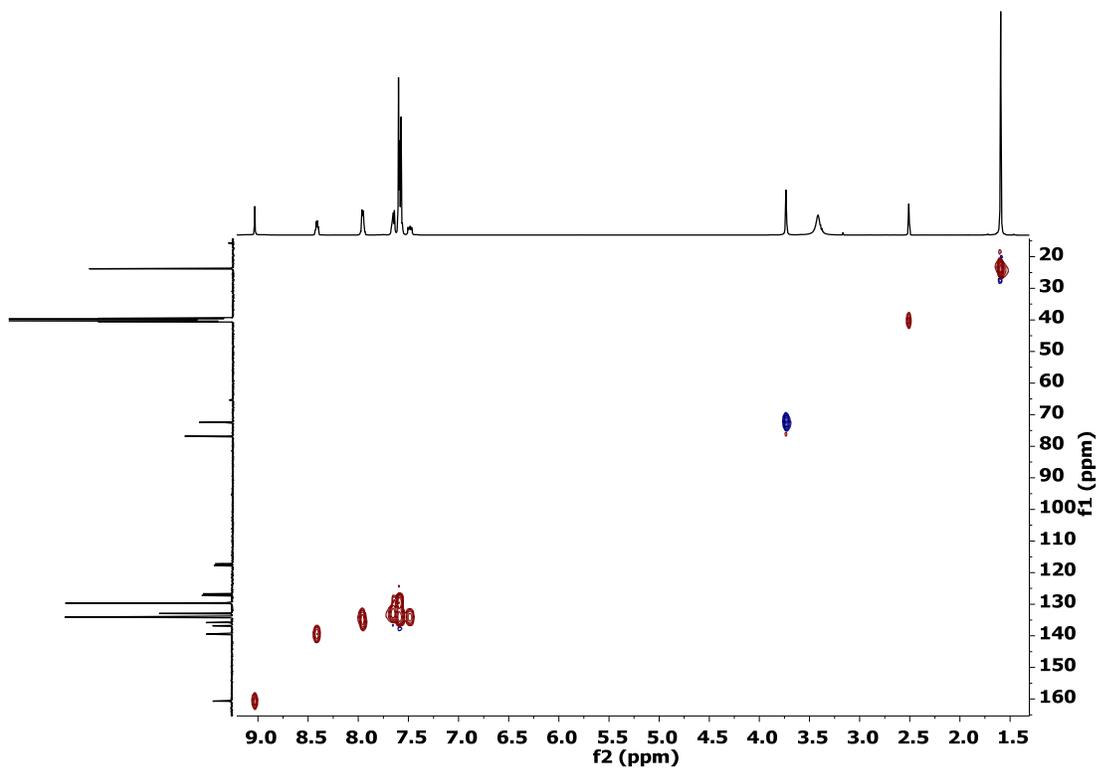
Espectro bidimensional HMBC de compuesto **5c**



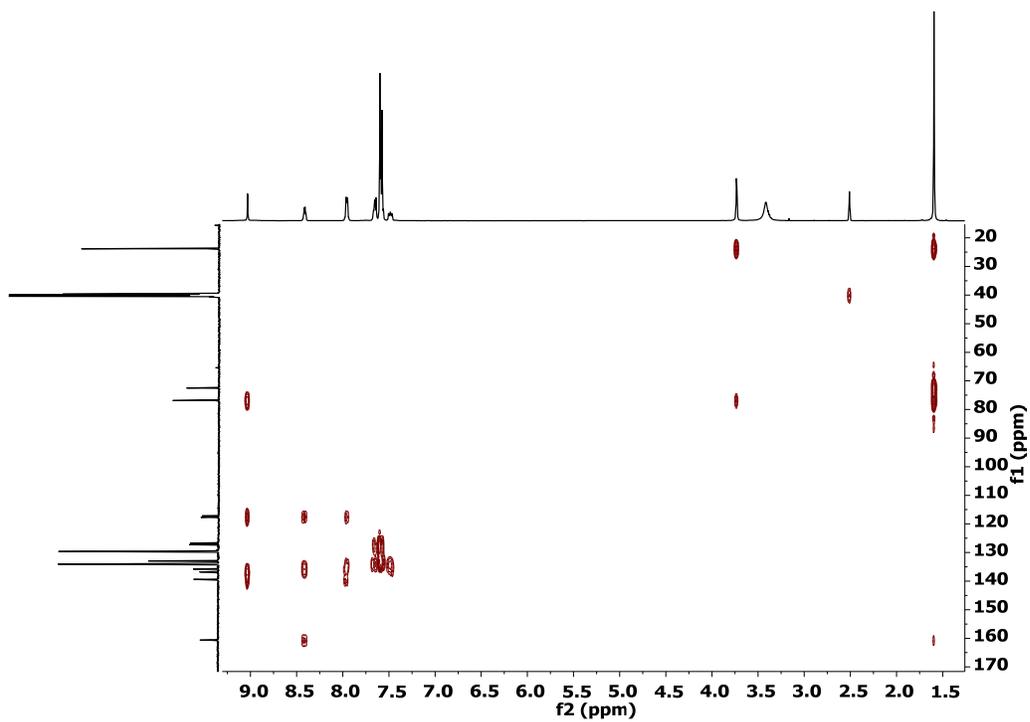
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **6c**



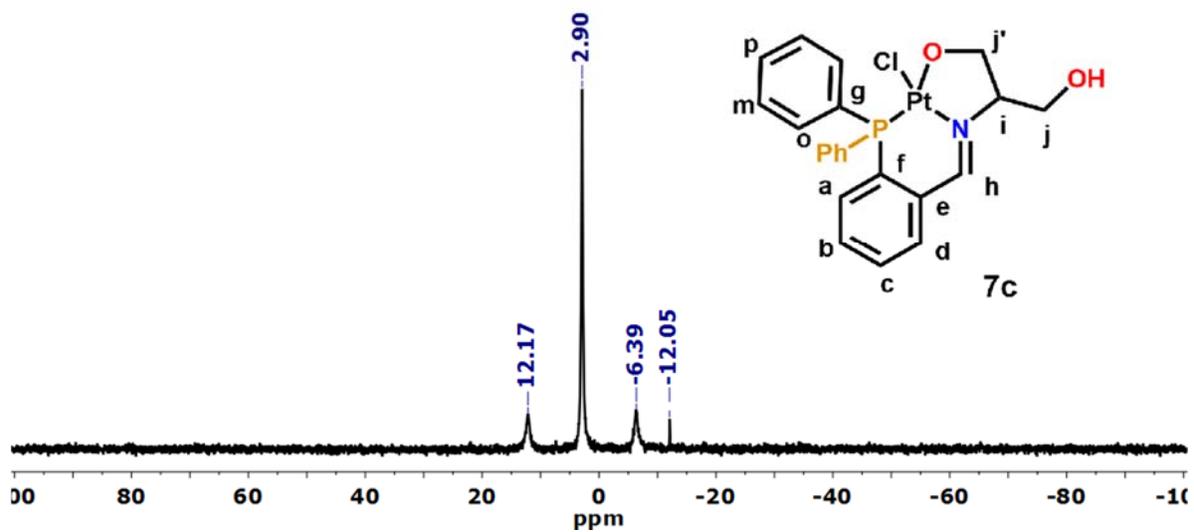
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **6c**



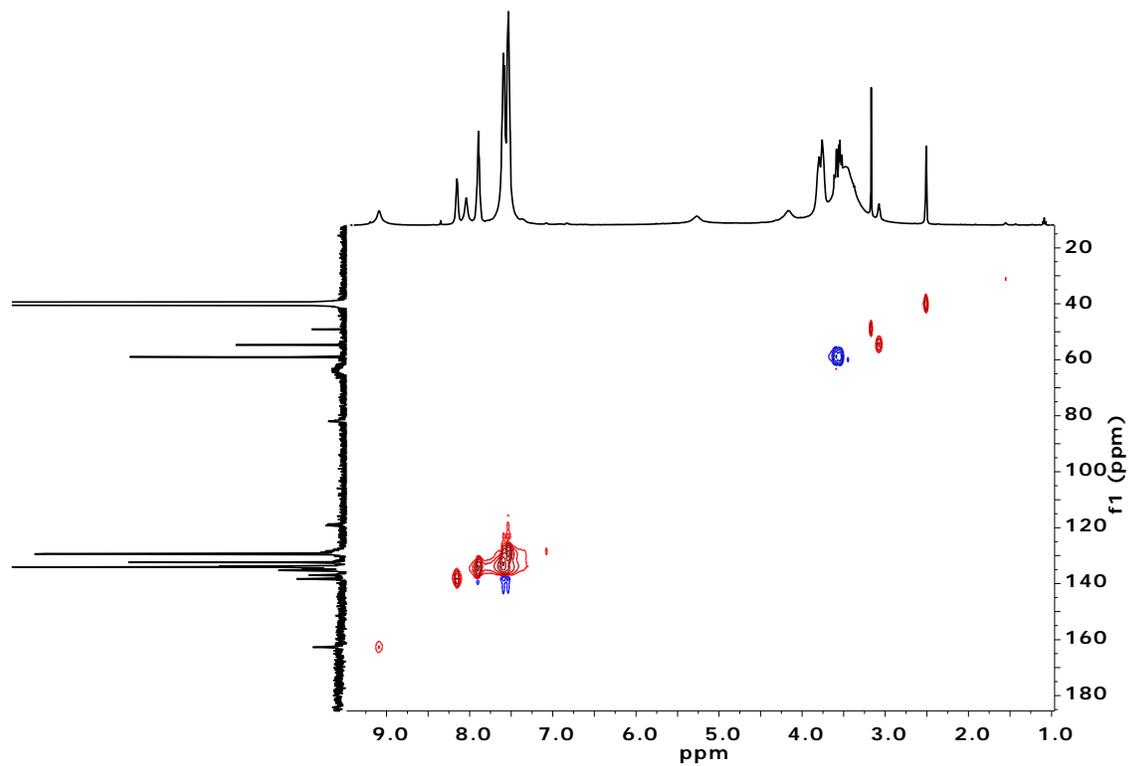
Espectro bidimensional HMBC de compuesto **6c**



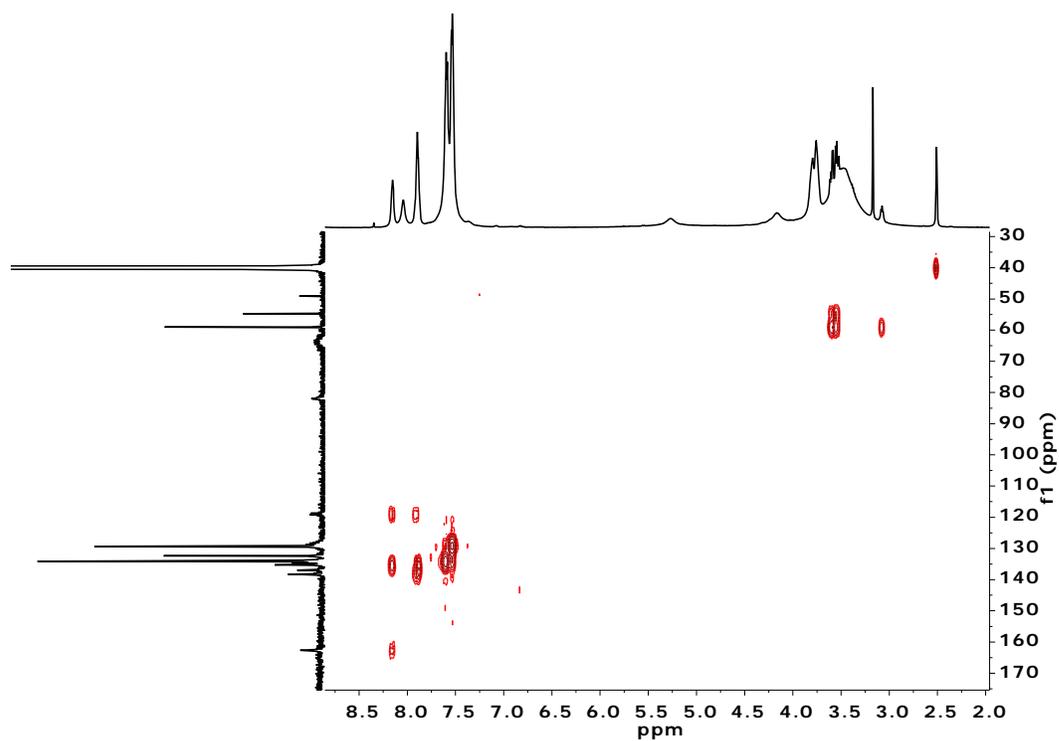
Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto **7c**



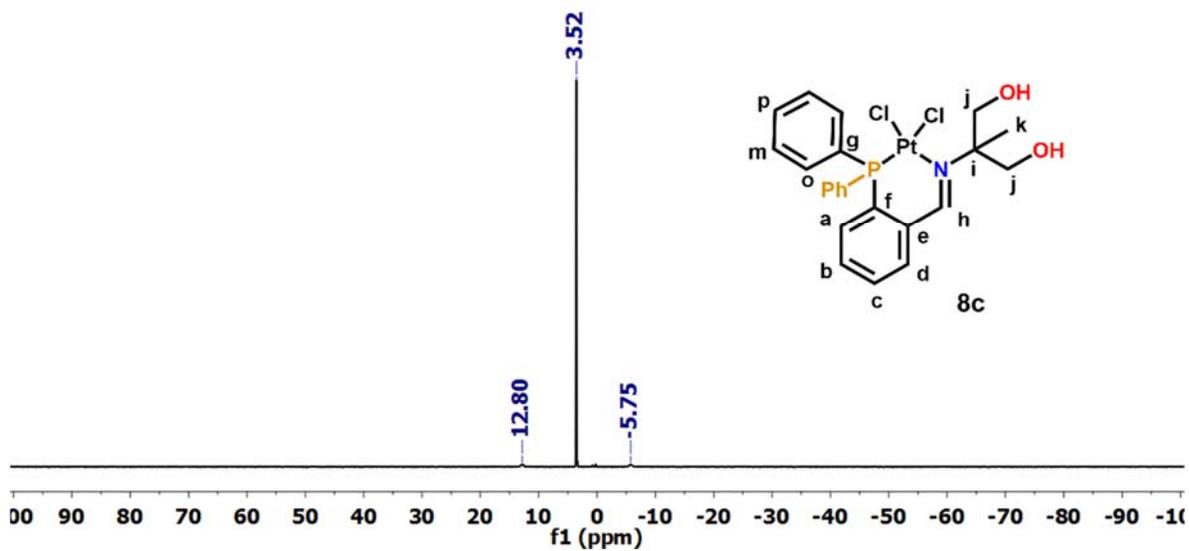
Espectro bidimensional HSQC de compuesto **7c**



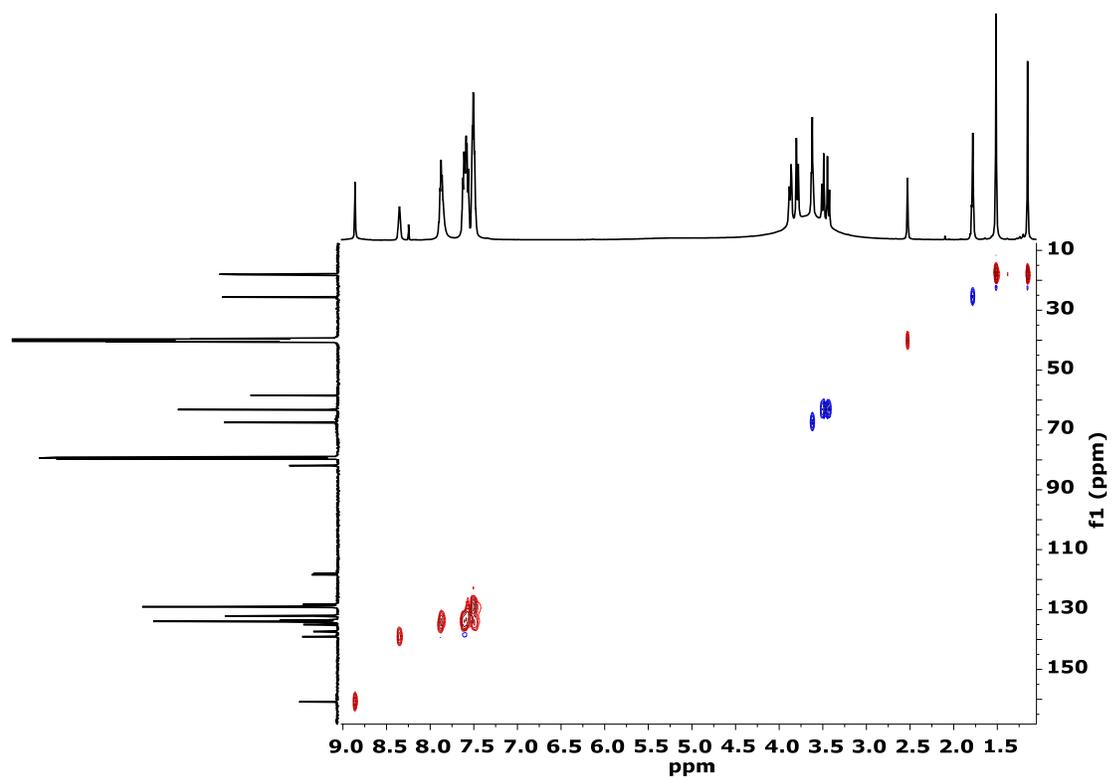
Espectro bidimensional HMBC de compuesto 7c



Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de compuesto 8c



Espectro bidimensional HSQC de compuesto 8c



Espectro bidimensional HMBC de compuesto 8c

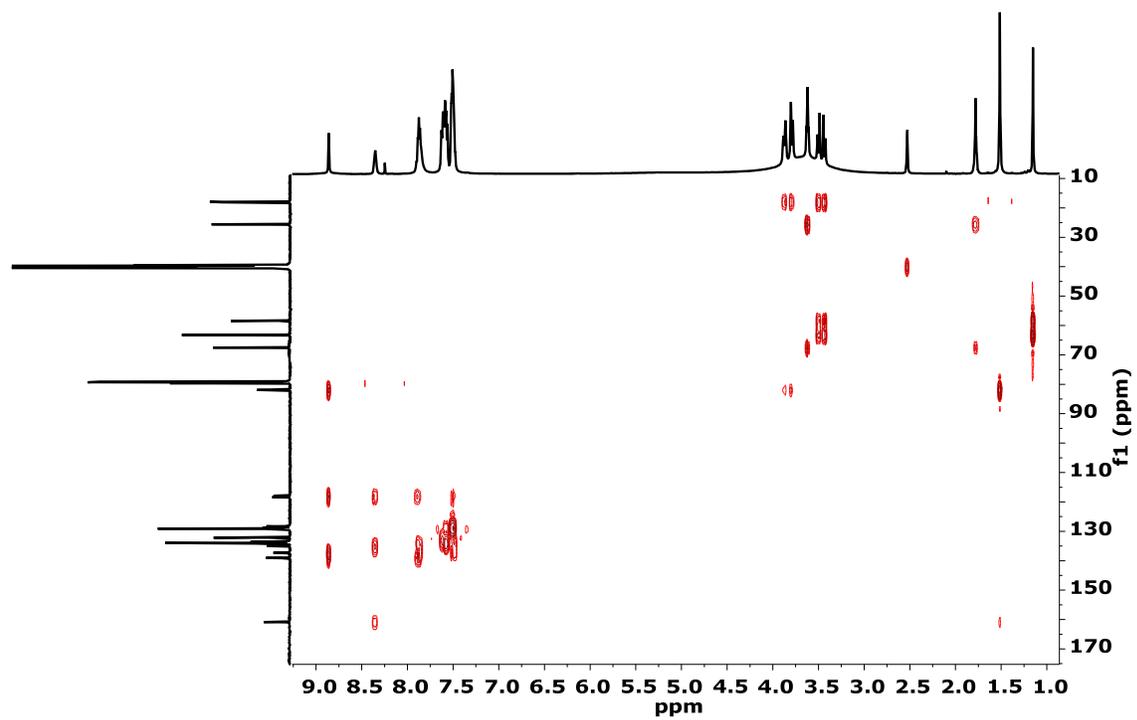


Tabla 5.1. Parámetros cristalográficos de los compuestos **4a**, **5a** y **7a**.

compuesto	4a	5a	7a
Fórmula	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> NOP	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> NOP	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>3</sub> P
Disolvente de cristalización	DMSO	DMSO	DMSO/MeOH
Peso molecular	347.77	361.40	379.37
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.333 x 0.254 x 0.222	0.600 x 0.190 x 0.100	0.234 x 0.155 x 0.0.98
Temperatura (K)	298(2)	298(2)	298(2)
Longitud de onda (λ) Å	0.71073	0.71073	0.71073
Coefficiente de absorción (μ) mm <sup>-1</sup>	0.152	0.147	0.164
Sistema cristalino	ortorrómbico	ortorrómbico	ortorrómbico
Grupo espacial	Pcba	Pcba	Pcba
a (Å)	9.4896(8)	9.9814(10)	9.414(6)
b (Å)	18.4909(16)	18.6026(17)	18.24(2)
c (Å)	21.8278(18)	21.742(2)	22.550(15)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	90	90
γ (°)	90	90	90
V (Å) <sup>3</sup>	3830.2(6)	4037.1(7)	3871(5)
Z	8	8	8
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.205	1.189	1.302
No. de reflexiones colectadas	11885	21288	13942
No. de reflexiones independientes (R <sub>int</sub> )	3502 [R(int) = 0.0841]	3698 [R(int) = 0.1135]	3511 [R(int) = 0.1135]
Método de refinamiento	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	3502 / 1 / 230	3698 / 1 / 239	3511 / 2 / 250
Índice final R[I>2σ>I]	R1 = 0.0521, wR2 = 0.1057	R1 = 0.0793, wR2 = 0.1176	R1 = 0.0659, wR2 = 0.1574
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0836, wR2 = 0.1225	R1 = 0.1663, wR2 = 0.2340	R1 = 0.1031, wR2 = 0.1854
Bondad de ajuste	0.946	1.030	1.067

Tabla 5.8. Datos cristalográficos de los compuestos **1b** y **2b**.

compuesto	<b>1b</b>	<b>1b</b>
Fórmula	C <sub>43</sub> H <sub>42</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P <sub>2</sub> Pd <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd
Disolvente de cristalización	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>MeOH</b>
Peso molecular	1116.22	541.68
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.481 x 0.221 x 0.179	0.300 x 0.100 x 0.060
Temperatura (K)	150(2)	298(2)
Longitud de onda (λ) Å	0.71073	0.71073
Coefficiente de absorción (μ) mm <sup>-1</sup>	1.297	1.185
Sistema cristalino	triclinico	monoclinico
Grupo espacial	P-1	P2 <sub>1/c</sub>
a (Å)	9.3653(4)	8.9617(3)
b (Å)	18.4909(16)	24.1651(8)
c (Å)	23.5100(10)	10.1231(3)
α (°)	94.9840(8)	90
β (°)	96.7367(8)	94.1040(10)
γ (°)	93.9933(8)	90(8)
V (Å) <sup>3</sup>	2194.51(17)	2186.64(12)
Z	2	4
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.674	1.645
No. de reflexiones colectadas	27241	28782
No. de reflexiones independientes (R <sub>int</sub> )	9636 [R(int) = 0.0482]	4000[R(int) = 0.1044]
Método de refinamiento	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	9636 / 145 / 547	4000 / 42 / 286
Índice final R[I>2σ>I]	R1 = 0.0402, wR2 = 0.0775	R1 = 0.0804, wR2 = 0.1198
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0562, wR2 = 0.0856	R1 = 0.1261, wR2 = 0.1369
Bondad de ajuste	1.021	1.118

Tabla 5.11. Datos cristalográficos del compuesto **3b**.

<b>compuesto</b>	<b>2b</b>	<b>3b</b>
Fórmula	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd
Disolvente de cristalización	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>MeOH</b>
Peso molecular	524.67	540.67
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.252 x 0.094 x 0.075	0.212 x 0.155 x 0.141
Temperatura (K)	296(2)	296(2)
Longitud de onda (λ) Å	0.71073	0.71073
Coefficiente de absorción (μ) mm <sup>-1</sup>	1.180	1.170
Sistema cristalino	monoclínico	monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /c
a (Å)	10.1766(4)	9.9860(3)
b (Å)	14.7511(7)	24.0579(8)
c (Å)	14.6744(6)	9.8769(3)
α (°)	90	90
β (°)	97.2990(10)	111.0800(10)
γ (°)	90	90
V (Å) <sup>3</sup>	2185.01(16)	2214.05(12)
Z	4	4
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.595 Mg/	1.622
No. de reflexiones colectadas	26958	20865
No. de reflexiones independientes (R <sub>int</sub> )	4005[R(int) = 0.1044]	4034[R(int) = 0.0490]
Método de refinamiento	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	4005 / 82 / 287	4034 / 2 / 268
Índice final R[I > 2σ>I]	R1 = 0.0277, wR2 = 0.0604	R1 = 0.0343, wR2 = 0.0730
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0360, wR2 = 0.0639	R1 = 0.0438, wR2 = 0.0771
Bondad de ajuste	1.062	1.128

Tabla 5.18. Datos cristalográficos del compuesto **4b**.

<b>compuesto</b>	<b>4b</b>	<b>4b</b>
Fórmula	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPdS	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd
Disolvente de cristalización	DMSO	MeOH
Peso molecular	602.80	556.72
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.418 x 0.306 x 0.172	0.490 x 0.350 x 0.174
Temperatura (K)	298(2)	150(2)
Longitud de onda (λ) Å	0.71073	0.71073
Coefficiente de absorción (μ) mm <sup>-1</sup>	1.105	1.083
Sistema cristalino	triclínico	ortorrómbico
Grupo espacial	P-1	Pna2 <sub>1</sub>
a (Å)	9.1743(9)	19.354(3)
b (Å)	10.0623(9)	12.915(2)
c (Å)	14.0908(14)	9.5948(15)
α (°)	92.699(3)	90
β (°)	99.021(3)	90
γ (°)	96.608(3)	90
V (Å) <sup>3</sup>	1273.3(2)	2398.3(7)
Z	2	4
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.572	1.542
No. de reflexiones colectadas	27900	19018
No. de reflexiones independientes (R <sub>int</sub> )	4050[R(int) = 0.0260]	4395[R(int) = 0.1073]
Método de refinamiento	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	4465 / 174 / 356	4395 / 45 / 302
Índice final R[I > 2σ>I]	R1 = 0.0697, wR2 = 0.1850	R1 = 0.0375, wR2 = 0.1005
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0780, wR2 = 0.1960	R1 = 0.0382, wR2 = 0.1019
Bondad de ajuste	1.124	1.081

Tabla 5.21. Datos cristalográficos del compuesto **5b**.

<b>compuesto</b>	<b>5b</b>
Fórmula	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd
Disolvente de cristalización	MeOH
Peso molecular	570.74
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.350 x 0.104 x 0.079
Temperatura (K)	150(2)
Longitud de onda ( $\lambda$ ) Å	0.71073
Coefficiente de absorción ( $\mu$ ) mm <sup>-1</sup>	1.055
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	Pna2 <sub>1</sub>
a (Å)	19.3561(9)
b (Å)	12.9647(6)
c (Å)	9.8237(4)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å) <sup>3</sup>	2465.22(19)
Z	4
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.538
No. de reflexiones colectadas	16620
No. de reflexiones independientes (R <sub>int</sub> )	4490[R(int) = 0.0345]
Método de refinamiento	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	4490 / 43 / 311
Índice final R[I > 2 $\sigma$ I]	R1 = 0.0322, wR2 = 0.0576
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0403, wR2 = 0.0633
Bondad de ajuste	1.235

Tabla 5.26. Datos cristalográficos del compuesto **6b**.

compuesto	<b>6b</b>	<b>6b</b>	<b>6b</b>
Fórmula	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PP d	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PP d	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PP d
Disolvente de cristalización	DMSO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MeOH
Peso molecular	538.70	538.70	570.74
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.298 x 0.155 x 0.083	0.207 x 0.154 x 0.098	0.350 x 0.104 x 0.079
Temperatura (K)	298(2)	298(2) K	150(2)
Longitud de onda (λ) Å	0.71073	0.71073	0.71073
Coefficiente de absorción (μ) mm <sup>-1</sup>	1.137	1.084	1.061
Sistema cristalino	monoclínico	triclínico	monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c	P-1	P2 <sub>1</sub> /c
a (Å)	10.3427(2)	9.2952(13)	11.2090(3)
b (Å)	14.3107(4)	11.832(2)	17.0535(5)
c (Å)	15.5523(4)	12.001(3)	13.5966(4)
α (°)	90	105.975(15)	90
β (°)	99.1855(9)	104.366(17)	109.407(2)
γ (°)	90	99.233(16)	90
V (Å) <sup>3</sup>	2272.40(10)	1191.6(4)	2451.35(12)
Z	4	2	4
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.575	1.501	1.546
No. de reflexiones colectadas	30445	10136	21582
No. de reflexiones independientes (R <sub>int</sub> )	4177 [R(int) = 0.0631]	4334 [R(int) = 0.0249]	5824 [R(int) = 0.0391]
Método de refinamiento	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	4177 / 1 / 267	4334 / 164 / 313	5824 / 260 / 302
Índice final R[>2σ>I]	R1 = 0.0405, wR2 = 0.0631	R1 = 0.0269, wR2 = 0.0602	R1 = 0.0260, wR2 = 0.0578
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0650, wR2 = 0.0709	R1 = 0.0302, wR2 = 0.0637	R1 = 0.0356, wR2 = 0.0635
Bondad de ajuste	1.123	1.051	1.047

Tabla 5.31. Datos cristalográficos del compuesto **7b**.

compuesto	7b	7b
Fórmula	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> PPd	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd
Disolvente de cristalización	MeOH	DMSO
Peso molecular	572.72	540.67
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.266 x 0.265 x 0.114	0.305 x 0.265 x 0.230
Temperatura (K)	150(2)	150(2)
Longitud de onda (λ) Å	0.71073Å	0.71073
Coefficiente de absorción (μ) mm <sup>-1</sup>	1.092	1.171
Sistema cristalino	ortorrómbico	monoclínico
Grupo espacial	Pna2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> /c
a (Å)	19.827(4)	10.5678(3)
b (Å)	12.872(2)	14.3231(4)
c (Å)	9.6299(18)	14.6162(5)
α (°)	90	90
β (°)	90	90.6820(10)
γ (°)	90	90
V (Å) <sup>3</sup>	2390.7(8)	2212.21(12)
Z	4	4
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.591	1.623
No. de reflexiones colectadas	13343	38378
No. de reflexiones independientes (R <sub>int</sub> )	4262[R(int) = 0.0267]	4075[R(int) = 0.0233]
Método de refinamiento	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	4262 / 5 / 290	4075 / 2 / 268
Índice final R[I>2σ>I]	R1 = 0.0204, wR2 = 0.0461	R1 = 0.0215, wR2 = 0.0488
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0220, wR2 = 0.0471	R1 = 0.0258, wR2 = 0.0509
Bondad de ajuste	1.044	1.091

Tabla 5.34. Datos cristalográficos del compuesto **8b**.

<b>compuesto</b>	<b>8b</b>
Fórmula	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd
Disolvente de cristalización	MeOH
Peso molecular	554.70
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.241 x 0.153 x 0.110 mm <sup>3</sup>
Temperatura (K)	298(2) K
Longitud de onda (λ) Å	0.71073 Å
Coefficiente de absorción (μ) mm <sup>-1</sup>	1.127mm <sup>-1</sup>
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c
a (Å)	10.4784(12)
b (Å)	14.1963(14)
c (Å)	15.7352(17)
α (°)	90
β (°)	100.237(4)
γ (°)	90
V (Å) <sup>3</sup>	2303.4(4)
Z	4
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.600
No. de reflexiones colectadas	62648
No. de reflexiones independientes (R <sub>int</sub> )	5087[R(int) = 0.0249]
Método de refinamiento	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	5087 / 1 / 278
Índice final R[I > 2σ>I]	R1 = 0.0207, wR2 = 0.0507
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0243, wR2 = 0.0534
Bondad de ajuste	1.065

Tabla 5.43. Datos cristalográficos de compuestos **1c**, **2c** y **3c**.

compuesto	1c	2c	3c
Fórmula	C <sub>45</sub> H <sub>46</sub> Cl <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P <sub>2</sub> Pt <sub>2</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P PtS	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3.5</sub> PPt S <sub>1.5</sub>
Disolvente de cristalización	CHCl <sub>3</sub>	DMSO	DMSO
Peso molecular	1524.36	719.50	745.55
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.240 x 0.180 x 0.060	0.413 x 0.203 x 0.185	0.299 x 0.158 x 0.107
Temperatura (K)	296(2)	298(2)	298(2)
Longitud de onda (λ) Å	0.71073	0.71073	0.71073
Coefficiente de absorción (μ) mm <sup>-1</sup>	5.775	5.350	5.395
Sistema cristalino	triclinico	triclinico	triclinico
Grupo espacial	P-1	P-1	P-1
a (Å)	10.254(2)	10.3140(6)	10.324(4)
b (Å)	10.876(2)	10.6421(6)	10.617(5)
c (Å)	13.893(3)	14.5945(9)	14.630(6)
α (°)	110.725(4)	108.1360(10)	108.778(6)
β (°)	100.504(4)	104.5560(10)	104.237(7)
γ (°)	100.639(4)	101.7540(10)	101.602(7)
V (Å) <sup>3</sup>	1371.6(5)	1402.56(14)	1401.3(11)
Z	1	2	2
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.845	1.704	1.767
No. de reflexiones colectadas	14431	22619	33768
No. de reflexiones independientes (R <sub>int</sub> )	4765 [R(int) = 0.0599]	5096 [R(int) = 0.0359]	6174 [R(int) = 0.0292]
Método de refinamiento	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	4765 / 224 / 375	5096 / 143 / 361	6174 / 613 / 387
Índice final R[I>2σ>I]	R1 = 0.0478, wR2 = 0.1006	R1 = 0.0354, wR2 = 0.0984	R1 = 0.0230, wR2 = 0.0589
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0733, wR2 = 0.1127	R1 = 0.0376, wR2 = 0.1005	R1 = 0.0258, wR2 = 0.0612
Bondad de ajuste	1.041	1.119	1.054

Tabla 5.50. Datos cristalográficos de compuestos **4c**, **5c** y **6c**.

compuesto	4c	5c	6c
Fórmula	C <sub>24.5</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2.5</sub> PPt S	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> NOP Pt	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> P Pt
Disolvente de cristalización	DMSO	MeOH	MeOH
Peso molecular	705.50	627.39	659.43
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.419 x 0.329 x 0.210	0.310 x 0.077 x 0.041	0.380 x 0.274x 0.193
Temperatura (K)	298(2)	298(2)	150(2)
Longitud de onda (λ) Å	0.71073	0.71073	0.71073
Coefficiente de absorción (μ) mm <sup>-1</sup>	5.395	6.088	5.977
Sistema cristalino	triclinico	ortorrombico	monoclinico
Grupo espacial	P-1	Pna2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> /c
a (Å)	9.1506(4)	19.2035(11)	11.3096(15)
b (Å)	10.0932(4)	13.0441(8)	17.066(2)
c (Å)	14.1360(5)	9.6781(6)	13.5865(19)
α (°)	92.7657(9)	92.7657(9)	90
β (°)	99.0621(8)	99.0621(8)	109.476(4)
γ (°)	95.9741	95.9741(8)	90
V (Å) <sup>3</sup>	1279.51(9)	2424.3(3)	2472.3(6)
Z	2	4	4
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.831	1.719	1.772
No. de reflexiones colectadas	22812	6987	30836
No. de reflexiones independientes (R <sub>int</sub> )	4634[R(int) = 0.0266]	2766[R(int) = 0.0277]	4537[R(int) = 0.0851]
Método de refinamiento	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	4634 / 220 / 375	2766 / 331 / 360	4537 / 43 / 312
Índice final R[I>2σ>I]	R1 = 0.0230, wR2 = 0.0589	R1 = 0.0237, wR2 = 0.0520	R1 = 0.0222, wR2 = 0.0545
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0258, wR2 = 0.0612	R1 = 0.0301, wR2 = 0.0556	R1 = 0.0301, wR2 = 0.0556
Bondad de ajuste	1.054	1.073	1.073

Tabla 5.53. Datos cristalográficos de compuesto 7c.

Compuesto	7c
Fórmula	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClNO <sub>3</sub> Pt
Disolvente de cristalización	MeOH
Peso molecular	624.95
Tamaño del cristal(mm <sup>3</sup> )	0.403 x 0.225x 0.186
Temperatura (K)	150(2)
Longitud de onda (λ) Å	0.71073
Coefficiente de absorción (μ) mm <sup>-1</sup>	6.408
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c
a (Å)	104965(2)
b (Å)	14.6866(3)
c (Å)	14.7138(3)
α (°)	90
β (°)	93.1140(10)
γ (°)	90
V (Å) <sup>3</sup>	2264.90(8)
Z	4
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.883
No. de reflexiones colectadas	11725
No. de reflexiones independientes (R <sub>int</sub> )	4121[R(int) = 0.0526]
Método de refinamiento	Full matrix, mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	4121 / 2 / 278
Índice final R[I > 2σ>I]	R1 = 0.0188, wR2 = 0.0409
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0279, wR2 = 0.0421
Bondad de ajuste	1.073



## Research paper

# Synthesis of Pd(II) complexes with P-N-OH ligands derived from 2-(diphenylphosphine)-benzaldehyde and various aminoalcohols and their catalytic evaluation on Suzuki-Miyaura couplings in aqueous media

Jair Isai Ortega-Gaxiola, Hugo Valdés, Ernesto Rufino-Felipe, Ruben A. Toscano, David Morales-Morales\*

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

## ARTICLE INFO

## Keywords:

P-N-OH pincer complexes  
Suzuki-Miyaura cross-coupling in water  
C-C cross-coupling in water  
Palladium complexes  
P-N complexes  
Catalysis

## ABSTRACT

The reactivity of a series of P-N-OH ligands derived from aminoalcohols and 2-(diphenylphosphine)-benzaldehyde was explored towards  $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$  leading to a series of Pd(II) complexes having the ligands behaving either in a bidentate P-N or a tridentate P-N-OH manner. The complexes were fully characterized including the unequivocal determination of the molecular structures of all compounds by single crystal X-ray diffraction analysis. Interestingly, the ligands bearing  $\alpha$ -substituted amines bind to the metal in a tridentate fashion through the P, N and OH atoms, while the ligand having the unsubstituted amine coordinated to Pd(II) center in a P-N bidentate manner. Furthermore, the catalytic activity of these complexes was explored in Suzuki-Miyaura couplings promoted by microwaves in aqueous media, affording yields up to 91% of biphenyls in 5 min.

## 1. Introduction

Nowadays, the Suzuki-Miyaura couplings catalyzed by palladium is one of the most powerful tools in organic synthesis. This reaction allows the facile formation of  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$  bonds from commercially or easily available starting materials under mild conditions, tolerating a wide range of functional groups [1]. Thus, the Suzuki-Miyaura reaction has been employed profusely in the synthesis of natural products, active pharmaceutical ingredients, advanced materials, etcetera [2]. In this couplings, usually organic solvents, such as toluene, dioxane, among others, are used. However, in recent years, they have been replaced by water, not only due to its low cost, but due to environmental concerns and safety reasons. Due to its non-toxic and non-flammable character, water is considered a green solvent [3]. The use of water or aqueous media for Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura couplings goes back to the early 90's with the first example being reported by Calabrese [4], since then several examples have been described [5]. A common strategy to produce water soluble catalysts consists in the introduction of polar groups on the ligands main frame [5,6], for instance San Martin and Dominguez described the preparation of a  $\text{C}_{(\text{carbene})}\text{NC}_{(\text{carbene})}$  pincer complex functionalized with a carboxylic acid and use it as efficient catalyst in Suzuki-Miyaura couplings in water [7]. Establishing a precedent for the synthesis of water and aqueous soluble catalysts based on tridentate

and Pincer ligands, well known to be thermally stable, avoiding dissociation of the metal at high temperatures and/or harsh reaction conditions. These characteristics and the fact that they can be easily prepared, turn these species into valuable catalysts in a plethora of organic transformations, and thus, pincer complexes have been used for cross coupling reactions, synthesis of amides, amines, C-H activation, etcetera [8].

Based on the aforementioned reasons, herein we report the synthesis and characterization of a series of P-N-OH ligands derived from aminoalcohols and their reactivity towards  $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$  to produce a series of Pd(II)-P-N and Pd(II)-P-N-OH complexes and their catalytic evaluation in Suzuki-Miyaura couplings in aqueous media. The ligands incorporate a non-coordinating -OH group, which confer them suitable characteristics for a better solubility in polar solvents.

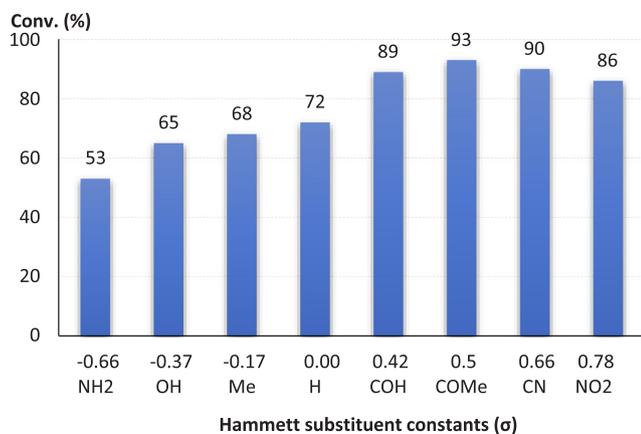
## 2. Results and discussion

## 2.1. Synthesis of Pd(II) complexes

The synthesis of P-N-OH ligands was attained in a facile manner by reacting 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde with either: ethanolamine, 2-amino-2-methyl-1-propanol or 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol in refluxing methanol for 4 h (Scheme 1). After purification,

\* Corresponding author.

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



Scheme 1. Synthesis of ligands and Pd(II) complexes.

ligands were obtained in excellent yields (91 to 99%). For this study, three amino-alcohol compounds with different  $\alpha$ -functionalization to nitrogen were selected, which modify the reactivity of the ligands and the corresponding Pd(II) complexes.

The ligands were characterized by NMR techniques, mass spectrometry and elemental analysis. The most characteristic signal of the  $^1\text{H}$  NMR corresponds to the imine proton ( $\text{HC}=\text{NR}$ ), which is observed at 8.81 ppm for (1), 8.68 ppm for (2) and 8.75 ppm for (3). In the  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  spectra, the signals of the imine carbons are observed as doublets at 159.5 ( $^3J_{\text{P-C}} = 20.1$  Hz), 155.0 ( $^3J_{\text{P-C}} = 16.14$  Hz) and 156.5 ppm ( $^3J_{\text{P-C}} = 15.5$  Hz) for (1), (2) and (3), respectively. As expected, the  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  spectra of the ligands exhibited one single signal at  $-14.7$  ppm for (1) and  $-12.0$  ppm for (2) and (3). Finally, the mass spectra of the ligands confirm their molecular structures, showing peaks corresponding to the molecular ion  $[\text{M}]^+$  of (1), (2) and (3) at 333.13, 361.16 and 377.15  $m/z$ , respectively. All these data and those obtained from the elemental analysis agree well with the proposed structures of the ligands.

With the ligands on hand, their coordination was easily performed by reacting them with  $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$  in THF at reflux for 12 h. The complexes were obtained in 77, 82 and 49% yield for (1-Pd), (2-Pd) and (3-Pd), respectively. The  $^1\text{H}$  NMR spectra of the complexes revealed that the signals due to the imine proton ( $\text{HC}=\text{NR}$ ) were slightly shifted downfield due to the coordination of the metal, appearing at 8.60 ppm for (1-Pd), 8.75 ppm for (2-Pd) and 8.71 ppm for (3-Pd) respectively. A similar effect was observed in the  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  and  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spectra. Thus, in the  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  spectra, the signals of the imine carbons of (1-Pd), (2-Pd) and (3-Pd) were shifted downfield, at 166.2, 161.4, 163.0 ppm, respectively. While the  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR, spectra displayed single signals at 32.1 ppm for (1-Pd), 39.8 ppm for (2-Pd) and 39.2 ppm for (3-Pd). The mass spectra of (1-Pd), (2-Pd) and (3-Pd) were clean, showing peaks due to the molecular ions  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  at 476, 504 and 518  $m/z$ , respectively.

The molecular structure of all complexes was unequivocally determined by X-ray diffraction analysis. Table 1 and Table 2 show the crystal data and structure refinement data of the series of complexes. The molecular structure of (1-Pd) confirms that the ligand is coordinate to the metal center in a P-N bidentate fashion and two chloride ligands completing the coordination sphere around the metal center (Fig. 1), with the  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  hanging uncoordinated. The palladium atom is observed in a distorted square planar geometry. The Pd-P and Pd-N bond distances are 2.216(1) and 2.051(3) Å, respectively, being typical for this kind of compounds. The *trans* influence is clearly manifested in the Pd-Cl distances; with the length of the chloride *trans* to the nitrogen atom being slightly shorter (2.276(1) Å) than that of the chloride *trans* to phosphorus (2.370(1) Å).

Interestingly, reactions of  $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$  with ligands (2) and (3) exhibited a different coordination mode due to the presence of the substituent at 2-position. The molecular structure of compounds (2-Pd)

**Table 1**  
Crystal data and structure refinement for (1-Pd).

(1-Pd)	
Empirical formula	$\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{Cl}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{Pd}_2$
Formula weight	1106.22
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P - 1
Unit cell dimensions	$a = 9.3653(4)$ Å $\alpha = 94.9840(8)^\circ$ $b = 10.1073(5)$ Å $\beta = 96.7367(8)^\circ$ $c = 23.5100(10)$ Å $\gamma = 93.9933(8)^\circ$
Volume	2194.51(17) Å <sup>3</sup>
Z	2
Density (calculated)	1.674 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	1.297 mm <sup>-1</sup>
F(0 0 0)	110
Crystal size	0.481 × 0.221 × 0.179 mm
Theta range for data collection	0.876 to 27.101°
Index ranges	$-12 \leq h \leq 12$ , $-12 \leq k \leq 12$ , $-30 \leq l \leq 30$
Reflections collected	27,241
Independent reflections	9636 [R(int) = 0.0482]
Completeness to theta = 25.242°	100.0%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8181 and 0.6034
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	9636/145/547
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.021
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0402, wR2 = 0.0775
R indices (all data)	R1 = 0.0562, wR2 = 0.0856
Largest diff. peak and hole	0.896 and $-0.679$ e.Å <sup>-3</sup>

and (3-Pd) revealed the ligands to be coordinated to the metal center in a tridentate fashion through the P, N and OH atoms, and one chloride completing the coordination sphere around Pd(II) (Fig. 2). As a consequence of the electronic repulsion between the 2-substituents and Pd(II), the free rotation around N-C bond is restricted, getting the oxygen closer to the palladium atoms, and thus, producing the HO-Pd bond. Also, the coordination of the oxygen produces a five-member metallocycle that is very stable. Noteworthy is the fact that both complexes (2-Pd) and (3-Pd) are cationic, since in both cases the  $-\text{OH}$  group is not deprotonated.

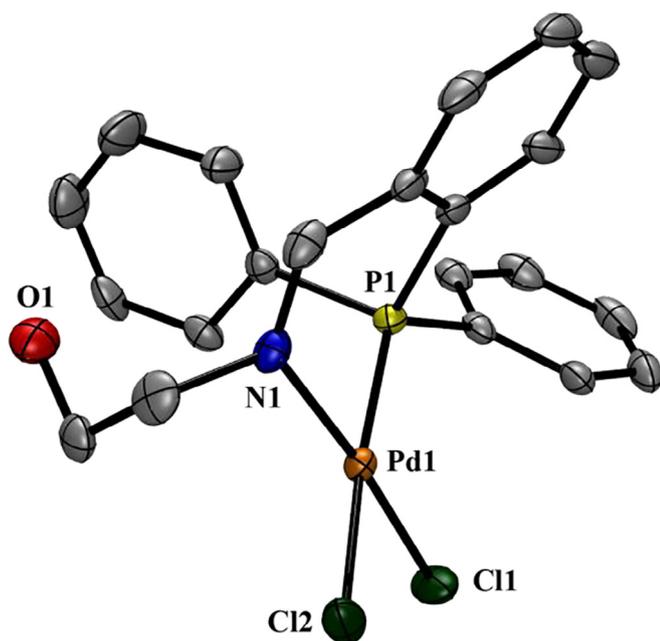
In compounds (2-Pd) and (3-Pd), the palladium atom exhibited a distorted square planar geometry. The Pd-P, Pd-N, Pd-OH and Pd-Cl bond distances are very similar in both complexes, being about 2.18, 2.02, 2.10 and 2.27 Å, respectively. The N1-Pd-O1 angles are 82.43(7)° for (2-Pd) and 81.94(5)° for (3-Pd).

## 2.2. Catalytic evaluation of Pd(II) complexes

The three complexes were evaluated in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction assisted by microwaves between phenylboronic acid and bromobenzene (Table 3). The catalytic reactions were carried out using bromobenzene, phenylboronic acid,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0.1 mol % of the corresponding complex in a DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  mixture (1:2). The reactions were heated at 100 °C and irradiated at 90 W for 5 min. The three complexes performed in a similar manner, reaching conversions of 91, 86 and 86% for (1-Pd), (2-Pd) and (3-Pd), respectively. In view of the results, complex (3-Pd) was evaluated at a lower power (60 W). As expected, the catalytic activity decreased, yielding 72% conversion. Although no apparent decomposition of the catalyst was observed (palladium black), many processes considered homogeneous under aqueous conditions generally proceed *via* the decomposition of the catalysts to produce heterogeneous nanoparticulated catalysts, thus in order confirm the homogeneous nature of our system under these conditions, we carried out the mercury-drop experiment showing no diminishing of the yields and thus suggesting that the process is indeed homogeneously catalyzed. This asseveration was further supported by running a  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR observing a single signal at the expected

**Table 2**  
Crystal data and structure refinement for (2-Pd) and (3-Pd).

	(2-Pd)	(3-Pd)
Empirical formula	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> PPd
Formula weight	570.74	554.70
Temperature	150(2) K	298(2) K
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /c
Unit cell dimensions	a = 11.2090(3) Å α = 90° b = 17.0535(5) Å β = 109.407(2)° c = 13.5966(4) Å γ = 90°	a = 10.4784(12) Å α = 90° b = 14.1963(14) Å β = 100.237(4)° c = 15.7352(17) Å γ = 90°
Volume	2451.35(12) Å <sup>3</sup>	2303.4(4) Å <sup>3</sup>
Z	4	4
Density (calculated)	1.546 Mg/m <sup>3</sup>	1.600 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	1.061 mm <sup>-1</sup>	1.127 mm <sup>-1</sup>
F(0 0 0)	1160	1120
Crystal size	0.344 × 0.321 × 0.255 mm <sup>3</sup>	0.241 × 0.153 × 0.110 mm <sup>3</sup>
θ range for data collection	2.267 to 27.875°	2.441 to 27.099°
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 14, -22 ≤ k ≤ 22, -17 ≤ l ≤ 17	-13 ≤ h ≤ 13, -18 ≤ k ≤ 18, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	21,582	62,648
Independent reflections	5824 [R(int) = 0.0391]	5087 [R(int) = 0.0249]
Completeness to θ = 25.242°	99.9%	100.0%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7738 and 0.7119	0.8861 and 0.7729
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data/restraints/parameters	5824/260/302	5087/1/278
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.047	1.065
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0262, wR2 = 0.0578	R1 = 0.0207, wR2 = 0.0507
R indices (all data)	R1 = 0.0353, wR2 = 0.0635	R1 = 0.0243, wR2 = 0.0534
Largest diff. peak and hole	0.365 and -0.632 e.Å <sup>-3</sup>	0.471 and -0.300 e.Å <sup>-3</sup>



**Fig. 1.** Molecular structure of (1-Pd). Hydrogen atoms have been omitted for clarity. Ellipsoids are at the 50% probability level. Selected bond (Å) distances and angles (°): Pd(1)-N(1) 2.051(3), Pd(1)-P(1) 2.2160(10), Pd(1)-Cl(1) 2.2765(10), Pd(1)-Cl(2) 2.3701(10), N(1)-Pd(1)-P(1) 86.71(9), N(1)-Pd(1)-Cl(1) 174.39(9), P(1)-Pd(1)-Cl(1) 93.58(4), N(1)-Pd(1)-Cl(2) 89.83(9), P(1)-Pd(1)-Cl(2) 171.62(4), Cl(1)-Pd(1)-Cl(2) 90.61(4).

chemical shift for this complex.

In order to study the electronic effect of *para*-substituent groups we used a series of bromobenzenes with electron-withdrawing and electron-donating groups (Table 4). For this purpose, we reacted the corresponding bromobenzenes with phenylboronic acid, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1 mol % of (3-Pd) at 100 °C for 5 min under an irradiation of 60 W (optimized

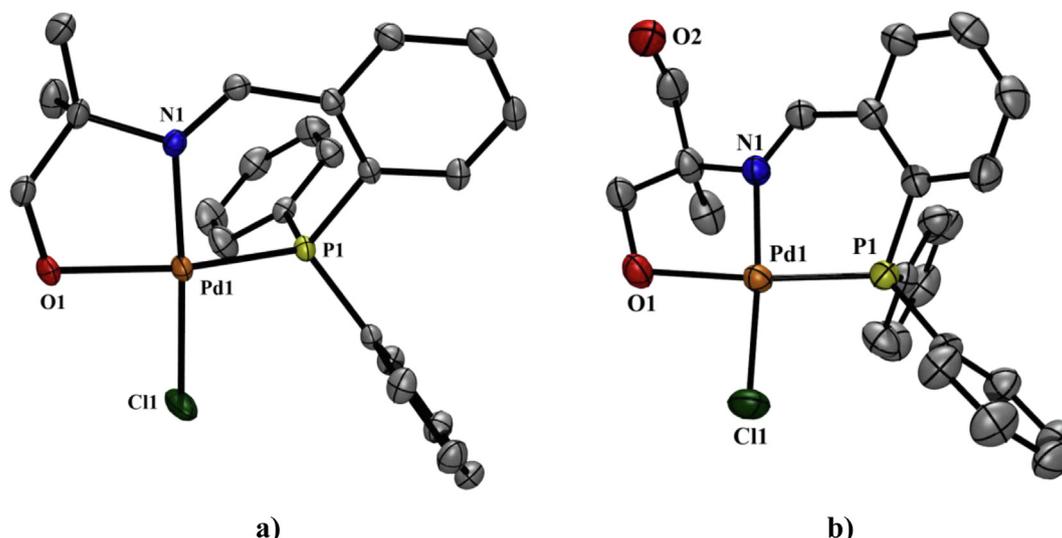
conditions). The conversions were higher when the substituents were electron-withdrawing groups such as -COH, -COMe, -CN and -NO<sub>2</sub>, with conversions up to 93%, while using electron-donating groups the conversions decreased up to 53%. A plot of the conversion to the biphenyls obtained vs the Hammett substituent constants [10] (Graph 1), shows an almost increasing trend between conversion and electron-donating power of the substituents; attaining the highest conversions with the substrates bearing the more electron-donating groups. It is worth to note that, in all catalytic reactions screened no side products were detected.

### 3. Conclusions

In summary, we have synthesized and characterized a series of Pd (II) complexes with ligands behaving either as bidentate P-N or tridentate P-N-OH ligands. The molecular structures of the complexes were unequivocally determined by single crystal X-ray diffraction analysis. In complex (1-Pd), the ligand (1) is coordinated to the metal in a bidentate fashion through the P and N atoms, with the -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH hanging without being deprotonated, while in complexes (2-Pd) and (3-Pd) the ligand binds to Pd(II) in a tridentate fashion via P, N and OH atoms. In all three cases the ligands are neutral and the -OH groups were not deprotonated.

The catalytic activity of the complexes was evaluated in the Suzuki-Miyaura couplings in aqueous media, promoted by microwave. The three compounds performed similarly. The electron-donating power of the *para*-substituent of aryl bromides influences the catalytic activity; electron-withdrawing groups increase the conversions, while the opposite effect was observed with electron-donating groups. Although the catalytic activities of the complexes are at best good, we believe that we have a nice system capable of improvement and fair to be tested in other relevant transformations catalyzed by palladium compounds.

It is possible, given the structures observed that one can invoke hemilability of these ligands during the catalysis processes. The current structures also call for the use of stronger bases to further explore the effect of having the -OH groups deprotonated and see both the effects



**Fig. 2.** Molecular structures of  $[2\text{-PdCl}]^+$  and  $[3\text{-PdCl}]^+$ . Chlorine ion and hydrogen atoms have been omitted for clarity. Ellipsoids are at the 50% probability level. a) Selected bond ( $\text{\AA}$ ) distances and angles ( $^\circ$ ) for  $(2\text{-Pd})$ : Pd(1)-N(1) 2.0208(16), Pd(1)-O(1) 2.1016(15), Pd(1)-P(1) 2.1829(5), Pd(1)-Cl(1) 2.2657(6), N(1)-Pd(1)-O(1) 82.43(6), N(1)-Pd(1)-P(1) 93.05(5), O(1)-Pd(1)-P(1) 168.79(5), N(1)-Pd(1)-Cl(1) 175.95(5), O(1)-Pd(1)-Cl(1) 93.71(4), P(1)-Pd(1)-Cl(1) 90.97(2). b) Selected bond ( $\text{\AA}$ ) distances and angles ( $^\circ$ ) for  $(3\text{-Pd})$ : Pd(1)-N(1) 2.0310(14), Pd(1)-O(1) 2.1332(12), Pd(1)-P(1) 2.1875(5), Pd(1)-Cl(1) 2.2712(5), N(1)-Pd(1)-O(1) 81.94(5), N(1)-Pd(1)-P(1) 89.24(4), O(1)-Pd(1)-P(1) 167.40(4), N(1)-Pd(1)-Cl(1) 175.32(4).

in the structures produced with Pd(II) and other metals and on their catalytic properties.

#### 4. Experimental part

All chemical compounds were commercially obtained from Aldrich Chemical Co. and used as received without further purification. Melting points were recorded on a Mel-Temp II apparatus and are reported without correction. The  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spectra were recorded on a JEOL GX300. Elemental analyses were performed in a Thermo Scientific Flash 2000 elemental analyzer, using a Mettler Toledo XP6 Automated-S Microbalance and sulfanilamide as standard (Thermo Scientific BN 217826, attained values N = 16.40%, C = 41.91%, H = 4.65%, y S = 18.63%; certified values N = 16.26%, C = 41.81%, H = 4.71%, y S = 18.62%). Positive-ion IE mass spectra were recorded on a JEOL JEM-AX505HA mass spectrometer. GC-MS analyses were performed with an Agilent 6890 N GC with a 30.0 m DB-1MS capillary column coupled to an Agilent 5973 Inert Mass Selective detector. Percent of conversion (% Conversion) was determined from the residual aryl halide, the product obtained and the corresponding standard solutions. Microwave driven reactions were carried out using a CEM Discover reactor coupled to a CEM Explorer robotic system.

##### 4.1. General procedure for the synthesis of the ligands.

A solution of 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde (45 mg, 0.16 mmol) and the corresponding amino-alcohol (0.16 mmol) was refluxed in methanol for 4 h. After this time, the solution was cooled to room temperature and all the volatiles were removed under high vacuum. The products were obtained as colorless oils.

##### 4.2. (E)-2-((2-(diphenylphosphino)benzylidene)amino)ethanol (1)

For the synthesis of (1), ethanolamine (9.5 mg, 0.16 mmol) was used. Yield: 51.2 mg (99%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.82 (d,  $^4J_{\text{P-H}} = 4.78$  Hz, 1H, HC = N), 7.96 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.74$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 3.98$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.49–7.27 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.27–7.16 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.83 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.61$  Hz,  $^3J_{\text{P-H}} = 4.56$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 3.54–3.40 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159.5 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 20.09$  Hz, HC=N), 139.0 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 17.08$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}=\text{N}$ ),

136.9 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 20.75$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{P}$ ), 136.4 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 10.13$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{P}$ ), 133.5 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 19.89$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.0–128.7 (m,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 4.27$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 63.3 (– $\text{NCH}_2$ –), 60.7 (– $\text{CH}_2\text{OH}$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –14.7. MS ( $\text{EI}^+$ ):  $m/z$  333  $[\text{M}]^+$ . Elem. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_1\text{P}_1$  (333.36 g mol $^{-1}$ ): C, 76.46; H, 6.05; N, 4.20. Found: C, 76.43; H, 6.01; N, 4.23.

##### 4.3. (E)-2-((2-(diphenylphosphino)benzylidene)amino)-2-methylpropan-1-ol (2)

For the synthesis of (2), 2-amino-2-methyl-1-propanol (14.3 mg, 0.16 mmol) was used. Yield: 52.6 mg (91%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (d,  $^4J_{\text{P-H}} = 4.70$  Hz, 1H, HN = C), 7.96 (ddd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.74$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 3.89$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 1.43$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.48–7.26 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.25–7.15 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.76 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.71$  Hz,  $^3J_{\text{P-H}} = 4.67$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 3.15 (s, 2H, – $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 0.90 (s, 6H, – $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  155.0 (d  $^3J_{\text{P-C}} = 16.17$  Hz, HC=N), 139.2 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 15.15$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}=\text{N}$ ), 137.1–136.8 (m,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{P}$ ), 133.7 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 20.24$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9–128.7 (m,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 3.74$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 69.5 (– $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 61.1 (–NC–), 23.8 (– $\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –12.0. MS ( $\text{EI}^+$ ):  $m/z$  361  $[\text{M}]^+$ . Elem. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_1\text{P}_1$  (361.42 g mol $^{-1}$ ): C, 76.64; H, 6.86; N, 3.88. Found: C, 76.68; H, 6.88; N, 3.89.

##### 4.4. (E)-2-((2-(diphenylphosphino)benzylidene)amino)-2-methylpropane-1,3-diol (3)

For the synthesis of (3), 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol (16.8 mg, 0.16 mmol) was used. Yield: 59.2 mg (98%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (d,  $^4J_{\text{P-H}} = 4.60$  Hz, 1H, HC = N), 7.93 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.64$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 3.91$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.49–7.26 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.19 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.77 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.75$  Hz,  $^3J_{\text{P-H}} = 4.71$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 3.16 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 10.47$  Hz, 2H, – $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.32 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 10.44$  Hz, 2H, – $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 0.88 (s, 3H, – $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.5 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 15.58$  Hz, HC=N), 139.3 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 15.37$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}=\text{N}$ ), 137.0–136.6 (m,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{P}$ ), 133.6 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 20.10$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 65.6 (– $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 65.3 (–NC–), 18.0 (– $\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –12.0. MS ( $\text{EI}^+$ ):  $m/z$  377  $[\text{M}]^+$ . Elem. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_2\text{P}$

**Table 3**  
Suzuki-Miyaura cross-coupling by Pd(II) complexes.<sup>a</sup>

Entry	Complex	Conversion (%) <sup>b</sup>	TON	TOF
1		91	910	10,920
2		86	860	10,320
3		86	860	10,320

<sup>a</sup> Reaction conditions: Phenyl boronic acid (0.93 mmol), bromobenzene (0.78 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.55 mmol), catalyst (0.1% mol), 5 mL of DMF/H<sub>2</sub>O (1:2), 100 °C, 90 W, 5 min. <sup>b</sup>Conversions obtained by GC-MS are based on residual bromobenzene and are the average of two runs.

(377.42 g mol<sup>-1</sup>): C, 73.19; H, 6.41; N, 3.71. Found: C, 73.17; H, 6.40; N, 3.72.

#### 4.5. General procedure for the synthesis of the complexes.

A THF solution of [Pd(COD)Cl<sub>2</sub>] (75.2 mg, 0.26 mmol) and the corresponding ligand (0.26 mmol) was refluxed for 12 h. The yellow solids formed were filtered and washed with cold THF (10 mL) and diethyl ether (10 mL).

#### 4.6. Synthesis of 1-Pd

For the synthesis of (1-Pd), ligand (1) was used (86.7 mg, 0.26 mmol). Yield: 102.2 mg (77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (s, 1H, HC=N), 8.04 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.86 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.16 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.91 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.53 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.77 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.63 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.65 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.55 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.77 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.76 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 3.02 Hz, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.44 (dd, <sup>3</sup>J<sub>P-H</sub> = 12.96 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.58 Hz, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.07 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 5.49 (s, 1H, -OH), 4.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.33 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 3.56 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.73 Hz, 2H,

-NCH<sub>2</sub>-). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 8.56 Hz, HC=N), 136.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 8.82 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 136.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-C</sub> = 16.28 Hz, C<sub>Ar</sub>CH=N), 134.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 7.85 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 133.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-C</sub> = 2.25 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 133.4 (d, <sup>4</sup>J<sub>P-C</sub> = 2.54 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 125.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>P-C</sub> = 60.93 Hz, C<sub>Ar</sub>P), 119.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>P-C</sub> = 50.76 Hz, C<sub>Ar</sub>P), 67.2 (-NCH<sub>2</sub>-), 60.1 (-CH<sub>2</sub>OH). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (121 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 32.1. IR: ν (C=N) = 1628 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB<sup>+</sup>): *m/z* 476 [M-Cl]<sup>+</sup>. Elem. Anal. Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Pd (510.69 g mol<sup>-1</sup>): C, 49.39; H, 3.95; N, 2.74. Found: C, 49.29; H, 4.01; N, 2.70.

#### 4.7. Synthesis of 2-Pd

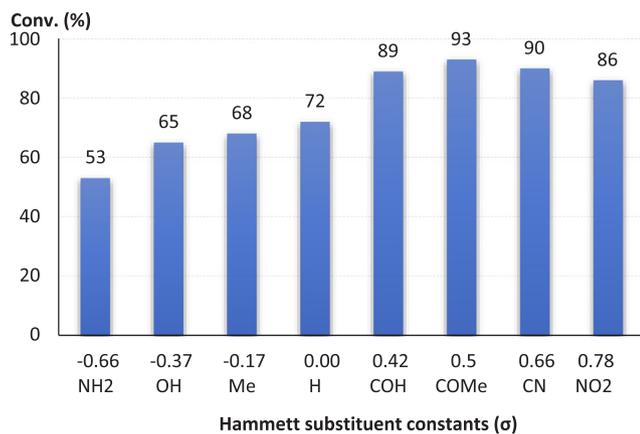
For the synthesis of (2-Pd), ligand (2) was used (94.0 mg, 0.26). Yield: 114.9 mg (82%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.77 (s, 1H, -OH), 8.75 (d, <sup>4</sup>J<sub>P-H</sub> = 3.92 Hz, 1H, HC=N), 8.40 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.73 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.45 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.99 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.56 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.57 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.71 - 7.50 (m, 12H, CH<sub>Ar</sub>), 7.33 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.64 Hz, <sup>3</sup>J<sub>P-H</sub> = 11.22 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 3.64 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 1.49 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 161.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 6.00 Hz, HC=N), 139.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 9.37 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 136.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-</sub>

**Table 4**  
Suzuki-Miyaura cross-coupling by complex (3-Pd).<sup>a</sup>

Entry	Complex	Substrate	Conversion (%) <sup>b</sup>
1	<p>(3-Pd)</p>		53
2			65
3			68
4			72
5			89
6			93
7			90
8			86

<sup>a</sup> Reaction conditions: Phenyl boronic acid (0.93 mmol), aryl bromide (0.78 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.55 mmol), catalyst (0.1% mol), 5 mL of DMF/H<sub>2</sub>O (1:2), 100 °C, 60 W, 5 min.

<sup>b</sup> Conversions obtained by GC-MS are based on residual aryl bromide and are the average of two runs.



**Graphic 1.** Conversion (%) vs Hammett substituent constants (σ).

<sup>c</sup> = 17.15 Hz, C<sub>Ar</sub>C=N), 135.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 8.42, CH<sub>Ar</sub>), 134.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-C</sub> = 3.39 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 133.8 (CH<sub>Ar</sub>), 133.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-C</sub> = 11.80 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 132.8 (d, <sup>4</sup>J<sub>P-C</sub> = 3.11 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 12.36 Hz, CH<sub>Ar</sub>),

126.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>P-C</sub> = 64.90 Hz, C<sub>Ar</sub>P), 117.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>P-C</sub> = 54.83 Hz, C<sub>Ar</sub>P), 74.8 (-NC-), 70.4 (-CH<sub>2</sub>OH), 23.2 (-CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (121 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 39.8. IR: ν (C=N) = 1639 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB<sup>+</sup>): *m/z* 504 [M-Cl]<sup>+</sup>. Elem. Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Pd (538.74 g mol<sup>-1</sup>): C, 51.28; H, 4.49; N, 2.60. Found: C, 51.39; H, 4.57; N, 2.58.

#### 4.8. Synthesis of 3-Pd.

For the synthesis of (3-Pd), ligand (3) was used (98.1 mg, 0.26). Yield: 70.7 mg (49%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.71 (d, <sup>4</sup>J<sub>P-H</sub> = 4.15 Hz, 1H, HC=N), 8.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.68 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.47 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.97 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.61 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.54 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.75-7.50 (m, 10H, CH<sub>Ar</sub>), 7.41 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.68 Hz, <sup>3</sup>J<sub>P-H</sub> = 10.99 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 3.77 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>OH), 1.45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 6.21 Hz, HC=N), 139.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 9.45 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 136.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-C</sub> = 17.41 Hz, C<sub>Ar</sub>C=N), 135.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 8.08 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 134.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-C</sub> = 3.50 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 134.2 (CH<sub>Ar</sub>), 133.72 (d, <sup>2</sup>J<sub>P-C</sub> = 11.58 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 132.7 (d, <sup>4</sup>J<sub>P-C</sub> = 3.05 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 129.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-C</sub> = 12.26 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 126.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>P-C</sub> = 65.24 Hz, C<sub>Ar</sub>P), 117.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>P-C</sub> = 54.71 Hz, C<sub>Ar</sub>P), 78.3 (-NC-), 65.4 (-CH<sub>2</sub>OH), 17.7 (-CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR

(121 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  39.2. IR:  $\nu$  (C=N) = 1635  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB<sup>+</sup>):  $m/z$  520 [M-Cl]<sup>+</sup>. Elem. Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>PPd (554.74 g mol<sup>-1</sup>): C, 49.80; H, 4.36; N, 2.52. Found: C, 49.66; H, 4.33; N, 2.68.

#### 4.9. General procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling

A solution of phenyl boronic acid (0.93 mmol), aryl bromide (0.78 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.55 mmol), and the corresponding catalyst (0.1% mol) in 5 mL of DMF/H<sub>2</sub>O (1:2) was heated at 100 °C and irradiated with microwaves. After the desired time, the reaction mixture was cooled at room temperature and the organic phase was analyzed by gas chromatography (GC-MS) (Quantitative analyses were performed on an Agilent 6890 N GC with a 30.0 m DB-1MS capillary column coupled to an Agilent 5973 Inert Mass Selective detector).

#### 4.10. Mercury drop experiments [9]

Following the above described procedures; additionally, adding two drops of elemental Hg to the reaction mixture. After the prescribed reaction times, the solution was filtered and analyzed by GC-MS: no significant difference in conversion between these experiments and those in the absence of mercury was observed, indicating that heterogeneous Pd(0) is not involved.

#### 4.11. Data collection and refinement for compounds (1-Pd), (2-Pd) and (3-Pd)

Yellow prism crystals of (1-Pd), (2-Pd) and (3-Pd) were mounted on glass fibers, then placed on a Bruker Smart Apex II diffractometer for 2-Pd and 1-Pd and Bruker D8 adventure  $\kappa$  geometry for 3-Pd diffractometers with Mo-target X-ray source ( $\lambda = 0.71073$  Å). The detector was placed at 5.0 cm from the crystal frames were collected with a scan width of 0.5 in  $\omega$  and exposure time of 5 s/frame. 22,193 and 27,241 reflections for 2-Pd and 1-Pd and 62,648 for 3-Pd were collected and integrated with the Bruker SAINT software package [11] using a narrow-frame integration algorithm. Systematic absences and intensity statistics were used in monoclinic system and  $P2(1)/c$  space group for 2-Pd and 3-Pd, and triclinic system P-1 for 1-Pd. The structures were solved using Patterson methods using SHELXS-2018 program [11]. The remaining atoms were located via a few cycles of least squares refinements and difference Fourier maps. Hydrogen atoms were input at calculated positions and allowed to ride on the atoms to which they are attached. Thermal parameters were refined for all hydrogen atoms using a  $U_{eq} = 1.2$  Å. The final cycle of refinement was carried out on all non-zero data using SHELXL-2014/7 [12]. Absorption correction was applied using SADABS program [13].

CH<sub>3</sub>OH in 2-Pd and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in 1-Pd solvent are disordered and were refined in two or three contributors using a variable site occupational factors (SOF), the ratio of SOF in both structures was 0.86/0.14 for 2-Pd and 0.76/0.16/0.08 for 1-Pd. In the refinement of 2-Pd, two reflections were omitted, and 238 restraints were used in the refinement as follow: 15 for SAME/SADI, 230 for 120 for SIMU and 9 for DELU instructions. For 1-Pd, 145 restraints were used in the refinement, 2 for SAME/SADI, 230 for RIGU and 6 for SIMU instructions.

In 2-Pd and 3-Pd structures the coordination center is almost planar (Rms deviation of fitted atoms = 0.0987 and 0.0823), and the five member rings adopt an envelope conformation and six member rings adopt a screw boat conformation. In 1-Pd structure there are two molecules crystallographically independent, the coordination center are almost planar (Rms deviation of fitted atoms = 0.1138 and 0.0475), and the six member ring keep a screw boat conformation.

#### Declaration of competing interests

The authors declare that they have no known competing financial

interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### Credit authorship contribution statement

**Jair Isai Ortega-Gaxiola:** Investigation. **Hugo Valdés:** Investigation, Writing - original draft. **Ernesto Rufino-Felipe:** Investigation, Writing - original draft. **Ruben A. Toscano:** Investigation. **David Morales-Morales:** Conceptualization, Validation, Supervision.

#### Acknowledgments

We would like to thank Dr. Francisco Javier Pérez Flores, Q. Eréndira García Ríos, M.Sc. Lucía del Carmen Márquez Alonso, M.Sc. Lucero Ríos Ruiz, Q. María de la Paz Orta Pérez, Q. Rocío Patiño-Maya, Dr. Beatriz Quiroz García and Dr. Nuria Esturau Escofet for technical assistance. J. I. O-G would like to thank Programa de Becas CONACyT (Número de becario: 271107). H. V. would like to thank Programa de Becas Posdoctorales-DGAPA-UNAM for postdoctoral scholarships (Oficio: CJIC/CTIC/4751/2018). E.R.F would like to thank the CONACyT postdoctoral fellowship (2018-000005-01NACV-00391). The financial support of this research by PAPIIT-DGAPA-UNAM (PAPIIT IN207317 and IN210520) and CONACyT A1-S-33933 is gratefully acknowledged.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119460>.

#### References

- [1] (a) F.S. Han, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 5270–5298; (b) G. Guillena, C.A. Kruithof, M.A. Casado, M.R. Egmond, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* 668 (2003) 3–7; (d) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1979) 866; (e) N. Miyaura, A. Suzuki, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* 20 (1979) 3437; (f) H. Valdés, R. Reyes Martínez, R. Pioquinto Mendoza, A. Avila Sorrosa, R.A. Toscano, S. Hernández Ortega, D. Morales-Morales, *Inorg. Chim. Acta* 431 (2015) 222–229; (g) M. Basauri Molina, S. Hernández Ortega, D. Morales-Morales, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2014) 4619–4625; (h) F. López-Saucedo, G.G. Flores-Rojas, L. González-Sebastián, R. Reyes-Martínez, J.M. Germán-Acacio, A. Avila-Sorrosa, S. Hernández Ortega, D. Morales-Morales, *Inorg. Chim. Acta* 473 (2018) 83–93; (i) S. Ramírez Rave, D. Morales-Morales, J.-M. Grévy, *Inorg. Chim. Acta* 462 (2017) 249–255; (j) F. Estudiante Negrete, S. Hernández Ortega, D. Morales-Morales, *Inorg. Chim. Acta* 387 (2012) 58–63; (k) S. Ramírez Rave, F. Estudiante Negrete, R.A. Toscano, S. Hernández Ortega, D. Morales-Morales, J.-M. Grévy, *J. Organomet. Chem.* 749 (2014) 287–295; (l) A. Biffis, P. Centomo, A. Del Zotto, M. Zecca, *Chem. Rev.* 118 (2018) 2249–2295; (m) S. Kumar, *J. Heterocycl. Chem.* 56 (2019) 1168–1230; (n) E.G. Morales-Espinoza, R. Coronel-García, H. Valdés, R. Reyes Martínez, J.M. Germán-Acacio, B.A. Aguilar-Castillo, R.A. Toscano, N. Ortiz-Pastrana, D. Morales-Morales, *J. Organomet. Chem.* 867 (2018) 155–160.
- [2] (a) A.R. Kapdi, D. Maiti, Y.S. Sanghvi (Eds.), *Palladium-Catalyzed Modification of Nucleosides, Nucleotides and Oligonucleotides*, Elsevier, 2018; (b) A. Taheri Kal Koshvandi, M.M. Heravi, T. Momeni, *Appl. Organomet. Chem.* 32 (2017); (c) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 (2011) 6722–6737; (d) K.C. Nicolaou, H. Li, C.N.C. Boddy, J.M. Ramanjulu, T.-Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. A Eur. J.* 5 (1999) 2584–2601; (e) K.C. Nicolaou, C.N.C. Boddy, H. Li, A.E. Koumbis, R. Hughes, S. Natarajan, N.F. Jain, J.M. Ramanjulu, S. Bräse, M.E. Soloman, *Chem. A Eur. J.* 5 (1999) 2602–2621; (f) K.C. Nicolaou, A.E. Koumbis, M. Takayanagi, S. Natarajan, N.F. Jain, T. Bando, H. Li, R. Hughes, *Chem. A Eur. J.* 5 (1999) 2622–2647; (g) C. Bolm, J.P. Hildebrand, K. Muñiz, N. Hermanns, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 3284–3308; (h) P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *Chem. Soc. Rev.* 30 (2001) 145–157; (i) R. Rossi, F. Bellina, M.O. Lessi, C. Manzini, G. Marianetti, L.A. Perego, *Curr. Org.* 19 (2015) 1302–1409;

- (j) L. Xu, S. Zhang, P. Li, *Chem. Soc. Rev.* 44 (2015) 8848–8858.
- [3] (a) S.E. Hooshmand, B. Heidari, R. Sedghi, R.S. Varma, *Green Chem.* 21 (2019) 381–405;  
(b) R.N. Butler, A.G. Coyne, *Chem. Rev.* 110 (2010) 6302–6337.
- [4] A.L. Casalnuovo, J.C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 4324–4330.
- [5] (a) D. Sasidharan, C.V. Aji, P. Mathew, *Polyhedron* 157 (2019) 335–340;  
(b) S. Yadav, A. Singh, N. Rashid, M. Ghotia, T.K. Roy, P.P. Ingole, S. Ray, S.M. Mobin, C. Dash, *ChemistrySelect* 3 (2018) 9469–9475;  
(c) N. Touj, N. Gürbüz, N. Hamdi, S. Yaşar, I. Özdemir, *Inorg. Chim. Acta* 478 (2018) 187–194;  
(d) T. Scattolin, L. Canovese, F. Visentin, S. Paganelli, P. Canton, N. Demitri, *Appl. Organomet. Chem.* 20 (2017) e4034;  
(e) P. Conelly Espinosa, D. Morales-Morales, *Inorg. Chim. Acta* 363 (2010) 1311–1315;  
(f) P. Conelly Espinosa, R.A. Toscano, D. Morales-Morales, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 5841–5845;  
(g) C. Crisóstomo Lucas, R.A. Toscano, D. Morales-Morales, *Tetrahedron Lett.* 54 (2013) 3116–3119;  
(h) P. Qiu, J.Y. Zhao, X. Shi, X.H. Duan, *New J. Chem.* 40 (2016) 6568–6572;  
(i) R. Garrido, P.S. Hernández-Montes, Á. Gordillo, P. Gómez-Sal, C. López-Mardomingo, E. de Jesús, *Organometallics* 34 (2015) 1855–1863;  
(j) F. Schroeter, J. Soellner, T. Strassner, *Organometallics* 37 (2018) 4267–4275;  
(k) J.M. Asensio, R. Andrés, P. Gómez-Sal, E. de Jesús, *Organometallics* 36 (2017) 4191–4201;
- [6] (l) F. Godoy, C. Segarra, M. Poyatos, E. Peris, *Organometallics* 30 (2011) 684–688.
- (a) J.-H. Choi, H. Valdés, D. Pinggen, M.H.G. Pechtl, *Metal pincer catalysts in aqueous media in pincer compounds chemistry and applications*, Elsevier, 2018, pp. 273–294;  
(b) N. Pinault, D.W. Bruce, *Coor. Chem. Rev.* 241 (2003) 1–25.
- [7] F. Churruca, R. SanMartín, B. Inés, I. Tellitu, E. Domínguez, *Adv. Syn. Catal.* 348 (2006) 1836–1840.
- [8] (a) N. Selander, K.J. Szabó, *Chem. Rev.* 111 (2011) 2048–2076;  
(b) H. Valdés, M.A. García-Eleno, D. Canseco-González, D. Morales-Morales, *ChemCatChem* 10 (2018) 3136–3172;  
(c) E. Peris, R.H. Crabtree, *Chem. Soc. Rev.* 61 (2018) 250;  
(d) V. Gomez Benitez, H. Valdés, S. Hernández Ortega, J. Manuel, Germán-Acacio, D. Morales-Morales, *Polyhedron* 143 (2018) 144–148;  
(e) J.M. Serrano Becerra, H. Valdés, D. Canseco-González, V. Gomez Benitez, S. Hernández Ortega, D. Morales-Morales, *Tetrahedron Lett.* 59 (2018) 3377–3380;  
(f) D. Morales-Morales (Ed.), *Pincer Compounds Chemistry and Applications*, Elsevier, 2018.  
(g) M. Asay, D. Morales-Morales, *Top. Organomet. Chem.* 54 (2016) 239–268;  
(h) M. Asay, D. Morales-Morales, *Dalton Trans.* 44 (2015) 17432–17447;  
(i) S. Werkmeister, J. Neumann, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* 21 (2015) 12226–12250;  
(j) K.J. Szabó, *Top. Organomet. Chem.* 40 (2012) 203–241;  
(k) N. Selander, K.J. Szabó, *Chem. Rev.* 111 (2011) 2048–2076;  
(l) J. Serrano-Becerra, D. Morales-Morales, *Curr. Org. Synth.* 6 (2019) 169–192;  
(m) D. Morales-Morales, C.M. Jensen (Ed.), *The Chemistry of Pincer Compounds*, Elsevier, 2007.  
(n) D. Morales-Morales, *Rev. Soc. Quím. Méx.* 48 (2004) 338–346;  
(o) H. Valdés, E. Rufino-Felipe, D. Morales-Morales, *J. Organomet. Chem.* 898 (2019);  
(p) H. Valdés, J.M. Germán-Acacio, D. Morales-Morales, *Strategies for the design and synthesis of pincer-based dendrimers in Organic Materials as Smart Nanocarriers for Drug Delivery*, Elsevier, 2018, pp. 245–291;  
(q) B.X. Valderrama-García, E. Rufino-Felipe, H. Valdés, S. Hernandez-Ortega, B. A. Aguilar-Castillo, D. Morales-Morales, *Inorg. Chim. Acta.* 502 (2020)
- [9] D.R. Anton, R.H. Crabtree, *Organometallics* 2 (1983) 855–859.
- [10] C. Hansch, A. Leo, R.W. Taft, *Chem. Rev.* 91 (1991) 165–195.
- [11] Bruker, (2018). *Programs: APEX3, SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.*
- [12] G.M. Sheldrick, *Crystal structure refinement with SHELXL*, *Acta Cryst., C* 71 (2015) 3–8.
- [13] SADABS 2016/2: L. Krause, R. Herbst-Irmer, G.M. Sheldrick, D. Stalke, *J. Appl. Cryst.* 48 (2015) 3–10.