



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

MAESTRÍA EN QUÍMICA

PROYECTO TERMINAL

**SÍNTESIS DE LIGANTES N-HETEROCÍCLICOS
FUNCIONALIZADOS CON MERCAPTOPIRIDINA
Y SUS COMPLEJOS CON METALES DE
TRANSICIÓN**

Para obtener el grado de:

Maestra en Química

P R E S E N T A

L.Q. Karen González Silva

Director:

Dr. Daniel Mendoza Espinosa

Comité tutorial:

Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo

Dr. Simplicio González Montiel

Dra. Mariana Flores Jarillo

Mineral de la Reforma, Hgo., México., julio 2022



Mineral de la Reforma, Hgo., a 22 de julio de 2022

Número de control: ICBI-D/905/2022
Asunto: Autorización de impresión de tesis.

M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH

Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado a la Q. Karen González Silva, alumna de la Maestría en Química con número de cuenta 259968, autoriza la impresión del proyecto de tesis titulado "Síntesis de ligantes N-heterocíclicos funcionalizados con mercaptopiridinas y sus complejos con metales de transición", en virtud de que se han efectuado las revisiones y correcciones pertinentes.

A continuación, se registran las firmas de conformidad de los integrantes del comité revisor.

PRESIDENTE	Dr. Oscar Rodolfo Suarez Castillo
SECRETARIO	Dr. Simplicio González Montiel
VOCAL	Dr. Daniel Mendoza Espinosa
SUPLENTE	Dra. Mariana Flores Jarillo



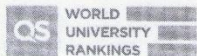
Sin otro particular reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
 "Amor, Orden y Progreso"

Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
 Director del ICBI



0AAS/FJZC



Ciudad del Conocimiento
 Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia
 Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo,
 México. C.P. 42184
 Teléfono: 771 71 720 00 ext. 2231 Fax 2109
 direccion_icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

“Como es arriba, es abajo; como es abajo, es arriba.”

El Kybalion.

Agradecimientos:

Agradezco al Dr. Daniel Mendoza Espinosa por permitirme ser parte de su grupo de investigación, otorgarme las herramientas y guía para llevar a cabo este proyecto.

A los doctores Mariana Flores Jarillo, Oscar Rodolfo Suárez Castillo y Simplicio González Montiel por los consejos aportados para mejorar este proyecto, su conocimiento es sumamente valioso para la elaboración de este trabajo de tesis.

A mis padres, Graciela Silva y Miguel Ángel González, que me han dado todo en la vida.

A mis abuelos, que han llenado mi vida de amor. A mis tíos, que siempre me han apoyado para cumplir mis sueños y lograr mis metas.

A mi familia, que son el pilar de mi vida, les dedico esta tesis

A mi familia por elección; Rodrigo Caballero, Itzel Pérez, Andrea de la Cruz, Nancy Esteves, José Luis Bueno, Marianne Bautista, Arturo Marín y Jesús Alonso Rangel que siempre me regalan risas y bellos momentos, esta tesis no habría sido posible sin ustedes.

A mis compañeros David Rendón, Javier Ruiz, Emmanuel Campos, Emmanuel Cerón, Agustín de la Fuente, Amador Flores, Jorge Velázquez, Alejandro Mendoza, Alain Briones, Carlos Guijón, Gerardo Fonseca, Emmanuel Patricio y Eltonh Islas, que me han ayudado con sus consejos y apoyo, además que hacen el laboratorio divertido y la investigación entretenida.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca de maestría que se me otorgó para mis estudios de posgrado y por el financiamiento a través del proyecto A1-S8892. De igual manera agradezco al programa PRODEP, por el proyecto brindado a nuestro grupo de investigación UAEH-PTC-792.

Tabla de Contenido

Agradecimientos:	3
Lista de Figuras:	5
Lista de Esquemas	7
Lista de Tablas:	9
Capítulo I: Síntesis de ligantes <i>N</i> -heterocíclicos basados en 1,2,3-triazoles funcionalizados con <i>o</i> - y <i>p</i> - mercaptopiridina y sus complejos con metales de transición.....	10
Introducción:	11
Antecedentes.....	13
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
Resultados y discusión:.....	16
Sección Experimental.....	37
Conclusiones:.....	44
Bibliografía	45
Capítulo II: Síntesis de ligantes <i>N</i> -heterocíclicos basados en carbenos <i>N</i> -heterocíclicos funcionalizados con <i>o</i> - y <i>p</i> - mercaptopiridina y sus complejos con metales de transición.	50
Introducción	51
Síntesis de carbenos tipo aNHC mesoiónicos a partir de triazinas	58
Antecedentes	63
Objetivo general	73
Objetivos específicos	73
Resultados y Discusión	73
Sección Experimental.....	99
Conclusiones:.....	106
Bibliografía:	106

Lista de Figuras:

Capítulo 1:

Figura 1. 1-óxido de 2-fenilbenzotriazol sintetizado por Werner y Stiasny a finales del siglo XIX.¹

Figura 2. Ejemplos de complejos de Pd(II) con ligantes hemilábiles.^{25,26}

Figura 3. Complejo de Pd(II) reportado por Saleem *et al.*¹⁶

Figura 4. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **1**.

Figura 5. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **1a**.

Figura 6. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **1a**.

Figura 7. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **2**.

Figura 8. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del producto **2a**.

Figura 9. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **2a**.

Figura 10. Representación de la unidad asimétrica del complejo **1a-Cu**. Las elipsoides térmicas son mostradas con un 50% de probabilidad.

Figura 11. Diagrama ORTEP que indica la formación de metalomacrociclo en la estructura cristalina del complejo **1a-Cu**. Las elipsoides térmicas se muestran con un 50% de probabilidad.

Figura 12. Diagrama ORTEP de la estructura polimérica 2D del complejo **1a-Cu**. Las elipsoides térmicas se muestran con un 50% de probabilidad

Capítulo 2:

Figura 1. Representación esquemática de un carbeno.

Figura 2. Relación entre el ángulo del enlace de carbono y la naturaleza de los orbitales frontera.²

Figura 3. Configuraciones electrónicas de carbenos.³

Figura 4. Aplicaciones actuales de 1,2,3-triazolilidenos.²⁴

Figura 5. Complejos tipo PEPPSI sintetizados por Rendon-Nava *et al.* en 2019.⁴²

Figura 6. Catalizador de Pd(II) reportado por Zhong *et al.*⁵⁴

Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto de metilación **1b**.

Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la triazina de mesitileno sintetizada.

Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto obtenido de la reacción Wirschun y Jochims.

Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la sal de 4-(bromometil)-1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-1,2,3-triazolio.

Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de la sal de 4-(bromometil)-1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-1,2,3-triazolio.

Figura 12. Espectro de RMN de ^1H de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-4-((piridin-2-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**1c**).

Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-4-((piridin-2-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**1c**).

Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-4-((piridin-4-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**2c**).

Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-4-((piridin-4-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**2c**).

Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto de la reacción con Au(I).

Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del producto de la reacción con Au(I).

Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del complejo **1c-PEPPSI**.

Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del complejo **1c-PEPPSI**.

Figura 20. Representación de la unidad asimétrica del complejo **1c-PEPPSI**. Elipsoides térmicas mostradas con un 50% de probabilidad.

Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del complejo **2c-PEPPSI**.

Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del complejo **2c-PEPPSI**.

Lista de Esquemas

Capítulo 1:

Esquema 1. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante la reacción de cicloadición de Huisgen azida-alquino catalizada por cobre(I).^{11,12}

Esquema 2. Mecanismo propuesto para la reacción de CuAAC^{11,12}

Esquema 3. Síntesis de complejos de cobre(II) reportado por Mendoza-Espinosa *et al.*¹⁷

Esquema 4. Síntesis del alquino funcionalizado con la 2-mercaptopiridina (**1**).

Esquema 5. Síntesis del triazol **1a** a partir de química *click*.⁸

Esquema 6. Síntesis del alquino funcionalizado con la 4-mercaptopiridina (compuesto **2**)

Esquema 7. Síntesis de triazol **2a** a partir de química *click*.⁸

Esquema 8. Reacción de **1a** y **2a** con Cu(OAc)₂.

Esquema 9. Síntesis del complejo de Cu(II) **1a-Cu**.

Esquema 10. Alcance de los triazoles formados por el proceso AAC catalizado por el complejo **1a-Cu**.

Capítulo 2:

Esquema 1. Distintos tipos de carbenos *N*-heterocíclicos⁷.

Esquema 2. Ejemplos de los primeros carbenos *N*-heterocíclicos libres reportados.¹³⁻¹⁵

Esquema 3. Síntesis de sales de 1,2,3-triazolio propuesta por Mendoza-Espinosa *et al.*⁵³

Esquema 4. Síntesis de sales de 1,2,3-triazolio propuesta por Bouffard *et al.*³¹

Esquema 5. Síntesis de sales de 1,2,3-triazolio propuesta por Xu *et al.*³²

Esquema 6. NHC reportados por Mendoza-Espinosa *et al.* con distintos grupos funcionales como sustituyentes.³³

Esquema 7. Activación y uso de complejos tipo PEPPSI reportados por Organ *et al.* en 2006.⁴¹

Esquema 8. Síntesis de los complejos de NHC-Pd(II) funcionalizados con grupo tioéter reportados por Bernhammer *et al.*⁵⁰

Esquema 9. Posibles enfoques para la preparación de complejos de Bis-NHC-Pd(II) funcionalizados con tioéter reportado por Bernhammer *et al.*⁵⁰

Esquema 10. Síntesis de complejos de bis-NHC(C,S)-Pd(II) funcionalizados con grupo tioéter tipo quelato reportados por Rühling *et al.*⁵¹

Esquema 11. Síntesis de precursores de la sal de imidazolio asimétricamente sustituidos reportados por Liu *et al.*⁵²

Esquema 12. Síntesis de los complejos completamente abiertos homoligados mediante un procedimiento de transmetalación de plata reportados por Liu *et al.*⁵²

Esquema 13. Conversión reversible del complejo abierto en complejo cerrado reportados por Liu *et al.*⁵²

Esquema 14. Síntesis de complejos de NHC-Pd(II) bidentados (κ^2C,S) funcionalizados con grupo tioéter reportados por Sharma *et al.*⁵³

Esquema 15. Síntesis de la sal de triazolio **1b**.

Esquema 16. Síntesis de la sal de triazolio **1b**.

Esquema 17. Síntesis de triazina de acuerdo a la metodología reportada por Bouffard *et al.*³³

Esquema 18. Síntesis de sales de triazolio de acuerdo a la metodología reportada por Bouffard *et al.*³³

Esquema 19. Síntesis de la sal de 4-(bromometil)-1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-1,2,3-triazolio de acuerdo a la metodología reportada por Xu *et al.*³⁴

Esquema 20. Síntesis de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-4-((piridin-2-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**1c**) de acuerdo a la metodología reportada por Xu *et al.*³⁴

Esquema 21. Síntesis de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-4-((piridin-4-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**2c**) de acuerdo a la metodología reportada por Xu *et al.*³⁴

Esquema 22. Síntesis de complejos de 1,2,3-triazol-5-ilidenos sustituidos con metales de transición bajo la metodología reportada por Mendoza-Espinosa *et al.*¹⁹⁻²²

Esquema 23. Síntesis de complejos de 1,2,3-triazol-5-ilidenos de oro bajo la metodología reportada por Mendoza-Espinosa *et al.*¹⁹⁻²².

Esquema 24. Síntesis del complejo **1c-PEPPSI**

Esquema 25. Síntesis del complejo **2c-PEPPSI**.

Lista de Tablas:

Capítulo 1:

Tabla 1: Distancias (Å) relevantes del complejo **1A**.

Tabla 2. Ángulos (°) relevantes del complejo **1A**.

Tabla 3. Optimización del alcance de la cicloadición catalizada por cobre de fenilacetileno y azida de mesitilo.

Tabla 4. Datos de refinamiento de estructura cristalina para **1a-Cu**.

Capítulo 2:

Tabla 1. Datos de refinamiento de estructura cristalina para **1c-PEPPSI**.

Capítulo I: Síntesis de ligantes *N*-heterocíclicos basados en 1,2,3-triazoles funcionalizados con *o*- y *p*- mercaptopiridina y sus complejos con metales de transición.

Introducción:

Los triazoles son heterociclos aromáticos de cinco miembros que contienen tres átomos de nitrógeno. Existen reportes de 1,2,3-triazoles desde finales del siglo XIX, cuando Werner y Stiasny describieron el 1-óxido de 2-fenilbenzotriazol (Figura 1)¹. En 1937, se observó la capacidad de coordinación del anillo de triazol², y el primer compuesto de coordinación caracterizado cristalográficamente se informó en 1976.³

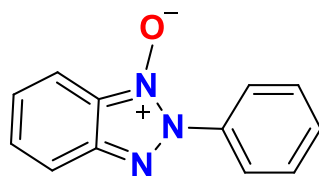
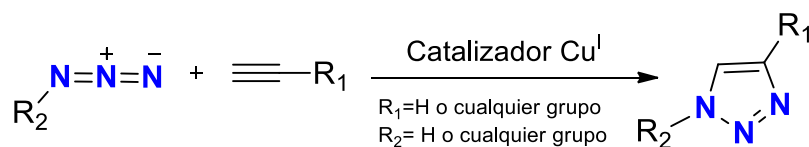


Figura 1. 1-óxido de 2-fenilbenzotriazol sintetizado por Werner y Stiasny a finales del siglo XIX.¹

Los derivados de 1,2,3-triazol se preparan típicamente mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un alquino y una azida, mejor conocida como cicloadición azida-alquino de Huisgen (AAC)⁴, que se desarrolló a principios de la década de 1960 por Huisgen⁵. La reacción AAC se volvió particularmente popular cuando Sharpless y Meldal informaron por separado su versión catalizada con Cu(I) (CuAAC), lo que permitió una mejora dramática tanto de la velocidad como de la regioselectividad para la generación 1,2,3-triazoles disustituídos en las posiciones 1,4 bajo condiciones de reacción suaves (Esquema 1). Esta reacción catalizada con Cu(I) es comúnmente llamada reacción *click*.⁶

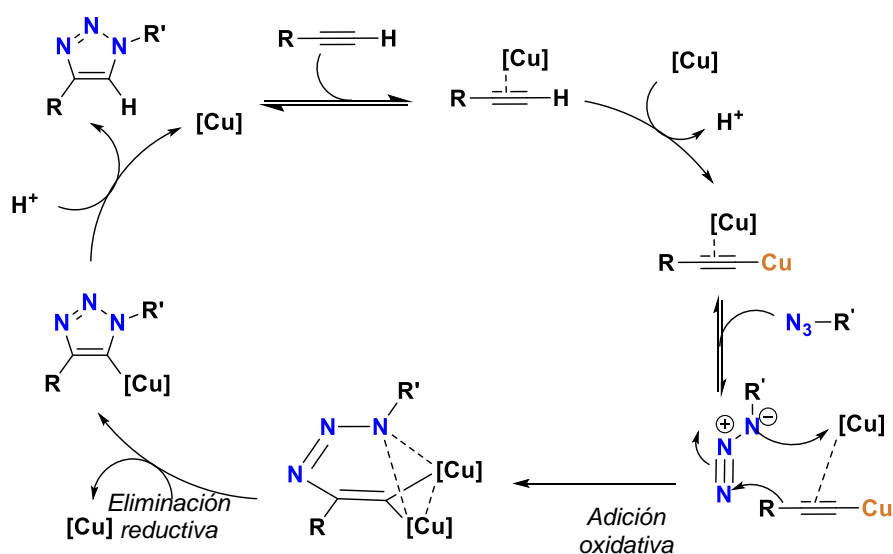


Esquema 1. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante la reacción de cicloadición de Huisgen azida-alquino catalizada por cobre(I).^{11,12}

La reacción CuAAC tiene muchas ventajas, entre ellas está la alta eficiencia de átomos, selectividad y tolerancia de grupos. Las reacciones *click* proceden bajo una amplia variedad de condiciones donde los sustratos de azida y alquino se convierten selectivamente al regioisómero 1,4. Se han generado dudas sobre el mecanismo de reacción, en general, los factores que son aceptados incluyen el uso de un alquino terminal y el catalizador de cobre en un estado de oxidación +1.⁷

Con respecto al estado de oxidación del cobre, por algún tiempo, surgió un debate sobre que aparentemente algunas especies de Cu(II) también eran capaces de catalizar la reacción CuAAC⁸, sin embargo, investigaciones más detalladas indican que la actividad catalítica era debida a impurezas de Cu(I) altamente activas⁹, lo que descartó la idea de especies catalíticas de Cu(II).

Por ejemplo, en el 2008, Mizuno y colaboradores postularon y demostraron cinéticamente que una reacción de acoplamiento CuAAC procede de manera acelerada partiendo de dímeros de cobre(II) que producen *in situ* especies activas de Cu(I) (Esquema 2).¹⁰



Esquema 2. Mecanismo propuesto para la reacción de CuAAC^{11,12}

Los ligantes híbridos, que contienen dos o más funcionalidades donantes diferentes, pueden exhibir hemilabilidad cuando son coordinados con un metal (Figura 2). La hemilabilidad se puede definir como la capacidad de proporcionar sitios de coordinación abiertos en el metal durante la reacción en la estructura del estado fundamental, y ayudan a estabilizar intermedios reactivos¹⁴. Dicha propiedad de hemilabilidad se observa predominantemente cuando varían mucho las características de donación de cada uno de los átomos donadores del ligante híbrido, como las propiedades del átomo donador, como se describe en la teoría ácido-base duro-blando de Pearson¹⁵.

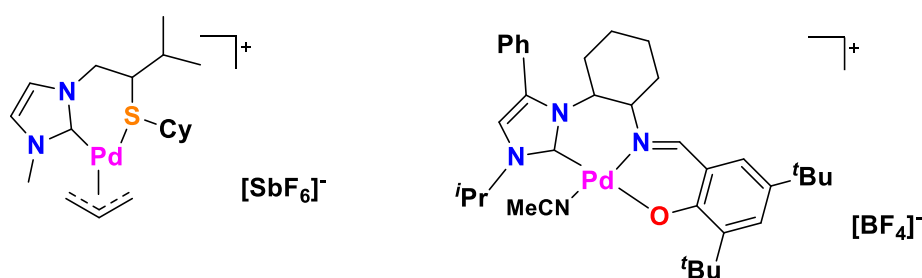


Figura 2. Ejemplos de complejos de Pd(II) con ligantes hemilábiles.^{25,26}

Antecedentes.

La coordinación bi- o multidentada de los triazoles mixtos NX (X = N, S) generalmente potencializa la estabilidad y las propiedades catalíticas de sus derivados metálicos en comparación con los sistemas monodentados¹³, como es el caso de los complejos de paladio(II) reportados por Saleem y colaboradores, en donde utilizan funcionalización con sustituyentes basados en azufre (Figura 3), los cuales fueron probados como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura¹⁶.

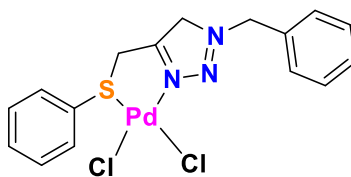
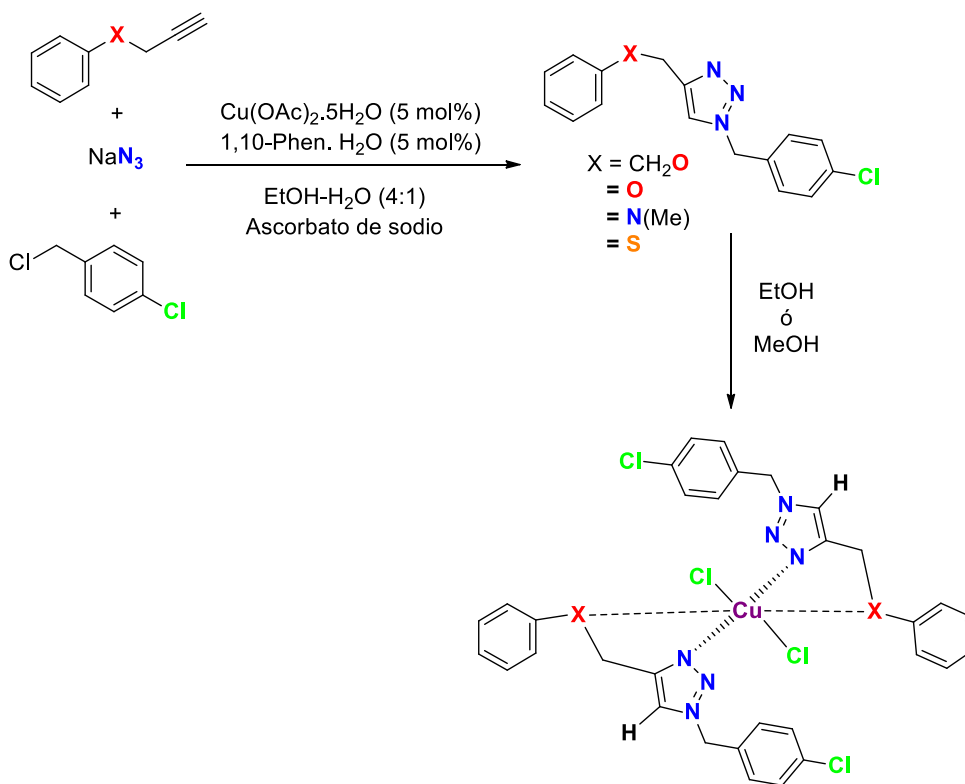


Figura 3. Complejo de paladio (II) reportado por Saleem *et al.*¹⁶

En el año 2014, Mendoza-Espinosa y colaboradores reportaron la síntesis y caracterización de cuatro complejos de cobre(II) de tipo $[\text{Cu}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ derivados de ligantes mixtos *NN*, *NO* y *NS* de 1,2,3-triazol¹⁷ (Esquema 3). Los cuatro complejos mostraron actividad catalítica en el proceso CuAAC, utilizando ascorbato de sodio como agente reductor. El complejo soportado por la combinación de triazol y *NS* mostró el mejor rendimiento catalítico de la serie, lo que permitió una preparación fácil y de alto rendimiento de una variedad de mono-, bis- y tris-1,2,3-triazoles con bajas cargas de catalizador.



Esquema 3. Síntesis de complejos de cobre(II) reportado por Mendoza-Espinosa *et al.*¹⁷

Las investigaciones de Zhu y colaboradores extendieron el concepto de la aceleración del proceso CuAAC utilizando complejos de Cu(II) asistido por azidas orgánicas sin la necesidad de un agente reductor externo (como puede ser ascorbato de sodio). Con este trabajo fue demostrado que las especie catalíticamente activas de Cu(I) eran generadas en un periodo corto de inducción en el cual las especies de Cu(II) son reducidas por la reacción de oxidación de un disolvente alcohólico¹⁸.

Con estos antecedentes, se propone el proyecto de síntesis de ligandos basados en 1,2,3-triazoles funcionalizados con átomos de azufre y su unión a centros metálicos para desarrollar la química de coordinación de ligandos derivados de CuAAC con metales de transición y explorar la aplicación catalítica de los respectivos complejos.

Objetivo general

Sintetizar y caracterizar complejos de metales de transición empleando ligantes de tipo 1,2,3-triazoles funcionalizados con *o*- y *p*-mercaptopiridina.

Objetivos específicos

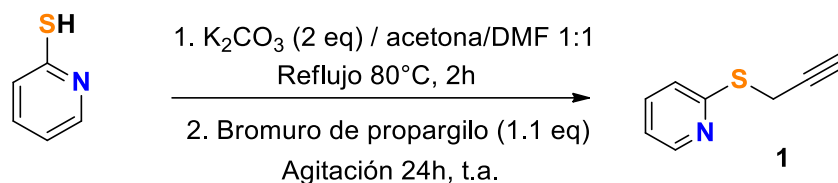
1. Sintetizar triazoles funcionalizados con *o*- y *p*-mercaptopiridina a partir de química "*click*".
2. Coordinar 1,2,3-triazoles funcionalizados con azufre a centros metálicos de transición.

3. Caracterizar los triazoles funcionalizados y sus compuestos de coordinación obtenidos, principalmente por RMN de ^1H y ^{13}C , difracción de rayos-x, espectroscopía vibracional IR y Ultravioleta-Visible.

Resultados y discusión:

Síntesis de 1,2,3-triazoles basados en mercaptopiridinas.

Para obtener el alquino terminal derivado de la 2-mercaptopiridina, se llevó a cabo la reacción de propargilación de la 2-mercaptopiridina, empleando un exceso de bromuro de propargilo en presencia de carbonato de potasio (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis del alquino funcionalizado con la 2-mercaptopiridina (**1**).

Se colocó un equivalente de 2-mercaptopiridina y dos equivalentes de carbonato de potasio en un tubo de presión. Los reactivos fueron disueltos en 15 mL de acetona/DMF 1:1 y colocados en reflujo a 80°C . Posteriormente, la mezcla se dejó a temperatura ambiente y se agregaron 1.1 equivalentes de bromuro de propargilo, dejando en agitación constante durante 24 h. A continuación, se llevó a cabo una extracción liquido-líquido, con agua y diclorometano. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo presión reducida, finalmente el crudo fue purificado en cromatografía por columna (sílica gel) con eluyente de diclorometano. Se obtuvo un rendimiento de reacción del 89%. Se determinó el punto de fusión del producto **1**, el cual es $158\text{-}160^\circ\text{C}$.

Se llevó a cabo la caracterización del producto por RMN de ^1H (Figura 4).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón se puede observar una señal simple a 3.82 ppm, la cual corresponde a dos protones metilénicos (asignados a la posición 8) y que evidencia el proceso de propargilación de la 2-mercaptopiridina. No se logra observar la señal simple del protón del alquino terminal, este efecto probablemente sea debido a la acidez de este protón, la cual puede provocar un intercambio intermolecular, por lo que se vuelve no detectable en RMN de ^1H . La región aromática del espectro muestra un patrón ABCD típico para una piridina *o*-sustituida.

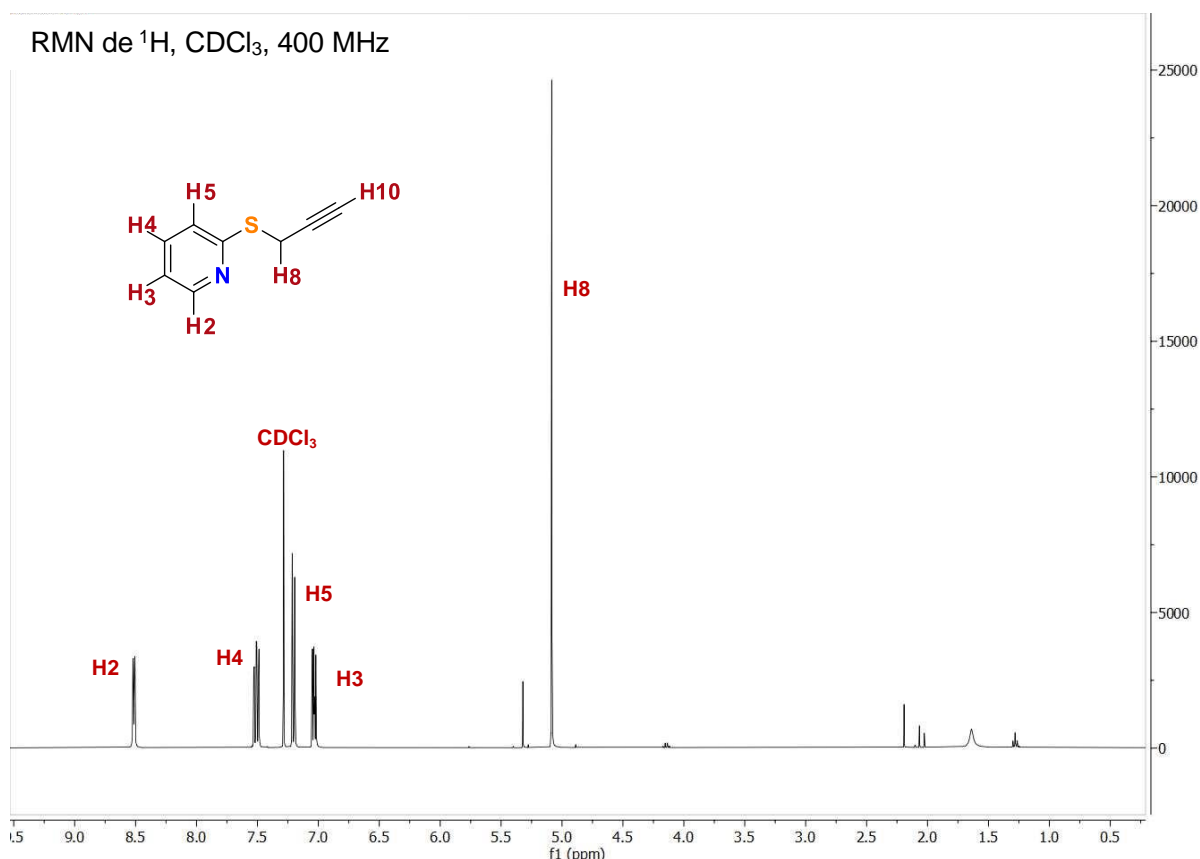
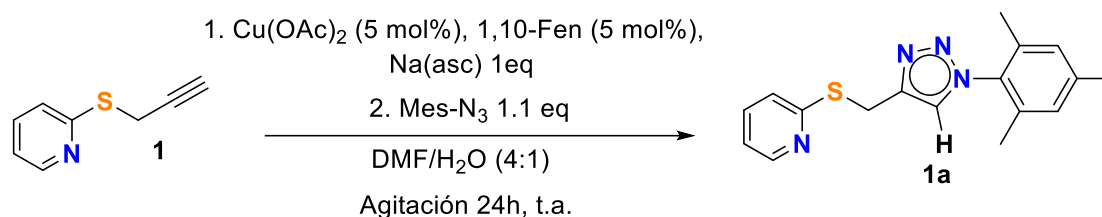


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto 1.

Una vez obtenida la 2-mercaptopiridina propargilada **1**, se llevó a cabo una reacción de cicloadición [3+2], para obtener el triazol **1a** (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis del triazol **1a** a partir de química *click*.⁸

Para la preparación del catalizador de cobre; se colocaron 5 mol% de acetato de cobre(II) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), 5 mol% de 1,10-fenantrolina (1,10-Fen) y 1.0 equivalente de ascorbato de sodio ($\text{Na}(\text{asc})$), en 5 mL de una mezcla DMF/ H_2O (4:1). A esta mezcla se agregó el compuesto **1**, disuelto en 5 mL de DMF/ H_2O (4:1). Finalmente se adicionaron 1.1 equivalentes de azida de mesitileno (Mes-N_3) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se hicieron lavados con diclorometano y agua, la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada, se llevó a cabo la purificación del crudo obtenido en cromatografía en columna (sílica gel), empleando como eluyente diclorometano. El rendimiento de reacción fue de 91%. El producto **1a** obtenido fue caracterizado por RMN de ^1H (Figura 5).

La presencia de la señal simple en 7.52 ppm en el espectro de RMN de ^1H (Figura 5), atribuible al grupo CH del triazol (H13 o H-triazol) indica que se formó el compuesto **1a**. Así mismo las señales simples localizadas entre 1.90 y 2.35 que integran para 6 y 3 protones, respectivamente, consistentes con los grupos metilo de mesitileno. En 4.63 ppm se muestran los protones del grupo metileno. A

frecuencias altas se observa el patrón ABCD de la piridina *o*-sustituida y una señal simple en 6.90 ppm, atribuible a los protones del anillo aromático trisustituido.

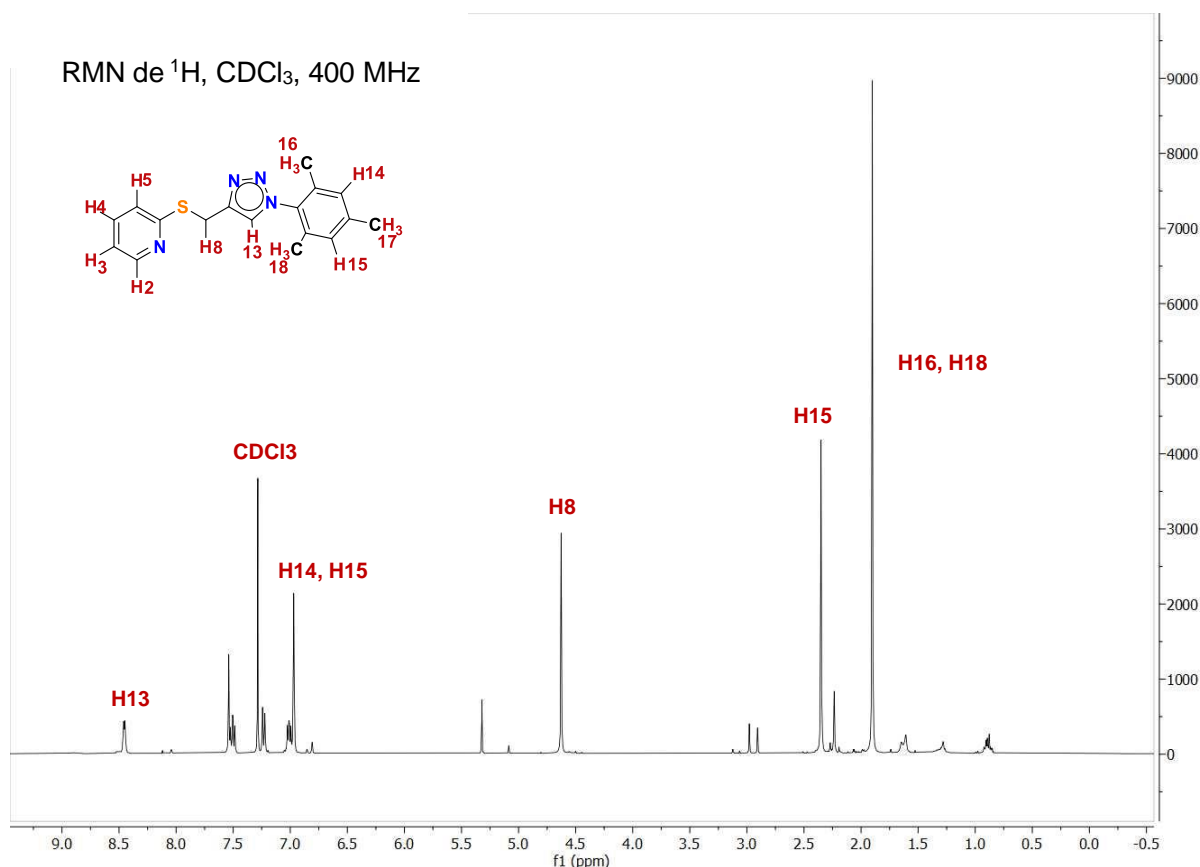


Figura 5. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **1a**.

Adicionalmente, se llevó a cabo la caracterización del 1,2,3-triazol **1a** mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{13}C (Figura 6).

Con ayuda del espectro de RMN de ^{13}C de **1a** (Figura 6), se comprobó la formación del respectivo triazol mediante la presencia de las señales correspondientes al carbono etiquetado como 13 en 121 ppm aproximadamente, así como el carbono cuaternario (C9) en aproximadamente 133 ppm. Las señales correspondientes a los

carbonos metilo del sustituyente mesitileno se observan en 25 y 18 ppm, mientras que en 31 ppm se observa la señal del carbono del grupo metileno.

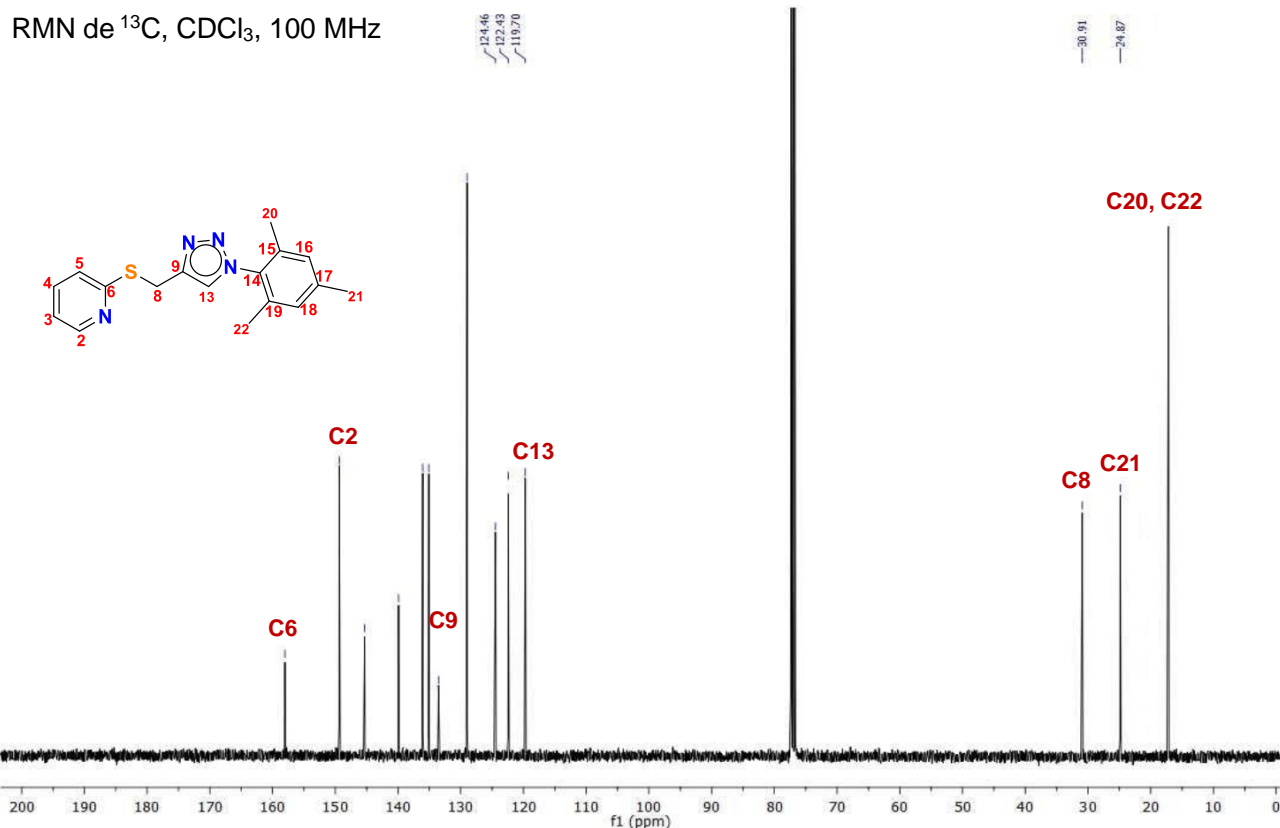
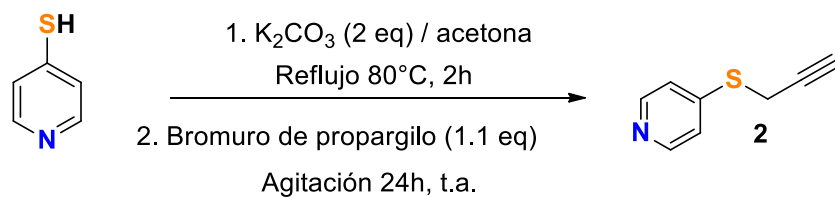


Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto **1a**.

La síntesis del compuesto **2** se llevó a cabo empleando la metodología para el compuesto **1**, utilizando la 4-mercaptopiridina como materia de partida (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis del alquino funcionalizado con la 4-mercaptopiridina (compuesto **2**).

Se colocó un equivalente de 4-mercaptopiridina y dos equivalentes de carbonato de potasio en un tubo de presión. Los reactivos fueron disueltos en 15 mL de acetona/DMF 1:1 y colocados en reflujo a 80 °C. Posteriormente, la mezcla se dejó a temperatura ambiente y se agregaron 1.1 equivalentes de bromuro de propargilo, dejando en agitación constante durante 24 h. A continuación, se llevó a cabo una extracción líquido-líquido, con agua y diclorometano. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo presión reducida, finalmente el crudo fue purificado en cromatografía por columna (sílica gel) empleando como eluyente diclorometano. Se obtuvo un rendimiento de reacción del 90%. Se llevó a cabo la caracterización del producto por espectroscopía de RMN de ^1H (Figura 7).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (Figura 7) se observa una señal simple en 4.40 ppm, atribuible a los protones de grupo metileno (H8) que indican la presencia del fragmento propargilo. Así como en caso del compuesto **1**, el protón terminal del compuesto **2** no se logra ver debido a la acidez del protón terminal.

RMN de ^1H , CDCl_3 , 400 MHz

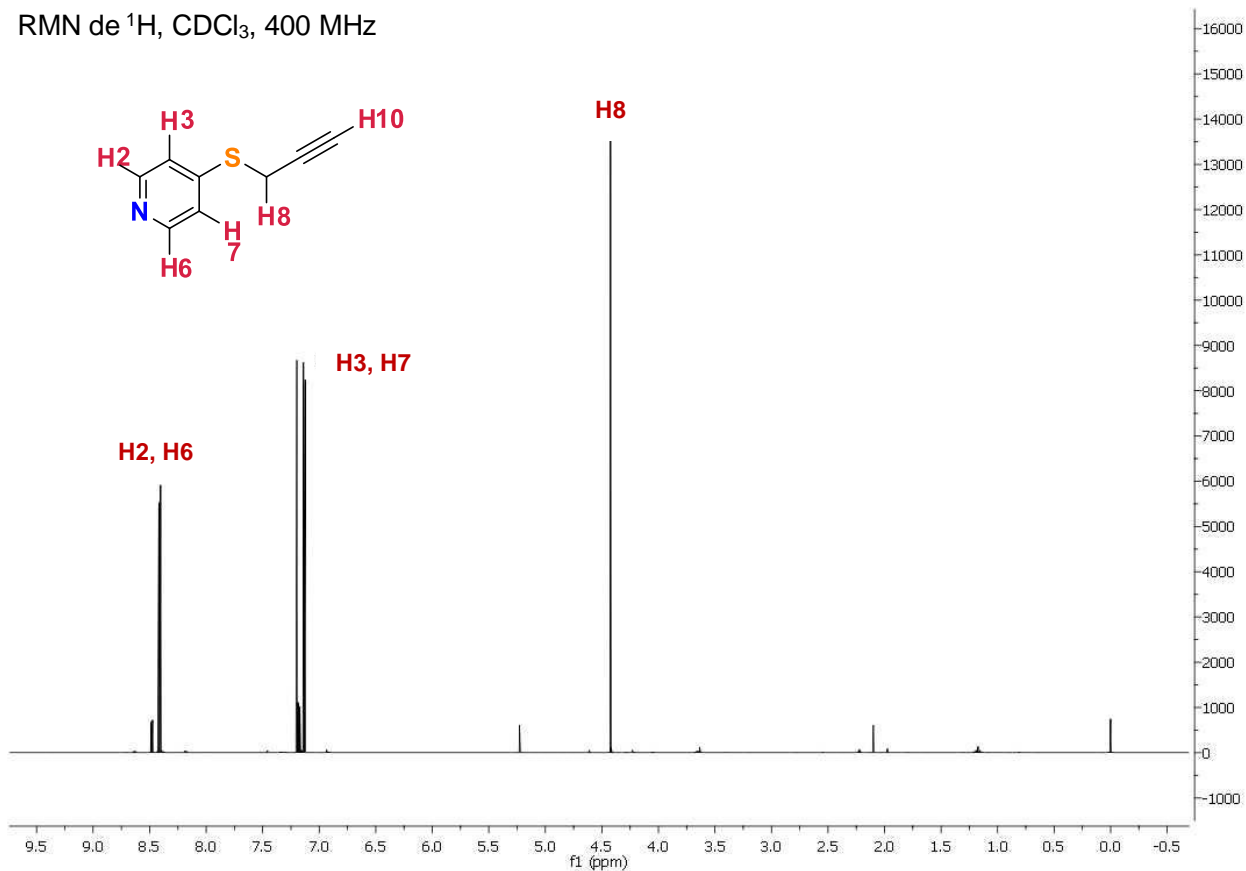
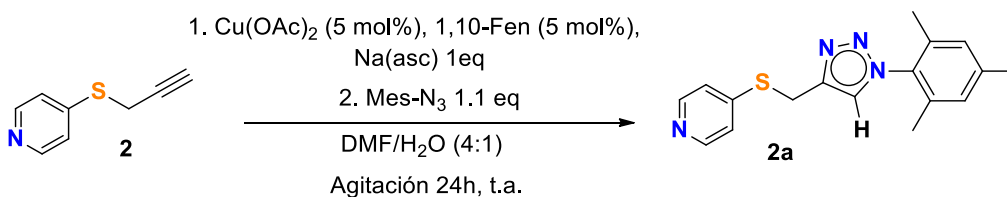


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **2**.

El triazol **2a** fue sintetizado a partir de la reacción entre el compuesto **2** y la azida de mesitileno mediante una reacción de cicloadición [3 + 2], análoga a la preparación del compuesto **1a** (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de triazol **2a** mediante química *click*.⁸

Para la preparación del catalizador de cobre; se colocaron 5 mol% de acetato de cobre(II) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), 5 mol% de 1,10-fenantrolina (1,10-Fen) y 1.0 equivalente de ascorbato de sodio ($\text{Na}(\text{asc})$), en 5 mL de una mezcla DMF/ H_2O (4:1). A esta mezcla se agregó el compuesto **2**, disuelto en 5 mL de DMF/ H_2O (4:1). Finalmente se adicionaron 1.1 equivalentes de azida de mesitileno (Mes-N_3) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se hicieron lavados con diclorometano y agua, la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada, se llevó a cabo la purificación del crudo obtenido en cromatografía en columna (sílica gel), empleando como eluyente diclorometano. Se obtuvo un rendimiento de reacción de 91%. El punto de fusión del compuesto **2a** es de 172-174 °C.

El compuesto obtenido fue caracterizado por RMN de ^1H y (Figura 8).

Mediante el espectro de RMN de protón del triazol obtenido (**2a**) (Figura 8), se observa en 7.60 ppm la señal característica del grupo CH correspondiente al anillo de 1,2,3-triazol. Adicionalmente, las señales simples entre 1.90 y 2.50 ppm (relación 2:1) son debidas a los grupos de metilo del fragmento de mesitileno.

RMN de ^1H , CDCl_3 , 400 MHz

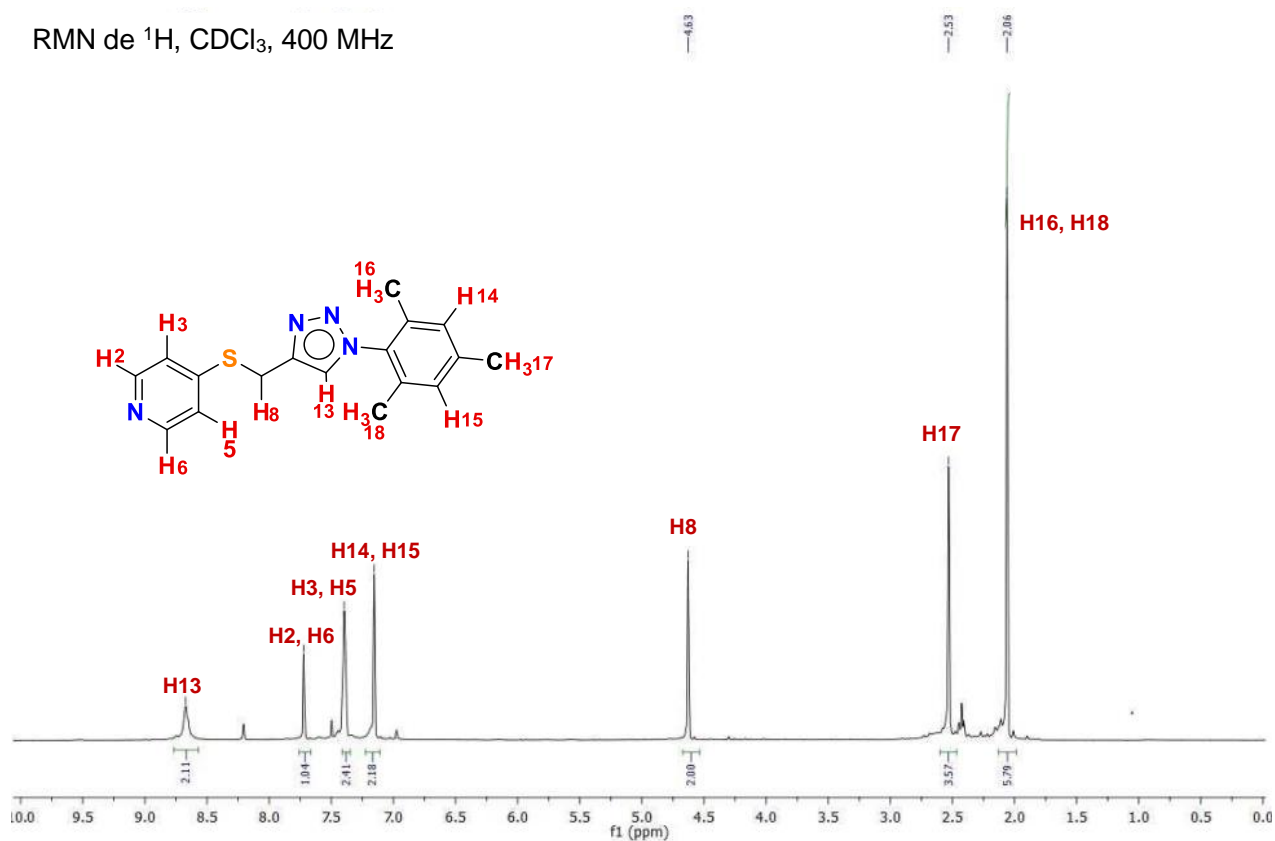


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **2a**.

Adicionalmente para complementar la caracterización del compuesto **2a**, se llevó a cabo el experimento de resonancia magnética nuclear de ^{13}C .

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9) es posible determinar la presencia del producto esperado tomando en cuenta la señal correspondiente al carbono etiquetado con el número 9 (correspondiente al grupo CH del heterociclo) en aproximadamente 133 ppm, así como la señal del carbono etiquetado como 13 en aproximadamente 122 ppm que es consistente con el carbono cuaternario del anillo de triazol.

RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 100 MHz

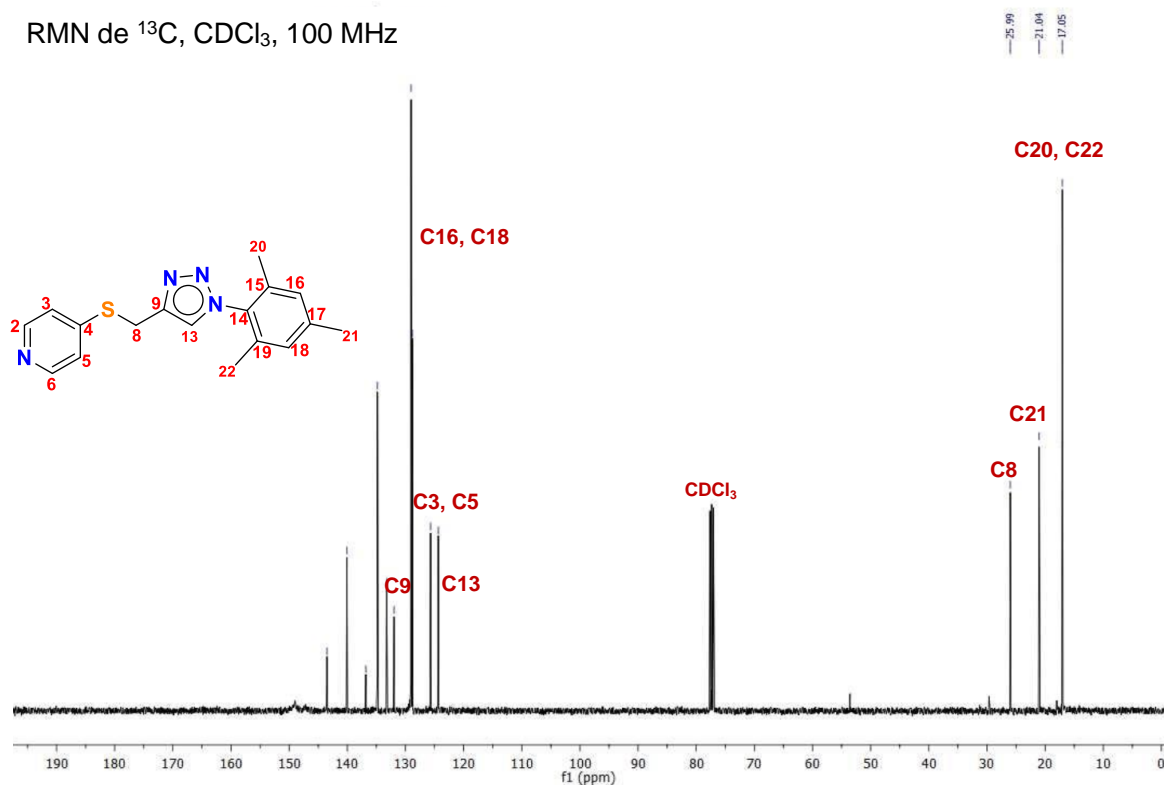
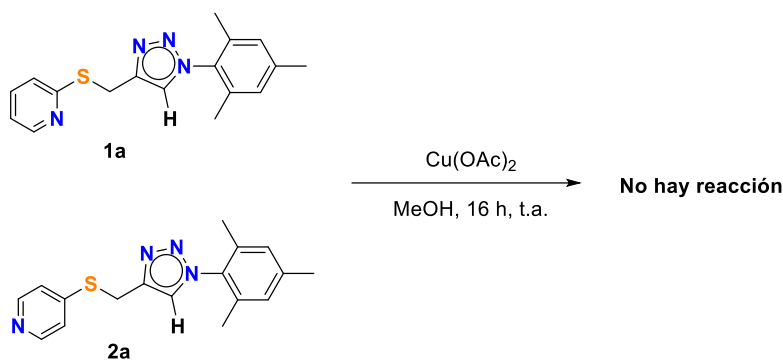


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del producto **2a**.

Recientemente, el desarrollo de ligandos híbridos de triazol NX ($\text{X} = \text{N}, \text{O}, \text{S}$) ha atraído atención debido a la capacidad de coordinación que ofrece el par de electrones del heteroátomo que está disponible para la donación al centro metálico. Debido a la coordinación esperada bi- o multidentada de los triazoles mixtos NX ($\text{X} = \text{N}, \text{S}$), la estabilidad y las propiedades catalíticas de los derivados metálicos generalmente mejoran en comparación con los sistemas monodentados¹³. Con estos antecedentes, se decidió probar las capacidades de coordinación de los triazoles **1a** y **2a** con los precursores de Cu(II) comúnmente utilizados.

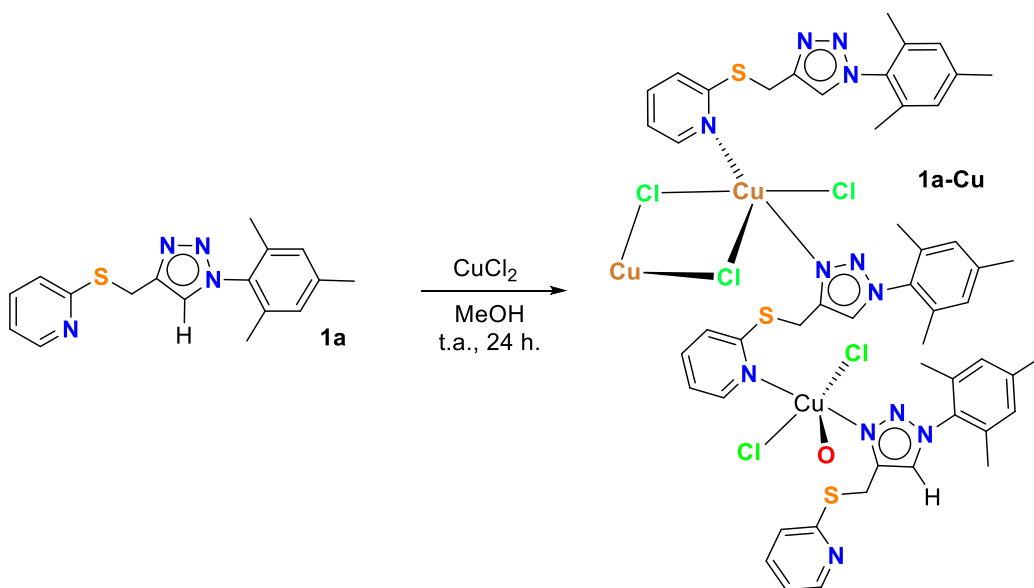
Primero, se llevó a cabo la reacción de los ligantes **1a** y **2a** con CuCl_2 y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en relación equimolar (1:1) (Esquema 8) con la intención de favorecer la coordinación al átomo de $\text{Cu}(\text{II})$ vía quelación de tipo *NS* hacia el centro metálico.



Esquema 8. Reacción de **1a** y **2a** con $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

Experimentalmente, la reacción de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ con triazoles **1a** y **2a** no presentó ningún cambio de color después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente. Lo cual indicó que la coordinación del átomo de $\text{Cu}(\text{II})$ no se llevó a cabo por los ligantes **1a** y **2a**, y fue corroborado por la recuperación completa de los triazoles **1a** y **2a**.

La reacción de los triazoles **1a** y **2a** hacia CuCl_2 , produce dos resultados diferentes. Por ejemplo, en relación estequiométrica equimolar de CuCl_2 y el triazol **1a** en metanol (Esquema 9), se observó un cambio de color de azul intenso a verde casi inmediato. Después de la purificación por cristalización en metanol, se obtuvo el complejo **1a-Cu** con un rendimiento del 93% como un sólido de color verde intenso.



Esquema 9. Síntesis del complejo de Cu(II) **1a-Cu**.

El complejo **1a-Cu** cristalizó por la evaporación lenta de una solución concentrada de metanol y la estructura en estado sólido se muestra en la Figura 10.

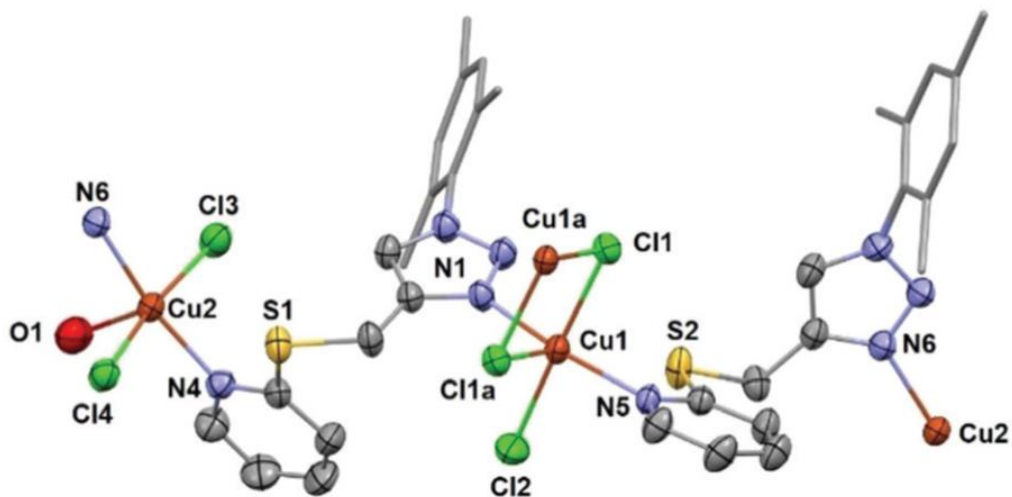


Figura 10. Representación de la unidad asimétrica del complejo **1a-Cu**. Las elipsoides térmicas son mostradas con un 50% de probabilidad. Los átomos de hidrogeno fueron omitidos.

El complejo **1a-Cu** cristaliza en el grupo espacial triclínico **P-1** y la unidad asimétrica confirma la relación ligante-metal 1:2. La estructura molecular de **1a-Cu** revela que los átomos de Cu(II) son coordinados en la unidad asimétrica de **1a-Cu**, de los cuales un átomo de cobre está coordinado por un átomo de nitrógeno del anillo de triazol [Cu1-N1 = 2.007(4) Å] y por el átomo de nitrógeno del grupo piridinil [Cu1-N5 = 2.026(3) Å] de otra molécula de ligante.

El átomo Cu1 se encuentra pentacoordinado, su esfera de coordinación se completa mediante la unión covalente a los átomos de cloro Cl1 [Cu1-Cl1 = 2.2948(12) Å] y Cl2 [Cu1-Cl2 = 2.2515(13) Å] y una interacción débil con Cl1a [Cu1-Cl1a = 2.8089(11) Å]. El átomo de Cu1 presenta una geometría de pirámide de base cuadrada, donde el átomo central (Cu1) está ligeramente elevado del plano (N1, Cl1, N5, Cl2) por 0.2 Å.

La interacción débil Cu1-Cl1a permite la formación de un anillo de cuatro miembros formado por los átomos Cu1-Cl1-Cu1a y Cl1-Cu1-Cl1a con ángulos Cu1-Cl1-Cu1a y Cl1-Cu1-Cl1a de 85.86(6) y 94.14(5)°, respectivamente.

El átomo de Cu2 presenta una geometría de pirámide de base cuadrada, donde el átomo central (Cu2) está ligeramente elevado del plano por 0.2 Å (N4, Cl3, N6, Cl4) el átomo de Cu2 está coordinado por un átomo de nitrógeno de triazol (N6), el átomo de nitrógeno de piridina (N4) y dos átomos de cloro (Cl3 y Cl4). Las distancias de enlace Cu-N y Cu-Cl son similares a las observadas para el centro Cu1. El átomo de Cu2 completa su esfera de coordinación mediante la coordinación de un átomo de oxígeno de una molécula de agua [Cu2-O1 = 2.2264(4) Å].

Un análisis de la estructura cristalina más detallado revela que el complejo **1a-Cu** presenta una cadena polimérica 1D. Un macrociclo que comprende de 30 miembros, seis núcleos de átomos de cobre y cuatro ligantes de triazol, lo cual constituye el bloque de construcción básico (Figura 11). Como se observa en la unidad asimétrica, todos los centros de cobre están pentacoordinados y no se observa coordinación de metales en los átomos de azufre.

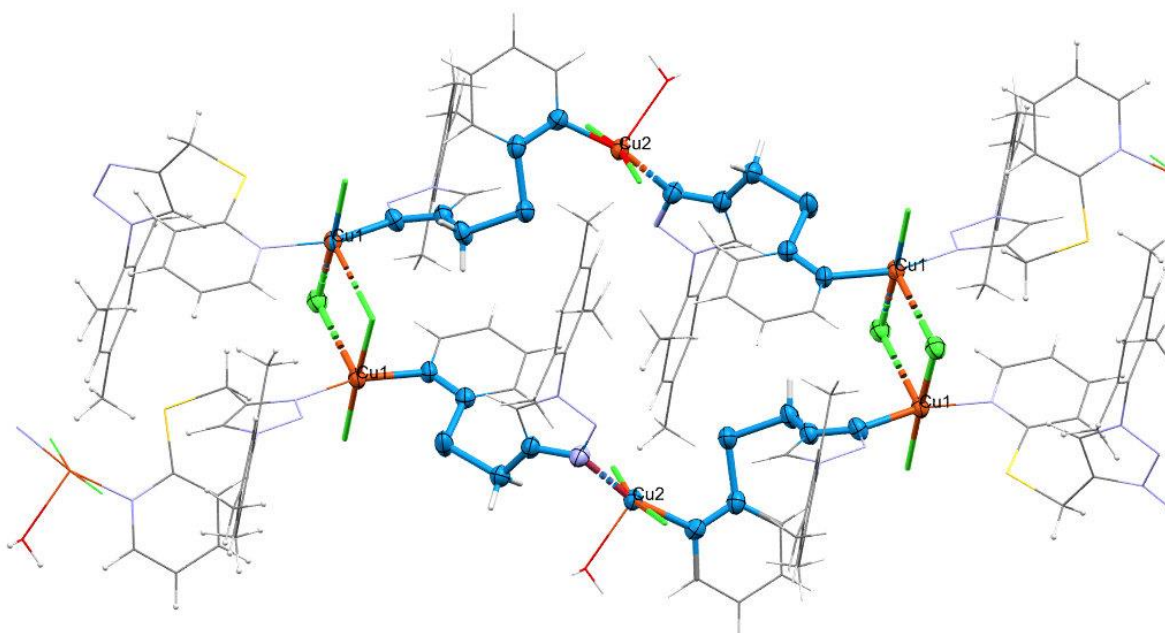


Figura 11. Diagrama ORTEP que indica la formación de metalomacrociclo en la estructura cristalina del complejo **1a-Cu**. Las elipsoides térmicas se muestran con un 50% de probabilidad.

La estructura cristalina del complejo **1a-Cu** presenta un arreglo polimérico en 2D a través de interacciones $\pi-\pi$ promovidas por los fragmentos de piridina que coordinan los centros de Cu2 (3.734 Å) (Figura 12). La estructura cristalina no presenta enlaces de puente de hidrógeno relevantes en la estructura polimérica.

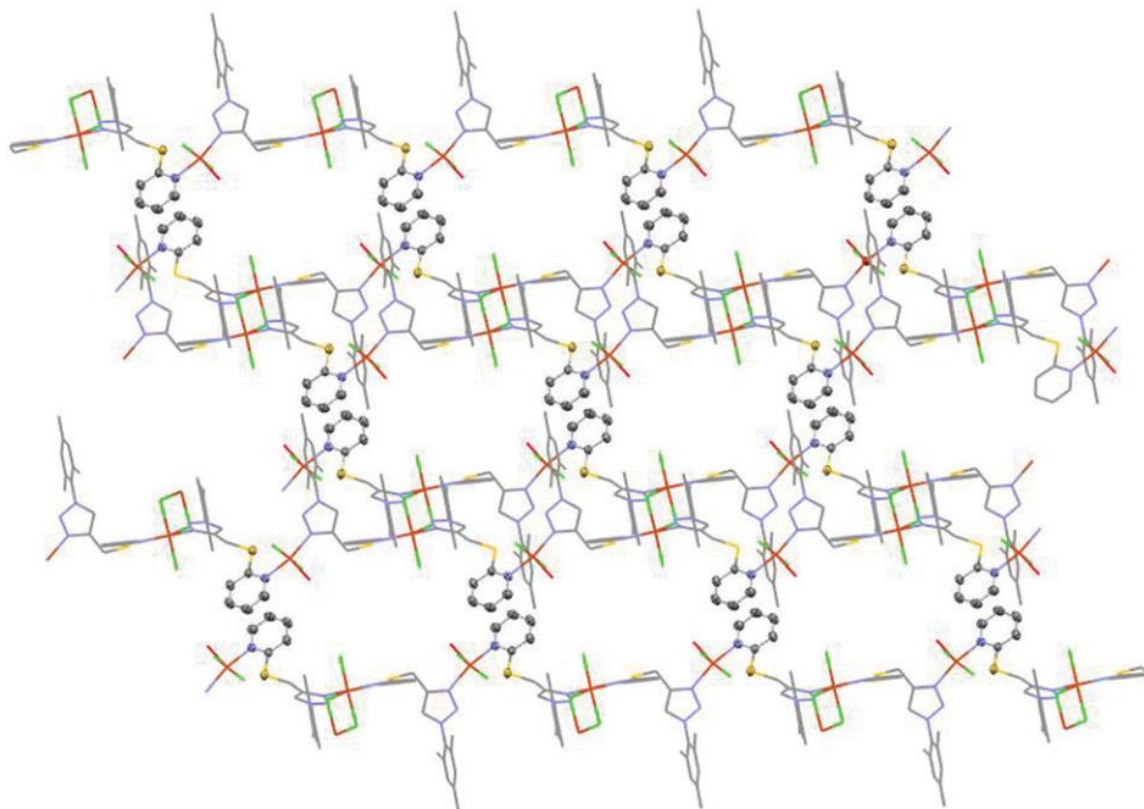


Figura 12. Diagrama ORTEP de la estructura polimérica en 2D del complejo **1a-Cu**.

Tabla 1: Distancias (Å) relevantes del complejo 1A.	
Cu1-N1	2.007(8)
Cu1-N5	2.026 (9)
Cu1-Cl1	2.295 (8)
Cu1-Cl2	2.252 (7)
Cu2-N4	2.029 (12)
Cu2-N00A	2.061 (11)
Cu2-Cl3	2.282 (12)
Cu2-Cl4	2.275 (12)

Tabla 2. Ángulos (°) relevantes del complejo 1A.	
Cl1-Cu1-Cl1	85.86°
Cl1-Cu1-Cl2	177.74°
N5-Cu1-N1	162.85°
N5-Cu1-Cl2	90.35°
Cl2-Cu1-N1	89.12°
N4-Cu2-Cl4	88.70°
Cl4-Cu2-N00A	90.73°
N00A-Cu2-Cl3	91.94°
O1-Cu2-N00A	95.48°
Cl3-Cu2-Cl4	169.63°

La reacción de triazol **2a** con CuCl_2 en metanol, generó un precipitado de color verde después de 3 h de agitación. El complejo (**2a-Cu**) se purificó mediante lavados con metanol frío y, lamentablemente, debido a su solubilidad limitada no pudo ser caracterizado apropiadamente.

Desde la introducción de la catálisis con especies de Cu(I) , la reacción de cicloadición dipolar de alquino azida (CuAAC) ha presentado enormes avances durante la última década¹². En particular, la investigación dedicada a la aplicación de los principios de la química verde a este proceso, ha despertado un gran interés tanto académico como industrial. Aunque las reacciones CuAAC son generalmente llevadas a cabo con métodos ecológicos de alta economía de átomos y en disolventes alcohólicos, en muchas ocasiones el uso de otros co-disolventes no

amigables con el medio ambiente como DMSO, DMF y disolventes clorados son necesarios para el correcto funcionamiento de la reacción debido a la diversa naturaleza de los alquinos o azidas.

Además, como las fuentes catalíticas comunes para el proceso CuAAC se obtienen a partir de precursores de Cu(II), la necesidad de agentes reductores como el ascorbato de sodio, representa un inconveniente importante en las metodologías actuales de formación de triazol. De acuerdo con el interés en desarrollar complejos que contienen metal-triazol NX (N , S , O) funcionalizado, e inspirado por los resultados de Zhu y sus colaboradores en la reacción AAC empleando precursores de Cu(II) sin ningún agente reductor¹⁸, se decidió probar el rendimiento catalítico de los complejos **1a-Cu** y **2a-Cu** en la metodología AAC en condiciones de reacción similares.

Inicialmente, fueron probados los complejos **1a-Cu** y **2a-Cu** en la reacción *click* de fenilacetileno y mesitilazida como reacción modelo y su desempeño fue comparado con la metodología CuAAC que emplea el complejo $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como precatalizador. Las condiciones de reacción iniciales incluyeron la carga del 5% en mol del complejo **1a-Cu** o **2a-Cu**, en una mezcla de metanol/agua (4:1) y temperatura ambiente (experimentos 1-3). Como se observa en la Tabla 3, el complejo **1a-Cu** y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ mostraron una eficacia superior en comparación con el complejo **2a-Cu** en las condiciones iniciales. Se propone que el desempeño catalítico bajo del complejo **2a-Cu** está relacionado con su solubilidad limitada, ya que los varios intentos para mejorar su actividad catalítica cambiando las condiciones de reacción usando una variedad de disolventes resultaron fallidos. La

exploración de las capacidades catalíticas de los complejos **1a-Cu** y **2a-Cu** implicó la eliminación del agente reductor (ascorbato de sodio) de la mezcla de reacción. En estas nuevas condiciones, el producto alcanzó un rendimiento de hasta el 95% en presencia de un 5% en mol de complejo **1a-Cu** (Tabla 3, experimento 5). Por el contrario, la exclusión de ascorbato de sodio disminuyó el rendimiento del producto al 64% cuando se usó $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y en el caso del complejo **2a-Cu**, solo se obtuvieron trazas del triazol esperado (experimentos 4 y 6).

Tabla 3. Optimización del alcance de la cicloadición catalizada por cobre de fenilacetileno y azida de mesitilo

No. de Experimento	Cat.	[Cat]-mol%	Disolvente	Na(asc)	Rendimiento ^a [%]
1	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	5	MeOH/H ₂ O	1 eq.	84
2	1A	5	MeOH/H ₂ O	1 eq.	90
3	2A	5	MeOH/H ₂ O	1 eq.	37
4	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	5	MeOH/H ₂ O	-	74
5	1A	5	MeOH/H ₂ O	-	95
6	2A	5	MeOH/H ₂ O	-	5
7	1A	5	MeOH	-	99
8	1A	5	EtOH	-	94
9	1A	5	iPrOH	-	74
10	1A	5	^t BuOH	-	3 ^b
11	1A	2.5	MeOH	-	96
12	1A	1	MeOH	-	90
13	1A	0.5	MeOH	-	73
14	1A	5	MeOH ^c	-	99
15	1A	2.5	MeOH ^c	-	98
16	1A	1	MeOH ^c	-	83

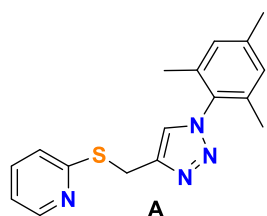
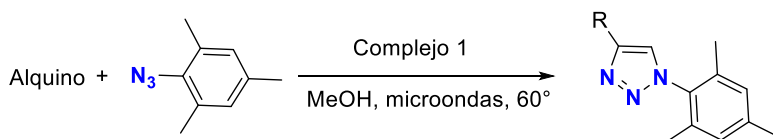
Condiciones de reacción: fenilacetileno (1.0 mmol), mesitil azida (1.1 mmol), solvente (5 mL), 16 h. (a) Rendimientos aislados como el promedio de dos corridas. (b) Detectado por espectroscopia de RMN ¹H (400 MHz). (c) Reacciones realizadas bajo radiación de microondas durante 30 minutos a 60 ° C.

Debido al éxito en los resultados obtenidos con el complejo **1a-Cu** en ausencia de agente reductor, se llevó a cabo el proceso AAC de la reacción modelo en varios disolventes alcohólicos (experimentos 7-10). Las reacciones en MeOH y EtOH generaron rendimientos de los productos aislados superiores al 94%, mientras que cuando se utilizó *i*PrOH el rendimiento se redujo al 74%. Sorprendentemente, la reacción en *t*BuOH produjo solo un 3% del producto deseado, el cual fue caracterizado por espectroscopía de RMN. Los datos obtenidos indican que solo los alcoholes oxidables produjeron el triazol esperado con buenos rendimientos. Esto apoya la hipótesis de que las especies activas de Cu(I) se produjeron mediante la reducción de Cu(II) en el complejo **1a-Cu**.

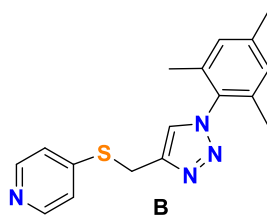
Ya que MeOH fue el mejor disolvente de reacción, se exploró la carga óptima de catalizador (experimentos 11-13). De acuerdo con los resultados de la Tabla 3, la carga de catalizador **1a-Cu** puede disminuirse hasta un 2.5% en mol sin una pérdida significativa del rendimiento del producto aislado. Finalmente, con la premisa de que el calentamiento por microondas ha demostrado mejorar los rendimientos en tiempos reducidos en comparación con el calentamiento convencional¹², se puso a prueba el rendimiento catalítico del complejo **1a-Cu** bajo radiación de microondas a 60 °C. De acuerdo con los experimentos 14-16, el triazol deseado se puede obtener con rendimientos cuantitativos en solo 30 min con 2.5% en mol de carga de catalizador.

Después de establecer el complejo **1a-Cu** como el catalizador más eficiente de la serie, se decidió a continuación realizar una diversificación de sustrato. El complejo **1a-Cu** es capaz de catalizar la formación de una serie de mono-, bis- y tris-1,2,3-

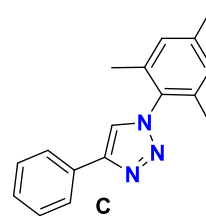
triazoles que presentan una variedad de grupos funcionales y topologías. La síntesis optimizada de mono-triazoles requirió solo 2.5% mol del catalizador 30 minutos bajo radiación de microondas a 60 °C para lograr rendimientos de los productos aislados de buenos a excelentes (89-98%). En el caso de la preparación de bis-triazoles, el tiempo de irradiación siguió siendo el mismo, aunque la cantidad de catalizador fue del 5% en mol (2,5% en mol por cada anillo de triazol formado) para alcanzar rendimientos del 87 al 91%. El tris-triazol más desafiante basado en el resto de floroglucinol requirió 5% en mol del catalizador y 45 min de radiación de microondas con un rendimiento del 83% (Esquema 10).



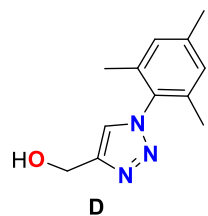
2.5 mol%, 30 min, 89%



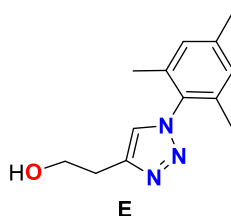
2.5 mol%, 30 min, 91%



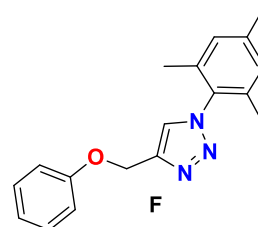
2.5 mol%, 30 min, 98%



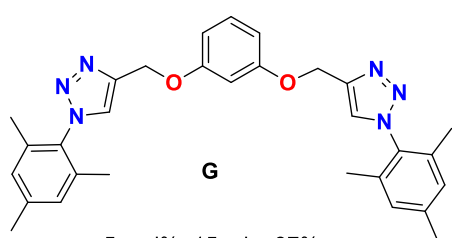
2.5 mol%, 30 min, 95%



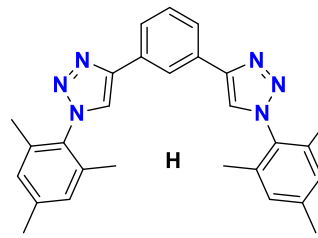
2.5 mol%, 30 min, 97%



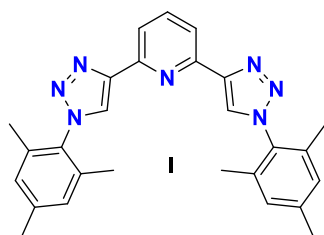
2.5 mol%, 30 min, 96%



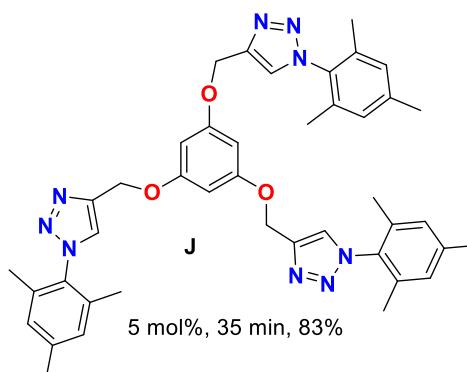
5 mol%, 15 min, 87%



5 mol%, 30 min, 91%



5 mol%, 30 min, 86%



5 mol%, 35 min, 83%

Esquema 10. Triazoles formados por el proceso AAC catalizado por el complejo **1a-Cu**. Condiciones de reacción: alquino (1.0 mmol), azida (1.1 mmol) y metanol (5 mL).

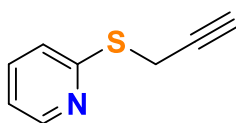
Sección Experimental

Consideraciones generales.

Los reactivos y disolventes disponibles comercialmente se usaron tal como se recibieron. La azida de mesitileno se sintetizó como se informa en la literatura²⁰. La síntesis de todos los complejos metálicos se realizó en condiciones normales. Los disolventes se secaron mediante métodos estándar y se destilaron en atmósfera de nitrógeno. Los espectros IR se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Alpha FT-IR/ATR. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron con un espectrómetro Bruker Ascend (400 MHz). Los análisis elementales se obtuvieron con un aparato Thermo Finnegan CHNSO-1112 y un instrumento Perkin Elmer Serie II CHNS/O 2400. Los análisis de difracción de rayos X de monocristal se obtuvieron en un difractómetro Agilent Gemini utilizando radiación Mo K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Los datos se integraron, escalaron, clasificaron y promediaron utilizando el paquete de software CrysAlisPro. Las estructuras que resolvimos usando métodos directos, usando SHELX 2014 y refinadas por mínimos cuadrados de matriz completa contra F².²¹ Todos los átomos no son de hidrogenoides fueron refinados anisotrópicamente.

Preparación de compuestos

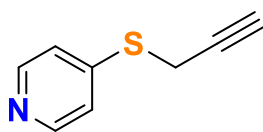
- Síntesis del compuesto 1.



Se colocaron 0.2 gramos de 2-mercaptopyridina (1.8 mmol) y 0.4975 gramos de K₂CO₃ (3.6 mmol) en un tubo de presión provisto con una barra de agitación magnética, utilizando 15 mL de acetona

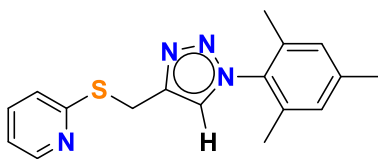
anhidra como disolvente. La reacción fue colocada en reflujo a 80 °C en un baño de aceite durante dos horas y se llevó a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó gota a gota 0.2205 mL de bromuro de propargilo (1.98 mmol). La reacción permaneció en agitación constante durante 24 horas. Al finalizar la reacción, se observó la formación de un sólido de color beige y un sobrenadante color café. Se llevó a cabo la extracción del producto con CH₂Cl₂ y agua, la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y posteriormente se evaporó. El crudo obtenido fue purificado en una columna de sílica-gel utilizando como eluyente CH₂Cl₂. El producto fue recuperado como un sólido cristalino color ámbar con un rendimiento de reacción del 89% (0.2390 g, 1.6 mmol). Los datos espectroscópicos del producto son consistentes con reportes de literatura.²²

- Síntesis del compuesto **2**.



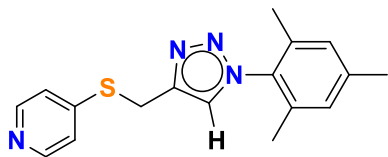
Se empleó la síntesis descrita para el compuesto **1**. Al finalizar la reacción, se observó la formación de un sólido beige y un sobrenadante color café. Se llevó a cabo la extracción del producto con CH₂Cl₂ y agua, la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y posteriormente evaporada. El crudo obtenido fue purificado en una columna de sílica-gel utilizando como eluyente CH₂Cl₂. El producto fue recuperado como un sólido cristalino color ámbar con un rendimiento de reacción del 90% (0.2417 g, 1.62 mmol). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.27 (s, 1H, AlqH), 4.51 (s, 2H, CH₂), 7.22 (m, 2H, ArH), 8.50 (m, 2H, ArH) ppm.

- Síntesis del 1,2,3-triazol **1a**.



Se llevó a cabo la preparación del catalizador de cobre *in situ* en un vial; se colocaron 0.0159 g (0.08 mmol) de acetato de cobre(II), 0.0144 g (0.08 mmol) de 1,10-fenantrolina y 0.3174 g (1.6 mmol) de ascorbato de sodio, el cual se diluyó en 5 mL de una mezcla DMF/H₂O (4:1). Se agregaron 0.2390 g (1.6 mmol) del producto obtenido previamente, disuelto en 5 mL de la mezcla DMF/H₂O (4:1). Finalmente se agregaron 0.2837 g (1.76 mmol) de azida de mesitileno. Se colocó en agitación constante durante 24 h a temperatura ambiente. Posterior a eso, se llevaron a cabo extracciones con CH₂Cl₂ y agua, la fase orgánica fue recuperada y secada con sulfato de sodio anhidro, posteriormente, evaporada y el crudo obtenido fue purificado en una columna cromatográfica de sílica-gel, empleando como eluyente diclorometano. El producto fue recuperado como un sólido beige. El rendimiento de reacción fue de 91% (0.4525 g, 1.46 mmol). Punto de fusión = 158–160 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.90 (s, 6H, CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 4.63 (s, 2H, CH₂), 6.97 (s, 2H, ArH), 6.99–7.03 (m, 1H, ArH), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.48–7.52 (m, 1H, ArH), 7.54 (s, 1H, TzH), 8.46 (m, 1H, ArH) ppm. RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.5, 24.8, 30.9, 121.7, 122.4, 124.5, 129.0, 133.5, 135.1, 136.1, 139.9, 145.3, 149.4, 158.0 ppm. IR-FT/ATR ν_{max}: 3121, 2957, 2925, 2856, 1725, 1602, 1484, 1446, 1372, 1331, 1270, 1213, 1151, 1122, 1071, 1025, 1005, 956, 942, 864 cm⁻¹. Análisis Elemental C₁₇H₁₈N₄S; Encontrado: C, 65.53; H 5.89, N 17.98; calc. C, 65.78; H, 5.85, N 18.05.

- Síntesis del 1,2,3-triazol **2a**.



Se llevó a cabo la preparación del catalizador de cobre *in situ* en un vial; se colocaron 0.01613 g (0.081 mmol) de acetato de cobre(II), 0.0146 g (0.081 mmol) de 1,10-fenantrolina y 0.3210 g (1.62 mmol) de ascorbato de sodio, el cual se diluyó en 5 mL de una mezcla DMF/H₂O (4:1). Se agregaron 0.2417 g (1.62 mmol) del producto **2** obtenido previamente, disuelto en 5 mL de la mezcla DMF/H₂O (4:1). Finalmente se agregaron 0.2872 g (1.78 mmol) de azida de mesitileno. Se colocó en agitación constante durante 24 h a temperatura ambiente. Posterior a eso, se llevaron a cabo extracciones con CH₂Cl₂ y agua, la fase orgánica fue recuperada y secada con sulfato de sodio anhidro, posteriormente, evaporada y el crudo obtenido fue purificado en una columna cromatográfica de sílica-gel, empleando como eluyente diclorometano. El producto fue recuperado como un sólido anaranjado. El rendimiento de reacción fue de 91% (0.4582 g, 1.47 mmol). Punto de fusión = 172–174 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ= 1.94 (s, 6H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 4.51 (s, 2H, CH₂), 7.04 (s, 2H, ArH), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.60 (s, 1H, TzH), 8.59 (bs, 2H, ArH) ppm. RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.1, 21.0, 26.0, 124.4, 125.6, 128.8, 129.0, 133.2, 134.8, 136.8, 140.1, 143.5 ppm. IR-FT/ATR ν_{max}: 3138, 2956, 2911, 2874, 1757, 1621, 1489, 1312, 1307, 1296, 1265, 1218, 1177, 1039, 966, 951, 904, 889 cm⁻¹. Análisis Elemental C₁₇H₁₈N₄S Encontrado: C, 66.02; H 5.49, N 18.34; calc. C, 65.78; H, 5.85, N 18.05.

- Síntesis del complejo **1a-Cu**.

Se añadió lentamente una solución en metanol de 3 mL de cloruro de cobre pentahidratado (54 mg, 0.318 mmol) a una solución de ligante **1a** (96 mg, 0,310 mmol) en 5 mL de metanol y la reacción se volvió azul inmediatamente. La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Se lavó con éter dietílico y se evaporó a sequedad con ayuda de vacío, produciendo el complejo **1a-Cu** como un sólido de color verde con un rendimiento del 93% (0,288 mmol, 137 mg). Se obtuvieron monocristales por evaporación lenta de una solución concentrada de etanol. Punto de fusión = 258–260 °C. IR-FT/ATR ν_{max} : 3149, 3089, 3056, 2997, 2940, 2882, 2863, 2846, 1655, 1573, 1483, 1469, 1454 cm^{-1} . UV/vis (MeOH) $\lambda_{\text{máx}}$ /nm ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 269 (6.62×10^3), 323 (1.25×10^3), 456 (2.60×10^2). Análisis Elemental de $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{Cl}_4\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$; Encontrado: C, 45.42; H 4.26, N 11.98; calc. C, 45.38; H, 4.55, N 11.76.

Tabla 4. Datos de refinamiento de estructura cristalina para 1a-Cu.	
Código de identificación	1a-Cu
Fórmula Empírica	$\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{Cl}_4\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$
Peso molecular	952.78
Temperatura/K	293(2)
Sistema Cristalino	triclínico
Grupo Espacial	P-1
a/Å	12.4862(4)
b/Å	13.9075(5)
c/Å	14.5276(5)
$\alpha/^\circ$	73.700(3)
$\beta/^\circ$	68.919(3)
$\gamma/^\circ$	66.430(4)
Volumen/Å ³	2129.73(15)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.486
μ/mm^{-1}	4.798

F(000)	978.0
Tamaño de cristal/mm ³	0.1 × 0.08 × 0.07
Radiación	CuK α (λ = 1.54184)
Rango 2 θ para toma de datos/°	6.606 to 155.258
Rangos de índice	-15 \leq h \leq 15, -16 \leq k \leq 17, -18 \leq l \leq 18
Reflexiones compiladas	36855
Reflexiones independientes	8976 [R _{int} = 0.0568, R _{sigma} = 0.0456]
Datos/restricciones/parámetros	8976/0/496
Goodness-of-fit en F ²	1.069
Índices R finales [$I \geq 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0562, wR ₂ = 0.1606
Índices R finales [todos los datos]	R ₁ = 0.0725, wR ₂ = 0.1732
mayor diferencia pico/valle / e Å ⁻³	0.66/-0.42

- Síntesis del complejo **2a-Cu**

Se añadió lentamente una solución de metanol de 3 mL de cloruro de cobre pentahidratado (54 mg, 0.318 mmol) a una solución de ligando **2a** (96 mg, 0.310 mmol) en 5 mL de acetonitrilo y la reacción se volvió azul inmediatamente. La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y apareció un precipitado azul. Se lavó con metanol y fue secado con ayuda de vacío, produciendo el complejo **2a-Cu** como un sólido de color verde con un rendimiento del 78 % (0.241 mmol, 115 mg). Punto de fusión = 230–232 °C. IR-FT/ATR ν_{max} : 3122, 3115, 2998, 2940, 2865, 2841, 2771, 1712, 1541, 1421, 1408, 1417 cm⁻¹. Análisis Elemental C₃₆H₄₃Cl₄Cu₂N₈S₂; Encontrado: C, 46.71; H 4.89, N 11.98; calc. C, 46.96; H, 4.71, N 12.17.

- Procedimiento general para los ensayos optimizados de catálisis CuAAC.

Preparación de monotriazol. Se suspendió una mezcla del alquino apropiado (0.1 mmol), azida de mesitileno (0.11 mmol) y complejo **1a-Cu** (2.5 mol %) en 5 ml de metanol en un vial de vidrio de 10 ml equipado con una pequeña barra agitadora.

Luego, la mezcla se irradió durante 30 min a 60 °C usando una potencia de irradiación de 30 W. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con 5 mL de CH₂Cl₂, se filtró y se secó. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar los monotriazoles como sólidos blancos o amarillos. Su caracterización es consistente con la literatura reportada.²³

Preparación de bis-triazol. Se suspendió una mezcla del alquino apropiado (0.1 mmol), azida de mesitileno (0.22 mmol) y complejo **1a-Cu** (5 mol%) en 5 mL de metanol en un vial de vidrio de 10 mL equipado con una pequeña barra agitadora. Luego, la mezcla se irradió durante 30 min a 60 °C usando una potencia de irradiación de 30 W. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con 5 mL de CH₂Cl₂ y se filtró. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar los bistriazoles como sólidos blancos o amarillos. Su caracterización es consistente con la literatura reportada.²⁴

Preparación de tris-triazol. Se suspendió una mezcla del alquino apropiado (0.1 mmol), azida de mesitileno (0.33 mmol) y complejo **1a-Cu** (5 mol%) en 5 mL de metanol en un vial de vidrio de 10 mL equipado con una pequeña barra agitadora. Luego, la mezcla se irradió durante 45 min a 60 °C usando una potencia de irradiación de 30 W. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con 5 mL de CH₂Cl₂ y se filtró. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar el respectivo tris-triazol como un sólido blanco en un 81%.

Reacciones de intercambio de ligantes. Se colocaron cantidades equimolares del triazol respectivo (0.1 mmol) y del complejo **1a-Cu** (0.1 mmol) en un vial de vidrio de 10 mL equipado con una pequeña barra agitadora. Después de la adición de 5 mL de metanol, la suspensión resultante se irradió durante 2 h a 60 °C (30 W de potencia). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se secó con ayuda de vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna comenzando con CH₂Cl₂ al 100% y aumentando gradualmente la polaridad del eluyente añadiendo MeOH. Los triazoles purificados se caracterizaron por RMN de ¹H y se compararon con los ligandos sintetizados.

Conclusiones:

Los complejos **1a-Cu** y **2a-Cu** se emplearon como catalizadores para la reacción AAC en disolventes alcohólicos sin la presencia de un agente reductor.

Los resultados demostraron que solo los alcoholes oxidables producen el triazol esperado con buenos rendimientos, lo que sugiere que las especies activas de Cu(I) se produjeron reduciendo los precursores de Cu(II) en solución.

Los datos catalíticos generales indican que el complejo **1a-Cu** es el más eficiente de la serie que permite la preparación de una serie de mono-, bis- y tris-triazoles altamente sustituidos en condiciones suaves.

Los ligandos de 1,2,3-triazoles basados en mercaptopiridinas contienen propiedades de coordinación interesantes, como hemilabilidad en sus átomos de nitrógeno y azufre, que podrían ser explotadas en una mayor cantidad de metales

de transición, desafortunadamente, su limitada solubilidad impide la caracterización y evaluación de estos como catalizadores.

Bibliografía

- (1) Werner, A.; Stiasny, E. Ueber Nitroderivate Des Azo-, Azoxy- Und Hydrazo-Benzols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1899**, 32, 3256-3282.
- (2) Wilson, R.; Wilson, L. Preparation Of Palladium(II) Chloride-1,2,3-Benzotriazole Coördination Compounds1. *Journal of the American Chemical Society* **1955**, 77, 6204-6205.
- (3) Meunier-Piret, J.; Piret, P.; Putzeys, J.; Van Meerssche, M. Structure Cristalline Du Complexe De L'hexakis-(Benzotriazolyl)-Hexakis(Allylamine)-Trisnickel(II) Avec La Triphénylphosphine Oxyde. *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry* **1976**, 32, 714-717.
- (4) Struthers, H.; Mindt, T.; Schibli, R. Metal Chelating Systems Synthesized Using The Copper(I) Catalyzed Azide-Alkyne cycloaddition. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 675-696.
- (5) (a) Amblard, F.; Cho, J.; Schinazi, R. Cu(I)-Catalyzed Huisgen Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction In Nucleoside, Nucleotide, And Oligonucleotide Chemistry. *Chemical Reviews* **2009**, 109, 4207-4220. (b) Meldal, M.; Tornøe, C. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chemical Reviews* **2008**, 108, 2952-3015. (c) Houk, K.; Reissig, H. Rolf Huisgen'S Legacy. *Chem* **2019**, 5, 2499-2505.

- (6) (a) Rostovtsev, V.; Green, L.; Fokin, V.; Sharpless, K. *Angewandte Chemie* **2002**, *114*, 2708-2711. (b) Tornøe, C.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles On Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles By Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions Of Terminal Alkynes To Azides. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 3057-3064.
- (7) (a) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.; Fokin, V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis Of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity And Intermediates. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 210-216. (b) Mendoza-Espinosa, D.; Negrón-Silva, G.; Ángeles-Beltrán, D.; Álvarez-Hernández, A.; Suárez-Castillo, O.; Santillán, R. Copper(Ii) Complexes Supported By Click Generated Mixed NN, NO, And NS 1,2,3-Triazole Based Ligands And Their Catalytic Activity In Azide–Alkyne Cycloaddition. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 7069-7077.
- (8) (a) Hein, J.; Fokin, V. Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition (CuAAC) And Beyond: New Reactivity Of Copper(I) Acetylides. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 1302. (b) Bai, S.; Jiang, L.; Zuo, J.; Hor, T. Hybrid NS Ligands Supported Cu(I)/(II) Complexes For Azide–Alkyne Cycloaddition Reactions. *Dalton Transactions* **2013**, *42*, 11319. (c) Han, X.; Weng, Z.; Young, D.; Jin, G.; Andy Hor, T. Stoichiometric Sensitivity And Structural Diversity In Click-Active Copper(I) N,S-Heterocyclic Carbene Complexes. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 1305-1312.
- (9) (a) Cao, R.; Shi, Q.; Sun, D.; Hong, M.; Bi, W.; Zhao, Y. Syntheses And Characterizations Of Copper(II) Polymeric Complexes Constructed From 1,2,4,5-Benzenetetracarboxylic Acid. *Inorganic Chemistry* **2002**, *41*, 6161-

6168. (b) Dîrtu, M.; Boland, Y.; Gillard, D.; Tinant, B.; Robeyns, K.; Safin, D.; Devlin, E.; Sanakis, Y.; Garcia, Y. New Mononuclear Cu(II) Complexes And 1D Chains With 4-Amino-4H-1,2,4-Triazole. *International Journal of Molecular Sciences* **2013**, *14*, 23597-23613.
- (10) Kamata, K.; Nakagawa, Y.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. 1,3-Dipolar Cycloaddition Of Organic Azides To Alkynes By A Dicopper-Substituted Silicotungstate. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 15304-15310.
- (11) Meldal, M.; Tornøe, C. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chemical Reviews* **2008**, *108*, 2952-3015.
- (12) Schulze, B.; Schubert, U. Beyond Click Chemistry – Supramolecular Interactions Of 1,2,3-Triazoles. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43*, 2522.
- (13) Bai, S.; Koh, L.; Hor, T. Structures Of Copper Complexes Of The Hybrid [SNS] Ligand Of Bis(2-(Benzylthio)Ethyl)Amine And Facile Catalytic Formation Of 1-Benzyl-4-Phenyl-1H-1,2,3-Triazole Through Click Reaction. *Inorganic Chemistry* **2009**, *48*, 1207-1213.
- (14) Bader, A.; Lindner, E. Coordination Chemistry And Catalysis With Hemilabile Oxygen-Phosphorus Ligands. *Coordination Chemistry Reviews* 1991, *108*, 27-110. / Fliedel, C.; Schnee, G.; Braunstein, P. Versatile Coordination Modes Of Novel Hemilabile S-NHC Ligands. *Dalton Transactions* **2009**, 2474.
- (15) Braunstein, P.; Naud, F. Hemilability Of Hybrid Ligands And The Coordination Chemistry Of Oxazoline-Based Systems. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 680-699.

- (16) Saleem, F.; Rao, G.; Kumar, A.; Kumar, S.; Singh, M.; Singh, A. Palladium(II) Complexes Bearing The 1,2,3-Triazole Based Organosulfur/Selenium Ligand: Synthesis, Structure And Applications In Heck And Suzuki–Miyaura Coupling As A Catalyst Via Palladium Nanoparticles. *RSC Adv.* **2014**, 4 (99), 56102-56111.
- (17) Mendoza-Espinosa, D.; Negrón-Silva, G.; Ángeles-Beltrán, D.; Álvarez-Hernández, A.; Suárez-Castillo, O.; Santillán, R. Copper(II) Complexes Supported By Click Generated Mixed NN, NO, And NS 1,2,3-Triazole Based Ligands And Their Catalytic Activity In Azide–Alkyne Cycloaddition. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 7069-7077.
- (18) Brotherton, W.; Michaels, H.; Simmons, J.; Clark, R.; Dalal, N.; Zhu, L. Apparent Copper(II)-Accelerated Azide–Alkyne Cycloaddition. *Organic Letters* **2009**, 11, 4954-4957.
- (19) Johnson, N.; Southerland, M.; Youngs, W. Recent Developments In The Medicinal Applications Of Silver-NHC Complexes And Imidazolium Salts. *Molecules* **2017**, 22, 1263.
- (20) Mendoza-Espinosa, D.; Negrón-Silva, G.; Lomas-Romero, L.; Gutiérrez-Carrillo, A.; Santillán, R. Facile One-Pot Synthesis Of 1,2,3-Triazoles Featuring Oxygen, Nitrogen, And Sulfur Functionalized Pendant Arms. *Synthetic Communications* **2014**, 44, 807-817.
- (21) G. M. Sheldrick, SHELXS-2014, *Program for Crystal Structure Solution and Refinement*, Institut Für Anorganische Chemie, Göttingen, Germany, **2013**.

- (22) Riyadh, S.; Ishii, H.; Fuchigami, T. Electrolytic Partial Fluorination Of Organic Compounds. Part 57: Regioselective Anodic Monofluorination Of Nitrogen-Containing Heterocyclic Propargyl Sulfides. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8817-8821.
- (23) Haraguchi, R.; Hoshino, S.; Sakai, M.; Tanazawa, S.; Morita, Y.; Komatsu, T.; Fukuzawa, S. Bulky Iodotriazolium Tetrafluoroborates As Highly Active Halogen-Bonding-Donor Catalysts. *Chemical Communications* **2018**, *54*, 10320-10323.
- (24) Tepper, R.; Schulze, B.; Jäger, M.; Friebe, C.; Scharf, D.; Görls, H.; Schubert, U. Anion Receptors Based On Halogen Bonding With Halo-1,2,3-Triazoliums. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 3139-3150.
- (25) Dyson, G.; Frison, J.; Simonovic, S.; Whitwood, A.; Douthwaite, R. Synthesis And Structural Variation Of Iron, Rhodium, Palladium, And Silver Complexes Of A Chiral N-Heterocyclic Carbene-Phenoxyimine Hybrid Ligand. *Organometallics* **2008**, *27*, 281-288.
- (26) Roseblade, S.; Ros, A.; Monge, D.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Lassaletta, J.; Fernández, R. Imidazo[1,5-A]Pyridin-3-Ylidene/Thioether Mixed C/S Ligands And Complexes Thereof. *Organometallics* **2007**, *26*, 2570-2578.

Capitulo II: Síntesis de ligantes *N*-heterocíclicos basados en carbenos *N*-heterocíclicos funcionalizados con *o*- y *p*- mercaptopiridina y sus complejos con metales de transición.

Introducción

Carbenos

Los carbenos son especies neutras de carbono con seis electrones de valencia, los cuales contienen un carbono divalente y dos electrones distribuidos en orbitales no enlazantes. Debido a su carácter carente en electrones, son especies altamente reactivas.¹

Considerando un prototipo de carbeno (Figura 1), el átomo de carbono puede ser lineal o angular, cada geometría se puede describir con cierto grado de hibridación². La geometría lineal implica una hibridación sp del centro carbénico con dos orbitales degenerados no enlazantes (p_x y p_y). Al ser angular, la molécula rompe esta degeneración y el átomo de carbono adopta una hibridación de tipo sp^2 : el orbital p_y permanece casi sin cambios (generalmente se llama p_π), mientras que el orbital que comienza como orbital p_x puro se estabiliza, ya que adquiere un cierto carácter s (por lo tanto, es llamado σ) (Figura 2). La geometría lineal es un caso extremo; la mayoría de los carbenos son angulares y sus orbitales fronterizos se llamarán sistemáticamente σ y P_π .

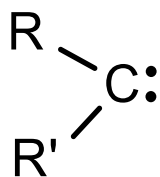


Figura 1. Representación esquemática de un carbeno.

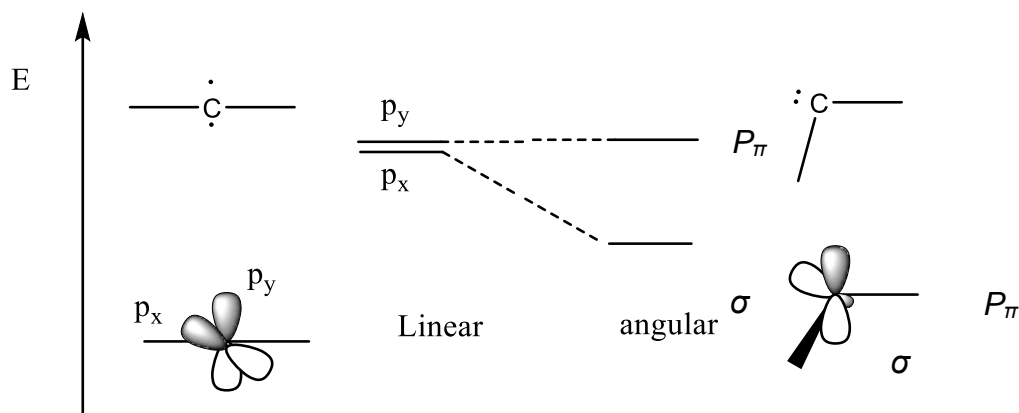


Figura 2. Relación entre el ángulo del enlace de carbono y la naturaleza de los orbitales frontera.²

A partir de esto, se pueden prever cuatro configuraciones electrónicas (Figura 3). Los dos electrones no enlazantes pueden estar en dos orbitales diferentes con espines paralelos (estado triplete); por consiguiente, la molécula es descrita correctamente por la configuración $\sigma^1 p_\pi^1$ (estado 3B_1). En contraste, para los carbenos singulete, los dos electrones no enlazantes pueden estar apareados en el mismo orbital σ o p_π . Por lo tanto, hay dos diferentes estados 1A_1 , la configuración σ^2 es un poco más estable que p_π^2 . Así mismo, un estado excitado singulete con configuración $\sigma^1 p_\pi^1$ también puede ser predicha (estado 1B_1)³.

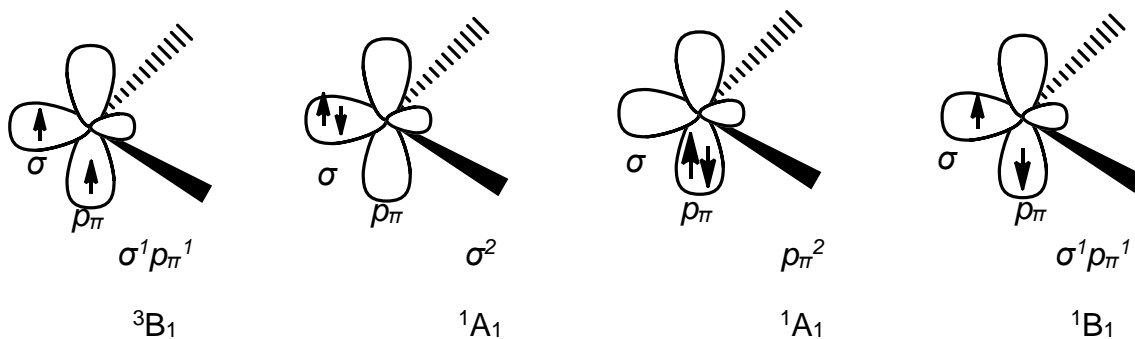


Figura 3. Configuraciones electrónicas de carbenos.³

La multiplicidad de espín del estado fundamental es una característica fundamental de los carbenos que dicta su reactividad⁴. De hecho, los carbenos singulete tienen un orbital lleno y uno vacío, por lo tanto, deben poseer un carácter ambifílico. Por otro lado, los carbenos triplete tienen dos orbitales ocupados individualmente y generalmente son considerados como radicales.⁵

La multiplicidad del estado basal del carbeno está relacionada con la energía relativa de los orbitales σ y p_{π} . El estado singulete es favorecido por la separación σ - p_{π} ; Hoffmann determinó que un valor de al menos 2 eV es necesario para imponer un estado basal con configuración singulete, mientras que un valor por debajo de 1.5 eV conduce a un estado basal con configuración triplete⁶. Existen algunas similitudes con la teoría de campo cristalino (configuraciones de campo fuerte-bajo espín y campo débil- alto espín). A partir de esto, la influencia de los sustituyentes en la multiplicidad del estado fundamental de carbeno se puede analizar fácilmente en términos de efectos electrónicos y estéricos.

Está establecido que los sustituyentes sigma electroattractores favorecen el estado singulete frente al triplete. En particular, Harrison et al. mostraron que el estado fundamental pasa de triplete a singulete cuando los sustituyentes se cambian de litio electropositivo a hidrógeno y a flúor electronegativo (aunque los efectos mesoméricos seguramente también juegan un papel para el último elemento). Este efecto se racionaliza fácilmente sobre la base de diagramas orbitales de perturbación (simetría C_{2v}). De hecho, los sustituyentes sigma electroattractores estabilizan inductivamente el orbital sigma no enlazante aumentando su carácter s y dejan el orbital p_{π} sin cambios. La brecha σ - p_{π} aumenta y se favorece el estado

singulete. Por el contrario, los sustituyentes sigma electrodonadores inducen una pequeña brecha $\sigma-p\pi$ que favorece el estado del triplete.

Carbenos N-heterocíclicos

Los NHC, también llamados carbenos de Arduengo, son diaminocarbenos y forman complejos de tipo Fischer con metales de transición. Desde el trabajo seminal de Wanzlick durante la década de 1960, se han sintetizado numerosos complejos de NHC-metal siguiendo la ruta tradicional a los complejos de Fischer sin la participación de ningún ligante de carbeno libre. Sin embargo, el verdadero avance se produjo en 1991, cuando Arduengo *et al.* sintetizó y aisló el primer NHC estable, 1,3-bis(adamantil)imidazol-2-ilideno.

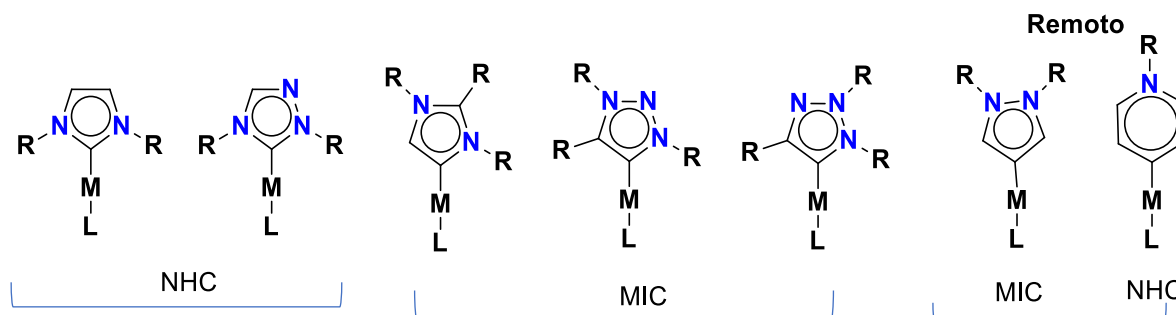
Desde entonces, se ha sintetizado una gran variedad de NHC con diferentes estructuras y se han hecho reaccionar con metales de transición que conducen a complejos. Hoy en día, estos carbenos son reconocidos como una alternativa a las limitaciones de los ligantes de fosfina en el campo de la química organometálica y su catálisis relacionada.

Los cambios sutiles en las arquitecturas de NHC tienen un cambio drástico en las propiedades de los donantes electrónicos del fragmento de carbeno e imponen restricciones geométricas sobre los sustituyentes *N*, lo que influye en su impacto estérico. Los *N*-sustituyentes permiten una modulación de la presión estérica tanto en el carbeno como en el metal coordinado.

Carbenos *N*-heterocíclicos anormales.

Se pueden distinguir tres clases estructurales de ligandos tipo NHC; normales (nNHC), anormales (aNHC), alternativamente llamados mesoiónicos (MIC), y remotos (rNHC) (Esquema 1).

Los carbenos *N*-heterocíclicos anormales (aNHC), o mejor conocidos como carbenos mesoiónicos (MIC), por sus siglas en inglés, son ligandos muy útiles en la estabilización de metales de transición y de especies reactivas⁷, debido a sus características electrónicas en los que destacan como excelentes donadores σ , por lo que se han desarrollado a partir de ellos, catalizadores particularmente exitosos⁸.

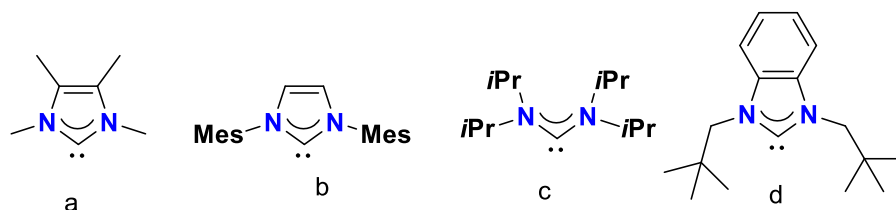


Esquema 1. Distintos tipos de carbenos *N*-heterocíclicos⁷

En la década de los sesenta, Wanzlick y Öfele reportaron las primeras rutas sintéticas para obtener especies de NHC, en esa época fue poco relevante el descubrimiento, pero ya sugerían el uso de estas especies como ligandos organometálicos⁹⁻¹¹.

La preparación de carbenos estables en 1988 por Bertrand¹² y el aislamiento del primer NHC libre por Arduengo en 1991¹³, atrajo el interés general por esta nueva clase de ligandos y generaron un campo de investigación completamente nuevo.

Desde hace casi tres décadas se ha encontrado una amplia aplicación en campos tan diversos como la organocatálisis, la medicina, la química de materiales y demás¹⁸⁻²¹. Sin embargo, es en su uso como ligandos para metales de transición que estas especies son importantes principalmente debido a la relativa facilidad de su preparación sintética, sus propiedades electrónicas y estéricas, así como el carácter de donador fuerte que resulta en enlaces metal-NHC con características superiores en catálisis en comparación a los enlaces metal-fosfina análogos, su disponibilidad y las posibilidades de funcionalización de la estructura, incluidas las propiedades electrónicas estéricas de los ligandos de carbeno, permite la modulación de las propiedades electrónicas del centro metálico (Esquema 2).²² Este hecho es esencial en el uso eficiente de complejos de metales de transición que tienen ligandos de carbeno en catálisis.



Esquema 2. Ejemplos de los primeros carbenos *N*-heterocíclicos libres reportados.¹³⁻¹⁵

La facilidad de diseño en el ligante ha brindado la oportunidad de sintetizar ligantes con características muy específicas para los sistemas catalíticos (Figura 4). Los NHC que están funcionalizados con grupos donadores adicionales proporcionan una estabilidad mejorada del centro metálico a través de la quelación de estos ligandos polidentados²³.

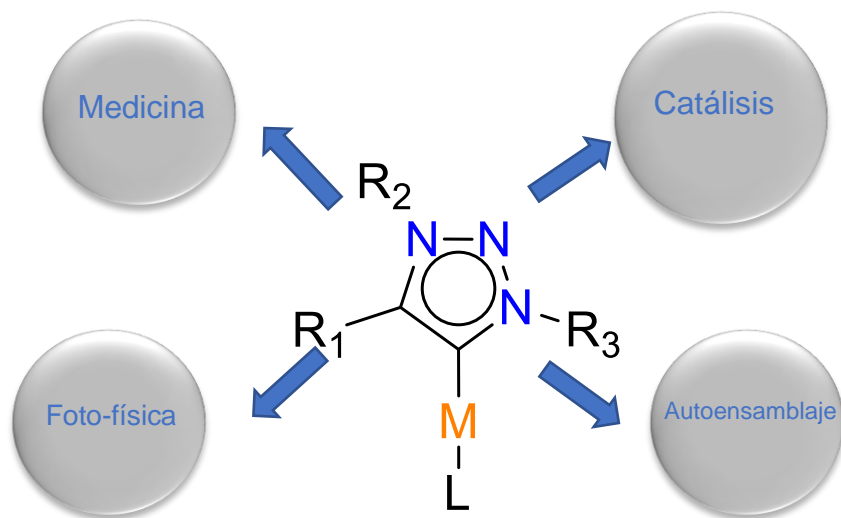


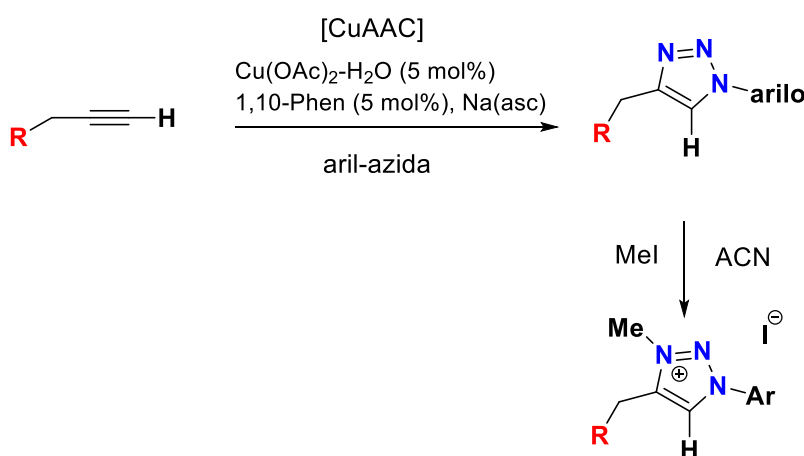
Figura 4. Aplicaciones actuales de 1,2,3-triazolilidenos.²⁴

Síntesis de carbenos tipo mesoiónicos (MICs) a partir de 1,2,3-triazoles

La aportación de la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC) desarrollada por Sharpless y Meldal permitió la introducción de una nueva metodología para obtener especies de tipo 1,2,3-triazoles de forma eficiente y relativamente sencilla. Entre los distintos tipos de estructuras que estabilizan a los aNHC, los 1,2,3-triazolilidenos son las especies más populares de tipo carbeno mesoiónico (MIC) que se encuentran en la literatura²⁵. Los 1,2,3-triazolilidenos se pueden preparar fácilmente mediante una reacción *click* catalizada con cobre(I) entre una azida y un alquino (CuAAC) y su posterior N-alquilación²⁶. Debido a la facilidad de modificación estructural del triazolilideno derivado de este método, se logra una gran diversidad topológica cambiando el sustituyente adjunto en las posiciones N3- y C4- del núcleo central de triazol. Esta diversidad estructural afecta significativamente las propiedades estéricas y electrónicas de los MIC, lo que a su vez explica la variación en la estabilidad y reactividad de los complejos resultantes.

Este tipo de carbenos recibe una atención considerable debido a su capacidad para actuar como ligantes de tipo quelantes o pinzas²⁷. Además, la introducción de grupos funcionales en la cadena lateral del ligando triazolilideno ofrece la posibilidad de anclar el catalizador en un soporte sólido²⁸. Como resultado, se ha generado y utilizado ampliamente en catálisis homogénea una gran diversidad de complejos de metales de transición que contienen triazolilidenos monodentados y polidentados, en tipo de pinza y sistemas de donantes mixtos²⁹.

La metodología reportada por Mendoza-Espinosa *et al.* para la síntesis de los precursores de sal de 1,2,3-triazolio (Esquema 3), indica que es posible sintetizar 1,2,3-triazoles funcionalizados con distintos sustituyentes a partir de la reacción tipo *click* de los derivados propargilados con buenos rendimientos³⁰.

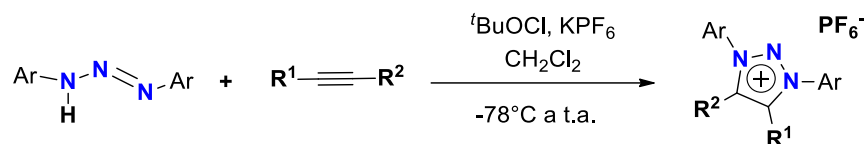


Esquema 3. Síntesis de sales de 1,2,3-triazolio propuesta por Mendoza-Espinosa *et al.*⁵³

Síntesis de carbenos tipo aNHC mesoiónicos a partir de triazinas

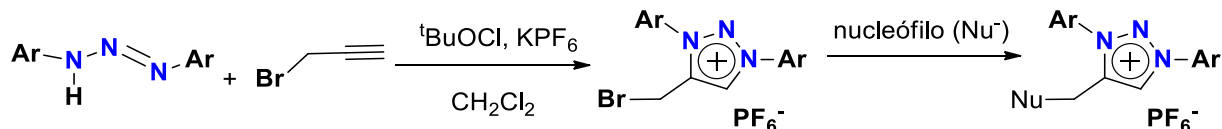
Con la finalidad de mejorar la estabilidad de los MICs mediante la preparación de sales de triazolio con sustituyentes tipo arilo en las posiciones 1 y 3 del anillo,

Bouffard y colaboradores emplearon la cicloadición de un precursor tipo triazina y un alquino terminal bajo condiciones oxidantes con hipoclorito de *tert*-butilo (como agente *N*-clorante) y hexafluorofosfato de potasio en diclorometano a -78 °C. El calentamiento a temperatura ambiente, la filtración de los subproductos inorgánicos insolubles y lavados con éter dietílico proporcionan las sales de triazolio deseadas en un solo paso de reacción (Esquema 4).³¹



Esquema 4. Síntesis de sales de 1,2,3-triazolio propuesta por Bouffard *et al.*³¹

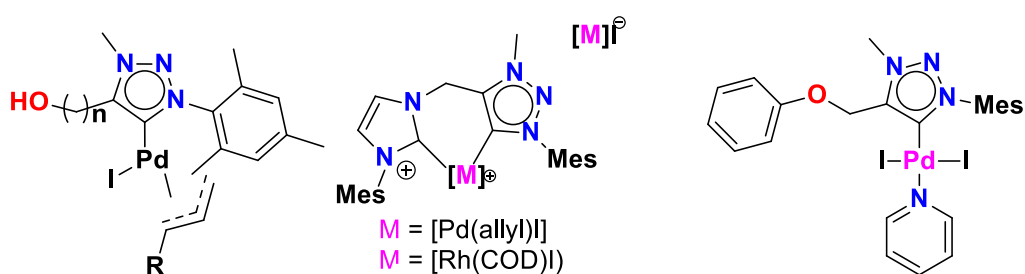
Xu y colaboradores diseñaron una metodología para la adición de heteroátomos en la posición 4 de la sal de triazolio. Mediante la utilización de la reacción propuesta por Bouffard sintetizaron la sal de 4-bromometiltriazolio, la cual posteriormente se utilizó como sustrato en una sustitución nucleofílica ante una gran variedad de compuestos que pueden actuar como nucleófilos y así obtener sales de triazolio biariladas en las posiciones 1 y 3 funcionalizadas con heteroátomos en la posición 4 del anillo de triazolio (Esquema 5).³²



Esquema 5. Síntesis de sales de 1,2,3-triazolio propuesta por Xu *et al.*³²

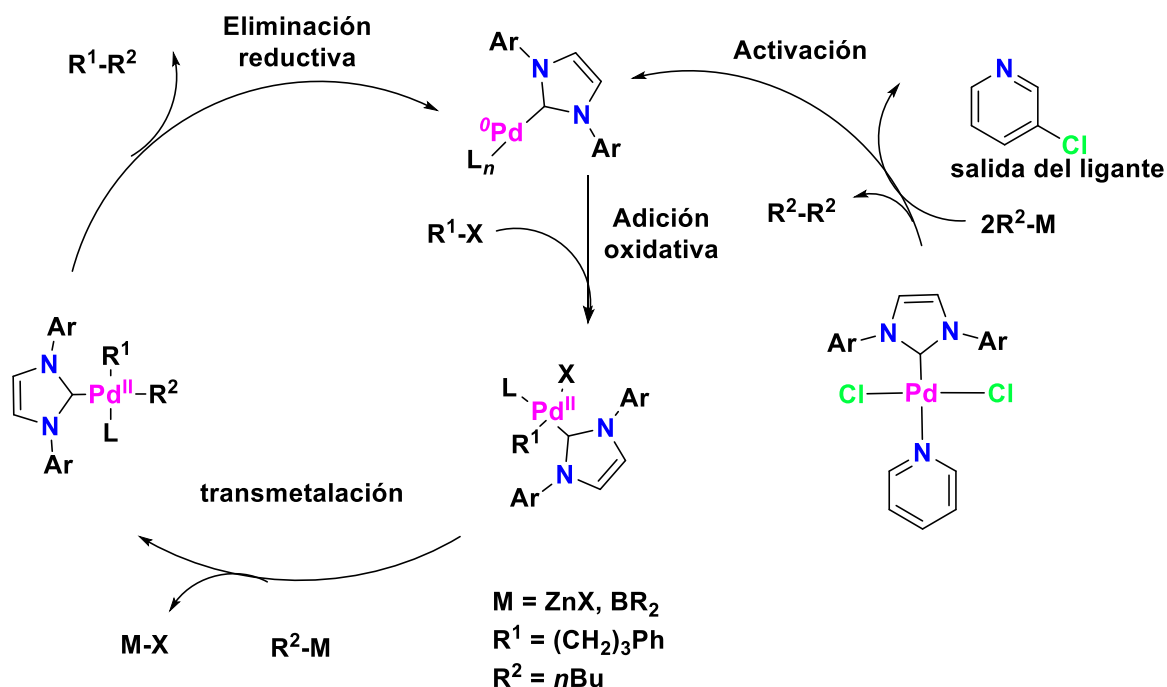
Complejos de MIC-Pd

Recientemente, en el grupo de trabajo, liderado por el doctor Mendoza-Espinosa, se ha reportado una serie de carbenos mesoiónicos (MIC) basados en 1,2,3-triazolilidenos funcionalizados con grupos hidroxilo, fenóxido, heterociclos, e incluso MIC-polinucleares los cuales han presentado satisfactoria actividad catalítica en sus complejos con metales de transición (Esquema 6).³³⁻³⁶



Esquema 6. NHC reportados por Mendoza-Espinosa *et al.* con distintos grupos funcionales como sustituyentes.³³

Otro tipo de complejos MIC-Pd son los complejos tipo PEPPSI (*Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation*). El descubrimiento de los complejos PEPPSI para promover la formación de enlaces C-C es un avance importante en la química catalítica de acoplamiento cruzado contemporáneo (Esquema 7).³⁷ En esta subclase de complejos metálicos, el carbeno N-heterocíclico (NHC) estrechamente unido la especie Pd(0) activa, mientras que el grupo piridilo sale fácilmente para generar un sitio vacante necesario para el proceso de acoplamiento. Este tipo de complejos de paladio ofrece entre otras ventajas, una síntesis asequible, estabilidad al aire y a la humedad en comparación con catalizadores tradicionales de paladio³⁸.



Esquema 7. Activación y uso de complejos tipo PEPPSI reportados por Organ *et al.* en 2006.⁴¹

Dada la creciente popularidad de los catalizadores de paladio tanto en la industria como en el mundo académico, se están realizando esfuerzos considerables para comprender las propiedades electrónicas y estéricas de los ligandos en el diseño de catalizadores. Para los complejos de paladio PEPPSI, se ha encontrado que aumentar el volumen estérico en la posición *orto* del fragmento *N*-arilo en el NHC puede mejorar significativamente el rendimiento catalítico³⁹. Sin embargo, en contraste con el fragmento *N*-arilo ampliamente estudiado, la modificación de los ligandos donantes sigma o su funcionalización ha sido escasamente estudiada⁴⁰.

Durante varios años, nuestro grupo ha estado interesado en el diseño y la preparación de complejos basados en 1,2,3-triazolilideno de paladio para aplicaciones sintéticas, en particular creemos que las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con la presencia de átomos donantes adicionales en la posición

4 del triazol⁴²⁻⁴⁵, podría conducir a una mayor estabilidad de los precatalizadores PEPPSI resultantes. Esta hipótesis cobra relevancia por dos razones principales; en primer lugar, se ha demostrado que los complejos de paladio a base de triazolilideno muestran estabilidades térmicas mejoradas (por encima de 100 °C) en comparación con los complejos a base de NHC, y también son estables al aire y a la humedad⁴⁶. En segundo lugar, se ha documentado que los catalizadores que contienen ambos NHC y ligantes auxiliares como grupos funcionales de nitrógeno⁴⁷, fósforo⁴⁸ y otros donantes⁴⁹, muestran actividades catalíticas mejoradas en varias reacciones de acoplamiento.

Dentro del grupo de trabajo, Rendón-Nava *et al.* reportó una serie de complejos PEPPSI basados en triazolilideno funcionalizados con hidroxilo y su aplicación en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de cloruros de arilo y amidas con ácidos borónicos (Figura 5). En este trabajo se demostró que bajo las condiciones de reacción básicas requeridas, los complejos mostraron un aumento notable en la actividad catalítica en comparación con dos análogos de PEPPSI disponibles comercialmente⁴².

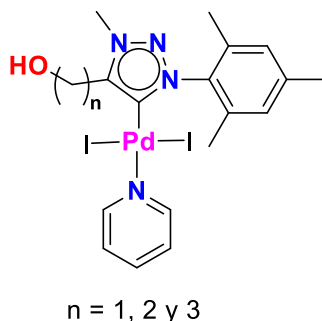


Figura 5. Complejos tipo PEPPSI sintetizados por Rendón-Nava *et al.* en 2019.⁴²

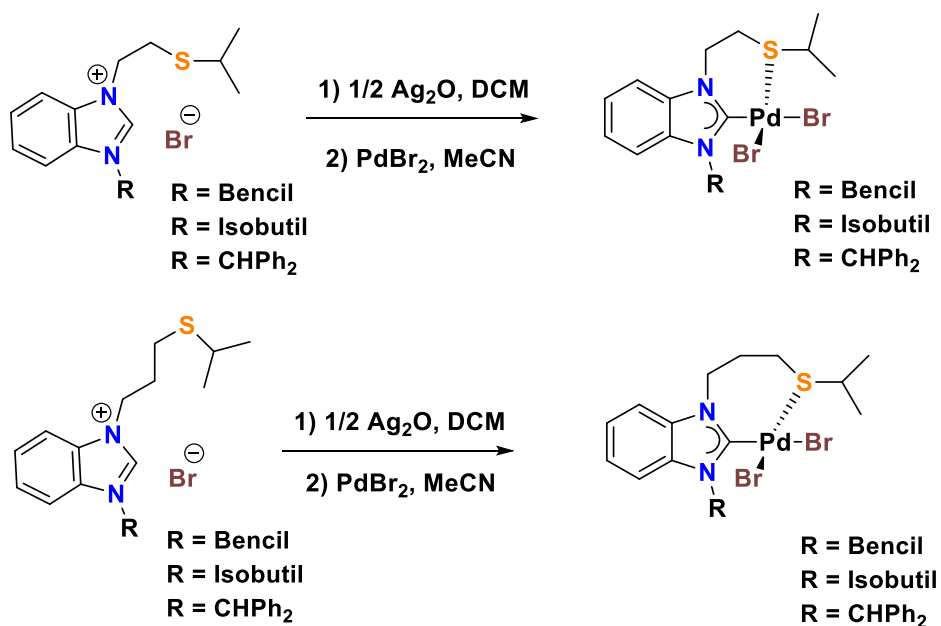
Antecedentes

Ligantes tipo carbeno NHC funcionalizados con azufre y su coordinación con centros de paladio.

Con la premisa de la estabilidad mejorada de los ligantes tipo MIC funcionalizados con heteroátomos en la posición 4- del anillo de triazol, se planteó como objetivo sintético la integración de un átomo de azufre al ligante 1,2,3-triazolio y el estudio de la estabilidad y aplicaciones de sus respectivos complejos de paladio(II).

La reactividad de ligantes tipo NHC funcionalizados con grupos tioéter ha sido previamente analizada por diversos grupos de trabajo, como es el reporte de Bernhammer y Huynh en el año 2014, en el cual presentaron una serie de complejos de Pd(II) con ligantes soportados por NHC funcionalizados con grupos tioéter.⁵⁰

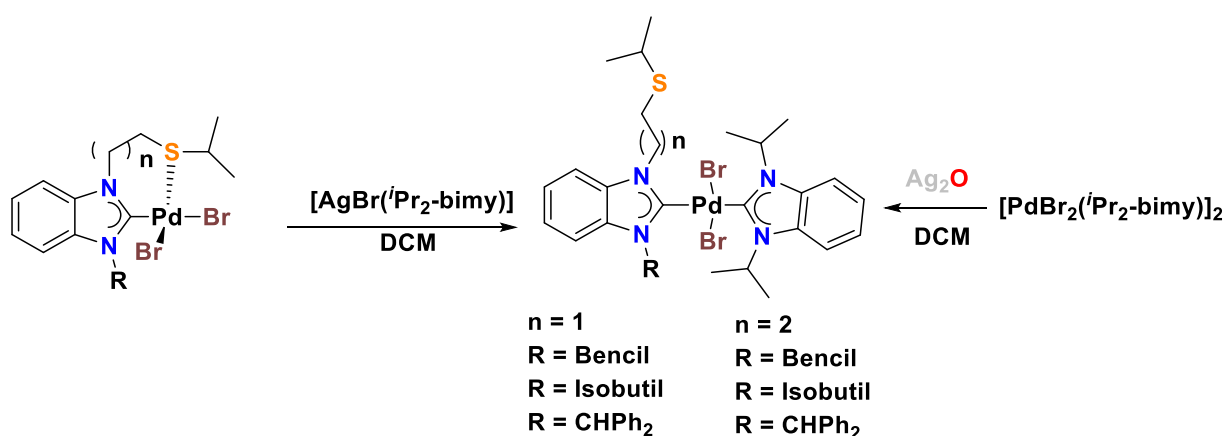
Los complejos de paladio(II) fueron preparados mediante transferencia de carbenos de plata (Esquema 8).⁵⁰



Esquema 8. Síntesis de los complejos de NHC-Pd(II) funcionalizados con grupo tioéter reportados por Bernhammer *et al.*⁵⁰

Los complejos se obtuvieron como sólidos amarillos microcristalinos. Todos los complejos son completamente insolubles en hidrocarburos y disolventes etéreos y solo escasamente solubles en disolventes clorados y disolventes orgánicos polares como DMSO. En presencia de pequeñas cantidades de disolventes coordinantes tales como piridina, la solubilidad aumenta notablemente en disolventes orgánicos polares y disolventes clorados, debido a la formación de aductos con disolventes por desplazamiento del fragmento tioéter débilmente coordinado.

Dado que el fragmento de tioéter está unido débilmente sólo al centro del metal, es fácilmente desplazado por ligandos donantes más fuertes, tales como donantes de nitrógeno, fósforo o carbono. Esto lo demostraron mediante la síntesis de una segunda serie de complejos, que incorporan dos ligandos de bencimidazolin-2-ilideno diferentes y una cadena lateral de tioéter (Esquema 9).

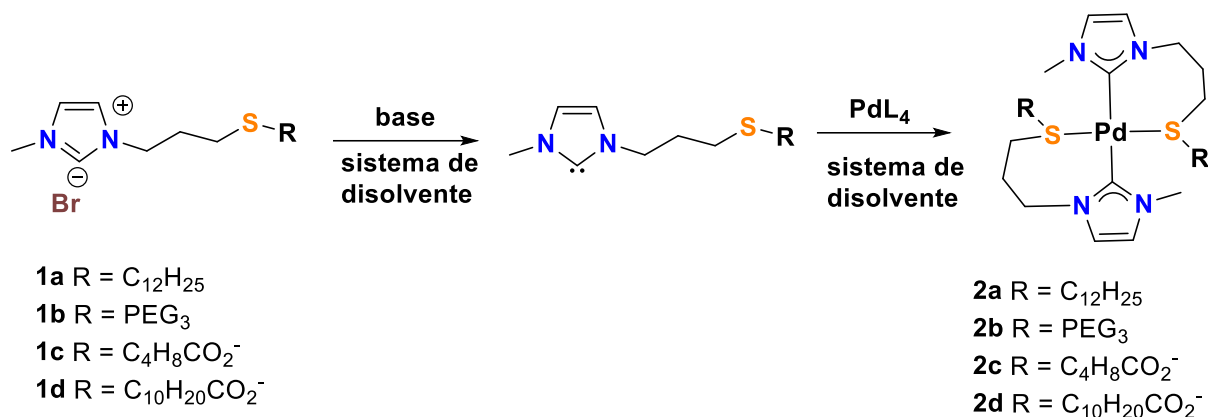


Esquema 9. Posibles enfoques para la preparación de complejos de Bis-NHC-Pd(II) funcionalizados con tioéter reportado por Bernhammer *et al.*⁵⁰

Los complejos reportados en dicho estudio resultaron ser catalíticamente activos en la hidroaminación de fenilacetileno, aunque se obtuvieron buenos rendimientos sólo en presencia de ácido triflico. Para todos los complejos, se observó un

comportamiento catalítico consistentemente bueno en la arilación directa de 1-metilpirrol.

En 2016 Rühling y colaboradores presentaron la síntesis de cuatro ligantes NHC-tioéter híbridos bidentados diferentes para la estabilización de nanopartículas de paladio(II) (Esquema 10).⁵¹ Las correspondientes nanopartículas de paladio son estables en varios disolventes, según el ligante utilizado, y muestran una elevada quimioselectividad en la hidrogenación de olefinas. La solubilidad de las nanopartículas puede modificarse dependiendo del valor de pH del disolvente. Para probar el concepto de estabilidad de las nanopartículas con un ligante bidentado de NHC-tioéter, llevaron a cabo la síntesis de cuatro precursores de ligantes con cadenas diferentes unidas al átomo de azufre. Dado que estas cadenas deberían influir en la solubilidad de las nanopartículas resultantes, decidieron variar esta cadena de no polar (1a) a polar (1c). El ácido carboxílico unido a polietilenglicol (PEG) (1b) y PEG de cadena más larga (1d) se esperaba una polaridad intermedia. La conexión entre el núcleo de NHC y el átomo de azufre se estableció como una cadena de propilo. Las nanopartículas de paladio (PdNP) correspondientes se sintetizaron mediante intercambio de ligantes, utilizando una solución de los NHC libres generados *in situ* y los PdNP estabilizados con tioéter.



Esquema 10. Síntesis de complejos de bis-NHC(C,S)-Pd(II) funcionalizados con grupo tioéter tipo quelato reportados por Rühling *et al.*⁵¹

Dependiendo de la polaridad de los ligantes, los PdNP podrían solubilizarse en disolventes no polares como hexano o tolueno, disolventes polares como acetonitrilo o diclorometano o agua. Los PdNP se analizaron mediante espectroscopía de RMN, que confirmó el intercambio completo de los ligantes precursores de la superficie de NP y la estabilización de los PdNP por los ligantes de NHC de tioéter bidentado.

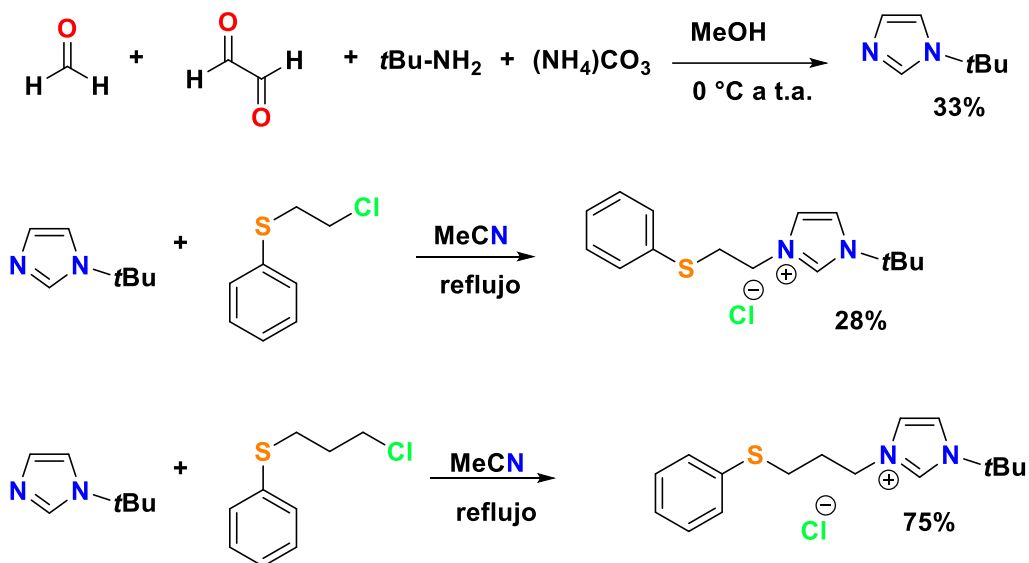
Los experimentos de hidrogenación mostraron una quimioselectividad muy alta sobre otras olefinas. Además, la solubilidad pudo mejorarse mediante el cambio del valor de pH del solvente.

Liu y colaboradores en 2017 presentaron una nueva clase de complejos de tipo *Enfoque de vínculo débil (Weak-link approach)*, WLA, que contienen ligantes hemilábiles *trans-bis* (NHC, S) (Esquema 11).⁵² Estos complejos son estables al aire y exhiben cambios dramáticos en su forma y flexibilidad, lo que permite el diseño y síntesis de sistemas supramoleculares que responden a estímulos que poseen un

nuevo cambio lineal en la geometría. Además, al ajustar la longitud entre los fragmentos NHC y tioéter, Lin y colaboradores, probaron la influencia de la longitud del ligante en la geometría del complejo cerrado (coordinación de NHC y del átomo de azufre simultánea al centro metálico) y la transformación de cerrado a abierto (únicamente la coordinación de NHC hacia el metal); descubrieron un comportamiento de isomerización inusual y las condiciones que permiten la selección de un isómero sobre otro.

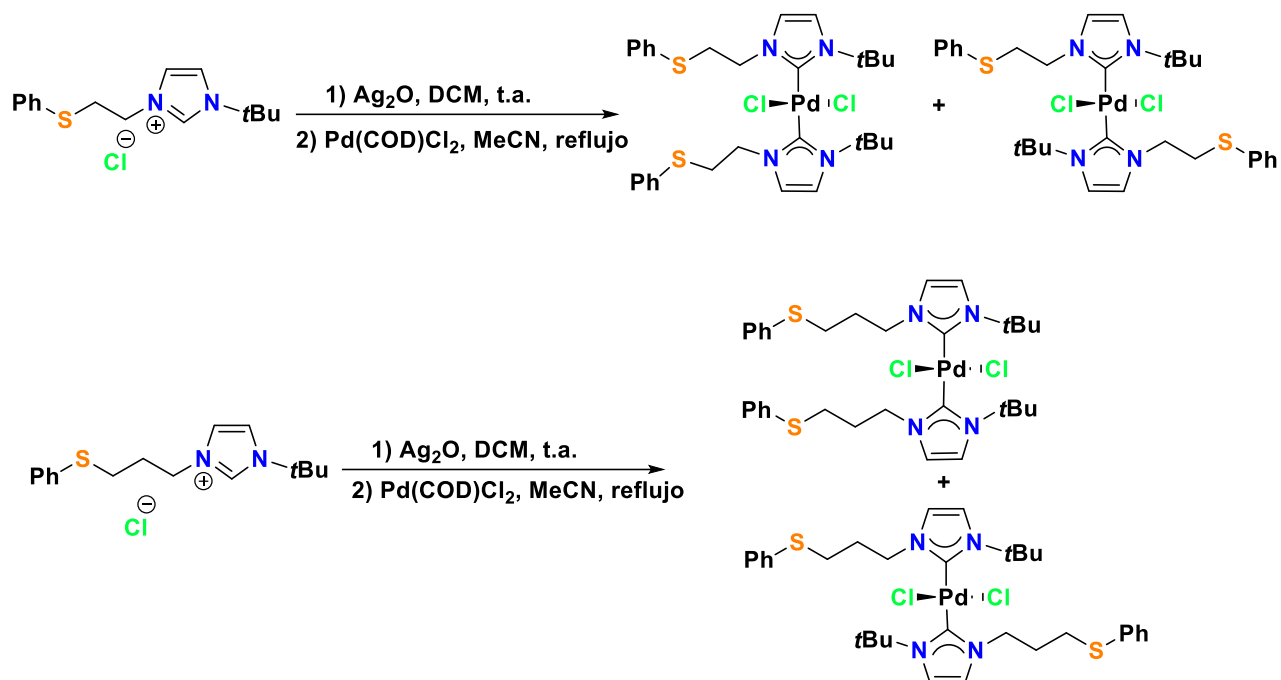
El trabajo inicial se centró en los complejos de WLA basados en Rh(I), que podían alternarse entre un estado abierto en *trans* y un estado cerrado en *cis*, sin embargo, el centro de metal Rh(I) es sensible al aire, lo que limitó el alcance de las aplicaciones.

Adicionalmente, sintetizaron sales de imidazolio sustituidas con un grupo *terc*-butilo (*t*Bu) y un grupo tioarilo anclado, donde el enlace entre NHC y tioéter es una cadena de etileno o de propileno. La síntesis de precursores de sal de imidazolio asimétricamente sustituidos se inició con la preparación de 1-*terc*-butilimidazol, que se preparó mediante la reacción de condensación de *terc*-butilamina, paraformaldehído, carbonato de amonio y glioxal, según un procedimiento modificado de la literatura. Prepararon dos ligantes con dos longitudes de conector diferentes para comprender cómo la estructura del ligante tipo quelato afecta la geometría de los complejos de WLA rígidos y completamente cerrados. Por lo tanto, hicieron reaccionar posteriormente con sulfuro de 2-cloroetilfenilo o sulfuro de 3-cloropropilfenilo en acetonitrilo a reflujo (MeCN) para producir cloruros de imidazolio.



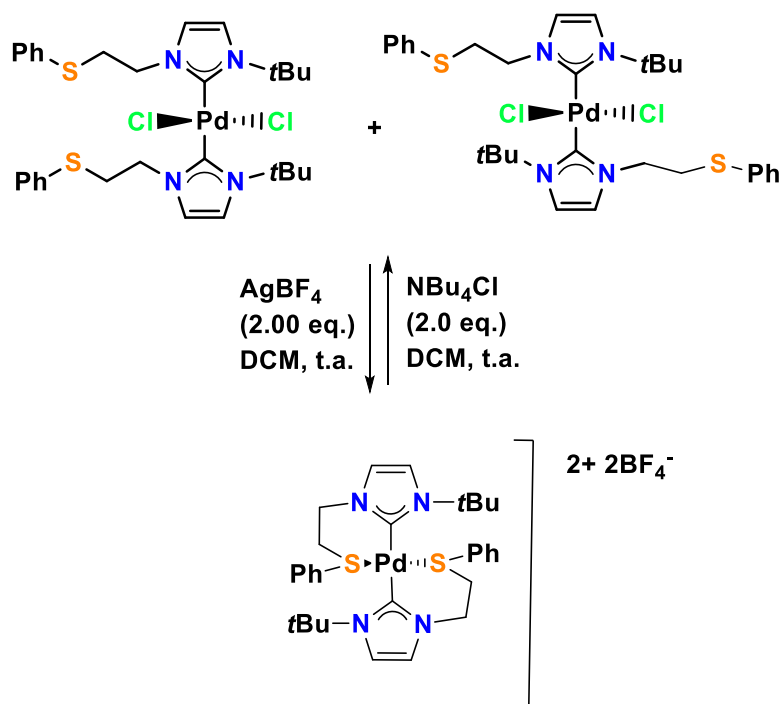
Esquema 11. Síntesis de precursores de la sal de imidazolio asimétricamente sustituidos reportados por Liu *et al.*⁵²

Los complejos homolépticos abiertos se sintetizaron mediante un procedimiento de transmetalación de plata, en el que la sal de imidazolio se hizo reaccionar primero con óxido de plata (Ag_2O) para producir un intermedio de carbeno de plata. Este carbeno intermediario, a su vez, se transmetaló con dicloro-1,5-ciclooctadieno paladio(II) [$\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2$], en acetonitrilo a reflujo para producir el complejo con un rendimiento aislado del 36% en dos etapas (Esquema 12). De forma análoga, sintetizaron el complejo de cadena más larga con un rendimiento del 54%. En particular, observaron dos conjuntos de señales de resonancias en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para ambos productos, lo que sugiere la formación de dos isómeros durante la reacción: isómeros *syn* y *anti*.



Esquema 12. Síntesis de los complejos completamente abiertos homologados mediante un procedimiento de transmetalación de plata reportados por Liu *et al.*⁵²

Posteriormente, los autores llevaron a cabo el estudio del intercambio del complejo con cadena más corta abierto con la forma cerrada mediante extracción de haluro. Tras la adición de 2 equivalentes de tetrafluoroborato de plata (AgBF_4) a una solución de complejo en diclorometano, se extrajeron los átomos de cloruro, generando el complejo completamente cerrado tras la coordinación del tioéter con el centro metálico (Esquema 13). La evidencia de la reacción de espectroscopía de RMN de ^1H (CD_2Cl_2 a temperatura ambiente) incluyó la desaparición de las señales de RMN atribuidas al complejo abierto y la aparición de señales amplias asignadas al complejo cerrado, junto con un desplazamiento hacia desplazamientos altos de las señales de protones aromáticos.



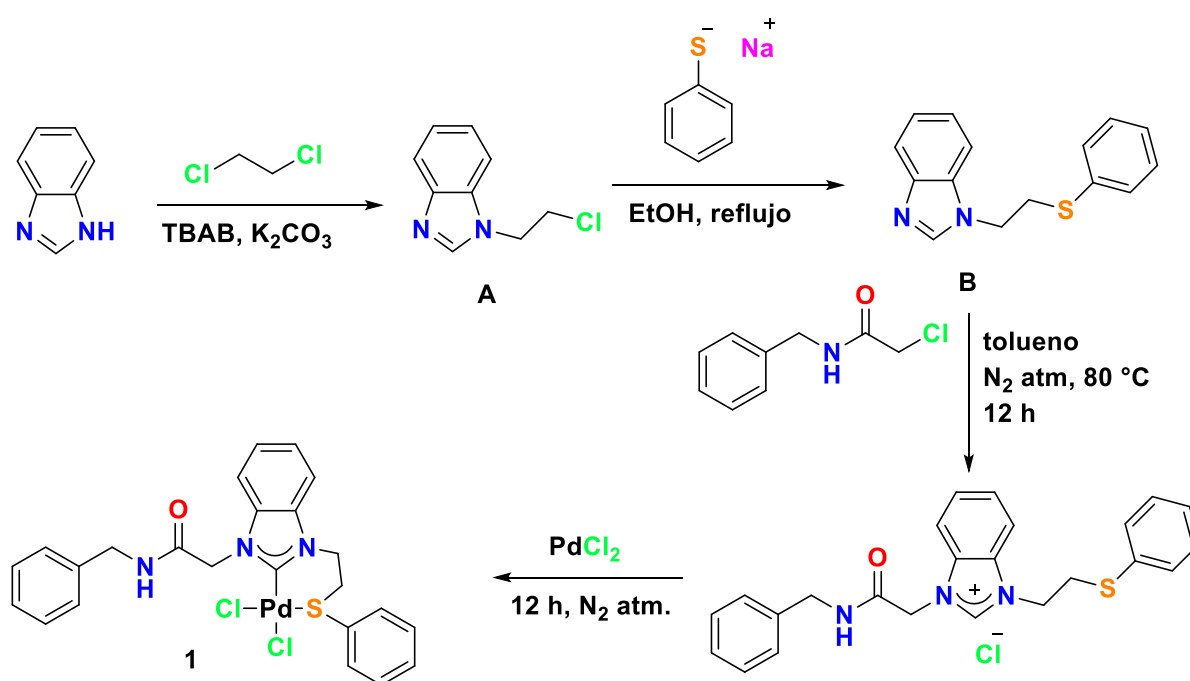
Esquema 13. Conversión reversible del complejo abierto en complejo cerrado reportados por Liu *et al.*⁵²

En el 2018 Sharma y colaboradores presentaron un nuevo catalizador homogéneo de Pd(II) con un ligante tipo tioéter-NHC (Esquema 14). También sintetizaron una versión heterogénea del catalizador mediante su inmovilización en nanopartículas de magnetita encapsuladas en sílice, lo que resultó en un catalizador de paladio eficiente, recuperable magnéticamente sin necesidad de filtración que es eficiente (hasta siete ciclos) para la reacción de Suzuki-Miyaura⁵³.

El 1-(2-cloroetil)-1H-bencimidazol se preparó mediante un procedimiento sintético con modificaciones a lo reportado en la literatura. El procedimiento implicó el uso de K_2CO_3 con bromuro de tetra-*N*-butil amonio en una reacción de 1H-bencimidazol con 1,2-dicloroetano y produjo exclusivamente el producto deseado. El bencimidazol funcionalizado con tioéter se formó cuando se añadió una solución

etanólica del producto obtenido al tiofenolato de sodio generado *in situ* en etanol a reflujo.

Una reacción eficiente en economía de átomos del producto obtenido con *N*-bencil-2-cloroacetamida, proporcionó el precursor de NHC funcionalizado con tioéter estable al aire (L) con un rendimiento casi cuantitativo (92%). A continuación, se preparó el complejo de paladio(II) mediante reacción directa promovida por metal paladio entre el precursor del ligando NHC (L) y PdCl₂ sin utilizar base.



Esquema 14. Síntesis de complejos de NHC-Pd(II) bidentados (κ^2C,S) funcionalizados con grupo tioéter reportados por Sharma *et al.*⁵³

El complejo de Pd(II) fue explorado para la investigación catalítica del acoplamiento de Suzuki-Miyaura y se encontró eficaz en condiciones de reacción acuosas y aeróbicas en agua. Tanto los sistemas catalíticos homogéneos como los

heterogéneos son fáciles de manejar, sintetizar y estables en aire/humedad. La recuperación del catalizador mediante un imán externo y la reutilización continua durante siete ciclos sin perder la fuerza catalítica son las características novedosas y altamente deseables en el desarrollo de procesos sostenibles. Por último, la formación de un nuevo catalizador de NHC-Pd(II) basado en tioéter funciona en condiciones de reacción factibles a baja temperatura en una solución verde acuosa, lo que hace que el proceso sea más efectivo y económicamente benigno.

Zhong y colaboradores reportaron la síntesis y actividad de una serie de catalizadores sulfonados de PEPPSI-Pd-NHC solubles en agua, para la reacción de Suzuki-Miyaura en condiciones aeróbicas (Figura 6).⁵⁴ El complejo con mejores actividades catalíticas, logró catalizar la reacción de Suzuki-Miyaura de haluros de arilo con ácido fenilborónico con rendimientos superiores al 90%, con bajas cargas de agente de transferencia de fase TBAB, con disolvente agua y a temperatura ambiente.

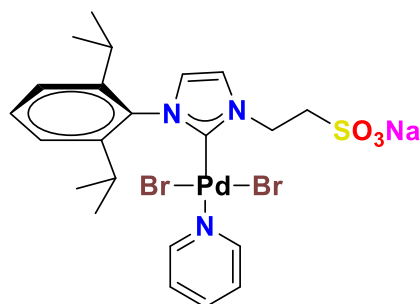


Figura 6. Catalizador de Pd(II) reportado por Zhong *et al.*⁵⁴

Objetivo general

Sintetizar carbenos mesoiónicos basados en 1,2,3-triazol-5-ilidenos trisustituidos funcionalizados con la *o*- y *p*- mercaptopiridina en la posición 4, y su coordinación hacia metales de transición.

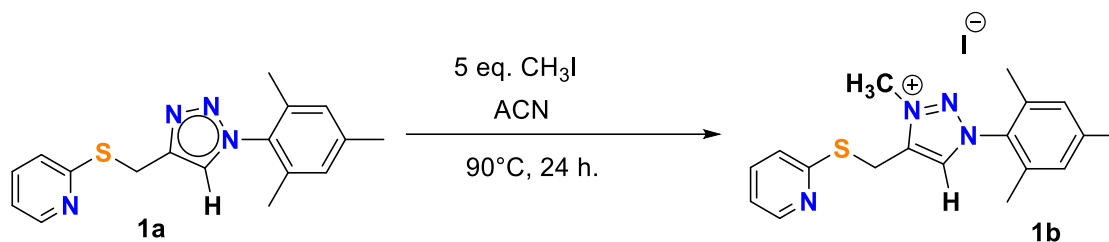
Objetivos específicos

1. Sintetizar triazoles funcionalizados con *o*- y *p*- mercaptopiridina a partir de química “*click*”.
2. Sintetizar una familia de 1,2,3-triazolilidenos funcionalizados con *o*- y *p*- mercaptopiridina, a partir de triazoles y triazinas.
3. Coordinar 1,2,3-triazolilidenos funcionalizados con *o*- y *p*- mercaptopiridina a centros metálicos de transición.
4. Caracterizar los productos obtenidos por medio de RMN de ^1H y ^{13}C , difracción de rayos-X de monocristal y espectroscopía vibracional.

Resultados y Discusión

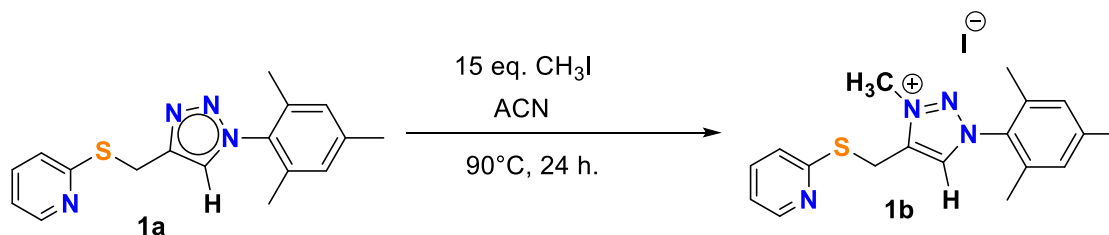
Obtención de sales de 1,2,3-triazolio

Obtenidos los sustratos de 1,2,3-triazoles (compuestos **1a** y **2a** del primer capítulo), se empleó la metodología propuesta por Mendoza-Espinosa *et al.* para la *N*-cuaternarización de triazoles¹², la primera reacción se llevó a cabo con el triazol **1a** (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de la sal de triazolío **1b**.

Se disolvió el triazol **1a** en 7 mL de acetonitrilo, y se colocó en un tubo de presión donde se llevó a agitación constante. Posteriormente, se agregaron lentamente 5 equivalentes de yodometano y la reacción se calentó a reflujo (90°C) durante 24 h. Se evaporó el exceso de disolvente y se agregaron 10 mL de éter etílico para promover la precipitación del producto esperado. No se observó la formación de un precipitado, de la muestra obtenida se realizó una placa cromatográfica con eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, (9:1), donde fue evidente que el producto se había formado en muy bajos rendimientos. Es probable que los cinco equivalentes de yodometano empleados no fueron suficiente para que reaccionara la totalidad del triazol, por lo que se propuso aumentar la cantidad de equivalentes de yodometano, posteriormente se llevó a cabo de nuevo la reacción, pero ahora utilizando 15 equivalentes.



Esquema 16. Síntesis de la sal de triazolío **1b**.

La reacción se llevó a cabo bajo la misma metodología descrita anteriormente. La mezcla de reacción se evaporó con ayuda de presión reducida y se promovió la precipitación de la sal esperada con grandes cantidades de éter etílico, se dejó en agitación moderada durante una hora y se observó la formación de un precipitado aceitoso que fue caracterizado por espectroscopía de RMN de ^1H (Figura 7).

En el espectro de resonancia se puede observar que hay una presencia mayoritaria del producto de partida **1a**, que coincide con las señales características de los protones aromáticos de piridina y mesitileno. En menor intensidad, se logra ver una señal a aproximadamente 4.10 ppm que correspondería a los tres protones de metilación en la posición cuatro del triazol, además, es notable la ausencia de la señal del protón ácido de triazolío que debería aparecer a un desplazamiento de aproximadamente 8.0 ppm.

RMN de ^1H , ACN-d_3 , 400 MHz

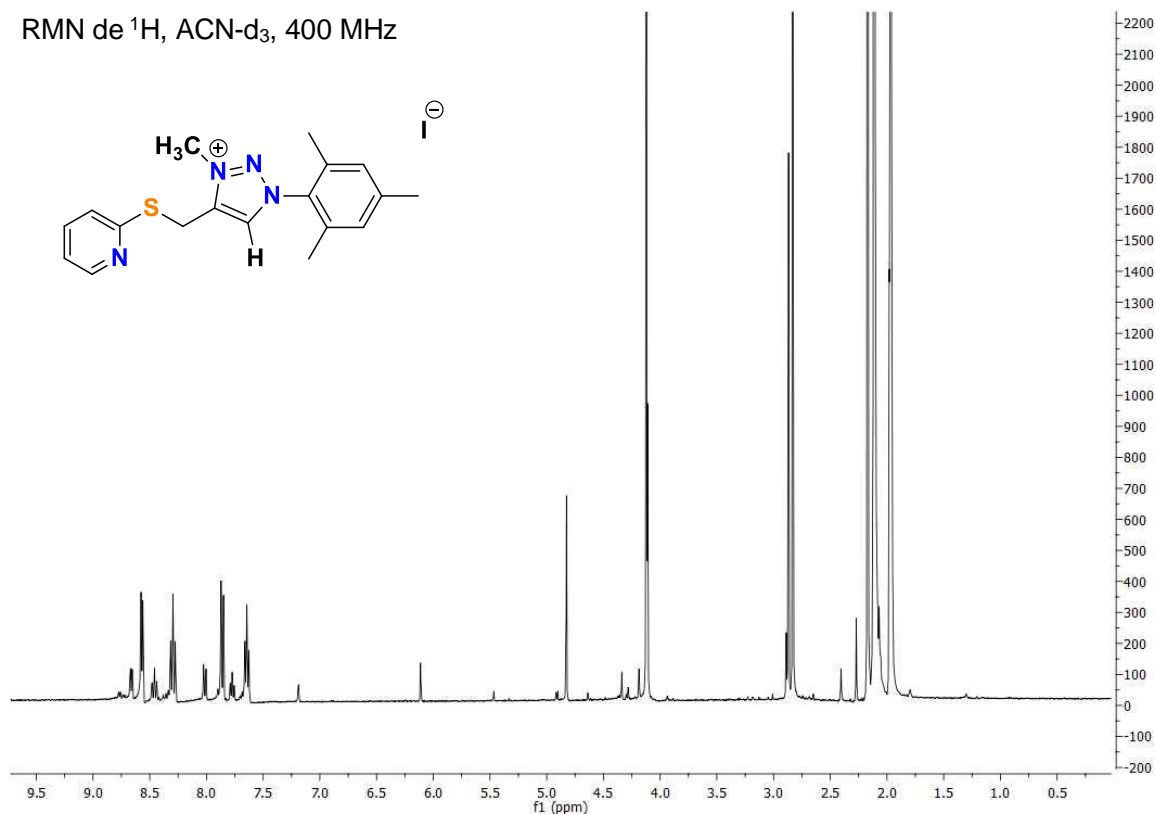
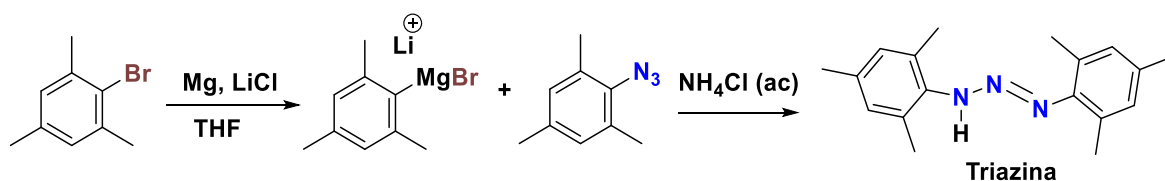


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto de metilación **1b**.

Al llevar a cabo esta reacción, existía la hipótesis de que era posible metilar el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno presente en la piridina, lo que podría explicar la aparición de las señales en aproximadamente 2.8 ppm, lo que indica la metilación no selectiva que se esperaba idealmente, ya que el átomo de azufre siendo altamente nucleofílico también se metila.

Debido a las complicaciones observadas en los procesos de *N*-metilación clásicos, se propuso como alternativa sintética la implementación de la metodología reportada por Bouffard *et al.*³³ En esta metodología, el primer paso sintético radica en la preparación de triazinas. Primero, se preparó una solución en THF de $\text{MesMgBr}\cdot\text{LiCl}$ mediante una adaptación del procedimiento de Knochel *et al.*³⁴ a una

suspensión agitada de virutas de magnesio y se añadió LiCl en THF y 2-bromomesitileno en condiciones anhidras. La reacción exotérmica se inició lentamente y se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla resultante, enfriada a 0 °C, se le agregó el 2-azidomesitileno. Se continuó agitando durante 1 hora a 0 °C, y luego 1 hora más mientras se alcanzó temperatura ambiente. Finalmente, se agregaron unas gotas de solución saturada de NH₄Cl para neutralizar la mezcla, y los productos orgánicos se extrajeron con Et₂O (Esquema 17). Después de lavar las capas orgánicas, los disolventes se evaporaron a temperatura ambiente a presión reducida para proporcionar un producto bruto que se recristaliza en Et₂O-MeOH para obtener el producto, el cual es una sal amarilla.



Esquema 17. Síntesis de triazina de acuerdo a la metodología reportada por Bouffard *et al.*³³

El rendimiento de reacción fue de 81%. Se llevó a cabo la caracterización de la sal por RMN de ¹H para comprobar que se había llevado a cabo la formación adecuada de la triazina (Figura 8).

En el espectro de RMN de ¹H (Figura 8) se observan las señales características correspondientes a los grupos mesitileno, en aproximadamente 2.5 ppm para los metilos y entre 7.0-7.5 ppm para los protones de los anillos aromáticos. Además, se

observa la señal correspondiente al grupo N-H en aproximadamente 4.5 ppm, indicativos de la formación del producto esperado.

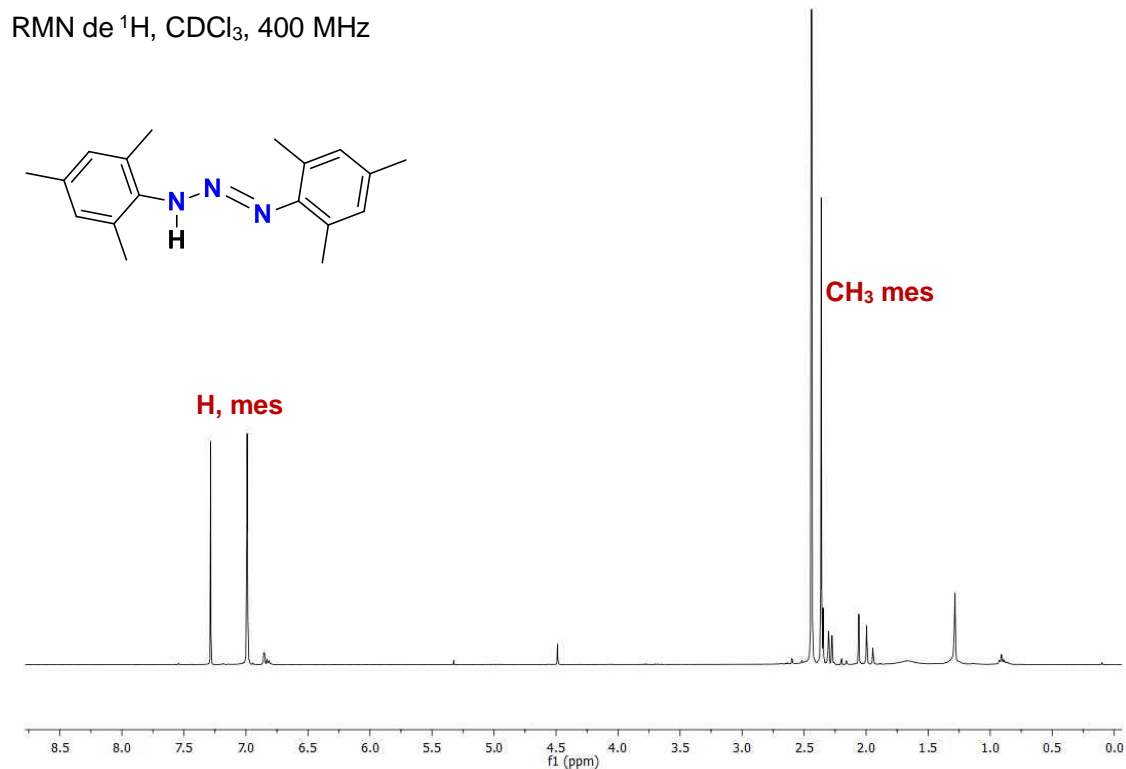
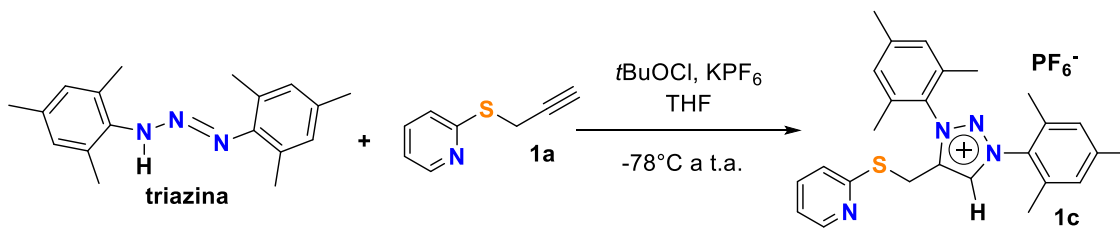


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la triazina de mesitileno sintetizada.

Para obtener la sal de triazolío precursora del carbeno mesoiónico, se llevó a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Wirschun y Jochims. Esta reacción toma lugar entre una triazina y un alquino terminal para obtener la sal de triazolío **1c** (Esquema 18).³⁵



Esquema 18. Síntesis de sales de triazolío de acuerdo a la metodología reportada por Bouffard *et al.*³³

A una suspensión de triazina y el sulfuro de 2-mercapto-piridilpropargilo, en tetrahidrofurano anhidro en ausencia de luz a -78°C , se agregó hipoclorito de *terc*-butilo. La mezcla se agitó durante la noche mientras se llevó lentamente a temperatura ambiente. A continuación, se filtró el contenido, se lavó el residuo sólido con diclorometano y la fase líquida se evaporó a presión reducida. Se adicionó éter etílico y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. Posteriormente, se formó un precipitado de color anaranjado que fue analizado por espectroscopía de RMN de ^1H (Figura 9).

En el espectro se puede observar la ausencia de la señal esperada para los protones metilénicos puente unidos a azufre (a 4.0 ppm aproximadamente), así como se puede observar el remanente de la triazina como reactivo de partida, lo que indica que un efecto electrónico inherente a la piridina (grupo electrodonador) y al átomo de azufre impiden la formación directa de la sal de triazolio. También se ha analizado la posibilidad de que el protón terminal de alquino posee cierta acidez que puede interactuar con el átomo de nitrógeno en la piridina, impidiendo la cicloadición [3 + 2] que lleva a la formación de la sal de triazolio.

RMN de ^1H , CDCl_3 , 400 MHz

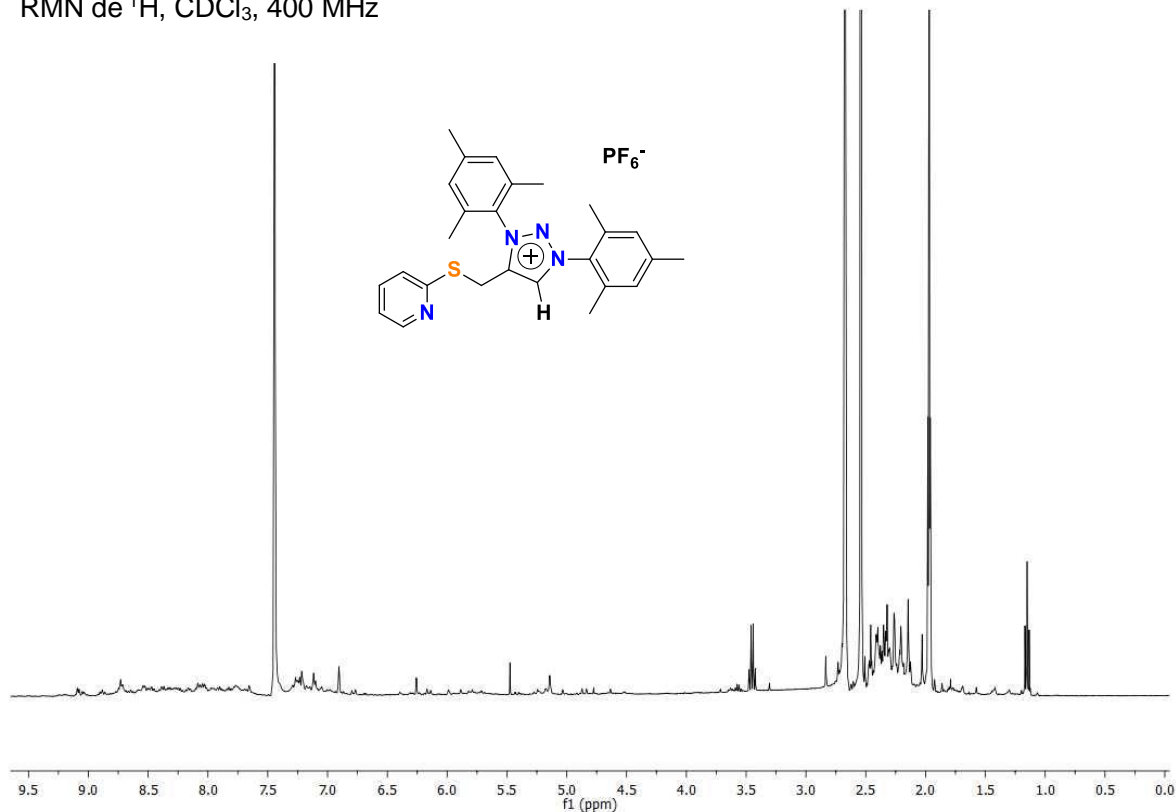
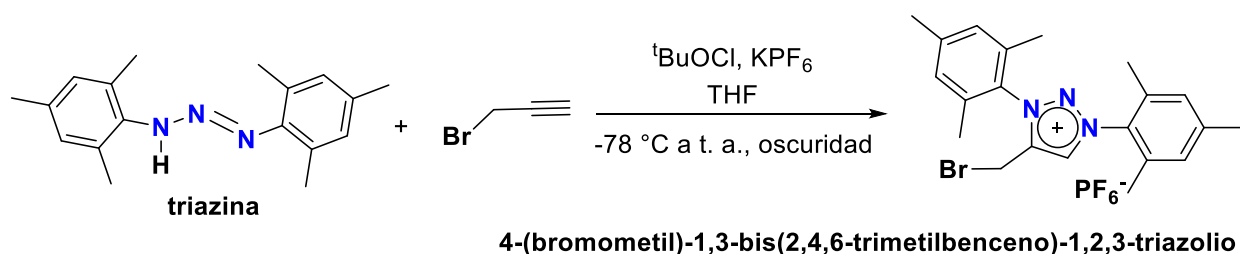


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto obtenido de la reacción Wirschun y Jochims.

Debido a que los efectos electrónicos del alquino utilizado complican la formación de la sal de triazolío, se propuso utilizar la metodología reportada por Xu y colaboradores en la que llevaron a cabo una sustitución nucleofílica de la sal de 4-(bromometil)-1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-1,2,3-triazolio³⁴, el cual es sintetizado con la metodología de Bouffard antes mencionada³³, pero utilizando bromuro de propargilo como alquino precursor.

Con el precedente de Xu y colaboradores se llevó a cabo la síntesis de la sal de 4-(bromometil)-1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-1,2,3-triazolio a partir de la metodología sugerida en dicho reporte.³⁴ Se colocó 1.0 equivalentes de triazina de mesitileno y

2.3 equivalentes de hexafluorofosfato de potasio (KPF_6) en THF seco a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en ausencia de luz. A la mezcla se agregaron 1.3 equivalentes de bromuro de propargilo y 2.3 equivalentes de hipoclorito de *tert*-butilo (*t*-BuOCl), y se llevó a temperatura ambiente durante la noche. Se llevó a cabo el filtrado y lavado del sólido con CH_2Cl_2 , el filtrado fue evaporado con ayuda de vacío y lavado en CH_2Cl_2 . Finalmente, se llevaron a cabo lavados con éter etílico lo que permitió la precipitación de una sal blanca, correspondiente al producto esperado. Se obtuvo un rendimiento del 67% (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de la sal de 4-(bromometil)-1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-1,2,3-triazolio de acuerdo a la metodología reportada por Xu *et al.*³⁴

La caracterización del producto se llevó a cabo mediante espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C para comprobar la formación de la sal esperada (Figura 10).

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 10), se observa la señal simple a 8.75 ppm correspondiente al protón ácido del anillo de triazol, esta señal evidencia la formación satisfactoria de la sal. Adicionalmente, se pueden observar las señales características de los grupos metilos de los mesitilenos en 2.3 y 2.5 ppm, las señales múltiples de 7.1 a 7.6 ppm correspondientes a los protones aromáticos de mesitileno

y la señal en 4.6 ppm correspondiente a los protones del grupo metileno unido a bromo, dichas señales son consistentes con lo reportado en la literatura.³⁴

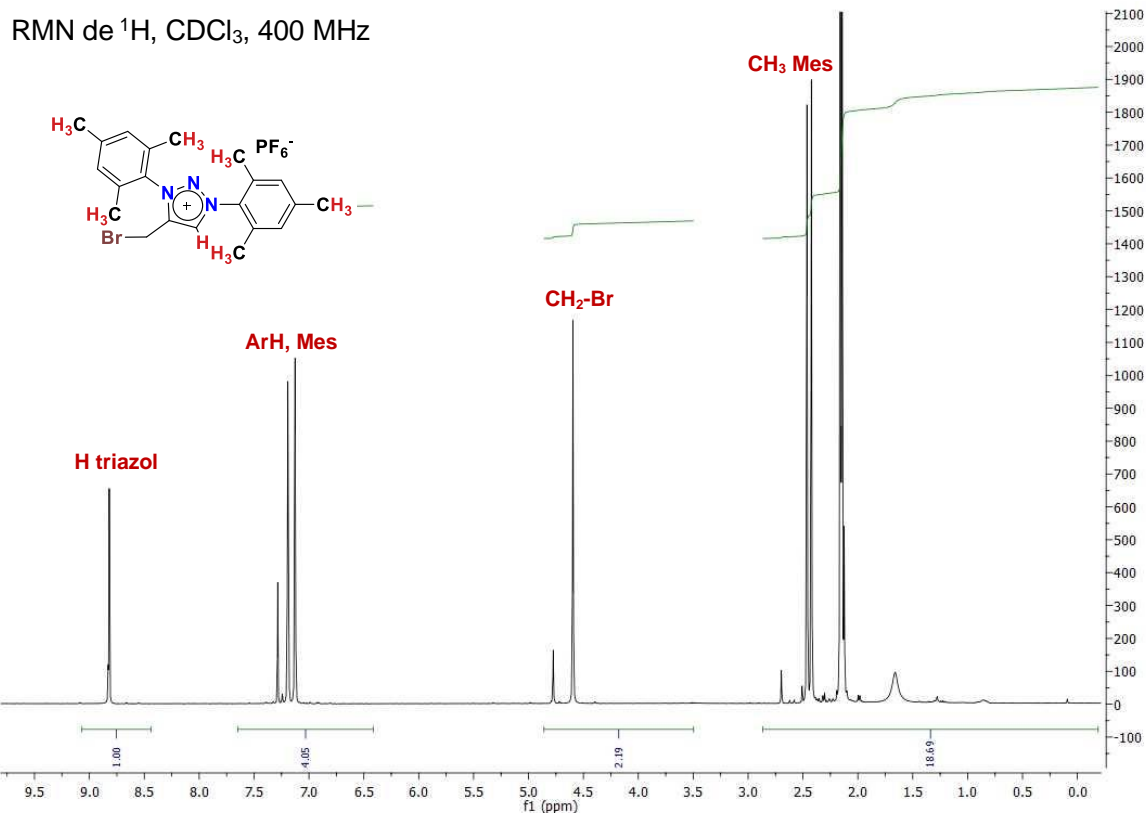


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la sal de 4-(bromometil)-1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-1,2,3-triazolio.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 11), se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos aromáticos pertenecientes a los grupos mesitilenos de 127 a 145 ppm, la señal en 130 ppm perteneciente al carbono unido a protón del triazol indica la formación de la sal esperada, así como los carbonos alifáticos de 13 a 23 ppm pertenecientes a los metilos de mesitileno.

RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 100 MHz

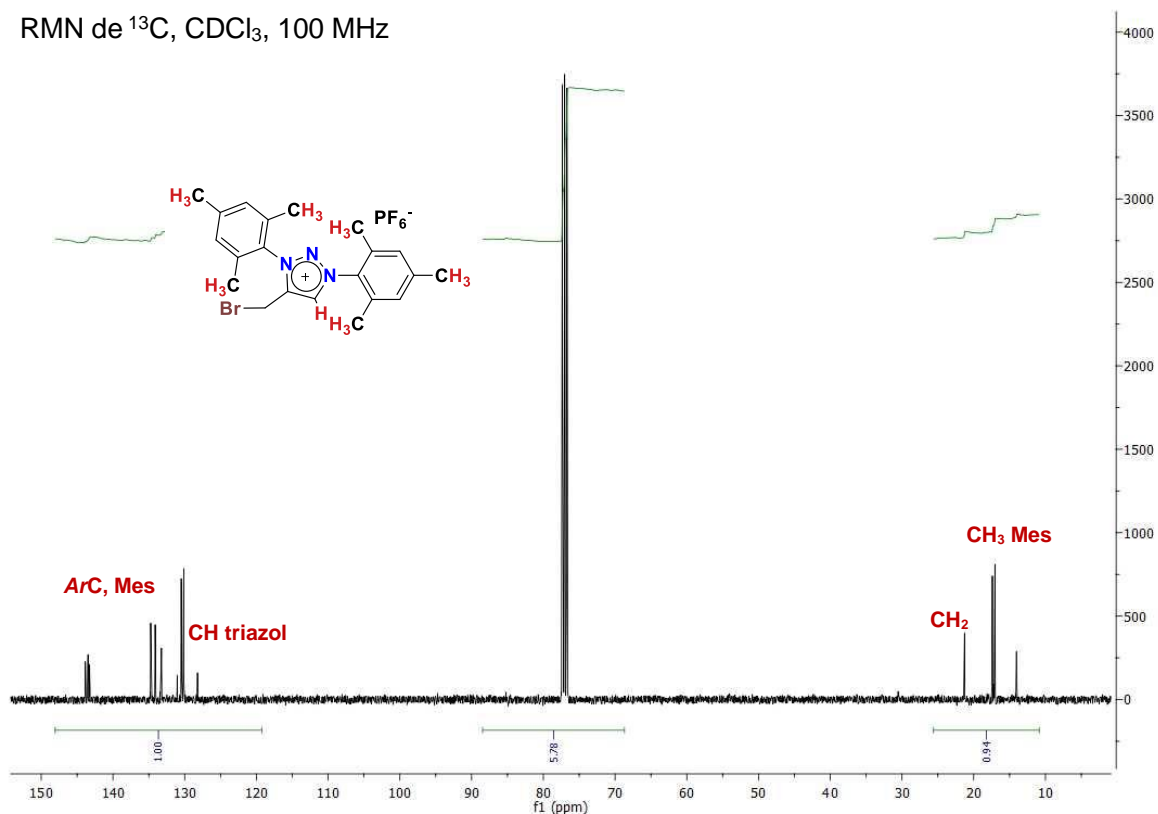
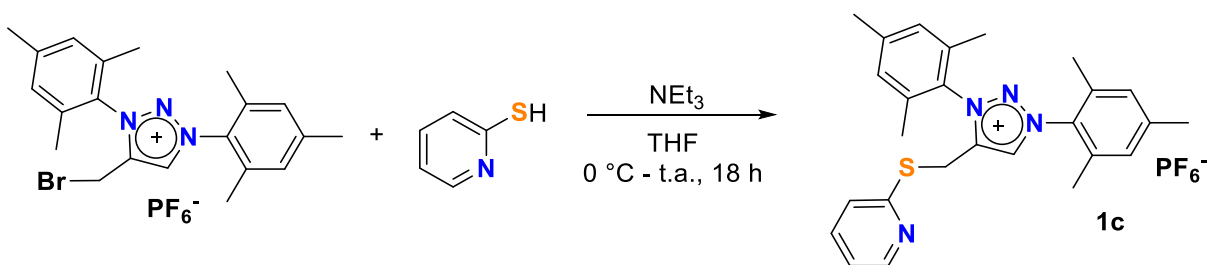


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de la sal de 4-(bromometil)-1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-1,2,3-triazolio.

Una vez obtenida la sal de 4-(bromometil)-1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-1,2,3-triazolio, se llevó a cabo la síntesis de la sal **1c** bajo la metodología reportada por Xu y colaboradores llevando a cabo la sustitución nucleofílica de 4-bromometiltriazolio con la 2-mercaptopiridina (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-4-((piridin-2-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**1c**) de acuerdo a la metodología reportada por Xu *et al.*³⁴

En un tubo de presión, se colocó 1.0 equivalentes de la sal de 4-(bromometil)-1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-1,2,3-triazolio, 1.0 equivalentes de 2-mercaptopiridina y 3.0 equivalentes de trietilamina en THF anhidro a 0 °C y se alcanzó la temperatura ambiente, la reacción continuó durante la noche. Posteriormente se llevó a cabo la evaporación de THF bajo presión reducida, el crudo obtenido fue redissuelto en diclorometano y lavado con agua, la fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo presión reducida, el sólido obtenido fue lavado con éter etílico dando lugar a una sal beige con un rendimiento del 72%.

Se llevó a cabo la caracterización del producto en RMN de ^1H para comprobar la formación de la sal **1c** (Figura 12).

En el espectro de RMN de ^1H se puede observar la señal simple a 8.75 ppm que corresponde al protón del anillo de triazol. Las señales de protones aromáticos de piridina también se observan entre 7.1 y 8.3 ppm, con el patrón ABCD característico de piridina *o*-sustituida, que se traslapan con las señales aromáticas de mesitileno. Se observa también una señal simple a 4.5 ppm correspondiente a los protones del grupo metileno unido a azufre y de 2.0 a 2.5 ppm se observan las señales correspondientes a los grupos metilos de mesitileno. El conjunto de señales del espectro de RMN de ^1H confirman la presencia de la sal de triazolío (**1c**) esperada.

RMN de ^1H , CDCl_3 , 400 MHz

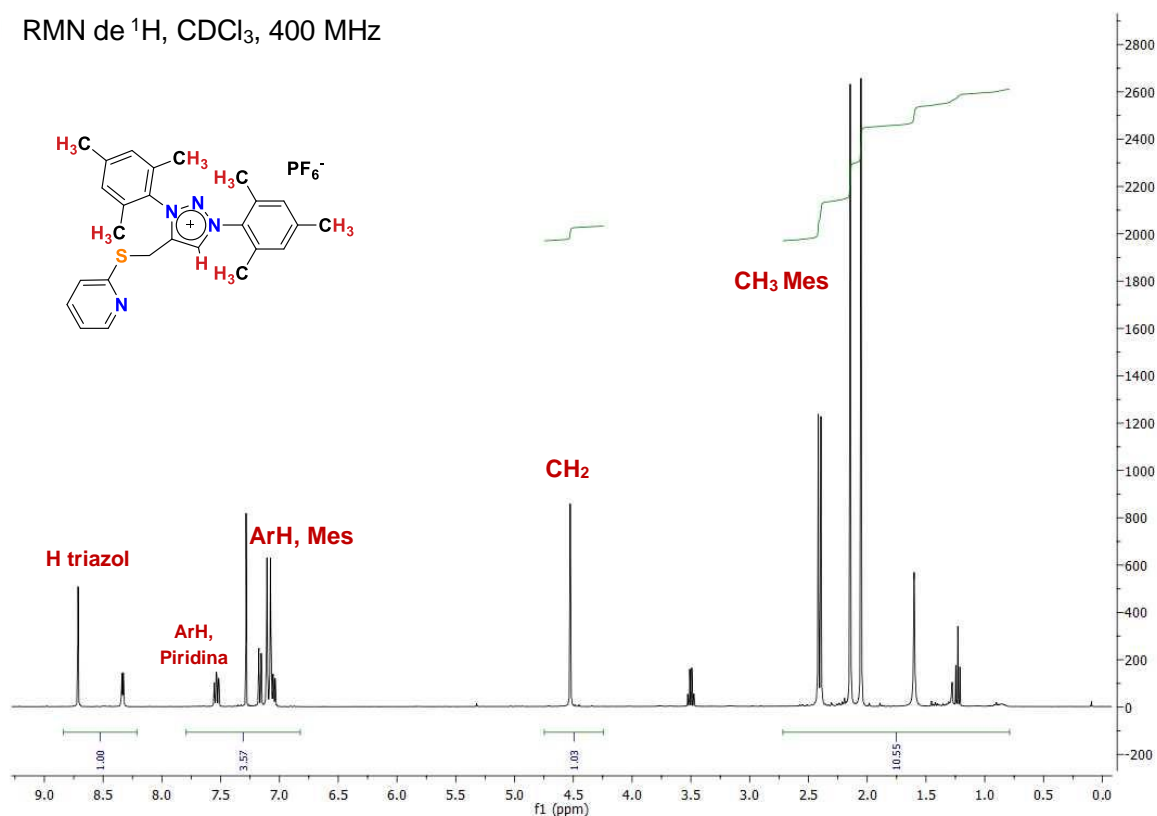


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenzo)-4-((piridin-2-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**1c**).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 13), se puede observar la señal para el carbono unido a protón del anillo de triazol a 121 ppm, así como se logra observar las señales de carbonos aromáticos pertenecientes al grupo piridina y a los grupos mesitileno de 120 a 155 ppm. En la región de 15 a 25 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos alifáticos provenientes de los metilos de mesitileno y al fragmento metileno que une el anillo de triazol a la *o*-mercaptopiridina.

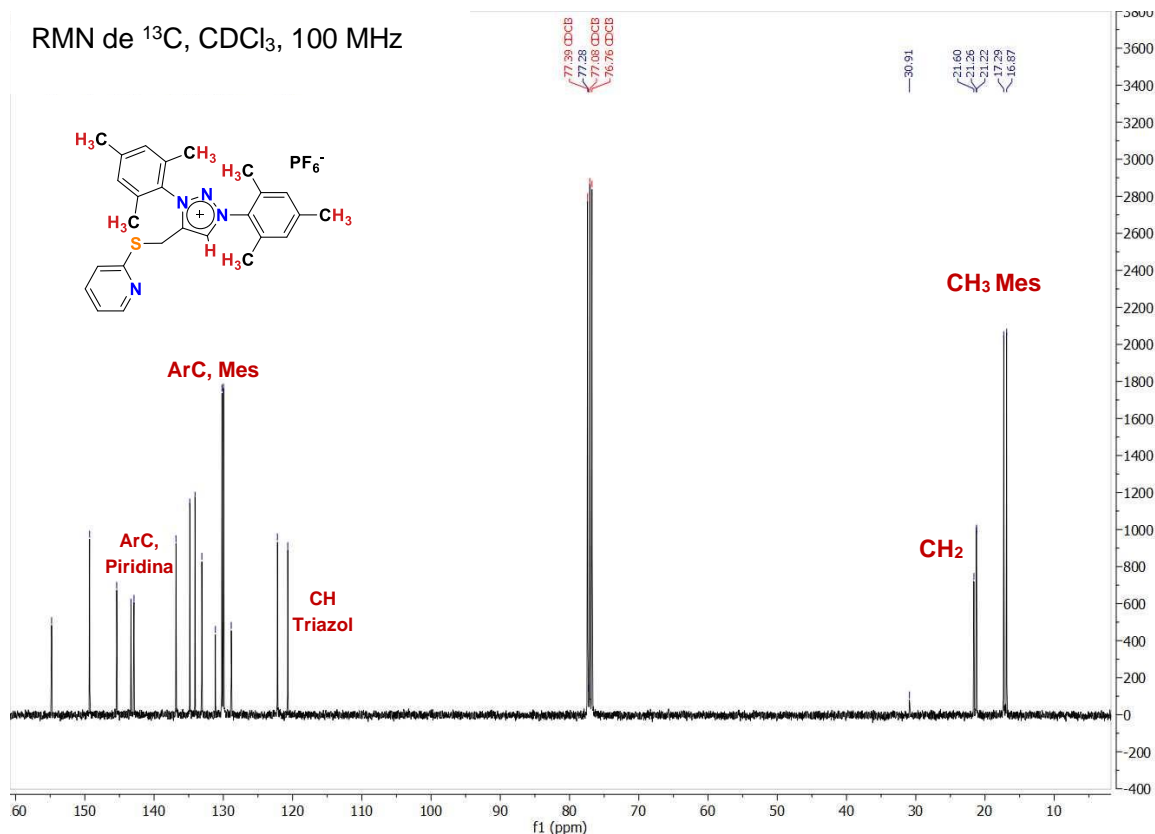
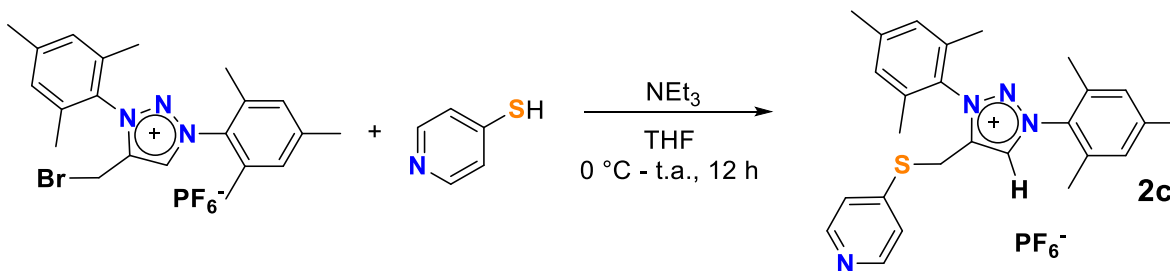


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-4-((piridin-2-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**1c**).

Ya que fue exitosa la reacción de sustitución nucleofílica para la 2-mercaptopiridina, se llevó a cabo la reacción análoga utilizando la 4-mercaptopiridina como material de partida (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-4-((piridin-4-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**2c**) de acuerdo a la metodología reportada por Xu *et al.*³⁴

Se colocó 1.0 equivalentes de la sal de 4-(bromometil)-1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-1,2,3-triazolio, 1.0 equivalentes de 4-mercaptopiridina y 3.0 equivalentes de trietilamina anhidra en THF seco a 0 °C y se permitió alcanzar temperatura ambiente con agitación durante la noche. Posteriormente, se llevó a cabo la evaporación de THF con ayuda de vacío, el crudo fue redisolto en diclorometano y lavado con agua. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada con ayuda de vacío, el sólido obtenido fue lavado con éter etílico dando lugar a una sal beige con un rendimiento del 58%.

Se llevó a cabo la caracterización del producto en RMN de ^1H para comprobar la formación de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-4-((piridin-4-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**2c**) (Figura 14).

En el espectro de RMN de ^1H se puede observar la señal simple a 8.5 ppm que corresponde al protón ácido del anillo de triazol. Las señales características de protones aromáticos de piridina *p*-sustituida se observan de 6.9 a 7.3 ppm, y se traslapan con las señales aromáticas del grupo aromático mesitileno. La señal simple a 4.5 ppm corresponde a los protones del grupo metileno unido a azufre, mientras que de 1.8 a 2.5 ppm se observan las señales debidas a los grupos metilo de mesitileno.

RMN de ^1H , CDCl_3 , 400 MHz

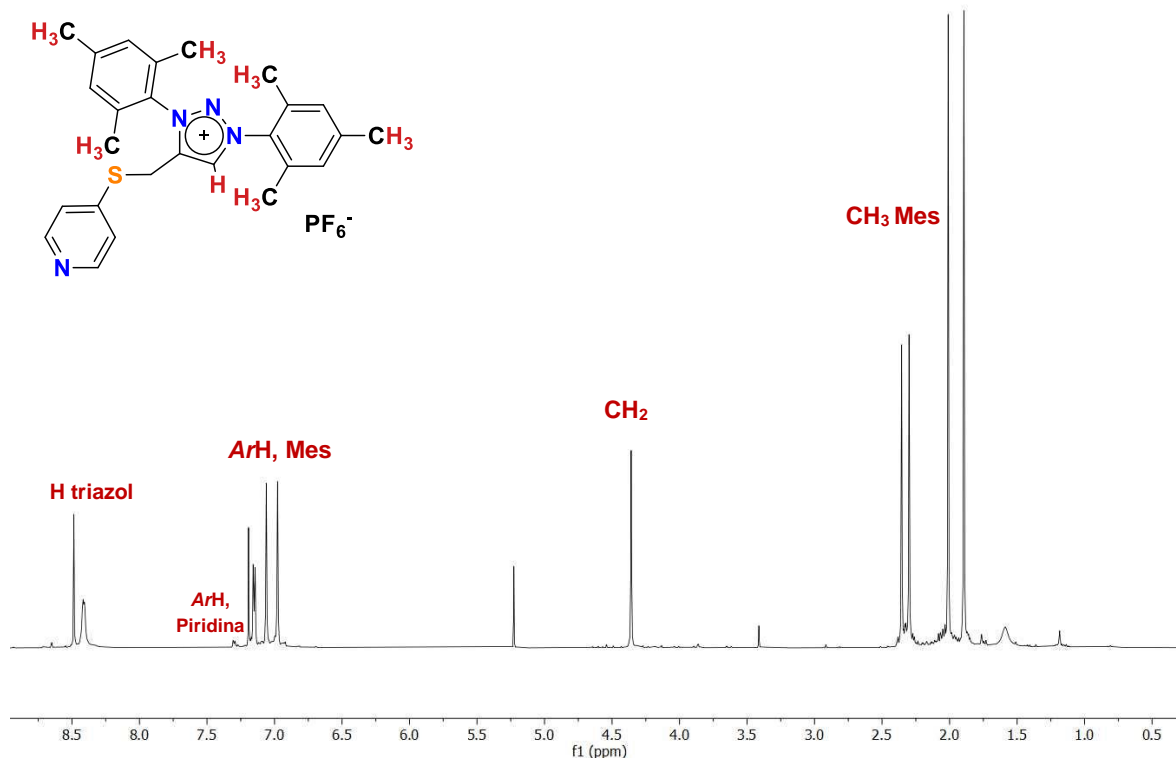


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenceno)-4-((piridin-4-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**2c**).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15), se puede observar la señal correspondiente al carbono unido a protón del anillo de triazol, en aproximadamente 120 ppm, así como se observan los carbonos aromáticos pertenecientes a los grupos mesitileno y a la *p*-mercaptopiridina, de 123 a 155 ppm, indicando la formación del anillo de triazol. También se observan los carbonos alifáticos pertenecientes a los grupos metilo de mesitileno de 17 a 25 ppm, también se observa el carbono del grupo metileno en 23 ppm, traslapada con otra señal de metilo.

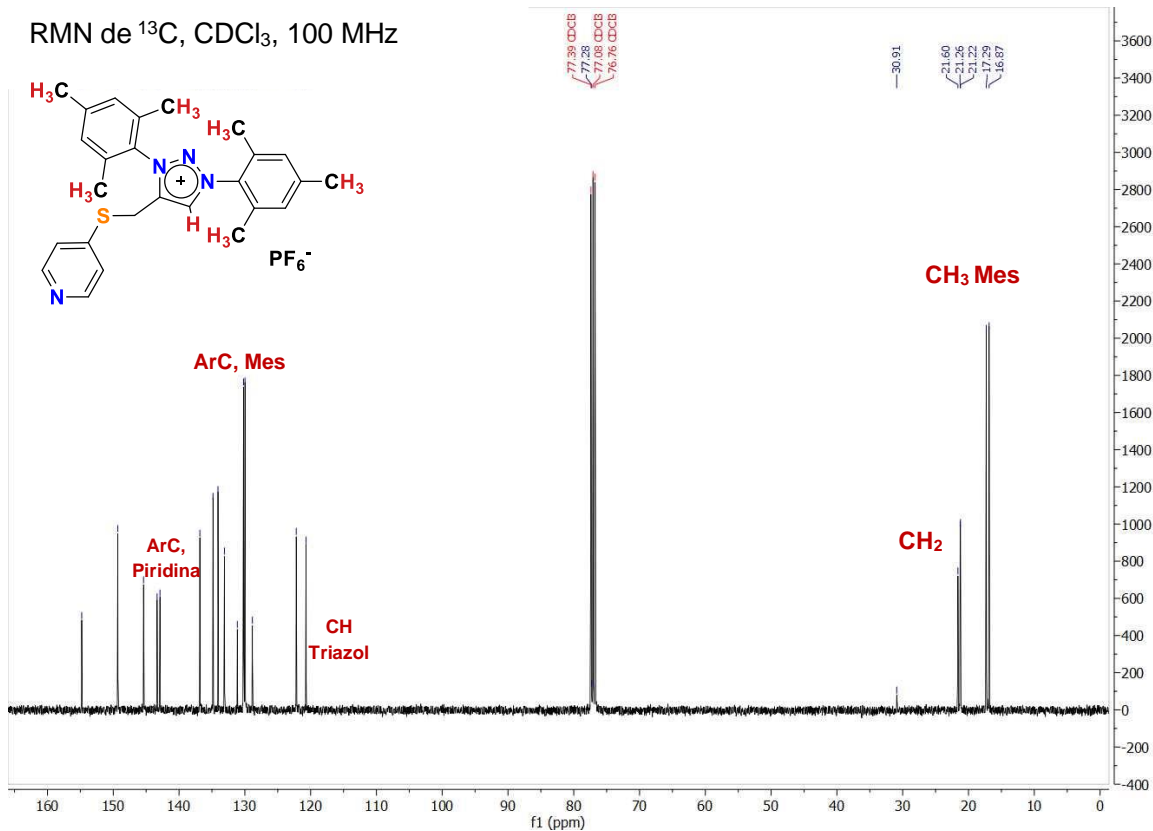
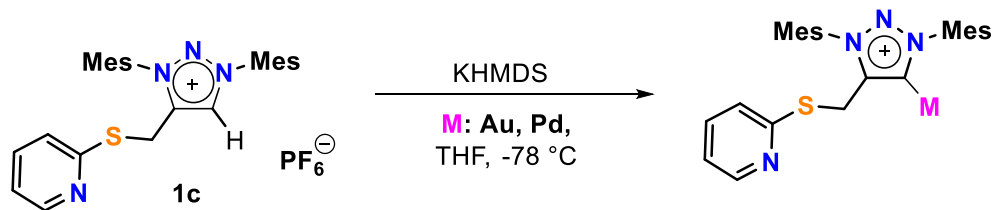


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de la sal de 1,3-bis(2,4,6-trimetilbenzo-4-((piridin-4-tio)metil)-1,2,3-triazolio (**2c**).

Obtención de complejos metálicos basados en 1,2,3-triazol-5-ilidenos

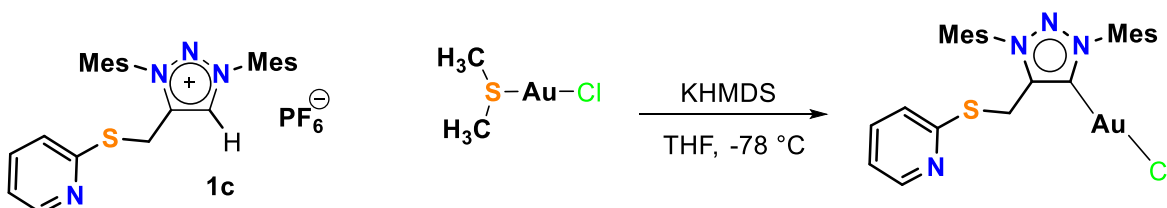
El siguiente paso de la investigación está enfocado en la síntesis y caracterización de los ligandos *N*-heterocíclicos anormales coordinados a metales de transición. Con este objetivo, las sales de 1,2,3-triazolio funcionalizadas con *o*- y *p*-mercaptopiridina obtenidas anteriormente serán desprotonadas utilizando bases inorgánicas como *tert*-butóxido de potasio ($\text{KO}t\text{Bu}$) o hexametildisilano de potasio (KHMDs) en

solventes etéreos con la presencia del metal para obtener el complejo carbénico *in situ* (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis de complejos de 1,2,3-triazol-5-ilidenos sustituidos con metales de transición bajo la metodología reportada por Mendoza-Espinosa *et al.* ¹⁹⁻²².

Con la finalidad de obtener complejos metálicos basados en las sales de triazolío obtenidas, se llevó a cabo la reacción de la sal de triazolío **1c** con cloro(dimetilsulfuro)oro(I) y KHMDS en condiciones anhidras, aplicando el método de la obtención de carbeno *in situ*.



Esquema 23. Síntesis de complejos de 1,2,3-triazol-5-ilidenos de oro bajo la metodología reportada por Mendoza-Espinosa *et al.* ¹⁹⁻²².

Se llevaron a cabo lavados con éter etílico para precipitar el producto esperado, se obtuvo un sólido verdoso brillante. Se llevó a cabo el experimento de RMN de ¹H y ¹³C para determinar la formación del complejo de forma efectiva (Figuras 16-17).

En el espectro de RMN de ¹H se puede observar que el protón ácido de la sal de triazolío desaparece y que existen al menos la presencia de dos productos

principales. Adicionalmente, en el espectro de RMN de ^{13}C se logran observar dos señales entre 157-159 ppm que son características de complejos tipo MIC-Au(I). Varios intentos para la separación de estos complejos carbénicos de oro(I) no fueron exitosos mediante técnicas como columna cromatográfica, solubilidad o cristalización.

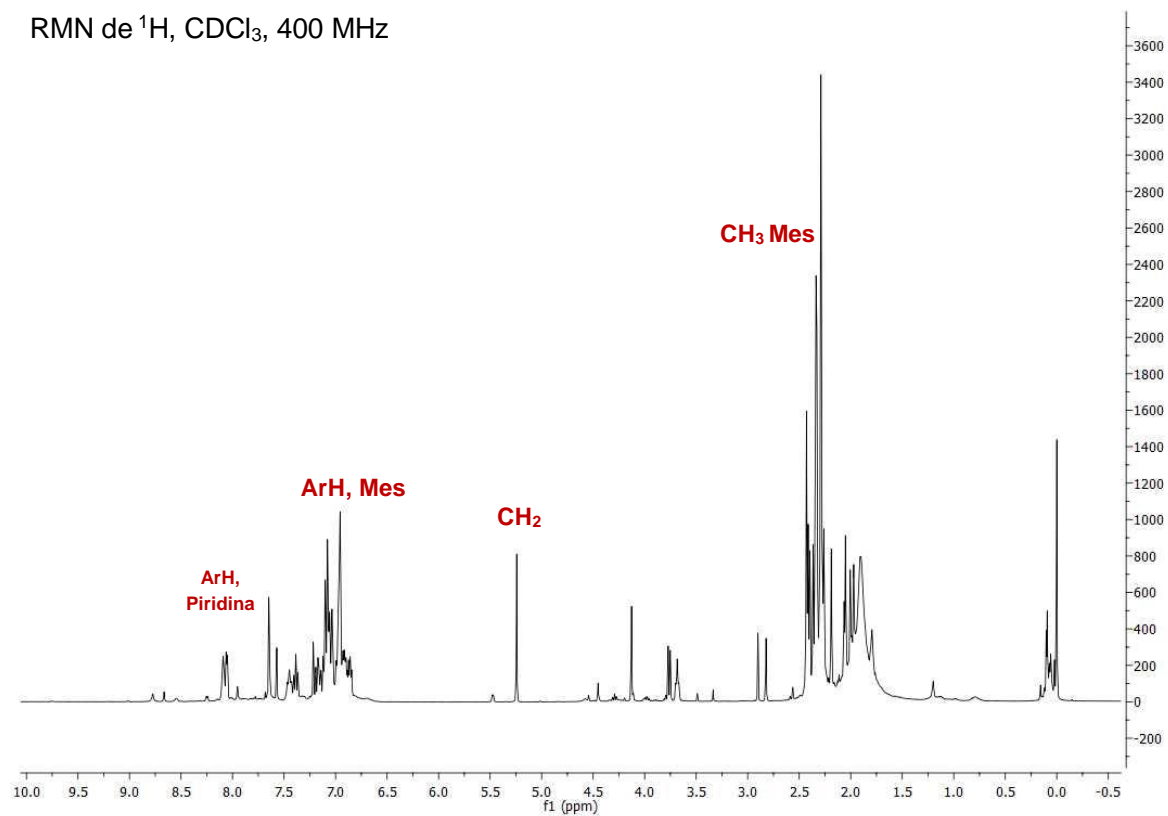


Figura 16. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto de la reacción con Au(I).

RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 100 MHz

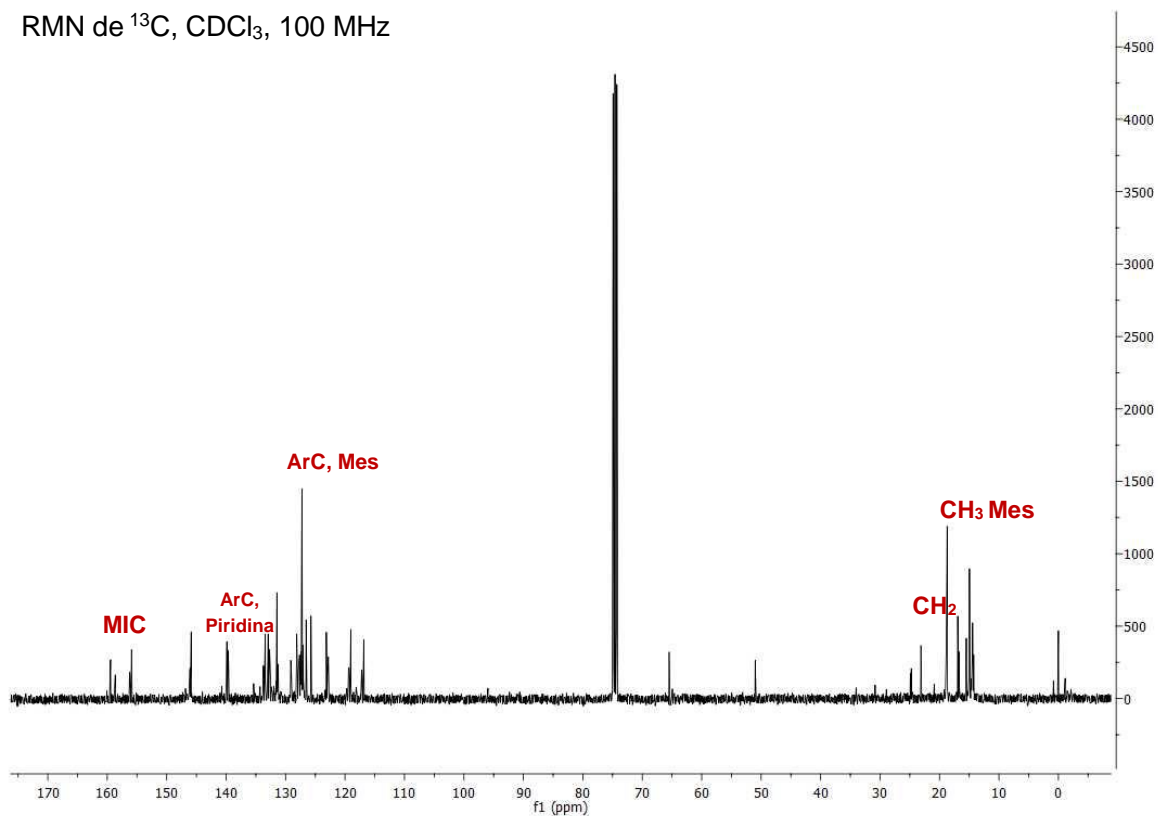
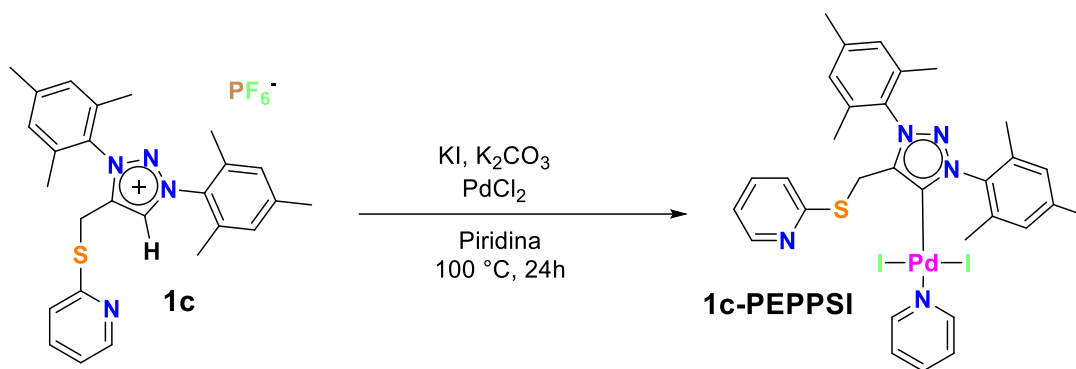


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C del producto de la reacción con Au(I).

Motivados con los resultados preliminares de los complejos de oro(I), se tomó la decisión de intentar una nueva reacción utilizando un distinto centro metálico, tomando en cuenta los resultados exitosos de complejos tipo *PEPPSI* en el grupo de trabajo⁴², se siguió la metodología reportada para obtener los nuevos complejos de paladio, utilizando la sal de triazolío **1c**.



Esquema 24. Síntesis del complejo **1c-PEPPSI**.

La preparación del complejo **1c-PEPPSI** se llevó a cabo mediante la reacción en un solo paso del precursor de triazolío **1c**, K_2CO_3 , KI y PdCl_2 en piridina anhidra a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 horas. Es importante resaltar que la adición de KI en exceso favorece un intercambio de halógeno y por lo tanto a la generación de un solo producto, según lo reportado⁴². La reacción es retirada de calentamiento y después de alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se evaporó con ayuda de vacío y el residuo se extrajo con 15 mL de DCM. Después de la filtración sobre celita y secado al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash usando una mezcla de CH_2Cl_2 :acetona (97:3 v/v) como eluyente. El producto fue analizado por espectroscopía de RMN de ^1H (Figura 18).

La formación del complejo *PEPPSI* fue evidente por la pérdida de la señal de protón de triazol del precursor catiónico (ligante **1c**, alrededor de 8.75 ppm) y la presencia de nuevas señales aromáticas pertenecientes al ligante piridina coordinado al centro metálico, así como se mantiene el patrón de señales ABCD correspondiente a los protones aromáticos de piridina *o*-sustituida perteneciente al ligante **1c**.

RMN de ^1H , CDCl_3 , 400 MHz

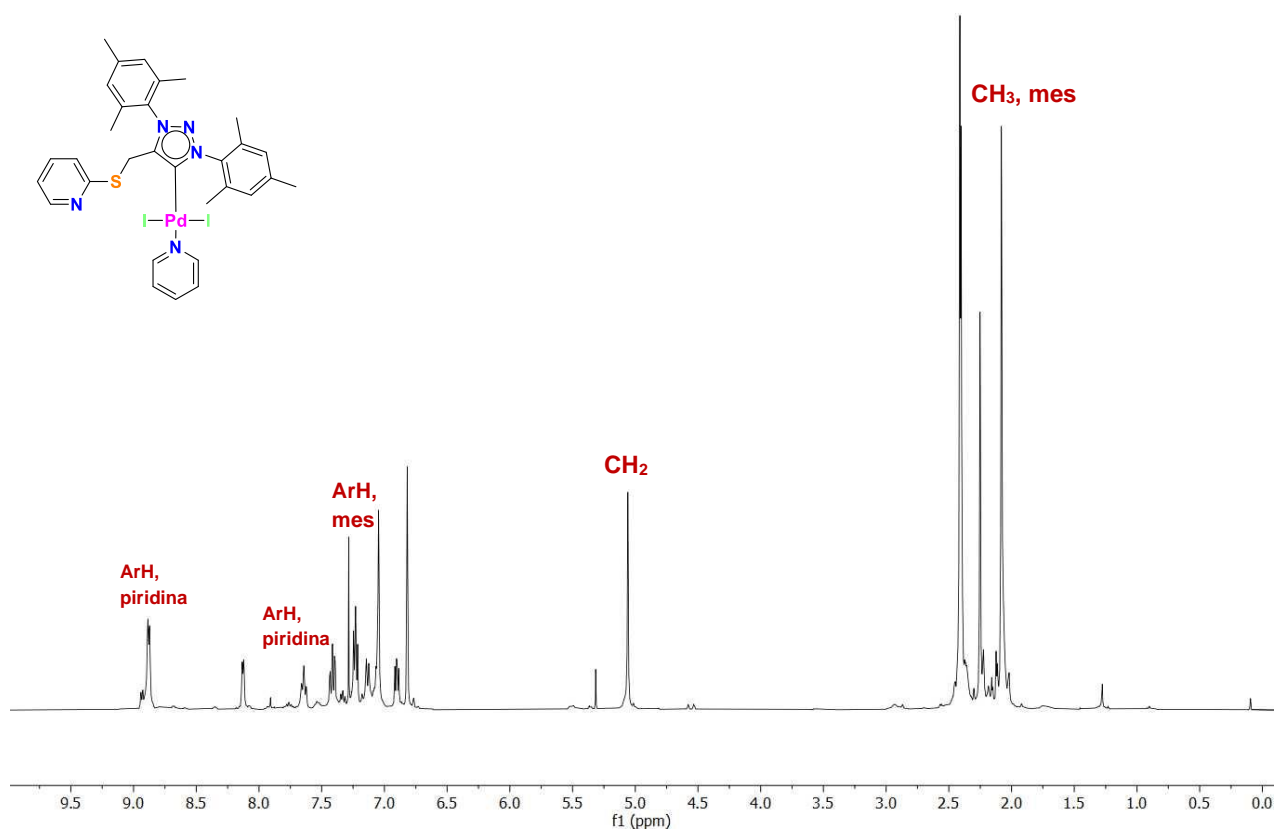


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del complejo **1c-PEPPSI**.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 19) muestra la señal de MIC-Pd a 130 ppm, que es coherente con los complejos tipo *PEPPSI* reportados en la literatura que contienen triazolilidenos análogos.^{5c,13}

El desplazamiento químico de campo bajo de la señal de MIC-Pd (135 ppm aprox.) se ha observado previamente en complejos *PEPPSI* reportados y está relacionado con el débil enlace Pd-MIC que puede tener una contribución importante a las aplicaciones catalíticas.

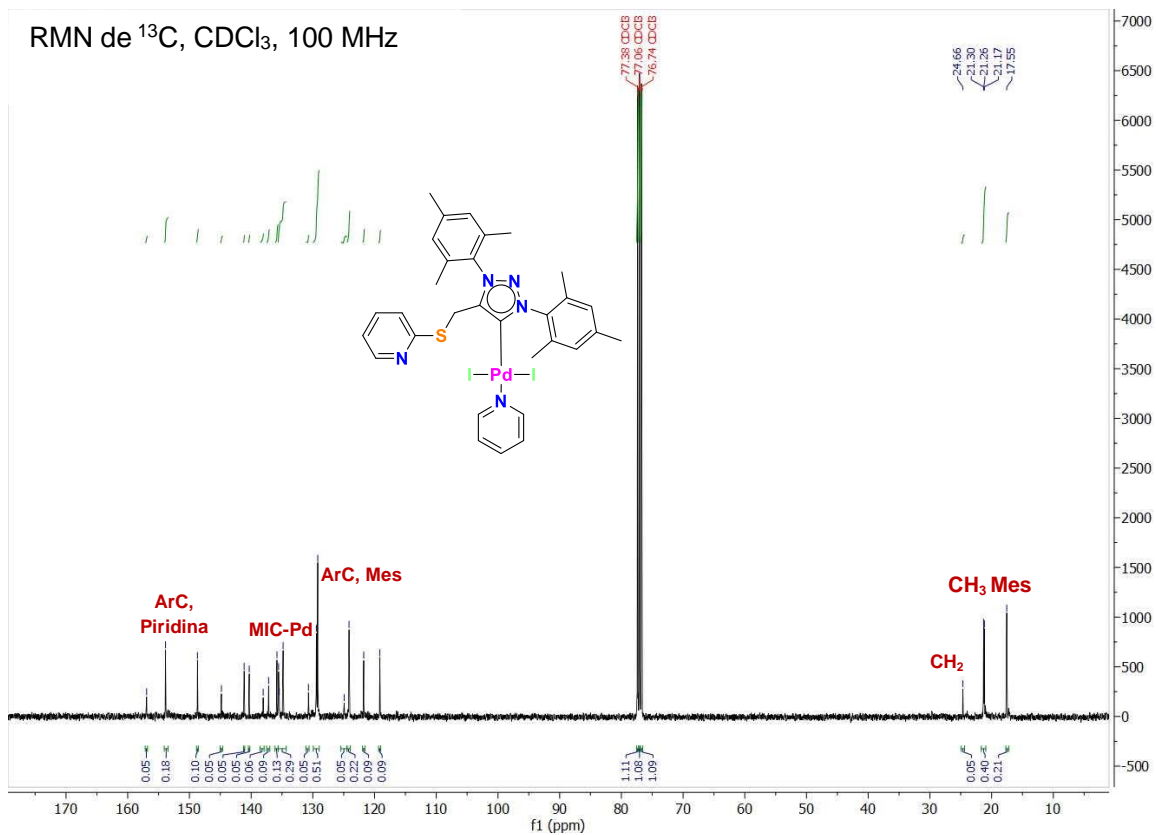


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del complejo **1c-PEPPSI**.

Se obtuvieron monocristales del complejo **1c-PEPPSI** mediante difusión lenta de hexanos en una solución concentrada de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ y se investigó su estructura en estado sólido mediante análisis de difracción de rayos X (Figura 20).

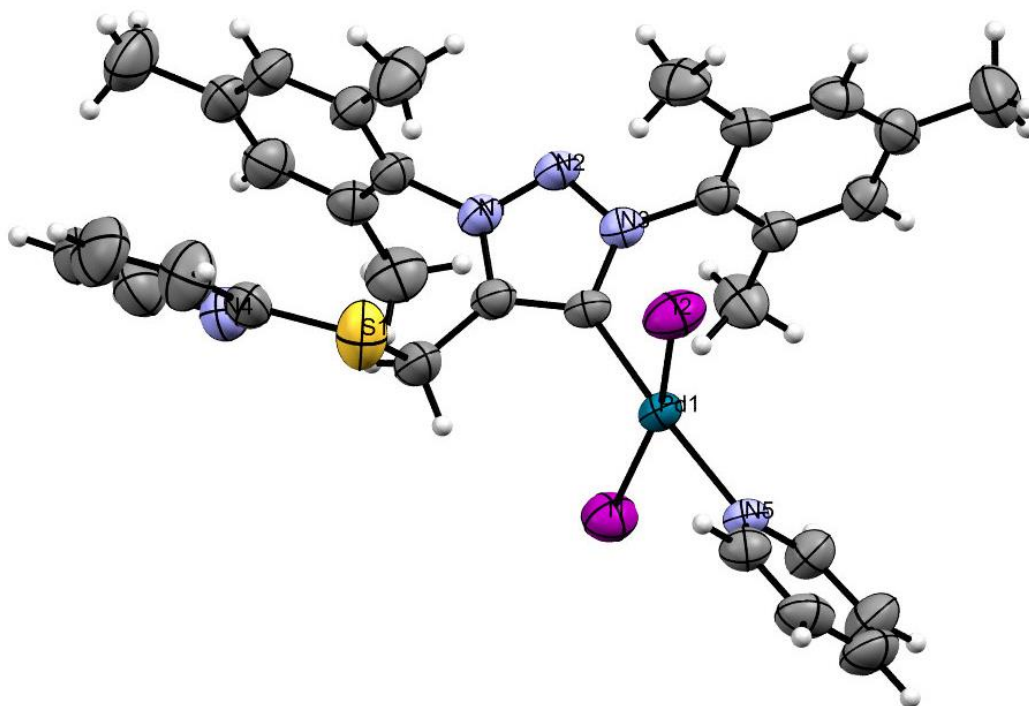


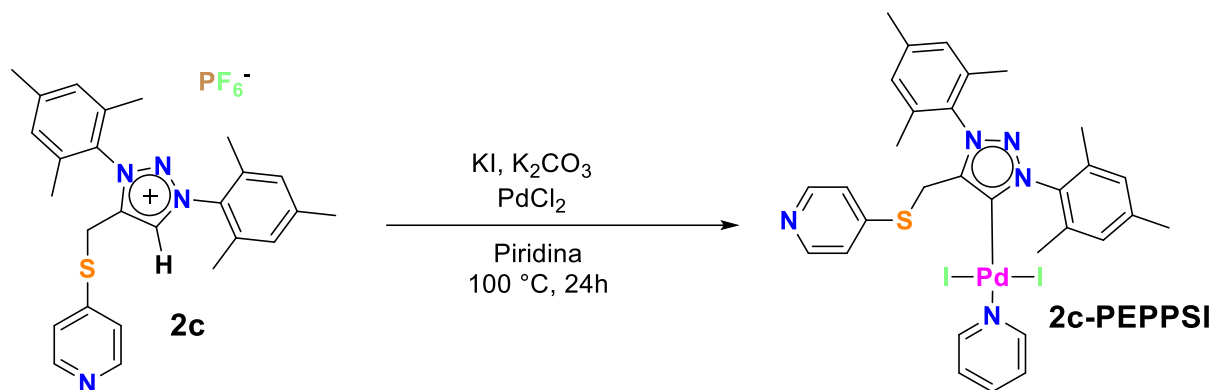
Figura 20. Representación de la unidad asimétrica del complejo **1c-PEPPSI**. Elipsoides térmicas mostradas con un 50% de probabilidad.

El complejo **1c-PEPPSI** cristaliza en el grupo espacial $P2_1/c$ y la unidad asimétrica confirma la relación ligante-metal 1:1. El complejo muestra características estructurales que incluyen un centro de paladio con geometría cuadrada plana, con los ligantes de piridina y 1,2,3-triazol-5-ilideno ubicados trans entre sí.

Los ángulos MIC-Pd(1)-N(5) e I(1)-Pd(1)-I(2) de 176.21° y 167.83° respectivamente, están cerca de los 180° esperados para una geometría cuadrada plana.

Las distancias de enlace Pd(1)-MIC de 1.969 \AA y las distancias de enlace Pd(1)-N(5) de 2.116 \AA , son similares a los complejos PEPPSI basados en 1,2,3-triazolilidenos análogos informados previamente en la literatura.

Con éxito en la síntesis de complejo **1c-PEPPSI**, se llevó a cabo la reacción de metalación con la sal de triazolío **2c** (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis del complejo **2c-PEPPSI**.

La preparación del complejo **2c-PEPPSI** se llevó a cabo mediante la reacción en un solo paso del ligante con K_2CO_3 , KI y PdCl_2 en piridina anhidra a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 horas. La reacción se retiró de calentamiento y después de alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con 15 mL de DCM. Después de la filtración sobre celita y secado al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash usando una mezcla de CH_2Cl_2 : Acetona (97:3 v/v) como eluyente. El producto fue analizado por RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 21 y 22).

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 21), la formación del complejo **2c-PEPPSI** fue evidente por la pérdida de la señal de hidrógeno ácido de los precursores catiónicos (alrededor de 8.51 ppm) y la presencia de nuevos picos aromáticos pertenecientes al ligante piridina unido al centro metálico, así como el patrón de señales de

protones aromáticos característicos de piridina *p*-sustituida pertenecientes al ligante

2c.

RMN de ^1H , CDCl_3 , 400 MHz

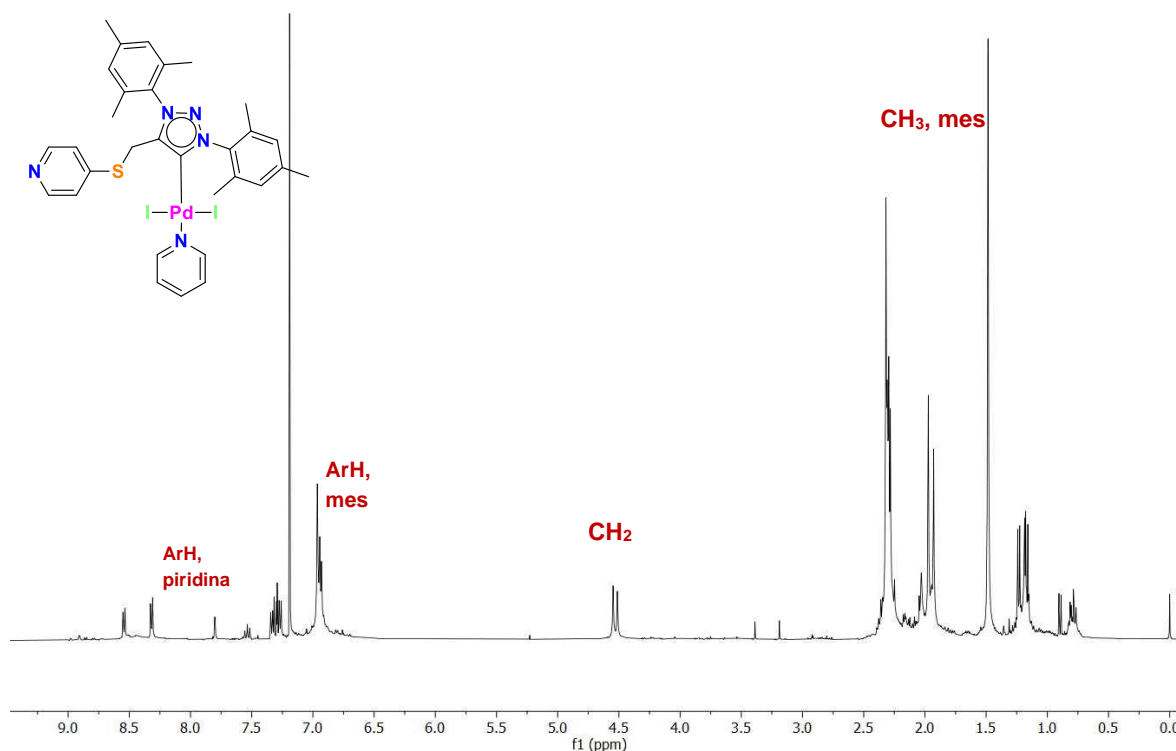


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del complejo **2c-PEPPSI**.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 22) muestra la señal de MIC-Pd a 122 ppm, que también es consistente con complejos tipo *PEPPSI* reportados anteriormente y que contienen triazolilidenos análogos. El desplazamiento químico de campo bajo de la señal de MIC-Pd se ha observado previamente en complejos *PEPPSI* análogos y está relacionado con el débil enlace Pd-MIC que puede tener una contribución importante a las aplicaciones catalíticas.

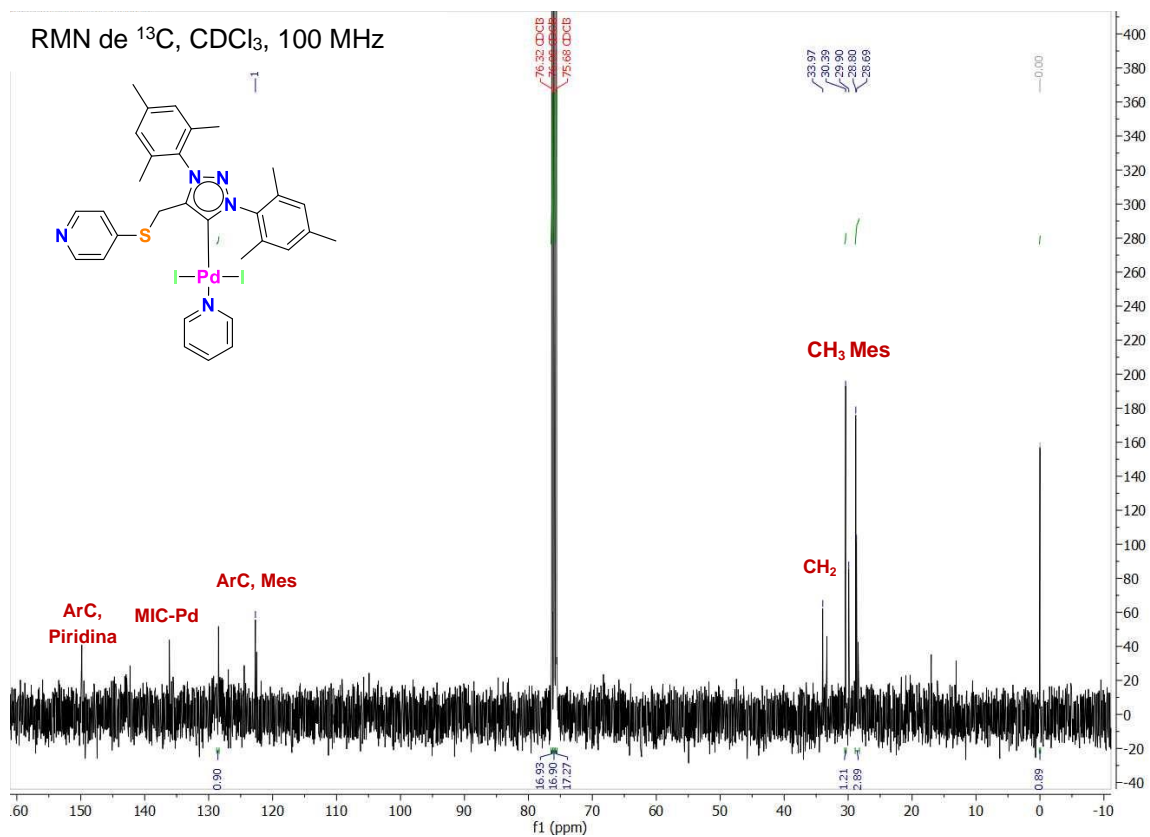


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del complejo **2c-PEPPSI**.

Sección Experimental

Consideraciones generales.

Los reactivos y disolventes disponibles comercialmente se usaron tal como se recibieron. La mesitil-azida e hipoclorito de *tert*-butilo fueron sintetizados como se informa en la literatura.³¹ Los disolventes se secaron mediante métodos estándar y se destilaron bajo nitrógeno. Los espectros de RMN se obtuvieron con un espectrómetro Bruker Ascend (400 MHz). Los análisis de difracción de rayos X se recogieron en un difractómetro Agilent Gemini utilizando radiación $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Los datos se integraron, escalaron, clasificaron y promediaron

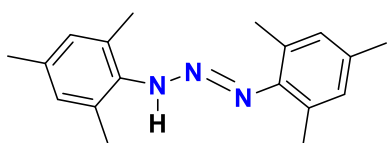
utilizando el paquete de software CrysAlisPro. Las estructuras que resolvimos usando métodos directos, usando SHELX 2014 y refinadas por mínimos cuadrados de matriz completa contra F². Todos los átomos que no son de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente.

Preparación de compuestos

- Metilación de triazol **1a**

Se disolvieron 0.3061 g (9.8 mmol) el triazol **1a** en 7 mL de acetonitrilo, y se colocó en un tubo de presión dónde se llevó a agitación constante, posteriormente, fueron agregados 0.3069 mL de yodometano (4.93 mmol) lentamente, la reacción se llevó a cabo a 90 °C a reflujo durante 24 h. Posterior a las 24 h. de reacción, se evaporó el exceso de disolvente y se agregaron 10 mL de éter etílico para promover la precipitación del producto esperado. No se observó la formación de precipitado, por lo que se corrió muestra de lo obtenido en una placa cromatográfica con eluyente CH₂Cl₂/MeOH, (9:1), dónde fue evidente que el producto se había formado en muy bajos rendimientos.

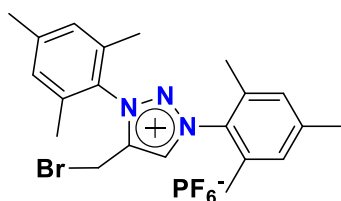
- Síntesis de triazina



En un Schlenk equipado con una barra de agitación magnética se colocaron 0.06 g (2.5 mmol), de virutas de magnesio, 0.104g (2.5mmol) de cloruro de litio, cuidando que los reactivos estuvieran en secado previo al menos un día. El sistema fue colocado en línea de vacío con atmosfera de N₂. Se agregaron 5mL de THF seco y una vez disueltos los sólidos se agregaron 0.416 ml (2.7mmol) de

bromomesitilo. La reacción permanece en agitación constante a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente la reacción colocada en un balo de hielo, para alcanzar 0 °C y se agregaron 0.348 mL (2.6 mmol) de mesitilazida gota a gota. La reacción se retiró del baño de hielo al cabo de una hora y se conserva la agitación durante una hora en temperatura ambiente. La reacción se detuvo agregando unas gotas de solución saturada de NH₄Cl y se llevaron a cabo extracciones con el producto es agua y dietil éter, la fase orgánica es recuperada y secada con sulfato de sodio anhidro, evaporada bajo presión reducida y el sólido es lavado con 5 mL de MeOH. El producto se obtuvo como un sólido blanco soluble en CH₂Cl₂ (0.6154 g, 2.187 mmol) con un rendimiento de reacción de 81%. Los datos espectroscópicos son consistentes con lo reportado en la literatura.³¹

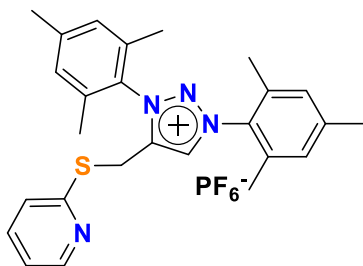
- Síntesis de 4-bromometiltriazolio



Se colocaron 0.6154 g (2.2 mmol) de triazina de mesitileno y 0.9297 g (5 mmol) de hexafluorofosfato de potasio (KPF₆) en THF seco a -78 °C en un ambiente oscuro, a dicha mezcla se agregaron 0.25 mL (2.8 mmol) de bromuro de propargilo y 0.60 mL (5 mmol) de hipoclorito de *tert*-butilo (*t*-BuOCl), se permitió aumentar la temperatura a temperatura ambiente y permaneció la reacción con agitación constante durante 18 horas, posteriormente se llevó a cabo el filtrado y lavado del sólido con CH₂Cl₂, el filtrado fue evaporado bajo presión reducida, posteriormente se llevaron a cabo lavados con éter etílico lo que permitió la precipitación de una sal blanca, correspondiente al producto esperado. Se obtuvo

un rendimiento del 67% (0.800 g, 1.47 mmol). Los datos espectroscópicos son consistentes con los reportes de literatura.³⁴

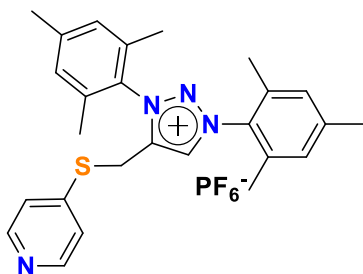
- Síntesis de la sal de triazolio **1c**.



Se colocaron 0.8 g (1.4 mmol) de la sal de 4-bromometiltriazolio, 0.1634 g (1.4 mmol) de 2-mercaptopiridina y 0.62 mL (4.4 mmol) de trietilamina en THF seco a 0 °C y se permitió aumentar la temperatura

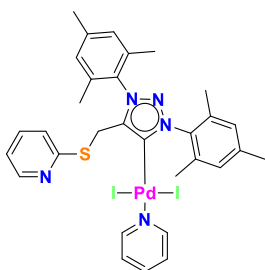
a temperatura ambiente, la reacción continuó durante al menos 18 horas. Posteriormente se llevó a cabo la evaporación de THF bajo presión reducida, el crudo obtenido fue redissuelto en diclorometano y lavado con agua, la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo presión reducida, el sólido obtenido fue lavado con éter etílico dando lugar a una sal beige con un rendimiento del 72% (0.692 g; 1.05 mmol). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.03 (s, 6H, CH₃), 2.13 (s, 6H, CH₃), 2.38 (d, J = 2.39, 6H, CH₃), 4.50 (s, 2H, CH₂), 7.03-7.17 (m, 6H, ArH), 7.54 (td, 1H, ArH), 0.31 (d, J = 8.30, 1H, ArH), 8.64 (s, 1H, TzH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.87, 17.29, 21.22, 21.26, 21.60, 30.91, 77.28, 120.69, 122.19, 128.85, 129.98, 130.19, 131.14, 133.10, 134.08, 134.84, 136.84, 142.90, 143.34, 145.40, 149.31, 154.80.

- Síntesis de la sal de triazolío **2c**.



Se colocaron 0.5 g (0.92 mmol) de la sal de 4-bromometiltriazolio, 0.1020 g (0.92 mmol) de 4-mercaptopiridina y 0.38 mL (2.76 mmol) de trietilamina en THF seco a 0 °C y se permitió aumentar la temperatura a temperatura ambiente, la reacción continuó durante al menos 18 horas. Posteriormente se llevó a cabo la evaporación de THF bajo presión reducida, el crudo obtenido fue redissuelto en diclorometano y lavado con agua, la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo presión reducida, el sólido obtenido fue lavado con éter etílico dando lugar a una sal beige con un rendimiento del 68% (0.409 g; 0.625 mmol). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.98 (s, 6H, CH₃), 2.10 (s, 6H, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 4.45 (s, 2H, CH₂), 7.07 (s, 2H, ArH), 7.15 (s, 2H, ArH), 7.23-7.25 (d, J = 7.24, 2H, ArH), 8.49-8.52 (d, J = 8.51, 2H, ArH), 8.57 (s, 1H, TzH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.78, 17.36, 21.24, 21.33, 23.00, 122.36, 130.06, 130.45, 132.44, 133.99, 134.72, 142.95, 143.80, 150.28.

- Síntesis de complejo **1c-PEPPSI**.



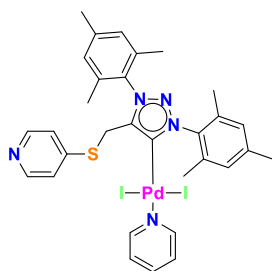
Se colocaron 0.100 g (0.153 mmol) de sal de triazolío **1**, 0.1056 g (0.76 mmol) de K₂CO₃, 0.0508 g (0.3 mmol) de KI y 0.027 g (0.153 mmol) de PdCl₂ en 2 mL de piridina seca a 100 °C durante 24 horas. La reacción fue retirada de calentamiento y después de alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se evaporó a presión

reducida y el residuo se extrajo con 15 mL de DCM. Después de la filtración sobre celita y secado al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de CH₂Cl₂:Acetona (97:3 v/v) como eluyente. Se obtuvieron monocristales amarillos del complejo mediante difusión lenta de hexanos en una solución concentrada de CH₂Cl₂/CH₃CN 1:1. El rendimiento fue del 54% (0.717 g; 0.082 mmol). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.08 (s, 6H, CH₃), 2.26 (s, 6H, CH₃), 2.41 (s, 6H, CH₃), 5.06 (s, 2H, CH₂), 6.82 (s, 2H, ArH), 6.90 (m, 1H, ArH), 7.05 (s, 2H, ArH), 7.07-7.13 (m, 2H, ArH), 7.23 (m, 1H, ArH), 7.41 (m, 1H, ArH), 7.64 (m, 1H, ArH), 8.13 (m, 1H, ArH), 8.90 (m, 2H, ArH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.94, 153.88, 148.70, 144.81, 141.14, 140.31, 138.05, 137.17, 135.82, 135.55, 135.44, 134.82, 130.71, 129.43, 129.20, 124.92, 124.13, 121.76, 119.15, 77.38, 77.06, 76.74, 24.66, 21.30, 21.26, 21.17, 17.55.

Tabla 1. Datos de refinamiento de estructura cristalina para 1c-PEPPSI .	
Código de identificación	1c-PEPPSI
Fórmula empírica	C ₃₁ H ₃₃ I ₂ N ₅ PdS
Peso Molecular	867.88
Temperatura/K	293(2)
Sistema cristalino	monoclinic
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a/Å	16.3246(10)
b/Å	8.9375(3)
c/Å	24.1339(11)
α/°	90
β/°	109.293(6)
γ/°	90
Volumen/Å ³	3323.4(3)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.735
μ/mm ⁻¹	2.507
F(000)	1688.0
Tamaño de cristal/mm ³	0.12 × 0.11 × 0.08
Radiación	MoKα (λ = 0.71073)
Rango 2θ para toma de datos/°	6.76 to 59.184

Rangos de índice	$-22 \leq h \leq 22, -12 \leq k \leq 12, -33 \leq l \leq 33$
Reflexiones compiladas	61899
Reflexiones independientes	8813 [$R_{\text{int}} = 0.0523, R_{\text{sigma}} = 0.0320$]
Datos/restricciones/parámetros	8813/0/367
Goodness-of-fit en F^2	1.130
Índices R finales [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0453, wR_2 = 0.0982$
Índices R finales [todos los datos]	$R_1 = 0.0773, wR_2 = 0.1162$

- Síntesis de complejo tipo **2c-PEPPSI**.



Se colocaron 0.080 g (0.122 mmol) de sal de triazolío **2**, 0.08453 g (0.61 mmol) de K_2CO_3 , 0.0405 g (0.244 mmol) de KI y 0.0216 g (0.122 mmol) de $PdCl_2$ en 2 mL de piridina seca a 100 °C durante 24 horas. La reacción fue retirada de calentamiento y después de alcanzar la temperatura ambiente, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con 15 mL de DCM. Después de la filtración sobre celita y secado al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de CH_2Cl_2 :Acetona (97:3 v/v) como eluyente. Se obtuvieron monocristales anaranjados del complejo mediante difusión lenta de hexanos en una solución concentrada de CH_2Cl_2/CH_3CN 1:1. El rendimiento fue del 46% (0.0489 g; 0.056 mmol). 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 2.06$ (s, 6H, CH_3), 2.13 (s, 6H, CH_3), 2.39 (s, 6H, CH_3), 5.32 (s, 2H, CH_2), 7.04 (m, 2H, ArH), 7.33 (m, 1H, ArH), 7.67 (m, 2H, ArH), 8.41 (m, 2H, ArH), 8.63 (m, 1H, ArH), 8.90 (m, 1H, ArH). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 122.69, 76.32, 76.00, 75.68, 33.97, 30.39, 29.90, 28.80, 28.69$.

Conclusiones:

Se llevó a cabo la síntesis de dos ligantes basados en 1,2,3-triazolilidenos biarilados funcionalizados con *o*- y *p*- mercaptopiridina, **1c** y **2c**, respectivamente, utilizando una nueva metodología basada en los resultados de Xu *et. al.* así como la caracterización en RMN de ^1H y ^{13}C de estos.

Los ligantes obtenidos fueron coordinados a centros de paladio(II) y se obtuvo sus caracterizaciones de RMN de ^1H y ^{13}C , así como la estructura de difracción de rayos X del complejo **1c-PEPPSI**, la cual muestra la forma de coordinación de los ligantes.

Los ligantes de 1,2,3-triazolilidenos con funcionalidades de azufre contienen características de coordinación interesantes, como posible hemilabilidad por parte de los átomos de nitrógeno y azufre, que podrían ser exploradas con diversos metales de transición, así como se podría explorar la actividad catalítica de los complejos tipo PEPPSI obtenidos, ya que la funcionalidad de azufre que poseen podría otorgarles propiedades únicas fungiendo como catalizadores en acoplamientos cruzados.

Bibliografía:

- (1) Regitz, M. Nucleophilic Carbenes: An Incredible Renaissance. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1996**, 35, 725-728.
- (2) Hadad, C. Advances In Carbene Chemistry. Volume 2 Edited By Udo Brinker (Universität Wien, Austria). JAI Press: Stamford, CT. 1998. ISBN 1-55938-837-4. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, 7728-7728.

- (3) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F.; Bertrand, G. Stable Carbenes. *Chemical Reviews* **1999**, *100*, 39-92.
- (4) Pötter, B.; Seppelt, K. Trifluoroethylidynesulfur Trifluoride. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1984**, *23*, 150-150.
- (5) Wilson, S.; Schuster, G. Reactions Of Singlet Oxygen With Enol Esters. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 2056-2060.
- (6) Gleiter, R.; Hoffmann, R. Stabilizing A Singlet Methylene. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 5457-5460.
- (7) Crabtree, R. H. Abnormal, mesoionic and remote N-heterocyclic carbene complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, **2013**. *257(3-4)*, 755–766.
- (8) (a) A.J. Arduengo III, H.V.R. Dias, J.C. Calabrese, F. Davidson, *Organometallics*, **1993**, *12*, 3405; (b) Lin, J.C.Y.; Huang, R.T.W.; Lee C.S.; Bhattacharyya A.; Hwang, W.S.; Lin, I.J.B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561; (c) Wang, H.M.J.; Lin, I.J.B. *Organometallics*. **1998**, *17*, 972. (d) J. Bouffard; K. B. Keitz; G. Guisado-Barrios; G. Frenking; R. H Grubbs and G. Bertrand. *Organometallics*, **2011**, *30*, 2617-2627.
- (9) Wanzlick, H.; Schikora, E. Ein Neuer Zugang Zur Carben-Chemie. *Angewandte Chemie* **1960**, *72*, 494-494.
- (10) Wanzlick, H. Aspects Of Nucleophilic Carbene Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1962**, *1*, 75-80.
- (11) Öfele, K. Pentacarbonyl(2,3-Diphenylcyclopropenylidene)-Chromium(0). *Angewandte Chemie International Edition in English* **1968**, *7*, 950-950.

- (12) Igau, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. Analogous .Alpha.,.Alpha.'-Bis-Carbenoid, Triply Bonded Species: Synthesis Of A Stable .Lambda.3-Phosphino Carbene-Lambda.5-Phosphaacetylene. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 6463-6466.
- (13) Arduengo, A.; Harlow, R.; Kline, M. A Stable Crystalline Carbene. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 361-363.
- (14) Arduengo, A.; Dias, H.; Harlow, R.; Kline, M. Electronic Stabilization Of Nucleophilic Carbenes. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 5530-5534.
- (15) Arduengo, A.; Goerlich, J.; Marshall, W. A Stable Diaminocarbene. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 11027-11028.
- (16) Alder, R.; Allen, P.; Murray, M.; Orpen, A. Bis(Diisopropylamino)Carbene. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1996**, *35*, 1121-1123.
- (17) Hahn, F.; Wittenbecher, L.; Boese, R.; Bläser, D. N,N'-Bis(2,2-Dimethylpropyl)Benzimidazolin-2-Ylidene: A Stable Nucleophilic Carbene Derived From Benzimidazole. *Chemistry - A European Journal* **1999**, *5*, 1931-1935.
- (18) Peris, E. Smart N-Heterocyclic Carbene Ligands In Catalysis. *Chemical Reviews* **2017**, *118*, 9988-10031.
- (19) Hameury, S.; de Frémont, P.; Braunstein, P. Metal Complexes With Oxygen-Functionalized NHC Ligands: Synthesis And Applications. *Chemical Society Reviews* **2017**, *46*, 632-733.

- (20) Jalal, M.; Hammouti, B.; Touzani, R.; Aouniti, A.; Ozdemir, I. Metal-NHC Heterocycle Complexes In Catalysis And Biological Applications: Systematic Review. *Materials Today: Proceedings* **2020**, *31*, S122-S129.
- (21) Johnson, N.; Southerland, M.; Youngs, W. Recent Developments In The Medicinal Applications Of Silver-NHC Complexes And Imidazolium Salts. *Molecules* **2017**, *22*, 1263
- (22) Bernhammer, J.; Frison, G.; Huynh, H. Electronic Structure Trends In N-Heterocyclic Carbenes (Nhcs) With Varying Number Of Nitrogen Atoms And Nhc-transition-Metal Bond Properties. *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19*, 12892-12905.
- (23) Specht, Z.; Cortes-Llamas, S.; Tran, H.; van Niekerk, C.; Rancudo, K.; Golen, J.; Moore, C.; Rheingold, A.; Dwyer, T.; Grotjahn, D. Enabling Bifunctionality And Hemilability Of N-Heteroaryl NHC Complexes. *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 6606-6609.
- (24) Marichev, K., Patil, S. and Bugarin, A. Recent advances in the synthesis, structural diversity, and applications of mesoionic 1,2,3-triazol-5-ylidene metal complexes. *Tetrahedron*, **2018**, *74*(21), pp.2523-2546.
- (25) Aizpurua, J.; Fratila, R.; Monasterio, Z.; Pérez-Esnaola, N.; Andreieff, E.; Irastorza, A.; Sagartzazu-Aizpurua, M. Triazolium Cations: From The “Click” Pool To Multipurpose Applications. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 474-480.
- (26) Kilpin, K.; Paul, U.; Lee, A.; Crowley, J. Gold(I) “Click” 1,2,3-Triazolylidenes: Synthesis, Self-Assembly And Catalysis. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 328-330.

- (27) Mendoza-Espinosa, D.; Alvarez-Hernández, A.; Angeles-Beltrán, D.; Negrón-Silva, G.; Suárez-Castillo, O.; Vásquez-Pérez, J. Bridged $\langle \text{N} \rangle$ -Heterocyclic/Mesoionic (NHC/MIC) Heterodicarbenes As Ligands For Transition Metal Complexes. *Inorganic Chemistry* **2017**, *56*, 2092-2099.
- (28) Corberán, R.; Mas-Marzá, E.; Peris, E. Mono-, Bi- And Tridentate N-Heterocyclic Carbene Ligands For The Preparation Of Transition-Metal-Based Homogeneous Catalysts. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2009**, *2009*, 1700-1716.
- (29) Strydom, I.; Guisado-Barrios, G.; Fernández, I.; Liles, D.; Peris, E.; Bezuidenhout, D. A Hemilabile And Cooperative N-Donor-Functionalized 1,2,3-Triazol-5-Ylidene Ligand For Alkyne Hydrothiolation Reactions. *Chemistry - A European Journal* **2016**, *23*, 1393-1401.
- (30) a) Mendoza-Espinosa, D.; González-Olvera, R.; Osornio, C.; Negrón-Silva, G.; Álvarez-Hernández, A.; Bautista-Hernández, C.; Suárez-Castillo, O. Structural Diversity Of Phenoxy Functionalized Triazol-5-Ylidene Palladium(II) Complexes And Their Application In C–N Bond Formation. *Journal of Organometallic Chemistry* **2016**, *803*, 142-149. B) D. Mendoza-Espinosa, D. Rendon-Nava, A. Alvarez-Hernandez, D. Angeles-Beltran, G. E. Negrón-Silva, O. R. Suarez-Castillo, *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 203.
- (31) Bouffard, J.; Keitz, B.; Tonner, R.; Guisado-Barrios, G.; Frenking, G.; Grubbs, R.; Bertrand, G. Synthesis Of Highly Stable 1,3-Diaryl-1H-1,2,3-Triazol-5-Ylidenes And Their Applications In Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis. *Organometallics* **2011**, *30*, 2617-2627.

- (32) Xu, X.; Li, L.; Zhang, Z.; Yan, X. Nucleophilic Substitution Of 4-Bromomethyltriazolium With Different Nucleophiles. *Tetrahedron* **2018**, 74 (47), 6846-6853.
- (33) Mendoza-Espinosa, D.; Negron-Silva, G.; Lomas-Romero, L.; Gutierrez-Carrillo, A.; Santillan, R. Facile one-pot synthesis of 1,2,3-triazoles featuring oxygen, nitrogen, and sulfur functionalized pendant arms. *Synth. Commun.* **2014**, 44, 807-817.
- (34) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
- (35) Huisgen, R. In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; A. Padwa (Ed.); Wiley: New York, **1984**; Chapter 1, pp. 1-176;
- (36) D. Mendoza-Espinosa, D. Rendon-Nava, A. Alvarez-Hernandez, D. Angeles-Beltran, G. E. Negrón-Silva, O. R. Suarez-Castillo, *Chem. Asian J.* **2017**, 12, 203.
- (37) Akkoç, S.; Özer İlhan, İ.; Gök, Y.; Kayser, V. Carbon-Carbon Bond Formation Catalyzed By PEPPSI Pd-NHC. *Inorganica Chimica Acta* **2017**, 461, 52-56.
- (38) Froese, R.; Lombardi, C.; Pompeo, M.; Rucker, R.; Organ, M. Designing Pd-N-Heterocyclic Carbene Complexes For High Reactivity & Selectivity For Cross-Coupling Applications. *Accounts of Chemical Research* **2017**, 50, 2244-2253.
- (39) Maity, R.; Verma, A.; van der Meer, M.; Hohloch, S.; Sarkar, B. Palladium Complexes Bearing Mesoionic Carbene Ligands: Applications In

- A-Arylation, A-Methylation And Suzuki–Miyaura Coupling Reactions. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2015**, 2016, 111-117.
- (40) Zhang, Y.; Lavigne, G.; César, V. Buchwald–Hartwig Amination Of (Hetero)Aryl Tosylates Using A Well-Defined N-Heterocyclic Carbene/Palladium(II) Precatalyst. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, 80, 7666-7673.
- (41) O'Brien, C.; Kantchev, E.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G.; Lough, A.; Hopkinson, A.; Organ, M. Easily Prepared Air- And Moisture-Stable Pd–NHC (NHC=N-Heterocyclic Carbene) Complexes: A Reliable, User-Friendly, Highly Active Palladium Precatalyst For The Suzuki–Miyaura Reaction. *Chemistry - A European Journal* **2006**, 12, 4743-4748.
- (42) Rendón-Nava, D.; Álvarez-Hernández, A.; Rheingold, A.; Suárez-Castillo, O.; Mendoza-Espinosa, D. Hydroxyl-Functionalized Triazolylidene-Based PEPPSI Complexes: Metallacycle Formation Effect On The Suzuki Coupling Reaction. *Dalton Transactions* **2019**, 48, 3214-3222.
- (43) De la Fuente-Olvera, A.; Suárez-Castillo, O.; Mendoza-Espinosa, D. Synthesis and Catalytic Applications of Palladium(II) Complexes Supported by Hydroxyl-Functionalized Triazolylidenes (accessed Oct 1, 2020).
- (44) Mendoza-Espinosa, D.; González-Olvera, R.; Osornio, C.; Negrón-Silva, G.; Álvarez-Hernández, A.; Bautista-Hernández, C.; Suárez-Castillo, O. Structural Diversity Of Phenoxy Functionalized Triazol-5-Ylidene Palladium(II) Complexes And Their Application In C–N Bond Formation. *Journal of Organometallic Chemistry* **2016**, 803, 142-149.

- (45) Mendoza-Espinosa, D.; Alvarez-Hernández, A.; Angeles-Beltrán, D.; Negrón-Silva, G.; Suárez-Castillo, O.; Vásquez-Pérez, J. Bridged N-Heterocyclic/Mesoionic (NHC/MIC) Heterodicarbenes As Ligands For Transition Metal Complexes. *Inorganic Chemistry* **2017**, *56*, 2092-2099.
- (46) Guisado-Barrios, G.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. 1-H-1,2,3-Triazol-5-Ylidenes: Readily Available Mesoionic Carbenes. *Accounts of Chemical Research* **2018**, *51*, 3236-3244.
- (47) Rajabi, F.; Thiel, W. An Efficient Palladium N-Heterocyclic Carbene Catalyst Allowing The Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Of Aryl Chlorides And Arylboronic Acids At Room Temperature In Aqueous Solution. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2014**, *356*, 1873-1877.
- (48) Schmid, T.; Jones, D.; Songis, O.; Diebolt, O.; Furst, M.; Slawin, A.; Cazin, C. Mixed Phosphine/N-Heterocyclic Carbene Palladium Complexes: Synthesis, Characterization And Catalytic Use In Aqueous Suzuki–Miyaura Reactions. *Dalton Transactions* **2013**, *42*, 7345.
- (49) Micksch, M.; Tenne, M.; Strassner, T. Cyclometalated 2-Phenylimidazole Palladium Carbene Complexes In The Catalytic Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction. *Organometallics* **2014**, *33*, 3966-3976.
- (50) Bernhammer, J.; Huynh, H. Benzimidazolin-2-Ylidene Complexes Of Palladium(II) Featuring A Thioether Moiety: Synthesis, Characterization, Molecular Dynamics, And Catalytic Activities. *Organometallics* **2014**, *33*, 1266-1275.
- (51) Rühling, A.; Schaepe, K.; Rakers, L.; Vonhören, B.; Tegeder, P.; Ravoo, B.; Glorius, F. Modular Bidentate Hybrid NHC-Thioether Ligands For

The Stabilization Of Palladium Nanoparticles In Various Solvents. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, 55, 5856-5860.

- (52) Liu, Y.; Kean, Z.; d'Aquino, A.; Manraj, Y.; Mendez-Arroyo, J.; Mirkin, C. Palladium(II) Weak-Link Approach Complexes Bearing Hemilabile N-Heterocyclic Carbene–Thioether Ligands. *Inorganic Chemistry* **2017**, 56, 5902-5910.
- (53) Nayan Sharma, K.; Satrawala, N.; Kumar Joshi, R. Thioether-NHC-Ligated Pd(ii) Complex For Crafting A Filtration-Free Magnetically Retrievable Catalyst For Suzuki-Miyaura Coupling In Water. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2018**, 2018, 1743-1751.
- (54) Zhong, R.; Pöthig, A.; Feng, Y.; Riener, K.; Herrmann, W.; Kühn, F. Facile-Prepared Sulfonated Water-Soluble PEPPSI-Pd-NHC Catalysts For Aerobic Aqueous Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions. *Green Chem.* **2014**, 16, 4955-4962.