



**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA  
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL  
TEXTO COMPLETO**

Puerto Colombia, **24 de junio de 2020**

Señores

**DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS**

Universidad del Atlántico

**Asunto: Autorización Trabajo de Grado**

Cordial saludo,

Yo, **CAROLINA VESGA HERNÁNDEZ**, identificado(a) con **C.C. No. 1.143.447.009** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE PALADIO Y NÍQUEL CON LIGANDOS BIDENTADOS DERIVADOS DE BENZOTRIAZOLES** presentado y aprobado en el año **2020** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

Firma 

**CAROLINA VESGA HERNÁNDEZ**

**C.C. No. 1.143.447.009 de BARRANQUILLA**

**DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO**

*Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.*

Puerto Colombia, **24 de junio de 2020**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	<b>SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE PALADIO Y NÍQUEL CON LIGANDOS BIDENTADOS DERIVADOS DE BENZOTRIAZOLES</b>
Programa académico:	<b>QUÍMICA</b>

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	<b>CAROLINA VESGA HERNÁNDEZ</b>						
Documento de Identificación:	<b>CC</b>	<b>X</b>	<b>CE</b>		<b>PA</b>	Número:	<b>1.143.447.009</b>
Nacionalidad:					Lugar de residencia:		
Dirección de residencia:							
Teléfono:					Celular:		



**FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO**

<b>TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO</b>	<b>SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE PALADIO Y NÍQUEL CON LIGANDOS BIDENTADOS DERIVADOS DE BENZOTRIAZOLES</b>
<b>AUTORA</b>	<b>CAROLINA VESGA HERNÁNDEZ</b>
<b>DIRECTORA</b>	<b>FARRAH CAÑAVERA BUELVAS</b>
<b>CO-DIRECTORAS</b>	<b>GALA PAULINA DE LA VEGA QUINTERO ESPERANZA GALARZA DE BECERRA</b>
<b>JURADOS</b>	<b>MARÍA LILIANA OSPINA CASTRO ESNEYDER PUELLO POLO</b>
<b>TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE</b>	<b>QUÍMICO</b>
<b>PROGRAMA</b>	<b>QUÍMICA</b>
<b>PREGRADO / POSTGRADO</b>	<b>PREGRADO</b>
<b>FACULTAD</b>	<b>CIENCIAS BÁSICAS</b>
<b>SEDE INSTITUCIONAL</b>	<b>SEDE NORTE, PUERTO COLOMBIA</b>
<b>AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO</b>	<b>2020</b>
<b>NÚMERO DE PÁGINAS</b>	<b>92</b>
<b>TIPO DE ILUSTRACIONES</b>	<b>IMÁGENES, TABLAS, GRÁFICOS, ESQUEMAS Y FOTOGRAFÍAS</b>
<b>MATERIAL ANEXO (Vídeo, audio, multimedia o producción electrónica)</b>	<b>NO APLICA</b>
<b>PREMIO O RECONOMIENTO</b>	<b>NO APLICA</b>



**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE PALADIO Y NÍQUEL  
CON LIGANDOS BIDENTADOS DERIVADOS DE BENZOTRIAZOLES.**

**CAROLINA VESGA HERNÁNDEZ**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO  
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS  
PROGRAMA DE QUÍMICA  
BARRANQUILLA, ATLÁNTICO  
2020**



**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE PALADIO Y NÍQUEL  
CON LIGANDOS BIDENTADOS DERIVADOS DE BENZOTRIAZOLES.**

**CAROLINA VESGA HERNÁNDEZ**

**Trabajo de grado para optar el título de Química**

**Directora: Farrah Cañavera Buelvas, *Ph.D.***

**Co-Directora: Esperanza Galarza De Becerra, *Ph.D.***

**Co-Directora: Gala Paulina De La Vega Quintero, *Ph.D.***

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO  
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS  
PROGRAMA DE QUÍMICA  
BARRANQUILLA, ATLÁNTICO  
2020**

### **Nota de Aceptación.**

El trabajo de grado titulado: "Síntesis y caracterización de complejos de paladio y níquel con ligandos bidentados derivados de benzotriazoles.". Presentado por la estudiante Carolina Vesga Hernández como requisito para optar al título de Químico, fue evaluado y calificado con nota definitiva **4.2**.

Directora: Farrah Cañavera Buelvas, *Ph.D.*

Co-directora: Esperanza Galarza De Becerra, *Ph.D.*

Co-directora: Gala De La Vega Quintero, *Ph.D.*

Evaluador: Esneyder Puello Polo, *Ph.D.*

Evaluador: María Liliana Ospina Castro, *Ph.D.*

## AGRADECIMIENTOS

A **DIOS**, porque el Señor da la sabiduría; conocimiento y ciencia brotan de sus labios. A la ciencia, por influir en mi camino, en mi forma de pensar y ser, por infundir en mi la curiosidad por lo que me rodea, a la química, el centro de mi vida, la cual me ha acompañado en los mejores y peores momentos en los últimos años y que me está permitiendo alcanzar un importante logro en mi vida.

A mi familia, en especial a mis padres, **Miguel Vesga** y **Claudia Hernández**, a mis hermanos, **Luis Miguel**, **Carlos Andrés**, **Juan José** y **Daniel David**, a mis nonas, **Lilia** y **Lourdes**, a mis tías, **Rosalba**, **Tina**, **Rosaura** y **Naida**, a **Jazmín** y a todos los que creen en mí, por todo el amor, apoyo, consejos, felicidad y fuerza que me brindan, por ser el motor de mi vida, mis ganas de salir adelante y de luchar día a día.

A las doctoras, **Farrah Cañavera**, **Esperanza Galarza** y **Gala De La Vega**, por permitirme formar parte de sus grupos de investigación, por confiar en mis capacidades, por cada conocimiento adquirido, por toda la paciencia y por dirigir este proyecto tan importante para mí y para mi futura carrera como químico.

A los profesores **Julián Patiño**, **Rodrigo Abonia**, de la Universidad del Valle, y a **Fernando Cuenú** de la Universidad del Quindío, por su amable cooperación, consejos, recomendaciones y guías durante el transcurso del proyecto.

A la **Universidad del Atlántico**, su programa de **Química**, y todo el cuerpo docente, quienes semestre a semestre inculcaron en mí las bases científicas, el amor por la investigación y las herramientas necesarias para mi desarrollo como profesional de

la química en busca de nuevos conocimientos y tecnologías que beneficien a la sociedad.

A la **Universidad del Valle** y su programa de química, al laboratorio de investigación **GISIOMCA** por proveer los materiales y reactivos necesarios, a los laboratorios de análisis industriales y a todos sus integrantes por las instrucciones en el manejo y uso de los equipos requeridos durante el proyecto, al grupo de microbiología por los ensayos biológicos realizados, siendo todo necesario y beneficioso para el desarrollo del proyecto.

A los evaluadores de este trabajo de investigación.

A mis amigos y compañeros, quienes me acompañaron durante todo el tiempo de estudio en Barranquilla, en especial a **Edwin, Jhair, Freddy, Jhony, Luis Felipe, Mario, Mayra, Jiress y Jorge**. A **Mónica y Vanessa**, que me brindaron su bonita y apreciada amistad durante mi estancia en Cali. A todos mis amigos, porque más que eso fueron mis hermanos en la química, a todos ellos por ayudarme a crecer como persona y como profesional, por ofrecerme productivas tardes de ciencia y agradables momentos de ocio y distracción.

A todas las personas que participaron directa o indirectamente en el desarrollo de este trabajo.

**Gracias totales.**

## TABLA DE FIGURAS

Pág.

<b>Figura 1.</b> Formas de ionización de grupos benzotriazoles sustituidos con heteroátomos $\alpha$ .....	15
<b>Figura 2.</b> Complejos de Pd (II) y Ni (II) con ligandos NCN actuando de forma bidentada.....	17
<b>Figura 3.</b> Reacción de Mizoroki-Heck ( $R_1$ = arilo o vinilo; X = I o Br; $R_2$ = grupo atrayente de electrones .....	18
<b>Figura 4.</b> Mecanismo tradicional de la reacción de Mizoroki-Heck.....	21
<b>Figura 5.</b> Complejos de coordinación de Cr (III), Ni (II) y Pd (II) con ligandos derivados de indazoles (a, b) y triazoles (c) respectivamente .....	23
<b>Figura 6.</b> Espectro de Masas para $L_1$ .....	33
<b>Figura 7.</b> Posibles fragmentaciones de $L_1$ tras impacto electrónico .....	34
<b>Figura 8.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ para $L_1$ en acetona- $d_6$ , a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática .....	35
<b>Figura 9.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ para $L_1$ , a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática .....	36
<b>Figura 10.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ en $\text{CDCl}_3$ para $L_2$ , a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada.....	38
<b>Figura 11.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ para $L_2$ , a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada .....	40
<b>Figura 12.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ para $\text{Ni}L_1$ , a) espectro completo, b) zona ampliada	42
<b>Figura 13.</b> Espectro IR para $\text{Ni}L_1$ .....	43
<b>Figura 14.</b> Espectro FTIR del complejo $\text{Ni}L_2$ .....	45
<b>Figura 15.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ para $\text{Pd}L_1$ .....	46

<b>Figura 16.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ , superior: Espectro completo, centro: zona ampliada, inferior: DEPT para PdL <sub>1</sub> .....	48
<b>Figura 17.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ para PdL <sub>2</sub> , a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada .....	50
<b>Figura 18.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ y DEPT para PdL <sub>2</sub> . A) Espectro completo, b) zona ampliada .....	51
<b>Figura 19.</b> Cromatograma de la reacción de Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno usando el catalizador PdL <sub>1</sub> pasadas 24h .....	53
<b>Figura 20.</b> Cromatograma de la reacción de Mizoroki-Heck pasadas 24h entre yodobenceno y estireno usando el catalizador PdL <sub>2</sub> .....	54
<b>Figura 21.</b> Activación del complejo catalítico por la base N(Et) <sub>3</sub> .....	56
<b>Figura 22.</b> Ciclo catalítico propuesto para la reacción Mizoroki-Heck de los complejos de PdCl <sub>2</sub> Ln.....	58
<b>Figura 23.</b> Evidencia fotográfica de los ensayos biológicos. ....	60

## TABLA DE CONTENIDO

	pág.
<b>RESUMEN</b> .....	10
<b>ABSTRACT</b> .....	11
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>12</b>
<b>2. MARCO DE REFERENCIA Y ESTADO DEL ARTE</b> .....	<b>14</b>
2.1. Ligandos N-N' bidentados y benzotriazoles .....	14
2.2. Complejos bidentados de Níquel y Paladio .....	16
2.3. Reacción de Mizoroki-Heck .....	17
2.3.1. Mecanismo tradicional de la reacción de Mizoroki-Heck .....	20
2.4. Complejos metálicos con actividad biológica .....	21
2.5. <i>Aspergillus Niger</i> y aspergilosis .....	23
2.5.1. Compuestos usados en el tratamiento contra <i>Aspergillus Niger</i> .....	24
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	<b>26</b>
3.1. Generalidades.....	26
3.2. Síntesis de ligandos benzotriazólicos .....	26
3.2.1. 1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol) (L <sub>1</sub> ) .....	26
3.2.2. (1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona] (L <sub>2</sub> ) .....	27
3.3. Síntesis de complejos metálicos .....	27
3.3.1. Complejos de Níquel.....	27
3.3.2. Complejos de Paladio .....	28

3.4. Caracterización de ligandos y complejos .....	29
3.5. Pruebas catalíticas de compuestos de Pd (II) en reacción de Mizoroki-Heck.	30
3.6. Estudio in vitro de los ligandos y complejos frente a Aspergillus Niger.....	30
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIONES .....</b>	<b>32</b>
4.1. Síntesis y caracterización de ligandos benzotriazólicos NN .....	32
4.1.1. 1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol) (L <sub>1</sub> ) .....	32
4.1.2. (1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona] (L <sub>2</sub> ) .....	37
4.2. Síntesis y caracterización de complejos metálicos .....	40
4.2.1. NiL <sub>1</sub> : [Ni(NN-(1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol)) Cl <sub>2</sub> )] ..	41
4.2.2. NiL <sub>2</sub> : [Ni (NN-( (1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona])) Cl <sub>2</sub> ]	43
4.2.3. PdL <sub>1</sub> : [Pd (NN-( 1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol))) Cl <sub>2</sub> ]	45
4.2.4. PdL <sub>2</sub> : [Pd(NN-((1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona]) Cl <sub>2</sub> ]	49
4.3. Pruebas catalíticas de los complejos de paladio en la reacción Mizoroki-Heck.	52
4.4. Actividad biológica mediante ensayos in vitro de los ligandos y complejos frente	
a Aspergillus Niger.....	59
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>62</b>
<b>SUGERENCIAS.....</b>	<b>63</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>82</b>

## RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis y caracterización de nuevos ligandos bidentados de tipo NN donores derivados de benzotriazoles, L<sub>1</sub>: 1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol) y L<sub>2</sub>: (1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il)metanona] con rendimientos de 53.08% y 41.78% respectivamente. Los ligandos se acoplaron a centros metálicos de Ni(II) y Pd(II) usando los precursores NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O y PdCl<sub>2</sub> para la formación de nuevos complejos: [Ni(NN-(1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol))Cl<sub>2</sub>] (66.59%), [Ni(NN-((1,3-fenilen)bis[(1H-benzotriazol-1-il)metanona])Cl<sub>2</sub>] (50.7%), [Pd(NN-(1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol))Cl<sub>2</sub>] (85%) y [Pd(NN-((1,3-fenilen)bis[(1H-benzotriazol-1-il)metanona])Cl<sub>2</sub>] (36.33%). Ligandos y complejos fueron caracterizados mediante técnicas de análisis espectroscópicas, tales como RMN mono- y bidimensionales, FT-IR y espectrometría de masas.

Adicionalmente se hicieron catalizadores de los complejos de paladio en la reacción de acoplamiento carbono-carbono Mizoroki-Heck, involucrando yodobenceno y estireno como sustratos. En la reacción del complejo de paladio con L<sub>1</sub> se obtuvo una conversión del 97.19% respecto al yodobenceno y selectividad hacia el E-estilbena del 85.87%, la reacción del complejo de paladio con L<sub>2</sub> obtuvo valores de 91.59% de conversión y de 80.72% de selectividad.

Se estudian también las propiedades antifúngicas de los ligandos libres y sus complejos metálicos ante el hongo filamentoso *Aspergillus Niger*, uno de los patógenos de la Aspergilosis, enfermedad invasiva con una alta tasa de mortalidad en pacientes inmunocomprometidos.

**Palabras clave:** Ligandos NN, Paladio (II), Níquel (II), Mizoroki-Heck, *Asp. Niger*.

## ABSTRACT

This work describes the synthesis and characterization of new bidentate NN donor ligands benzotriazol derived, L<sub>1</sub>: 1,1'-[1,3-phenylenebis(methylene)] bis(1H-benzotriazole) and L<sub>2</sub>: (1,3-phenylene) bis[1H-benzotriazol-1-yl) methanone]. The ligands obtained were used to prepare Ni (II) and Pd (II) complexes using the NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O and PdCl<sub>2</sub> as precursors. New complexes were: [Ni(NN-(1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)] bis(1H-benzotriazol)) Cl<sub>2</sub>] (66.59%), [Ni(NN-((1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona]) Cl<sub>2</sub>] (50.7%), [Pd(NN-(1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)] bis(1H-benzotriazol)) Cl<sub>2</sub>] (85%) y [Pd(NN-((1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona]) Cl<sub>2</sub>] (36.33%). Ligands and complexes were characterized by spectroscopic analysis techniques, like mono- and two-dimensional NMR, FT-IR and mass spectrometry.

Additionally, catalytic palladium complexes were carried out in the Mizoroki-Heck carbon-carbon coupling reaction, involving iodobenzene and styrene as substrates. In the reaction of the palladium complex with L<sub>1</sub>, a conversion of 97.19% respect the iodobenzene and selectivity towards the E-stilbene of 85.87% was obtained, the reaction of the palladium complex with L<sub>2</sub> obtained values of 91.59% of conversion and of 80.72% of selectivity.

We also ran tests to validate antifungal activity of free ligands and its metallic complexes against filamentous fungi *Aspergillus Niger*, one of the pathogens causing Aspergillosis, invasive illness with a high mortality rate in immunocompromised patients.

**Keywords:** NN Ligands, Palladium (II), Nickel (II), Mizoroki-Heck, *Aspergillus Niger*.

## 1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la química con complejos metálicos se ha extendido durante décadas. Estos compuestos son un tema de investigación muy interesante por sus aplicaciones en múltiples áreas de la química, teniendo un fuerte impacto en el desarrollo de áreas como la catálisis homogénea y la química bio-inorgánica, que estudia la importancia biológica de este tipo de compuestos como potenciales agentes terapéuticos o farmacéuticos.

En cuanto a catálisis, las reacciones asistidas por complejos de paladio son una herramienta fundamental en la química orgánica y en diversos procesos industriales, por ejemplo, las reacciones de acoplamiento carbono-carbono (1). Una de las reacciones con catalizadores de paladio es la del sistema Mizoroki-Heck (2), el cual se caracteriza por su habilidad de generar nuevas e inesperadas aplicaciones, como por ejemplo, reacciones sin solventes o con poco gasto energético. Variando diferentes factores como, las condiciones termodinámicas, los sustratos, solventes y/o ligandos del catalizador se obtienen resultados selectivos, con buenos rendimientos, tiempos de reacción cortos, pocos efectos ambientales, sin elevar los costos de producción (3). Los catalizadores clásicos en el sistema Mizoroki-Heck contienen ligandos fosfinas, los cuales ofrecen buenos resultados en la mayoría de aplicaciones (2). Sin embargo, se siguen estudiando alternativas de reemplazo de estos ligandos debido a su toxicidad, su baja recuperación y alto precio (4). Por ejemplo, en el campo industrial el uso de catalizadores con ligandos fosfina aumenta el costo de producción debido a su degradación oxidativa, lo que provoca baja reactividad de este tipo de complejos, aumentando la carga de catalizador para obtener las velocidades adecuadas de reacción (5).

Los ligandos con N-heterociclos se presentan como una excelente alternativa para reemplazar los ligandos de fosfinas en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas

con Paladio, haciendo los catalizadores menos tóxicos y más estables. Sin embargo, muchas de las reacciones reportadas requieren altas temperaturas y los rendimientos tienden a ser bajos o moderados, siendo necesario el constante estudio de nuevos ligandos y catalizadores que mejoren estos aspectos (4).

Los ligandos donores de electrones que cuentan con nitrógeno en su estructura, son usados de manera recurrente en el estudio de la química de coordinación (6). A parte de los ligandos clásicos como el amoniacó y la etilendiamina existe mayor interés por sistemas heterocíclicos, tales como las piridina, pirazina, biperidina, oxazolina y sus derivados (7). De estos, el benzotriazol y sus derivados han sido poco reportados en la literatura de química de coordinación (8)

Una propiedad importante de este tipo de ligandos N-heterocíclicos, es que añaden más estabilidad al catalizador por su naturaleza aromática, adicionalmente el nitrógeno de 1H-benzotriazol tiene un efecto inductivo, lo cual ajusta las propiedades electrónicas del paladio, que podría influenciar la actividad catalítica (9).

Por lo anterior, en el presente trabajo se diseñaron nuevos ligandos derivados de benzotriazol (Bta) y de dicloruro de m-xilileno (ClmX) para el 1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol) (L<sub>1</sub>) y de cloruro de isoftaloilo (Clift) para el (1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona]. (L<sub>2</sub>), realizándose posteriores reacciones de coordinación a centros metálicos de Níquel (II) y Paladio (II).

## 2. MARCO DE REFERENCIA Y ESTADO DEL ARTE

### 2.1. Ligandos N-N' bidentados y benzotriazoles

Los ligandos bidentados de tipo N-N' más estudiados han sido los derivados de la 2,2'-bipiridina por sus amplias aplicaciones en la química de coordinación, la química analítica y la organometálica (8). Varios ligandos bis-heterocíclicos derivados de este fueron sintetizados conteniendo sistemas con anillos heteroaromáticos, por ejemplo, azinas  $\pi$ -deficientes como las pirazinas y las piridazinas, y sus benzo-análogos, como las quinolinas y quinoxalinas, los cuales se lograron usar en la síntesis de complejos con ligandos bidentados quelantes. Igualmente, para los azoles  $\pi$ -excesivos, siendo los más populares los pirazoles, imidazoles, tiazoles y sus benzo-análogos. (10)

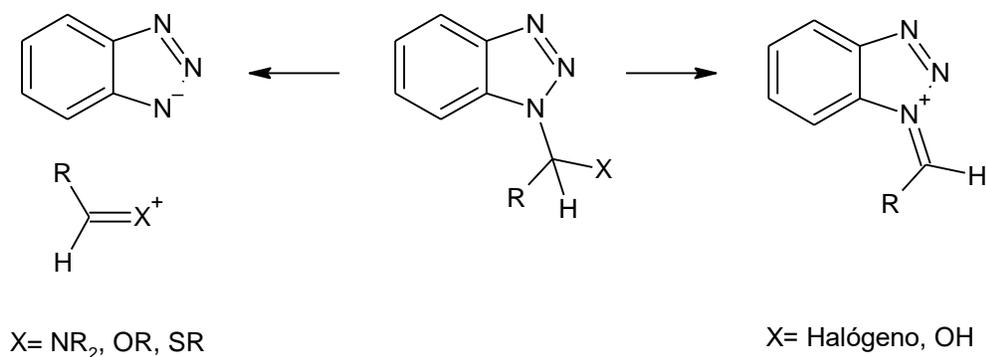
Los ligandos bidentados derivados de benzotriazoles son fáciles de preparar, estables térmicamente y estables al aire, además, poseen la habilidad donora del doble enlace N=N del anillo benzotriazólico que aumenta la capacidad de un ligando para enlazarse de forma bidentada (11).

Desde hace más de 70 años se han investigado las propiedades del benzotriazol (BTAH) y sus derivados por sus diferentes aplicaciones, entre la que destaca su importancia como inhibidor en la corrosión del cobre y sus aleaciones al prevenir reacciones indeseables en la superficie metálica, teniendo un notable rol en la industria metalúrgica (12; 13). En el campo de las reacciones catalizadas por complejos de metales de transición, los efectos estereoelectrónicos de los ligandos N-N y su "ángulo de mordida", son factores significantes para las reacciones de acoplamiento (11).

El benzotriazol ha sido extensamente usado como un auxiliar sintético en la química orgánica y también es un ligando versátil en la química de coordinación, pues es

una molécula relativamente rica en electrones. El benzotriazol aniónico (BTA) puede coordinarse hasta a 3 centros metálicos por medio de los átomos de nitrógeno donantes en su estructura. Uno de los tipos de complejos más estudiados son los complejos de cobre con BTAH debido a la importancia de este como inhibidor de la corrosión (8). Sin embargo, el BTAH, ha sido poco estudiado como un componente en ligandos N-N' quelantes. (8; 10).

Los ligandos derivados de benzotriazol se destacan por poseer propiedades electrón aceptoras y donoras, y debido a esta dualidad, compuestos con un heteroátomo  $\alpha$  (comúnmente N, O y S) asociados con un benzotriazol se pueden ionizar en dos maneras, uno, a través del anión de benzotriazol y un catión iminio, oxonio o tionio, y dos, se forma el catión del sustituyente benzotriazólico, figura 1 (14)



**Figura 1.** Formas de ionización de grupos benzotriazoles sustituidos con heteroátomos  $\alpha$

Una comparación del benzotriazol con otros grupos activadores, muestra que su labilidad y la activación del enlace C-H para la pérdida de protones son comparables a los de los grupos ciano y fenilsulfonilo, e incluso es mejor que los grupos fenilos y

vinilos respecto a la activación del enlace  $\alpha$ -CH para la pérdida del protón, además de poseer mejores propiedades electrón donoras (14).

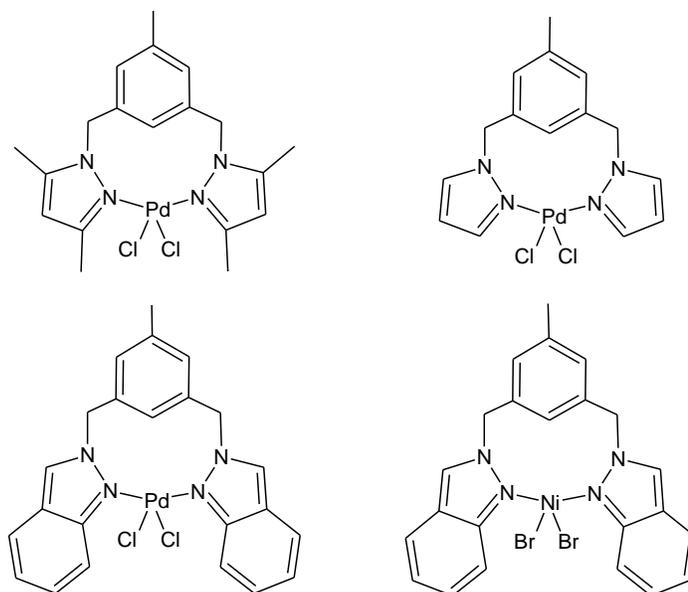
Tanto los complejos con aniones de bi- y tri- benzotriazolilborato (15) como los ligandos quelantes del tipo N-O basados en 1-2(-hidroxifenil)benzotriazol, han sido ampliamente estudiados debido a la importancia de estos complejos como fotoestabilizadores UV (8; 16).

Go y colaboradores (2014), han estudiado sistemas con ligandos derivados de hidroxifenil benzotriazol por su propiedad de estabilizadores ultravioleta y porque son materiales comercialmente económicos. Los complejos de zirconio, aluminio y zinc con este tipo de ligandos tienen aplicaciones en la síntesis del polietileno y en el desarrollo de materiales fotoluminiscentes (17; 18; 19), adicionalmente los complejos de Zn y Al han sido reportados como catalizadores de la polimerización por apertura de anillo de esteres cíclicos (20). Así mismo, reportaron complejos con titanio altamente activos como catalizadores en solución, aumentando la polimerización por apertura de anillo de la lactona, con una reacción de polimerización controlada y un 90% de conversión (20). También se ha demostrado que complejos de aluminio con ligandos voluminosos basados en fenóxido de benzotriazol poseen una gran actividad catalítica en la polimerización del ácido láctico, además de una gran estabilidad al aire (21).

## **2.2. Complejos bidentados de Níquel y Paladio**

Un tipo especial de complejos son aquellos que contienen ligandos bidentados, los cuales son compuestos orgánicos que en su estructura contienen átomos donores, capaces de coordinarse a un centro metálico de forma bidentada (22). Este tipo de complejos ha sido reportado por Hurtado (2011), el cual sintetizó complejos metálicos de paladio (II) y níquel (II) con ligandos tipo NCN actuando como ligandos

bidentados (Figura 2), reportándose los estudios de catálisis para los complejos obtenidos. Entre los ensayos efectuados se llevaron a cabo reacciones de polimerización de etileno, de acoplamiento C-C (Suzuki-Miyaura, Mizoroki-Heck) y de aminación oxidativa, obteniéndose rendimientos de hasta 86% en cada reacción catalítica (23).

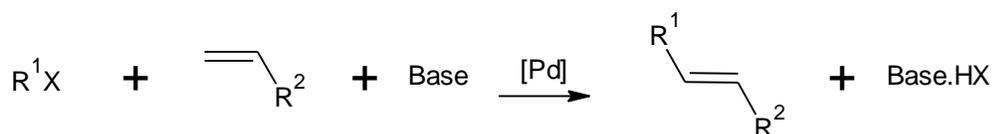


**Figura 2.** Complejos de Pd (II) y Ni (II) con ligandos NCN actuando de forma bidentada

### 2.3. Reacción de Mizoroki-Heck

Una de las reacciones con mayor versatilidad por su química es la reacción de Mizoroki-Heck, que mayormente usa catalizadores de paladio para la creación del nuevo enlace C-C. En esta reacción se aprovecha la capacidad de las especies de Pd (0) de someterse a la adición oxidativa con varios enlaces C-X y la adición de

los productos intermedios R-Pd-X a enlaces insaturados (2). La reacción clásica consiste en la formación de enlaces entre dos centros de carbono  $sp^2$  mediante una sustitución total de un enlace C-H de un alqueno por  $R_1$  del sustrato  $R_1X$  en condiciones básicas, (Figura 3) (24).



**Figura 3.** Reacción de Mizoroki-Heck ( $R_1$  = arilo o vinilo;  $X = \text{I}$  o  $\text{Br}$ ;  $R_2$  = grupo atrayente de electrones)

La reacción de Mizoroki-Heck se ha convertido en una herramienta básica de preparaciones orgánicas, al ser una vía natural para ensamblar moléculas. En cuanto a las condiciones, múltiples tipos de solventes y medios de reacción han sido estudiados. A menudo se han realizado pequeñas variaciones de la estructura del sustrato, la naturaleza de la base, los ligandos, temperatura, presión, etc., conduciendo a resultados impredecibles. Las tendencias en la reactividad y selectividad son irregulares y con frecuencia se rompen cuando nadie se lo espera, calificándose la química de las reacciones Mizoroki-Heck como un “rompecabezas fascinante” (2).

La reacción presenta una de las maneras más simples para obtener diversas olefinas sustituidas, dienos, y otros compuestos insaturados, muchos de los cuales son útiles como colorantes, pantallas UV, productos farmacéuticos, etc. La reacción también es útil en la química de polimerización, que da acceso a polímeros conjugados aplicables, por ejemplo, como nuevos materiales para dispositivos optoelectrónicos (2; 3; 25). La síntesis de ácidos  $\alpha$ -aril propiónicos tales como el Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, Indoprofeno, entre otros (26), se hace por

rutas sintéticas (27; 28), entre las que se destaca una ruta catalítica, ambientalmente limpia, que se hace en dos pasos de reacción: el primer paso es una reacción de Mizoroki-Heck, seguida de una carbonilación (29; 30; 31).

La reacción de Mizoroki-Heck es catalizada generalmente en solución por especies de paladio generadas por complejos de Pd (0), tales como  $[Pd(PPh_3)_4]$  y  $[Pd_2(dba)_3]$  o sales de Pd (II), tales como  $[PdCl_2]$ ,  $[Pd_2(OAc)_3]$ , en presencia de bases débiles orgánicas o inorgánicas (tales como aminas terciarias, carbonato de metales alcalinos, fosfatos y acetatos alcalinos), para neutralizar el ácido HX, formado durante la sustitución del halógeno del Ar-X por la olefina (32; 33).

Una de las desventajas de los anteriores sistemas catalíticos es la precipitación de paladio. La adición de fosfinas lábiles y hemilábiles, previenen la clusterización del metal, aumentando así la estabilidad del sistema, pero al adicionar un pequeño exceso del ligando fosfina se inhibe la reacción (34; 33). Otra situación común se presenta debido a que las altas temperaturas requeridas en las reacciones de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck conducen a una rápida formación de paladio negro (35). Esto, sumado a que las fosfinas poseen una alta toxicidad, dificultan el desarrollo de estos sistemas (33).

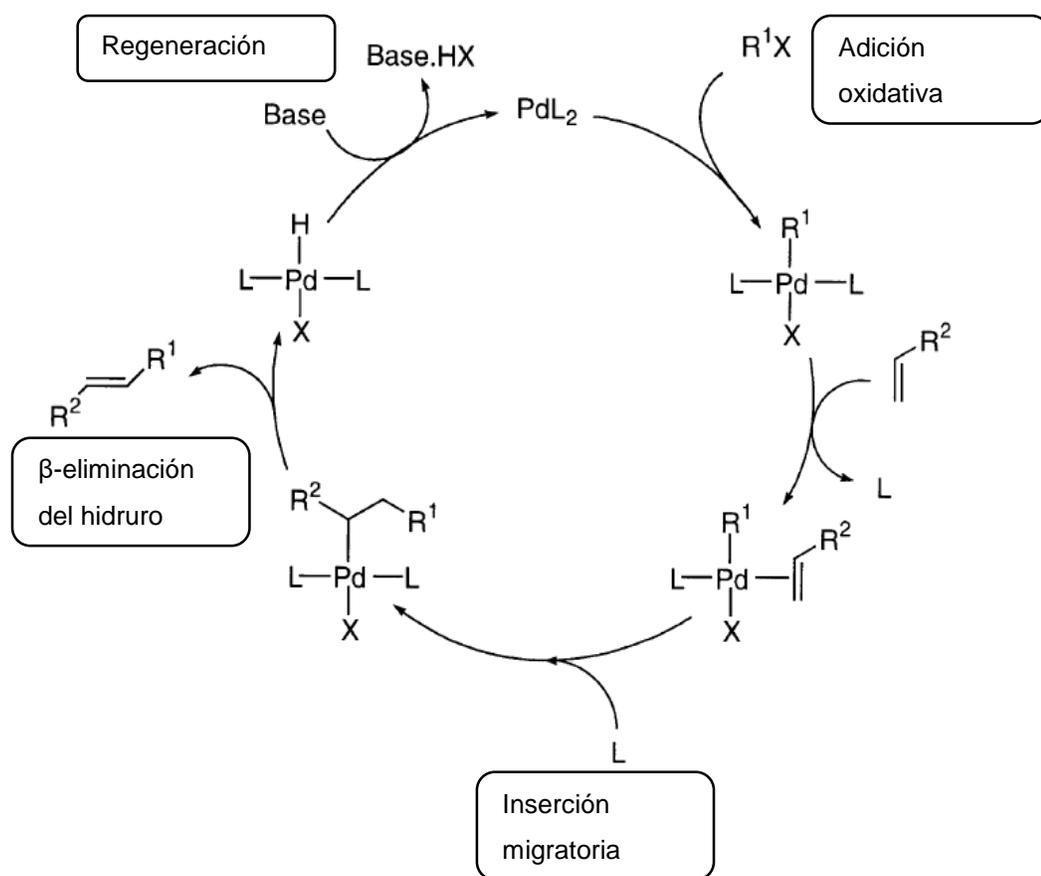
Los ligandos de compuestos nitrogenados no poseen la misma capacidad electrónica que las fosfinas, pero tienen la ventaja de ser generalmente compuestos menos tóxicos y más estables. Los compuestos nitrogenados suelen ser buenos donores de densidad electrónica y malos aceptores de electrones, pero, los compuestos *N*-heterocíclicos se comportan como donores  $\sigma$  y aceptores  $\pi$ , lo que favorece la adición oxidativa facilitando la conversión de los haluros de arilo (36; 37; 38; 39; 40). La estabilidad a altas temperaturas de estos compuestos ha generado que complejos nitrogenados basados en imidazoles, piridinas o triazoles, sean

estudiados por su baja toxicidad y alta estabilidad, comparados con los análogos basados en fosfinas (33).

Kawamura y colaboradores usaron el complejo 2-fenilimidazol-PdCl<sub>2</sub>, en la reacción Mizoroki-Heck entre 4-bromotolueno y *t*-butil acrilato en DMF a 120 °C; con 96% de rendimiento y sin la formación de paladio negro en el transcurso de la reacción (41). En las investigaciones de Hurtado (23), se han realizado las síntesis y caracterizaciones de complejos de paladio con ligandos N-heterocíclicos, usando indazoles, triazoles y pirazoles, los complejos se usaron en la reacción Mizoroki-Heck entre 4-halobenceno y metacrilato de metilo, usando DMF como disolvente y en presencia de Et<sub>3</sub>N, en microondas, con rendimientos del 39% (23).

### 2.3.1. Mecanismo tradicional de la reacción de Mizoroki-Heck

Pueden usarse las sales de paladio por sí solas (por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub>), pero la adición de ciertos ligandos (L) mejoran la eficiencia de la reacción. El uso de complejos metálicos para la reacción de Mizoroki-Heck, inicia con un precursor catalítico de paladio de 14 electrones (PdL<sub>2</sub>). La adición oxidativa con R<sup>1</sup>X ocurre para generar una especie *cis*-RPdXL<sub>2</sub>, la cual cambia a la configuración termodinámicamente más estable, *trans*-RPdXL<sub>2</sub> seguida por la inserción del alqueno al complejo. El alqueno se inserta en el enlace Pd-R<sup>1</sup>, produciendo la formación de un enlace inestable σ C-C. La rotación sobre el enlace C-C produce el nuevo alqueno sustituido, el cual es eliminado del sistema por β-eliminación. Para que el ciclo continúe, la regeneración del complejo PdL<sub>2</sub> es efectuada por la adición de una base que remueve HX del complejo inactivo HPDXL<sub>2</sub> (24).



**Figura 4.** Mecanismo tradicional de la reacción de Mizoroki-Heck

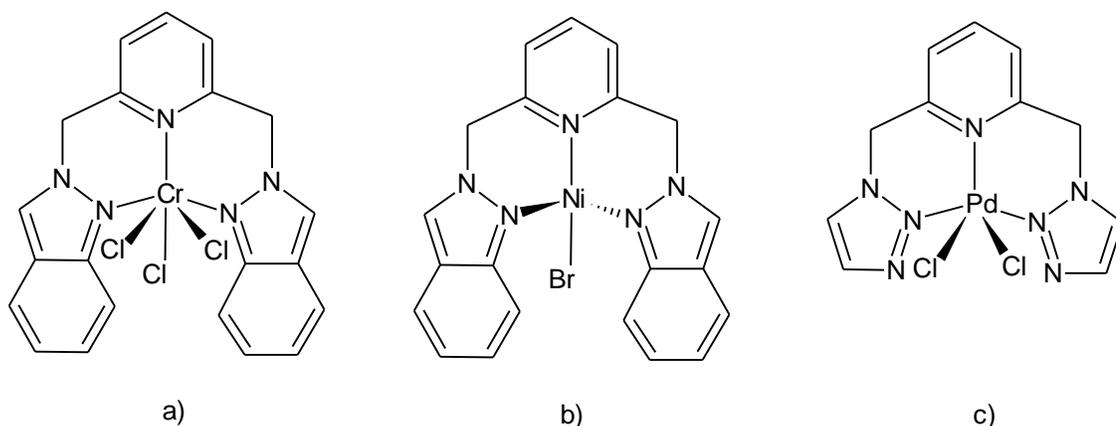
#### 2.4. Complejos metálicos con actividad biológica

Es importante destacar que además de las diversas propiedades catalíticas que los complejos metálicos con ligandos nitrogenados presentan, estos poseen gran potencial en el estudio de nuevos compuestos con actividad biológica. Se ha demostrado que los complejos tienen mayor actividad frente a los ligandos, que en algunos casos no poseen ningún tipo de actividad sobre el mismo tipo de microorganismos bajo condiciones experimentales idénticas (42).

Zabin en el año 2011, informó sobre la actividad antifúngica de complejos de Ni (II) derivados de ligandos 1,2,4-triazoles. Según los análisis de susceptibilidad magnética y espectroscopía electrónica los complejos mostraban estructura plano-cuadrada. Si bien, tanto los ligandos como los complejos fueron activos contra *Aspergillus Niger*, la incorporación del centro metálico mejoró notablemente la actividad. Singh y col. (2012), publicaron que complejos octaédricos de Ni (II) soportados en ligandos derivados de (1,3-difenil-1H-pirazol-4-carboxialdehidopirazol) presentan actividad antifúngica. Los complejos fueron más activos que la molécula libre contra *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus* (43). Bagihalli y col. (2008), informaron sobre la actividad *in vitro* de complejos paramagnéticos con Ni (II) derivados de 1,2,4-triazol (44). Abdalla y col. (2011), informaron sobre la síntesis y caracterización de nuevos complejos de Ni (II) derivados de triazoles. Los compuestos mostraron diferentes geometrías y fueron activos contra *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus niger* y *Candida albicans*. Al igual que en los casos anteriores, se observó que la metalación incrementa significativamente la actividad antifúngica (45).

Complejos de coordinación de Ni (II) que contienen ligandos NNN-donores han sido estudiados con éxito como agentes antimicóticos *in vitro*. En este contexto, Hanan y col. (2011), reportaron la síntesis, caracterización y actividad antifúngica de complejos con ligandos 2,6-piridina-*bis*(2-aminopiridina) o hidroxifenilimina en este estudio se encontró que los complejos metálicos de estos ligandos son agentes antifúngicos más poderosos que los ligandos orgánicos no coordinados (46; 47). Petrović y col., investigaron la actividad antifúngica de complejos de paladio (II) que contienen el ligando trietilamina. Estos compuestos mostraron actividad contra *C. albicans* (48). Complejos pincer de paladio (II) reportados por Lee y colaboradores (2012), han mostrado actividad antimicrobiana (49). Continuando con las investigaciones de compuestos azólicos y triazólicos, se ha reportado la síntesis de

los ligandos: 3,5-bis(3,5-dimetilpirazol)tolueno; 2,6-bis(azolil)piridina y 3,5-bis(indazolil)tolueno (50; 51). Los ligandos se utilizaron para sintetizar complejos organometálicos y de coordinación con Pd (II), Ni (II) y Cr(III) (Figura 5), que presentaron una mejora en la capacidad antibiológica frente al ligando sin coordinar (52; 53; 54; 55). Se cree que la actividad antifúngica de los complejos se debe a factores como solubilidad, conductividad, momento dipolar, mecanismos de permeabilidad celular entre otros (49). La coordinación del ligando al metal incrementa la lipofilidad de los compuestos, cualidad que les permite ingresar por difusión a través de la membrana lipídica del hongo, posteriormente el complejo inhibe el sitio activo de enzimas o síntesis de proteínas lo que deriva en la muerte del microorganismo (56).



**Figura 5.** Complejos de coordinación de Cr (III), Ni (II) y Pd (II) con ligandos derivados de indazoles (a, b) y triazoles (c) respectivamente

## 2.5. *Aspergillus Niger* y aspergilosis

En los últimos años las infecciones producidas por hongos han aumentado debido a que la población de pacientes críticos y con sistemas inmunológicos comprometidos está en aumento a causa de diversas enfermedades y afecciones,

entre ellas cáncer, SIDA, trasplantes de células madres y/o órganos sólidos, entre otros (57; 58). Si bien, se han logrado avances en el diagnóstico clínico y de laboratorio, estas infecciones continúan presentando una alta tasa de mortalidad, generando la necesidad o urgencia de desarrollar nuevos fármacos antifúngicos que además incluyan actividad contra los hongos resistentes emergentes, en especial aquellos que son adquiridos en los hospitales (59; 60; 61). Los *Aspergillus spp.* son la causa principal de mortalidad por micosis pulmonar en pacientes con leucemia aguda, en pacientes receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y en aquellos que han superado la infección por citomegalovirus (62). Se describen diferentes formas clínicas pulmonares, entre las que cabe destacar: aspergilosis pulmonar invasiva (API), aspergilosis crónica y aspergiloma (63). Las características del enfermo determinan el tipo y la gravedad de la aspergilosis; estados de inmunosupresión grave y generalizada como la neutropenia prolongada, se asocian con cuadros invasivos agudos, mientras que estados de inmunosupresión moderados y localizados, como la presencia de cavernas, favorecen formas como el aspergiloma (64). La gravedad de la aspergilosis depende de varios factores, aunque uno de los más determinantes es el estado del sistema inmune del paciente (65).

### **2.5.1. Compuestos usados en el tratamiento contra *Aspergillus Niger***

Un gran número de hongos que causan infecciones graves son resistentes a fármacos antifúngicos. El tratamiento de estas infecciones se ha concentrado en utilizar anfotericina B, el cual sigue siendo utilizado por su amplio espectro de acción y su eficacia, aunque presente efectos secundarios como fiebre, dolor de cabeza y toxicidad o nefrotoxicidad, pues afecta la biosíntesis del colesterol, importante componente de la membrana celular humana (66). También existen otras clases de antifúngicos por ejemplo: antibióticos polienos (anfotericina B, nistatina y nistamicina), no polienos (griseofulvina), caspofungina, ciclopirox, complejos de

coordinación con metales de transición (complejos metálicos triazólicos basados en compuestos azoicos con metales de Ni, Co, Mn y Zn) que comparados con el estándar antifúngico, fluconazol, tuvieron gran efecto inhibitorio por sus interacciones con la pared o membrana celular y la presencia de los metales (67; 45).

Algunos compuestos derivados de azoles han mostrado actividad antifúngica y menos efectos secundarios durante el tratamiento (68). Se destacan los avances encontrados de azoles contra aspergilosis (69; 70; 71), micosis e infecciones viscerales, en estos casos, infecciones al sistema nervioso central fueron tratadas con triazoles como voriconazol, posaconazol y fluconazol exitosamente; cuando las infecciones se diseminan al sistema nervioso central las cifras de mortalidad pueden llegar al 100%, y las terapias convencionales con anfotericina B e itraconazol pueden fallar contra la aspergilosis diseminada en el cerebro en pacientes inmunodeprimidos (72).

Los compuestos triazólicos presentan actividad fungistática y, desde un punto de vista general, su espectro es amplio. La mayor ventaja que ofrecen es que los triazoles de nueva generación presentan una mayor actividad *in vitro* que sus predecesores, razón por la cual amplían su espectro a especies y cepas con resistencia intrínseca o adquirida a éstos (73).

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Generalidades

Para la síntesis de ligandos y complejos se utilizó técnicas Schlenk, disolventes anhidros y atmósfera de nitrógeno. El procedimiento de secado y purificado de los disolventes fue el realizado de acuerdo a los procedimientos reportados en la literatura.

Los complejos obtenidos fueron secados con tratamiento térmico no destructivo a 60 °C durante un mínimo de 24 horas y posteriormente se conservaron al vacío en caja seca hasta su uso.

Para la síntesis de los ligandos y complejos se utilizaron reactivos de partida de procedencia comercial los cuales se usaron sin tratamiento posterior.

#### 3.2. Síntesis de ligandos benzotriazólicos

##### 3.2.1. 1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol) (L<sub>1</sub>)

Una mezcla de benzotriazol (676.6 mg; 5.7 mmol) y trietilamina (1.5 ml; 1.09 mol) se calentó a 130 °C durante 30 minutos con agitación. A esta mezcla se añadió una solución de dicloro m-xileno (500 mg; 2.4 mmol) en tolueno (10 ml), llevándose a reflujo durante 72h con agitación constante, usando técnica Schlenk con atmósfera inerte de nitrógeno. Posterior al tiempo de reacción se realizó secado al vacío para retirar el solvente; el sólido obtenido fue tratado con solución acuosa de NaCl saturada y se realizó extracción con cloroformo (3 x 15 ml). La fase orgánica fue separada y secada con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se agregó éter etílico para precipitar el

ligando, obteniéndose 518.8 mg de un sólido color blanco (Rendimiento: 53.08%). Este ligando (L<sub>1</sub>) es soluble en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, Acetonitrilo, DMSO, THF.

### **3.2.2. (1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona] (L<sub>2</sub>)**

Una mezcla de benzotriazol (586.8 mg; 4.9 mmol) y trietilamina (1.5 ml) se calentó a 130 °C durante 30 minutos, a esta mezcla se agregó una solución de cloruro de isoftaloilo (500 mg; 2.5 mmol) en tolueno (10 ml), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72h con agitación constante, usando técnica Schlenk con atmósfera inerte de nitrógeno. Posterior al tiempo de reacción se secó al vacío para retirar el solvente; el sólido obtenido fue tratado con solución acuosa de NaCl saturada y se realizó una extracción con cloroformo (3 x 15 ml). La fase orgánica es separada y secada con MgSO<sub>4</sub>, se añadió éter etílico para precipitar el ligando de la solución de CHCl<sub>3</sub>, obteniéndose 381.2 mg de un sólido color blanco (Rendimiento: 41.78%). La solubilidad del ligando (L<sub>2</sub>) se da en CHCl<sub>3</sub>, Acetonitrilo, DMSO.

## **3.3. Síntesis de complejos metálicos**

### **3.3.1. Complejos de Níquel**

La síntesis de los compuestos de níquel se realizó mediante procedimiento similar para los dos complejos obtenidos, coordinando el centro metálico con cada tipo de ligando, cada complejo sintetizado corresponde a la fórmula general [NiCl<sub>2</sub>L] donde L corresponde a L<sub>1</sub>: 1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol) y L<sub>2</sub>: (1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona].

Usando técnica Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de NiCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, obtenido por tratamiento térmico del hexahidrato, (34 mg; 0.17 mmol) en metanol

(10 ml) se agregó el correspondiente ligando en exceso (0.30 mmol), manteniendo reflujo por 10h con agitación constante. Las reacciones se siguieron por cromatografía de capa fina. La mezcla resultante se secó al vacío para remover el solvente, cada sólido obtenido se lavó en caliente con  $\text{CHCl}_3$  para eliminar exceso de ligando. Se obtuvieron 53.2 mg de  $\text{NiL}_1$ : Sólido verde (Rendimiento: 66.59%), y 42.6 mg de  $\text{NiL}_2$ : Sólido azul claro (Rendimiento: 50.74%).

### 3.3.2. Complejos de Paladio

El precursor de paladio se preparó a partir de 500mg (2.8 mmol) de cloruro de paladio (II) anhidro al que se agregaron 15 ml de acetonitrilo, se calentó a reflujo por 5 horas en atmósfera inerte de nitrógeno, obteniéndose 468.1mg (1.8 mmol) de  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ . Las reacciones se siguieron por cromatografía de capa fina.

#### 3.3.2.1. $\text{PdL}_1$ : $[\text{Pd}(\text{NN}-(1,1'-[1,3\text{-fenilenbis(metileno)])bis(1H-benzotriazol)))\text{Cl}_2]$

A una solución de  $\text{L}_1$  (100 mg; 0.29 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó 75.2 mg (0.29 mmol) de  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ , la reacción se llevó a reflujo del solvente por 15 horas con agitación, posterior al tiempo de reacción se filtró el sólido obtenido y se lavó en caliente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , acetona y éter etílico, los 127.6 mg del sólido resultante de color amarillo-café fueron secados con tratamiento térmico no destructivo y luego al vacío en caja seca con cama de cloruro de calcio y sílice (Rendimiento: 85%).

#### 3.3.2.2. $\text{PdL}_2$ : $[\text{Pd}(\text{NN}-(1,3\text{-fenilen})\text{bis}[(1H\text{-benzotriazol-1-il})\text{metanona}]))\text{Cl}_2]$

Se agregaron 100 mg (0.27 mmol) de  $\text{L}_2$  en 10 ml de THF calentando a 50 °C hasta completa disolución, a la solución de ligando se añadió una cantidad equimolar de  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  (70 mg; 0.27 mmol), durante 16 horas se mantuvo una temperatura de reflujo con agitación constante, al término de la reacción se filtró y lavó en caliente

con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , acetona y éter etílico. Se obtuvo 55.5 mg de sólido color pardo, que fue secado con tratamiento térmico no destructivo y posteriormente al vacío en caja seca (Rendimiento: 36.32%).

### **3.4. Caracterización de ligandos y complejos**

Temperatura de Fusión: los puntos de fusión fueron determinados en un instrumento con rango máximo de 300 °C (Electrothermal Melting Point) utilizando un tubo capilar y no fueron corregidos.

Espectros de Masas y cromatogramas fueron realizados utilizando un cromatógrafo de gases acoplado a masas GCMS-QP2010 Ultra de marca SHIMADZU con automuestreador AOC-20i+s, con modo de ionización por impacto electrónico a 70eV.

Los Espectros de Infrarrojo (FT-IR) fueron realizados utilizando espectrofotómetros con transformada de Fourier: 1) THERMO SCIENTIFIC NICOLET 6700, utilizando KBr como dispersante y fueron registrados en el rango 4000 – 250  $\text{cm}^{-1}$ , y 2) SHIMADZU-IR Affinity-1 usando accesorio de reflectancia total atenuada (ATR, Attenuated Total Reflectance) de diamante registrando en el rango de 4000 – 650  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de RMN se realizaron en un espectrómetro BRUKER ULTRASHIELD AVANCE II 400, utilizando cloroformo, acetona y dimetilsulfóxido deuterados como disolventes. Los desplazamientos químicos se expresan en (ppm) respecto al TMS y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para la multiplicidad de las señales se emplean las siguientes abreviaturas: singulete (s), doblete (d), triplete (t) y multiplete (m).

### **3.5. Pruebas catalíticas de compuestos de Pd (II) en reacción de Mizoroki-Heck.**

La reacción fue llevada a cabo en un balón de dos bocas, al cual se adicionó una solución del catalizador de paladio en DMF (PdL1: 0.7ml de 0.2126 mg/mL; PdL2: 0.8ml de 0.2024 mg/mL), trietilamina (0.1 mL; 0.72 mmol), 0.1 mL (0.89 mmol) de yodobenceno, y 8 mL de DMF como solvente. Para activar el complejo de paladio se calienta a 140 °C con agitación vigorosa durante 30 minutos, posteriormente se agrega 0.15 mL (1.3 mmol) de estireno en iguales condiciones de temperatura y agitación. El seguimiento de la reacción se realiza por cromatografía de gases, tomando muestras cada hora, durante 12 horas. Se tomaron además muestras en las horas 23 y 24 de reacción, agregando 0.1 mL de N(Et)<sub>3</sub> después de cada toma de muestra. El equipo usado para el seguimiento de la reacción fue un cromatógrafo HP Agilent serie 6890 CG usando una columna HP5 – 5% fenil metil siloxano. Los productos obtenidos de la reacción fueron separados y caracterizados por cromatografía de gas acoplado a masas, usando GCMS-QP2010 Ultra, marca SHIMADZU.

### **3.6. Estudio in vitro de los ligandos y complejos frente a *Aspergillus Niger***

Para la evaluación de la actividad antifúngica se utilizó el método de microdilución en caldo, método estandarizado y recomendado por la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (74).

El procedimiento se hizo de acuerdo a las recomendaciones de la CLSI M38-A. La cepa empleada fue suministrada por el laboratorio de docencia del Departamento de Biología de la Universidad del Valle. El grupo de microbiología de la Universidad del Valle realizó los ensayos biológicos.

Para el crecimiento del hongo se usa el método de microdilución en caldo, utilizando caldo Mueller Hinton (MH), además se usa el método de difusión en agar de papa y dextrosa (PDA, por sus cifras en inglés *potato dextrose agar*), los medios de cultivo fueron incubados a 35 °C durante 5 días. Se aumentó la concentración de conidias<sup>1</sup>. Para ello se tomaron conidias de un cultivo joven de *A. Niger* (5 días) y se suspendieron en 1 mL de solución salina, se agitó fuertemente. A partir de este inóculo inicial, se prepara una dilución 10<sup>-1</sup> en un tubo eppendorf con solución salina, para usarse en el ensayo de prueba. Se verifica el número de conidias por el método de recuento estándar en placa en agar PDA, obteniéndose un valor de 1.15 x 10<sup>5</sup> esporas/mL.

Posteriormente, se procedió a realizar los ensayos por los dos métodos mencionados, teniendo en cuenta el protocolo recomendado por la CLSI. En ambos casos se utilizó el medio de cultivo Mueller Hinton. Se prepararon las diluciones de 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625, 0.03125 µg/mL para cada uno de los compuestos a ensayar, como control positivo se utilizó el ketoconazol a una concentración de 16 µg/mL; y como control negativo el inóculo del hongo *A. Niger*, sin ninguna sustancia de prueba. Las placas de microdilución fueron incubadas a 35°C por cinco días, tiempo después del cual se leyeron los resultados. Se observó que con ambos métodos se obtuvo el mismo resultado. Finalmente, se escogió el método de microdilución en caldo ya que ofrece mayores facilidades de operación durante el montaje de los ensayos. Adicionalmente, se hicieron pruebas para verificar si hubo o no inhibición en el crecimiento de *A. Niger* en placas de Agar PDA.

---

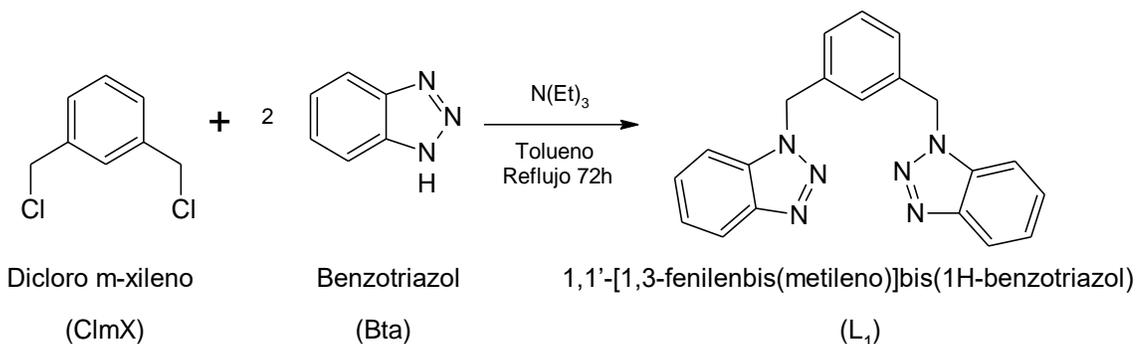
<sup>1</sup> Esporas asexuales no móviles que se forman exógenamente en el ápice o en el lado de una célula esporágena.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIONES

### 4.1. Síntesis y caracterización de ligandos benzotriazólicos NN

#### 4.1.1. 1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol) (L<sub>1</sub>)

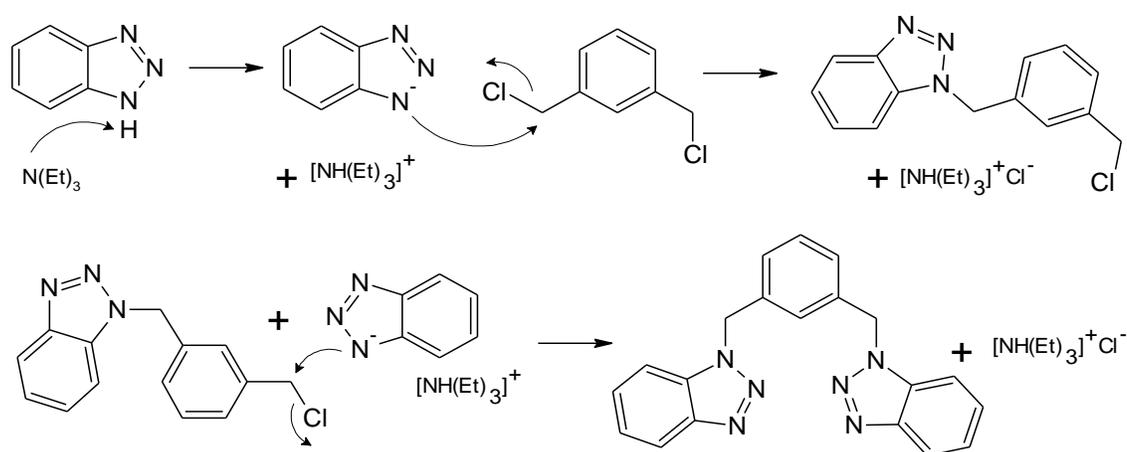
Este ligando se prepara por reacción directa de: dicloro m-xileno, 1H-benzotriazol, N(Et)<sub>3</sub> y tolueno a reflujo por un periodo de 72 horas (esquema 1). El producto precipita como un sólido blanco, estable al aire, con un rendimiento de 53.08% y punto de fusión a 138 °C. Se propone el mecanismo de reacción mostrado en el Esquema 2 para la síntesis de L<sub>1</sub>. En el primer paso de la reacción la trietilamina sustrae el hidrógeno 1H del benzotriazol, dando lugar a un complejo aniónico. Posteriormente, un ataque nucleófilo por parte de este complejo sobre el carbono halogenado del Clmx provoca la sustitución del átomo de cloro por el grupo benzotriazólico. El segundo átomo de cloro en el nuevo fragmento heterocíclico es sustituido por la segunda molécula de benzotriazol, obteniéndose el ligando L<sub>1</sub>.



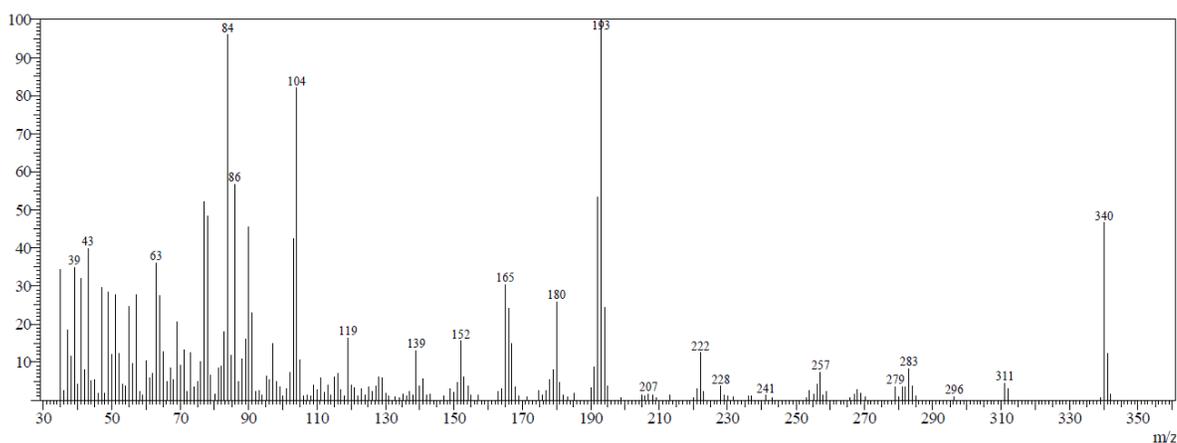
**Esquema 1.** Síntesis de L<sub>1</sub>

El ligando fue caracterizado por FT-IR, espectrometría de masas, RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, en acetona-d<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub>), las asignaciones de las señales a cada átomo C o H se corroboran con ayuda de estudios bidimensionales. Medidas de espectrometría de masas, realizadas mediante técnicas de impacto electrónico, permitieron observar

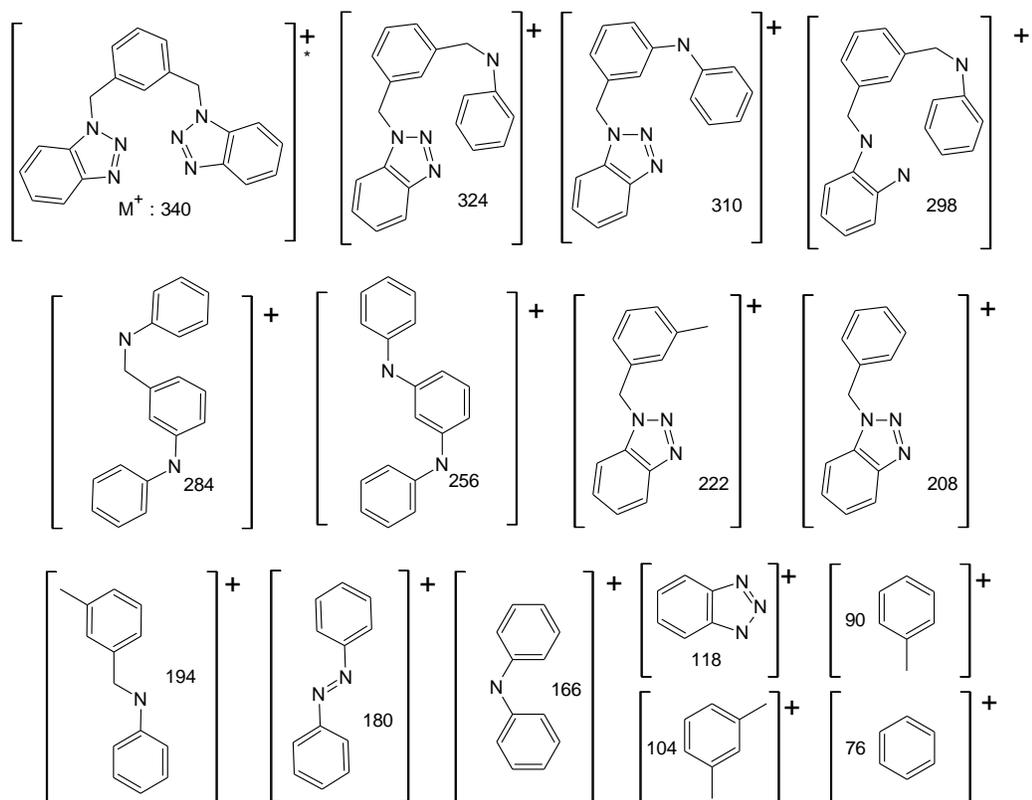
el ion molecular esperado  $m/z = 340$   $[M]^+$ . La espectroscopia infrarroja indica la formación del enlace entre el carbono metilénico del precursor dicloro m-xileno y el nitrógeno del anillo benzotriazólico, la banda característica N-H a  $3400\text{ cm}^{-1}$  del benzotriazol está ausente, mientras a  $1452.40\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda indicando tensión del enlace N-C creado. El espectro de masas y las diferentes fragmentaciones para  $L_1$  se encuentran en las figuras 4.1 y 4.2, el espectro de FTIR y las asignaciones para las bandas características se pueden observar en los Anexos A1 y A2.



**Esquema 2.** Propuesta de mecanismo de reacción para  $L_1$



**Figura 6.** Espectro de Masas para  $L_1$

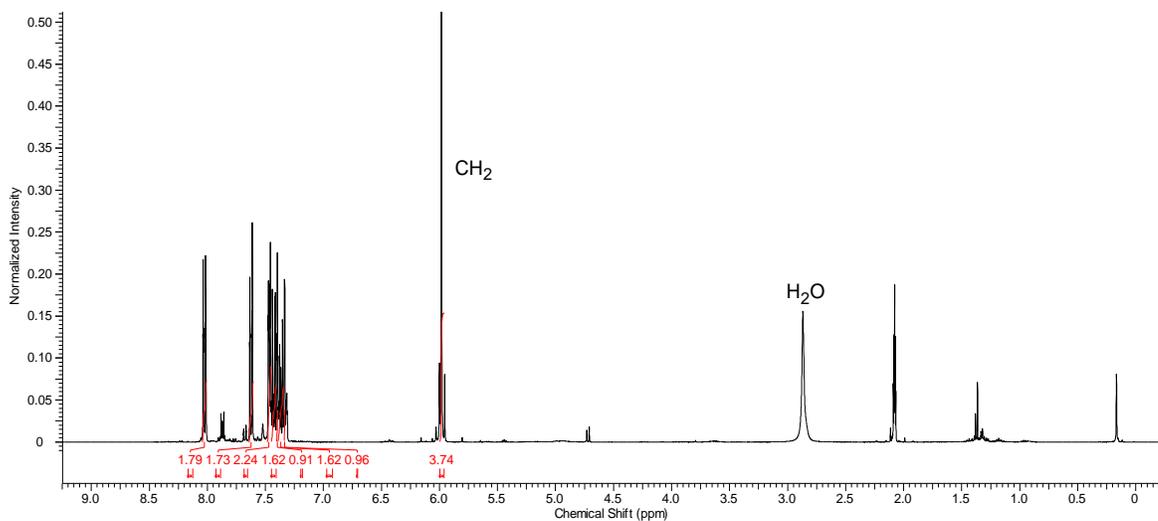


**Figura 7.** Posibles fragmentaciones de L<sub>1</sub> tras impacto electrónico (se indican los valores de m/z para los iones)

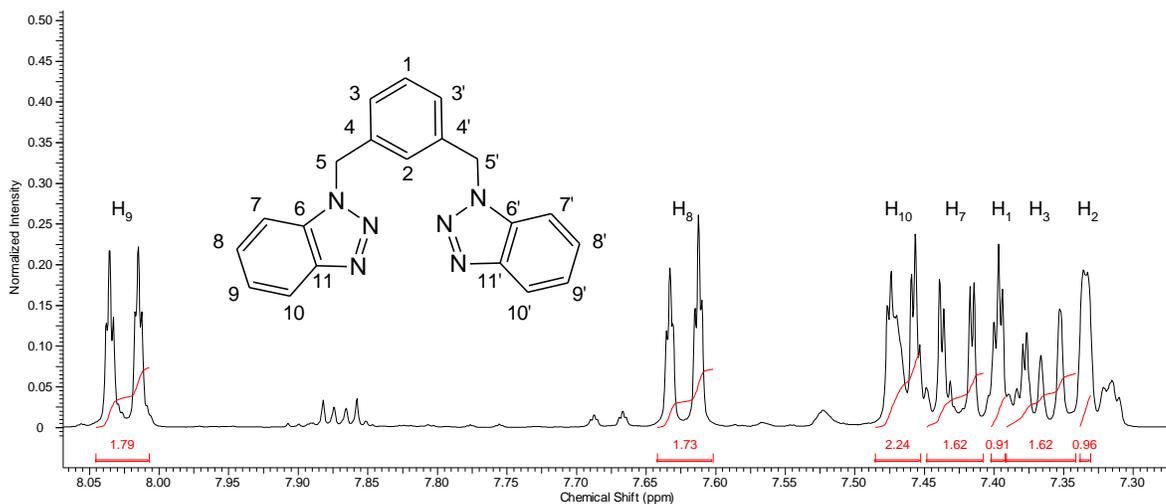
En la figura 8 se observa el espectro RMN <sup>1</sup>H correspondiente a L<sub>1</sub>. En este espectro se observan los cuatro protones del benceno como singulete H<sub>2</sub>, doblete H<sub>3</sub> y singulete H<sub>1</sub> a 7.33, 7.37 y 7.4 ppm respectivamente, estas señales son confirmadas por el valor de sus integrales y la información arrojada por los análisis bidimensionales, los cuales se pueden observar en los anexos A2, A3 y A4 para COSY, DEPT y HMBC respectivamente. Los protones H<sub>3</sub> del benceno mostraron constantes de acoplamiento de 5.46 Hz. El singulete a 5.98 ppm que integra para 4H es asignado a los grupos conectores CH<sub>2</sub> entre el anillo central y los benzotriazoles, señal confirmada por el espectro DEPT. Existe un desplazamiento hacia campo bajo de esta señal respecto a los CH<sub>2</sub> en el reactivo de partida dicloro m-xileno donde aparecían a 4.63 ppm. Estudios de <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (COSY) permitió confirmar

las asignaciones para cada H con base a las interacciones que se muestran, las señales a 7.43, 7.47, 7.62 y 8.03 corresponden a los hidrógenos H<sub>7</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>8</sub> y H<sub>9</sub> de los benzotriazoles respectivamente. Todos los datos obtenidos son consistentes con la formulación propuesta.

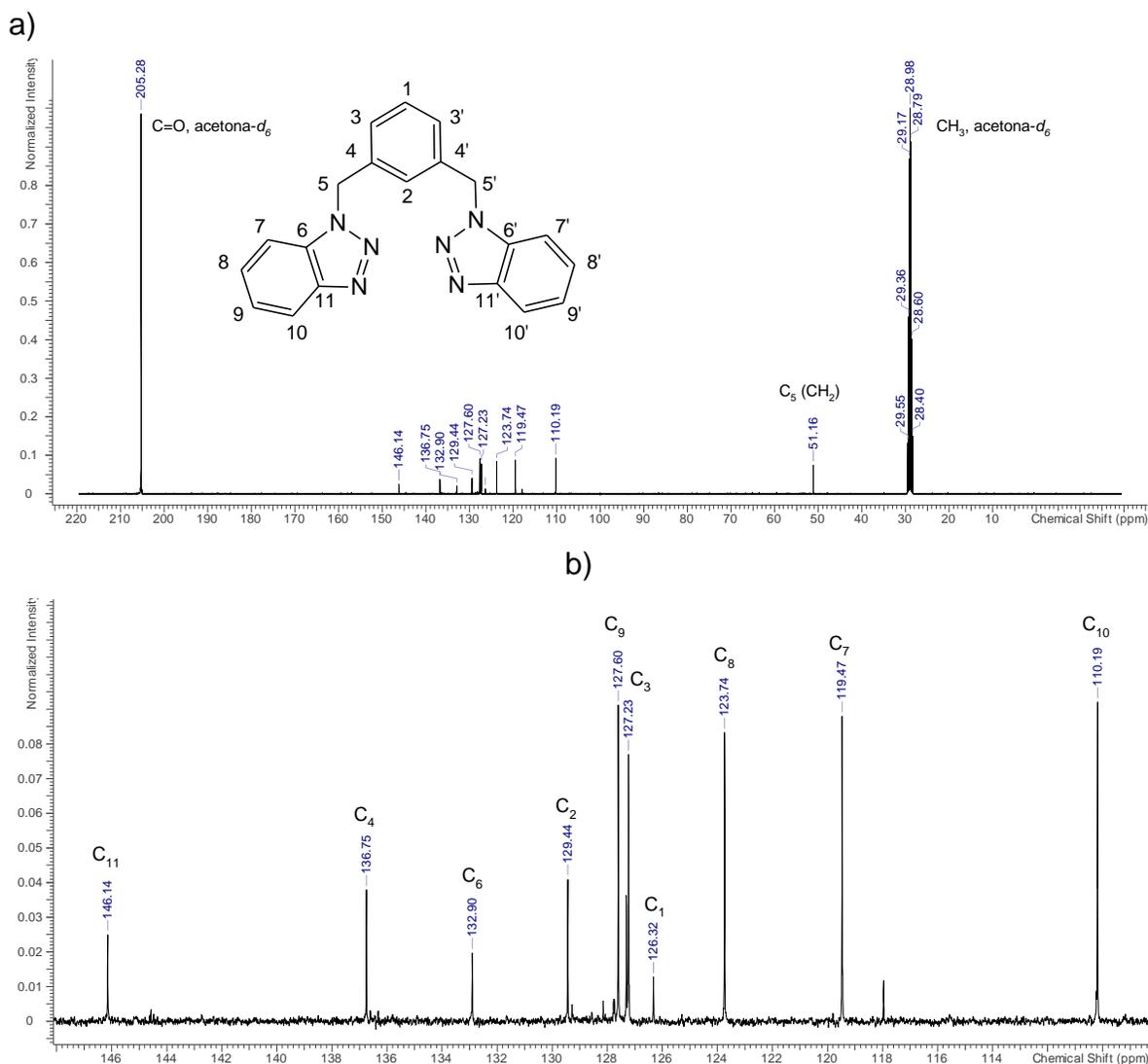
a)



b)



**Figura 8.** Espectro RMN <sup>1</sup>H para L<sub>1</sub> en acetona-d<sub>6</sub>, a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática



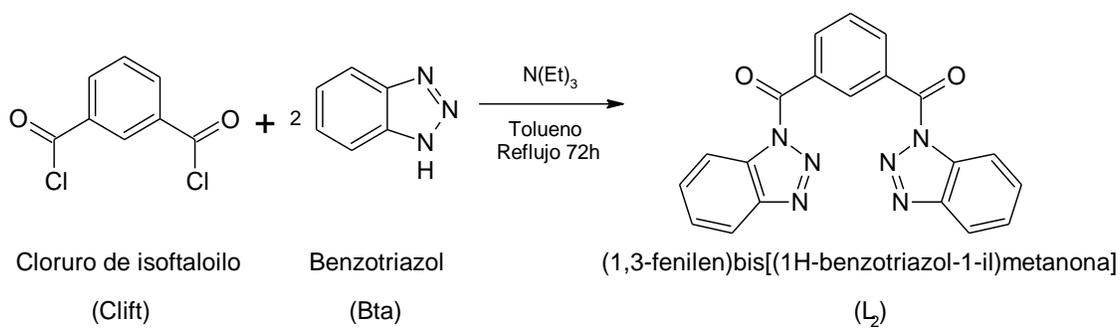
**Figura 9.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  para  $\text{L}_1$ , a) Espectro completo, b) Ampliación de la zona aromática

Se asignan señales en RMN  $^{13}\text{C}$  a cada carbono, corroborando con los estudios bidimensionales (DEPT, HMBC y HSQC, correspondientes a las figuras A3, A4, A5 respectivamente de los anexos). En la figura 9 se observa el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  para  $\text{L}_1$ . La señal a 51.16 ppm se asigna a los  $\text{CH}_2$  (indicados 5 y 5' en la figura 9), para los carbonos cuaternarios  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_{11}$  se establecen las señales a 132.90 ppm, 136.75 y 146.14 ppm respectivamente. La señal a 129.44 ppm corresponde a  $\text{C}_2$ ,

La asignación de esta señal es importante por cuanto este es el C a través del cual se produciría el enlace M-C en caso de formación del complejo tipo pincer NCN.

#### 4.1.2. (1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona] (L<sub>2</sub>)

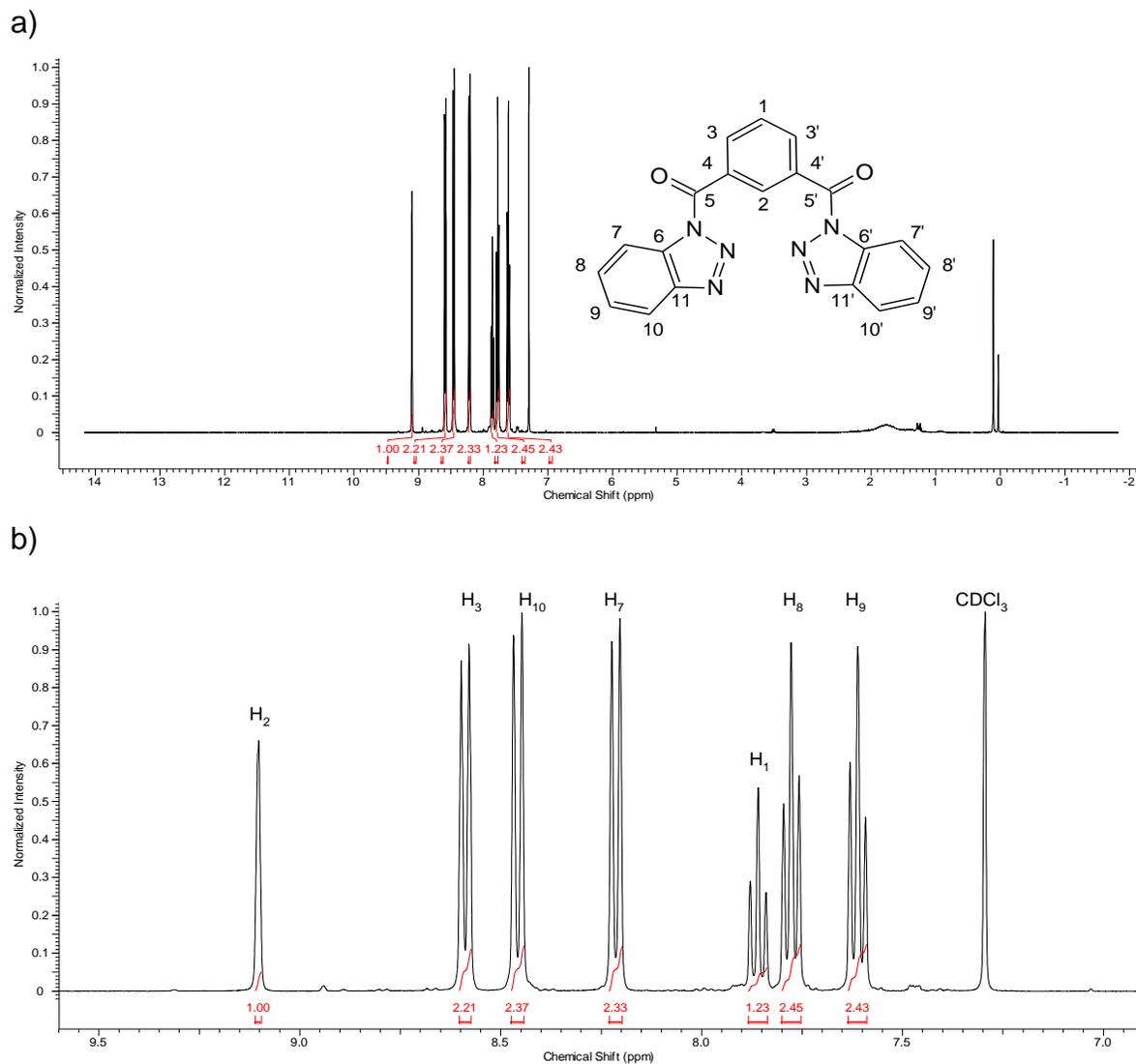
Por reacción directa de cloruro de isoftaloilo, benzotriazol y N(Et)<sub>3</sub> en tolueno durante 72 horas se obtuvo L<sub>2</sub> (esquema 3). El mecanismo de reacción para L<sub>2</sub> se propone en el esquema A1 de los anexos.



**Esquema 3.** Síntesis de L<sub>2</sub>

El compuesto generado precipita como un sólido blanco, estable al aire, con un rendimiento de 41.78% y punto de descomposición a 184 °C. El ligando fue caracterizado por FT-IR, espectrometría de masas, RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, en CDCl<sub>3</sub>), las asignaciones se corroboran con ayuda de estudios bidimensionales. Medidas de espectrometría de masas, realizadas mediante técnicas de impacto electrónico, permitieron observar el ion molecular esperado m/z = 368 [M]<sup>+</sup>. La espectroscopia infrarroja indica la formación del enlace entre el carbono carboxílico del precursor cloruro de isoftaloilo y el nitrógeno del anillo benzotriazólico, la banda característica N-H a 3400 cm<sup>-1</sup> del benzotriazol está ausente, mientras que se observa en 1695.43 cm<sup>-1</sup> la banda característica de los grupos carbonilos, y a 1450.47 cm<sup>-1</sup> se observa una banda indicando tensión del enlace N-C creado. El espectro de masas y las diferentes fragmentaciones para L<sub>2</sub> se encuentran en los Anexos, figuras A6 y A7,

al igual que el espectro de FTIR y las asignaciones para las bandas características, figura A8 y tabla A3.

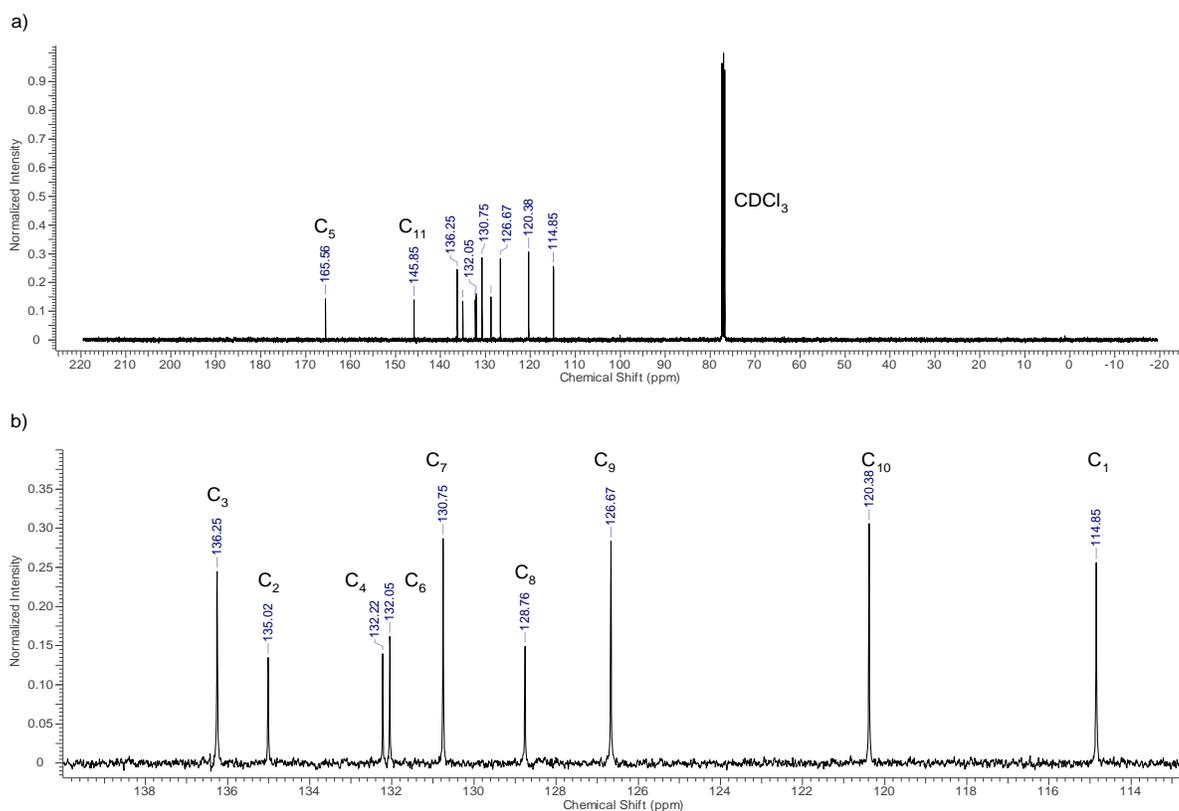


**Figura 10.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  para  $\text{L}_2$ , a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el segundo ligando ( $\text{L}_2$ ) con las señales asignadas a cada hidrógeno y la numeración de la molécula se encuentran en la figura 10. El

triplete a 7.61 ppm (H<sub>9</sub>, 2H) y 7.78 ppm (H<sub>8</sub>, 2H) con constantes de acoplamiento J= 7.8 Hz (x2) y J=7.7 Hz (x2) respectivamente, y los dobletes a 8.21 ppm (H<sub>7</sub>, J= 8.2 Hz) y 8.46 ppm (H<sub>10</sub>, J= 8.2 Hz) corresponden a los hidrógenos de los anillos benzotriazólicos. La señal a 7.86 ppm perteneciente a H<sub>1</sub> que integra para 1H, muestra un triplete característico para el hidrógeno de esta naturaleza, con una constante de acoplamiento de J= 7.9 Hz (x2), el doblete a 8.59 ppm, integra para 2H, corresponde a H<sub>3</sub> y su constante de acoplamiento es J= 8.2 Hz, a 9.1 ppm se encuentra el singulete perteneciente a H<sub>2</sub>, señal que integra para 1H, y es el protón que sirve de referencia en el análisis de los espectros de los complejos metálicos para corroborar la formación de enlace metal- carbono. Todos los datos obtenidos fueron verificados con análisis bidimensionales y son consistentes con la formulación propuesta (COSY, Figura A9 de los anexos).

En la figura 11 se observa el espectro RMN <sup>13</sup>C para L<sub>2</sub>, indicando la asignación de cada señal a los carbonos correspondientes, la señal a 165.56 ppm perteneciente a C<sub>5</sub> corresponde a los carbonos cuaternarios de los carbonilos conectores. Las señales a 145.85, 132.22 y 132.05 ppm son asignadas a los carbonos cuaternarios C<sub>11</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>6</sub> respectivamente. La señal a 135.02 ppm correspondiente a C<sub>2</sub> (CH) es una asignación importante pues permite saber si hay o no enlace M-C al reaccionar con un centro metálico. Las asignaciones fueron realizadas corroborando con análisis bidimensionales (DEPT y HMBC, figuras A10 y A11 de los anexos) y son acordes con la propuesta formulada.



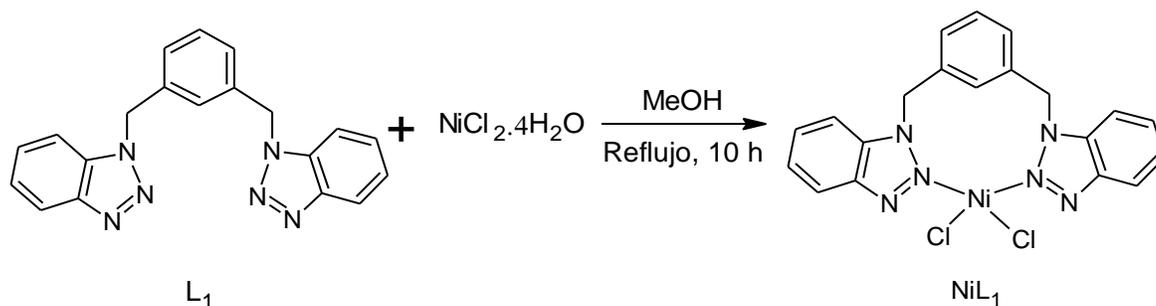
**Figura 11.** Espectro RMN <sup>13</sup>C para L<sub>2</sub>, a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada

## 4.2. Síntesis y caracterización de complejos metálicos

Los ligandos NCN pueden coordinarse a un centro metálico de forma tridentada o bidentada y generar complejos muy estables con altos rendimientos. Protocolos descritos en la literatura han demostrado que es posible sintetizar complejos pincer ciclometalados de paladio (II) y níquel (II) utilizando ligandos NCN con compuestos del respectivo metal, sin embargo, se ha evidenciado que por las mismas rutas sintéticas y con ligandos de la misma naturaleza, es posible obtener complejos con los ligandos NCN actuando de forma bidentada (NN). A continuación, se discute la síntesis y caracterización de los complejos elaborados.

#### 4.2.1. NiL<sub>1</sub>: [Ni(NN-(1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)])bis(1H-benzotriazol)) Cl<sub>2</sub>]

Para preparar el complejo NiL<sub>1</sub> se hizo reaccionar cloruro de níquel tetra hidratado (NiCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O) con L<sub>1</sub> en metanol. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por un periodo de 10 horas (Esquema 4). Después de lavar en caliente con CHCl<sub>3</sub> el complejo se obtiene como un sólido verde estable al aire y con rendimiento de 66.59%.



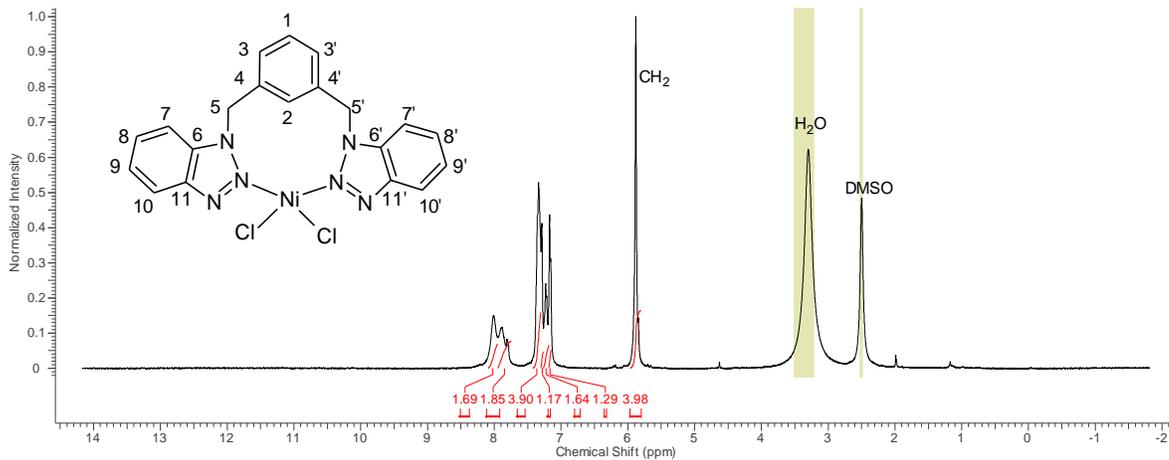
**Esquema 4.** Síntesis de NiL<sub>1</sub>

El complejo fue caracterizado por FT-IR y RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C), las asignaciones se corroboran con ayuda de estudios bidimensionales. En la figura 12 se muestra el espectro RMN <sup>1</sup>H y la numeración utilizada para hacer las asignaciones durante la caracterización del complejo.

El espectro de RMN <sup>1</sup>H muestra la coordinación del ligando al centro metálico evidenciado por el desplazamiento en las señales asignadas a cada protón para el ligando sin coordinar. La señal del protón H<sub>2</sub> aparece a 7.22 ppm desplazada a campo alto respecto al ligando libre, L<sub>1</sub>, lo que da cuenta de la coordinación bidentada del ligando al centro metálico. El grupo metileno (CH<sub>2</sub>) conector entre el anillo aromático central y los benzotriazoles aparece a 5.88 ppm como un singulete ancho, desplazado a campo alto por efectos de la coordinación. No se observa el perfil espectroscópico de un sistema AB, la evidencia sugiere una coordinación

simétrica, del tipo AA, a través del segundo nitrógeno de cada anillo benzotriazólico hacia el centro de níquel.

a)



b)

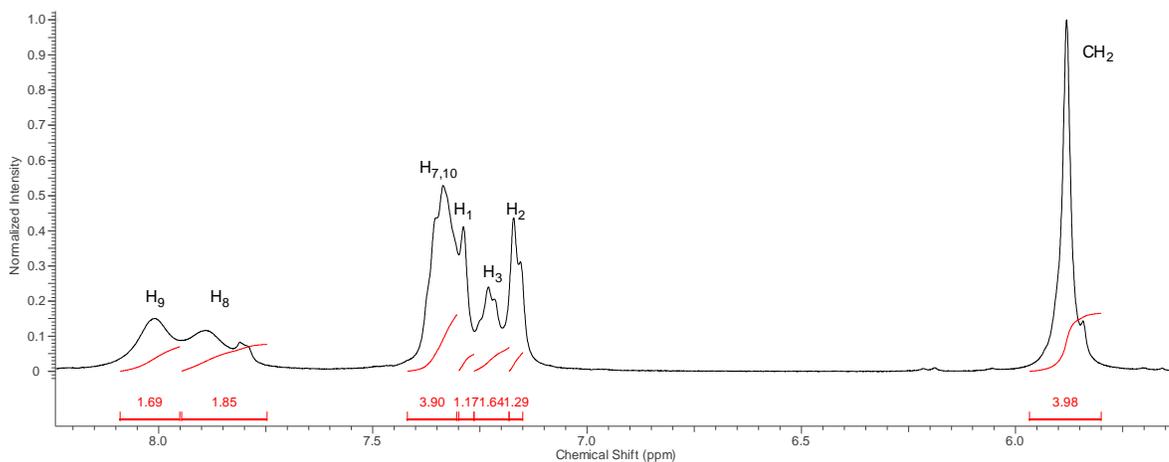
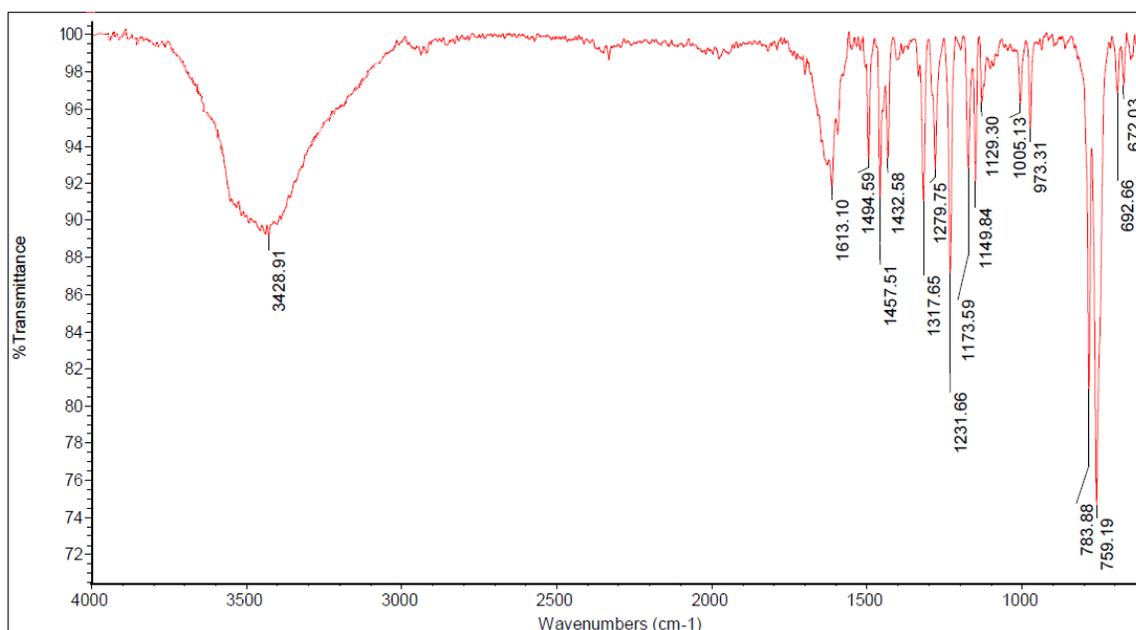


Figura 12. Espectro RMN  $^1\text{H}$  para  $\text{NiL}_1$ , a) espectro completo, b) zona ampliada



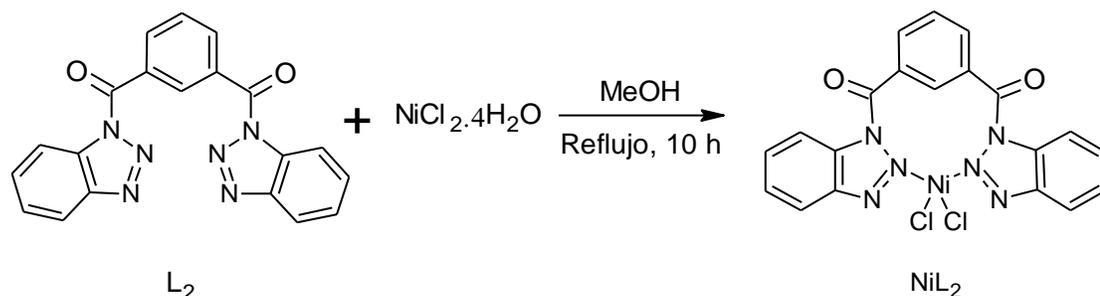
**Figura 13.** Espectro IR para NiL<sub>1</sub>

Al comparar los espectros infrarrojos para NiL<sub>1</sub> (Figura 13) y L<sub>1</sub> (Figura A1) se observa un leve desplazamiento en las bandas y la desaparición de la banda característica del estiramiento simétrico N-N en los benzotriazoles del ligando que se pronunciaba hacia los 1078.21 cm<sup>-1</sup>, esto se ve asociado con la coordinación del ligando al centro metálico de níquel a través de la parte nitrogenada del ligando. Todos los datos obtenidos son consistentes con la formulación propuesta. Debido a la baja solubilidad del compuesto no fue posible la obtención de monocristales.

#### 4.2.2. NiL<sub>2</sub>: [Ni (NN-(1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona])) Cl<sub>2</sub>]

Para preparar el complejo NiL<sub>2</sub> se hizo reaccionar cloruro de níquel tetrahidratado (NiCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O) con L<sub>2</sub> en metanol. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por un periodo de 10 horas (Esquema 5). Después de lavar en caliente con CHCl<sub>3</sub> el complejo se obtiene como un sólido verde estable al aire y con rendimiento de 50.7%. El compuesto obtenido es insoluble en todos los solventes ensayados, lo

cual dificultó la caracterización del complejo, se realizó espectroscopia FTIR del complejo en estado sólido para evidenciar la posible coordinación del ligando al centro de níquel.



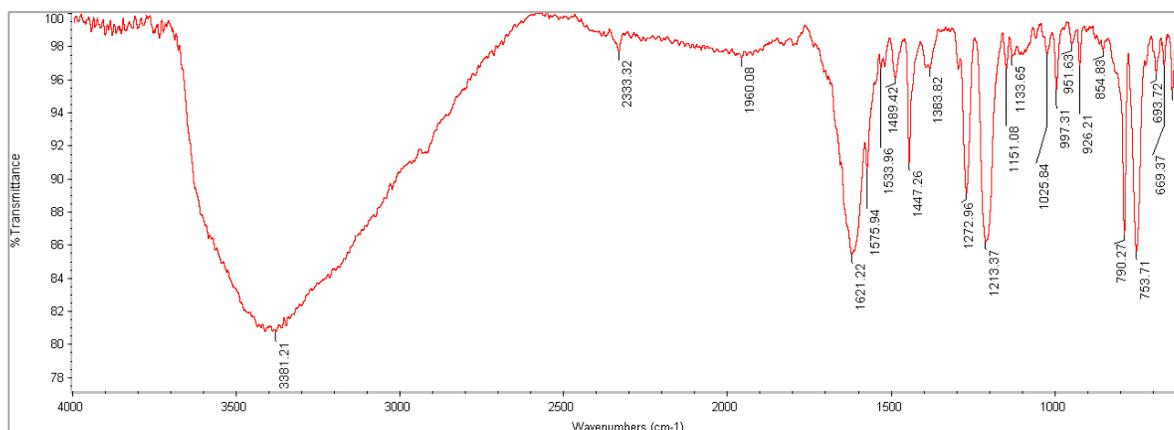
**Esquema 5.** Síntesis de  $NiL_2$

El espectro FTIR de la figura 14 muestra las bandas características del ligando. Una observación de los espectros muestra que se produce un desplazamiento, generalmente hacia frecuencias más altas, de las bandas en el complejo con respecto a sus posiciones en el ligando libre. Estos desplazamientos confirman la coordinación del ligando al centro metálico. Las bandas más características se encuentran resumidas en la tabla 4.1 (los valores para las bandas se dan en  $cm^{-1}$ ).

**Tabla 4.1.** Bandas típicas de  $L_2$  y su presencia en  $NiL_2$ .

	$L_2$	$NiL_2$
$\nu(C-H)_{ar}$	3082.25	-
$\nu(C=O)_{aire}$	-	2333.32
$\nu(C=O)$	1695.43	1621.22
$\nu(C=C-C)_{ar}$	1487.12	1489.42
$\nu(C-N)$	1450.47	1447.26
$\delta(C-H)$	1209.37	1213.37
$\nu(N-N)_{bta}$	1039.63	1025.84
Disrupción del anillo (bta)	869.89	854.83

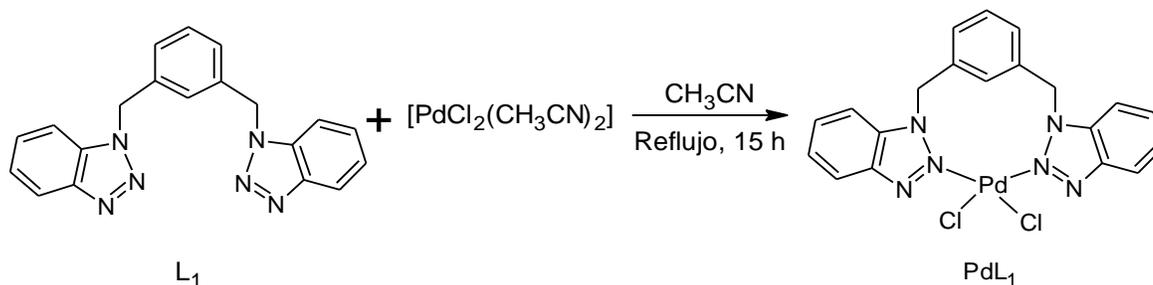
El carácter higroscópico del compuesto se evidencia en el espectro FTIR, para el complejo NiL<sub>2</sub> aparece una banda muy intensa y ancha que se extiende desde 3700 hasta 2400 cm<sup>-1</sup>, hecho que impide la identificación de la banda correspondiente a ν(C-H) de los anillos aromáticos.



**Figura 14.** Espectro FTIR del complejo NiL<sub>2</sub>

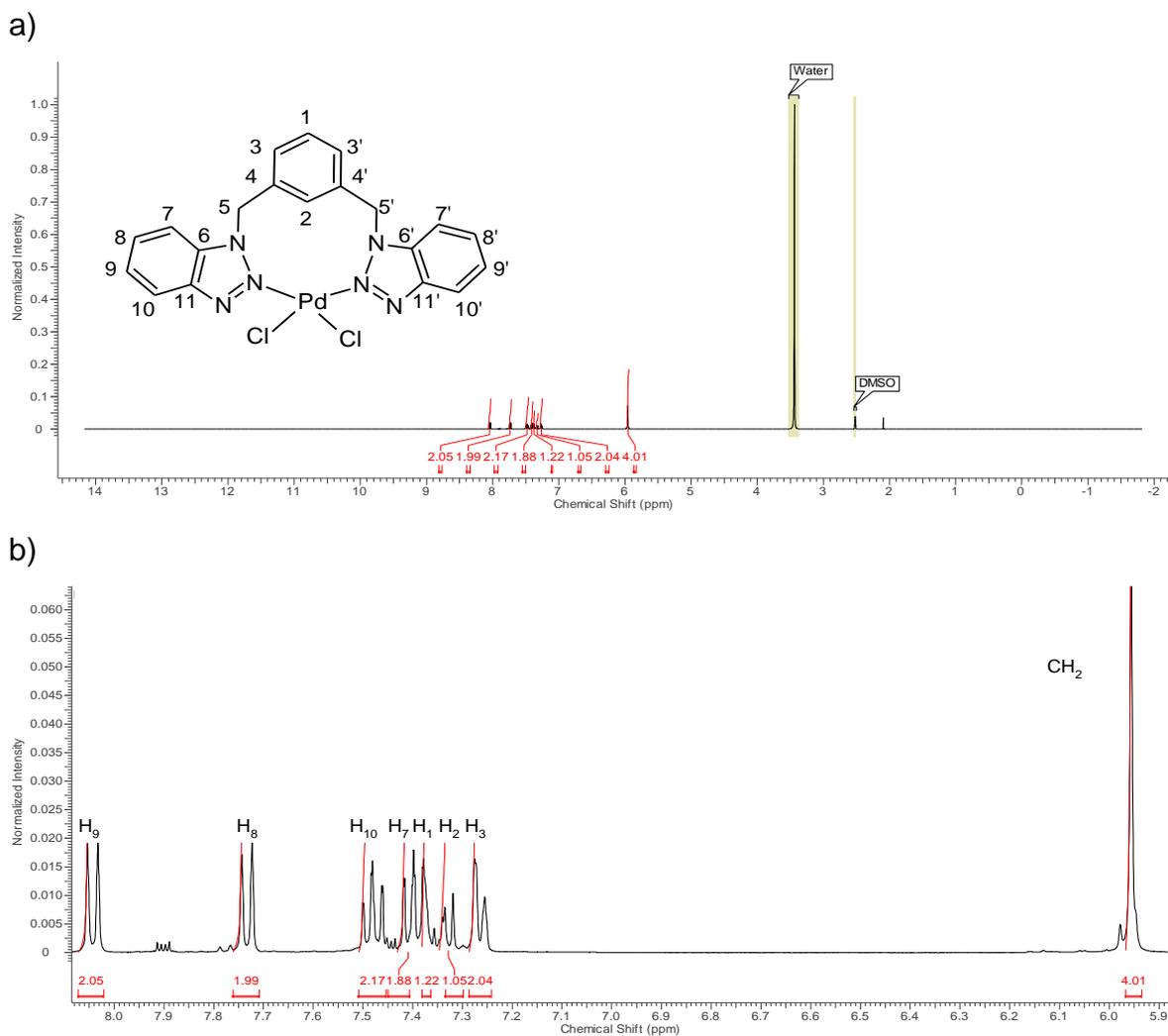
#### 4.2.3. PdL<sub>1</sub>: [Pd (NN-( 1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol))) Cl<sub>2</sub>]

Para preparar este compuesto se hizo reaccionar el ligando L<sub>1</sub> con [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] en acetonitrilo a reflujo constante durante 15h (Esquema 6). Posterior al proceso de filtrado, lavado y secado se obtuvo un sólido de color amarillo-café, estable al aire, con un rendimiento del 85%.



**Esquema 6.** Síntesis de PdL<sub>1</sub>

El compuesto obtenido fue caracterizado mediante técnicas FTIR y RMN ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) uni- y bidimensional para una completa asignación de las señales.

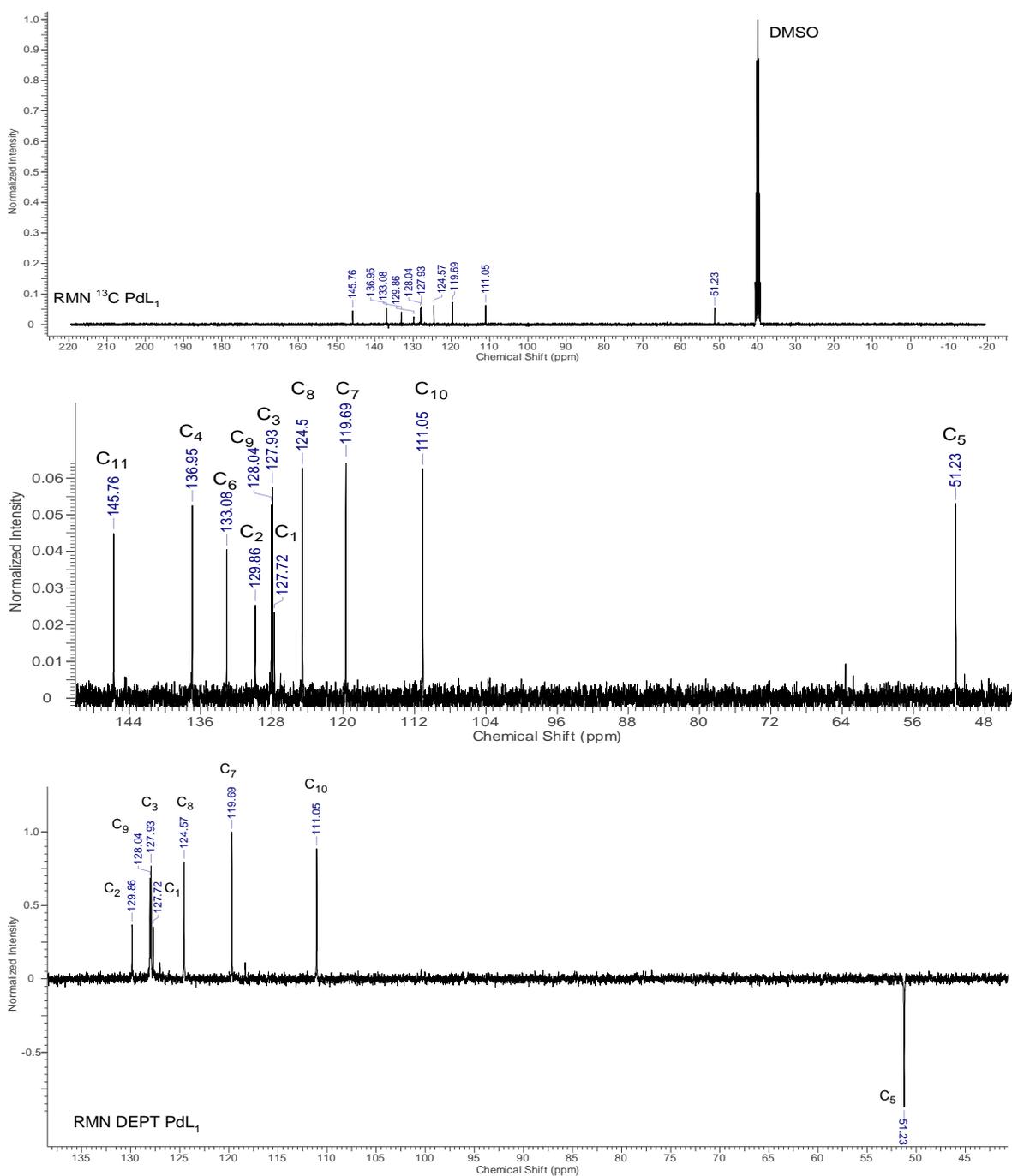


**Figura 15.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  para PdL1

En la figura 15 se muestra el espectro  $^1\text{H}$ -RMN del complejo PdL1. En este se puede apreciar un desplazamiento de las bandas debido a la coordinación al centro metálico, la presencia del H<sub>2</sub> a 7.33 ppm como un doblete ( $J = 6.6$  Hz) indica coordinación de manera bidentada tipo NN al centro metálico, los grupos metilenos (CH<sub>2</sub>) conectores entre el anillo aromático central y los benzotriazoles se presentan

a 5.96 ppm como un singulete. No se observa el perfil espectroscópico de un sistema AB, pues se mantienen las bandas características del L<sub>1</sub> indicando que no hubo un cambio mayor en el ambiente químico de los protones diferente al producido por la coordinación al centro metálico. Los protones H<sub>3</sub> del anillo aromático central aparecen como un doblete a 7.27 ppm (J = 7.2 Hz), el protón concerniente a H<sub>1</sub> se destaca a los 7.38 ppm como multiplete que integra para 1H.

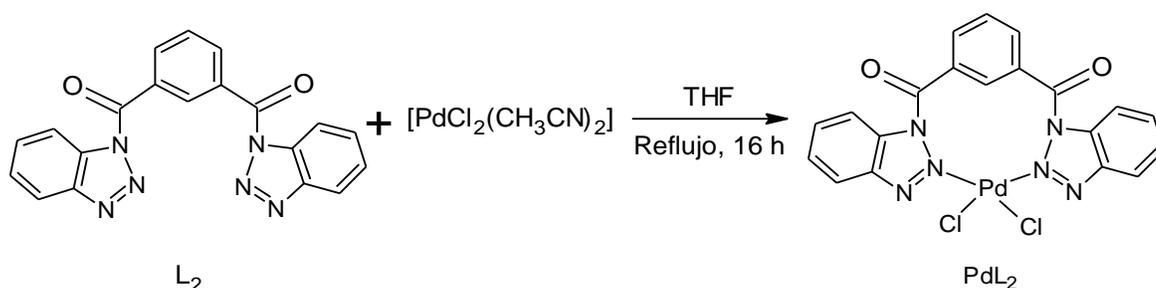
En la figura 16 se presentan los espectros RMN <sup>13</sup>C y DEPT para PdL<sub>1</sub>. Con métodos de RMN bidimensionales se asignan las señales de carbono de la molécula, obteniéndose para los carbonos cuaternarios las señales a 145.76 ppm (C<sub>11</sub>), 136.95 ppm (C<sub>4</sub>) y 133.08 ppm (C<sub>6</sub>). A 129.86 ppm se encuentra la señal de C<sub>2</sub>, visible en el DEPT, señal importante que indica que no hay enlace M-C, y que ratifica lo observado en el espectro RMN <sup>1</sup>H: la coordinación con el centro metálico fue de forma bidentada NN. En el rango de 111.05 ppm a 128.04 ppm se observan las señales para los demás carbonos terciarios. La señal a 51.23 ppm corresponde a C<sub>5</sub>, de los grupos metilenos.



**Figura 16.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$ , superior: Espectro completo, centro: zona ampliada, inferior: DEPT para  $\text{PdL}_1$

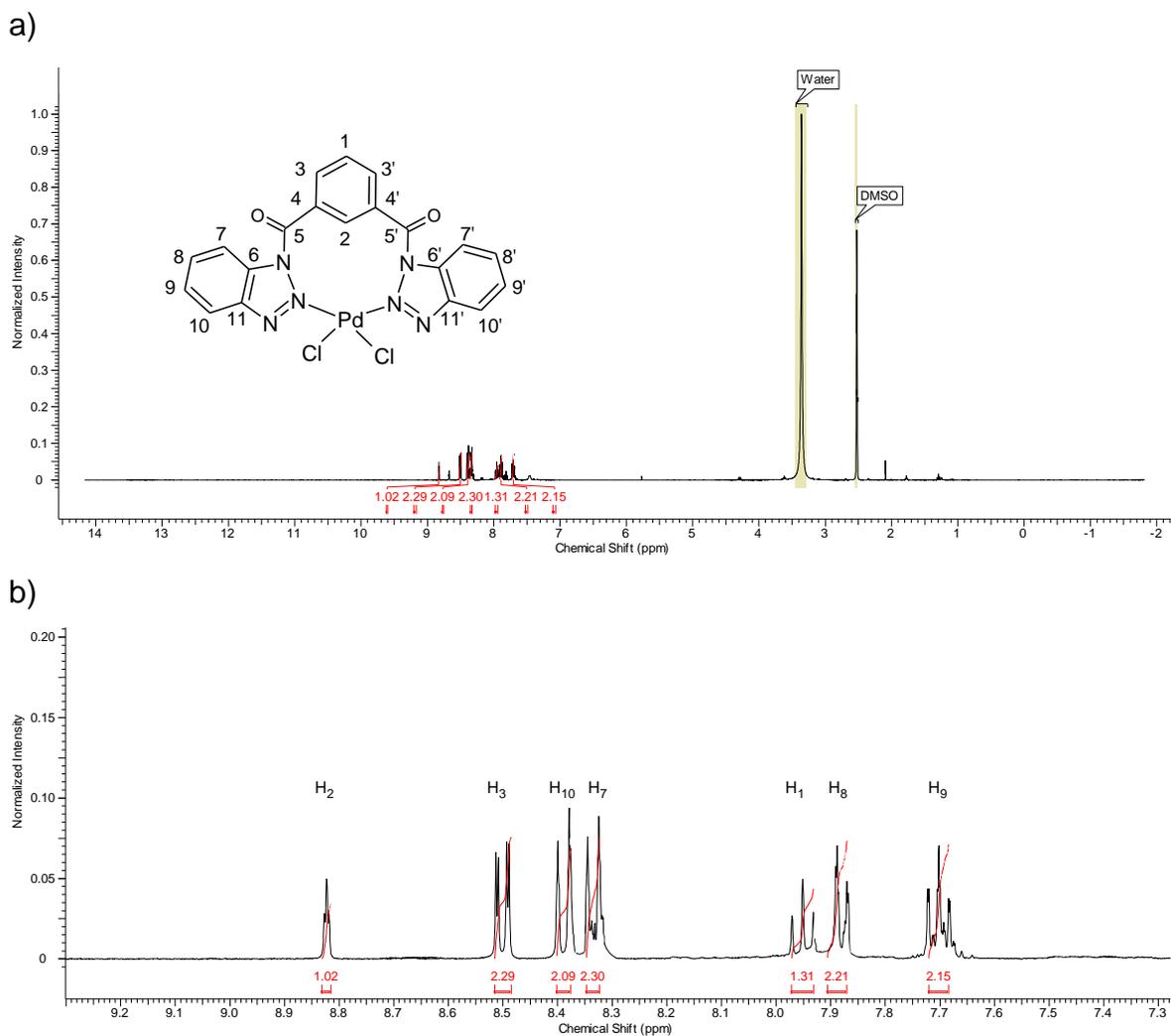
#### 4.2.4. PdL<sub>2</sub>: [Pd(NN-((1,3-fenilen) bis[(1H-benzotriazol-1-il) metanona]) Cl<sub>2</sub>]

Para la síntesis del complejo PdL<sub>2</sub> se hizo reaccionar L<sub>2</sub> con [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] en THF a reflujo constante durante 16h (Esquema 7). Posterior al proceso de filtrado, lavado y secado se obtuvo un sólido de color pardo, estable al aire, con un rendimiento del 36.33 %. El complejo obtenido fue caracterizado por FTIR y RMN (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C), RMN bidimensionales se usaron para las asignaciones de las señales.



**Esquema 7.** Síntesis de PdL<sub>2</sub>

En la figura 17 se presenta la RMN <sup>1</sup>H y la numeración para PdL<sub>2</sub>, se observa un desplazamiento de las señales, respecto a L<sub>2</sub>, ocasionado por la coordinación al centro metálico de paladio. El protón característico para identificar el tipo de coordinación, H<sub>2</sub>, se observa a 8.82 ppm como un singulete que integra para 1H, esto indica que la coordinación fue del tipo NN y no del NCN, descartando que los ligandos sintetizados actúen como compuestos tipo pincer. A 8.5 ppm la señal para H<sub>3</sub>, integra para 2H como un dd con constante de acoplamiento J = 7.8Hz, 1.8Hz. La señal para H<sub>10</sub> a 8.38 ppm aparece como doblete, con J = 8.4Hz, integrando para 2H. La señal a 8.33 ppm que integra para 2H, un doblete con J = 8.2Hz, corresponde a H<sub>7</sub>. A 7.95 ppm aparece un triplete que integra para 1H, esta señal corresponde a H<sub>1</sub>. Los tripletes a 7.89 y 7.71 ppm con J = 7.22Hz x (2) para cada uno, corresponden a H<sub>8</sub> y H<sub>9</sub> respectivamente, el valor de J para H<sub>8</sub> y H<sub>9</sub> es característica para protones vecinos, lo cual es acorde con la formulación propuesta.

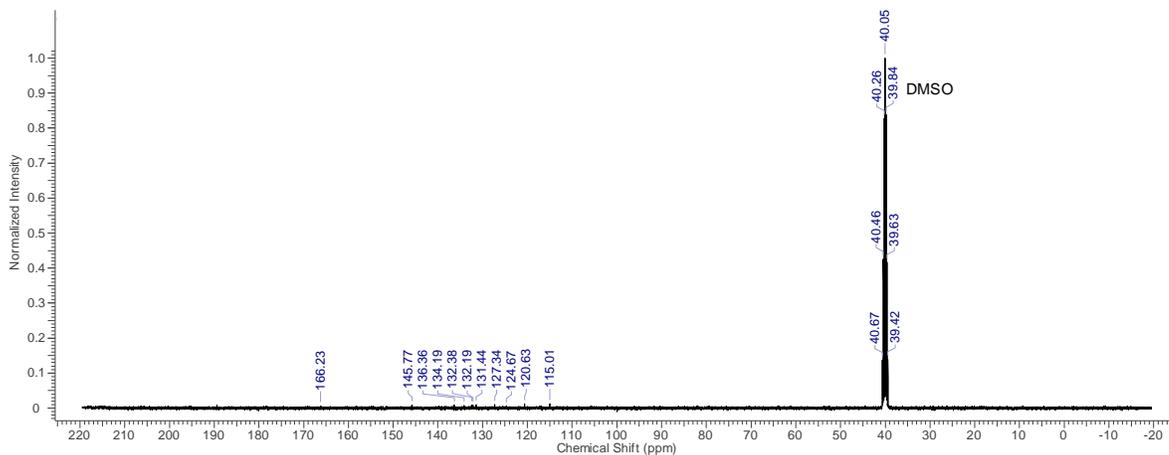


**Figura 17.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  para  $\text{PdL}_2$ , a) Espectro completo, b) zona aromática ampliada

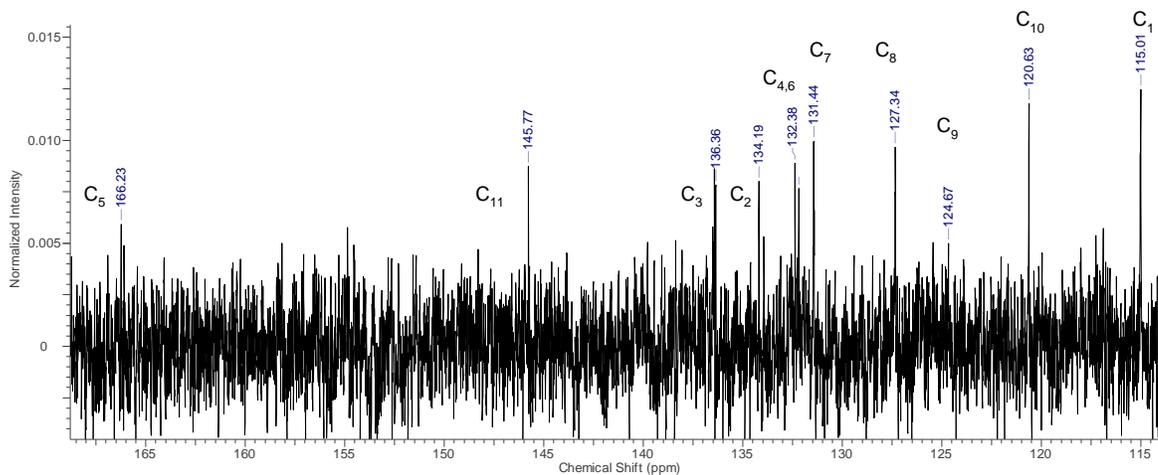
En el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  para  $\text{PdL}_2$  de la figura 18, se observa un leve desplazamiento en las señales respecto a  $\text{L}_2$ , sin embargo, nada que indique un cambio drástico en el ambiente de los núcleos de carbono. Las señales que aparecen en el espectro fueron asignadas como sigue: 166.23 ppm (C,  $\text{C}_5$ ), 145.77 ppm (C,  $\text{C}_{11}$ ), 136 ppm (CH,  $\text{C}_3$ ), 134.18 ppm (CH,  $\text{C}_2$ ), 132.38 ppm (C,  $\text{C}_4$ ), 132.19 ppm (C,  $\text{C}_6$ ), 131.44 ppm (CH,  $\text{C}_7$ ), 127.34 ppm (CH,  $\text{C}_8$ ), 124.89 ppm (CH,  $\text{C}_9$ ), 120.63 ppm (CH,  $\text{C}_{10}$ ), 115.01 (CH,  $\text{C}_1$ ). Estas asignaciones fueron realizadas con

métodos bidimensionales, entre ellos DEPT. Para corroborar la coordinación tipo NN del ligando se analizó el espectro DEPT del complejo de paladio PdL<sub>2</sub>, la señal correspondiente a C<sub>2</sub>, visible en este espectro indica que no hubo la coordinación M-C en el sitio de coordinación.

a)



b)

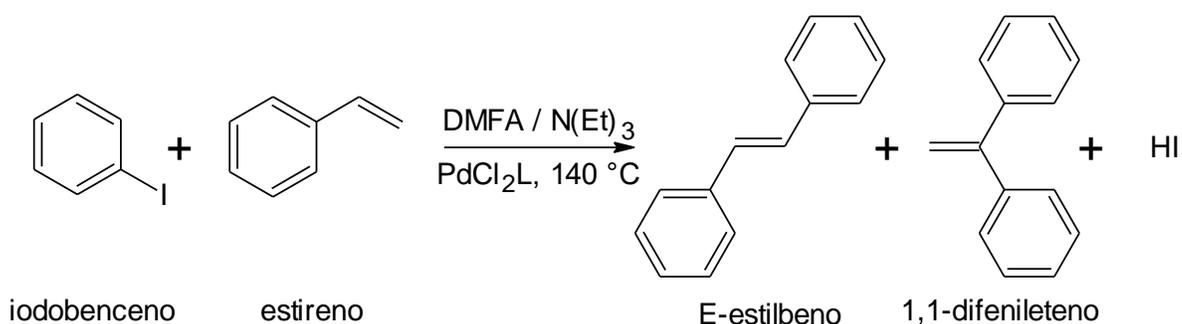


**Figura 18.** Espectro RMN <sup>13</sup>C y DEPT para PdL<sub>2</sub>. A) Espectro completo, b) zona ampliada

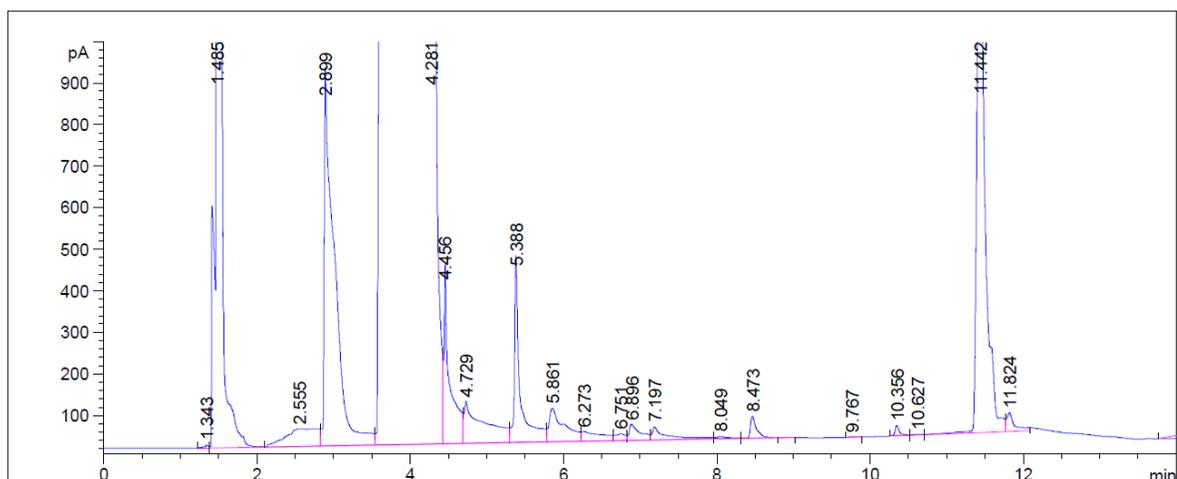
### 4.3. Pruebas catalíticas de los complejos de paladio en la reacción Mizoroki-Heck.

Los complejos sintetizados de paladio con ligantes N-heterociclos bidentados derivados de benzotriazoles, se emplearon como sistemas catalíticos en la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck, del halogenuro yodobenceno con el estireno como fuente de alqueno, como una alternativa a los complejos de paladio con ligantes fosfina (2; 33).

En el esquema 8, se muestra, las condiciones de reacción del acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck, de yodobenceno con estireno, usando como precursores catalíticos complejos del tipo  $\text{PdCl}_2\text{L}$  ( $\text{L} = \text{L}_1$  o  $\text{L}_2$ ) con una relación catalizador : sustrato de 1:3000. En la figura 19 se muestra el cromatograma para de la reacción entre el yodobenceno y estireno, utilizando en complejo  $\text{PdCl}_2\text{L}_1$ . La reacción se realizó por 24 horas obteniéndose un porcentaje de conversión del 97.19% respecto al yodobenceno, y una selectividad hacia el E-estilbena del 85.87 %.



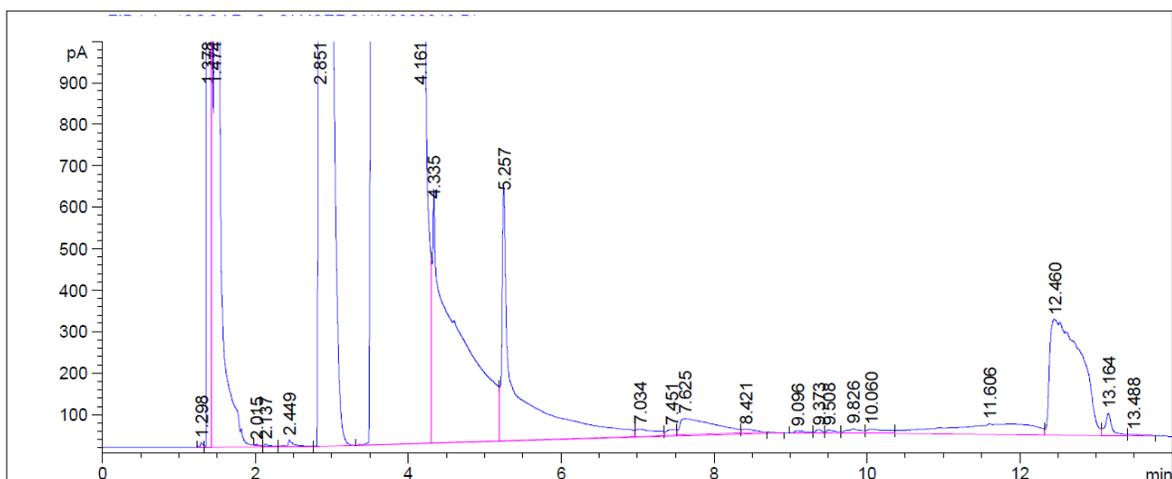
**Esquema 8.** Reacción tipo Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno.



**Figura 19.** Cromatograma de la reacción de Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno usando el catalizador PdL1 pasadas 24h

Usando el catalizador  $\text{PdCl}_2\text{L}_2$  se obtuvo un porcentaje de conversión del 91,59% respecto al yodobenceno y selectividad hacia el E-estilbeno del 80,72%, después de las 24h de reacción.

En la tabla 4.2 se muestran los tiempos de retención que caracterizan cada sustancia, estos fueron asignados mediante el espectro de masas de cada componente de la mezcla usando CG/EM.



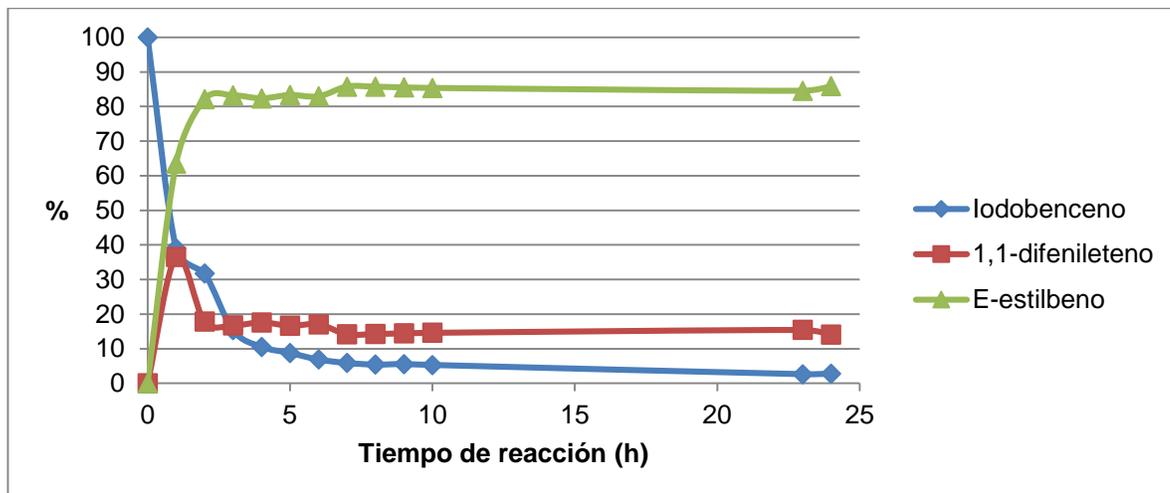
**Figura 20.** Cromatograma de la reacción de Mizoroki-Heck pasadas 24h entre yodobenceno y estireno usando el catalizador PdL2

**Tabla 4.2.** Asignación de los tiempos de retención para 24h de reacción.

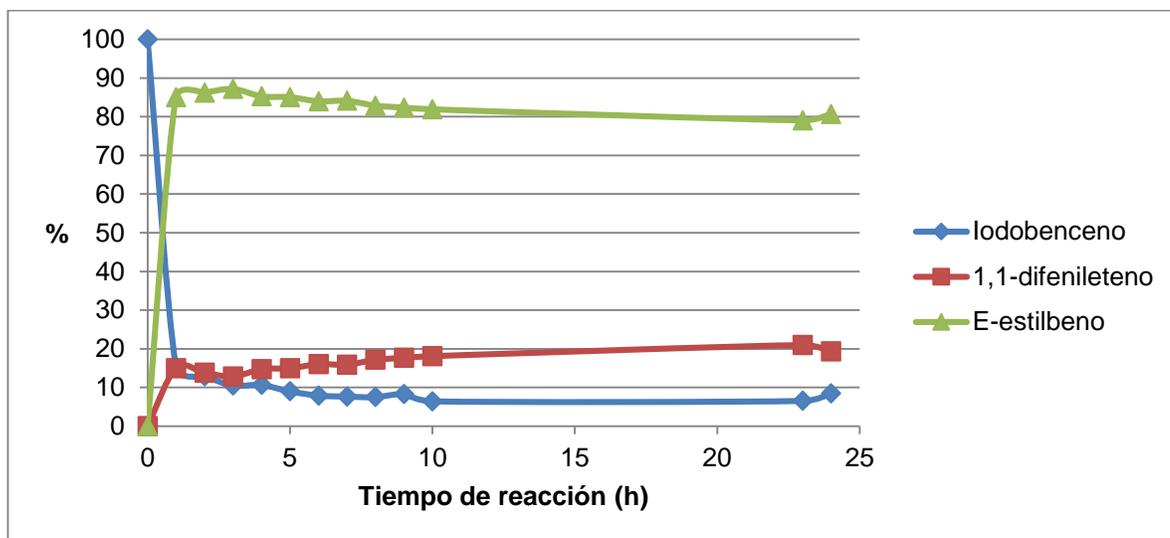
Sustancia	Tiempo de retención (min)	
	PdCl <sub>2</sub> L <sub>1</sub>	PdCl <sub>2</sub> L <sub>2</sub>
Trietilamina	1.485	1.474
Estireno	2.899	2.851
DMF	4.281	4.161
Yodobenceno	5.388	5.257
1,1-difeniletano	8.473	8.421
Z-estilbeno	11.442	12.460

Las gráficas 4.1 y 4.2 muestran la cinética de reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck, entre el yodobenceno y estireno, usando como precursores catalíticos los complejos PdCl<sub>2</sub>L<sub>1</sub> y PdCl<sub>2</sub>L<sub>2</sub> respectivamente. Se observa que ambos

catalizadores son regioselectivos hacia el E-estilbena, manteniendo la selectividad en 80-85% en el transcurso de la reacción.

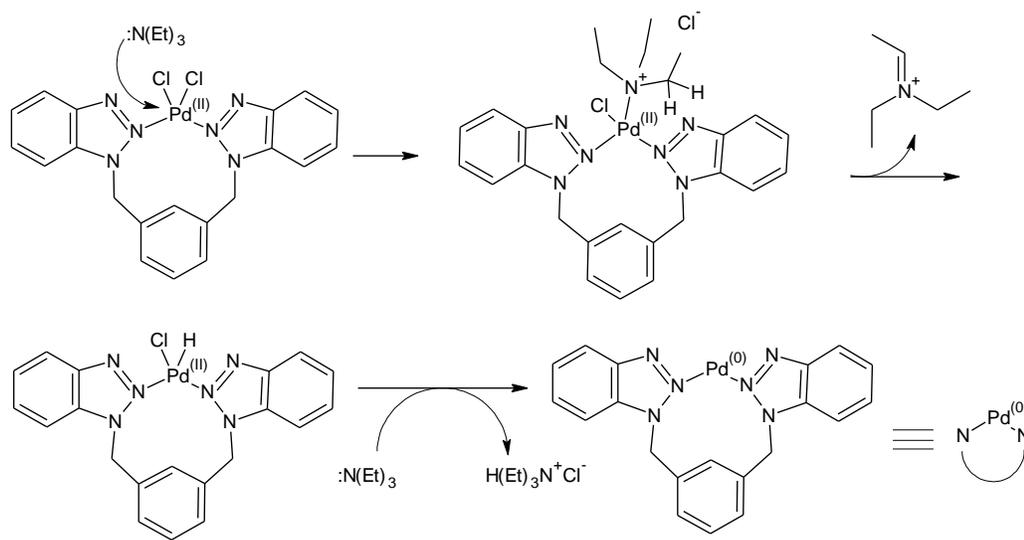


**Gráfica 4.1.** Cinética de la reacción de acoplamiento C-C de yodobenceno y estireno con el complejo PdCl<sub>2</sub>L<sub>1</sub>.



**Gráfica 4.2.** Cinética de la reacción de acoplamiento C-C de yodobenceno y estireno con el complejo PdCl<sub>2</sub>L<sub>2</sub>.

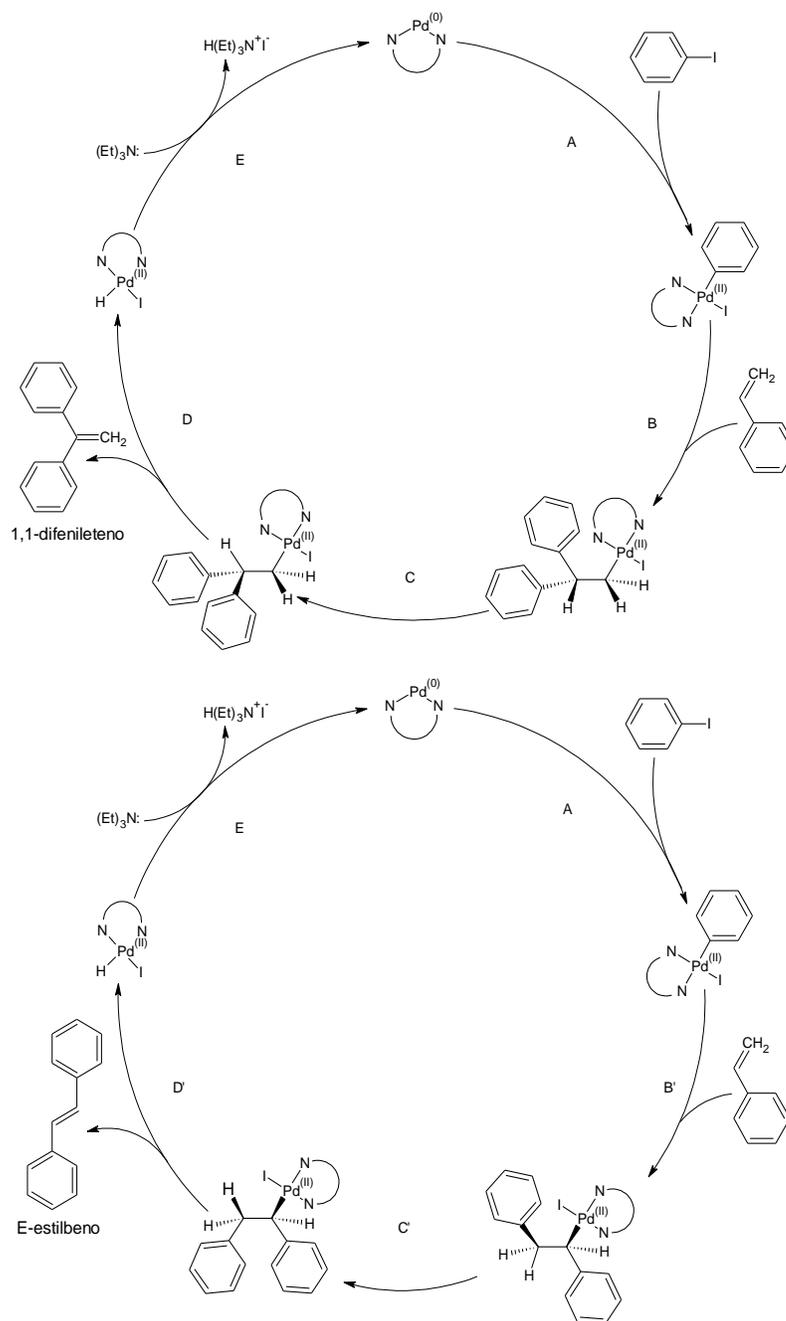
Una diferencia interesante entre las curvas de cada gráfica se encuentra en el tiempo = 1h, en donde se evidencia un mayor porcentaje de conversión o consumo del yodobenceno en la reacción catalizada por la especie PdCl<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, 84.62%, frente al 60.98% convertido por el PdCl<sub>2</sub>L<sub>1</sub>, a su vez el porcentaje de selectividad de cada especie producida también se ve afectado por la diferencia en los ligandos de cada catalizador. El precursor catalítico del tipo PdCl<sub>2</sub>L<sub>2</sub> ofrece una selectividad hacia el E-estilbena de 85.03% y de 14.97% hacia el 1,1-difenileno, mientras que PdCl<sub>2</sub>L<sub>1</sub> es selectivo en un 53.51% y 36.49% hacia E-estilbena y 1,1-difenileno respectivamente. Esta diferencia en los porcentajes de conversión y de selectividad se puede atribuir a la influencia de los grupos carbonilos.



**Figura 21.** Activación del complejo catalítico por la base N(Et)<sub>3</sub>

La figura 21 muestra un mecanismo propuesto, para la activación del complejo precursor del tipo [PdCl<sub>2</sub>L], en donde en un primer paso, una molécula de trietilamina se coordina al átomo de paladio, desplazando el átomo de cloro, seguido por la coordinación de un hidruro de la molécula de trietilamina al centro metálico, desplazando [NCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>. En el siguiente paso ocurre una eliminación reductiva obteniéndose la especie [PdL](0) que es la verdadera especie activa en la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.

En la figura 22 se presentan los ciclos catalíticos propuestos para la reacción. Después de formada la especie Pd (0), esta realiza una adición oxidativa del haluro de arilo, generando la especie Ar-Pd(II)-I, paso A, este proceso ocurre en una reacción concertada en la cual se da la ruptura del enlace C-X a la vez que se forman los enlaces M-C y M-X. En una inserción migratoria, paso B, Ar-Pd(II)-I se adiciona al doble enlace del estireno de forma concertada, en una especie de adición electrofílica clásica, el ataque al doble enlace generaría el enlace Pd-C en el lado rico en hidrógenos, a la vez que la densidad electrónica cercana al grupo arilo del estireno se une al enlace Pd-Ar, rompiendo este y creando el nuevo enlace C-C, esta sería la ruta para la formación del 1,1-difeniletano. En el paso B', correspondiente al ciclo que definiría la formación del E-estilbena, sucede algo similar al proceso concertado, por la reacción entre el carbono terciario y el centro metálico de paladio, creando el enlace Pd-C y generando el desplazamiento del grupo arilo enlazado al catalizador hacia el carbono secundario del estireno. Sin embargo, sería el impedimento estérico del grupo arilo del estireno, lo que provocaría que la adición *syn* sobre el doble enlace forme el isómero *trans* del estilbena. En el paso C del ciclo catalítico propuesto para la obtención de 1,1-difeniletano se genera una rotación de enlace C-C, seguida por  $\beta$ -hidroeliminación, paso D, produciendo el nuevo alqueno sustituido, el cual es eliminado del sistema, y el hidruro de paladio, que en la etapa E, por medio de una eliminación reductiva con la adición de más base, en este caso N(Et)<sub>3</sub>, elimina HI del complejo, dejando la especie activa de Pd(0), que se incorpora nuevamente el complejo de paladio al ciclo catalítico para la continuación de la reacción. Con respecto a las etapas propuestas para la obtención del E-estilbena, la rotación de enlace en el paso C' se hace necesario para la  $\beta$ -hidroeliminación del paso D', produciendo el alqueno y el hidruro metálico, que sigue la misma secuencia hacia una eliminación reductiva para la incorporación de la especie de paladio al ciclo catalítico.



**Figura 22.** Ciclos catalíticos propuestos para la reacción Mizoroki-Heck de los complejos de  $\text{PdCl}_2\text{L}_n$ . En la parte superior de la figura se observa el ciclo catalítico propuesto que generaría 1,1-difeniletieno, la secuencia en la parte inferior hace referencia a los pasos para la obtención de E-estilbeno. Pasos del ciclo catalítico propuesto: A) Adición oxidativa, B) Inserción migratoria, C) Rotación enlace C-C, D)  $\beta$ -eliminación, E) Eliminación reductiva.

#### **4.4. Actividad biológica mediante ensayos *in vitro* de los ligandos y complejos frente a *Aspergillus Niger*.**

La evaluación de actividad biológica de los ligandos y complejos se realizó utilizando el método de microdilución en caldo, recomendado por el CLSI. Además, se usó el método de difusión en agar de papa y dextrosa (PDA) para verificar la presencia del hongo. La actividad *in vitro* antimicrobiana se evaluó en un rango de 0.03125 a 16 µg/mL usando como solvente DMSO/Caldo RPMI (1:50) para los ligandos libres L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub>, los complejos de níquel y los complejos de paladio en el hongo filamentoso *Aspergillus Niger* usando como control positivo ketoconazol a una concentración de 16 µg/mL y como control negativo el inóculo de *A. Niger*, sin ninguna sustancia de prueba. Cada medio de cultivo fue incubado a 35°C durante un periodo de 5 días.

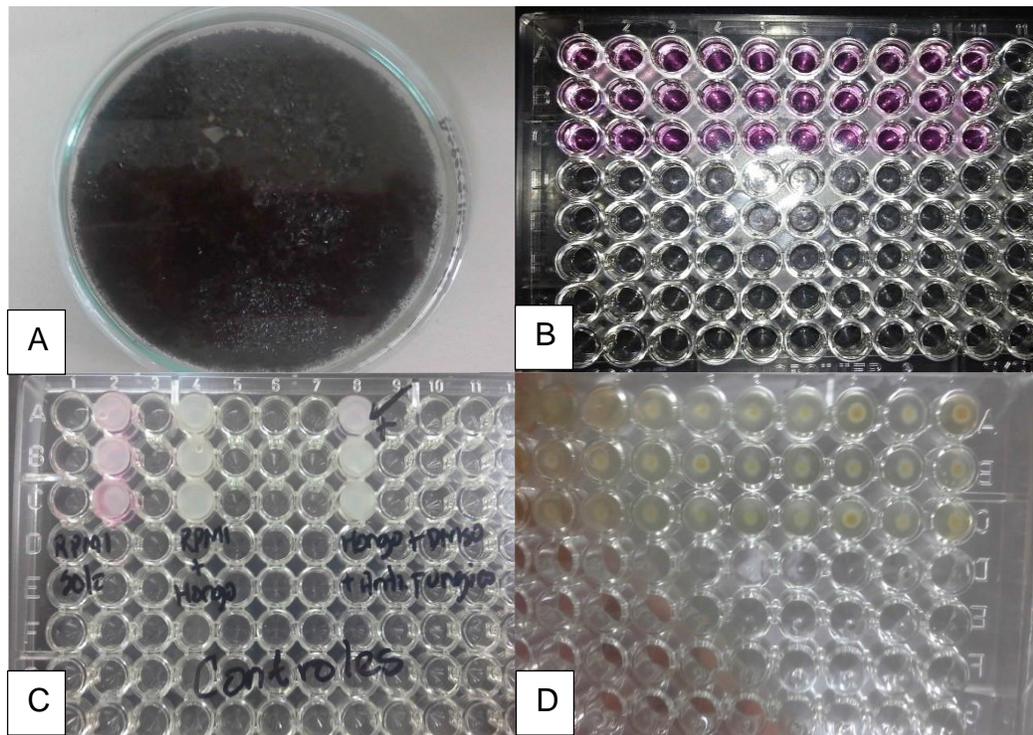
Después del periodo de incubación se leyeron los resultados y se reportó *A. Niger* como resistente cuando hubo presencia del hongo en cada pozo del ensayo, lo que fue verificado por crecimiento del hongo de estudio en placas de agar PDA. Los ligandos libres, los complejos de níquel y los de paladio no presentaron actividad antifúngica en el rango de concentraciones utilizadas frente *A. Niger*, la evidencia fotográfica de los ensayos biológicos se muestra en la figura 23.

La inactividad de los compuestos ensayados frente *A. Niger*, puede deberse a varios factores, entre ellos las condiciones intracelulares y extracelulares del hongo y la interacción de este con los compuestos. Posiblemente en condiciones intracelulares el complejo se disocia, ya sea por condiciones de pH, fuerza iónica o competidores ligandos/metales e incluso de solubilidad, esto hace parte de lo que se llama especiación acuosa, que es básicamente las múltiples especies que se forman a partir de una primaria, dependiendo del pH. *Aspergillus Niger* posee un pH citoplasmático de 7.6 y un pH vacuolar de 6.2 es una especie con alto interés en la industria por su capacidad de generar ácidos orgánicos, llegando a acidificar el medio a valores de pH por debajo de 2.0 (75). Considerando lo anterior podría

formarse una mezcla de sub especies de complejo a pH fisiológico, por ejemplo, pero solo una especie y así sucesivamente a lo largo del rango de pH.

Posibles situaciones que pueden explicar la inactividad de los compuestos son:

- 1) El complejo se disocia, es decir, no es estable en condiciones fisiológicas intracelulares.
- 2) El complejo no es soluble en condiciones intracelulares, o extracelulares, considerando los niveles de acidez que pueda generar el organismo con sus excreciones.
- 3) El metal central hidroliza.



**Figura 23.** Evidencia fotográfica de los ensayos biológicos. A) Cepa de *Aspergillus Niger* utilizada en los ensayos biológicos. B) Ensayo realizado con el Caldo RPMI 1640. C) Controles positivos y negativos de los ensayos biológicos. D) Microtiter donde se observa el crecimiento del hongo *A. Niger*, en todos los pozos, de las sustancias que se probaron.

El citosol intracelular está mayormente compuesto por agua, electrolitos y macromoléculas (76), si el ligando pasa la membrana, siendo muy probable, dado que es lipofílico, cuando llegue al citosol no habrá entrega-liberación a los objetivos intracelulares, el citocromo P450 y la enzima 14 $\alpha$ -lanosterol desmetilasa, indispensables en la ruta sintética del ergosterol, objetivo útil para las drogas antifúngicas, por su presencia en las membranas celulares de los hongos y su ausencia en las membranas de las células animales.

El problema con los complejos puede ser realmente simple, el siguiente paso es hacerlos solubles en agua, añadir grupos hidrofílicos que no se coordine al metal, abriendo nuevas ventanas al diseño de los ligandos derivados de benzotriazoles. El problema podría no ser reactividad, podría ser solo de solubilidad.

## CONCLUSIONES

Se sintetizó y caracterizó nuevos complejos de Ni (II) y Pd (II), estables al aire, conteniendo ligandos bidentados NN-donores: 1,1'-[1,3-fenilenbis(metileno)]bis(1H-benzotriazol) y 1,3-bis(1H-benzotriazol-1-il) metanona) benceno con rendimientos de 53.08% y 41.78% respectivamente.

Los complejos de paladio sintetizados fueron altamente activos como catalizadores en la reacción de Mizoroki-Heck que involucra yodobenceno y estireno como sustratos: se evidenció gran selectividad hacia la producción de E-estilbena, 85.87% para PdCl<sub>2</sub>L<sub>1</sub> y 80.72% para PdCl<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, después de 24h de reacción

Los resultados de actividad antifúngica para los ligandos libres y sus complejos metálicos con Ni (II) y Pd (II) descartan actividad contra la especie de *Aspergillus* estudiada con las condiciones de solubilidad presentes para los complejos y ligandos.

## SUGERENCIAS

Estudiar el comportamiento de la reacción de catálisis frente a diferentes condiciones de reacción tales como temperatura, base usada, humedad, precursores usados, entre otros.

Aplicar los complejos de paladio en otras reacciones de acoplamiento, por ejemplo, las reacciones de Negishi, Suzuki, Stille, Sonogashira, y demás reacciones de acoplamiento C-C que impliquen el uso de complejos de paladio como catalizadores, para estudiar el comportamiento de las especies sintetizadas en diferentes ciclos catalíticos.

Realizar análisis de espectrofotometría ultravioleta en los diferentes compuestos para estudiar sus propiedades electrónicas.

Sintetizar complejos de coordinación con diferentes metales usando como ligandos los sintetizados en este trabajo y mejorar la solubilidad de los complejos para una correcta caracterización y mejor interacción con el medio celular.

Hacer un estimado de especiación acuosa de los complejos hallando las constantes de hidrolisis de los metales ( $K_h$ ), las constantes de acidez ( $K_a$ ) de los ligandos y las constantes de afinidad ( $\log \beta$ ) de los ligandos por el respectivo metal, con estos datos se puede hacer una simulación de las especies a lo largo del rango de pH y elaborar una gráfica de distribución relativa, en caso de no hallarse  $K_a$  para los ligandos, se podría hacer una simulación con ligandos parecidos y sus respectivos valores, teniendo así una manera de predecir qué tan estables son los complejos en condiciones celulares.

Para realizar un estudio modelo de la estabilidad acuosa del complejo, la opción más fácil es monitorear el complejo disuelto en condiciones acuosas celulares, con el pH correspondiente, disuelto en agua, agregando una mínima concentración de solvente, DMSO, máximo al 5%, ajustando la fuerza iónica a 1M, usando un buffer para mantener el pH correspondiente a *Aspergillus Niger* y añadiendo citrato, molécula intracelular muy común que puede hacer las veces de ligando competitivo. Hecho esto, se monitorea el espectro del complejo disuelto en estas condiciones durante 72 horas, si el espectro cambia considerablemente es porque el complejo se disocia o se modifica con el tiempo, y si el espectro disminuye es porque precipita y en caso tal, los compuestos no serían activos. Si algo no es soluble en medio acuoso, una vez que pase la membrana, precipita y pierde actividad irreversiblemente.

## REFERENCIAS

1. *Catalizadores Organometálicos en la Industria Química*. **RAMIREZ S., A. E. y R., RODRIGUEZ P. J.** 2015, Revista Especializada en Ingeniería , Vol. 9, págs. 51-64.
2. *The Heck reaction as a shapering stone of palladium catalysis*. **BELETSKAYA, I. y CHEPRAKOV, A.** 2000, Chem. Rev., Vol. 100, págs. 3009-3066.
3. *The Heck reaction in the production of fine chemicals*. **DE VRIES, J. G.** 2001, Can. J. Chem., Vol. 79, págs. 1086-1092.
4. *Mizoroki–Heck reaction, catalysis by nitrogen ligand Pd complexes and activation of aryl bromides*. **IYER, S., KULKARNI, G. y RAMESH, C.** 2004, Tetrahedron, Vol. 60, págs. 2163 – 2172.
5. *Heck Reaction - State of the Art*. **JAGTAP, S.** 2017, Catalysts, Vol. 7 (9), pág. 267.
6. *Nitrogen Donors in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis*. **TOGNI, A. y VENANZI, L. M.** 5, 1994, Angewandte Chemie, Vol. 33, págs. 497-526.
7. *New benzotriazole derivatives as multifunctional ligands*. **THOMAS, C. M. y et.al.** 1-2, 2002, Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 658, págs. 251-258.
8. *Benzotriazole as a structural component in chelating and bridging heterocyclic ligands; ruthenium, palladium, copper and silver complexes*. **RICHARDSON, C. y STEEL, P.** 2003, Dalton Trans., Vol. 0, págs. 992-1000.
9. *Synthesis and characterization of N-heterocyclic carbene–PdCl<sub>2</sub>–1H-benzotriazole complexes and their catalytic activity toward Mizoroki-Heck and Sonogashira reaction*. **YANG, JIN.** 2017, Journal of Coordination Chemistry , Vol. 70, págs. 441 - 450.

10. *N,N* '-CHELATING BIHETEROAROMATIC LIGANDS; A SURVEY. **CONSTABLE, E.** 1989, Coordination Chemistry Reviews, Vol. 93, págs. 205-223.
11. *2-(1-Benzotriazolyl)pyridine: A Robust Bidentate Ligand for the Palladium-Catalyzed C-C (Suzuki, Heck, Fujiwara–Moritani, Sonogashira), C-N and C-S Coupling Reactions.* **VERMA, A., JHA, R. R. y et.al.** 2013, Adv. Synth. Catal., Vol. 355, págs. 421 – 438.
12. *Inhibition of copper corrosion by 1,2,3-benzotriazole: A review.* **FINSGAR, M. y MILOSEV, I.** 9, 2010, Corrosion Science, Vol. 52, págs. 2737-2749.
13. *Coordination Compounds of Benzotriazole and Related Ligands.* **REEDIJK, J.** 1983, Inorganica Chimica Acta, Vol. 74, págs. 109-118.
14. *Properties and Synthetic Utility of N-Substituted Benzotriazoles.* **KATRITZKY, A. R. y et.al.** 1998, Chem. Rev., Vol. 98, págs. 409-548.
15. *Poly(1,2,3-benzotriazolyl)borate complexes with copper(I) and triorganophosphane: an unprecedented  $\kappa 1$ -coordination of  $[H_2B(btz)_2]$  ( $btz=1,2,3$ -benzotriazolyl) in the X-ray crystal structure of  $[Cu(PBn_3)_2\{(btz)BH_2(btz)\}]$ .* **LOBBIA, G. G., PELLEI, M. y et.al.** 1, 2002, Inorganica Chimica Acta, Vol. 333, págs. 100-108.
16. *UV stabilizers bonded to transition metals: Synthesis and X-ray structure of 2-(2'-hydroxyphenyl)benzotriazole-oxovanadium(IV) and -dioxomolybdenum(VI) complexes.* **CAROFIGLIO, T., SOLARI, E. y et.al.** 24, 1996, Polyhedron, Vol. 15, págs. 4435-4440.
17. *Fabrication of polydimethylsiloxane microlens arrays by surface tension induced liquid separation.* **LEE, K. y et.al.** 9, 2011, Micro & Nano Letters, Vol. 6, págs. 809-811.

18. *Preparation of polyethylene with controlled bimodal molecular weight distribution using zirconium complexes.* **LEE, J. y KIM, Y.** 1, 2012, Journal of Industrial and Engineering Chemistry, Vol. 18, págs. 429-432.
19. *Synthesis, Structures, Photoluminescent Behaviors, and DFT Studies of Novel Aluminum Complexes Containing Phenoxybenzotriazole Derivatives.* **LEE, J., KIM, S. H. y et.al.** 2, 2010, Organometallics, Vol. 29, págs. 347–353.
20. *Titanium complexes containing bidentate benzotriazole ligands as catalysts for the ring opening polymerization of lactide.* **GO, M. J., LEE, J. M. y et.al.** 2014, Polyhedron, Vol. 67, págs. 286–294.
21. *Efficient Catalysts for Ring-Opening Polymerization of  $\epsilon$ -Caprolactone and  $\gamma$ -Butyrolactone: Synthesis and Characterization of Zinc Complexes Based on Benzotriazole Phenoxide Ligands.* **TAI, Y. y et.al.** 2011, JOURNAL OF POLYMER SCIENCE PART A: POLYMER CHEMISTRY, Vol. 49, págs. 4027–4036.
22. *Recent Applications of Phosphinite POCOP Pincer Complexes Towards Organic Transformations.* **MORALES-MORALES, D.** 2008, Mini-Reviews in Organic Chemistry, Vol. 5, págs. 141-152.
23. **HURTADO, J.** *Nuevos complejos de coordinación con ligandos nitrogenados polidentados derivados de azoles. Síntesis, caracterización y estudio de propiedades catalíticas.* Santiago de Chile: PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE, 2011.
24. *Advances in the Heck chemistry of aryl bromides and chlorides.* **WHITCOMBE, N. y et.al.** 2001, Tetrahedron, Vol. 57, págs. 7449-7476.
25. *NC palladacycles in the Heck arylation of ethylene: Synthesis, structure and their reactivity.* **ATLA, S. y et.al.** 2009, Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 694, págs. 683-690.

26. *Perspectives in Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents*. **SHEN, Dr. T. Y.** 1972, *Angew Chem., Int. Ed. Engl.*, Vol. 11, págs. 460-472.
27. *Twenty Years of Naproxen Technology*. **HARRINGTON, P. y LODEWIJK, E.** 1997, *Org. Process Res. Develop*, Vol. 1, págs. 72–76.
28. *Tetrahedron report number 205 : Methods for the synthesis of antiinflammatory 2-aryl propionic acids*. **RIEU, J. y et.al.** 1986, *Tetrahedron*, Vol. 42, págs. 4095–4131.
29. *Transition-Metal Catalyzed Synthesis of Ketoprofen*. **RAMMINGER, D. y et.al.** 2000, *J. Braz. Chem.Soc.*, Vol. 11, págs. 105-111.
30. *Fine Chemical Synthesis with Homogeneous Palladium Catalysts: Examples, Status and Trends*. **ZAPF, A. y BELLER, M.** 2002, *Topics in Catalysis*, Vol. 19, págs. 101-109.
31. *Palladium-Catalyzed Reppe Carbonylation*. **KISS, G.** 2001, *Chem. Rev.*, Vol. 101, pág. 3435–3456.
32. *Palladium metal catalysts in Heck C-C coupling reactions*. **BIFFIS, A., ZECCA, M. y BASATO, M.** 2001, *J. Mol. Cat. A: Chemical*, Vol. 173, págs. 249-274.
33. **CUENÚ, F.** *Síntesis y caracterización de complejos de rodio(I) y paladio(II) con ligantes derivados de N-heterociclos y estudio de sus aplicaciones en reacciones de hidroformilación y de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck*. Santiago de Cali: Universidad del Valle, 2011.
34. *Organophosphinepalladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions*. **DIECK, H. y HECK, R.** 1974, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 96, págs. 1133-1136.

35. *Fast Palladium Catalyzed Arylation of Alkenes Using Bulky Monodentate Phosphorus Ligands.* **VAN STRIJDONCK, G. y et.al.** 1999, European Journal of Inorganic Chemistry, págs. 1073-1076.
36. *Application of an air stable Pd oxazoline complex for Heck, Suzuki, Sonogashira and related C–C bond-forming reactions.* **GOSSAGE, R. y JENKINS, H.** 2004, Tetrahedron Letters, Vol. 45, págs. 7689–7691.
37. *Oxazoline Chemistry. Part 11: Syntheses of natural and synthetic isoflavones, stilbenes and related species via C–C bond formation promoted by a Pd–oxazoline complex.* **EISNOR, R., GOSSAGE, R. y YADAV, P.** 2006, Tetrahedron, Vol. 62, págs. 3395-3401.
38. *Imidazole and Imidazoline Derivatives as N-Donor Ligands for Palladium-Catalyzed Mizoroki–Heck Reaction.* **HANEDA, S., EDA, C. y HAYASHI, K.** 2007, Adv. Synth. Catal., Vol. 349, págs. 833 – 835.
39. *Palladium–imidazole derivatives as highly active catalysts for Heck reactions.* **REDDY, K. y KRISHNA, G.** 2005, Tetrahedron Lett., Vol. 46, págs. 661-663.
40. *N-Phenylurea as an inexpensive and efficient ligand for Pd-catalyzed Heck and room-temperature Suzuki reactions.* **CUI, X. y et.al.** 2007, Tetrahedron Letters, Vol. 48, págs. 163-167.
41. *2-Phenylimidazole–PdCl<sub>2</sub> and 2-Phenylimidazoline–PdCl<sub>2</sub> Complexes: Single-Crystal and Powder X-ray Diffractometry, <sup>1</sup>H NMR Spectra, and Comparison of Catalytic Activities in Coupling Reactions.* **KAWAMURA, K. y et.al.** 2008, Organometallics, págs. 3748–3752.
42. *The synthesis, characterization, electrochemical character, catalytic and antimicrobial activity of novel, azo-containing Schiff bases and their metal complexes.* **Ispir, E.** 2009, Dyes and Pigments, Vol. 82, págs. 13 - 19.

43. *Synthesis and antimicrobial studies of Cu(II), Ni(II) and Zn(II) Schiff base complexes derived from substituted 1,2,4-triazoles and heteroaromatic aldehydes.* **ZABIN, S.** 2011, Asian Journal of Chemistry, Vol. 23, págs. 4067 - 4071.
44. *Synthesis, spectral characterization, in vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with 1,2,4-triazole Schiff bases.* **BAGIHALLI, G., AVAJI, P. y et.al.** 2008, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 43, págs. 2639 - 2649.
45. *Synthesis, structural characterization and antimicrobial activities of Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of triazole-based azodyes.* **ABDALLA, M. K. y MOHAMED, G.** 2011, Chinese Journal of Chemistry, Vol. 29, págs. 1124 - 1132.
46. *Synthesis, structural, thermal studies and biological activity of a tridentate Schiff base ligand and their transition metal complexes.* **HANAN, F., ABD EL-HALIM, M. y et.al.** 2011, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Vol. 78, págs. 36 - 44.
47. *Synthesis, characterization and biological activity of bis(phenylimine) schiff base ligands and their metal complexes.* **MOHAMED, G.** 2006, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Vol. 64, págs. 188 - 195.
48. *Antimicrobial activity of the ionic liquids triethanolamine acetate and diethanolamine chloride, and their corresponding Pd(II) complexes.* **ZORICA, D., PETROVIC, D. y et.al.** 2012, Journal of Molecular Liquids, Vol. 170, págs. 61 - 65.
49. *Pseudohalide complexes of palladium (II) containing PCP pincer: synthesis, characterization, and their antimicrobial activities.* **HO, J., SUN, H. y et.al.** 2012, Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 717, págs. 164 - 171.
50. *Synthesis, characterization and reactivity studies in ethylene polymerization of cyclometalated palladium (II) complexes containing terdentate ligands with a NCN*

donor set. **HURTADO, J., PORTALUPPI, M. y et.al.** 2009, Journal of Coordination Chemistry, Vol. 62, págs. 2772 - 2781.

51. *Chromium (III) complexes with terdentate 2,6-bis(azolylmethyl)pyridine ligands: Synthesis, structures and ethylene polymerization behavior.* **HURTADO, J., QUIJADA, Q. y et.al.** 2009, Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 69, págs. 2636 - 2641.

52. *Palladium(II) complexes bearing the new pincer ligand 3,5-bis(indazol-2-ylmethyl)toluene: Synthesis and structural characterization.* **HURTADO, J. y IBAÑEZ, A., et. al.** 2010, Inorganic Chemistry Communications, Vol. 13, págs. 1025 - 1028.

53. *Oranonickel(II) complexes with anionic terdentate 1,3-bis(azolylmethyl)phenyl ligands. Synthesis and structural characterozation.* **HURTADO, J., IBAÑEZ, A. y al., et.** 2011, Journal of the Brazilian Chemical Society, Vol. 22, págs. 1750 - 1757.

54. *New bis(azolylcarbonyl)pyridine Chromium (III) complexes as initiators for ethylene polymerization.* **HURTADO, J., UGARTE, J. y et.al.** 2011, Inorganica Chimica Acta, Vol. 378, págs. 218 - 223.

55. *Synthesis and structure of new 2-bromo-1,3-bis(triazol-1-ylmethyl)benzene ligands. Study of their behavior as complexing agent for determination of nickel(II) by adsorptive stripping voltammetry.* **HURTADO, J., y otros.** 2013, Journal of Coordination Chemistry, Vol. 66, págs. 592 - 601.

56. *Synthesis, spectroscopic studies and electrochemistry of palladium (II) macrocyclic complexes derived from a new tetraazahalogen substituted ligands by template method and their antimicrobial and pesticidal activities.* **MASIH, I. y FAHMI, N.** 2011, Spectrochimica Acta Part A, Vol. 79, págs. 940 - 947.

57. *Dermatophytes and host defense in cutaneous mycoses.* **OGAWA, H., y otros.** 1, 1998, Medical Mycology, Vol. 36, págs. 166 - 173.

58. *Comparison of epidemiological, clinical, biological features of invasive aspergillosis in neuroopenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey.* **CORNILLET, A., CAMUS, C. y NIMUBONA, S.** 2006, Clin. Infect. Dis., Vol. 43, págs. 577-584.
59. *British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections.* **DENNING, D. W., KLIBER, C. C. y BARNES, C. A.** 2003, The Lancet Infection Diseases, págs. 230 - 240.
60. *Una nueva generación de fármacos antifúngicos.* **CARRILLO-MUÑOZ, A. J., S., BRIÓ, y QUINDOS, G.** 2001, Revista Iberoamericana de Micología, Vol. 18, págs. 2 - 5.
61. *Mechanisms of fungal resistance: An overview.* **BALKIS, M., y otros.** 2002, Drugs, Vol. 62, págs. 1025 - 1040.
62. *Odds new targets and delivery systems for antifungal therapy.* **WALSH, T. J., y otros.** 2000, Medical Mycology, Vol. 38, págs. 335 - 347.
63. *Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem celltransplants: An international consensus.* **Ascioglu, S., y otros.** 2002, Clin Infect Dis, Vol. 34, págs. 7-14.
64. *Actualización sobre Aspergillus, Pneumocystis y otras micosis pulmonares oportunistas.* **Curbeloa, A., Galván, J.M. y Aspa, J.** 12, 2015, Archivos de Bronconeumología, Vol. 51, págs. 647-653.
65. **National Aspergillosis Centre (NAC) & University of Manchester.** Aspergillus & Aspergillosis Website. *What is Aspergillus and aspergillosis?* [En línea] 2004. [Citado el: 12 de Junio de 2015.] <http://www.aspergillus.org.uk/what-is-asp?tid=4324>.

66. *Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis.* **STEINBACH, W. J. y STEVENS, D. A.** 2003, *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 37, págs. 157 - 187.
67. *Antifúngicos de uso sistémico.* **LUMBRERA, C., LIZASOAIN, M. y AGUADO, J.** 2003, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Vol. 21, págs. 366 - 380.
68. *Oral azole drugs as systemic antifungal therapy.* **COMO, J. y DISMUKES, W. E.** 1994, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 330, págs. 263 - 272.
69. *Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazoles (voriconazole) in a patient with acute leukemia.* **SCHWUARTZ, S., MILATOVIC, D. y THIEL, E.** 1997, *British Journal of Haematology*, Vol. 97, págs. 663 - 665.
70. *Treatment of Scedosporium apiospermum Brain Abscesses with Posaconazole.* **MELLINGHOFF, I., WINSTON, D. y et.al.** 2002, *Clinical Infectious Disease*, Vol. 34, págs. 1648 - 1650.
71. *Pseudallescheria boydii Brain Abscess Successfully Treated with Voriconazole and Surgical Drainage: Case Report and Literature Review of Central Nervous System Pseudallescheriasis.* **NESKY, M., McDOUGAL, C. y PEACOCK, J.** 2000, *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 31, págs. 673 - 677.
72. *Invasive aspergillosis caused by aspergillus ustus. Case report and review.* **WERWEIJ, P., BERGH, A. D. y et.al.** 1999, *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 37, págs. 1606 - 1609.
73. *In Vitro Activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents againsts 6,970 clinical isolates of candida spp.* **PFALLER, M., MESSER, S. y et.al.** 2002, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 43, págs. 1723 - 1727.

74. **Lacasa, E., Mazuelos, E. y Espinel-Ingroff, A.** Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (documentos M27-A3, M38-A y M44-A. *Guía Práctica de Identificación y Diagnóstico en Micología Clínica*. Bilbao : Revista Iberoamericana de Micología, 2007, págs. 15a-1 - 15b-6.
75. *Intracellular pH homeostasis in the filamentous fungus Aspergillus niger*. **HESSE, S. y et.al.** 14, 2002, FEBS Journal, Vol. 269, págs. 3485-3494.
76. *Properties and metabolism of the aqueous cytoplasm and its boundaries*. **CLEGG, J.** 1984, Am. J. Physiol, Vol. 246, págs. 133 - 151.
77. *A randomized, double-blind, clinical trial of topical clotrimazole versus miconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis in the eastern province of Saudi Arabia*. **LARBI, E., y otros.** 1995, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Vol. 52, págs. 166 - 168.
78. *The triazole antifungal agents: A review of itraconazole and fluconazole*. **BAILEY, E., KRAKOVSKY, D. y RYBAK, M.** 1990, Pharmacotherapy, Vol. 10, págs. 146 - 153.
79. *A three-dimensional model of lanosterol 14 alpha-demethylase of Candida albicans and its interaction with azole antifungals*. **JI, H., y otros.** 2000, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 43, págs. 2493 - 2550.
80. *Voriconazole: A new triazole antifungal agent*. **JOHNSON, L. y KAUFFMAN, C.** 2003, Clinical Infectious Diseases, Vol. 36, págs. 630 - 637.
81. *Itraconazole oral solution and pharmacokinetics and pharmacodynamics*. **WILLENS, L., VAN DER GEEST, R. y DE BEULE, K.** 2001, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, Vol. 26, págs. 159 - 169.

82. *Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. Primera parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol.* **FICA, C.** 2004, Revista chilena de infectología, Vol. 21, págs. 26 - 38.
83. *New azole antifungal agents with novel modes of action;: Synthesis and biological studies of new tridentate ligands based on pyrazole and triazoles.* **BENDAHA, H., YU, L. y et.al.** 2011, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 46, págs. 4117 - 4124.
84. *Casponfungin: an echinocandin antifungal agent.* **STONE, E., FUNG, H. y KIRSCHENBAUM, H.** 2002, Clinical Therapeutics, Vol. 24, págs. 351 - 377.
85. *Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH 56592, and the echinocandis MK-0991 (L743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts.* **ESPINEL-INGROFF, A.** 1998, Journal of Clinical Microbiology, Vol. 36, págs. 2950 - 2956.
86. *Casponfungin acetate for treatment of invasive fungal infections.* **PACETTI, S. y GELONE, S.** 2003, Annals of Pharmacotherapy, Vol. 37, págs. 90 - 98.
87. *In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and licensed systemic antifungal agents against candida species infrequently isolated from blood.* **PFALLER, M., MESSER, S. y et.al.** 2003, Journal of Clinical Microbiology, Vol. 41, págs. 78 - 83.
88. *Design, synthesis and biological evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 $\alpha$ -demethylase.* **CHAI, X., ZHANG, J. y et.al.** 2009, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 44, págs. 1913 - 1920.
89. *Voriconazole - Better chances for patients with invasive mycoses.* **GHANNOUM, M. y KUHN, D.** 2002, European Journal of Medicinal Research, Vol. 7, págs. 242 - 256.

90. *Spectroscopic studies on Cu<sub>2</sub>Zn<sub>2</sub>SOD: a continuous advancement of investigation tools.* **BERTINI, I., BANCI, L. y PICCIOLI, M.** 1990, *Coordination Chemistry Reviews*, Vol. 100, págs. 67 - 103.
91. *Stereoselective interaction of an azole antifungal agent with its target, lanosterol 14 alpha-demethylase cytochrome P45014DM: A model study with stereoisomers of triadimenol and purified cytochrome P45014DM from yeast.* **YOSHIDA, Y. y AOYAMA, Y.** 1990, *Chirality*, Vol. 2, págs. 10 - 15.
92. *Inhibition of ribonucleotide reductase by alpha-(N)-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones.* **MOORE, E. y SARTORELLI, A.** 1984, *Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 24, págs. 439 - 447.
93. *Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents.* **JIANG, Y., ZHANG, J. y et.al.** 2011, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 21, págs. 4471 - 4475.
94. *Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis.* **GIROIS, S., CHAPUIS, F. y et.al.** 2006, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, Vol. 25, págs. 138 - 149.
95. *Raman, FT-IR, NMR spectroscopic data and antimicrobial activity of bis[μ<sub>2</sub>-benzimidazol-2-yl)-2-ethanethiolato-N,S,S-chloro-palladium(II)] dimer, [(μ<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHNCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)PdCl]<sub>2</sub>•C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH.* **AGHATABAY, N., SOMER, M. y et.al.** 2007, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 42, págs. 1069 - 1075.
96. *Complejos pincer y su comportamiento como iniciadores en polimerización de etileno.* **HURTADO, J.** 14, 2012, *Ingenium*, Vol. 6, págs. 49 - 58.
97. *Transition Metal-Carbon Bonds. Part XLII. Complexes of Nickel, Palladium, Iridium with the Tridentate Ligand 2,6-Bis[(di-t-butylphosphino)methyl]phenyl.* **MOULTON, C. y SHAW, B.** 1976, *J. C. S. Daltons*, págs. 1020 - 1024.

98. *A novel type of Pt–C interaction and a model for the final stage in reductive elimination processes involving C–C coupling at Pt; synthesis and molecular geometry of [1,N,N'-η-2,6-bis{(dimethylamino)methyl}-toluene]iodoplatinum(II) tetrafluoroborate.* **VAN KOTEN, G., TIMMER, K. y et.al.** 1978, J. Chem. Soc. Chem. Commun., págs. 250 - 252.
99. *Cyclometalated Phosphine-Based Pincer Complexes: Mechanistic Insight in Catalysis, Coordination, and Bond Activation.* **VAN DER BOOM, M. y MISLTEIN, D.** 2003, Chem. Rev., Vol. 103, págs. 1759-1792.
100. *Catalysis by Palladium Pincer Complexes.* **SELANDER, N. y SZABÓ, K.** 2011, Chem. Rev., Vol. 111, págs. 2048 - 2076.
101. *Amido Pincer Complexes of Nickel (II): Synthesis, Structure and Reactivity.* **LAN-CHANG, L., PIN-SHU, C. y et.al.** 2006, Organometallics, Vol. 25, págs. 1399 - 1411.
102. *Organometallic Complexes of Palladium (II) Derived from 2,6-Diacetylpyridine Dimethylketal.* **VICENTE, J. y et.al.** 2010, Organometallics, Vol. 29, págs. 3066 - 3076.
103. *Identification of a Highly Efficient Alkylated Pincer Thioimido–Palladium(II) Complex as the Active Catalyst in Negishi Coupling.* **LIU, J., WANG, H. y et.al.** 2009, Chem. Eur. J., Vol. 15, págs. 4437 – 4445.
104. *Oxazoline chemistry. Part VIII. Synthesis and characterization of a new class of pincer ligands derived from the 2-(o-aniliny)-2-oxazoline skeleton Applications to the synthesis of group X transition metal catalysts.* **DECKEN, A., GOSSAGE, R. y YADAV, P. N.** 2005, Can. J. Chem., Vol. 83, págs. 1185-1189.
105. *Recent advances in organometallic chemistry of, the bis(ortho)-chelating aryl diamine ligand "Pincer" an overview.* **RIETVELD, M., GROVE, D. y VAN KOTEN, G.** 1997, New J. Chem., Vol. 21, págs. 751–771.

106. *Metal complexes with 'pincer'-type ligands incorporating N-heterocyclic carbene functionalities.* **PUGH, D. y DANOPOULOS, A.** 2008, *Coord. Chem. Rev.*, Vol. 251, págs. 610–641.
107. *Chiral palladium bis(phosphite) PCP-pincer complexes via ligand C–H activation.* . **BABER, R., BEDFORD, R. y et.al.** 2006, *Chem. Commun.*, págs. 3880-3882.
108. *Manganese(II), Nickel(II), and Palladium(II) Complexes of a Terpyridine-Like Ligand Containing a Sulfur Linkage, and an Analogous NCN Pincer Palladium(II) Complex: Synthesis, Characterization, and Pd-Catalyzed Reactions.* **HIROTSU, M., TSUKAHARA, Y. y KINOSHITA, I.** 2010, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, Vol. 83, págs. 1058-1066.
109. *Palladium and platinum diphenoxide and aryl phenoxide complexes with amine donors: effect of hydrogen bonding on structure and properties.* **ALSTERS, P., BAESJOU, J. y et.al.** 1992, *Organometallics*, Vol. 11, págs. 4124-4135.
110. *Synthesis of Novel Pd-NCN Pincer Complexes Having Additional Nitrogen Coordination Sites and Their Application as Catalysts for the Heck Reaction.* **JUNG, I., SON, S. y et.al.** 2003, *Organometallics*, Vol. 22, págs. 4715-4720.
111. *Transmetalación reaction with nitrogen-containing pincer class ligands on platinum(II) centers.* **ALBRECHT, M., JAMES, S. y et.al.** 2001, *Can. J. Chem.*, Vol. 79, págs. 709-718.
112. *The uses of pincer complexes in organic synthesis.* **SINGLETON, J.** 2003, *Tetrahedron*, Vol. 59, págs. 1837-1857.
113. *1,3-Dinitro pincer complexes of Pd and Ni: synthesis, structural characterizations and catalysis.* **ZANG, Y. y et.al.** 2009, *Organometallics*, Vol. 28, págs. 3233-3238.

114. *Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis.* **DENNING, D., y otros.** 2006, *Journal of Infection*, Vol. 53, págs. 337-349.
115. *Fungal spores: A critical review of the toxicological and epidemiological evidence as a basis for occupational exposure limit setting.* **EDUARD, WIJNAND.** 2009, *Critical Reviews in Toxicology*, Vol. 39(10), págs. 799–864.
116. *Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients.* **MARR, K., y otros.** 2002, *Clin. Infect. Dis.*, Vol. 34, págs. 909-917.
117. *Advances and challenges in management of invasive mycoses.* **PATTERSON, T.F.** 2005, *Lancet*, Vol. 366, págs. 1013 - 1025.
118. *Pathogenesis of Aspergillus fumigates in invasive aspergillosis.* **TAYLOR, R., DAGENAIS, T. y KELLER, N.P.** 2009, *Clin. Microbiol. Rev.*, Vol. 22, págs. 447-465.
119. *Pulmonary Aspergillosis.* **THOMPSON, G. y PATTERSON, T.** 2008, Thieme Medical Publisher, Vol. 28, págs. 103-110.
120. *Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients.* **TROF, R.J., y otros.** 2007, *Intensive Care Med.*, Vol. 33, págs. 1694-1703.
121. *Antifúngicos de usos sistémico.* **LUMBRERA, C., LIZASOAIN, M. y AGUADO, J.M.** 2003, *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, Vol. 21, págs. 366-380.
122. *Novel effect of voriconazole on conidiation of Aspergillus species.* **VARANASI, N. L., BASKARAN, I. y et.al.** 2004, *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol. 23, págs. 72–79.
123. *Diaminoarylnickel(II) pincer Complexes: Mechanistic Considerations in the Kharasch Addition Reaction, Controlled Polymerization, and Dendrimeric Transition*

*Metal Catalysts.* **GOSSAGE, R., VAN DE KUIL, L. y VAN KOTEN, G.** Acc. Chem. Res., Vol. 31, págs. 423-431.

124. *Pincer Thioamide and Pincer Thioimide Palladium Complexes Catalyze Highly Efficient Negishi Coupling of Primary and Secondary Alkyl Zinc Reagents at Room Temperature.* **WANG, H. y al., et.** 2009, Chem. Eur. J., Vol. 15, págs. 1499-1507.

125. *Palladium bis(phosphinite) 'PCP'-pincer complexes and their application as catalysts in the Suzuki reaction.* **BEDFORD, R. y al., et.** 2000, New J. Chem., Vol. 24, págs. 745-747.

126. *Palladium-catalyzed coupling of aryl triflates with organostannanes.* **ECHAVARREN, A. y STILLE, J.** 1987, J. Am. Chem. Soc., Vol. 109, págs. 5478-5486.

127. *Amido pincer complex of nickel-catalysed Kumada cross-coupling reactions.* **ZHONG-XIA, W. y LI, W.** 2007, Chem. Commun., págs. 2423-2425.

128. *Highly convenient, clean, fast, and reliable sonogashira coupling reactions promoted by aminophosphine-based pincer complexes of palladium performed under additive- and amine-free reaction conditions.* **BOLLIGER, J. y FRECH, C.** 2009, Adv. Synth. Catal., Vol. 351, págs. 891-902.

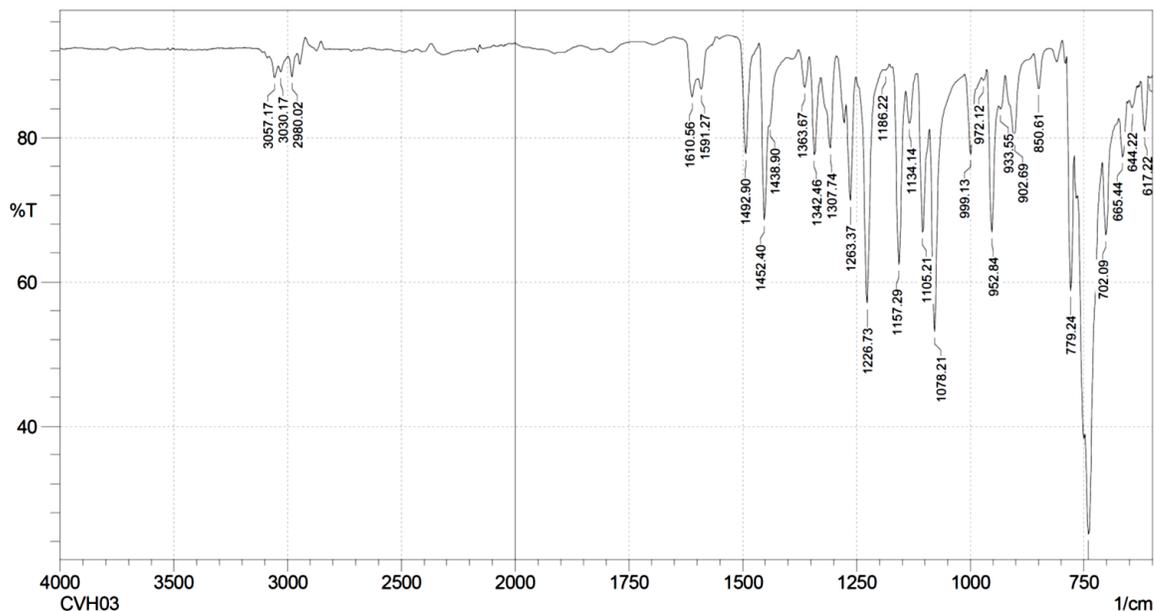
129. *A Nonsymmetric Pincer-Type Palladium Catalyst In Suzuki, Sonogashira, and Hiyama Couplings in Neat Water.* **INES, B. y al., et.** 2008, Organometallics, Vol. 27, págs. 2833-2839.

130. *1,3-Dinitrone pincer complexes of Pd and Ni: synthesis, structural characterizations and catalysis.* **ZANG, Y. y al., et.** 2009, Organometallics, Vol. 28, págs. 3233-3238.

131. *Phosphido-diphosphine pincer group 3 complexes as efficient initiators for lactide polymerization.* **MAZZEO, M. y et.al.** 2010, J. Polym Sci Part A: Polym Chem, Vol. 48, págs. 1374-1382.
132. *Palladium-Catalyzed Electrophilic Substitution via Monoallylpalladium Intermediates.* **SOLIN, N., KJELLGREN, J. y SZABÓ, K.** 2003, Angew. Chem. Int., Vol. 42, págs. 3656-3658.
133. *Palladium(II) pincer complexes of  $\alpha$ -amino acids: towards the synthesis of catalytically active artificial peptides.* **GUILLENA, G., RODRIGUEZ, G. y VAN KOTEN, G.** 2002, Tetrahedron Letters, Vol. 43, págs. 3895–3898.
134. *Synthesis of Titanium CCC-NHC Pincer Complexes and Catalytic Hydroamination of Unactivated Alkenes.* **HELGERT, M., HOLLIS, T. y VALENTE, E.** 2012, Organometallics, Vol. 31, págs. 3002–3009.
135. *Investigations into the Stability of Tethered Palladium(II) Pincer Complexes during Heck Catalysis,* *Organometallics.* **SOMMER, W. y et.al.** 2005, Organometallics, Vol. 24, págs. 4351–4361.
136. *Synthesis, Electronic Structure, and Ethylene Polymerization Activity of Bis(imino)pyridine Cobalt Alkyl Cations.* **ATIENZA, H. y et.al.** 2011, Angew. Chem. Int., Vol. 50, págs. 1 - 6.
137. *Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America.* **WALSH, T. y et.al.** 2008, Clinical Infectious Diseases, Vol. 46, págs. 327 - 360.
138. *Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory.* **Garnacho-Montero, J, y otros.** 2013, Rev Esp Quimioter, Vol. 26, págs. 173-88.
139. *Airway y and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis.* **Tunnicliffe, G., y otros.** 2013, Respir Med., Vol. 107, págs. 1113-1123.

## ANEXOS

### ❖ Caracterización de L<sub>1</sub>



**Figura A1.** Espectro infrarrojo para L<sub>1</sub>

**Tabla A2.** Asignaciones de las bandas infrarrojas características para L<sub>1</sub>

Banda (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad	Asignación
3057.17	Baja	Estiramientos asimétricos C-H de los anillos aromáticos
2980.02	Baja	Estiramientos asimétricos de los grupos metilenos
1492.90	Media	Estiramiento C=C-C de los anillos aromáticos
1452.40	Media	Estiramientos simétricos del enlace C-N

1226.73	Fuerte	Flexión en el plano de enlaces C-H
1078.21	Fuerte	Característica de benzotriazoles Estiramiento simétrico N-N
902.69	Baja	Característica de benzotriazoles Disrupción del anillo

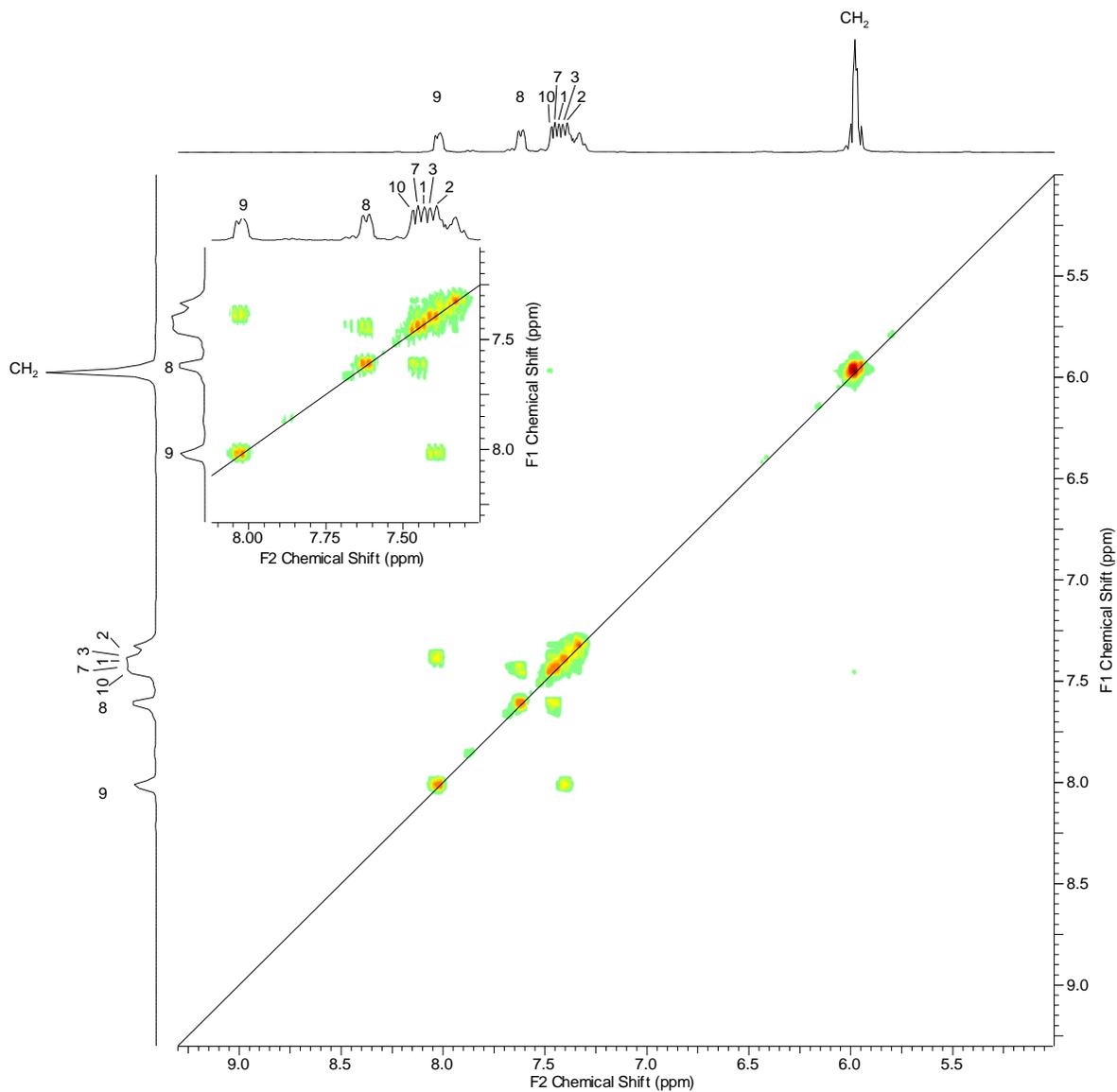


Figura A2. Espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY de L1

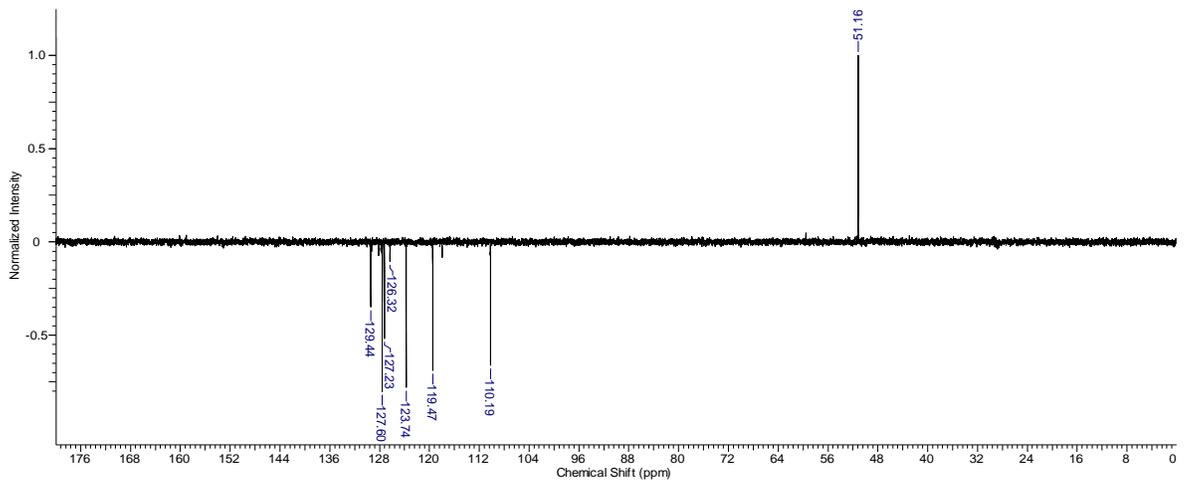
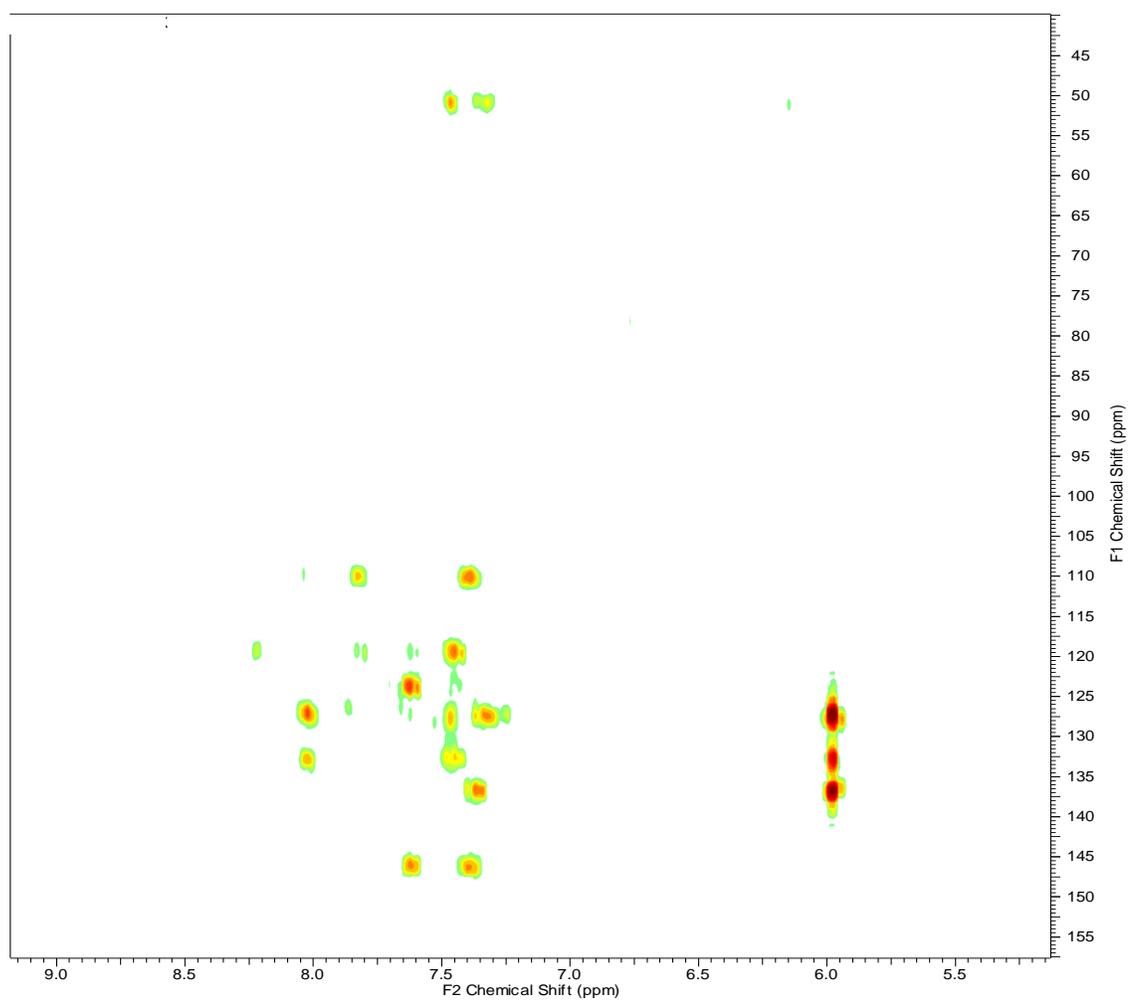
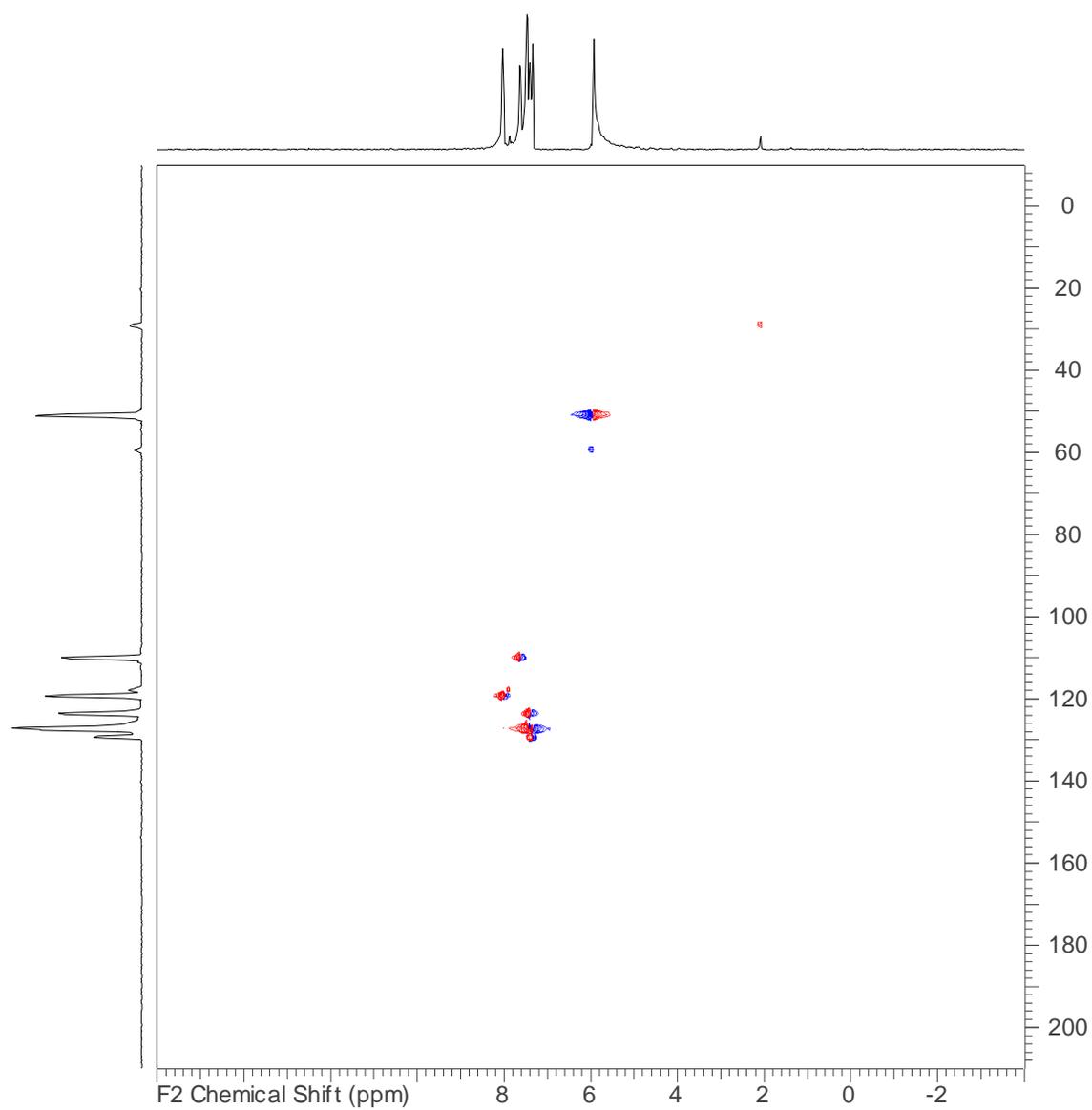


Figura A3. Espectro DEPT para L<sub>1</sub>

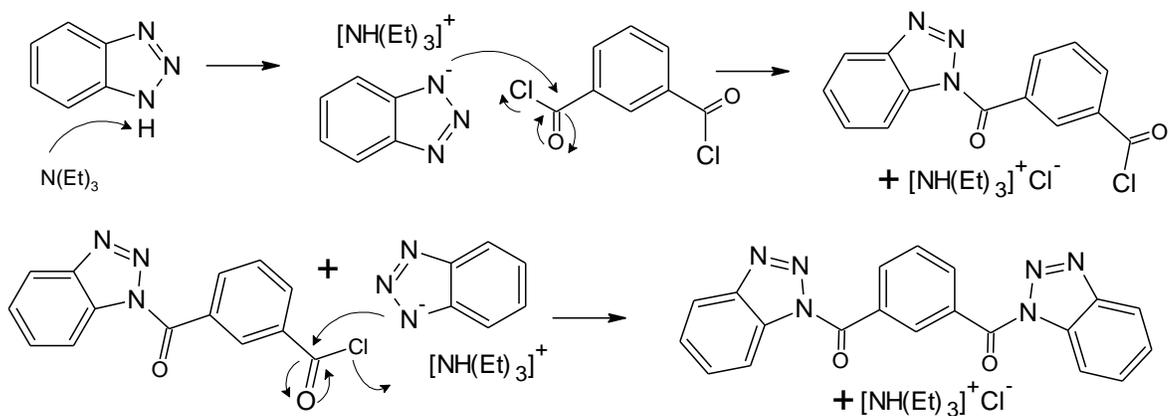


**Figura A4.** Espectro HMBC para L<sub>1</sub>

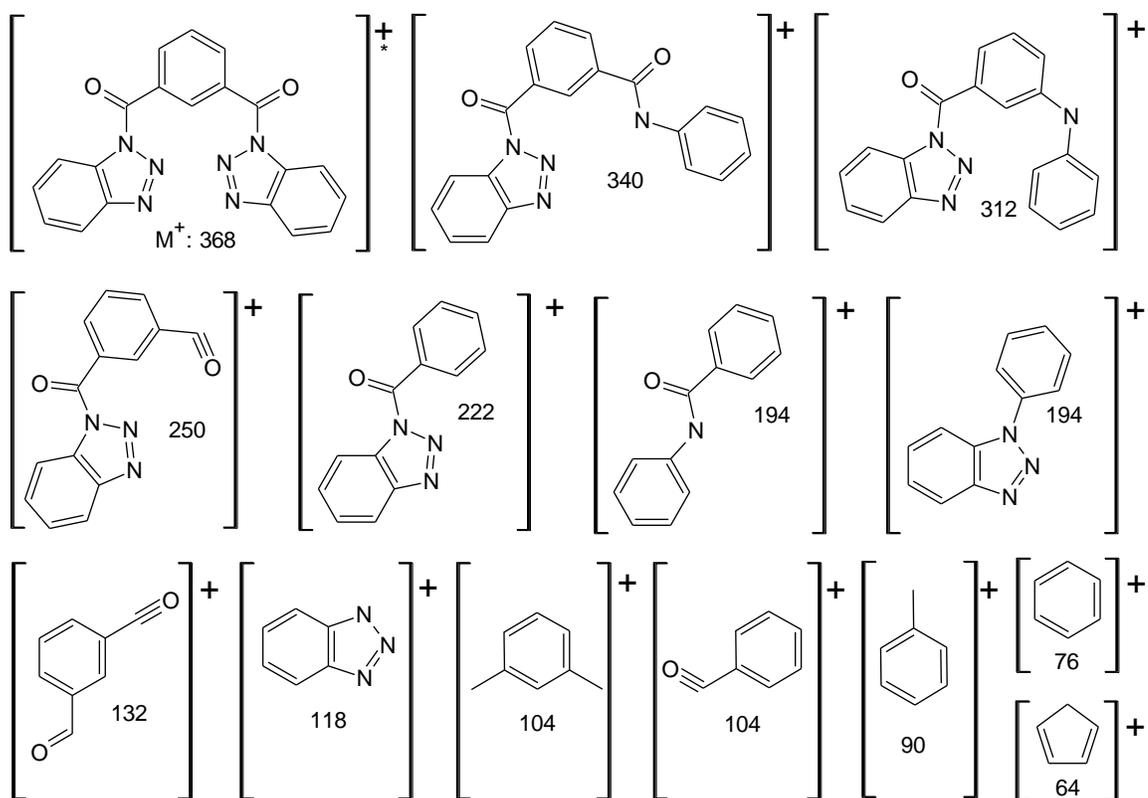


**Figura A5.** Espectro HSQC-DEPT para L<sub>1</sub>

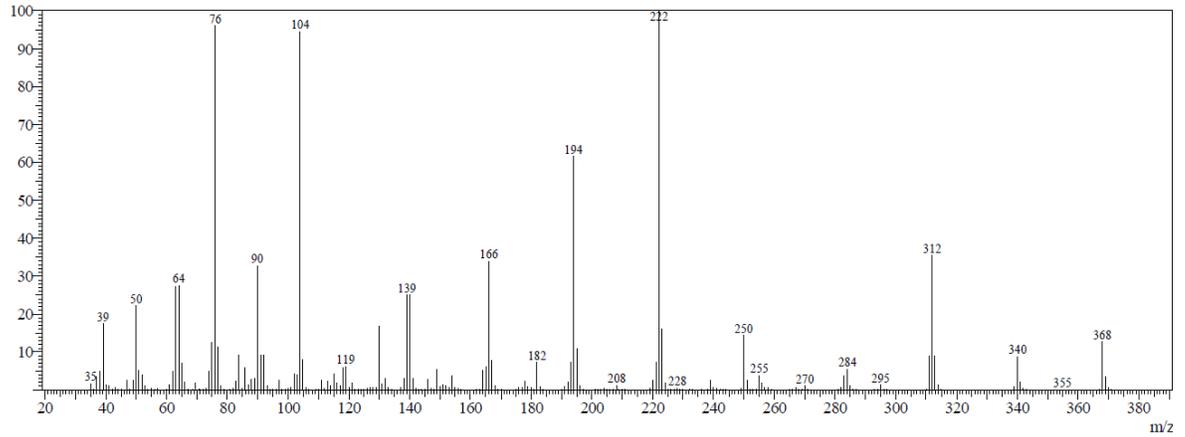
❖ Caracterización de L<sub>2</sub>



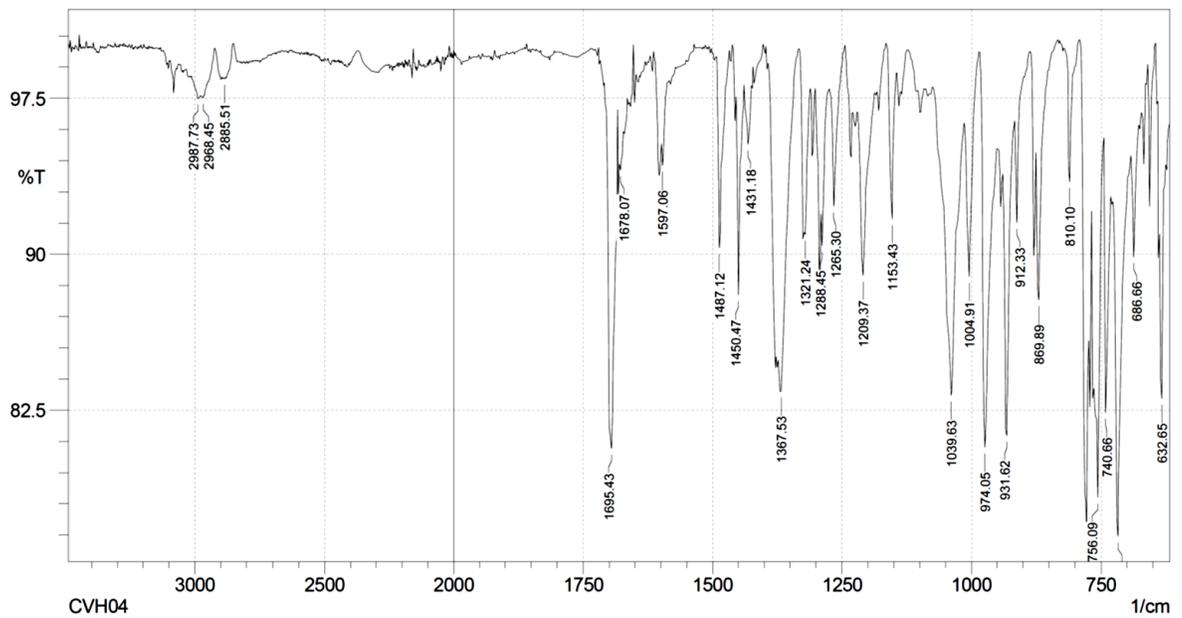
**Esquema A1.** Mecanismo de reacción propuesto para L<sub>2</sub>



**Figura A6.** Posible descomposición de L<sub>2</sub> tras bombardeo con electrones (se indican los valores de m/z para los iones).



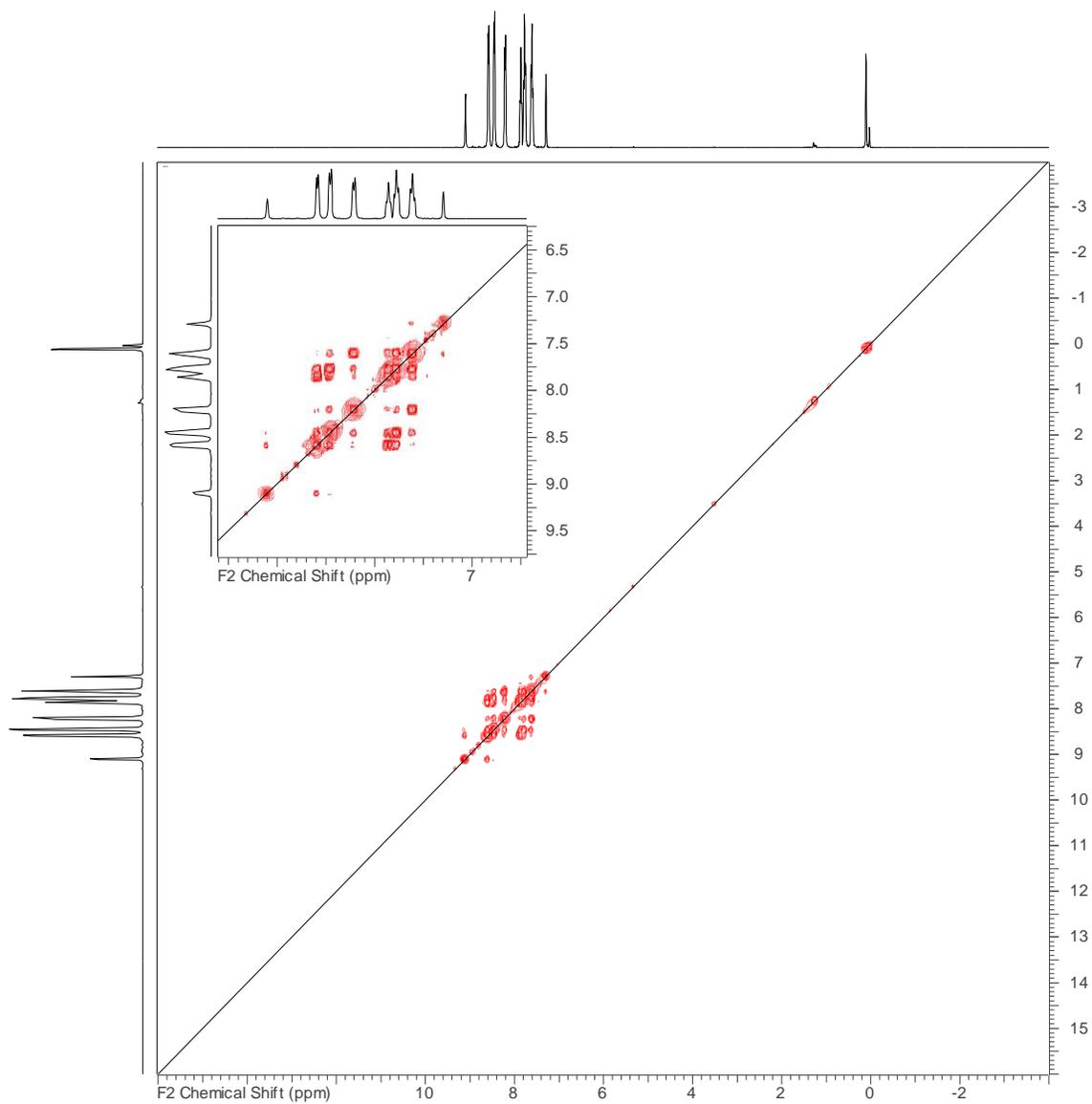
**Figura A7.** Espectro de masas para L<sub>2</sub>



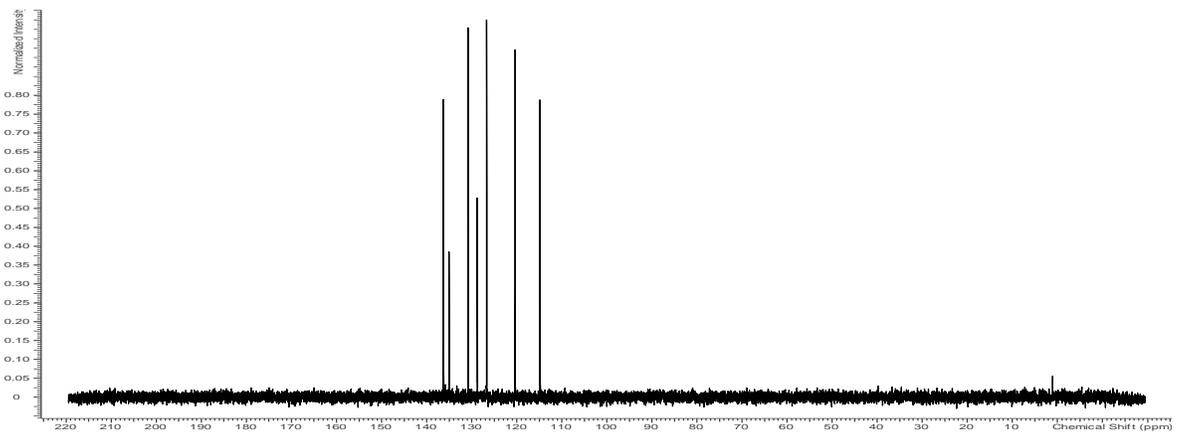
**Figura A8.** Espectro Infrarrojo para L<sub>2</sub>

**Tabla A3.** Asignaciones de las bandas infrarrojas características para L<sub>2</sub>

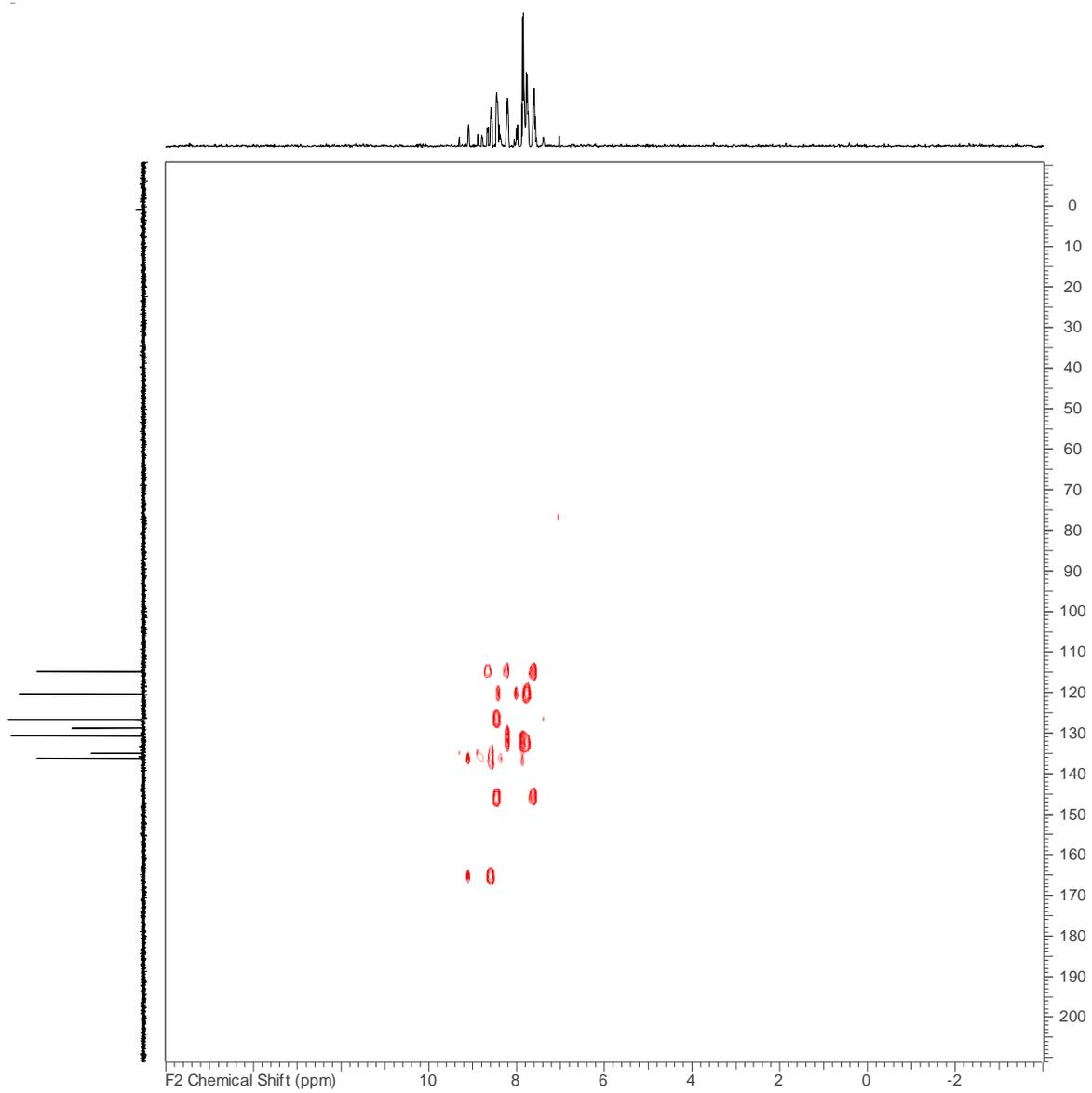
<b>Banda (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Intensidad</b>	<b>Asignación</b>
3082.25	Baja	Estiramientos asimétricos C-H de los anillos aromáticos
1695.43	Fuerte	Estiramiento de los grupos carbonilos
1487.12	Media	Estiramiento C=C-C de los anillos aromáticos
1450.47	Media	Estiramientos simétricos del enlace C-N
1209.37	Media	Flexión en el plano de enlaces C-H
1039.63	Fuerte	Característica de benzotriazoles Estiramiento simétrico N-N
869.89	Media	Característica de benzotriazoles Disrupción del anillo



**Figura A9.** Espectro <sup>1</sup>H -<sup>1</sup>H COSY de L<sub>2</sub>



**Figura A10.** Espectro DEPT para L<sub>2</sub>



**Figura A11.** Espectro HMBC para L<sub>2</sub>