**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**

**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales**

**Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física**

# Estabilización de Iones Diazonio y Nitrosaminas Alifáticas Primarias por Coordinación a Metales de Transición: Síntesis y Estudios Estructurales.

*Tesis presentada para optar al título de Doctor de la Universidad de Buenos Aires en el área Química Inorgánica, Analítica y Química Física*

**Florencia Di Salvo**

**Director de Tesis. Fabio Doctorovich**

Consejero de Estudios. Roberto Etchenique

*Buenos Aires, Diciembre de* ***2007***

# Resúmenes


## Resumen en Español

En este trabajo de tesis se presenta el estudio completo de las reacciones de nitrosación de aminas alifáticas primarias ($RNH_2$), por medio de complejos nitrosilados de metales de transición (aquellos que poseen el ligando $NO^+$ coordinado). El empleo de compuestos de coordinación está basado en la capacidad que éstos poseen para estabilizar ligandos lábiles, como pueden ser los diazo intermediarios de las reacciones anteriormente mencionadas. Los objetivos principales están relacionados con la búsqueda de complejos aptos, el estudio mecanístico y el análisis de los productos e intermediarios, como son los iones diazonio alifáticos o las nitrosaminas primarias, ambos sumamente inestables y prácticamente inexistentes en forma libre. Para algunos casos, como por ejemplo para las reacciones donde se emplearon los complejos $[Fe(CN)_5(NO)]^{2-}$ y $[Ru(bpy)_2(NO)(Cl)]^{2+}$, a partir de la caracterización de los productos finales de la reacción, se realizaron estudios mecanísticos y se obtuvo de manera indirecta información sobre la estabilización de la especies inestables. Cuando el complejo utilizado fue el $[IrCl_5(NO)]^-$, se logró aislar y caracterizar completamente a las nitrosaminas primarias coordinadas a $[IrCl_5]^{2-}$ derivadas de cinco aminas diferentes, estudiando además su descomposición, y se caracterizó en solución al ión *n*-butildiazonio coordinado al mismo fragmento. El estudio se llevó a cabo tanto por técnicas experimentales como por metodologías computacionales basadas en la Teoría del Funcional de la Densidad (*DFT – Density Functional Theory*). Por otro lado, vinculado a la alta electrofilicidad demostrada por el nitrosilo $[IrCl_5(NO)]^-$, se investigó el origen del comportamiento inusual en estado sólido encontrado para las sales de $PPh_4^+$ y $AsPh_4^+$ (tetrafenilfosfónio y tetrafenilarsonio), mostrando una distribución electrónica $Ir^{IV}–NO^{\bullet}$ en lugar de $Ir^{III}–NO^+$, la que se observa para las sales de $K^+$ y $Na^+$.



***PALABRAS CLAVES:*** aminas, iones diazonio alifáticos, nitrosaminas, nitrosilo, complejos de coordinación, iridio, diazotación, nucleofilicidad, isomería de valencia, estructura cristalina, DFT.

## Resumen en Inglés (*Abstract*)

The complete study of nitrosation reactions of nucleophiles such as aliphatic amines ($RNH_2$), with metal nitrosyls (coordination complexes with $NO^+$ as ligand), is presented. The use of coordination compounds is based on the ability that they have shown to stabilize unstable species like diazo intermediates of the abovementioned reactions. The main objectives are related to the finding of suitable transition metal complexes, mechanistic studies and, analysis of reaction products and intermediates. Regarding the last ones, aliphatic diazonium ions or primary nitrosamines, both highly unstable and which practically do not exist in free form, could be mentioned. For the reactions where the complexes were $[Fe(CN)_5(NO)]^{2-}$ and $[Ru(bpy)_2(NO)(Cl)]^{2+}$, only indirect evidences were found in order to perform mechanistic studies and unstable species stabilization analysis. When the nitrosyl compound $[IrCl_5(NO)]^-$ was chosen, primary aliphatic nitrosamines coordinated to $[IrCl_5]^{2-}$ derived from five different amines were isolated and fully characterized and besides, the *n*-butyldiazonium ion coordinated to the same moiety was characterized in solution. The whole study was done with the aid of experimental techniques and computational methodologies based on Density Functional Theory (DFT). On the other hand, regarding the high electrophilicity shown by the nitrosyl complex $[IrCl_5(NO)]^-$, an unusual behavior is described for its $PPh_4^+$ and $AsPh_4^+$ salts (tetraphenylphosphonium and tetraphenylarsonium) in the solid state, showing an electronic distribution represented by $Ir^{IV}$–$NO^{\bullet}$ instead of $Ir^{III}$–$NO^+$ (as for the $K^+$ and $Na^+$ salts).

***KEYWORDS:*** amines, aliphatic diazonium ions, nitrosamines, nitrosyl, coordination compounds, iridium, diazotation, nucleophilicity, valence isomerism, crystalline structure, DFT.

# Indice de Contenidos

**CAPITULO 1: Introducción** **1**

**El Oxido Nítrico** …… **1**

**Química de Coordinación del NO** …… **2**

**Reacciones de Nitrosación** …… **7**

**Estructura de la Tesis y Objetivos Generales**…… **12**

Objetivos……..……..……..... 12

Organización de los Capítulos……..……..……... 13

Bibliografía ……..... 16

**CAPITULO 2: Materiales, Metodología e Instrumentación** **17**

**Cuestiones Experimentales Generales**…… **18**

**Materiales** …….. **20**

**Instrumentación** …… **20**

**Metodología Computacional**…….…… **23**

Bibliografía ……..... 28

**CAPITULO 3: Comportamiento Electrónico y Estructural del $[IrCl_5(NO)]^-$** **31**

**Estructura Electrónica del $[IrCl_5(NO)]^-$** ……..... **35**

Cálculos de DFT en Vacío……... 39

Resultados Experimentales de Absorción de Rayos X – XANES……... 40

Cálculos de DFT en Estado Sólido...……... 43

Cálculos de Orbitales Moleculares…….…….. 45

Espectroscopía Raman…..……..……..... 47

**Geometría de la Unidad Ir–NO**……...……..……... **49**

Cálculos de DFT en Vacío……... 49

Experimento de Difracción de Rayos X……... 51

Cálculos de DFT en Estado Sólido...……... 52

Resultados Experimentales de Absorción de Rayos X – EXAFS..…….. 52

**Observaciones Generales** ……..... **54**
**Conclusiones** ……..... **56**
**Perspectivas** ……..... **58**
**Sección Experimental** ……..... **60**
**Metodología Computacional** ……..... **61**
**Nota Final** ……..... **63**
Bibliografía ……..... 64

**CAPITULO 4: Estabilización de Nitrosaminas Alifáticas Primarias 67**
**Obtención y Caracterización de las Nitrosaminas Coordinadas** …….. **69**
Optimización de las Condiciones de Reacción…… 71
Espectroscopia IR y UV-visible……... 72
Experimentos de RMN……..…….. 74
Espectrometría de Masas ESI-MS y ESI-MS/MS……..……..... 75
**Análisis Conformacional y Estructural de las Nitrosaminas**……..……..…... **77**
Estudio Conformacional……...……... 77
Equilibrio Tautomérico……...…….. 79
Análisis Estructural……...……... 81
**Obtención de Nitrosaminas Secundarias Coordinadas a $[IrCl_5]^{2-}$**…….…… **86**
**Conclusiones** ……..... **87**
**Perspectivas** ……..... **88**
**Sección Experimental** ……..... **89**
**Nota Final** ……..... **90**
Bibliografía ……..... 96

**CAPITULO 5: Descomposición de Nitrosaminas Alifáticas Primarias 97**
**Estabilidad de las Nitrosaminas Coordinadas** ……..…… **99**
Descomposición Espontánea……..……... 99
Productos de Descomposición…...…….. 100
**Reactividad de las Nitrosaminas Coordinadas**……...……..…... **101**
**Detección Directa de un Ión Diazonio Alifático Estabilizado..**……..…… **103**
**Mecanismo de Nitrosación**…….…… **106**
**Conclusiones** ……..... **112**
**Perspectivas** ……..... **115**

**Sección Experimental** ..... **116**
**Nota Final** ..... **118**
Bibliografía ..... 119

**CAPITULO 6: Iones Diazonio Alifáticos Estabilizados por Coordinación 121**
**Reacción de Nitrosación de *2,2,2*-Trifluoroetilamina con $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$** ..... **122**
Formación de Productos ..... 122
Mecanismo Propuesto ..... 126
**Reacción de Nitrosación de Bencilamina con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ y $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$** ..... **128**
Reacción con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ ..... 129
Reacción con $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$ ..... 130
**Reacción de Nitrosación de *n*-Butilamina con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ y $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$** ..... **132**
Reacción con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ ..... 132
Reacción con $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$ ..... 134
**Reacción de Nitrosación de Ciclopropilamina con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$** ..... **135**
**Análisis Conjunto de las Reacciones de Nitrosación de Aminas Alifáticas** ..... **136**
Resultados Basados en Evidencias Experimentales ..... 136
Resultados Basados en Cálculos Computacionales de DFT ..... 138
**Conclusiones** ..... **144**
**Perspectivas** ..... **145**
**Sección Experimental** ..... **146**
**Nota Final** ..... **149**
Bibliografía ..... 150

**CAPITULO 7: Conclusiones Generales 151**

**Anexos**
**Anexo 1:** Referencias a los Compuestos Químicos ..... 157
**Anexo 2:** Datos Complementarios del Capitulo 4 ..... 161
**Anexo 3:** Datos Complementarios del Capitulo 5 ..... 169
**Anexo 4**: Publicaciones de esta Tesis ..... 173

*Agradecimientos* ..... 175

# Indice de Tablas

**Tabla 1.1.** ..... 2

Propiedades de las especies vinculadas al monóxido de nitrógeno.

**Tabla 1.2.** ..... 5

Propiedades más relevantes de los $\{MNO\}^n$.

**Tabla 2.1.** ..... 18

Ejemplos que justifican recurrir a cuidados como ausencia de luz, humedad y control de pH y temperatura a la hora de manipular complejos nitrosilados.

**Tabla 3.1.** ..... 33

Frecuencias de estiramiento IR del NO, parámetros estructurales relevantes y potencial de reducción para los nitrosilos de metales de transición presentados en este capítulo.

**Tabla 3.2.** ..... 40

Valores calculados por DFT en vacío de las diferencias de energías entre singuletes y tripletes para distintos sistemas.

**Tabla 3.3.** ..... 54

Resultados de ajuste del espectro de EXAFS para el $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ utilizando la geometría parcialmente optimizada por DFT en estado sólido y para el $K[IrCl_5(NO)]$ utilizando la geometría de difracción de rayos X.

**Tabla 3.4.** ..... 54

Parámetros estructurales seleccionados para $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ obtenidos mediante diferentes metodologías.

**Tabla 3.5.** ..... 55

Frecuencias de estiramiento IR del NO y parámetros estructurales para nitrosilos de metales de transición.

**Tabla 4.1.** ..... 69

Datos estructurales de diferentes diazoatos y nitrosaminas.

**Tabla 4.2.** ..... 72

Condiciones de temperatura, productos obtenidos y rendimiento para la reacción entre las aminas alifáticas IIa – IIe y $K[IrCl_5(NO)]$ (solvente: $CH_3CN$, relación amina:complejo 2:1).

**Tabla 4.3.** ..... 73

Frecuencias vibracionales experimentales y calculadas por DFT ($cm^{-1}$) de las nitrosaminas coordinadas $[IrCl_5(ONNHR)]^{2-}$ (B3LYP, bases DZVP para N, O, C, H, Cl; bases y psudopotencial LANL2DZ para el Ir.

**Tabla 4.4.** ..... 74

Señales UV-visible más relevantes (nm) de las nitrosaminas coordinadas $KRNH_3[IrCl_5(ONNHR)]$.

**Tabla 4.5.** ..... 76

Iones principales y diagnóstico detectados por ESI-MS y ESI-MS/MS en modo negativo para las *N*-nitrosaminas coordinadas a $[IrCl_5]^{2-}$. Para todos los casos M = $[Cl_5IrN(O)NHR]^{2-}$ con los contraiones $K^+$ y $RNH_3^+$, el R es indicado en la tabla.

**Tabla 4.6.** ..... 80

Energías de tautomerización calculadas por DFT según la Ec. 4.3 considerando al acetorinilo mediante el modelo PCM.

**Tabla 4.7.** ..... 83

Parámetros estructurales experimentales de difracción rayos X y de las geometrías optimizadas por DFT (B3LYP, bases DZVP para N, O, C, H, Cl; bases y pseudopotencial LANL2DZ para el Ir) de **IIIa**, **IIIb**, **IVa** y **IVb**. Las distancias están en Å y los ángulos en grados.

**Tabla 4.8.** ..... 85

Datos cristalográficos relevantes para los complejos $[Cl_4(L)IrN(O)XR]^{2-}$ , X = NH, S, CH; L = $Cl^-$ o $CH_3CN$.

**Tabla 5.1.** ..... 103

Productos obtenidos de la reacción de las nitrosaminas coordinadas $KRNH_3[IrCl_5(NHNOR)]$ con ácidos fuertes o el sobrenadante de la síntesis de las mismas.

**Tabla 6.1.** ..... 125

Productos orgánicos obtenidos mediante la reacción de $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$, **Ib**, con *2,2,2*-trifluoroetilamina, **IIa**.

**Tabla 6.2.** ..... 133

Rendimientos de aminas secundarias hallados para las reacciones de Pentacianonitrosilferrato(II), **Ia**, con aminas alifáticas primarias.

**Tabla 6.3.** ..... 134

Productos obtenidos mediante la reacción de $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$, **Ib**, con *n*-butilamina, **IIc**.

**Tabla 6.4.** ..... 139

Parámetros estructurales calculados[a] para las especies $[ML_5(diazonio)]^q$.

**Tabla 6.5.** ..... 143

Energía de disociación C–N calculada para las especies $[ML_5(diazonio)]^q$.

**Tabla A2.1.** …….. 167

Parámetros estructurales para las nitrosaminas coordinadas **IIIa – IIIe** y para los ácidos diazoicos **IVa – IVe** calculados por DFT (B3LYP, DZVP bases para N, O, C, H, Cl; LANL2DZ bases y pseudopotencial para Ir). Distancias y ángulos están en Å y grados.

**Tabla A3.1.** ……. 170

Energías calculadas por DFT (kcal/mol) en acetonitrilo (modelo PCM) para todos los intermediarios propuestos de la reacción de nitrosación.

# Indice de Figuras y Esquemas

## Figuras

**FIGURA 1.1.** ……... 3

Orbitales involucrados en la unión M–NO y esquematización de las interacciones σ–π.

**FIGURA 1.2.** ……... 3

Esquema de orbitales moleculares del oxido nítrico.

**FIGURA 1.3.** ..... 4

Esquema genérico de OM para $\{MNO\}^n$.

**FIGURA 1.4.** ..... 6

Monitoreo por espectroscopia IR de la oxidación en solución del complejo {Ru(‘$py^{bu}S_4$’)(HNO)]. (a) solución del complejo de partida en THF ($\nu_{NO}$: 1379 $cm^{-1}$), (b) luego de la adición de un equivalente de $FcPF_6$ se observa la formación de [Ru(‘$py^{bu}S_4$’)($NO^{\bullet}$)] ($\nu_{NO}$: 1610 $cm^{-1}$), y (c) luego de la adición del segundo equivalente de $FcPF_6$ o agregado directo de un equivalente de HX (X = $H_2PO_3^-$, $Br^-$, $CF_3SO_3^-$) se observa la formación del complejo de $NO^+$ ($\nu_{NO}$: 1877 $cm^{-1}$).

**FIGURA 1.5.** ..... 8

Ejemplificación del estudio realizado por Meyer. Reacción del complejo **Ib** con anilina (amina aromática).

**FIGURA 1.6.** ..... 9

Esquematización de la estabilización de los iones diazonio cuando se encuentran coordinados a metales de transición.

**FIGURA 1.7.** ..... 9

Factores que determinan la mayor estabilidad de los diazonios aromáticos en relación a los alifáticos.

**FIGURA 2.1.** ..... 19

Instrumentación y materiales utilizados para llevar a cabo el trabajo experimental. A la izquierda, caja seca; derecha arriba, línea de vacío-argón con técnica de Schlenk; derecha abajo, línea de vacío-argón con técnica de Septa.

**FIGURA 3.1.** ..... 32

Nitrosilos de rutenio y de hierro utilizados en este trabajo.

**FIGURA 3.2.** ..... 34

Pentacloronitrosiliridato.

**FIGURA 3.3.** ..... 35

Vista del plano 001 de las estructura de rayos X de $Na[IrCl_5(NO)]$ (A) y $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ (B), los elipsoides están dibujados a un nivel del 50%.

**FIGURA 3.4.** ..... 35

Anión de la estructura cristalina de rayos X de $Na[IrCl_5(NO)]$.

**FIGURA 3.5.** ..... 35

Estructura del $[IrCl_5(NO)]^-$ optimizada en vacío por DFT.

**FIGURA 3.6.** ..... 37

Estructura de rayos X de $AsPh_4[IrCl_5(NO)]$; los elipsoides están dibujados a un nivel del 50%. Fragmento estequiométrico (A) y vista de la celda unidad extendida normal al plano (001) (B) y normal al plano (100) (C).

**FIGURA 3.7.** ..... 38

Representación de las dos formas tautoméricas del complejo $[Co^{III}(3,5\text{-DTBSQ})(3,5\text{-DTBCat})(fen)].C_6H_5Cl$, donde $DTBCat^{2-}$ = forma de catecolato, $DTBSQ^-$ = forma de Semiquinona del *3,5*-di-*tert*-butil-o-quinona, y fen = fenentrolina (ver Ref. 16).

**FIGURA 3.8.** ..... 39

Comportamiento de $\chi(T)$ obtenido mediante experimentos de SQUID. A. sal de $PPh_4^+$. B. Sal de $K^+$.

**FIGURA 3.9.** ..... 40

Densidad de espín calculadas por DFT para el $[IrCl_5(NO)]^-$ TCA optimizado.

**FIGURA 3.10.** ..... 40

Densidad de espín calculadas por DFT para el $[IrCl_5(NO)]^-$ SCA *single point*.

**FIGURA 3.11.** ..... 41

Espectro de XANES de las sales de $K^+$ y $PPh_4^+$ de **Ic**. A borde $L_3$, B borde $L_2$.

**FIGURA 3.12.** ..... 43

Correlación entre el área de la línea blanca del borde $L_3$ y el estado de oxidación del Ir en las distintas referencias. Los resultados encontrados para los compuestos de referencia se muestran con cuadrados ■ y los correspondientes a las muestras de $[IrCl_5(NO)]^-$ en círculos ●. La recta se ajustó utilizando los valores de referencia.

**FIGURA 3.13.** ..... 44

Densidad electrónica de espín calculada por DFT en estado sólido para la estructura de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ ($d_{Ir-Ir}$ = 7.8 Å como en la estructura cristalina). Los colores azul y rojo representan la densidad electrónica desapareada para espínes opuestos.

**FIGURA 3.14.** ..... 45

Densidad electrónica de espín para la porción aniónica de la estructura parcialmente optimizada de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ calculada por DFT en estado sólido ($d_{Ir-Ir}$ = 7.8 Å). Los lóbulos negro y gris oscuro representan la densidad de los electrones desapareados de espín opuesto.

**FIGURA 3.15.** ..... 46

Comparación de los diferentes cálculos de OM en eV para las estructuras de $[IrCl_5(NO)]^-$. Todas las energías están presentadas con respecto a sus respectivos HOMOs. (A) Estructura optimizada en el

vacío; (B) Estructura de RX de la sal de $Na^+$; (C) Estructura de RX de la sal $PPh_4^+$; (D) Estructura optimizada en un entorno de cargas NPA.

**FIGURA 3.16.** ..... 46

Orbitales moleculares calculados para $[IrCl_5(NO)]^-$. (A) HOMO, (B) y (C) LUMO para la estructura optimizada en vacío; (D) HOMO, (E) LUMO y (F) LUMO+1 para el cálculo de *Single Point* sobre la geometría de difracción de rayos X de la estructura cristalina de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$.

**FIGURA 3.17** ..... 47

Cálculos de diferencias de energía HOMO – LUMO ($\Delta E_{H-L}$, en eV) para el monómero, dímero y trímero de **Ic**.

**FIGURA 3.18** ..... 48

Espectro Raman de cristal único tomado con una excitación de 514 nm a 83 K. (A) $K[IrCl_5(NO)]$. (B) $AsPh_4[IrCl_5(NO)]$. Las intensidades están normalizadas por la señal más intensa de baja frecuencia para una mejor comparación.

**FIGURA 3.19** ..... 50

Dímero de $[IrCl_5(NO)]^-$ optimizado manteniendo la distancia Ir–Ir restringida al valor experimental de 7.807 Å, encontrado por difracción de rayos X de la sal de $PPh_4^+$.

**FIGURA 3.20** ..... 50

Optimización de una unidad de $[IrCl_5(NO)]^-$ en un entorno de cargas calculadas por NPA ubicadas en la geometría del cristal de $PPh_4^+$.

**FIGURA 3.21**..... 51

Estructura de RX del anión de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ (refinamiento isotrópico) mostrando todos los átomos de oxígeno equivalentes.

**FIGURA 3.22.** ..... 51

Estructura de RX del a anión de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ (refinamiento anisotrópico) mostrando sólo uno de los cuatro oxígenos equivalentes.

**FIGURA 3.23.** ..... 52

Sobre el fondo, se observa la geometría del anión correspondiente a la estructura de rayos X con refinamiento anisotrópico; superpuesta a la anterior, se encuentra la geometría parcialmente optimizada por DFT en estado sólido de este anión.

**FIGURA 3.24.** ..... 53

Amplitud de la transformada de Fourier del espectro de EXAFS para $K[IrCl_5(NO)]$ (puntos) y el simulado considerando como geometría inicial la de difracción de rayos X (línea continua).

**FIGURA 3.25.** ..... 53

Amplitud de la transformada de Fourier del espectro de EXAFS para $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ (puntos) y el simulado considerando como geometría inicial la parcialmente optimizada por DFT en estado sólido (línea continua).

**FIGURA 3.26.** ..... 55

Correlación entre $d_{NO}$ vs $\nu_{NO}$ en estado sólido; linea continua, ajuste; rombos (◆), valores experimentales para $K[IrCl_5(NO)]$, $Na[IrCl_5(NO)]$ y $PPh_4[IrCl_5(NO)]$.

**FIGURA 3.27.** ..... 56

Resumen de los factores que gobiernan la perturbación electrónica observada para $PPh_4[IrCl_5(NO)]$.

**FIGURA 3.28.** ..... 59

Estructura del $[RhCl_5(NO)]^-$ optimizada por DFT en vacío (bases DZPV para N, O y Cl, LANL2DZ bases y psuodopotencial para el Ir; funcional B3LYP).

**FIGURA 4.1.** ..... 70

RMN $^1H$ (DMSO_$d_6$). **A**: producto de la *2,2,2*-trifluoroetilamina como sal de $K^+$/ión amonio. **B:** el mismo producto pero como sal de $PPh_4^+$.

**FIGURA 4.2.** ..... 74

Espectros UV-visible para las nitrosaminas coordinadas (**IIIa – IIIe**). A: en acetonitrilo (**IIIa**, **IIIb** y **IIIe**); B: en DMSO (**IIIc** y **IIId**).

**FIGURA 4.3.** ..... 77

ESI-MS y ESI-MS/MS en modo negativo para $[Cl_5Ir(N(O)NHCH_2CF_3)]^{2-}$ en solución de DMSO.

**FIGURA 4.4.** ..... 77

Confórmeros de las nitrosaminas coordinadas.

**FIGURA 4.5.** ..... 78

Diferencia de energía calculada por DFT (E(*anti* – *syn*) en kcal/mol) en acetonitrilo para las nitrosaminas **IIIa** a **IIIe** (B3LYP, bases DZVP para N, O, C, H, Cl; bases y pseudopotencial para el Ir LANL2DZ, modelo PCM para el acetonitrilo). Solo se muestran los residuos orgánicos.

**FIGURA 4.6.** ..... 80

Estructuras optimizadas por DFT para las nitrosaminas **IIIa - IIIe** y los ácidos diazoicos **IVa - lVe**, para ambos también se incluye el derivado de la anilina. (B3LYP, DZVP bases para N, O, C, H, Cl; LANL2DZ bases y pseudopotencial para Ir); sustituyentes: fenilo, *2,2,2*-trifluoroetil (**a**), bencil (**b**), *n*-butil (**c**), ciclopropil (**d**) y *9*-metiladenil (modelo para *9*-octiladenil) (**e**). Para las estructuras de los ácidos diazoicos la unión hidrógeno entre el Cl y el H se muestra con una línea discontinua.

**FIGURA 4.7.** ..... 81

Estructura cristalina de rayos X y numeración de los átomos para $[IrCl_5$(*N*-nitroso-*2,2,2*-trifluoroetilamina)$]^{2-}$ (**IIIa**). Los elipsoides térmicos están dibujados al 50%.

**FIGURA 4.8.** ..... 81

Estructura cristalina de rayos X y numeración de los átomos para $[IrCl_5$(*N*-nitrosobencilamina)$]^{2-}$ (**IIIb**). Los elipsoides térmicos están dibujados al 50%.

**FIGURA 4.9.** ..... 82

Estructuras cristalina de rayos X donde se incluyen las nitrosaminas y sus respectivos contraiones; A: **IIIa** y B: **IIIb**.

**FIGURA 4.10.** ..... 82

Estructura cristalina de rayos X de **IIIb**. En A se muestra la nitrosamina donde se pueden apreciar las interacciones π–π de los bencilos y en B, se pueden observar este tipo de interacciones tanto en

nitrosamina misma como en los fenilos de los contraiones.

**FIGURA 4.11.** ..... 83

Estructura cristalina de rayos X de **IIIa** donde se pueden observar las interacciones π–π de los fenilos de los contraiones.

**FIGURA 4.12.** ..... 86

Nitrosaminas secundarias coordinadas a $[IrCl_5]^{2-}$. A la derecha **IIIf**, a la izquierda **IIIg**.

**FIGURA 5.1.** ..... 98

Referencias de los compuestos utilizados en los Capítulos 4 y 5.

**FIGURA 5.2.** ..... 104

Seguimiento por $^1$H RMN de la reacción de descomposición de **IIIc**. Abajo se observa el espectro de la nitrosamina antes de agregar el ácido. Luego, se presentan los espectros a los 2 y 30 minutos y por último (en la parte superior) a las 24 horas de realizada la reacción donde se observa el alcohol, producto de descomposición. A 2,5 ppm se encuentra la señal del DMSO, a 2,1 la correspondiente al acetonitrilo que contenía la nitrosamina sólida disuelta y la señal ancha que se observa al final de los espectros que contienen ácido, corresponde al agua.

**FIGURA 5.3.** ..... 106

Espectro de DEPT. **A**: espectro a la hora de haber agregado 1 equivalente de nitrosilo a la *n*-butilamina; se observa al ión diazonio y a la sal de amonio (este espectro corresponde al $^1$H RMN A de la Figura A3.1 que se encuentra en el Anexo 3); **B**: espectro a las 48 horas de haber realizado la reacción; se observa como la señal correspondiente al diazonio ha desaparecido y se ha generado *1*-butanol. La señal del DMSO se encuentra a 39,5 ppm.

**FIGURA 5.4.** ..... 111

Energías calculadas por DFT (kcal/mol) en acetonitrilo (modelo PCM) para los intermediarios propuestos de la reacción de nitrosación de aminas (las estructuras más relevantes se muestran entre corchetes).

**FIGURA 6.1.** ..... 122

Reactivos empleados en las reacciones presentadas en este Capítulo.

**FIGURA 6.2.** ..... 133

Esquematización del efecto producido en la densidad de carga electrónica sobre el metal, por la presencia de solventes aceptores. L puede ser tanto $NO^+$ como cualquier otro ligando.

**FIGURA 6.3.** ..... 141

Iones *n*-butildiazonio derivados de los complejos **Ia** (A), **Ib** (B) y **Ic** (C).

**FIGURA A2.1.** ..... 161

Espectro ESI-MS en modo negativo para $[IrCl_5$(*N*-nitrosobencilamina)$]^{2-}$ (**IIIb**).

**FIGURA A2.2.** ..... 162

I Espectro ESI-MS/MS en modo negativo para $[M + K]^-$ de m/z = 544 para **IIIb.**

**FIGURA A2.3.** ..... 163

Espectro ESI-MS en modo negativo para $[IrCl_5(N\text{-nitroso-}n\text{-butilamina})]^{2-}$ (**IIIc**).

**FIGURA A2.4.** ..... 164

Espectro ESI-MS/MS en modo negativo para $[M + K]^-$ de m/z = 510 para **IIIc**.

**FIGURA A2.5.** ..... 165

Espectro ESI-MS en modo negativo para $IrCl_5(N\text{-nitroso-9-octyladenina})]^{2-}$ (**IIIe**).

**FIGURA A2.6.** ..... 166

Espectro ESI-MS/MS en modo negativo para $[M - Cl]^-$ de m/z = 610 para **IIIc.**

**FIGURA A2.7.** ..... 166

Diferencia de energía calculada por DFT (E(*anti* – *syn*) en kcal/mol) en vacío para las nitrosaminas **IIIa** a **IIIe** (B3LYP, bases DZVP para N, O, C, H, Cl; bases y pseudopotencial para el Ir LANL2DZ, modelo PCM para el acetonitrilo). Solo se muestran los residuos orgánicos.

**FIGURA A2.8.** ..... 168

Estructura de rayos X y numeración de los átomos para $[IrCl_4(CH_3CN)N(O)SCH_2Ph]^-$ . Los elipsoides térmicos están dibujados a un nivel del 50%.

**FIGURA A2.9.** ..... 168

Estructura de rayos X y numeración de los átomos para *syn*-$[IrCl_4(CH_3CN)$(syn-cloro-2-nitroso-1,2-dihidrociclopentadieno)$]^-$. Los elipsoides térmicos están dibujados a un nivel del 50%.

**FIGURA A3.1.** ..... 169

Espectro de $^1H$ RMN. **0**: amina disuelta en DMSO antes de reaccionar con un equivalente de complejo; **A**: espectro a la hora de haber agregado 1 equivalente de nitrosilo a la amina; se observa el ión diazonio, la nitrosamina (en muy pequeña cantidad) y la sal de amonio.

## Esquemas

**Esquema 1.1. Reacciones de nitrosación: en A, utilizando un agente nitrosante tradicional, B, utilizando un complejo nitrosilado.** 7

**Esquema 1.2. Diazotación de aminas. Arriba, reacción con la anilina y posterior aplicación en síntesis orgánica. Abajo, reacción ejemplificada con *n*-butilamina.** 10

**Esquema 1.3. Mecanismo propuesto para la nitrosación de aminas. Arriba, reacción con una amina secundaria. Abajo, reacción con una amina primaria.** 11

**Esquema 1.4. Resumen que esquematiza los capítulos de resultados en relación a los compuestos estudiados** 15

**Esquema 2.1. Rutas de reacciones competitivas (a – f) a la reacción de ataque nucleofílico concertada al ión diazonio coordinado (a). Se indican además las condiciones que favorecen cada** 18

**una de las reacciones mostradas.**

**Esquema 5.1. Esquematización de la diferencia de estabilidad entre los iones diazonio alifáticos coordinados y libres. Abajo a la derecha se pueden ver además las reacciones de descomposición que experimentan los diazonio libres.** 100

**Esquema 5.2. Nitrosación de aminas primarias: ataque nucleofílico al $NO^+$, intermediarios de la reacción de nitrosación y productos originados por el ataque nucleofílico del $OH^-$ generado durante la reacción (recuadro celeste). Para este complejo nitrosilado, las *N*-nitrosaminas son extraordinariamente estabilizadas y por lo tanto aisladas del medio de reacción (recuadro rojo).** 108

**Esquema 6.1. Mecanismo propuesto para la reacción de *2,2,2*-trifluoroetilamina, IIa, con $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$, Ib.** 124

**Esquema 6.2. Productos generados para la reacción de bencilamina, IIb, con $[Fe(CN)_5(NO)]^{2-}$, Ia.** 129

**Esquema 6.3. Productos generados para la reacción de bencilamina, IIb, con $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$, Ib.** 131

**Esquema 6.4. Reacciones de descomposición de iones diazonio.** 142

**Esquema 6.5. Resumen de los productos obtenidos de la reacción de $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$, $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2-}$ y $[IrCl_5(NO)]^-$ con aminas primarias en solventes orgánicos. Se incluyen dos ejemplos de aminas aromáticas para comparar con las aminas alifáticas estudiadas.** 144

# Capítulo 1

## INTRODUCCION

### El Oxido Nítrico

Durante las últimas décadas se ha investigado en relación a la vinculación del óxido nítrico endógeno (NO) a diversos procesos bioquímicos. Este radical libre es producido en los sistemas biológicos por las enzimas constitutiva e inducible óxido nítrico sintasas (*c*NOS y *i*NOS respectivamente – *Nitric Oxide Synthases*)[1] y luego se difunde rápidamente a través de la mayoría de las células y tejidos para reaccionar con distintos *targets* biológicos.[2] Sus funciones son muy diversas y dependen fuertemente del lugar donde esta molécula es generada y de su concentración. Por ejemplo en bajas cantidades, el NO regula la vasodilatación en el sistema circulatorio central y la potenciación a largo término en el cerebro.[1] Por otro lado, en concentraciones del orden de micromolar, el NO da lugar a la formación de especies reactivas de nitrógeno involucradas en desordenes degenerativos y carcinogénicos pero también en esas cantidades, participa de la respuesta inmune actuando como defensa ante patógenos invasivos.[1b,1c]

La riqueza reactiva del NO se puede atribuir en gran medida a los diversos estados de oxidación que el monóxido de nitrógeno puede adoptar (ver Tabla 1.1).[3] No solo el paramagnético $NO^{\bullet}$ sino también la especie oxidada por un electrón, el $NO^{+}$ y la reducida por un electrón, el $NO^{-}$, pueden estar involucradas en muchísimas reacciones con diversos sustratos.

**Tabla 1.1. Propiedades relevantes de las especies vinculadas al monóxido de nitrógeno.**

| Especie | Estado de oxidación del N | Distancia de enlace del NO $d_{NO}$ (Å) | Frecuencia del NO en el Infrarojo $\nu_{NO}$ ($cm^{-1}$) |
|---|---|---|---|
| *Nitrosonio* **$NO^+$** | +3 | 0,95 | 2300 |
| *Óxido Nítrico* **$NO^\bullet$** | +2 | 1,15 | 1840 |
| *Anión Nitroxilo* **$NO^-$** | +1 | 1,96 | 1290 |

Estas tres especies pueden unirse por ejemplo, a iones metálicos y formar parte de los respectivos complejos de coordinación. Este tipo de compuestos han cobrado gran interés durante los últimos años debido a la relevancia biológica del NO como se ha comentado anteriormente. Teniendo en cuenta además que el centro metálico es capaz de adoptar también distintos estados de oxidación y que mediante la variación de los coligandos es posible modular su densidad electrónica, se podría decir que los compuestos de coordinación que poseen la unidad "M–NO" son de una enorme riqueza en cuanto a las posibilidades que existen en torno a la distribución electrónica y a las correspondientes consecuencias relacionadas a su estructura y reactividad. Como se puede apreciar en la Tabla 1.1, a medida que el NO se reduce el enlace N–O se elonga y consecuentemente la frecuencia correspondiente a dicho estiramiento aumenta. En cuanto a la reactividad electrofílica, propiedad que se estudiará ampliamente en este trabajo, aumenta a medida que el estado de oxidación del nitrógeno, y por ende su susceptibilidad a ser atacado por especies ricas en electrones, aumenta. A continuación se ampliarán las características de los compuestos que poseen NO coordinado que se han introducido en este párrafo.

## Química de Coordinación del NO

Para comenzar con la presentación de los complejos que poseen NO como ligando es importante previamente hacer el análisis adecuado de la unión M–NO. La estabilización de la misma puede ser atribuida en forma genérica al desplazamiento de la densidad electrónica tanto hacia el centro metálico como hacia el ligando en cuestión. La descripción formal de ambas situaciones extremas sería la de catión nitrosilo ($NO^+$) para la primera o de anión nitroxilo ($NO^-$) para la segunda. Pero por otro lado, se adopta comúnmente el término *complejos nitrosilados* para hacer referencia a los compuestos de coordinación que poseen al NO coordinado independientemente de cual sea el estado de oxidación formal del átomo de nitrógeno.

La manera de describir el enlace entre el NO y el metal en términos de los orbitales moleculares (OM) involucrados, es enunciando que en el mismo, i) se observa donación de densidad electrónica al metal desde un orbital del NO de tipo σ y ii) donación (o retrodonación) de densidad electrónica a un orbital π* del ligando NO desde un orbital *d* ocupado del metal (ver Figura 1.1). Este tipo de interacciones σ – π donor–aceptor, presentes en MNO estarán influenciadas también por la naturaleza y la carga del metal M, por la posibilidad de interacciones del tipo donor–aceptor que puedan darse entre éste y el resto de los ligandos y por el entorno, como puede ser la presencia de un determinado solvente.

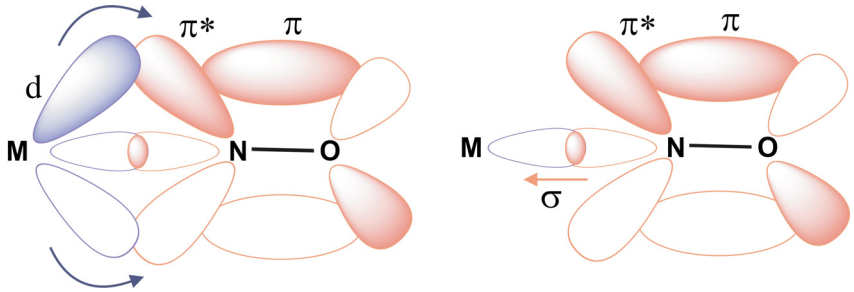



**FIGURA 1.1.** Orbitales involucrados en la unión M–NO y esquematización de las interacciones σ – π.

En literatura generalmente se adopta la clasificación de especies $\{M(NO)_m\}^n$ para hacer referencia a los complejos nitrosilados, formalismo presentado detalladamente por Enemark y Feltham en 1974,[4] donde *n* es el número total de electrones asociados al metal y/o a los orbitales π* del NO (Figura 1.2). Para nitrosilos donde el ligando en cuestión es formalmente considerado como $NO^+$, *n* corresponde solo a los electrones *d* del metal. Si bien esta notación es de gran utilidad, la misma no hace referencia a la distribución electrónica entre el M–N–O y por ende tampoco al ángulo de unión correspondiente.

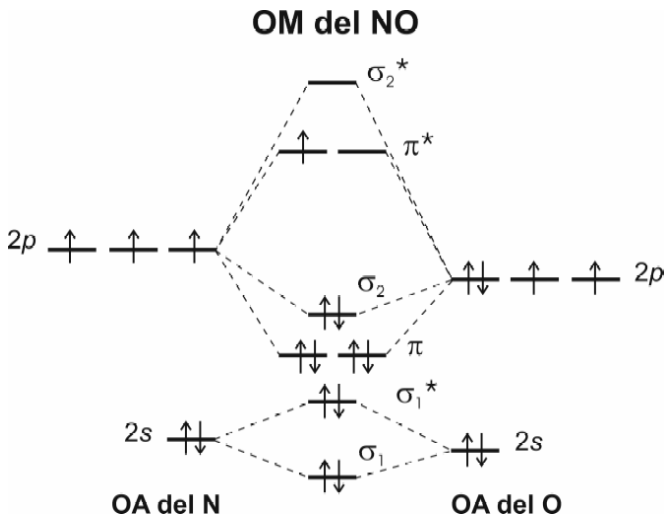



**FIGURA 1.2.** Esquema de orbitales moleculares del óxido nítrico. Observar que para este caso, el electrón ubicado en el orbital π* aportaría en 1 al valor de *n*.

Independientemente de las implicancias del paramagnetismo, es necesario reflejar la distribución de carga en la unidad MNO, en especial cuando se hace referencia al comportamiento magnético y eléctrico de los complejos nitrosilados. Para ello, una alternativa es utilizar una nomenclatura que permita visualizar la distribución de cargas, como por ejemplo: $\{M^{z-1} - NO^{+}\}$, $\{M^{z} - NO^{\bullet}\}$ o $\{M^{z+1} - NO^{-}\}$.

La mayoría de los mononitrosilos conocidos ($m$ = 1) se presentan con el número de coordinación 6 y para ellos se observa que $n$ puede adoptar valores entre 4 y 8. Recurriendo nuevamente a la descripción de OM, pero esta vez haciendo referencia a los esquemas genéricos completos, se ve que para nitrosilos con $n$ = 0 – 6, los electrones residen en los orbitales del tipo $b_2$ ($d_{xy}$) y $e_2$ (tanto éste como los $e_1$ son mezcla de los orbitales $d_{xz}$, $d_{yz}$ y los π*(NO)) cuyas características van desde no ligante a fuertemente ligante (ver parte izquierda en la Figura 1.3). En el caso de compuestos con $n$ = 7 – 10, el exceso de electrones debe ser ubicado en orbitales del tipo a' y a'', con carácter totalmente antiligante con respecto al M, N y O. El efecto desestabilizador de ocupar este tipo de orbitales es compensado por el torcimiento o angulamiento más pronunciado de la unidad MNO o bien en algunos casos, por la reducción del número de coordinación del metal (ver parte derecha en la Figura 1.3).[5,6]

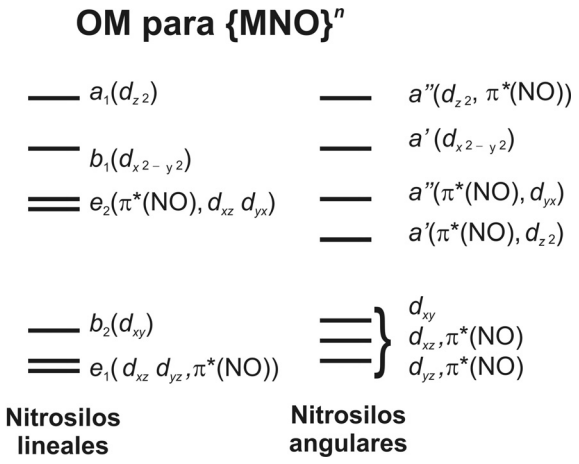



**FIGURA 1.3.** Esquema genérico de OM para $\{MNO\}^{n}$.[7]

En cuanto a los datos encontrados luego de analizar los nitrosilos conocidos, se observa que efectivamente para $n \leq 6$, el ángulo de enlace es aproximadamente lineal con una variación de ± 10°, mientras que para los nitrosilos $\{MNO\}^{7}$ y $\{MNO\}^{8}$ se observa un rango mucho más amplio con valores promedios de 146° y 126° respectivamente. Para las distancias de enlace del NO ($d_{NO}$) se ve que éstas se encuentran entre 1,02 a 1,30 Å (ver Tabla 1.2), concluyendo así que al aumentar $n$, el $\angle_{MNO}$ disminuye y la $d_{NO}$ se incrementa.[4–6,8]

A modo de ejemplo se puede recurrir a la descripción de la configuración electrónica de los compuestos $\{MNO\}^6$, los cuales estarán presentes a lo largo de esta tesis. La misma sería $(e_1)^4(b_2)^2(e_2)^0$ donde además la ocupación de los fuertemente ligantes $e_1$, del no ligante $b_2$ y los orbitales vacíos antiligantes $e_1$ explican el orden de enlace múltiple observado a lo largo de la unidad MNO (Figura 1.3 izquierda).

Como fue mencionado anteriormente, se recurre a la espectroscopía infrarroja (IR) para determinar la frecuencia del estiramiento del NO ($\nu_{NO}$) y analizar la variación que existe entre la longitud de enlace en función de *n* para los distintos nitrosilos. Mediante esta sencilla técnica, a través del valor de frecuencia observado, es posible para muchos casos, inferir en la estructura electrónica de la unidad MNO. Si bien existe una superposición entre los rangos de valores asignados para cada una de las familias de nitrosilos que comparten el mismo valor de *n* (ver Tabla 1.2), es posible con dicho dato establecer diferentes predicciones y relaciones. Por ejemplo, para un mismo tipo de entorno de coordinación, $[ML_5]^q$, la $\nu_{NO}$ que tendrá un nitrosilo coordinado será diferente para cada una de las tres especies formalmente asignadas como $NO^+$, $NO^\bullet$ y $NO^-$ (o bien para este último, la especie protonada HNO); al aumentar el número de electrones en los orbitales antiligantes, más debilitado se encuentra el enlace, o sea se observa una mayor $d_{NO}$, y por lo tanto una menor frecuencia correspondiente a dicho estiramiento. Esto queda de manifiesto en el experimento de oxidación por un electrón del complejo [Ru(HNO)(‘$py^{bu}S_4$’)], donde [‘$py^{bu}S_4$’]$^{2-}$ = [*2,6*-Bis(*2*-mercapto-*3,5*-di-*tert*-butilfeniltio)dimetilpiridina]$^{2-}$ monitoreado por espectroscopía infrarroja (ver Figura 1.4).[9]

**Tabla 1.2. Propiedades más relevantes de los $\{MNO\}^n$**

| | $\{MNO\}^n$ | | | |
|---|---|---|---|---|
| ***n*** | $\angle_{MNO}$ (°) | $d_{NO}$ (Å) | $\nu_{NO}$ ($cm^{-1}$) | **Representación** |
| ≤ 6 | ~ 180 | 1.09 | 2006 | M—N—O |
| 7 | ~ 146 | ↓ | ↓ | M—N\O |
| 8 | ~ 126 | 1.30 | 1300 | M—N\O |

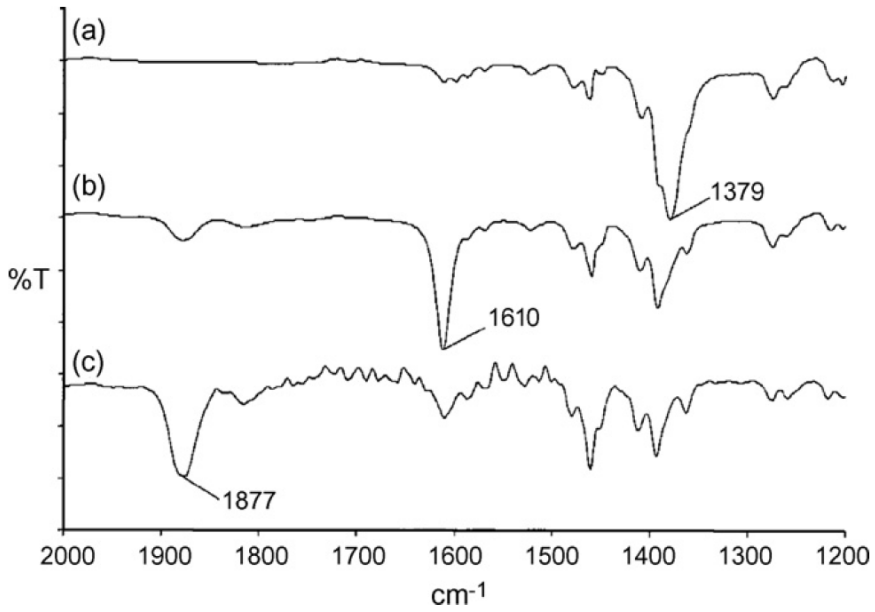



**FIGURA 1.4.** Monitoreo por espectroscopia IR de la oxidación en solución del complejo {Ru('$py^{bu}S_4$')(HNO)]. (a) Solución del complejo de partida en THF ($\nu_{NO}$: 1379 $cm^{-1}$), (b) luego de la adición de un equivalente de $FcPF_6$ se observa la formación de [Ru('$py^{bu}S_4$')($NO^{\bullet}$)] ($\nu_{NO}$: 1610 $cm^{-1}$), y (c) luego de la adición del segundo equivalente de $FcPF_6$ o agregado directo de un equivalente de HX (X = $H_2PO_3^-$, $Br^-$, $CF_3SO_3^-$) se observa la formación del complejo de $NO^+$ ($\nu_{NO}$: 1877 $cm^{-1}$).

Otra relación a la cual se suele vincular la $\nu_{NO}$ característica de un nitrosilo es con su reactividad electrofílica, aspecto que ya se introdujo en la sección anterior. En este punto es interesante tomar como ejemplo los complejos nitrosilados utilizados en este trabajo, $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ (*Nitrosprusiato*, **Ia**, contraión: tetrabutilamonio), $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$ (**Ib**, contraión: hexafluorfosfato) y $[IrCl_5(NO)]^-$ (**Ic**, contraión: $K^+$, o tetrafenilarsonio o tetrafenilamonio) cuyas frecuencias en solución de acetonitrilo son 1886 $cm^{-1}$, 1931 $cm^{-1}$ y 1952 $cm^{-1}$ respectivamente. Para estos tres compuestos, cuya clasificación según Enemark y Feltham sería $\{MNO\}^6$ con el ligando de interés coordinado formalmente como $NO^+$, se cumple perfectamente no solo la relación existente entre la $d_{NO}$ y las respectivas $\nu_{NO}$ sino también su reactividad frente a nucleófilos como por ejemplo aminas: cuanto mayor es el valor de frecuencia observada, mayor es el carácter electrofílico y por ello, reaccionarán más rápidamente (más detalles en la siguiente sección).[10] Además de la $\nu_{NO}$, si se quiere hacer una aproximación más rigurosa y precisa de la velocidad de reacción de los nitrosilos, se debe recurrir al valor del potencial de reducción de la cupla $NO^+/NO^{\bullet}$ ($E_{NO^+/NO\bullet}$); a mayor valor de potencial la reactividad del nitrosilo será mayor.[11]

Cuando es posible obtener monocristales de los compuestos estudiados, la técnica utilizada para la elucidación estructural es la difracción de rayos X, fundamental no sólo para los complejos nitrosilados sino también para cualquier otro compuesto de coordinación. La misma permite conocer distancias y ángulos de enlace, conectividades atómicas y otras características relacionadas con la física y química del estado sólido, entre otras.[12]

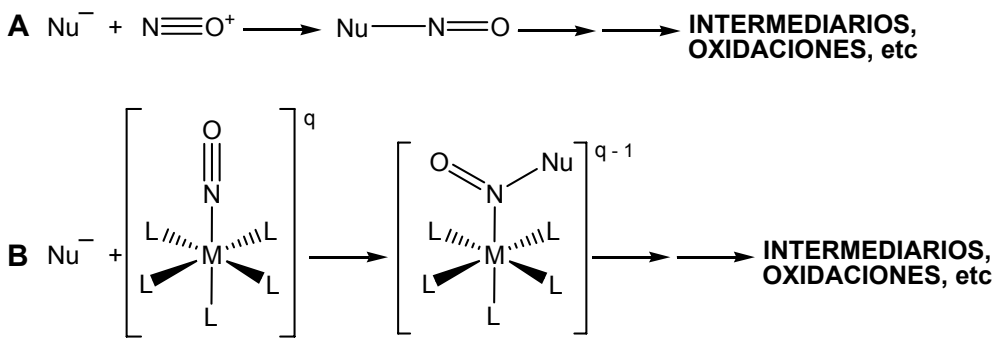
Por último, cabe mencionar el papel fundamental que ocupan los resultados que pueden ser obtenidos por medio de cálculos computacionales a la hora de completar el estudio de los complejos nitrosilados. Mediante los mismos es posible proponer estructuras cuando no se conocen los datos cristalográficos, realizar cálculos de diagramas de orbitales moleculares para analizar la distribución electrónica de los complejos estudiados e interpretar órdenes de enlaces entre otras cosas, obtener diferentes datos espectroscópicos para hacer las comparaciones pertinentes con los resultados experimentales, y muchas otras aplicaciones más.

## Reacciones de Nitrosación

Las reacciones de nitrosación son llevadas a cabo por la acción de los llamados *Agentes Nitrosantes* sobre nucleófilos (especies ricas en electrones) dando como resultado la inclusión del grupo Nitroso (–NO) en los mismos.[13] También suele considerarse a este tipo de reacciones como de *N*-nitrosación, *C*-nitrosación, *O*-nitrosación, *S*-nitrosación dependiendo de la unidad que interactúe con el grupo NO.[14,15,16] Para ciertas reacciones entre nitrosilos y nucleófilos lo que ocurre es la formación inicial de un aducto mediante un paso reversible, seguida por un proceso redox el cual da lugar a la reducción del nitrosilo y la oxidación del nucleófilo; estas reacciones son denominadas como de oxidación inorgánica.[17]

Dentro de los agentes nitrosantes más conocidos se pueden citar al cloruro de nitrosilo (ONCl), bromuro de nitrosilo (ONBr), nitrosiltiocianato (ONSCN), trióxido de dinitrógeno ($N_2O_3$), tetróxido de dinitrógeno ($N_2O_4$) y nitritos en medio ácido ($NO_2^-/H^+$).[18] Para todos ellos la especie activa es el $NO^+$ (nitrosonio), por lo cual es fácilmente comprensible por qué se ha considerado a los complejos nitrosilados como potenciales agentes nitrosantes (ver Esquema 1.1).

**Esquema 1.1. Reacciones de nitrosación: A, utilizando un agente nitrosante tradicional; B, utilizando un complejo nitrosilado**



Las reacciones de ataque nucleofílico a complejos nitrosilados han sido estudiadas desde los años '70. Varios nucleófilos se han utilizado en estos trabajos siendo los más importantes aquellos que implican *N*- y *S*-nitrosaciones de especies como: $NH_3$, aminas, hidroxilamina, hidracina, azida, $SH^-$, $SR^-$, $SO_3^{2-}$, entre otros. La relevancia de los mismos está dada por un lado por los estudios de interconversión redox entre nitrito y amoníaco en medios naturales y por otro, porque las reacciones entre nitrosilos y tiolatos están vinculadas a procesos de interacción, liberación y transporte de NO por medio de centros metálicos, como por ejemplo las enzimas, en fluidos biológicos. Las reacciones entre $OH^-$ y nitrosilos coordinados a fragmentos del tipo $MX_5$ con M = Fe(II), Ru(II), Os(II), Ir(III) y X = $NH_3$, $CN^-$, haluros, $OH^-$, polipiridinas, etc., han sido también ampliamente investigadas.[17,19]

Al principio, todos los ejemplos conocidos que representaban las reacciones mencionadas anteriormente, utilizaban agua como solvente de reacción. Los primeros trabajos realizados en medio orgánico fueron llevados a cabo por Meyer, quien luego de estudiar largamente las reacciones entre el complejo $[Ru(bipy)_2(NO)Cl]^{2+}$ (**Ib,** bpy = *2,2*'-bipiridina) y los nucleófilos $N_3^-$ (azida) y $OH^-$ en medio acuoso,[20] investigó las reacciones entre este complejo y aminas aromáticas pero en medio orgánico.[21] Este trabajo realizó grandes aportes en cuanto al análisis de la estabilización de sales de diazonio por coordinación a metales de transición, especies intermediarias de la reacción de nitrosación de aminas y además importantes precursores en síntesis orgánica (ver Figura 1.5).

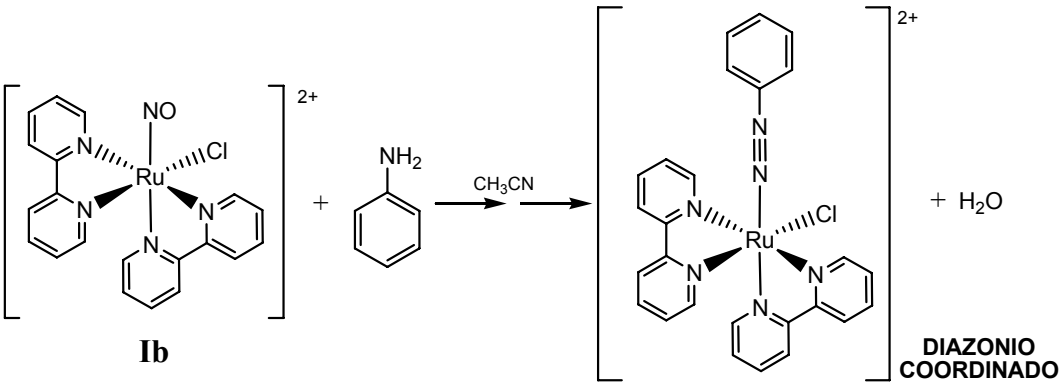



**FIGURA 1.5.** Ejemplificación del estudio realizado por Meyer.[21]
Reacción del complejo **Ib** con anilina (amina aromática).

Cuando las aminas ($R–NH_2$, R = alifático o aromático) reaccionan con $NaNO_2$ en medio ácido (HX), la comúnmente llamada reacción de diazotación de aminas, se da a lugar a la formación de las respectivas sales de diazonio ($R–N{\equiv}N^+X^-$) (ver Esquema 1.2). En el caso de las aminas aromáticas, los iones diazonio pueden ser aislados pero dada su inestabilidad deben mantenerse en atmósfera inerte y a temperaturas cercanas a 0°C (parte superior del Esquema 1.2).[13] Aquí es importante hacer referencia

a la diferencia que existe entre los iones diazonio aromáticos coordinados a $[Ru(bpy)_2Cl]^+$ y sus análogas sales de diazonio (o bien denominados iones diazonio libres): cuando estas especies están unidas a un metal de transición existe una estabilización extra originada por interacciones del tipo σ – π donor–aceptor, similares a las descriptas para el enlace M–NO. En la Figura 1.6 se muestran las posibles estructuras resonantes (A, B, C) debidas a la retrodonación desde el metal hacia el orbital π* del ión diazonio.

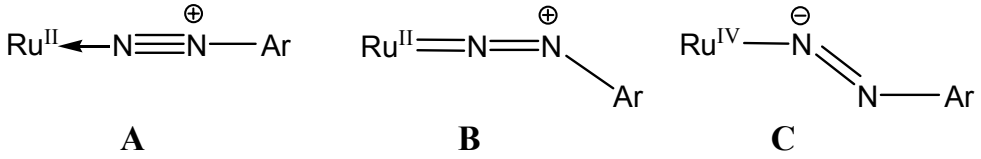
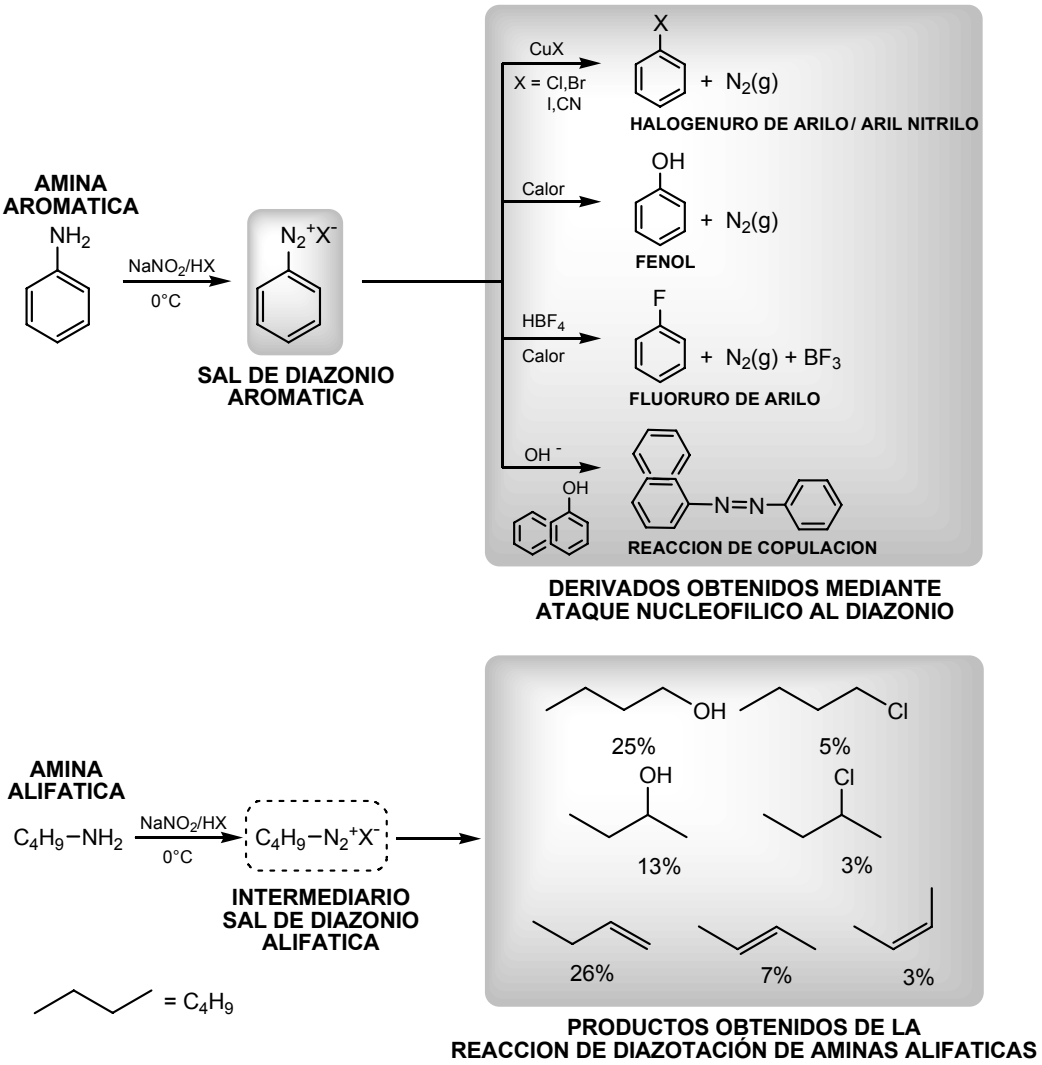



**FIGURA 1.6.** Esquematización de la estabilización de los iones diazonio cuando se encuentran coordinados a metales de transición.

En el caso de las aminas alifáticas, el resultado es totalmente diferente al descripto para sus equivalentes aromáticas. Las reacciones de diazotación tradicionales ($NaNO_2/H^+$) dan lugar a numerosos productos de descomposición. Ha quedado demostrado que es muy difícil la detección de los iones diazonio alifáticos, solo se conocen unos pocos ejemplos de los mismos observados a muy bajas temperaturas.[22] Hay dos factores que justifican esta diferencia, uno es la estabilización por resonancia que puede presentarse en los derivados aromáticos y el otro, está relacionado con la diferencia de estabilidad entre ambos casos de la reacción de descomposición de los iones diazonio en carbocatión y nitrógeno molecular. Para esta última, el hecho de que el carbocatión aromático posea una inestabilidad mayor que el alifático, aporta enormemente a que las sales de diazonio aromáticas sean mucho más estables que sus análogas alifáticas (ver Figura 1.7). Cuando se realiza la reacción de diazotación de las aminas alifáticas se obtiene como resultado para la mayoría de los casos productos de reordenamientos, eliminaciones y de ataque de nucleofílos a los mismos iones diazonio y a los carbocationes reordenados por parte de especies presentes en el medio de reacción (parte inferior del Esquema 1.2).[13,23]

**FIGURA 1.7.** Factores que determinan la mayor estabilidad de los diazonios aromáticos en relación a los alifáticos.

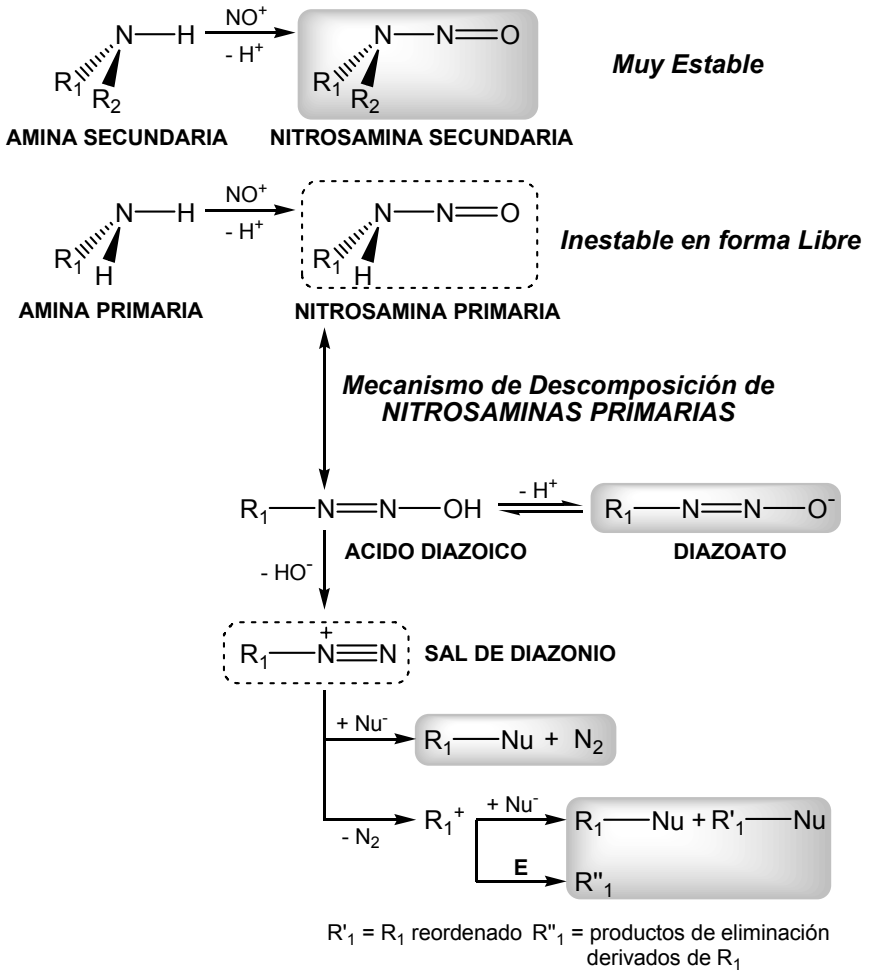
**Esquema 1.2. Diazotación de aminas. Arriba, reacción con la anilina y posteriores aplicaciónes en síntesis orgánica. Abajo, reacción con aminas alifáticas, ejemplificado con la *n*-butilamina.**




En los '90, Fishbein realizó estudios muy precisos de la descomposición de distintos diazoatos alifáticos en medio acuoso monitoreado por espectroscopía UV-visible.[24] Los mismos aportaron enormemente con respecto al conocimiento cuantitativo, a través de datos de constantes de equilibrio y cinéticas, de los mecanismos que vinculan a las especies presentes en la formación y descomposición de iones diazonio en medio acuoso y en presencia de distinto nucleófilos. El mecanismo postulado sostiene que luego del ataque de la especie nitrosante ($NO^+$) a la amina ($R–NH_2$), se forma un aducto, la nitrosamina primaria (R–NH–N=O). La mismas, a diferencia de las nitrosaminas secundarias, son sumamente inestables y luego de un equilibrio tautomérico con el ácido diazoico (R–N=N–OH, diazoato protonado) dan lugar al ión diazonio ($R–N{\equiv}N^+$). Este, cuando se trata de un derivado alifático se descompone inmediatamente en el catión correspondiente ($R^+$) y nitrógeno molecular. Como se ha anticipado, el destino del carbocatión es diverso, puede sufrir desde ataques nucleofílicos inmediatos por parte de los nucleófilos presentes en el medio, reordenamientos y posteriores ataques nucleofílicos

y hasta también puede experimentar procesos de eliminación (ver Esquema 1.3). Como puede verse, los distintos pasos mencionados estarán fuertemente ligados a la naturaleza de la amina, si es aromática o alifática (aspecto que ya se discutió) y la presencia de grupos atractores o donores de densidad electrónica los cuales jugarán un papel importante a la hora de estabilizar distintos intermediarios del mecanismo de diazotación y descomposición de los iones diazonio.

**Esquema 1.3. Mecanismo propuesto para la nitrosación de aminas.**
**Arriba, reacción con una amina secundaria. Abajo, reacción con una amina primaria.**




El estudio de las reacciones de diazotación de aminas, tanto alifáticas como aromáticas, el análisis de estabilidad de los iones diazonio y de los distintos intermediarios y el monitoreo de los distintos productos finales de reacción, son de gran importancia no sólo por la aplicación sintética dentro de la química orgánica que tienen estas especies, aspecto que ya se ha mencionado, sino también por las implicancias desde el punto de vista biológico. Las sales de diazonio y los diazoatos (aniones del ácido diazoico) son también considerados intermediarios de las reacciones de deaminación de las bases del ADN.[25] Cuando el ácido nítrico ($HNO_2$) reacciona con guanina, adenina, y citosina, provoca la deaminación de las mismas y subsecuentes reacciones de entrecruzamiento.

Estas alteraciones representan una de las fuentes más comunes de daño endógeno al ADN, dado que el óxido nítrico es una molécula endógena (ver primera sección de este Capítulo). Este proceso es considerado como causante de parte relevante de las lesiones en los distintos estados de enfermedades originadas por mutagénesis y citotoxidad.[26] La deaminación de la citosina y adenina dan como resultado exclusivamente uracilo e hipoxantina respectivamente, mientras que la guanina da lugar a numerosos productos de descomposición.[27] La observación directa por CL/MS (cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas) del diazoato derivado de la *2*'-deoxcitidina fue reportado por Makino et al.,[28] pero no existe información bibliográfica hasta el momento con respecto al aislamiento de diazo intermediarios obtenidos por nitrosación de nucleobases.

Los antecedentes presentados hasta el momento son suficiente justificación en relación a algunos de los objetivos que se han planteado en nuestro grupo de investigación. Por un lado, la relevancia de la reacción de diazotación de aminas, con la importancia de sus intermediarios, y por otro la gran estabilidad que se logra con respecto a los iones diazonio coordinados a los metales de transición en comparación con los derivados libres, llevaron a proponer el estudio de las reacciones de nitrosación de aminas alifáticas mediante complejos nitrosilados. Esta es la segunda tesis que trata estos temas así como también el análisis de los diferentes posibles nitrosilos a utilizar como reactivos de nitrosación.

Aquí nuevamente cabe recordar que la acción del compuesto de coordinación como reactivo de nitrosación estará sujeta al carácter electrofílico del NO coordinado. Por ello, es importante conocer tanto sus características estructurales como electrónicas, mediante datos experimentales de $\nu_{NO}$, difracción de rayos X, y $E_{NO^+/NO\bullet}$ y cálculos computacionales, a la hora de elegir a este tipo de compuestos para llevar a cabo las reacciones.

Como se ha mencionado, es interesante realizar un estudio que relacione la estructura de la amina que actúa como nucleófilo con la estabilidad de los productos de nitrosación para de esta forma, conocer todos los factores influyentes en el mecanismo de diazotación de aminas.

## Estructura de la Tesis y Objetivos Generales

### *Objetivos*

Entre los objetivos generales del presente trabajo de tesis se encuentran los siguientes:

- Establecer un análisis general de los nitrosilos coordinados como reactivo de nitrosación de aminas alifáticas. En particular, llevar a cabo el estudio de las características inusuales

presentadas por el anión $[IrCl_5(NO)]^-$ (*pentacloronitrosiliridato*, **Ic**) en estado sólido tanto mediante técnicas experimentales como computacionales.

- Explorar las reacciones de nitrosación de aminas alifáticas llevadas a cabo con el compuesto $K[IrCl_5(NO)]$. Estudiar el mecanismo de reacción, intermediarios e influencia del esqueleto carbonado de la amina en la estabilidad de las especies pertinentes.

- Realizar un análisis completo de la descomposición de diferentes diazo intermediarios del mecanismo en cuestión.

- Estudiar las reacciones de diazotación de aminas alifáticas con otros compuestos nitrosilados como el $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ (*pentacianonitrosilferrato o* n*itroprusiato*, **Ia**) y el $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$ (**Ib**) y establecer las comparaciones pertinentes con **Ic**.

### *Organización de los Capítulos*

En el primer Capítulo se ha incluido a modo de introducción, antecedentes y conceptos relacionados al óxido nitrico como molécula libre y como ligando de coordinación, y a las reacciones de nitrosación o diazotación de aminas alifáticas y aromáticas mediante las llamadas técnicas tradicionales y por nitrosación con complejos de coordinación. Además, se presentó la relación de los temas mencionados con respecto a la bioquímica y a la química en general.

En el capitulo segundo, *"Materiales, Metodología e Instrumentación"*, se detallarán las distintas técnicas experimentales utilizadas, el instrumental requerido para el análisis realizado y la metodología computacional aplicada.

En el Capítulo tercero, *"Comportamiento Electrónico y Estructural del $[IrCl_5(NO)]^-$"*, se presentará un estudio detallado mediante distintas técnicas experimentales y computacionales del inusual comportamiento que posee este nitrosilo en estado sólido y en solución. Además se establecerán pertinentes comparaciones tanto con otros compuestos de coordinación como con otros nitrosilos (Esquema 1.4, compuestos **I**).

En el Capítulo cuarto, *"Estabilizacion de Nitrosaminas Alifaticas Primarias",* se analizará la reacción de nitrosación de las aminas alifáticas primarias *2,2,2*-trifluoroetilamina (**IIa**), bencilamina (**IIb**), *n*-butilamina (**IIc**), ciclopropilamina (**IId**) y 9-octiladenina (**IIe**) por medio del nitrosilo **Ic**. Se presentará la caracterización completa de las nitrosaminas primarias coordinadas a $[IrCl_5]^{2-}$ derivadas

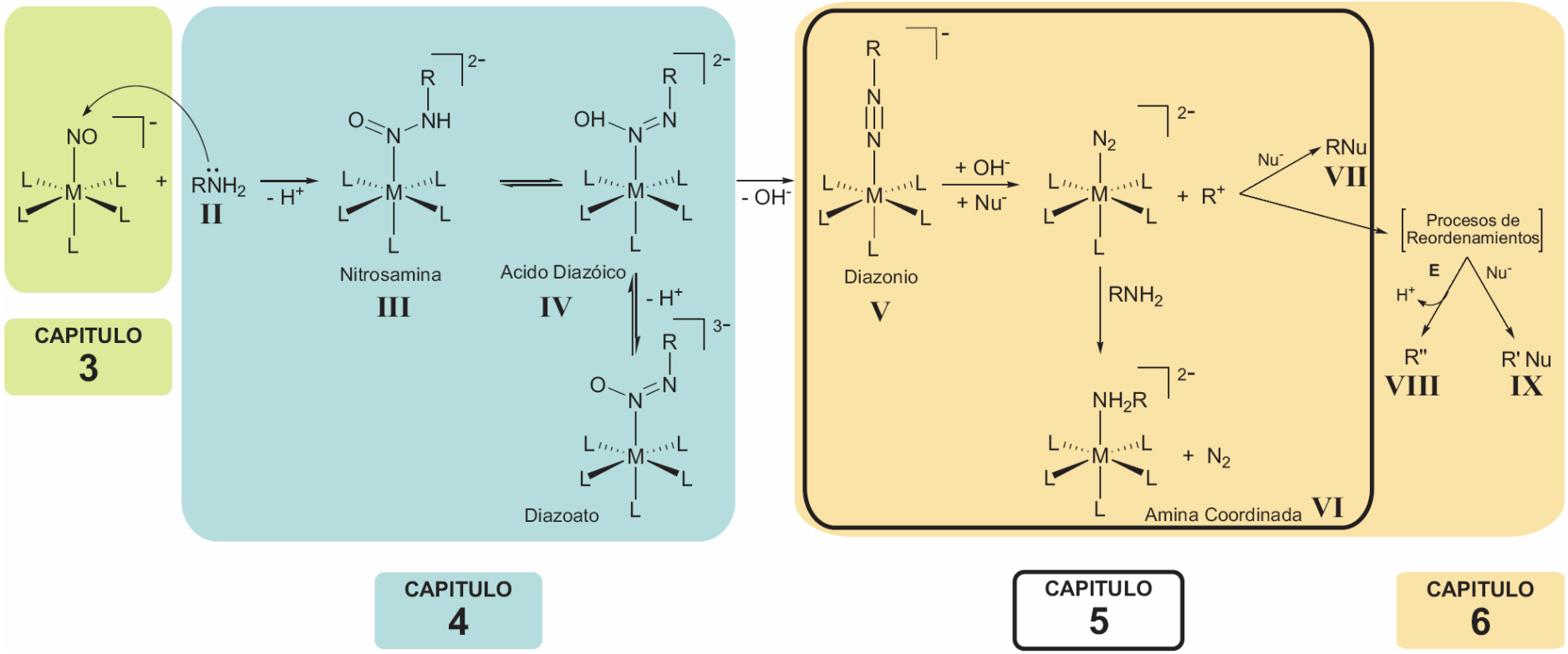
de **IIa** – **IIe**, primeras nitrosaminas primarias reportadas coordinadas por la unidad NO a un metal de transición. Además, se realizará un estudio detallado de los factores que determinan la estabilidad de dichos compuestos, y su mecanismo de formación mediante técnicas experimentales y computacionales (Esquema 1.4 compuestos **II** a **IV**).

En el Capítulo quinto, *"Descomposicion de Nitrosaminas Alifáticas Primarias",* se completará el estudio mecanístico de las reacciones de diazotación de aminas las alifáticas **IIa – IIe** y se analizará en forma detallada el mecanismo de descomposición de las nitrosaminas primarias alifáticas. Además, se presentarán evidencias experimentales directas de la estabilidad de diazonios alifáticos coordinados a $[IrCl_5]^{2-}$ a temperatura ambiente. Al igual que en el resto de los Capítulos de esta tesis, se contrastarán los resultados experimentales con cálculos teóricos (Esquema 1.4 compuestos **V** a **VII**).

En el Capítulo sexto, *"Iones Diazonio Alifáticos Estabilizados por Coordinación"*, se presentarán los primeros trabajos realizados en el laboratorio en relación a la diazotación de aminas alifáticas mediante los complejos, $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ (**Ia**) y $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$ (**Ib**). Se analizarán las diferencias encontradas entre las aminas ensayadas, la comparación con la diazotación tradicional, los distintos mecanismos de reacción paralelos a la diazotación y la influencia con las condiciones de reacción. También aquí, se mostrarán ambos resultados, computacionales y experimentales (Esquema 1.4, compuestos **V** a **IX**).

Por último, las conclusiones generales de este trabajo serán presentadas en el séptimo Capítulo. También se incluirá un análisis de las perspectivas y estudios futuros que continuarán los trabajos y resultados presentados en esta tesis.

**Esquema 1.4. Resumen que esquematiza los Capítulos de resultados en relación a los compuestos estudiados**



## Bibliografía


(1) (a) Murad, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1856. (b) Moncada, S.; Palmer, R. M. J.; Higgs, E. A. *Pharmacol. Rev.* **1991**, *43*, 109. (c) Conner, E. M.; Grisham, M. B. *Methods Enzymol.* **1995**, *7*, 3.

(2) Lancaster, J. R., Jr. *Nitric Oxide: Biol. Chem.* **1997**, *1*, 18.

(3) (a) Ignarro, L. J. *Introduction and Overview. In Nitric Oxide: Biology and Pathology*; Ed.; Academic Press: San Diego, CA, 2000; Chapter 1, pp 3–22J. S. (b) Stamler, D. J. Singel, J. Loscalzo, *Science.* **1992**, *258*, 1898.

(4) Enemark, J.H.; Feltham, R.D. *Coord. Chem. Rev.* **1974**, *13*, 339.

(5) McCleverty, J. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 403

(6) Roncaroli, F.; Videla, M.; Slep, L. D.; Olabe, J.A. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1903.

(7) Adaptación de la referencia 5.

(8) Richter-Addo, G. B.; Legzdins, P. *Metal Nitrosyls*, **1992**. Oxford University Press.

(9) Sellmann, D.; Gottschalk-Gaudig, T.; Haussinger, D.; Heinemann, F.W.; Hess, B.A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2099

(10) Doctorovich, F.; Di Salvo, F. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 985.

(11) Roncaroli, F.; Olabe, J. A. *Inorg. Chem.* **2005**, *44,* 4719.

(12) McClaverty, J. A.; Meter, T.J. *Comprehensive Coordination Chemistry II*. Vol 1 y 2, secciones: 1.28 y 2.4. **2004**, Elsevier, Pergamon, 1st edition.

(13) Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*; Ed.; Wiley: New York, **1978.**

(14) Referencia correspondiente a la *C*-nitrosaciones: Gowenlock, B. G.; Richter-Addo, G. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104,* 3315.

(15) Referencia correspondiente a la *S*-nitrosaciones: Williams, D. L. H. *Acc. Chem. Res*. **1999**, *32,* 869.

(16) Referencia correspondiente a las reacciones de nitrosación en general: Turney, T.A.; Wright, G.A. *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 497.

(17) (a) McCleverty, J. A. *Chem. Rev*. **1979**, *79*, 53-76. (b) Bottomley, F. *Reactions of Coordinated Ligands*, *Vol. 2*; Braterman, P. S., Ed.; Plenum: New York, **1985**; p 115. (c) Ford, P.C.; Lorkovic, I. M. *Chem. Re*V. **2002**, *102*, 993.

(18) Lee, J.; Chen, L.; West, A. H.; Richter-Addo, G. B. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1019.

(19) Baraldo, L.M.; Forlano, P.; Parise, A.R.; Slep, L.D.; Olabe, J.A. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *219–221*, 881.

(20) (a) Meyer, T.J.; Godwin, J.B.; Winterton. N. *Chem. Commun.,* **1970**, 872; (b) Godwin J.B.; Meyer. T.J. *Inorg. Chem.* ***1971****, 10,* 2150. (c) Miller, F.J.; Meyer, T.J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1971,** *93,* 1294. (d) Adeyemi, S.A.; Miller, F.J.; Meyer, T.J. *Inorg. Chem.* ***1972****, 11,* 994.

(21) Bowden, W. L.; Little, W. F.; Meyer, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4340.

(22) (a) Mohrig, J. R.; Keegstra, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5492. (b) Berner, D.; McGarrity, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3135.

(23) Streitwieser, Jr, A.; Schaeffer, D. *J. Am.Chem.Soc.* **1957**, *79*, 2888.

(24) (a) Ho, J.; Fishbein, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6611. (b) Finneman J. I.; Fishbein, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7134.

(25) Caulfield, J.; Wishnok, J.; Tannenbaum, S. *The Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 12689.

(26) Rayat, S.; Wu, Z.; Glaser, R. *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, *17*, 1157.

(27) Glaser, R.; Rayat, S.; Lewis, M.; Son, M.; Meyer, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121,* 6108, y referencias incluidas.

(28) Suzuki, T.; Nakamura, T.; Yamada, M.; Ide, H.; Kanaori, K.; Tajima, K.; Morii, T.; Makino, K. *Biochem.* **1999,** *38*, 7151.

# Capítulo 2

## MATERIALES, METODOLOGIA E INSTRUMENTACION

En el presente trabajo se ha realizado principalmente el estudio de reacciones de ataque nucleofílico de aminas sobre nitrosilos coordinados a metales de transición y el análisis del comportamiento estructural y electrónico del anión $[IrCl_5(NO)]^-$ mediante el uso de diversas técnicas analíticas e instrumentales. Se han caracterizado experimentalmente reactivos y productos, y también se han realizado estudios de intermediarios y mecanismos de reacción. Para completar el análisis experimental se recurrieron a cálculos computacionales empleando la teoría del funcional de la densidad (DFT).

### Cuestiones Experimentales Generales

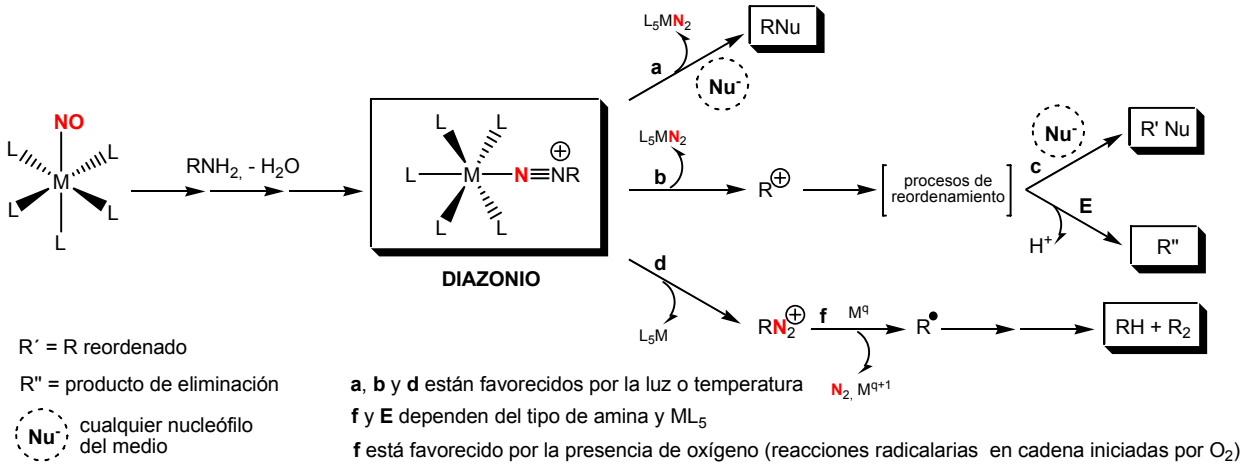
El tipo de sustancias utilizadas y las reacciones llevadas a cabo en este trabajo requirieron del empleo de ciertos cuidados. Si bien los complejos nitrosilados en estado sólido muchas veces presentan una estabilidad razonable, su interacción con la luz, la posibilidad de presentar reacciones de óxido-reducción y su considerable reactividad al encontrarse en solución, hacen que sea aconsejable la manipulación de los mismos en atmósfera inerte, disolverlos en solventes anhídros y mantenerlos al abrigo de la luz (ver Tabla 2.1). Luego, al realizar las reacciones de ataque nucleofílico a los nitrosilos utilizados, tanto los productos como los posibles intermediarios también presentan sensibilidad hacia

la presencia de oxígeno, a la temperatura y en especial a la existencia de sustancias nucleofílicas en el medio de reacción que pudieran reaccionar con éstos dando a lugar a otros productos secundarios (ver Esquema 2.1). Por ello, el trabajo con solventes anhidros y dependiendo de los productos esperados, el empleo de atmósfera inerte y cuidado de la temperatura, son características vitales para evitar numerosas reacciones y productos secundarios a la hora de estudiar reacciones entre nitrosilos y nucleófilos como las aminas.

**Tabla 2.1. Ejemplos que justifican recurrir a cuidados como ausencia de luz, humedad y control de pH y temperatura a la hora de manipular complejos nitrosilados**

| Ejemplo | Inconveniente | Referencias |
|---|---|---|
| Síntesis de $[Ru(bpy)_2Cl(NO)](PF_6)_2$ | se genera un dímero con puente oxo azul si la síntesis es realizada en presencia de oxígeno | Ref. 1 Capítulo 6 |
| Disolución de $[ML_5(NO)]^q$ en solución acuosa | si no se trabaja a un pH mayor que el adecuado se produce el ataque nucleofílico del $OH^-$ al $NO^+$ generando productos secundarios indeseados | Ref. 2 Capitulo 3 |
| Manipulación de $[ML_5(NO)]^q$ | en presencia de luz se labiliza el enlace M–NO produciendo su disociación | Ref. 3 |

**Esquema 2.1. Rutas de reacciones competitivas (a - f) a la reacción de ataque nucleofílico concertada al ión diazonio coordinado (a). Se indican además las condiciones que favorecen cada una de las reacciones mostradas.**




Para asegurar ausencia de oxígeno y humedad ambiente se utilizaron líneas de vacío y caja seca empleando materiales como septas, jeringas e instrumental de vidrio provisto con robinetes tipo Schlenk (ver figura 2.1). Se utilizaron baños *slush* (mezclas preparadas a partir de nitrógeno líquido y algún solvente) para trabajar a temperaturas menores a la ambiente. Para secar los solventes se han aplicado las técnicas recomendadas según bibliografía para cada caso.

Una vez finalizada la reacción de interés, se procedió al análisis de los distintos productos. En solución, se utilizaron espectroscopías de RMN multinuclear, UV-visible, infrarrojo (IR) y espectrometría de masas de impacto electrónico (EI). En estado sólido, se realizaron IR, análisis elemental, espectrometría de masas de electrospray (ESI) y en algunos afortunados casos se pudieron conocer las estructuras por difracción de rayos X. La espectroscopía infrarroja es de gran utilidad a la hora de caracterizar nitrosilos de partida, identificar determinados productos y realizar seguimiento de reacciones. Como ya se ha introducido, los nitrosilos poseen una señal sumamente característica en el IR que brinda la posibilidad de estimar su reactividad electrofílica de acuerdo al valor de su frecuencia y a través de la variación de su intensidad se puede evaluar de forma sencilla el grado de avance de las reacciones estudiadas. Señales características en el IR provenientes de $\nu$(NN), $\nu(NO_2)$, $\nu$(NH) ayudaron a confirmar la presencia de algunos de los productos analizados. Al trabajar con reactivos orgánicos y con complejos de coordinación con ligandos orgánicos la espectroscpopía de RMN multinuclear mono y bidimensional fue de gran ayuda. Técnicas como la espectrometría de masas en especial la de electrospray de alta resolución, fueron vitales a la hora de identificar inequívocamente determinados compuestos. Otras espectroscopías como la UV-visible y técnicas como la de microanálisis elemental fueron empleadas para completar la caracterización de los compuestos estudiados.

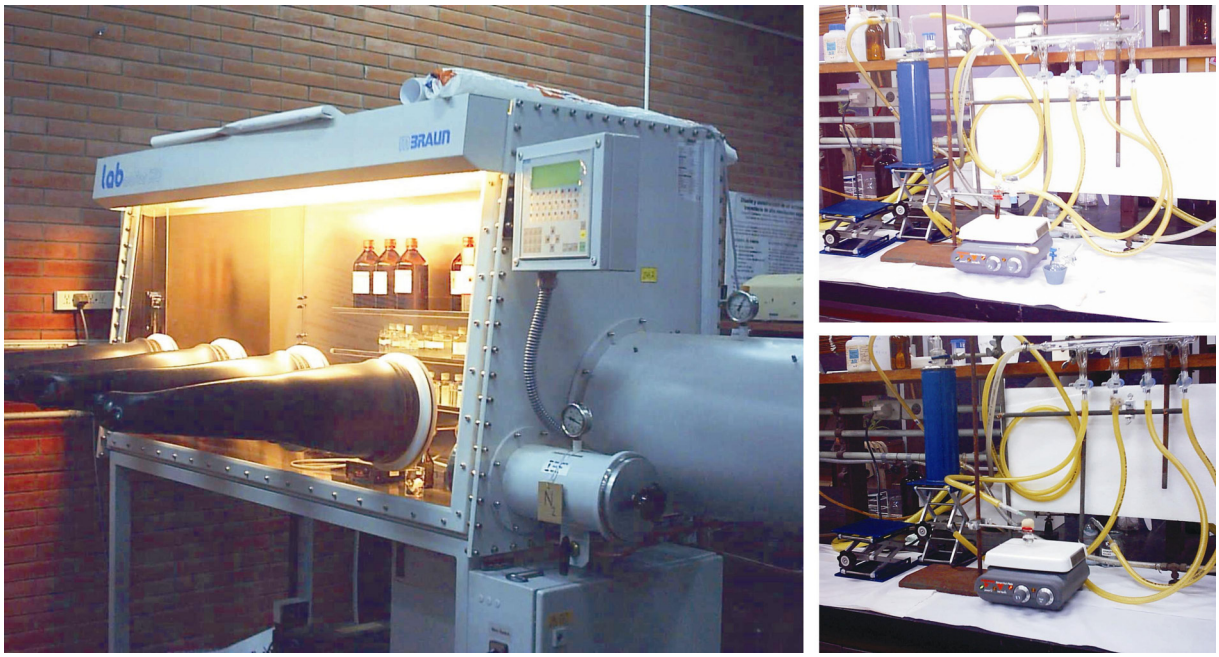



**FIGURA 2.1.** Instrumentación y materiales utilizados para llevar a cabo el trabajo experimental. A la izquierda, caja seca; derecha arriba, línea de vacío-argón con técnica de Schlenk; derecha abajo, línea de vacío-argón con técnica de Septa.

Otras técnicas experimentales no mencionadas anteriormente como la espectroscopía Raman, diversas técnicas magnéticas y técnicas de absorción de rayos X (XANES y EXAFS) fueron elegidas

para completar el estudio del comportamiento electrónico y estructural de la unidad Ir–NO en el anión $[IrCl_5(NO)]^-$, tema que se presentará detalladamente en el siguiente Capítulo.

En los casos donde se obtuvo más de un producto en solución de recurrió a técnicas como la cromatografía gaseosa para ayudar a identificar los distintos compuestos por separado. Para purificar algunos de los productos sólidos se utilizaron métodos sencillos de recristalización y se recurrió también a estrategias de cambios de contraión para modificar solubilidades y mejorar la cristalinidad de algunos de ellos.

Muchas de las técnicas citadas no se encuentran a disposición en el lugar donde se desarrolló este trabajo por lo cual, fue vital trabajar en colaboración con distintos grupos del resto del país y fuera de este. A continuación se describirán algunos detalles del material y las características del equipamiento utilizado. También se hará referencia a los grupos que han facilitado las distintas técnicas cuando corresponda.

## Materiales

El secado de los solventes se llevó a cabo mediante diferentes protocolos destilando bajo atmósfera inerte. Como agente desecante se utilizó $CaH_2$ para el acetonitrilo, DMF y DMSO, y Na-benzofenona para el tolueno. Para solventes como cloroformo y cloruro de metileno se utilizaron tamices moleculares. Las aminas utilizadas, *n*-butilamina, 2,2,2-trifluoroetilamina, bencilamina, ciclopropilamina, adenina; otros reactivos como el cloruro de tetrafenilarsonio, bromuro tetrafenilfosfonio, bromuro de octilo, NaCl, KBr, NaI, $K_3[IrCl_6]$, $Na^{15}NO_2$, los solventes deuteratdos ($CD_3CN$, DMSO_$d_6$, $D_2O$, $CD_3OD$) y los ácidos fueron comprados en Sigma-Aldrich Argentina y usados como tal. El $K[IrCl_5(NO)]$ se compró en Strem y el $K[IrCl_5(^{15}NO)]$ se preparó a partir de $K_3[IrCl_6]$ y $Na^{15}NO_2$ Sigma-Aldrich (ver Capítulo 4).

## Instrumentación

Las diferentes técnicas instrumentales utilizadas en este trabajo se indican a continuación:

*RMN.* Los experimentos de RMN de $^1H$ y $^{13}C$ NMR (1D y 2D) se realizaron utilizando el espectrómetro Bruker AC-200 200.13 ($^1H$) y 50.32 ($^{13}C$) MHz o el Bruker AM-500 a 500.13 MHz ($^1H$). Las determinaciones de multiplicidad de $^{13}C$ (DEPT) y los espectros 2D (HETCOR y HSQC) se obtuvieron mediante el uso de secuencias estándares presentes en el software Bruker. Ambos equipos se encuentran disponibles en la FCEN, UBA. Las señales de $^1H$ y $^{13}C$ son reportadas relativas a las

señales del solvente utilizado con respecto a TMS, para el $CD_3CN$ con respecto a $\delta$ = 1.95 y 118 ppm respectivamente, y para el DMSO-$d_6$, $\delta$ = 2.50 y 39.5 ppm respectivamente.

*ESI-MS (Electrospray Ionization Mass Spectrometry).* Las mediciones fueron realizadas mediante una colaboración con el grupo del Prof. M. Eberlin, Thomson Mass Spectrometry Laboratory en el Instituto de Química, UNICAMP, Campinas, Brasil. Para ello, se utilizó un cuadrupolo híbrido de alta resolución (Q) y un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo ortogonal (Tof), modelo QTof de Micromass, UK, utilizando electrospray como método de ionización en modo negativo sintonizado entre 2100 y 3500 V; para detalles ver Ref 4.

*IR.* Los espectros medidos se realizaron utilizando un espectrometro Nicolet Avatar 320 FTIR disponible en la FCEN, UBA. Para estado sólido se empleó una celda Spectra Tech para pastillas de KBr. Para el trabajo en solución se utilizó una celda Spectra Tech con ventanas de NaCl o $CaF_2$ dependiendo del experimento con separadores de espesores variables.

*UV-visible*. Los espectros se obtuvieron utilizando un espectrofotómetro Hewlett Packard 8453 de arreglo de diodos termostatizable y cubetas de cuarzo de paso óptico de 1 cm, disponibles en la FCEN, UBA.

*Análisis elemental de CHNS-O*. Estos fueron obtenidos utilizando un equipo Carlo Erba EA 1108 disponible en la FCEN, UBA.

*GC-MS (Gas Chromatography – Mass Spectrometry).* Este análisis fue realizado con un cromatógrafo gaseoso Shimadzu GC-17A provisto con una columna capilar HP Ultra 2 unido a un espectrómetro de masas GCMS-QP5000 operando con ionización por impacto electrónico a 70eV en modo positivo. También disponible en la FCEN, UBA.

*Procesamiento y colección de datos de los estudios por difracción de rayos X.* Estos experimentos fueron realizados en el marco de una colaboración con el grupo del Prof. D. Milstein, Department of Organic Chemistry, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel. Los mismos se obtuvieron con un difractómetro Nonius KappaCCD, MoKa ($\lambda$=0.71073Å), con un monocromador de grafito operando a T = 120(2) K. La resolución y el refinamiento de los datos se llevaron a cabo mediante el método de Patterson con SHELXS y el refinamiento completo de la matriz basado en $F^2$ con SHELXL-97.

*EPR*. Los espectros de EPR fueron realizados a una temperatura de (25±1) °C y 9.8 GHz (Banda X) en un espectrómetro ER-200, Bruker gracias a una colaboración con el grupo del Dr. Carlos Brondino, UNL, Santa Fe, Argentina. Las muestras se colocaron en capilares de vidrio de 1 mm de diámetro interno sellados a ambos lados dispuestos en tubos de cuarzo de 4 mm que contenían aceite siliconado para mantener la uniformidad térmica. La modulación de la frecuencia de campo fue de 100 kHz con una amplitud menor al 30% del mínimo de ancho de línea para cada caso para evitar distorsiones espectrales.

*Susceptibilidad Magnética.* Las mediciones de susceptibilidad magnética fueron realizadas en un rango de temperatura de 1.5 – 300 K con un susceptómetro SQUID, MPMS Quantum Design con un campo externo de 1.0 *T* disponible gracias a una colaboración el grupo del Dr. Eckhard Bill, Max-Planck-Institut für Bioanorganische Chemie, Mülheim, Alemania. Los experimentos de campo múltiple con variación de temperatura fueron realizados a tres campos diferentes para los cuales la magnetización resultó ser equidistante en la escala de temperaturas $T^{-1}$.

*Espectroscopía Raman*. Estos experimentos fueron realizados mediante una colaboración con el grupo del Dr. Daniel Murgida, Department Max Volmer Laboratory of Biophysical Chemistry, Institute of Chemistry, Technical University of Berlin Institution, Berlín, Alemania. Los cristales para el análisis fueron dispuestos en un microscopio con platina térmica (Linkam THMS 600) para poder variar la temperatura en un rango de –190 and 200 °C con una precisión de ±0.1 °C. Los espectros fueron colectados con la configuración de backscattering utilizando un microscopio confocal en serie con un espectrógrafo de etapa simple con una cuadrícula de 1800 l/mm (XY-Jobin Yvon) y equipado con un detector de CCD enfriado con nitrógeno líquido, para detalles ver Ref 5.

*EXAFS (X-ray Absorption Fine Structure) y XANES (X-ray Absorption Near Edge Structure).* Los experimentos de absorción de rayos X fueron determinados en una de las líneas D04B - XAS del laboratorio nacional de luz de Sincrotron (LNLS), en Campinas, Brazil en el marco de una colaboración con el grupo del Dr. Félix Requejo, INIFTA – IFLP (CONICET) y DF, FCE, UNLP, Argentina. Los espectros de EXAFS y XANES del borde $L_3$ del iridio (11215 eV) fueron adquiridos en modo transmisión bajas condiciones ambientes utilizando un monocromador de cristal de Si (111) en el rango de energías de 11100 eV – 12300 eV. Se emplearon tres cámaras de iones como detectores, la muestra se posicionó entre el primero y el segundo de ellos y se ubicó un film de iridio entre el segundo y el tercero. Con el objetivo de optimizar la relación señal-ruido, se realizó la promediación de dos o tres espectros. Los datos directos fueron procesados utilizando el programa Athena.[6] El algoritmo AUTOBK fue aplicado para extraer las oscilaciones EXAFS utilizando el programa Arthemis[7] para analizar los datos. Los estándares teóricos utilizados para el análisis de los datos fueron calculados por medio del código FEFF6.[8] La normalización del XANES se realizó con el

programa Athena[7] por comparación con cálculos de Cromer-Liberman para la absorción del átomo libre a energías muy superiores e inferiores del borde de absorción.[7, 8] Para más detalles ver Ref 6.

## Metodología Computacional

Los métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT – *Density Functional Theory*)[9] otorgan resultados de muy buena precisión a un costo computacional razonable, particularmente para especies conteniendo metales de transición. El desarrollo de los métodos de DFT en los '90[10] paralelo al ininterrumpido progreso de la tecnología computacional ha hecho de los mismos una herramienta muy poderosa para el estudio de los compuestos de coordinación conjuntamente con otro tipo de moléculas.[11]

A modo de introducción breve al DFT, se podría decir de una forma muy resumida que el teorema de Hohenberg y Kohn[12] establece que el estado fundamental de un sistema (electrónico) es una función de la densidad (electrónica). Por ello, en principio se necesita conocer solo la densidad ($\rho$) para calcular todas las propiedades del sistema. La expresión de la energía en función de la energía cinética ($T$), energía potencial (por ejemplo la energía proveniente de la interacción entre los núcleos y los electrones – $V_{ne}$ – y la energía proveniente de campos externos), la energía de repulsión Coulómbica clásica y energía de intercambio ($x$) y correlación ($c$) ($E_{xc}$ – definida como todo el resto), es el primer paso para realizar la descripción del sistema electrónico (Ec. 2.1). Lamentablemente el funcional de la energía de intercambio y correlación, el cual debería ser universal, no se conoce y sus posibles soluciones son obtenidas a partir del uso de funcionales aproximados. La aproximación más difundida del DFT se fundamenta en las ideas de Kohn y Sham (KS); que consiste en emplear un sistema de referencia de electrones no interactuantes. Basándose en esto último, es posible escribir $\rho(\boldsymbol{r}) = \rho_{n_i}(\boldsymbol{r}) = \Sigma\,|\psi_i|^2$, donde $\rho(\boldsymbol{r})$ es la densidad del sistema que se supone igual a la del sistema de referencia, y $\{\psi_i\}$ son los denominados orbitales Kohn y Sham (KS).[13] Empleando esta aproximación es posible expresar a la energía cinética en función de los orbitales, lo que posibilita la realización de cálculos DFT en un modo análogo a los cálculos de Hartree–Fock (HF). Además, estos orbitales son diferentes a otros tipos, principalmente porque la suma de los cuadrados de los orbitales KS ocupados representa la densidad verdadera del sistema; esta suposición para otros métodos de química cuántica como puede ser el de Hartree–Fock (HF), es solo una aproximación.

$$E[\rho] = T[\rho] + V[\rho] + E_{CC}[\rho] + E_{xc}[\rho] \qquad (2.1)$$

El método Kohn y Sham propone reemplazar el término del potencial de intercambio en la ecuación de Schrödinger por uno más general que contempla el intercambio y la correlación; de esta manera, se obtiene una ecuación que difiere de las conocidas ecuaciones de HF. Este nuevo término es, en principio, más simple dado que es solo función de la densidad. Los orbitales de spin, $\psi_{i\sigma}(\mathbf{r})$, son soluciones de la ecuación de KS (Ec. 2.2):

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{eff}(\boldsymbol{r})\right]\psi_{i\sigma}^{KS} = E_{i\sigma}^{KS}\psi_{i\sigma}^{KS} \qquad (2.2)$$

donde el potencial efectivo, $V_{eff}$, es la suma del potencial externo $\upsilon(\boldsymbol{r})$, el potencial de Hartree para los electrones $V_H(\boldsymbol{r})$ y el potencial de intercambio y correlación $V_{xc\sigma}(\boldsymbol{r})$, para un índice $\sigma$ de spin. La ecuación 2.3 muestra la expresión que corresponde a $V_{xc\sigma}(\boldsymbol{r})$ con la densidad $\rho_\sigma(\boldsymbol{r}) = \Sigma_{i\sigma}|\psi_\sigma|^2$ :

$$V_{xc\sigma}(\boldsymbol{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho_\sigma(\boldsymbol{r})]}{\delta \rho_\sigma(\boldsymbol{r})} \qquad (2.3)$$

Lo más poderoso de esta aproximación está relacionado con el hecho de que este potencial de intercambio y correlación no sólo incluye el intercambio en el sentido de HF sino también la correlación, factor no contemplado en la aproximación de HF, y además la diferencia entre la energía cinética exacta del sistema y la calculada por los orbitales de KS.

En este momento es importante enfatizar el significado del potencial de intercambio y correlación, el cual describe el hecho de que cada electrón trata de maximizar la atracción hacia el núcleo y minimizar la repulsión hacia otros electrones durante su movimiento en la molécula. Más precisamente, este potencial describe el pozo de intercambio y correlación alrededor de cada electrón en el cual ningún otro electrón puede estar. Esta definición permite realizar la observación de que el intercambio de KS difiere sutilmente con respecto al de HF, mientras que el primero es sólo un funcional de la densidad exacta, el segundo es un funcional de los orbitales. Además los orbitales de KS y HF, de alguna manera los intermediarios necesarios para resolver las respectivas ecuaciones, no son totalmente idénticos. Lo mismo puede resaltarse con respecto a la correlación de KS: de acuerdo a la definición, esta debería ser mayor (más negativa) que la correspondiente a la de HF. El punto más importante a destacar es que para cada caso, las diferencias entre los orbitales de KS y otros son pequeñas por ello, todos los conceptos que han sido elaborados a partir de métodos más aproximados (tipo semi-empíricos) pueden ser aplicados para realizar los diferentes cálculos.

Como se ha mencionado, dado que el funcional de la energía de intercambio y correlación no se conoce, es de vital importancia el uso de aproximaciones lo más precisas posibles. Se han propuesto tres clasificaciones diferentes:[14]

- Los de primera generación que son los de la aproximación local de la densidad (LDA – *Local density approximation*).
- Los de segunda generación que son los que hacen uso de la densidad y de su gradiente, todos ellos son llamados funcionales corregidos por gradiente generalizado (GGA – *Generalized Gradient Approximation*)
- Los de tercera generación que son los llamados "más allá de los GGA". Los más importantes son los llamados híbridos y por otro lado, los que dependen de la densidad, de su gradiente y de su laplaciano.

Para realizar la mayoría de los cálculos computacionales incluidos en este trabajo se utilizaron funcionales híbridos. Estos consideran el intercambio exacto de HF y además el intercambio y la correlación del DFT (por ejemplo una parte LDA y otra GGA). Uno de los funcionales híbridos más utilizado es el B3LYP,[15] el cual contempla los siguientes términos (Ec. 2.4):

$$E_{xc} = a_0 E_{HF} + a_1 E_{x(LSDA)} + a_2 E_{x(GGA)} + a_3 E_c \tag{2.4}$$

recordando que la energía de intercambio y correlación representa todo aquello en la energía total distinto a la energía potencial, cinética y electrostática coulombica, donde además $E_{x(HF)}$ denota el intercambio exacto de HF, $E_{x(LSDA)}$ corresponde al funcional LSDA (*Local Spin Density Approximation* – una versión de LDA para sistemas de capa abierta), $E_{x(GGA)}$ corresponde al funcional corregido por gradiente, llamado Be88,[16] $E_c$ se refiere al funcional de correlación corregido por gradiente, llamado Lee–Yang–Parr (LYP)[17] y $a_0$–$a_3$ son parámetros de ajuste. El funcional B3LYP ha demostrado ser una excelente opción a la hora de elegir funcionales adecuados para obtener buenos resultados de cálculos computacionales de compuestos de coordinación. Dentro de las aplicaciones más comunes del DFT a compuestos de coordinación podemos destacar la posibilidad de determinación de estructuras moleculares, de energías de unión, de superficies de energía potencial y perfiles de reacción, frecuencias vibracionales, y de espectros de RMN entre las más importantes.

Otras de las posibilidades que brinda el DFT a través de la metodología de TDDFT (*Time Dependent Density Functional Theory*),[18] es el cálculo de espectros electrónicos mediante la determinación de las excitaciones electrónicas verticales desde el estado fundamental de las moléculas. La misma incorpora la dependencia del tiempo en las ecuaciones de Kohn y Sham y la denominada aproximación adiabática.

La mayoría de los cálculos de DFT presentados en este trabajo se han llevado a cabo mediante el uso del programa GAUSSIAN 98.[19] Los funcionales elegidos fueron B3LYP[17,20] y BPW9[21] aunque en el Capítulo 6 algunos de los resultados computacionales fueron realizados mediante el empleo de funcionales de primera y de segunda generación (LDA y GGA). Las bases elegidas para describir los átomos no metálicos presentes en las moléculas de estudio para todos los casos han sido las llamadas "doble Z con polarización" (DZPV)[22] y para los átomos metálicos (Ir, Ru, Fe y Rh) se han elegido las bases y pseudopotenciales LANL2DZ.[23,24]

El esquema de trabajo elegido para la mayoría de los experimentos fue el de inicialmente optimizar completamente las moléculas de interés en el vacío y posteriormente realizar el análisis de modos normales para obtener las correspondientes frecuencias vibracionales y las correcciones de punto cero a la energía (ZPE – *Zero Point Enrgy*), cálculos de desplazamientos de RMN, espectros electrónicos y cargas atómicas mediante esquemas de Mulliken y NPA (*Natural Population Analysis*).[25]

Los cálculos de determinación de estructuras moleculares permitieron en algunos casos proponer disposiciones tridimensionales más probables y tipos de uniones entre otras cosas, para moléculas nuevas cuyas estructuras no eran conocidas. Con los valores de energías de los distintos reactivos, intermediarios y productos, se han realizado cálculos de energías de reacción, análisis de mecanismos de reacción, estabilidad de intermediarios y energías de unión. Los valores de cargas atómicas junto con los parámetros moleculares han contribuido fuertemente a la asignación de las diferentes estructuras electrónicas posibles y a la correlación de las mismas con la reactividad y estabilidad de los compuestos estudiados. Los cálculos de espectros de RMN, IR y UV-visibles fueron de vital ayuda a la hora de complementar distintos resultados experimentales con el objetivo de realizar las asignaciones completas para cada una de las moléculas de interés.

Por otro lado, se ha recurrido a diferentes estrategias de cálculo que permitieron tener en cuenta al solvente para poder realizar las correcciones pertinentes a los valores de energías obtenidas en vacío. Esto ofreció la posibilidad de obtener valores de cálculo un poco más realistas que puedan ser correlacionados con los resultados experimentales. Concretamente, se ha modelado el efecto del solvente utilizando dos variantes del método llamado SCRF (*Self Consistent Reaction Field*): el modelo de Onsager y el de polarización continua (PCM – *Polarized Continuum Model*). En el primero, el soluto es ubicado en una cavidad esférica mientras que en el segundo el mismo se encuentra en una cavidad más realista modelada por el espacio generado por la molécula de una forma más flexible. Los cálculos que se basan en el modelo de Onsager se han llevado a cabo utilizando la metodología propuesta por Frisch et al.[26] y la implementación de PCM según la Ref. 27. Estos

cálculos se realizaron sobre las estructuras optimizadas en el vacío utilizando el programa GAUSSIAN 98.[19]

Finalmente, se debe mencionar que en el Capítulo 3, además de los cálculos de DFT en el vacío se mostrarán resultados de este tipo de cálculos pero en estado sólido, los mismos fueron realizados por el Dr. Damián Scherlis utilizando el programa Quantum-Espresso.[28] Para estos cálculos se usaron condiciones periódicas de contorno, se eligieron ondas planas como bases para los átomos involucrados y se aplicaron pseudopotenciales para describir las interacciones ión–electrón. Para estos cálculos se utilizaron pseudopotenciales Vanderbilt ultrasoft,[29] en combinación con *cutoffs* de 20 y 160 Rydbergs para la energía cinética de las ondas planas para expandir los orbitales de KS y la densidad de carga, respectivamente. Se eligió además el funcional de correlación PBE,[30] y para el átomo de iridio se adoptó un pseudopotencial que incluye correlaciones no lineales del core con electrones de valencia *s* y *d*.

## Bibliografía


(1) (a) Bowden, W. L.; Little, W. F.; Meyer, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4340. (b) Di Salvo, F.; Crespo A.; Estrin, D.A.; Doctorovich, F. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 4237

(2) Roncaroli, F.; Olabe, J. A. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4719

(3) (a) Tfouni, E.; Krieger, M.; McGarvey, B.R.; Franco, D.W. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *236,* 57. (b) Galvão de Lima, R.; Gama Sauaia, M.; Bonaventura, D.; Tedesco, A.C.; Fonseca Vianna Lopez, R.; Bendhack, L.M.; Santana da Silva, R. *Inorg. Chim. Acta*, *358,* **2005**, 2643. (c) Roncaroli, F.; van Eldik, R.; Olabe, J. A. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 2781.

(4) Escola, N.; Di Salvo, F.; Haddad, R.; Perissinotti, L.; Nogueira Eberlin, M.; Doctorovich, F. *Inorg. Chem.* **2007**, *46,* 4827.

(5) Di Salvo, F.; Escola, N.;Estrin, D. A.; Sherlis, D. A.; Shimon, L.; Doctorovich, F. E. *Chem. Eur. J. in press.*

(6) B. Ravel, M. Newville, *J. Synchrotron Rad*. **2005**, *12*, 537.

(7) Stern, E. *Theory of EXAFS, in X-ray Absorption Principles, Applications, Techniques of EXAFS, SEXAFS and XANES.* (Eds. Konisberger D. C., and Prins R), John Wiley and Sons, **1988**, pp 34–36.

(8) Cromer, D.T.; Liberman, D. *J. Chem. Phys.* **1970**, *53*, 1891.

(9) Atkins, P.; Friedman, R. *Molecular Quantum Mechanics*, Oxford University Press, Oxford, **2005**

(10) (a) Ziegler, T. *Chem. Rev.* **1991**, *91,* 651. (b) Becke, A.D.; Dickson, R.M.J. *J. Chem. Phys.***1990**, *92,* 3610.

(11) Chermette, H. *Coord. Chem. Rev*. **1998**, *699,* 178.

(12) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. A.* ***1964****, 136,* 864.

(13) Kohn, W.; Sham, L.J. *Phys. Rev. A,* **1965***, 140,* 1133.

(14) Ziegler, T. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 743.

(15) Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

(16) Becke, A.D. *Phys. Rev. A.* **1998***, 38,* 3098.

(17) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785.

(18) (a) Rrunge, E.; Gross, E.K.U. *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52*, 997. (b) Casidia, M.E. *Recent Advances in Density Functional Theory. Part I*. D. P. Chong Ed. World Scientific, Singapore, 1995, pp.55.

(19) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R.; Burant, J.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98, Re*V. *A7*; Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.

(20) Becke, A. D. *J. Chem. Phys*. **1988**, *98***,** 5648.

(21) Becke, A. D. *Phys. Rev. A*. **1998**, *38*, 3098.

(22) Godbout, N.; Salahub, D. R.; Andzelm, J.; Wimmer, E. *Can. J. Chem.* **1992,** *70*, 560.

(23) Hay, P. J.; Wadt,W. R.; *J. Chem. Phys*. **1985**, *82,* 270.

(24) Wadt, W.R.; *J. Chem. Phys*. **1985**, *82*, 299.

(25) Reed, A.E.; Curtis, L.A. and Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.

(26) (a) Wong, M. W.; Wiberg, K. B.; Frisch, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1992**, *114*, 1645. (b) Paglieri, L.; Corongiu, G.; Estrin, D. A. *Int. J. Quantum Chem.* **1995**, *56*, 615.

(27) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327.

(28) Baroni, S.; Dal Corso, A.; de Gironcoli, S.; Giannozzi, P.; Cavazzoni, C.; Ballabio, G.; Scandolo, S.; Chiarotti, G.; Focher, P.; Pasquarello, A.; Laasonen, K.; Trave, A.; Car, R.; Marzari, N.; Kokalj, A. Quantum *ESPRESSO*, http://www.quantum-espresso.org/.

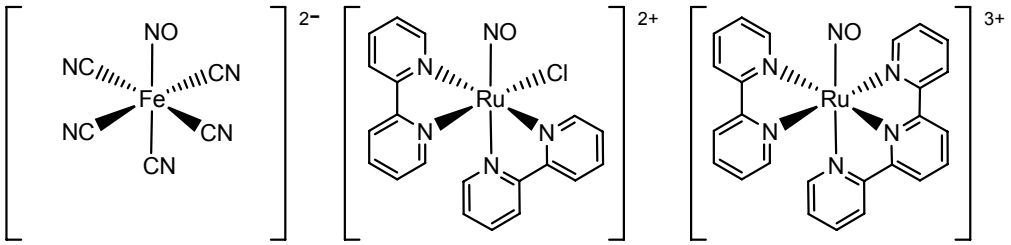
(29) Vanderbilt, D. *Phys. Rev. B.* **1990**, *41*, 7892.

(30) Perdew, J.P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.

# Capítulo 3

## COMPORTAMIENTO ELECTRONICO Y ESTRUCTURAL DEL $[IrCl_5(NO)]^-$

Uno de los principales objetivos del grupo de investigación donde se desarrolló esta tesis, ha sido la búsqueda de complejos nitrosilados con potencial carácter electrofílico para ser utilizados en reacciones de nitrosación de aminas. Los primeros complejos empleados fueron el nitroprusiato (**Ia**), tanto con los contraiones sodio como tetrabutilamonio, y el $[Ru(bpy)_2Cl(NO)](PF_6)_2$ (**Ib**, bpy = 2,2'-bipiridilo) (ver Figura 3.1), cuyos resultados referidos a algunos de los ejemplos estudiados se presentarán en detalle en el Capítulo 6. Esos trabajos dieron luz a diferentes cuestiones muy importantes a tener en cuenta a la hora de elegir con éxito el compuesto de coordinación adecuado: contar con un metal de transición capaz de establecer interacciones $\sigma - \pi$ donor–aceptor, con el objeto de estabilizar a los ligandos de interés (ver Capítulo 1), coligandos que proporcionen una situación electrónica favorable hacia las mencionadas interacciones, pero que a su vez permanezcan inertes desde el punto de vista de su reactividad y de su disociación del metal y finalmente, solubilidad en medios orgánicos. El último requisito está relacionado con el hecho de minimizar la cantidad de nucleófilos en el medio de reacción para eliminar reacciones de ataque nucleofílico competitivas a las de interés.




**Ia** **Ib** **Id**

**FIGURA 3.1**: Nitrosilos de rutenio y de hierro utilizados en este trabajo.

Ambos complejos **Ia** y **Ib**, poseen una situación favorable respecto a la retrodonación o bien interacciones $\pi$–$\sigma$ donor–aceptor, entre el metal y el NO; la interacción es suficiente como para estabilizar la unión M–N y potencialmente la unión M–X (siendo X el átomo del ligando de interés, para nuestro caso este sería el producto de nitrosación de aminas), pero no demasiado grande como para debilitar al enlace N–O del reactivo anulando su poder como electrófilo. En literatura se pueden encontrar diversos trabajos que describen reacciones de ataque de $OH^-$, tioles y otros nucleófilos a estos complejos.[1]

En cuanto a los coligandos, cianuros para **Ia** y bipiridilos y cloruro para **Ib**, no siempre el escenario es exitoso. En el caso de los cianuros, se pueden destacar algunas ventajas en relación a la posibilidad de modular la capacidad de donar densidad de carga electrónica desde éstos hacia el metal. Por ejemplo, mediante la variación del solvente, con el cual pueden establecerse interacciones del tipo donor – aceptor con los cianuros, se puede alterar la retrodonación de carga del metal hacia el NO. Estos cambios pueden monitorearse fácilmente por técnicas como la espectroscopía UV-visible e infrarroja. La disminución de la densidad electrónica en el metal, conforme a una interacción fuerte entre los $CN^-$ y un solvente aceptor, decrecerá la donación desde el metal al NO. En esta situación el enlace N–O se fortalecerá mostrando un aumento en la frecuencia de IR correspondiente al estiramiento del NO ($\nu_{NO}$). También la energía asignable a las transiciones electrónicas de transferencia de carga del metal al ligando (MLCT – *metal-to-ligand charge transfer*) se verán afectadas. Como las mismas involucran la transferencia de electrones desde el centro M(II) al NO (con lo cual el metal pasa formalmente a estar como M(III)), la basicidad de los $CN^-$ en el estado excitado será menor a la del estado fundamental. Consecuentemente, la separación de energía entre los orbitales del metal donor y el ligando aceptor (NO) aumentarán proporcionalmente observándose corrimientos hipsocrómicos (o sea de disminución de la longitud de onda) en las bandas de transferencia de carga (CT – *Charge Transfer*) al aumentar el carácter aceptor del solvente. Olabe y sus colaboradores, han estudiado ampliamente el comportamiento de **Ia** en distintos solventes tanto experimentalmente como mediante cálculos computacionales donde se puede ver que por ejemplo, el valor de $\nu_{NO}$ cambia de 1892 $cm^{-1}$ para soluciones de acetonitrilo a 1937 $cm^{-1}$ para soluciones acuosas.[2]

Para **Ib**, la influencia del medio no es tan condicionante como lo es para **Ia**, si bien los cloruros pueden experimentar interacciones del tipo donor–aceptor, no es tan fuerte como lo es para los $CN^-$, y además hay un solo cloruro presente en la estructura. Por otro lado, cuando se empleó este complejo como agente nitrosante de aminas alifáticas (ver más adelante en el Capítulo 6), se encontraron productos finales clorados siendo este hecho una evidencia concreta de la labilización del cloruro dado que el complejo en cuestión era la única fuente de esta especie.[3]

El inconveniente presentado por el cloruro coordinado en **Ib** llevó a la búsqueda de una alternativa, el complejo $[Ru(tpy)(bpy)(NO)](PF_6)_3$ (**Id**),[4] donde tpy es el ligando *2,2´:6´,2*-terpiridina (ver Figura 3.1). La exploración de las reacciones de nitrosación de mono y di aminas aromáticas con este complejo fue llevada a cabo por la Dra. Natalia Escola, resultados presentados en su Tesis Doctoral, y como era de esperar, todos los coligandos se mantuvieron inertes durante esos experimentos.

Dejando de lado por un momento las diferencias que estos tres complejos nitrosilados puedan tener, hay algo en común que los caracteriza, los tres poseen altos valores de $\nu_{NO}$ y de $E_{NO^+/NO^\bullet}$ (potencial de reducción correspondiente a la cupla $NO^+ \rightarrow NO^\bullet$), parámetros que se tienen en cuenta a la hora de evaluar las características electrófilicas del NO coordinado, que para estos casos se trataría formalmente de $NO^+$ (ver Tabla 3.1 y Capítulo 1).

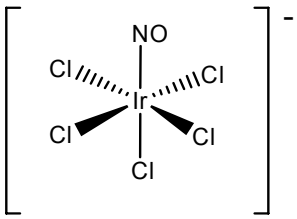
**Tabla 3.1. Frecuencias de estiramiento IR del NO, parámetros estructurales relevantes y potencial de reducción para los nitrosilos de metales de transición presentados en este capítulo.**

| Compuesto | $\nu_{NO}$ ($cm^{-1}$)[b] | $\angle_{MNO}$ (°) | $d_{NO}$ (Å) | $d_{MN}$ (Å) | $E_{NO^+/NO^\bullet}$ (V)[d] |
|---|---|---|---|---|---|
| $Na_2[Fe(CN)_5(NO)]$[a] | 1944 | 175,7 | 1,124 | 1,653 | --- |
| $[Fe(CN)_5(NO)]^{2-}$ (solución) | 1886[b] | --- | --- | --- | –0,29 |
| $[Fe(CN)_5(NO)]^{2-}$ (DFT)[c] | 1968 | 179,9 | 1,150 | 1,624 | --- |
| $[Ru(bpy)_2Cl(NO)](PF_6)_2$[a] | 1931 | --- | --- | --- | --- |
| $[Ru(bpy)_2Cl(NO)]^{2+}$ (solución) | 1931[b] | --- | --- | --- | 0,05 |
| $[Ru(bpy)_2Cl(NO)]^{2+}$ (DFT)[c] | 1954 | 173,4 | 1,135 | 2,12 | --- |
| $[Ru(tpy)(bpy)_2Cl(NO)](PF_6)_3$[a] | 1950 | --- | --- | --- | --- |
| $[Ru(tpy)(bpy)(NO)]^{3+}$ (solución) | 1950[b] | --- | --- | --- | 0,25 |
| $[Ru(tpy)(bpy)(NO)]^{3+}$ (DFT)[c] | 1973 | 176,4 | 1,133 | 2,15 | --- |

[a] Datos experimentales de frecuencia de IR de pastilla de KBr y de cristalografía de rayos X según Ref. 5 para **Ia**, Ref. 6 para **Ib** y Ref. 4 para **Id**. [b] Solución de acetonitrilo. [c] Datos correspondientes a las estructuras optimizadas por DFT en vacío utilizando las bases DZPV para N, O and Cl y las bases y pseudopotencial para los metales y el B3LYP. [d] Valor vs. electrodo de Ag/AgCl según Ref. 7.

La búsqueda de nuevos complejos nitrosilados para aplicarlos como agentes nitrosantes de aminas llevó sin dudas a indagar las posibilidades ofrecidas por el nitrosilo con la frecuencia de

estiramiento de NO más alta conocida: el pentacloronitrosiliridato de potasio, $K[IrCl_5(NO)]$ (**Ic** con $K^+$ como contraión, ver Figura 3.2), cuyo valor es de 2006 $cm^{-1}$ en pastilla de KBr. Resultó muy llamativo el hecho de que muy pocos trabajos en torno a este compuesto se encontraban disponibles en la literatura; algunos de Bottomley, quien reportó su síntesis, su estructura de difracción de rayos X y estudios sobre su reactividad,[8] y otros sobre aplicaciones analíticas.[9] Además del valor de frecuencia, el cual anticipa la potencialidad de este nitrosilo como electrófilo fuerte, este compuesto cumple con otros requisitos deseables, como la solubilidad en solventes orgánicos y el contar con un metal de tercera serie de transición. Esta última característica denota un factor interesante a la hora de estabilizar especies inestables como pueden ser los iones diazonio y otros diazo derivados intermediarios en las reacciones de diazotación de aminas dada la inercia que presentan usualmente estos metales.




**Ic**

**FIGURA 3.2**: Pentacloronitrosiliridato.

Efectivamente, las expectativas puestas en este compuesto se han superado notablemente. En nuestro grupo de investigación venimos trabajando intensamente en torno a su reactividad electrofílica frente a aminas (ver Capítulo 4 y 5 y Ref. 10), tioles[11] y olefinas,[12] encontrando además su capacidad para estabilizar en forma destacable los correspondientes nitroso compuestos por coordinación a iridio.

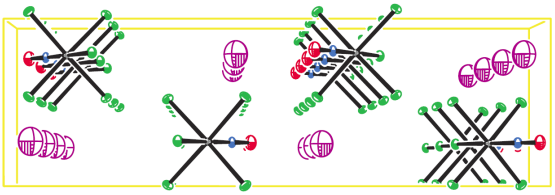
Además de estos trabajos, se realizaron diferentes estudios para completar la caracterización de **Ic**: espectroscopía UV-visible, FTIR, RMN, electroquímica, espectroelectroquímica, EPR y difracción de RX.[13, i] También se encontró una influencia del solvente en los valores $\nu_{NO}$ pero lo más asombroso fue la variabilidad de estas señales al cambiar el contraión. Como se ha mencionado, el nitroprusiato (**Ia)** presenta cambios en los valores de $\nu_{NO}$ al modificar el solvente dada la influencia que ejerce este hecho en la estructura electrónica de la unidad M–NO pero, este mismo complejo no evidencia un comportamiento tan extremo al cambiar sus contraiones. Para **Ic** se observó una disminución de más de 50 $cm^{-1}$ al pasar de $K^+$ a contraiones como $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$ ($PPh_4^+$ = tetrafenilfosfonio, $AsPh_4^+$ = tetrafenilarsonio). También, se observaron diferencias estructurales entre ambos tipos de sólidos al analizar los resultados arrojados por difracción de RX.

[i] Trabajos realizados por la Dra. Natalia Escola presentados en su tesis doctoral

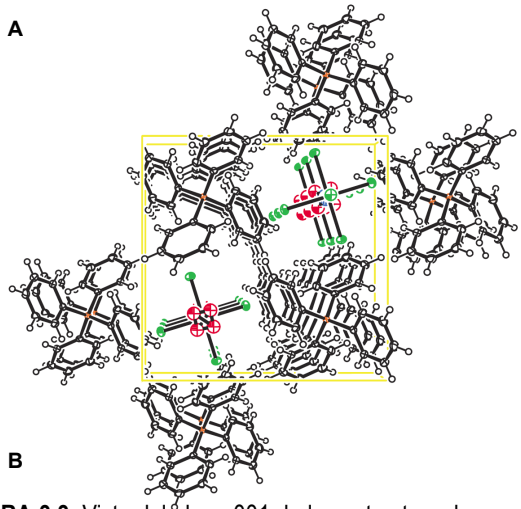
En este Capítulo se presentará el estudio experimental por difracción y absorción de rayos X[ii] complementado con resultados obtenidos por espectroscopías Raman[iii] e IR, y computacional por cálculos de DFT (cálculos basados en la teoría del funcional de la densidad – *Density Functional Theory*) en vacío y en estado sólido[iv] que fueron realizados para explicar las diferencias estructurales y electrónicas observadas en **Ic** al cambiar el contraión en estado sólido.

## Estructura Electrónica del $[IrCl_5(NO)]^-$

Además de la estructura cristalina para este anión de la sal de $K^+$, la cual se conocía desde 1975,[8a] se determinó en nuestro laboratorio la estructura correspondiente a la sal de $Na^+$, la cual no ofrecía grandes diferencias con respecto a la anterior (ver Figuras 3.3A). Según el formalismo de Enemark y Feltham (ver Capítulo 1), el anión hexacoordinado presente en ambos sólidos se describe como del tipo $\{MNO\}^6$, los que presentan geometrías octaédricas donde se observan unidades M–NO prácticamente lineales y valores de $d_{NO}$ relativamente cortas y comparables con otros nitrosilos reportados en literatura considerados formalmente como $NO^+$.[14] Los cálculos de optimización de geometría obtenidos por DFT también arrojaron parámetros estructurales similares a ambas estructuras obtenidas experimentalmente por difracción de RX (ver Figura 3.4 y 3.5).



A



B

**FIGURA 3.3**. Vista del plano 001 de las estructura de rayos X de $Na[IrCl_5(NO)]$ (A) y $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ (B), los elipsoides están dibujados a un nivel del 50%.

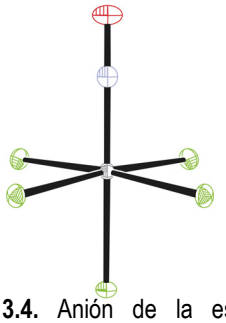


**FIGURA 3.4.** Anión de la estructura cristalina de rayos X de $Na[IrCl_5(NO)]^-$

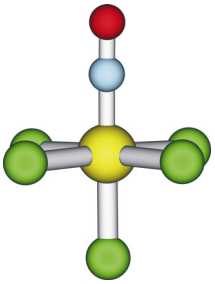


**FIGURA 3.5** Estructura del $[IrCl_5(NO)]^-$ optimizada en vacío por DFT.

[ii] a) Estudios de difracción realizados por el Departamento de Servicios Químicos (The Weizmann Institute of Science), gracias a una colaboración con el grupo del Dr. David Milstein, The Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel. b) Estudios de Absorción realizados en colaboración con el grupo del Dr. Félix Requejo, UNLP/INIFTA, en el sincrotrón en UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.
[iii] Realizados en colaboración con el grupo del Dr. Daniel Murgida, TU Berlin, Berlín, Alemania.
[iv] Realizados en colaboración con el Dr. Damián Scherlis, FCEN, UBA.

Por otro lado, estos nitrosilos "pobres" en electrones correspondientes a las sales tanto de $Na^+$ como de $K^+$, como es de esperar evidencian un notable carácter electrofílico en solución y presentan valores altos de $\nu_{NO}$ (1980 $cm^{-1}$ y 2006 $cm^{-1}$ en fase sólida respectivamente)[v] y de $E_{NO^+/NO^\bullet}$.[vi]

Por todo lo que se viene mencionando hasta el momento con respecto a la descripción del nitrosilo **Ic**, es muy llamativo el gran descenso de los valores de $\nu_{NO}$ al cambiarle el contraión al compuesto comercial $K[IrCl_5(NO)]$ por $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$. Este hecho llevó a investigar su origen dado que esa gran diferencia de 50 $cm^{-1}$ probablemente representaba un cambio importante en su estructura electrónica. Trazando el paralelismo con lo que ocurre al reducir los nitrosilos asignados formalmente como $NO^+$ (ver Figura 1.4 en el Capítulo 1) a $NO^\bullet$, surgió la hipótesis de que probablemente se tratara de una reducción del nitrosilo coordinado al cambiar de contraión.

Una de las ideas mantenidas al principio sostenía la posibilidad de algún tipo de interacción entre los contraiones, ya sean $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$, con el NO. Esta se descartó al no observarse alteraciones en la geometría de los mismos en las estructuras de rayos X (ver Figura 3.6A). Además, la estequiometría del sólido siempre indicó una relación de 1:1 entre anión y catión compatible con la ausencia de cambios en torno a la carga –1 del anión continuando con la incógnita con respecto al origen de fenómeno observado. También se dejó de lado la posibilidad de que el cambio observado en estos sólidos pueda deberse a algún tipo de alteración generada por la irradiación sufrida durante los experimentos de rayos X, dado que no se observó modificación del color o del espectro de IR luego de los mismos. Finalmente, se planteó la hipótesis que sustentaba algún tipo de reordenamiento electrónico en torno a la unidad M–NO provocada por el cambio del contraión.

Esto último fue muy difícil de plantear *a priori* dado que los complejos de metales de transición de tercera serie generalmente presentan distribuciones electrónicas de bajo espín en su estado fundamental donde cada par de electrones ocupa un mismo orbital. Esto ocurre dada la considerable deficiencia de energía que se observa entre el HOMO (orbital molecular ocupado de mayor energía – *highest occupied molecular orbital*) y el LUMO (orbital molecular desocupado de menor energía – *lowest unoccupied molecular orbital*) y la baja energía de repulsión electrónica. Los fenómenos llamados de entrecruzamiento de espín (o en inglés *spin crossover*), los cuales son dependientes de la temperatura, describen transiciones de bajo espín a alto espín y son ampliamente encontrados para metales de transición de primera serie, en especial para el hierro,[15] pero es muy raro que se observen para aquellos de segunda y de tercera serie.

---

[v] Los resultados del texto son en pastilla de KBr, en solución de $CH_3CN$: 1953 $cm^{-1}$.
[vi] $E_{1/2}$ = + 0.96 V vs Ag/AgCl en 1 M $HClO_4$ ; $E_{1/2}$ = – 0.33 V vs. ferroceno en butironitrilo,

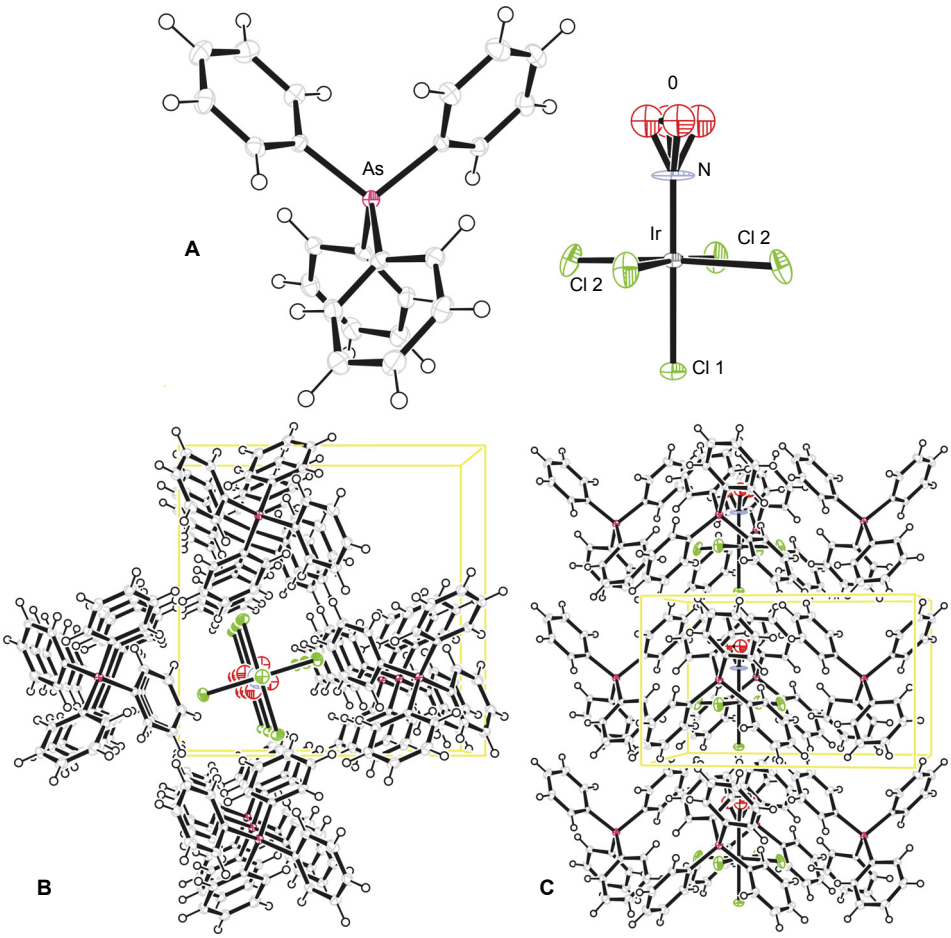



**FIGURA 3.6**. Estructura de rayos X de $AsPh_4[IrCl_5(NO)]$; los elipsoides están dibujados a un nivel del 50%. Fragmento estequiométrico (A) y vista de la celda unidad extendida normal al plano (001) (B) y normal al plano (100) (C).

Otro tipo de fenómenos que involucran transferencia de electrones en torno a iones metálicos y ligandos con actividad redox, son los llamados de isomería electrónica o más específicamente, de tautomería de valencia.[16] Estos no sólo pueden inducirse por medio de la variación de la temperatura, también pueden provocarse al realizar irradiaciones con luz de determinada longitud de onda, al aumentar o disminuir la presión o bien al introducir otros cambios en el entorno como pueden ser el cambio de un contraión o del solvente de dilución.[17] Tanto para este tipo de interconversiones como para los mencionados anteriormente de entrecruzamiento de espín, la variación de entropía es la fuerza impulsora de ambos procesos.

La mayoría de ejemplos reportados hasta el momento que exhiben tautomería de valencia están basados en ligandos quinona o de estructura tipo-quinona (catecolato o semiquinona) coordinados a una serie de iones metálicos como pueden ser Co, Cu, Ni y Mn (ver el ejemplo de la Figura 3.7). Por otro lado, no hay antecedentes de transferencia o promoción electrónica que involucren a metales de tercera serie como es el iridio o ligandos redox activo como el NO (ver Capítulo 1).

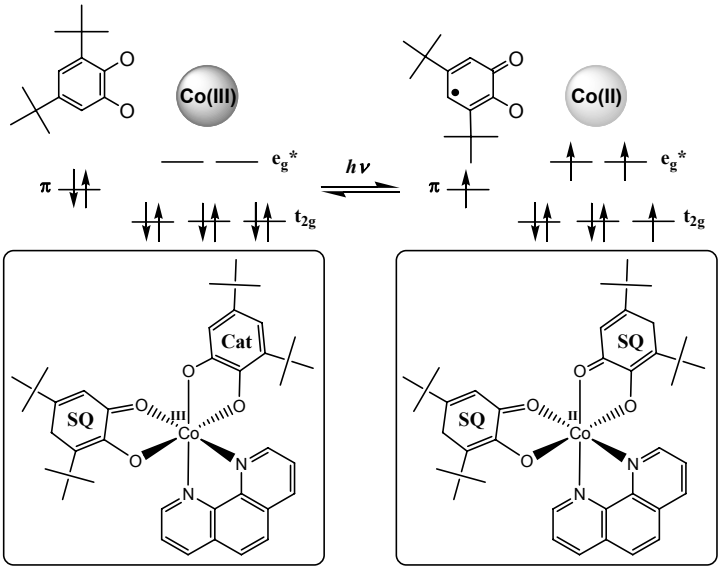



**FIGURA 3.7.** Representación de las dos formas tautoméricas del complejo [$Co^{III}$(*3,5*-DTBSQ)(*3,5*-DTBCat)(fen)].$C_6H_5Cl$, donde $DTBCat^{2-}$ = forma de catecolato, $DTBSQ^{-}$ = forma de Semiquinona del *3,5*-di-*tert*-butil-o-quinona, y fen = fenentrolina (ver Ref. 16)

Retornando a las diferentes estructuras cristalinas observadas para los sólidos de $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$ en comparación con las de $Na^+$ o $K^+$, se puede ver cómo en las primeras los aniones se posicionan linealmente uno sobre el otro en un arreglo tipo "cable" (Figuras 3.3B, 3.6B y 3.6C), mientras que para las segundas los mismos se encuentran dispuestos uno al lado del otro (Figura 3.3A). Otro de los puntos a destacar para las primeras, es la ubicación que adoptan los fenilos de los fosfonios o arsonios apilados perfectamente unos sobre los otros. Se podría decir que lo que se observa es una especie de cable molecular compuesto por unidades de $[IrCl_5(NO)]^-$ que ocupa el espacio que deja la matriz formada por el empaquetamiento de los fenilos de los contraiones. Este peculiar arreglo además demuestra una cercanía llamativa de apenas 2.8 Å entre el NO de una unidad y el Cl *trans* de la siguiente.

En función a todo lo descripto en torno a los sólidos de $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$, sugió la posibilidad de proponer una distribución electrónica inusual para estos representada por $Ir^{IV}$–$NO^{\bullet}$ en lugar de $Ir^{III}$–$NO^+$, como lo es para los análogos de $Na^+$ o $K^+$.[vii] En otras palabras, al cambiar de contraión estaría ocurriendo una promoción electrónica desde el Ir hacia el NO lo que estaría dando lugar a un cambio que podría interpretarse como una isómería electrónica o bien, a los ya mencionados tautómeros de valencia.

El origen de este inusual fenómeno observado en este sistema de un metal de tercera serie de transición, podría asociarse a las fuerzas de empaquetamiento que se presentan en el cristal. En

[vii] Recordar que ambos siguen siendo $\{MNO\}^6$, pero para $PPh_4^+$ y $AsPh_4^+$ ocurre que $n$ = 5 $e^-$ del M + 1 $e^-$ del orbital $\pi^*$ del NO y para $Na^+$ y $K^+$, $n$ = 6 $e^-$ del M.

principio, el electrón ubicado sobre el $NO^{\bullet}$ podría estar apareado o desapareado con el electrón vinculado al metal, dando lugar a multiplicidades de singulete o triplete respectivamente. La última opción (triplete: Ir↑–NO↑) fue descartada dado el comportamiento diamagnético del $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ observado mediante experimentos de EPR[viii] y SQUID[ix] (Figura 3.8, y más adelante). Finalmente, la distribución esperada fue la de singulete capa abierta (Ir↑–NO↓) con un centro de $Ir^{IV}$ (S = +1/2) de bajo espín acoplado antiferromagnéticamente con el $NO^{\bullet}$ (S = –1/2).

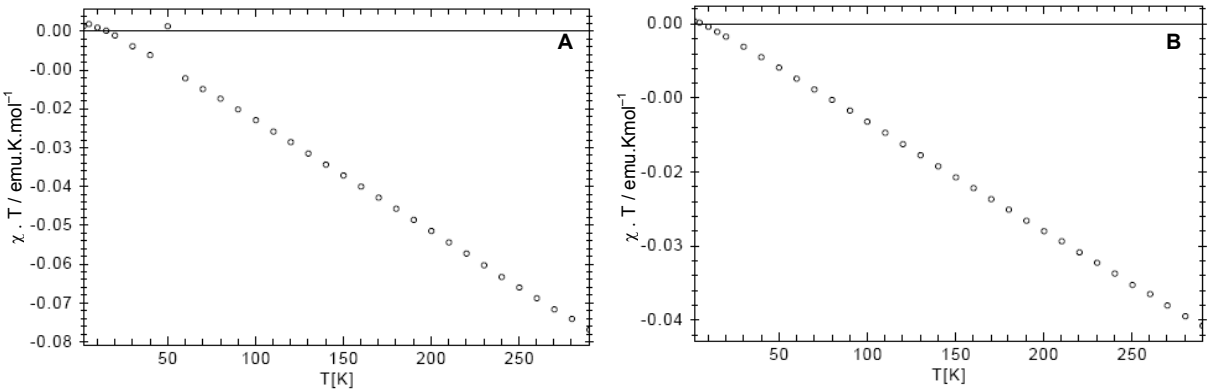



**FIGURA 3.8**. Comportamiento de $\chi(T)$ obtenido mediante experimentos de SQUID. A. sal de $PPh_4^+$. B. Sal de $K^+$.

*Cálculos de DFT en Vacío*

Una vez planteada la hipótesis mencionada en torno a la posibilidad de poseer un sistema de capa abierta, se decidió realizar cálculos computacionales de DFT para tener una aproximación cuantitativa con respecto a la energía de cada especie o tautómero. Estos cálculos mostraron que cualquiera de las dos especies de capa abierta , tanto el triplete (TCA, Figura 3.9) como el singulete (SCA, Figura 3.10), son menos estables que el singulete de capa cerrada (SCC, Figura 3.5) (Tabla 3.2). Por ello, basándose únicamente en esta observación es difícil entender por qué estaría ocurriendo esta promoción electrónica en la unidad Ir–NO. Es importante no dejar de lado el papel que juegan los fenilos en estos sólidos; como se ha mencionado anteriormente, es evidente que existen fuertes interacciones entre los mismos dadas por el empaquetamiento demostrado, probablemente del tipo *π-π stacking*. Lo que se observa finalmente es que la distancia que existe entre dos átomos de iridio (7.8Å) es menor a la mínima necesaria para ubicar un nitrosilo linealmente.

Para tener una idea cuantitativa de la magnitud que tienen las fuerzas de empaquetamiento ejercidas por los fenilos, denominadas comúnmente en ingles como interacciones de *π-π stacking*, cabe citar que para el caso de dos unidades de benceno el valor obtenido por cálculo se encuentra entre

[viii] Realizados en colaboración con el grupo del Dr. Carlos Brondino (UNL).
[ix] Realizados en colaboración con Eckhard Bill, Max Planck-Institut, Mülheim, Alemania.

2–4 kcal $mol^{-1}$.[18,19] Teniendo en cuenta que para los sólidos de $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$ se cuenta con 4 análogos, se estaría hablando de aproximadamente 8–16 kcal $mol^{-1}$, rango comparable con la diferencia de energía resultante entre el SCA y SCC en vacío (ver tabla 3.2).

**Tabla 3.2. Valores calculados por DFT en vacío de las diferencias de energías entre singuletes y tripletes para distintos sistemas.[a]**

| Sistema | ΔE (kcal/mol) |
|---|---|
| $[IrCl_5NO]^-$ (geometría del cálculo de DFT) (*SCC/opt*) – (*TCA/opt*) | –18,8 |
| $[IrCl_5NO]^-$ (geometría del cálculo de DFT) (*SCC/opt*) – (*SCA/SP*) | –14,7 |
| $[IrCl_5NO]^-$ (geometría del RX del sólido de $PPh_4^+$) (*SCC/SP*) – (*TCA/SP*) | –16,3 |
| $[IrCl_5NO]^-$ (geometría del RX del sólido de $Na^+$) (*SCC/SP*) – (*TCA/SP*) | –40,6 |

[a] *opt*: optimización de la geometría, *SP*: cálculo de *Single Point*, *SCC*: Singulete de Capa Cerrada, *SCA*: Singulete de Capa Abierta, *TCA*: Triplete de Capa Abierta

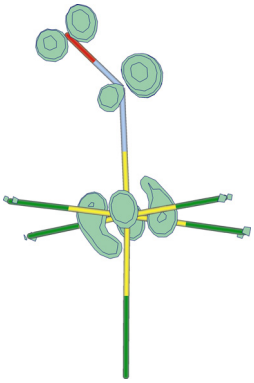


**FIGURA 3.9.** Densidad de espín calculadas por DFT para el $[IrCl_5(NO)]^-$ TCA optimizado.

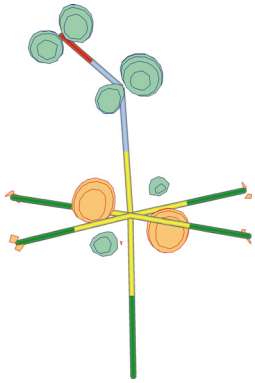


**FIGURA 3.10.** Densidad de espín calculadas por DFT para el $[IrCl_5(NO)]^-$ SCA *single point*.

*Resultados Experimentales de Absorción Rayos X - XANES.*

Con el objetivo de complementar los cálculos de DFT se realizaron experimentos de Absorción de Rayos X de XANES (*X-ray Absorption Near Edge Structure*)[ii] en estado sólido del borde $L_3$ de iridio (Figura 3.11A) . Los mismos arrojaron una fuerte evidencia en torno a la postulación de la configuración $Ir^{IV}$–$NO^{\bullet}$ para el sólido de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ frente a la de $Ir^{III}$–$NO^+$ para el sólido de $K[IrCl_5(NO)]$.

La absorción del borde $L_3$ en los metales de transición exhibe importantes características que pueden vincularse con la ocupación de los estados *d*. Por ejemplo, los metales de tercera serie muestran un gran pico de absorción luego del borde de absorción llamado usualmente "línea blanca". La intensidad de esta última se puede correlacionar directamente con la densidad de los estados desocupados. En particular, los experimentos de XANES del borde $L_3$ del Ir se caracterizan por la presencia de esta línea blanca la cual corresponde principalmente al dipolo eléctrico generado por las transiciones electrónicas desde estados 2*p* a los 5*d*. Se ha demostrado que para metales de tercera serie de transición, la posición del borde de absorción y la intensidad de la línea blanca del borde $L_3$ están directamente relacionadas con el estado de oxidación del átomo absorbente.[20] A medida que el estado de oxidación en un metal aumenta, la carga total en el mismo se hace más positiva y por lo tanto, mayor cantidad de energía será requerida para excitar un electrón fuera de un determinado orbital.[21] Por ello, a mediada que el estado de oxidación del átomo absorbedor en un experimento de XANES crece, el correspondiente borde se mueve hacia mayores energías y la intensidad de la línea blanca aumenta debido a la mayor proporción de estados desocupados. Gracias a los cambios que se pueden observar en estos parámetros, la técnica de XANES se puede considerar como una herramienta ideal para determinar variaciones en el estado de oxidación en metales de transición.[21,22]

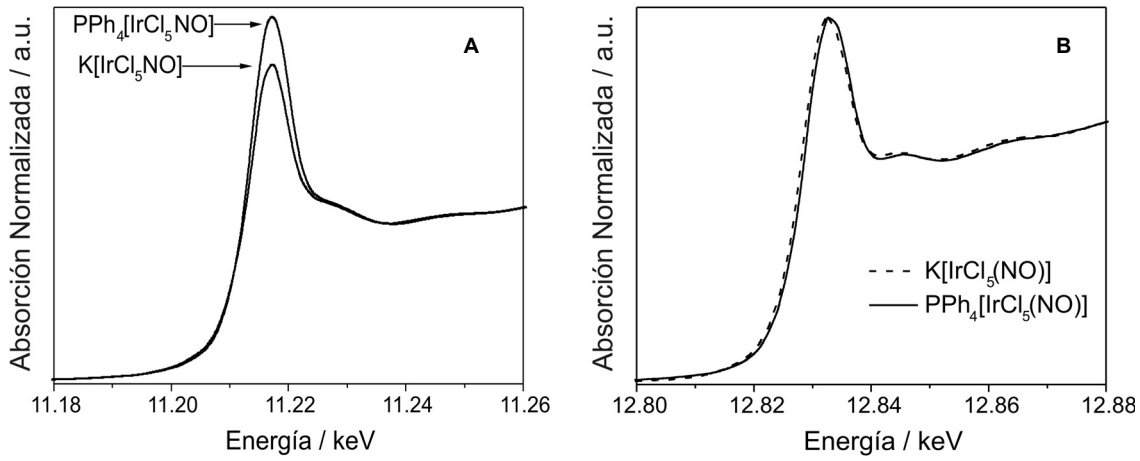



**FIGURA 3.11.** Espectro de XANES de las sales de $K^+$ y $PPh_4^+$ de **Ic**. A borde $L_3$, B borde $L_2$.

Ocasionalmente, la variación de energía mencionada no se observa debido a que el cambio en el estado de oxidación resulta ser más pequeño que la incerteza intrínseca de la misma para el correspondiente nivel. Para estos casos, esta metodología no es lo suficientemente sensible para determinar estados de oxidación a través del corrimiento del valor de la energía y por lo tanto, el único parámetro confiable es la intensidad de la línea blanca. Por otro lado, cuando el entorno químico del átomo absorbedor varía entre las muestras a comparar se suma otra dificultad a la confiabilidad del

valor de la energía, el cual dependerá en estos casos de diversos factores como la geometría, la hibridización de los orbitales, la transferencia de carga, etc.[23]

Como ocurre con el borde $L_3$, la línea blanca correspondiente al borde $L_2$ del Ir también se puede atribuir a transiciones desde orbitales 2*p* a bandas parcialmente ocupadas del nivel de Fermi con un fuerte carácter 5*d*. Como los electrones *d* son principalmente los que están involucrados en los enlaces Ir–Cl e Ir–N, ambos bordes $L_2$ y $L_3$ de los espectros XANES serán particularmente sensibles a los posibles cambios en el estado de oxidación del metal. Como los bordes $L_2$ y $L_3$ están asociados con el dipolo generado por las transiciones electrónicas $2p_{1/2} \rightarrow 5d_{3/2}$ y $2p_{3/2} \rightarrow 5d_{5/2}$ respectivamente, el incremento de la intensidad de la linea blanca vinculada al borde $L_3$ no necesariamente implica un aumento de la correspondiente al $L_2$ debido a que el solapamiento es diferente en cada uno de los niveles $5d_{3/2}$ y $5d_{5/2}$ del Ir en **Ic.** Por ello, una intensidad constante de la linea blanca del borde $L_2$ indicaría que los posibles cambios observados se deben principalmente a las diferencias que pudieran existir en la ocupación de los niveles $5d_{5/2}$. Finalmente, es interesante ver que los espectros XANES del borde $L_2$ son exactamente los mismos tanto para el sólido de $Ph_4[IrCl_5(NO)]$ como para el de $K[IrCl_5(NO)]$ (Figura 3.11B), lo que indica que los resultados correspondientes al borde $L_3$ no son originados por artefactos experimentales tales como, efectos de ancho de absorción o inhomogeneidades en las muestras.[24]

Como se puede observar en la Figura 3.11A, el área del pico de absorción alrededor de 11,2 keV correspondiente al $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ es notablemente mayor al de la sal de $K^+$ indicando una mayor densidad de estados desocupados para el centro metálico, o sea un mayor estado de oxidación para el iridio en esa sal. Contrariamente a lo que se esperaba, no se observó un corrimiento en el valor de la energía de las señales entre ambas muestras debido a que la pequeña diferencia entre ellas (estimada en 1 eV) es menor a la resolución que poseen este tipo de experimentos (5 eV).

Otro de los aspectos que se pudieron verificar es el incremento de la intensidad de la línea blanca correspondiente al borde $L_3$ del Ir con respecto al estado de oxidación. Para este experimento se realizaron mediciones de XANES para tres compuestos diferentes de Ir utilizados como referencias que mantuvieran un entorno químico similar. Estos fueron, $\mathbf{Ir^{+4}Cl_6}$: $K_2[IrCl_6]$, $\mathbf{Ir^{+3}Cl_6}$: $K_3[IrCl_6]$, $\mathbf{Ir^{+1}L_2Cl_2}$: $Ir_2(C_8H_{12})_2Cl_2$. Lo que se realizó inicialmente fue determinar el área correspondiente a la línea blanca de las referencias y se la correlacionó con cada uno de sus estados de oxidación encontrando una evidente tendencia lineal. Bajo esta aproximación, se pudo determinar que para los valores arrojados por el área de la línea blanca de $K[IrCl_5(NO)]$ y de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$, los estados de oxidación encontrados resultaron ser 3 y 3.9 respectivamente (ver Figura 3.12).

Estos resultados experimentales demostraron de manera contundente lo postulado en torno a la configuración electrónica diferente para cada uno de los tipos de sales de **Ic**. El iridio presenta un estado de oxidación mayor en las sales donde el contraión es $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$ con respecto a las de $K^+$ o $Na^+$.[x]

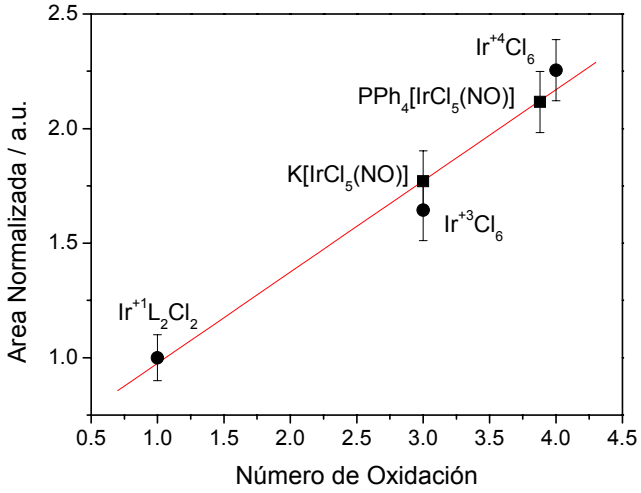



**FIGURA 3.12**. Correlación entre el área de la línea blanca del borde $L_3$ y el estado de oxidación del Ir en las distintas referencias. Los resultados encontrados para los compuestos de referencia se muestran con cuadrados ■ y los correspondientes a las muestras de $[IrCl_5(NO)]^-$ en círculos ●. La recta se ajustó utilizando los valores de referencia.

*Cálculos de DFT en Estado sólido*

Como se ha descrito anteriormente, los resultados obtenidos por DFT en vacío no corroboran totalmente la hipótesis planteada en torno al cambio de configuración al provocarse una promoción electrónica desde el metal hacia el NO cuando se remplazan los contraiones como el $Na^+$ o $K^+$ por $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$. Si bien estos mostraron que la configuración de singulete de capa abierta (SCA) es más favorable que la de triplete (TCA), ésta no resultó ser más estable que la de capa cerrada (SCC) para el estado fundamental. Este arreglo en forma de "cable" tan particular que presenta **Ic** para los cristales con contraiones voluminosos (ver Figuras 3.3B y 3.6), da la idea de que el origen de este comportamiento está relacionado con efectos inherentes al sólido. Por ello, es lógico que mediante los cálculos llevados a cabo en vacío sea muy difícil reproducir la situación descripta.

El Dr. Damián Scherlis realizó principalmente cálculos de *single point* de DFT en estado sólido para poder proveer mayores evidencias sobre la configuración electrónica de los distintos sólidos de **Ic**. En estos cálculos se tuvo en cuenta la estructura extendida y repetida infinitamente de los aniones, tanto aislados como contemplando las distintas geometrías cristalinas obtenidas experimentalmente por difracción de rayos X de monocristal.

[x] Los resultados obtenidos con la sal de $AsPh_4^+$ resultaron ser análogos a los encontrados para la sal de $PPh_4^+$. Con la sal de $Na^+$ no se realizó el experimento pero se supone que presentará un comportamiento similar al observado para la de $K^+$.

Para el sólido $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ se calculó la magnetización total y absoluta como $\int(\rho\uparrow - \rho\downarrow)dr$ y $\int|\rho\uparrow - \rho\downarrow|dr$ respectivamente obteniendo valores de 0.0 y 4.0 *e*, consistentes con una configuración de SCA. Una magnetización total igual a 2.0 *e*, es indicativo de un sistema de capa abierta, en este caso el valor observado es 4.0 *e* debido a la presencia de dos centros metálicos no equivalentes por cada celda unidad en el cristal. La Figura 3.13 muestra la densidad total de espín obtenida por cálculos DFT en estado sólido donde se puede observar como una mitad de la misma está localizada en el orbital centrado en el metal y levemente en los cloruros ecuatoriales y la otra, se encuentra sobre el orbital centrado en el NO. Es interesante además, notar la similitud de esta imagen con respecto a la obtenida por el cálculo de DFT en vacío (Figura 3.10).

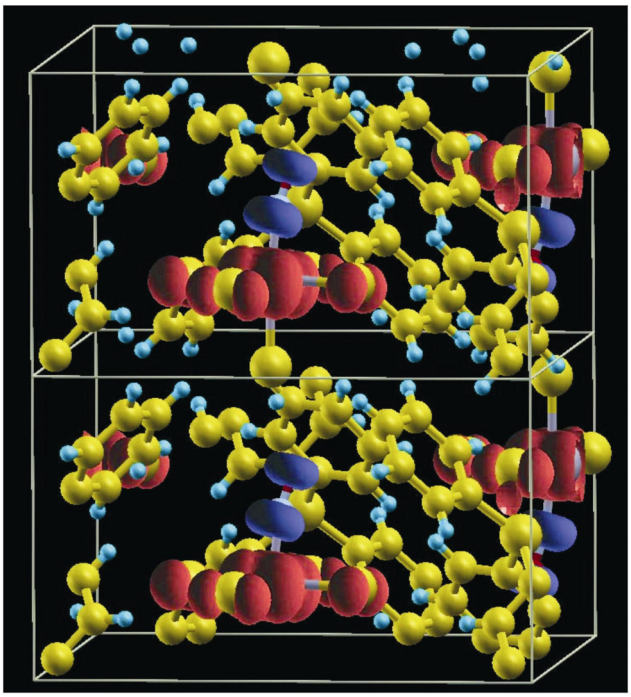


**FIGURA 3.13**. Densidad electrónica de espín calculada por DFT en estado sólido para la estructura de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ ($d_{Ir-Ir}$ = 7.8 Å como en la estructura cristalina). Los colores azul y rojo representan la densidad electrónica desapareada para espínes opuestos.

Cuando se optimizaron parcialmente los aniones[xi] del sólido de $PPh_4^+$ mediante esta misma metodología (ver más adelante) se obtuvieron los mismos resultados con respecto a la configuración de espín, aunque para este caso la energía del sistema fue 8,7 kcal $mol^{-1}$ más estable que la arrojada por el cálculo de *single point* sobre la estructura de rayos X. Por otro lado, cuando se forzó una configuración electrónica de capa cerrada (SCC) sobre este mismo sólido con una magnetización tanto total como absoluta iguales a cero, la convergencia de este cálculo dio un valor de 13,7 kcal $mol^{-1}$ por

[xi] Esto se llevó a cabo optimizando a la unidad Ir–N–O manteniendo el resto de las coordenadas en las posiciones arrojadas por los resultados de difracción de RX.

encima del correspondiente al SCA. El cálculo del triplete (TCA) no convergió indicando indirectamente que se trata de un estado electrónico totalmente desfavorable.

Para comprobar nuevamente la ausencia de transferencias electrónicas entre los fosfónios y el anión, se realizaron cálculos de DFT removiendo los contraiones de la celda unidad dejando las unidades de **Ic** que forman el "cable", completamente aisladas. Para este caso, la configuración de SCA se obtuvo nuevamente como estado fundamental (Figura 3.14).

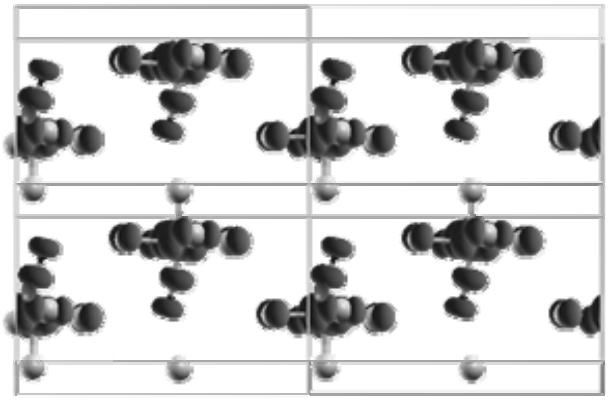


**FIGURA 3.14**. Densidad electrónica de espín para la porción aniónica de la estructura parcialmente optimizada de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ calculada por DFT en estado sólido ($d_{Ir-Ir}$ = 7.8 Å). Los lóbulos negro y gris oscuro representan la densidad de los electrones desapareados de espín opuesto.

Un resultado interesante se obtuvo al apartar los aniones del sólido de $PPh_4^+$ de forma tal que los centros metálicos se encontrasen a una distancia de 21 Å ("aislados") en lugar de 7,8 Å como es el valor experimental. En este caso el estado fundamental resultó estar representado por la configuración de capa cerrada (SCC). Con esto, es evidente que la proximidad entre los aniones es el factor fundamental que condiciona la estructura singular de tipo "cable" que estabiliza la inusual configuración electrónica de capa abierta para este sistema compuesto por un metal de transición de tercera serie y un ligando como el NO.

*Cálculos de Orbitales Moleculares*

Una posible explicación que puede contribuir a la comprensión de lo expuesto anteriormente, puede encontrarse por el lado del análisis de las representaciones de los orbitales moleculares (OM), en especial los de frontera, para los diferentes $[IrCl_5(NO)]^-$.

Se puede observar como tanto para la estructura optimizada por DFT en vacío como para la del cristal de $Na^+$ (**A** y **B** en la Figura 3.15), los LUMOs están representados por OM degenerados en torno a la unidad Ir–NO con un nodo entre los lóbulos centrados en el Ir y aquellos centrados en el NO (Figura 3.16). Esta degeneración se rompe para el cálculo correspondiente a la estructura de rayos X del sólido de $PPh_4^+$ (**C** en la Figura 3.15) debido a la angulación de la unidad MNO que estabiliza uno de ellos con respecto al otro (comparar con la Figura 1.3 del Capítulo 1). La diferencia de energía

entre el HOMO y el LUMO ($\Delta E_{H\text{-}L}$) disminuye así desde el valor ya relativamente pequeño de 1,32 eV para el $Na[IrCl_5(NO)]$ a 0,56 eV para el $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ (ambos cálculos respetan las geometrías arrojadas por los experimentos de difracción de rayos X). Para este último caso, el HOMO ($b_2[d_{xy}$, $p(Cl)]$) y el LUMO ($a''[d_{yz}$, $\pi^*(NO)]$) se encuentran tan cerca en energía que la repulsión electrónica es probablemente mayor que la diferencia de energía entre los diferentes OM por lo cual es lógico que se rompa el apareamiento entre ambos electrones logrando así la promoción de uno de ellos a un orbital de mayor energía (ver Figura 3.16). Por último, cabe mencionar que cuando una unidad de **Ic** es optimizada en un entorno de cargas calculadas por esquemas NPA localizadas en las coordenadas del cristal de $PPh_4^+$, lo que se observa es una geometría diferente a la obtenida en el vacío (ver más adelante). Se observa una angulación de la unidad MNO con la consecuente ruptura de simetría y un diagrama de orbitales moleculares similares al obtenido para el cristal que da origen a este cambio (**D** en la Figura 3.15).

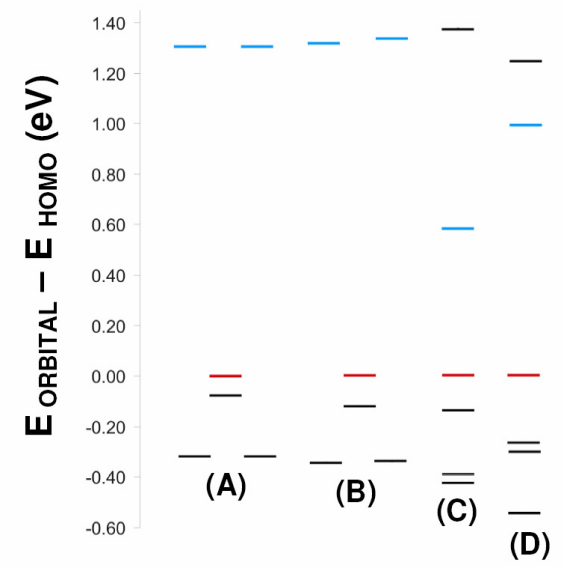



**FIGURA 3.15.** Comparación de los diferentes cálculos de OM en eV para las estructuras de $[IrCl_5(NO)]^-$. Todas las energías están presentadas con respecto a sus respectivos HOMOs. (A) Estructura optimizada en el vacío; (B) Estructura de RX de la sal de $Na^+$; (C) Estructura de RX de la sal $PPh_4^+$; (D) Estructura optimizada en un entorno de cargas NPA.

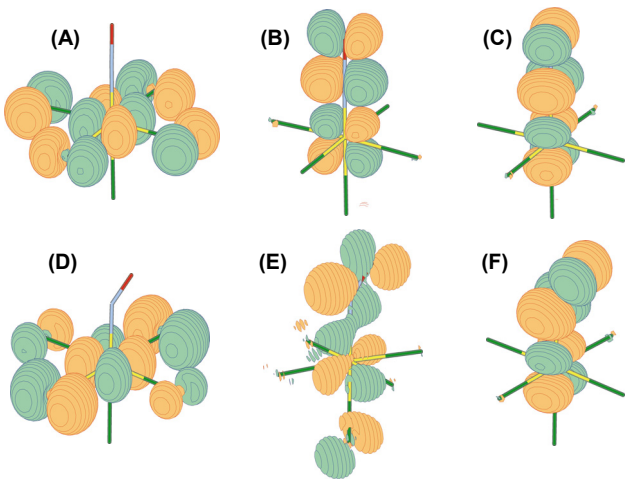



**FIGURA 3.16.** Orbitales moleculares calculados para $[IrCl_5(NO)]^-$. (A) HOMO, (B) y (C) LUMO para la estructura optimizada en vacío; (D) HOMO, (E) LUMO y (F) LUMO+1 para el cálculo de *Single Point* sobre la geometría de difracción de rayos X de la estructura cristalina de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$.

En relación al final de la sección anterior, es interesante comentar cómo los resultados de cálculos de DFT en vacío también muestran que para el caso de dímeros y trímeros dispuestos a la distancia del cristal (7,807Å) se observa una ruptura de la degeneración de los OM correspondientes al anión aislado. De esta manera, la diferencia de energía calculada por DFT entre el HOMO y el LUMO ($\Delta E_{H\text{-}L}$) para cada sistema disminuye notablemente al ir del monómero hacia el trímero. Por ejemplo se obtiene un $\Delta E_{H\text{-}L}$ = 1,31; 0,70 y 0,40 eV para el monómero, el dímero y el trímero respectivamente (tomando estas últimas como unidades completas) (Figura 3.17).

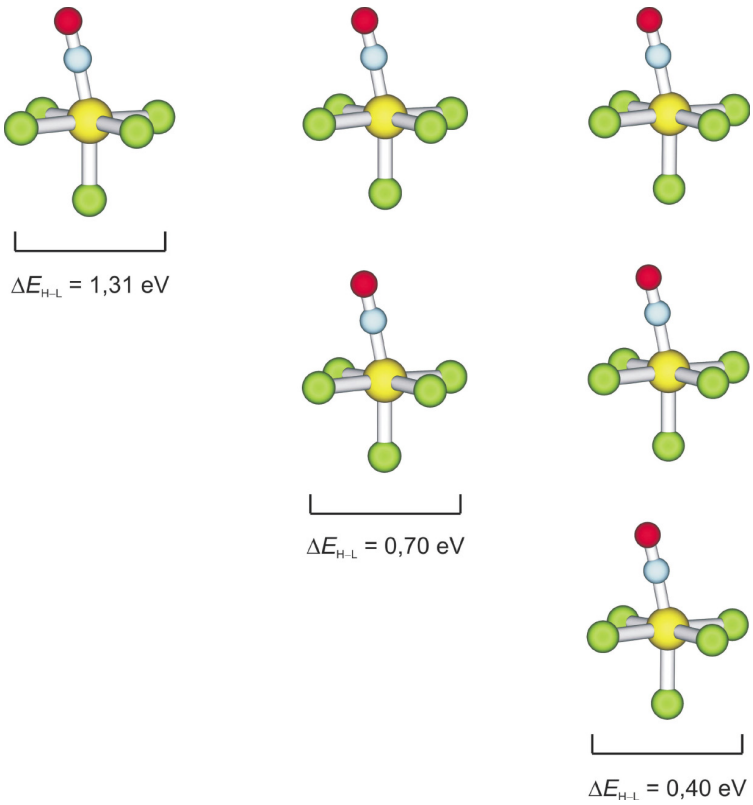



**FIGURA 3.17.** Cálculos de diferencias de energía HOMO – LUMO ($\Delta E_{H-L}$, en eV) para el monómero, dímero y trímero de **Ic**.

Por otro lado, si se toma un trímero y se aparta cada unidad de la posición correspondiente a la del cristal (7.807 Å), se observa que el valor de $\Delta E_{H-L}$ comienza a aumentar hacia el valor cercano al obtenido para la unidad aislada de $[IrCl_5(NO)]^-$; por ejemplo para $d_{Ir-Ir}$ = 21 y 31 Å, el $\Delta E_{H-L}$ = 1.00 y 1.14 eV respectivamente. Estos resultados muestran lo que se planteó anteriormente en relación a que el efecto observado es un fenómeno colectivo y atribuible a la presencia de una estructura infinita de aniones. Por ello, se debe tratar al sistema como tal para poder demostrar lo planteado en torno a la configuración electrónica del Ir–NO. Lo observado para los valores de $\Delta E_{H-L}$ puede dar un indicio de la existencia de una banda de conducción originada por interacciones fuertes entre las distintas unidades de **Ic**. Por esta misma razón, no se observaron ningún tipo de señales al realizar los experimentos tanto de EPR y SQUID como se indicó anteriormente.

*Espectroscopía Raman*

Para realizar un estudio completo del corrimiento de las bandas correspondientes al estiramiento del NO y otras originadas por la unidad Ir–NO, se realizaron experimentos de Raman de los dos tipos de cristales, el de $K^+$ y el de $AsPh_4^+$.[iii] Para el $K[IrCl_5(NO)]$ el estiramiento del modo del NO ($\nu_{NO}$) se observa a 1976 $cm^{-1}$ con una intensidad muy baja, mientras que para el $AsPh_4[IrCl_5(NO)]$ (de forma análoga se espera que se comporte el cristal de $PPh_4^+$) esta banda se corre a 1955 $cm^{-1}$ y adquiriere una

intensidad mayor (Figura 3.18). En el espectro de IR se pudieron observar bandas de $\nu_{NO}$ muy intensas a 2006 $cm^{-1}$ para la sal de $K^+$ y 1952 $cm^{-1}$ tanto para la sal de $AsPh_4^+$ como para la de $PPh_4^+$.

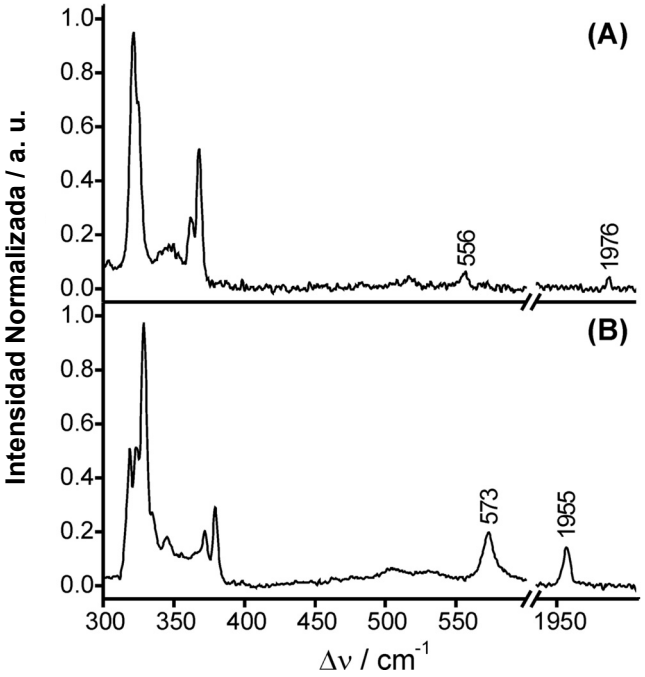



**FIGURA 3.18**. Espectro Raman de cristal único tomado con una excitación de 514 nm a 83 K. (A) $K[IrCl_5(NO)]$. (B) $AsPh_4[IrCl_5(NO)]$. Las intensidades están normalizadas por la señal más intensa de baja frecuencia para una mejor comparación.

Cuando se reduce un nitrosilo metálico, $M–NO^+ \rightarrow M–NO^\bullet$, se produce comúnmente una gran disminución del valor de la frecuencia correspondiente a la señal de $\nu_{NO}$ y se observa un aumento de la actividad Raman vs. la de IR.[13, 25] Por otro lado, la oxidación del metal, $M^{III}–NO^+ \rightarrow M^{IV}–NO^+$, desplaza el valor de $\nu_{NO}$ en el sentido opuesto al anterior de acuerdo a una disminución de la retrodonación. Como se ha observado para distintos nitrosilos metálicos, se espera que este último cambio sea menor al originado por la reducción del NO.[13, 25, 26] Por lo tanto, el efecto neto que se espera para la transición $Ir^{III}–NO^+ \rightarrow Ir^{IV}–NO^\bullet$, es una modificación relativamente pequeña del valor de $\nu_{NO}$ como se ha observado en el experimento efectuado para las sales de **Ic** (solo 21 $cm^{-1}$ en Raman y 54 $cm^{-1}$ en IR).

La banda débil activa en el Raman observada a 556 $cm^{-1}$ para la sal de $K^+$ se podría asignar al *bending* Ir–N–O ($\delta_{IrNO}$) con algún grado de mezcla con los modos $\nu_{IrN}$.[27] Para la sal de $AsPh_4^+$ esta misma banda gana intensidad (debido al cambio de simetría), y se desplaza a energías mayores (573 $cm^{-1}$); ambas características apoyarían la asignación de la configuración electrónica $Ir^{IV}–NO^\bullet$ para este cristal.[28]

## Geometría de la unidad Ir–NO

Como se presentó al principio de la sección anterior, al analizar los resultados de difracción de rayos X de los cristales de **Ic** (Figuras 3.3 y 3.6) se observaron distintas cuestiones llamativas. Una de ellas está asociada con la diferencia encontrada en la unidad Ir–NO para sus distintos sólidos, lineal para contraiones como $K^+$ o $Na^+$ y angular para $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$. Como se ha descrito, se plantearon tanto argumentos experimentales como de cálculos computacionales que sustentan que en cada uno de estos sólidos la configuración electrónica de la unidad en cuestión es diferente, SCC para los primeros y SCA para los últimos, encontrando además que ambas situaciones corresponderían a dos tautómeros de valencia distintos. También se demostró cómo puede vincularse este hecho desde el punto de vista energético a interacciones inherentes a las estructuras cristalinas correspondientes.

Por otro lado, hay dos puntos que no se terminaron de discutir. Uno de ellos tiene que ver nuevamente con la interpretación del cambio estructural de los cristales de $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$, más específicamente, en cómo pueden justificarse las modificaciones de los parámetros estructurales de la unidad Ir–NO al reemplazar el contraión y, cual es su relación con el espacio limitado con el que cuentan los aniones debido al apilamiento rígido de los cationes. El otro, está asociado con el desorden encontrado en la estructura arrojada por difracción de rayos X. Si se observan las Figuras 3.3B y 3.6, más específicamente la 3.6A, se puede ver que el átomo de nitrógeno (N) está representado por un elipsoide ancho y que existen cuatro posiciones equivalentes para el átomo de oxígeno (O). Esto último genera una incertidumbre en cuanto a la $d_{NO}$ y el $\angle_{MNO}$, por lo que es importante determinar con mayor precisión la posición del N. Por lo desarrollado tanto en el Capítulo 1 como en el presente, conocer estos parámetros es relevante no solo por el hecho de estudiar al sistema completamente sino también desde el punto de vista de la vinculación de los mismos con el comportamiento electrónico de los nitrosilos metálicos.

A continuación, mediante cálculos computacionales, diferentes refinamientos de rayos X y experimentos de absorción de rayos X como los de EXAFS, se presentará la disertación con respecto a la geometría de la unidad de Ir–NO en los cristales de $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$ que permitirá completar el estudio del comportamiento de **Ic** en estado sólido.

### *Cálculos de DFT en Vacío*

Cuando se realizaron cálculos de optimización por DFT en vacío para dímeros y trímeros de **Ic** manteniendo las distancias Ir–Ir restringidas al valor experimental de rayos X del cristal de $PPh_4^+$ (7.807Å), se observó una angulación y un desplazamiento fuera del eje Ir–$Cl_{trans}$ de la unidad MNO central en el caso de un trímero o bien, de la que se encuentra en el extremo inferior en un dímero (ver Figura 3.19).

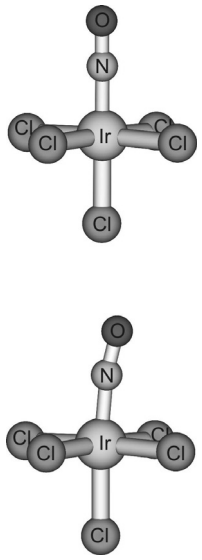



**FIGURA 3.19**. Dímero de $[IrCl_5(NO)]^-$ optimizado manteniendo la distancia Ir–Ir restringida al valor experimental de 7.807 Å, encontrado por difracción de rayos X de la sal de $PPh_4^+$.

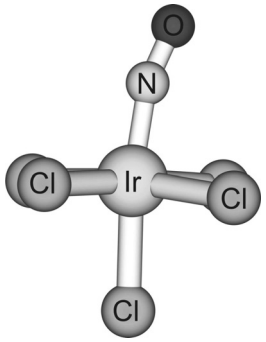



**FIGURA 3.20.** Optimización de una unidad de $[IrCl_5(NO)]^-$ en un entorno de cargas calculadas por NPA ubicadas en la geometría del cristal de $PPh_4^+$

Resultados similares a los del párrafo anterior, se obtuvieron cuando se llevó a cabo la optimización completa de una unidad de $[IrCl_5(NO)]^-$ en un entorno de cargas puntuales determinadas por esquemas NPA ubicadas en la geometría experimental del cristal de $PPh_4^+$ contemplando además otros 2 aniones y doce cationes envolviendo al ión central (Figura 3.20).

Estas observaciones indicarían que existe una relación directa entre el comportamiento geométrico de la unidad Ir–NO y las fuerzas de empaquetamiento. Las interacciones del tipo π–π ejercidas por los fenilos de los contraiones son las responsables de dejar un espacio insuficiente para que los aniones se ubiquen, manteniendo la unidad MNO lineal. Por ello, al optimizar estructuras de **Ic** modelando de alguna manera las condiciones de contorno que replican la situación en el cristal, se obtuvo como resultado una angulación y desplazamiento de la unidad MNO.

Las interacciones π–π mencionadas anteriormente parecen ser las responsables de la cercanía tan peculiar observada entre dos unidades de **Ic**, la cual resulta ser muy pequeña como para poder acomodar de forma lineal al fragmento Ir–NO. Es interesante comparar este resultado con lo que se observa para el caso de la sal $(AsPh_4)_2[Fe(CN)_5NO]$ donde los cationes, al igual de lo que sucede con **Ic** de $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$, también son los que determinan la estructura cristalina dejando un espacio muy pequeño para los aniones.[29] La gran diferencia se encuentra en que para éste, todo el anión, y no un fragmento del mismo, se dispone completamente desplazado o fuera del eje descrito por dos unidades de Fe y así es como cuenta con el espacio suficiente para mantener la estructura lineal del Fe–NO. En el caso de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$, es probable que exista una fuerte interacción entre el cloruro *trans* de uno

de los aniones y el NO del siguiente, lo cual generaría esta formación columnar de tipo "cable" citada anteriormente y que explicaría por qué para este caso lo único que se modifica es la geometría del MNO.

*Experimentos de Difracción de Rayos X*

Aunque los experimento de difracción de rayos X eran de muy buena calidad, se observó que la definición con respecto a algunas de las porciones de **Ic** en los sólidos de $PPh_4^+$ y de $AsPh_4^+$ no era la suficiente como para conocer profundamente el origen del desorden observado en torno al NO y las posiciones de sus átomos. Además, los resultados de cálculos computacionales en vacío mostrados anteriormente, daban el indicio de que probablemente el átomo de N se encontraba apartado del eje Ir–$Cl_{trans}$.

Desde el punto de vista de los experimentos de rayos X, se trató de mejorar los parámetros geométricos obtenidos realizando distintos refinamientos que utilizan parámetros isotrópicos o anisotrópicos sobre los datos colectados (ver Figura 3.21 y 3.22 respectivamente). Para ambos casos se obtuvo un amplio elipsoide para el átomo de N indicando que el mismo podía estar ubicado desplazado del eje. Sin embargo, el desorden del cristal que da como resultado cuatro posiciones equivalentes para el átomo de O y la presencia de un átomo pesado como es el Ir, impidieron desde el punto de vista experimental establecer una posición precisa para el átomo de N. Si bien se planteó la alternativa de ubicar al átomo de N fuera del eje, obteniéndose cuatro posiciones equivalentes, esta opción se descartó debido a que los parámetros observados indicaron que se trataba de un refinamiento con mayor error. Cabe resaltar que la distancia entre las cuatro posiciones de los átomos de N sería menor que la resolución experimental

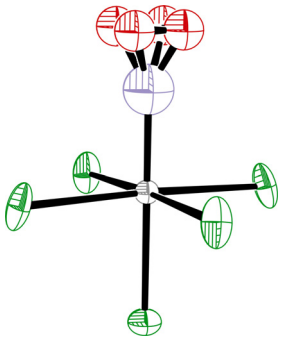


**FIGURE 3.21**. Estructura de RX del anión de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ (refinamiento isotrópico) mostrando todos los átomos de oxígeno equivalentes.

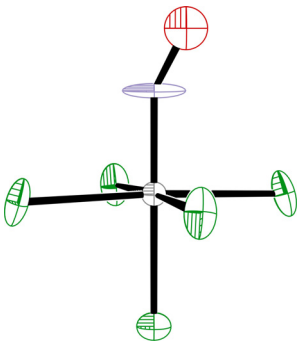


**FIGURA 3.22**. Estructura de RX del a anión de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ (refinamiento anisotrópico) mostrando sólo uno de los cuatro oxígenos equivalentes.

*Cálculos de DFT en Estado Sólido*

Con el objetivo de proponer la posición que ocuparía el átomo de N, se recurrió nuevamente a los cálculos de DFT en estado sólido sobre la estructura cristalina experimental de rayos X.[iv] Bajo las condiciones periódicas de contorno se relajaron las coordenadas correspondientes a los átomos de N y O manteniendo las restantes congeladas. La estrategia de complementar este tipo de herramientas computacionales con los resultados de difracción de rayos X es aplicada comúnmente para casos como este, donde el desorden estructural limita el conocimiento de determinados parámetros estructurales con la precisión requerida Por ejemplo, esta estrategia es utilizada ampliamente para elucidar los modos de unión de moléculas como el NO y CO a diferentes compuestos de coordinación. [30, 31]

Las distancias Ir–N y N–O optimizadas bajo las condiciones de cálculo mencionadas fueron consistentes con los datos de rayos X, también hubo concordancia con respecto al despeamiento fuera del eje del N–O en unos 7º y el consecuente $\angle_{IrNO}$. La Figura 3.23 muestra los resultados obtenidos mediante ambos métodos, superpuestos en el mismo gráfico para poder comprobar visualmente que los átomos de O y N optimizados por DFT se encuentran dentro de los límites impuestos por los elipsoides correspondientes al refinamiento de rayos X.

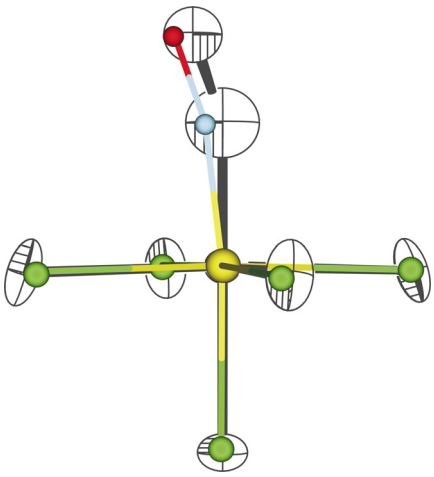


**FIGURA 3.23.** Sobre el fondo, se observa la geometría del anión correspondiente a la estructura de rayos X con refinamiento anisotrópico; superpuesta a la anterior, se encuentra la geometría parcialmente optimizada por DFT en estado sólido de este anión.

*Resultados Experimentales de Absorción Rayos X - EXAFS*

Otras de las técnicas experimentales que se utilizaron para poder profundizar el análisis geométrico de la unidad Ir–NO en estado sólido, fue la determinación de la estructura fina por absorción de rayos X (*X-ray Absorption Fine Structure* – EXAFS). La espectroscopia EXAFS se relaciona con la estructura oscilante del coeficiente de absorción de rayos X para energías más allá del umbral de 50 eV. El análisis de estas oscilaciones mediante ajustes adecuados, da información del entorno químico del átomo absorbedor, Ir en este caso. En particular, se puede conocer el tipo, la cantidad y el valor de las distancias de los átomos que se encuentran alrededor del átomo en cuestión. Esta técnica no se limita

únicamente a primeros vecinos, las determinaciones de distancias son muchas veces comparables con la precisión obtenida con experimentos de difracción de rayos X.[32] Además, un análisis del *scattering* múltiple del espectro de EXAFS permite conocer la configuración de un determinado átomo cuando éste se encuentra completamente o levemente alineado con otros dos;[33] esto es posible por los efectos de sombra o de enfoque generados.[34]

La metodología de EXAFS fue utilizada para conocer el entorno químico del átomo de Ir en muestras de $K[IrCl_5NO]$ y $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ (Figura 3.24 y 3.25 respectivamente).[iib] El código FEFF6[35] fue el elegido para efectuar las simulaciones correspondientes. Con el objetivo de encontrar el mejor ajuste de los datos obtenidos para el último sólido, se llevó a cabo un estudio muy detallado teniendo en cuenta como punto de partida todas las posibilidades arrojadas por los experimentos de difracción de rayos X (tanto con los refinamientos anisotrópico e isotrópico como contemplando las distintas posiciones para los átomos de N y O) y por los cálculos de DFT en vacío y en estado sólido. Para la sal de $K^+$, sólo se utilizó la geometría experimental de rayos X la cual dio muy buenos resultados (Tabla 3.3).

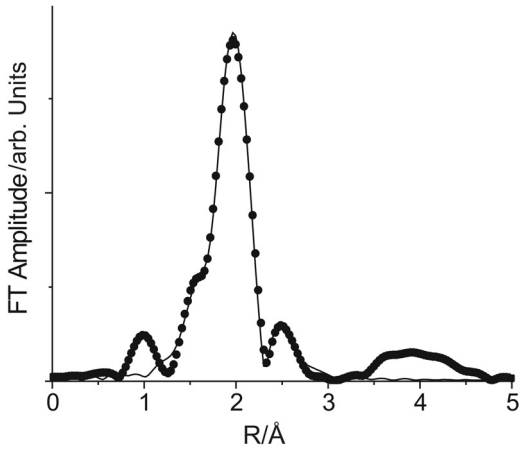



**FIGURA 3.24.** Amplitud de la transformada de Fourier del espectro de EXAFS para $K[IrCl_5(NO)]$ (puntos) y el simulado considerando como geometría inicial la de difracción de rayos X (línea continua).

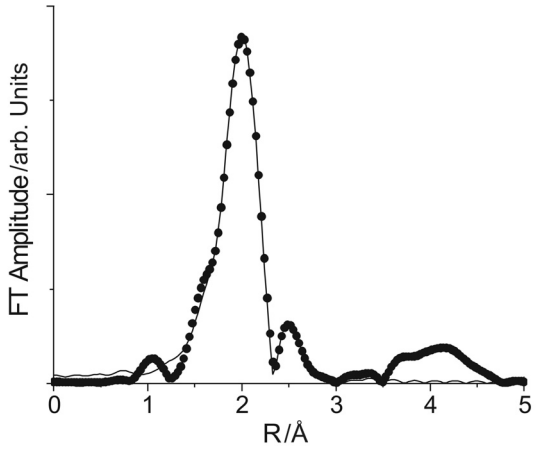



**FIGURA 3.25**. Amplitud de la transformada de Fourier del espectro de EXAFS para $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ (puntos) y el simulado considerando como geometría inicial la parcialmente optimizada por DFT en estado sólido (línea continua).

El pequeño pico a 2,5 Å en la Figura 3.24 corresponde tanto al *scattering* simple desde el átomo de O como al *scattering* múltiple proveniente del Ir–N–O que solo pudieron ser reproducidos mediante simulaciones estructurales que contemplaran la posibilidad de alineación casi completa de estos tres últimos átomos, o sea, aquellas con $\angle_{IrNO}$ mayores a 160°. Por ello, ajustes no tan buenos se observaron cuando se usaron directamente las geometrías de difracción de rayos X pero, se obtuvieron excelentes resultados cuando se eligió como geometría de partida a la parcialmente optimizada por

DFT en estado sólido sobre los resultados experimentales de rayos X mediante un refinamiento isotrópico (Figura 3.23 y Tabla 3.3).

**Tabla 3.3. Resultados de ajuste del espectro de EXAFS para el $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ utilizando la geometría parcialmente optimizada por DFT en estado sólido y para el $K[IrCl_5(NO)]$ utilizando la geometría de difracción de rayos X.**

| | $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ | | | | $K[IrCl_5(NO)]$ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Atomo** | **N[a]** | **D (Å)** | **$\sigma^2$ x $10^3$ (Å$^{-2}$)** | **$E_0$ (eV)** | **N[a]** | **d (Å)** | **$\sigma^2$ x $10^3$ (Å$^{-2}$)** | **$E_0$ (eV)** |
| **N** | 1 | 1,77 ± 0,01 | 3,8 ± 1 | 2,4 ± 1 | 1 | 1,77 ± 0,02 | 3,5 ± 1 | 2,5 ± 1 |
| **Cl *trans*** | 1 | 2,26 ± 0,01 | 3 ± 1 | 2,4 ± 1 | 1 | 2,30 ± 0,01 | 2,9 ± 0,3 | 2,5 ± 1 |
| **Cl *ecuatorial*** | 4 | 2,35 ± 0,01 | 2,4 ± 1 | 2,4 ± 1 | 2 | 2,35 ± 0,01 | 2,9 ± 0,3 | 2,5 ± 1 |
| **Cl *ecuatorial*** | -- | -- | -- | -- | 2 | 2,36 ± 0,01 | 2,9 ± 0,3 | 2,5 ± 1 |
| **O** | 1 | 2,90 ± 0,01 | 3,3 ± 1 | 2,4 ± 1 | 1 | 2,91 ± 0,02 | 3,5 ± 1 | 2,5 ± 1 |

[a] El número de coordinación para cada esfera fue fijado para el ajuste.

Finalmente es interesante comparar conjuntamente los resultados tanto experimentales como de cálculos de DFT en una misma tabla para poder observar el grado de concordancia (o no) entre varios de los mismos (Tabla 3.4).

**Tabla 3.4. Parámetros estructurales seleccionados para $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ obtenidos mediante diferentes metodologías.**

| **Técnica** | **$\angle_{ClIrN}$ (°)** | **$\angle_{IrNO}$ (°)** | **$d_{NO}$ (Å)** | **$d_{IrN}$ (Å)** | **$d_{IrO}$ (Å)** | **$d_{IrCl\ trans}$ (Å)** | **$d_{IrCl\ ecuat}$ (Å)** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Rayos X** | 180,0(3) | 149,3(7) | 1,195(18) | 1,740(14) | 2,841(32) | 2,264(2) | 2,346(11) |
| **DFT (estado sólido)** | 172,9 | 166,9 | 1,17 | 1,75 | 2,90 | 2,264 | 2,346 |
| **EXAFS** | -- | -- | -- | 1,77 ±0,01 | 2,90 ±0,01 | 2,26 ±0,01 | 2,35 ±0,01 |
| **DFT (vacío)[a]** | 171,7 | 163,5 | 1,15 | 1,80 | 2,92 | 2,37 | 2,45 |

[a]Optimización de una unidad de $[IrCl_5(NO)]^-$ en un entorno de cargas NPA (2 unidades más aparte de **Ic** y 12 contriones) dispuestas en la geometría de la estructura cristalina de RX de $PPh_4^+$.

## Observaciones Generales

Comparando los valores de $d_{NO}$ y $\angle_{MNO}$ encontrados para **Ic** con otros complejos $\{MNO\}^6$ con características estructurales similares (Tabla 3.5), se ve además que la frecuencia de IR del NO de $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ cae en la misma región definida por los ejemplos, alrededor de 1950 $cm^{-1}$. Como se espera, cuando un electrón "extra" se localiza en un OM antienlazante (ver Figuras 3.15 y 3.16), la $d_{NO}$ aumenta alcanzando un valor entre el observado para $K[IrCl_5(NO)]$ o $Na[IrCl_5(NO)]$ y el determinado

por cálculo para $[IrCl_5(NO)]^{2-}$ (este último correspondería a la situación $M^{III}$–$NO^{\bullet}$, $\{MNO\}^7$) (Tabla 3.5). Por otro lado, se ve cómo claramente la $d_{NO}$ correlaciona perfectamente con la $\nu_{NO}$ (Figura 3.26). Asimismo, mediante cálculos de DFT de modos normales se observó que la $d_{NO}$ de equilibrio coincide con el valor de 1.17 Å.

**Tabla 3.5. Frecuencias de estiramiento IR del NO y parámetros estructurales para nitrosilos de metales de transición.**

| Compuesto | $\nu_{NO}$ ($cm^{-1}$) | $\angle_{MNO}$ (°) | $d_{NO}$ (Å) | $d_{MN}$ (Å) |
|---|---|---|---|---|
| $K[IrCl_5(NO)]$[a] | 2006 | 174,3 | 1,124 | 1,760 |
| $Na[IrCl_5(NO)]$[a] | 1986 | 172,9 | 1,140 | 1,760 |
| $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ | 1952[b] | 166,9[c] | 1,17[c] | 1,77[d] |
| $[IrCl_5(NO)]^-$ [e] | 1946<br>2027 | 179,2<br>178,9 | 1,158<br>1,140 | 1,750<br>1,764 |
| $[IrCl_5(NO)]^{2-}$ [e] | 1650<br>1755 | 139,9<br>141,1 | 1,190<br>1,180 | 1,860<br>1,873 |
| $K[IrBr_5(NO)]$[8] | 1953 | 170,3 | 1,166 | 1,710 |
| $Na_2[Fe(CN)_5(NO)]$[5] | 1944 | 175,7 | 1,124 | 1,653 |
| $Na_2[Ru(CN)_5(NO)]$[13] | 1926 | 173,9 | 1,127 | 1,776 |

[a] Datos experimentales de pastilla de KBr y cristalografía de rayos X. [b] Datos experimentales de pastilla de KBr. [c] Optimización parcial por DFT en estado sólido. [d] Datos de EXAFS. [e] Estructuras optimizadas por DFT en vacío, bases DZPV para N, O y Cl, LANL2DZ bases y psuodopotencial para el Ir; funcional BPW91 para la primer línea, B3LYP para la segunda.

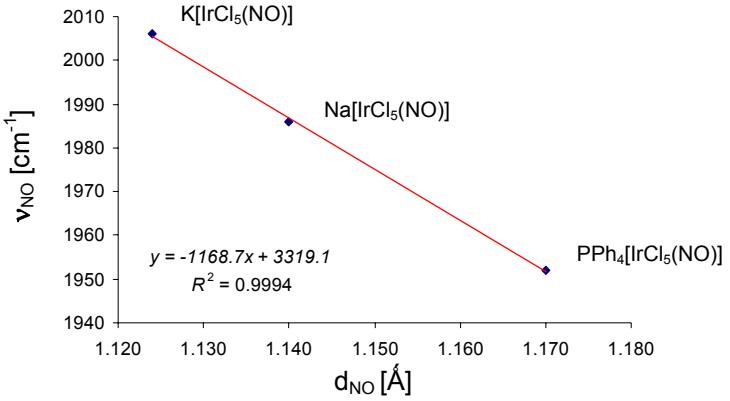



**FIGURA 3.26.** Correlación entre $d_{NO}$ vs $\nu_{NO}$ en estado sólido; linea continua, ajuste; rombos (◆), valores experimentales para $K[IrCl_5(NO)]$, $Na[IrCl_5(NO)]$ y $PPh_4[IrCl_5(NO)]$.

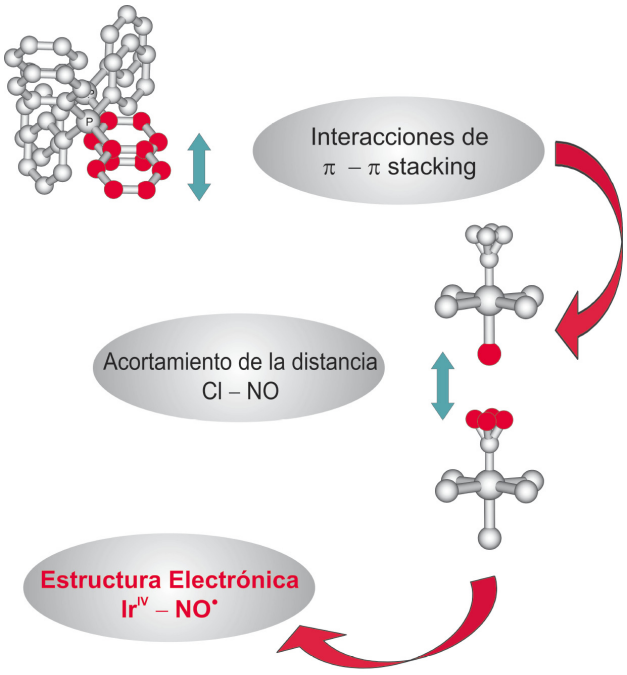
Resumiendo, se puede considerar que la optimización parcial por DFT en estado sólido ha provisto parámetros estructurales más precisos para la unidad Ir–NO, mientras que los experimentos

de EXAFS dieron excelentes resultados para los valores de $d_{IrN}$, $d_{IrO}$, $d_{IrCl\,trans}$ y $d_{IrCl\,ecuatorial}$. Estas últimas distancias, también fueron determinadas con buena precisión a través de difracción de rayos X. En la Tabla 3.5, se muestra una selección de los parámetros que darían una geometría razonablemente precisa para la unidad Ir–NO en $PPh_4[IrCl_5(NO)]$. Sin embargo, desde el punto de vista del análisis general, se puede decir que este nitrosilo adopta una estructura del tipo parcialmente angular y desplazada del eje (en ingles sería *bent/tilted*), y que la posibilidad de una configuración de nitrosilo lineal queda totalmente anulada por el mínimo espacio disponible que resulta de la corta distancia entre dos unidades de **Ic** en el arreglo del tipo "cable". Esta peculiar conformación, sería finalmente la responsable de la ya analizada promoción electrónica que diera lugar a la existencia de un isómero de valencia diferente para este último en comparación con los análogos de $Na^+$ o $K^+$.

## Conclusiones

La distribución electrónica en el caso del $[IrCl_5(NO)]^-$, $Ir^{III}–NO^+$ vs. $Ir^{IV}–NO^\bullet$ puede analizarse en términos de una promoción electrónica entre un orbital localizado sobre el metal y los cloruros hacia otro localizado sobre el metal y el NO. Esta promoción puede ser atribuida a la importante disminución de la diferencia de energía HOMO–LUMO en el $PPh_4[IrCl_5(NO)]$ en estado sólido. Dada la cercanía y la adopción de la geometría de tipo "cable" de los centros de Ir, se producen fuertes interacciones electrostáticas que inducirían el fenómeno observado. A su vez, este arreglo singular estaría impuesto por fuerzas presentes en la red cristalina originadas por fuertes interacciones del tipo π–π a través de los fenilos de los $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$ (Figura 3.27).

**FIGURA 3.27.** Resumen de los factores que gobiernan la perturbación electrónica observada para $PPh_4[IrCl_5(NO)]$.



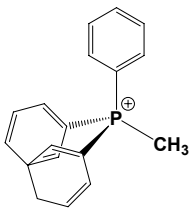
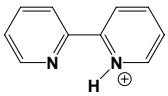
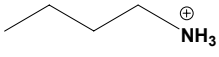
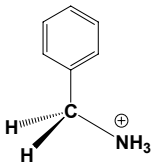
Toda la evidencia tanto teórica como experimental que se ha expuesto, sugiere que este caso es un interesante ejemplo de perturbación electrónica en un complejo metálico de tercera serie de transición en el estado fundamental, en el cual se da a lugar a una tautomería de valencia. La considerable sensibilidad de la unidad MNO hacia el entorno, su alta electrofilicidad y la interacción con el cloruro contiguo de otro anión para dar finalmente esta estructura de tipo "cable" de $[IrCl_5(NO)]^-$, parecen ser las fuerzas impulsoras para este comportamiento estructural y electrónico que va mucho más allá de lo que se puede predecir típicamente de acuerdo con el formalismo de Enemark y Feltham, el cual anticipa que este complejo $\{IrNO\}^6$ debería ser lineal.

## Perspectivas

Como lo expresa Ruiz-Molina en su *review* sobre tautomería de valencia (Ref. 16), algunos de los ejemplos de complejos de coordinación de metales de segunda y de tercera serie de transición que describen cambios estructurales y electrónicos relacionados con la modificación del entorno, probablemente se traten de fenómenos de tautomería de valencia. Sería interesante comenzar a pensar que no sólo este comportamiento es excluyente de los sistemas de metales de primera serie y, que es importante tener en cuenta la diversidad de ligandos redox-activos que existen actualmente y otros nuevos que puedan ser propuestos como potenciales ligandos que contribuyan a este tipo de efecto.

Por otro lado, en cuanto a **Ic**, este trabajo motivó la búsqueda de otros contraiones que permitan de alguna manera, modular el efecto generado por la red cristalina hacia la unidad Ir–NO. Por el momento, solo se cuenta con los valores de $\nu_{NO}$ de los diferentes sólidos sintetizados a partir del cambio de contraión. Por lo que puede verse en la Tabla 3.6, la consecuencia lograda en la geometría y distribución electrónica del NO en comparación con los sólidos conocidos, parece ser variable; por ejemplo para los casos ***1***, ***2*** y ***4***, se puede decir que probablemente existan interacciones del tipo π–π en la red pero con cierta distorsión.

**Tabla 3.6. Frecuencias de IR de $\nu_{NO}$ encontradas para sólidos de Ic para diferentes contraiones**

| Contraiones | $\nu_{NO}$ ($cm^{-1}$) |
|---|---|
|  (*1*) | 1942 |
|  (*2*) | 1962 |
|  (*3*) | 1973 |
|  (*4*) | 1984 |

Otras de las ideas a desarrollar, está basada en contar con sólidos derivados de **Ic** que posean contraiones que puedan cambiar su geometría a partir de algún estímulo externo como por ejemplo, la

irradiación con luz de determinada longitud de onda. También está propuesta la síntesis de sólidos con contraiones donores, como pueden ser las familias de tetratiafulvalenos, los cuales han sido ampliamente estudiados con el nitroprusiato (**Ia**) demostrando la formación de compuestos con propiedades magnéticas muy interesantes.[36] La gran sensibilidad demostrada por la unidad Ir–NO anticipa la posibilidad de lograr un cambio electrónico controlado mediante este tipo de sistemas con una potencial aplicación a la nanoelectrónica, una de las propiedades propuestas para compuestos que experimenten isomería electrónica o tautomería de valencia.[16]

Finalmente, es pertinente hacer referencia a los resultados preliminares encontrados en torno al complejo $[RhCl_5(NO)]^-$ (desconocido). Se espera que este análogo de Rh se comporte de manera similar a **Ic** desde el punto de vista estructural pero por la naturaleza del metal, es probable que se modifique el comportamiento electrónico. En catálisis, hay ejemplos donde complejos de Ir y Rh con el mismo entorno de coordinación dan lugar a resultados muy diferentes.[37] El Ir se comporta de manera mucho más inerte que el Rh, el primero en general da lugar a una menor retrodonación hacia los ligandos que en el caso del segundo. Trazando el paralelismo con los complejos nitrosilados y comparándolo con **Ic**, el correspondiente de Rh probablemente sea aún más reactivo que éste y por otro lado, se espera que dé lugar a interacciones diferentes con otros iones de la red en el caso de lograr sintetizar sólidos con contraiones como $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$. Para los compuestos $[IrL_5(CO)]^{n-}$ y $[RhL_5(CO)]^{2-}$,[xii] se puede ver un notable incremento de la frecuencia correspondiente al $\nu_{CO}$ al reemplazar Ir por Rh en complejos análogos, como también un aumento de la velocidad de reacción con $H_2O$ de 3–4 órdenes (por ejemplo, los datos experimentales para $Cs[RhCl_5(CO)]$ y $Cs[IrCl_5(CO)]$ muestran $\nu_{CO}$ = 2115 y 2065 $cm^{-1}$ respectivamente). Los resultados de cálculos DFT en vacío para $[RhCl_5(NO)]^-$ (ver Figura 3.28) arrojaron un valor de $\nu_{NO}$ de 2063 vs. 2027 $cm^{-1}$ (B3LYP) encontrada para **Ic** y además una $d_{NO}$ = 1,127 y $\angle_{RhNO}$ = 179,9° (ver Tabla 3.5 para comparar con **Ic**), lo que estaría indicando *a priori* una mayor reactividad para este nitrosilo. Indicios de este comportamiento se pudieron comprobar en los intentos de síntesis del mismo; se ha observado que el supuesto nitrosilo de Rh reaccionaría con $OH^-$ a pHs cercanos a cero y también con el anión trifluoroacetato.

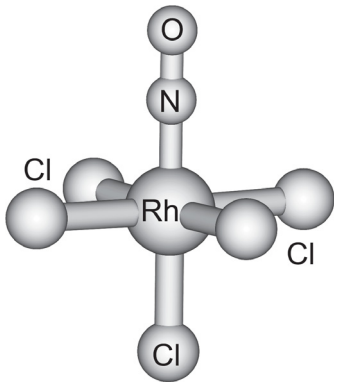



**FIGURA 3.28.** Estructura del $[RhCl_5(NO)]^-$ optimizada por DFT en vacío (bases DZPV para N, O y Cl, LANL2DZ bases y psuodopotencial para el Ir; funcional B3LYP)

[xii] Trabajos que se están llevando a cabo actualmente en el laboratorio por el Lic. Damián Bikiel y Estefanía González Solveyra; resultados aún no publicados.

## Sección Experimental

*K[IrCl$_5$(NO)].* Este reactivo fue comprado en Strem y se lo somete a una purificación disolviéndolo en acetonitrilo anhidro, centrifugando y llevando posteriormente a sequedad la solución resultante para separarlo de impurezas insolubles como el $IrCl_3$. Los datos cristalográficos fueron extraídos de la Ref. 8a

*Síntesis de Pentacloronitrosiliridato de Sodio, Na[IrCl$_5$(NO)].* Este complejo fue preparado agregando un exceso de 10 equivalentes de NaCl a una solución de K[IrCl$_5$(NO)] en HCl 1 M. Se evaporó gradualmente el volumen de la solución resultante y luego de tres días en heladera se observaron cristales del la sal de sodio. El estudio por difracción de rayos X demostró que la estructura cristalina posee una molécula de HCl por cada unidad de Na[IrCl$_5$(NO)]. La señal de IR: $\nu_{NO}$ = 1980 cm$^{-1}$.

Refinamiento y colección de datos para Na[IrCl$_5$(NO)].HCl (el átomo de H no está incluido en el refinamiento de RX). Fórmula: $Cl_6IrNO$, $M$r = 457.90, aspecto de crystal: prismas, tamaño: 0.25 x 0.10 x 0.10 mm$^3$, ortorrómbico, grupo espacial: *Pnma*, $\theta$ = 2.55–27.48°, $a$ = 22.366(5) Å, $b$ = 6.8800(14) Å, $c$ = 5.9910(12) Å, $\alpha$ = 90.00°, $\beta$ = 90.00°, $\gamma$ = 90.00°, $F$(000) = 820, $V$ = 921.9(3) Å$^3$, $Z$ = 4, $D_x$= 3.299 g cm$^{-3}$, $\mu$ = 16.200 mm$^{-1}$, $2\theta_{max}$ = 54.92°, índices limitantes: $0 \le h \le 28$, $0 \le k \le 8$, $0 \le l \le 7$, reflexiones medidas / independientes = 1132 / 1132, 1005 reflexiones con > $2\sigma(I)$, $R_{int}$ = 0.0450. Refinamiento basado en $F^2$, número de reflexiones / parámetros = 1132 / 55, $R$ = 0.0333 (basados en $F^2 > 2\sigma F^2$)), $\omega R(F^2)$ = 0.0991, $S$ = 1.116, $(\Delta/\sigma)_{max}$ = 0.011, $\Delta\rho_{max}$ = 2.081 e Å$^{-3}$, $\Delta\rho_{min}$ = −1.734 e Å$^{-3}$. El archivo .cif correspondientes a esta estructura se encuentra disponible en The Cambridge Crystallographic Data Centre con número de registro CSD-416353.

*Síntesis de Pentacloronitrosiliridato de Tetrafenilfosfonio, PPh$_4$[IrCl$_5$(NO)].* Este complejo fue obtenido al agregar lentamente una solución saturada de bromuro de tetrafenilfosfonio en agua desionizada a una solución 0.1M de K[IrCl$_5$(NO)] en acetonitrilo. Los cristales resultantes fueron lavados con agua desionizada. Cristales de mayor tamaño se lograron al disolver los cristales obtenidos inicialmente en acetonitrilo a 60°C y evaporando lentamente el solvente con corriente de nitrógeno. La señal de IR: $\nu_{NO}$ = 1951 cm$^{-1}$.

Refinamiento y colección de datos para PPh$_4$[IrCl$_5$(NO)]. Fórmula: $C_{24}H_{20}Cl_5IrNOP$, $M_r$ = 738.83, aspecto del cristal: prismas marrones, tamaño: 0.1 x 0.05 x 0.05 mm$^3$, tetragonal, grupo espacial: $P4/n$, $\theta$ = 2.55–27.48°, $a = b$ = 12.8270(2) Å, $c$ = 7.8070(2) Å, $\alpha$ = 90.00°, $\beta$ = 90.00°, $\gamma$ = 90.00°, $F$(000) = 712, $V$ = 1284.50(4) Å$^3$, $Z$ = 2, $D_x$ = 1.910 g cm$^{-3}$, $\mu$ = 5.798 mm$^{-1}$, $2\theta_{max}$ = 54.94°, índices limitantes $-16 \le h \le 16$, $-11 \le k \le 11$, $-8 \le l \le 10$, reflexiones medidas / independientes = 2737 / 1484, 1449 reflexiones con > $2\sigma(I)$, $R_{int}$ = 0.0253. Refinamiento basado en $F^2$, número de reflexiones / parametros = 1484 / 78, $R$ = 0.0327 (basados en $F^2 > 2\sigma(F^2)$, $\omega R(F^2)$ = 0.0869, $S$ = 1.083, $(\Delta/\sigma)_{max}$ = 0.004, $\Delta\rho_{max}$

= 2.507 e Å$^{-3}$, $\Delta\rho_{min}$ = –2.141 e Å$^{-3}$. El archivo .cif correspondientes a esta estructura se encuentra disponible en The Cambridge Crystallographic Data Centre con número de registro CSD-417400.

*Síntesis de Pentacloronitrosiliridato de Tetrafenilarsonio, $AsPh_4[IrCl_5(NO)]$.* Este complejo se sintetizó de forma análoga a la descripta para el $PPh_4[IrCl_5(NO)]$. La señal de IR: $\nu_{NO}$ = 1951 cm$^{-1}$. Refinamiento y colección de datos para $AsPh_4[IrCl_5(NO)]$. Fórmula: $C_{24}H_{20}AsCl_5IrNO$, $M_r$ = 782.78, aspecto del cristal: prismas marrones, tamaño: 0.5 x 0.5 x 0.2 mm$^3$, tetragonal, grupo especial: $P4/n$, $\theta$ = 2.55–27.48°, $a = b$ = 12.8240(18) Å, $c$ = 7.8830(16) Å, $\alpha$ = 90.00°, $\beta$ = 90.00°, $\gamma$ = 90.00°, $F(000)$ = 748, $V$ = 1296.4(4) Å$^3$, $Z$ = 2, $D_x$ = 2.005 g cm$^{-3}$, $\mu$ = 6.950 mm$^{-1}$, $2\theta_{max}$ = 54.92°, índices limitantes –11 ≤ $h$ ≤ 11, 0 ≤ $k$ ≤ 16, 0 ≤ $l$ ≤ 10, reflexiones medidas / independientes = 1487 / 1487, 1392 reflexiones con > $2\sigma(I)$, $R_{int}$ = 0.0370. Refinamiento basado en $F^2$, número de reflexiones / parámetros = 1487 / 79, $R$ = 0.0232 (based on $F^2 > 2\sigma(F^2)$, $\omega R(F^2)$ = 0.0515, $S$ = 1.045, $(\Delta/\sigma)_{max}$ = 0.000, $\Delta\rho_{max}$ = 1.191 e Å$^{-3}$, $\Delta\rho_{min}$ = –1.035 e Å$^{-3}$. El archivo .cif correspondientes a esta estructura se encuentra disponible en The Cambridge Crystallographic Data Centre con número de registro CSD-417399.

*Síntesis de Pentacloronitrosiliridato de Trifenilmetilfosfonio, $PPh_3CH_3[IrCl_5(NO)]$.* Se procedió de forma similar a la detallada para la síntesis de $AsPh_4[IrCl_5(NO)]$ y $PPh_4[IrCl_5(NO)]$.

*Síntesis de pentacloronitrosiliridato de sales de amonio, $RNH_3[IrCl_5(NO)]$.* Se utilizaron las aminas butilamina, bencilamina y *4,4'*-bispipiridina (bpy). Las mismas se disolvieron en HCl (c) y se agregaron a una solución de $K[IrCl_5(NO)]$ en HCl (c), los sólidos correspondientes se obtienen inmediatamente después de agregar la solución de contraión. Un vez obtenidos $C_4H_9NH_3[IrCl_5(NO)]$, $PhCH_2NH_3[IrCl_5(NO)]$ y $bpyH[IrCl_5(NO)]$ se verificó la identidad de los mismos por RMN $^1$H y $^{13}$C y espectros de IR.

La descripción de la instrumentación utilizada en este Capítulo fue realizada en el Capítulo 2.

## Metodología Computacional

En el Capítulo 2 se describió la metodología computacional utilizada en general, a continuación se comentarán algunos detalles inherentes a este Capítulo.

*Cálculos en vacío.* Las distintas estructuras calculadas se obtuvieron mediante esquemas de optimización completa y mediante cálculos de *single point* para los correspondientes a las estructuras de rayos X (sal de $Na^+$ y sal de $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$ con refinamiento anisotrópico e isotrópico). Para todos los casos se testeó y verificó la estabilidad de la función de onda obtenida por DFT y todas las

integraciones fueron realizadas mediante criterios no estándares de GAUSSIAN 98 (criterio *tight*). Para simular el efecto proporcionado por el cristal se realizaron cálculos de optimización de una y de dos unidades de $[IrCl_5(NO)]^-$ en un entorno de cargas dispuestas en las coordenadas según los resultados de rayos X para los contraiones (12) y para otros aniones (2).[38, 39] Como se ha descrito en el Capítulo 2, los valores de cargas fueron obtenidos mediante esquemas NPA.[40] Para realzar los cálculos de capa abierta (SCA y TCA) se ha aplicado el formalismo llamado *broken symmetry*. El mismo propone a partir de la estructura optimizada de capa cerrada ($Ir^{III}$–$NO^+$: singulete de capa cerrada, SCC) lograr el cálculo de capa abierta ($Ir^{IV}$–$NO^\bullet$: singulete capa abierta, SCA). También se ha recurrido a la aplicación de campos eléctricos para estabilizar las estructuras de capa abierta. Los cálculos de los dímeros y trímeros de unidades de $[IrCl_5(NO)]^-$ fueron realizados mediante la restricción de determinados parámetros estructurales, como la distancia entre los aniones, con el objetivo de determinar la influencia de la cercanía entre los mismos en los orbitales moleculares, energía del sistema, etc. Para explorar los mínimos de energía correspondientes a las diferentes posiciones de los átomos de O y N (en relación al límite encontrado con respecto a la resolución experimental de difracción de rayos X) se utilizó la metodología *scan*, implementada en el programa de cálculo empleado. Mediante los resultados obtenidos con esta última además se realizaron cálculos de modos normales.

*Cálculos en estado sólido.* Los diferentes resultados fueron obtenidos a partir de cálculos de *single point* para las correspondientes a las estructuras de rayos X (sal de $Na^+$ y sal de $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$ con diferentes refinamientos). Como se describió anteriormente se ha realizado la optimización de la unidad Ir–N–O manteniendo el resto de las coordenadas en las posiciones arrojadas por los experimentos de difracción de rayos X con el objetivo de dilucidar el ángulo y distancias de la misma. En el texto se hace referencia a esto como "optimización parcial". La celda unidad utilizada para realizar los cálculos fue la experimental con parámetro de red: $a = b = 12.827$ Å and $c = 7.087$ Å. Para estos cálculos también se exploró la influencia en la energía del sistema y la estructura electrónica al variar el parámetro $c$ de la celda unidad.

## Nota Final

La mayor parte del trabajo presentado en este Capítulo forma parte del artículo recientemente publicado: "*Electronic perturbation in a molecular nanowire of* $[IrCl_5(NO)]^-$ *units*", Di Salvo, F.; Escola, N.; Scherlis, D. A.; Estrin, D. A.; Bondía, C.; Murgida, D.; Ramallo López, J. M.; Requejo, F. G.; Shimon, L.; Doctorovich, F. *Chem. Eur. J.,* **2007***, 13,* 8428–8436.

## Bibliografía


(1) (a) McCleverty, J. A. *Chem. Rev*. **1979**, *79*, 53-76. (b) Bottomley, F. *Reactions of Coordinated Ligands*, *Vol. 2*; Braterman, P. S., Ed.; Plenum: New York, **1985**; p 115. (c) Ford, P.C.; Lorkovic, I. M. *Chem. Re*V. **2002**, *102*, 993.

(2) Estrin, D. A.; Baraldo, L. M.; Slep, L. D.; Barja, B. C.; Olabe, J. A. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3897.

(3) (a) Doctorovich, F.; Escola, N.; Trápani, C.; Estrin, D. A.; Turjanski, A. G.; González Lebrero, M. C. *Organometallics* **2000**, *19*, 3810. (b) Di Salvo, F.; Crespo, A.; Estrin, D. A.; Doctorovich, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4237.

(4) Rorer Murphy Jr., W.; Takeuchi, K.; Barley, M. H.; Meyer, T. J. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 1041.

(5) Manoharaw, P.T.; Hamilton, W.C. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1043.

(6) Bowden, W. L.; Little, W. F.; Meyer, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4340.

(7) Roncaroli, F.; Ruggiero, M. E.; Franco, D. W.; Estiu´, G. L.; Olabe, J. A. *Inorg. Chem*. **2002**, *41*, 5760.

(8) (a) Estructura de RX: Bottomley, F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1975**, *23*, 2538. Síntesis y Reactividad: (b) Bottomley, F.; Brooks, W. V. F.; Clarkson, S. G.; Tong, S.-B. *Chem. Commun.* **1973**, 919. (c) Bottomley, F.; Clarkson, S. G.; Tong, S.-B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 2344.

(9) (a) Facci, J.; Murray, R. W. *Anal. Chem,* **1982**, 54, 772. (b) Que, Y.-B.; Wang, J.-M. *The Analyst* **1987**, 112, 463. (c) Que, Y.-B. *Talanta* **1991**, *38*, 9, 1061. (d) D´Olieslager, J.; Görller-Walrand, C.; Schoutens, K.; Gilliams, B. *Polyhedron* **1998**, *17*, 1773.

(10) Doctorovich, F.; Di Salvo, F.; Escola, N.; Trápani, C.; Shimon, L.. *Organometallics,* **2005**, *24*, 4707.

(11) Perissinotti, L. L.; Estrin, D. A.; Leitus, G.; Doctorovich, F. A. *J. Am. Chem. Soc.***2006**, *128*, 2512.

(12) Escola, N.; Llebaría, A.; Leitus, G.; Doctorovich, F. *Organometallics,* **2006**, *25*, 3799.

(13) Trabajos realizados por la Dra. Natalia Escola presentados en su tesis doctoral y en Sieger, M.; Sarkar, B.; Zališ, S.; Fiedler, J.; Escola, N.; Doctorovich, F.; Olabe, J. A.; Kaim, W. *J. Chem. Soc .Dalton Trans.* **2004**, *12*, 1797.

(14) Roncaroli, F.; Videla, M.; Slep, L. D.; Olabe, J.A. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1903.

(15) Feltham, R.D.; Enemark, J.H. *Topics in Inorganic and Organometallic Stereochemistry*. (Ed. G. L. Geoffrey), John Wiley and Sons, **1981**.

(16) Evangelio, E.; Ruiz-Molina, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2957.

(17) Caneschi, A. Dei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3005.

(18) Paul, P.K.C. *Crystal Engineering.* **2002**, *5*, 3.

(19) Ye, X.; Li, Z-H.; Wang, W.; Fan, K.; Xu, W.; Hua, Z. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *397,* 56.

(20) (a) Schieber, W.; Vinek, H.; Jentys, A. *Catal. Lett.* **2001**, *73*, 67. (b) Choy, J.H.; Kim, D.K.; Demazeau, G.; Jung, D.Y. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 6258; (c) Choy, J.H.; Kim, D.K.; Hwang, S.H.; Demazeau, G.; Jung, D.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8557; (d) Pauporté, T.; Aberdam, D.; Hazemann, J.L.; Faure, R.; Durand, R. *J. Electroanal. Chem.* **1999**, *465*, 88.

(21) (a) Shulman, R.G.; Yafet, Y.; Eisenberger, P.; Blumberg, W.E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1976***, 73,* 1384; (b) Ramallo-López, J.M.; Lede, E.J.; Requejo, F.G.; Rodriguez, J.A.; Kim, J-K.; Rosas-Salas, R.; Domínguez, J.M. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 20005.

(22) Yoshida, H.; Nonoyama, S.; Yazawa, Y.; Hattori, T. *Physica Scripta,* **2005**, *T115*, 813.

(23) (a) DuBois, J.L.; Mukherjee, P.; Stack, T.D.P.; Hedman, B.; Solomon, E.I.; Hodgson, K.O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5775; (b) Westre, T.E.; Kennepohl, P.; DeWitt, J.G.; Hedman, B.; Hodgson, K.O.; Solomon, E.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6297.

(24) (a) Stern, A.E.; Kim, K. *Phys. Rev. B.* **1981**, *23*, 3781; (b) Lytle, F.W.; van der Laan, G.; Greegor, R.B.; Larson, E.M.; Violet, C.E. Wong, J. *Phys. Rev. B.* **1990**, *41*, 8955.

(25) Singh, P.; Sarkar, B.; Sieger, M.; Niemeyer, M.; Fiedler, J.; Zališ, S.; Kaim, W. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4602.

(26) Andrews, L.; Citra, A. *Chem. Rev*. **2002**, *102*, 885.

(27) Benko, B.; Yu, N.T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1983**, *80*, 7042.

(28) Hu, S.; Kincaid, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2843.

(29) Castellano, E.E.; Piro, O.E.; Rivero, B-E. *Acta Crystallogr. B.* **1977**, *33*, 1728.

(30) Garcia Serres, R.; Grapperhaus, C.A.; Bothe, E.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Neese, F.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5138.

(31) Spiro, T.G.; Kozlowski, P.M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 137.

(32) Rehr, J.J.; Ankudinov, A.; Zabinsky, S.I. *Catal. Today*, **1998**, *39*, 263.

(33) Teo, B.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3990.

(34) Stern. E. *Theory of EXAFS, in X-ray Absorption Principles, Applications, Techniques of EXAFS, SEXAFS and XANES.* (Eds. Konisberger D. C., and Prins R), John Wiley and Sons, **1988**, pp 34-36.

(35) Zabinski, S.I.; Rehr, J.J.; Ankudinov, A.; Albers, R.C.; Eller, M.J. *Phys. Rev. B* **1995**, *52*, 2995.

(36) Coronado, E.; Gimenez-Saiz, C.; Gomez-Garcia, C.J. Coord. Chem. Rev. **2005**, *249*, 1776.

(37) (a) Hanson, B.E. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185*, 795; (b) van der Boom, M. E.; Milstein, D. Chem. Rev. **2003**, *103,* 1759.

(38) Hall, G.G.; Smith, C.M. *Int. J. Quant. Chem.* **1984**, *25*, 881.

(39) Smith, C.M.; Hall, G.G. *Theo. Chim. Acta*. **1986**, *69*, 63.

(40) Reed, A.E.; Curtis, L.A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.

# Capítulo 4

## ESTABILIZACION DE NITROSAMINAS ALIFATICAS PRIMARIAS

Las nitrosaminas secundarias ($R_1R_2NN{=}O$) han sido descriptas por primera vez en la literatura química hace 150 años aproximadamente pero, recién en los años 70 cobraron mayor interés desde la aparición de los primeros estudios positivos en relación a su carcinogénesis (ver Esquema 1.3).[1] Estos compuestos son sumamente estables y se generan cuando un típico agente nitrosante[2] reacciona con una amina secundaria.[3] Por ejemplo, estas nitrosaminas pueden encontrarse en alimentos, en productos derivados del tabaco y en sistemas biológicos. La generación endógena de las mismas se da a lugar mediante la reacción entre aminas presentes en los correspondientes sistemas y nitrito o productos de oxidación del NO vía catálisis ácida o bacteriana. En el caso particular de los alimentos, éstas pueden formarse cuando las aminas reaccionan con nitritos, sustancias usadas comúnmente como conservantes.[4] En los productos derivados del tabaco se han encontrado numerosas nitrosaminas que indicaron actividad como carcinógenos.[5]

Por otro lado, las nitrosaminas primarias ($R_1NH{-}N{=}O$) son muy inestables y junto con sus tautómeros, los ácidos diazoicos ($R_1N{=}N{-}OH$), son consideradas intermediarias de la deaminación de las bases del DNA[6] y en la formación de las sales de diaonio ($R_1N{\equiv}N^+$) (ver Capítulo 1).[7] Como se ha introducido, los complejos nitrosilados pueden ser utilizados como agentes nitrosantes y debido a las interacciones del tipo $\sigma - \pi$ donor–aceptor, pueden ofrecer la posibilidad de estabilizar especies inestables como son los iones diazonio o las nitrosaminas primarias. Estas últimas son tan inestables

que no existen en su forma libre para ninguno de sus derivados. Los iones diazonio libres que provienen de la reacción con aminas aromáticas, a diferencia de sus análogas alifáticas, sí son estables en determinadas condiciones pero al encontrarse coordinados su estabilidad se incrementa notablemente (ver Capítulo 1 y Ref. 8).

Con el objetivo de estudiar la estabilización de iones diazonio por coordinación a metales de transición, se ensayó la reacción de nitrosación de diferentes aminas alifáticas mediante el complejo $K[IrCl_5(NO)]$. Sorprendentemente, lo que se observó fue que el fragmento $[IrCl_5]^{2-}$ estabilizaba notablemente uno de los intermediarios de las reacciones de nitrosación en cuestión: las nitrosaminas primarias alifáticas. También se podría ver a este hecho como que gracias a la particularidad de este entorno de coordinación, el mecanismo de diazotación se interrumpiría en ese punto (ver Esquema 1.3 y Ec. 4.1).

$$\underset{\textbf{AMINA}}{R_1NH_2} + NO^+ \xrightarrow{-H^+} \underset{\textbf{NITROSAMINA}}{[R_1NH-N=O]} \longleftrightarrow \underset{\textbf{AC. DIAZOICO}}{[R_1N=N-OH]} \xrightarrow{-OH^-} \underset{\textbf{DIAZONIO}}{R_1N\equiv N^+} \qquad (4.1)$$

En literatura se encuentran muy pocos ejemplos de diazoatos aislados o de nitrosaminas primarias coordinados a metales. Para estas últimas en particular, se tratan de ligandos actuando como quelatos (coordinándose por dos sitios) unidos al metal por el oxígeno o el nitrógeno adyacente al carbono, o bien por el N del grupo NO y además, la mayoría son confórmeros *trans*. Los estudios de descomposición de diazoatos realizados por Fishbein (ver Capítulo 1 y Ref. 9) establecieron una mayor estabilidad de los diazo derivados en su forma *trans* en comparación con la *cis*; por ejemplo, se encontró que el isómero (*Z*) del *2,2,2*,-trifluoroetildiazoato decae 2600 veces más rápido que su análogo (*E*).[9] Por ello, no es novedad que la mayoría de los pocos casos conocidos mantengan la conformación más estable. En la Tabla 4.1 se muestran algunos de los ejemplos mencionados junto con diazoatos libres como sales de $K^+$ o $Na^+$.

En este Capítulo se presentará el estudio de la reacción de $[IrCl_5(NO)]^-$ (**Ic**) con las aminas alifáticas primarias *2,2,2*-trifluoroetilamina (**IIa**), bencilamina (**IIb**), *n*-butilamina (**IIc**), ciclopropilamina (**IId**) y 9-octiladenina (**IIe**) la cual da lugar a la formación de cada una de las correspondientes nitrosaminas alifáticas primarias coordinadas a $[IrCl_5]^{2-}$ (**IIIa–IIIe**). Se discutirán además los factores que determinan las diferencias de estabilidades observadas para cada uno de los casos mediante resultados experimentales y de cálculos de DFT, y las condiciones óptimas de síntesis. Para todos estos compuestos, se incluirá la caracterización completa por diversas técnicas instrumentales y de cálculos computacionales incluyendo también las estructuras determinadas por difracción de rayos X de las nitrosaminas derivadas de **IIa** y **IIb**. Finalmente, se presentarán dos ejemplos de nitrosaminas secundarias coordinadas a este mismo fragmento.

Por último, es importante destacar que estos ejemplos junto con los correspondientes análogos aromáticos los cuales han sido presentados por Natalia Escola en su tesis doctoral, son los primeros reportados hasta el momento en donde se observan nitrosaminas primarias como ligandos en complejos de coordinación unidos al metal por el NO y que además se han podido aislar, caracterizar completamente y hasta obtener información estructural por difracción de rayos X.

**Tabla 4.1. Datos estructurales de diferentes diazoatos y nitrosaminas.**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | |
| **Conf.** | ***trans* (a)** | ***trans* (b)** | **cis** | **trans** | **cis** | **trans** | **cis** | **Trans** |
| **Ref.** | a | | b | | c | d | e | f |
| **C–N (Å)** | 1,48(7) | 1,54(7) | 1,465(2) | 1,466(2) | 1,477(1) | 1,388(7) | 1,455(2) | 1,420(7) |
| **N–N (Å)** | 1,24(5) | 1,15(5) | 1,288(2) | 1,278(2) | 1,246(8) | 1,330(6) | 1,296(1) | 1,327(6) |
| **N–O (Å)** | 1,35(4) | 1,34(4) | 1,255(2) | 1,41(2) | 1,306(7) | 1,239(6) | 1,318(1) | 1,249(7) |
| **M···O (Å)** | 2,52(3) | | -- | -- | 2,650 | -- | -- | -- |
| **M···N (Å)** | 2,88(4) | | -- | -- | 2,900 | -- | -- | -- |
| $\angle_{CNN}$ **(°)** | 117(4) | 112(4) | 119,2(1) | 117,6(1) | 116,2(5) | 108,1(4) | 119,2(9) | 113,6(4) |
| $\angle_{NNO}$ **(°)** | 111(3) | 107(3) | 115,9(1) | 118,0(1) | 119,8(5) | 117,64) | 118,8(9) | 113,1(4) |
| **dih$_{CNNO}$** | coplanar | | C fuera del plano | C fuera del plano | coplanar | coplanar | C fuera del plano | coplanar |

[a] Ref. 10; [b] Ref. 11. [c] Ref. 12. [d] Ref. 13. [e] Ref. 14. [f] Ref. 15.

## Obtención y Caracterización de las Nitrosaminas Coordinadas

Cuando una amina alifática se adiciona a una solución de $K[IrCl_5(NO)]$ en acetonitrilo, se observa la formación inmediata de un precipitado que corresponde a la nitrosamina coordinada: **IIIa** en el caso de *2,2,2*-trifluoroetilamina (**IIa**), **IIIb** para bencilamina (**IIb**), **IIIc** para *n*-butilamina (**IIc**), **IIId** para ciclopropilamina (**IId**) y **IIIe** para *9*-octiladenina (**IIe**) (Ec. 4.2). A diferencia de **IIIe**, que es de color rojo intenso, el resto de los sólidos van desde el amarillo al naranja claro.

$$[Cl_5Ir-NO]^- + R\ddot{N}H_2 \xrightarrow{-H^+} [Cl_5Ir-\overset{O}{\overset{||}{N}}-\overset{H}{N}-R]^{2-} \qquad (4.2)$$

**II** **NITROSAMINA III**

Para conocer la identidad de los productos sólidos obtenidos se realizaron diferentes experimentos: RMN $^{1}H$, $^{13}C$, DEPT y 2D para verificar correlaciones, espectroscopia IR para visualizar bandas características, espectroscopía UV-visible, análisis elemental para comprobar la pureza y espectrometría de masas utilizando *Electrospray* como modo de ionización (ESI-MS) y espectroscopia de masas de los iones generados (MS/MS) de alta resolución. Esta última resultó ser una herramienta fundamental para verificar la identidad inequívoca de los compuestos, en particular para aquellos que no fue posible conocer su estructura por difracción de rayos X.

Mediante experimentos de RMN $^{1}H$ y $^{13}C$ con cambios de pH y análisis de la estequiometría de la reacción también se pudo determinar que los contraiones del precipitado eran iones potasio, y amonio derivado de la amina de partida ($RNH_3^+$). En la Figura 4.1A se puede ver el RMN $^{1}H$ de **IIIa** donde se diferencian claramente las señales de la nitrosamina y de la sal de amonio. Si bien la nitrosamina obtenida demostró estar pura, resultó interesante ensayar cambios de contraión con el objetivo de modificar la solubilidad, repurificar e intentar obtener cristales para realizar estudios estructurales por rayos X. Cuando una solución acuosa de la nitrosamina cruda se adicionó a una solución de acetonitrilo saturada en bromuro de tetrafenilfosfonio ($PPh_4Br$), fue posible el reemplazo de ambos contraiones por $PPh_4^+$ (ver Figura 4.1B).

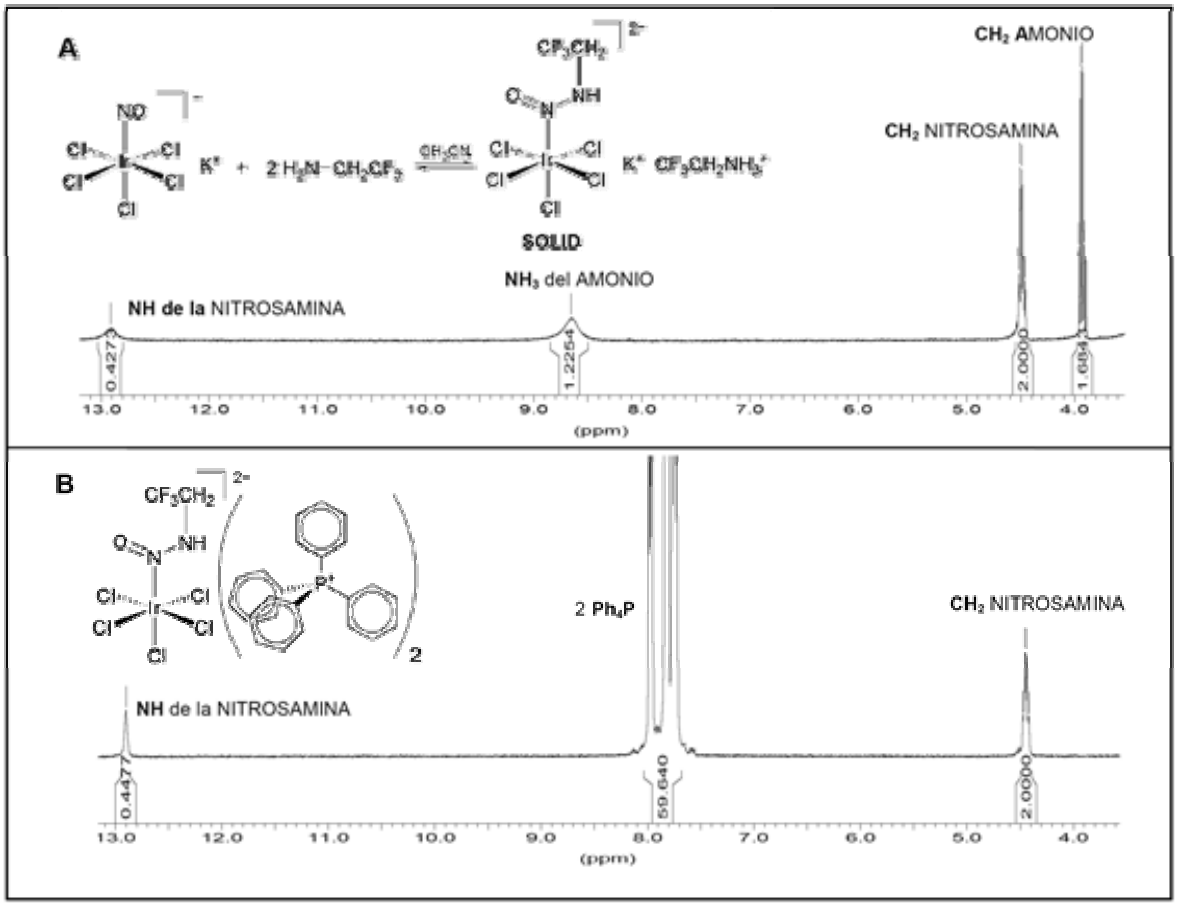



**FIGURA 4.1.** RMN $^{1}H$ (DMSO_$d_6$). **A**: producto de la *2,2,2*-trifluoroetilamina como sal de $K^+$/ión amonio. **B:** el mismo producto pero como sal de $PPh_4^+$.

Es importante destacar que en literatura no se han encontrado muchos datos de nitrosaminas coordinadas necesarios para identificar los compuestos presentados en este trabajo. Por ejemplo, para muchos casos la coordinación de un ligando orgánico a un metal de transición afecta las señales de RMN de forma no predecible, Por ello, es muy difícil realizar las asignaciones por medio de comparaciones con las simulaciones hechas con los programas comerciales. De esta manera, fue fundamental contar con los resultados arrojados por los experimentos de ESI-MS y MS/MS. Además, afortunadamente para las nitrosaminas **IIIa** y **IIIb** se obtuvieron cristales adecuados que permitieron conocer su estructura cristalina, hecho que ayudó a confirmar de manera satisfactoria todas las predicciones realizadas anteriormente. Este aspecto se discutirá más adelante.

### *Optimización de las Condiciones de Reacción*

Si bien para la mayoría de los casos el producto mayoritario se trataba de la nitrosamina coordinada, para algunos de ellos se debió modificar la temperatura de reacción para optimizar el rendimiento. Este hecho demostró de manera muy directa y sencilla que la estabilidad de cada uno de los compuestos estudiados era diferente. Para el caso de las aminas **IIa**, **IIb** y **IIe**, el producto es obtenido a temperatura ambiente o mayor pero, para el caso de las nitrosaminas derivadas de **IIc** y **IId** se debió trabajar a temperaturas cercanas a los –35°C. Para estos dos casos, a temperatura ambiente (TA) las nitrosaminas obtenidas inicialmente, o la mayor parte de las mismas, se descompone para dar productos más estables. Este hecho se pudo evidenciar de manera clara por la visualización de desprendimiento de gas $N_2$(g) (casi seguramente), cambios de color en las soluciones, redisolución del precipitado inicial y aparición de nuevos precipitados. Para el caso de la reacción con **IIc**, los productos detectados fueron *n*-butanol (**VIIc**) y amina coordinada (**VIc**) la cual precipitó del medio de reacción. Para **IId**, se encontraron numerosos productos en solución provenientes de la apertura del anillo, de ataques nucleofílicos varios y de reacciones de eliminación y además, se obtuvo como precipitado al compuesto identificado como $[Ir(Cl)_5(CH_3CN)]K(c\text{-}C_3H_5NH_3).xCH_3CN$. Cuando la reacción se llevó a cabo a –35°C, los resultados observados para estas dos aminas fueron los mismos que para el resto: reacciones limpias que dieron lugar a la formación de un único producto con un buen rendimiento y fácilmente aislable (ver Tabla 4.2).

**Table 4.2. Condiciones de temperatura, productos obtenidos y rendimiento para la reacción entre las aminas alifáticas IIa – IIe y K[IrCl$_5$(NO)] (solvente: CH$_3$CN, relación amina:complejo 2:1).**

| Amina | Temperatura de Reacción (C°) | Productos | Rend (%) |
|---|---|---|---|
| *2,2,2*-trifluoroetilamina (**IIa**) | RT | [IrCl$_5$(ONNHCH$_2$CF$_3$)]KNH$_3$CH$_2$CF$_3$ (*s*) (**IIIa**) | 82 |
| Bencilamina (**IIb**) | RT | [IrCl$_5$(ONNHCH$_2$Ph)]KNH$_3$CH$_2$Ph (*s*) (**IIIb**) | 90 |
| *n*-butilamina (**IIc**) | –35[a] | [IrCl$_5$(ONNHC$_4$H$_9$)]KNH$_3$C$_4$H$_9$ (*s*) (**IIIc**) | 78 |
| ciclopropilamina (**IId**) | –35[b] | [IrCl$_5$(ONNH(*c*-CHCH$_2$CH$_2$))]KNH$_3$(*c*-CHCH$_2$CH$_2$) (**IIId**) | 92 |
| 9-octiladenina (**IIe**) | TA | [IrCl$_5$(ONNHC$_{13}$H$_{19}$N$_4$)]KNH$_3$C$_{13}$H$_{19}$N$_4$ (**IIIe**) | 75 |

[a] Productos obtenidos a TA: N$_2$(g), *n*-butanol, [IrCl$_5$(ONNHC$_4$H$_9$)]KNH$_3$C$_4$H$_9$ (*s*) (20-30%), [IrCl$_5$(NH$_2$C$_4$H$_9$)]KNH$_3$C$_4$H$_9$ (*s*). [b] Productos obtenidos a TA: N$_2$(g), ciclopropanol, derivados de la aperture del anillo, trazas de [IrCl$_5$(ONNH(*c*-CHCH$_2$CH$_2$))]KNH$_3$(*c*-CHCH$_2$CH$_2$) y [Ir(Cl)$_5$(CH$_3$CN)]KNH$_3$C$_3$H$_5$.xCH$_3$CN (*s*) (50%).

### *Espectroscopía IR y UV-visible*

Los espectros experimentales de FTIR en pastilla mostraron valores alrededor de 3180 cm$^{-1}$ para las señales correspondientes a los estiramientos ν(N–H) y entre 1547 cm$^{-1}$ y 1439 cm$^{-1}$ para los ν(H–N–N–O) (ver Tabla 4.3). Estos últimos fueron confirmados por marcación isotópica con $^{15}$N del nitrosilo de partida. Aunque no se encuentran en bibliografía valores de nitrosaminas alifáticas similares a las presentadas para poder establecer las comparaciones pertinentes, se observó que los resultados obtenidos correlacionan razonablemente bien con los de las frecuencias experimentales de las nitrosaminas secundarias libres. Para estas últimas se ve que los valores de ν(N–N–O) se encuentran entre 1550 cm$^{-1}$ y 1425 cm$^{-1}$ y los de ν(N–N) entre 1150 cm$^{-1}$ y 930 cm$^{-1}$.[16]

Por otro lado, se realizó el análisis de modos normales para poder contra con los valores calculados computacionalmente. Estos ayudaron a confirmar en algunos casos y a verificar en otros los valores experimentales (ver Tabla 4.3).

Lo que se puede ver es que hay una buena correlación entre los resultados experimentales y teóricos de ν(N–H) y hay una sobrestimación por parte de los calculados para ν(H–N–N–O). Este último modo es resultado de varios estiramientos con lo cual se espera que esté más influenciado por la geometría real que posea el compuesto siendo esta una justificación aceptable para la diferencia observada. Por otro lado, fue muy difícil en el espectro experimental identificar las bandas

correspondientes a ν(C–N–N) dada la diversidad de señales que se encuentran generalmente en esa zona. Igualmente se puede hacer una comparación con el valor citado para las nitrosaminas secundarias, el cual concuerda satisfactoriamente. Por último, cabe comentar la similitud de los valores de cálculo encontrados para el modelo del derivado de la *9*-octiladenina y el fenilo en cuanto a los valores de ν(N–H) y ν(H–N–N–O). Ambos se tratarían de los únicos dos compuestos aromáticos, o bien pseudoaromático como se suele definir a la adenina y a sus derivados.

**Tabla 4.3. Frecuencias vibracionales experimentales y calculadas por DFT ($cm^{-1}$) de las nitrosaminas coordinadas $[IrCl_5(ONNHR)]^{2-}$ (B3LYP, bases DZVP para N, O, C, H, Cl; bases y psudopotencial LANL2DZ para el Ir).**

| | Frecuencias experimentales (calculadas) ($cm^{-1}$) | | |
|---|---|---|---|
| **Modo** | **ν(N–H)** | **ν(H–N–N–O)** | **ν(C–N–N)[c]** |
| **R (nitrosamina)** | | | |
| **Fenil[a]** | 3192 | 1629 y 1437 | 1081 y 811 |
| ***2,2,2*-Trifluoroetil (IIIa)** | 3210 (3256) | 1547 (1619 y 1470) | 1034 y 955 |
| **Bencil (IIIb)** | 3200 (3205) | 1530 (1593 y 1469) | 1179 y 1045 |
| ***n*-Butil (IIIc)** | 3180 (3267) | 1535 (1600 y 1429) | 1168 y 1030 |
| **Ciclopropil (IIId)** | 3220 (3249) | 1410 (1588 y 1451) | 1137 |
| ***9*-Metiladenil[b] (IIIe)** | 3100 (3184) | 1449 y 1438 (1630 y 1616) | 893 y 876 |

[a] Incluido a modo de comparación; [b] Se usó como modelo del compuesto experimental derivado de la *9*-octiladenil. [c] Estas frecuencias se corresponden a resultados calculados por DFT.

También se determinaron los espectros UV-visible de las nitrosaminas coordinadas. Para **IIIa**, **IIIb** y **IIIe** el análisis pudo realizarse en medio acuoso pero para las restantes, dada su inestabilidad, se debió utilizar DMSO. En la Figura 4.2 se pueden observar los distintos espectros utilizando acetonitrilo (A) o DMSO (B) como solvente y en la Tabla 4.4 se muestran los valores de las señales más relevantes.

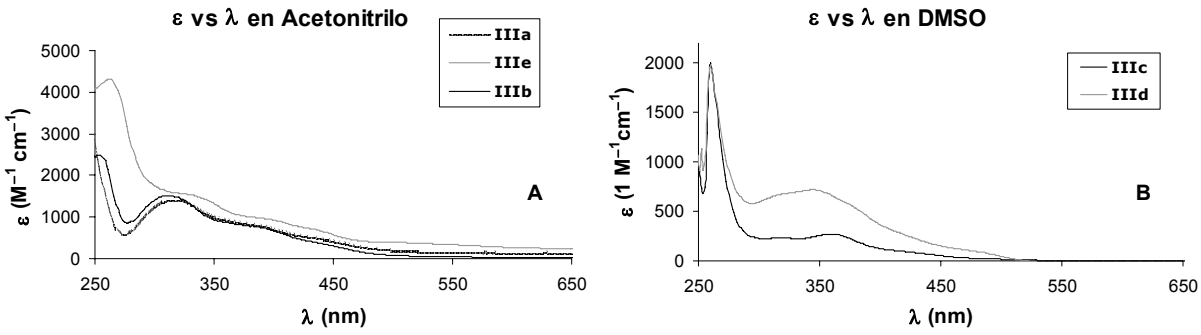



**FIGURA 4.2.** Espectros UV-visible para las nitrosaminas coordinadas (**IIIa – IIIe**). A: en acetonitrilo (**IIIa**, **IIIb** y **IIIe**); B: en DMSO (**IIIc** y **IIId**).

**Tabla 4.4. Señales UV-visible más relevantes (nm) de las nitrosaminas coordinadas $KRNH_3[IrCl_5(ONNHR)]$.**

| Nitrosamina | λ (nm), ε ($M^{-1}$ $cm^{-1}$) |
|---|---|
| **IIIa**[a] | 195, 23000; 321, 1600; 384, 1000; 436, 650 |
| **IIIb**[a] | 198, 142000; 310, 12000; 377, 6000; 429, 3000 |
| **IIIc**[b] | 260, 2000; 320, 230; 360, 338; 420, 94 |
| **IIId**[b] | 260, 2000; 326, 700; 343, 700; 373, 600; 408, 300 |
| **IIIe**[a] | 197, 19000; 263, 4500; 271, 4000; 325, 2000; 384, 1000; 427, 700 |

[a] en agua. [b] en DMSO

En la Figura 4.2A no se muestran las bandas correspondientes a los valores de λ entre 195 y 198 nm (ε ~ $10^4$ $M^{-1}$ $cm^{-1}$) las cuales corresponden a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del tipo LMCT Ir–Cl (transiciones de transferencia de carga desde el ligando al metal) del fragmento $[IrCl_5]^{2-}$ asignadas por comparación con el espectro de $[IrCl_6]^{3-}$.[17] El resto de las bandas a valores mayores que 280 nm corresponderían a transiciones del tipo MLCT entre el Ir y el ligando de interés, siendo probable que las de menor longitud de onda sean producto de transiciones del tipo $n_0 \rightarrow \pi$ presentes en éste último y el resto, a transiciones *d–d*. En el caso de la Figura 4.2B las bandas 195 y 198 nm no pueden observarse por cuestiones prácticas debidas al solvente utilizado. Para este caso también se pueden observar las bandas asignadas a transiciones del tipo MLCT entre el Ir y la nitrosamina.

### *Experimentos de RMN*

Como se ha mencionado, se realizaron experimentos de RMN para las nitrosaminas utilizando DMSO-$d_6$ como solvente para los productos crudos y DMSO-$d_6$ o acetonitrilo-$d_3$ para los sólidos con tetrafenilfosfonio como contraión. Se utilizaron programas comerciales de simulación de espectros de

RMN y cálculos de DFT para ayudar a asignar las señales encontradas. Para todos los casos se observó un corrimiento diagnóstico de los C o H ubicados a uno o a dos enlaces del grupo NHNO para las nitrosaminas o $NH_3^+$ para los iones amonio. El resto de las señales sufrieron muy poca o nula influencia de los grupos nitrogenados o del metal. Como se ha comentado (ver Figura 4.1), uno de los datos más importantes que se han encontrado mediante estos experimentos, es la identidad de los contraiones de los sólidos crudos ya que se trata de iones amonio, compuestos fácilmente identificables por RMN.

En cuanto a las señales de las nitrosaminas se observaron corrimientos de 1 a 1,2 ppm hacia campos bajos para los H de los C unidos al NHNO de la nitrosamina y corrimientos de 2 a 3 ppm para dichos carbonos. Para el derivado de la adenina, los corrimientos más significativos se observaron para los C y H indólicos. Por otro lado, las señales de los H acídicos del grupo NHNO se encontraron entre 13 y 14 ppm. Para todos los casos, las correlaciones y la multiplicidad de los C se analizaron por experimentos 2D y DEPT respectivamente. Las señales de todas las nitrosaminas y sus contraiones con sus respectivas multiplicidades y constantes de acoplamiento se indican en la sección experimental.

### *Espectrometría de masas ESI-MS y ESI-MS/MS*[i]

Soluciones de DMSO de las distintas nitrosaminas[ii] se utilizaron para llevar a cabo los diferentes experimentos de espectrometría de masas ESI-MS en modo negativo para poder obtener información estructural sobre los iones $[IrCl_5(ONNHR)]^{2-}$. Se utilizaron condiciones suaves a través de la aplicación de bajos voltajes de cono y otros, para asegurar la generación de iones sin fragmentar. Luego, se realizaron experimentos de ESI-MS/MS sobre todos los iones diagnóstico para confirmar la identidad del ligando orgánico y las diferentes estructuras propuestas.

Para la mayoría de las muestras analizadas los iones de mayor intensidad fueron el $[IrCl_5(NO)]^-$ de *m/z* 399,800 y sus derivados, $[IrCl_4]^-$ de *m/z* 332,850, $[IrCl_5 + H]^-$ of *m/z* 367,809 y $[IrCl_5 + K]^-$ de *m/z* 410,990. Por otro lado, la distribución isotópica ha sido también una herramienta muy importante para la asignación correcta de los diferentes iones, por ejemplo, para diferenciar entre pentacloro y tetracloro derivados.

Las señales más importantes que han ayudado a la caracterización de estos compuestos se pueden enumerar: $[M + K]^-$, $[M - Cl]^-$, $[M + RNH_3]^-$ y $[M - OH]^-$. Este último, observado para

[i] Realizados en colaboración con el grupo del Prof. M. Eberlin, Thomson Mass Spectrometry Laboratory en el Instituto de Química, UNICAMP, Campinas, Brasil.
[ii] Estos experimentos se realizaron con todas las nitrosaminas menos con la derivada de la ciclopropilamina.

algunas de las muestras, correspondería al ión diazonio coordinado ($[Cl_5Ir(N{\equiv}N{-}R)]^-$); también para otros, se pudo detectar la pérdida de HCl. Todos estos iones fueron considerados como picos diagnóstico, ya que en el fragmento orgánico coordinado a $[IrCl_5]^{3-}$ se encontraba inalterado para cada uno de los casos.

El estudio de ESI-MS/MS de los iones $[M + K]^-$ mostró para todos los casos dos fragmentaciones mayoritarias que también aportaron a la elucidación estructural, ambas relacionadas con la pérdida del ligando orgánico inalterado: $[M - N(O)NHR + K]^-$ de *m/z* 410,999 y $[M - N(O)NHR - Cl]^-$ de *m/z* 332.850. Para algunos pocos casos, se detectó la pérdida de NO la cual dio lugar a $[M - NO + K]^{-\bullet}$ solo para los experimentos de MS/MS. En los experimentos de ESI-MS/MS sobre $[M - Cl]^-$ se observó el ión $[IrCl_4]^-$ de *m/z* 332, correspondiente a la pérdida del ligando orgánico. Otra de las características a destacar es que para todos los iones diagnóstico, las desviaciones encontradas entre los valores de *m/z* calculados y experimentales no superaron los 10 ppm. Por ello, la determinación de las masas con la exactitud y precisión lograda, y la comparación con los patrones isotópicos confirmaron la identidad de los iones provenientes de las muestras analizadas. Se podría decir además que todas las *N*-nitrosaminas mostraron un comportamiento similar tanto para los experimentos de ESI-MS como para los de ESI-MS/MS mediante iones diagnóstico y fragmentaciones análogas (ver Tabla 4.5). Finalmente, se puede ver en la Figura 4.3 y en el Anexo 2 los espectros de ESI-MS y ESI-MS/MS para todas las nitrosaminas estudiadas.[ii]

**Tabla 4.5. Iones principales y diagnóstico detectados por ESI-MS y ESI-MS/MS en modo negativo para las *N*-nitrosaminas coordinadas a $[IrCl_5]^{2-}$. Para todos los casos M = $[Cl_5IrN(O)NHR]^{2-}$ con los contraiones $K^+$ y $RNH_3^+$, el R es indicado en la tabla.**

| R | Valores experimental para los iones diagnóstico de MS (calculado, error en ppm) (*m/z*) | Fragmentos relevantes encontrados por MS/MS (*m/z*) |
|---|---|---|
| $-CH_2CF_3$ | $[M + K]^-$: 536.789 (536.7877, 3)<br>$[M - Cl]^-$: 462.853 (462.98561, 16) | de 536: $[M - N(O)NHR + K]^-$ = 410.999<br>de 460: $[M - N_2]^-$ = 433.998; $[IrCl_4]^-$ = 332.934 |
| $-(CH_2)_3CH_3$ | $[M + K]^-$: 510.834 (510.8473, 19)<br>$[M + RNH_3]^-$: 545.972 (545.9805, 16) | de 510: $[M - N(O)NHR + K]^-$ = 410.999;<br>$[M - NO + K]^{-\bullet}$ = 480.160; $[IrCl_5 + K]^-$ = 408.8930;<br>$[IrCl_4]^-$ = 332.934 |
| $-CH_2Ph$ | $[M + K]-$: 544.834 (544.8316, 40)<br>$[M - Cl]-$: 470.900 (470,8990, 2) | de 545: $[M - N(O)NHR + K]^-$: 410.999 |
| –*9*-octiladenil ($-C_{13}H_{19}N_4$) | $[M - Cl - H]^{-\bullet}$: 610.0399 (609.9975, 40)<br>$[M - Cl + H_2O]^-$: 629.034 (629.0158, 3) | de 610: $[M - Cl - H - N_2]^-$ = 582.080;<br>$[M - Cl - R - OH]^-$ = $[IrCl_4N_2]^-$ = 362.838<br>de 629: $[M - Cl + H_2O - NO]^{-\bullet}$ = 599.063;<br>$[M - Cl + H_2O - N(O)NHR]^-$ = 351.838 |

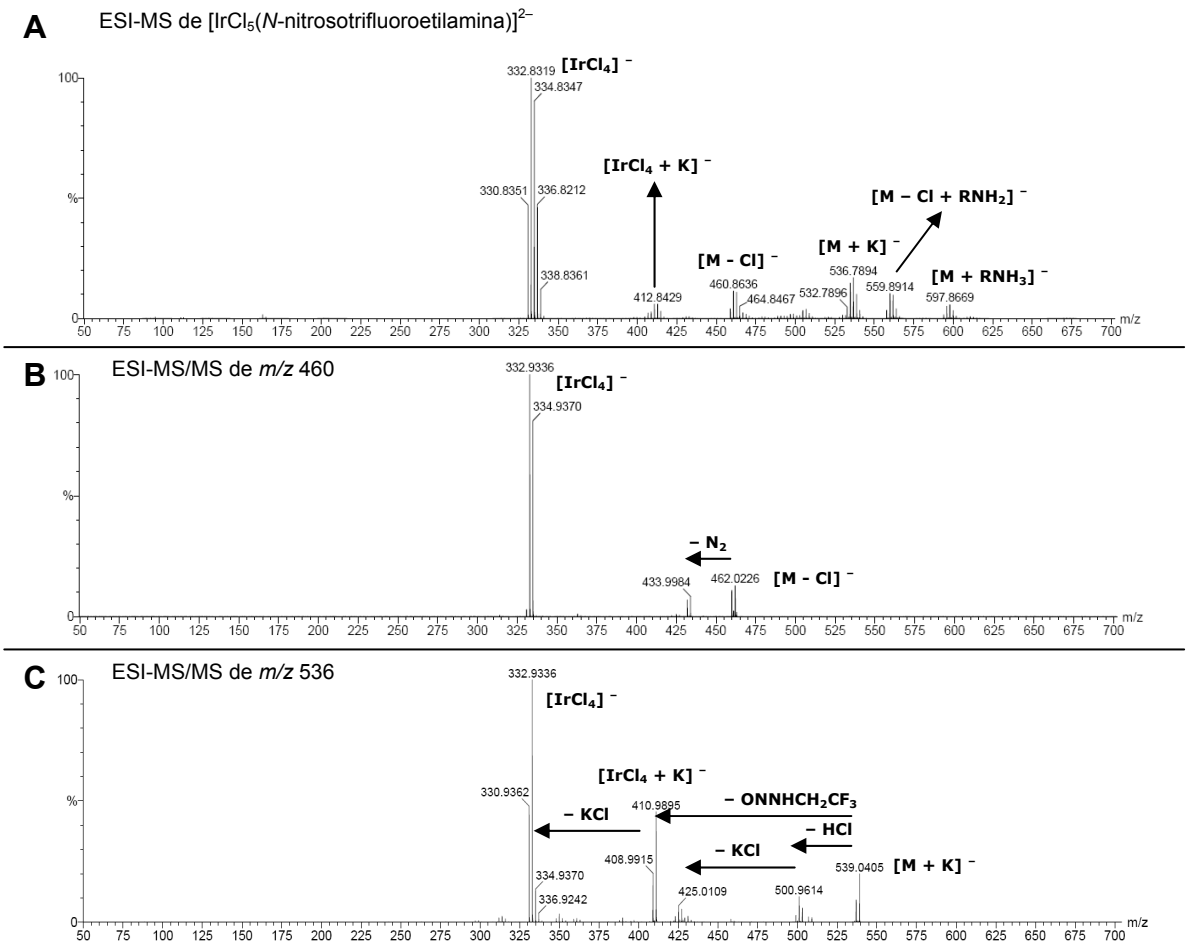



**FIGURA 4.3.** ESI-MS y ESI-MS/MS en modo negativo para $[Cl_5Ir(N(O)NHCH_2CF_3)]^{2-}$ en solución de DMSO.

## Análisis Conformacional y Estructural de las Nitrosaminas

### *Estudio Conformacional*

Otra de las características a destacar para estas nitrosaminas es que se encuentran en la conformación *syn*. Como se ha introducido, se sabe que los isómeros *trans* o *(E)* de los diazo-derivados como pueden ser los diazoatos, son mucho más estables que los respectivos *cis* o *(Z)*. Lo que ocurre con el caso de las nitrosaminas coordinadas presentadas en este Capítulo es que esta conformación observada es *syn* con respecto a ellas mismas pero, es *anti* en relación al fragmento $[IrCl_5]^{2-}$. En este sentido, ambos grupos voluminosos – el $[IrCl_5]^{2-}$ y el esqueleto carbonado– están dispuestos lo más lejos posible minimizando las repulsiones estéricas (ver Figura 4.4). Probablemente éste sea el factor principal que pueda explicar la mayor estabilidad de los isómeros *syn* con respecto a sus análogos *anti*.

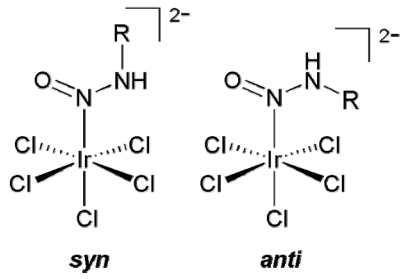



**FIGURA 4.4.** Confórmeros de las nitrosaminas coordinadas.

Para tener una estimación cuantitativa de la estabilidad de los diferentes confórmeros, se realizaron cálculos de DFT. Como las reacciones son llevadas a cado en solución y luego el producto precipita del medio, para obtener valores más representativos se utilizó un modelo como lo es PCM para tener en cuenta al acetonitrilo, solvente de la reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4.5, donde se presentan las energías de estabilización de cada uno de los isómeros *syn* con respecto al correspondiente *anti*. En la misma sólo se incluye el esqueleto carbonado para representar cada compuesto estudiado.

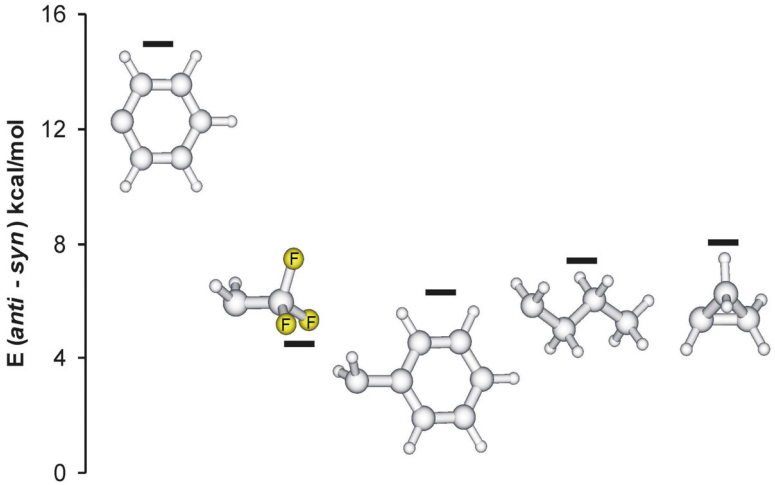


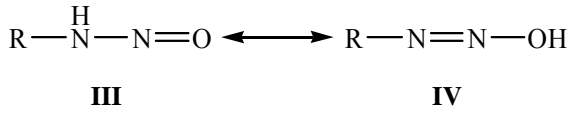

**FIGURA 4.5.** Diferencia de energía calculada por DFT (E(*anti* – *syn*) en kcal/mol) en acetonitrilo para las nitrosaminas **IIIa** a **IIIe** (B3LYP, bases DZVP para N, O, C, H, Cl; bases y pseudopotencial para el Ir LANL2DZ, modelo PCM para el acetonitrilo). Solo se muestran los residuos orgánicos.

Además de las nitrosaminas que se han ensayado experimentalmente se incluyó a la derivada de la anilina (Ph–$NH_2$) para poder comparar los resultados obtenidos con un análogo aromático. Finalmente, se puede ver que los valores de estabilización de los confórmeros *syn* se encuentran entre 4 y 14 kcal $mol^{-1}$. Los diferentes valores hallados para cada compuesto pueden explicarse analizando la repulsión estérica que podría generar cada uno de los grupos orgánicos unidos al fragmento HN–N=O. Los mayores fueron encontrados para el fenilo y luego para el ciclopropilo. Se podría decir que ambos sustituyente son rígidos demostrando mayor impedimento a acomodarse en el espacio para minimizar las repulsiones, las diferencias entre ambos se debe a que el segundo es menos voluminoso. En los cálculos realizados para el derivado de la adenina,[iii] se observó que el confórmero *anti* siempre convergía al *syn*. Esto indica que este caso se trataría del que ofrece mayor diferencia de energía entre ambos isómeros y es lógico desde el punto de vista de que este grupo carbonado es el más voluminoso de todos los ejemplos estudiados.

[iii] Por cuestiones de costo computacional, para representar a la 9-octiladenina y sus derivados se utilizó el fragmento 9-metiladenil como modelo

*Equilibrio Tautomérico*

Para analizar el equilibrio tautomérico, *N*-nitrosamina ↔ ácido diazoico (Ec. 4.3), se llevaron a cabo las optimizaciones mediante cálculos de DFT en vacío y aplicando un modelo de solvente para tener en cuenta al acetonitrilo. En la Figura 4.6 se muestran las estructuras de todos los compuestos involucrados.




(*4.3*)

**III** **IV**

Como se verá en detalle más adelante, el análisis por difracción de rayos X mostró que la estructura más probable para los cristales derivados de **IIIa** y **IIIb** se trataba de la nitrosamina y no el ácido diazoico. Sin embargo, cada uno de los ácidos diazoicos demostró ser un mínimo local según los cálculos de DFT. Los valores de energía encontrados para la tautomerización también dieron como resultado una mayor estabilidad para las nitrosaminas (ver Tabla 4.6). Otro resultado importante arrojado por los cálculos es que si se relacionan las energías halladas para las nitrosaminas se ve que las más estables son **IIIa** y **IIIe**, luego se encuentra **IIIb** y por último **IIIc** y **IIId**, orden acorde a lo encontrado experimentalmente. Recordar que para las dos últimas, se vio que a temperatura ambiente no se obtenía un buen rendimiento debido a su descomposición. En el siguiente Capítulo se discutirá este tema con mayor profundidad dado que se tratarán, entre otros, la estabilidad y la descomposición de las nitrosaminas coordinadas. Por otro lado, el análisis de los diferentes parámetros estructurales hallados por DFT para **IIIa** y **IIIb** se hará en la próxima sección junto con los resultados de difracción de rayos X (para el resto de las nitrosaminas referirse al Anexo 2).

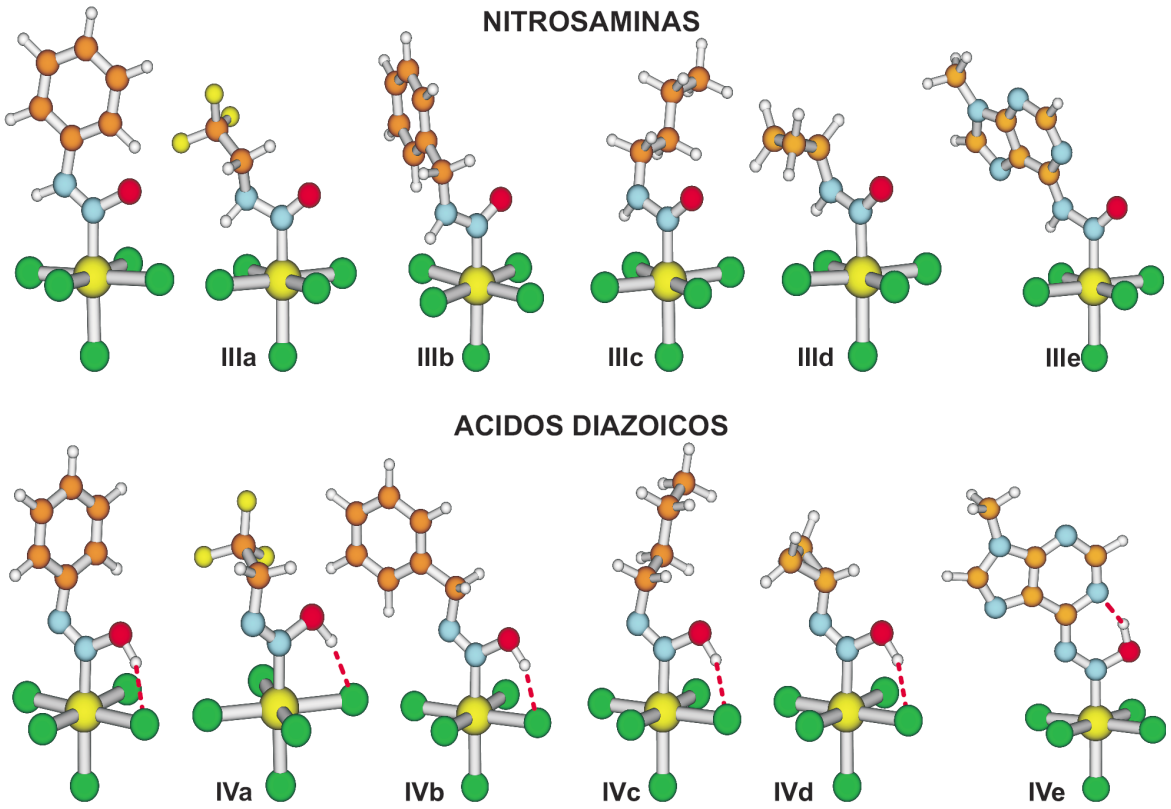



**FIGURA 4.6.** Estructuras optimizadas por DFT para las nitrosaminas **IIIa - IIIe** y los ácidos diazoicos **IVa - IVe**, para ambos también se incluye el derivado de la anilina. (B3LYP, DZVP bases para N, O, C, H, Cl; LANL2DZ bases y pseudopotencial para Ir); sustituyentes: fenilo, *2,2,2*-trifluoroetil (**a**), bencil (**b**), *n*-butil (**c**), ciclopropil (**d**) y *9*-metiladenil (modelo para *9*-octiladenil) (**e**). Para las estructuras de los ácidos diazoicos la unión hidrógeno entre el Cl y el H se muestra con una línea discontinua.

**Tabla 4.6. Energías de tautomerización calculadas por DFT según la Ec. 4.3 considerando al acetorinilo mediante el modelo PCM.**

| R | *E* (kcal/mol) de tautomerización |
|---|---|
| Ph | 7.49 |
| $CF_3CH_2$ | 3.72 |
| $PhCH_2$ | 6.06 |
| $C_4H_9$ | 7.09 |
| *c*-$C_3H_5$ | 3.74 |
| $C_{13}H_{19}N_4$ | 17.50 |

*Análisis Estructural*

Como ya se mencionó, el cambio de los contraiones $K^+$ y $RNH_3^+$ por $PPh_4^+$ del sólido que precipita inmediatamente después de realizar la reacción de nitrosación de aminas con el complejo **Ic**, dio lugar a la obtención de cristales. Estos resultaron ser aptos para realizar experimentos de difracción de rayos X para las nitrosaminas **IIIa** y **IIIb** (Figuras 4.7 y 4.8 respectivamente). Los resultados experimentales mostraron para ambos casos que se trataba de las nitrosaminas coordinadas a $[IrCl_5]^{2-}$ en lugar de los respectivos ácidos diazoicos luego de analizar la calidad de los refinamientos realizados para cada una de las opciones por medio de los correspondientes parámetros. Por otro lado, en la Figura 4.9 se pueden ver ambas nitrosaminas con los contraiones $PPh_4^+$ y en las 4.10 y 4.11 se muestran las estructuras extendidas para ambos sólidos. Al igual que curre con los sólidos de $PPh_4^+$ o $AsPh_4^+$ de $[IrCl_5NO]^-$, también se pueden distinguir interacciones del tipo $\pi$–$\pi$ entre los fenilos de los contraiones para éstos cristales. En el caso de **IIIb**, los anillos de los bencilos de la nitrosamina también se encuentran apilados (ver la Figura 4.10B, donde se muestra la estructura extendida excluyendo a los contraiones de la misma; en la 4.10A sí se muestran los contraiones).

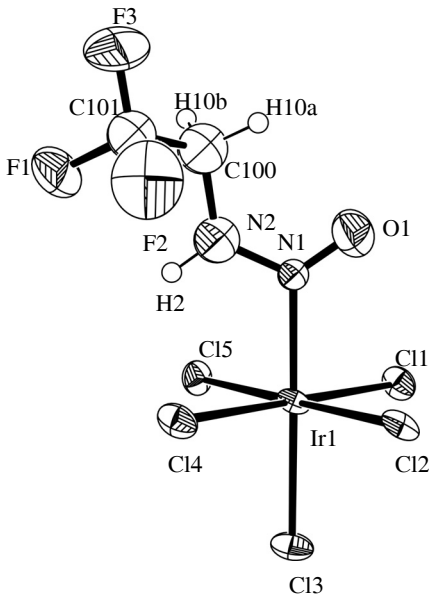



**FIGURA 4.7.** Estructura cristalina de rayos X y numeración de los átomos para $[IrCl_5$(*N*-nitroso-2,2,2-trifluoroetilamina)$]^{2-}$ (**IIIa**). Los elipsoides térmicos están dibujados al 50%.

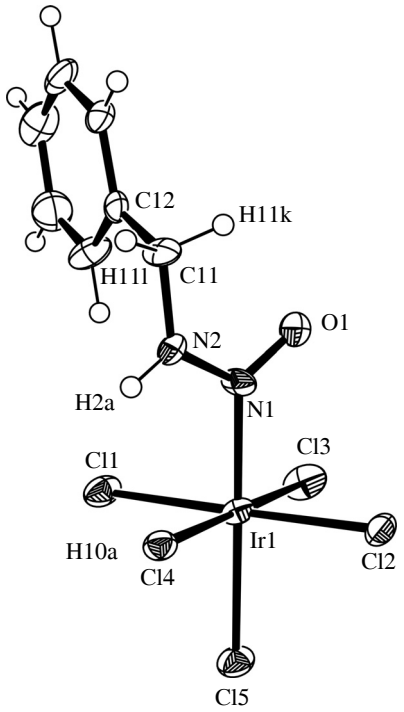



**FIGURA 4.8.** Estructura cristalina de rayos X y numeración de los átomos para $[IrCl_5$(*N*-nitrosobencilamina)$]^{2-}$ (**IIIb**). Los elipsoides térmicos están dibujados al 50%.

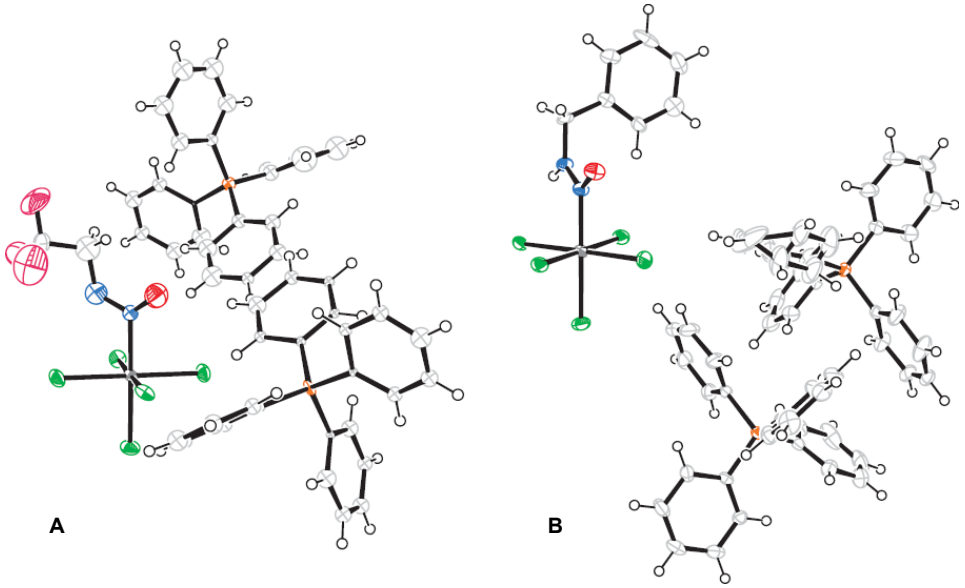



**FIGURA 4.9.** Estructuras cristalina de rayos X donde se incluyen las nitrosaminas y sus respectivos contraiones; A: **IIIa** y B: **IIIb**.

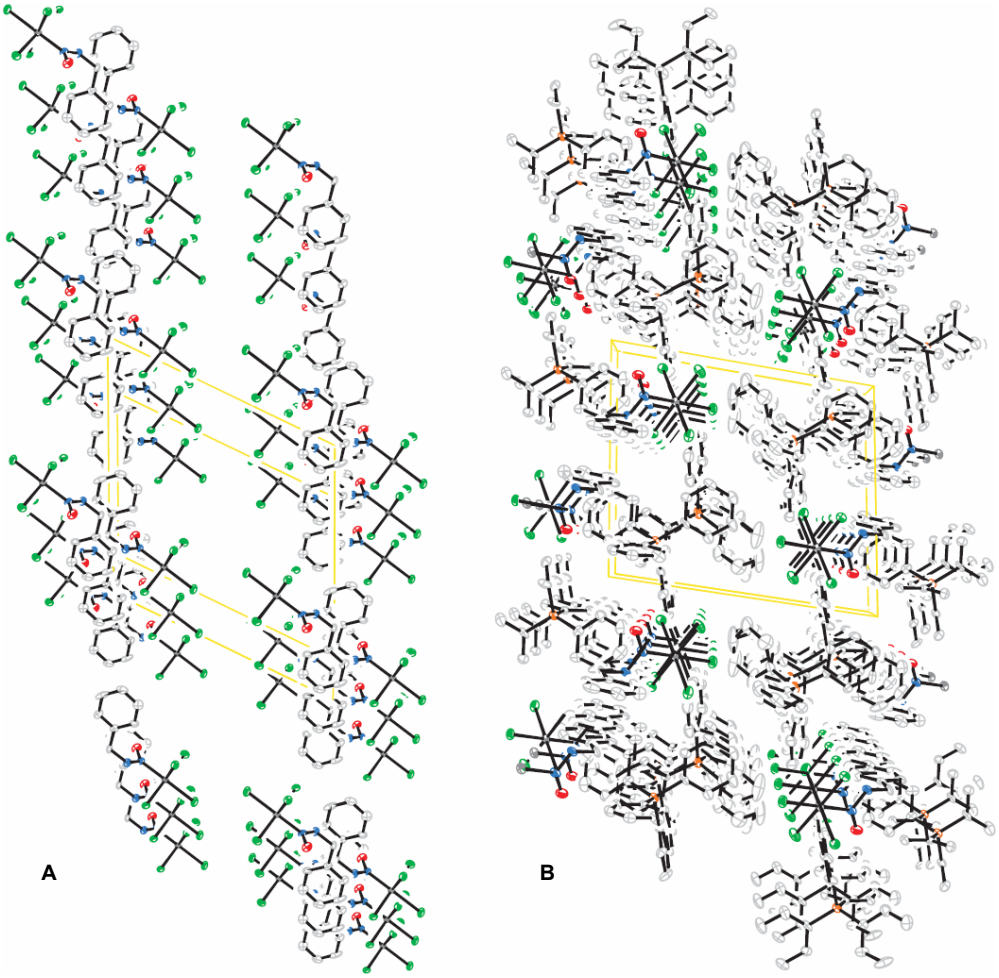



**FIGURA 4.10.** Estructura cristalina de rayos X de **IIIb**. En A se muestra la nitrosamina donde se pueden apreciar las interacciones $\pi$–$\pi$ de los bencilos y en B, se pueden observar este tipo de interacciones tanto en nitrosamina misma como en los fenilos de los contraiones.

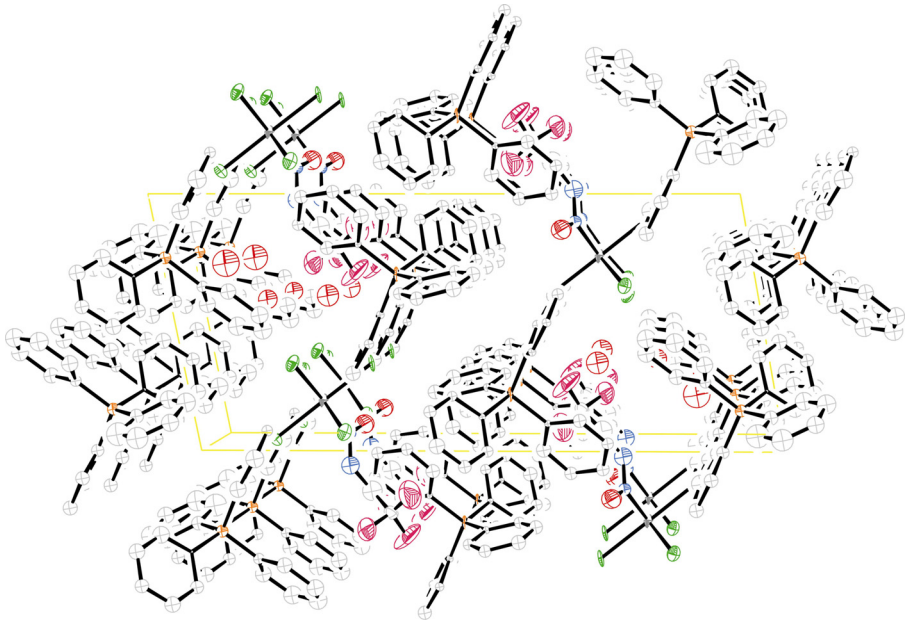


**FIGURA 4.11.** Estructura cristalina de rayos X de **IIIa** donde se pueden observar las interacciones $\pi$–$\pi$ de los fenilos de los contraiones.

En la Tabla 4.7 se muestran los resultados experimentales junto con los parámetros estructurales de las geometrías optimizadas por cálculos de DFT de las nitrosaminas y ácidos diazoicos derivados de la *2,2,2*-trifluoroetilamina y bencilamina (**IIIa** y **IVa**, **IIIb** y **IVb** respectivamente). Los resultados computacionales para los compuestos derivados de las otras aminas pueden encontrarse en el Anexo 2.

**Tabla 4.7. Parámetros estructurales experimentales de difracción de rayos X y de las geometrías optimizadas por DFT (B3LYP, bases DZVP para N, O, C, H, Cl; bases y pseudopotencial LANL2DZ para el Ir) de IIIa, IIIb, IVa y IVb. Las distancias están en Å y los ángulos en grados.**

| | d(IrN) | d(NN) | d(NO) | d(NH) d(OH) | d(NC) | d(IrCl *trans*) | ∠(IrNO) | ∠(IrNN) | ∠(CNN) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parámetros de rayos X** | | | | | | | | | |
| **IIIa**[a] | 2,026 | 1,326 | 1,140 | 0,880 | 1,478 | 2,353 | 123,86 | 114,24 | 121,12 |
| **IIIb**[b] | 2,000 | 1,316 | 1,232 | 0,880 | 1,459 | 2,366 | 125,84 | 117,28 | 122,09 |
| **Cálculos de DFT**[c] | | | | | | | | | |
| **IIIa** | 1,977 | 1,383 | 1,223 | 1,036 | 1,438 | 2,425 | 127,1 | 116,8 | 117,1 |
| **IVa** | 2,017 | 1,379 | 1,247 | 1,022 | 1,447 | 2,412 | 116,7 | 128,4 | 115,7 |
| **IIIb** | 2,003 | 1,344 | 1,228 | 1,038 | 1,436 | 2,427 | 128,3 | 115,5 | 121,8 |
| **IVb** | 2,022 | 1,240 | 1,383 | 1,017 | 1,450 | 2,414 | 117,6 | 126,8 | 118,2 |

[a] Datos para $(PPh_4)_2$(*syn*-[$IrCl_5$(*N*-nitroso-2,2,2-trifluoroetilamina)]).2.5$H_2O$. [b] Datos para $(PPh_4)_2$(*syn*-[$IrCl_5$(*N*-nitroso-bencilamina)]).3$H_2O$. [c] Cálculos en vacío.

Los valores que se han tenido en cuenta en particular para analizar la Tabla 4.7 son los de las uniones N–N y N–O y sus respectivos ángulos, dado que se trata de los parámetros más sensibles al orden de enlace. Se ve que existe una mayor concordancia entre los resultados experimentales y los calculados por DFT para las nitrosaminas, en especial con los ángulos seleccionados, por ejemplo para el $\angle_{IrNN}$ en los derivados de la *2,2,2*-trifluoroetilamina, se obtienen valores calculados de 116,8 para **IIa**, y 128,4 para **IVa,** siendo 114,24 el valor experimental. Por lo tanto, se proponen a éstas como las estructuras más probables y no a los correspondientes ácidos diazoicos. Se puede decir también que para **IIIb** se observa una mayor similitud entre dichos valores que para **IIIa.** Probablemente esto se deba al fuerte efecto inductivo generado por el grupo $CF_3$– en este último compuesto el cual no se encuentra bien modelado por el DFT. Además de esta confirmación, este hecho permite establecer comparaciones a lo largo de todos los compuestos presentados, basándose en los parámetros estructurales calculados por DFT.

Además de comparar los parámetros estructurales experimentales para estas dos nitrosaminas, es interesante hacer un análisis entre resultados de difracción de rayos X de las nitrosaminas y otros nitroso-ligandos como pueden ser los *S*-nitrosotioles y *C*-nitrosocompuestos. Como se ha comentado anteriormente, en el laboratorio donde se desarrolló esta tesis, también se estudian reacciones donde se emplean tioles y olefinas como nucléofilos además de las aminas para ser nitrosados por el complejo de partida **Ic** para dar origen a los mencionados compuestos. Cuando la reacción es llevada a cabo con ciclopentadienilo, se obtiene el *C*-nitrosocompuesto coordinado a Ir, *trans*-K[$Cl_4$Ir($CH_3$CN)*(syn-1*-cloro-*2*-nitroso-*1,2*-dihidrodiciclopentadieno)][18] y con un tiol como el benciltiol se observa la formación de K[$Cl_4$($CH_3$CN)IrN(O)*S*-bencil)].[19] En la tabla 4.8 se muestran los valores estructurales experimentales para *N*–nitrosaminas, *S*-nitrosotioles y *C*–nitrosocompuestos coordinados a Ir. Las Figuras correspondientes a cada uno de ellos pueden encontrarse en el Apéndice 2.[iv]

[iv] Se ha estudiado la reacción de varios tioles y olefinas con **Ic**, pero sólo los casos mencionados dieron lugar a cristales aptos para estudios de difracción de rayos X; ver Refs. 17 y 18.

**Tabla 4.8. Datos cristalográficos relevantes para los complejos $[Cl_4(L)IrN(O)XR]^{2-}$, X = NH, S, CH; L = $Cl^-$ o $CH_3CN$.**

| | *N–Nitrosaminas* | | *S–Nitrosotiol*[c] | *C-Nitroso compuesto*[d] |
|---|---|---|---|---|
| **Distancias (Å)*** | **Trifluoroetilamina**[a] | **Bencilamina**[b] | **Benciltiol** | **Cloro-1,2-dihidrodiciclopentadienil** |
| **d(N1–X)** | 1,323 | 1,316 | 1,738 | 1,494 |
| **d(N1–O1)** | 1,139 | 1,232 | 1,218 | 1,216 |
| **d(X–C1)** | 1,466 | 1,459 | 1,815 | 1,387 \ 1,390 |
| **d(N1–Ir)** | 2,020 | 2,000 | 1,959 | 1,948 |
| **d(X–Ir)** | 2,851 | 2,855 | 3,180 | 3,011 |
| | | **angulos (°)** | | |
| **∠(XN1O1)** | 120,0 | 116,78 | 117,1 | 117,3 |
| **∠(IrN1O1)** | 124,7 | 125,84 | 124,1 | 123,2 |
| **∠(XN1Ir)** | 115,4 | 117,28 | 118,8 | 122,8 |

* N1 = nitrógeno del NO. [a] Datos de rayos X para $(PPh_4)_2[Cl_5Ir$(*N*-nitroso-*2,2,2*-trifluoroetilamina)]. [b] Datos de rayos X para $(PPh_4)_2[Cl_5Ir$(*N*-nitroso-bencilamina)]. [c] Datos de rayos X para $K[Cl_4(CH_3CN)Ir$(*S*-nitrosobenciltiol)], Ref. 18. [d] Datos de rayos X para *trans*-$K[Cl_4Ir(CH_3CN)$(*syn-1*-cloro-*2*-nitroso-*1,2*-dihidrodiciclopentadieno)], Ref. 17.

Es importante resaltar nuevamente la capacidad extraordinaria del $[IrCl_5]^{2-}$ para estabilizar especies sumamente inestables como son estos nitrosocompuestos. Desde las presentadas ampliamente en este Capítulo *N*-nitrosaminas primarias, las cuales no existen en forma libre, pasando por los *S*-nitrosotioles, cuyos ejemplos en forma libre son escasos y sumamente inestables y por último, los C-nitrosocompuestos, de los que se conocen muy pocos ejemplos en forma libre y solo uno de ellos coordinado a un metal de transición que ha podido ser cristalizado.

Analizando los parámetros estructurales encontrados para estos tres tipos de compuestos, se pudieron establecer comparaciones pertinentes que llevan a conclusiones relacionadas con la estabilidad relativa de estos ligandos y las diferencias con respecto a las interacciones del tipo σ–π donor–aceptor (Tabla 4.8). Para las distancias N1–X (X = NH, S, CH para *N*-nitrosamina, *S*-nitrosotiol o *C*-nitroso respectivamente) se observa que los valores de N1–N para las nitrosaminas son 0,4 Å y 0,2 Å menores que para N1–S y N1–C correspondientes al *S*-nitrosotiol y al *C*-nitrosocompuesto respectivamente. Por lo tanto, se podría decir que esta unión presentaría una mayor estabilidad relativa para las nitrosaminas que para el resto de los nitrosoderivados. Este hecho se pudo correlacionar con las evidencias encontradas mediante los experimentos de ESI-MS realizados con varios *S*-nitrosotioles, *C*-nitrosocompuestos y *N*-nitrosaminas. Lo que se observó fue que para las

nitrosaminas (X = NH) los picos más abundantes han sido para todos los casos $[IrCl_4]^-$ y/o $[IrCl_5 + K]^-$, $[IrCl_5 + H]^-$ –originados por la pérdida del fragmento intacto: N(O)XR– (ver sección anterior *Espectrometría de masas ESI-MS y ESI-MS/MS*), mientras que para los derivados donde X = S (nitrosotioles) el ión de mayor intensidad resultó ser $[IrCl_5(NO)]^-$. Para el *C*-nitrosocompuento analizado se detectó una situación intermedia, donde a pesar de que el ión más intenso fue $[IrCl_4]^-$, también se detectó apreciablemente $[IrCl_5(NO)]^-$ (ver Anexo 2). Con respecto a los enlaces N1–Ir, se ve que los de las nitrosaminas son más largos, y consecuentemente más débiles, que el resto de los nitrosoderivados. Este aspecto es consistente también con lo encontrado por ESI-MS dado que está relacionado con el hecho de que los picos más abundantes encontrados para éstas son los generados por la ruptura de este enlace.

## Obtención de Nitrosaminas Secundarias Coordinadas a $[IrCl_5]^{2-}$

Si bien las nitrosaminas secundarias libres son muy estables y por lo tanto ampliamente conocidas en la literatura química, se llevó a cabo la reacción de nitrosación de dos aminas secundarias mediante el complejo **Ic**. La reacción fue ensayada con las aminas secundarias dibutilamina y melatonina (*N*-acetil-*5*-metoxitriptamina) y se llevó a cabo a temperatura ambiente y en condiciones similares a las descriptas para las aminas alifáticas primarias. Para ambos ejemplos el producto obtenido fue la correspondiente nitrosamina secundaria coordinada a $[IrCl_5]^{2-}$ (ver Figura 4.12). En el caso del derivado de la melatonina, el producto sólido que precipita inmediatamente del medio de reacción posee un color violeta intenso y presenta como contraiones a la melatonina protonada y al ión potasio. Para la dibutilamina la situación es diferente, la nitrosamina coordinada no precipita de acetonitrilo y se debe cambiar gradualmente la polaridad del medio de reacción mediante agregados de tolueno y ciclohexano hasta que se obtienen un sólido color marrón claro. A diferencia de todos los casos presentados, ambos contraiones se tratan de la correspondiente sal de amonio. Ambos productos se han identificado por RMN multinuclear, espectroscopia IR y microanálisis elemental.

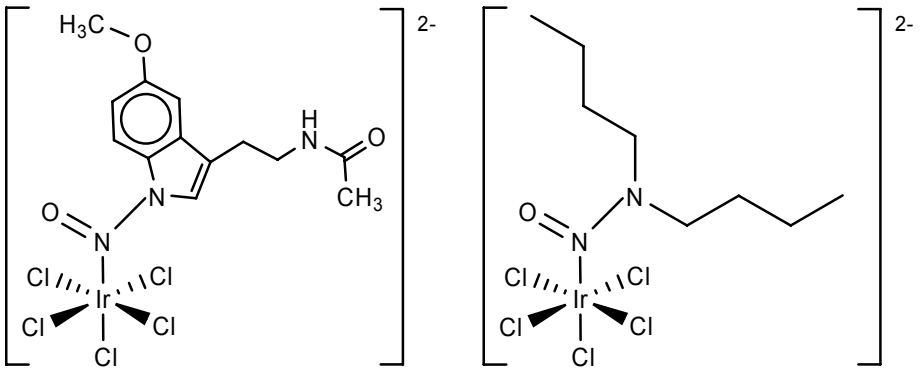



**FIGURA 4.12.** Nitrosaminas secundarias coordinadas a $[IrCl_5]^{2-}$. A la derecha **IIIf**, a la izquierda **IIIg**.

## Conclusiones

En este Capítulo se ha demostrado la capacidad que posee la unidad $[IrCl_5]^{2-}$ para estabilizar nitrosaminas primarias alifáticas, especies sumamente inestables cuando se encuentran libres. En especial es importante destacar que los casos presentados aquí se tratan de los primeros reportados de nitrosaminas alifáticas coordinadas por la unidad NO a un metal de transición como el iridio. El aislamiento y la caracterización completa de las mismas fueron sólo posibles por la presencia de este particular entorno de coordinación. Nuevamente aquí se demuestra la gran utilidad que posee el complejo $[IrCl_5(NO)]^-$. El hecho de ser el nitrosilo más reactivo conocido hasta el momento permite contar con un excelente agente nitrosante capaz de reaccionar hasta con los nucleófilos más débiles. No solo las aminas alifáticas descriptas en este Capítulo, sino también aminas arómaticas, tioles y hasta olefinas poco activadas reaccionaron positivamente con el mismo dando lugar a productos nitrosados coordinados a Ir sumamente interesantes desde el punto de vista de la química de coordinación en general, la bioquímica y la química de síntesis orgánica.

Relacionado con el último aspecto, se podría mencionar una interesante aplicación de estas nitrosaminas coordinadas. Al ser precursoras de iones diazonio alifáticos, sería posible utilizarlas como sustratos para ser aplicados en síntesis orgánica mediante reacciones de sustitución nucleofílica controlada. En el próximo Capítulo se analizará en mayor detalle esta propiedad potencial.

Finalmente, se retoma el tema de la cualidad de la esfera de coordinación responsable tanto de la gran reactividad del NO como de la espectacular estabilización de especies inestables como son los mencionados nitroso-derivados. Mientras que la primer característica es debida a una pobre retrodonación desde el metal hacia el ligando, la cual asegura un nitrosilo pobre en electrones, la segunda, presenta la situación inversa. Por ello, podría mencionarse por un lado que queda demostrada la capacidad que tienen los complejos de coordinación de presentar diferentes escenarios electrónicos gracias a la modulación que puede presentarse por medio de los metales de transición acompañados por determinados ligandos. Por otro lado, la presencia de un metal de tercera serie, aporta la inercia suficiente para poder estabilizar especies con las características mencionadas.

## Perspectivas

Uno de los estudios que se están llevando a cabo actualmente y aún no se ha completado es el análisis cinético de la reacción de **Ic** con aminas alifáticas. La gran velocidad que puede apreciarse cualitativamente para esta reacción, la insolubilidad de los productos finales, la interacción con la luz que presenta **Ic** en solución y la inestabilidad de algunas de las nitrosaminas en solución, hace que este tipo de experimentos no sean sencillos. Por otro lado, la estabilidad excepcional de las nitrosaminas secundarias y más aún las coordinadas, hace pensar que la reacción de este complejo con aminas secundarias pueda ser una alternativa viable a la hora de obtener los parámetros cinéticos de la reacciones de nitrosación de aminas mediante **Ic**.

## Sección Experimental

*K[IrCl$_5$(NO)].* Este reactivo fue comprado en Strem y se lo sometió a una purificación disolviéndolo en acetonitrilo anhidro, centrifugando y llevando posteriormente a sequedad la solución resultante para separarlo de impurezas insolubles como el $IrCl_3$. El *K[IrCl$_5$($^{15}$NO)]* se obtiene mediante una pequeña modificación de la síntesis original presentada por Bottomley.[20] Inicialmente se calienta a reflujo $K_3[IrCl_6]$ con $Na^{15}NO_2$ (1:2) en agua deionizada y desgasada bajo atmósfera inerte. Luego de que se comprueba la formación del nitrito-complejo mediante la aparición de coloración amarillo pálido, se agrega HCl (c) y se continúa calentando hasta que se observa una coloración rojo intenso la cual indica la formación del complejo nitrosilado. Este se obtiene como un precipitado luego de evaporar parcialmente el solvente de reacción cuidando que el pH del medio se mantenga entre 0 y 1. Una vez separado de la mezcla de reacción se lo purifica de la misma manera que se procede con el reactivo comercial.

*Síntesis General de [IrCl$_5$(N-nitrosaminas)]$^{2-}$.* Para la preparación de la correspondiente *N*-nitrosamina, 3,6 μL (0,046 mmol) de 2,2,2-trifluoroetilamina (**IIa**) para la síntesis de [IrCl$_5$(*N*-nitroso-*2,2,2*-trifluoroetilamina)]$^{2-}$ (**IIIa**), 5,0 μL (0,046 mmol) de bencilamina (**IIb**) para la de [IrCl$_5$(*N*-nitrosobencilamina)]$^{2-}$ (**IIIb**), 4,6 μL (0,046 mmol) de *n*-butilamina (**IIc**) para la de [IrCl$_5$(*N*-nitroso-*n*-butilamina)]$^{2-}$ (**IIIc**), 3,2 μL (0,046 mmol) de ciclopropilamina (**IId**) para la de [IrCl$_5$(*N*-nitrosociclopropilamina)]$^{2-}$ (**IIId**) y 11,4 mg (0,046 mmol) de *9*-octiladenina (**IIe**) (disueltos en 0,25 mL de acetonitrilo) para la de IrCl$_5$(*N*-nitroso-*9*-octiladenina)]$^{2-}$ (**IIIe**), se agregaron bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente a 10 mg (0,023 mmol) de K[IrCl$_5$(NO)] en 0,25 mL de acetonitrilo. La *9*-octiladenina fue preparada a partir de adenina y el correspondiente bromuro de alquilo mediante técnicas conocidas.[21] Para todos las reacciones el producto resultante fue la nitrosamina coordinada, K(RNH$_3$)[IrCl$_5$(ONNHR)] con R = –CH$_2$CF$_3$ para **IIIa**, –CH$_2$C$_6$H$_5$ para **IIIb**,–*n*-C$_4$H$_9$ para **IIIc**, –*c*-C$_3$H$_5$ para **IIId** y –C$_{13}$H$_{19}$N$_4$ para **IIIe**; en algunos casos se observó por RMN que hasta un 5% de la sal de amonio (RNH$_3^+$) fue reemplazada por protón (H$^+$) arrojando una relación nitrosamina:sal de amonio cercana a 1:0.9. Para aumentar el rendimiento de **IIIc** y **IIId** se probaron diferentes temperaturas de reacción. Finalmente se comprobó que el uso de un baño slush compuesto por etanol-hielo-nitrógeno líquido (-35°C aprox.) era la mejor opción. Para todos los casos la nitrosamina precipitó inmediatamente después de mezclar los reactivos y luego se separó de la solución por centrifugación (para todas, los contraiones fueron la sal de amonio derivada de la correspondiente amina y catión potasio). Los rendimientos observados fueron desde 80 a 90%.

*Algunas Propiedades Generales*. Los colores de las nitrosaminas observados fueron, naranja para **IIIa**, **IIIc** y **IIId**, amarillo para **IIIb** y rojo intenso para **IIIe**. Todos estos compuestos resultaron ser insolubles en acetonitrilo y solubles en agua, DMF y DMSO; este último fue el solvente elegido

para realizar los experimentos de RMN y ESI/MS. El cambio de contraión a tetrafenilfosfonio se llevó a cabo mediante el agregado de una solución acuosa saturada del producto crudo a una solución saturada de bromuro de tetrafenilfosfonio ($PPh_4Br$) en acetonitrilo, finalmente se obtuvo para cada caso la sal $(PPh_4)_2[IrCl_5(ONNHR)]$. Luego de una evaporación cuidadosa y lenta del sobrenadante, se lograron cristales adecuados para realizar experimentos de difracción de rayos X para el caso de las nitrosaminas **IIIa** y **IIIb**.

*$[IrCl_5$(N-nitroso-2,2,2-trifluoroetilamina)$]^{2-}$ (**IIIa**).* Datos para la sal de tetrafenilfosfonio (Ph = fenilo, $C_6H_5$). $^1$H RMN (DMSO): δ = 4.42 y 4.43 ppm (q, 2H, $^3J_{HF}$ = 9.37 Hz, ONNH$\underline{CH_2}CF_3$), δ = 13.1 ppm (s ancho, 0.8H, ON$\underline{NH}CH_2CF_3$), δ = 7.75–8 ppm (m, 42H, $2PPh_4$); $^{13}$C RMN (DMSO): δ = 44.3 ppm (q, $^2J_{CF}$ = 35 Hz, ONNH$\underline{CH_2}CF_3$), δ = 121.3 ppm (q, $^1J_{CF}$ = 280 Hz, ONNH$CH_2\underline{CF_3}$), δ = 130.3, 130.4, 134.4, 134.5, 135.2, 135.3 ppm (s, $2PPh_4$). Análisis elemental de CHNS-O (calculado): C = 49.5% (49.5), H = 3.5% (3.9), N = 2.3% (2.3), para los valores calculados se tuvieron en cuenta 2 moléculas de agua, dato confirmado tanto por difracción de RX como por estudios de RMN con estándar interno. Refinamiento y colección de datos para $(PPh_4)_2[IrCl_5(ONNHCH_2CF_3)].1.5H_2O$: Fórmula: $C_{50}H_{46}Cl_5F_3IrN_2O_{2.5}P_2$, (los protones del agua no están incluidos en el refinamiento de RX), $M_r$: 1203.28, aspecto del cristal: prismas anaranjados, sistema triclínico, tamaño: 0.05 x 0.05 x 0.02 mm, grupo de simetría: *P–1*, $a$ = 10.410(2) Å, $b$ = 10.731(2) Å, $c$ = 23.503(5) Å, $\beta$ = 91.70(3)°, $F(000)$ = 1198, $V$ = 2533.4(9) Å$^3$, $T$ = 120(2) K, $Z$ = 2, $D_c$ = 1.577 Mg/m$^3$, $\mu$ = 3.015 mm$^{-1}$, Refinamiento basado en $F^2$, número de reflexiones / parámetros = 1132 / 55, $R$ = 0.0860 (basados en $F^2 > 2\sigma F^2$)), $\omega R(F^2)$ = 0.0652, $S$ = 1.116, $(\Delta/\sigma)_{max}$ = 0.011, $\Delta\rho_{max}$ = 2.081 e Å$^{-3}$, $\Delta\rho_{min}$ = –1.734 e Å$^{-3}$.

Datos para la sal de amonio y potasio. $^1$H RMN (DMSO): δ = 3.84 ppm (q, 2H, $^3J_{HF}$ = 9.41 Hz, $^+NH_3\underline{CH_2}CF_3$), δ = 4.50 ppm (q, 2H, $^3J_{HF}$ = 9.37 Hz, ONNH$\underline{CH_2}CF_3$), δ = 9.31 ppm (s ancho, 2.5H, $^+\underline{NH_3}CH_2CF_3$), δ = 13.0 ppm (s ancho, 0.8H, ON$\underline{NH}CH_2CF_3$); $^{13}$C RMN (DMSO): δ = 39.86 ppm (q, $^2J_{CF}$ = 34.99 Hz, $^+NH_3\underline{CH_2}CF_3$), δ = 44.4 ppm (q, $^2J_{CF}$ = 34.6 Hz, ONNH$\underline{CH_2}CF_3$), δ = 122.44 ppm (q, $^1J_{CF}$ = 279.74 Hz, $^+NH_3CH_2\underline{CF_3}$), δ = 123.53 ppm (q, $^1J_{CF}$ = 277.71 Hz, ONNH$CH_2\underline{CF_3}$). Frecuencias FTIR: ν(HNNO): 1547 cm$^{-1}$, ν(HN$^{15}$NO): 1534 cm$^{-1}$. Absorción UV-visible en agua: $\lambda_{max}$ ($\varepsilon_{max}$ in M$^{-1}$ cm$^{-1}$): 195(2.3.10$^4$), 321(1.6x10$^3$), 384(10$^3$), 436(6.5x10$^3$). Señales más importantes de ESI-MS: para M = $[IrCl_5(ONN(H)CH_2CF_3)]^{2-}$, $[M + K]^-$ = 536.789 m/z (calc. 536.7877), $[M – Cl]^-$ = 462.853 m/z (calc. 462.9856).

*$[IrCl_5$(N-nitroso-bencilamina)$]^{2-}$(**IIIb**).* Datos para la sal de tetrafenilfosfonio (Ph = fenilo, $C_6H_5$). $^1$H RMN (DMSO): δ = 4.67 y 4.76 ppm (s, 2H, ONNH$\underline{CH_2}$Ph), δ = 13.00 ppm (s ancho, 1H, ON$\underline{NH}CH_2CF_3$), δ = 7.24–7.34 ppm (m, 5H, ONNH$CH_2\underline{Ph}$), δ = 7.72–8 ppm (m, 42H, $2PPh_4$). $^{13}$C RMN (DMSO): δ = 48.5 ppm (s, ONNH$\underline{CH_2}$Ph), δ = 127.4-128.5 ppm y 134.6 ppm (ONNH$CH_2\underline{Ph}$),

δ = 130.4, 130.5, 134.5, 134.6, 135.2, 135.3 ppm (s, $2PPh_4$). Refinamiento y colección de datos para: $C_{55}H_{48}N_2O_4P_2Cl_5Ir$: $(PPh_4)_2[IrCl_5(ONNHC_7H_7)].3H_2O$ (los protones del agua no están incluidos en el refinamiento de RX), $M_r$: 1232.34, aspecto del cristal: prismas anaranjados, sistema triclínico, dimensiones: 0.20 x 0.10 x 0.10 $mm^3$, groupo de simetría = P(–1) (#2), $a$ = 14.034(3) Å, $b$ = 14.109(3) Å, $c$ = 16.251(3) Å, $\alpha$ = 87.69(3)°, $\beta$ = 65.47(3)°, $\gamma$ = 66.00(3)°, $V$ = 2643.0(9) $Å^3$, $Z$ = 2, $D_x$ = 1.548 Mg $m^{-3}$, $\lambda$ = 0.71073 Å, parámetros de celda obtenidos a partir de 11071 reflexiones, $\theta$ = 2.55–27.48°, $\mu$ = 2.886 $mm^{-1}$, $T$ = 120(2) K, $T_{min}$ = 0.5960, $T_{max}$ = 0.7612, 7588 reflexiones independientes medidas, 6738 reflexiones con > $2\sigma(I)$, $\theta_{max}$ = 23.26°, $h$ = –13 → 15, $k$ = –15 → 15, $l$ = 0 → 18, refinamiento basado en $F^2$, $R$ = 0.0533 (para datos con $F^2 > 2\sigma(F^2)$), $wR(F^2)$ = 0.1153, $S$ = 1.242, $R_1$ = 0.0619 sobre 7588 / 612 reflections / parameters, mayor pico de densidad electrónica = 2.638 $eÅ^{-3}$, los átomos de H se trataron bajo un refinamiento restringido e independiente.

Datos para la sal de amonio y potasio. $^1$H RMN (DMSO): δ = 4.04 ppm (s, 2H, $^+NH_3\underline{CH_2}Ph$), δ = 4.74 y 4.76 ppm (s, 2H, $ONNH\underline{CH_2}Ph$), δ = 8.08 ppm (s ancho, 2.5 H, $\underline{^+NH_3}CH_2Ph$), δ = 13.1 ppm (s ancho, 0.6H, $ON\underline{NH}CH_2CF_3$), δ = 7.3–7.4 ppm (m, 5H, $^+NH_3CH_2\underline{Ph}$), δ= 7.4–7.5 ppm (m, 5H, $ONNHCH_2\underline{Ph}$). $^{13}$C RMN (DMSO): δ = 43.2 ppm (s, $^+NH_3\underline{CH_2}Ph$), δ = 48.8 ppm (s, $ONNH\underline{CH_2}Ph$), δ = 127.4-128.5 ppm y 134.6 ppm ($ONNHCH_2\underline{Ph}$ y $^+NH_3CH_2\underline{Ph}$). Frecuencias de FTIR: ν(HNNO): 1530 $cm^{-1}$, ν($HN^{15}NO$): 1508 $cm^{-1}$. Absorción UV-visible en agua: $\lambda_{max}$ ($\varepsilon_{max}$ in $M^{-1}$ $cm^{-1}$): 198($4.2x10^4$), 310($1.8x10^3$), 377($6x10^3$), 429($3x10^3$). Análisis elemental de CHNS-O (calculado): C = 24.9% (25.0), H = 2.7% (2.7), N = 6.0% (6.3), para los valores calculados se tuvo en cuenta la relación de 1:0.9 nitrosamina coordinada:sal de amonio encontrada por $^1$H RMN con estándar interno. Las señales más importantes de ESI-MS: para M = $[IrCl_5(ONN(H)CH_2C_6H_5)]^{2-}$, $[M + K]^-$ = 544.834 m/z (calc. 544.8313), $[M – Cl]^-$ = 470.900 m/z (calc. 470.8990).

*$[IrCl_5$(N-nitroso-n-butilamina)$]^{2-}$(**IIIc**).* Los productos obtenidos a temperatura ambiente fueron: $N_2$(g), *n*-butanol (*sc*), $[IrCl_5(NH_2C_4H_9)]KNH_3C_4H_9$ (*s*) y *N*-nitroso- *n*-butilamina coordinada con un rendiemiento del 30%. Cuando la reacción es llevada a cabo a –35°C, el rendimiento de la nitrosamina aumenta al 78%. Los datos para este compuesto son: $^1$H RMN (DMSO): δ = 0.91 ppm (m, 7H, $^+NH_3CH_2(CH_2)_2\underline{CH_3}$ y $ONNHCH_2(CH_2)_2\underline{CH_3}$), δ = 1.35 ppm (m, 4H, $^+NH_3CH_2(\underline{CH_2})_2CH_3$), δ = 1.52 ppm (m, 4H, $ONNHCH_2(\underline{CH_2})_2CH_3$), 2.77 ppm (t ancho, 2H, $^+NH_3\underline{CH_2}(CH_2)_2CH_3$), 3.58 ppm (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.69 Hz, $ONNH\underline{CH_2}(CH_2)_2CH_3$), δ = 7.5 ppm (s ancho, 2.2 H, $\underline{^+NH_3}CH_2(CH_2)_2CH_3$), δ = 12.8 ppm (s ancho, 0.7H, $ON\underline{NH}CH_2(CH_2)_2CH_3$). $^{13}$C RMN (DMSO): δ = 13.2 ppm (s, $^+NH_3CH_2(CH_2)_2\underline{CH_3}$ y $ONNHCH_2(CH_2)_2\underline{CH_3}$), δ= 18.9 ppm (s, $^+NH_3CH_2(\underline{CH_2})_2CH_3$), δ = 28.7 y 29.2 ppm (s, $ONNHCH_2(\underline{CH_2})_2CH_3$), 38.6 ppm (s, $^+NH_3\underline{CH_2}(CH_2)_2CH_3$), 44.9 ppm (s, $ONNH\underline{CH_2}(CH_2)_2CH_3$). Frecuencias de FTIR: ν(HNNO): 1535 $cm^{-1}$, ν($HN^{15}NO$): 1487 $cm^{-1}$. Absorción UV-visible en DMSO: $\lambda_{max}$ ($\varepsilon_{max}$ in $M^{-1}$ $cm^{-1}$): 260($2x10^3$), 322($2.3x10^2$), 363($2.7x10^2$),

422(93). Análisis elemental de CHNS-O (calculado): C = 15.7% (15.8), H = 3.4% (3.7), N = 6.9% (7.0), para los valores calculados se tuvo en cuenta la relación de 1:0.9 nitrosamina coordinada:sal de amonio encontrada por $^1$H RMN con estándar interno. Señales más importantes de ESI-MS: para M = $[IrCl_5(ONN(H)C_4H_9)]^{2-}$, $[M + K]^-$ = 510.834 m/z (calc. 510.8473), $[M + NH_3C_4H_9]^-$ = 545.972 m/z (calc. 545.9805).

*[IrCl$_5$(N-nitrosociclopropilamina)]$^{2-}$(**IIId**).* Los productos obtenidos a temperatura ambiente fueron: $N_2$(*g*), ciclopropanol (*sc*), diversos alcanos y alquenos producto de la apertura del anillo encontrados en solución y $[Ir(Cl)_5(CH_3CN)]K(NH_3CH(CH_2)_2.xCH_3CN$ (*s*) con un rendimiento del 50%. Caracterización del producto sólido: $^1$H RMN (DMSO): δ = 3.00 ppm (s, $CH_3CN$ coordinado); $^{13}$C RMN (DMSO): δ = 2.3 and 113.5 ppm (s, $CH_3CN$ coordinado) (para los datos del contraión ver más adelante); Análisis elemental de CHNS-O (calculado): C = 11.9% (11.8), H = 2.3% (2.2), N = 5.8% (5.5); Señales más importantes de ESI-MS: para M = $[IrCl_5(CH_3CN)]^{2-}$, $[M - Cl - AcN]^-$ = 332.8319 m/z (calc. 332.8383), $[M - Cl + K]^{-\bullet}$ = 412.8429 m/z (calc. 412.8286), $[M + K]^-$ = 488.8628 m/z (calc. 488.8240). Cuando la reacción es llevada a cabo a –35°C, se obtiene la nitrosamina coordinada como producto mayoritario con un rendimiento del 92%.

Datos para la nitrosamina coordinada: $^1$H RMN (DMSO): δ = 0.60 y 0.72 ppm (m, 4H, $^+NH_3CH(\underline{CH_2CH_2})$, δ = 0.66 y 0.91 ppm (m, 4H, ONNH $CH(\underline{CH_2CH_2})$, δ = 2.52 ppm (m, 1H, $^+NH_3\underline{CH}(CH_2CH_2)$, δ = 3.16 ppm (m, 1H, $ONNH\underline{CH}CH_2CH_2$), δ = 8.5 ppm (s ancho, 3H, $\underline{^+NH_3}CHCH_2CH_2$), δ = 12.5 ppm (s ancho, 0.8H, $ONN\underline{H}CHCH_2CH_2$). $^{13}$C RMN (DMSO): δ = 3.8 ppm ($^+NH_3CH(\underline{CH_2CH_2})$, δ = 6.5 ppm ($ONNHCH(\underline{CH_2CH_2})$, δ = 22.9 ppm ($^+NH_3\underline{CH}(CH_2CH_2)$, δ= 29.2 ppm ($ONNH\underline{CH}CH_2CH_2$). Frecuencias de FTIR: ν(HNNO): 1410 cm$^{-1}$, ν(HN$^{15}$NO): 1394 cm$^{-1}$. Absorción UV-visible en DMSO: $\lambda_{max}$ ($\varepsilon_{max}$ in M$^{-1}$ cm$^{-1}$): 260(2x10$^3$), 326(6.9x10$^2$), 353(7x10$^2$), 379(5.4x10$^2$), 420(2.6x10$^2$). Análisis elemental de CHNS-O (calculado): C = 13.2% (13.0), H = 2.7% (2.6), N = 7.3% (7.6).

*[IrCl$_5$(N-nitroso-9-octiladenina)]$^{2-}$(**IIIe**).* $^1$H RMN (DMSO) (datos para el complejo con una relación nitrosamina coordinada: sal de amonio 1:2): δ= 0.84 ppm (t, 5 H, $CH_3$ del $C_8H_{17}$), δ= 1.4 ppm y 2.0 ppm (m, 21 H, $CH_2$ del $C_8H_{17}$), δ= 4.12 ppm (t, 1 H, $^3J_{HH}$ = 7.08 Hz, $CH_2$ unido al anillo indólico perteneciente a la sal de amonio), δ= 4.28 ppm (t, 2 H, $^3J_{HH}$ = 7.08 Hz, $CH_2$ unido al anillo indólico perteneciente a la nitrosamina), δ= 7.75 ppm (s ancho, 2 H, sal de amonio, señal del $NH_3^+$), δ= 8.24 ppm y 8.26 ppm (s, 2 H, señales del anillo indólico pertenecientes a la sal de amonio), δ= 8.64 ppm y 8.74 ppm (s, 2 H, señales del anillo indólico pertenecientes a la nitrosamina), 14.48 ppm (s, 0.7 H, $ONN\underline{H}$ $C_{13}H_{19}N_4$). $^{13}$C RMN (DMSO): δ= 13.66 ppm ($CH_3$ del $C_8H_{17}$), δ= 21.78, 21.62, 25.62, 28.10, 28.22, 28.94, 30.88 ppm ($CH_2$ del $C_8H_{17}$), δ= 43.11 ppm ($CH_2$ unido al anillo indólico perteneciente a la sal de amonio), δ= 43.4 ppm ($CH_2$ unido al anillo indólico perteneciente a la nitrosamina), δ=

117.84, 140.01, 145.26, 148.09, 150.68 ppm (C1, C4, C5, C2, C3 señales del anillo indólico pertenecientes a la sal de amonio), δ= 123.38, 143.39, 145.256, 147.29, 148.39 ppm (C1, C4, C5, C2, C3 señales del anillo indólico pertenecientes a la nitrosamina). Frecuencias de FTIR: ν(HNNO): 1449 y 1438 $cm^{-1}$, ν($HN^{15}NO$): 1436 y 1430 $cm^{-1}$. Absorción UV-visible en agua: $\lambda_{max}$ ($\varepsilon_{max}$ in $M^{-1}$ $cm^{-1}$): 263(4.5x$10^3$), 271(4x$10^3$), 325(2x$10^3$), 384($10^3$), 427(7x$10^2$). Señales más importantes de ESI-MS: para M = $[IrCl_5(ONN(H)C_{13}H_{19}N_4)]^{2-}$, $[M + HCl]^{\bullet-}$ = 610.040 m/z (calc. 609.9975), $[M - Cl + H_2O]^-$ = 629.034 m/z (calc. 629.0158).

*Síntesis General de $[IrCl_5$(N,N'-dinitrosaminas)$]^{2-}$ (nitrosaminas secundarias).* Para la preparación de la correspondiente *N,N'*-dinitrosamina, 41 μL (0,242 mmol) de *n*-dibutilamina (**IIf**) para la de $[IrCl_5$(*N,N'-n*-nitrosodibutilamina)$]^{2-}$ (**IIIf**) y 16,03 mg (0,069 mmol) de melatonina (**IIg**) (disueltos en 0,25 mL de acetonitrilo) para la de $IrCl_5$(*N*-nitrosomelatonina)$]^{2-}$ (**IIIg**), se agregaron bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente a 10 mg (0,023 mmol) de $K[IrCl_5(NO)]$ en 0,25 mL de acetonitrilo. Para ambas reacciones el producto resultante fue la nitrosamina secundaria coordinada, $[IrCl_5(ONNR_2)]^{2-}$ con R = $-C_4H_9$ para **IIIf** y $R_2$ = $-C_{13}H_{16}NO_2$ para **IIIg**, Para **IIIf**, los contraiones resultaron ser sales de amonio mientras que para **IIIg,** se observó sal de amonio y potasio.

*Algunas Propiedades Generales de las nitrosaminas secundarias.* Los colores de las nitrosaminas secundarias observados fueron, marrón claro para **IIIf** y violeta intenso para **IIIg**. **IIIf** resultó ser soluble en acetonitrilo mientras que **IIIg** no. Ambos compuestos resultaron ser solubles en agua, DMF y DMSO, este último fue el solvente elegido para realizar los experimentos de RMN.

*$[IrCl_5$(N,N'-nitroso-n-dibutilamina)$]^{2-}$(**IIIf**).* Los datos para este compuesto son: $^1$H RMN (DMSO): δ = 0.89 ppm (m, 16.6H, 2 $^+NH_2(CH_2(CH_2)_2\underline{CH_3})_2$ y $ONN(CH_2(CH_2)_2\underline{CH_3})_2$), δ = 1.33 ppm (m, 9H, 2 $^+NH_2(CH_2(\underline{CH_2})_2CH_3)_2$), δ = 1.12, 1.30, 1.37 y 1.69 ppm (m, 7H, $ONN(CH_2(\underline{CH_2})_2CH_3)_2$), 2.85 ppm (t ancho, 8H, $^+NH_2(\underline{CH_2}(CH_2)_2CH_3)_2$), 3.50 y 4.06 ppm (2t, 4H, $^3J_{HH}$ = 7.75 Hz, $ONN(\underline{CH_2}(CH_2)_2CH_3)_2$), δ = 8.47 ppm (s ancho, 3.6 H, 2 $^+\underline{NH_2}(CH_2(CH_2)_2CH_3)_2$), $^{13}$C RMN (DMSO): δ = 13.46 y 13.36 ppm (s, $^+NH_2(CH_2(CH_2)_2\underline{CH_3})_2$ y $ONN(CH_2(CH_2)_2\underline{CH_3})_2$), δ= 19.28 ppm (s, $^+NH_2(CH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3)_2$), δ = 19.12 y 18.82 ppm (s, $ONN(CH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3)_2$), 27.35 ppm (s, $^+NH_2(CH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3)_2$), 27.54 y 29.63 ppm (s, $ONN(CH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3)_2$), 46.73 ppm (s, $^+NH_2(\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3)_2$), 42.73 y 51.18 ppm (s, $ONN(\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3)_2$).

*$[IrCl_5$(N-nitrosomelatonina)$]^{2-}$(**IIIg**).* La asignación de los datos se realizó según la referencia 22 la cual está relacionada con la nitrosomelatonina libre. Por el momento, no se cuenta con datos suficientes como para afirmar que los dos isómeros de nitrosomelatonina postulados para el análogo libre se encuentren presentes en el producto coordinado. La duplicación de las señales observadas

probablemente se debe a la presencia del contraión, sal de amonio. Los datos para este compuesto son: $^1$H RMN (DMSO): δ= 1.90 y 1.92 ppm (2s, 6 H, $CH_3O(Trp)CH_2CH_2NHC(O)\underline{CH_3}$ y $CH_3O(Trp–NNO)CH_2CH_2NHC(O)\underline{CH_3}$), δ= 2.72 y 2.89 ppm (2m, 3.3 H, $CH_3O(Trp)\underline{CH_2}CH_2NHC(O)CH_3$ y $CH_3O(Trp–NNO)\underline{CH_2}CH_2NHC(O)CH_3$), δ= 3.32 y 2.30 ppm (2m, 3.7 H, $CH_3O(Trp)CH_2\underline{CH_2}NHC(O)CH_3$ y $CH_3O(Trp–NNO)CH_2\underline{CH_2}NHC(O)CH_3$), δ= 3.89 y 3.90 ppm (2s, 6 H, $\underline{CH_3}O(Trp)CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ y $\underline{CH_3}O(Trp–NNO)CH_2CH_2NHC(O)CH_3$), entre 6.6 y 7.4 ppm varios multipletes asignables al triptofano (Trp), luego hay una señal alrededor de 10 ppm, la cual pueda atribuirse a $–NH_2^+$.

La descripción de la instrumentación, la metodología computacional y las fuentes de los reactivos empleados en este Capítulo fue realizada en el Capítulo 2.

## Nota Final

Los resultados presentados en este Capítulo forman parte del artículo recientemente enviado a la revista *Oraganometallics*: "*Synthesis, structure and reactivity of aliphatic primary nitrosamines stabilized by coordination to* $[IrCl_5]^{2-}$". Di Salvo, F.; Estrin, D.A.; Leitus, G.; Doctorovich, D., el cual es el trabajo completo de la comunicación anteriormente publicada: *Formation of coordinated nitrosamines by reaction of* $K[IrCl_5NO]$ *with primary amines* Doctorovich, F.; Di Salvo, F.; Escola, N.; Trápani, C.; Shimon, L. *Organometallics,* **2005***, 24, 4707-4709.* Los resultados relacionados a los estudios por espectrometría de masa Electrospray de las nitrosaminas y otros nitrosocompuestos coordinados a $[IrCl_5]^{2-}$ se han presentado en el artículo: *Electrospray ionization mass spectrometry of a novel family of complexes in which various nitroso compounds are stabilized via coordination to* $[IrCl_5]^{2-}$. Escola, N.; Di Salvo, F.; Haddad, R.; Perissinotti, L.; Nogueira Eberlin, M.; Doctorovich, F. *Inorg. Chem.* **2007***, 46*, 4827–4834.

## Bibliografía


(1) Magee, P. N.; Barnes, J. M. *Br. J. Cancer.* **1956**, *10*, 114.

(2) These agents include: $N_2O_4$, ClNO, BuONO, $NO^+$ and acidified $NO_2^-$ salts, *see* Lee, J.; Chen, L.; West, A. H.; Richter-Addo, G. B. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1019.

(3) Mirvish, S. S. *Toxicol. Appl.Pharmacol.* **1975**, *31*, 325.

(4) Ridd, J. H. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1961**, *15*, 418.

(5) Hecht, S. S.; *Chem. Res. Toxicol*. **1998**,*11*, 1998, 560.

(6) Caulfield, J.; Wishnok, J.; Tannenbaum, S. *The Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273* (21), 12689.

(7) (a) Mohrig, J. R.; Keegstra, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5492. (b) Berner, D.; McGarrity, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3135.

(8) Bowden, W. L.; Little, W. F.; Meyer, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4340.

(9) (a) Ho, J.; Fishbein, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6611. (b) Finneman J. I.; Fishbein, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7134

(10) Keefer, L. K.; Wang, S.; Anjo, T.; Fanning, J. C.; Day, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2800

(11) Freeman, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983***, 105,* 2725.

(12) Huber, R.; Langer, R.; Hoppe, *W. Acta Crystallogr.* **1965**, *18,* 467.

(13) Malatesta, L.; La Monica, G.; Manassero, M.; Sansoni, M. *Gazz.. Chim. Izal.* **1980***, 110,* 113.

(14) Alcock, N. W.; Goodman, P. D.; Kemp, T. J. *J. Chem. SOC.Perkin,* **1980***, 2, 1093*

(15) Lalor, F. J.; Desmond, T. J.; Ferguson, G. Siew, P. Y. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, *10*, 1981.

(16) Lin–Vien, D.; Colthup, N. B.; Fateley, W. G.; Grassetti, J. G. *The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules*; AP, INC. San Diego, CA. USA, 1991; p 194.

(17) A.B.Lever Inorganic Electronic Spectroscopy; Second ed.; 1984.

(18) Escola, N.; Llebaría, A.; Leitus, G.; Doctorovich, F. *Organometallics* **2006**, *25*, 3799.

(19) Perissinotti, L. L.; Estrin, D. A.; Leitus, G.; Doctorovich, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2512.

(20) Bottomley F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1975**, *23*, 2538

(21) Bunton, C. A.; Wolfe, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974,** *96*, 7747.

(22) Turjanski, A. G.; Leonik, F.; Estrin, D. A.; Rosenstein, R. E.; Doctorovich, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10468.

# Capítulo 5

## DESCOMPOSICION DE NITROSAMINAS ALIFATICAS PRIMARIAS

Como se ha presentado en los Capítulos 1 y 4, en el mecanismo que describe la nitrosación de aminas pueden observarse diferentes intermediarios siendo las nitrosaminas (RNH–N=O) el primero de ellos, seguidas por los ácidos diazóicos (RN=N–OH), los que por pérdida del $OH^-$ dan lugar a los iones diazonio ($RN{\equiv}N^+$) (ver Esquema 1.3 y Ec. 5.1). Por otro lado, se ha tratado el tema de la relevancia de los iones diazonio dada su vinculación con la síntesis orgánica y con el estudio mecanístico de reacciones de interés bioquímico como puede ser la deaminación de las bases del ADN mediante la interacción con el NO y otros derivados. También, se ha discutido la enorme influencia que tiene la amina que actúa como nucleófilo en las reacciones de nitrosación o diazotación, dada la mayor estabilidad de los diazonios aromáticos con respecto a los análogos alifáticos. Asimismo, las reacciones de diazotación de aminas aromáticas llevadas a cabo mediante el empleo de complejos nitrosilados, como el $[Ru(bipy)_2(NO)Cl]^{2+}$ (**Ib,** bpy = *2,2*'-bipiridina), generaron una interesante alternativa que posibilitó la obtención de iones diazonio estabilizados por coordinación a metales de transición.[1]

$$\underset{\substack{\textbf{AMINA}\\ \textbf{II}}}{R_1NH_2} + NO^+ \xrightarrow{-H^+} \underset{\substack{\textbf{NITROSAMINA}\\ \textbf{III}}}{\left[R_1NH-N{=}O\right]} \longleftrightarrow \underset{\substack{\textbf{AC. DIAZOICO}\\ \textbf{IV}}}{\left[R_1N{=}N-OH\right]} \xrightarrow{-OH^-} \underset{\substack{\textbf{DIAZONIO}\\ \textbf{V}}}{R_1N{\equiv}N^+} \qquad (5.1)$$

La reacción estudiada en el Capítulo anterior, nitrosación de aminas alifáticas con $[IrCl_5(NO)]^-$ (**Ic**), terminó teniendo un curso que no se esperaba a priori. Se podría decir de alguna manera que dada la insolubilidad y extraordinaria estabilidad de las nitrosaminas primarias alifáticas coordinadas a iridio, la reacción se interrumpió en ese paso sin llegar al ión diazonio (ver Figura 5.1 donde figuran los compuestos mencionados). Una vez estudiadas éstas completamente, el desafío planteado se relacionó por un lado, con estudiar la descomposición de las mismas mediante el empleo de distintas condiciones de reacción y por otro, tratar de alcanzar el máximo objetivo posible, el de obtener por primera vez un diazonio alifático estabilizado. Es importante recordar que las reacciones de diazotación de aminas alifáticas por medio de agentes nitrosantes comunes como pueden ser nitritos en medio ácido, dan lugar a muchísimos productos entre los cuales se pueden mencionar a diversos alcoholes y alquenos,[2] y solo existen unos pocos casos de diazonios alifáticos detectados en medios superácidos y temperaturas cercanas a los –78°C.[3]

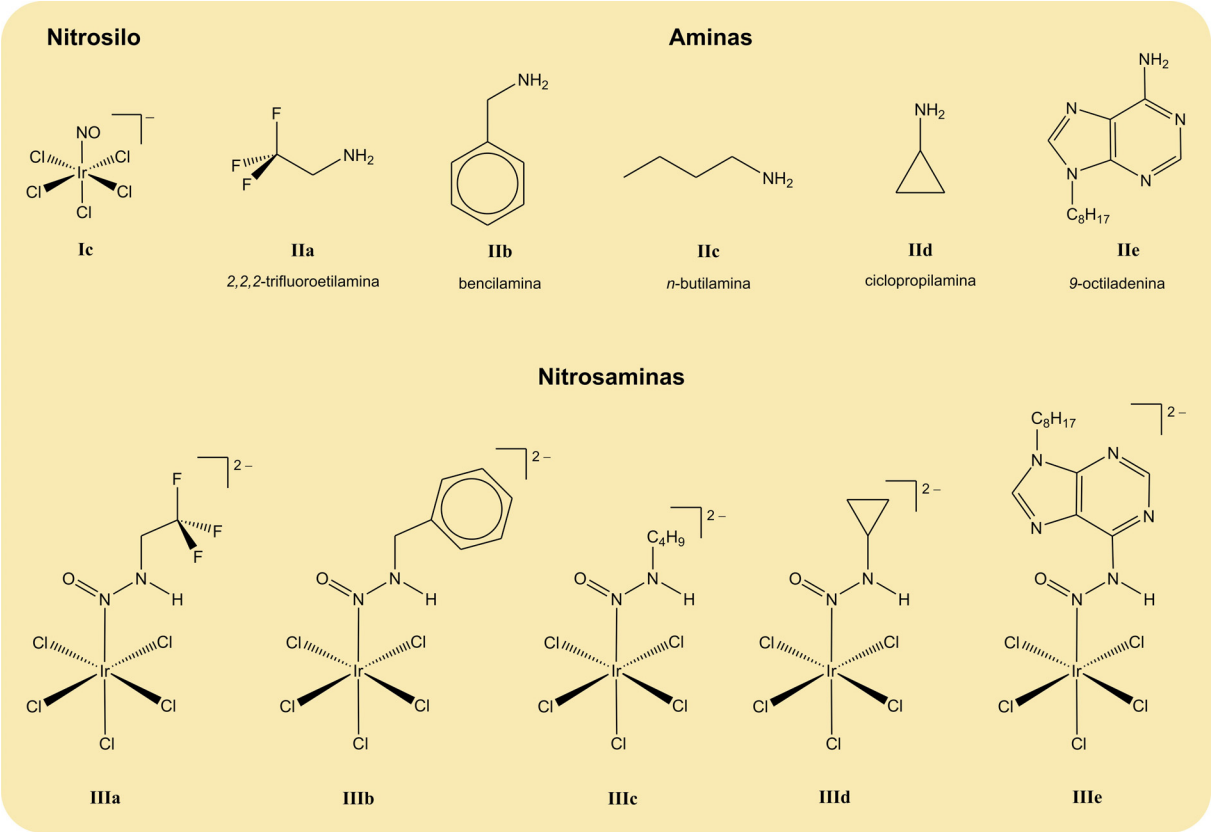



**FIGURA 5.1**. Referencias de los compuestos utilizados en los Capítulos 4 y 5.

A continuación se presentará el estudio de descomposición de todas las nitrosaminas alifáticas coordinadas a $[IrCl_5]^{2-}$ (**IIIa** a **IIIe**) estudiadas en el Capítulo anterior mediante distintas condiciones de reacción. Además, se realizará un estudio del mecanismo propuesto mediante cálculos de DFT en vacío y utilizando un modelo de solvente. Se discutirán también los distintos factores que determinan

las diferentes estabilidades de las nitrosaminas empleadas y además se presentará por primera vez evidencias directas de un ión diazonio alifático estabilizado a temperatura ambiente

## Estabilidad de las Nitrosaminas Coordinadas

### *Descomposición Espontánea*

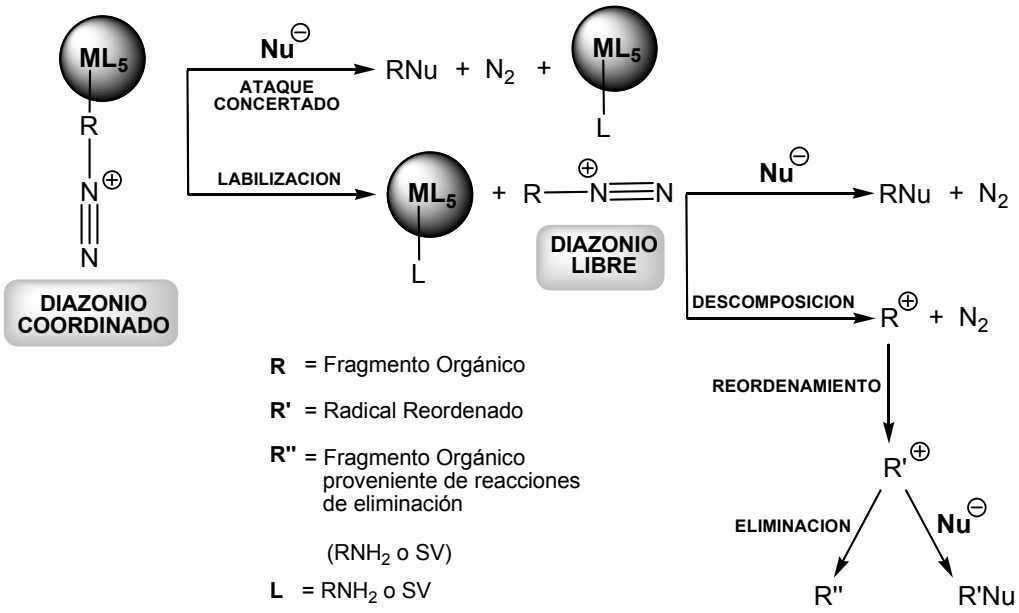
En el Capítulo anterior se presentó la reacción de obtención de las nitrosaminas coordinadas señalando brevemente las diferencias encontradas en cuanto a la estabilidad de cada una de ellas. Esta observación se realizó en base a, llamémosla, la descomposición espontánea de algunas de las nitrosaminas luego de obtenerlas.[i] Las condiciones óptimas para obtener buenos rendimientos de las nitrosaminas derivadas de la *n*-butilamina y la ciclopropilamina, **IIIc** y **IIId**, requirieron trabajar a temperaturas menores a 0°C, pero para el resto se pudo desarrollar la síntesis a temperatura ambiente. Como se planteó, para estos dos casos a temperatura ambiente se observó la descomposición de las nitrosaminas para dar otros productos más estables como, nitrógeno gaseoso, alcoholes y aminas coordinadas, entre otros (ver más adelante). Este hecho indica que estas nitrosaminas evolucionaron al correspondiente ión diazonio, el cual fue posteriormente atacado de manera concertada por nucleófilos presentes en el medio (primera reacción parte superior del Esquema 5.1), o bien por otro lado, éste se descompuso y fue así atacado por nucleófilos, o dio lugar a reacciones de eliminación (parte inferior y derecha del Esquema 5.1). Lo que se propone es que si la reacción de ataque nucleofílico ocurre directamente sobre el diazonio coordinado, los productos mantendrán al fragmento orgánico inalterado. Por otro lado, si el ión diazonio se labiliza, el mismo se comportará de manera análoga a la observada para las diazotaciones tradicionales sobre aminas alifáticas (ver Esquema 1.2 del Capítulo 1).

Una manera sencilla de evitar lo anteriormente mencionado y así preservar la nitrosamina ya formada, fue extraer rápidamente el sobrenadante, dado que el mismo contenía especies activas como $OH^-$ o $H_2O$ generadas durante la propia reacción. Para **IIIc** y **IIId**, esto se debió hacer inmediatamente después de detectada la formación de nitrosamina pero, para el resto no se observó una dependencia tan importante con el tiempo de extracción del sobrenadante. Un seguimiento por RMN permitió llegar a la conclusión que por ejemplo **IIIb** en contacto con el sobrenadante de reacción, se descompuso luego de aproximadamente una semana y en el caso de **IIIa** o **IIIe**, luego de meses se observó que la nitrosamina se encontraba prácticamente inalterada.

---

[i] Recordar que la reacción de obtención de nitrosaminas se lleva a cabo mediante la reacción de la amina correspondiente con el complejo $[IrCl_5(NO)]^-$ disuelto en acetonitrilo anhidro en relación amina:complejo 2:1. Para todos los casos la nitrosamina coordinada precipita del medio de reacción.

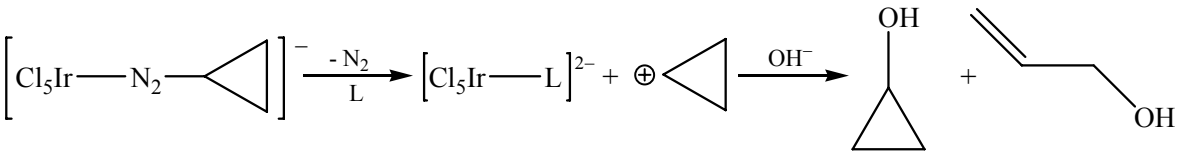
**Esquema 5.1. Esquematización de la diferencia de estabilidad entre los iones diazonio alifáticos coordinados y libres. Abajo a la derecha se pueden ver además las reacciones de descomposición que experimentan los iones diazonio libres.**




*Productos de Descomposición*

Para los tres casos donde se observó descomposición de la nitrosamina por medio del $OH^-$ o $H_2O$ presente en el medio de reacción, los productos fueron el alcohol correspondiente (**VII**), la amina coordinada (**VI**) y nitrógeno gaseoso (Ec. 5.2). Para **IIId**, también se detectaron otros productos provenientes de reordenamiento del carbocatión generados al labilizarse el ión diazonio correpondiente y además, el complejo $[Ir(Cl)_5(CH_3CN)]K(c\text{-}C_3H_5NH_3).xCH_3CN$ resultado del desplazamiento de algún ligando orgánico por el solvente de la reacción (ver Esquema 4.1). La información encontrada en literatura para la nitrosación tradicional de **IId** muestra la formación de los mismos productos encontrados para el presente caso (ver Ec. 5.3, donde L = acetonitrilo o amina).[4] Sin embargo, no existen evidencias previas que indiquen condiciones apropiadas donde algún diazo-intermediario derivado de esta amina haya sido aislado o incluso detectado.[5]

$$\left[Cl_5Ir\text{—}N_2R\right]^- \xrightarrow[RNH_2]{OH^-} ROH + \left[Cl_5Ir\text{—}NH_2R\right]^{2-} + N_2 \qquad (5.2)$$




(5.3)

Analizando el hecho de que para la mayoría de las nitrosaminas que sufrieron algún tipo de descomposición no se observaron productos de reordenamiento, dos conclusiones importantes pueden destacarse. La primera es que no se detectó la labilización del ligando cloruro, demostrando nuevamente la inercia del fragmento $[IrCl_5]^{2-}$. Los resultados son muy diferentes cuando el complejo nitrosante utilizado es $[Ru(bpy)_2Cl(NO)]^{2+}$ (**Ib**), la reacción de este compuesto con las aminas **IIa** y **IIc** dio lugar a la formación de los correspondiente cloroalcanos, *1*-cloro-*2,2,2*-trifluoroetano y *1*-clorobutano respectivamente como productos importantes de la misma.[ii] La segunda, se relaciona con lo ya mencionado en torno a la estabilidad que demostraron tener los diazonios coordinados; solo en el caso de **IIId** hubo evidencias concreta de labilización dado que se observó un producto de reordenamiento como el alcohol alílico en proporciones importantes.

## Reactividad de las Nitrosaminas Coordinadas

El estudio de reactividad de las nitrosaminas se pudo llevar a cabo mediante la reacción de descomposición controlada utilizando diferentes ácidos fuertes como el ácido clorhídrico (HCl), trifluoroacético (TFA) o perclórico ($HClO_4$). A la nitrosamina disuelta en agua o en DMSO (dependiendo de la nitrosamina y el ácido) se le agregaron entre 2 y 10 equivalentes de ácido, se dejó reaccionar unos minutos para **IIIc** y **IIId** y unas 12 horas para las otras, y luego se procedió a extraer con $CH_2Cl_2$ para aislar los productos orgánicos derivados de la misma. Estas soluciones fueron analizadas por CG-MS y/o $^1$H RMN para lo cual el $CH_2Cl_2$ fue reemplazado por $CDCl_3$. Bajo estas condiciones, fue posible forzar la descomposición de todas las nitrosaminas sintetizadas incluyendo las notablemente más estables **IIIa** y **IIIe**.

En la siguiente sección se discutirá el mecanismo que permite la formación de los iones diazonio y los correspondientes productos de descomposición. El ácido agregado por un lado aceleró la descomposición y por otro, aportó los nucleófilos que atacaron al diazonio dando lugar a los correspondientes productos derivados. Para el caso del HCl, se obtuvieron cloroalcanos y alcoholes, cuando se utilizó TFA, se observaron los alcoholes pero también ésteres provenientes del probable ataque del anión trifluoroacetato ($CF_3COO^-$) del ácido remanente que actuaría como nucleófilo, y para el caso de $HClO_4$ se generaron solo alcoholes. También se realizó la reacción con TFA en presencia de KI obteniéndose en este caso, además de los productos ya mencionados, los iodoalcanos correspondientes (ver Ecuaciones 5.4 a 5.7). Otro ácido que se utilizó fue el DCl (ácido clorhídrico deuterado), para este caso también se obtuvieron el alcohol y cloroalcano pero con los H del carbono $\alpha$ al diazo reemplazados por D; el mecanismo que explica este hecho se presentará más adelante. Junto

[ii] Estas reacciones se presentarán en detalle en el próximo Capítulo.

con los productos originados por ataque nucleofílico al diazonio se detectó la presencia de aminas libres probablemente presentes como contraiones amonio.

$$\left[Cl_5Ir\text{—}NONHR\right]^{2-} \xrightarrow{HCl} ROH + RCl + RNH_2 \qquad (5.4)$$

$$\left[Cl_5Ir\text{—}NONHR\right]^{2-} \xrightarrow{CF_3COOH} ROH + CF_3COOR + RNH_2 \qquad (5.5)$$

$$\left[Cl_5Ir\text{—}NONHR\right]^{2-} \xrightarrow{HClO_4} ROH + RNH_2 \qquad (5.6)$$

$$\left[Cl_5Ir\text{—}NONHR\right]^{2-} \xrightarrow{CF_3COOH/I^-} ROH + CF_3COOR + RI + RNH_2 \qquad (5.7)$$

Otra consecuencia de la descomposición por ácidos, fue la generación de productos de reordenamiento para el caso de las nitrosaminas **IIIc** y **IIId**. No es sorpresa que esto ocurriera para **IIId** ya que en la descomposición espontánea, la cual se da en condiciones suaves mediante pequeñas cantidades de $OH^-$ o $H_2O$, también se observó alcohol alílico como un importante producto. Para el caso de **IIIc** se trató de pequeñas cantidades de *1*-buteno, originado por la reacción de eliminación experimentada por el radical butilo, producto de la labilización y posterior descomposición del ión *n*-butildiazonio (parte inferior derecha del Esquema 5.1).

Todos los productos originados por la descomposición de las nitrosaminas coordinadas por medio del agregado de ácidos o bien por el efecto del sobrenadante, están presentados en la Tabla 5.1. Como se observa, los alcoholes son en la mayoría de los casos los productos mayoritarios y como ya se comentó también se detectaron a las aminas dentro de los productos de descomposición. Solo se han detectado el alcohol alílico y el *1*–buteno como productos originados por reordenamiento de los correspondientes carbocationes, en ambos casos se tratan de productos de descomposición de las nitrosaminas más inestables, **IIIc** y **IIId**. En el caso particular de **IIId** esta observación también está sujeta a que el radical alilo es sumamente estable favoreciendo así la generación de productos derivados del mismo. Por otro lado, es importante mencionar nuevamente que el *1*-buteno se originó en pequeñas cantidades.

**Tabla 5.1: Productos obtenidos de la reacción de las nitrosaminas coordinadas $KRNH_3[IrCl_5(NHNOR)]$ con ácidos fuertes o el sobrenadante de la síntesis de las mismas.**

| Condiciones | Productos detectados por $^1$H RMN y/o GC-MS[a] |
|---|---|
| Nitrosamina sólida en contacto con el sobrenadante de la reacción (sv. $CH_3CN$) | $RCH_2OH$, $[IrCl_5(RCH_2NH_2)]^{2-}$ en relación 1:1 para **IIIa, IIIb, IIIc**<br>alcohol alílico, ciclopropanol, $[IrCl_5(RCH_2NH_2)]^{2-}$ en relación 0,5:0,5:1 para **IIId** |
| HCl | $RCH_2OH$, $RCH_2Cl$, $RCH_2NH_3^+$ para **IIIa, IIIb, IIIc**, en una relación aproximada de 0,9:0,1:1; también se observó 1-5% de *1*-buteno para **IIIc**<br>alcohol alílico, ciclopropanol, ciclopropilamina en una relación 0,75:0,25:1 para **IIId**<br>*9*-octiladenina, 6-cloro-*9*-octiladenina y otros productos desconocidos para **IIIe** |
| DCl | $RCD_2OD$, $RCD_2Cl$ para **IIIa**, **IIIb** (confirmado por la ausencia de la señal del $CH_2$ en el $^1$H RMN)[b] |
| $CF_3COOH$ | $RCH_2OH$, $RCH_2OC(O)CF_3$, $RCH_2NH_3^+$ para **IIIa**, **IIIb**, **IIIc** en una relación aproximada de 0,7:0,3:1; también se observó 1-5% de *1*-buteno para **IIIc**<br>alcohol alílico, ciclopropanol, ciclopropilamina en una relación aproximada de 0,7:0,3:1 para **IIId**<br>*9*-octiladenina y productos desconocidos para **IIId** |
| $CF_3COOH/KI$ | $RCH_2OH$, $RCH_2OC(O)CF_3$, $RCH_2I$, $RCH_2NH_3^+$ para **IIIa**, **IIIb**, **IIIc** |
| $HClO_4$ | $RCH_2OH$, $RCH_2NH_3^+$ para **IIIa**, **IIIb**, **IIIc** en una relación aproximada de 1:1<br>*9*-octiladenina y productos desconocidos para **IIIe** |

[a] La gran volatilidad de los productos derivados de **IIIa** y **IIId**, hicieron difícil su detección por CG-MS por ello, esta técnica solo fue usada para **IIIb**, **IIIc** y **IIIe**. [b] Esta reacción sólo fue ensayada con **IIIa** y **IIIb**, la discusión al respecto se presentará más adelante.

## Detección Directa de un Ión Diazonio Alifático Estabilizado

En base a las evidencias presentadas en la sección anterior, fue interesante evaluar la posibilidad de poder visualizar o detectar a los iones diazonio coordinados intermediarios en el camino de la descomposición de las nitrosaminas. Más aún, es claro que para algunos de los ejemplos estudiados, el ión diazonio demostró ser lo suficientemente estable como para que su labilización no se lleve a cabo generándose así, casi exclusivamente productos provenientes de ataques nucleofílicos concertados hacia el correspondiente ión coordinado. Por ello, se realizaron estudios de descomposición de las nitrosaminas haciendo un monitoreo por $^1$H RMN de las reacciones de adición de ácido a soluciones de las mismas en DMSO. Se pudo observar que **IIIa, IIIb**, **IIIe**, las más estables, se fueron descomponiendo dando lugar a los respectivos iones diazonio que probablemente fueron atacados por los nucleófilos del medio a medida que se generaron. El tiempo de vida media estimado de estas nitrosaminas en este tipo de medios fue de aproximadamente 15 horas, lo que demuestra nuevamente su enorme estabilidad. Para **IIId** ocurre lo mismo pero, inmediatamente después de agregado el ácido o más aún, al disolverla en agua deionizada se observan los productos de descomposición. Por otro

lado, para **IIIc**, la nitrosamina derivada de la *n*-butilamina, lo que se observa es diferente al resto de sus análogas. Cuando ésta se disuelve en DMSO y se agregan 1-2 equivalentes de alguno de los ácidos utilizados para estudiar la descomposición, se observa la formación inmediata de una especie asignada como ión diazonio coordinado; es imposible suponer que se encuentra en forma libre dada la estabilidad demostrada. El tiempo de vida media estimado para el mismo fue de dos horas a 25 C°.

En la Figura 5.2 se muestran los diferentes espectros de $^{1}$H RMN obtenidos cuando se realizó el seguimiento de la reacción de descomposición de **IIIc** mediante el agregado de TFA. En la misma se puede observar en la parte inferior el espectro de la nitrosamina antes de la reacción de descomposición donde a 3,58 ppm, se encuentra el triplete correspondiente al metileno unido al grupo funcional y a 2,77 ppm se ubica el correspondiente a la sal de amonio, contraión del compuesto. En el espectro registrado a los dos minutos de realizado el agregado de ácido, ya se puede detectar la señal asignable al ión diazonio coordinado. La misma se encuentra notablemente aumentada en el espectro tomado a la media hora, donde además se comienza a divisar la señal del *1*-butanol a 3,36 ppm. Esta última junto con la señal de la sal de amonio, que se mantuvo inalterada, son las señales principales que figuran en el espectro registrado a las 24 horas de comenzada la experiencia.

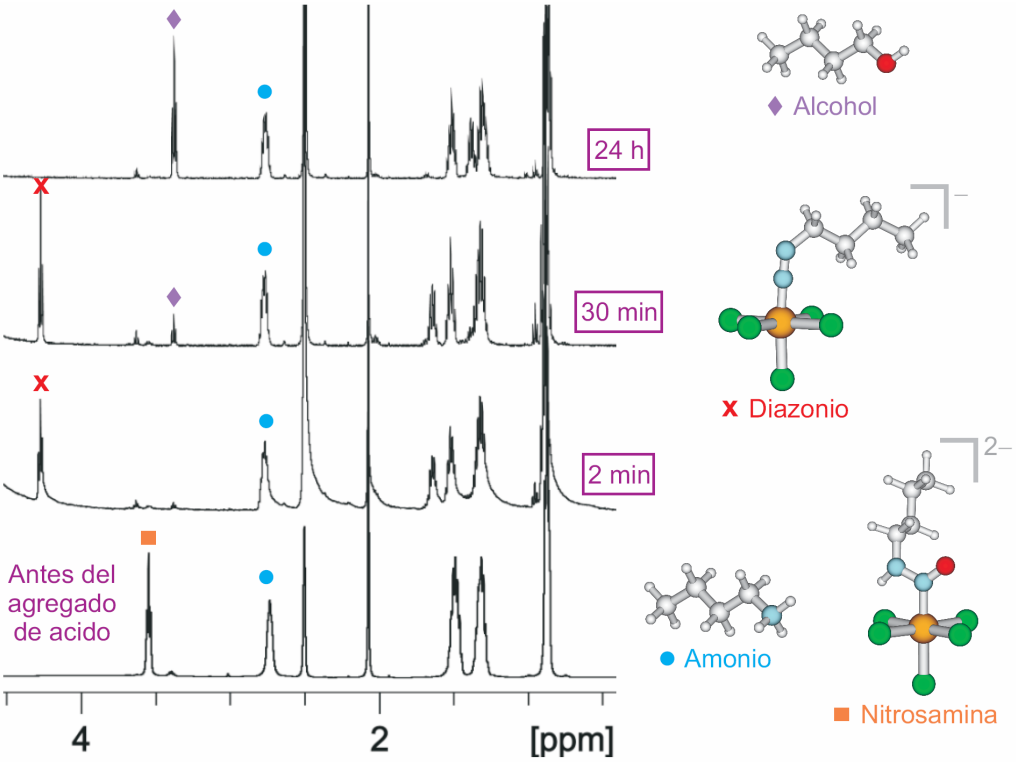



**FIGURA 5.2.** Seguimiento por $^{1}$H RMN de la reacción de descomposición de **IIIc**. Abajo se observa el espectro de la nitrosamina antes de agregar el ácido. Luego, se presentan los espectros a los 2 y 30 minutos y por último (en la parte superior) a las 24 horas de realizada la reacción donde se observa el alcohol, producto de descomposición. A 2,5 ppm se encuentra la señal del DMSO, a 2,1 la correspondiente al acetonitrilo que contenía la nitrosamina sólida disuelta y la señal ancha que se observa al final de los espectros que contienen ácido, corresponde al agua.

La asignación de las señales correspondientes al ión *n*-butildiazonio (corrimiento con respecto a la butilamina es de + 1,98 ppm) se realizó basándose en el corrimiento de +1,78 ppm determinado con respecto a la amina para el ión *2,2,2*-trifluoroetildiazonio, experiencia realizada a –78°C y en medios superácidos,[3] a los corrimientos determinados por cálculos de DFT y a los corrimientos observados también con respecto a la amina de partida, para los núcleos unidos al grupo funcional $–N_2^+$ para los diazonios aromáticos.[6] Además, dada la estabilidad del *n*-butildiazonio coordinado, también fue posible realizar experimentos de RMN 2D y DEPT para confirmar la identidad del mismo. Como se verá más adelante, en el mecanismo de diazotación hay otro intermediario no mencionado aún, el diazoalcano (RCH=N=N), el cual se encuentra en equilibrio con el diazonio. Inicialmente, la señal encontrada podía estar asociada a cualquiera de los dos intermediarios, el *n*-butildiazonio o el diazobutano, pero gracias a los experimentos de multiplicidad de $^{13}C$ RMN (DEPT) se pudo verificar que la misma correspondía al ión diazonio ($–CH_2$ unido al $N_2$) y no al diazoalcano derivado (–CH unido al $N_2$) (ver más adelante la Figura 5.3).

Además de la detección del ión diazonio mediante la descomposición de la nitrosamina, fue posible generarlo cuando se reemplazó el acetonitrilo, solvente de reacción, por DMSO en la reacción de la amina con el nitrosilo de partida. De la misma manera que se observó una vida media de aproximadamente 2 horas para la experiencia ya descripta, para este caso también se obtuvo un ión estabilizado por coordinación a temperatura ambiente y por un tiempo relativamente largo. En la Figura 5.3 se puede ver un espectro DEPT correspondiente al ión diazonio generado mediante la reacción de *n*-butilamina y $[IrCl_5(NO)]^-$ en DMSO deuterado luego de una hora de espera. Como se indicaba anteriormente, a 75,55 ppm se encuentra la señal que corresponde al metileno del diazonio unido al grupo funcional, ubicada a campos muy bajos teniendo en cuenta que se trata de un $CH_2$–, probablemente debido al efecto provocado por el $–N{\equiv}N^+$ unido a él. En la misma Figura, espectro B, se puede ver el DEPT de la misma reacción luego de 48 horas donde se ve claramente la desaparición completa de la señal del *n*-butildiazonio y la generación del *1*-butanol.

Además de los experimentos de RMN, se trató de llevar a cabo el seguimiento por espectroscopía infrarroja tanto de la reacción de descomposición de nitrosamina como la síntesis de la misma en DMSO con el objetivo de visualizar la señal correspondiente al ión diazonio, el $\nu(N{\equiv}N)$. Como se sabe para los iones diazonios coordinados y por cálculos de DFT, los valores de este tipo de estiramientos se encuentran entre los 2000 y 2200 $cm^{-1}$, siendo además señales anchas y poco intensas. Desafortunadamente en dichos experimentos se detectó el decaimiento de las señales de partida, ya sea la del nitrosilo inicial o la de la nitrosamina pero, no se pudo visualizar la aparición de una señal asignable al diazonio. Según los cálculos de DFT la intensidad esperada es muy pequeña y además se debe tener en cuenta que los espectros fueron tomados en solución, factor que también en general tiende a disminuir y ensanchar las señales esperadas.

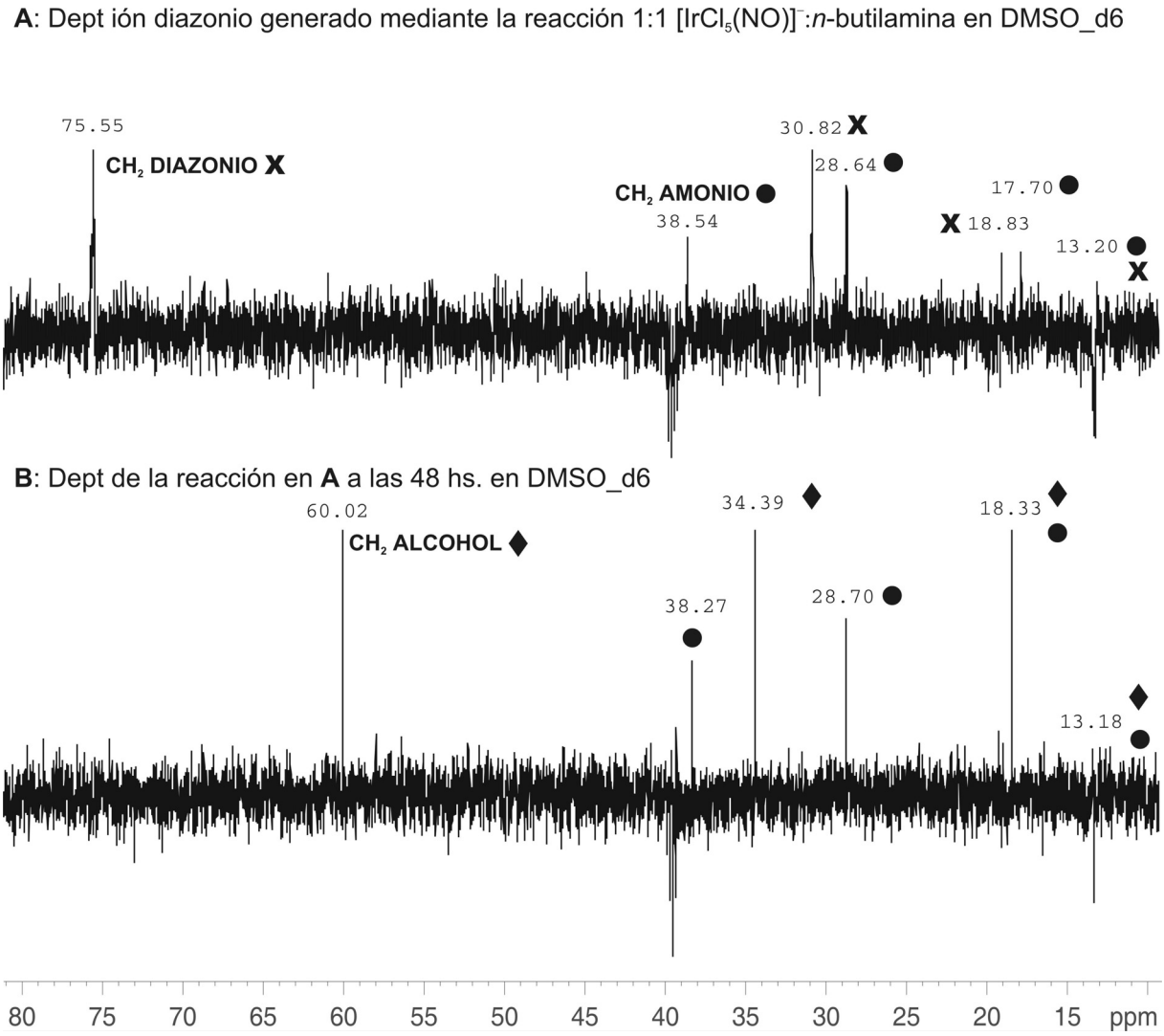



**FIGURA 5.3.** Espectro de DEPT. **A**: espectro a la hora de haber agregado 1 equivalente de nitrosilo a la *n*-butilamina; se observa al ión diazonio y a la sal de amonio (este espectro corresponde al $^1$H RMN A de la Figura A3.1 que se encuentra en el ANexo 3); **B**: espectro a las 48 horas de haber realizado la reacción; se observa como la señal correspondiente al diazonio ha desaparecido y se ha generado *1*-butanol. La señal del DMSO se encuentra a 39,5 ppm

Según la información disponible en literatura, este sería el primer ejemplo de un diazonio alifático observado a temperatura ambiente, en condiciones suaves y que demuestra una clara estabilidad al detectarse durante más de dos horas en solución.

## Mecanismo de Nitrosación

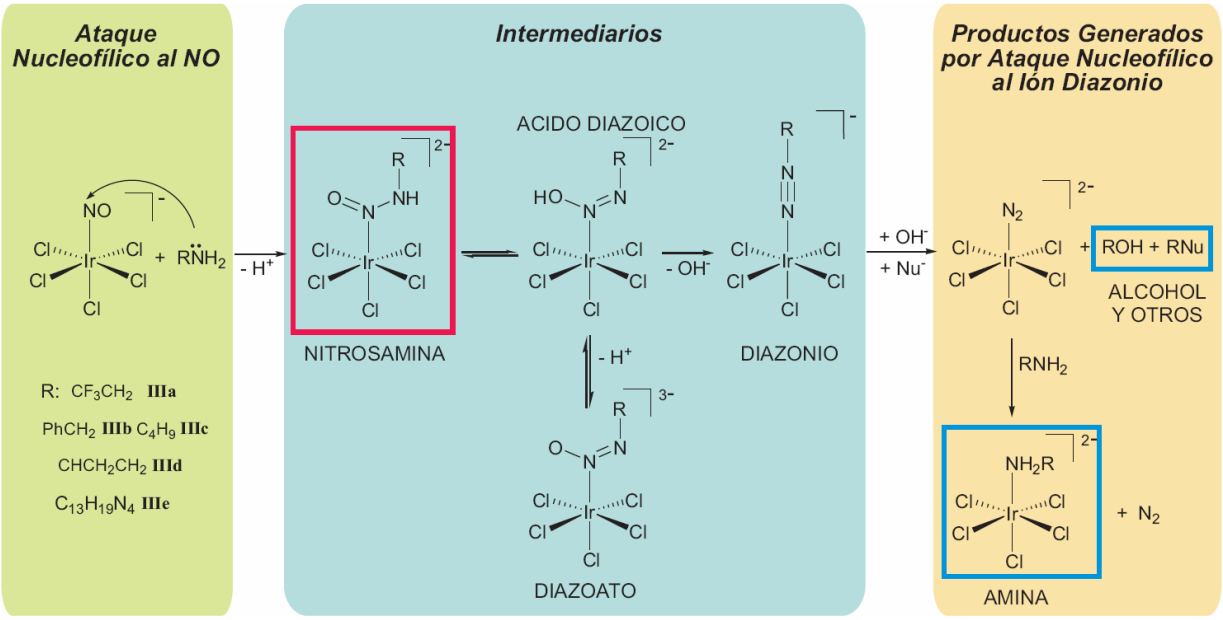
En esta sección se discutirá el mecanismo de nitrosación basándose principalmente en cálculos realizados por DFT en vacío y aplicando el modelo de PCM para tener en cuenta al solvente de reacción utilizado, el acetonitrilo.

El primer paso en la nitrosación de la amina corresponde a la formación de la *N*-nitrosamina coordinada (primer paso del Esquema 5.2). Luego, se debe tener en cuanta un aspecto muy importante para estas reacciones, el equilibrio tautomérico que ocurre entre la nitrosamina y el correspondiente ácido diazoico.[iii] Como ya se ha comentado, cuando en lugar del presente complejo de iridio otros compuestos como $[Fe(CN)_5(NO)]^{2-}$ o $[Ru(bpy)_2Cl(NO)]^{2+}$ son utilizados para llevar a cabo este tipo de reacciones, las mismas no se detienen dando como resultado las nitrosaminas coordinadas. Es el ácido diazoico el que da lugar a la formación del ión diazonio. Por esta razón, es de suma importancia discutir la estabilidad de las nitrosaminas en función de la acidez del correspondiente ácido diazoico o bien, de la capacidad que tenga éste de ser deshidratado.

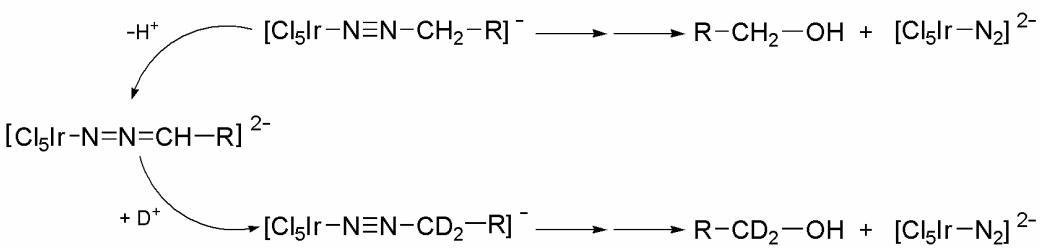
Antes de analizar en detalle desde el punto de vista energético mediante cálculos de DFT es importante definir bien todos los pasos de la reacción en cuestión: formación de nitrosamina (recuadro rojo en el Esquema 5.2), equilibrio con el ácido diazoico, protonación del –OH presente en éste último seguido por su deshidratación, formación del ión diazonio (parte central del Esquema 5.2) y finalmente, la descomposición de este último para dar el correspondiente alcohol principalmente por reacción de ataque nucleofílico concertado (recuadro celeste del Esquema 5.2). Dado que el último complejo mostrado en el mecanismo no es lo suficientemente estable, el dinitrógeno es reemplazado por una molécula de solvente o de amina, ambos presentes en el medio de reacción (recuadro celeste del Esquema 5.2). Para todos los casos el amino complejo fue detectado como sólido que precipitó del medio y para **IIId** también se observó el solvato complejo. Como ya fue comentado, si ningún otro nucleófilo se encuentra presente en el medio de reacción, estos son los productos que se obtienen cuando la nitrosamina evoluciona hacia el ión diazonio con posterior descomposición del mismo. Cuando se agregaron ácidos para forzar la descomposición, los alcoholes fueron también en todos los casos los productos mayoritarios pero otros productos originados por ataques nucleofílicos a los iones diazonio también se detectaron (ver Tabla 5.1). A continuación se presenta el Esquema 5.1 el cual contiene todos los intermediarios y compuestos mencionados. Además se incluye al diazoato, anión del ácido diazoico que para esta reacción, al encontrarse los equilibrios desplazados hacia la formación del ión diazonio, se supone que es una especie que no se encuentra presente en cantidades apreciables.

[iii] El mismo se refiere al equilibrio RNH–N=O ↔ RN=N–OH, el cual fue discutudo en el Capítulo 4.

**Esquema 5.2. Nitrosación de aminas primarias: ataque nucleofílico al $NO^+$, intermediarios de la reacción de nitrosación y productos originados por el ataque nucleofílico del $OH^-$ generado durante la reacción (recuadro celeste). Para este complejo nitrosilado, las *N*-nitrosaminas son extraordinariamente estabilizadas, y por lo tanto aisladas del medio de reacción (recuadro rojo).**




Fishbein y sus colaboradores, quienes estudiaron exhaustivamente el mecanismo de descomposición de alcandiazoatos libres por espectrosopía UV-visible, postularon la existencia de otro diazo intermediario basándose en estudios de marcación isotópica.[7] Se trata del diazoalcano (R–CH=N=N), especie ya mencionada en este Capítulo y que forma parte del mecanismo aquí discutido. La incorporación de deuterio en el carbono $\alpha$ en el producto final de descomposición requiere de algún tipo de reacción competitiva que contemple la existencia de un intermediario capaz de experimentar intercambio de protones por acidificación de los mismos, este es el caso del diazoalcano. En la Ecuación 5.8 se muestra el equilibrio que justifica el hecho de que cuando se utiliza DCl en $D_2O$ para forzar la descomposición de las nitrosaminas, las señales correspondientes a los carbonos α al grupo funcional dejan de ser detectados por $^1$H RMN dada la incorporación de D en las mismas (ver también tercer fila en la Tabla 5.1). Por otro lado, aunque dicho intercambio fue completo, no puede decirse que este mecanismo competitivo prevalezca frente al de ataque nucleofílico directo, ya que se espera que el exceso de deuterio sea la fuerza impulsora para el mismo.




(5.8)

Dado que ya se han presentados todos los pasos del mecanismo, a continuación se discutirán los resultados que han arrojado los cálculos de DFT realizados teniendo en cuenta todas las especies relevantes. En la Figura 5.4 se pueden observar a escala todas las energías halladas para todos los intermediarios, cada valor se muestra relativo al valor de la nitrosamina correspondiente, el cual es tomado como cero. Una tabla que contiene todos los valores utilizados para elaborar la Figura 5.4 se incluye en el Apéndice 3. Como se ha mencionado, los valores aquí presentados tienen en cuenta al solvente de reacción mediante esquemas PCM. Al igual que el resto de los resultados computacionales presentados en el Capítulo anterior, se decidió incluir a los derivados de la anilina para poder tener un punto de comparación con un análogo aromático

Antes de analizar el mecanismo en sí, es importante destacar la comparación de los valores de energía de todas las nitrosaminas. Se demuestra que **IIIa** es alrededor de $10^5$ kcal/mol más estable que el resto de sus análogas alifáticas. Con respecto a **IIIe**, se ve que de acuerdo a los resultados obtenidos por DFT resulta ser aún más estable que **IIIa** un hecho muy difícil de probar experimentalmente dado que ambas son sumamente estables.

Mediante el análisis de la Figura 5.4, se pueden establecer los siguientes comentarios y observaciones:

- El primer paso muestra que las nitrosaminas son más estables que los respectivos ácidos diazoicos. Este hecho ya se había desarrollado en el Capitulo anterior donde se discutió puntualmente el equilibrio tautomérico entre ambas especies (ver Tabla 4.6).

- Los valores relativamente mayores de energía hallados para los diazoatos sugieren que los iones diazonio se generarían directamente desde los ácidos diazoicos a través de su protonación. Por lo tanto, se postularía como especie intermediaria al ión: $[RN{=}N{-}OH_2]^+$. Acorde con lo planteado, la misma no resultó ser un mínimo por DFT, por lo cual los intentos de optimización dieron lugar en todos los casos al correspondiente ión diazonio y agua.

- En cuanto al paso correspondiente a los iones diazonio, se puede establecer una interesante comparación que ayudaría a comprender por qué el ión diazonio derivado de la *n*-butilamina es más estable que el resto de sus análogos. Lo que se observó experimentalmente al realizar la descomposición de las nitrosaminas, fue que solo el ión *n*-butildiazonio logró ser detectado por un lapso considerable de tiempo. Esto podría indicar para el resto de los iones derivados de las otras aminas que, i) los mismos podrían estar siendo generados muy lentamente y por tanto, los nucleófilos presentes en el medio de reacción los estarían atacando inmediatamente y ii) los correspondientes iones diazonio no estarían lo suficientemente estabilizados. Mediante el

análisis de los productos resultantes de dicha reacción, se pudo ver que para las nitrosaminas **IIIa** y **IIIb**, **IIIe** probablemente se trate del primer caso (i) y para **IIId**, la gran estabilidad del radical alílico otorgaría la fuerza impulsora necesaria para que la labilización del diazonio compitiera con la estabilización por coordinación (parcialmente ii). Si bien la discusión detallada en cuanto a los hechos experimentales está basada en factores de índole cinéticos, es posible establecer una correlación de los mismos con los resultados de energías obtenidas por medio de los cálculos de DFT. Lo que se observa es que el ión *n*-butildiazonio es energéticamente más estable con respecto a la correspondiente nitrosamina que el resto de los iones diazonio, hecho que se podría vincular con la barrera de activación asociada con la transformación de las nitrosaminas a iones diazonio y a su vez relacionarlo con el hecho experimental anteriormente mencionado.

– Los diazoalcanos derivados de la trifluoroetilamina, bencilamina y *n*-butilamina[iv] fueron incluidos también en la Figura 5.4 los cuales además, demostraron energías de alrededor de 20 kcal/mol mayores que los correspondientes iones diazonio. Estas diferencias indican que ambos caminos competitivos, descomposición del diazonio vía diazoalcano y ataque nucleofílico directo al diazonio, serían posibles pero el mecanismo directo parecería ser el más favorable a pH neutro.

– Por último, se pueden observar los pasos sumamente estables que describen la formación de los productos finales de descomposición, los correspondientes alcoholes y el complejo de dinitrógeno. Para la ciclopropilamina, se ve que el alcohol alílico se encuentra a menores energías que el ciclopropanol, resultado que correlaciona perfectamente con lo observado experimentalmente a través de los rendimientos hallados.

– Los derivados de la adenina fueron incluidos para poder comparar todos los productos estudiados experimentalmente. Pero como ya fue comentado, la identidad de los productos de descomposición y por ello, los intermediarios de descomposición, aún están siendo estudiados. Para poder completar los cálculos planteados, se eligió a la *9*-metilhipoxantina, tautómero más estable del *9*-metil-6-purinol, como producto de descomposición.

[iv] Estos diazoalcanos fueron los únicos ensayados con respecto a la incorporación de deuterio por Fishbein et al. (Ref. 7)

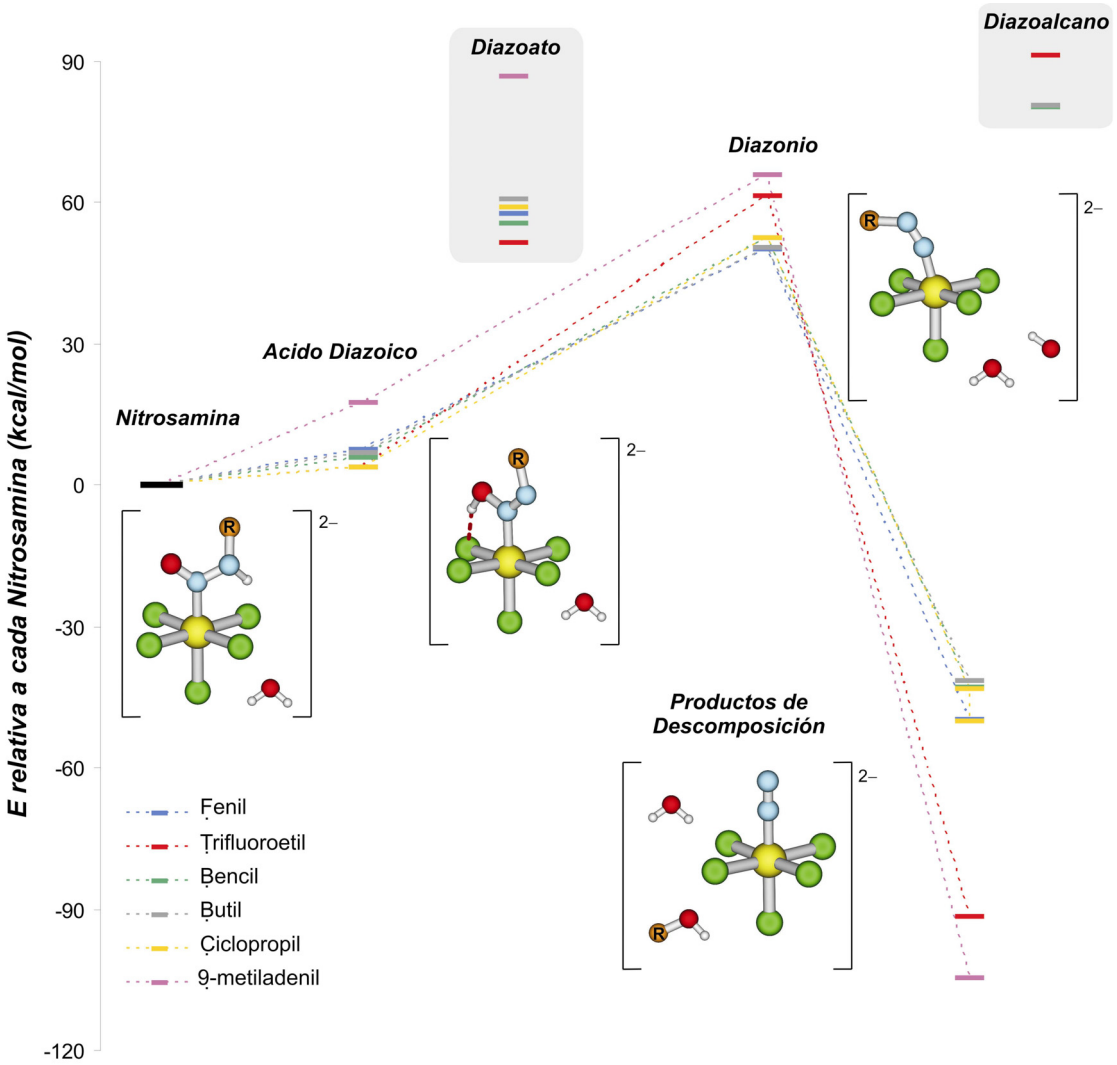



**FIGURA 5.4.** Energías calculadas por DFT (kcal/mol) en acetonitrilo (modelo PCM) para los intermediarios propuestos de la reacción de nitrosación de aminas (las estructuras más relevantes se muestran entre corchetes).

Es importante antes de finalizar retomar con lo comentado con respecto a la acidez de los ácidos diazoicos, la cual sería una de las claves desde el punto de vista termodinámico para entender la diferencia de estabilidad que se observa al estudiar las distintas nitrosaminas. Lo que se puede decir es que a mayor acidez, menos favorable será la protonación de dichos ácidos, con lo cual la evolución hacia el ión diazonio estará pobremente desplazada hacia la generación de este último (ver Esquema 5.2 y Eq. 5.9 donde se indica al ácido diazoico protonado como especie intermediaria inestable postulada).

$$R-N=N-OH + H_2O \xrightarrow{-OH^-} \left\{ R-N=N-\overset{\oplus}{O}H_2 \right\} \longrightarrow R-\overset{\oplus}{N}\equiv N + H_2O \qquad (5.9)$$

Por ello, se podría decir que grupos como $CF_3CH_2$– o $PhCH_2$– serán los que otorguen una mayor acidez a las respectivas especies y por lo tanto, la reacción de descomposición de nitrosaminas se verá desfavorecida debido a lo poco desplazados que se encontrarán los equilibrios ácido-base correspondientes. En el sentido opuesto se encuentran grupos como el *n*-butilo, el cual dará a lugar a especies más básicas, por ejemplo notar que el $pKb_{CF_3CH_2NH_2}$ = 5,70 y el $pKb_{C_4H_9NH_2}$ = 3,39. Además, se puede ver que grupos con efecto inductivo electrónico atractor como son los radicales que otorguen una mayor acidez a una determinada especie, desestabilizarán relativamente a aquellas que posean carga positiva, como pueden ser los iones diazonio. Así es que nuevamente, el efecto contrario se observará con el *n*-butildiazonio el cual, según este razonamiento, se espera que sea el más estable de todos los ejemplos estudiados.

Como se ha visto hasta el momento, existen justificaciones tanto desde el punto de vista cinético, resultados cualitativos en base a observaciones experimentales, y argumentos termodinámicos, en base a los cálculos computacionales y al análisis de equilibrios ácido-base y factores electrónicos, que ayudarían a comprender por qué el ión *n*-butildiazonio coordinado a $[IrCl_5]^{2-}$ experimenta una mayor estabilidad que sus análogos.

Por otro lado, otros factores deberían tenerse en cuanta a la hora de evaluar la estabilidad de un diazonio. Estos son la posibilidad de establecer estructuras resonantes y estabilidad del carbocatión generado una vez labilizado el diazonio. Como en este Capítulo se observaron mayoritariamente productos no reordenados generados por ataques nucleofílicos concertados al diazonio coordinado, los aspectos mencionados en torno al carbocatión se discutirán en el siguiente Capítulo donde se compararán los resultados en relación al complejo de iridio con los obtenidos al emplear algunos complejos nitrosilados de rutenio y hierro. Si bien éstos últimos demostraron estabilizar de manera razonable a los iones diazonio, algunos productos de reordenamiento fueron hallados al realizar las reacciones de nitrosación de aminas junto con los productos de sustitución nucleofílica al mismo. En cuanto a las estructuras resonantes, lo que se puede decir es que son uno de los factores que ayudan a entender porqué nitrosaminas y diazo derivados aromáticos o pseudoaromáticos, como la adenina, son sumamente estables. Este aspecto también se discutirá en el siguiente Capítulo.

## Conclusiones

En el presente Capítulo se utilizaron a las nitrosaminas presentadas en el anterior para por un lado, estudiar la descomposición de las mismas y por otro, para llevar a cabo un análisis del mecanismo de nitrosación aminas alifáticas.

En cuanto al primer estudio, se presentaron los resultados obtenidos cuando la descomposición ocurre espontáneamente y cuando ésta es forzada por el agregado de distintos ácidos. Sólo mediante la adición de ácidos fuertes como el trifluoracético, clorhídrico o perclórico fue posible descomponer a las nitrosaminas más estables y aún así, demostraron permanecer en solución por casi un día. Este último tipo de reacción llevó también a la generación de diferentes productos derivados de las nitrosaminas estudiadas. Si bien los nucleófilos empleados no dieron lugar a productos con un interés en particular, éstos han sido de gran utilidad para demostrar la potencialidad de las nitrosaminas como fuentes de radicales alífaticos de manera análoga a la que se utilizan las sales de diazonio aromáticas.

Aquí también, al igual que se discutió en el Capítulo 4, se demostró la diferencia de estabilidad de las distintas nitrosaminas, llegando a la conclusión de la superioridad demostrada por **IIIa** y **IIIe**. El análisis en términos de la ácidez o basicidad de las diferentes especie demostró ser la clave para entender cualitativamente desde el punto de vista termodinámico la diferencia de estabilidad no solo de las nitrosaminas sino también, de los iones diazonio. Las conclusiones arrojadas al respecto concordaron ampliamente con todas las observaciones experimentales como con los resultados obtenidos mediante cálculos de DFT.

Gracias al estudio de la reacción de descomposición de nitrosaminas, también fue posible detectar por primera vez a temperatura ambiente un ión diazonio alifático estabilizado. El mismo además se pudo generar por otra vía, mediante la reacción directa de la *n*-butilamina con **Ic** en DMSO. Por otro lado, se discutió que los argumentos desde el punto de vista termodinámico relacionados con que la menor acidez del ácido diazoico o bien la nitrosamina, y la mayor estabilización relativa de especies con carga positiva por parte del butilo, junto con los cálculos de DFT, podrían explicar los hechos experimentales observados. Asimismo, se cree que ciertos factores cinéticos también podrían relacionarse con la mayor estabilidad del *n*-butildiazonio. Lo que se postuló fue que el mismo probablemente se genere muy rápidamente, a diferencia del resto de los análogos, los cuales se cree que son atacados por los nucleófilos presentes en el medio a medida que se van generando lentamente.

Al margen del análisis realizado en torno a los fragmentos orgánicos, se demostró nuevamente la capacidad que posee la unidad $[IrCl_5]^{2-}$ para estabilizar especies inestables. Sin la presencia de la misma y las interacciones del tipo σ–π donor–aceptor, que son posibles de establecer con los diferentes diazo derivados no hubiese sido posible la obtención de nitrosaminas estabilizadas. Tampoco hubiera sido posible la detección de especies sumamente inestables como los diazonios alifáticos, ni llevar a cabo reacciones de descomposición controlada mediante las cuales se obtuvieron

casi exclusivamente productos no reordenados debido a la importante estabilización de los iones diazonio coordinados que experimentaron reacciones de ataque nucleofílico concertado.

## Perspectivas

Hay dos líneas a seguir explorando en relación a los temas presentados en este Capítulo que se las podría dividir en: i) la obtención de parámetros cinéticos de la descomposición de las nitrosaminas o bien del mecanismo en si de nitrosación y, ii) el estudio más profundo y el aislamiento del *n*-butildiazonio detectado en solución. Además con relación a esta última, sería interesante encontrar otras aminas o condiciones óptimas, que den lugar a la formación de otros iones diazonio alifáticos estabilizados.

En cuanto al primer objetivo, ya se están realizando diferentes experimentos para analizar la descomposición de las nitrosaminas por espectroscopía UV-visible, en particular **IIIb** y **IIIc** aquellas que se descomponen en tiempos adecuados para este tipo de estudios. Se está ensayando la descomposición llevada a cabo por medio de agregado de ácidos y además utilizando diferentes buffers para determinar la dependencia de la velocidad de descomposición con el pH, aspecto ya estudiado por Fishbein para la descomposición de alcanodiazoatos.[6]

En relación al segundo punto, distintas actividades se están llevando a cabo y otras han sido planteadas. Los intentos de aislamiento del ión diazonio coordinado por el momento han sido fallidos, el DMSO no es un solvente fácil de eliminar del medio de reacción, con lo cual al empezar a manipular dichas soluciones los resultados han demostrado la descomposición del diazonio disuelto. También se ha planteado la posibilidad de realizar reacciones en fase sólida, nitrosamina + ácido y por otro lado, explorar el uso de otros solventes. Por otro lado, se ha propuesto la posibilidad de aislar el diazonio en fase gaseosa mediante experimentos de ESI-MS. La idea es llevar a cabo la reacción de descomposición controlada de las nitrosaminas mediante el agregado de ácido cuando la nitrosamina se encuentre en estado gaseoso. Las condiciones suaves que proporcionan la técnica ESI, permitirían la detección no solo de las nitrosaminas, como ya se ha descrito en el Capítulo anterior, sino también de los iones diazonio coordinados. Esta técnica es denominada "*ion fishing*" y ha sido explorada por el grupo del Prof. M. Eberlin,, Thomson Mass Spectrometry Laboratory en el Instituto de Química, UNICAMP, Campinas, Brasil, mediante estudios mecanísticos de la reacción de Heck con sales de diazonio,[8] entre otros ejemplos. Mediante una colaboración con este grupo se han realizado los experimentos de ESI-MS y ESI-MS/MS para las nitrosaminas (ver Capítulo 4).

Por último, es interesante mencionar que también están siendo estudiadas reacciones de descomposición que utilicen nucleófilos que den lugar a productos con mayor interés desde el punto de vista de la química orgánica. Por ejemplo, reacciones de que den lugar a la generación de enlaces C–C.

## Sección Experimental

*Síntesis General de [IrCl$_5$(N-nitrosaminas)]$^{2-}$ y tratamiento del K[IrCl$_5$(NO)].* Ya fueron descriptos en el Capítulo 4.

*Reacciones de Descomposición de las nitrosaminas.* La descomposición se llevó cabo mediante el agregado de ácidos fuertes y fue realizada con todas las nitrosaminas estudiadas. Los ácidos utilizados fueron trifluoroacético (TFA), clorhídrico (HCl), clorhídrico deuterado (DCl) perclórico ($HClO_4$) y soluciones de TFA con KI. La vida media de la nitrosamina fue verificada inicialmente por $^1$H RMN y luego se realizaron experimento de GC-MS. Para los de RMN, en general se agregaron entre 2 y 5 equivalentes de ácido a la solución de nitrosamina en DMSO-d$_6$ o $D_2O$. En el caso de los experimentos de GC-MS se agregaron entre 2 y 10 equivalentes de ácido a soluciones acuosas o de DMSO de las nitrosaminas con agitación en recipientes cerrados. Para **IIIc** y **IIId,** se dejó reaccionar unos minutos pero para el resto se dejó aproximadamente 12 horas. Luego se llevó a neutralidad y se procedió a extraer los productos orgánicos de la descomposición con $CH_2Cl_2$. Para realizar experimentos de RMN sobre estos extractos orgánicos, se reemplazó el $CH_2Cl_2$ por $CDCl_3$.

*Identificación de los productos de descomposición.* Para la mayoría de los casos, los productos de descomposición obtenidos fueron compuestos conocidos en bibliografía. Por ello, la identificación por RMN se realizó en base a las comparaciones con datos bibliográficos, simulaciones y a resultados obtenidos mediante experimentos con las drogas puras. Por otro lado, los experimentos de CG-masa ayudaron a confirmar la identidad de compuesto no tan usuales como fueron los ésteres derivados del ión trifluoroacetato. El cálculo de rendimiento se realizó por medio de la integración de señales en los experimento de RMN sobre soluciones de concentración conocida. Para muchos casos fue posible confirmas dichos valores por cromatografía gaseosa mediante comparación con estándares internos.

*Reacción de Obtención del ión n-butildiazonio*. Como se discutió en la sección de resultados, este ión se obtuvo mediante dos caminas diferentes. Uno fue realizando la descomposición de la nitrosamina en DMSO mediante el agregado de 2 equivalentes de ácido. La reacción se realizó utilizando tanto HCl como TFA. Se eligió TFA para evitar el agregado de agua y para poder visualizar mejor los resultados por $^1$H RMN. La otra vía de obtención fue la de realizar la reacción de 1 equivalente de K[IrCl$_5$(NO)] con 1 equivalente de *n*-butilamina. Para obtener al ión diazonio casi completamente, se debe dejar reacciones por aproximadamente 30-45 minutos.

*[IrCl$_5$(n-butildiazonio)]$^-$*. A contiuación se mostrarán los datos correspondiente a este ión en solución. RMN $^1$H RMN (DMSO): $\delta$ = 0.88 ppm (m, 3H, $^+NNCH_2(CH_2)_2\underline{CH_3}$), $\delta$ = 1.36 ppm (m, 2H, $^+NNCH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3$), $\delta$ = 1.64 ppm (m, 2H, $^+NNCH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 4.28 ppm (t, 2H, $^+NN\underline{CH_2}(CH_2)_2CH_3$). $^{13}$C RMN (DMSO), las siguientes señales fueron confirmas mediante

experimentos de multiplicidad de $^{13}C$, DEPT (ver Figura 5.3): δ = 13.05 ppm (s, $^{+}NNCH_2(CH_2)_2\underline{CH_3}$), δ = 18.93 ppm (s, $^{+}NNCH_2CH_2\underline{CH_2}CH_3$), δ = 28.58 ppm (s, $^{+}NNCH_2\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 75.57 ppm (s, $^{+}NN\underline{CH_2}(CH_2)_2CH_3$).

La descripción de la instrumentación, la metodología computación y la enumeración de los reactivos empleados en este Capítulo fue realizada en el Capítulo 2.

**Nota Final**

Los resultados presentados en este Capítulo forma parte del artículo recientemente enviado a la revista *Organometallics*: "*Synthesis, structure and reactivity of aliphatic primary nitrosamines stabilized by coordination to* $[IrCl_5]^{2-}$". Di Salvo, F.; Estrin, D.A.; Leitus, G.; Doctorovich, F.

## Bibliografía


(1) Bowden, W. L.; Little, W. F.; Meyer, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4340.

(2) Streitwieser, Jr, A.; Schaeffer, D. *J. Am.Chem.Soc.* **1957**, *79*, 2888.

(3) (a) Mohrig, J. R.; Keegstra, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5492. (b) Berner, D.; McGarrity, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3135.

(4) Roberts, J. D.; Chambers, V. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73,* 3176. (b) E. J. Corey, E. J.; Atkinson, R. F. *J. Org. Chem.* **1964**, *29,* 3703.

(5) (a) Roberts, J. D.; Chambers, V. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73,* 3176. (b) E. J. Corey, E. J.; Atkinson, R. F. *J. Org. Chem.* **1964**, *29,* 3703.

(6) Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*; Ed.; Wiley: New York, 1978.

(7) (a) Finneman J. I.; Fishbein, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7134. (b) Ho, J.; Fishbein, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6611

(8) Eberlin, M.N.; Sabino, A. A.; Correia, C.R.D. *Ang. Chem.* **2004**, *43*, 2514

# Capítulo 6

## IONES DIAZONIO ALIFATICOS ESTABILIZADOS POR COORDINACION

Como se ha expuesto en la introducción y a lo largo de los resultados ya presentados, se pueden encontrar en la literatura varios antecedentes relacionados con el empleo de complejos nitrosilados como agentes nitrosantes de diferentes nucleófilos. En particular, tanto el trabajo de Meyer,[1] quien investigó la diazotación de aminas aromáticas por medio del complejo $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$ (**Ib**), como otros que involucraban reacciones de nitrosación de aminas primarias,[2, 3] secundarias[4] y amino ácidos[5] en medio acuoso mediante el nitrosilo $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ (**Ia**), fueron la base para plantear el estudio de la nitrosación de aminas alifáticas en medio orgánico utilizando ambos compuestos. Estos complejos nitrosilados presentan además una característica en común con el de iridio (**Ic**) que fue protagonista de los Capítulos anteriores, frecuencias de infrarrojo correspondientes al estiramiento del NO relativamente altas,[i] lo que anticipa una potencial actividad como electrófilos. Además, se espera que este tipo de complejos de metales de transición unidos a coligandos donores, den lugar a un interesante escenario desde el punto de vista electrónico capaz de estabilizar especies inestables por retrodonación o bien por interacciones del tipo $\sigma-\pi$ donor–aceptor, como pueden ser diferentes diazo compuestos .

Los primeros trabajos realizados en el laboratorio en el cual se desarrolló esta tesis fueron llevados a cabo por la Lic. Cecilia Trápani y la Dra. Natalia Escola y consistieron en el estudio de

[i] Recordar que las frecuencias $\nu$(NO) en solución de acetonitrilo son las siguientes: **Ia**: 1886 $cm^{-1}$, **Ib**: 1931 $cm^{-1}$ y **Ic**: 1952 $cm^{-1}$

nitrosación de la *n*-butilamina (**IIc**) por medio del complejo **Ia** y **Ib**.[6] Los resultados demostraron que existía una importante estabilización de los iónes diazonio por coordinación a $[Fe(CN)_5]^{3-}$ y $[Ru(bpy)_2Cl]^+$ debido en mayor medida, a evidencias experimentales relacionadas con la baja proporción de productos de reordenamiento encontrados y además, a los datos hallados por cálculos computacionales de DFT. Luego, otras aminas como la *2,2,2*-trifluoroetilamina (**IIa**), bencilamina (**IIb**) y ciclopropilamina (**IId**) fueron empleadas para ampliar el análisis de la diazotación de aminas alifáticas por medio de estos complejos estudiando productos generados, intermediarios propuestos y rutas mecanísticas (ver Figura 6.1 a modo de guía).

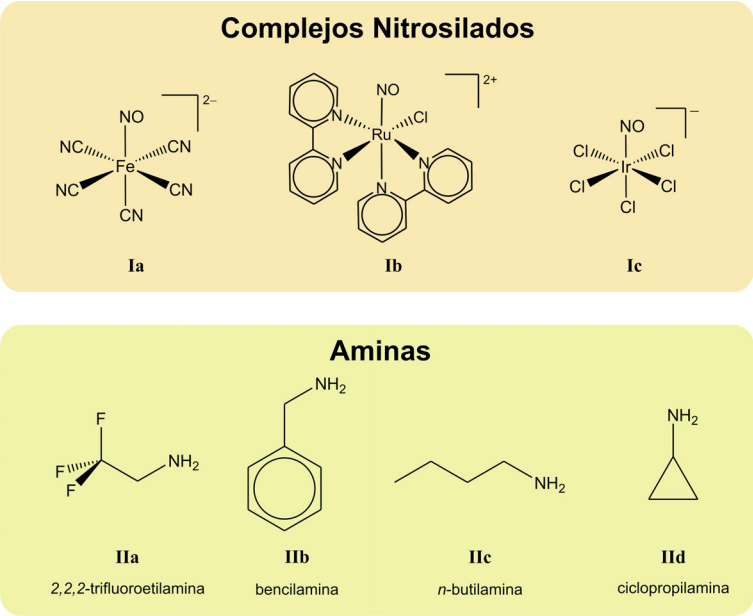


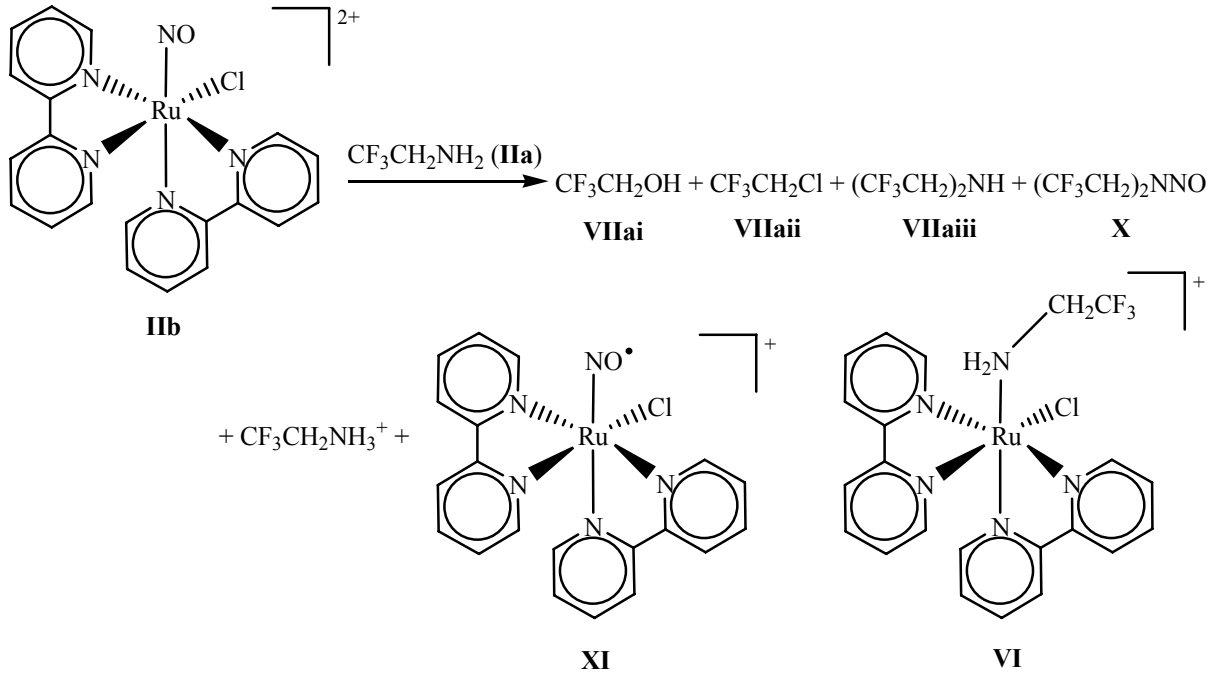

**FIGURA 6.1**. Reactivos empleados en las reacciones presentadas en este Capítulo.

A continuación, se presentarán los resultados obtenidos con respecto a la nitrosación de **IIa** y **IIb** por medio de los complejos **Ia** y **Ib**. Para la primera, por una cuestión de reactividad solo se estudió la reacción con **Ib**. También aquí, se compararán los datos experimentales obtenidos por medio de cálculos computacionales de DFT. Hacia el final del Capítulo, se hará una comparación general con respecto a la capacidad de los tres complejos empleados en esta tesis para realizar reacciones de nitrosación de aminas en función a su capacidad de estabilizar a estos iones analizando además, la influencia del fragmento orgánico de la amina empleada.

## Reacción de Nitrosación de *2,2,2*-trifluoroetilamina con $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$

*Formación de Productos*

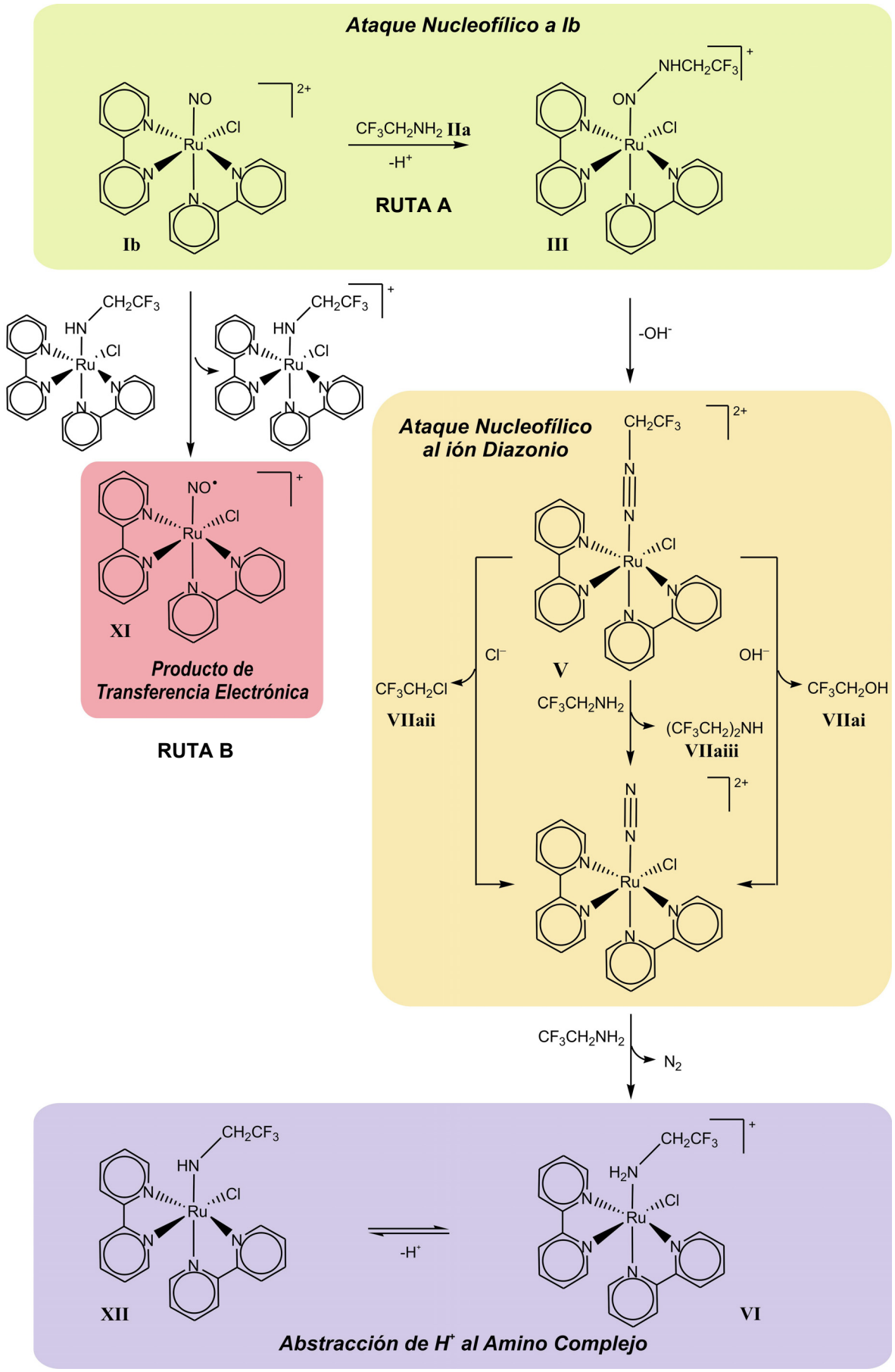
Cuando se hizo reaccionar la amina **IIa** con el complejo **Ib** en acetonitrilo se observó que a los pocos minutos la solución original color naranja se tornó rojo oscuro, señal de que el nitrosilo de partida había comenzado a ser atacado por el reactivo nucleófilílico en cuestión. A diferencia de lo que ocurre con la reacción de esta amina con el complejo de iridio **Ic** (ver Capítulo 4), no se observó inicialmente ningún producto sólido. Para esta reacción en solución en proporciones de 1:1 hasta 1:4 (**Ib**:**IIa**), la nitrosamina formada inicialmente evolucionó inmediatamente al ión diazonio coordinado el que luego al ser atacado por los nucleófilos presentes en el medio de reacción, dio lugar finalmente a los productos hallados. Luego de 2 días aproximadamente, para las diferentes relaciones ensayadas se observó un sólido de color marrón claro el cual fue identificado como el amino complejo $[Ru(bpy)_2(NH_2CH_2CF_3)(Cl)]^{2+}$ (**VI**, con dos $PF_6^-$ como contraiones). En la ecuación 6.1 se observan todos los productos finales obtenidos: los de ataque nucleofílico al diazonio (**VIIai – VIIaiii**, alcohol, cloruro de alquilo y amina secundaria), nitrosamina secundaria (**X**), el ión *2,2,2*-trifluoroetilamonio, el amino complejo (**VI**) y el complejo $[Ru(bpy)_2(NO^{\bullet})Cl]^+$ (**XI**).



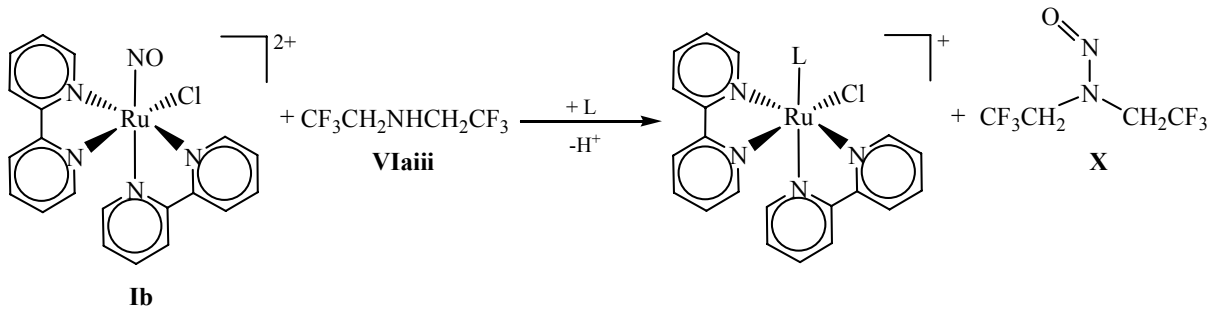

(*6.1*)

Como ya se ha planteado, el origen del alcohol, del cloruro de alquilo y la amina secundaria se debe al ataque del $OH^-$ generado en la misma reacción, del ligando cloruro labilizado de **Ib** y de la amina en exceso, al ión diazonio coordinado, respectivamente (Esquema 6.1, ruta A). Si bien se espera que este ión se encuentre estabilizado por coordinación no se descarta la posibilidad de labilización del mismo y que parte de los productos mencionados se formen por el ataque de los correspondientes nucleófilos al ión diazonio libre.

**Esquema 6.1. Mecanismo propuesto para la reacción de 2,2,2-trifluoroetilamina, IIa, con $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$, Ib.**



El resto de los productos observados poseen diferente origen. La nitrosamina secundaria (**X**), se genera por nitrosación de la amina secundaria con **Ib**, de la misma manera que se presentaron los productos de nitrosación de las aminas dibutilamina y melatonina con **Ic,** en el Capítulo 4 (Eq. 6.2 donde L = **IIa** o $CH_3CN$). En particular, esta fue observada para baja relación amina:complejo (1:1 o 2:1). El origen del complejo **XI** puede explicarse por medio de la reacción de transferencia electrónica entre el complejo de amiduro **XII** con el nitrosilo de partida **Ib** (Esquema 6.1 ruta B). Los cálculos de DFT[ii] mostraron que este tipo de proceso es termodinámicamente favorable en acetonitrilo ($\Delta G^o$ = –18,9 kcal/mol). El compuesto **XII**, puede originarse por la abstracción de un protón del amino complejo por medio de la amina, ambos presentes en el medio de la reacción. En la Tabla 6.1 se muestran las diferentes proporciones de productos orgánicos obtenidos en función de la relación estequiométrica utilizada.




(*6.2*)

**Tabla 6.1. Productos orgánicos obtenidos mediante la reacción de $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$, Ib, con 2,2,2-trifluoroetilamina, IIa.[a]**

| **Relación complejo:amina (Ib:IIa)** | **1:1** | **1:3** | **1:3** | **1:15** |
|---|---|---|---|---|
| **Solvente** / **Productos** | **$CH_3CN$** | **$CH_3CN$** | **$CH_3CN/H_2O$** | **Ninguno** |
| $CF_3CH_2OH$ (**VIIai**) | 10 | 30 | 25 | 16 |
| $CF_3CH_2Cl$ (**VIIaii**) | 6 | 10 | <1 | 9 |
| $CF_3CH_2NHCH_2CF_3$ (**VIIaiii**) | 4 | ~5 | ~5 | 6 |
| $CF_3CH_2NH_3^+$ | 6 | 19 | 1 | 17 |
| $CF_3CH_2N(NO)CH_2CF_3$ (**X**) | 1 | <1 | 4 | 2 |
| $CF_3CH_2NNO^-$(**XIII**) | <1 | <1 | <1 | 16 |

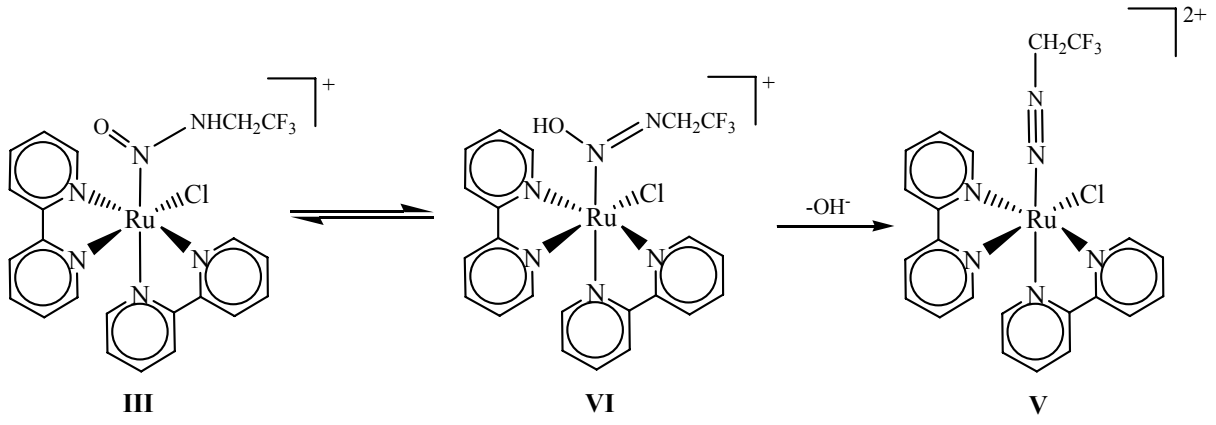
[a] Resultados obtenidos por $^1H$ NMR como se describe en la Sección Experimental. Están expresados en moles de producto por cada 100 moles de complejo de partida.

[ii] Los cálculos de DFT presentados en esta sección fueron realizados por el Dr. Alejandro Crespo bajo la supervisión del Dr. Darío Estrin.

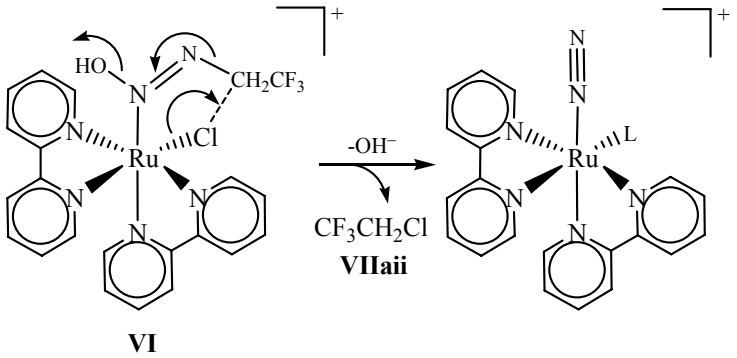
Al monitorear en el infrarrojo la señal de **Ib** a 1931 $cm^{-1}$ (correspondiente a ν(NO)) para la mezcla de reacción para proporciones **Ib**:**IIa** variando desde 1:1 a 1:5, se determinó que la relación estequiométrica correspondía ~ 1: 2,5. La señal de ν(NO) desapareció completamente para la relación 1:3 mientras que se la pudo observar luego de varias horas para la 1:2. Este hecho se puede explicar basándose en que se necesitan de 1 a 2 moles de amina por mol de complejo nitrosilado para dar lugar a los productos orgánicos observados, otro mol de la misma es consumido para la formación del amino complejo **VI** y parte de la amina se protona durante la reacción, ya sea por reacción directa con los protones liberados durante la misma o bien, por la interacción con **VI** para generar **XII** (el complejo de amiduro). Como se puede observar en la Tabla 6.1, los productos orgánicos solo corresponden al 27% en moles con respecto al complejo nitrosilado de partida, cuando se utiliza una relación equimolar para ambos reactivos. Para reacciones con mayor cantidad de amina, los mismos llegan a representar el 66%, pero para mayores excesos dicho valor no aumentó. Esta observación puede ser explicada teniendo en cuenta que parte del complejo de partida es consumido en la reacción de transferencia electrónica señalada anteriormente (Esquema 6.1, ruta B). Por otro lado, cuando se utilizó agua junto con acetonitrlo como solvente de reacción ($CH_3CN$:$H_2O$ = 4:1), se observó que el alcohol fue prácticamente el único producto de reacción. En presencia de grandes cantidades de amina, en ausencia de solvente y observando los productos por $^1H$ RMN luego de tres horas de iniciada la reacción, se pudo detectar una señal superpuesta con la de los productos señalados, que podría ser asignada al diazoato derivado de la *2,2,2*-trifluoroetilamina ($CF_3CH_2NNO^-$, **XIII**).

*Mecanismo Propuesto*

En función de las evidencias experimentales encontradas y resultados previos relacionados a la diazotación o bien, nitrosación de aminas alifáticas,[6, 7] el mecanismo propuesto para la reacción de *2,2,2*-trifluoroetilamina con $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$ involucra dos rutas principales: A y B (Esquema 6.1). La denominada A, se inicia con el ataque nucleofílico de la amina **IIa** al nitrosilo de partida para generar inicialmente la nitrosamina coordinada. La misam estará en equilibrio con el ácido diazoico coordinado, de la igual forma que ya se ha propuesto para la reacción de **IIa** con **Ic** (Capítulo 4). Luego, el ácido diazoico pierde hidroxilo generando el ión diazonio coordinado (Eq 6.3). Este último es el que al ser atacado por diferentes nucleófilos presentes en el medio, como pueden ser hidróxido, cloruro o la amina misma, da a lugar a los diferentes productos orgánicos: **VIIai**, **VIIaii** o **VIIaiii** respectivamente (Parte central del Esquema 6.1). Tampoco puede descartarse un mecanismo que involucre la adición concertada de $OH^-$ o $Cl^-$ por medio de un estado de transición de 4 o 5 centros, donde la posición vacante podría ser ocupada tanto por **IIa** como por el solvente de reacción (Eq. 6.4).




(*6.3*)




(*6.4*)

En cuanto al intermediario, diazoato ($CF_3CH_2NNO^-$), propuesto para la reacción 1:15 en ausencia de solvente, probablemente se trate de la especie libre y del isómero (*E*) (debido al valor de la señal observada en el $^1$H RMN y su comparación con lo encontrado en la Ref. 8) (tercer columna de la Tabla 6.1). Además, según lo reportado el diazoato debería descomponerse lentamente al pH de trabajo. Por ello, se supone que su desaparición pueda deberse a algún mecanismo catalizado por la presencia del metal.

Siguiendo con el mecanismo propuesto, al igual que lo expuesto en el Capítulo anterior el exceso de amina presente en el medio de reacción desplaza al lábilmente coordinado $N_2$ del complejo que se genera luego de que el ión diazonio es atacado por los diferentes nuclófilos (parte inferior y final de la ruta A en el Esquema 6.1).El compuesto observado es el amino complejo **VI.**

La otra ruta que figura en el Esquema 6.1 (la B), involucra una transferencia electrónica de esfera externa. Debido al efecto atractor electrónico que ejerce el metal que se encuentra cercano a la amina coordinada en **VI**, la acidez de la misma se verá incrementada. Por ello, probablemente cierta cantidad de amina libre será capaz de abstraer un protón de su equivalente coordinada y dar lugar finalmente a la generación del amiduro también coordinado (**XII**), en equilibrio. Luego, por medio de una transferencia electrónica desde este último hacia el complejo de partida **Ib,** se da origen al nitrosilo reducido $[Ru(bpy)_2(NO^\bullet)Cl]^+$, **XI**. Por otro lado, se conoce que si se reduce

electroquímicamente a **Ib** se obtiene **XI**, con lo cual la reacción postulada podría ser una fundamentación válida para observación realizada. Este compuesto fue detectado por medio de espectroscopia IR al encontrar la una señal a 1640 $cm^{-1}$ atribuible al ν(NO) del nitrosilo y además se lo pudo aislar mediante cromatografía en columna y la correspondiente comparación espectroscópica con el complejo preparado aplicando técnicas conocidas.[9]

El rendimiento del compuesto **XI** fue del 36% para la reacción 1:3, lo que indica que bajo estas condiciones aproximadamente el 36% del complejo de partida reaccionó mediante la ruta B, vía transferencia electrónica, y el 64% restante lo hizo a través de la ruta de ataque nucleofílico por parte de la amina, la que da a lugar a los productos orgánicos ya mencionados (**VIIai – VIIaiii** y **X**). Estos valores concuerdan relativamente bien, teniendo en cuenta los errores experimentales, con el valor de 66% correspondiente a la cuantificación de los productos orgánicos obtenidos para la reacción en estas condiciones (segunda columna de la Tabla 6.1). Asimismo, es importante discutir que el equilibrio entre **XII** y **VI** es probable que se encuentre desplazado hacia la derecha, siendo suficiente una pequeña cantidad de **XII** presente en concentraciones de estado estacionario para reaccionar por la vía de transferencia electrónica. Además, conociendo que el rendimiento de **VI** fue del 26%, es posible estimar que aproximadamente 38% de **XII**, o bien **VII**, reaccionó por transferencia electrónica (determinado como la cantidad de **VII** generada por la ruta de ataque nucleofílico menos la masa del mismo aislada, 64 – 26 = 38%). Este valor, nuevamente teniendo en cuenta los errores experimentales, coincide razonablemente bien con la cantidad de **XI** hallada experimentalmente (36%).

Por último, es importante recordar que cuando se presentó el Esquema 6.1 que propone las diferentes rutas mecanísticas, se indicó que según los cálculos de DFT realizados la reacción de transferencia electrónica postulada era termodinámicamente favorable. Los resultados de cálculos computacionales que sustentan el mecanismo planteado en torno al ataque nucleofílico al ión diazonio coordinado y las comparaciones pertinentes en relación a la estabilidad de los diferentes iones coordinados presentados a lo largo de los Capítulos de esta tesis, se presentarán al final de este Capítulo. Igualmente, es interesante terminar esta sección destacando el hecho de que no se observaron productos de reordenamiento indicando de esta manera, la estabilización por coordinación a $[Ru(bpy)_2Cl]^+$ del ión diazonio derivado de **IIa**.

### Reacción de Nitrosación de bencilamina con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ y $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$ [iii]

A diferencia de lo observado para todos los ejemplos presentados anteriormente, **Ic** con las aminas **IIa** a **IIe** en los Capítulos 4 y 5, y **Ib** con **IIa** en éste, las reacciones de la bencilamina (**IIb**) con los

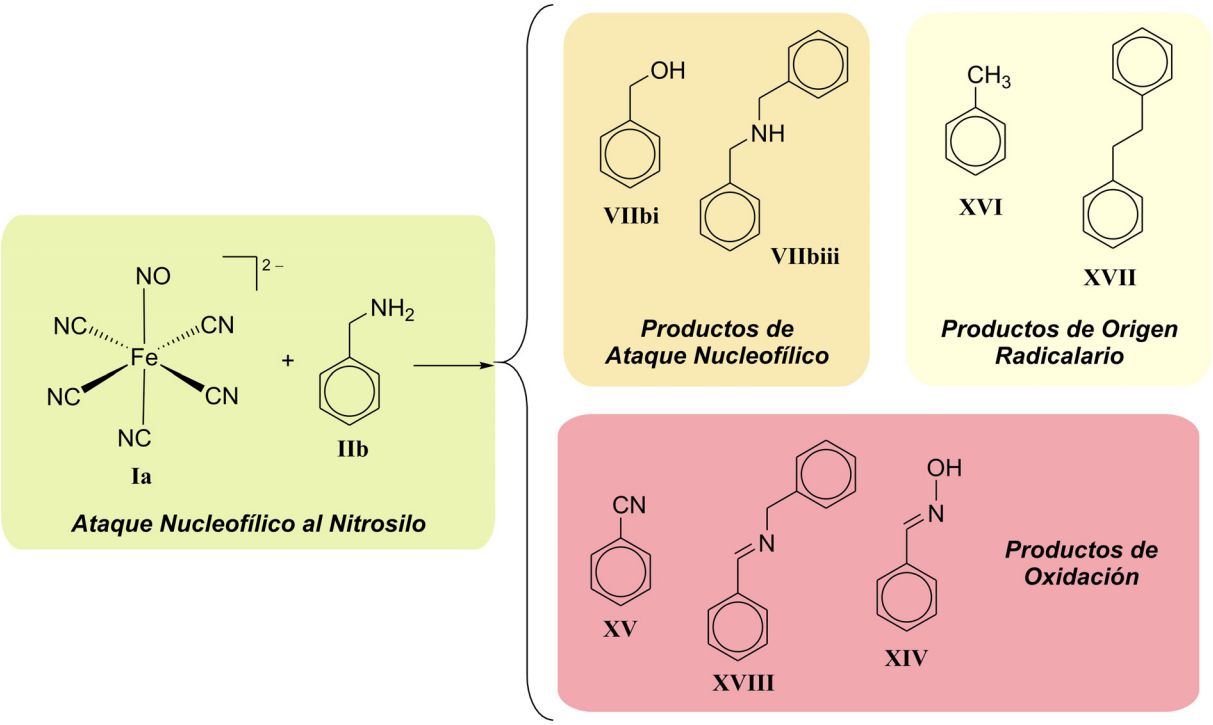
[iii] Parte del trabajo experimental presentado en esta sección fue realizado por la Lic. María Granara.

complejos **Ia** y **Ib** dieron como resultado mayoritariamente productos de oxidación como *N*-bencilfenilmetanimina (**XVIII**) y PhCN (**XV**, benzonitrilo). Además, se encontraron productos de sustitución nucleofílica como $PhCH_2OH$ (**VIIbi**), $PhCH_2Cl$ (**VIIbii**) y $(PhCH_2)_2NH$ (**VIIbiii**), y de origen radicalario como el PhMe (**XVI**). Debido a que las especies oxidadas fueron generadas aún en ausencia de oxígeno, se postula que los complejos nitrosilados fueron responsables de que se llevaran a cabo dichos procesos.

### *Reacción con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$*

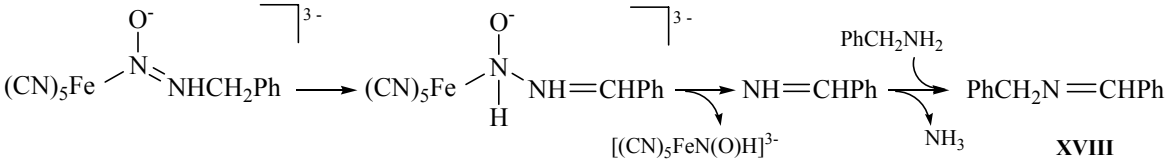
Para las reacciones estudiadas con bencilamina y el complejo **Ia** se utilizaron diferentes condiciones y generalmente, un exceso del nucleófilo. Para todos los casos, se procedió a examinar los productos originados luego de transcurrido el tiempo de reacción, el cual fue aproximadamente de 5 a 7 días. Las soluciones resultantes se analizaron por medio de CG-MS utilizando EI (impacto electrónico) como método de ionización (ver Sección Experimental). Los mismos, se pueden observar en el Esquema 6.2.

**Esquema 6.2. Productos generados para la reacción de bencilamina, IIb, con $[Fe(CN)_5(NO)]^{2-}$, Ia.**



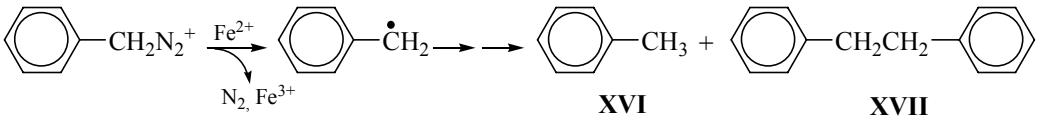

Como se ha introducido, el producto mayoritario fue la *N*-bencilfenilmetanimina (**XVIII**), probablemente generada por la oxidación de la bencilamina y el posterior reemplazo del NH en el intermediario por la unidad $NCH_2Ph$ (Ec. 6.5). Todo esto, podría verse como un proceso redox que involucra a las cuplas amina/imina y $NO^+/NO^-$. Además de los productos de oxidación (**XIV**, **XV** y

**XVIII**, y), se han detectado otros dos tipos de productos: los originados mediante el ataque nucleofílico al ión diazonio, **VIIbi** y **VIIbiii**, y los derivados del $PhCH_2^{\bullet}$ generados a través de reacciones del tipo radicalarias (**XVI** y **XVII**). La detección tanto del alcohol como la diamina es fácilmente justificada mediante los mecanismos ya planteados. Sin embargo, la obtención de los productos de oxidación aún bajo atmósfera inerte, solo se ha observado para la reacción de esta amina tanto con **Ia** como con **Ib** como se verá más adelante.




(*6.5*)

Por otro lado, se podría postular que el radical bencílico, aquel que luego da a lugar a **XVI** y **XVII**, se produjo por la reducción del ión diazonio vía Fe(II) (Eq. 6.6). Se pueden encontrar ejemplos reportados de sales de diazonio aromáticas que experimentan reducciones de esfera externa de un electrón por reacción con el ión ferrocianuro.[10] En el caso del ión bencildiazonio, se espera que la reducción sea aún más favorable que la de sus análogos aromáticos y probablemente, la misma podría ocurrir vía esfera interna mientras el ión en cuestión se encuentre coordinado.




(*6.6*)

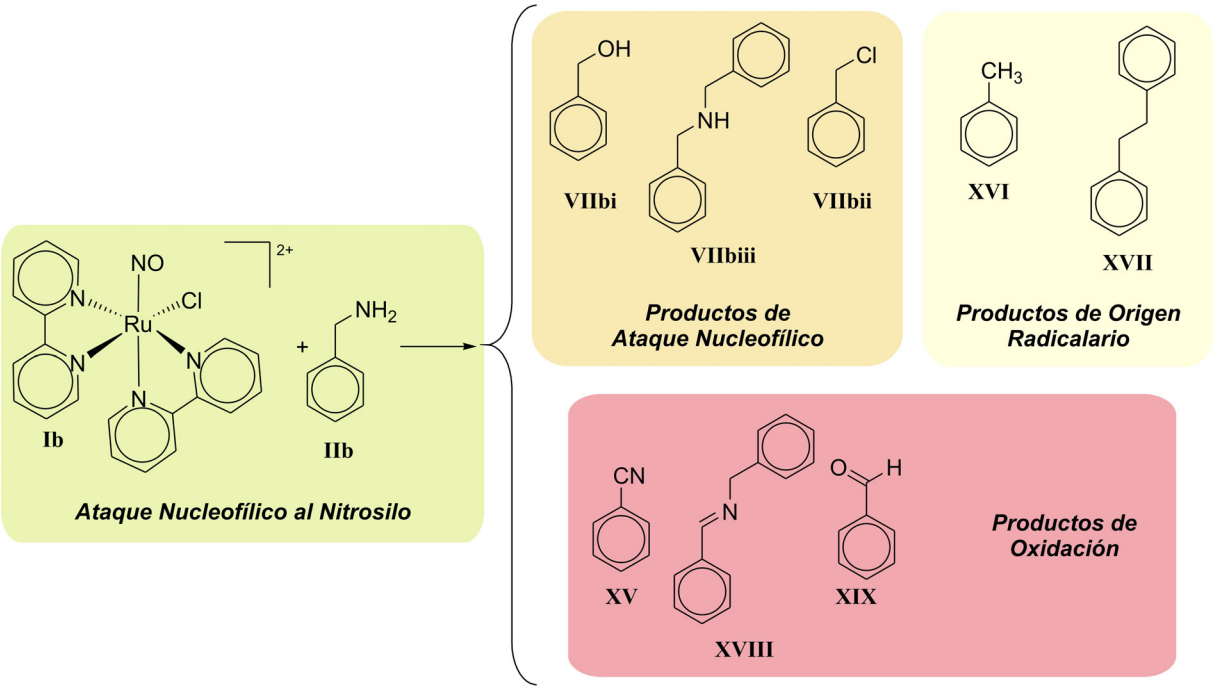
*Reacción con $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$*

Las reacciones entre esta amina y el complejo **Ib** resultaron ser mucho más rápidas que las estudiadas para **Ia** (minutos vs. días); por ello, se empleó una menor proporción de amina. Luego, se procedió de la misma forma que se describió para la reacción con **Ia**. Aquí nuevamente se puede observa la correlación que existe entre la frecuencia de IR de ν(NO) y la reactividad de los complejos nitrosilados.[i]

Los productos observados para ese caso son prácticamente los mismos que se hallaron para la reacción con **Ia**, excepto por el cloruro de bencilo (**VIIbii**) y el benzaldehido (**XIX**). Este último fue observado para reacciones donde se empleó una baja relación amina:complejo; por otro lado, cuando se utilizó un exceso de bencilamina, ésta reaccionó con **XIX** para dar **XVIII**. El origen de **VIIbii** se

debe a la misma razón expuesta en la sección anterior, la labilización del ligando cloruro el cual actúa como nucleófilo ante el ión diazonio coordinado. Los mecanismos por los cuales se da a lugar a los productos observados, son similares a los planteados para la reacción de esta amina con **Ia**. El único producto no encontrado para esta reacción fue la hidroxilamina, o bien su producto de adición, **XIV** (ver Esquema 6.3).

**Esquema 6.3. Productos generados para la reacción de bencilamina, IIb, con $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$, Ib.**




Por último, es importante destacar nuevamente que las reacciones presentadas en esta sección fueron las primeras en evidenciar productos originados por interacciones del tipo óxido-reducción entre complejos nitrosilados y aminas, en estudios de nitrosación de éstas últimas. La facilidad demostrada con respecto a la generación de productos de oxidación se debió en parte al valor del potencial de oxidación favorable que presenta la amina en cuestión ($E_{1/2}$ = 1,30 V vs. *ENH*).[11] Por otro lado, en base a los diferentes potenciales de reducción que poseen ambos complejos nitrosilados, es probable que exista una diferencia en el mecanismo de transferencia electrónica para el proceso descripto. Para el caso del compuesto de rutenio, la oxidación podría llevarse a cabo mediante una transferencia de esfera externa desde la amina al complejo gracias al valor relativamente alto encontrado ($E_{1/2}$ = 0,20 V vs. *ECS*). Contrariamente, el bajo valor que posee el complejo de hierro indicaría que este tipo de procesos no estarían favorecidos ($E_{1/2}$ = –0,82 V vs. *ECS*).

En cuanto al ión diazonio coordinado, se pudo encontrar evidencia de la estabilización a través del análisis de los productos originados por sustitución nucleofílica a éste último. En ausencia de

oxígeno, se pudo ver que la cantidad de productos derivados de reacciones radicalarias, fue mucho menor que los de sustitución nucleofílica. Esto indicaría que bajo determinadas condiciones, el ión diazonio se encuentra estabilizado por coordinación a un metal de transición. Igualmente, es evidente que para esta amina los procesos redox están termodinámicamente favorecidos, con lo cual existen mecanismos competitivos a los establecidos para la diazotación de aminas alifáticas por medio de complejos nitrosilados de metales de transición.

## Reacción de Nitrosación de *n*-butilamina con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ y $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$ [iv]

La diferencia entre las reacciones de los complejos **Ia** y **Ib** con la *n*-butilamina (**IIc**) y las descritas en la sección anterior para la bencilamina, es que para estas se ha observado una menor proporción de productos de oxidación. Esto demuestra por un lado, la influencia del esqueleto carbonado de la amina en relación a la estabilidad de los diazo intermediarios, factor que ya se discutió ampliamente para las reacciones de **Ic** en los Capítulos anteriores. Otro aspecto que se podrá discutir, es la relación que existe entre el entorno de coordinación y la estabilización de los iones diazonio. Se verá además que la di-*n*-butilamina (**VIIciii**) fue el producto encontrado en mayor proporción para la reacción de **IIc** con **Ia**, mientras que para la reacción con **Ib**, además de productos de sustitución nucleofílica al diazonio, se observó una importante cantidad de productos de reordenamiento.

### *Reacción con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$* [6a]

El producto mayoritario para esta reacción fue la correspondiente amina secundaria, derivada del ataque nucleofílico de la amina en exceso al ión diazonio. También, al igual que con **IIb**, se han observados productos de oxidación, como la imina y el nitrilo, y otros productos de sustitución nucleofílica, dependiendo para todos los casos de la cantidad inicial de amina empleada. Un punto importante a destacar es la ausencia de productos de reordenamiento en grandes proporciones, aspecto que denota fuertemente la estabilización del ión diazonio por coordinación.[v] Sin embargo, cuando se reemplazó el solvente de reacción por formamida (para una relación **Ia**:**IIc** = 1:4), el 53% de los productos encontrados fueron de reordenamiento del carbocatión (diferentes butenos), generados una vez que el ión diazonio fue liberado. La interacción de los cianuros con el medio afecta considerablemente la capacidad de donación electrónica por parte de éstos hacia el metal. En este sentido, se vio que debido a que la formamida es capaz de aceptar carga de los cianuros mediante interacciones de unión hidrógeno, la densidad electrónica sobre el metal disminuye. Por ello, la posibilidad de establecer interacciones del tipo σ–π donor–aceptor, entre éste y algún ligando se ven

[iv] El trabajo experimental presentado en esta sección fue realizado en su totalidad por la Lic. Cecilia Trápani y la Dra. Natalia Escola.
[v] Ver en el Capítulo 1 el Esquema 1.2 donde se muestra la reacción de la *n*-butilamina como ejemplo de diazotación de aminas alifáticas por medio de agentes nitrosantes tradicionales.

reducidas. Este hecho se evidencia en la formación de los mencionados productos de reordenamiento favorecidos por la menor estabilización por retrodonación del ión diazonio (Figura 6.2).

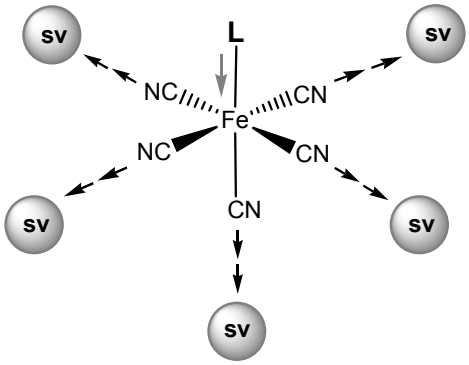



**FIGURA 6.2**. Esquematización del efecto producido en la densidad de carga electrónica sobre el metal, por la presencia de solventes aceptores. L puede ser tanto $NO^+$ como cualquier otro ligando.

Si bien la diamina es uno de los productos más importantes de la diazotación de las aminas alifáticas por medio del empleo de complejos nitrosilados, la proporción varió dependiendo de la amina y el complejo utilizado. Este aspecto puede servir como parámetro para analizar la capacidad que posee el entorno de coordinación en cuestión para estabilizar el ión diazonio. La labilización del ión diazonio conduciría a otro tipo de productos, los de reordenamiento y los de origen radicalario, por ejemplo. En la Tabla 6.2, se pueden ver las proporciones de diaminas encontradas para diferentes reacciones ensayadas entre el complejo de hierro **Ia** y distintas aminas.

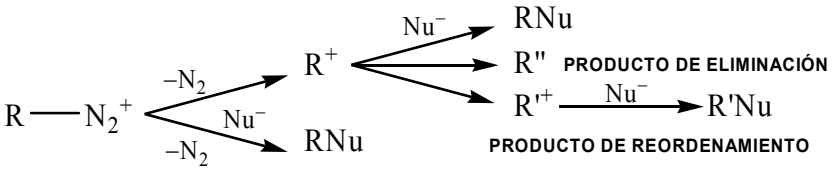
**Tabla 6.2. Rendimientos de aminas secundarias hallados para las reacciones de Pentacianonitrosilferrato(II), Ia, con aminas alifáticas primarias.**

| Reactivos | Productos (Rendimiento) |
|---|---|
| Bencilamina | Dibencilamina (30%)[a] |
| *n*-Butilamina | Dibutilamina (81%) |
| 1,4-Diaminobutano | Pirrolidina (50%)[b] |
| *n*-Butilamina:Bencilamina (1:3) | Butil-becilamina (58%)[c] |

Otros Productos: [a] *N*-bencilfenilmetanimina (66%), *1,2*-difeniletano (8%), tolueno (8%). [b] *N*-nitrosopirrolidina. [c] *N*-bencilfenilmetanimina (25%), *1,2*-difeniletano (7%), dibutilamina (24%).

*Reacción con $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$* [6]

Como se indicó previamente, las reacciones empleando el complejo de rutenio **Ib**, fueron más rápidas que las estudiadas con el de hierro, **Ia**. Lo que se pudo observar además, es que el 20% de los productos fueron originados por reordenamiento sufrido por el carbocatión ($R^+ = C_4H_9^+$, Eq.6.7). El ión diazonio puede ser atacado de manera concertada por nucleófilos presentes en el medio o, dar lugar a la liberación del carbocatión. Este último a su vez, puede experimentar ataque nucleofílico directo o bien, originar especies reordenadas las que nuevamente pueden ser atacadas por los nucleófilos presentes en el medio o, experimentar reacciones de eliminación. Las primeras son las que dan lugar a la formación de por ejemplo, distintos butanoles y clorobutanos (R'Nu en Eq. 6.7), y mediante la segunda vía se obtienen alquenos (R'' en Eq. 6.7). Los productos originados mediante el ataque nucleofílico directo al diazonio o al carbocatión sin reordenar, son los denominados como RNu en la ecuación 6.7. En la Tabla 6.3 se indican todos los productos mencionados.




(*6.7*)

**Tabla 6.3. Productos obtenidos mediante la reacción de $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$, Ib, con *n*-butilamina, IIc.[a]**

| Producto | % Rendimiento |
|---|---|
| *1*-Buteno | 8.5 |
| *trans-2*-Buteno | 4.9 |
| *cis-2*-Buteno | 4.0 |
| *1*-Clorobutano | 5.6 |
| *2*-Clorobutano | 1.9 |
| *1*-Butanol | 7.2 |
| *2*-Butanol | <1 |
| Dibutilamina | 6.5 |
| *N*-Butl-*1*-butanimina | 2.0 |
| Butironitrilo | 21 |

[a] Resultados expresados como moles de producto cada 100 moles de complejo de partida.

Una discusión interesante puede hacerse en torno a la comparación entre las reacciones de **Ib** con la *n*-butilamina (**IIc**) y con *2,2,2*-trifluoroetilamina (**IIa**) (reacción presentada en la primera sección de este Capítulo). Mientras que para la primera se halló una importante cantidad de productos que indicaron la labilización del ión diazonio, para la última esto no ocurrió (ver Tabla 6.1). La ausencia de productos de reordenamiento para **IIa**, se debieron principalmente a dos factores: la mayor estabilidad y electrofilicidad del ión diazonio derivado de **IIa**. Ambos estarían favoreciendo la reacción entre el ión diazonio y los nucleófilos presentes en el medio de reacción ($OH^-$ o $Cl^-$) antes de que la descomposición tenga lugar. Más adelante, se presentarán los resultados de cálculos computacionales por lo que se retomará esta discusión nuevamente.

Como se indicó inicialmente, la diferencia entre los resultados observados para las reacciones de nitrosación de las aminas **IIb** y **IIc** utilizando los complejos **Ia** y **Ib**, se encuentra en los productos de oxidación. El análisis de los valores de los potenciales de oxidación-reducción de las especies en cuestión fue suficiente para justificar la alta proporción de productos de oxidación obtenidos para la bencilamina. En el caso de la *n*-butilamina, el hecho de que este tipo de reacciones no compitieran fuertemente permitó de alguna manera, poder establecer una comparación más concreta entre la capacidad que poseen ambos complejos para estabilizar iones diazonio coordinados. En base a la cantidad de productos de reordenamiento observados para cada una de las reacciones bajo condiciones similares, se podría decir que el ión diazonio coordinado a $[Fe(CN)_5]^{3-}$ parecería estar más estabilizado que el coordinado a $[Ru(bpy)_2Cl]^+$ (ver Tablas 6.2 y 6.3).

## Reacción de Nitrosación de ciclopropilamina con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$

A modo de completar el estudio de diazotación de las aminas alifáticas utilizadas en este trabajo, se presentarán algunos breves comentarios sobre la reacción de la ciclopropilamina, **IId**, con el complejo de hierro **Ia**. Como se ha introducido en los Capítulos 4 y 5, esta amina da a lugar a la formación de un carbocatión muy estable como es el alílico. Por ello, en base a lo observado con la *n*-butilamina se decidió estudiar solamente la reacción de ésta con **Ia** y no con **Ib**. Cuando se hizo reaccionar a esta amina con el complejo de hierro en proporciones **Ia**:**IId** = 1:3, se observó que la solución marrón rojiza inicial se tornó a un color rojo intenso a los pocos minutos. Luego de unas 48 horas, fue posible separar por cromatografía en columna, un sólido de color rojo. Por espectroscopia IR se puedo ver que éste mantenía la esfera de coordinación $[Fe(CN)_n]^q$, con $n$ = 4 o 5 y por RMN, se pudo establecer con dificultad que se encontraría presente un ligando orgánico de tres carbonos. La apariencia de los espectros de RMN llevó a recurrir a distintas técnicas magnéticas para continuar con el estudio de este producto. Resultados preliminares han mostrado que se trataría de un compuesto paramagnético que posee un nitroso-ligando orgánico. De acuerdo a los resultados de EPR y de balanza magnética, se

pudo postular que probablemente se trate de un sistema de spin 1/2 localizado sobre el NO presente en el fragmento orgánico coordinado a Fe(II). Este compuesto además se descomponen por acción de la luz, el calor o la presencia de ácidos fuertes, a azul de Prusia, lo que muestra nuevamente la presencia de la esfera de coordinación del compuesto de partida.

## Análisis Conjunto de las Reacciones de Nitrosación de Aminas Alifáticas por Complejos Nitrosilados y de la Estabilización por Coordinación de los Iones Diazonio Alifáticos

*Resultados Basados en Evidencias Experimentales*

Dados los resultados experimentales presentados en este y el anterior Capítulo, es posible establecer diferentes observaciones en relación a las reacciones de nitrosación de aminas alifáticas por los complejos **Ia**, **Ib** y **Ic**, y a la estabilización de los correspondientes iones diazonio inducidas por $[Fe(CN)_5]^{3-}$, $[Ru(bpy)_2Cl]^+$ y $[IrCl_5]^{2-}$.

- La velocidad de reacción demostró una correlación directa con los parámetros utilizados para predecir dicho comportamiento, como pueden ser la frecuencia IR de ν(NO) o el potencial de reducción, $E_{NO^+/NO\bullet}$ (Tablas 3.1 y 3.5 del Capítulo 3). Se observó que, en promedio, la reacción con aminas alifáticas ocurrió en el término de días para **Ia**, horas o minutos para **Ib** y segundos en el caso de **Ic**.

- Los resultados obtenidos para el complejo de iridio, **Ic**, fueron inesperados debido a que la reacción de diazotación se detuvo en el primer paso de la misma, la nitrosamina primaria alifática coordinada. Estos compuestos que no existen en su forma libre por su extrema inestabilidad, pudieron en este caso ser aislados del medio de reacción. Este comportamiento no se observó para ninguno de los otros dos complejos. La estabilidad de las nitrosaminas resultó estar fuertemente ligada a la naturaleza de la amina; para las aminas alifáticas estudiadas se podría proponer el siguiente orden en forma decreciente con respecto al esqueleto carbonado: $CF_3CH_2$– > $PhCH_2$– >> $C_4H_9$– ~ *c*–$C_3H_5$–. El mismo se determinó de manera experimental, en función de las condiciones de reacción requeridas para obtener el máximo rendimiento posible y al comportamiento observado en solución.

- Para las reacciones de aminas con **Ic** también fue posible estudiar los productos de descomposición de forma tal de inferir la estabilización de los iones diazonio alifáticos por coordinación a $[IrCl_5]^{2-}$. A diferencia de lo observado para las reacciones con **Ia** y **Ib**, para las de **Ic**, en general se debió forzar la descomposición de los diazo intermediarios, para poder

obtener los mencionados productos orgánicos finales. Estos últimos, junto con otros, fueron los mismos que se obtuvieron al ensayar las reacciones de nitrosación de aminas alifáticas con los otros dos complejos.

– En relación a los productos finales observados para las reacciones de diazotación de aminas alifáticas realizadas con cada uno de los complejos, se podría decir lo siguiente:

  Para **Ic**, el único mecanismo de reacción planteado sería el propuesto de diazotación de aminas pasando por los diferentes diazo intermediarios: nitrosamina – acido diazoico – ión diazonio. Luego, para la mayoría de las aminas se pudo concluir que el ión diazonio se encontraba altamente estabilizado por coordinación, experimentando prácticamente sólo reacciones de descomposición mediante ataques concertados de nucleófilos presentes en el medio, los que dieron a lugar a productos orgánicos no reordenados. Solo para la *n*-butilamina (**IIc**) se obtuvo de 1-5% de *1*-buteno y un 50% de alcohol alílico para la ciclopropilamina (**IId**) cuando se procedió a la descomposición de las correspondientes nitrosaminas. Estas evidencias son suficientes para concluir que este entorno de coordinación es capaz de establecer interacciones del tipo σ–π donor–aceptor, con los diazo ligandos lábiles para lograr la estabilización de los mismos.

  Para **Ia** y **Ib**, no se lograron condiciones tales que permitieran estabilizar algún diazo intermediario de la reacción de diazotación. Si bien la naturaleza de la amina influyó en la estabilidad de los diferentes intermediarios y condicionó además la generación de los productos de descomposición para la reacción con **Ic**, para éstos, fue un factor altamente determinante. Por ejemplo, se pudo ver que para la reacción con bencilamina (**IIb**) además del mecanismo mencionado de diazotación, ocurren mecanismos competitivos de óxido-reducción, los cuales fueron los principales, además de reacciones radicalarias. Para **IIc**, se observaron productos de oxidación pero en menor medida. Otra evidencia de la influencia de la amina, fue encontrada al analizar los resultados de **IIa** y **IIc** con el complejo **Ib**, como ya se comentó anteriormente. Para **IIa**, no se observaron productos de reordenamiento del carbocatión mientras que para la otra amina sí (Tabla 6.1). Finalmente, es interesante comentar nuevamente las diferencias encontradas entre la reacción de **Ia** y **Ib** con la *n*-butilamina. Mientras que con el primer complejo el producto mayoritario fue la diamina, para el otro, solo se detectó un 7% de este compuesto en comparación a más de un 30% de productos de reordenamiento del carbocatión y procesos de eliminación (Tablas 6.2 y 6.3). Esto último indicaría que en $[Fe(CN)_5]^{3-}$ la retrodonación hacia el ión diazonio sería mayor que la que podría establecerse en el $[Ru(bpy)_2Cl]^+$, efecto fuertemente relacionado con la densidad de carga electrónica que se encuentra en el hierro debida a la presencia de los cianuros.

– Finalmente, es importante destacar el hecho que con el complejo **Ic** y la amina **IIc** se llegó a algo imposible de imaginar mediante los otros complejos. Controlando las condiciones de reacción, ya sea al emplear un solvente adecuado para la nitrosación de la amina o bien, descomponiendo de manera controlada la nitrosamina alifática primaria, se logró observar el ión diazonio derivado estabilizado por coordinación en solución. Se demuestra de esta manera que además de ciertos factores termodinámicos como puede ser la naturaleza ácido-base de la amina y los diferentes diazo intermediarios o la estabilidad de los carbocationes generados al descomponerse el ión diazonio, existen factores cinéticos que jugarían un papel muy importante. Es probable que para esta amina la formación del ión diazonio sea mucho más rápida que para de resto de sus análogas. Además, la presencia de ácidos acelerarían este proceso. Luego, la descomposición del mismo mediante ataques nuclofílicos de especies presentes en el medio de reacción, sería lo suficientemente lenta como para permitir la detección de este ión. Para las nitrosaminas más estables, como pueden ser las derivadas de **IIa** y **IIb**, es probable que a medida que se genere lentamente el ión diazonio este vaya siendo atacado por los nucleófilos.

### *Resultados Basados en Cálculos Computacionales de DFT*[vi]

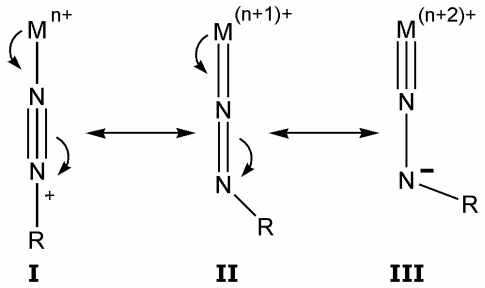
Existen varias preguntas en relación a la estabilidad de los iones diazonio y es claro que mediante el uso de las herramientas que ofrecen los cálculos computacionales de DFT es posible encontrar respuesta a muchas de ellas. Conjuntamente con los primeros trabajos experimentales realizados en el laboratorio donde se desarrolló esta tesis, se han llevado a cabo también cálculos de DFT para apoyar las diferentes propuestas mecanísticas y las justificaciones de la estabilidad de los diazo compuestos.[6b]

Para establecer un análisis de las estructuras de los diferentes iones diazonio coordinados, se obtuvieron las estructuras optimizadas de dichas especies unidas a los diferentes entornos metálicos. Los resultados se muestran en la Tabla 6.4. Como ya se ha expuesto en el Capítulo 4, existe una muy buena correlación entre los resultados experimentales de difracción de rayos X y los arrojados por los cálculos de DFT. Por otro lado, también se pueden encontrar en bibliografía varios ejemplos que confirman este aspecto.[12]

Los resultados mencionados muestran claramente que existe una diferencia entre los iones diazonio coordinados a $[Fe(CN)_5]^{3-}$, $[Ru(bpy)_2Cl]^+$ o $[IrCl_5]^{2-}$. La estabilización de estos ligandos positivos se puede explicar por medio de la posibilidad de la deslocalización de la carga, la cual daría

[vi] Algunos de los resultados aquí presentados fueron realizados por los Dres. Crespo, Gonzáles Lebrero y Turjanski bajo la supervisión del Dr. Darío Estrín los cuales figuran en la ref. 6; otros han sido realizados como parte del trabajo de esta tesis.

a lugar a las estructuras resonantes, **I**, **II** y **III** (Eq. 6.8). La misma estará favorecida para los casos donde la retrodonación desde el metal hacia el orbital π* del ión diazonio sea mayor.




(*6.8*)

**Tabla 6.4. Parámetros estructurales calculados[a] para las especies [ML$_5$(diazonio)]$^q$.**

| | Iones Diazonio | d(MN) (Å) | d(NN) (Å) | d(CN) (Å) | ∠(MNN) (º) | ∠(CNN) (º) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **DERIVADOS de Ia** | $[Fe(CN)_5(N_2Ph)]^{2-}$ | 1,662 | 1,187 | 1,421 | 175,4 | 127,2 |
| | $[Fe(CN)_5(N_2CH_2CF_3)]^{2-}$ [b] | 1,693 | 1,186 | 1,473 | 160,1 | 119,7 |
| | $[Fe(CN)_5(N_2CH_2C_6H_5)]^{2-}$ | 1,683 | 1,179 | 1,506 | 169,0 | 121,8 |
| | $[Fe(CN)_5(N_2C_4H_9)]^{2-}$ | 1,675 | 1,176 | 1,492 | 173,4 | 123,7 |
| **DERIVADOS de Ib** | $[Ru(bpy)_2Cl(N_2Ph)]^{2+}$ | 1,855 | 1,152 | 1,360 | 178,7 | 176,9 |
| | $[Ru(bpy)_2Cl(N_2CH_2CF_3)]^{2+}$ | 1,821 | 1,150 | 1,402 | 173,8 | 169,3 |
| | $[Ru(bpy)_2Cl(N_2C_4H_9)]^{2+}$ | 1,849 | 1,142 | 1,410 | 173,5 | 167,8 |
| **DERIVADOS de Ic** | $[IrCl_5(N_2Ph)]^-$ | 1,806 | 1,168 | 1,420 | 173,8 | 133,0 |
| | $[IrCl_5(N_2CH_2CF_3)]^-$ | 1,820 | 1,171 | 1,479 | 161,2 | 123,1 |
| | $[IrCl_5(N_2CH_2Ph)]^-$ | 1,820 | 1,163 | 1,523 | 165,8 | 125,2 |
| | $[IrCl_5(N_2C_4H_9)]^-$ | 1,808 | 1,160 | 1,485 | 178,0 | 134,5 |
| | $[IrCl_5(N_2(c\text{-}C_3H_5))]^-$ | 1,820 | 1,168 | 1,451 | 164,3 | 126,6 |
| **IONES LIBRES** | $PhN_2^+$ | -- | 1,115 | 1,383 | -- | 180,0 |
| | $CH_2CF_3N_2^+$ | -- | 1,104 | 1,455 | -- | 179,8 |
| | $PhCH_2N_2^+$ | -- | 1,112 | 1,508 | -- | 172,9 |
| | $C_4H_9N_2^+$ | -- | 1,105 | 1,480 | -- | 176,5 |
| | $(c\text{-}C_3H_5)N_2^+$ | -- | 1,110 | 1,398 | -- | 179,7 |

[a] B3LYP, bases DZVP para N, O, C, H, Cl y bases y pseudopotencial LANL2DZ para el Ir.
[b] Aunque esta amina no reacciona con **Ia**, se decidió incluirla para completar el análisis.

Analizando los parámetros estructurales que se muestran en la Tabla 6.4, se ve que la d(NN) y los distintos ángulos elegidos, se podrían utilizar también para cuantificar lo mencionado anteriormente. Se observa que para los compuestos de hierro los valores de d(NN) son significativamente mayores que los correspondientes para los otros complejos teniendo en cuenta cada uno de los distintos análogos, encontrando una diferencia más importante entre estos y los de rutenio. Por ejemplo, se observa que para los iones *n*-butildiazonio derivados de **Ia**, **Ib**, **Ic** y libre, los valores de d(NN) son 1,179; 1,142; 1,160 y 1,105, respectivamente (ver Figura 6.3). Por otro lado, mediante el análisis de los ángulos, se puede ver que los iones coordinados a hierro e iridio mantendrían una estructura del tipo "angular doble", compatible con las estructuras resonantes **II** o **III,** hecho que también se puede correlacionar con los valores de d(NN) relativamente mayores. Para los compuestos de rutenio se encuentra además una mayor similitud con una estructura cercana a **I**, donde posiblemente la estabilización de los iones en cuestión sea mucho menor en comparación con los otros ejemplos. Se observan valores de ∠(MNN) entre 160º y 178º para los derivados de **Ia** y **Ic**, y entre 174º y 179º para los de **Ib** y para los ∠(CNN) entre 119º y 134º para los primeros y entre 168º y 177º para los segundos. Para los iones libres se ve que los valores de ∠(CNN) corresponden prácticamente a ángulos lineales. Como ejemplo, se puede ver la diferente angulación que poseen cada uno de los derivados también en la Figura 6.3.

Una posible explicación de la mayor retrodonación, o bien desestabilización de los iones diazonio por medio de interacciones σ–π donor–aceptor, que se presenta en los ejemplos de hierro e iridio, es probable encontrarla al analizar la disponibilidad de densidad de carga electrónica presente en cada uno de estos sistemas. Para los derivados de **Ia**, la misma estaría vinculada al aporte de los cianuros y para los de **Ic**, el factor más importante podría relacionarse en mayor medida con la presencia de un metal de tercera serie como es el iridio.

Otro aspecto importante a analizar es la diferencia entre los parámetros estructurales de los iones coordinados y los libres. Para estos últimos se ve que en todos los casos, las unidades C–N–N son prácticamente lineales (∠(CNN) ~ 180°), mostrando además distancias N–N significativamente cortas compatibles con modelos de enlace triple entre ambos átomos. Nuevamente aquí es interesante denotar la diferencia de los iones coordinados a rutenio con respecto a los otros ejemplos y su similitud con los iones libres. Mediante los parámetros analizados se puede enunciar que los iones diazonio derivados de **Ia** y **Ic** estarían más estabilizados por retrodonación que los análogos de rutenio. Los resultados computacionales correlacionan muy bien con las evidencias experimentales presentadas anteriormente. Por ejemplo, se encontraron una menor cantidad de productos de reordenamiento para la reacción de la *n*-butilamina con **Ia** que con **Ib** (ver más arriba), y para la reacción de **Ic** con la misma amina se observó directamente la generación del ión diazonio estabilizado por coordinación.

Como también se demostró en el Capítulo 5, además de los argumentos termodinámicos, se cree que para esta última reacción existen factores cinéticos que determinan la sorprendente estabilidad observada para el ión *n*-butildiazonio coordinado a $[IrCl_5]^{2-}$.

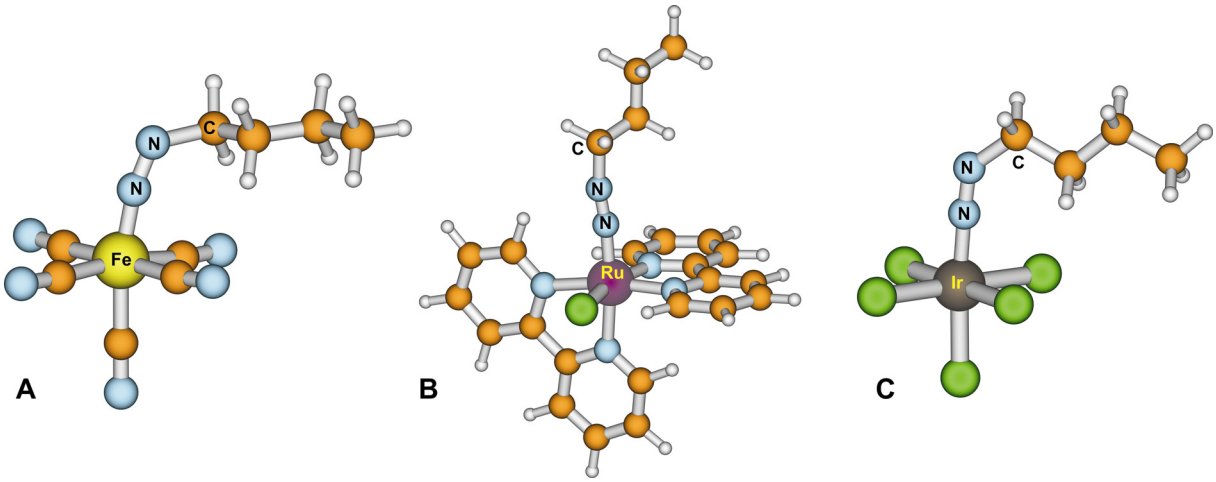



**FIGURA 6.3**. Iones *n*-butildiazonio derivados de los complejos **Ia** (A), **Ib** (B) y **Ic** (C).

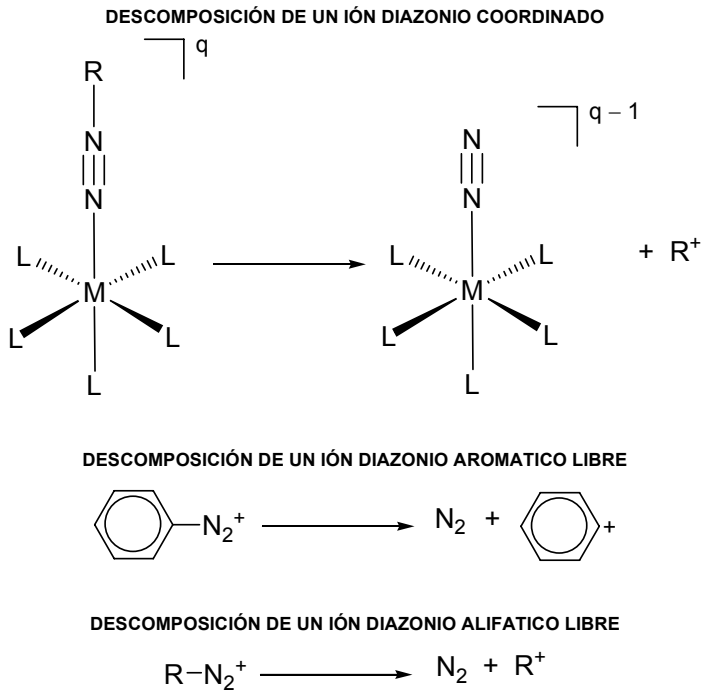
Como se ha presentado en la introducción (Capítulo 1), uno de los factores a tener en cuanta para analizar la diferencia de reactividad entre los iones diazonio alifáticos y los aromáticos, es la estabilidad de los respectivos carbocationes que se forman una vez que dichos iones se descomponen (Esquema 6.4). A continuación se presentarán los resultados que aportaron los fundamentos desde el punto de vista termodinámico para entender dicho aspecto.

Mediante los valores de ΔE para las reacciones del Esquema 6.4 se pudo conocer la influencia del entorno de coordinación en relación a la estabilización de los iones diazonio. Estos representan la energía de disociación de enlace C–N. En la Tabla 6.5 se indican los resultados obtenidos para las distintas especies derivadas de las aminas **IIa** a **IId** coordinadas a los fragmentos provenientes de los complejos **Ia**, **Ib** y **Ic**. Además, se incluyen los datos referidos a las descomposiciones de los respectivos iones diazonio libres. Tanto para esta última situación como para de los iones coordinados, se incluyen los derivados de la anilina, una amina aromática.

En función a los resultados expuestos en esta Tabla con respecto a los iones libres se puede establecer el siguiente orden de estabilidad en relación al esqueleto carbonado: $Ph^+$ > $CF_3CH_2^+$ > $C_4H_9^+$ > c-$C_3H_5$ > $PhCH_2^+$. Esto concuerda con lo que se propone generalmente alrededor de la naturaleza de cada uno de los correspondientes carbocationes. El primero ($Ph^+$) se trata de una especie reactiva; debido al efecto inductivo de los fluoruros, se obtiene un carbocatión inestable ($CF_3CH_2^+$)

para el segundo, el carbocatión butilo se encontraría en el medio y por último, se ubican dos especies que dan lugar a fragmentos relativamente estables.[13] En estos casos no se observó una influencia muy importante al contemplar el solvente en los cálculos computacionales (ver más adelante).

**Esquema 6.4. Reacciones de descomposición de iones diazonio.**




Para los iones coordinados, se pueden realizar varios comentarios en relación a los valores de energía de disociación C–N. Asociado al orden de estabilidad, se puede ver que para éstos se mantiene prácticamente la misma tendencia observada que para los iones libres. En particular se encontró que disminuyó la diferencia encontrada entre los dos primeros ($Ph^+$ y $CF_3CH_2^+$). Nuevamente se detecta un mayor valor de $\Delta E$ para el ión derivado de la *n*-butilamina que para el de la bencil. Otro aspecto a discutir, es el efecto del solvente. Los derivados de **Ia** y **Ic** (ambos complejos dan lugar a especies con cargas negativas) demostraron la misma tendencia y a su vez, opuesta a la experimentada por los de **Ib** (complejo con carga positiva). Esto se puede entender en términos del efecto de estabilización de cargas, el dieléctrico actuará más efectivamente sobre las especies con doble carga que sobre las simplemente cargadas. Por ello, al momento de observar los valores de $\Delta E$ no hay que olvidar contemplar el hecho que el solvente estabilizará mejor a $[Ru(bpy)_2(N_2R)(Cl)]^{2+}$ que a su producto de descomposición, $[Ru(bpy)_2(N_2)(Cl)]^+$, de manera contraria ocurre, entre $[Fe(CN)_5(N_2R)]^{2-}$ o $[IrCl_5(N_2R)]^-$ y $[Fe(CN)_5(N_2)]^{3-}$ o $[IrCl_5(N_2)]^{2-}$, respectivamente También, entre los complejos de hierro e iridio se puede ver esta diferencia, la estabilización en solvente sería mayor para el primero por la misma razón que se presentó más arriba.

**Tabla 6.5. Energía de disociación C–N calculada[a] para las especies $[ML_5(diazonio)]^q$.**

| | Iones Diazonio | Energía de Disociación (VACIO) (kcal/mol) | Energía de Disociación (PCM) (kcal/mol) |
|---|---|---|---|
| **DERIVADOS de Ia** | $[Fe(CN)_5(N_2Ph)]^{2-}$ | 286,05 | 49,34 |
| | $[Fe(CN)_5(N_2CH_2CF_3)]^{2-}$ [b] | 308,12 | 49,65 |
| | $[Fe(CN)_5(N_2CH_2C_6H_5)]^{2-}$ | 231,10 | 7,59 |
| | $[Fe(CN)_5(N_2C_4H_9)]^{2-}$ | 253,03 | 16,62 |
| **DERIVADOS de Ib** | $[Ru(bpy)_2(N_2Ph)(Cl)]^+$ | 11,08 | 40,90 |
| | $[Ru(bpy)_2(N_2CH_2CF_3)(Cl)]^+$ | 6,50 | 34,62 |
| | $[Ru(bpy)_2(N_2C_4H_9)(Cl)]^+$ | –17,09 | 25,61 |
| **DERIVADOS de Ic** | $[IrCl_5(N_2Ph)]^-$ | 206,12 | 38,76 |
| | $[IrCl_5(N_2CH_2CF_3)]^-$ | 221,40 | 33,64 |
| | $[IrCl_5(N_2CH_2Ph)]^-$ | 150,12 | –14,02 |
| | $[IrCl_5(N_2C_4H_9)]^-$ | 56,45 | 8,01 |
| | $[IrCl_5(N_2(c\text{-}C_3H_5))]^-$ | 161,24 | –8,79 |
| **IONES LIBRES** | $PhN_2^+$ | 43,95 | 40,80 |
| | $CF_3CH_2N_2^+$ | 30,79 | 29,23 |
| | $PhCH_2N_2^+$ | –15,09 | –12,04 |
| | $C_4H_9N_2^+$ | 7,11 | 8,82 |
| | $(c\text{-}C_3H_5)N_2^+$ | -3,70 | -3,83 |

[a] B3LYP, bases DZVP para N, O, C, H, Cl y bases y pseudopotencial LANL2DZ para el Ir.
b Aunque esta amina no reacciona con **Ia**, se decidió incluirla para completar el análisis

## Conclusiones

Se demostró mediante evidencias experimentales la estabilización de los iones diazonio alifáticos por coordinación a compuestos de transición de hierro, rutenio e iridio. Para los dos primeros casos, éstas estuvieron sujetas al análisis de la relación obtenida entre productos totales y aquellos no reordenados. Por otro lado, para el último se pudieron aislar o bien, visualizar directamente, diferentes diazo compuestos estabilizados por coordinación.

Además, mediante las comparaciones establecidas, se pudo establecer una discusión completa sobre las características aportadas por los distintos agentes nitrosantes en relación al tema en cuestión, y a la influencia de la naturaleza de las aminas empleadas. El Esquema 6.5 muestra a modo de resumen los productos principales obtenidos para cada caso dependiendo de la amina y el complejo, indicando también la tendencia de factores determinantes como la retrodonación y la acidez del ácido diazoico (factor que se discutió en mayor detalle en el Capítulo anterior).

Por último, es interesante destacar nuevamente como los resultados obtenidos por cálculos computacionales han ilustrado por un lado y fortalecido por otro, las evidencias experimentales observadas.

**Esquema 6.5. Resumen de los productos obtenidos para la reacción de $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$, $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2-}$ y $[IrCl_5(NO)]^{-}$ con aminas primarias en solventes orgánicos. Se incluyen dos ejemplos de aminas aromáticas para comparar con las aminas alifáticas estudiadas**

| AMINAS (ordenadas por valor de $pk_b$ creciente) | COMPLEJOS | | |
|---|---|---|---|
| | $Fe(CN)_5(NO)]^{2-}$ | $[Ru(bpy)_2Cl(NO)]^{2+}$ | $[IrCl_5(NO)]^{-}$ |
| *2,2,2*-trifluoroetilamina | -- | RNu | RNH–N=O |
| bencilamina | RNu / R''(OX) | RNu / R''(OX) | RNH–N=O |
| ciclopropilamina | -- | -- | RNH–N=O |
| *n*-butilamina | RNu | RNu / R'Nu / alquenos R''(OX) | RNH–N=O RN≡N$^+$ |
| *p*-fenilendiamina | -- | RN≡N$^+$ | RNH–N=O |
| *p*-toluidina | -- | RN≡N$^+$ | RN≡N$^+$ |

## Perspectivas

Muchas de las reacciones presentadas en este Capítulo han sido las primeras realizadas en torno al tema vinculado a nitrosación de aminas alifáticas empleando nitrosilos coordinados. Por otro lado, si bien los resultados arrojaron evidencia de la estabilización de los iones diazonio alifáticos por coordinación a los metales de coordinación, solo después de los estudios más recientes se pudieron establecer metodologías de trabajo que resultaron ser más adecuadas para cumplir con los objetivos planteados inicialmente.

Algunos de los resultados encontrados para el ión *n*-butildiazonio coordinado a iridio discutidos en el Capítulo anterior, dieron pautas para retomar el estudio de las reacciones de diazotación utilizando los complejos **Ia** y **Ib**. Por ejemplo, al realizar la reacción de diazotación de **IIb** y **IIc** con el complejo de rutenio **Ib** en DMSO monitoreando por $^{1}$H RMN a tiempos cortos, se pudieron observar las correspondientes nitrosaminas coordinadas a rutenio. Se espera que esta vía sea además un camino óptimo para dar lugar a los iones diazonio coordinados.

## Sección Experimental

*Complejos Metálicos.*

*$[Ru(bpy)_2Cl(NO)](PF_6)$*[9] ***(XI)*** *y $[Ru(bpy)_2Cl(NO_2)]$.*[1] Ambos complejos fueron preparados en base a técnicas conocidas.

*$[Ru(bpy)_2Cl(NO)](PF_6)_2$ (**Ib**).*[1] Este complejo fue obtenido a partir de $RuCl_2(bpy)_2$ y $NaNO_2$ en medio ácido mediante una modificación del protocolo que figura en la Ref. 1. La síntesis se llevó a cabo bajo atmósfera inerte para evitar la formación de un oxo complejo azul subproducto de oxidación indeseado. De esta manera, el complejo obtenido fue de color marrón claro en lugar del color verde atribuido al producto impuro. Análisis elemental de CHNS-O: C = 31,24% (calc. 31,20), H = 2,10% (calc. 2,08), N = 9,11% (calc.9,38). $[Ru(bpy)_2Cl(^{15}NO)](PF_6)_2$ fue preparado de la misma manera pero utilizando $Na^{15}NO_2$ en lugar de $NaNO_2$.

*$[Fe(CN)_5(NO)]^{2-}$.* La sal de sodio fue adquirida comercialmente y se usó para las reacciones en fase acuosa o heterogénea. Para las reacciones en acetonitrilo se debió realizar el cambio de los contraiones por TBA (tetrabutilamonio) mediante la mezcla de una solución acuosa saturada del complejo de sodio con una solución de acetonitrilo saturada en TBAI. El complejo resultante precipitó del medio de reacción y luego fue recristalizado de etanol.

*Reacciones con 2,2,2-trifluoroetilamina (**IIa**).*

*Comentarios Generales sobre la Reacción de 2,2,2-trifluoroetilamina (**IIa**) con $[Ru(bpy)_2Cl(NO)](PF_6)_2$ (**Ib**).* Para todos los casos, una vez finalizada la reacción, las mezclas se transfirieron mediante el uso de jeringas y atmósfera inerte a los recipientes adecuados para realizar los experimentos de caracterización necesarios. Las mismas fueron analizadas por UV-visible, FTIR y RMN. Para estudios de RMN sobre la evolución de la reacción, se utilizó $CD_3CN$ en lugar de $CH_3CN$. Para realizar los espectros UV-visible se llevaron a cabo diluciones de hasta 2000 veces.

*Reacción en Solución.* 2,2,2-trifluoroetilamina (3,2 μL, 0,04 mmol para la reacción 1:1; 9.6 μL, 0,12 mmol para la 3:1) fueron agregados a una solución de 30,4 mg (0,04 mmol) de $[Ru(bpy)_2Cl(NO)](PF_6)_2$ en 0,5 mL of acetonitrilo en un balón de Schlenk de 5 mL. Luego de unos minutos, se observó que la solución original se tornó color rojo intenso. Finalmente, la misma se dejó reaccionar durante 2 días protegida de la luz.

*Reacción Heterogénea.* 2,2,2-trifluoroetilamina (48 μL, 0,6 mmol) fueron agregadas a 30,4 mg (0,04 mmol) de $[Ru(bpy)_2Cl(NO)](PF_6)_2$. Bajo estas condiciones, el sólido se disolvió totalmente en la amina dando lugar a una solución color rojo intenso. Esta mezcla se dejó reaccionar durante 3 horas protegida de la luz antes de someterla a diferentes análisis.

*Aislamiento e Identificación de los Productos.* Los compuestos **VIai**, **VIaii**, **VIaiii**, **XIII** y el *2,2,2*-trifluoroetildiazoato fueron identificados por comparación de sus propiedades espectroscópicas con lo informado en literatura. Los rendimientos fueron determinados mediante la comparación de las integraciones de las señales de $^1$H RMN de los mismos con respecto a la del ligando bipiridilo (utilizado como estándar interno).

Datos para $CF_3CH_2OH$ (**VIai**). $^1$H RMN ($CD_3CN$): δ = 3,9 ppm (c), $^3J_{HF}$= 9,1 Hz. $^{13}$C RMN ($CD_3CN$): δ = 60,0 ppm (c).[32]

Datos para $CF_3CH_2Cl$ (**VIaii**). $^1$H RMN ($CD_3CN$): δ = 3,68 ppm (c), $^3J_{HF}$ = 8,5 Hz. $^{13}$C RMN ($CD_3CN$): δ = 45,7 ppm (c).[vii] GC-MS (70 ev); m/z (intensidad relativa): 120 (24, $M^+$), 118 (71), 83 (42), 69 (12).

Datos para $CF_3CH_2NHCH_2CF_3$ (**VIaiii**). $^1$H RMN ($CD_3CN$): δ = 3,4 ppm (c), $^3J_{HF}$ = 6,6 Hz. $^{13}$C RMN ($CD_3CN$): δ= 41,5 ppm (c).[vi]

Datos para $CF_3CH_2NH_3^+$. $^1$H RMN ($CD_3CN$): δ= 4,1 ppm (c), $^3J_{HF}$ = 9,1 Hz. $^{13}$C RMN ($CD_3CN$): δ= 43,0 ppm (c).[vi]

Datos para $CF_3CH_2N(NO)CH_2CF_3$ (**XIII**). $^1$H RMN ($CD_3CN$): δ = 5,1 ppm (c), $^3J_{HF}$ = 4,4 Hz. $^{15}$N RMN ($CD_3CN$): δ = 192 ppm (correspondiente a $CF_3CH_2N^{15}NO$). FTIR ($CH_3CN$): ν(NNO) = 1631,8 $cm^{-1}$; ν($N^{15}NO$) = 1590 $cm^{-1}$.

*2,2,2*-trifluoroetildiazoato ($CF_3CH_2N{=}NO^-$): $^1$H RMN ($CD_3CN$): δ= 4.0 ppm (c), $^3J_{HF}$ = 10.6 Hz.[8]

$[Ru(bpy)_2NH_2CH_2CF_3(Cl)]$ (**VII**), se separó de la mezcla de reacción por centrifugación. El sólido marrón claro fue identificado por $^1$H RMN ($CD_3OD$): δ = 3,77 ppm (ancho), $^{13}$C RMN ($CD_3OD$): δ= 41,9 ppm (c).[vi] m/z: 443 ($[Ru(bpy)_2NH_2CH_2CF_3] - CF_3$). Rendimiento: 26%.

$[Ru(bpy)_2(Cl)NO]^+$ (**XI**), se separó de la mezcla de reacción por medio de una columna comatogrpafica de silca gel, utilizando $CH_3OH$:HCl = 100:1 como solvente de elusión. Este compuesto fue identificado por UV-visible y FTIR con respecto a lo encontrado en bibliografía.[9] A pesar de su inestabilidad, se pudo determiner que el rendimiento para este complejo fue de 36% por comparación de la banda en el UV-visible a 310 nm para la mezcla de reacción 1:3 (ε = 1.62 .$10^4$).[9]

---

[vii] La señal del $^{13}$C RMN correspondiente a la unidad $CF_3$ no se observó debido a la baja concentración en la que se encontraban los productos empeorado por el acoplamiento C-F que disminuye las correspondientes señales.

*Reacciones con bencilamina (**IIb**).*

*Reacciones Heterogéneas con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ (**Ia**).* Bencilamina (0,10 mL, 1,0 mmol para la reacción 8:1 o 0,44 mL, 4,4 mmol para la 120:1) fue agregada a $Na_2[Fe(CN)_5NO].2H_2O$ (35 mg, 0,12 mmol para la reacción 8:1 o 11 mg, 0,037 mmol para la 120:1) y se dejó reaccionar a TA. Luego de 5–7 días los productos se disolvieron en $H_2O$/EtOH y la mezcla resultante se analizó por GC y GC-MS utilizando alcohol isoamílico como estándar interno.

*Reacciones en Solución con $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ (**Ia**).* Bencilamina (0,60 mL, 6,0 mmol) fueron agregados a una solución de $(NBu_4)_2[Fe(CN)_5NO]$ (35 mg, 0,050 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) dejando reaccionar durante unos 5-7 días. Luego los productos fueron analizados por GC y GC-MS utilizando alcohol isoamílico como estándar interno.

*Reacciones en Solución con $[Ru(bpy)_2Cl(NO)](PF_6)_2$ (**Ib**).* Bencilamina (1 μL $cm^3$, 0,01 mmol para la reacción 1:1 o 6 μL, 0,06 mmol para la 6:1) fue agregada a un asolución de que contenía 7,7 mg (0,01 mmol) de $[Ru(bpy)_2Cl(NO)](PF_6)_2$ en acetonitrilo (0,25 mL), y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. Por medio del monitoreo por FTIR de la señal de $\nu(NO) = 1931\ cm^{-1}$, se determinó que la reacción se completó en una hora. Luego, los productos fueron analizados por GC y GC-MS luego de la adición de benzonitrilo como estándar interno.

*Reacciones con butilamina (**IIc**).*

La descripción de las mismas se puede encontrar en la Ref. 6.

La descripción de la instrumentación, la metodología computacional y la descrpción de los reactivos empleados en este Capítulo fue realizada en el Capítulo 2.

## Nota Final

Los resultados presentados en este Capítulo en relación a los complejos **Ia** y **Ib** forman parte de los artículos *"Reaction pathways of 2,2,2-trifluoroethylamine and n-butylamine with* $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$*",* Di Salvo, F.; Crespo, A.; Estrin, D. A.; Doctorovich, F., *Tetrahedron,* **2002**, *58*, 4237–4244 y *"The reaction of* $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$ *and* $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ *with benzylamine: coordinated nitrosyl as an oxidizing agent",* Doctorovich, F.; Granara, M.; Di Salvo, F. *Transition Metal Chemistry*, **2001**, *26, 505–509.* Parte de la discusión final está incluida en el artículo recientemente enviado a la revista *Oraganometallics*: "*Synthesis, structure and reactivity of aliphatic primary nitrosamines stabilized by coordination to* $[IrCl_5]^{2-}$*",*Di Salvo, F.; Estrin, D.A.; Leitus, G.; Doctorovich, F. Una presentación resumida y discusión general sobre la diazotación de aminas alifáticas mediante complejos nitrosilados forma parte del artículo *"Organic chemistry of inorganic complexes: electrophilic reactivity of* $[IrCl_5NO]^-$ *and group VIII nitrosyl complexes. Some unusual structural features",* Doctorovich, F., Di Salvo, F., *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 985–993.

## Bibliografía


(1) Bowden, W. L.; Little, W. F.; Meyer, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4340.

(2) Dózsa, L.; Kormos, V.; Beck, M. T. *Inorg. Chimica Acta.* **1984,** *82*, 69.

(3) Butler, A. R.; Glidewell, C.; Reglinski, J.; Waddon, A. *J. Chem. Res., Synop.* **1984,** *9*, 279.

(4) Casado, J.; Mosquera, M.; Rodríguez Prieto, M. F.; Vázquez Tato, J. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1985,** *89*, 735.

(5) Beck, M. T.; Kathó, Á.; Dózsa, L. *Inorg. Chimica Acta* **1981,** *55*, L55.

(6) (a) Doctorovich, F.; Trápani, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4635. (b) Doctorovich, F.; Escola, N.; Trápani, C.; Estrin, D. A.; Turjansky, A. G.; González Lebrero, M. C. *Organometallics* **2000**, *19*, 3810.

(7) Berner, D.; McGarrity, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3135.

(8) (a) Ho, J.; Fishbein,J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6611. (b) Finneman, J. I.; Fishbein, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7134.

(9) Callahan, R. W.; Meyer, T. J. *Inorg. Chem.* **1977**, *3*, 16

(10) Doyle M. P.; Guy J. K.; Brown K. C.; Mahapatro S. N.; VanZyl C. M.; Pladziewicz J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1536.

(11) Cenini, S.; Porta, F.; Pizzotti, M. *Mol. Cat.* **1982**, *15*, 297.

(12) (a) Hamra, O. Y.; Slep, L. D.; Olabe, J. A.; Estrin, D. A. *Inorg. Chem*. **1998**, *37*, 2033. (b) Bottomley, F.; White, P. S. *Acta Cryst*. **1979**, *D35*, 2193.

(13) March's advanced organic chemistry: reactions, mechanism, and structure. 5th ed. Smith, M. B.; March, J. **2001**. John Wiley & Sons, Inc., Canada.

# Capítulo 7

## CONCLUSIONES GENERALES

Durante los comienzos de esta tesis se tenía como objetivo general continuar con el estudio de las reacciones de diazotación de aminas alifáticas por medio de nitrosilos metálicos, uno de los primeros temas desarrollados en el laboratorio. En particular, se intentaba obtener evidencias de la estabilización de los iones diazonio alifáticos por medio de la coordinación a metales de transición. A diferencia de sus análogos aromáticos, quienes por sus características dan lugar a una importante aplicación desde el punto de vista de la síntesis orgánica, estas especies son sumamente inestables cuando se encuentran en forma libre. Por ello, las mismas no poseen la misma versatilidad que las anteriormente mencionadas. Además de este motivo, se aspiraba a continuar con la exploración de reacciones no muy estudiadas en el área, y en el caso de poder alcanzar el objetivo citado, se trataría de los primeros ejemplos de iones diazonio alifáticos coordinados.

Contando con algunos resultados relacionados con *n*-butilamina y bencilamina con los complejos $[Fe(CN)_5(NO)]^{2-}$ y $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$, se continuó con el estudio de la reacción de nitrosación de la *2,2,2*-trifluoroetilamina. Esta, por sus características parecía, ser una candidata más adecuada que las otras aminas para lograr estabilizar el ión diazonio derivado. Gracias a los resultados arrojados por los cálculos de DFT, se sabía que la estabilización de los iones diazonio estaba íntimamente relacionada con el tipo de carbocatión que se originaba cuando éstos se descomponían. El

efecto atractor de electrones producido por los átomos de fluor de esta amina daría a lugar a una especie de descomposición inestable. Debido a esta característica, se pudieron conocer más datos sobre la propuesta mecanística con respecto a las reacciones estudiadas y obtener información sobre intermediarios no detectados en los estudios anteriores. Los trabajos relacionados con las primeras aminas, dieron cuenta indirecta de la estabilización de los iones diazonio alifáticos, por la baja proporción de productos de reordenamiento. Esta característica fue más evidente con la *n*-butilamina, dado que con la bencilamina se evidenciaron otro tipo de reacciones paralelas, como radicalarias y de óxido-reducción. Con la amina fluorada, los únicos productos orgánicos detectados fueron los originados por ataques de nucleófilos presentes en el medio de reacción al ión diazonio alifático coordinado y estabilizado, dado que los mismos mantuvieron el fragmento orgánico inalterado.

Cuando se empezó a trabajar con el complejo $[IrCl_5(NO)]^-$, el objetivo central seguía relacionado con la estabilización de los iones diazonio. Sorprendentemente, las reacciones estudiadas con varias aminas alifáticas (*n*-butilamina, bencilamina, *2,2,2*-trifluoroetilamina, ciclopropilamina) dieron lugar a un producto que se pudo aislar perfectamente del medio de reacción, caracterizar completamente y hasta conocer su estructura por difracción de rayos X para dos de los derivados. Para todos los ejemplos, el mismo se trató de la nitrosamina primaria alifática coordinada a $[IrCl_5]^{2-}$. Con estos resultados, se logró por un lado aportar enormemente al estudio mecánistico de las reacciones de diazotación dado que se trataba de uno de los intermediarios propuestos, sumamente inestable en su forma libre. Por otro, se reportaron por primera vez complejos de nitrosaminas alifáticas coordinadas a iridio por la unidad NO.

Otra de las aminas que se estudió fue la *9*-octiladenina, un compuesto derivado de la adenina, base del ADN. La inclusión de la misma, está basada en el hecho de que en el proceso de deaminación del ADN por medio de su interacción con el NO o sus derivados, se plantean a los iones diazonio como intermediarios de los mismos. Por ello, resultaba interesante investigar diazo derivados de esta amina. En particular, esta nitrosamina fue el primer diazo derivado de alguna base del ADN aislado.

Una vez que se contó con las nitrosaminas coordinadas estabilizadas, se estudió su potencialidad como fuente de carbocationes alílicos para ser aplicados en síntesis orgánica, de la misma manera que lo son los iones diazonio aromáticos. Esto surgió debido a que las nitrosaminas corresponden a un paso previo a los iones diazonio. Se decidió ejemplificar esta propuesta investigando las reacciones de descomposición controlada de estas especies. Mediante el agregado de ácidos y el consecuente aporte de nucleófilos al medio de reacción, se pudieron analizar los productos generados. Unas de los temas a seguir estudiando, es justamente este, la exploración de diferentes reacciones más complejas que involucren el ataque nucleofílico a los iones diazonio generados por la

descomposición de las nitrosaminas. Estas podrían ser por ejemplo, reacciones que den lugar a la formación de enlaces C–C, muy poco usuales en síntesis orgánica u organometálica.

Otros de los puntos importantes del estudio de descomposición de las nitrosaminas coordinadas está relacionado con uno de los objetivos ya mencionados, planteados al comienzo de la tesis, lograr estabilizar iones diazonio alifáticos. Gracias al seguimiento detallado de la descomposición de la nitrosamina derivada de la *n*-butilamina se pudo detectar al ión diazonio derivado. Este sería el primer ión diazonio alifático detectado a temperatura ambiente y que ha demostrado una importante estabilidad. Este es otro hecho extraordinario vinculado a las reacciones de nitrosación vinculadas al complejo $[IrCl_5(NO)]^-$. Este resultado deja además abierto el estudio de los iones diazonio alifáticos obtenidos por medio de reacciones de nitrosación entre aminas y complejos nitrosilados.

Paralelo a los resultados experimentales, se realizaron cálculos computacionales de DFT los cuales generaron grandes aportes desde que se ha comenzado a estudiar este tema. Inicialmente, los cálculos resultaron ser una herramienta fundamental para conocer las razones de la diferencia de estabilidad entre los iones diazonio aromáticos y alífaticos, y entre iones libres y coordinados. También brindaron información estructural sobre los diferentes iones coordinados postulados. Luego, se pudo realizar un estudio profundo en cuanto a la estructura y conformación de las nitrosaminas. El mecanismo de nitrosación de aminas por medio del complejo nitrosilado de iridio, fue estudiado completamente para todos los derivados pudiendo establecer comparaciones para las diferentes aminas y correlacionar los datos obtenidos mediante los cálculos computacionales con los resultados experimentales. Finalmente, se realizaron los cálculos de los diferentes iones diazonio vinculados con esta tesis para poder establecer una comparación general completa con los trabajos realizados previamente.

En base a los resultados experimentales y computacionales obtenidos, entre otras cosas, se pudo establecer no sólo comparaciones entre las aminas sino también, entre los nitrosilos empleados. Se pudo ver que los complejos nitrosilados a utilizar debían cumplir con varias características, ser buenos electrófilos, no poseer coligandos lábiles y contar con una densidad electrónica tal, que pudiera constituir interacciones del tipo $\sigma$–$\pi$ o bien retrodonación, con ligandos lábiles como podían ser los diazo compuestos. Esta última característica dependerá fuertemente del metal y de los coligandos. El complejo de iridio resultó reunir todas las mencionadas, sumándose el hecho de que se trata del nitrosilo más reactivo conocido hasta el momento. Esa última cualidad, se vio demostrada en la rapidez con que ocurrieron las reacciones con las diferentes aminas. Por otro lado, su capacidad de estabilización de ligandos inestables quedó más que expuesta con los compuestos aislados: las nitrosaminas alifáticas primarias, y los fuertemente estabilizados: el ión diazonio alifático. Otra

característica que se le debe agregar, es la inercia que demostró tener el fragmento que tiene como centro a un metal de tercera serie, $[IrCl_5]^{2-}$, aspecto fundamental también.

Continuando con el complejo de iridio, cabe destacar que al mismo se lo puede vincular con otro hecho particular y sumamente interesante. Cuando se empezó a trabajar con este compuesto, varios de los experimentos realizados dieron cuenta de la peculiaridad de este nitrosilo en relación a los cambios que se observaban al modificar su entorno. Especialmente, lo que se percibió fue que al cambiar de contraión, se detectaban bruscos cambios en la frecuencia IR del NO. Por difracción de rayos X, se evidenciaron importantes diferencias estructurales. Los sólidos de $Na^+$ o $K^+$ presentaron características comunes a nitrosilos con fuerte carácter electrófilico como se esperaba para este anión, alta frecuencia de IR y una unidad MNO cercana a los 180º. Por otro lado para los sólidos con contraiones como $PPh_4^+$ y $AsPh_4^+$, se obtuvieron frecuencias de aproximadamente 50 $cm^{-1}$ menores a la de los otros sólidos, y un arreglo estructural totalmente diferente.

En esta tesis se presentaron los resultados de cálculos computacionales en vacío y en estado sólido que conjuntamente con otras evidencias experimentales proporcionadas por las técnicas de absorción de rayos X (EXAFS y XANES), pudieron dilucidar el origen de este cambio estructural inesperado al cambiar de contraión. Se pudo reunir la suficiente información experimental y teórica para apoyar la hipótesis planteada en relación al cambio electrónico que generaba la modificación del entorno. La descripción para los sólidos de $Na^+$ o $K^+$ corresponde a $Ir^{III}–NO^+$, mientras que para de $PPh_4^+$ y $AsPh_4^+$, $Ir^{IV}–NO^{\bullet}$, ambas propuestas cumplen además con la denominación de tautómeros de valencia. El origen de la promoción electrónica observada, estaría vinculada inicialmente a las fuerzas de empaquetamiento presentes en los sólidos de los contraiones más voluminosos: fuertes interacciones del tipo $\pi–\pi$ entre los grupos fenilo de estos últimos. Las mismas serían las responsables de generar el cambio estructural en los aniones, posicionados cada uno de ellos de manera muy cercana, apilados uno sobre el otro contribuyendo a una estructura del tipo columnar formadas por unidades de $[IrCl_5(NO)]^-$, similar a un “cable molecular”. La diferente simetría adoptada por este nitrosilo junto con el efecto colectivo serían finalmente la fuerza impulsora del cambio electrónico observado.

Uno de los comentarios que surgen a raíz del análisis general del trabajo aquí presentado, se relaciona con el hecho de cuán importante y a su vez interesante y enriquecedor, ha sido poder abordar cada uno de los temas no sólo desde el punto de vista experimental sino también computacional. Cada uno de estos aspectos resultó ser el complemento del otro. En líneas generales, se podría decir que los cálculos computacionales de alguna manera, cumplen con algunos de sus objetivos cuando es posible contrastar los resultados descriptos o predichos mediante esta metodología con datos empíricos. Por

otro lado, muchas veces ocurre que es necesario recurrir a los aportes generados por los anteriores, para que determinados datos, planteos o propuestas experimentales cobren fuerza y fundamento.

En cuanto al trabajo experimental, se adquirieron las habilidades necesarias debido a la necesidad de manipular cotidianamente el tipo de compuestos presentados a lo largo de la tesis, especies sumamente reactivas, sensibles muchas veces al calor, humedad y presencia de oxígeno.

Para terminar, es importante destacar uno de los aspectos que ha sido fundamental para el desarrollo de esta tesis. Gracias a las colaboraciones establecidas con otros grupos de investigación fue posible tener acceso a técnicas no disponibles en el lugar donde se desarrolló la misma, en algunos casos, no solo en la institución sino también en el país. Además esto permitió interactuar con investigadores de otras áreas, hecho también muy valioso y enriquecedor. En particular, haber tenido la posibilidad de contar con información estructural por difracción de rayos X de las nitrosaminas coordinadas fue un punto de inflexión para esta tesis. La misma aportó por primera vez para el grupo de investigación, evidencias directas de un diazo intermediario. Otros de los temas en donde fue realmente fundamental contar con el acceso a diversas técnicas fue el vinculado con el estudio del cambio electrónico y estructural observado al cambiar el entorno al anión $[IrCl_5(NO)]^-$.

# Anexo 1

## REFERENCIAS A LOS COMPUESTOS QUIMICOS

**Nitrosilos** (Capítulos 1-6)

**Ia** $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$

**Ib** $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$

**Ic** $[IrCl_5(NO)]^{-}$

**Id** $[Ru(tpy)(bpy)(NO)]^{3+}$

**Aminas** (Capítulos 1-6)

**IIa** *2,2,2*-trifluoroetilamina

**IIb** bencilamina

**IIc** *n*-butilamina

**IId** ciclopropilamina

**IIe** *9*-ociladenina

**IIf** di-*n*-butilamina

**IIg** melatonina

**Nitrosaminas Coordinadas** (Capítulos 4 y 6)

**IIIa** Derivada de la *2,2,2*-trifluoroetilamina

**IIIb** Derivada de la bencilamina

**IIIc** Derivada de la *n*-butilamina

**IIId** Derivada de la ciclopropilamina

**IIIe** Derivada de la *9*-ociladenina

**IIIf** Derivada de la di-*n*-butilamina

**IIIg** Derivada de la melatonina

**Acidos Diazoicos Coordinados** (Capítulos 4 y 5)

**IVa** Derivado de la *2,2,2*-trifluoroetilamina

**IVb** Derivado de la bencilamina

**IVc** Derivado de la *n*-butilamina

**IVd** Derivado de la ciclopropilamina

**IVe** Derivado de la *9*-ociladenina

**Iones Diazonio Coordinados** (Capítulos 4 – 6)

**Va** Derivado de la *2,2,2*-trifluoroetilamina

**Vb** Derivado de la bencilamina

**Vc** Derivado de la *n*-butilamina

**Vd** Derivado de la ciclopropilamina

**Ve** Derivado de la *9*-ociladenina

**Aminas Coordinadas** (Capítulos 4 – 6)

**VIa** Derivado de la *2,2,2*-trifluoroetilamina

**VIb** Derivado de la bencilamina

**VIc** Derivado de la *n*-butilamina

**VId** Derivado de la ciclopropilamina

**VIe** Derivado de la *9*-ociladenina

**Productos de Ataque Nucleofílico a los Iones Diazonio** (Capítulos 5 y 6)

**VII*x*i** Alcoholes, donde *x* = a, b, c, d, e dependiendo de la amina

**VII*x*ii** Cloruros de alquilo, donde *x* = a, b, c, d, e dependiendo de la amina

**VII*x*iii** Diaminas, donde *x* = a, b, c, d, e dependiendo de la amina

**Otros Productos de la Nitrosación de Aminas Alifáticas** (Capítulos 6)

**VIII** Productos generados por reacciones de eliminación

**X** Nitrosamina secundaria libre

**XI** $[Ru(bpy)_2(NO^{\bullet})Cl]^+$

**XII** $[Ru(bpy)_2(NHCH_2CF_3)Cl]$

**XIII** $CF_3CH_2NNO^-$

**XIV** PhCHNOH

**XV** PhCN

**XVI** PhMe

**XVII** $PhCH_2CH_2Ph$

**XVIII** PhCHNPh

**XIX** PhCOH

# Anexo 2

## DATOS COMPLEMENTARIOS DEL CAPITULO 4

### Estudio de ESI-MS y ESI-MS/MS para las Nitrosaminas Coordinadas

A continuación se mostrarán los espectros correspondientes a los experimentos de masa para las nitrosaminas **IIIb** (Figuras A2.1 y A2.2), **IIIc** (Figuras A2.3 y A2.4) y **IIIe** (Figuras A2.5 y A2.6)

**FIGURA A2.1:** Espectro ESI-MS en modo negativo para $[IrCl_5(N\text{-nitrosobencilamina})]^{2-}$ (**IIIb**)

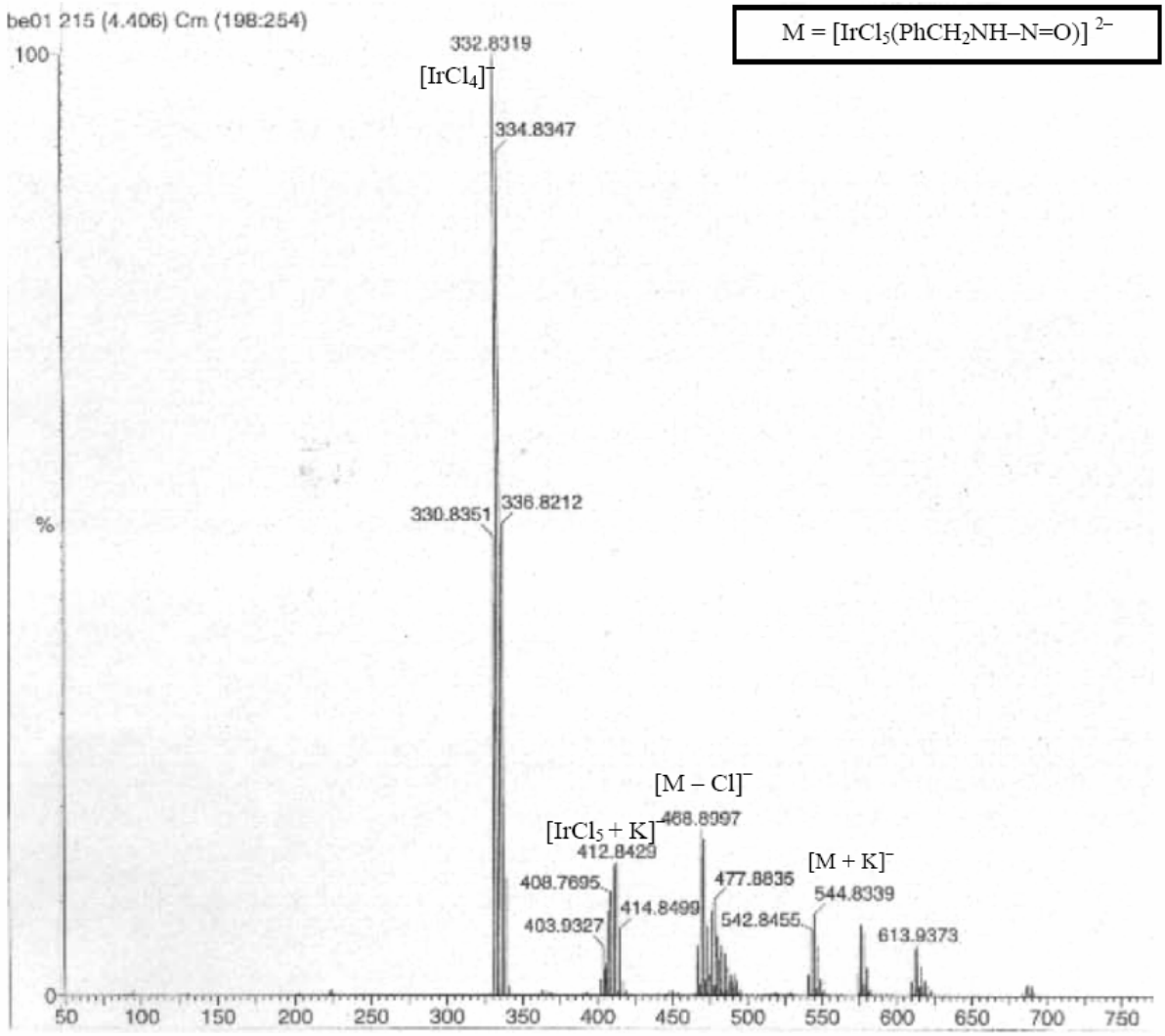


**FIGURA A2.2:** Espectro ESI-MS/MS en modo negativo para $[M + K]^-$ de m/z = 544 para **IIIb**.

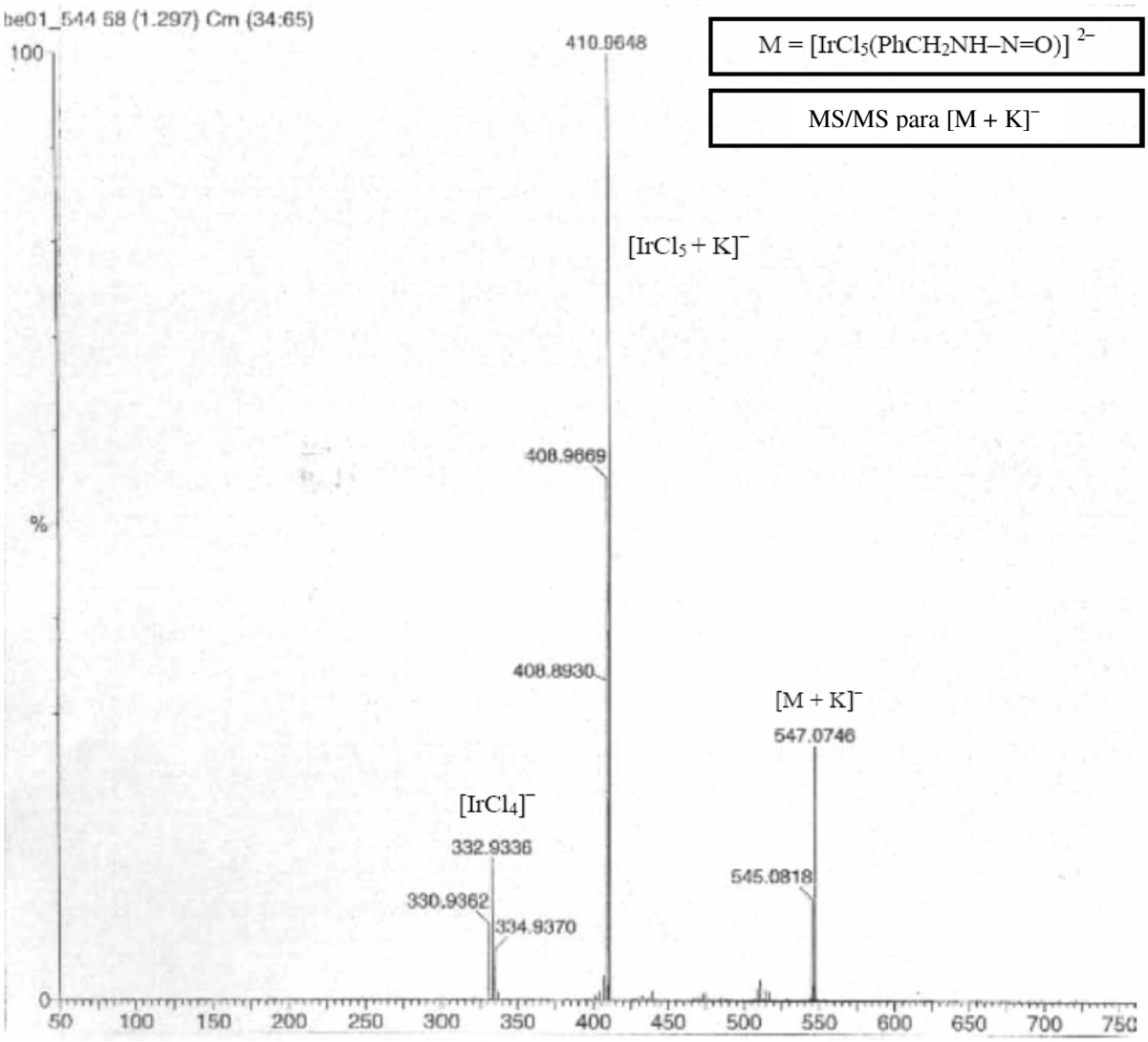


**FIGURA A2.3:** Espectro ESI-MS en modo negativo para $[IrCl_5(N\text{-nitroso-}n\text{-butilamina})]^{2-}$ (**IIIc**).

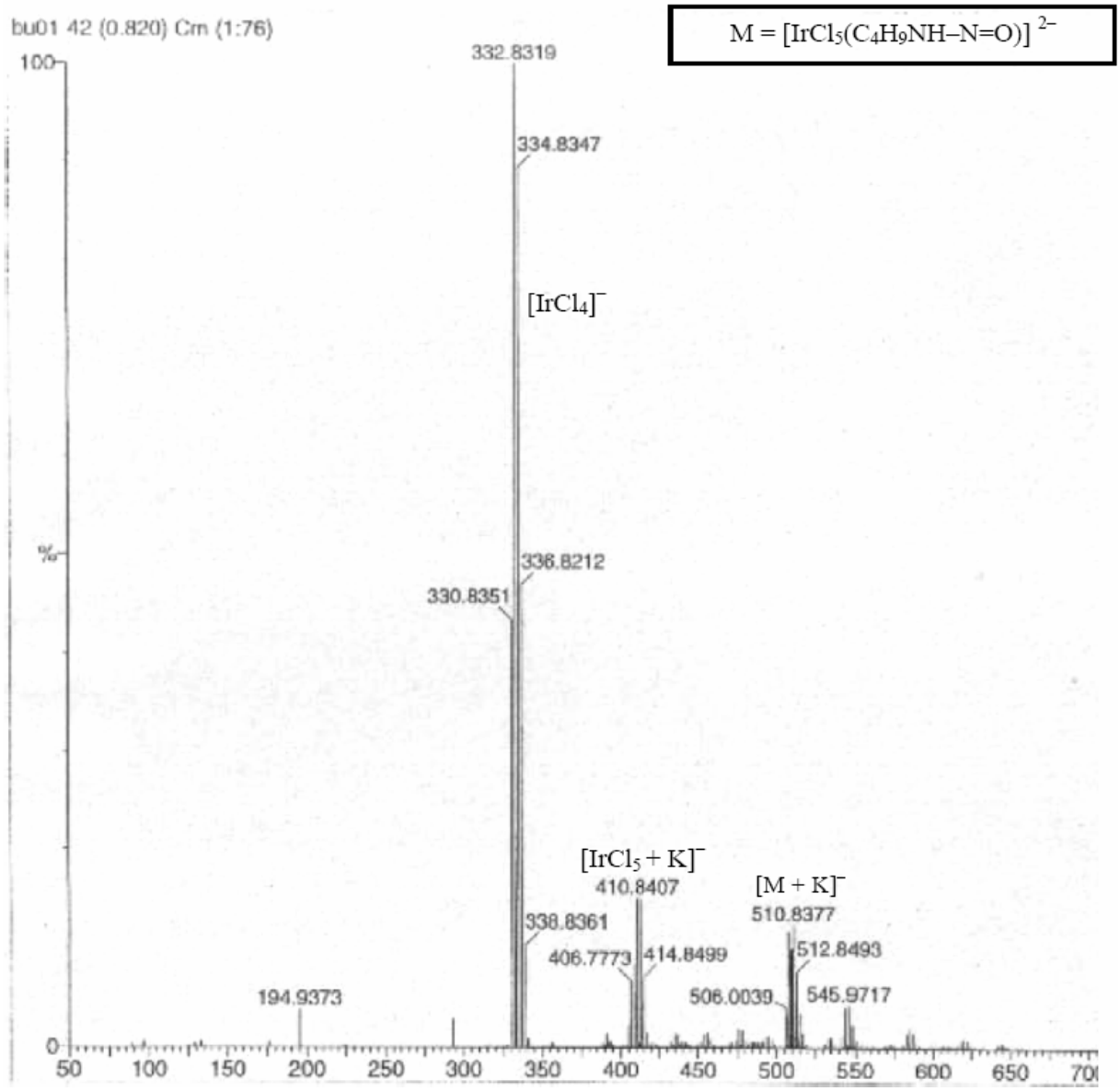


**FIGURA A2.4:** Espectro ESI-MS/MS en modo negativo para $[M + K]^-$ de m/z = 510 para **IIIc**.

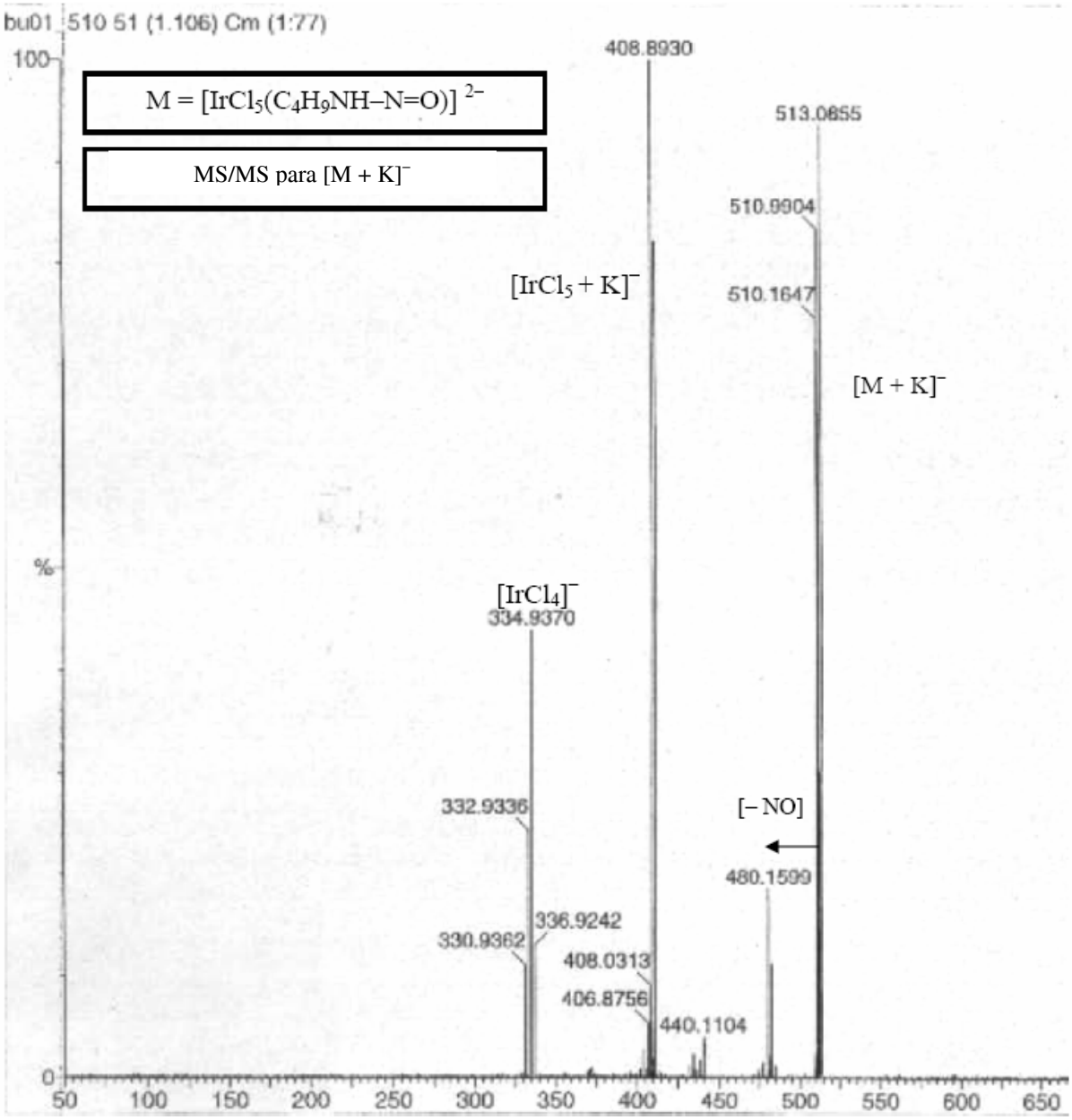


**FIGURA A2.5:** Espectro ESI-MS en modo negativo para $IrCl_5$(*N*-nitroso-9-octiladenina)]$^{2-}$ (**IIIe**).

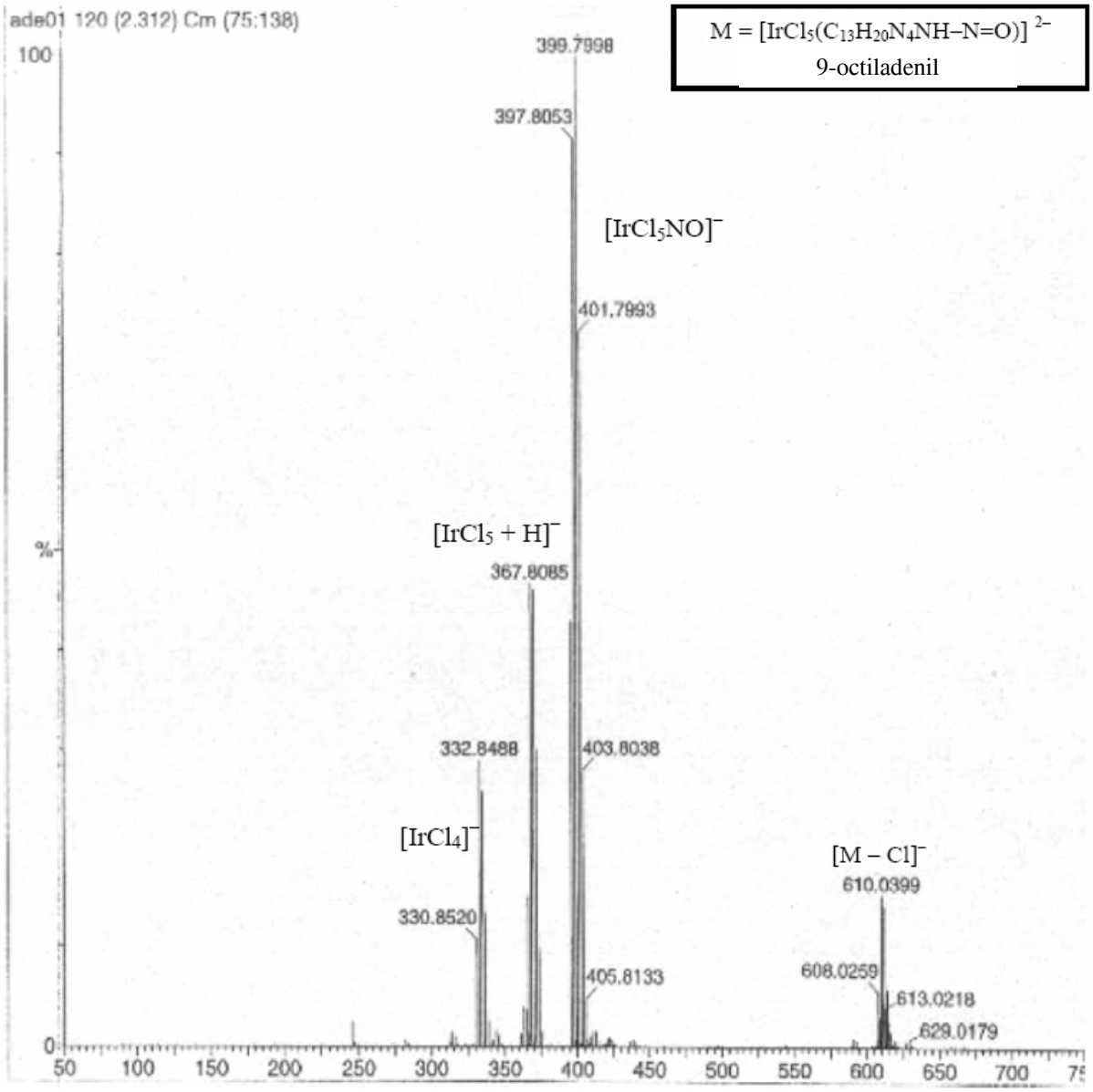
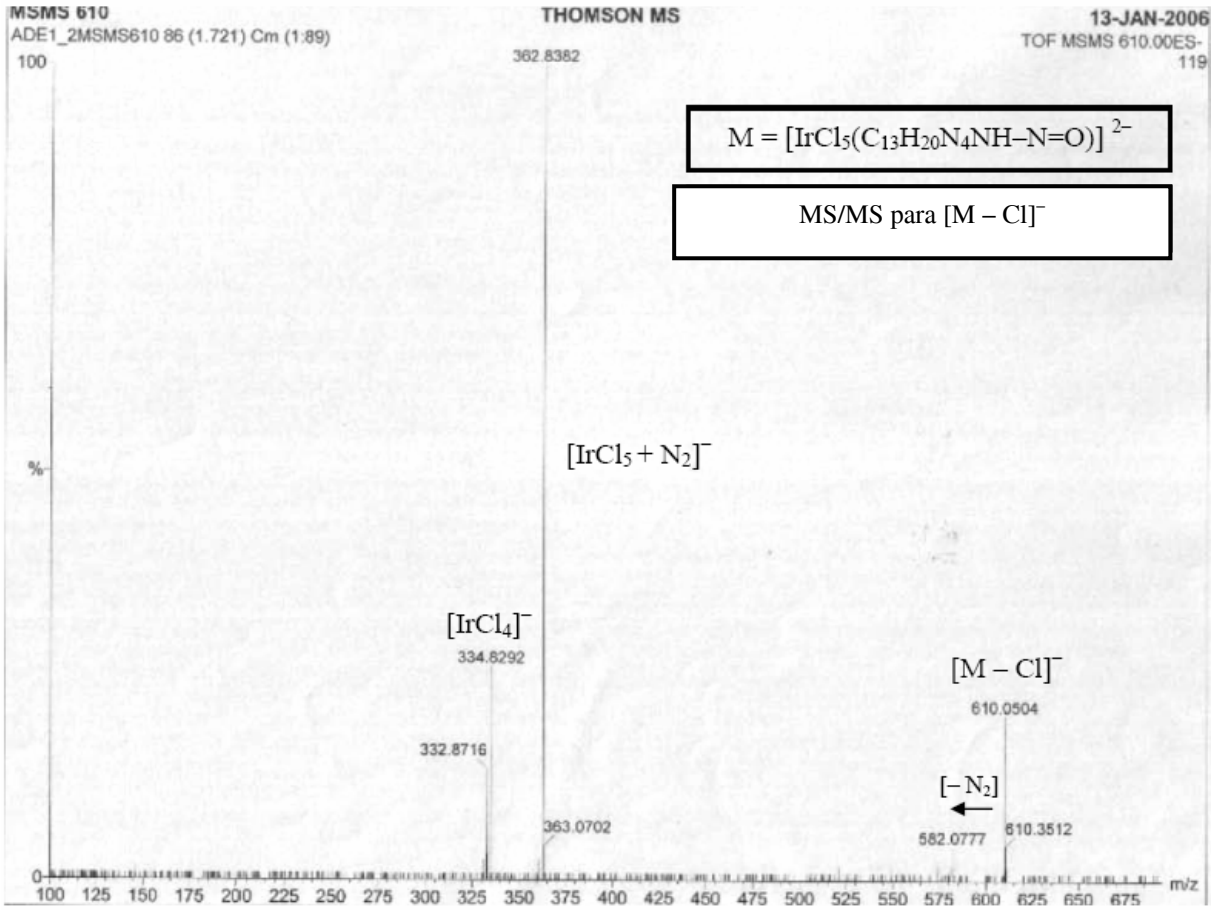


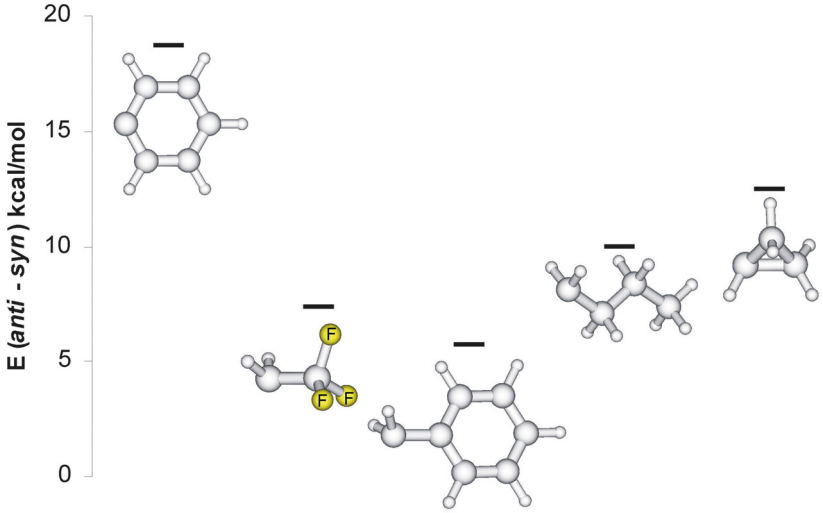
**FIGURA A2.6:** Espectro ESI-MS/MS en modo negativo para $[M - Cl]^-$ de m/z = 610 para **IIIc**.




## Análisis Conformacional en Vacío

En la Figura A2.7 se puede ver las diferencias de energías encontradas entre el confórmelo *syn* y *anti* en vacío. Notar que la tendencia es la misma a la hallada teniendo en cuenta el solvente.

**FIGURA A2.7.** Diferencia de energía calculada por DFT (E(*anti* – *syn*) en kcal/mol) en vacío para las nitrosaminas **IIIa** a **IIIe** (B3LYP, bases DZVP para N, O, C, H, Cl; bases y pseudopotencial para el Ir LANL2DZ, modelo PCM para el acetonitrilo). Solo se muestran los residuos orgánicos.



## Parámetros Estructurales Calculados por DFT para las Nitrosaminas y Acidos Diazoicos

A continuación se muestra una tabla que contiene los parámetros estructurales correspondientes a las estructuras optimizadas por DFT para todas las nitrosaminas y ácidos diazoico coordinados a $[IrCl_5]^{2-}$. No se incluyen los resultados de **IIIa**, **IIIb**, **IVa** y **IVb** dado que se presentaron en el cuerpo del Capítulo 4 cuando se estableció la comparación de los resultados hallados por cálculos con los experimentales de difracción de rayos X.

**Tabla A2.1.** Parámetros estructurales para las nitrosaminas coordinadas **IIIa – IIIe** y para los ácidos diazoicos **IVa – IVe** calculados por DFT (B3LYP, DZVP bases para N, O, C, H, Cl; LANL2DZ bases y pseudopotencial para Ir). Distancias y ángulos están en Å y grados.

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ***syn*-[Cl$_5$Ir(-ONNHR)]$^{2-}$** | | | | |
| **R (nitrosamina)** | **d(IrN)** | **d(NN)** | **d(NO)** | **d(NH) d(OH)** | **d(NC)** | **d(IrCl$^{trans}$)** | **∠(IrNO)** | **∠(IrNN)** | **∠(CNN)** |
| **Fenil** | 1.992 | 1.362 | 1.225 | 1.039 | 1.386 | 2.422 | 127.7 | 115.3 | 129.6 |
| ***2,2,2*-trifluoroetil (IIIa)** | 1.977 | 1.383 | 1.223 | 1.036 | 1.438 | 2.425 | 127.1 | 116.8 | 117.1 |
| **bencil (IIIb)** | 2.003 | 1.344 | 1.228 | 1.038 | 1.436 | 2.427 | 128.3 | 115.5 | 121.8 |
| ***n*-butil (IIIc)** | 1.994 | 1.353 | 1.229 | 1.036 | 1.448 | 2.433 | 127.2 | 116.7 | 119.6 |
| **ciclopropil (IIId)** | 2.007 | 1.341 | 1.228 | 1.036 | 1.419 | 2.431 | 128.5 | 115.4 | 122.1 |
| ***9*-metiladenil (IIIe)** | 1.969 | 1.412 | 1.211 | 1.041 | 1.344 | 2.420 | 128.5 | 115.3 | 128.2 |
| | | | | | ***syn*- [Cl$_5$Ir(HONNR)]$^{2-}$** | | | | |
| **R (diazoico)** | | | | | | | | | |
| **Fenil** | 2.009 | 1.1250 | 1.377 | 1.017 | 1.409 | 2.412 | 116.89 | 127.11 | 121.27 |
| ***2,2,2*-trifluoroetil (IVa)** | 2.017 | 1.379 | 1.247 | 1.022 | 1.447 | 2.412 | 116.73 | 128.44 | 115.86 |
| **bencil (IVb)** | 2.022 | 1.240 | 1.383 | 1.017 | 1.450 | 2.414 | 117.61 | 126.83 | 118.20 |
| ***n*-butil (IVc)** | 2.027 | 1.241 | 1.391 | 1.016 | 1.460 | 2.419 | 116.32 | 127.53 | 118.29 |
| **ciclopropil (IVd)** | 2.028 | 1.242 | 1.389 | 1.015 | 1.427 | 2.419 | 116.7 | 126.8 | 120.1 |
| **9-metiladenil (IVe)** | 1.943 | 1.302 | 1.358 | 1.009 | 1.347 | 2.414 | 116.4 | 123.1 | 123.3 |

## Estructuras de Rayos X de otros Nitrosoligandos Coordinados a $[IrCl_4(CH_3CN)]^q$

A continuación se muestran las figuras de las estructuras resueltas por difracción de rayos X, Figura A2.8 $K[Cl_4(CH_3CN)Ir(S\text{-nitrosobenciltiol})]$ y figura A2.9 *trans*-$K[Cl_4Ir(CH_3CN)$*(syn-1*-cloro-*2*-nitroso-*1,2*-dihidrodiciclopentadieno)].

**FIGURA A2.8.** Estructura de rayos X y numeración de los átomos para $[IrCl_4(CH_3CN)N(O)SCH_2Ph]^-$ . Los elipsóides térmicos están dibujados a un nivel del 50%.

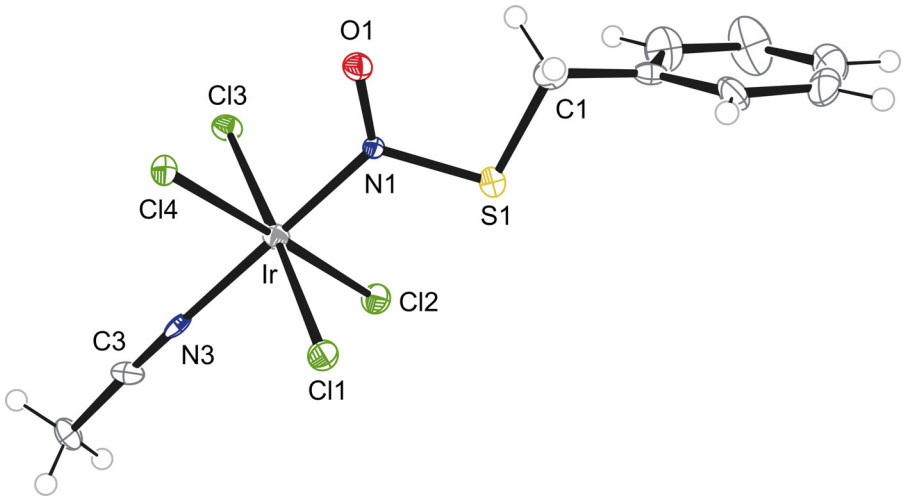
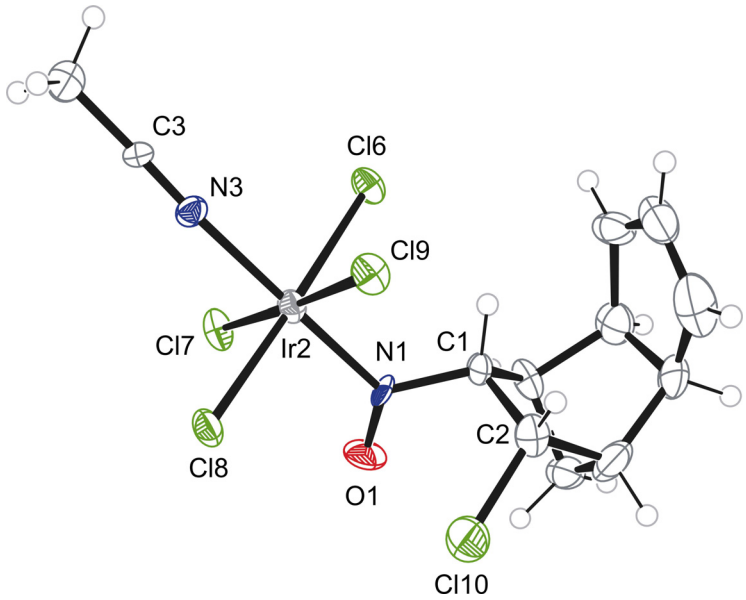



**FIGURA A2.9.** Estructura de rayos X y numeración de los átomos para *syn*-$[IrCl_4(CH_3CN)$(syn-cloro-2-nitroso-1,2-dihidrociclopentadieno)$]^-$. Los elipsóides térmicos están dibujados a un nivel del 50%.



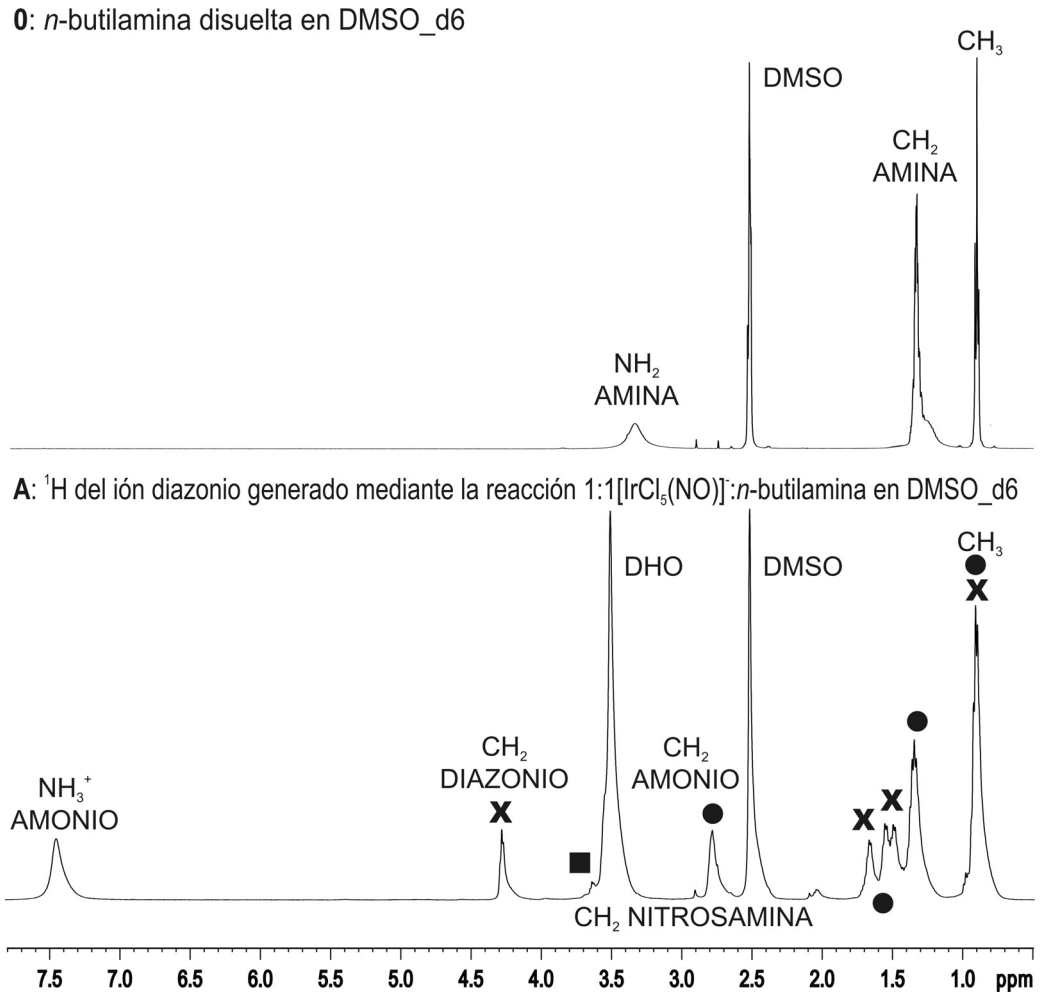
# Anexo 3

## DATOS COMPLEMENTARIOS DEL CAPITULO 5

### Seguimiento de la Reacción de Descomposición de *N*-Nitrosobutilamina – Detección del Ión *n*-Butildiazonio Coordinado

A continuación se muestran los diferentes espectros de RMN relacionados con la detección del ión *n*-butildiazonio coordinado cuando el mismo se genera por medio de la reacción de la amina con el nitrosilo en DMSO. Los espectros de RMN relacionados con la otra forma de generarlo, mediante el agregado de ácido a una solución de nitrosamina, se muestran en el Capítulo 5.

**FIGURA A3.1:** Espectro de $^1$H RMN. **0**: amina disuelta en DMSO antes de reaccionar con un equivalente de complejo; **A**: espectro a la hora de haber agregado 1 equivalente de nitrosilo a la amina; se observa el ión diazonio, la nitrosamina (en muy pequeña cantidad) y la sal de amonio.



## Mecanismo de Nitrosación

A continuación se muestran en la Tabla A3.1 los valores de energías correspondientes a los distintos pasos propuestos para el mecanismo de nitrosación de aminas primarias. Se incluyen los resultados de todas las nitrosaminas estudiadas y los mismos corresponden a los valores que se muestran en la Figura 5.2 del Capítulo 5.

**Tabla A3.1. Energías calculadas por DFT (kcal/mol) en acetonitrilo (modelo PCM) para todos los intermediarios propuestos de la reacción de nitrosación.**

| R | Intermediarios | *E* (kcal/mol) relativo a la trifluoroetil nitrosamina | *E* (kcal/mol) relativo a cada nitrosamina |
|---|---|---|---|
| Ph | $[IrCl_5(PhNHNO)]^{2-} + H_2O$ | 90800.856 | 0.000 |
| | $[IrCl_5(PhNNOH)]^{2-} + H_2O$ | 90808.348 | 7.492 |
| | $[IrCl_5(PhNNO)]^{3-} + H_3O^+$ | 90856.411 | 55.555 |
| | $[IrCl_5(PhN_2)]^- + H_2O + OH^-$ | 90850.982 | 50.127 |
| | $[IrCl_5(N_2)]^{2-} + PhOH + H_2O$ | 90751.132 | -49.724 |
| $CF_3CH_2$ | $[IrCl_5(CF_3CH_2NHNO)]^{2-} + H_2O$ | 0.000 | 0.000 |
| | $[IrCl_5(CF_3CH_2NNOH)]^{2-} + H_2O$ | 3.715 | 3.715 |
| | $[IrCl_5(CF_3CH_2NNO)]^{3-} + H_3O^+$ | 49.454 | 49.454 |
| | $[IrCl_5(CF_3CH_2N_2)]^- + H_2O + OH^-$ | 61.594 | 61.591 |
| | $[IrCl_5(N_2)]^{2-} + CF_3CH_2OH + H_2O$ | -91.521 | -91.521 |
| $PhCH_2$ | $[IrCl_5(PhCH_2NHNO)]^{2-} + H_2O$ | 66116.166 | 0.000 |
| | $[IrCl_5(PhCH_2NNOH)]^{2-} + H_2O$ | 66122.224 | 6.058 |
| | $[IrCl_5(PhCH_2NNO)]^{3-} + H_3O^+$ | 66169.665 | 53.499 |
| | $[IrCl_5(PhCH_2N_2)]^- + H_2O + OH^-$ | 66168.885 | 52.719 |
| | $[IrCl_5(N_2)]^{2-} + PhCH_2OH + H_2O$ | 66073.403 | -42.763 |
| $C_4H_9$ | $[IrCl_5(C_4H_9NHNO)]^{2-} + H_2O$ | 137080.715 | 0.000 |
| | $[IrCl_5(C_4H_9NNOH)]^{2-} + H_2O$ | 137087.804 | 7.089 |
| | $[IrCl_5(C_4H_9NNO)]^{3-} + H_3O^+$ | 137139.241 | 58.527 |
| | $[IrCl_5(C_4H_9N_2)]^- + H_2O + OH^-$ | 137131.097 | 50.382 |
| | $[IrCl_5(N_2)]^{2-} + C_4H_9OH + H_2O$ | 137039.146 | -41.569 |
| *c*-$C_3H_5$ | $[IrCl_5(c\text{-}C_3H_5NHNO)]^{2-} + H_2O$ | 162561.881 | 0.000 |
| | $[IrCl_5(c\text{-}C_3H_5NNOH)]^{2-} + H_2O$ | 162565.618 | 3.737 |
| | $[IrCl_5(c\text{-}C_3H_5NNO)]^{3-} + H_3O^+$ | 162618.709 | 56.828 |
| | $[IrCl_5(c\text{-}C_3H_5N_2)]^- + H_2O + OH^-$ | 162614.447 | 52.566 |
| | $[IrCl_5(N_2)]^{2-} + c\text{-}C_3H_5OH + H_2O$ | 162518.717 | -43.164 |
| | $[IrCl_5(N_2)]^{2-} + CH_2CHCH_2OH + H_2O$ | 162511.892 | -49.989 |
| $C_{13}H_{19}N_4$ | $[IrCl_5(C_{13}H_{19}N_4NHNO)]^{2-} + H_2O$ | -46645.738 | 0.000 |

| | | |
|---|---|---|
| $[IrCl_5(C_{13}H_{19}N_4NNOH)]^{2-} + H_2O$ | -46631.950 | 17.503 |
| $[IrCl_5(C_{13}H_{19}N_4NNO)]^{3-} + H_3O^+$ | -46611.210 | 83.982 |
| $[IrCl_5(C_{13}H_{19}N_4N_2)]^- + H_2O + OH^-$ | -46641.188 | 66.142 |
| $[IrCl_5(N_2)]^{2-}$ + $C_{12}H_{20}N_4CO$ (hipoxantina) + $H_2O$ | -46658.859 | -104.642 |

# Anexo 4

## PUBLICACIONES DE ESTA TESIS

La mayor parte del trabajo presentado en los Capítulos 3, 4 y 6 han sido publicados y parte de lo incluido en los Capítulos 4 y 5 forman parte de un artículo recientemente enviado a la revista *Organometallics*. A continuación se indican los artículos publicados y por último, el trabajo inédito.

- *"The reaction of $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$ and $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ with benzylamine: coordinated nitrosyl as an oxidizing agent"*.
  Cita: *Transition Metal Chemistry*, **2001**, *26,* 505–509.
  Autores: Doctorovich, F, Granara, M. and Di Salvo, F.

- *"Reaction pathways of 2,2,2-trifluoroethylamine and n-butylamine with $[Ru(bpy)_2(NO)Cl]^{2+}$"*
  Cita*: Tetrahedron,* **2002**, *58*, 4237–4244.
  Autores: Di Salvo, F.; Crespo, A.; Estrin, D. A.; Doctorovich, F.

- *"Formation of coordinated nitrosamines by reaction of $K[IrCl_5NO]$ with primary amines"*
  Cita: *Organometallics,* **2005***, 24,* 4707-4709.
  Autores: Doctorovich, F.; Di Salvo, F.; Escola, N.; Trápani, C.; Shimon, L.

- *Electrospray ionization mass spectrometry of a novel family of complexes in which various nitroso compounds are stabilized via coordination to $[IrCl_5]^{2-}$.*
  Cita: *Inorg. Chem.* **2007***, 46*, 4827–4834.
  Autores: Escola, E.; Di Salvo, F.; Haddad, R.; Perissinotti, L.; Nogueira Eberlin, M.; Doctorovich, F.

- "*Electronic perturbation in a molecular nanowire of $[IrCl_5(NO)]^-$ units*".
  Cita: *Chem. Eur. J.,* **2007***, 13,* 8428–8436.

Autores: Di Salvo, F.; Escola, N.; Scherlis, D. A.; Estrin, D. A.; Bondía, C.; Murgida, D.; Ramallo López, J. M.; Requejo, F. G.; Shimon, L.; Doctorovich, F.

- *"Organic chemistry of inorganic complexes: electrophilic reactivity of $[IrCl_5NO]^-$ and group VIII nitrosyl complexes. Some unusual structural features"*.
  Cita: *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 985–993.
  Autores: Doctorovich, F., Di Salvo, F.

- "*Synthesis, structure and reactivity of aliphatic primary nitrosamines stabilized by coordination to $[IrCl_5]^{2-}$*".
  Cita: Enviado a *Organometallics,* **2007**.
  Autores: Di Salvo, F.; Estrin, D. A.; Leitus, G.; Doctorovich, F.

## Agradecimientos

Primero quería referirme especialmente a la Educación Pública en general, gracias a ella en parte, fue posible llegar a esta aquí. No puedo dejar de reconocer las posibilidades, con defectos y virtudes, que algunos hemos tenido para desarrollarnos en diferentes etapas de nuestras vidas, incluida la profesional. Siguiendo con esta línea, mis agradecimientos a la Universidad de Buenos Aires, en particular a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y por qué no, poner un énfasis especial para el DQIAF/INQUIMAE, a todos sus integrantes y personal en general.

A la UBA y al CONICET nuevamente, por las becas recibidas. La beca estímulo me dio un importante empuje para dar mis primeros pasos en la investigación y la doctoral, contribuyó de manera fundamental a que hoy pueda estar en la instancia en la que me encuentro. Al resto de las instituciones, ANPCyT, fundaciones Antorchas y Volkswagen, que junto a estas dos, brindaron el apoyo económico.

A los Dres. David Milstein, Felix Requejo, Daniel Murgida y Marcos Eberlin por las colaboraciones que han aportado enormemente para llevar a cabo el trabajo presentado en esta tesis.

A Fabio, mí director de tesis, por estar, por haberme apoyado siempre desde el comienzo (allá lejos y hace tiempo.…), por haber confiado en mi tantas veces y por haberme enseñado muchas cosas.

A Nati, por todos los momentos compartidos en el labo (sabés que se te extraña mucho..), por todo lo que me enseñaste también y por la gran amistad que me brindás.

A Dami, por la especial buena onda que siempre te caracteriza y por tu amistad.
A Pao, por la excelente predisposición, el gran apoyo siempre y la gran mano que me diste tantas veces!
A Analuz y a Stefi, GRACIAS CHICAS!!! A Seba por todas las cosas que hacés por el labo. Al resto de los actuales y anteriores compañeros del labo.

A Darío, por el apoyo continuo, el tiempo brindado, por los importantes aportes hechos al trabajo realizado todos estos años.

A Ale, aparte de la amistad que nos une, fuiste el que me ayudó a incursionar con los cálculos. A Marce M, Nano, Damián S., Lula, Gustavo y Germán y al resto de los del primer y entre piso, por las manos! y por los asados. A Ernesto y Alvaro además, por atenderme por teléfono : )

A Rober, Marce y Leo Zayat, por los daikiris y mucho más…… ah! y doble para Rober por ser mi consejero de estudios.

A Leo Slep, Luis y al Vasco, por ser la segunda esfera de coordinación. A las Saras y a Mati.

A la gente de SUMA, por compartir el “más allá del laboratorio”…..

A Andi, Pablos (E y H), Juan, Chino, Fedra, Seba, Maru.

A mis compañeros de docencia, en especial a Jorge!

A la coca light, al Redoxón, al kioskito del segundo piso abierto hasta tarde, al café dolca, a los cachafaz, al Bacardí y tantos otros, a la lata de duraznos, por ayudar muchas veces a seguir funcionando….

A mis suegros y a Juan

A los tíos Bety y Miguel, a Marisa y Marcelo. Al resto de la familia.

A Carola

A mamá y papá

A Marcos, por todo, por el aguante, el amor, la amistad, el tiempo

A Agus, mi vida