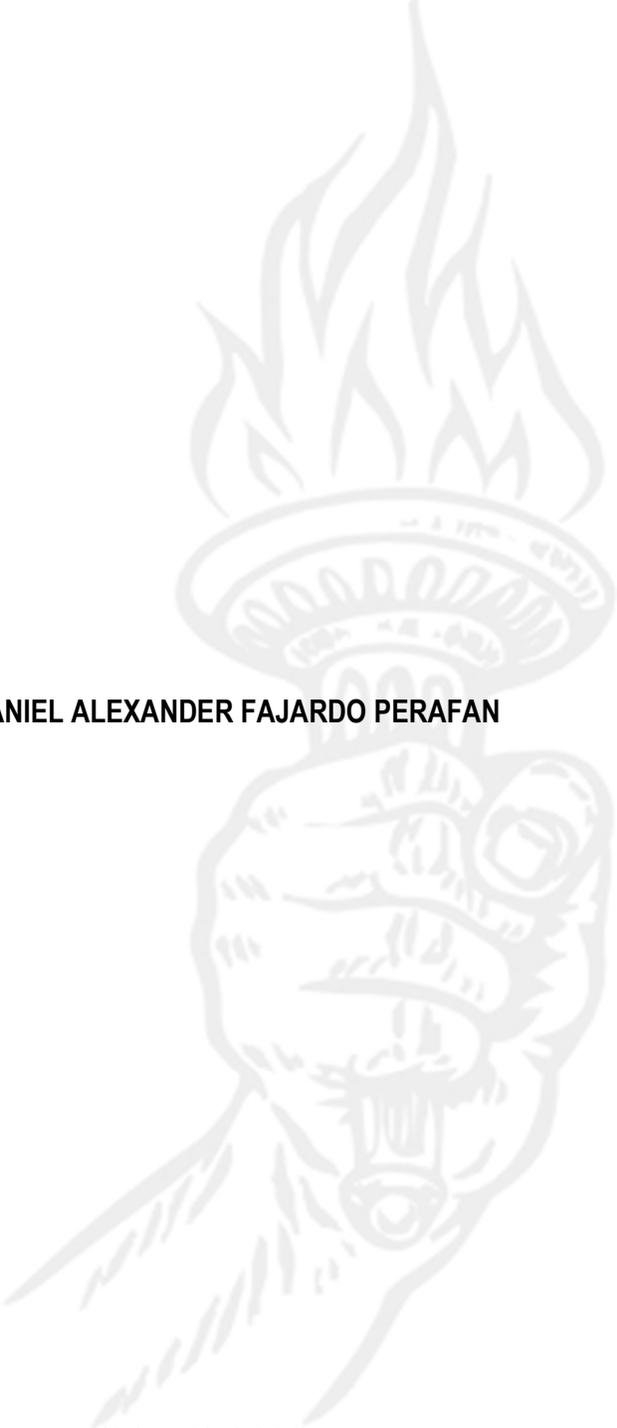


**OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO SINTÉTICO DE COMPUESTOS TERPIRIDÍNICOS
4-ARIL-SUSTITUIDOS POR MEDIO DE IRRADIACIÓN CON MICROONDAS**

DANIEL ALEXANDER FAJARDO PERAFAN



Universidad del Cauca
Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación
Programa de Química
Grupo de Investigación Química de Productos Naturales
Popayán, Colombia
2023

**OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO SINTÉTICO DE COMPUESTOS TERPIRIDÍNICOS
4-ARIL-SUSTITUIDOS POR MEDIO DE IRRADIACIÓN CON MICROONDAS**

DANIEL ALEXANDER FAJARDO PERAFAN

Trabajo de Grado en modalidad de investigación
presentado como requisito para optar al título de Químico

Director:

Luis Alberto Lenis Velásquez, Ph.D.

Grupo de Investigación Química de Productos Naturales
Universidad del Cauca

Codirector:

Danny Alejandro Arteaga Fuertes, Ph.D.

Grupo de Investigación Química de Productos Naturales
Universidad del Cauca

Universidad del Cauca
Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación
Programa de Química
Grupo de Investigación Química de Productos Naturales
Popayán, Colombia
2023

Nota de aceptación

Director _____
Luis Alberto Lenis Velásquez, Ph. D

Codirector _____
Danny Alejandro Arteaga Fuertes, Ph. D

Jurado 1 _____
Emerson Rengifo, Ph. D

Jurado 2 _____
Juan Carlos Argoti Burbano, Ph. D

AGRADECIMIENTOS

A mi madre María Idali Perafan Anacona y a mi padre Francisco José Fajardo Mosquera, por ser fuente de inspiración y haberme brindado enseñanzas desde niño hasta ahora. Además de aportar su cariño y apoyo continuo para seguir adelante en el desarrollo de este Trabajo de Grado...

A mis familiares por su apoyo incondicional, su constante interés por mis estudios y tener siempre palabras cargadas de buenos deseos para mí...

A mi Director: Doctor Luis Alberto Lenis Velásquez y a mi Codirector: Doctor Danny Alejandro Arteaga Fuertes por su continua guía y acompañamiento, puesto que fueron quienes resolvieron muchas de mis inquietudes y estuvieron siempre prestos a ofrecer alternativas ante las dificultades que se pudieron presentar...

A mis compañeros(as) de estudio y especialmente a Ana María Delgado, Camilo Oimé, Felipe Córdoba, Luisa Ramos, Margarita Agredo, Marino Chavarro, Nathalia Ramírez, Santiago Urbano, Tatiana Concha y Zharick Calvache; por ser parte de este proceso investigativo acompañándome con sus palabras de aliento, aporte de conocimiento y momentos de alegría...

A la Unidad de Análisis Industriales por facilitar el uso de algunos de los equipos utilizados en este trabajo de investigación...

A la Universidad del Cauca, a los docentes del programa de Química y a los integrantes del Grupo de Investigación Química de Productos Naturales por brindar constantemente su conocimiento en mi formación académica...

Y a todo aquel que de alguna u otra manera aportó en mi crecimiento académico y personal...

CONTENIDO

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.....	V
ÍNDICE DE ANEXOS.....	VI
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IX
ÍNDICE DE IMÁGENES.....	X
ÍNDICE DE TABLAS.....	XI
RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
3. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE.....	4
4. OBJETIVOS.....	10
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	10
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
4.3. OBJETIVOS ADICIONALES.....	10
5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	11
5.1. REACTIVOS, DISOLVENTES, MATERIALES Y EQUIPOS.....	11
5.1.1. Reactivos, Disolventes y Materiales.....	11
5.1.2. Equipos.....	11
5.2. SÍNTESIS CONVENCIONAL DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS.....	11
5.3. DETERMINACIÓN DE LA MEJOR FASE MÓVIL PARA ANÁLISIS DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF).....	12
5.4. ANÁLISIS EXPLORATORIO PARA LA SÍNTESIS DE 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS POR IMO.....	13
5.5. OPTIMIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS.....	14
5.6. COMPROBACIÓN DE LOS RESULTADOS USANDO EQUIPO MICROONDAS MILESTONE FLEXIWAVE.....	15
5.7. CARACTERIZACIÓN DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS.....	16
5.7.1. Determinación del punto de fusión.....	16
5.7.2. Caracterización por FTIR.....	16
5.7.3. Caracterización por UV-Vis.....	16
5.7.4. Caracterización por RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT135.....	16
5.7.5. Caracterización por MS.....	16
5.8. SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE COORDINACIÓN CON 8, 9 O 10 COMO LIGANDO.....	16
5.9. CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE COORDINACIÓN CON 8, 9 O 10 COMO LIGANDO.....	17
5.9.1. Caracterización por FTIR de complejos de coordinación con 8, 9 o 10 como ligando.....	17
5.9.2. Caracterización por UV-Vis de complejos de coordinación con 8, 9 o 10 como ligando.....	17
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
6.1. SÍNTESIS CONVENCIONAL DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS.....	18
6.2. DETERMINACIÓN DE LA MEJOR FASE MÓVIL PARA ANÁLISIS DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF).....	20
6.3. ANÁLISIS EXPLORATORIO PARA LA SÍNTESIS DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS.....	20
6.4. OPTIMIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS.....	23

6.5. COMPROBACIÓN DE LOS RESULTADOS USANDO EQUIPO MICROONDAS MILESTONE FLEXIWAVE.....	28
6.6. CARACTERIZACIÓN DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2''-TERPIRIDINAS.....	30
6.6.1. Determinación del punto de fusión.....	30
6.6.2. Caracterización por FTIR.....	31
6.6.2.1. Caracterización por FTIR de 8.....	31
6.6.2.2. Caracterización por FTIR de 9.....	31
6.6.2.3. Caracterización por FTIR de 10.....	32
6.6.3. Caracterización por UV-Vis.....	33
6.6.4. Caracterización por RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT135.....	34
6.6.4.1. Caracterización por RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT135 para 8.....	35
6.6.4.2. Caracterización por RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT135 para 9.....	37
6.6.4.3. Caracterización por RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT135 para 10.....	39
6.6.5. Caracterización por MS.....	41
6.6.5.1. Caracterización por MS para 8.....	41
6.6.5.2. Caracterización por MS para 9.....	42
6.6.5.3. Caracterización por MS para 10.....	44
6.7. SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE COORDINACIÓN CON 8, 9 O 10 COMO LIGANDO.....	45
6.8. CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE COORDINACIÓN CON 8, 9 O 10 COMO LIGANDO.....	46
6.8.1. Caracterización por FTIR de complejos de coordinación con 8, 9 o 10 como ligando.....	46
6.8.2. Caracterización por UV-Vis de complejos de coordinación con 8, 9 o 10 como ligando.....	46
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	48
7.1. CONCLUSIONES.....	48
7.2. RECOMENDACIONES.....	48
9. BIBLIOGRAFÍA.....	49
10. ANEXOS.....	53

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ACN	Acetonitrilo
Agit	Agitación
CC	Calentamiento Convencional
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CDCl₃	Cloroformo Deuterado
EtOH	Etanol
FTIR	Infrarrojo con Transformada de Fourier
IMO	Irradiación Microondas
KOH	Hidróxido de potasio
MeOH	Metanol
MM	Masa Molecular
MS	Masas
NH₄OH	Hidróxido de amonio
PMO	Potencia de Microondas
Rf	Índice de Retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TCIL	Transferencia de carga intra-ligando
TCMIL	Transferencia de carga desde el metal al ligando
TI	Tiempo de Irradiación
UV-Vis	Ultravioleta Visible

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Propuesta mecanismo de reacción para la síntesis de 8 (R= H), 9 (R= Cl) y 10 (R= O-CH ₃).....	57
Anexo 2. Síntesis de 15a tras A. Disolución de 8 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 11 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	58
Anexo 3. Síntesis de complejo 15b tras A. Disolución de 8 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 12 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	58
Anexo 4. Síntesis de complejo 15c tras A. Disolución de 8 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 13 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	58
Anexo 5. Síntesis de complejo 15d tras A. Disolución de 8 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 14 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	59
Anexo 6. Síntesis de complejo 16a tras A. Disolución de 9 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 11 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	56
Anexo 7. Síntesis de complejo 16b tras A. Disolución de 9 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 12 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	59
Anexo 8. Síntesis de complejo 16c tras A. Disolución de 9 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 13 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	59
Anexo 9. Síntesis de complejo 16d tras A. Disolución de 9 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 14 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	60
Anexo 10. Síntesis de complejo 17a tras A. Disolución de 10 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 11 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	60
Anexo 11. Síntesis de complejo 17b tras A. Disolución de 10 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 12 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	60
Anexo 12. Síntesis de complejo 17c tras A. Disolución de 10 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 13 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	61
Anexo 13. Síntesis de complejo 17d tras A. Disolución de 10 en MetOH caliente, B. Adición de solución acuosa de 14 a la solución anterior y C. Adición de solución acuosa de NaClO ₄ .H ₂ O a la mezcla anterior y formación de precipitado.....	61
Anexo 14. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm ⁻¹) de 15b, [Fe(8) ₂](ClO ₄) ₂	61
Anexo 15. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 15b, [Fe(8) ₂](ClO ₄) ₂	61
Anexo 16. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm ⁻¹) de 15c, [Mn(8) ₂](ClO ₄) ₂	62
Anexo 17. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 15c, [Mn(8) ₂](ClO ₄) ₂	62
Anexo 18. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm ⁻¹) de 15d, [Ni(8) ₂](ClO ₄) ₂	63
Anexo 19. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 15d, [Ni(8) ₂](ClO ₄) ₂	63
Anexo 20. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm ⁻¹) de 16b, [Fe(9) ₂](ClO ₄) ₂	64
Anexo 21. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 16b, [Fe(9) ₂](ClO ₄) ₂	64

Anexo 22. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de 16c, $[\text{Mn}(9)_2](\text{ClO}_4)_2$	65
Anexo 23. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 16c, $[\text{Mn}(9)_2](\text{ClO}_4)_2$	65
Anexo 24. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de 16d, $[\text{Ni}(9)_2](\text{ClO}_4)_2$	66
Anexo 25. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 16d, $[\text{Ni}(9)_2](\text{ClO}_4)_2$	66
Anexo 26. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de 17b, $[\text{Fe}(10)_2](\text{ClO}_4)_2$	67
Anexo 27. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 17b, $[\text{Fe}(10)_2](\text{ClO}_4)_2$	67
Anexo 28. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de 17c, $[\text{Mn}(10)_2](\text{ClO}_4)_2$	68
Anexo 29. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 17c, $[\text{Mn}(10)_2](\text{ClO}_4)_2$	68
Anexo 30. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de 17d, $[\text{Ni}(10)_2](\text{ClO}_4)_2$	69
Anexo 31. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 17d, $[\text{Ni}(10)_2](\text{ClO}_4)_2$	69

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rutas de condensación de Kröhnke para ensamblaje de terpiridinas sustituidas.....	4
Esquema 2. Complejos de 4'-(1-decil-2,3-triazol-4-il)fenil-2,2':6',2"-terpiridina con actividad biológica contra células cancerígenas de mama.....	5
Esquema 3. Compuestos 2,2':6',2"-terpiridínicos y sus complejos que presentan actividad biológica contra células epiteliales basales alveolares adenocarcinómicas humanas.....	5
Esquema 4. Complejo de bis(terpiridina) de Ru(II) como fotocatalizador (bajo luz blanca de LED) de diferentes reacciones.....	6
Esquema 5. Copolímero hidrofílico basado en terpiridina como quimiosensor para la detección de diferentes iones metálicos en soluciones acuosas.....	6
Esquema 6. Ruta de síntesis convencional para 4'-aril-2,2':6',2"-terpiridinas.....	13
Esquema 7. Ruta de síntesis por IMO para 4'-aril-2,2':6',2"-terpiridinas.....	14
Esquema 8. Ruta de síntesis para complejos de coordinación 15a-d, 16a-d y 17a-d.....	17

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Espectro electromagnético.....	7
Figura 2. Comparación de los perfiles de temperatura y proceso de calentamiento en un sistema de calentamiento convencional vs. por microondas.....	9
Figura 3. Diagrama de Pareto del diseño experimental para A. 8, B. 9 y C. 10.....	25
Figura 4. Gráfica de efectos principales del diseño experimental para A. 8, B. 9 y C. 10.....	26
Figura 5. Gráfica de interacción del diseño experimental para A. 8, B. 9 y C. 10.....	26
Figura 6. Superficie de respuesta del diseño experimental para A. 8, B. 9 y C. 10.....	26
Figura 7. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm ⁻¹) de 8 sintetizado por IMO.....	31
Figura 8. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm ⁻¹) de 9 sintetizado por IMO.....	32
Figura 9. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm ⁻¹) de 10 sintetizado por IMO.....	33
Figura 10. Espectros UV-Vis (ACN acidificado, 200.0-800.0 nm) para 8 (negro), 9 (azul) y 10 (rojo).....	34
Figura 11. Estructuras de 8, 9 y 10 con numeración.....	34
Figura 12. Espectro RMN ¹ H para 8 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	35
Figura 13. Espectro RMN ¹³ C (azul) y DEPT135 (rojo) para 8 (CDCl ₃ , 100 MHz).....	36
Figura 14. Espectro RMN ¹ H para 9 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	37
Figura 15. Espectro RMN ¹³ C (azul) y DEPT135 (rojo) para 9 (CDCl ₃ , 100 MHz).....	38
Figura 16. Espectro RMN ¹ H para 10 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	39
Figura 17. Espectro RMN ¹³ C (azul) y DEPT135 (rojo) para 10 (CDCl ₃ , 100 MHz).....	40
Figura 18. Espectro de MS (Sonda sólidos, 30-400 MHz) para 8.....	41
Figura 19. Fragmentaciones más representativas para 8 de acuerdo con su espectro de MS.....	42
Figura 20. Espectro de MS (Sonda sólidos, 30.00-400.00 MHz) para 9.....	42
Figura 21. Fragmentaciones más representativas para 9 de acuerdo con su espectro de MS.....	43
Figura 22. Espectro de MS (Sonda sólidos, 30.00-400.00 MHz) para 10.....	44
Figura 23. Fragmentaciones más representativas para 10 de acuerdo con su espectro de MS.....	44
Figura 24. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm ⁻¹) de 15a, [Co(8) ₂](ClO ₄) ₂	46
Figura 25. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm ⁻¹) de 16a, [Co(9) ₂](ClO ₄) ₂	47
Figura 26. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm ⁻¹) de 17a, [Co(10) ₂](ClO ₄) ₂	48
Figura 27. Espectro UV-Vis (ACN, 200.0-800.0 nm, 10 mg/L en cada caso) para 15a (negro), 16a (azul) y 17a (rojo).....	49
Figura 28. Espectro UV-Vis (ACN, 200.0-800.0 nm, 10 mg/L en cada caso) para 15b (negro), 16b (azul) y 17b (rojo).....	49
Figura 29. Espectro UV-Vis (ACN, 200.0-800.0 nm, 10 mg/L en cada caso) para 15c (negro), 16c (azul) y 17c (rojo).....	50
Figura 30. Espectro UV-Vis (ACN, 200.0-800.0 nm, 10 mg/L en cada caso) para 15d (negro), 16d (azul) y 17d (rojo).....	50

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Mezcla de reacción para la síntesis de 8: A. Tras adición de 2 y 1, B. Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, C. Tras adición de 5 mL de NH ₄ OH al 30% y posterior CC por 20 h y D. Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.....	19
Imagen 2. Mezcla de reacción para la síntesis de 9: A. Tras adición de 3 y 1, B. Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, C. Tras adición de 5 mL de NH ₄ OH al 30% y posterior CC por 20 h y D. Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.....	19
Imagen 3. Mezcla de reacción para la síntesis de 10: A. Tras adición de 4 y 1, B. Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, C. Tras adición de 5 mL de NH ₄ OH al 30% y posterior CC por 20 h y D. Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.....	20
Imagen 4. Placas de CCF (Hexano:Cloroformo 1:2) tras 2 h de agitación a temperatura ambiente para A. Intermediario 5, B. Intermediario 6 y C. Intermediario 7.....	20
Imagen 5. Placas cromatográficas obtenidas para las pruebas 20 a 25. En todas las placas a la Izquierda: 8 obtenida por CC y a la Derecha: Duplicado de 8 obtenida por CC.....	21
Imagen 6. Placas de CCF para ensayos del análisis exploratorio, donde C: 8 Convencional y E1-E14: 8 de Ensayos 1-14.....	23
Imagen 7. Mezcla de reacción para la síntesis de 8: A. Tras adición de 2 y 1, B. Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, C. Tras adición de 5 mL de NH ₄ OH al 30% y posterior calentamiento microondas con TI= 12 min y PMO= 70 W y D. Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.....	27
Imagen 8. Mezcla de reacción para la síntesis de 9: A. Tras adición de 3 y 1, B. Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, C. Tras adición de 5 mL de NH ₄ OH al 30% y posterior calentamiento microondas con TI= 12 min y PMO= 70 W y D. Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.....	27
Imagen 9. Mezcla de reacción para la síntesis de 10: A. Tras adición de 4 y 1, B. Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, C. Tras adición de 5 mL de NH ₄ OH al 30% y posterior calentamiento microondas con TI= 12 min y PMO= 70 W y D. Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.....	28
Imagen 10. Placas de CCF para 8, 9 y 10 obtenidos por IMO en condiciones óptimas, donde C8: 8 convencional, C9: 9 convencional, C10: 10 convencional, 8: compuesto 8, 9: compuesto 9 y 10: compuesto 10.....	28
Imagen 11. Mezcla de reacción para la síntesis de 8: A. Tras adición de 2 y 1, B. Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, C. Tras adición de 5 mL de NH ₄ OH al 30% y calentamiento microondas con TI= 12 min y PMO= 70 W en Equipo Milestone FlexiWave y D. Tras cumplimiento del TI a la PMO programada.....	29
Imagen 12. Mezcla de reacción para la síntesis de 9: A. Tras adición de 3 y 1, B. Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, C. Tras adición de 5 mL de NH ₄ OH al 30% y calentamiento microondas con TI= 12 min y PMO= 70 W en Equipo Milestone FlexiWave y D. Tras cumplimiento del TI a la PMO programada.....	29
Imagen 13. Mezcla de reacción para la síntesis de 10: A. Tras adición de 4 y 1, B. Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, C. Tras adición de 5 mL de NH ₄ OH al 30% y calentamiento microondas con TI= 12 min y PMO= 70 W en Equipo Milestone FlexiWave y D. Tras cumplimiento del TI a la PMO programada.....	30
Imagen 14. Placas de CCF, donde C8: 8 convencional, C9: 9 convencional, C10: 10 convencional, 8: 8 IMO (Whirlpool), 9: 9 IMO (Whirlpool), 10: 10 IMO (Whirlpool), 8': 8 IMO (FlexiWave), 9': 9 IMO (FlexiWave) y 10': 10 IMO (FlexiWave).....	30

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Constantes físicas para algunos solventes comúnmente usados.....	8
Tabla 2. Fases móviles probadas para análisis por CCF de las 4'-aril-2,2':6',2"-terpiridinas.....	13
Tabla 3. Ensayos realizados en el análisis exploratorio.....	15
Tabla 4. Corridas de los diseños factoriales mixtos 3x2 para la optimización de la síntesis de 4'-aril-2,2':6',2"-terpiridinas.....	16
Tabla 5. Rendimientos obtenidos para la síntesis de 8, 9 y 10 por CC.....	19
Tabla 6. Ensayos Análisis Exploratorio para la síntesis de las 4'-aril-2,2':6',2"-terpiridinas.....	21
Tabla 7. Rendimientos obtenidos para el Diseño Factorial Mixto 3x2 para la síntesis de 8, 9 y 10.....	24
Tabla 8. Resultados ANOVA para 8.....	24
Tabla 9. Resultados ANOVA para 9.....	24
Tabla 10. Resultados ANOVA para 10.....	25
Tabla 11. Rendimientos obtenidos usando equipo Microondas Milestone FlexiWave.....	29
Tabla 12. Puntos de fusión determinados para las 4'-aril-2,2':6',2"-terpiridinas.....	31
Tabla 13. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ¹ H de 8.....	35
Tabla 14. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ¹³ C de 8.....	36
Tabla 15. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ¹ H de 9.....	37
Tabla 16. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ¹³ C de 9.....	38
Tabla 17. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ¹ H de 10.....	39
Tabla 18. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ¹³ C de 10.....	40
Tabla 19. Rendimientos de reacción para los complejos de coordinación 15a-d, 16a-d y 17a-d.....	45
Tabla 20. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 15a, [Co(8) ₂](ClO ₄) ₂	47
Tabla 21. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 16a, [Co(9) ₂](ClO ₄) ₂	47
Tabla 22. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de 17a, [Co(10) ₂](ClO ₄) ₂	48

RESUMEN

Las terpiridinas son consideradas excelentes precursores para la formación de complejos metálicos con gran valor agregado, tienen aplicabilidad biológica y un alto potencial en los campos de la óptica y la electrónica, aun así, el proceso de síntesis bajo metodologías con calentamiento convencional, normalmente requiere de tiempos altos de reacción con rendimientos bajos, por este motivo se debe explorar la síntesis de este tipo de compuestos a través de otras rutas alternativas a las tradicionales. En esta investigación se reporta la síntesis de una serie de 4'-aril-2,2':6',2"-terpiridinas (denominadas como 8, 9 y 10), a partir de reacciones de condensación entre la 2-acetilpiridina con el aldehído aromático apropiado y calentamiento por irradiación microondas (IMO). De este modo, se evaluaron las mejores condiciones en cuanto a potencia de microondas (PMO) y tiempo de irradiación (TI), las cuales fueron determinadas por medio de un diseño factorial 3x2 lográndose obtener rendimientos de reacción de $68.97\pm 0.09\%$ para 8, $57.26\pm 0.08\%$ para 9 y $48.91\pm 0.08\%$ para 10 (bajo microondas modificado Whirpool). Adicionalmente, se realiza un análisis comparativo entre los rendimientos previamente mostrados, en el equipo Milestone FlexiWave ($69.95\pm 0.24\%$ para 8, $57.84\pm 0.08\%$ para 9 y $49.31\pm 0.22\%$ para 10) y por calentamiento convencional (CC) ($68.81\pm 0.20\%$ para 8, $48.28\pm 0.09\%$ para 9, $44.21\pm 0.08\%$ para 10), encontrando que en ambos equipos microondas, los resultados son consistentes entre sí y son superiores a los alcanzados por CC. La caracterización de los compuestos se realizó por medio de técnicas espectroscópicas: FTIR, UV-Vis, RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT135; espectrométricas: MS y estudio de sus propiedades físicas: punto de fusión. Con todo lo anterior, se logró definir que la ruta planteada en este trabajo es adecuada para obtener este tipo de compuestos con buenos rendimientos, bajos tiempos de reacción y usando condiciones más amigables con el medio ambiente. Adicionalmente, con las terpiridinas obtenidas en este trabajo y diferentes iones metálicos (Co^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} y Ni^{2+}) se llevó a cabo la síntesis de 12 complejos de coordinación encontrando buenos rendimientos con valores que llegan incluso a más del 90% tras aislarlos como sólidos usando el anión ClO_4^- como contraión y purificación por recristalización con MeOH:ACN (1:1), además se caracterizan dichos complejos por medio de FTIR y UV-Vis.

1. INTRODUCCIÓN

Las 2,2':6',2''-terpiridinas (2-TPys) fueron descubiertas por Morgan y Burstall en el año de 1932 (Castro Agudelo et al., 2012; G. T. Morgan & Burstall, 1932), presentándose desde ese momento hasta la actualidad como compuestos de gran interés debido a factores estructurales, orientación, flexibilidad además de la convergente distribución que pueden tener sus tres átomos de nitrógeno, los cuales se ubican en posición *orto* respecto a cada anillo piridínico. Esto último, permite que las 2-TPys puedan actuar como ligandos tridentados con capacidad de quelar cationes metálicos (Husson & Knorr, 2012; G. Morgan & Burstall, 1932) y generar complejos de coordinación que se caracterizan por su considerable estabilidad térmica y química. (Jantunen et al., 2006) Con lo anterior, junto con sus propiedades ópticas y electrónicas (Castro Agudelo et al., 2015; Schubert et al., 2011; Schubert et al., 2018; Sun et al., 2010) es que se logra hacer uso de estos compuestos en campos tales como ciencia básica y aplicada, medicina, catálisis, química supramolecular, fotovoltaica orgánica y optoelectrónica. (Ozawa et al., 2015; Zych et al., 2017) Y particularmente en este último campo, es prometedor el diseño de arquitecturas moleculares para la fabricación de sondas quimiosensoriales, (Castro Agudelo et al., 2015; Thornley et al., 2011) materiales fotovoltaicos, (Castro Agudelo et al., 2015; Duprez et al., 2005) LEDs, (Castro Agudelo et al., 2015; Holder et al., 2004) entre otros.

Por ende, es claro que se debe tener una ruta sintética que permita la obtención de estos compuestos terpiridínicos con buenos rendimientos de reacción y en lo posible bajo condiciones enmarcadas dentro de los principios de la Química Verde. Así pues, la reacción de Kröhnke es quizás la ruta sintética más ampliamente usada para obtener derivados simples de 2,2':6',2''-terpiridinas (Sasaki, 2016; Tu et al., 2007; Zych et al., 2017) como las 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas sintetizadas en este trabajo. Además, los compuestos obtenidos por dicha ruta pueden ser usados posteriormente como ligandos y/o precursores en otras reacciones para la obtención de estructuras moleculares altamente funcionales. Aun así, la reacción de Kröhnke realizada por medio de CC, generalmente proporciona rendimientos relativamente bajos requiriendo de tiempos de reacción largos, (Arteaga Fuertes, 2014; Wang & Hanan, 2005) lo cual ambientalmente es desfavorable. En la búsqueda de alternativas de calentamiento, se prevé la irradiación vía microondas como eficaz y que se ha caracterizado particularmente en las últimas décadas en la síntesis orgánica como una metodología versátil de gran crecimiento. Esto debido a que generalmente permite reducir considerablemente los tiempos de reacción además del uso y volumen de disolventes. En varios casos se observa también un aumento significativo en los rendimientos de reacción frente a procesos convencionales (Bonnet et al., 2001; Palacios et al., 1996; Raghukumar et al., 2003; Shintani et al., 2003; Tu et al., 2005).

Es por todo lo anterior que en este trabajo se reporta la síntesis de tres derivados terpiridínicos mediante la metodología de ensamblaje de anillos (Reacción de Kröhnke), a partir de la condensación de 2-acetilpiridina con aldehídos aromáticos y usando la IMO como fuente de calentamiento. Las condiciones de reacción fueron parametrizadas con la realización de un Diseño Experimental 3x2 y se establecieron las condiciones óptimas de PMO y TI, para su posterior síntesis, purificación y caracterización. Adicionalmente, se comparan los rendimientos obtenidos por IMO (microondas modificado Whirpool) y por CC, con el ánimo de verificar el aumento de rendimientos y reducción de tiempo de reacción. Y también, la comparación de los rendimientos obtenidos con el microondas Whirpool y el equipo Milestone (diseñado para realizar síntesis orgánica), buscando definir si los resultados son válidos y consistentes para la presente investigación.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de 2,2':6',2''terpiridinas como agentes complejantes para la construcción de quimiosensores que permiten la determinación de metales además de diversas aplicaciones en materiales fotovoltaicos, la unión a ciclodextrinas y algunos otros componentes biocompatibles en estudios de actividad biológica, han generado un gran interés científico revelando la exploración oportuna de las diferentes propiedades de terpiridinas funcionalizadas (Castro Agudelo et al., 2012). Dichas investigaciones se han venido incrementando en la última década ya que las características de los complejos metálicos de terpiridina y sus propiedades químicas RedOx y fotofísicas, dependen de la influencia electrónica de cada uno de los sustituyentes sobre el núcleo terpiridínico. Así pues, debido a las investigaciones y aplicaciones diversas que se le atribuyen principalmente al sistema unitario 2,2':6',2''terpiridina, es que se hace necesario introducir de manera sencilla diferentes sustituyentes para obtener terpiridinas funcionalizadas. Por lo tanto, las rutas de síntesis altamente eficaces de estos derivados orgánicos son importantes, así como la funcionalización que pueda tener sobre cada posición de los anillos aromáticos (Heller et al., 2003).

Adicionalmente, se han informado otras estrategias de síntesis, pero la más común sigue siendo la metodología de Kröhnke mediante calentamiento convencional, que consiste en la condensación de 2 equivalentes molares de 2-acetilpiridina y 1 equivalente molar de benzaldehído sustituido (Schubert et al., 2011). Aunque, estas rutas generalmente usan condiciones suaves de reacción requieren de calentamiento a reflujo por tiempos relativamente altos con rendimientos bajos, lo que sugiere un alto gasto energético sin realmente alcanzar los resultados esperados.

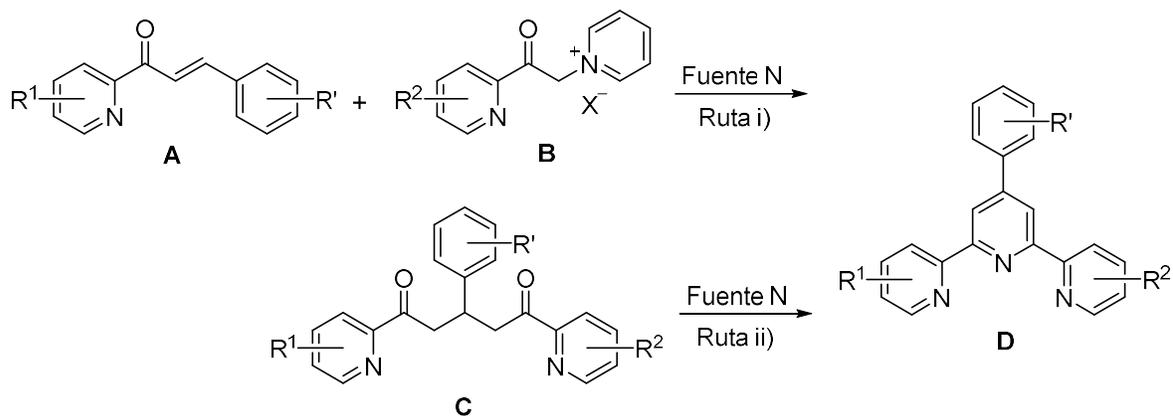
Ahora bien, para lograr definir las mejores condiciones que generen rendimientos altos y tiempos de reacción bajos, se hace necesario la realización de un diseño experimental. Aun así, esta técnica normalmente es poco aplicada para proceso de síntesis orgánica y se prefiere estudiar una variable a la vez (enfoque One-Factor-At-Time OFAT, es decir, un factor a la vez) (Taylor et al., 2021), lo cual se presenta como inadecuado bajo los lineamientos de la Química Verde ya que se genera un gasto mayor de reactivos y solventes para llevar a cabo todos los ensayos, esto comparado con el diseño de experimentos. Y es que este último es un proceso estadístico que generalmente permite obtener los mejores resultados de la variable de respuesta en estudio mediante la realización de ensayos en los que se realizan variaciones al mismo tiempo de diferentes factores (Murray et al., 2015) y no uno por uno como en el enfoque OFAT. De esta forma, los resultados obtenidos bajo el diseño experimental deben ser analizados para determinar si la variable de respuesta ha logrado ser mejorada o no, con lo cual es importante compararlos con los rendimientos obtenidos mediante CC, para este caso. Así mismo, es importante hacer uso de un equipo diseñado precisamente para síntesis orgánica mediada por IMO con el fin de corroborar que los resultados obtenidos en un microondas casero modificado sean efectivamente consistentes y sin diferencias significativas frente a los que se obtienen en un equipo sofisticado.

Es por todo lo anterior, que en este trabajo se pretende explorar una metodología sintética donde se usa como fuente de calentamiento la irradiación con microondas en un horno comercial modificado, para así conseguir la optimización de la reacción respecto al tiempo, condiciones y rendimiento de reacción mediante la realización de un diseño experimental 3x2. Todo esto con el fin de facilitar la disponibilidad de estos compuestos derivados frente a la amplia gama de aplicaciones previamente mencionadas.

3. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

3.1. LA REACCIÓN DE KRÖHNKE

Morgan y Burstall reportaron en 1932 la primera síntesis de 2,2':6',2''-terpiridina (tpy), logrando aislarla mediante un proceso de condensación oxidativa de la piridina con cloruro de hierro(III) (G. T. Morgan & Burstall, 1932). Desde ese entonces, se logró evidenciar gran variedad de metodologías de síntesis de terpiridinas sencillas y posteriormente con diversos sustituyentes, en las que el ensamblaje de terpiridinas sustituidas (**D**) se basa principalmente en las metodologías de condensación de Kröhnke las cuales a su vez se pueden dividir en dos grandes rutas (Figura 1): **i**) En esta ruta, que es considerada como la más común para ensamblaje de anillos de terpiridinas sustituidas y que es la que se conoce como la condensación de Kröhnke original; se sintetiza inicialmente una sal de N-heteropiridin (**B**) en el que el anión es un halogenuro ($X^- = Br^-$ o I^-), esto por medio de una reacción de Ortoleva-King (Krohnke, 1963). Posteriormente, se genera una condensación amoniacal con una enona (**1**) por medio de calentamiento convencional. Dicha enona, se prepara previamente por medio de una reacción aldol entre la 2-acetilpiridina y un aldehído aromático (K. T. Pott et al., 1987; Krohnke, 1976) y **ii**) En esta ruta alternativa (la usada en el presente trabajo), una 1,5-dicetona (**C**), denominada como intermediario en este trabajo) es preparada por medio de una reacción en cascada del tipo aldol-Michael usando también como reactivos de partida la 2-acetilpiridina y un aldehído aromático con posterior cierre del anillo por medio de una fuente de N (Acetato de amonio o Hidróxido de amonio, este último es usado en este trabajo) y calentamiento convencional (Constable et al., 1982; Newkome et al., 1986; Owsley et al., 1973).



Esquema 1. Rutas de condensación de Kröhnke para ensamblaje de terpiridinas sustituidas. (Schubert et al., 2011)

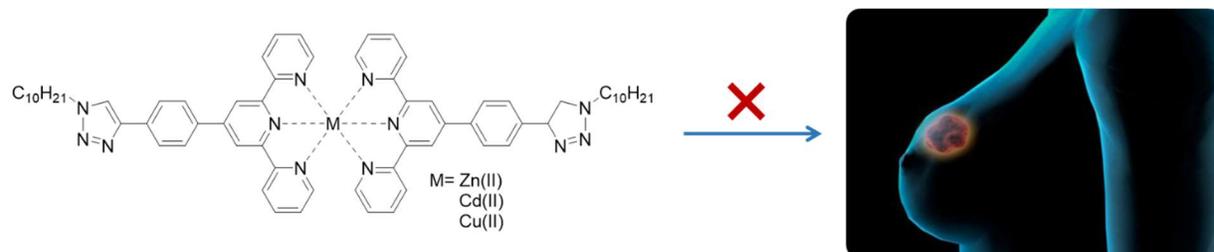
Es evidente, que la reacción de Kröhnke por cualquiera de estas rutas, ha sido usada durante décadas debido a que se presenta como una metodología versátil para obtener terpiridinas tanto simétricas ($R^1 = R^2$) como asimétricas ($R^1 \neq R^2$) con rendimientos que pueden ser moderados e incluso buenos, con lo cual esto presenta una amplia gama de compuestos terpiridínicos que con una misma ruta pueden ser obtenidos. Pero, también hay limitación en cuanto a los sustituyentes (R^1 , R^2 y R'), los cuales no pueden tener grupos funcionales sensibles a las condiciones de reacción puesto que pueden generarse reacciones secundarias que disminuyen el rendimiento de las terpiridinas. Es por esto, que se hace necesario realizar ciertas variaciones en las metodologías, tales como el uso de protocolos más amigables con el medio ambiente como la irradiación microondas (Tu et al., 2005; Tu et al., 2007) o también utilizar solventes más verdes como etanol (empleado en este trabajo), polietilenglicol (Winter et al., 2006; Smith et al., 2005) e incluso líquidos iónicos (Jadhav et al., 2010). Con estas y otras variaciones, se ha logrado

evidenciar que la gama de sustituyentes que pueden ser usados es mayor, con lo cual las terpiridinas obtenidas por la ruta de Kröhnke se han convertido incluso como precursores para la obtención de compuestos más funcionalizados y estructuralmente más grandes que presentan diferentes aplicabilidades en variados campos de la ciencia.

3.2. RECIENTES ESTUDIOS QUE INVOLUCRAN COMPUESTOS TERPIRIDÍNICOS

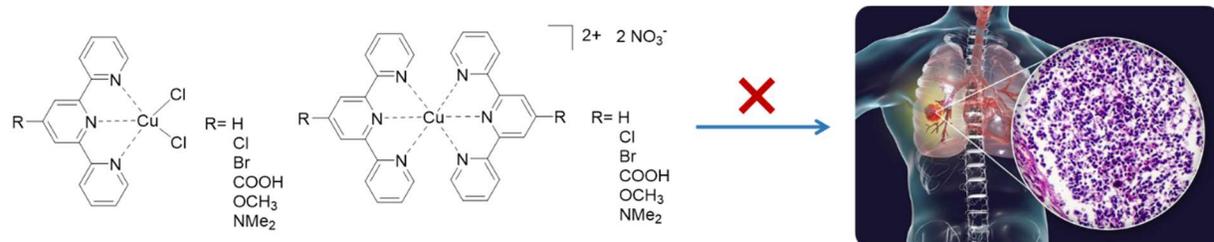
Los compuestos terpiridínicos son usados desde hace muchos años en varios campos de la ciencia tales como la catálisis, diseño de nuevos materiales y aplicaciones biológicas. A continuación, se muestran los estudios y aplicaciones más recientes en donde hay involucrados compuestos derivados de la 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridinas:

A inicios de 2020, Malarz y colaboradores han mostrado que los complejos de terpiridina tienen gran actividad biológica, una de las más estudiadas tiene que ver con el tratamiento del cáncer de mama. Con esto en consideración, su investigación se basó en el estudio del mecanismo de actividad anticancerígena de la 4'-(1-decil-2,3-triazol-4-il)fenil-2,2':6',2''-terpiridina y sus complejos, encontrando que tanto el ligando libre como los complejos de Cd, Zn o Cu logran vulnerar altamente el ciclo celular del cáncer (esquema 1). Así mismo, comentan que adicionar iones de Cu(II) favorece más esta actividad. Todo este estudio, es comprobado con análisis del ciclo celular y del nivel de proteínas. (Malarz et al., 2020)



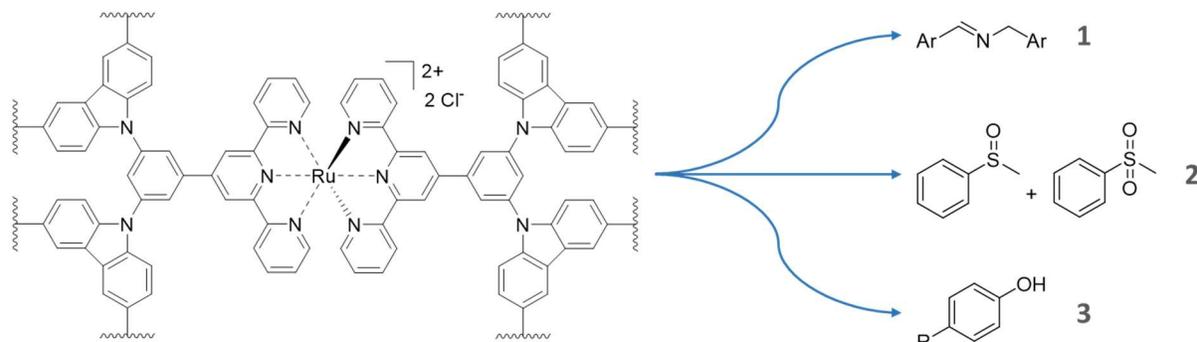
Esquema 2. Complejos de 4'-(1-decil-2,3-triazol-4-il)fenil-2,2':6',2''-terpiridina con actividad biológica contra células cancerígenas de mama. (Malarz et al., 2020)

Siguiendo esta misma línea pero a finales de 2020, Karges y colaboradores dan a entender que si bien la quimioterapia es la modalidad de tratamiento que más se usa en las clínicas, presenta muchos efectos secundarios graves por lo que los autores investigan la actividad biológica de los complejos Cu(II)-2,2':6',2''-terpiridina tanto mono- como bis-coordinados, con lo cual encontraron que estos compuestos tienen una actividad citotóxica sobre células epiteliales basales alveolares adenocarcinómicas humanas (esquema 2). Con esto, se indica que de manera prometedora estos complejos pueden ser usados para tratar tumores que sean resistentes a fármacos. (Karges et al., 2021)



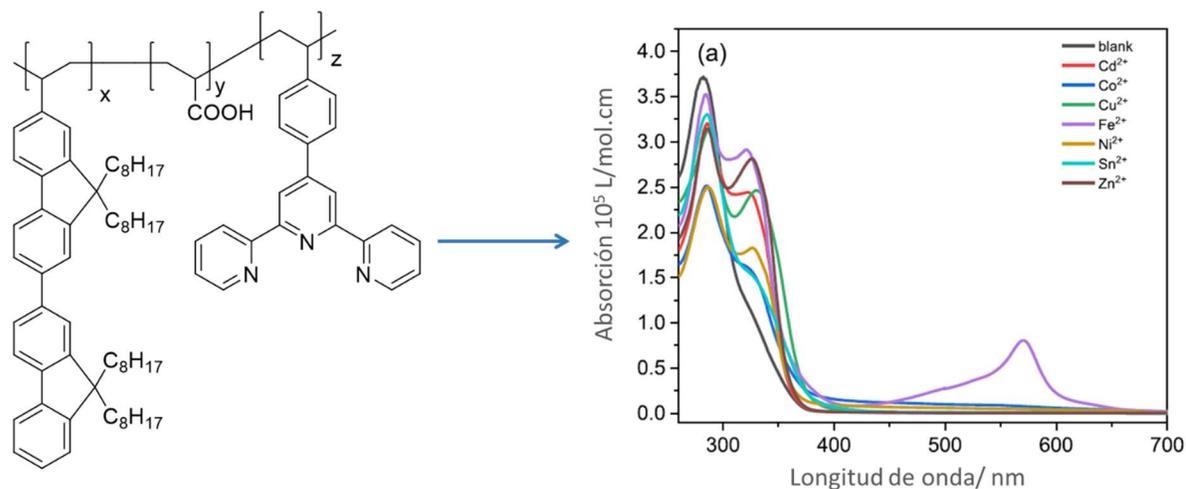
Esquema 3. Compuestos 2,2':6',2''-terpiridínicos y sus complejos que presentan actividad biológica contra células epiteliales basales alveolares adenocarcinómicas humanas. (Karges et al., 2021)

Desde un punto de vista de la catálisis, Anito y colaboradores en el 2021 explican que la transformación de moléculas orgánicas en otros compuestos de un mayor interés, por medio del uso de energía solar ha sido un enfoque bastante atractivo para los científicos de materiales, metodologías que permitan introducir sitios de quelación potentes en matrices porosas serán muy necesarias para poder reciclar catalizadores de rutenio e iridio, que generalmente son muy costosos. Con esto, los autores sintetizan policarbazoles porosos funcionalizados con complejos de bis(terpiridina) de Ru(II) que muestran una eficiente actividad fotocatalítica frente a varias transformaciones orgánicas como el acoplamiento de aminas (1), la oxidación selectiva de sulfuros (2) y la hidroxilación aeróbica de ácidos arilborónicos (3) (esquema 3), además de que estos polímeros presentan una alta estabilidad térmica. (Anito et al., 2021)



Esquema 4. Complejo de bis(terpiridina) de Ru(II) como fotocatalizador (bajo luz de LED blanco) de diferentes reacciones. (Anito et al., 2021)

Liu y colaboradores, han sintetizado y caracterizado en 2021 un quimiosensor de copolímero hidrofílico basado en terpiridina con ácido acrílico y fragmentos de fluorescencia, que permite detectar iones de metales de transición en soluciones acuosas. Gracias a los cambios de color característicos debidos a la quelación con iones metálicos específicos que son visibles a simple vista mediante luz natural y UV, permitieron que los autores monitorearan en tiempo real los procesos. De esta forma, se analizó la intensidad de algunas bandas de absorción, así por ejemplo la banda a 284 nm disminuye con aumento de varios iones metálicos y la banda secundaria a 335 nm aumenta a ciertas concentraciones (esquema 4). También la fluorescencia se ve mejorada con diferentes iones como Zn(II). (Liu et al., 2021)



Esquema 5. Copolímero hidrofílico basado en terpiridina como quimiosensor para la detección de diferentes iones metálicos en soluciones acuosas. (Liu et al., 2021)

Con las investigaciones previamente comentadas, se puede apreciar que los compuestos terpiridínicos similares a los que se obtuvieron en el presente trabajo, siguen teniendo alta relevancia en muchos campos de la ciencia y que, por ende, es importante lograr sintetizarlos con metodologías más amigables con el medio ambiente que permitan disminuir tiempos de reacción y aumentar los rendimientos, para lo cual se hace necesario realizar un diseño experimental (3x2 para este caso), puesto que es la herramienta que permite identificar las mejores condiciones de reacción.

3.3. IRRADIACIÓN MICROONDAS: FUENTE DE CALENTAMIENTO MAS AMIGABLE CON EL MEDIOAMBIENTE

La energía microondas es considerada como una radiación no ionizante que abarca una escala de magnitud de 300 MHz a 300 GHz (longitud de onda de 1 m a 1 mm). Las microondas son ondas electromagnéticas (Figura 1), es decir, formadas por dos campos perpendiculares oscilantes que son el campo eléctrico y el magnético (Destandau et al., 2013).

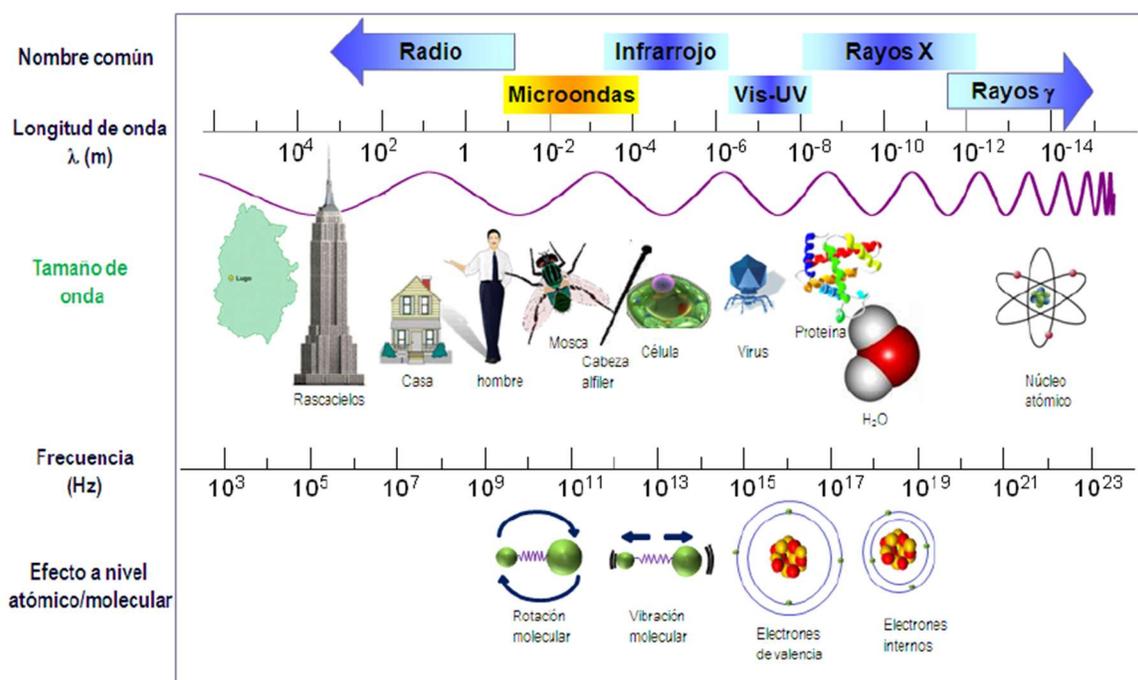


Figura 1. Espectro electromagnético (Campo, 2009).

El fundamento del calentamiento microondas, se basa en la interacción de las microondas sobre las moléculas del material. De este modo, la energía electromagnética de las microondas se debe transformar en energía calorífica para poder calentarlo, lo cual sucede por medio de dos mecanismos: i) Conducción iónica y ii) Rotación dipolar, tanto en el solvente como en la muestra. La **conducción iónica** se da por la migración electroforética de iones gracias a la aplicación del campo electromagnético (Eskilsson & Björklund, 2000) lo que provoca procesos de fricción (y por ende calentamiento de la solución) puesto que existe una resistencia de la solución al flujo iónico además de colisiones moleculares, ya que los iones constantemente están cambiando de dirección a la par del cambio de signo por parte del campo. En este mecanismo, la generación de calor va a depender de las características de los iones disueltos, tales como su tamaño, carga y conductividad, además de la interacción que puedan tener con el disolvente (Campo, 2012). La **rotación del dipolo** se relaciona con el movimiento alternativo de moléculas con momento dipolar permanente o inducido por el campo eléctrico oscilante. De este modo,

cuando el campo esta presente, los dipolos se alinean con él, pero cuando cesa, se desordenan. Este proceso se repite constantemente por la oscilación del campo aplicado, lo que conlleva a fricción entre las moléculas y perdida dieléctrica, lo cual se traduce en liberación de energía en forma de calor. En este caso, la energía calorífica generada va a estar asociada con la capacidad de los dipolos para alinearse con la frecuencia del campo (Campo, 2012).

Ahora bien, la generación de calor en la muestra por las microondas hace necesario que haya presente un compuesto dieléctrico que a su vez presente pérdidas dieléctricas o de conducción bajo la irradiación. Es decir, para el caso de un proceso de síntesis o extracción, se requiere que el disolvente absorba energía de las microondas y pueda convertirlas en calor, lo cual depende del factor de disipación ($\tan \delta$), que viene dado por Kingston y Jassie (Kigston & Jassie, 1998) de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'} \quad (1)$$

Donde ϵ' es la constante dieléctrica que indica la capacidad de una molécula a ser polarizada por un campo eléctrico y ϵ'' es el factor de perdida dieléctrica, el cual expresa la eficiencia de transformación de energía electromagnética en calor. A continuación, se muestran algunos factores de disipación para algunos de los disolventes más empleados bajo este tipo de técnica:

Tabla 1. Constantes físicas para algunos solventes comúnmente usados (Shams et al., 2015).

Solvente	ϵ'	ϵ'' [Debye]	$\tan \delta$
Tolueno	2.4	0.096	0.040
Tetrahidrofurano	7.4	0.348	0.047
Diclorometano	9.1	0.382	0.042
Acetonitrilo	37.5	2.325	0.062
Agua	80.4	9.889	0.123
Metanol	32.6	21.483	0.659
Etanol	24.3	22.866	0.941
Dimetilsulfóxido	45.0	37.125	0.825
Etilenglicol	37.0	49.950	1.350

Como se puede ver, el etilenglicol es el disolvente que mayor factor de disipación posee por lo que es de los mejores para ser usado en síntesis asistida por microondas, puesto que puede absorber fácilmente la energía electromagnética y difundirla sobre el seno de la mezcla de reacción. Por el contrario, el tolueno además de ser un disolvente con alta toxicidad no es muy útil en este tipo de síntesis puesto que, al tener un factor de disipación tan bajo, se puede considerar como invisible ante dicha radiación electromagnética y por ende el proceso de calentamiento no se llevará a cabo o será ineficiente.

Se debe mencionar también, que particularmente el calentamiento por microondas es más selectivo puesto que sólo calienta moléculas polares, es más efectivo puesto que es volumétrico, es decir, se da desde el corazón de la mezcla de reacción mientras que el calentamiento convencional se da primero en la superficie del recipiente (Figura 2) (Camel, 2001), por lo que más lentamente se calentará la mezcla reaccionante.

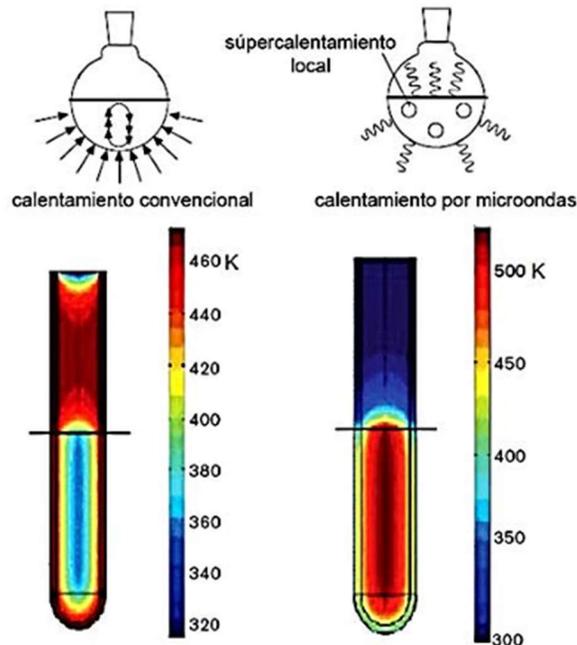


Figura 2. Comparación de los perfiles de temperatura y proceso de calentamiento en un sistema de calentamiento convencional vs. por microondas (Campo, 2009).

3.4. DISEÑO EXPERIMENTAL

El diseño estadístico de experimentos es la forma más adecuada para realizar pruebas con el fin de optimizar un proceso, el cual consiste en determinar cuáles de estas deben ser realizadas y en qué forma, con el fin de lograr obtener datos que arrojen evidencias objetivas para responder interrogantes planteadas, tras ser analizadas estadísticamente. Con esto, se busca encontrar certeza en aspectos inciertos de algún proceso, resolver problemas o conseguir mejoras (Pulido & Salazar, 2008) como es el caso del presente trabajo, donde se busca disminuir tiempos de reacción y aumentar rendimientos.

En el campo del diseño experimental, hay diferentes definiciones que son muy importantes tenerlas en cuenta (Pulido & Salazar, 2008):

- Experimento: Es un cambio en las condiciones de operación para un sistema o proceso, que se realiza para medir el efecto que tiene ese cambio sobre una o varias propiedades del resultado a esperar.
- Unidad experimental: Es la pieza de muestra usada para generar un valor que sea representativo del resultado esperado.
- Variable(s) de respuesta: Permiten conocer el efecto o los resultados de cada prueba experimental. Por esto, el objetivo de muchos estudios experimentales es descubrir la forma de mejorar la variable de respuesta.
- Factores controlables y no controlables: Los factores controlables son las variables que se pueden fijar en un nivel dado, y son distinguibles porque para estos hay una manera o mecanismo para cambiar su nivel operacional. En cuanto a los factores no controlables, son variables que no pueden ser controladas durante el experimento o la operación normal del proceso.
- Factores estudiados: Variables que se investigan en el experimento frente a cómo afectan a la variable de respuesta. Estos factores pueden ser controlables o no controlables.

- Niveles y tratamientos: Los niveles son los diferentes valores que se le asignan a cada factor estudiado en el diseño experimental mientras que una combinación de niveles de todos los factores estudiados es conocido como tratamiento de diseño.
- Error aleatorio y error experimental: La realización de un estudio experimental siempre genera una variabilidad en la respuesta que no puede explicarse con los factores estudiados, a esto se le conoce como error aleatorio. Así, el error aleatorio también tendrá en cuenta los errores del experimentador, para los cuales, si son muy graves dejan de ser error aleatorio y se convierten en error experimental.

Con esto en cuenta, el diseño experimental se puede llevar a cabo en ciertas etapas así (Pulido & Salazar, 2008):

- Entender y delimitar el objetivo a estudiar.
- Elegir la(s) variable(s) de respuesta que se va(n) a medir en cada punto del diseño, verificando lo que se pretende medir.
- Determinar los factores que deben estudiarse teniendo en cuenta la influencia que pueden tener en la respuesta.
- Seleccionar los niveles de los factores, el diseño experimental adecuado y el objetivo del experimento.
- Planear y organizar el trabajo experimental.
- Llevar a cabo el experimento.

Con los resultados obtenidos, se debe realizar el análisis de estos por medio de técnicas estadísticas como el análisis de varianza ANOVA y el uso de un software como STATGRAPHICS (usado en el presente trabajo). Posteriormente, se deben interpretar con detalle lo que ha sucedido en el experimento. Finalmente, se deciden las medidas que deben ser implementadas para alcanzar una generalización del resultado y poder garantizar que las mejoras sean mantenidas en situaciones similares (Pulido & Salazar, 2008).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se logra definir con mayor facilidad el mejor diseño para el presente trabajo de investigación. De este modo, se lleva a cabo un diseño factorial mixto 3x2, puesto que los factores estudiados no pueden tener el mismo número de niveles por razones discutidas más adelante.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Optimizar la metodología de síntesis para la obtención de compuestos 4'-aril-2,2'-6',2''-terpiridínicos, mediante la síntesis asistida por irradiación con microondas.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.2.1. Sintetizar 4'-aril-2,2'-6',2''-terpiridinas a partir de reacciones de condensación entre la 2-acetilpiridina con benzaldehído y con dos benzaldehídos para-sustituídos, utilizando una metodología amigable con el medio ambiente como lo es la irradiación con microondas.
- 4.2.2. Implementar las condiciones adecuadas de reacción, para optimizar este proceso mediante la metodología de Kröhnke.
- 4.2.3. Caracterizar los derivados terpiridínicos obtenidos, por medio del uso de técnicas espectroscópicas: FTIR, RMN, UV-Vis; espectrométricas: MS y además de su punto de fusión.

4.3. OBJETIVOS ADICIONALES

- 4.3.1. Sintetizar complejos de coordinación usando los compuestos terpiridínicos obtenidos y diferentes iones metálicos (Co^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} y Ni^{2+}).
- 4.3.2. Caracterizar preliminarmente los complejos sintetizados por medio de técnicas espectroscópicas: FTIR y UV-Vis.

5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

5.1. REACTIVOS, DISOLVENTES, MATERIALES Y EQUIPOS

En esta sección se mostrarán todos los reactivos, disolventes, materiales y equipos usados durante la realización del trabajo de investigación:

5.1.1. Reactivos, Disolventes y Materiales

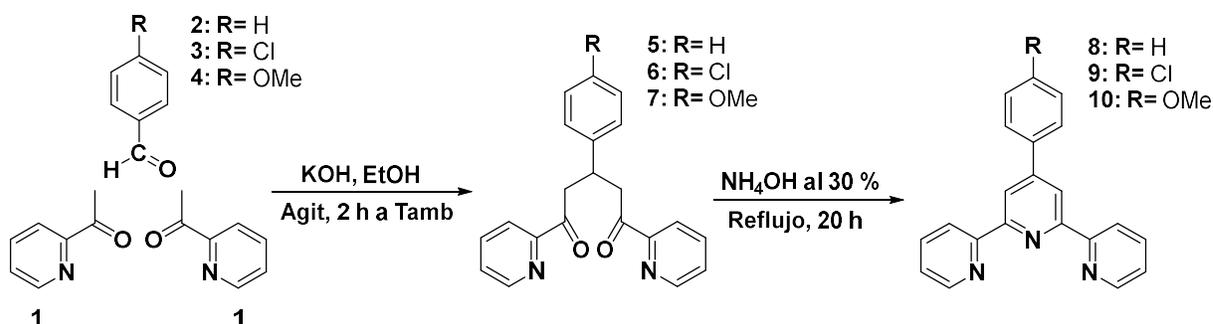
- Hidróxido de potasio (KOH), Sigma-Aldrich
- 2-Acetilpiridina, Sigma-Aldrich
- Benzaldehído, Fisher Scientific
- *p*-Clorobenzaldehído, Fisher Scientific
- *p*-Metoxibenzaldehído, Fisher Scientific
- Hidróxido de amonio (NH₄OH) al 30 %, Sigma-Aldrich
- Etanol absoluto, PanReac
- Isobutanol, Fisher Scientific
- Acetona, Fisher Scientific
- Cloroformo, Fisher Scientific
- Ácido acético, Fisher Scientific
- Metanol, Sigma-Aldrich
- Perclorato de sodio monohidratado (NaClO₄.H₂O), Sigma-Aldrich
- Cloruro de cobalto(II) hexahidratado (CoCl₂.6H₂O), Merck
- Cloruro de hierro(II) tetrahidratado (FeCl₂.4H₂O), Merck
- Cloruro de manganeso(II) tetrahidratado (MnCl₂.4H₂O), Merck
- Cloruro de níquel(II) hexahidratado (NiCl₂.6H₂O), Baker Analyzed
- Placas para cromatografía en capa fina, Merck Silica gel 60 F₂₅₄

5.1.2. Equipos

- Microondas Modificado, Whirlpool WMP07ZD (700 W, 2450 MHz)
- Espectrómetro FTIR, Thermo Nicolet iS10
- Espectrofotómetro UV-Vis, Thermo Genesis 6
- Espectrómetro de Masas, Shimadzu GC/MS QP-2010
- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear, Bruker Ascend™ 400
- Fusiómetro, OptiMelt MPA100 SRS
- Bomba de vacío, Vacuubrand MZ 2C NT
- Planchas de calentamiento, Corning PC-420D y Fisherbrand Isotemp
- Lámpara de UV (λ= 254 nm), MiniMAX™ by SPECTROLINE
- Equipo Microondas, Milestone flexiWAVE (1800 W)

5.2. SÍNTESIS CONVENCIONAL DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS

Antes de llevar a cabo el proceso de síntesis por medio de irradiación microondas, se realiza la síntesis convencional (por triplicado) de la 4'-fenil-2,2':6',2"-terpiridina (8), 4'-(4-clorofenil)-2,2':6',2"-terpiridina (9) y 4'-(4-metoxifenil)-2,2':6',2"-terpiridina (10) por medio de una ruta sintética reportada en trabajos previos que es similar a la que se lleva a cabo en este trabajo de investigación, teniendo como diferencia el tipo de calentamiento, que usualmente se lleva a cabo mediante calentamiento convencional con plancha calefactora a reflujo por 20 h (Arteaga, 2012; Wang & Hanan, 2005) (esquema 6):



Esquema 6. Ruta de síntesis convencional para 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas.

De este modo, el proceso convencional transcurre en dos etapas: **i)** Se inicia con la adición de 20 mL de etanol (EtOH) en un balón de 100 mL. Posteriormente, se adiciona 0.3961 g (6 mmol) de KOH y se agita hasta completa disolución para luego añadir lentamente 450 μ L (4 mmol) de 2-acetilpiridina (1) y el apropiado aldehído aromático 2, 3 o 4 (2 mmol), dejando esta mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente por 2 h, **ii)** Pasado este tiempo, a la mezcla se le adiciona lentamente un exceso de NH_4OH al 30% (5 mL), y se agita por 5 min a temperatura ambiente. El balón se conecta a un sistema de reflujo sobre la plancha de calentamiento con agitación y se lleva a reflujo por 20 h. Tras este tiempo, la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se añaden 50 mL de agua desionizada fría y se agita por 30 min para asegurar la completa precipitación. El sólido formado, se filtra al vacío y se lava con etanol y agua Tipo I. Este sólido, se deja secar toda la noche a 70 $^{\circ}\text{C}$ y se purifica por recristalización en EtOH (2 veces). La CCF, se lleva a cabo usando como fase móvil isobutanol: acetona: cloroformo (4:3:3) + 2 gotas de ácido acético diluido (1:10 en agua desionizada).

Ahora bien, se menciona que este proceso de síntesis convencional se realiza con dos propósitos: **i)** Comparar rendimientos de reacción frente a la metodología que se plantea en este trabajo y **ii)** Poder definir cuál es la mejor fase móvil para usar en CCF para el análisis de los derivados de terpiridina.

5.3. DETERMINACIÓN DE LA MEJOR FASE MÓVIL PARA ANÁLISIS DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2''-TERPIRIDINAS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF)

El segundo propósito por el cual se llevó a cabo la síntesis convencional de las 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas, es para usarlos como referencia para determinar la mejor fase móvil de trabajo que permita resolver adecuadamente los compuestos, es decir, que no se aprecien manchas alargadas ni con cola y que se encuentren preferiblemente en una zona central de la placa. Por ende, a continuación, se muestra un listado de las diferentes fases móviles probadas:

Tabla 2. Fases móviles probadas para análisis por CCF de las 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas.

Prueba	Fase móvil	Proporción**
1	Diclorometano:Hexano	1:1
2	Diclorometano:Hexano	3:1
3	Acetato de etilo:Hexano	3:1
4	Acetato de etilo:Eter etílico	3:1
5	Acetato de etilo:Diclorometano	3:1
6	Acetonitrilo:Diclorometano	3:1
7	Acetona:Acetato de etilo	1:4
8	Diclorometano	1

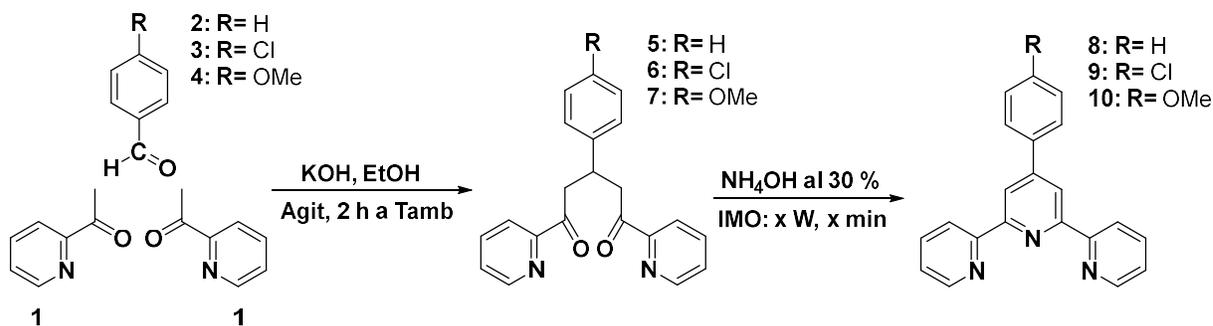
9	Acetonitrilo	1
10	Acetonitrilo:Diclorometano	4:1
11	Acetonitrilo:Diclorometano:Acetona	3:2:1
12	Acetonitrilo:Acetona	3:2
13	Acetonitrilo:Acetona	1:1
14	Acetona:Cloroformo:i-Butanol	3:3:4
15	Acetona:Cloroformo:i-Butanol + Amoniaco (25%)	3:3:4 + 1g
16	Acetona:Cloroformo:i-Butanol	2:2:4
17	Acetona:Cloroformo:i-Butanol	3:4:3
18	Acetona:Cloroformo:i-Butanol	4:3:3
19	Acetona:Cloroformo:1-Octanol	3:3:4
20	Acetona:Cloroformo:i-Butanol + Ácido acético	3:4:3 + 3g
21	Acetona:Cloroformo:i-Butanol + Ácido acético	3:3:4 + 3g
22	Acetona:Diclorometano:i-Butanol + Ácido acético	3:4:2 + 2g
23	Acetona:Diclorometano:i-Butanol + Ácido acético	1:4:1 + 1g
24	Acetona:Diclorometano:i-Butanol + Ácido acético	3:3:3 + 2g
25	Acetona:Cloroformo:i-Butanol + Ácido acético diluido*	3:3:4 + 2g

*Se prepara mezclando 1 mL de ácido acético (Pureza: 99.7%) con 10 mL de agua Tipo I. **Donde g= gota(s).

Es importante mencionar, que todas las pruebas mostradas en la tabla 2, fueron realizadas solo para el compuesto 8, pero aun así la mejor fase móvil obtenida (Prueba 25) es adecuada también para usarla con los compuestos 9 y 10 como más adelante se mostrará.

5.4. ANÁLISIS EXPLORATORIO PARA LA SÍNTESIS DE 4'-ARIL-2,2':6',2''-TERPIRIDINAS POR IMO

La ruta de síntesis usada a lo largo del proceso de optimización para la obtención de las tres 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas corresponde a la reacción de Kröhnke (Schubert et al., 2011) (esquema 7), usando como fuente de calentamiento la irradiación con microondas (IMO):



Esquema 7. Ruta de síntesis por IMO para 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas.

En este caso, como se había comentado, la metodología es similar a la síntesis convencional, tanto así que se lleva también en dos etapas. Así pues, la primera etapa es igual que la mostrada en la sección 5.2. En cuanto a la segunda etapa, también se adiciona un volumen en exceso de hidróxido de amonio al 30 % (5 mL) a la mezcla previamente obtenida y se agita por 5 min a temperatura ambiente. El balón se conecta a un sistema de reflujo dentro del equipo microondas, y se irradia por cierto tiempo de irradiación (TI) a una potencia de las microondas (PMO) establecida. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se añaden 50 mL de agua Tipo I fría. El precipitado formado, se filtra al vacío y se lava con etanol y agua Tipo I. Se deja secar el sólido toda la noche a 70 °C y se purifica por recristalización en

EtOH (2 veces). La CCF se lleva a cabo usando la misma fase móvil que la usada con los compuestos terpiridínicos obtenidos por medio de calentamiento convencional.

De este modo, en esta ruta de síntesis la intervención de la IMO se da en la segunda etapa de reacción, para lo cual es necesario determinar tanto la PMO [W] como el TI [min] que se le va a dar a la mezcla para permitir que el intermediario junto con el NH₄OH logre reaccionar entre sí y generar el derivado de terpiridina esperado. Por lo tanto, se hace útil realizar un diseño experimental y así encontrar las condiciones óptimas de los 2 factores (o variables) anteriormente mencionados, que permitan en este caso obtener el mayor rendimiento de reacción (factor de respuesta).

Ahora bien, es necesario mencionar que antes de llevar a cabo el diseño experimental, se tiene que realizar un análisis exploratorio consistente en la realización de diferentes ensayos con el fin de establecer la zona de trabajo (en términos de PMO y TI) más adecuada. De esta forma, se realizan dos conjuntos de ensayos: **i)** se mantiene el Tiempo constante y se varía la Potencia y **ii)** se deja constante la Potencia y se varía el Tiempo. Así pues, en la siguiente tabla se muestran los diferentes ensayos realizados en el análisis exploratorio:

Tabla 3. Ensayos realizados en el análisis exploratorio.

Ensayo	Condiciones	
	Potencia Microondas [W]	Tiempo Irradiación [min]
1	70	1.5
2	350	1.5
3	350	1.5
4	140	1.5
5	210	1.5
6	70	2.0
7	70	4.0
8	70	5.0
9	70	8.0
10	70	15.0
11	70	10.0
12	70	12.0
13	70	12.0
14	70	12.0

Se debe aclarar, que todos los ensayos mostrados en la Tabla 2, se realizaron para la síntesis de la 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina solamente, y los resultados se tuvieron en cuenta para el proceso de optimización de los otros 2 derivados de terpiridina pues el comportamiento sintético es similar.

5.5. OPTIMIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2''-TERPIRIDINAS

Como se comentó previamente, las variables a evaluar en este trabajo de investigación corresponden a la PMO y el TI, siendo los factores que se asume son los que más van a influir en el rendimiento de reacción puesto que las cantidades de reactivos y solvente se han decidido dejar constantes en cada uno de los experimentos del diseño por lo que no pueden ser consideradas como factores para tener en cuenta. Por lo tanto, el diseño factorial planteado inicialmente es del tipo 3², en donde los 2 factores se evalúan cada uno a 3 niveles y sumado a esto con 2 réplicas para cada experimento lo que indicaría una cantidad total de 27 experimentos (para cada 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridina). Aun así, se debe indicar que el factor PMO solo se puede evaluar a 2 valores (70 y 140 W), puesto que a potencias mayores se genera

sobrecalentamiento de la mezcla de reacción, la cual asciende sin control por el condensador lo que genera peligro de accidentes y adicionalmente la posible pérdida de reactivos, intermediario o incluso del derivado de terpiridina formado. En cuanto al TI, este si se puede evaluar a 3 niveles, los cuales corresponden a valores de 10, 12 y 15 min, puesto que son los que mejores rendimientos genera tras el análisis exploratorio. Con esto en cuenta, el diseño para cada uno de los derivados de terpiridina a sintetizar, contiene un número de experimentos igual a 18 (teniendo en cuenta las 2 réplicas de cada experimento) con lo cual el diseño experimental se define como factorial mixto 3x2 (Pulido & Salazar, 2008). Así, a continuación, se indican las diferentes corridas de los diseños experimentales:

Tabla 4. Corridas de los diseños factoriales mixtos 3x2 para la optimización de la síntesis de 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas.

Bloque	Potencia Microondas [W]	Tiempo Irradiación [min]
1	70	10
1	140	10
1	70	12
1	140	12
1	70	15
1	140	15
2	70	10
2	140	10
2	70	12
2	140	12
2	70	15
2	140	15
3	70	10
3	140	10
3	70	12
3	140	12
3	70	15
3	140	15

Para cada ensayo tanto del análisis exploratorio como del diseño experimental, el producto obtenido es recristalizado en etanol absoluto (2 veces) con el fin de eliminar impurezas y tener la masa real de producto para determinar el rendimiento de la reacción.

5.6. COMPROBACIÓN DE LOS RESULTADOS USANDO UN EQUIPO MICROONDAS MILESTONE FLEXI WAVE

Todos los experimentos tanto del análisis exploratorio como del diseño experimental fueron realizados haciendo uso de un microondas modificado Whirpool, por lo que se hace necesario comprobar si estos resultados son válidos al compararlos con los obtenidos cuando se usa un equipo especial para síntesis asistida por microondas como lo es el equipo microondas Milestone FlexiWave. De este modo, se lleva a cabo la síntesis de 8, 9 y 10 bajo las mejores condiciones de PMO y TI, es decir, 70 W y 12 min respectivamente (por triplicado), usando este equipo. Cabe aclarar, que en este caso el sistema si cuenta con agitador magnético, por lo que el proceso de irradiación se realiza de manera continua, no con ciclos como en el caso del microondas modificado. Adicionalmente, se debe indicar que las cantidades de reactivos y solvente se mantienen iguales que en el proceso donde se usa el microondas de Whirpool.

5.7. CARACTERIZACIÓN DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2''-TERPIRIDINAS SINTETIZADAS

A continuación, se muestran los detalles experimentales y las técnicas usadas para la caracterización de los compuestos obtenidos 8, 9 y 10, es preciso señalar que este análisis se realiza teniendo los compuestos previamente recristalizados en etanol absoluto:

5.7.1 Determinación del punto de fusión

Para determinar el punto de fusión de cada compuesto terpiridínico obtenido, se hizo uso de un Fusiómetro OptiMelt MPA100 SRS a una rampa de 5.0 °C/min.

5.7.2. Caracterización por FTIR

Los espectros IR de los compuestos terpiridínicos obtenidos con la metodología planteada en este trabajo, fueron tomados en un espectrómetro Thermo Nicolet iS10 FT-IR por medio de pastilla de KBr en un rango de 4000.00 a 400.00 cm^{-1} .

5.7.3. Caracterización por UV-VIS

Los espectros UV-Vis de cada una de las 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas sintetizadas, fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro Thermo Genesis 6 haciendo uso de acetonitrilo (ACN) acidificado (adicionando 10 gotas de ácido acético concentrado) como disolvente con una concentración de los compuestos de 10 mg/L y en un rango de 200.0 a 800 nm.

5.7.4. Caracterización por RMN ^1H , ^{13}C y DEPT135

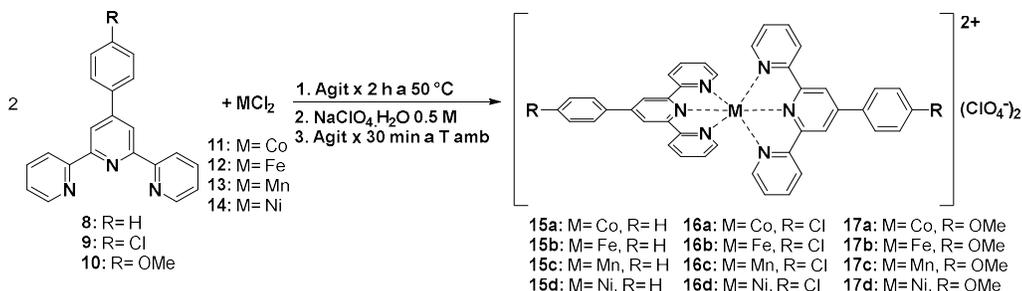
Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y DEPT135 fueron tomados en un espectrómetro RMN Bruker Ascend™ 400, usando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente.

5.7.5. Caracterización por MS

Los espectros de MS para los derivados de terpiridina sintetizados se tomaron en un espectrómetro Shimadzu GC/MS QP-2010, usando una sonda para sólidos (en ausencia de disolvente) en un rango de 30 a 400 m/z.

5.8. SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE COORDINACIÓN CON 8, 9 O 10 COMO LIGANDO

Dentro de las propiedades de compuestos terpiridínicos como los sintetizados en este trabajo de investigación, se encuentra la capacidad de actuar como ligandos tridentados al poder formar enlaces de coordinación con metales por medio de los tres átomos de nitrógeno que se encuentran en su estructura. De esta forma, se han utilizado los compuestos terpiridínicos previamente obtenidos en este trabajo, como precursores en la síntesis de complejos de coordinación usando diferentes iones metálicos: Co(II), Fe(II), Mn(II) o Ni(II), de acuerdo a la siguiente ruta sintética basada en lo indicado por Indumathy y colaboradores (Indumathy et al., 2007):



Esquema 8. Ruta de síntesis para complejos de coordinación 15a-d, 16a-d y 17a-d.

De esta forma, en un balón de 50 mL con 20 mL de MeOH, se adicionan 2 mmol de 8, 9 o 10 y se calienta a ebullición hasta su completa disolución. En paralelo, se disuelve en agua Tipo I, 1 mmol de 11, 12, 13 o 14 y en caliente se adiciona a la solución anterior. Esta mezcla de reacción se deja en agitación con calentamiento leve durante 1 h y luego de que se enfría hasta temperatura ambiente, se añade lentamente un exceso de una solución acuosa 0.5 M de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 mL), dejando en agitación por 30 min adicionales. Posteriormente, se introduce el balón en un baño de hielo por 15 min y el precipitado formado se filtra al vacío, realizando lavados con MeOH frío. El sólido obtenido, se deja secar a 60 °C toda la noche, y se purifica por recristalización desde MeOH:ACN (2:1).

5.9. CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE COORDINACIÓN CON 8, 9 O 10 COMO LIGANDO

A continuación, se muestran los detalles experimentales y las técnicas empleadas para la caracterización de los complejos 15a-d, 16a-d y 17a-d. Es oportuno señalar que este análisis se realiza teniendo los complejos previamente recristalizados en MeOH:ACN (2:1):

5.9.1. Caracterización por FTIR de complejos de coordinación con 8, 9 o 10 como ligando

Los espectros IR de 15a-d, 16a-d y 17a-d, fueron tomados en un espectrómetro Thermo Nicolet iS10 FT-IR por medio de pastilla de KBr en un rango de 4000.00 a 400.00 cm^{-1} .

5.9.2. Caracterización por UV-Vis de complejos de coordinación con 8, 9 o 10 como ligando

Los espectros UV-Vis de 15a-d, 16a-d y 17a-d, fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro Thermo Genesys 6 haciendo uso de acetonitrilo (ACN) como solvente con una concentración de los complejos de 10 mg/L y en un rango de 200.0 a 800 nm.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. SÍNTESIS CONVENCIONAL DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS

En la Tabla 5, se muestran los resultados obtenidos para la síntesis de los tres derivados de terpiridina usando CC:

Tabla 5. Rendimientos obtenidos para la síntesis de 8, 9 y 10 por CC.

Compuesto Terpiridínico	Masa del Producto [g]			Rendimiento de Reacción [%]			Promedio \pm DE
8	0.426	0.426	0.428	68.70	68.70	69.03	68.81 \pm 0.20
9	0.332	0.332	0.331	48.33	48.33	48.18	48.28 \pm 0.09
10	0.301	0.300	0.301	44.26	44.12	44.26	44.21 \pm 0.08

Con estos resultados, se observa que el rendimiento más alto se obtiene en la síntesis del compuesto 8 (68,81%) comparados con 9 y 10 en los cuales, no se alcanza ni el 50%. Este comportamiento es similar cuando se realiza la síntesis por medio de IMO, resultados que se mostrarán más adelante.

Adicionalmente se muestra el registro fotográfico de una de las réplicas para cada mezcla de reacción en sus diferentes etapas:

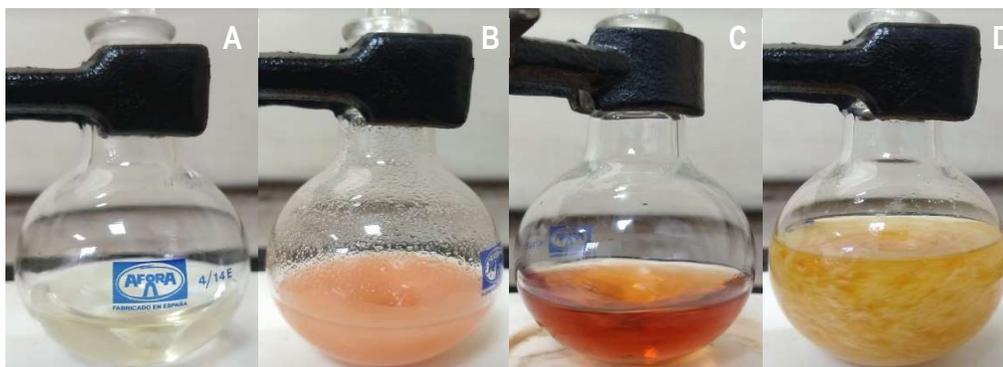


Imagen 1. Mezcla de reacción para la síntesis de 8: **A.** Tras adición de 2 y 1, **B.** Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, **C.** Tras adición de 5 mL de NH_4OH al 30% y posterior CC por 20 h y **D.** Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.



Imagen 2. Mezcla de reacción para la síntesis de 9: **A.** Tras adición de 3 y 1, **B.** Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, **C.** Tras adición de 5 mL de NH_4OH al 30% y posterior CC por 20 h y **D.** Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.

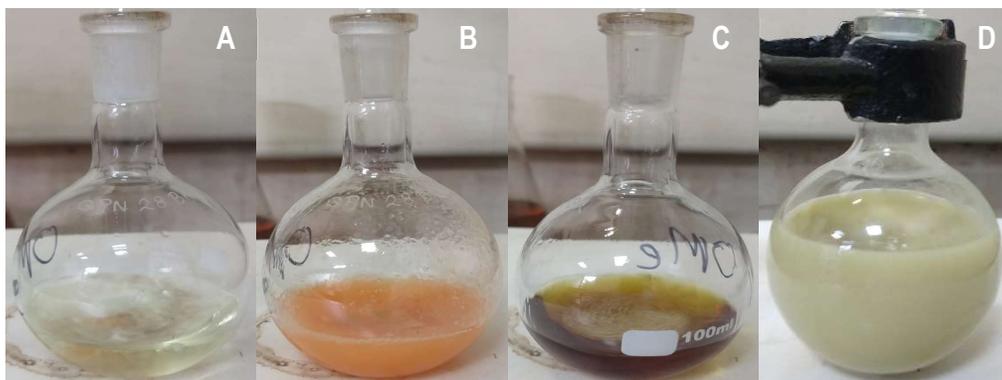


Imagen 3. Mezcla de reacción para la síntesis de 10: **A.** Tras adición de 4 y 1, **B.** Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, **C.** Tras adición de 5 mL de NH_4OH al 30% y posterior CC por 20 h y **D.** Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.

De las imágenes 1, 2 y 3 es apreciable el cambio de coloración de cada mezcla de reacción, lo cual es indicativo de la formación de una nueva especie en esta. Así pues, luego de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se logra apreciar como las mezclas pasan de tener una leve coloración amarilla (Imagen 1A, 2A y 3A) a tener un color anaranjado e incluso con algo de precipitado (Imagen 1B, 2B y 3B), lo cual es debido a la formación en ese punto del intermediario de reacción, comprobado mediante CCF (Imagen 4). En las imágenes 1C, 2C y 3C, también se hace notorio el oscurecimiento de las mezclas luego de la adición de NH_4OH y su posterior calentamiento a reflujo, lo cual es una evidencia primaria de que se ha llevado a cabo la reacción y, por ende, la formación del compuesto terpiridínico (se evidencia por CCF). Finalmente, en las Imágenes 1D, 2D y 3D la adición de agua genera una apariencia blanquecina en la mezcla, la cual luego de un tiempo de agitación a temperatura ambiente desaparece y da paso a la precipitación de un sólido blanquecino que, tras recristalización, se logra determinar que es el compuesto terpiridínico esperado.

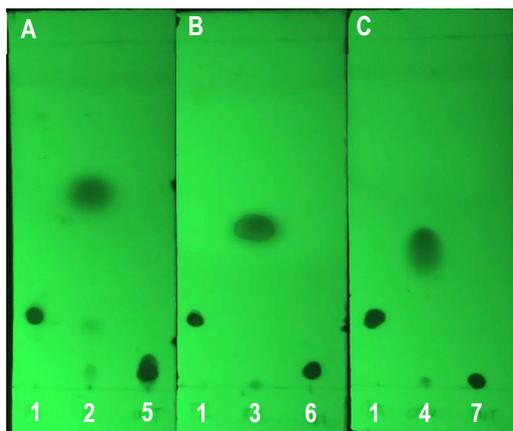


Imagen 4. Placas de CCF (Hexano:Cloroformo 1:2) tras 2 h de agitación a temperatura ambiente para **A.** Intermediario 5, **B.** Intermediario 6 y **C.** Intermediario 7.

6.2. DETERMINACIÓN DE LA MEJOR FASE MÓVIL PARA ANÁLISIS DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF)

El proceso de escogencia de la mejor fase móvil conllevó la realización de hasta 25 pruebas, en las que se variaron el número, tipo y proporción de diferentes solventes, iniciando con mezclas de baja polaridad y poco a poco se fue aumentando este factor. Aun así, todo esta determinación logró definir que las

pruebas 20-25 son las que mejores resultados arrojan, las cuales comparten en todos los casos los mismos solventes que finalmente componen la mejor fase móvil encontrada en la prueba 25, es decir, Acetona:Cloroformo:i-Butanol: (3:3:4) + 2 gotas de Ácido acético diluido en agua (1:10) y sólo se diferencian en la proporción de estos y en la concentración del ácido acético. De esta forma, se escoge esta fase móvil (prueba 25), puesto que en las pruebas 20-24 se veía que el compuesto subía demasiado debido precisamente a la concentración del ácido orgánico, por lo que diluirlo generó que el compuesto apareciera por encima de la mitad de la placa, pero no tan arriba y, además sin cola.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos para las placas de las pruebas 20 a 25:

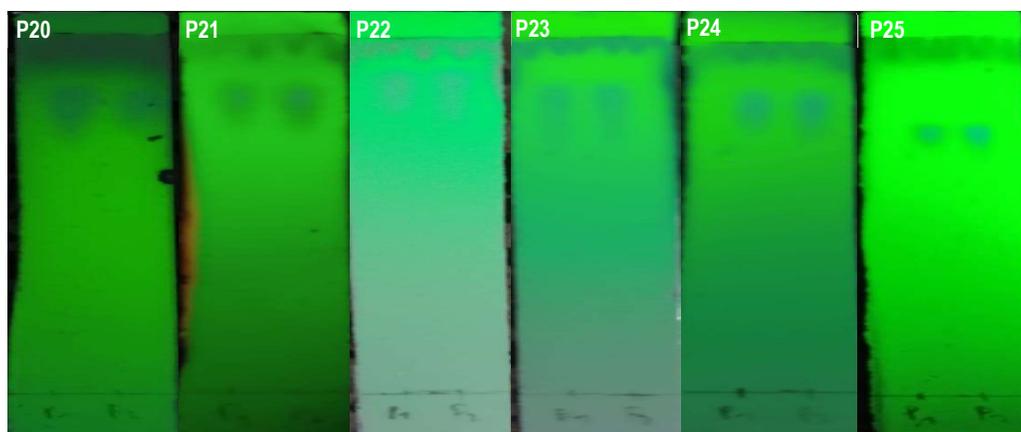


Imagen 5. Placas cromatográficas obtenidas para las pruebas 20 a 25. En todas las placas a la Izquierda: 8 obtenida por CC y a la Derecha: Duplicado de 8 obtenida por CC.

6.3. ANÁLISIS EXPLORATORIO PARA LA SÍNTESIS DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2"-TERPIRIDINAS

En los ensayos 1 a 5, se mantiene el TI constante y se empieza a variar PMO. En los ensayos 6 a 14, se deja constante la PMO y se varía el TI, destacando que la escogencia de la potencia es de 70 W puesto que con dicho valor no se genera sobrecalentamiento de la mezcla de reacción. Con lo cual, en la siguiente tabla se indican los rendimientos de reacción obtenidos:

Tabla 6. Ensayos análisis exploratorio para la síntesis de las 4'-aril-2,2':6',2"-terpiridinas.

Ensayo	Condiciones		Masa de Producto (g)	Rendimiento de Reacción [%]
	Potencia Microondas [W], (%)	Tiempo Irradiación [min]		
1	70, (10)	1.5	0.297	47.90
2	350, (50)	1.5	0.256	39.84
3	280, (40)	1.5	0.242	39.68
4	140, (20)	1.5	0.299	48.23
5	210, (30)	1.5	0.234	37.74
6	70, (10)	2.0	0.311	50.16
7	70, (10)	4.0	0.325	52.42
8	70, (10)	5.0	0.330	53.22
9	70, (10)	8.0	0.367	59.19
10	70, (10)	15.0	0.389	62.75
11	70, (10)	10.0	0.372	60.00
12	70, (10)	12.0	0.428	69.03

13	70, (10)	12.0	0.428	69.03
14	70, (10)	12.0	0.427	68.87

Se debe indicar, que en todos los ensayos mostrados en la tabla 5, el tiempo de irradiación fue aplicado por ciclos, es decir, se programó el equipo para realizar la irradiación por 30 s, se retiraba el balón de reacción y se agitaba manualmente (debido a que el sistema no cuenta con agitación magnética) y se volvía a dar 30 s más de irradiación. Este proceso se repetía hasta completar el tiempo total de irradiación.

Teniendo en cuenta lo anterior, el ensayo 1 se llevó a cabo con la menor potencia que el microondas modificado maneja, es decir, 10 % o 70 W y un tiempo bajo, obteniendo un sólido (tras recristalización en etanol) con una coloración amarillo pálido y un rendimiento que, si bien no es muy alto, es aceptable al haber usado tales condiciones de reacción. De este modo, el ensayo 2 se realizó con una potencia mucho mayor para ver si esto incrementaba el rendimiento, aun así, al ver la tabla 6 se ve que el rendimiento se redujo en un 8.0% y la apariencia del sólido obtenida es diferente, con tonalidades más oscuras (antes de recristalización). Por lo tanto, es posible que el tenerse una potencia tan alta, se genere descomposición del intermediario o del propio producto de reacción, esto explicaría la diferencia de coloración del sólido precipitado. Adicionalmente, se debe mencionar que, con estas condiciones, se genera una subida descontrolada de la mezcla de reacción por el condensador, con lo cual es una razón más para descartar esta potencia para el proceso. Para el ensayo 3, se disminuye la potencia para tratar de evitar los problemas de sobrecalentamiento, aun así, la subida descontrolada de la mezcla de reacción se genera y el rendimiento sigue siendo menor comparado al ensayo 1. Para el ensayo 4, se disminuyó un poco la potencia, esperando que así se evitara la degradación e incrementará el rendimiento, pero lo que se ve en la tabla 6 es que el rendimiento si aumentó, pero no de manera tan significativa, así mismo se debe mencionar que con esta potencia nuevamente se generó la subida violenta de la mezcla de reacción mientras que la coloración si correspondía con lo visto en el ensayo 1. Con el ensayo 5, se intentó incrementar un poco más la potencia (respecto al ensayo 4) para ver si se lograba un mayor rendimiento, y adicionalmente para evitar una subida de la mezcla reaccionante, se llevó a cabo un proceso de enfriamiento del balón de reacción con un baño de hielo después de cada ciclo de irradiación, es decir, luego de sacar el balón para realizar la agitación manual. Con este enfriamiento de 10 s, se conseguía que la subida violenta de la mezcla no sucediera tan pronto, aun así, para los últimos ciclos de este ensayo, se generó de nuevo la problemática, es por esto quizás que el rendimiento nuevamente descendió y la apariencia del sólido sin recristalizar era oscura.

Para los ensayos siguientes, la potencia se dejó constante a un valor de 70 W, puesto que fue el valor que mejores resultados arroja. De esta forma, para el ensayo 6 se irradió la mezcla de reacción durante 2 min, consiguiendo un rendimiento que sobrepasa por poco el 50%, siendo un resultado positivo respecto a lo obtenido hasta el momento, que se encuentran en los ensayos 1 y 4. Por lo tanto, en el ensayo 7 se incrementó al doble de tiempo del ensayo 6, con resultados de nuevo positivos por el incremento del 2.26% del rendimiento. En los ensayos 8, 9 y 10, con el incremento en cada caso del tiempo de irradiación, se repite el comportamiento visto previamente, es decir, aumento del rendimiento llegando hasta 62.5% en el ensayo 10 con un tiempo de 15 min. Aunque es necesario mencionar que, si bien el tiempo de calentamiento en el ensayo 10 es mucho más alto que en el ensayo 8, el incremento del rendimiento no es tan elevado. Es por esto, que para el ensayo 11 se decide bajar un poco el tiempo (respecto al ensayo 10), encontrando que el rendimiento decae, pero muy poco. Es entonces, que se decide realizar incrementos bajos del tiempo de irradiación, por lo tanto, en el ensayo 12 se realiza irradiación por 12 min, encontrando un rendimiento de 69.03% que es equivalente a lo obtenido convencionalmente

(69.00%). Como se alcanzó el rendimiento esperado, en los ensayos 13 y 14 se repitieron las mismas condiciones, con el ánimo de corroborar la información obtenida.

En la tabla 6, se aprecia que efectivamente el rendimiento es igual o cercano al 69%. Con toda la información de estos ensayos, se define que la mejor zona para realizar el Diseño Experimental debe estar comprendido entre 70 y 140 W para la PMO, y entre 10 y 15 min para el TI.

Las imágenes de todas las placas de CCF realizadas para los Ensayos 1-14, se muestran a continuación:

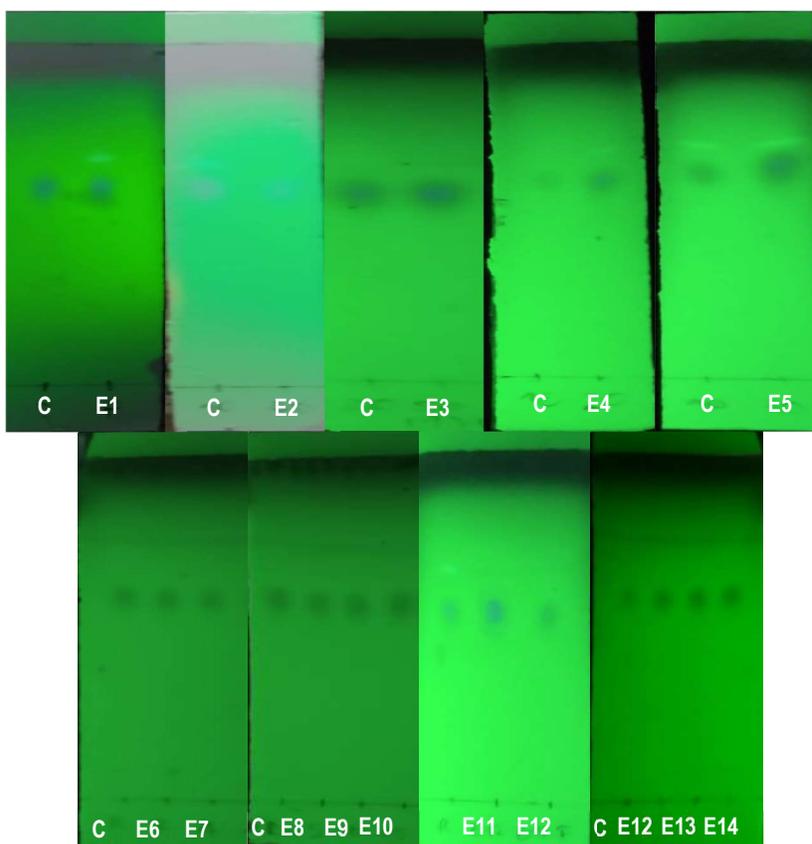


Imagen 6. Placas de CCF para ensayos del Análisis Exploratorio, donde C: 8 convencional y E1-E14: 8 de ensayos 1-14.

Respecto a las placas de CCF, se logra apreciar que en todos los casos (ensayos 1-14) la aparición del compuesto obtenido coincide con su índice de retención, R_f (0.767) respecto al compuesto de referencia el cual es obtenido por medio de la metodología convencional. De esta forma, se puede apreciar que en todos los casos se logró sintetizar 8, pero dependiendo de las condiciones de PMO y/o TI, el rendimiento de reacción varía.

6.4. OPTIMIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2''-TERPIRIDINAS

En las siguiente tabla se presentan los rendimientos obtenidos (junto con las condiciones de los factores evaluados) para cada una de las corridas del diseño experimental realizado para 8, 9 y 10:

Tabla 7. Rendimientos obtenidos para el Diseño Factorial Mixto 3x2 para la síntesis de 8, 9 y 10.

Bloque	Potencia Microondas [W], (%)	Tiempo Irradiación [min]	Rendimiento de Reacción [%]		
			8	9	10
1	70 (10)	10	60.00	48.33	39.90
1	140 (20)	10	49.72	36.26	27.80
1	70 (10)	12	69.03	57.21	48.82
1	140 (20)	12	37.03	26.11	18.01
1	70 (10)	15	62.75	50.97	42.90
1	140 (20)	15	31.14	20.19	13.83
2	70 (10)	10	59.89	48.27	39.87
2	140 (20)	10	49.77	36.35	27.89
2	70 (10)	12	69.02	57.35	48.97
2	140 (20)	12	37.00	25.98	17.97
2	70 (10)	15	62.71	50.90	42.86
2	140 (20)	15	31.15	20.23	13.80
3	70 (10)	10	60.04	48.21	39.94
3	140 (20)	10	49.71	36.25	27.73
3	70 (10)	12	68.87	57.21	48.93
3	140 (20)	12	37.08	26.09	18.10
3	70 (10)	15	62.60	51.08	43.00
3	140 (20)	15	31.09	20.14	13.91

Al realizar el análisis usando el software STATGRAPHICS, se obtienen los resultados mostrados en las Tablas 8, 9 y 10 resultados:

Tabla 8. Resultados ANOVA para 8.

Fuente	Suma Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: PMO	2718.79	1	2718.79	290.14	0.0000
B: TI	189.528	1	189.528	20.23	0.0006
AB	340.8	1	340.8	36.37	0.0000
BB	18.0483	1	18.0483	1.93	0.1885
Error total	121.819	13	9.37068		
Total (corr.)	3388.99	17			

R-cuadrada = **96.4055** porciento, R-cuadrada (ajustada por g.l.) = **95.2994** porciento, Error estándar del est. = **3.06116**, Error absoluto medio = **2.45222**, Estadístico Durbin-Watson = 2.39248 (P=0.8206), Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.223109.

Tabla 9. Resultados ANOVA para 9.

Fuente	Suma Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: PMO	2736.27	1	2736.27	369.66	0.0000
B: TI	134.402	1	134.402	18.16	0.0009
AB	265.456	1	265.456	35.86	0.0000
BB	29.7388	1	29.7388	4.02	0.0663
Error total	96.2274	13	7.40211		
Total (corr.)	3262.1	17			

R-cuadrada = **97.0501** por ciento, R-cuadrada (ajustada por g.l.) = **96.1425** por ciento, Error estándar del est. = **2.72068**, Error absoluto medio = **2.17926**, Estadístico Durbin-Watson = 2.39589 (P=0.8223), Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.223926.

Tabla 10. Resultados ANOVA para 10.

Fuente	Suma Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: PMO	2595.6	1	2595.6	318.21	0.0000
B: TI	89.8174	1	89.8174	11.01	0.0055
AB	216.155	1	216.155	26.50	0.0002
BB	22.043	1	22.043	2.70	0.1242
Error total	106.04	13	8.15694		
Total (corr.)	3029.66	17			

R-cuadrada = **96.4999** por ciento, R-cuadrada (ajustada por g.l.) = **95.423** por ciento, Error estándar del est. = **2.85603**, Error absoluto medio = **2.28778**, Estadístico Durbin-Watson = 2.38406 (P=0.8161), Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.220893.

En los tres casos (8, 9 y 10), el diseño experimental realizado muestra de acuerdo con las Tablas 8, 9 y 10, que tanto el factor PMO como TI y su interacción (PMO*TI) son relevantes para la determinación del rendimiento, esto teniendo en cuenta que el Valor P en estos casos es <0.05 con un nivel de confianza del 95.0%. Adicionalmente se puede observar que los valores de P para cada una de las variables son más bajas en el siguiente orden: 8, 9 y 10; observándose los rendimientos más altos en ese mismo orden. También, se debe indicar que la interacción TI*TI en ninguno de los diseños realizados es relevante puesto que su Valor P es >0.05 con un nivel de confianza del 95.0%.

Las ecuaciones de regresión del modelo ajustado para el rendimiento se muestran a continuación:

- Para 8:

$$\text{Rendimiento} = 53.005 - 12.2900 * \text{PMO} - 3.97417 * \text{TI} - 5.32917 * \text{PMO} * \text{TI} - 2.12417 * \text{TI}^2$$

- Para 9:

$$\text{Rendimiento} = 41.6583 - 12.3294 * \text{PMO} - 3.34667 * \text{TI} - 4.7033 * \text{PMO} * \text{TI} - 2.72667 * \text{TI}^2$$

- Para 10:

$$\text{Rendimiento} = 33.4667 - 12.0083 * \text{PMO} - 2.73583 * \text{TI} - 4.24417 * \text{PMO} * \text{TI} - 2.3475 * \text{TI}^2$$

Con estas ecuaciones, se puede predecir el rendimiento de reacción, dependiendo de los factores PMO, TI y su interacción PMO*TI.

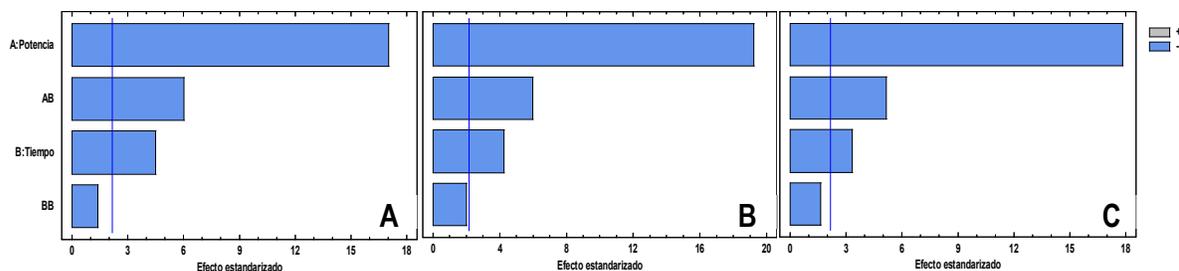


Figura 3. Diagramas de Pareto del diseño experimental para **A. 8, B. 9 y C. 10.**

De los diagramas de Pareto para 8, 9 y 10 (Figura 3A-C) se puede apreciar que los factores PMO y TI, junto con su interacción PMO*TI, son relevantes, puesto que superan la línea que representa el valor crítico, mientras que la interacción TI*TI no es relevante puesto que no la supera. También en este diagrama se observa que en los tres casos las variables PMO, TI y PMO*TI impactan negativamente el rendimiento a valores muy altos, en especial para el factor PMO. Esto se observa en la Tabla 7 donde se aprecia que, a valores altos de potencia y tiempo, el rendimiento decae quizás por procesos degradativos o inhibidores de la reacción por sobrecalentamiento.

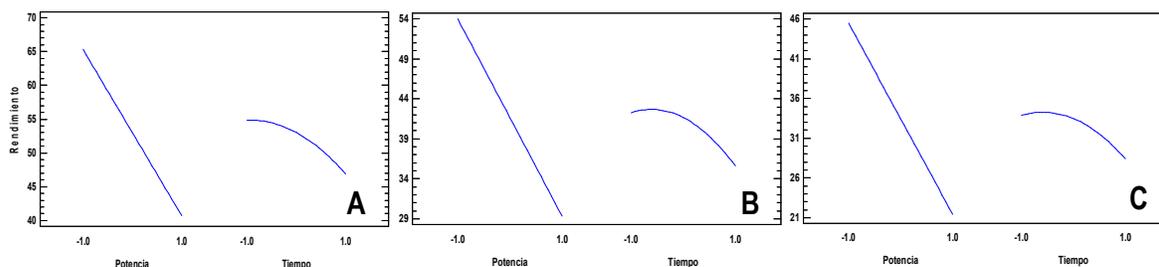


Figura 4. Gráficas de efectos principales del diseño experimental para **A. 8, B. 9 y C. 10.**

Los gráficos de efectos principales (figura 4A-C) para los tres compuestos terpiridínicos, muestran curvas con pendientes negativas, lo cual se explica por lo previamente indicado, es decir, a valores altos de los factores PMO y TI, menor será el rendimiento de la reacción. Así mismo, de nuevo se ve que, en los tres casos, el factor PMO es el que tiene su pendiente más prominente puesto que es el factor que mayor efecto negativo tiene en el rendimiento cuando sus valores son muy altos.

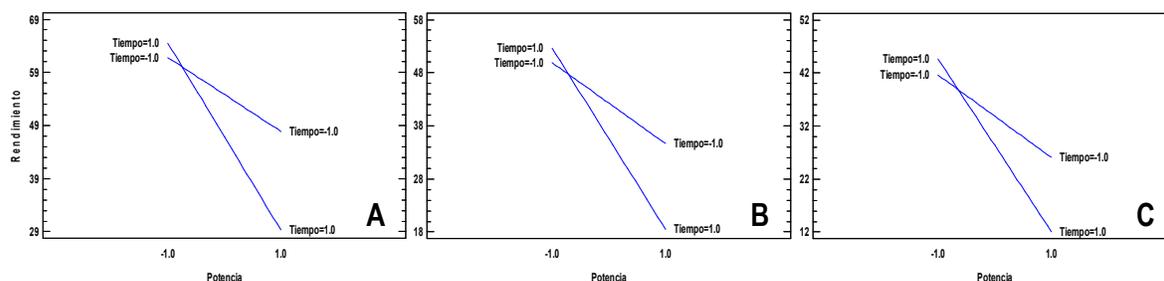


Figura 5. Gráfica de interacción del diseño experimental para **A. 8, B. 9 y C. 10.**

Las gráficas de interacción (Figura 5A-C) muestran de manera similar, que para los compuestos 8, 9 y 10 a valores bajos de PMO y TI, los rendimientos son altos, pero para estas mismas variables a valores altos el rendimiento disminuye. Cuando se evalúa la relación a una PMO alta y TI bajo, el rendimiento es bajo, pero no tan notorio como en el caso anterior. De esta forma, se puede decir que es realmente significativa la interacción entre PMO y TI.

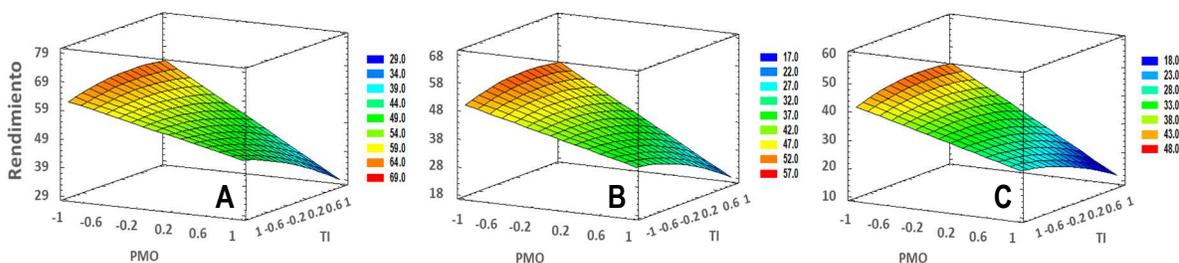


Figura 6. Superficie de respuesta del diseño experimental para **A. 8, B. 9 y C. 10.**

Las superficies de respuesta (figura 6A-C) para las tres 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas muestran un comportamiento similar entre sí. Y es que a valores bajos de PMO y TI, el rendimiento tiende a ser bajo, pero empieza a incrementarse a medida que los factores empiezan a aumentar. Aun así, llega un punto en el que el rendimiento llega a su máximo, que corresponde en los tres casos cuando el valor de PMO es 70 W y el de TI es 12 min. A valores mayores de PMO y TI, el rendimiento tiende a disminuir incluso más que en el caso de valores bajos de estas dos variables, lo cual como ya se explicó es debido probablemente a procesos de sobrecalentamiento que eviten la formación de los derivados terpiridínicos o incluso la degradación de estos.

Adicionalmente, se muestra el registro fotográfico de las mezclas de reacción en sus diferentes etapas para el caso del punto óptimo (Imágenes 7, 8 y 9). Estas imágenes dejan apreciar que la apariencia de las mezclas reaccionantes para 8, 9 y 10 en todas las etapas es similar a lo visto en las Imágenes 1, 2 y 3, donde la síntesis fue realizada por CC. De esta forma, esto se presenta como un indicio temprano de la correcta formación de los compuestos terpiridínicos esperados por medio de IMO y por ende la ausencia de productos secundarios que no son de interés; claro está que evidencias más claras a esta suposición se presentan más adelante con el proceso de caracterización por medio de técnicas espectroscópicas, espectrometrías y estudio de propiedades físicas como el punto de fusión.

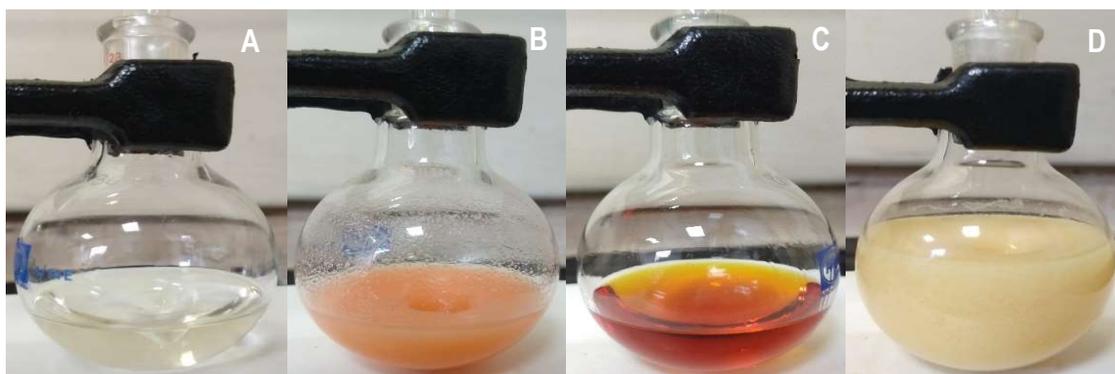


Imagen 7. Mezcla de reacción para la síntesis de 8: **A.** Tras adición de 2 y 1, **B.** Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, **C.** Tras adición de 5 mL de NH_4OH al 30% y posterior calentamiento microondas con $\text{TI} = 12$ min y $\text{PMO} = 70$ W y **D.** Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.

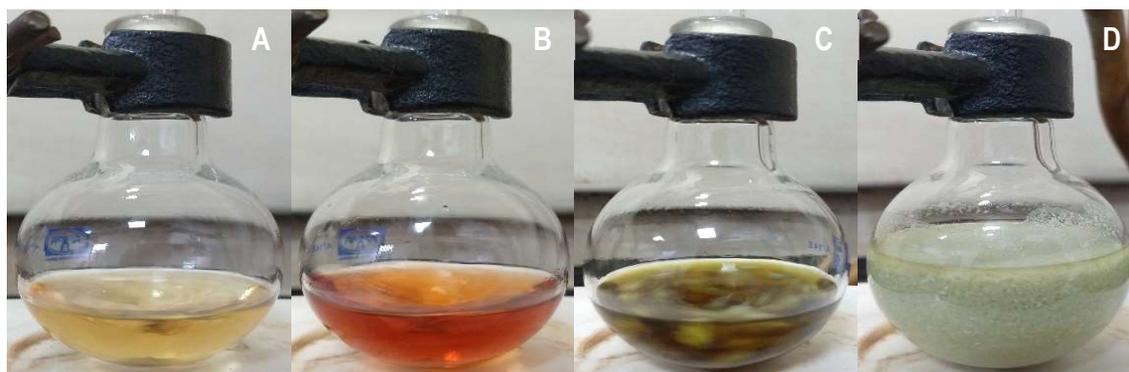


Imagen 8. Mezcla de reacción para la síntesis de 9: **A.** Tras adición de 3 y 1, **B.** Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, **C.** Tras adición de 5 mL de NH_4OH al 30% y posterior calentamiento microondas con $\text{TI} = 12$ min y $\text{PMO} = 70$ W y **D.** Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.

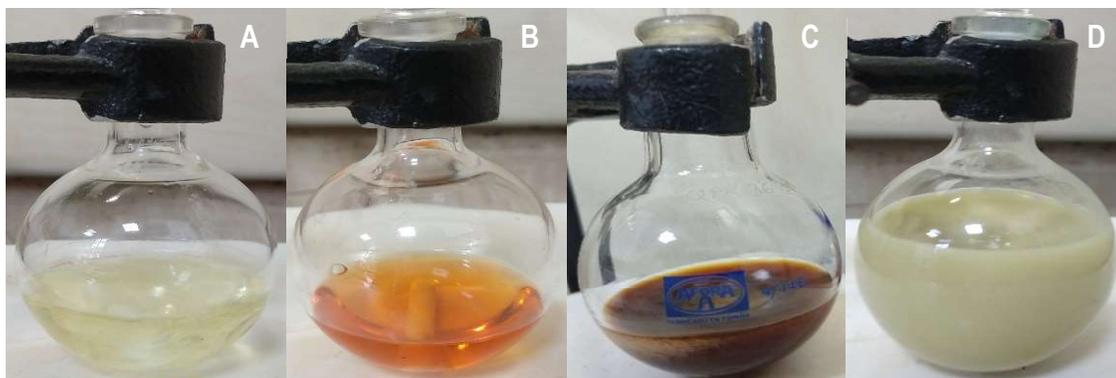


Imagen 9. Mezcla de reacción para la síntesis de 10: **A.** Tras adición de 4 y 1, **B.** Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, **C.** Tras adición de 5 mL de NH_4OH al 30% y posterior calentamiento microondas con $\text{TI}= 12$ min y $\text{PMO}= 70$ W y **D.** Tras adición de 50 mL de agua fría Tipo I.

A continuación, se muestran las placas de CCF obtenidas para 8, 9 y 10 obtenidos con las condiciones óptimas previamente indicadas:

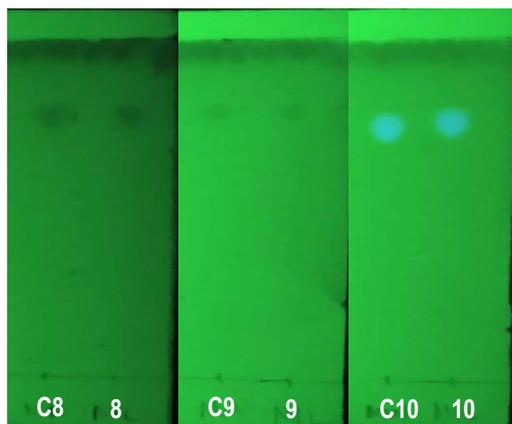


Imagen 10. Placas de CCF para 8, 9 y 10 obtenidos por IMO en condiciones óptimas, donde **C8:** 8 convencional, **C9:** 9 convencional, **C10:** 10 convencional, **8:** compuesto 8, **9:** compuesto 9 y **10:** compuesto 10.

Al comparar el R_f del compuesto obtenido por calentamiento convencional frente al obtenido por IMO, en todos los casos hay coincidencia en sus valores, por lo tanto, puede asumirse como un indicio preliminar de que se ha logrado obtener el compuesto terpiridínico esperado con la metodología que se plantea en este trabajo de investigación. Aun así, los valores de R_f entre compuestos terpiridínicos sí que son diferentes, puesto que para 8 es 0.767, 9 es 0.765 y 10 es 0.720. De este modo, el valor más alto es para el compuesto con el grupo metoxilo como sustituyente, puesto que va a tener una polaridad un poco mayor que los otros dos compuestos por ende va a ser más afín con la fase estacionaria que como se sabe es de alta polaridad. Por esta misma razón, es que el compuesto con cloro como sustituyente, tiene un valor medio entre los tres compuestos, puesto que es más polar que el compuesto sin sustituyentes, pero menos que el sustituido con el grupo OCH_3 .

6.5. COMPROBACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN MICROONDAS MODIFICADO, USANDO UN MICROONDAS MILESTONE FLEXIWAVE

Tabla 11. Rendimientos obtenidos usando equipo Microondas Milestone FlexiWave.

Compuesto terpiridínico	Rendimiento de reacción [%]			Promedio \pm DE
8	70.00	69.68	70.16	69.95 \pm 0.24
9	57.79	57.79	57.93	57.84 \pm 0.08
10	49.26	49.56	49.12	49.31 \pm 0.22

De este modo, se puede apreciar que los rendimientos en todos los casos son ligeramente mayores que los obtenidos con el Microondas Whirlpool modificado, por tanto, se considera que el estudio y análisis de estos resultados son válidos en la presente investigación pues son consistentes con lo obtenido en un equipo especial para síntesis asistida por microondas. También se debe mencionar que el comportamiento y apariencia de la mezcla de reacción es igual que cuando se realiza con el microondas modificado, lo que aporta más a que los resultados sean consistentes entre sí. De este modo, se muestra el registro fotográfico para la síntesis de 8, 9 y 10 (bajo las condiciones óptimas) usando el Equipo Milestone FlexiWAVE:

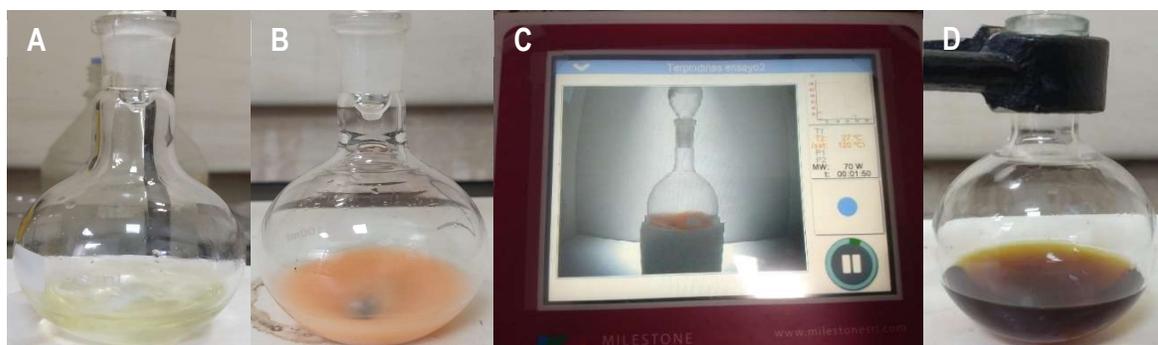


Imagen 11. Mezcla de reacción para la síntesis de 8: **A.** Tras adición de 2 y 1, **B.** Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, **C.** Tras adición de 5 mL de NH_4OH al 30% y calentamiento microondas con $\text{TI} = 12$ min y $\text{PMO} = 70$ W en Equipo Milestone FlexiWave y **D.** Tras cumplimiento del TI a la PMO programada.

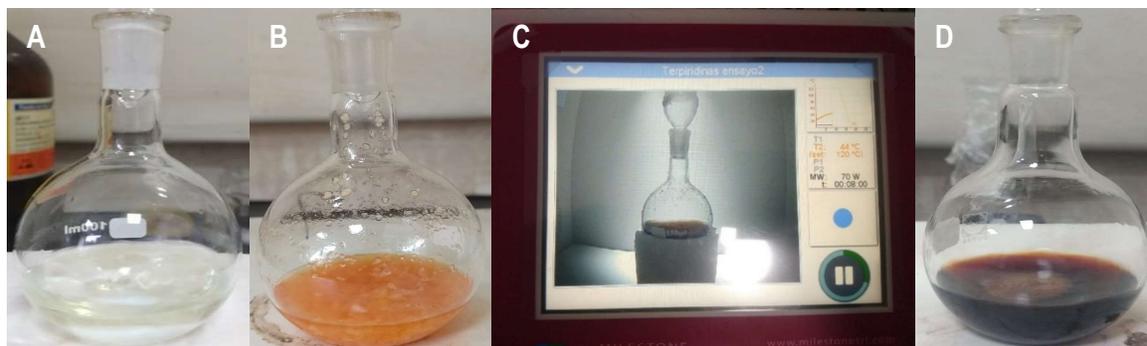


Imagen 12. Mezcla de reacción para la síntesis de 9: **A.** Tras adición de 3 y 1, **B.** Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, **C.** Tras adición de 5 mL de NH_4OH al 30% y calentamiento microondas con $\text{TI} = 12$ min y $\text{PMO} = 70$ W en Equipo Milestone FlexiWave y **D.** Tras cumplimiento del TI a la PMO programada.



Imagen 13. Mezcla de reacción para la síntesis de 10: **A.** Tras adición de 4 y 1, **B.** Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente, **C.** Tras adición de 5 mL de NH_4OH al 30% y calentamiento microondas con $\text{TI}= 12$ min y $\text{PMO}= 70$ W en Equipo Milestone FlexiWave y **D.** Tras cumplimiento del TI a la PMO programada.

También, se realiza CCF para confirmar la correcta obtención de los compuestos terpiridínicos esperados mediante la IMO proporcionada por el equipo Milestone FlexiWAVE:

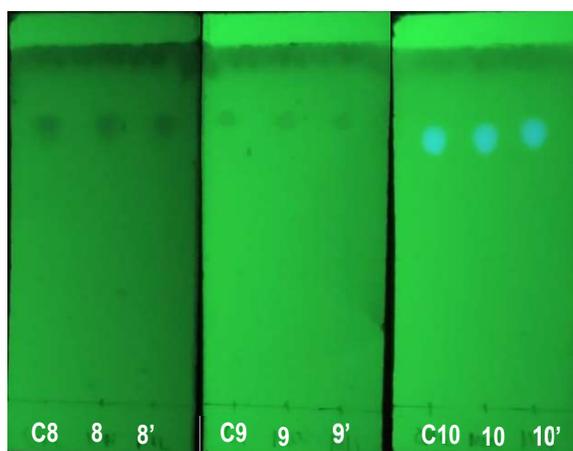


Imagen 14. Placas de CCF, donde **C8:** 8 convencional, **C9:** 9 convencional, **C10:** 10 convencional, **8:** 8 IMO (Whirpool), **9:** 9 IMO (Whirpool), **10:** 10 IMO (Whirpool), **8':** 8 IMO (FlexiWave), **9':** 9 IMO (FlexiWave) y **10':** 10 IMO (FlexiWave).

Es claro observar que, en los tres casos los R_f coinciden entre sí en la comparación, por lo cual se puede afirmar que el uso del equipo FlexiWave bajo las condiciones óptimas de reacción permiten obtener los derivados terpiridínicos esperados además de que, al no apreciarse otros puntos en las placas, también se confirma que la irradiación proporcionada por el equipo especializado no genera subproductos indeseados.

6.6. CARACTERIZACIÓN DE LAS 4'-ARIL-2,2':6',2''-TERPIRIDINAS

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el proceso de caracterización de las 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas sintetizadas por medio de calentamiento microondas bajo las mejores condiciones obtenidas para PMO y TI de acuerdo con el diseño experimental realizado y purificación por recristalización en EtOH (2 veces):

6.6.1. Determinación del punto de fusión

Se indican los valores obtenidos en la medición de los puntos de fusión para los tres derivados de terpiridina:

Tabla 12. Puntos de fusión determinados para las 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas.

Compuesto Terpiridínico	Punto de Fusión [°C]	Punto de Fusión Literatura [°C] (Mutai et al., 2001)	Error Porcentual [%]
8	200.3-202.0	206.0-207.0	2.59
9	168.0-171.9	170.0-172.0	0.61
10	167.1-168.9	171.0-172.0	2.04

De acuerdo con esto, se logra apreciar que los puntos de fusión para 8, 9 y 10 resultan tener valores cercanos a lo reportado en la literatura, teniendo errores incluso menores al 5 %, con lo cual se consideran valores válidos. Además de que la diferencia puede deberse por ejemplo a la diferencia de equipos usados en la medición entre el presente trabajo y lo reportado en la literatura. Por lo tanto, estos puntos de fusión aportan una primaria evidencia de la correcta obtención de los compuestos terpiridínicos por medio de la ruta planteada en este trabajo.

6.6.2. Caracterización por FTIR

A continuación, se muestran los espectros FTIR de los derivados terpiridínicos obtenidos por medio de IMO y se interpretan las bandas de mayor relevancia:

6.6.2.1. Caracterización por FTIR de 8

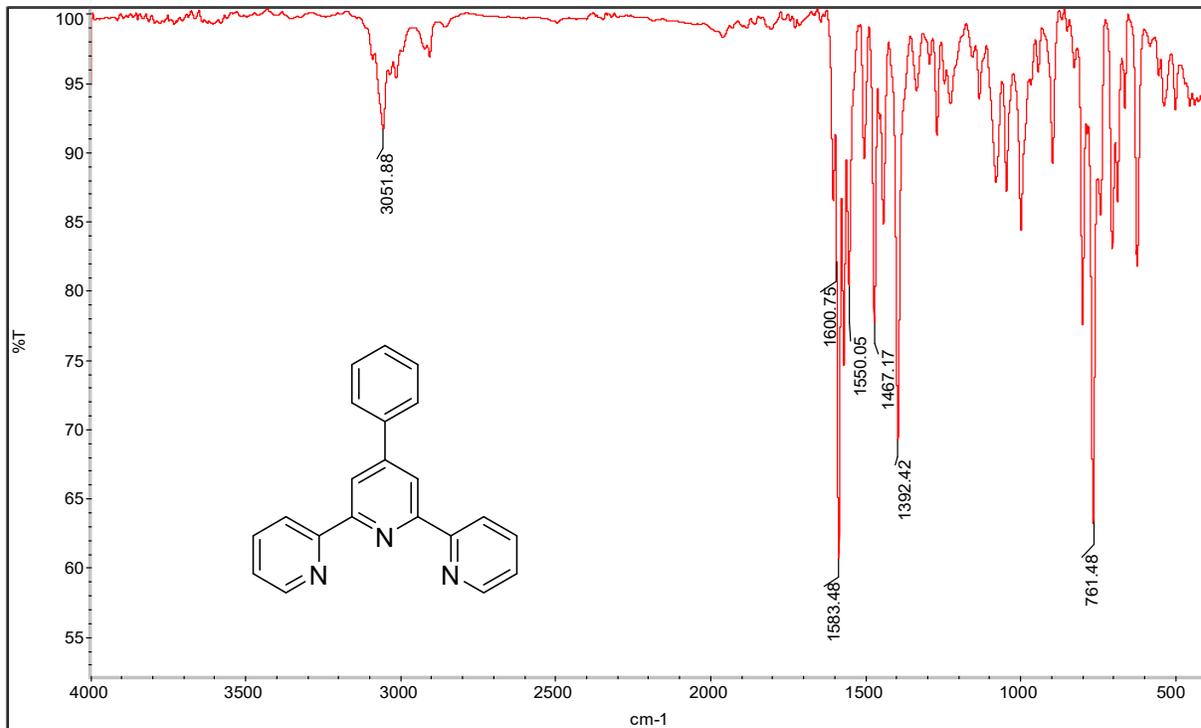


Figura 7. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm⁻¹) de 8 sintetizado mediante irradiación microondas.

Se logran apreciar diferentes bandas de gran importancia en la caracterización de 8 (Figura 7) tales como la banda a 3051.88 cm^{-1} que se interpreta como la Elongación generada por el enlace C-H del anillo bencénico y también de las piridinas, el cual adicionalmente desde 2000 hasta 1700 cm^{-1} genera una banda menos intensa atribuida a los sobretonos de dicho anillo. En la zona de 1600.75 a 1550.05 cm^{-1} , se encuentran las bandas debidas a las elongaciones C=C tanto del anillo bencénico como del anillo piridínico mientras que a 1467.17 cm^{-1} hay una banda de intensidad media que es asignada a la elongación C=N de los anillos de piridina. Estos mismos anillos, generan una banda de alta intensidad a 1392.42 cm^{-1} debida a la elongación del enlace C-H de sus esqueletos. Finalmente, a 761.48 cm^{-1} se encuentra una banda también intensa que se corresponde con la flexión C-H del anillo bencénico.

6.6.2.2. Caracterización por FTIR de 9

La asignación de las bandas en el espectro FTIR para 9 (figura 8) muestra que a 3061.44 y 3016.84 cm^{-1} se encuentran las bandas debidas a la elongación C-H de los anillos aromáticos (bencénico y piridínico). Las elongaciones C=C de los anillos, se encuentran entre 1606.03 y 1568.30 cm^{-1} y la elongación C=N de las piridinas se encuentra a 1496.04 cm^{-1} . En la zona de 1384.90 cm^{-1} , hay una banda asignable a la elongación C-H del esqueleto piridínico. Para este caso, como en la posición 4 del anillo bencénico hay un enlace C-Cl, en el espectro FTIR se logra apreciar a 1091.29 cm^{-1} una banda de alta intensidad debida a la flexión C-Cl mientras que a 786.47 cm^{-1} hay otra banda también de alta intensidad que se puede asignar a la elongación C-Cl.

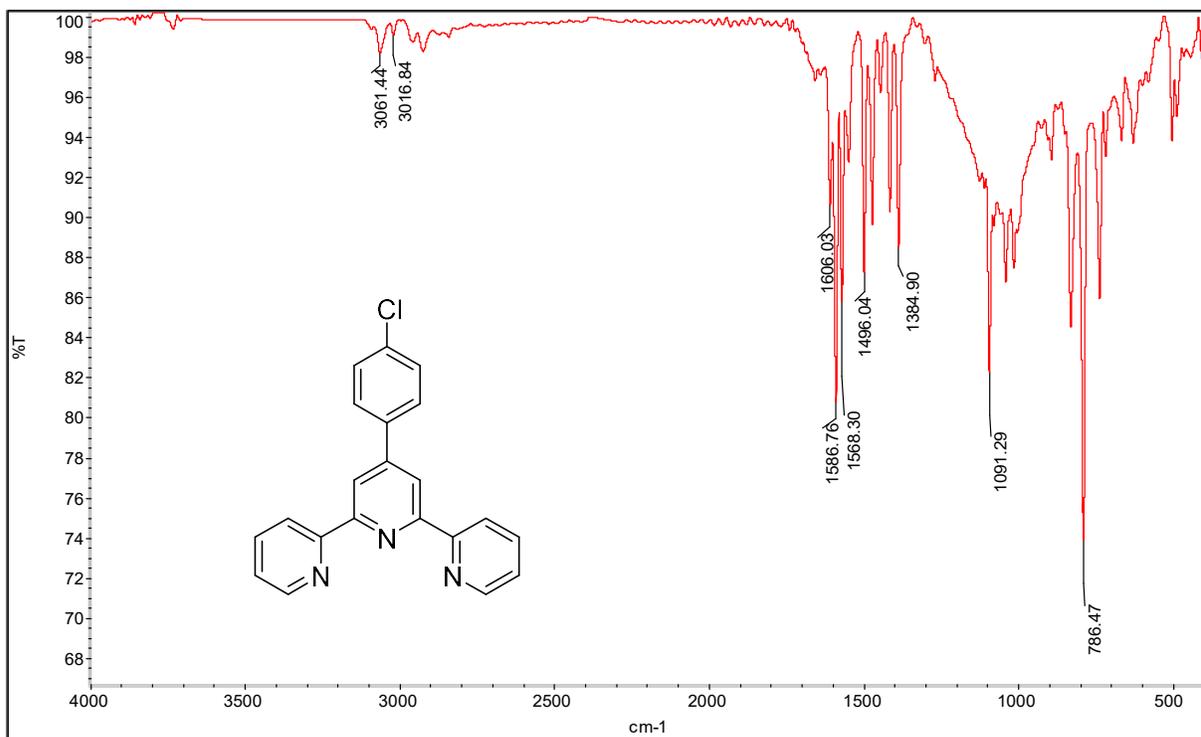


Figura 8. Espectro FTIR (KBr, $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) de 9 sintetizado mediante irradiación microondas.

6.6.2.3. Caracterización por FTIR de 10

Para el espectro FTIR de 10 (Figura 9), se han encontrado una mayor cantidad de bandas, las cuales se deben a vibraciones del enlace C-H alifático y las vibraciones de los enlaces C-O-C. Con lo anterior, se asigna que a 3050.59 y 3013.18 cm^{-1} la elongación C-H del anillo bencénico y piridínico, a 2963.42 ,

2935.19 y 2841.78 se da la elongación C-H alifática, es decir, del grupo metilo. Entre 1600.67 y 1585.23 cm^{-1} se encuentra la elongación C=C de los anillos mientras que a 1467.72 se da la elongación C=N en los anillos piridínicos. A 1391.55 cm^{-1} se da la elongación C-H del esqueleto piridínico. A 1265.04 y 1040.60 cm^{-1} , se dan las elongaciones C-O-C simétrica y asimétrica, respectivamente. Las flexiones C-H de los anillos aromáticos, se encuentran a 1187.15 cm^{-1} (en el plano) y 833.18 cm^{-1} (fuera del plano) y la flexión debida al enlace C-H alifático, se genera a 790.65 cm^{-1} .

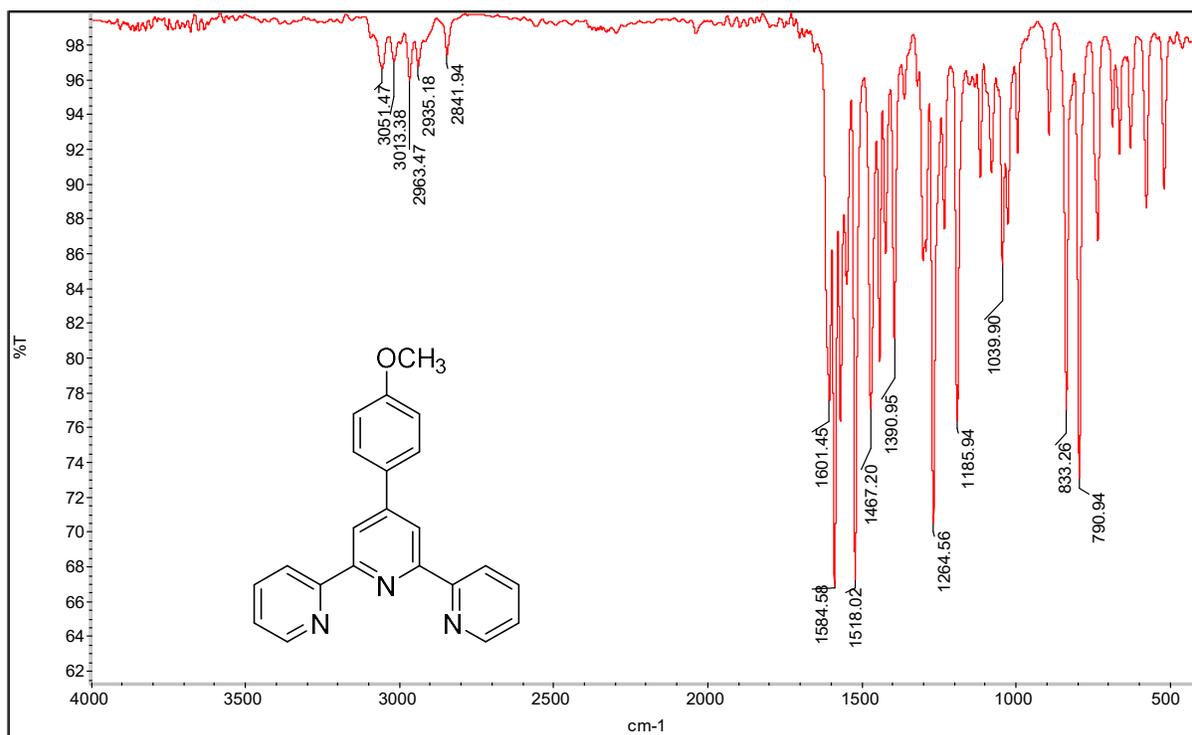


Figura 9. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de 10 sintetizado mediante irradiación microondas.

Adicionalmente, al comparar los espectros IR de 8 y 9 obtenidos en este trabajo con los espectros IR reportados por Karim y colaboradores (Karimi et al., 2020), se logra apreciar una gran similitud espectral entre las principales bandas. Esto mismo se aprecia con el espectro IR de 10 mostrado por Kharadi (Kharadi et al., 2015). Con lo cual, es una confirmación adicional de la obtención de los tres derivados de terpiridina esperados.

6.6.3. Caracterización por UV-Vis

A continuación, se muestran los espectros UV-Vis obtenidos para los tres derivados de terpiridina sintetizados, teniendo que mencionar que en todos los casos fue necesario usar acetonitrilo como disolvente con algunas gotas de ácido acético para lograr disoluciones homogéneas. La escogencia del acetonitrilo como disolvente, se debe a que presenta un cutoff (longitud de onda por debajo de la cual el solvente absorbe la radiación aplicada) de 190 nm (Willitsford, 2008) por lo que su banda de absorción en el espectro UV-Vis no afecta a las bandas generadas por los derivados de terpiridina analizados.

Los espectros UV-Vis para 8 y 9, tienen una gran similitud en cuanto a sus bandas de absorción máxima ubicadas a 277.5 nm y 276.5 nm, respectivamente y que son debidas a la transición $\pi-\pi^*$ dentro de los restos aromáticos. Adicionalmente cuentan con una segunda banda de menor absorbancia, que también coincide en cuanto a la longitud de onda a la que se produce (311.5 nm para 8 y 311.0 nm para 9), la cual

corresponde a la transferencia de carga intra-ligando (TCIL) (Mukherjee et al., 2018) es decir, entre orbitales π del compuesto terpiridínico, esto debido a la presencia de una zona piridínica y otra bencénica, en las que se puede dar esa transferencia de carga. Aun así, el espectro UV-Vis para 10 si presenta diferencias en cuanto a su banda de mayor absorbancia puesto que tiene un corrimiento batocrómico, puesto que aparece a una longitud de onda mayor de 290.0 nm debido a la presencia del átomo de O del grupo $-OCH_3$ que permite una mayor estabilidad electrónica, esto probablemente por procesos de resonancia con dicho heteroátomo. En adición, se ve muy levemente una segunda banda de absorción a aproximadamente 316.0 nm, aunque no tan detallada como en 8 y 9.

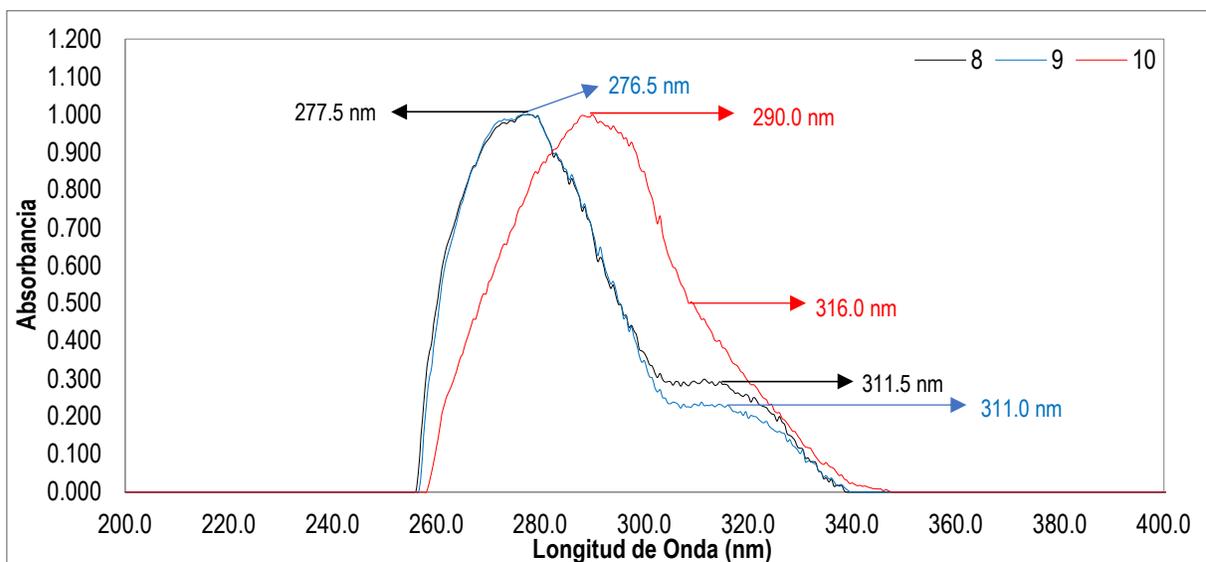


Figura 10. Espectros UV-Vis (ACN acidificado, 200.0-800.0 nm) para 8 (negro), 9 (azul) y 10 (rojo).

6.6.4. Caracterización por RMN 1H , ^{13}C y DEPT135

A continuación, se muestran las estructuras de los derivados sintetizados con una numeración específica sobre cada carbono para entender la interpretación espectral realizada tras el análisis de los espectros de RMN 1H , ^{13}C y DEPT135 obtenidos:

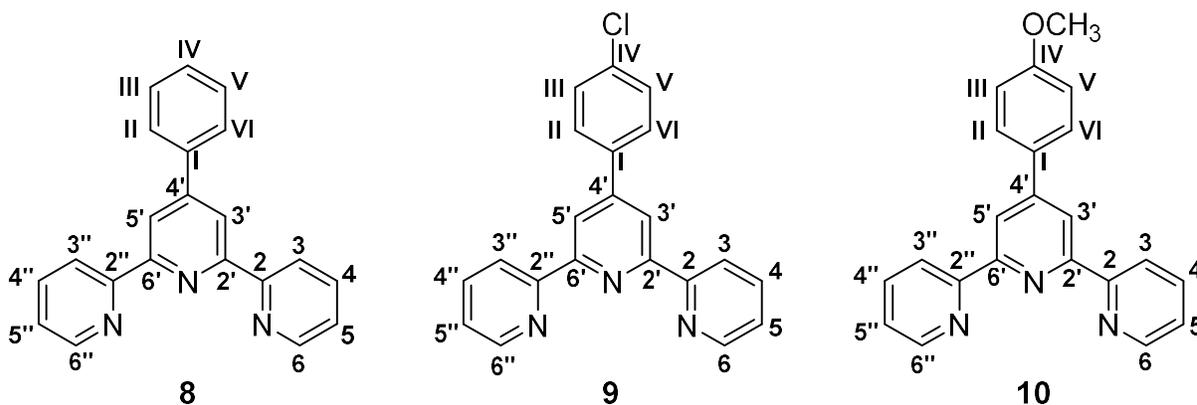


Figura 11. Estructuras de 8, 9 y 10 con numeración.

6.6.4.1. Caracterización por RMN ^1H , ^{13}C y DEPT135 para 8

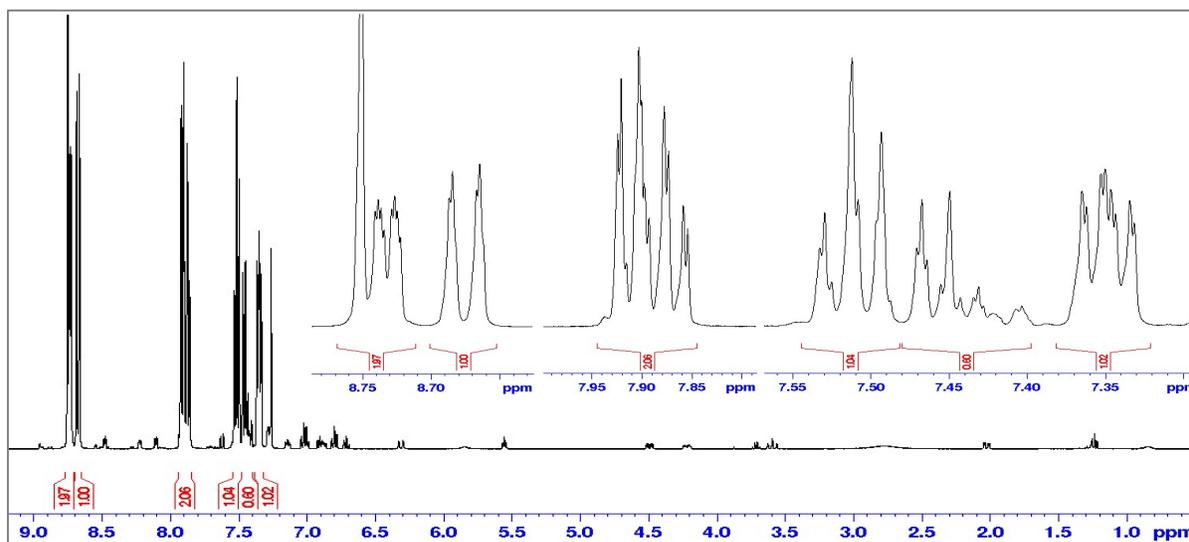


Figura 12. Espectro RMN ^1H para 8 (CDCl_3 , 0-9.5 ppm, 400 MHz).

La alta simetría de la estructura de 8 (Figura 12) genera que la cantidad de señales esperadas sea menor a la que deberían verse teniendo en cuenta todos los hidrógenos que la molécula posee, además de la cercanía en los valores de desplazamiento químico (δ), no permiten definir con claridad la multiplicidad en algunos casos, por lo que es necesario guiarse por la cantidad de hidrógenos que generan la señal para una correcta interpretación. De esta forma, el análisis de la Figura 27 permite apreciar a campo alto una señal generada por los hidrógenos 5 y 5'', los cuales se encuentran a 3 enlaces en cada caso de los hidrógenos 4 y 6, 4'' y 6'', respectivamente, por lo cual se asigna una multiplicidad de doble doblete (dd). Mas a la izquierda, aparecen varias señales muy próximas entre sí, por lo que la multiplicidad se asigna como un multiplete (m) y el análisis permite indicar que son debidas a los hidrógenos III, IV y V que están en un ambiente similar. Algo cercano a lo anterior sucede con los hidrógenos 4, 4'', II y VI, por lo que nuevamente la señal generada por estos se interpreta como un multiplete. Las señales a campo más bajo si permiten definir con claridad su multiplicidad, de este modo se encuentra una señal asignada a los hidrógenos 6 y 6'' que solo tienen cercanos a los hidrógenos 5 y 5'', respectivamente por lo que la señal se interpreta como un doblete (d). Similar comportamiento para los hidrógenos 3 y 3'', por lo que de nuevo la señal se asume como un doblete. Mas a la izquierda del espectro, se genera una señal con multiplicidad de singlete (s) debida a los hidrógenos 3' y 5', los cuales claramente no tienen cerca a otros hidrógenos. La asignación de los desplazamientos químicos para cada H se muestra a continuación:

Tabla 13. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ^1H de 8.

Identificación	δ [ppm]	Multiplicidad	Cantidad ^1H
3', 5'	8.750	s	2
3, 3''	8.734	d	2
6, 6''	8.684	d	2
4, 4'', II, VI	7.923-7.854	m	4
III, IV, V	7.533-7.449	m	3
5, 5''	7.350	dd	2

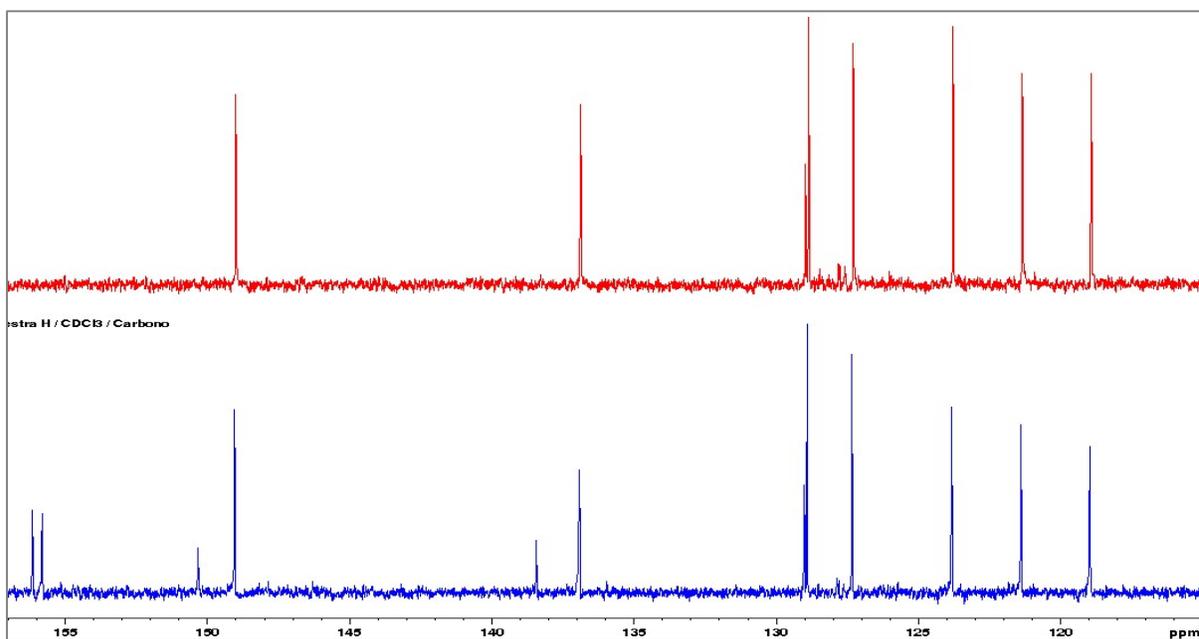


Figura 13. Espectro RMN ^{13}C (azul) y DEPT135 (rojo) para 8 (CDCl_3 , 115-160 ppm) 100 MHz).

El espectro RMN ^{13}C muestra 11 señales que se encuentran a valores altos de desplazamiento químicos debido a que son carbonos aromáticos. Se debe destacar, que los carbonos III, IV y V se encuentran en ambientes tan similares entre sí, que solo se logra ver una señal para estos 3 carbonos, esto explica porque se aprecian 11 y no 12 señales como se esperaría al apreciar la estructura de 8. Es importante destacar también a los carbonos 4' y I, que son los únicos que no se encuentran en ambientes similares a otros carbonos (ni siquiera entre ellos mismos), por lo que las señales que generan son solo debidas en cada caso a 1C. El experimento DEPT135 para 8 muestra 7 señales, por lo que 4 señales han desaparecido las cuales son precisamente las debidas a los carbonos cuaternarios 2', 6', 2, 2'', 4' y I; con lo cual hay coincidencia con lo esperado para este compuesto terpiridínico.

De esta forma, la asignación de desplazamientos químicos para cada C se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 14. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ^{13}C de 8.

Identificación	δ [ppm]	DEPT135*
2', 6'	156.15	0
2, 2''	155.80	0
4'	150.31	0
6, 6''	149.03	+
I	138.41	0
4, 4''	136.89	+
II, VI	128.98	+
III, IV, V	128.88	+
5, 5''	127.30	+
3, 3''	121.35	+
3', 5'	118.93	+

*Donde: + es CH (carbono terciario) o CH_3 (carbono primario) y 0 es C (carbono cuaternario).

6.6.4.2. Caracterización por RMN ^1H , ^{13}C y DEPT135 para 9

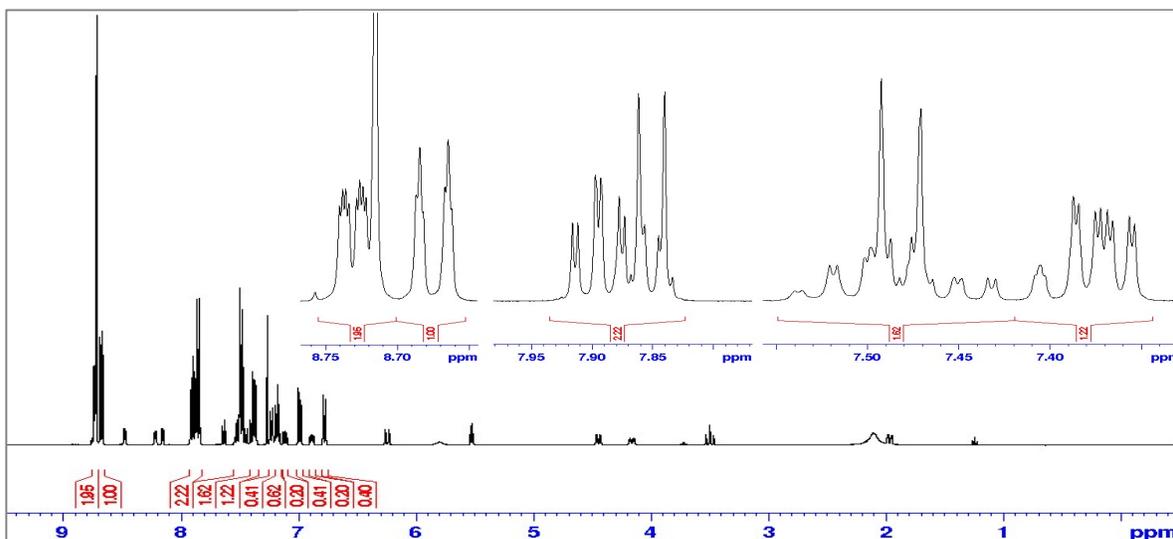


Figura 14. Espectro RMN ^1H para 9 (CDCl_3 , 0-10 ppm, 400 MHz).

En la estructura de 9, se ha perdido un H en la posición IV por la presencia de un átomo de Cl, por lo que el número de señales en RMN ^1H en este caso debe ser menor y en algunos casos la multiplicidad cambiara (comparado con 8). También hay que indicar que, al ser nuevamente una molécula con alta simetría, se verán señales generadas por hidrógenos con ambientes equivalentes. De esta forma, la señal a campo más alto es asignada a los hidrógenos 5 y 5'' con multiplicidad de doble doblete, seguida por un doblete debido a los hidrógenos III y V. La señal siguiente, se interpreta como un multiplete ya que se asigna a los hidrógenos 4, 4'', II y VI. Los hidrógenos 6 y 6'' solo cuentan con 1H vecinal (5 y 5'', respectivamente) por lo que se asigna una multiplicidad de doblete. Al campo más bajo, se encuentra un multiplete debido a que es provocado por los hidrógenos 3, 3'', 3' y 5'. De nuevo, a continuación, se relacionan los desplazamientos químicos con los diferentes hidrógenos:

Tabla 15. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ^1H de 9.

Identificación	δ [ppm]	Multiplicidad	Cantidad ^1H
3, 3''	8.740	d	2
3', 5'	8.715	s	2
6, 6''	8.682	d	2
4, 4'', II, VI	7.916-7.833	m	4
III, V	7.487	d	2
5, 5''	7.372	dd	2

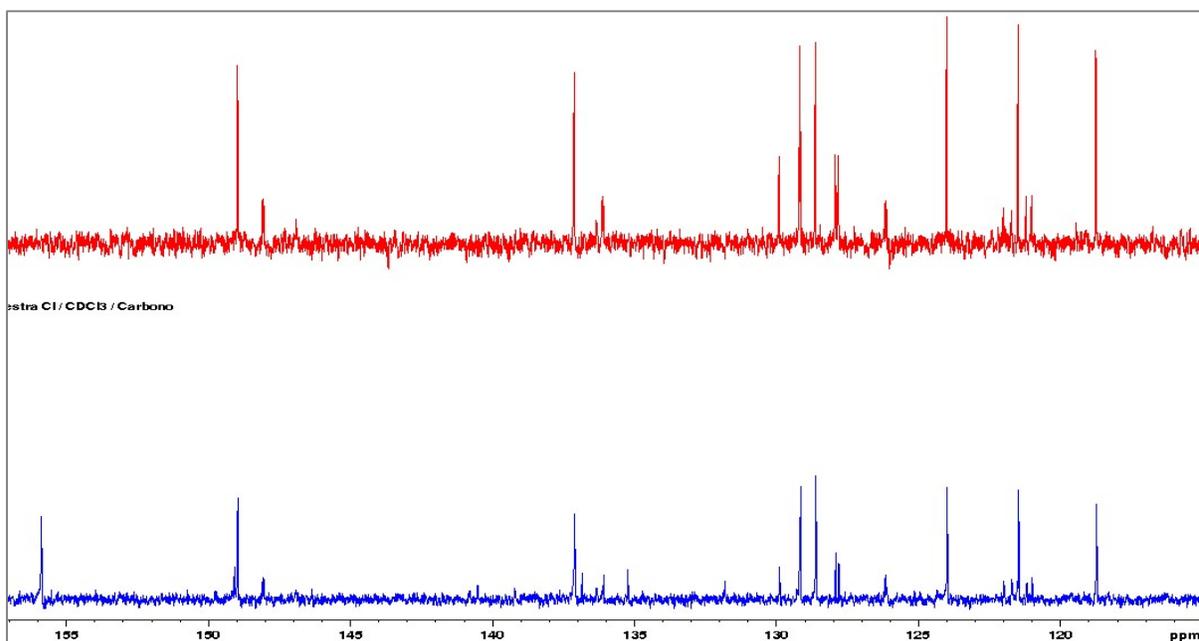


Figura 15. Espectro RMN ^{13}C (azul) y DEPT135 (rojo) para 9 (CDCl_3 , 115-160, 100 MHz).

En el espectro RMN ^{13}C de 9, se aprecian menos de las señales esperadas, lo cual es explicado a que algunos carbonos tienen desplazamientos químicos muy similares entre sí. Esto sucede para los carbonos 4', 6 y 6'' (los 3 generan 1 señal) y también para los carbonos 2', 6', 2 y 2'' (los 4 generan 1 señal). El resto de las señales, se encuentran a desplazamientos químicos diferentes por los que si se aprecian de acuerdo con lo esperado. El desplazamiento químico similar para algunos carbonos entre sí genera dificultad para la interpretación del experimento DEPT135, aun así, se puede decir que deben desaparecer 5 señales en el espectro que genera dicho experimento, puesto que en la estructura de 9 existe ese número de carbonos cuaternarios mientras que el resto son carbonos terciarios.

La relación de desplazamientos químicos con los carbonos para 9, se muestra a continuación:

Tabla 16. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ^{13}C de 9.

Identificación	δ [ppm]	DEPT135*
2', 6'	155.87	0
2, 2''	155.86	0
4'	149.07	0
6, 6''	148.96	+
4, 4''	137.10	+
I	136.83	0
IV	135.22	0
II, VI	129.18	+
III, V	128.60	+
5, 5''	123.97	+
3, 3''	121.45	+
3', 5'	118.71	+

*Donde: + es CH (carbono terciario) o CH_3 (carbono primario) y 0 es C (carbono cuaternario).

6.6.4.3. Caracterización por RMN ^1H , ^{13}C y DEPT135 para 10

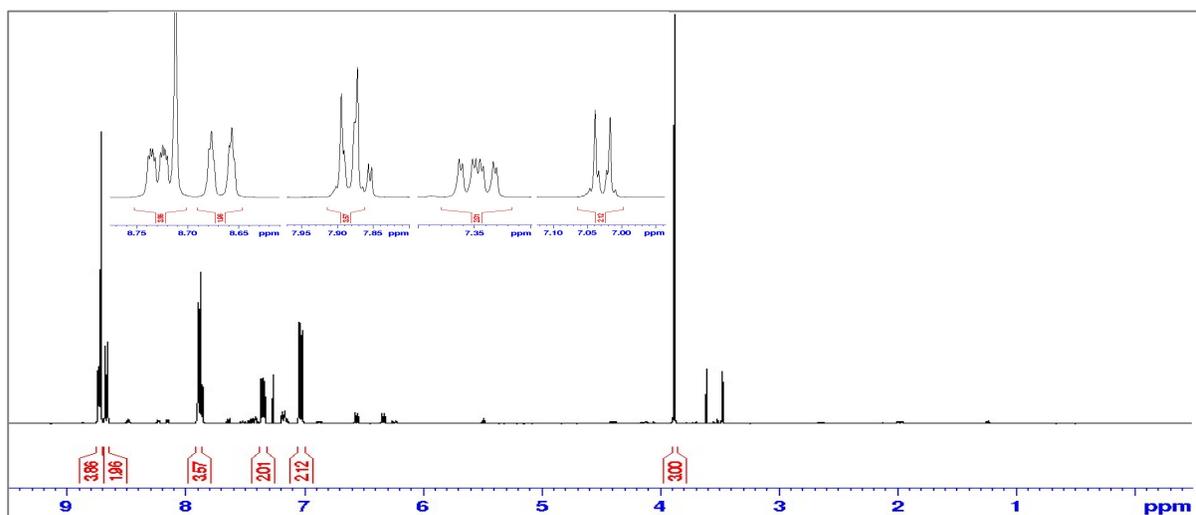


Figura 16. Espectro RMN ^1H para 10 (CDCl_3 , 0-10 ppm, 400 MHz).

La estructura de 9 presenta un nuevo C y 3 nuevos hidrógenos comparado con 8 y 9, puesto que ahora hay presente un grupo $-\text{OCH}_3$. Este grupo metoxi, va a generar una señal en el espectro RMN ^1H a campo alto (3.874 ppm), puesto que los hidrógenos de dicho grupo funcional se encuentran más apantallados, y al no tener hidrógenos vecinales la señal se presenta como un singlete. El resto de los protones van a aparecer a campo bajo similar a como se apreció en 8 y 9, por lo tanto, la siguiente señal se asigna a los hidrógenos 5 y 5'', con una multiplicidad de doble doblete por los protones vecinales que tienen. En el caso de los protones III y V, estos se presentan como un doblete puesto que solo tiene 1 H vecinal (II y VI, respectivamente). Los protones 4, 4'', II, VI muestran desplazamientos químicos similares por lo que se aprecian como un multiplete. Otro doblete es generado por los protones 6 y 6'' por solo tener a los protones 5 y 5'' como vecinales. De nuevo el conjunto de protones 3, 3'', 3' y 5' generan un multiplete por su cercanía en los valores de desplazamientos químicos. La relación entre protones y δ se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 17. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ^1H de 10.

Identificación	δ [ppm]	Multiplicidad	Cantidad ^1H
3, 3''	8.738	d	2
3', 5'	8.711	s	2
6, 6''	8.676	d	2
4, 4'', II, VI	7.901-7.852	m	4
III, V	7.348	d	2
5, 5''	7.033	dd	2
OCH_3	3.874	s	3

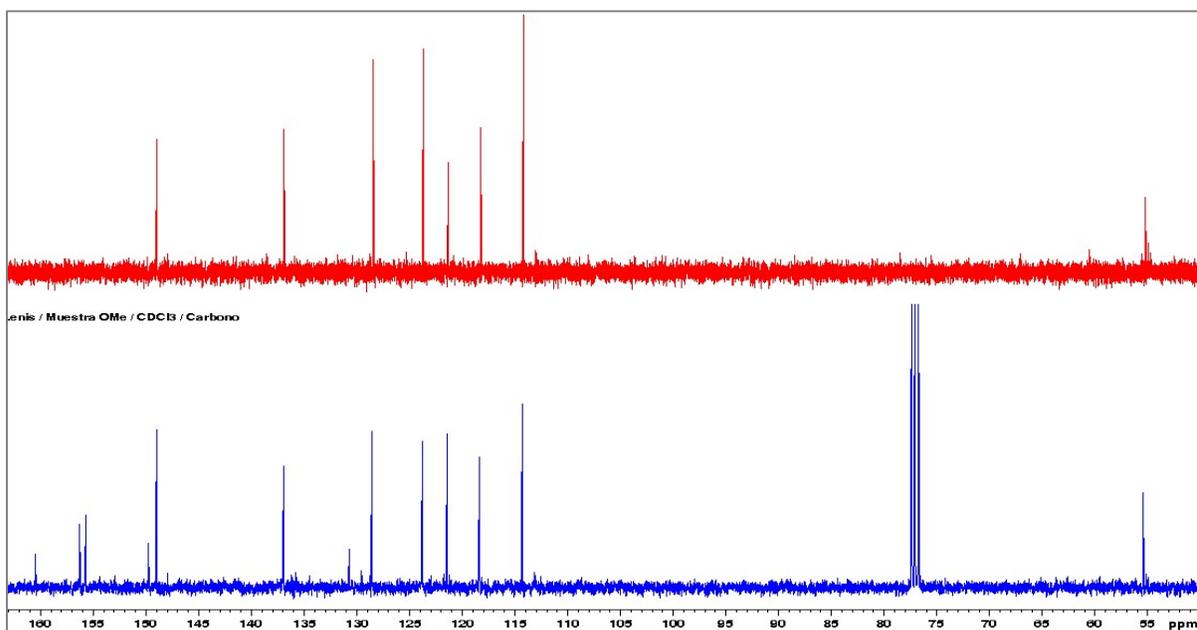


Figura 17. Espectro RMN ^{13}C (azul) y DEPT135 (rojo) para 10 (CDCl_3 , 50-165 ppm, 100 MHz).

La presencia del grupo metoxi aporta un nuevo C a la estructura de 10 (comparado con 8 y 9), el cual genera una señal a campo más alto (55.34 ppm). Los demás carbonos aparecen a desplazamientos químicos equivalentes a lo visto para los otros compuestos terpiridínicos, aun así, el C IV sí que se encuentra a campo más bajo puesto que está enlazado al O del $-\text{OCH}_3$. En cuanto al experimento DEPT135, las señales de los carbonos se encuentran a desplazamientos químicos suficientemente diferentes como para realizar una satisfactoria interpretación. Es por esto, que se puede decir que de 13 señales (espectro RMN ^{13}C), se disminuye a solo 8 señales en el espectro del experimento, puesto que los carbonos IV, 2', 6', 2, 2'', 4' y I son cuaternarios.

La relación entre cada C y su desplazamiento químico se muestra a continuación:

Tabla 18. Asignación de desplazamientos químicos (δ) en espectro RMN ^{13}C de 10.

Identificación	δ [ppm]	DEPT135*
IV	160.48	0
2', 6'	156.25	0
2, 2''	155.69	0
4'	149.75	0
6, 6''	148.97	+
4, 4''	136.91	+
I	130.65	0
II, VI	128.50	+
5, 5''	123.75	+
3, 3''	121.37	+
3', 5'	118.29	+
III, V	114.27	+
OCH_3	55.34	+

*Donde: + es CH (carbono terciario) o CH_3 (carbono primario) y 0 es C (carbono cuaternario).

Al comparar las señales de los espectros obtenidos en este trabajo y lo mostrado por Karimi y colaboradores (Karimi et al., 2020) o por Kharadi (Kharadi et al., 2015) se logran apreciar grandes similitudes espectrales para todas las señales tanto de ^1H como de ^{13}C en los tres compuestos, solo con pequeñas diferencias en los valores de δ [ppm] que pueden deberse probablemente a la diferencia de equipos RMN en los que se realizaron las mediciones. Todo lo anterior, corrobora la correcta síntesis de los compuestos 8, 9 y 10 bajo la metodología planteada en este trabajo.

6.6.5. Caracterización por MS

A continuación, se presentan los espectros de MS para los derivados de terpiridina sintetizados y adicionalmente, se muestran las fragmentaciones posibles dependiendo de las señales de m/z encontradas en los espectros. Se debe aclarar, que en todos los casos se explican las fragmentaciones de mayor intensidad y relevancia.

6.6.5.1. Caracterización por MS para 8

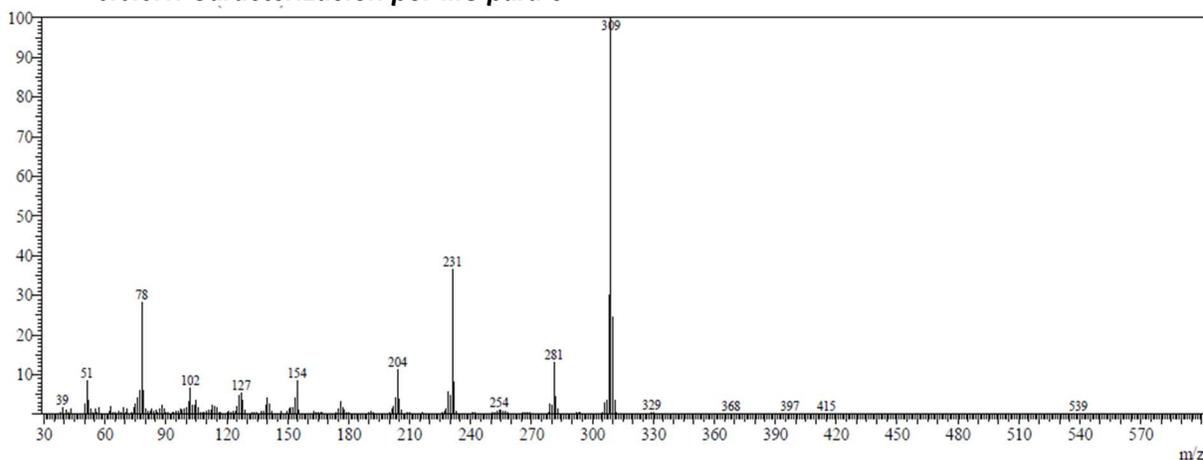


Figura 18. Espectro de MS (Sonda sólidos, 30-400 MHz) para 8.

El espectro de MS para 8, muestra el pico del ion molecular $[\text{M}]^+$ con una $m/z= 309$, que a su vez es el pico base, es decir, el de mayor intensidad. Así mismo, se aprecia un pico con $m/z= 281$ que se atribuye al fragmento generado por la pérdida del radical $\text{HCNH}\cdot$ con $m/z= 28$ a partir del $[\text{M}]^+$. La pérdida de uno de los anillos piridínicos ($m/z= 78$) partiendo del $[\text{M}]^+$, genera el fragmento con $m/z= 231$, el cual a su vez sufre la pérdida de la molécula neutra HCN con $m/z= 27$, dando el fragmento con $m/z= 204$. Partiendo de $[\text{M}]^+$, se puede obtener un anillo piridínico cargado positivamente ($m/z= 78$) que puede perder la especie neutra HCN ($m/z= 27$) y generar el catión C_4H_3^+ con $m/z= 51$.

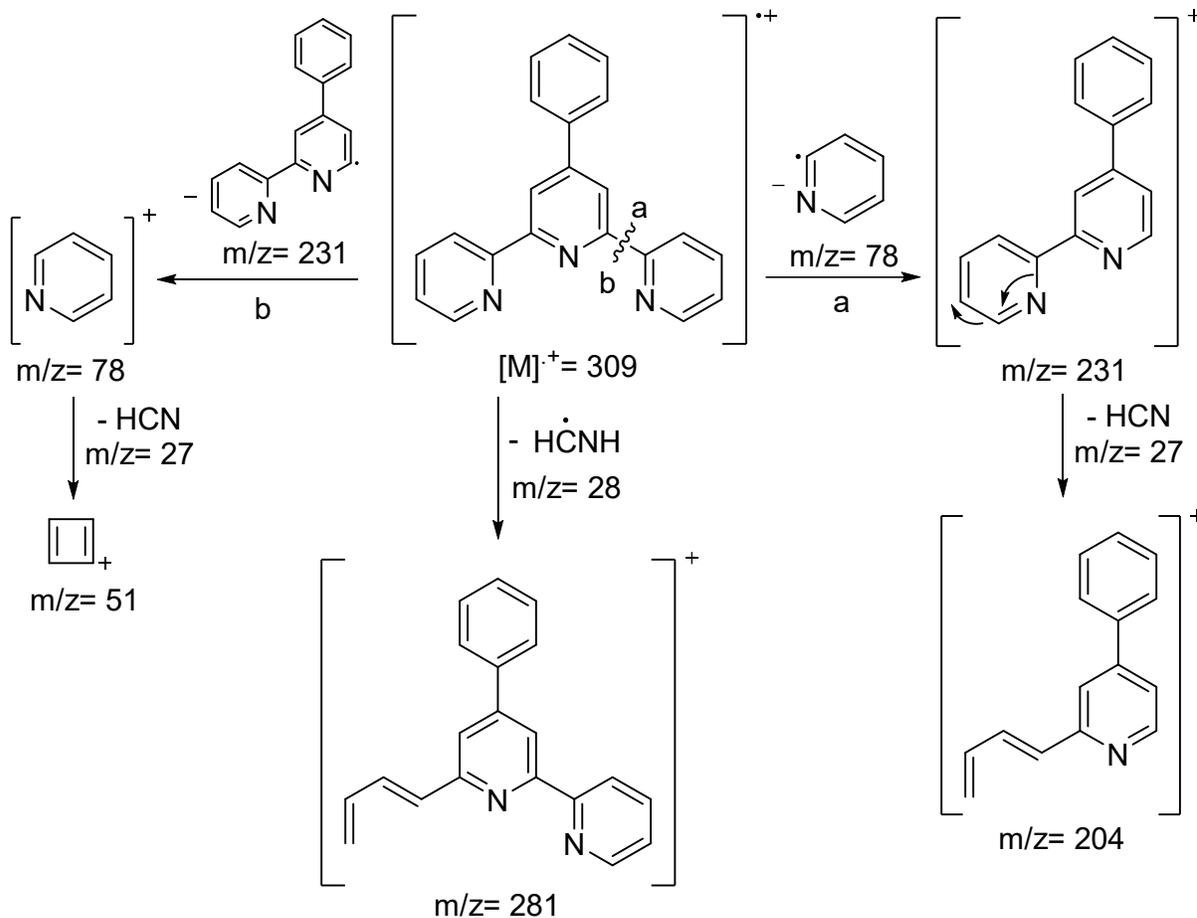


Figura 19. Fragmentaciones más representativas para 8 de acuerdo con su espectro de MS.

6.6.5.2. Caracterización por MS para 9

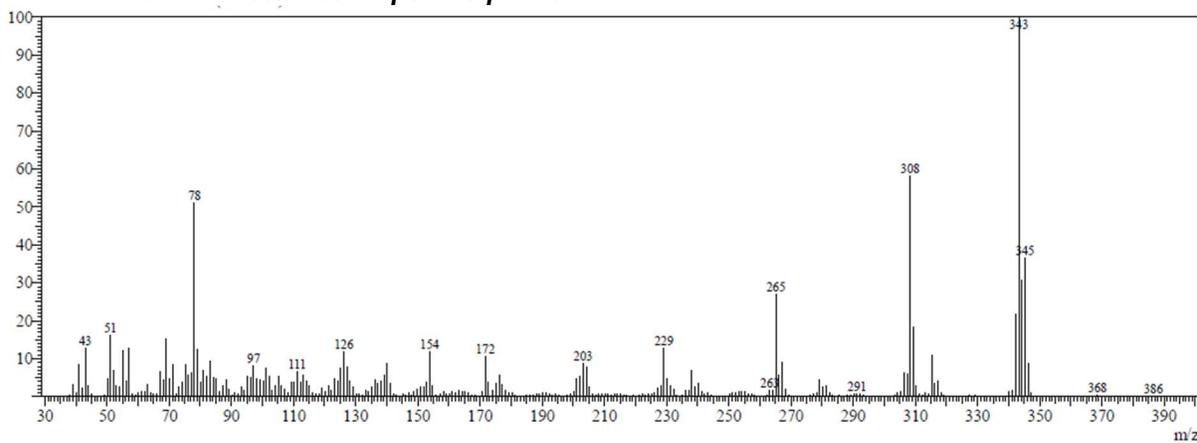


Figura 20. Espectro de MS (Sonda sólidos, 30.00-400.00 MHz) para 9.

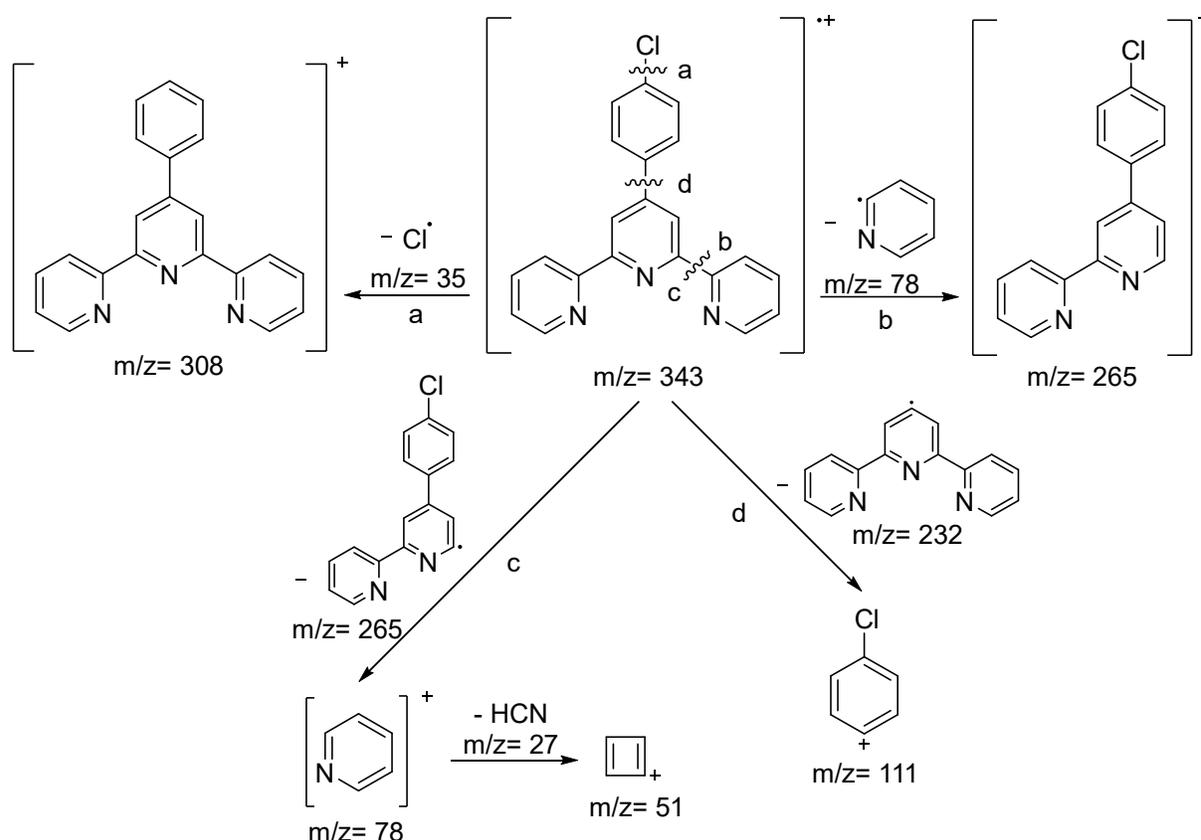


Figura 21. Fragmentaciones más representativas para 9 de acuerdo con su espectro de MS.

Para 9, el espectro de MS muestra el pico del ion molecular $[M]^+$ con una m/z= 343, que nuevamente también es el pico base. Aparece un pico con m/z= 345, lo que se atribuye al isotopo ^{37}Cl , que se puede asumir como una evidencia de la presencia de este halógeno en la estructura de la molécula analizada. Uno de los picos de mayor abundancia en el espectro posee una m/z= 308, lo cual se debe al fragmento que surge tras la pérdida de una especie con m/z= 35, lo que se atribuye al Cl· unido en la posición 4 del anillo bencénico. También se evidencia la pérdida de uno de los anillos piridínicos (como un radical) desde el $[M]^+$, lo que provoca el fragmento con m/z= 265. Nuevamente desde el $[M]^+$, la fragmentación del anillo bencénico junto con el Cl unido a los tres anillos piridínicos, genera el fragmento con m/z= 111. Adicionalmente, al quedar el anillo piridínico como catión, se genera el fragmento m/z= 78 que nuevamente puede perder HCN (m/z= 27) y generar el fragmento m/z= 51 correspondiente al catión $C_4H_3^+$.

6.6.5.3. Caracterización por MS para 10

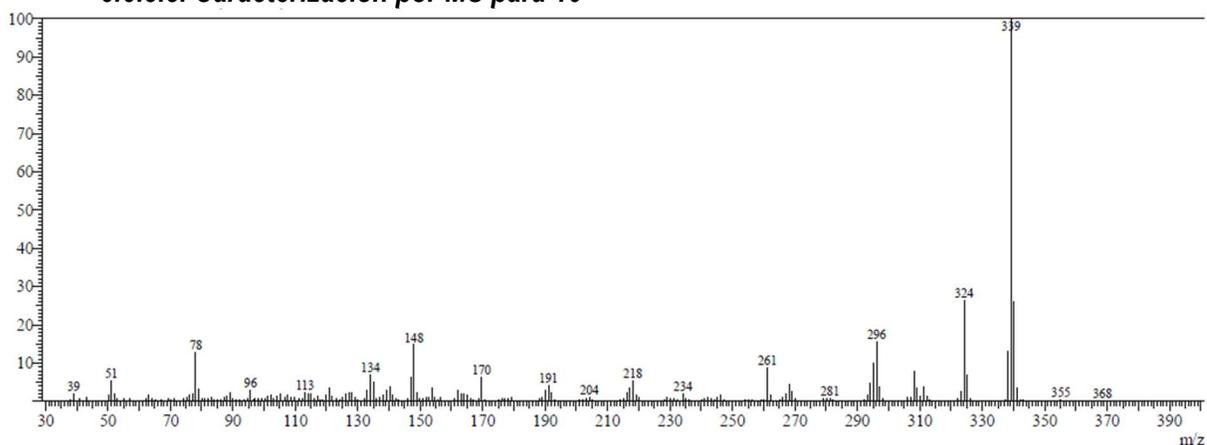


Figura 22. Espectro de MS (Sonda sólidos, 30.00-400.00 MHz) para 10.

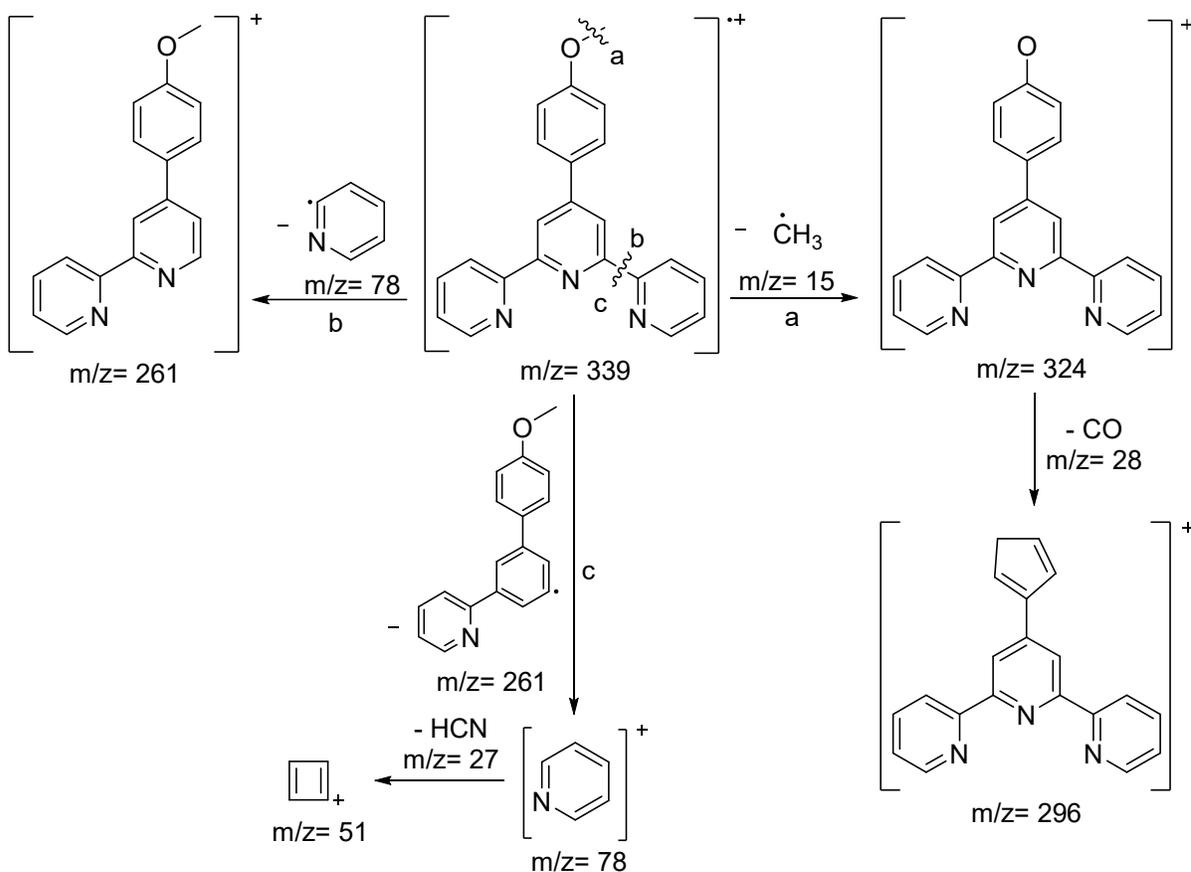


Figura 23. Fragmentaciones más representativas para 10 de acuerdo con su espectro de MS.

Para el derivado terpiridínico 10, su espectro de MS muestra el pico del $[M]^+$ con una m/z= 339, siendo también el pico base. Un pico con alta abundancia con m/z= 324, es atribuido a la pérdida del metilo (CH_3 , m/z= 15) desde el $[M]^+$, por lo que queda el fragmento con m/z= 324. Con este último fragmento, se genera la pérdida de la molécula neutra CO (m/z= 28), provocando un fragmento (m/z= 296) que se caracteriza por la presencia de un anillo de 5C, de lo que previamente era un anillo bencénico de 6C. Partiendo del $[M]^+$, se da la pérdida de un fragmento de m/z= 261, que deja un pequeño fragmento de

$m/z=78$, que corresponde como ya se ha mencionado, a uno de los anillos piridínicos. Desde dicho anillo, se da también la pérdida de la molécula HCN ($m/z=27$), lo que provoca un fragmento de $m/z=51$ ($C_4H_3^+$). Adicionalmente, la pérdida del anillo piridínico como un radical desde el $[M]^+$, provoca el fragmento catiónico con $m/z=261$.

De este modo, en general se logra apreciar que los picos de mayor intensidad encontrados en los espectros de MS para 8, 9 y 10 son debidos a fragmentos que coinciden con la estructura esperada. Adicionalmente, la m/z del ion molecular coincide en los tres casos con la masa molecular (MM) de dichos compuestos terpiridínicos.

6.7. SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE COORDINACIÓN CON 8, 9 O 10 COMO LIGANDO

La síntesis de los complejos **15a-d**, **16a-d** y **17a-d**, se lleva a cabo por medio de una ruta de síntesis directa entre la sal del metal y el ligando en una relación molar 1:2, respectivamente. La generación del complejo se hace evidente por el repentino cambio de coloración de la mezcla de reacción desde incolora hasta roja (**15a**, **16a** y **17a**), violeta (**15b**, **16b** y **17b**), amarilla (**15c**, **16c** y **17c**) o verde (**15d**, **16d** y **17d**) como se puede apreciar en los Anexos 2-13. Ahora bien, tras el cambio de coloración, se puede decir que ya se tiene el complejo formado, pero en solución puesto que el anión Cl^- proveniente de la sal metálica disuelta, no es un contraión capaz de soportar la carga de todo el catión (Metal-Ligando) para permitirle precipitar. Así pues, con el fin de aislar el complejo en forma de un sólido, es que se hace necesario realizar la adición de un exceso de una solución 0.5 M de perclorato de sodio, puesto que el anión perclorato (ClO_4^-) si es capaz de soportar la carga catiónica, de acuerdo con lo indicado por Indumathy y colaboradores (Indumathy et al., 2007). Esto se hace evidente puesto que la adición del perclorato genera la precipitación progresiva de un sólido (Anexos 2-13) que tras filtración al vacío y lavados con MeOH además de secado a $60\text{ }^\circ\text{C}$, presentan la misma coloración de las soluciones previas dando un indicio de que dicho sólido es el complejo previamente obtenido. Posteriormente se realiza un proceso de purificación de los complejos por recristalización en MeOH:ACN (2:1) y los cristales obtenidos se filtran al vacío y se dejan secar a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante toda la noche, obteniendo los siguientes rendimientos de reacción:

Tabla 19. Rendimientos de reacción para los complejos de coordinación **15a-d**, **16a-d** y **17a-d**.

Complejo de coordinación	Masa de producto [g]	Rendimiento de Reacción [%]
$[Co(8)_2](ClO_4)_2$, 15a	0.198	89.52
$[Fe(8)_2](ClO_4)_2$, 15b	0.194	88.58
$[Mn(8)_2](ClO_4)_2$, 15c	0.177	80.45
$[Ni(8)_2](ClO_4)_2$, 15d	0.130	57.78
$[Co(9)_2](ClO_4)_2$, 16a	0.163	68.78
$[Fe(9)_2](ClO_4)_2$, 16b	0.167	71.37
$[Mn(9)_2](ClO_4)_2$, 16c	0.151	64.26
$[Ni(9)_2](ClO_4)_2$, 16d	0.154	64.98
$[Co(10)_2](ClO_4)_2$, 17a	0.212	90.21
$[Fe(10)_2](ClO_4)_2$, 17b	0.167	71.98
$[Mn(10)_2](ClO_4)_2$, 17c	0.154	66.09
$[Ni(10)_2](ClO_4)_2$, 17d	0.177	75.32

De acuerdo con esto, en todos los casos los complejos se obtienen con buenos rendimientos, llegando incluso a valores de más del 90%. Esto puede ser un primer indicio de una buena capacidad de actuar

como agentes quelantes de metales por parte de los compuestos terpiridínicos sintetizados (8, 9 y 10), ya que el porcentaje de conversión (visto como rendimiento de reacción) es en todos los casos aceptable, por lo que se puede pensar que los ligandos fácilmente pueden captar los metales usados. Otra evidencia de esto es que el cambio de coloración (y por ende formación del complejo) de las soluciones tras mezclar la solución del ligando con la de la sal metálica sucede muy rápido, lo que indica una alta tendencia y facilidad a formar complejos.

6.8. CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE COORDINACIÓN CON 8, 9 O 10 COMO LIGANDO

6.8.1. Caracterización por FTIR de complejos de coordinación con 8, 9 o 10 como ligando

De manera general, todos los complejos sintetizados muestran espectros IR (Anexos 14-37) con bandas similares a las encontradas en los espectros de los ligandos 8, 9 y 10 pero desplazadas a valores de número de onda [cm^{-1}] diferentes, siendo esto un indicio de la formación de los complejos. Adicionalmente, otras diferencias encontradas entre espectros de ligandos y complejos radican en la presencia de bandas debidas a vibraciones dentro y fuera del plano para el ClO_4^- , además de las vibraciones generadas por los enlaces Metal-N, encontradas en la zona de número de onda más bajo del espectro.

A modo de ejemplo, se muestra la interpretación realizada para los espectros IR de 15a, 16a y 17a donde se puede apreciar lo anteriormente mencionado:

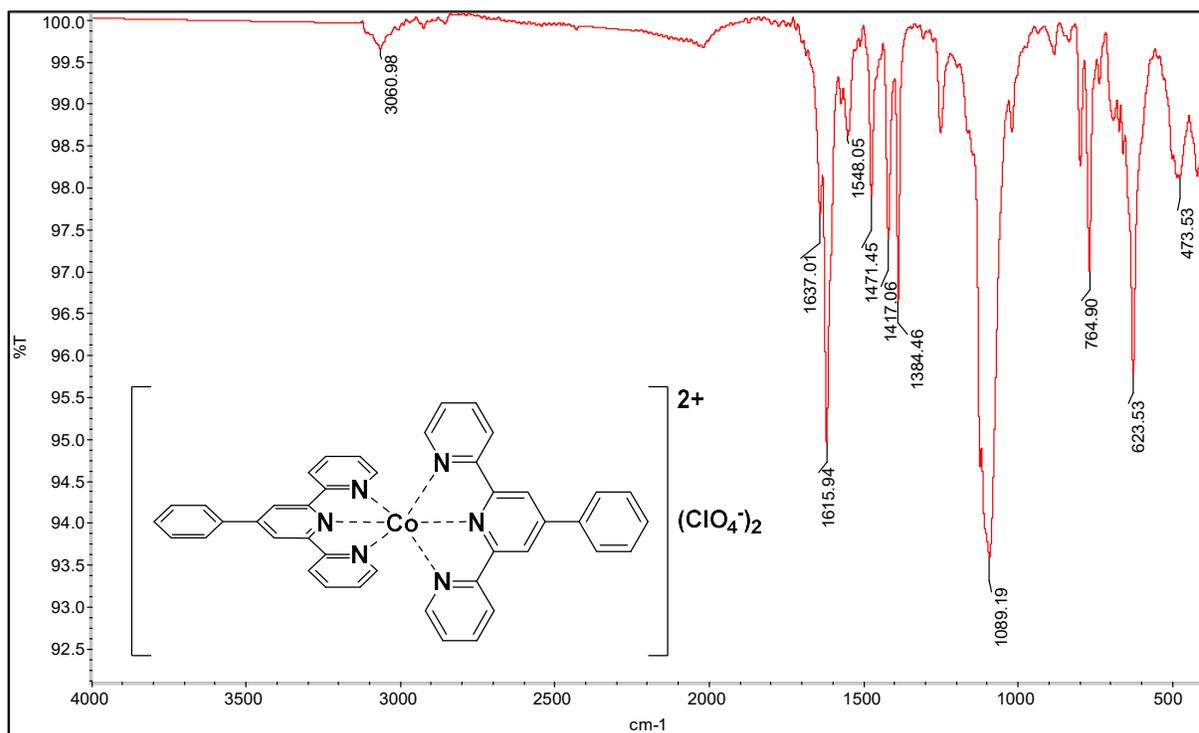


Figura 24. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de **15a**, $[\text{Co}(\mathbf{8})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Tabla 20. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **15a**, $[\text{Co}(\mathbf{8})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Número de onda [cm^{-1}]	Movimiento
3060.98	Elongación C-H aromática

1615.94-1548.05	Elongaciones C=C aromático
1471.45	Elongación C=N aromático
1384.46	Elongación C-H esqueleto piridina
1089.19	Vibración en el plano del ClO ₄ ⁻
764.90	Flexión C-H aromático
623.53	Vibración fuera del plano del ClO ₄ ⁻
473.53	Vibración Co-N

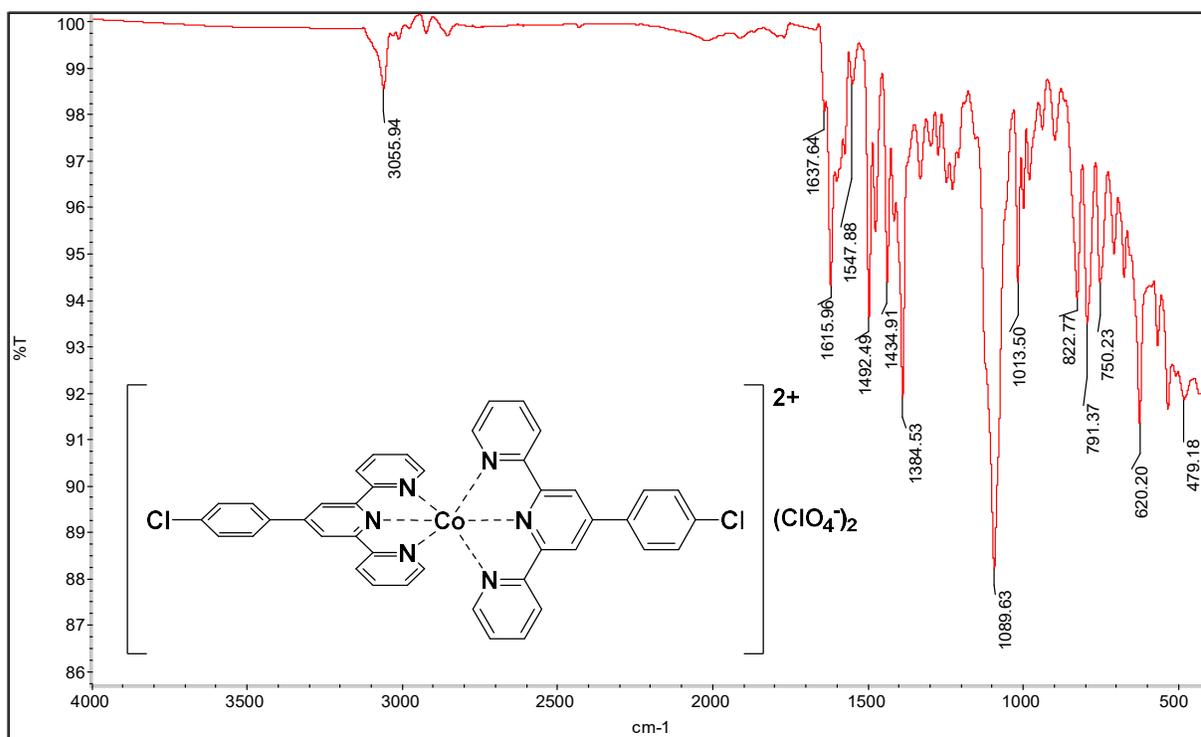


Figura 25. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm⁻¹) de **16a**, [Co(9)₂](ClO₄)₂.

Tabla 21. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **16a**, [Co(9)₂](ClO₄)₂.

Número de onda [cm ⁻¹]	Movimiento
3055.94	Elongación C-H aromática
1615.96-1547.88	Elongaciones C=C aromático
1492.49	Elongación C=N aromático
1384.53	Elongación C-H esqueleto piridina
1089.63	Vibración en el plano del ClO ₄ ⁻ y Flexión C-Cl
791.37	Elongación C-Cl
620.20	Vibración fuera del plano del ClO ₄ ⁻
479.18	Vibración Co-N

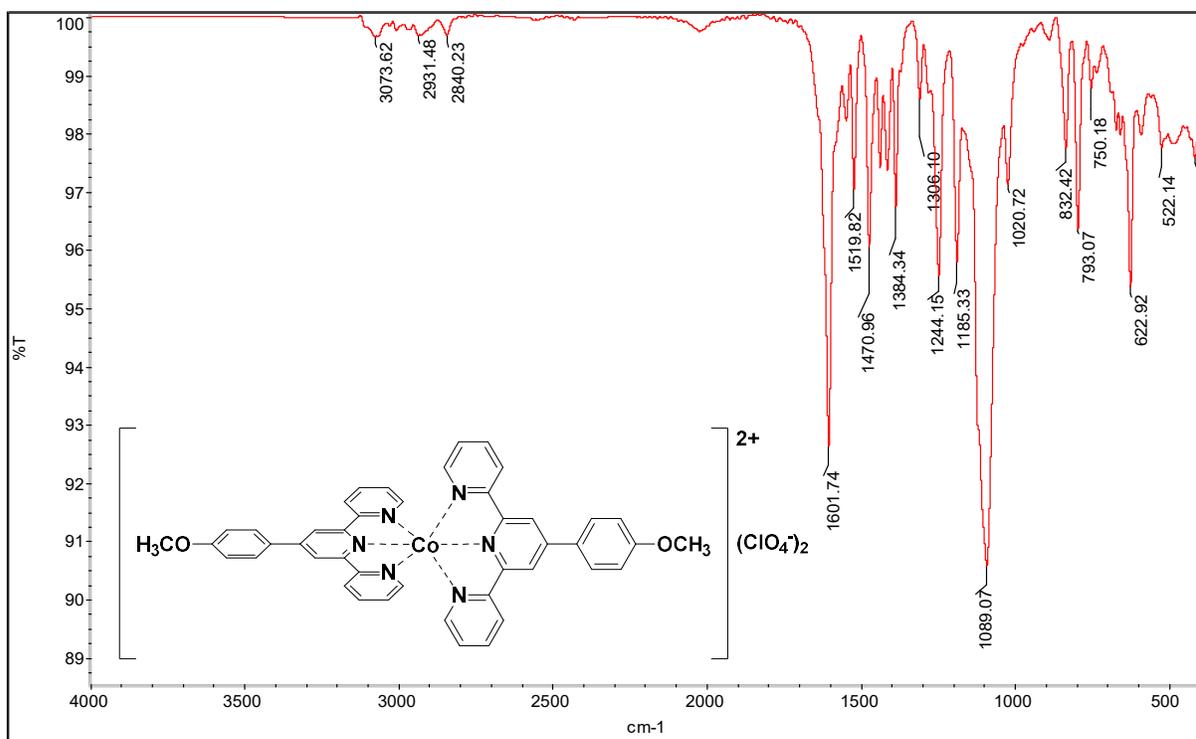


Figura 26. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de **17a**, $[\text{Co}(10)_2](\text{ClO}_4)_2$.

Tabla 22. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **17a**, $[\text{Co}(10)_2](\text{ClO}_4)_2$.

Número de onda [cm^{-1}]	Movimiento
3073.62	Elongación C-H aromático
2931.48, 2840.23	Elongación C-H alifático
1601.74-1530.34	Elongación C=C aromático
1470.96	Elongación C=N aromático
1384.34	Elongación C-H esqueleto piridina
1244.15	Elongación C-O-C simétrica
1185.33	Flexión C-H aromático en el plano
1089.07	Vibración en el plano del ClO_4^- y Elongación C-O-C asimétrica
832.42	Flexión C-H aromático fuera del plano
793.07	Flexión C-H alifático
622.92	Vibración fuera del plano del ClO_4^-
522.14	Vibración Co-N

Para los complejos **15b-d**, **16b-d** y **17b-d** se muestran sus espectros IR y la interpretación de estos en la sección de Anexos.

6.8.2. Caracterización por UV-Vis de complejos de coordinación con **8**, **9** o **10** como ligando

Para los espectros de los complejos **15a**, **16a** y **17a** (figura 27), las bandas a menores longitudes de onda (λ) son debidas como previamente se dijo, a la transición $\pi - \pi^*$ dentro de los restos aromáticos del ligando (anillos piridínicos y bencénico) y así mismo las bandas a mayores λ , se deben a la transición de TCIL, entre orbitales π de los anillos piridínicos con el anillo bencénico del ligando en cuestión. Ahora bien, es evidente que ambas bandas en los 3 complejos se encuentran a longitudes de onda mayores que en los ligandos, por lo que se está generando un desplazamiento batocrómico (energía más baja) lo cual es lo

esperado debido a la formación de los enlaces covalentes entre los N (del ligando) y el catión metálico (Co^{2+} en estos casos). En adición, es notable como en el complejo **17a**, la banda más intensa es la que se encuentra a mayor λ (330.0 nm), siendo una banda que en el espectro del ligando solo, casi no es apreciable, por lo tanto, en este complejo la transición de TCIL es más efectiva que para el ligando solo. También aunque menos notorias, se encuentran bandas por encima de 500.0 nm en los tres complejos, que corresponden a las transiciones de transferencia de carga desde el metal al ligando (TCML), que en este caso sería: $\text{Co}^{\text{II}}(\text{d}\pi) - \pi^*(\text{ligando})$ (Mughal et al., 2020).

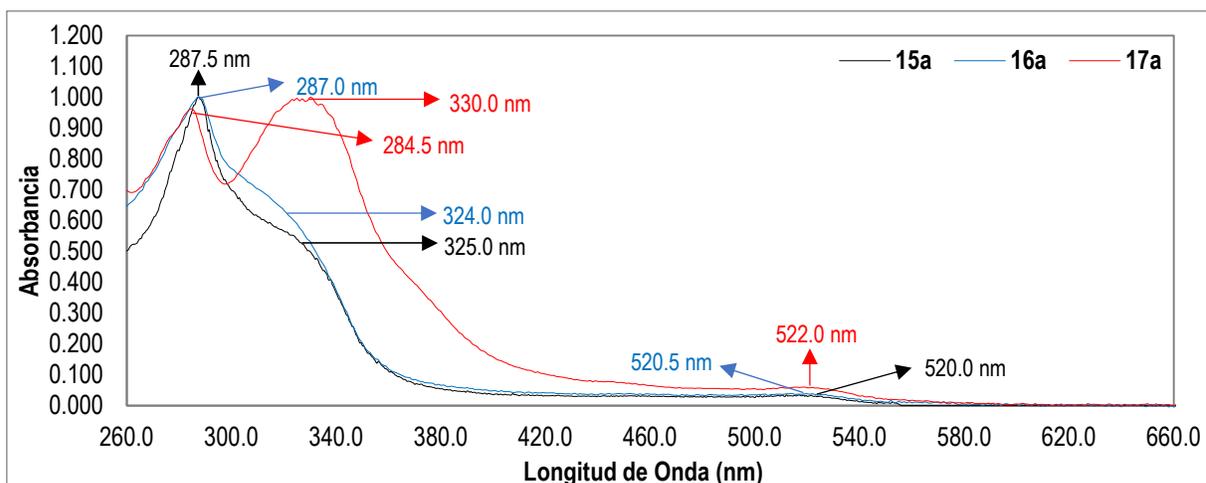


Figura 27. Espectro UV-Vis (ACN, 200.0-800.0 nm, 10 mg/L en cada caso) para **15a** (negro), **16a** (azul) y **17a** (rojo).

Para **15b**, **16b** y **17b** (figura 28) de nuevo existen dos bandas correspondientes a transiciones propias del ligando y también muestran un desplazamiento batocrómico, pero adicionalmente se encuentra una banda de considerable intensidad que se encuentra en la región del visible, que en los 3 casos es apreciable y que es debida a la transición TCML, es decir, $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{d}\pi) - \pi^*(\text{ligando})$ (Mukherjee et al., 2018). Así como en el complejo **17a**, en el complejo **17b** hay una mayor absorbancia para la banda que se encuentra por encima de 300.0 nm (326.5 nm en este caso), por lo que de nuevo se puede decir que la transición de TCIL es más efectiva.

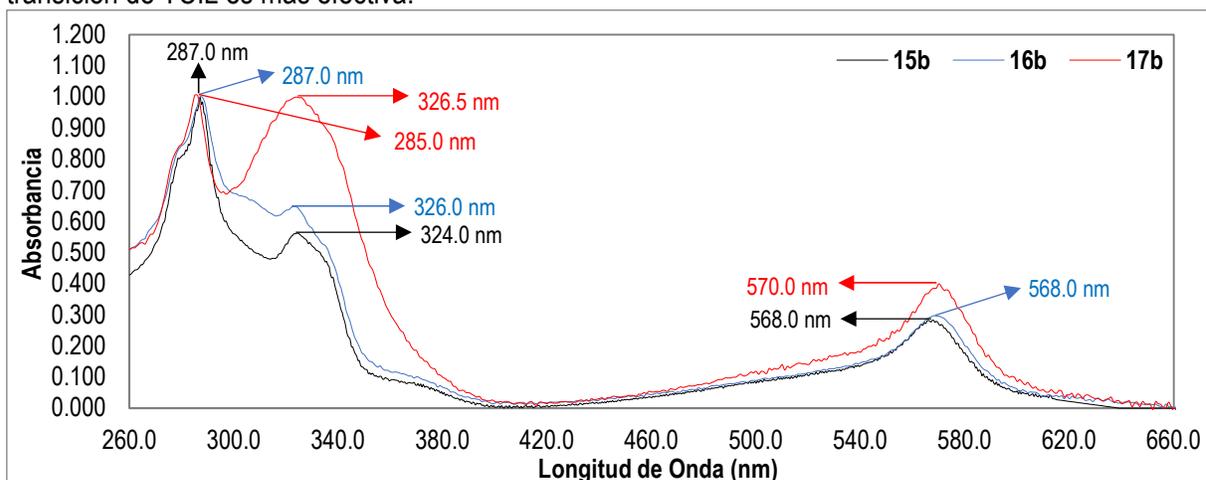


Figura 28. Espectro UV-Vis (ACN, 200.0-800.0 nm, 10 mg/L en cada caso) para **15b** (negro), **16b** (azul) y **17b** (rojo).

En el caso de **15c**, **16c** y **17c** (figura 29) se encuentran nuevamente dos bandas a longitudes de onda mayores que las encontradas para los ligandos solos provocado por la mayor estabilidad. Es notable de nuevo que el complejo con el ligando con el sustituyente -OCH₃, presenta la banda de mayor longitud de onda (344.0 nm) como la de mayor absorbancia, lo cual se explica por lo previamente indicado para **17a** y **17b**.

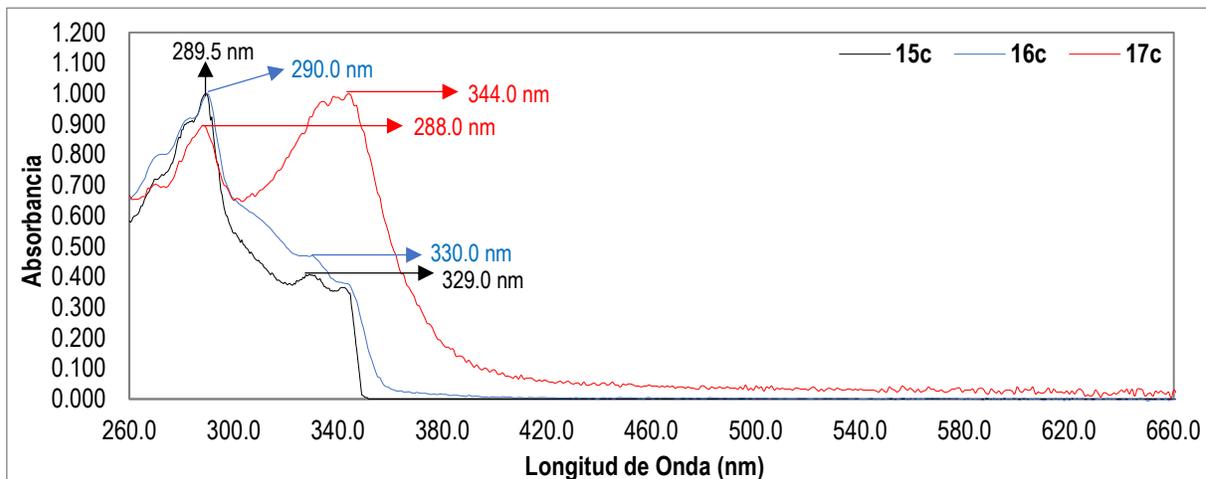


Figura 29. Espectro UV-Vis (ACN, 200.0-800.0 nm, 10 mg/L en cada caso) para **15c** (negro), **16c** (azul) y **17c** (rojo).

En los espectros de **15d**, **16d** y **17d** (figura 30) se ve un comportamiento similar que para los complejos **15c**, **16c** y **17c**, es decir, hay dos bandas con λ mayores comparadas con las de los ligandos de partida, debido a la mayor estabilidad que genera la formación de los complejos.

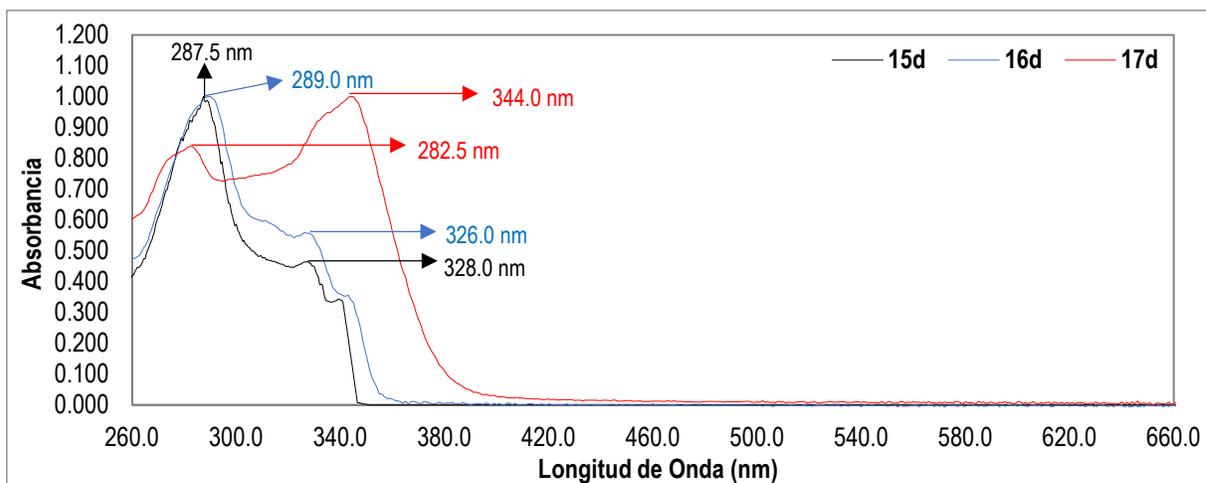


Figura 30. Espectro UV-Vis (ACN, 200.0-800.0 nm, 10 mg/L en cada caso) para **15d** (negro), **16d** (azul) y **17d** (rojo).

En general, el desplazamiento batocrómico de todas las bandas en los espectros de los complejos sintetizados, permiten indicar que los 3 ligandos son capaces de formar complejos con considerable estabilidad cuando los iones metálicos son Co(II), Fe(II), Mn(II) y Ni(II), aunque es claro que solo con esta información no se puede afirmar esto con tanta certeza, pero si es un indicio.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. CONCLUSIONES

Se ha logrado llevar a cabo la optimización de la síntesis de tres 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridinas (8, 9 y 10) realizando un Diseño Experimental 3x2 y haciendo uso de la reacción de Kröhnke mediada por calentamiento por IMO, obteniendo una PMO de 70 W y un TI de 12 min como condiciones óptimas de reacción (corroboradas con un equipo diseñado para síntesis asistida por microondas), con las cuales se alcanzaron buenos rendimientos de reacción, que son mayores que los obtenidos por CC. Con lo cual se ha logrado reducir considerablemente los tiempos de reacción e incrementar los rendimientos.

Así mismo, estos compuestos, pudieron ser adecuadamente caracterizados por medio de sus propiedades físicas: punto de fusión; técnicas espectroscópicas: FTIR, UV-Vis, RMN ¹H y ¹³C como también espectrométricas: MS, encontrando que la ruta planteada en este trabajo permite la correcta obtención de los compuestos terpiridínicos.

Adicionalmente se logró también la síntesis de doce (12) complejos de coordinación usando cuatro (4) iones metálicos diferentes y 8, 9 y 10, encontrando que los rendimientos son aceptables e incluso altos demostrando de manera temprana la buena capacidad de quelación por parte de estos compuestos terpiridínicos.

Dichos complejos se caracterizaron por FTIR y UV-Vis encontrando bandas en IR debidas a los enlaces Metal-N y al ClO₄⁻ mientras que las bandas de absorción muestran un corrimiento batocrómico indicando una mayor estabilidad por la formación del complejo, por lo que esto en conjunto indica que efectivamente se han logrado sintetizar los complejos esperados.

7.2. RECOMENDACIONES

Debido a que el microondas modificado Whirpool no permite realizar cambios bajos de potencia puesto que su PMO solo se puede cambiar en porcentajes de 10 en 10, se hace necesario realizar ensayos adicionales en los que se use un equipo microondas que permita realizar cambios no tan altos, pero si un poco mayores que la condición óptima obtenida (PMO= 70 W), puesto que de esta forma puede que el rendimiento logre aumentar más de lo obtenido en el presente trabajo.

Puesto que el microondas modificado no cuenta con agitación magnética, sería útil buscar una alternativa que permita de alguna manera que la mezcla de reacción este siempre en constante agitación para así contrarrestar un poco el sobrecalentamiento a PMO más altas y además mantener la interacción constante entre reactivos, evitando tener que agitar manualmente el balón de reacción luego de cada ciclo de irradiación.

Con el ánimo de posiblemente incrementar el rendimiento de reacción, se recomienda realizar ensayos en los que se hagan variaciones en los siguientes factores: cantidad de reactivos iniciales, tiempo de agitación y temperatura a la cual se realiza la reacción para la obtención del intermediario además de la cantidad y la concentración del NH₄OH.

Dado que la síntesis de complejos de coordinación (usando los compuestos terpiridínicos obtenidos como ligandos) se ha podido llevar a cabo de manera satisfactoria y con buenos rendimientos de reacción, se recomienda seguir realizando estudios con esos complejos tanto para caracterizarlos adecuadamente como para empezar a usarlos en algunas de las múltiples aplicaciones que se han mencionado.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Anito, D. A., Wang, T. X., Liang, H. P., Ding, X., & Han, B. H. (2021). Bis(terpyridine) Ru(III) complex functionalized porous polycarbazole for visible-light driven chemical reactions. *Polymer Chemistry*, 12(31), 4557–4564. <https://doi.org/10.1039/d1py00527h>
- Arteaga, D. A. (2014). Diseño, síntesis y estudios electrónicos de nuevos sistemas fotoactivos basados en el modelo dador- π -aceptor y su aplicación en electrónica orgánica y en celdas solares sensibilizadas por pigmentos [Tesis Doctoral]. Santiago de Cali: Universidad del Valle.
- Bonnet, V., Mongin, F., Trécourt, F., Quéguiner, G., & Knochel, P. (2001). Preparation of polyfunctional pyridines by a palladium(0)-catalyzed cross-coupling of functionalized aryl Grignard reagents. *Tetrahedron Letter*, 42, 5717–5719.
- Campo, J. (2009). Síntesis orgánica asistida por microondas. Obtención de enol carbamatos, tetrahidroisoquinolinas, benzoazepinas, tiazolinas, sulfuros de fosfoles, isoflavonas, arilcumarinas, cumarinocumarinas y núcleos de dedrimeros. Aplicaciones. *Universidad de Santiago de Compostela*.
- Camel, V. (2001). Recent extraction techniques for solid matrices - Supercritical fluid extraction, pressurized fluid extraction and microwave-assisted extraction: Their potential and pitfalls. In *Analyst* (Vol. 126, Issue 7, pp. 1182–1193). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/b008243k>
- Cao, L. H., Xu, Q. Q., Zang, S. Q., Hou, H. W., & Mak, T. C. W. (2013). First three-dimensional self-penetrating coordination polymer containing rare (10,3)-d subnets: Synthesis, structure, and properties. *Crystal Growth and Design*, 13(5), 1812–1814. <https://doi.org/10.1021/cg400191x>
- Castro Agudelo, B., Ochoa, C., & Sierra, C. A. (2012). Orgánica y Bioquímica Synthesis of 4-phenyl-substituted-terpyridines and their potential use for the determination of mercury síntese de substituídas 4-fenil-terpyridines e sua posterior utilização na determinação de mercúrio. In *Rev. Colomb. Quím* (Vol. 41, Issue 2).
- Castro Agudelo, B., Ochoa-Puentes, C., Rodríguez-Córdoba, W., Reiber, A., & Sierra, C. A. (2015). *Synthesis, characterization, X-ray crystal structure and DFT calculations of 4-[2,2':6',2'']-terpyridin-4-yl)phenol* (Vol. 44, Issue 3).
- Constable, E. C., Lewis, J., Liptrot, M. C., & Raithby, P. R. (1990). The coordination chemistry of 4'-phenyl-2,2':6', 2''-terpyridine; the synthesis, crystal and molecular structures of 4'-phenyl-2,2':6',2''-terpyridine and bis(4'-phenyl-2,2':6',2''-terpyridine)nickel(II) chloride decahydrate. *Inorganica Chimica Acta*, 178(1), 47–54. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)88132-3](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)88132-3)
- Destandau, E., Michel, T., & Elfakir, C. (2013). Microwave-assisted extraction. *RSC Green Chemistry*, 113–156. <https://doi.org/10.1039/9781849737579-00113>
- Duprez, V., Biancardo, M., Spanggaard, H., & Krebs, F. C. (2005). Synthesis of conjugated polymers containing terpyridine-ruthenium complexes: Photovoltaic applications. *Macromolecules*, 38(25), 10436–10448. <https://doi.org/10.1021/ma051274f>
- Heller, M., & Schubert, U. S. (2003). Syntheses of Functionalized 2,2': 6',2''-Terpyridines. *Eur. J. Org. Chem.*, 947–961

- Holder, E., Marin, V., Meier, M. A. R., & Schubert, U. S. (2004). A novel light-emitting mixed-ligand iridium(III) complex with a terpyridine-poly(ethylene glycol) macroligand. *Macromolecular Rapid Communications*, 25(16), 1491–1496. <https://doi.org/10.1002/marc.200400206>
- Husson, J., & Knorr, M. (2012). Syntheses and applications of furanyl-functionalised 2,2':6',2''-terpyridines. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 8, 379–389. <https://doi.org/10.3762/bjoc.8.41>
- Indumathy, R., Radhika, S., Kanthimathi, M., Weyhermuller, T., & Unni Nair, B. (2007). Cobalt complexes of terpyridine ligand: Crystal structure and photocleavage of DNA. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101(3), 434–443. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.11.002>
- Jadhav, S.V., Ingole, P.G., and Bajaj, H.C. (2010). Ionic-liquid salt-mediated synthesis of 4'-(pyridyl)-terpyridines. *Synth. Commun.*, 40, 1142–1148.
- Jantunen, K. C., Scott, B. L., Hay, P. J., Gordon, J. C., & Kiplinger, J. L. (2006). Dearomatization and functionalization of terpyridine by lutetium(III) alkyl complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 128(19), 6322–6323. <https://doi.org/10.1021/ja061161r>
- Karges, J., Xiong, K., Blacque, O., Chao, H., & Gasser, G. (2021). Highly cytotoxic copper(II) terpyridine complexes as anticancer drug candidates. *Inorganica Chimica Acta*, 516. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.120137>
- Karimi, F., Yarie, M., & Zolfigol, M. A. (2020). A convenient method for synthesis of terpyridines: Via a cooperative vinylogous anomeric based oxidation. *RSC Advances*, 10(43), 25828–25835. <https://doi.org/10.1039/d0ra04461j>
- Kingston, H. M & Jassie B. L.(eds.) (1998). Introduction to Microwave Sample Preparation, American Chemical Society, Washington, DC.
- Kröhnke, F. (1963), Syntheses Using Pyridinium Salts. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2: 225-238. <https://doi.org/10.1002/anie.196302251>
- Liu, P., Chi, Z., Shi, G., Dong, H., Ma, C., & Chen, X. (2021). A terpyridine-based chemosensor for detection transition metal ions in aqueous solution: Synthesis and characterization. *European Polymer Journal*, 159. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110716>
- Malarz, K., Zych, D., Kuczak, M., Musioł, R., & Mrozek-Wilczkiewicz, A. (2020). Anticancer activity of 4'-phenyl-2,2':6',2''-terpyridines – behind the metal complexation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 189. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112039>
- Morgan, G., & Burstall, F. H. (1932). 347. Researches on Residual Affinity and Co-ordination. Part X X X VII. Complex Xetallic Salts containing 2 : 6-Di-2'-pyridyl-pyridine (2 : 2' : 2''-Tripyridyl). In *J. Indian Chem. SOC.*
- Morgan, G. T., & Burstall, F. H. (1932). 3. Dehydrogenation of pyridine by anhydrous ferric chloride. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 20–30. <https://doi.org/10.1039/JR9320000020>
- Mughal, E. U., Mirzaei, M., Sadiq, A., Fatima, S., Naseem, A., Naeem, N., Fatima, N., Kausar, S., Altaf, A. A., Zafar, M. N., & Khan, B. A. (2020). Terpyridine-metal complexes: Effects of different substituents on their physico-chemical properties and density functional theory studies: Properties of terpyridine base complexes. *Royal Society Open Science*, 7(11). <https://doi.org/10.1098/rsos.201208>

- Mukherjee, S., Pal, P., Bar, M., & Baitalik, S. (2018). Chromogenic and fluorogenic detection of selected anions by bis-terpyridine Fe(II) complex through displacement approach. *Journal of Chemical Sciences*, 130(7). <https://doi.org/10.1007/s12039-018-1484-6>
- Murray, P. M., Bellany, F., Benhamou, L., Bučar, D. K., Tabor, A. B., & Sheppard, T. D. (2016). The application of design of experiments (DoE) reaction optimisation and solvent selection in the development of new synthetic chemistry. In *Organic and Biomolecular Chemistry* (Vol. 14, Issue 8, pp. 2373–2384). *Royal Society of Chemistry*. <https://doi.org/10.1039/c5ob01892g>
- Mutai, T., Cheon, J. D., Arita, S., & Araki, K. (2001). Phenyl-substituted 2,2':6',2"-terpyridine as a new series of fluorescent compounds - Their photophysical properties and fluorescence tuning. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 7, 1045–1050. <https://doi.org/10.1039/b102685m>
- Newkome, G.R., Hager, D.C., and Kiefer, G.E. (1986) Chemistry of heterocyclic compounds. Part 119. Synthesis of halogenated terpyridines and incorporation of the terpyridine nucleus into a polyetheral macrocycle, *J. Org. Chem.*, 51, 850-853.
- Ozawa, H., Yamamoto, Y., Kawaguchi, H., Shimizu, R., & Arakawa, H. (2015). Ruthenium sensitizers with a hexylthiophene-modified terpyridine ligand for dye-sensitized solar cells: Synthesis, photo- and electrochemical properties, and adsorption behavior to the tio2 surface. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 7(5), 3152–3161. <https://doi.org/10.1021/am507442s>
- Owsley, D.C., Nelke, J.M., and Bloomfield, J.J. (1973). Synthesis of 1,4 and 1,5 diketones from N,N,N1,N1-tetramethyl diamides and organolithium reagents, *J. Org. Chem.*, 38, 901-903.
- Palacios, F., Ochoa De Retana, A. M., & Oyarzabal, J. (1996). A "One Pot" Synthesis of Polysubstituted Pyridines from Metallated Alkylphosphonates, Nitriles and (x,~-Unsaturated Ketones. In *Tetrahedron Letters* (Vol. 37, Issue 26).
- Potts, K.T., Usifer, D.A., Guadalupe, A., and Abruña, H.D. (1987). 4-Vinyl-, 6-vinyl-, and 4'-vinyl-2,2':6',2"-terpyridinyl ligands: their synthesis and the electrochemistry of their transition-metal coordination complexes *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 3961-3967
- Pulido, H., Salazar, R (2008). *Análisis y diseño de experimentos*. Ciudad de México, México, McGraw-Hill Interamericana.
- Raghukumar, V., Thirumalai, D., Ramakrishnan, V. T., Karunakara, V., & Ramamurthy, P. (2003). Synthesis of nicotinonitrile derivatives as a new class of NLO materials. *Tetrahedron*, 59(21), 3761–3768. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00507-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00507-6)
- Sasaki, I. (2016). Recent Uses of Kröhnke Methodology: A Short Survey. In *Synthesis (Germany)* (Vol. 48, Issue 13, pp. 1974–1992). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561974>
- Shams, Khaled & Abdel-Azim, Nahla & Saleh, Ibrahim & Hegazy, Mohamed Elamir & El-Missiry, Mostafa & Hammouda, Faiza. (2015). Green technology: Economically and environmentally innovative methods for extraction of medicinal & aromatic plants (MAP) in Egypt. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 7.
- Shintani, T., Kadono, H., Kikuchi, T., Schubert, T., Shogase, Y., & Shimazaki, M. (2003). Efficient synthesis of 3-cyano-6-(2-hydroxyphenyl)pyridines by multi-component condensations on beads. *Tetrahedron Letters*, 44(35), 6567–6569. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01695-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01695-2)

Schubert, U., Winter, A., Newkome, G (2011). Terpyridine-based Materials: For Catalytic, Optoelectronic and Life Science Applications. Wiley-VCH, 260-280

Smith, C.B., Raston, C.L., and Sobolev, N.A. (2005) *Green Chem.*, 7, 650–654.

Sparr Eskilsson C, Björklund E (2000) Analytical-scale microwave-assisted extraction. *Journal of Chromatography A*, 902(1): 227–250

Sun, Y., Ojaimi, M. el, Hammitt, R., Thummel, R. P., & Turro, C. (2010). Effect of ligands with extended π -system on the photophysical properties of Ru(II) complexes. *Journal of Physical Chemistry B*, 114(45), 14664–14670. <https://doi.org/10.1021/jp102613n>

Taylor, C. J., Baker, A., Chapman, M. R., Reynolds, W. R., Jolley, K. E., Clemens, G., Smith, G. E., Blacker, & A. J., Chamberlain, T. W., Christie, S. D. R., Taylor, B. A., & Bourne, R. A. (1981). Flow chemistry for process optimisation using design of experiments. <https://doi.org/10.1007/s41981-020>

Thornley, P. A., Starkey, J. C., Zibaseresht, R., Polson, M. I. J., Wikaira, J. L., & Hartshorn, R. M. (2011). 4'-(*o*-toluyl)-2,2': 6',2"-terpyridine: Synthesis, bromination, complexation, and X-ray crystallographic characterization. *Journal of Coordination Chemistry*, 64(1), 145–158. <https://doi.org/10.1080/00958972.2010.546397>

Tu, S., Jia, R., Jiang, B., Zhang, J., Zhang, Y., Yao, C., & Ji, S. (2007). Kröhnke reaction in aqueous media: one-pot clean synthesis of 4'-aryl-2,2':6',2"-terpyridines. *Tetrahedron*, 63(2), 381–388. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.10.069>

Tu, S., Li, T., Shi, F., Wang, Q., Zhang, J., Xu, J., Zhu, X., Zhang, X., Zhu, S., & Shi, D. (2005). A convenient one-pot synthesis of 4'-aryl-2,2':6', 2"-terpyridines and 2,4,6-triarylpyridines under microwave irradiation. *Synthesis*, 18, 3045–3050. <https://doi.org/10.1055/s-2005-916039>

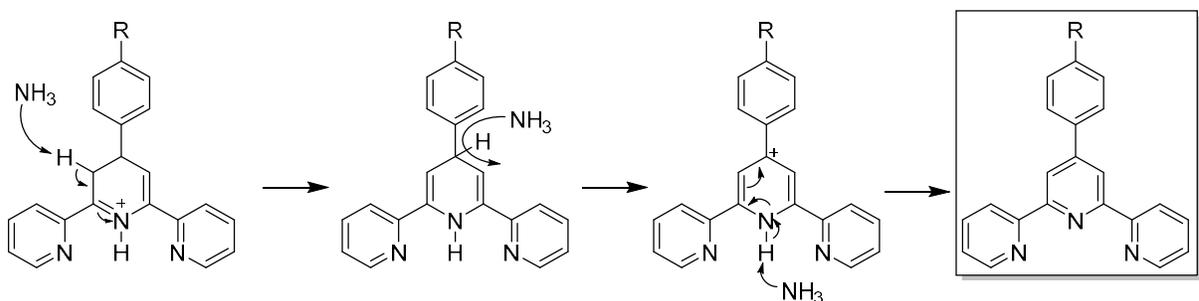
Tu, S.-J., Li, T.-J., Shi, F., Wang, Q., Zhang, J.-P., Xu, J., Zhu, X.-T., Zhu, S.-L., and Shi, D.-Q. (2005) 2,6-Diphenyl-4-(2-thienyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile. *Synthesis*, 3045–3050.

Wang, J., & Hanan, G. S. (2005). A facile route to sterically hindered and non-hindered 4'-aryl-2, 2':6',2"-terpyridines. *Synlett*, 8, 1251–1254. <https://doi.org/10.1055/s-2005-868481>

Winter, A., van den Berg, A.M.J., Hoogenboom, R., Kickelbick, G., and Schubert, U.S. (2006). A green and straightforward synthesis of 4'-substituted terpyridines. *Synthesis*, 2873–2878.

Willitsford, A.H. (2008). Resonance raman spectroscopy in the ultraviolet using a tunable laser.

Zych, D., Slodek, A., Matussek, M., Filapek, M., Szafraniec-Gorol, G., Maślanka, S., Krompiec, S., Kotowicz, S., Schab-Balcerzak, E., Smolarek, K., Maćkowski, S., Olejnik, M., & Danikiewicz, W. (2017). 4'-Phenyl-2,2':6',2"-terpyridine derivatives-synthesis, potential application and the influence of acetylene linker on their properties. *Dyes and Pigments*, 146, 331–343. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.07.030>



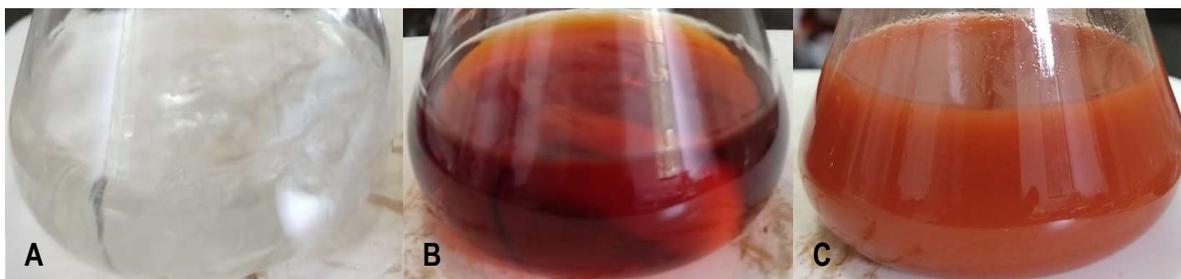
Anexo 1. Propuesta de mecanismo de reacción para la síntesis de 8 (R= H), 9 (R= Cl) y 10 (R= O-CH₃).

En este mecanismo se propone que el proceso antes de llegar al compuesto terpiridínico esperado, pasa por la obtención de un intermediario que posee en su estructura dos grupos carbonilo del tipo cetona. Dicho intermediario se sabe que se genera debido a que se puede aislar como un sólido de acuerdo con lo indicado por Constable y colaboradores (Constable et al., 1990).

Ahora bien, el mecanismo mostrado inicia con una sustracción de un H del grupo CH₃ de la 2-acetilpiridina por parte de la especie OH⁻ de la base fuerte añadida (KOH en este caso). Esto genera la liberación de una molécula de agua (H₂O) y sobre la 2-acetilpiridina la formación de un C=C y una carga (-) sobre el átomo de O del grupo carbonilo. Por resonancia, el enlace carbonilo (C=O) puede ser recuperado y la carga (-) desplazarse hacia el C que previamente perdió un H, generando un carbanión que en condiciones suaves de reacción ataca al C carbonilo del aldehído aromático generando la unión de ambas estructuras, y la carga (-) se desplaza hacia el O del grupo carbonilo del que previamente era un aldehído aromático. De esta forma, el O cargado (-) puede sustraer un H de la molécula de H₂O anteriormente formada, para generar un grupo hidroxilo en la estructura que nuevamente sustrae un H, pero esta vez de otra molécula de 2-acetilpiridina. Con esto, la estructura formada por la condensación aldólica adquiere un enlace C=C debido a que fácilmente pierde una molécula de H₂O mediado por la sustracción de un H unido al C alfa al grupo carbonilo por parte de la especie OH⁻. Con esto, la nueva estructura con la insaturación puede ser atacada por la 2-acetilpiridina que anteriormente perdió un H (es decir, con un carbanión), formando un enlace entre ambas y posicionando la carga (-) sobre el C contrario del que sucedió el ataque. Este carbanión, puede sustraer un H de una molécula de H₂O para generar el intermediario esperado.

Como este intermediario en el presente trabajo no se aísla, entonces puede por medio de uno de sus O, sustraer un H de otra molécula de H₂O (generado una carga (+) sobre el O) y como en este punto se agrega NH₃ (en forma de una solución acuosa de NH₄OH), esta especie puede atacar el C carbonilo (unido al O que previamente sustrajo un H) formándose un enlace C-N y la carga (+) se desplaza al átomo de N. de este modo, fácilmente una especie OH⁻ puede sustraer un H unido al N y adicionalmente el O del intermediario que había sustraído un H, puede sustraer otro H de una especie NH₄⁺ y eliminarse una molécula de H₂O y quedando la carga (+) sobre el N (que previamente ha formado un enlace C=N). Una sustracción de un H (por parte de un NH₃) del C alfa al C=N, genera un C=C. esta nueva estructura, aún posee un grupo carbonilo cuyo O puede atacar a una especie NH₄⁺ sustrayéndole un H por lo que el C unido a este heteroátomo, puede ser atacado por el propio N de la estructura, para formar una forma estructural cerrada con la carga (+) sobre el N. El grupo OH previamente formado, puede atacar a otra especie NH₄⁺ generándose la especie H₂O⁺ que fácilmente se puede perder por una sustracción de un H unido al N de la estructura por parte de una molécula de NH₃. Con esto, se genera finalmente la estructura de la 4'-aril-2,2':6',2''-terpiridina esperada.

A continuación, se muestra el registro fotográfico obtenido para la síntesis de los complejos de Co^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} o Ni^{2+} usando 8, 9 y 10 como ligando tridentado:



Anexo 2. Síntesis de **15a** tras **A.** Disolución de 8 en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de 11 a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



Anexo 3. Síntesis de complejo **15b** tras **A.** Disolución de 8 en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de 12 a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



Anexo 4. Síntesis de complejo **15c** tras **A.** Disolución de 8 en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de 13 a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



Anexo 5. Síntesis de complejo **15d** tras **A.** Disolución de **8** en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de **14** a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



Anexo 6. Síntesis de complejo **16a** tras **A.** Disolución de **9** en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de **11** a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



Anexo 7. Síntesis de complejo **16b** tras **A.** Disolución de **9** en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de **12** a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



Anexo 8. Síntesis de complejo **16c** tras **A.** Disolución de **9** en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de **13** a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



Anexo 9. Síntesis de complejo **16d** tras **A.** Disolución de **9** en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de **14** a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



Anexo 10. Síntesis de complejo **17a** tras **A.** Disolución de **10** en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de **11** a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



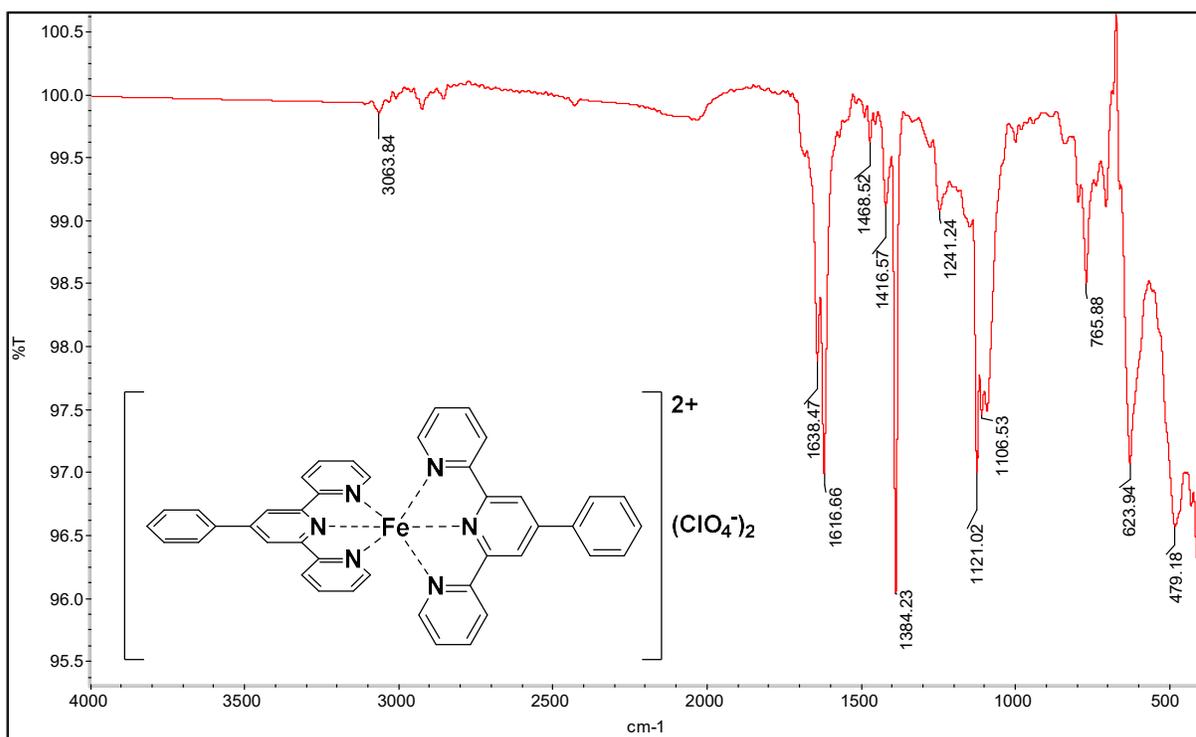
Anexo 11. Síntesis de complejo **17b** tras **A.** Disolución de **10** en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de **12** a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



Anexo 12. Síntesis de complejo **17c** tras **A.** Disolución de **10** en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de **13** a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



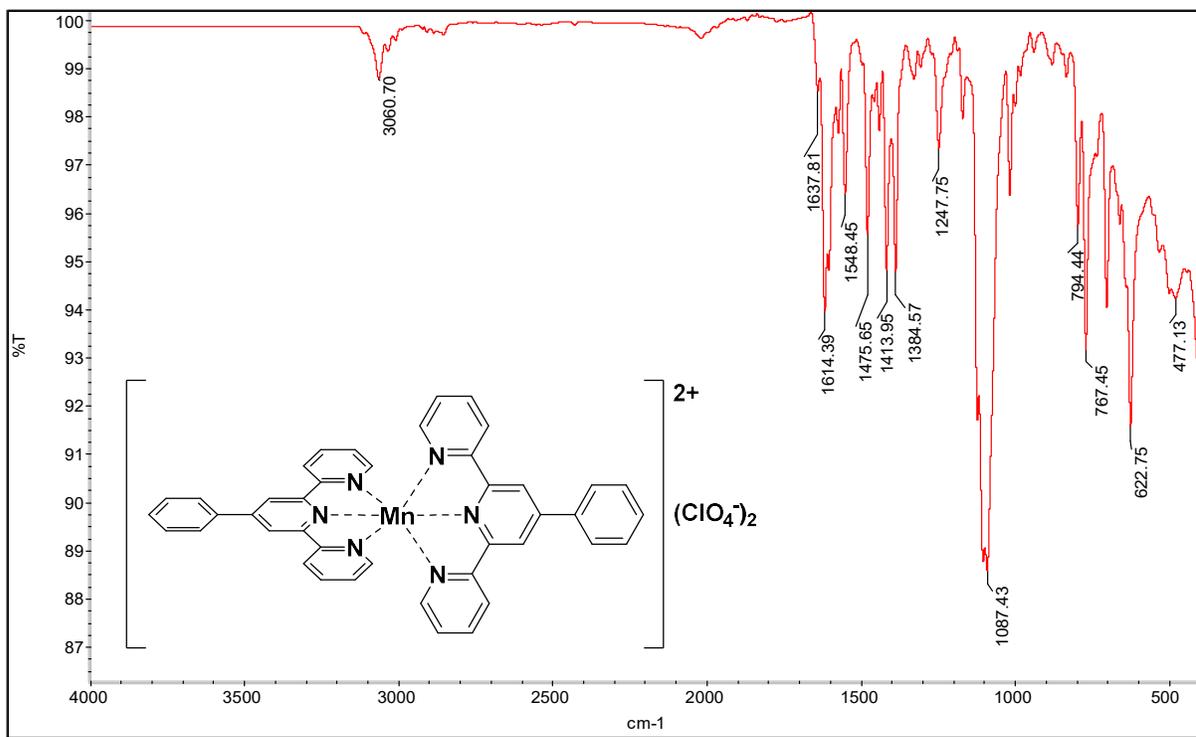
Anexo 13. Síntesis de complejo **17d** tras **A.** Disolución de **10** en MeOH caliente, **B.** Adición de solución acuosa de **14** a la solución anterior y **C.** Adición de solución acuosa de $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a la mezcla anterior y formación de precipitado.



Anexo 14. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de **15b**, $[\text{Fe}(8)_2](\text{ClO}_4)_2$.

Anexo 15. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **15b**, $[\text{Fe}(8)_2](\text{ClO}_4)_2$.

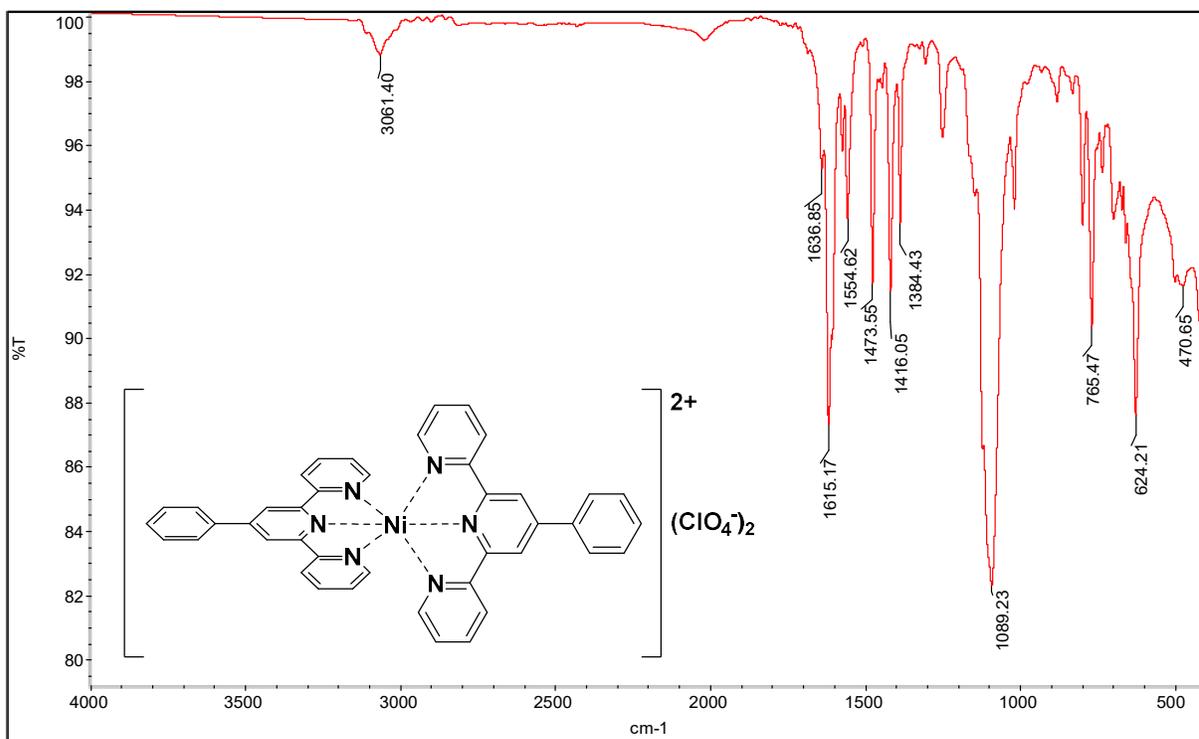
Número de onda [cm^{-1}]	Movimiento
3063.84	Elongación C-H aromática
1616.66	Elongaciones C=C aromático
1467.58	Elongación C=N aromático
1384.23	Elongación C-H esqueleto piridina
1121.02-1106.53	Vibración en el plano del ClO_4^-
765.88	Flexión C-H aromático
623.94	Vibración fuera del plano del ClO_4^-
479.18	Vibración Fe-N



Anexo 16. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm⁻¹) de **15c**, [Mn(8)₂](ClO₄)₂.

Anexo 17. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **15c**, [Mn(8)₂](ClO₄)₂.

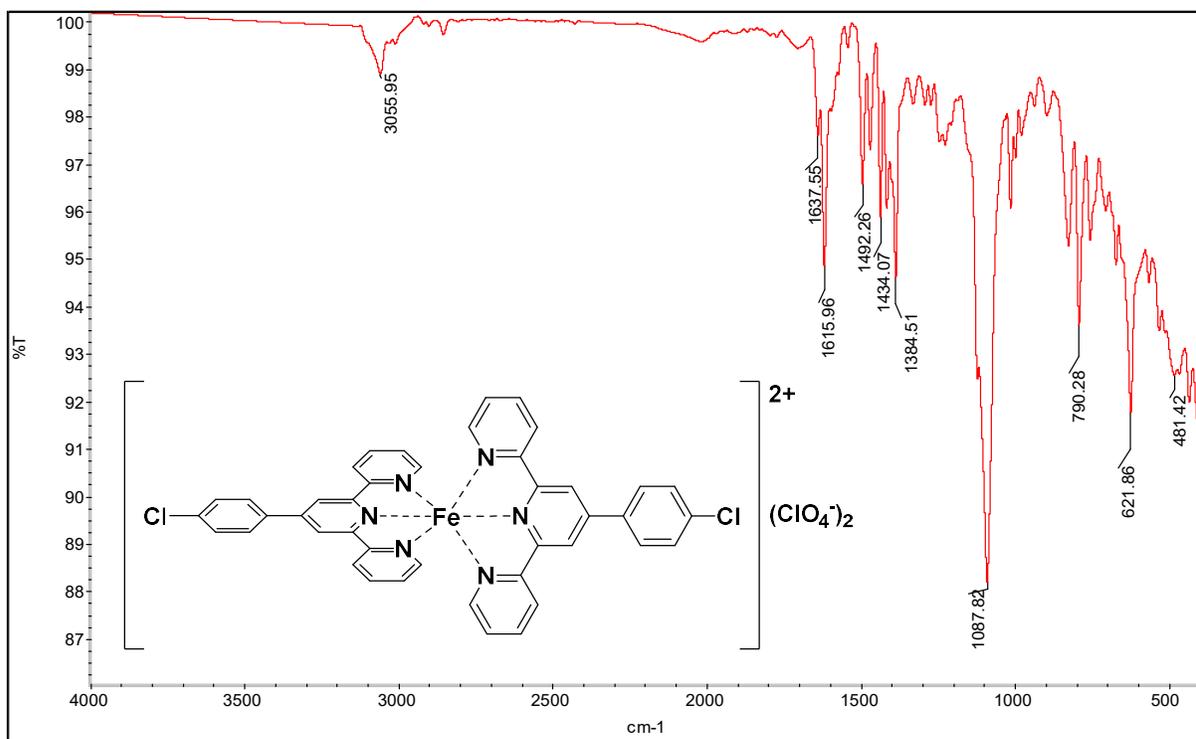
Número de onda [cm ⁻¹]	Movimiento
3060.70	Elongación C-H aromática
1614.39-1548.45	Elongaciones C=C aromático
1475.65	Elongación C=N aromático
1384.57	Elongación C-H esqueleto piridina
1087.43	Vibración en el plano del ClO ₄ ⁻
767.45	Flexión C-H aromático
622.75	Vibración fuera del plano del ClO ₄ ⁻
477.13	Vibración Mn-N



Anexo 18. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de **15d**, $[\text{Ni}(\text{8})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Anexo 19. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **15d**, $[\text{Ni}(\text{8})_2](\text{ClO}_4)_2$.

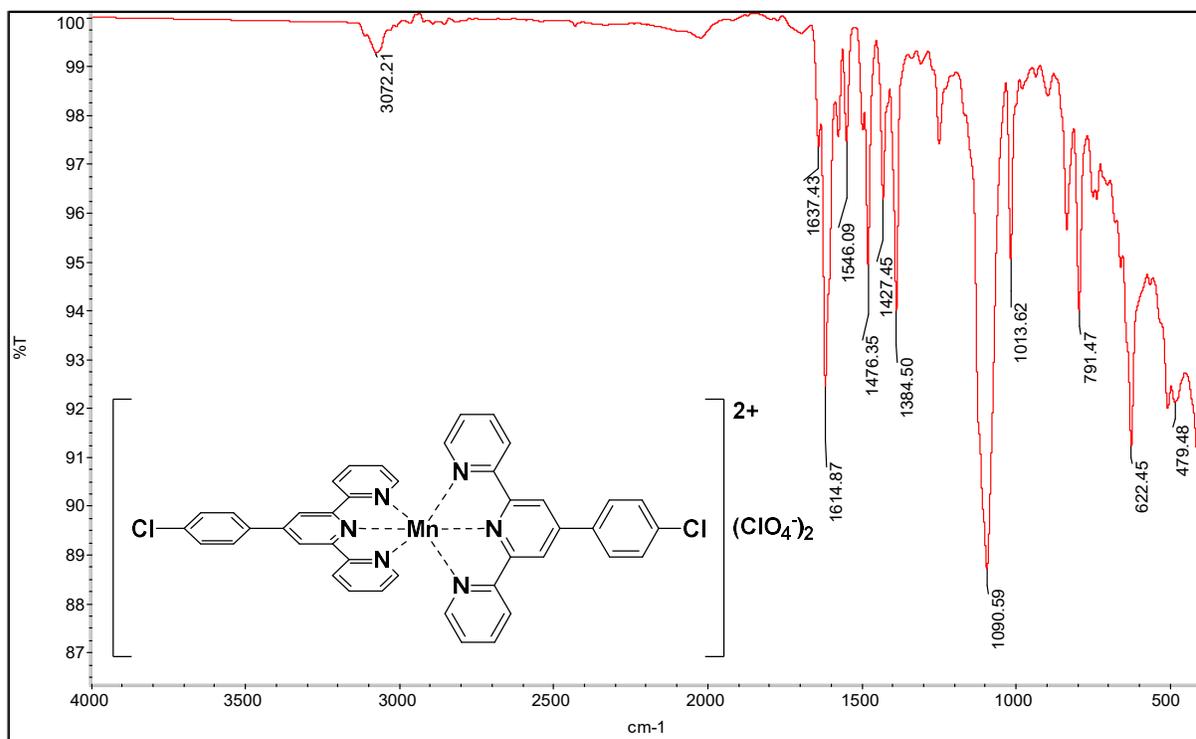
Número de onda [cm^{-1}]	Movimiento
3061.40	Elongación C-H aromática
1615.17-1554.62	Elongaciones C=C aromático
1473.55	Elongación C=N aromático
1384.43	Elongación C-H esqueleto piridina
1089.23	Vibración en el plano del ClO_4^-
765.47	Flexión C-H aromático
624.21	Vibración fuera del plano del ClO_4^-
470.65	Vibración Ni-N



Anexo 20. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de **16b**, $[\text{Fe}(9)_2](\text{ClO}_4)_2$.

Anexo 21. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **16b**, $[\text{Fe}(9)_2](\text{ClO}_4)_2$.

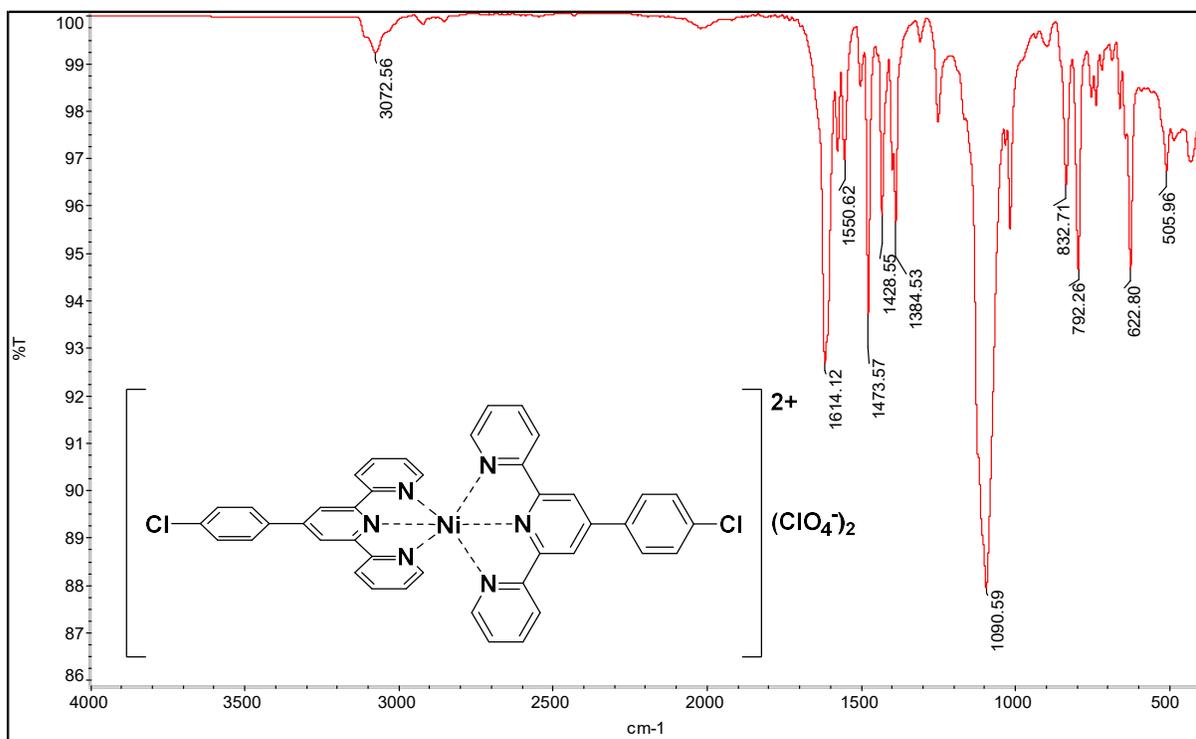
Número de onda [cm^{-1}]	Movimiento
3055.95	Elongación C-H aromática
1615.96	Elongaciones C=C aromático
1492.26	Elongación C=N aromático
1384.51	Elongación C-H esqueleto piridina
1087.82	Vibración en el plano del ClO_4^- y Flexión C-Cl
790.28	Elongación C-Cl
621.86	Vibración fuera del plano del ClO_4^-
481.42	Vibración Fe-N



Anexo 22. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de **16c**, $[\text{Mn}(9)_2](\text{ClO}_4)_2$.

Anexo 23. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **16c**, $[\text{Mn}(9)_2](\text{ClO}_4)_2$.

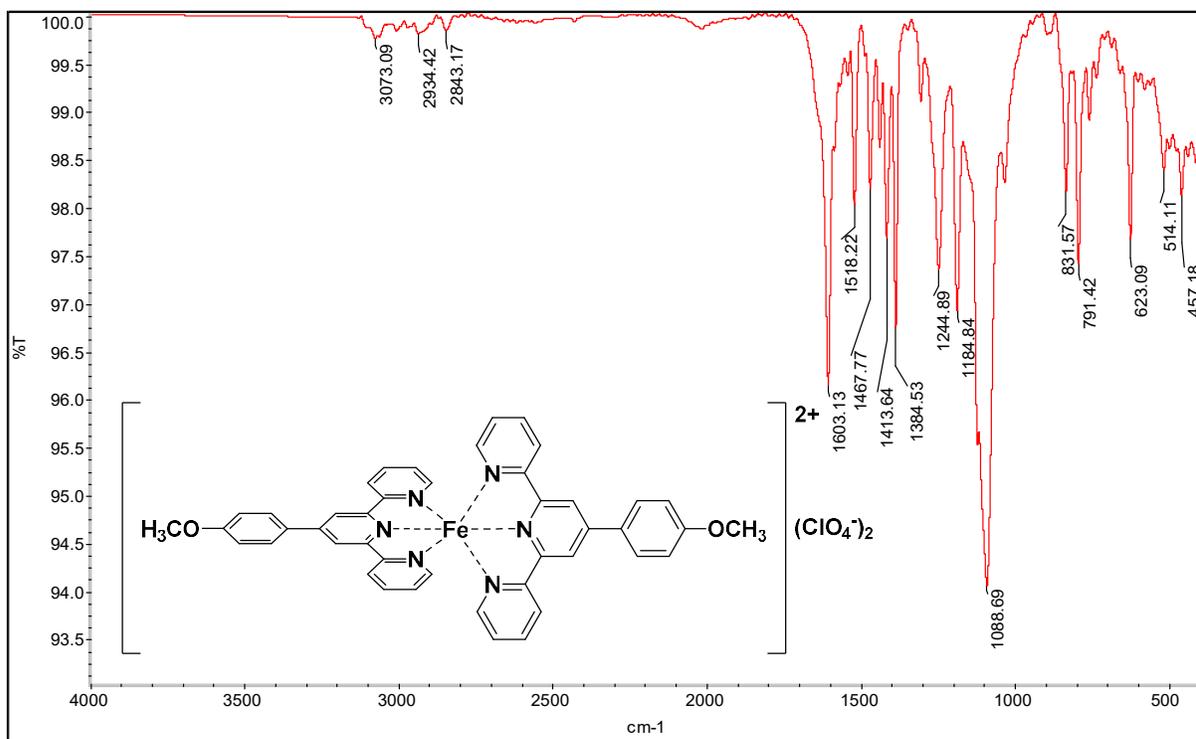
Número de onda [cm^{-1}]	Movimiento
3072.21	Elongación C-H aromática
1614.87-1546.09	Elongaciones C=C aromático
1476.35	Elongación C=N aromático
1384.50	Elongación C-H esqueleto piridina
1090.59	Vibración en el plano del ClO_4^- y Flexión C-Cl
791.47	Elongación C-Cl
622.45	Vibración fuera del plano del ClO_4^-
508.91	Vibración Mn-N



Anexo 24. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de **16d**, $[\text{Ni}(9)_2](\text{ClO}_4)_2$.

Anexo 25. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **16d**, $[\text{Ni}(9)_2](\text{ClO}_4)_2$.

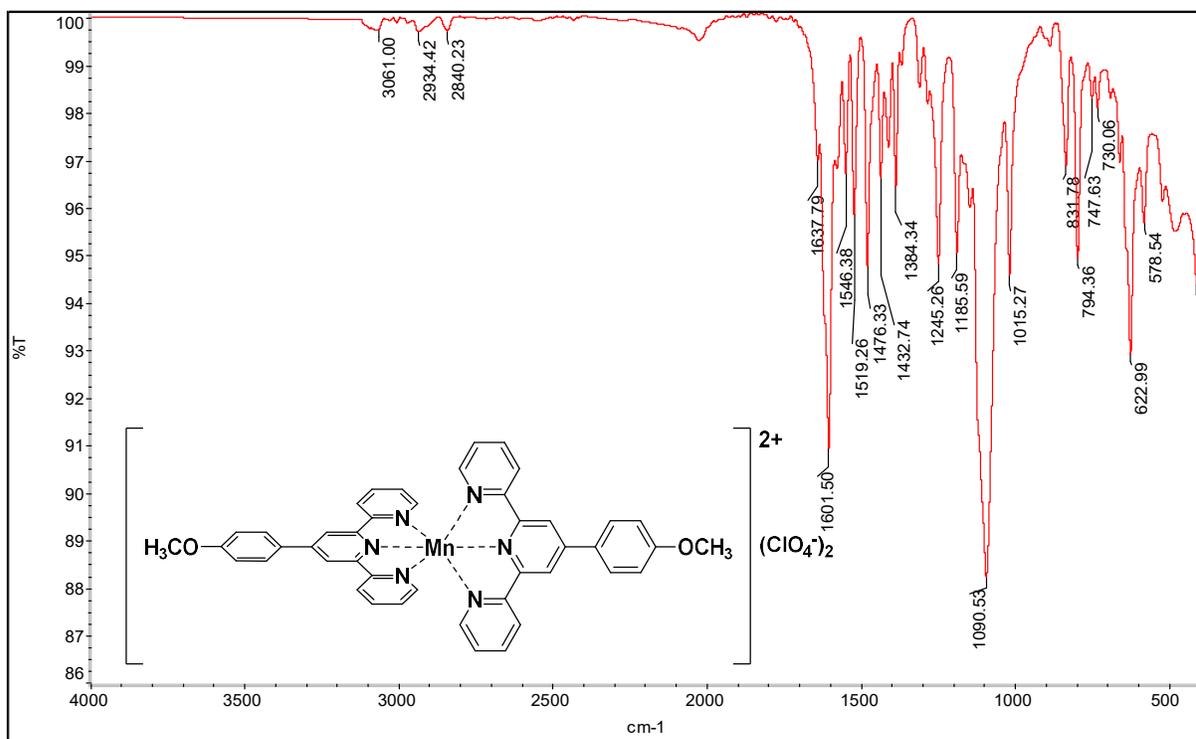
Número de onda [cm^{-1}]	Movimiento
3072.56	Elongación C-H aromática
1614.12-1550.62	Elongaciones C=C aromático
1473.57	Elongación C=N aromático
1384.53	Elongación C-H esqueleto piridina
1090.59	Vibración en el plano del ClO_4^- y Flexión C-Cl
792.26	Elongación C-Cl
622.80	Vibración fuera del plano del ClO_4^-
505.96	Vibración Ni-N



Anexo 26. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de **17b**, $[\text{Fe}(\text{10})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Anexo 27. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **17b**, $[\text{Fe}(\text{10})_2](\text{ClO}_4)_2$.

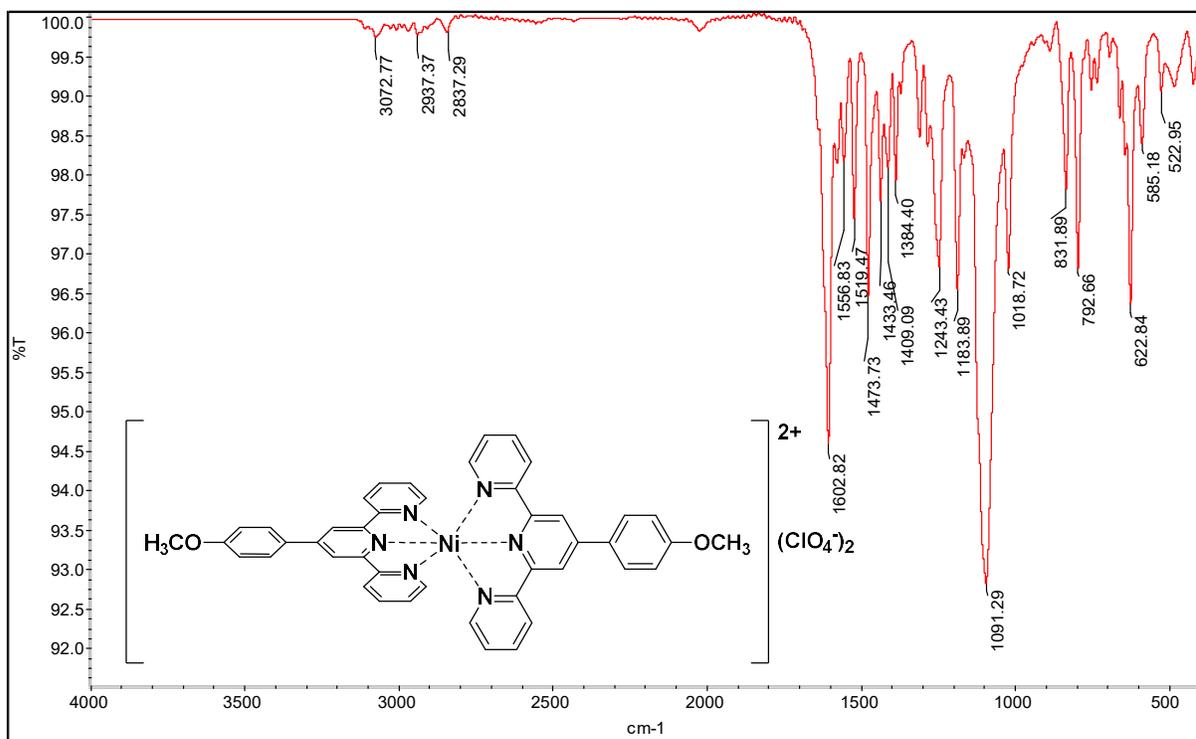
Número de onda [cm^{-1}]	Movimiento
3073.09	Elongación C-H aromático
2934.42, 2843.17	Elongación C-H alifático
1603.13-1518.22	Elongación C=C aromático
1467.77	Elongación C=N aromático
1384.53	Elongación C-H esqueleto piridina
1244.89	Elongación C-O-C simétrica
1184.84	Flexión C-H aromático en el plano
1088.69	Vibración en el plano del ClO_4^- y Elongación C-O-C asimétrica
831.57	Flexión C-H aromático fuera del plano
791.42	Flexión C-H alifático
623.09	Vibración fuera del plano del ClO_4^-
514.11	Vibración Fe-N



Anexo 28. Espectro FTIR (KBr, 4000-400 cm^{-1}) de **17c**, $[\text{Mn}(\text{10})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Anexo 29. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **17c**, $[\text{Mn}(\text{10})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Número de onda [cm^{-1}]	Movimiento
3058.05	Elongación C-H aromático
2937.37, 2837.29	Elongación C-H alifático
1601.50-1519.26	Elongación C=C aromático
1476.33	Elongación C=N aromático
1384.34	Elongación C-H esqueleto piridina
1245.26	Elongación C-O-C simétrica
1185.59	Flexión C-H aromático en el plano
1090.53	Vibración en el plano del ClO_4^- y Elongación C-O-C asimétrica
832.71	Flexión C-H aromático fuera del plano
794.36	Flexión C-H alifático
622.99	Vibración fuera del plano del ClO_4^-
514.80	Vibración Mn-N



Anexo 30. Espectro FTIR (KBr, $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) de **17d**, $[\text{Ni}(\text{10})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Anexo 31. Interpretación de señales encontradas en el espectro FTIR de **17d**, $[\text{Ni}(\text{10})_2](\text{ClO}_4)_2$.

Número de onda [cm^{-1}]	Movimiento
3072.77	Elongación C-H aromático
2937.37, 2837.29	Elongación C-H alifático
1602.82-1519.47	Elongación C=C aromático
1473.73	Elongación C=N aromático
1384.40	Elongación C-H esqueleto piridina
1243.43	Elongación C-O-C simétrica
1183.89	Flexión C-H aromático en el plano
1091.29	Vibración en el plano del ClO_4^- y Elongación C-O-C asimétrica
831.89	Flexión C-H aromático fuera del plano
792.66	Flexión C-H alifático
622.84	Vibración fuera del plano del ClO_4^-
522.95	Vibración Ni-N