



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

DOCTORADO EN QUÍMICA

TESIS DOCTORAL

CICLACIÓN DE INDOL-QUINONAS INDUCIDAS
POR LUZ. DERIVADOS FLUORESCENTES DE
BENZOTIADIAZOL. COMPLEJOS CARBÉNICOS
HETEROCÍCLICOS.

**Para obtener el grado de
Doctor en Química**

PRESENTA

M. en Q. Carlos Angel Jijón

Director

Dr. Alejandro Álvarez Hernández

Comité tutorial

Dr. Simplicio González Montiel

Dr. Daniel Mendoza Espinosa

Dr. César Ignacio Sandoval Chávez

Mineral de la Reforma, Hgo., México, junio de 2023



Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar de la UAEH

El Comité Tutorial del trabajo de tesis titulado "CICLACIÓN DE INDOL-QUINONAS INDUCIDAS POR LUZ. DERIVADOS FLUORESCENTES DE BENZOTIADIAZOL. COMPLEJOS CARBÉNICOS HETEROCÍCLICOS.", realizado por el sustentante CARLOS ÁNGEL JIJÓN con número de cuenta 364616 perteneciente al programa del DOCTORADO EN QUÍMICA, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo con lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Por lo que el sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"
Mineral de la Reforma, Hidalgo a 8 de junio de 2023

	
Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval Director del ICBI	Dr. Alejandro Álvarez Hernández Director de tesis
	
Dr. Simplicio González Montiel Miembro del Comité Tutorial	Dr. Daniel Mendoza Espinosa Miembro del Comité Tutorial


 Dr. César Ignacio Sandoval Chávez
 Miembro del Comité Tutorial

Ciudad del Conocimiento
 Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia
 Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo,
 México, C.P. 42184
 Teléfono: +52 (771) 71 720 00 ext: 2200, 2201
 Fax: 6502
 aaq_icbi@uaeh.edu.mx



El presente trabajo fue realizado en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo y fue dirigido por el Dr. Alejandro Álvarez Hernández. Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología una beca de doctorado otorgada a Carlos Ángel Jijón (CVU782829/Becario 725258) y el financiamiento a través del proyecto CB-2013-221360 "Reacciones de Acoplamientos Cruzados para la Preparación de Moléculas Orgánicas con Posible Actividad Optoelectrónica"

AGRADECIMIENTOS

Creo que es la parte que más trabajo me ha costado de redactar, ya que hay mucho que agradecer y a tantas personas; pero trataré de abarcar todo y si alguien se me escapase, ofrezco una disculpa, siempre están en mi mente y corazón.

A nuestro creador, a su hijo Jesús, La virgen de Guadalupe y San Juditos; que me han cuidado y me han guiado en cada paso del andar de mi vida y me han puesto en el camino de personas maravillosas, y a todos mis seres queridos.

Quiero agradecer a mis padres, Teodora y Pablo, porque desde aquel 14 de Marzo de 1992, cuando por vez primera miré sus ojos de ambos, han hecho todo lo que ha estado en sus manos para sacarnos adelante, y aunque fueron días difíciles al inicio, hoy soy todo por y para ellos.

A mis hermanos todos: Elida, Marco Antonio, Aldo Luis; porque siempre me han apoyado y dado consejos, los amo hermanos.

Un agradecimiento especial a mi hermano Marco Antonio (Mi gemelo), ya que al salir de la prepa me dijo: Hermano tú le hechas más ganas al estudio, ve y hazlo yo trabajaré aquí de mecánico y cuidaré de mamá y papá. Y así ha sido, gracias mi cuate.

Con todas las fuerzas de mi corazón y mi alma, un agradecimiento a mí amada Gladis Daniel García, que siempre me has apoyado, cuidado de mí, aconsejado, escuchado y muchas cosas más. Ojalá que dios nos dé la dicha de compartir cada amanecer y anochecer juntos por el resto de nuestro existir, Te amo "Guro".

A todos mis familiares, que me han apoyado mucho, en especial a mis tíos Austreberta y Epifanio, que me dieron techo y comida durante mis estudios de Licenciatura en Acapulco.

Agradecimientos con todo mi corazón a mi asesor el Dr. Alejandro Álvarez Hernández, y a su esposa la Dra. Mariana Flores Jarillo, porque siempre me han apoyado en todo los sentidos y me han hecho sentir como parte de su familia, gracias por todo su apoyo doctores.

Con todo el cariño agradezco al Dr. Daniel Mendoza Espinosa, porque siempre me ha apoyado en ámbitos académicos y personales, y sobre todo porque siempre mantuvo vivo en nosotros el espíritu de futbolista, gracias Doc Dani.

A los Doctores César y Simplicio, que siempre me motivaron y apoyaron tras cada seminario, gracias doctores.

A todos los doctores que me dieron clases durante mi travesía del posgrado aquí en la UAEH, porque gracias a ellos me he formado como una persona con gran calidad humana, al igual que ellos.

Agradecimientos especiales a mis amigos de Pachuca, Acapulco, SLA, por ayudarme a superar momentos de estrés y preocupación; especialmente a David, Patricio, Julio, Omar, etc.

ÍNDICE GENERAL

1.	Reacciones de ciclación de indol-quinonas inducidas por luz	16
1.1	Marco teórico.....	16
1.1.1	Introducción	16
1.1.2	Efectos de absorción de radiación en molécula.....	16
1.1.3	Reacciones foto inducidas.....	17
1.1.4	Importancia de las quinonas	21
1.2	Justificación	24
1.3	Objetivos	25
1.3.1	Objetivo general.....	25
1.3.2	Objetivos específicos.....	25
1.4	Discusión de resultados	26
1.5	Conclusiones	35
1.6	Parte experimental.....	36
1.7	Referencias bibliográficas	48
2	Síntesis de moléculas fluorescentes.....	52
2.1	Marco teórico.....	52
2.1.1	Introducción	52
2.1.2	Definición de fluorescencia	52
2.1.3	Parámetros importantes de la fluorescencia	54
2.1.4	Características estructurales que favorecen la fluorescencia.....	55
2.1.5	Efecto del disolvente en la fluorescencia.....	57
2.1.6	Benzotiadiazoles y su uso como fluoróforos.....	58
2.2	Justificación	60
2.1	Objetivos	61
2.1.1	Objetivo general.....	61
2.1.2	Objetivos específicos.....	61
2.2	Discusión de resultados	62
2.2.1	Síntesis de los fluoróforos 6 a-c.	62
2.2.2	Propiedades ópticas de los compuestos 6 a-c.	63
2.3	Conclusiones	74
2.4	Parte experimental.....	75
2.4.1	Generalidades	75

2.5	Referencias bibliográficas	79
3	Síntesis de complejos carbénicos	83
3.1	Marco teórico.....	83
3.1.1	Introducción	83
3.1.2	Clasificación y propiedades electrónicas de los carbenos	83
3.1.3	Carbenos N-heterocíclicos (NHC) y mesoiónicos (MICs).....	84
3.1.4	Aplicaciones de Carbenos NHC y MICs.....	86
3.1.5	Modulación de las propiedades electrónicas de los carbenos NHC y MICs.....	88
3.1.6	El ligante Trispirazol	90
3.2	Justificación	91
3.3	Objetivos	92
3.3.1	Objetivo general.....	92
3.3.2	Objetivos específicos.....	92
3.4	Discusión de resultados	93
3.4.1	Complejos carbénicos de sales de imidazolío	93
3.4.2	Complejos carbénicos de sales de indolil-triazolío	98
3.5	Conclusiones	113
3.6	Sección experimental.....	114
3.6.1	Generalidades	114
4.	Anexos: Tablas de datos cristalográficos y espectros de RMN de ^1H y RMN de ^{13}C 136	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Procesos de desactivación del estado excitado.....	17
Figura 1.2. Isomerización del estilbeno.	18
Figura 1.3. Reacciones fotoquímicas del grupo carbonilo.....	18
Figura 1.4. Reacción de Paternò-Büchi.....	18
Figura 1.5. Formación de enlace C-B en derivados de ácidos carboxílicos. ...	19
Figura 1.6. Fotociclaciones en grupos carbonilos.	19
Figura 1.7. Adición de indoles a 1,4-enonas.	20
Figura 1.8. Fotocianometilación del Indol con luz azul.	20
Figura 1.9. Reacciones de alquilación en la posición 2 del indol.....	20
Figura 1.10. Estructura de quinonas comunes.....	21
Figura 1.11. Quinonas presentes en productos naturales.....	21
Figura 1.12. Quinonas con actividad antitumoral.	21
Figura 1.13. Quinonas fluorescentes con actividad anticancerígena.	22
Figura 1.14. Derivados de 1,4-naftoquinona citotóxicas <i>In vitro</i> hacia células cancerígenas.....	22
Figura 1.15. Propiedades ópticas de algunos derivados de quinonas.	23
Figura 1.16. Trabajo previo de reacciones catalizadas por luz y paladio en derivados de quinonas.....	24
Figura 1.17. Retrosíntesis de indolilquinonas.....	26
Figura 1.18. Acoplamiento de Suzuki en el 5-bromo-indol.	26
Figura 1.19. Espectro de RMN de ¹ H del compuesto 2a en CDCl ₃ a 400 MHz. 27	
Figura 1.20. Espectro de RMN de ¹ H del compuesto 2b en CDCl ₃ a 400 MHz. 27	
Figura 1.21. Obtención de las triptaminas 6a y 6b.	28
Figura 1.22. Obtención de dibromo 1,4 naftoquinonas para obtener 7c y 7d.. 28	
Figura 1.23. Espectros de RMN de ¹ H de los compuestos 8c (arriba) y 9c (abajo) en CDCl ₃ a 400 MHz.....	33
Figura 1.24. Estructura molecular de 8c obtenida por difracción de rayos X de monocristal. Los elipsoides se muestran al 50% de probabilidad.	33
Figura 1.25. Reacción de foto ciclación en un análogo de 8c sin bromo en la posición 2 de la 1,4-naftoquinona.	34
Figura 1.26. Probable mecanismo de la reacción de ciclación inducida por luz.34	
Figura 2.1. Estado basal, singulete y triplete.....	53

Figura 2.2. Diagrama de Jablonski.....	54
Figura 2.3. Factores que favorecen la fluorescencia.....	55
Figura 2.4. Efecto del aluminio en la hidroxiquinoleína.....	56
Figura 2.5. Diagrama de Jablonski: efecto de la polaridad del disolvente en la fluorescencia.....	57
Figura 2.6. 2,1,3-Benzotiadiazol.....	58
Figura 2.7. Benzotiadiazoles en química medicinal.....	59
Figura 2.8. Benzotiadiazol en diodo emisor de luz.....	59
Figura 2.9. Derivados de benzotiadiazol como sensores.....	59
Figura 2.10. Derivados de Indol (A) y benzotiadiazol (B) sintetizados previamente.....	60
Figura 2.11. Bis(triazolil)benzotiadiazoles objetivo de este trabajo.....	60
Figura 2.12. Síntesis del bis-acetileno benzotiadiazol 3.....	62
Figura 2.13. Síntesis de fenilazidas sustituidas.....	63
Figura 2.14. Síntesis de los compuestos 6 a-c.....	63
Figura 2.15. Soluciones (1 mg en 0.5 mL) fluorescentes del compuesto 6a en varios disolventes bajo irradiación a 365 nm.....	64
Figura 2.16. Soluciones (1 mg en 0.5 mL) fluorescentes del compuesto 6b en varios disolventes bajo irradiación a 365 nm.....	64
Figura 2.17. Soluciones (1 mg en 0.5 mL) fluorescentes del compuesto 6c en varios disolventes bajo irradiación a 365 nm.....	64
Figura 2.18. Gráfica de ajuste lineal de concentración molar vs absorbancia del sulfato de quinina.....	65
Figura 2.19. Ajuste lineal Absorbancia vs Área bajo la curva de fluorescencia del sulfato de quinina.....	66
Figura 2.20. Absorción (derecha, líneas sólidas) y emisión normalizada (izquierda, líneas punteadas) del compuesto 6a en diferentes disolventes.....	67
Figura 2.21. Absorción (derecha, líneas sólidas) y emisión normalizada (izquierda, líneas punteadas) del compuesto 6a en diferentes disolventes.....	67
Figura 2.22. Absorción (derecha, líneas sólidas) y emisión normalizada (izquierda, líneas punteadas) del compuesto 6a en diferentes disolventes.....	68
Figura 2.23. Emisión de fluorescencia en película de los compuestos 6a-c. ..	72
Figura 2.24. Emisión de fluorescencia en polvo de los compuestos 6a-c.	73
Figura 3.1. Carbenos.....	83

Figura 3.2. Tipos estructurales de carbenos y efecto sobre la nucleofilicidad.	84
Figura 3.3. Carbenos N-heterocíclicos normales/clásicos (<i>n</i> NHCs) y carbenos anormales (<i>a</i> NHCs) o mesoiónicos (MIC).....	85
Figura 3.4. Complejos NHC-Au (I) coordinado a 2 o 4 mercaptopiridina.....	86
Figura 3.5. Formación inesperada del primer MIC.	87
Figura 3.6. Síntesis de MICs de Bertrand y colaboradores.	87
Figura 3.7. Carbenos NHC.	88
Figura 3.8. Efectos electrónicos en complejos carbeno-metal.	89
Figura 3.9. Comparación cualitativa de las propiedades de ligantes I-IV debidas al nivel de energía de los orbitales frontera	89
Figura 3.10. Ligante escorpionato.	90
Figura 3.11. Ejemplos de coordinación del ligante Tp.	91
Figura 3.12. Esquema de síntesis de los carbenos 1 y 2.	93
Figura 3.13. Esquema de síntesis de los complejos heterolépticos 3-6.	93
Figura 3.14. Espectro de RMN de ¹³ C del complejo 3 en CDCl ₃ a 400 MHz. ...	94
Figura 3.15. Espectro de RMN de ¹ H del complejo 3 en CDCl ₃ a 400 MHz. ...	95
Figura 3.16. Estructura molecular de los complejos 3, 4 y 6 obtenida por difracción de rayos X de monocristal. Los elipsoides se muestran al 50% de probabilidad. Algunos hidrógenos han sido omitidos para mayor claridad.	96
Figura 3.17. Síntesis de los complejos heterobimetálicos 7-10.....	97
Figura 3.18. Estructura optimizadas de 7 y 8 empleando una base B3LYP/Def2SVP+LANL2DZ con una corrección de Grimme.....	98
Figura 3.19. Esquema de síntesis de la sal de triazolio 15.	99
Figura 3.20. Comparación de los espectros de RMN de ¹ H del triazol 14 (arriba) y de la sal de triazolio 15 (abajo) en CDCl ₃ a 400 MHz.	100
Figura 3.21. Obtención de complejos carbénicos de sales de triazol.	100
Figura 3.22. Comparación de espectros de RMN de ¹ H de 15 (superior) y 16a (inferior) en CDCl ₃ a 400 MHz.....	101
Figura 3.23. Espectro de RMN de ¹³ C de 16a en CDCl ₃ a 400 MHz.....	102
Figura 3.24. Espectros de 16b, RMN de ¹ H (arriba) y de RMN de ¹³ C (abajo) en CDCl ₃ a 400 MHz.	103
Figura 3.25. Estructura molecular del compuesto 16c obtenida por difracción de rayos X de monocristal, los elipsoides térmicos se muestran al 40% de probabilidad.	104

Figura 3.26. Esquema de síntesis del complejo de iridio (III) 16d.	104
Figura 3.27. Espectros de 16d. RMN de ^1H (superior) y RMN ^{13}C (inferior) en CDCl_3 a 400 MHz.....	105
Figura 3.28. Estructura molecular del complejo 16d obtenida por difracción de rayos X. Los elipsoides térmicos se muestran al 40% de probabilidad.....	106
Figura 3.29. Ruta de síntesis de la sal de imidazolio 20.	107
Figura 3.30. Esquema de síntesis de complejos carbénicos 20a-c.....	107
Figura 3.31. Espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos 20 a-c.	108
Figura 3.32. Estructura molecular del complejo 16c. Los elipsoides se muestran al 40% de probabilidad. Los hidrógenos han sido omitidos para mayor claridad.	109

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Reacción de las triptaminas 6a-d con la 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona-5 sustituidas 7a-c.	29
Tabla 1.2. Exploración de foto ciclación inducida por luz en el compuesto 8c.	30
Tabla 1.3. Irradiación con LED azul de los compuestos 9a-e.	31
Tabla 1.4. Reacción de fotociclación de los compuestos 8a-d empleando luz solar.	32
Tabla 2.1. Relación entre el color y la longitud de onda.	52
Tabla 2.2. Propiedades ópticas del compuesto 6a en diferentes disolventes..	69
Tabla 2.3. Propiedades ópticas del compuesto 6b en diferentes disolventes..	69
Tabla 2.4. Propiedades ópticas del compuesto 6c en diferentes disolventes..	70
Tabla 3.1. Búsqueda de condiciones óptimas para transferencia de hidruro con el complejo 16d.....	110
Tabla 3.2. Reacción de transferencia de hidruro en aldehídos y cetonas aromáticos.	111
Tabla 4.1. Datos cristalográficos y datos del refinamiento del compuesto 8c del capítulo I.	137
Tabla 4.2. Datos cristalográficos y datos colectados del refinamiento de los compuestos 3, 4 y 6.	138
Tabla 4.3. Datos cristalográficos del compuesto 16c.....	139
Tabla 4.4. Datos cristalográficos del complejo 16d.....	140

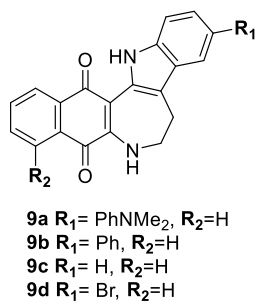
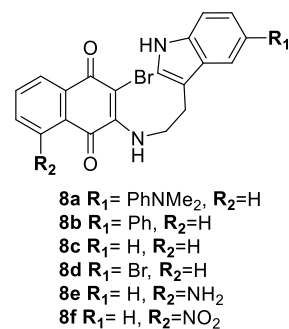
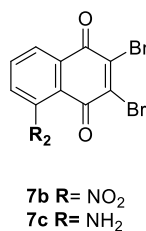
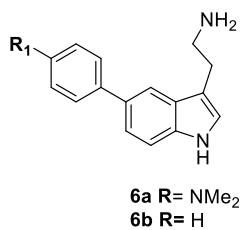
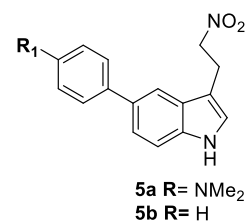
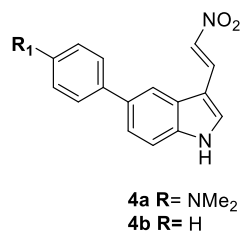
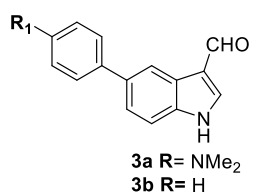
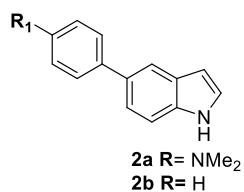
ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

A	Absorción
A	grupo aceptor de electrones
Å	Angstrom
AcOEt	acetato de etilo
ADN	ácido desoxirribonucleico
BTD	Benzotiadiazol
°C	grados Celsius
ccf	cromatografía en capa fina
cm	Centímetros
δ	desplazamiento químico (en RMN)
D	grupo donador de electrones
D	señal doble
dd	señal doble de doble
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
eq.	Equivalentes
G	Gramos
H	Horas
<i>hν</i>	energía del fotón
<i>hν_F</i>	emisión de fluorescencia
<i>hν_P</i>	emisión de fosforescencia
HOMO	orbital molecular ocupado de más alta energía (del inglés, Highest Occupied Molecular Orbital)
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	constante de acoplamiento
KHMDS	Hexametil disilil Azida de Potasio
LED	Del inglés <i>Light-Emitting Diode</i>
LUMO	orbital molecular desocupado de más baja energía (del inglés, Lowest Unoccupied Molecular Orbital)

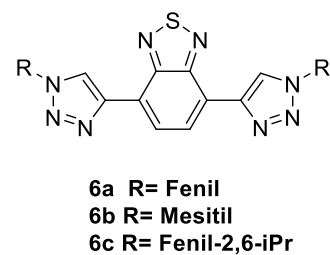
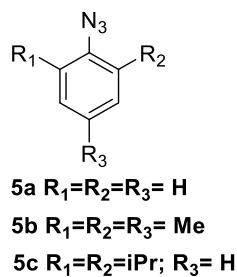
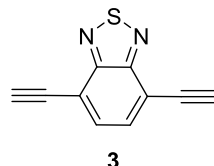
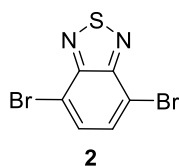
m	señal múltiple
M	Molar
mg	Miligramos
MHz	MegaHertz
min.	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MO	Microondas
nm	Nanómetros
ns	Nanosegundos
OLED	Del inglés Organic <i>Light-Emitting Diode</i>
pf	punto de fusión
ppm	partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROS	especie reactiva de oxígeno (del inglés Reactive Oxygen Species)
s	Segundo
S₀	nivel electrónico basal
S₁	primer estado excitado
S₂	segundo estado excitado
td	triple de doble
T₁	estado electrónico triplete
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
μ_E	momento dipolar del estado excitado
μ_G	momento dipolar del estado basal
W	Watts
ε	coeficiente de absorción molar
φ	rendimiento cuántico de fluorescencia

ÍNDICE DE COMPUESTOS

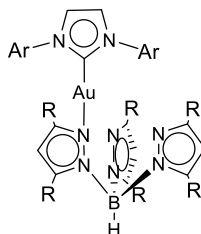
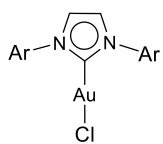
CAPÍTULO I



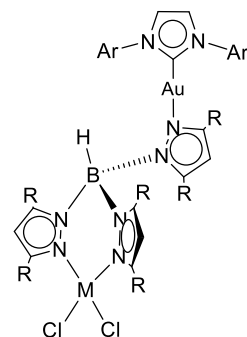
CAPÍTULO II



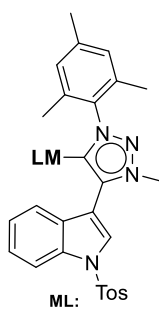
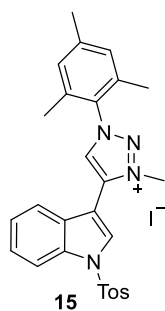
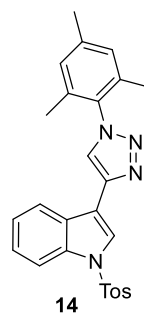
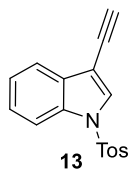
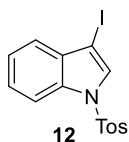
CAPÍTULO III



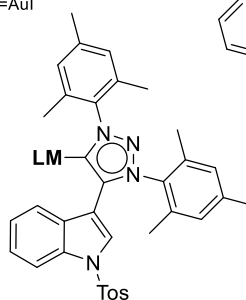
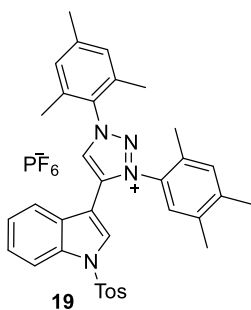
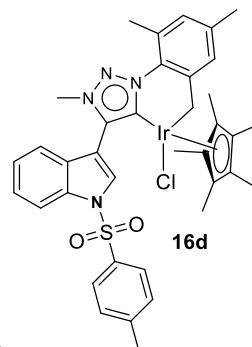
Ar = Mes, R = Me : 3; Ar = Dipp, R = Me: 4
Ar = Mes, R = H: 5; Ar = Dipp, R = H: 6



Ar = Mes, R = Me, M = Pt: 7
Ar = Mes, R = Me, M = Ni: 8
Ar = Dipp, R = Me, M = Pt: 9
Ar = Mes, R = Me, M = Cu: 10



16a M = RhI (cod)
16b M = Pd(η^3 alilo)
16c M = AuI



20a M = RhCl (cod)
20b M = Pd Cl(η^3 alilo)
20c M = AuCl

CAPÍTULO I

1. Reacciones de ciclación de indol-quinonas inducidas por luz

1.1 Marco teórico

1.1.1 Introducción

La investigación en síntesis orgánica busca ofrecer nuevos métodos que se ajusten a las necesidades de nuestros tiempos: ser más amigables con el medio ambiente, usar fuentes sustentables de materias primas, reducir la cantidad de desechos y desarrollar metodologías que disminuyen el consumo energético y los costos de producción de materiales de alto valor agregado.

Idealmente, los métodos de síntesis requieren rutas cortas, condiciones suaves y amigables al medio ambiente. En este contexto, las reacciones químicas inducidas por luz tienen gran relevancia porque se puede acceder directamente a estados excitados de moléculas orgánicas que permiten llevar a cabo una gran cantidad de reacciones químicas con diferentes grupos funcionales. Derivado del interés por incursionar en este campo se planteó el uso de la luz para efectuar reacciones de foto ciclación en derivados de indol-quinona para generar moléculas policíclicas.

1.1.2 Efectos de absorción de radiación en molécula

Se considera a la “luz” como la radiación electromagnética desde el UV lejano, pasando por la región del visible hasta los límites con el IR¹ y un fotón de este tipo de luz puede ser absorbido por una molécula y promover a los electrones del estado basal a un estado excitado.^{2, 3} La radiación UV-Vis con longitud de onda de 200 a 700 nm posee la energía (598-171 kJ mol⁻¹)⁴ suficiente para lograr la excitación electrónica de muchos compuestos orgánicos. Cuando una molécula tiene un electrón en un estado excitado puede perder el exceso de energía por tres procesos distintos: i) relajamiento vibracional; las moléculas

excitadas chocan entre sí o con un disolvente polar y disipan su energía por medio de vibraciones que generan movimiento molecular, ii) proceso radiativo: emisión de luz que puede ser fluorescencia (nanosegundos, desde estados electrónicos con espín opuesto, S) o fosforescencia (microsegundos, desde estados electrónicos con el mismo espín, T) (**Figura 1.1**). iii) que la molécula excitada promueva reacciones químicas como la escisión de aldehídos o cetonas, adiciones de carbonilos con alquenos, isomerización de alquenos, foto-ciclación, foto-redo y foto-oxigenación, entre otras.^{5a-c}

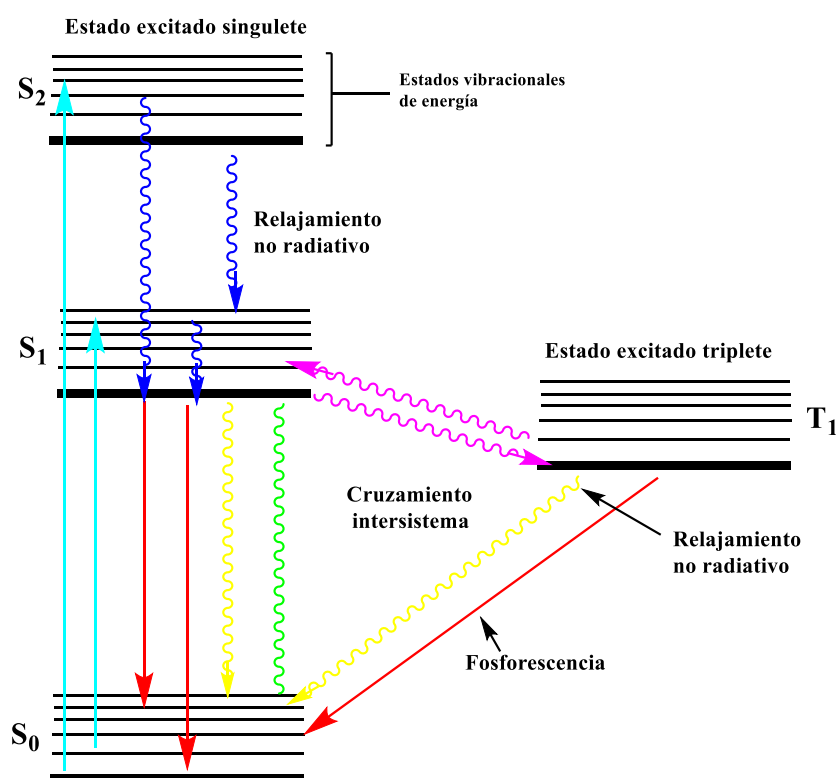


Figura 1.1. Procesos de desactivación del estado excitado.

1.1.3 Reacciones foto inducidas

1.1.3.1 Isomerizaciones de alquenos

La irradiación de alquenos con luz UV puede inducir un estado fotoestacionario excitado que corresponde a una transición electrónica $\pi-\pi^*$ capaz de efectuar isomerizaciones *cis-trans* en el cual se ve favorecido el isómero *cis*, termodinámicamente menos estable.⁶ Por ejemplo la isomerización *trans-cis* del estilbeno por irradiación con luz UV de 313 nm (**Figura 1.2**).

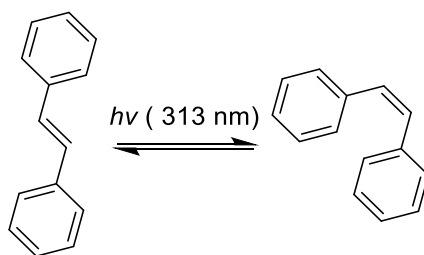


Figura 1.2. Isomerización del estilbeno.

1.1.3.2 Reacciones en grupos carbonilos

Los compuestos con grupos carbonilo absorben luz UV (230 - 340 nm) que corresponde a la excitación de un electrón de no enlace del oxígeno al orbital pi de antienlace del carbonilo ($2n_o \rightarrow \pi^*_{C=O}$). Esta transición permite una serie de reacciones fotoquímicas tales como la descarbonilación para producir alcanos (ruta A), la desproporción para formar cetenas (ruta B) y la recombinación para formar nuevamente el material de partida (ruta C)⁷ (**Figura 1.3**).

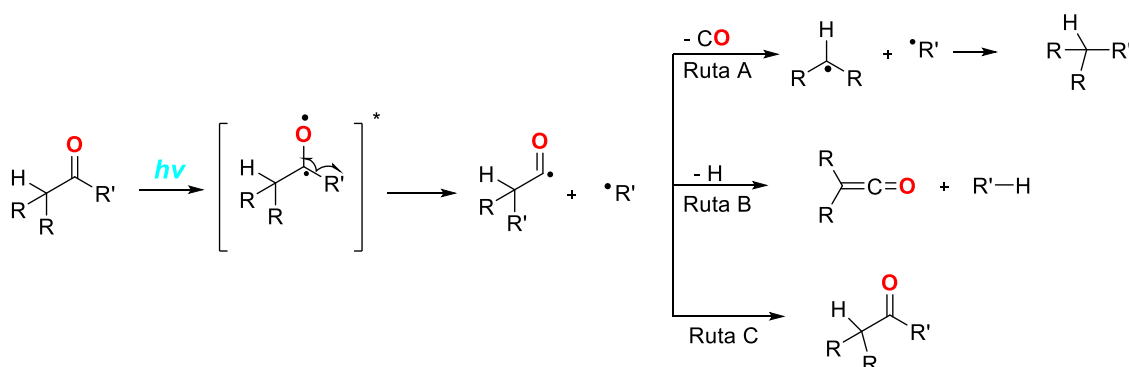


Figura 1.3. Reacciones fotoquímicas del grupo carbonilo.

Otro ejemplo muy conocido, es la foto adición de un compuesto de carbonilo en estado excitado con un alqueno para formar un oxetano, esta es la reacción de Paternò-Büchi^{8a,8b} descubierta en 1909.

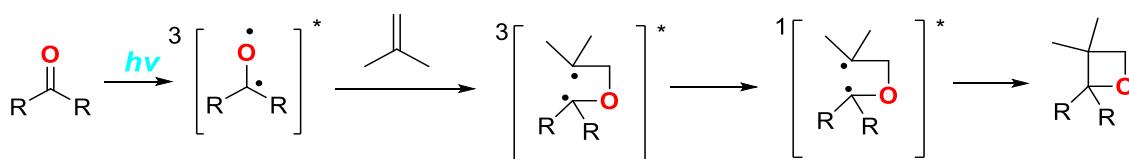


Figura 1.4. Reacción de Paternò-Büchi.

Las reacciones de los compuestos con grupos carbonilo efectuadas por luz han tenido un amplio desarrollo, por mencionar un ejemplo interesante, Fawcett y colaboradores⁹ mostraron que con el uso de luz visible se puede transformar ácidos carboxílicos en ésteres borónicos, compuestos muy apreciados en síntesis orgánica. La reacción se efectúa en dos pasos, la activación del ácido carboxílico a través de la formación de ésteres de N-hidroxifitalimida y la irradiación de estos con luz de un LED azul en diclorometano a temperatura ambiente sin el uso de un fotocatalizador (**Figura 1.5**).

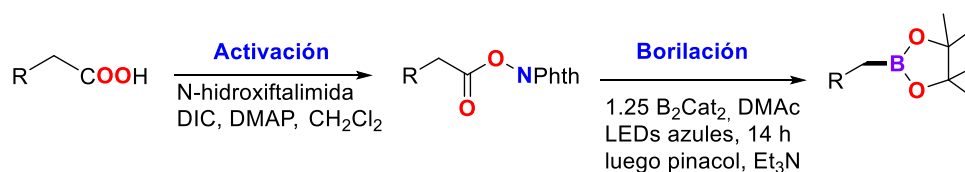


Figura 1.5. Formación de enlace C-B en derivados de ácidos carboxílicos.

Otros ejemplos recientes de reacciones foto catalizadas son las cicloadiciones de cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos y otros compuestos carbonílicos con alquenos (**Figura 1.6**).^{10a, 10b}

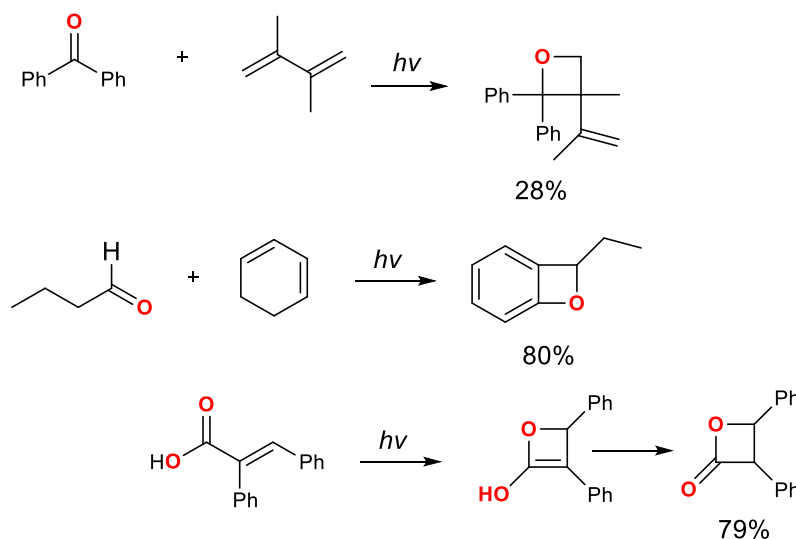


Figura 1.6. Fotociclaciones en grupos carbonilos.

1.1.3.3 Reacciones en derivados de indoles

Debido a su enorme diversidad de actividad biológica, los derivados de indol han tenido tradicionalmente aplicaciones en química medicinal¹¹ aunque

también tienen utilidad en la elaboración de materiales funcionales como fluoróforos¹² y colorantes.¹³ Por otra parte, se han descrito reacciones de indoles mediadas por radiación en determinadas longitudes de onda. Por ejemplo, Moran¹⁴ y colaboradores reportaron la adición foto inducida de indoles a 1,4-enonas usando luz UV de 350 nm (**Figura 1.7**).

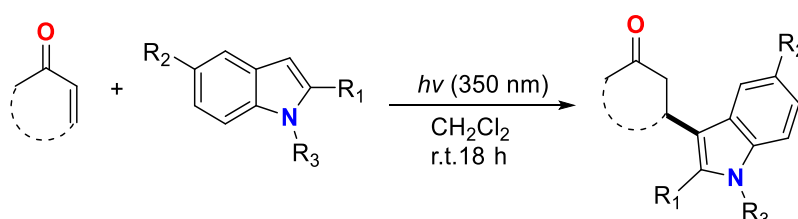


Figura 1.7. Adición de indoles a 1,4-enonas.

O'Brien¹⁵ y colaboradores reportaron la cianometilación de indol mediante la fotocatalisis con complejos de rutenio bajo irradiación con LEDs azules en DMSO o DCE como disolvente. (**Figura 1.8**).

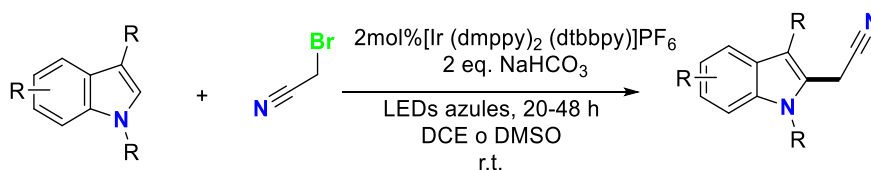


Figura 1.8. Fotocianometilación del Indol con luz azul.

También, López-Mendoza y colaboradores¹⁶ reportaron el uso de xantatos para generar radicales electrofílicos que se adicionan al indol mediante catálisis fotoredox con compuestos de Ir(ppy)₃ y luz de LEDs azul (**Figura 1.9**).

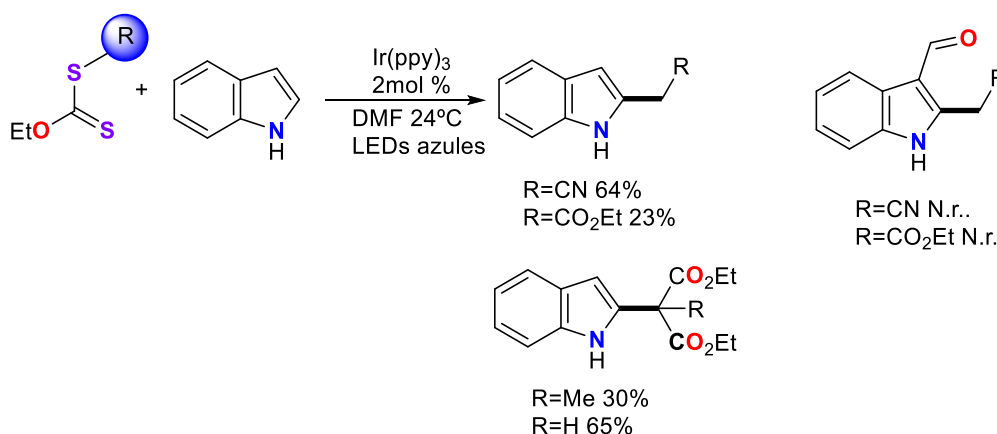


Figura 1.9. Reacciones de alquilación en la posición 2 del indol.

1.1.4 Importancia de las quinonas

Las quinonas son dionas cíclicas completamente conjugadas derivadas de la oxidación de arenos^{17a} (**Figura 1.10**).

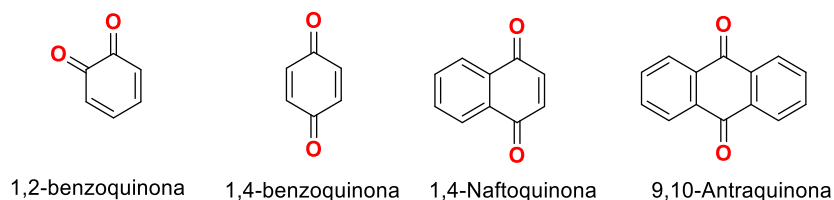


Figura 1.10. Estructura de quinonas comunes.

Existen productos naturales derivados de quinonas que están presentes en plantas, hongos y bacterias^{17b} que tienen múltiples aplicaciones en áreas como química medicinal (**Figura 1.11**).

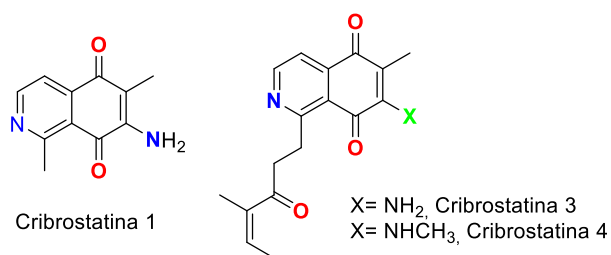


Figura 1.11. Quinonas presentes en productos naturales.

Chang Liu y colaboradores prepararon una serie de 2-tio-1,4-naftoquinonas y evaluaron su actividad antitumoral en hematoma humano debido a su capacidad de generar especies reactivas de oxígeno (ROS) las cuales inducen la apoptosis en células cancerígenas¹⁸ (**Figura 1.12**).

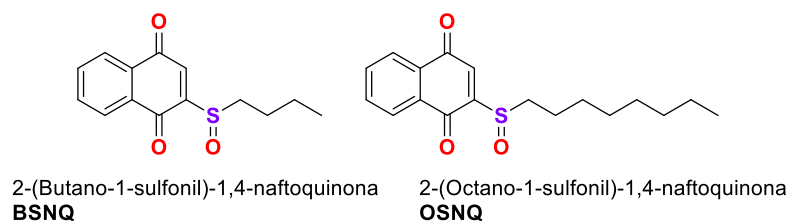


Figura 1.12. Quinonas con actividad antitumoral.

Por otra parte, Gontijo y colaboradores reportaron la preparación de BODIPYs fluorescentes que incorporan naftoquinonas en su estructura y poseen actividad anticancerígena.¹⁹ (Figura 1.13).

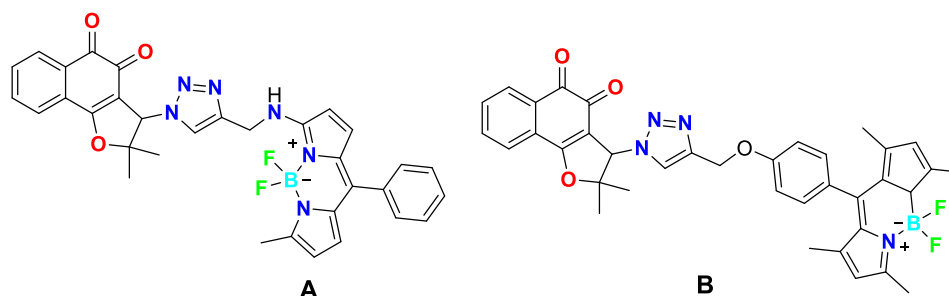


Figura 1.13. Quinonas fluorescentes con actividad anticancerígena.

Chien-Chang Shen y colaboradores²², reportaron la actividad antitumoral de derivados de 1,4-naftoquinona frente a líneas celulares de carcinoma epidermoide oral humano (KB) y carcinoma epitelioide de cuello uterino (HeLa). Los compuestos del tipo C (R es acetilo) presentan mayor citotoxicidad hacia las células cancerígenas de carcinoma epidermoide oral humano (KB) y además inhiben la topoisomerasa tipo I (Figura 1.14).

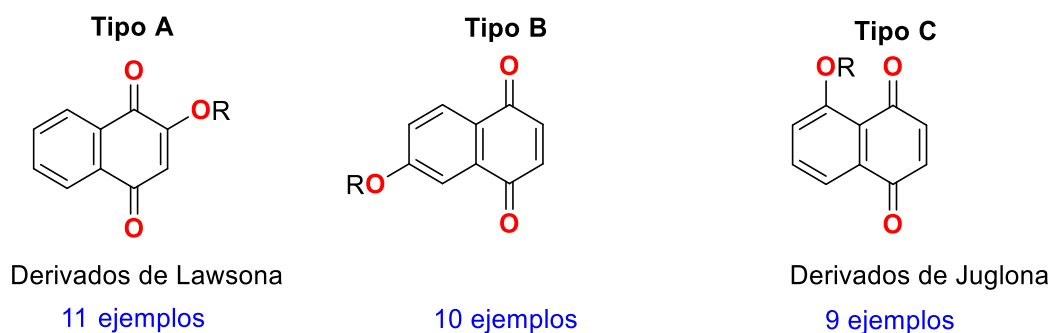


Figura 1.14. Derivados de 1,4-naftoquinona citotóxicas *In vitro* hacia células cancerígenas.

Las quinonas también pueden ser incorporadas en materiales con otro tipo de propiedades. Por ejemplo, Ravichandiran y colaboradores evaluaron las propiedades ópticas de una serie de derivados de naftoquinona, lo cual sugiere que son aptas para su aplicación en conductores eléctricos, biosensores y materiales de reconocimiento molecular^{20,21} (Figura 1.15).

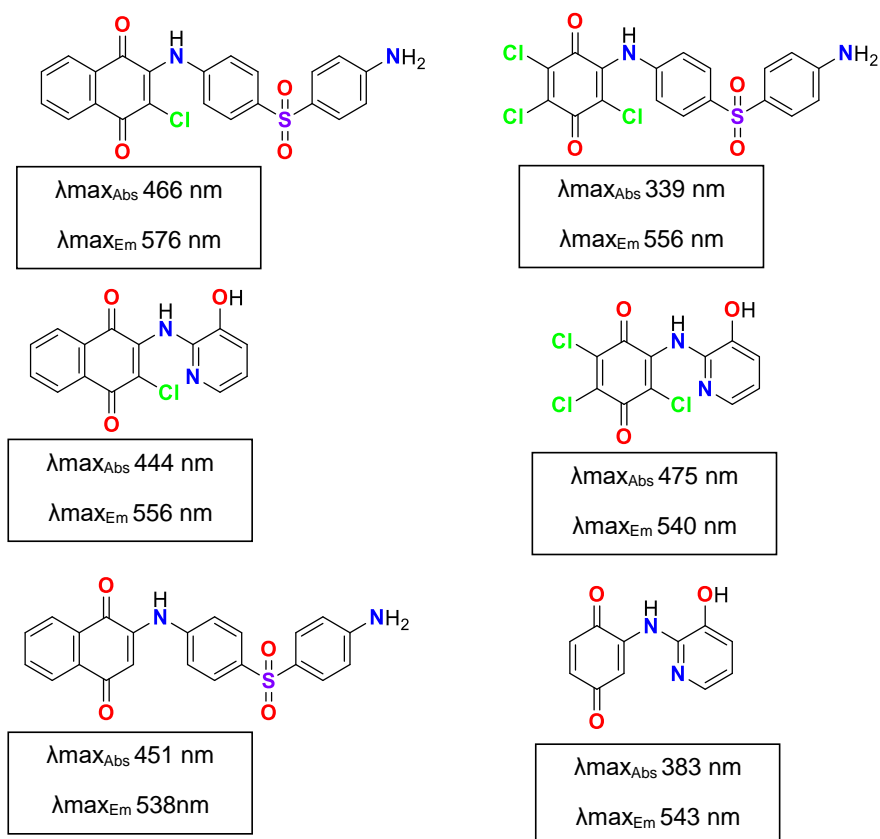


Figura 1.15. Propiedades ópticas de algunos derivados de quinonas.

Motivados por los precedentes de reacciones fotoquímicas que involucran al indol y la relevancia biológica de las quinonas, en este trabajo se propone efectuar reacciones de ciclación inducidas por luz en derivados de indolil-naftoquinona.

1.2 Justificación

El compuesto policíclico **B** es un inhibidor de citocinas proinflamatorias²⁸ y su preparación ha sido reportada bajo condiciones de irradiación con microondas y catálisis de sales de paladio (**Figura 1.16**). Se seleccionó esta reacción como modelo para estudiar la reacción de foto ciclación de indol y quinona en la cual un radical libre de quinona formado es atrapado en la posición 2 del indol. La reacción foto catalítica tiene el interés de llevarse a cabo bajo condiciones mucho más suaves, a temperatura ambiente y libre de metales de transición.

Trabajo previo



Este trabajo

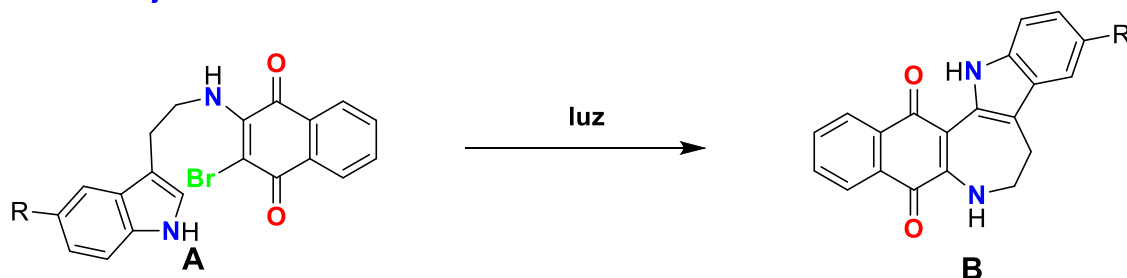


Figura 1.16. Trabajo previo de reacciones catalizadas por luz y paladio en derivados de quinonas.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Estudiar la reacción de ciclación de indolil-naftoquinonas bajo condiciones de irradiación con luz solar y LED.

1.3.2 Objetivos específicos

- ❖ Sintetizar y caracterizar derivados de triptamina que serán empleados como precursores de indolil-naftoquinonas.
- ❖ Sintetizar y caracterizar derivados dibromo 1,4-naftoquinonas como precursores para estudiar las reacciones de ciclación de indolil-naftoquinonas.
- ❖ Sintetizar y caracterizar derivados de indolil 1,4-naftoquinonas para emplearlos como precursores en la reacción de fotociclación de indolil-naftoquinona.
- ❖ Estudiar las reacciones de ciclación intramolecular de los derivados de indolil-naftoquinona bajo irradiación de luz solar o de LEDs.

1.4 Discusión de resultados

Para llevar a cabo el estudio de la ciclación de compuestos indolil-naftoquinonas inducidas por luz se requiere la preparación de triptaminas y del compuesto dibromo de naftoquinona (**Figura 1.17**).

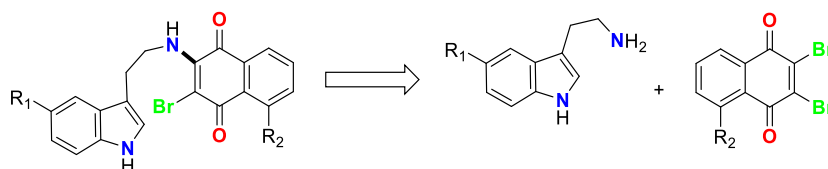


Figura 1.17. Retrosíntesis de indolilquinonas.

La síntesis de las 5-aryl triptaminas **2ab** se llevó a cabo por reacciones de Suzuki entre el 5-bromo-indol (**1**) y los ácidos fenilborónico y 4-dimetilamino-fenilborónico bajo las condiciones reportadas²⁴ (**Figura 1.18**).

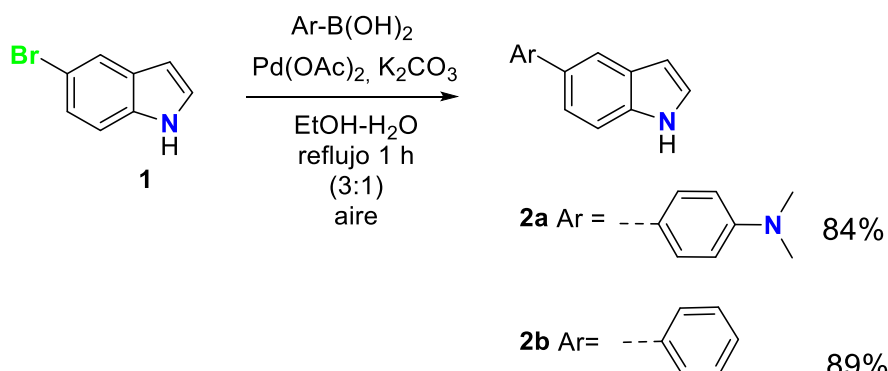


Figura 1.18. Acoplamiento de Suzuki en el 5-bromo-indol.

La identificación de la estructura de los compuestos **2a** y **2b** fue confirmada mediante RMN de ¹H. Por ejemplo, en el espectro del compuesto **2a** se observa una señal simple en 3.04 ppm (6H) que corresponde al grupo dimetilamino; también se observa un sistema AA'BB' en 7.63 ppm (2H, *J* = 8.7 Hz) y 6.90 ppm (2H, *J* = 8.7 Hz) de los protones del anillo aromático que tiene el grupo dimetilamino (**Figura 1.19**). El espectro del compuesto **2b** se muestra en la **Figura 1.20**.

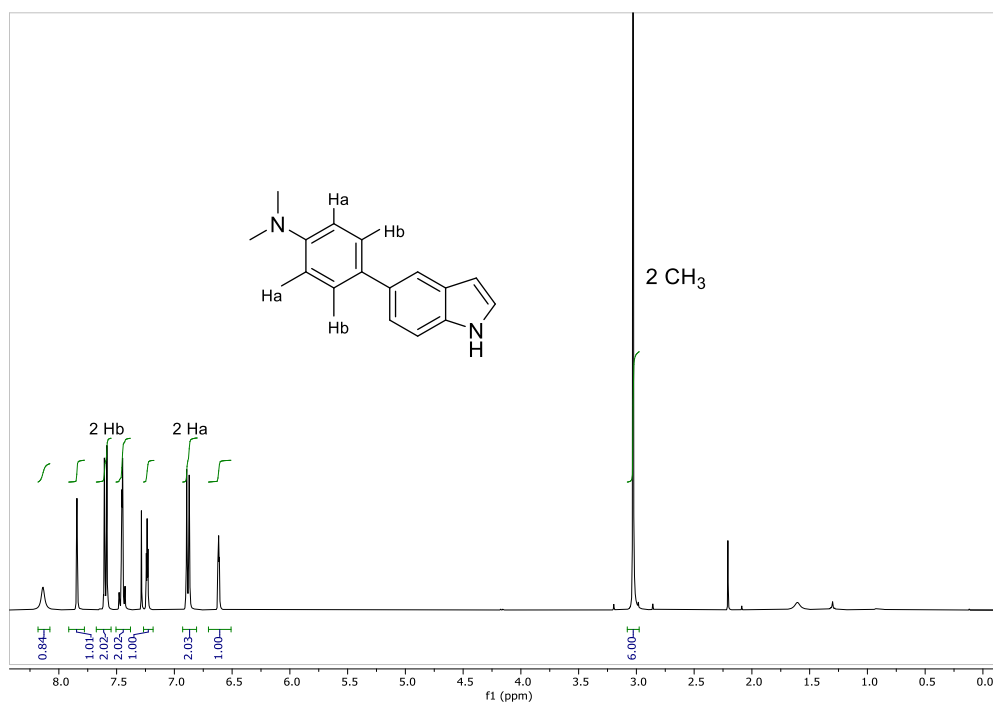


Figura 1.19. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **2a** en CDCl₃ a 400 MHz.

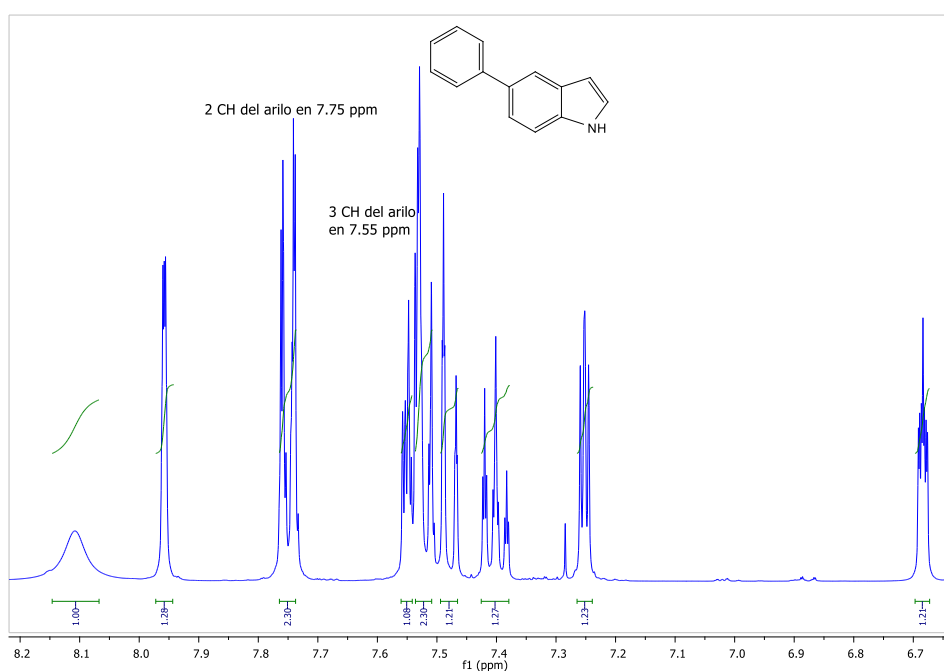


Figura 1.20. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **2b** en CDCl₃ a 400 MHz.

La formilación de los compuestos **2a** y **2b** se llevó a cabo por tratamiento con oxitricloruro de fósforo en DMF anhidra para obtener los correspondientes indol-3-carbaldehídos **3a** y **3b**, siguiendo el procedimiento reportado en la literatura²⁵ (**Figura 1.21**). A partir de estos compuestos se realizó una secuencia de tres pasos que incluyen la condensación de Henry con

nitrometano, la reducción del enlace C=C con borohidruro de sodio y la reducción del grupo nitro con HCl y zinc metálico para obtener las triptaminas **6a** y **6b** de acuerdo a protocolos reportados en la literatura.²⁶

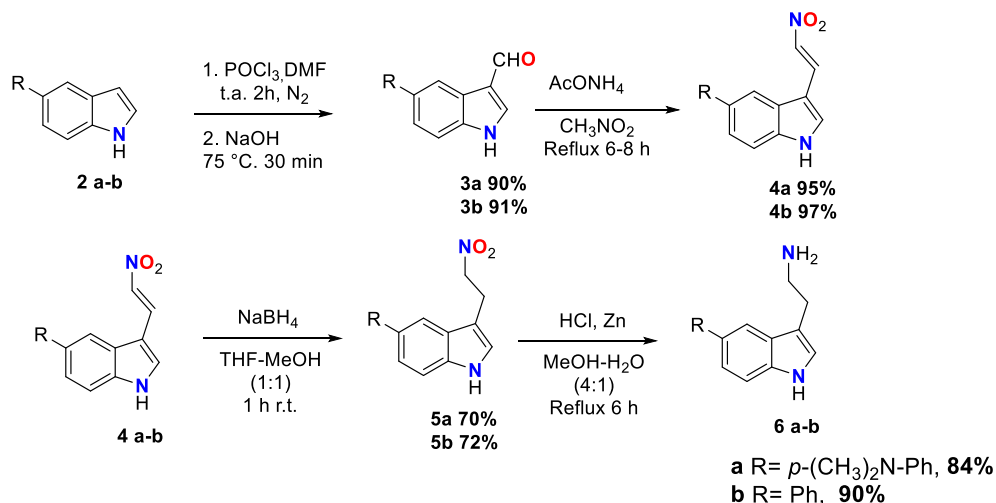


Figura 1.21. Obtención de las triptaminas **6a** y **6b**.

Por otro lado, se efectuó la bromación de la 1,4-naftoquinona mediante condiciones reportadas en la literatura²⁷ y la estructura de los compuestos **7c** y **7d** se confirmó mediante RMN de ¹H y de ¹³C (**Figura 1.22**).

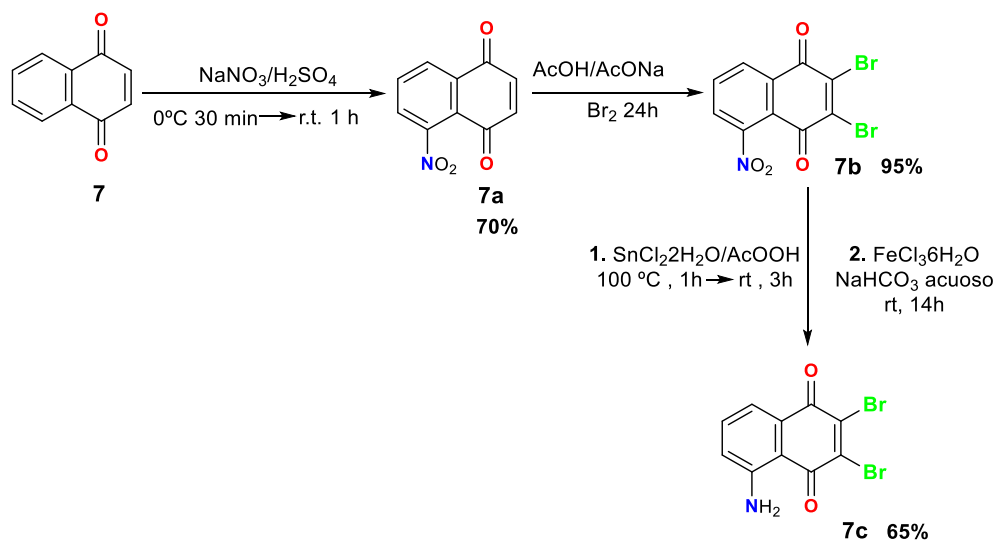
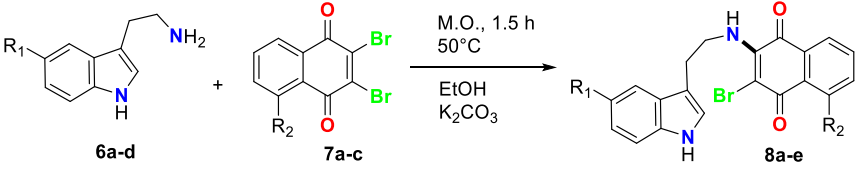


Figura 1.22. Obtención de dibromo 1,4 naftoquinonas para obtener **7c** y **7d**.

Posteriormente se efectuó la reacción entre las triptaminas **6a-d** y las 2,3-dibromo-1,4-naftoquinonas **7a-c** para obtener las triptamina-quinonas **8a-e** bajo las condiciones reportadas en la literatura²⁸ (**Tabla 1.1**).

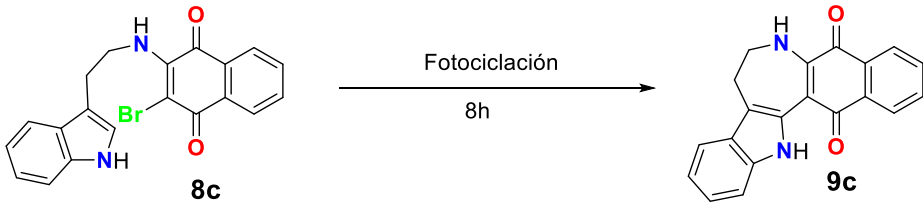
Tabla 1.1. Reacción de las triptaminas **6a-d** con la 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona-5 sustituidas **7a-c**.



Compuesto	R ₁	R ₂	Tiempo (h)	Rendimiento ^a
8a	Me ₂ N(C ₆ H ₄)	H	1.5	50%
8b	Ph	H	1.5	40%
8c	H	H	1.5	81%
8d	Br	H	1.5	70%
8e	H	NH ₂	1.5	75%
8f	H	NO ₂	3	0

^aRendimiento del producto aislado por cromatografía en columna.

Una vez obtenidos los compuestos indolinnaftoquinona **8a-e** se llevó a cabo la exploración de las reacciones de ciclación inducidas por luz. En este punto se decidió efectuar los experimentos de fotociclación usando **8c** como compuesto modelo bajo irradiación de luz blanca y de los colores azul-verde-rojo que componen la luz blanca proveniente de un LED. Como experimento de control se dejó la misma mezcla de reacción en una cámara sin luz, (**Tabla 1.2**).

Tabla 1.2. Exploración de foto ciclación inducida por luz en el compuesto **8c**.

Entrada	Color LED	Disolvente	Base/aditivo	Rendimiento ^a %
1	Blanco	Etanol	K ₂ CO ₃	Trazas
2	Blanco	Acetona	K ₂ CO ₃	0
3	Blanco	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	0
4	Blanco	CHCl ₃	K ₂ CO ₃	79
5	Rojo	CHCl ₃	K ₂ CO ₃	0
6	Verde	CHCl ₃	K ₂ CO ₃	Trazas
7	Verde	MeOH-CH ₂ Cl ₂ 3:1	Et ₃ N, Eosina Y	0
8	Azul	MeOH-CH ₂ Cl ₂ 3:1	Et ₃ N	80
9	Azul	CHCl₃	K₂CO₃	90
10	Sin luz	CHCl ₃	K ₂ CO ₃	0

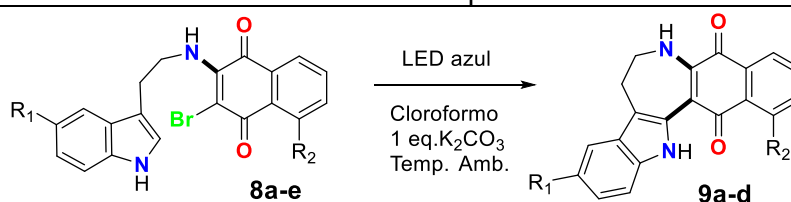
^aRendimiento aislado por cromatografía en columna.

Los primeros experimentos para generar el anillo de siete miembros se realizaron bajo irradiación con luz blanca de una disolución de **8c** en etanol, acetona y acetonitrilo (entradas 1-3), sin embargo no se observó ningún cambio. En contraste, el experimento en cloroformo (entrada 4) mostró la formación del producto policíclico **9c** en 79% de rendimiento después de 8 horas de irradiación con luz LED Blanca (entrada 4). Es factible que la reacción ocurra por la formación inducida por luz de un radical libre en la naftoquinona, centrado en el átomo de carbono unido al bromo y considerando que los disolventes clorados favorecen la formación de compuestos en estados excitados singuletes y tripletes por intercruce de sistemas. A continuación, se decidió explorar la reacción bajo irradiación de los tres colores primarios componentes de la luz blanca: rojo, verde y azul (Entradas 6-9, **Tabla 1.2**). Los experimentos con luz roja (618-780 nm, entrada 5) y luz verde (497-570 nm, entrada 6) no produjeron la ciclación de **8c**, incluso con la adición de Eosina Y como fotocatalizador y trietilamina como base para asegurar la formación del fotocatalizador activo^{29,30} (entrada 7) tampoco dio un resultado favorable en la irradiación con luz verde. Por su parte, los experimentos en distintos

disolventes halogenados con irradiación de luz azul (427-476 nm, entradas 8 y 9) si producen la ciclación que da lugar a la formación del compuesto policíclico **9c** dando el mejor rendimiento en cloroformo y usando carbonato de potasio como base.

Una vez establecidas las condiciones de ciclación inducida por luz azul, se realizó la reacción con los compuestos **8a-e**, los resultados se muestran en la **Tabla 1.3**. Todos los indoles que se ensayaron llevan a cabo la ciclación, independientemente del grupo sustituyente y mostraron rendimientos de 40-90%. Cabe resaltar que la reacción incluso permitió la presencia de un átomo de bromo en el anillo de indol (compuesto **9d**, entrada 4). Por su parte, la sustitución con un grupo amino en la posición 5 de la bromonaftoquinona impide la reacción de ciclación. Esto posiblemente se debe a que el grupo amino cambia el potencial redox de la quinona para poder efectuar la formación del radical libre necesario para efectuar la reacción de ciclación.

Tabla 1.3. Irradiación con LED azul de los compuestos **9a-e**.



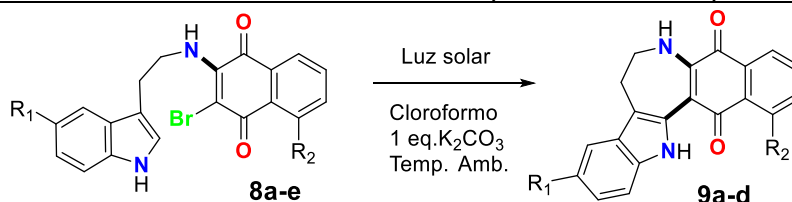
Entrada	Compuesto	R ₁	R ₂	Tiempo (h)	Rendimiento ^a
1	9a	Me ₂ N(C ₆ H ₄)	H	8	40%
2	9b	Ph	H	8	48%
3	9c	H	H	8	90%
4	9d	Br	H	8	50%
5	9e	H	NH ₂	16	N.R.

^aRendimiento aislado por cromatografía en columna. Temp. Amb. (23°C)

Finalmente se exploró el efecto de la luz solar como fuente de irradiación para efectuar la ciclación de los compuestos **8a-e**. En estos casos la luz solar promueve la reacción de ciclación deseada y los rendimientos químicos son similares a los que se obtienen en la reacción con LED azul, excepto por el

compuesto **8d** que necesitó de irradiación solar por tres períodos de 8 horas para completar la reacción. Los resultados se muestran en la **Tabla 1.4**.

Tabla 1.4. Reacción de fotociclación de los compuestos **8a-d** empleando luz solar.



Compuesto	R ₁	R ₂	Tiempo (h)	Rendimiento %
9a	Me ₂ N(C ₆ H ₄)	H	8	50
9b	Ph	H	8	45
9c	H	H	8	92
9d	Br	H	24 ^a	40
9e	H	NH ₂	16 ^a	NR

^a Irradiación durante 3 períodos de 8 horas cada uno.

La estructura de cada uno de los productos de ciclación **9a-d** se confirmó mediante espectroscopía de RMN de ¹H. Para efectos de comparación, el espectro del compuesto precursor **8c** (**Figura 1.23**) muestra una señal simple para el átomo de hidrógeno de la posición 2 del indol a 7.15 ppm y la señal NH en 8.06 ppm, respectivamente. Después de la ciclación se obtiene **9a** como un compuesto de color azul en el espectro de RMN de ¹H ya no se observa la señal correspondiente al hidrógeno de la posición 2 del indol y la señal N-H del indol se observa en 11.57 ppm; el desplazamiento de 3.51 ppm debido a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular N-H \cdots O promovido por el átomo de hidrógeno del NH del indol al átomo de oxígeno de la posición 4 de la naftoquinona. Los espectros de RMN de ¹H de los compuestos **9a**, **9b** y **9d** mostraron comportamiento similar.

La estructura molecular del compuesto **8c** (**Figura 1.24**) obtenida por difracción de rayos X del) muestra un puente de hidrógeno entre el N-H del indol con el carbonilo de la naftoquinona con longitud de 2.003 Å. Esta interacción también es observable en RMN de ¹H ya que la señal de por el desplazamiento de la señal del NH a frecuencia alta (11.5 ppm). El anillo de 7 miembros impone

quasi-planaridad en el sistema indolil-quinona, el ángulo diedro entre el anillo de indol y el de quinona es de 169.0° grados.

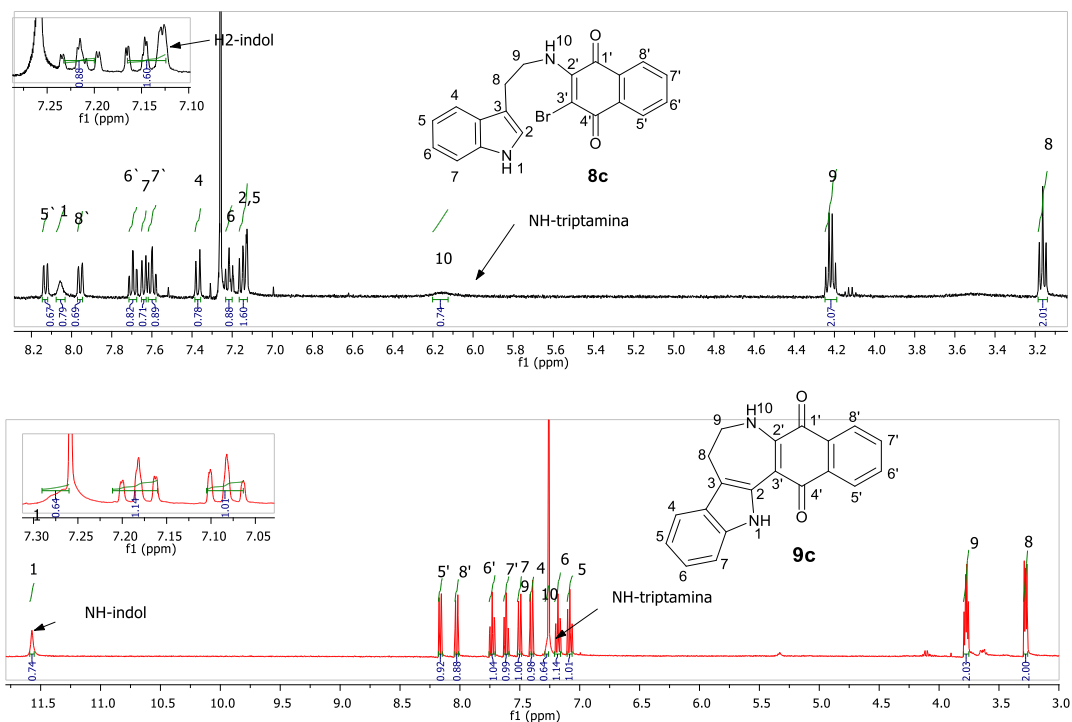


Figura 1.23. Espectros de RMN de ¹H de los compuestos **8c** (arriba) y **9c** (abajo) en CDCl₃ a 400 MHz.

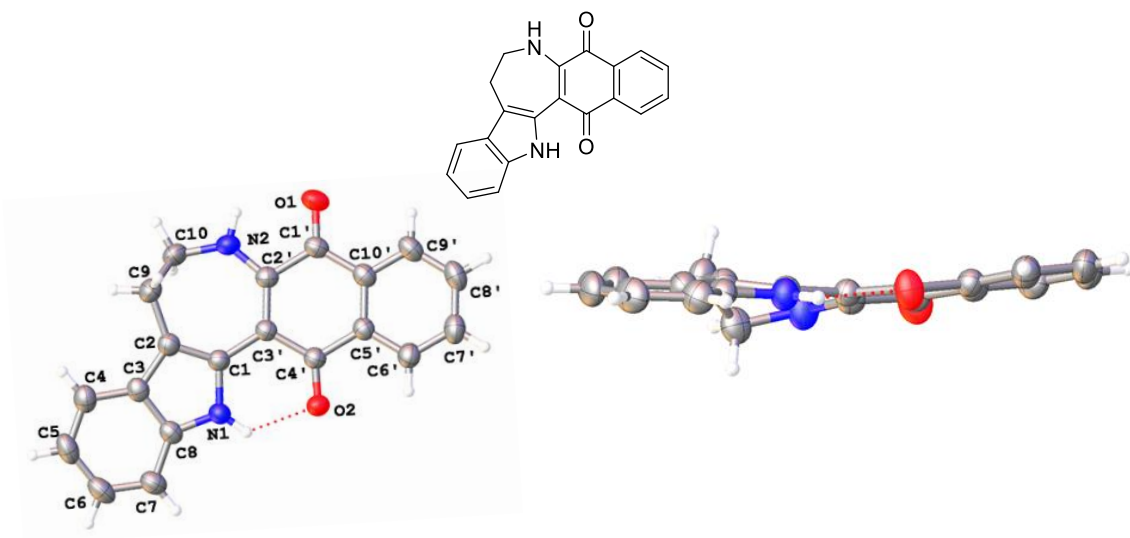


Figura 1.24. Estructura molecular de **8c** obtenida por difracción de rayos X de monocristal. Los elipsoides se muestran al 50% de probabilidad.

Para determinar si el átomo de bromo en la posición 2 de la 1,4-naftoquinona es estrictamente necesario en la reacción de ciclación inducida por luz, se llevó a cabo el experimento con una naftoquinona análoga que carece del átomo de bromo sin que se observara ninguna reacción. También se llevó a cabo el experimento usando iodo molecular o TEMPO como un oxidante externo sin que se observara la reacción de ciclación (**Figura 1.25**).

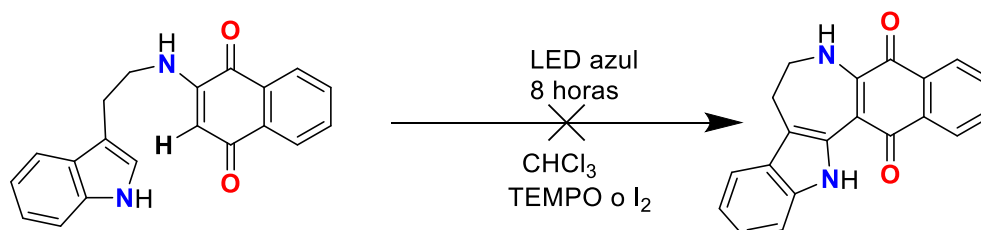


Figura 1.25. Reacción de foto ciclación en un análogo de **8c** sin bromo en la posición 2 de la 1,4-naftoquinona.

Los reportes en la literatura²⁰ establecen que el indol lleva a cabo reacciones de adición de radicales en la posición 2, mientras que las quinonas forman radicales centrados en el carbono del grupo carbonilo. En base a esto se propone un probable mecanismo de la fotociclación inducida por luz indicado (**Figura 1.26**). La irradiación promueve la formación de un radical en la quinona por la ruptura homolítica del enlace C-Br, este radical reacciona por adición sobre el C-2 del indol, finalmente la oxidación del radical centrado en el indol da lugar a la formación del producto policíclico.

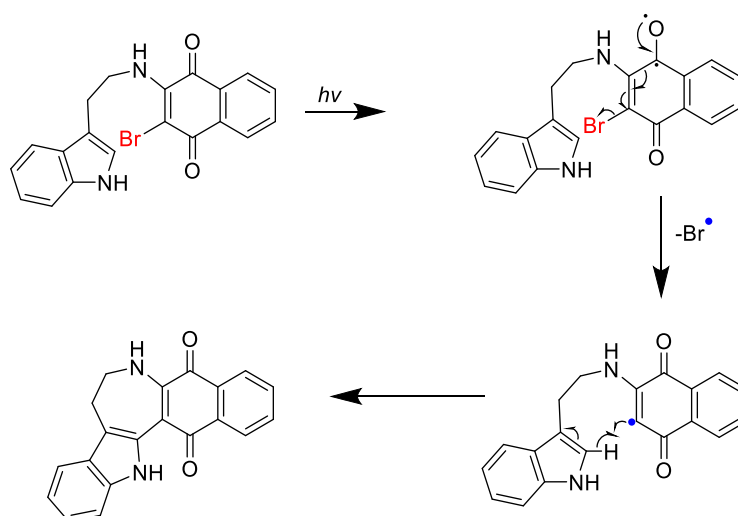


Figura 1.26. Probable mecanismo de la reacción de ciclación inducida por luz.

1.5 Conclusiones

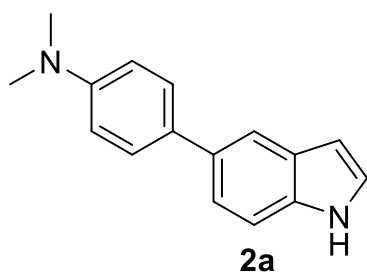
La reacción de ciclación inducida por luz en los derivados de indolilquinona **8a-d** para formar los compuestos policíclicos **9a-d**, procede por irradiación con luz blanca o azul proveniente de un LED y con luz solar, lo cual permitió generar un anillo de siete miembros por la formación de un enlace C-C derivado de la captura de un radical de naftoquinona con el C-2 del indol. La reacción es viable para emplear algunos sustituyentes (arilo y bromo en el C-5) en el indol y requiere un átomo de bromo en la naftoquinona.

En comparación con la transformación de **8a** a **8b** catalizada con paladio y bajo radiación de microondas a temperatura elevada, las reacciones inducidas por luz solar o de LED (blanca o azul) desarrolladas en este trabajo proceden bajo condiciones suaves (temperatura ambiente, en presencia de oxígeno y humedad) generando rendimientos similares, aunque requieren tiempos de reacción más prolongados. No se observan diferencias notables debidas a la irradiación con luz solar o proveniente de un dispositivo LED.

La reacción tolera la presencia del átomo de bromo en la posición 5 del fragmento de indol el cual puede ser utilizado para la posterior funcionalización del indol.

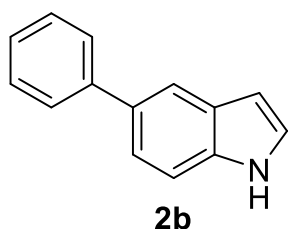
1.6 Parte experimental

Compuesto 2a. En un matraz de 25 mL de fondo redondo, provisto de agitador magnético, se adicionó a temperatura ambiente 5-bromo-indol (0.5 g, 2.55 mmol, 1 eq.), ácido borónico **a** (0.631 g, 3.825 mmol, 1.5 eq.), acetato de paladio (0.005 g, 0.025 mmol, 0.01 eq.), carbonato de potasio (0.704 g, 5.1 mmol, 2 eq.) etanol absoluto (18 mL) y agua destilada (6 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Una vez terminada la reacción, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea usando como fase móvil hexano-AcOEt 85:15 para obtener el compuesto **2a** como sólido de color café.



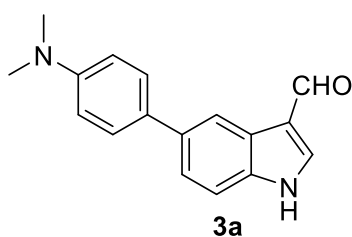
Sólido café 0.508 g (84%). pf = 134-136 °C. IR-TF (KBr) ν cm⁻¹: 3393 (N-H indol), 1607 (C=C_{Ar}), 800 (C-H_{Ar}). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.11 (s, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.59 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 6H) ppm. RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ = 149.50, 134.81, 133.50, 131.12, 128.45, 127.98 (2 C), 124.71, 121.53, 118.22, 113.16 (2 C), 111.19, 102.77, 40.83 (2 C) ppm.

Compuesto 2b. En un matraz de 25 mL de fondo redondo, equipado con agitador magnético, se adicionó a temperatura ambiente 5-bromo-indol (0.6 g, 3.06 mmol, 1 eq.), ácido borónico (0.56 g, 4.59 mmol, 1.5 eq.), acetato de paladio (0.006 g, 0.030 mmol, 0.01 eq.), carbonato de potasio (0.845 g, 6.12 mmol, 2 eq.) etanol absoluto (18 mL) y agua destilada (6 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Una vez terminada la reacción, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea usando como fase móvil hexano-AcOEt 85:15 para obtener el compuesto **2b** como un sólido de color café.



Sólido café 0.526 g (89%). pf = 70-72 °C. IR-TF (KBr) ν cm⁻¹: 3409 (N-H indol), 1479 (C=C_{Ar}), 753 (C-H_{Ar}). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.11 (s, 1H), 7.96 – 7.95 (m, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.48 (dt, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 3.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ = 142.63, 135.37, 133.48, 128.74 (2 C), 128.46, 127.48 (2 C), 126.41, 124.95, 121.97, 119.31, 111.34, 103.06 ppm.

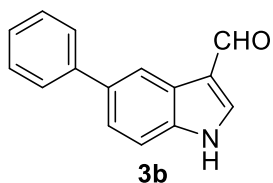
Compuesto 3a. En un matraz de 100 mL de fondo redondo, equipado con agitador magnético, se adicionó a temperatura ambiente, indol sustituido **2a** (0.5 g, 2.15 mmol, 1 eq.), se purgó con el ciclo vacío/nitrógeno tres veces; se dejó en atmósfera de nitrógeno y con una jeringa se añadió dimetilformamida seca (10 mL), se dejó en agitación en un baño de hielo por 10 minutos, luego, se añadió tricloruro de fosforilo (0.4 ml, 3.44 mmol, 1.6 eq.) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se calentó a 70-75 °C durante 30 minutos, Pasado este tiempo, se dejó precipitar toda la noche sin agitación, se procedió a filtrar a vacío con papel filtro, el sólido se lavó con agua fría. Se obtuvo el compuesto **3a** como un sólido de color amarillo.



Sólido amarillo 0.511 g (90%). pf = 236-238 °C. IR-TF (KBr) ν cm⁻¹: 2894 (N-H indol), 1634 (C=O), 798 (C-H_{Ar}). RMN de ¹H (400 MHz, dmsO) δ = 12.00 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 11.5, 8.6 Hz, 4H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.91 (s, 6H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, dmsO) δ = 185.42, 149.93, 139.17, 136.30, 135.47, 129.33, 127.68 (2 C), 125.32, 122.58, 118.71, 117.90, 113.28 (2 C), 113.12, 40.59 (2 C) ppm.

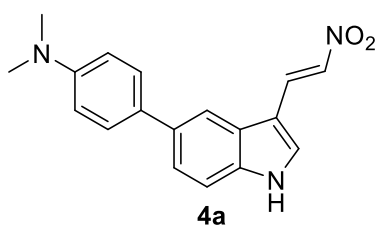
Compuesto 3b. En un matraz de 100 mL de fondo redondo, equipado con agitador magnético, se adicionó a temperatura ambiente, indol sustituido **2b** (0.48 g, 2.486 mmol, 1 eq.), se purgó con el ciclo vacío/nitrógeno tres veces; se dejó en atmósfera de nitrógeno y con una jeringa se añadió dimetilformamida

seca (10 mL), se dejó en agitación en un baño de hielo por 10 minutos, luego, se añadió tricloruro de fosforilo (0.37 mL, 3.977 mmol, 1.6 eq.) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se calentó a 70-75 °C durante 30 minutos, Pasado este tiempo, se dejó precipitar toda la noche sin agitación, se procedió a filtrar a vacío con papel filtro, el sólido se lavó con agua fría. Se obtuvo el compuesto **3b** como un polvo de color café.



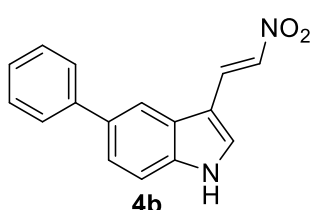
Polvo café 0.502g (91%). pf = 254-256 °C. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} : 3136 (N-H indol), 1635 (C=O), 753 (C-H_{Ar}). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 12.15 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.36 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 7.69 – 7.55 (m, 4H), 7.48 (s, 2H), 7.35 (s, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ = 185.59, 141.66, 139.51, 137.07, 135.25, 129.39 (2 C), 127.34 (2 C), 127.27, 125.22, 123.32, 119.29, 118.87, 113.37 ppm.

Compuesto 4a. En un matraz de 25 mL de fondo redondo, equipado con agitador magnético, se adicionó a temperatura ambiente indol-3-carbaldehído sustituido **3a** (0.350 g, 1.324 mmol, 1 eq.), acetato de amonio (0.102 g, 1.324 mmol, 1 eq.), nitrometano (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea usando como fase móvil hexano-AcOEt 7:3 para obtener el compuesto **4a** como sólido.



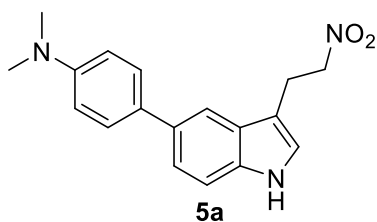
Sólido negro 0.388 g (95%). pf >300 °C. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} : 3436 (N-H indol), 1219-1471 cm^{-1} (NO₂), 1609 cm^{-1} (ν C=C). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 12.24 (s, 1H), 8.46 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.94 (s, 6H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ = 149.99, 136.91, 136.83, 135.39, 135.17, 131.67, 129.27, 128.08 (2 C), 125.97, 122.50, 117.52, 113.54, 113.21 (2 C), 109.00, 40.63 (2 C) ppm.

Compuesto 4b. En un matraz de 25 mL de fondo redondo, equipado con agitador magnético, se adicionó a temperatura ambiente indol-3-carbaldehído sustituido **3a-b** (0.42 g, 1.9 mmol, 1 eq.), acetato de amonio (0.219 g, 2.85 mmol, 1.5 eq.), nitrometano (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea usando como fase móvil hexano-AcOEt 7:3 para obtener el compuesto **4b** como un sólido naranja.



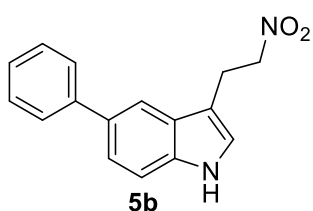
Sólido naranja 0.490 g (97%). pf = 104-106 °C. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} : 3247 (N-H indol), 1307-1466 cm^{-1} (NO_2), 1614 cm^{-1} (ν C=C). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ = 12.31 (s, 1H), 8.47 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.18 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.82 – 7.79 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ = 141.41, 137.64, 137.01, 134.98, 132.08, 129.2 (2 C), 127.70 (2 C), 127.23, 125.89, 123.17, 118.90, 113.68, 109.13 ppm.

Compuesto 5a. En un matraz de 25 mL de fondo redondo, equipado con agitador magnético, se adicionó a temperatura ambiente 3-(2-nitrovinil)-indol sustituido **4a** (0.380 g, 1.228 mmol, 1 eq.), tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL). Luego se añadió borohidruro de sodio (0.092 g, 2.456 mmol, 2 eq.) por lotes durante media hora en agitación y luego se dejó en agitación durante una hora bajo atmósfera de nitrógeno. La finalización de la reacción se determinó por CCF. Se añadió lentamente agua (10 mL) y ácido clorhídrico (10 mL, 10% v/v) a la mezcla de reacción que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando hexano/AcOEt 7:3 para obtener el compuesto **5a** como un sólido amarillo.



5a Sólido amarillo 0.267 g (70 %). pf = 105-107 °C. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} : 3395 (N-H indol), 1446-1542 cm^{-1} (NO_2), 796 (C-H_{Ar}). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.05 (s, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.71 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 149.64, 135.18, 133.84, 130.65, 128.00 (2 C), 127.21, 123.00, 122.13, 115.63, 113.05 (2 C), 111.54, 110.24, 75.59, 40.77 (2 C), 23.66 ppm.

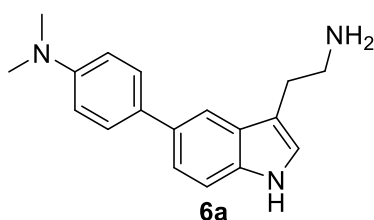
Compuesto 5b. En un matraz de 25 mL de fondo redondo, provisto de agitador magnético, se adicionó a temperatura ambiente 3-(2-nitrovinil)-indol sustituido **4b** (0.450 g, 1.704 mmol, 1 eq.), tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL). Luego se añadió borohidruro de sodio (0.129 g, 3.408 mmol, 2 eq.) por lotes durante media hora en agitación y luego se dejó en agitación durante una hora bajo atmósfera de nitrógeno. La finalización de la reacción se determinó por CCF. Se adicionó lentamente agua (10 mL) y ácido clorhídrico (10 mL, 10% v/v) a la mezcla de reacción, que se procedió a extraer con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando hexano/ AcOEt 7:3 para obtener el compuesto **5b** como un sólido café.



5b Sólido café 0.330 g (72%). pf = 67-69 °C. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} : 3412 (N-H indol), 1427, 1539 cm^{-1} (NO_2), 752 (C-H_{Ar}). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 142.35, 135.77, 133.62, 128.81, 127.49 (2 C), 127.23, 126.63, 123.38, 122.44, 116.65 (2 C), 111.78, 110.39, 75.77, 23.60 ppm.

Compuesto 6a. En un matraz de 25 mL, equipado con agitador magnético, se adicionó a temperatura ambiente: 3-(2-nitroetil)-indol **5a** (0.1 g, 0.321 mmol, 1

eq.), polvo de zinc metálico (0.209 g, 3.21 mmol. 10 eq.), metanol (8 mL), agua destilada (2 mL) y ácido clorhídrico (0.8 mL, 9.63 mmol, 30 eq.); se dejó reaccionar a reflujo (95-100 °C) durante 5 horas. Pasado el tiempo, se colocó la mezcla de reacción en un vaso de precipitados con hielo, se adicionó solución de hidróxido de sodio 2M (10mL) y se procedió a extraer con diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar un sólido de color blanco.



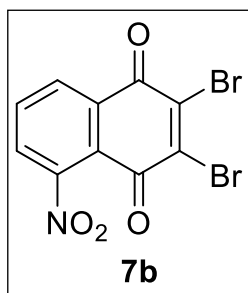
Sólido blanco 0.087 g (84%). pf = 69-71 °C. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} : 3500 (NH_2), 3420 (N-H indol), 796 (C-H_{Ar}). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.55 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.99 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.50 (s, 2H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 149.54, 135.55, 133.01, 131.20, 128.08, 128.01 (2 C), 122.76, 121.50, 116.42, 113.73, 113.16 (2 C), 111.40, 42.39, 40.84 (2 C), 29.52 ppm.

Compuesto 6b. En un matraz de 25 mL, provisto de agitador magnético, se adicionó a temperatura ambiente: 3-(2-nitroetil)-indol **5b** (0.25 g, 0.939 mmol, 1 eq.), Polvo de zinc metálico (0.613 g, 9.39 mmol. 10 eq.), metanol (12 ml), agua destilada (3 mL) y ácido clorhídrico (2.4 mL, 28.17 mmol, 30 eq.); se dejó reaccionar a reflujo (95-100 °C) en atmósfera de aire durante 7 horas. Pasado el tiempo, se colocó la mezcla de reacción en un vaso de precipitados con hielo, se añadió solución de hidróxido de sodio 2M (20mL) y se procedió a extraer con diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco con 90%. Por CCF se observa un solo compuesto, luego de exponerse a la luz y al aire por más de una hora el compuesto se descompone, por ello el compuesto fue usado inmediatamente después de obtenerlo.

Compuesto 7b. En un matraz de 100 mL provisto de agitador magnético se adicionó en el siguiente orden a temperatura ambiente: 1,4-nafotoquinona (1 g, 6.323 mmol, 1 eq.) y se puso en agitación en un baño de hielo y agua por 15

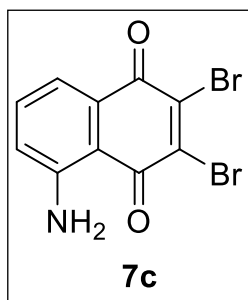
minutos. Lentamente se añadió H_2SO_4 concentrado (7.5 mL) y se dejó reaccionar por 30 minutos. Posteriormente se añadió por lotes (0.5 g cada 10 minutos; 6 veces) nitrito de sodio (3.594 g, 41.17 mmol, 6.6 eq.), se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Terminado este tiempo, se colocó el crudo de reacción en un vaso de precipitados que contenía agua destilada fría, el precipitado se filtró con un embudo Buchner y se lavó con agua fría. Se procedió a purificar con hexano/acetato de etilo 8:2 para obtener un sólido amarillo con 70% de rendimiento el cual se usó sin purificar para la siguiente etapa de reacción.

Posteriormente este precipitado se colocó en un matraz de 50 mL provisto de agitador magnético y se adicionó acetato de sodio (2.2 eq.), ácido acético glacial (7 mL) y bromo molecular (2.5 eq.) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado el tiempo se colocó el crudo en agua fría, se filtró en papel filtro, se descartó la parte líquida, se obtuvo un sólido de color amarillo con 98% de rendimiento.



Sólido amarillo (98%). pf = 202-204 °C. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} : 1681 (C=O), 1370-1550 (NO_2), 1114 (C-Br); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.42 – 8.36 (m, 1H), 7.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 174.11, 172.54, 148.2, 142.58, 142.05, 135.34, 131.64, 130.45, 128.16, 121.94 ppm.

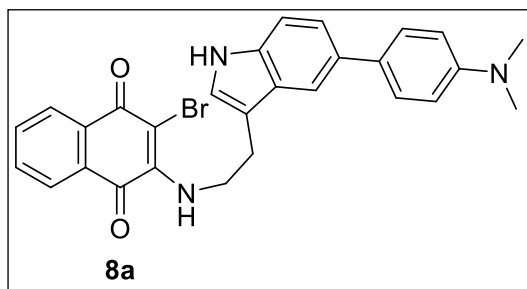
Compuesto 7c. En un matraz de 50 mL provisto de agitador magnético se adicionó en el siguiente orden a temperatura ambiente: compuesto **7b** (0.26 g, 0.72 mmol, 1 eq.), ácido acético glacial (6 mL) y se calentó a 70°C por 10 minutos. Luego se añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.332 g, 5.904 mmol, 8.2 eq.) previamente disuelto en 4 mL de Hall, se dejó reaccionar a 100°C durante 40 minutos. Luego se dejó a temperatura ambiente por 3 horas. Pasado este tiempo, se adicionó 4 mL de agua, 3 mL de solución saturada de NaHCO_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.946 g, 7.2 mmol, 10 eq.) y se dejó agitando a temperatura ambiente por 14 horas. Luego se purificó con hexano/acetato para obtener un sólido de color morado con 65% de rendimiento.



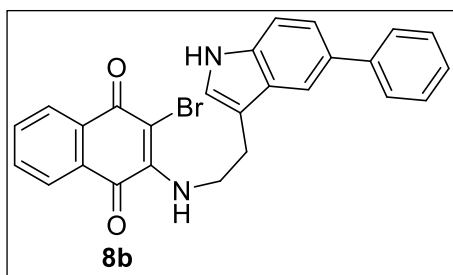
108.63 ppm.

Sólido morado (65%). $pf = 180-182\text{ }^{\circ}C$. IR-TF (KBr) $\nu\text{ cm}^{-1}$: 3436 (NH₂), 1601 (C=O), 1256 (C-Br). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.55$ (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (dd, $J = 8.4, 3.1$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.4, 3.1$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H, NH₂) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 183.39, 175.95, 152.08, 144.10, 139.39, 134.55, 131.10, 124.24, 117.87,$

Metodología general para la síntesis de los compuestos 8 a-e. En un tubo de 10 mL para reacciones en microondas provisto de agitador magnético se adicionó a temperatura ambiente 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (0.089 g, 0.284 mmol, 1 eq.), triptamina (0.08 g, 0.284 mmol, 1 eq.), carbonato de potasio (0.039 g, 0.284 mmol, 1 eq.), etanol (4 mL) y se dejó reaccionar a 200 W, a una temperatura de 50 °C durante 1.5 horas. Una vez terminada la reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía instantánea usando hexano/acetato de etilo 8:2 para obtener los compuestos **8 a-e** como sólidos de color rojo.

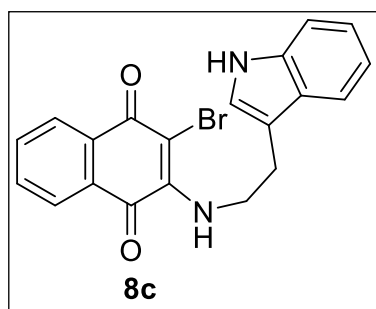


Sólido rojo, 0.073 g (50%). $pf = 196-198\text{ }^{\circ}C$. IR-TF (KBr) $\nu\text{ cm}^{-1}$: 3482 (NH), 3291 (NH_{indol}), 1556 (C=O), 1235 (C-Br), 795 (C-H_{ar}). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.17 - 8.11$ (m, 2H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (s, 6H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 183.08, 180.08, 149.56, 135.50, 134.69, 133.57, 132.27, 131.91, 130.81, 127.96$ (2 C), 127.54, 126.83, 126.27, 126.19, 123.09, 122.60, 122.00, 116.21, 113.08 (2 C), 112.00, 111.46, 100.8, 42.53, 40.78 (2 C), 26.76 ppm.



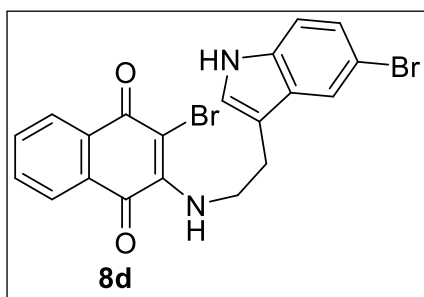
Sólido rojo 0.08 g (40%). pf = 148-150 °C. IR-TF (KBr) ν cm⁻¹: 3407 (NH), 3300 (NH_{indol}), 1555 (C=O), 1272 (C-Br), 754 (C-H_{ar}). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.22 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.7, 1.0

Hz, 1H), 7.84 – 7.83 (m, 1H), 7.72 – 7.70 (m, 1H), 7.69 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ = 183.06, 180.06, 146.75, 142.37, 136.04, 134.71, 133.40, 132.31, 129.88, 128.70 (2 C), 127.53, 127.40 (2 C), 127.32, 126.96, 126.83, 126.47, 123.79, 123.34, 122.34, 117.20, 112.20, 111.61, 45.24, 26.72 ppm.



8c. Sólido rojo, 0.112 g (81%). pf = 146-147 °C. IR-TF (KBr): λ cm⁻¹ 3400 (N-H), 1559 (C=O), 1250 (C=C-Br), 1072 (C=C-N). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz,

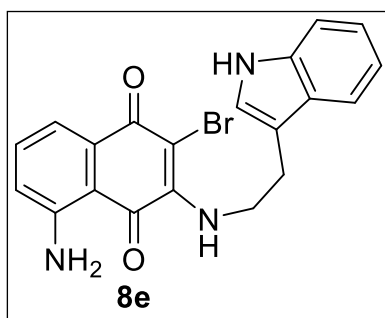
1H), 7.60 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 12.9, 6.6 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H) ppm. RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO) δ = 180.30, 175.47, 148.37, 135.40, 135.10, 132.90, 132.08, 130.40, 129.47, 126.91, 126.38, 125.46, 123.91, 121.27, 113.80, 111.63, 111.18, 107.35, 45.32, 27.03 ppm.



0.189 g, sólido rojo (70%). pf = 170-172 °C. IR-TF (KBr): λ cm⁻¹ 3450 (N-H), 1575 (C=O), 1280 (C=C-Br), 1050 (C=C-N). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz,

1H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.21 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H) ppm. RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO) δ = 180.32,

176.58, 149.3, 135.38, 135.12, 132.93, 132.06, 130.41, 129.45, 126.91, 126.38, 125.47, 123.91, 121.26, 121.11, 113.80, 111.63, 111.17, 55.34, 27.01 ppm.



Sólido rojo, 0.08 g (75%). pf = 155-157 °C. IR-TF (KBr) ν cm⁻¹: 3425 (NH₂), 1550 (C=O). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.19 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 53.0 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.17 – 3.12 (m, 2H) ppm. RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ = 182.30, 177.47, 146.37, 137.40, 136.10, 133.90, 135.08, 130.40, 129.47, 128.91, 127.38, 124.46, 122.91, 121.27, 113.86, 111.63, 110.18, 107.35, 46.32, 26.03 ppm.

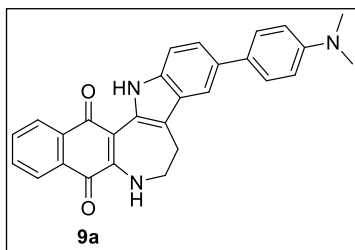
Procedimiento general para la síntesis de 9 a-d.

Método a: Con LED luz azul

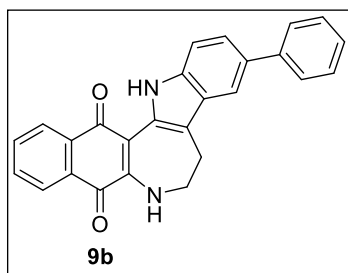
En un matraz de 50 mL, equipado con agitador magnético, se adicionaron los compuestos **8 a-e** (0,096 mmol, 1 eq.), carbonato de potasio (13 mg, 0,096 mmol, 1,1 eq.) y cloroformo (10 mililitros). Se colocó en una cámara oscura y se dejó reaccionar bajo la irradiación de luz LED azul durante 8 horas a temperatura ambiente, luego se concentró y purificó por cromatografía instantánea utilizando hexano/acetona 9:1 para obtener los compuestos deseados.

Método b: Con luz solar

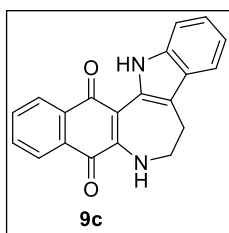
En un vial de 25 mL, provisto de agitador magnético, se adicionaron a temperatura ambiente los compuestos **8 a-e** (0,096 mmol, 1 eq.), carbonato de potasio (14 mg, 0,1056 mmol, 1,1 eq.) y cloroformo (7 ml). Se dejó reaccionar sin agitación bajo la irradiación de luz solar durante 8 horas a temperatura ambiente, luego se concentró y se purificó por cromatografía instantánea usando hexano/acetona 9:1 para obtener los compuestos deseados.



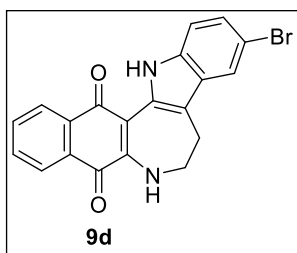
Sólido azul, rendimiento: 40% 17 mg (método a), 50% 21 mg (método b); (0.014 g). pf = 260.262 °C. IR-TF (KBr, ν , cm^{-1}) : 3435 (s, NH_2), 1560 (vs, $\text{C}=\text{O}$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.60 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 3.83 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.02 (s, 6H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 184.71, 181.15, 149.46, 144.62, 134.92, 134.62, 134.18, 133.01, 132.48, 131.21, 130.18, 129.85, 127.88 (2 C), 127.74, 126.73, 126.05, 122.28, 115.71, 115.07, 113.06 (2 C), 111.23, 106.03 45.14, 40.80 (2 C), 29.71 ppm. HRMS (IE^+) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 433.1790, encontrado: 433.1800.



Sólido azul, rendimiento: 48% 18 mg (método a), 45% 16.6 mg (método b). pf = 248-250 °C. IR-TF (KBr, ν , cm^{-1}) : 3435 (s, NH_2), 1560 (vs, $\text{C}=\text{O}$), 1075 (w, $\text{C}=\text{C}-\text{N}$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.64 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 4H), 7.46 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 5.8, 4.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H) 3.81 (q, J = 4.6 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 4.6 Hz, 2H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 184.67, 181.12, 144.74, 142.72, 135.07, 134.98, 134.13, 132.84, 132.52, 130.50, 129.80, 128.63 (2 C), 127.70, 127.33 (2 C), 126.75, 126.26, 126.09, 122.49, 116.11, 115.72, 111.35, 105.96, 45.13, 27.45 ppm. HRMS (IE^+) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: 390.1368, encontrado: 390.1380.



Sólido azul, rendimiento: 90%, 27 mg (método a), 92%, 28 mg (método b). pf = 222-224 °C. UV-VIS (THF) 335, 616 nm. IR-TF (KBr, ν , cm^{-1}) : 3435 (s, NH_2), 1560 (vs, $\text{C}=\text{O}$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.57 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.1 Hz, 2H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 184.62, 181.11, 144.64, 135.51, 134.90, 134.11, 132.45, 129.79, 129.73, 127.20, 126.70, 126.07, 122.52, 119.2, 117.62, 115.48, 111.13, 106.02, 45.10, 27.42 ppm. HRMS (IE^+) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: 314.1055, encontrado: 314.1060.



Sólido azul, rendimiento: 50%, 19 mg (método a), 40%, 15 mg (método b). pf = 265-267 °C. UV-VIS (THF) 338, 595 nm; IR-TF (KBr, ν , cm^{-1}) : 3420 (s, N-H), 1620(vs, $\text{C}=\text{O}$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.70 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 3.79 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 4.2 Hz, 1H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 184.53, 181.00, 144.99, 135.08, 134.05, 133.98, 132.58, 131.11, 129.67, 128.92, 126.76, 126.17, 125.11, 120.16, 114.50, 112.53, 112.46, 105.37, 45.07, 27.25 ppm. HRMS (IE^+) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$: 392.016, encontrado: 392.017.

1.7 Referencias bibliográficas

1. Braslavsky, S. Glossary of terms used in photochemistry, 3rd edition Pure and Applied Chemistry, **2007**, 79, 293-465.
2. J. D. Coyle, Introduction to Organic Photochemistry, Wiley, Chichester West Sussex; New York, **1986**.
3. D. O. Cowan and R. L. Drisko, Elements of Organic Photochemistry, Plenum Press, New York, **1976**.
4. K. K. Rohatgi-Mukherjee, Fundamentals of Photochemistry, Wiley, New York, **1978**.
5. a) Sicignano, M.; Rodríguez, R. I.; Alemán, J. Recent visible light and metal free strategies in [2+2] and [4+2] photocycloadditions. *Eur. J. Org. Chem*, **2021**, 22, 3303–3321.
b) Tolba, A. H.; Vávra, F.; Chudoba, J.; Cibulka, R. Tuning flavin-based photocatalytic systems for application in the mild chemoselective aerobic oxidation of benzylic substrates *Eur. J. Org. Chem*, **2020**, 10, 1579–1585.
c) Kanitz, N. E.; Fresia, M.; Jones, P. G.; Lindel, T. Di- and trifluorinated 2-azidobenzimidazole derivatives: Synthesis, photooxygenation and 19-F NMR prediction. *Eur. J. Org. Chem*, **2021**, 25, 3573–3578.
6. Albini, A; Fagnoni, M. Handbook of Synthetic Photochemistry. Wiley-VCH. **2010**. Pág. 18-20.
7. Mori, T; Inoue, Y. Synthetic Organic Photochemistry, A. G. Griesbeck and J. Mattay, Editors. Marcel Dekker, New York, **2005**, 417-452.
8. a) Paterno, E.; Chieffi, G. Sintesi in chimica organica per mezzo della luce. Nota II. Composti degli idrocarburi non saturicon aldeidi e chetoni; *Gazz. Chim. Ital.* **1909**, 39, 341.
b) Büchi, G.; Inman, Lipinsky, E. S. (1954). Light-catalyzed Organic Reactions. I. The Reaction of Carbonyl Compounds with 2-Methyl-2-butene in the Presence of Ultraviolet Light. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4327-4331.
9. Fawcett, A.; Pradeilles, J.; Wang, Y.; Mutsuga, T.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. Photoinduced decarboxylative borylation of carboxylic acids. *Science*, **2017**, 357, 283–286.

10. a) Griesbeck, A. G.; Mattay, J. *Synthetic Organic Photochemistry*, Marcel Dekker, New York, **2005**, 89-139. b) J. D. Coyle, *Introduction to Organic Photochemistry*, Wiley, Chichester West Sussex; New York, **1986**, pág. 129.
11. Stempel, E.; Gaich, T. Cyclohepta[b]indoles: A privileged structure motif in natural products and drug design. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2390–2402.
12. Zhang, X.-X.; Qi, H.; Liu, Y.-L.; Yang, S.-Q.; Li, P.; Qiao, Y.; Zhang, P.-Y.; Wen, S.-H.; Piao, H.-L.; Han, K.-L. A fluorophore's electron-deficiency does matter in designing high-performance near-infrared fluorescent probes. *Chem. Sci.* **2020**, *41*, 11205–11213.
13. Funabiki, K.; Yamada, K.; Matsueda, H.; Arisawa, Y.; Agou, T.; Kubota, Y.; Inuzuka, T. M.; Wasada, H. Perfluorophenyl-perfluorophenyl stacking-promoted aggregation-induced emission enhancement of crystalline 5-aryloxy-3 H -indole. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *9*, 1344–1350.
14. Morán, J.; Suen, T.; Beauchemin, A. M. Photoinduced 1,4-additions of indoles to enones. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 676–679.
15. O'Brien, C. J.; Droege, D. G.; Jiu, A. Y.; Gandhi, S. S.; Paras, N. A.; Olson, S. H.; Conrad, J. Photoredox cyanomethylation of indoles: Catalyst modification and mechanism. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8926–8935.
16. López-Mendoza, P.; Díaz, J. E.; Loaiza, A. E.; Miranda, L. D. Visible light/Ir (III) photocatalytic initiation of xanthate-based radical-chain reactions: Xanthate group transfer and oxidative addition to aromatic systems. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 5494–5502.
17. a) Saul Patai y Zvi Rappoport. *The chemistry of the quinonoid compounds*. Editorial: John Wiley & Sons, **1974**. b) Meazza, G.; Dayan, F.E.; Wedge, E. Antifungal Activity Against Plant Pathogens of Metabolites from the Endophytic Fungus *Cladosporium cladosporioides*. *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, *51*, 3824.
18. Liu, C.; Shen, G-N; Luo, Y-H; Piao, X-J; Jiang, X-Y; Meng, L-Q; Wang, Y; Zhang, Y; Wang, J-R; Wang, H; Xu, W-T; Li, J-Q; Liu, Y; Wu Y-Q; Sun, H-N; Han, Y-H; Jin, M-H; Cui, Y-D; Fang, N-Z; Jin, G-H. Novel 1,4-Naphthoquinone derivatives induce apoptosis via ROS-mediated

- p38/MAPK, Akt and STAT3 signaling in human hepatoma Hep3B cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol*, **2018**, *96*, 9-19.
19. Gontijo, T. B; de Freitas, R. P; Emery, F. S; Pedrosa, L. F; Vieira Neto, J. B; Cavalcanti, B. C; Pessoa, C; King, A; de Moliner, F; Vendrell, M; da Silva Júnior, E. N. On the Synthesis of Quinone-based BODIPY Hybrids: New Insights on Antitumor Activity and Mechanism of Action in Cancer Cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2017**, *27*, 4446-4456.
20. Ravichandiran, P; Vasanthkumar, S. Synthesis of heterocyclic naphthoquinone derivatives as potent organic fluorescent switching molecules, *J. Taibah University Science*, **2015**, *9*, 538-547.
21. Dabiri, M; Tisseh, Z. N; Bazgir, A. Synthesis of fluorescent hydroxyl naphthalene-1,4-dione derivatives by a three-component reaction in water. *Dyes Pigm*, **2011**, *89*, 63-69.
22. Shen, C-C.; Afraj, S. N.; Hung, C-C.; Barve, B. D.; Kuo, L.-M.; Y., Lin, Z-H.; Ho, H-O.; Kuo, Y-H. Synthesis, biological evaluation, and correlation of cytotoxicity versus redox potential of 1,4-naphthoquinone derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2021**, *41*, 127976.
23. Carlos Angel Jijón. Síntesis de nafto [2',3'] azepino [2,3]-indol-5-arilenetilenil-1',4'-dionas y evaluación de sus propiedades ópticas. Tesis de Maestría, UAEH, **2018**.
24. Liu, C.; Rao, X.; Song, X.; Qiu, J.; Jin, Z. Palladium-catalyzed ligand-free and aqueous Suzuki reaction for the construction of (hetero)aryl-substituted triphenylamine derivatives. *RSC Adv*. **2013**, *3*, 526-531.
25. Hong, W.; Li, J.; Chang, Z.; Tan, X.; Yang, H.; Ouyang, Y.; Yang, Y.; Kaur, S.; Paterson, I.; Ngeow, Y.; Wang, H. Synthesis and biological evaluation of indole core-based derivatives with potent antibacterial activity against resistant bacterial pathogens. *J. Antibiot*, **2017**, *70*, 832-844.
26. Jin, H.; Zhang, P.; Bijian, K.; Ren, S.; Wan, S.; Alaoui-Jamali, M.; Jiang, T. Total Synthesis and Biological Activity of Marine Alkaloid Eudistomins Y1–Y7 and Their Analogues. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 1427-1439.
27. Bao, N.; Ou, J.; Shi, W.; Li, N.; Chen, L.; Sun, J. Highly efficient synthesis and structure-activity relationships of a small library of substituted 1,4-naphthoquinones: Highly efficient synthesis and structure-activity

- relationships of a small library of substituted 1,4-naphthoquinones. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *19*, 2254–2258.
28. Phutdhawong, W. S.; Ruensamran, W.; Phutdhawong, W.; Taechowisan, T. Synthesis of 1,6,7,8-tetrahydro-naphtho[2,3-d]-azepino[4,5-b] indole-9,14-diones and their inhibitory effects on pro-inflammatory cytokines. *Bioorg. Med. Chem. Let.* **2009**, *19*, 5753–5756.
29. Hari, D. P.; Konig, B. Synthetic applications of eosin Y in photoredox catalysis. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688.
30. Majek, M.; Filace, F.; von Wangelin, A. J. On the mechanism of photocatalytic reactions with eosin. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 981–989.

CAPÍTULO II

2 Síntesis de moléculas fluorescentes

2.1 Marco teórico

2.1.1 Introducción

La irradiación con fotones de la energía adecuada permite que algunas moléculas sufran transiciones electrónicas en las cuales un electrón del estado basal pase a estados excitados. El exceso de energía de estas moléculas se puede disipar por emisión de luz (fluorescencia o fosforescencia dependiendo de la naturaleza del estado excitado).¹ Los compuestos fluorescentes pueden ser aplicados para la detección de analitos, elaboración de imagen de celular por microscopia de fluorescencia y elaboración de OLEDs. La energía radiante que las moléculas pueden absorber incluye la energía ultravioleta-visible e infrarroja. La relación que existe entre la longitud de onda de la parte visible del espectro electromagnético y el color se describe en la **Tabla 2.1**.

Tabla 2.1. Relación entre el color y la longitud de onda.

Intervalo de longitud de onda (nm)	Color
400 – 430	Violeta
430 – 480	Azul
480 – 560	Verde
560 – 590	Amarillo
590 – 620	Naranja
620 – 700	Rojo

2.1.2 Definición de fluorescencia

Las moléculas orgánicas fluorescentes generalmente poseen estructuras altamente conjugadas por la presencia de anillos (hetero) aromáticos, enlaces múltiples (C=C y C=N) y grupos donadores o aceptores de electrones. Por

tanto, forman orbitales moleculares extendidos sobre los cuales se deslocalizan los electrones. Este tipo de moléculas puede absorber fotones para alcanzar un estado electrónico excitado, uno de los electrones de valencia que se encuentran en el último orbital molecular lleno (HOMO) pasa al primer orbital molecular vacío (LUMO), de mayor energía.² Posteriormente, las moléculas regresan a su estado basal perdiendo el exceso de energía sea por la emisión de calor o en algunos casos, por la emisión de luz. La fluorescencia consiste en la emisión de luz a partir de un estado excitado singulete en el cual el espín del electrón excitado permanece sin cambio con respecto al estado basal; dicho de otra manera, todos los electrones en la molécula tienen espines apareados. En la configuración electrónica de tipo singulete³ (S) el regreso al estado basal por emisión de luz ocurre rápidamente (10^8 s^{-1}) y la vida media del estado electrónico excitado es cercana a 10 ns. Por otro lado, la fosforescencia es la emisión de luz a partir de estados excitados triplete (T) en los cuales el espín del electrón excitado cambió su orientación de giro (espín desapareado). El regreso al estado basal por emisión de luz es lento ($10^3 - 10^0 \text{ s}^{-1}$) y la vida media del estado excitado es típicamente de milisegundos a segundos.⁴ (Figura 2.1).

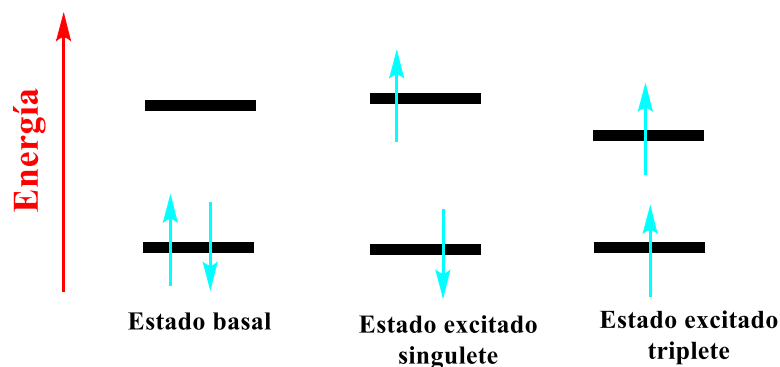


Figura 2.1. Estado basal, singulete y triplete.

Dos de las transiciones electrónicas más comunes son la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ (de un electrón pi de enlace (π) a un orbital de antienlace (π^*) de mayor energía) y la transición $n \rightarrow \pi^*$ (de un orbital de no enlace (n) a un orbital π^*). Estas transiciones ocurren cuando la energía del fotón de irradiación corresponde a la diferencia de energía entre los orbitales basal y excitado.⁵ Estas transiciones se ilustran en el diagrama de Jablonski (Figura 2.2).

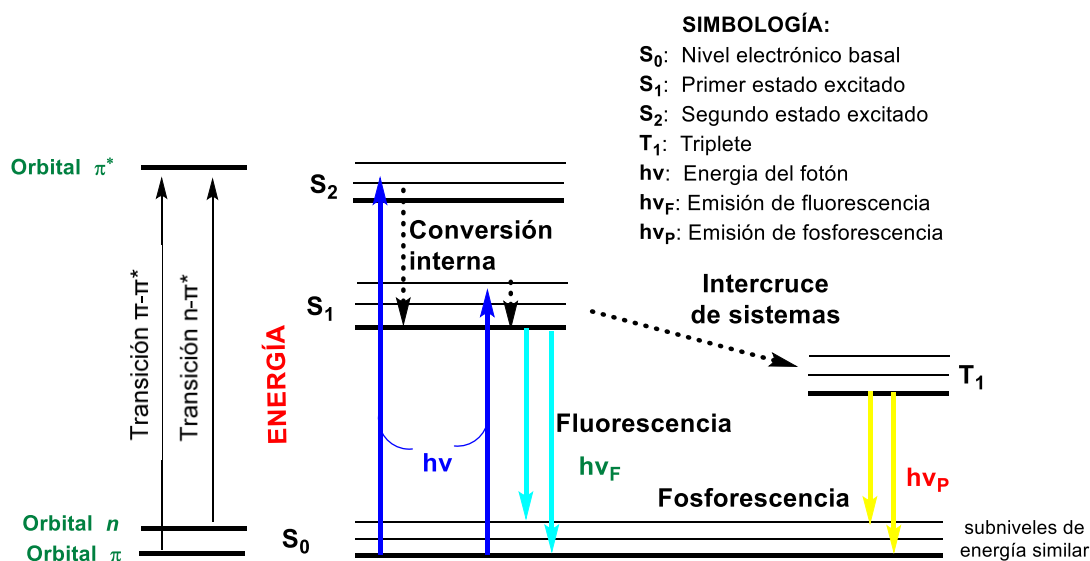


Figura 2.2. Diagrama de Jablonski.

2.1.3 Parámetros importantes de la fluorescencia

Existen dos parámetros importantes relacionados a la emisión de fluorescencia: el rendimiento cuántico y el tiempo de vida del estado excitado. El rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ) se define como la porción del total de moléculas que fueron excitadas a un primer estado singulete (S_1) que regresan a su estado basal (S_0) por la emisión de un fotón de luz (Ecuación 1). El valor máximo de Φ va de 0 (en las especies que no son fluorescentes) hasta cercanos a 1 (moléculas altamente fluorescentes) como la fluoresceína.⁶

$$\text{Ecuación 1 } \Phi = \frac{\text{fotones emitidos}}{\text{fotones absorbidos}}$$

Por otro lado, el tiempo de vida de la fluorescencia es el promedio que duran los electrones en el estado excitado antes de emitir luz. Generalmente, los tiempos de vida del estado excitado para los compuestos fluorescentes que absorben energía desde el UV hasta el infrarrojo cercano se encuentran entre 0.5 a 20 nanosegundos.⁶

La excitación electrónica crea una población de moléculas en estado excitado S_1 , $M(S_1)$, cuya concentración en cualquier tiempo, t , se relaciona con los diferentes procesos de desactivación por la ecuación 2:

$$\text{Ecuación 2 } M(S_1)(t) = M(S_1)_0 e^{-kt}$$

$M(S_1)(t)$ es la concentración en cualquier tiempo.

$M(S_1)_0$ es la concentración al tiempo cero.

$k = k_R$ velocidad decaimiento radiativo + k_{NR} velocidad decaimiento no radiativo.

2.1.4 Características estructurales que favorecen la fluorescencia

En principio, tanto los elementos químicos como algunas moléculas orgánicas pueden presentar fluorescencia si cumplen la premisa de realizar transiciones electrónicas a orbitales atómicos de mayor energía al ser irradiados con fotones. Las moléculas orgánicas deben poseer una estructura capaz de absorber radiación que ocasione transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ (la más común) o $n \rightarrow \pi^*$. Se ha observado experimentalmente que estos compuestos fluorescentes contienen dobles enlaces conjugados y anillos aromáticos o heteroaromáticos.⁷ Las estructuras policíclicas planas con orbitales moleculares extendidos minimizan la rotación de enlaces y la pérdida de energía del estado excitado por procesos no radiativos y favorecen la fluorescencia.^{8,9} Por ejemplo, la presencia de un anillo central que restringe la rotación de los anillos laterales incrementa 5 veces la intensidad de fluorescencia del fluoreno respecto al bifenilo¹⁰ mientras que a pesar de la similitud estructural la fenolftaleína y la fluoresceína solo esta última es fluorescente (**Figura 2.3**).

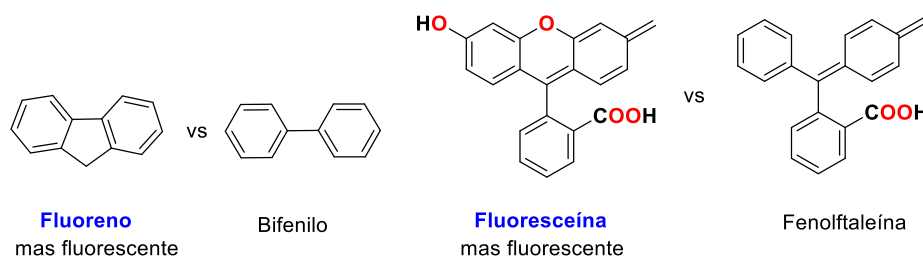


Figura 2.3. Factores que favorecen la fluorescencia.

Los grupos funcionales también influyen en la intensidad de fluorescencia y en la longitud de máxima emisión. Por ejemplo, en los halógenos se observa una disminución de la fluorescencia al aumentar el peso atómico del halógeno, debido al llamado efecto del átomo pesado.¹¹ Este efecto, que también se presenta con otros átomos de número atómico grande, aumenta la probabilidad de que se produzca un cruzamiento entre sistemas singlete y triplete que favorece la fosforescencia. Los átomos o grupos funcionales con electrones no enlazantes, como el oxígeno de un carbonilo, posibilitan transiciones $n \rightarrow \pi^*$ que conducen a menor fluorescencia. La presencia de grupos donadores (amino e hidroxilo) de electrones favorece la fluorescencia porque aumenta la probabilidad de transición entre el estado singlete de menor energía y el estado fundamental. Por el contrario, los grupos fuertemente atractores de electrones disminuyen y en ocasiones (particularmente el grupo NO_2) inhiben por completo la fluorescencia.¹² Esto se debe a que el estado excitado es excesivamente polarizado y pierde su energía hacia un disolvente, especialmente si es polar, por simple solvatación y colisiones moleculares. La coordinación de moléculas orgánicas de baja fluorescencia con metales puede intensificar la fluorescencia. Por ejemplo, la 8-hidroxiquinoleína no es fluorescente, mientras que su complejo con aluminio presenta fluorescencia intensa, tal es así que se usó para formar los primeros OLEDs.¹³ El incremento de la fluorescencia se debe al metal que favorece transiciones $n \rightarrow \pi^*$ además de que forma estructuras con mayor rigidez (**Figura 2.4**).

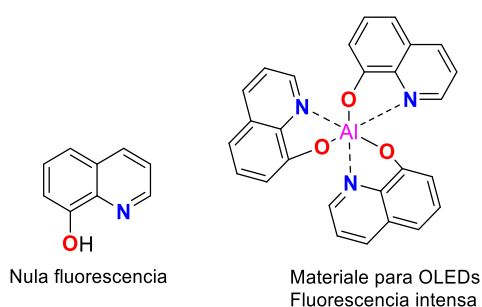


Figura 2.4. Efecto del aluminio en la hidroxiquinoleína.

2.1.5 Efecto del disolvente en la fluorescencia

En los procesos de emisión de fluorescencia por absorción de un fotón, la energía de emisión es menor (de mayor longitud de onda) que la energía de irradiación (de menor longitud de onda). Esto se debe a la pérdida muy rápida (10^{-12} segundos) de una fracción de la energía del estado excitado por conversión interna (transición o intercambio entre niveles energéticos de los electrones excitados) y relajación vibracional (transformación de energía electrónica en energía cinética). (**Figura 2.2**) Por otra parte, la polaridad del disolvente también tiene efectos en la fluorescencia. El momento dipolar del estado excitado (μ_E) es mayor que el del estado basal (μ_G); los disolventes, sobre todo los polares, pueden reorientar o relajar sus propios dipolos alrededor de μ_E y reducen la energía del estado excitado. En consecuencia, pueden aumentar la longitud de onda de emisión. Los fluoróforos que sufren más transferencia de carga interna (ICT, los más polarizados por efecto de la presencia de grupos donadores y aceptores) muestran mayor sensibilidad o disminución del rendimiento cuántico de fluorescencia debido a la polaridad del disolvente¹⁴ (**Figura 2.5**).

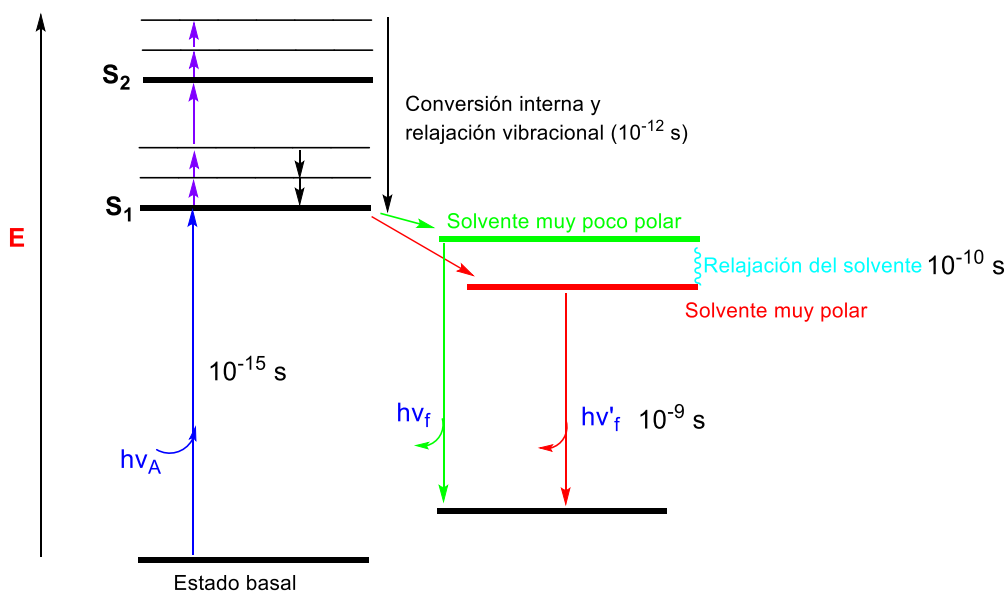


Figura 2.5. Diagrama de Jablonski: efecto de la polaridad del disolvente en la fluorescencia.

Mientras que la fluorescencia posee tiempos de vida de 1-10 ns, los disolventes fluidos a temperatura ambiente tienen tiempos de relajación mucho más cortos,

10-100 picosegundos. Por esta razón, los espectros de emisión de los fluoróforos son representativos del estado relajado del disolvente. La absorción de la luz es tan rápida (10^{-15} segundos) que el entorno local entre moléculas y disolvente en los estados basal y excitado es casi idéntico, por consecuencia los espectros de absorción son mucho menos sensibles a la polaridad del disolvente.

2.1.6 Benzotiadiazoles y su uso como fluoróforos.

El 2,1,3-benzotiadiazol (benzotiadiazol o BTD de aquí en adelante por simplicidad) es una molécula orgánica bicíclica formada por un anillo de benceno unido al 1,2,3-tiadiazol y se considera un aceptor electrónico útil en la elaboración de materiales optoelectrónicos¹⁵ (**Figura 2.6**).

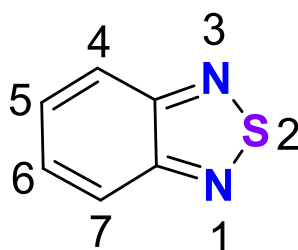
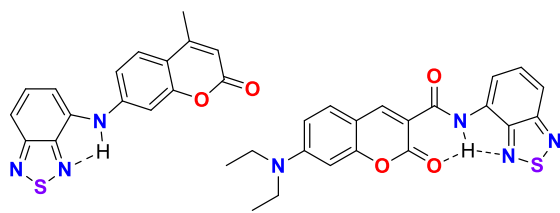


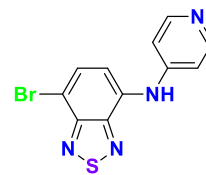
Figura 2.6. 2,1,3-Benzotriadiazol.

Los fluoróforos a base moléculas orgánicas de bajo peso molecular han ido ganando terreno a los polímeros en aplicaciones optoelectrónicas porque las propiedades electrónicas se pueden modular por un mayor control en la estructura química.¹⁶⁻¹⁹ Es común que estos fluoróforos posean arquitecturas electrónicas D-A-D (donador-aceptor-donador) mientras que las arquitecturas A-A-A sean menos comunes.²⁰

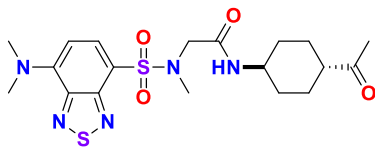
Los derivados de BTD han encontrado aplicación como sondas fluorescentes para elaboración de imagen celular en áreas de química medicinal²¹⁻²⁴ (**Figura 2.7**) en la fabricación de diodos orgánicos emisores de luz²⁵ (OLEDs, **Figura 2.8**) y como sensores químicos para la detección de aminas orgánicas (Trietilamina, TMEDA), aniones (Cl^- , ClO^- , SCN^-) y óxido nítrico^{26,27} (**Figura 2.9**).



Tinción de membrana plasmática
Neto y col. (2019).



Determinación de pH intracelular
Hou y col. (2019).



Detección de agregación de proteínas
Zhang y col. (2019)

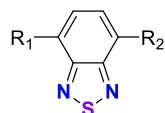


Imagen de tumor en vivo
Li y col. (2017)

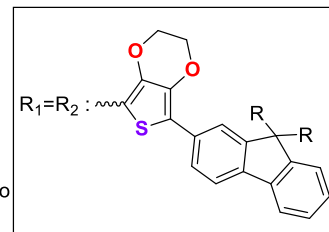
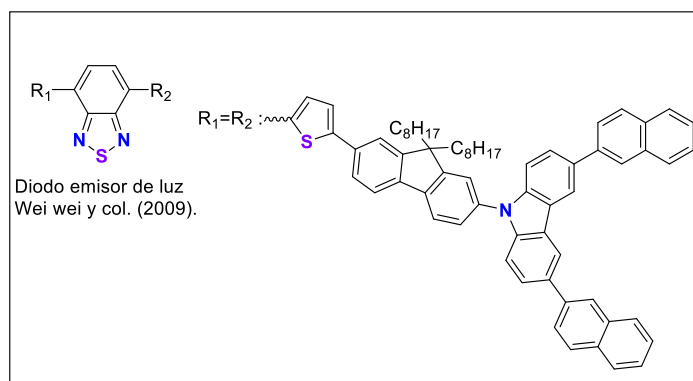
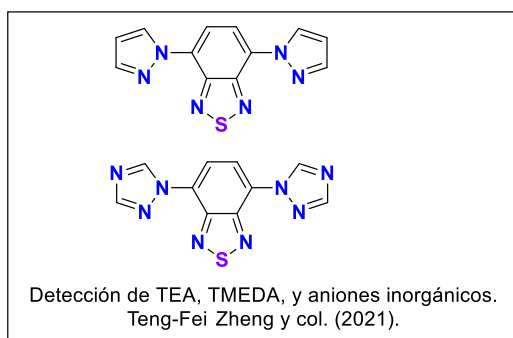


Figura 2.7. Benzotiadiazoles en química medicinal.

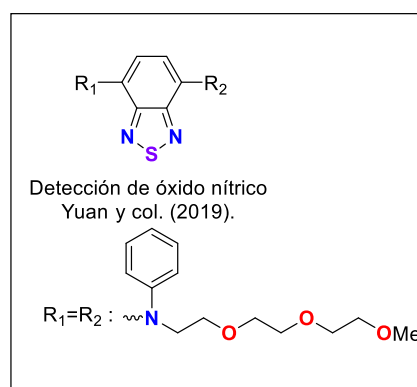


Diodo emisor de luz
Wei wei y col. (2009).

Figura 2.8. Benzotiadiazol en diodo emisor de luz.



Detección de TEA, TMEDA, y aniones inorgánicos.
Teng-Fei Zheng y col. (2021).



Detección de óxido nítrico
Yuan y col. (2019).

Figura 2.9. Derivados de benzotiadiazol como sensores.

2.2 Justificación

Los fluoróforos derivados de benzotiadiazol tienen aplicaciones en áreas de interés medicinal y de materiales optoelectrónicos. En un trabajo previo²⁸ se preparó una serie de bis(indolil)benzotiadiazoles análogos al compuesto mostrado en la **Figura 2.10** con arquitectura electrónica D-A-D en la cual los anillos de indol son los grupos donadores de electrones y el anillo central de benzotiadiazol es el grupo aceptor. Estos compuestos son fluorescentes (rendimiento de fluorescencia 0.3 a 0.5) absorben luz en la región visible y la intensidad de la fluorescencia presenta alta sensibilidad a la polaridad del disolvente. En este trabajo se propone examinar el efecto en las propiedades ópticas que tiene una estructura electrónica A-A-A por la sustitución del anillo central de benzotiadiazol con anillos de triazol como un aceptor electrónico débil (**Figura 2.11**).

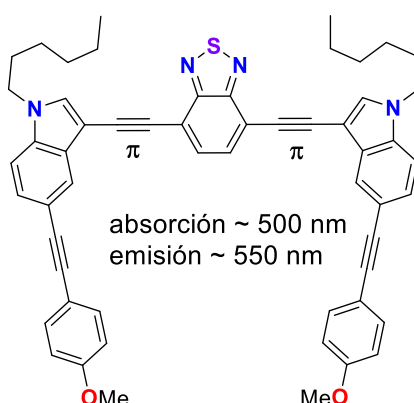


Figura 2.10. Derivados de Indol (A) y benzotiadiazol (B) sintetizados previamente.

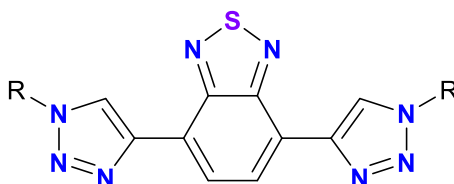
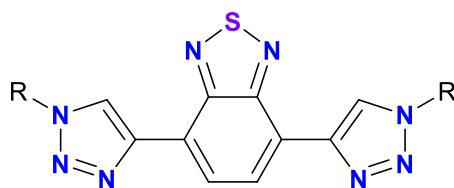


Figura 2.11. Bis(triazolil)benzotiadiazoles objetivo de este trabajo.

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo general

Preparar moléculas fluorescentes de bajo peso molecular derivadas de bis (triazolil) benzotiadiazol para determinar el efecto de la arquitectura electrónica A-A-A en las propiedades ópticas de los compuestos.



2.1.2 Objetivos específicos

- ❖ Preparar y caracterizar los precursores 4,7-bis(etinil)-benzotiadiazol y fenilazidas para generar el bis (triazolil) benzotiadiazol.
- ❖ Preparar y caracterizar bis(triazolil)-benzotiadiazoles mediante reacciones de ciclación azida-alquino.
- ❖ Determinar las propiedades ópticas de los compuestos bis(triazolil) benzotiadiazoles.

2.2 Discusión de resultados

2.2.1 Síntesis de los fluoróforos 6 a-c.

Previamente, en el grupo de trabajo se prepararon moléculas bis(indolil) benzotiadiazol con estructura electrónica D-A-D usando indol como grupo electrodonador²⁸ y el benzotiadiazol como grupo atractor. En este trabajo se diseñó acoplar el benzotiadiazol a dos grupos triazol como aceptor electrónico débil para preparar moléculas con estructura electrónica A-A-A para estudiar el efecto de los sustituyentes atractores en las propiedades optoelectrónicas. La síntesis comenzó con la bromación del benzotiadiazol **1** con NBS en ácido sulfúrico como disolvente, lo cual permitió obtener el 4,7-dibromobenzotiadiazol **2** al cual posteriormente se realizó un acoplamiento de Sonogashira con TMS-acetileno seguido de la desprotección del sililalquino con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) que formó el bis(etinil)-benzotiadiazol **3** (Figura 2.12).

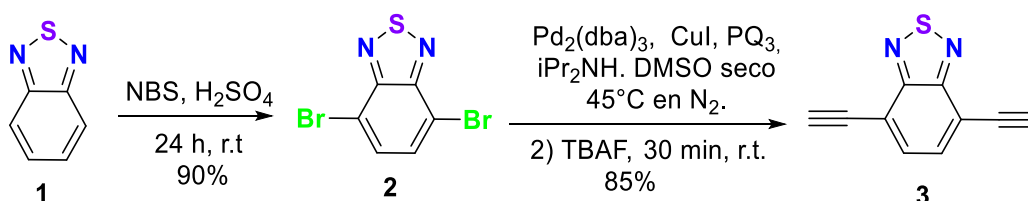


Figura 2.12. Síntesis del bis-acetileno benzotiadiazol **3**.

La obtención del compuesto **3** se confirmó mediante RMN de ¹H y de ¹³C. En el espectro de RMN de ¹H se observa una señal simple en 3.70 ppm (2H) que corresponde a los protones equivalentes del alquino terminal, mientras que en RMN de ¹³C se pueden observar las dos señales en 85.36 ppm y 78.93 ppm que corresponden a los dos carbonos de alquino.

Las fenilazidas sustituidas **5a-c** se prepararon empleando la metodología reportada en la literatura.²⁹ Las anilinas **4a-c** se transformaron en las correspondientes sales de diazonio y luego se trataron con azida de sodio, para generar la azida correspondiente (Figura 2.13).

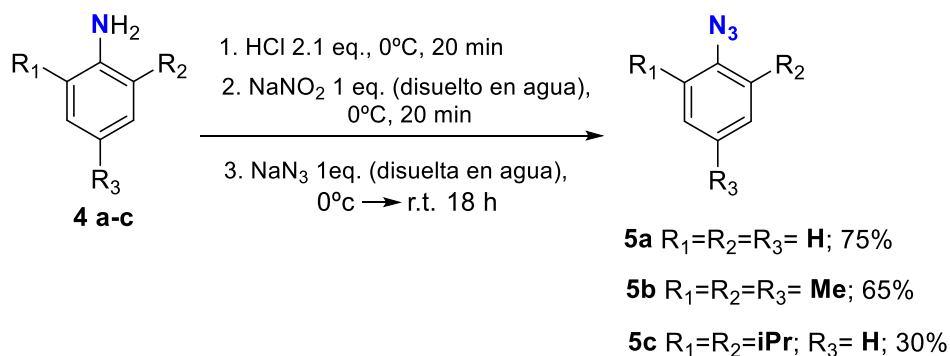


Figura 2.13. Síntesis de fenilazidas sustituidas.

Posteriormente para obtener los correspondientes bis(triazolil) benzotiadiazoles **6 a-c**, se efectuó la cicloadición [3+2] alquino-azida entre el dialquino **3** con las fenilazidas **5a-c**. Esta reacción se efectuó con sal de Cu(II) que se convierte en el catalizador activo de Cu (I) por reducción con el ascorbato de potasio y coordinación con fenantrolina (**Figura 2.14**). La estructura de estos productos fue confirmada mediante espectroscopia de RMN de ¹H y de ¹³C. En los espectros de RMN de ¹H se observaron las señales diagnósticas simples en 8.86 ppm (2H, benzotiadiazol) y en 8.89 ppm (2H, triazol) que indican simetría en estas moléculas.

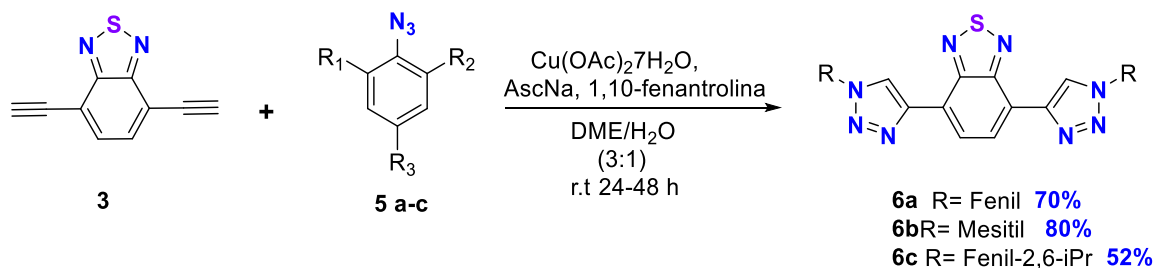


Figura 2.14. Síntesis de los compuestos **6 a-c**.

2.2.2 Propiedades ópticas de los compuestos **6 a-c**.

A los compuestos **6a-c** se les determinaron los espectros de absorción y emisión en varios disolventes orgánicos de diferente polaridad lo cual permitió observar a simple vista que son fluorescentes bajo irradiación con una lámpara de UV a 365 nm. (**Figuras 2.15 - 2.17**).

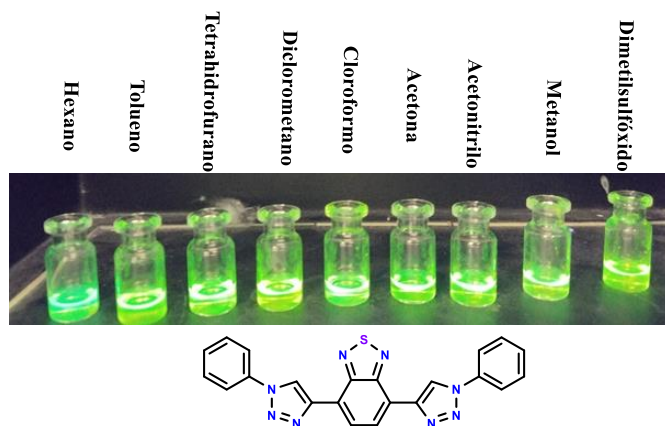


Figura 2.15. Soluciones (1 mg en 0.5 mL) fluorescentes del compuesto **6a** en varios disolventes bajo irradiación a 365 nm.

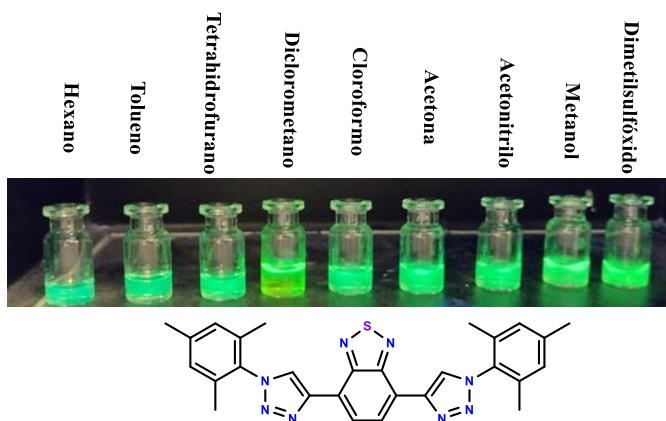


Figura 2.16. Soluciones (1 mg en 0.5 mL) fluorescentes del compuesto **6b** en varios disolventes bajo irradiación a 365 nm.

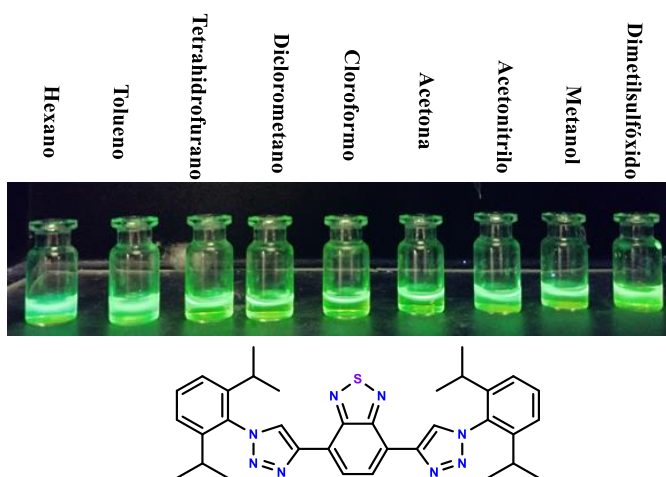


Figura 2.17. Soluciones (1 mg en 0.5 mL) fluorescentes del compuesto **6c** en varios disolventes bajo irradiación a 365 nm.

Antes de medir las propiedades ópticas se hicieron varias disoluciones para asegurar la linealidad y reproducibilidad de las mediciones de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia. Por lo tanto, se midió la absorción de sulfato de quinina como estándar a 10 diferentes concentraciones y se graficó el coeficiente de concentración molar vs coeficiente de absorptividad molar (ϵ) (**Figura 2.18**). La intensidad de fluorescencia se obtuvo excitando el estándar sulfato de quinina a 337 nm³⁰ y se graficó el área bajo la curva de la fluorescencia vs la absorbancia del sulfato de quinina en 337 nm (**Figura 2.19**), obteniéndose ajustes lineales de 0.9819 y 0.9721, respectivamente.

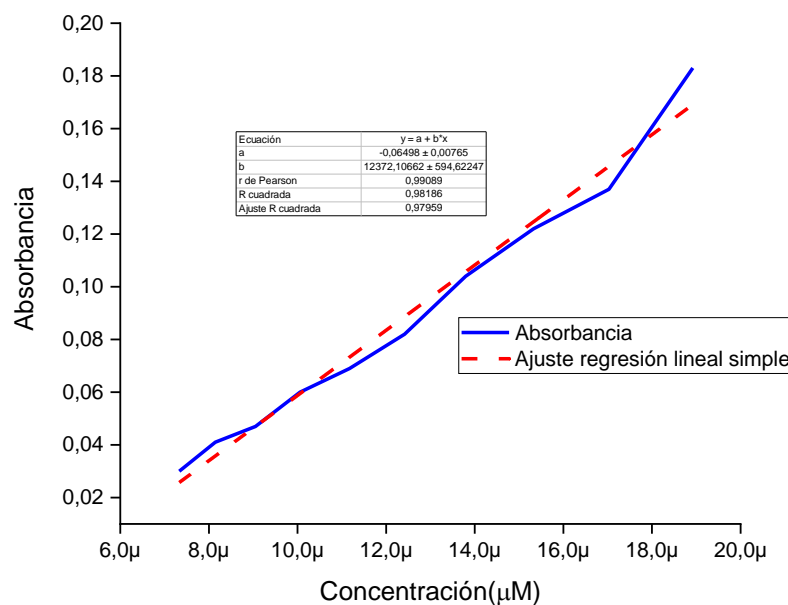


Figura 2.18. Gráfica de ajuste lineal de concentración molar vs absorbancia del sulfato de quinina.

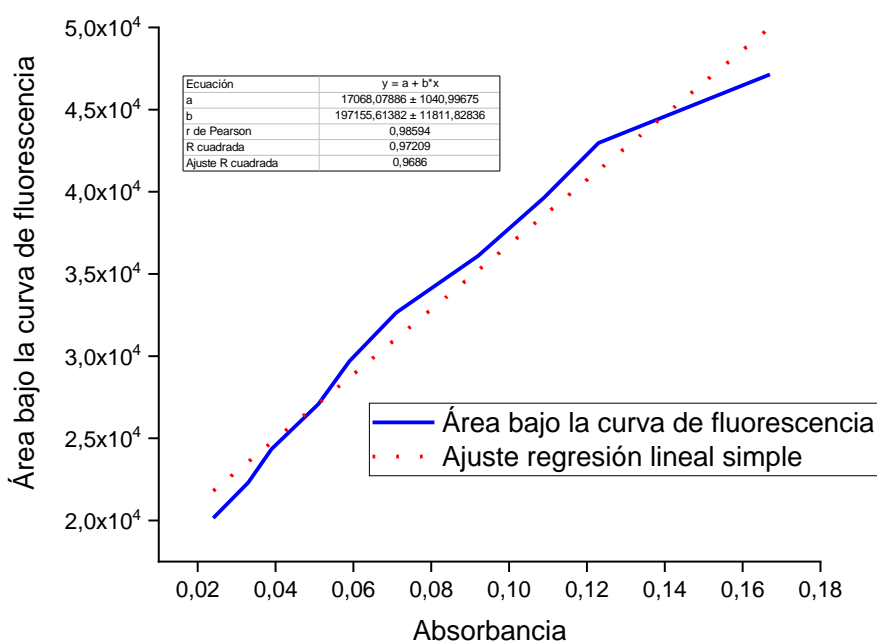


Figura 2.19. Ajuste lineal Absorbancia vs Área bajo la curva de fluorescencia del sulfato de quinina.

Los espectros de absorción y de emisión de fluorescencia de los compuestos **6a-c** se determinaron en diferentes disolventes de diferente polaridad en concentración micromolar (μM). Ambos tipos de espectros para cada uno de los compuestos **6a-c** se muestran, respectivamente, en las **Figura 2.20-2.22**. Los espectros de absorción están a escala relativa y los de emisión están normalizados. Como se puede observar en los espectros de emisión de estos tres compuestos, los sustituyentes alquilo en el anillo de benceno no tienen efecto significativo en la conjugación electrónica en el estado basal y se puede observar el mismo patrón con tres bandas de absorción. En base a reportes de la literatura, se puede atribuir a transiciones $n \rightarrow \pi^*$ las dos primeras bandas de absorción localizadas entre 310-345 nm mientras que una tercera banda localizada en la región visible entre 400-420 nm se atribuye a una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ que da origen a una transferencia de carga³¹ en el estado excitado. Esta banda de absorción indica que el triazol se comporta como donador de electrones, esto es, que el sistema triazol-benzotriazol-triazol en realidad se comporta como D-A-D, contrario a lo que se esperaba en el diseño original de los compuestos con el anillo de triazol como un aceptor en un sistema A-A-A.

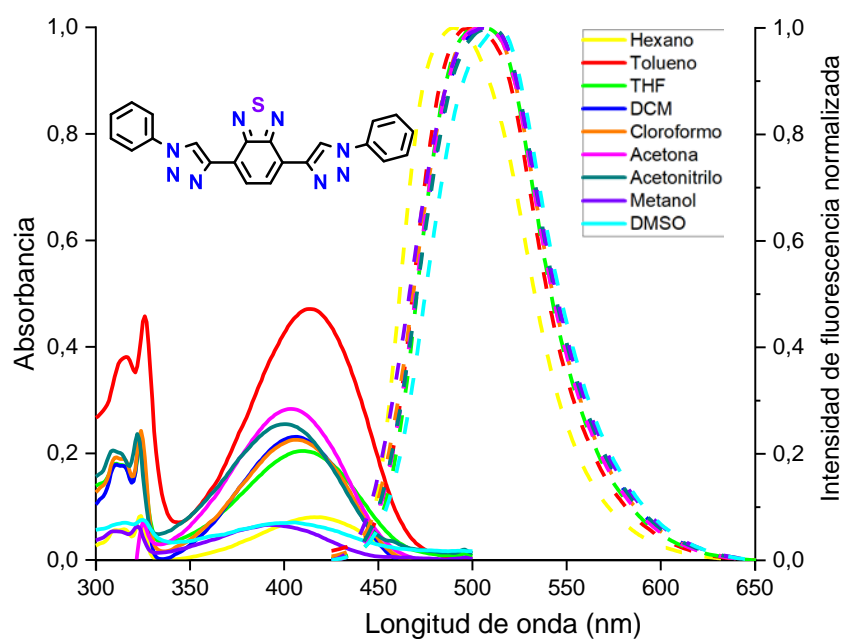


Figura 2.20. Absorción (derecha, líneas sólidas) y emisión normalizada (izquierda, líneas punteadas) del compuesto **6a** en diferentes disolventes.

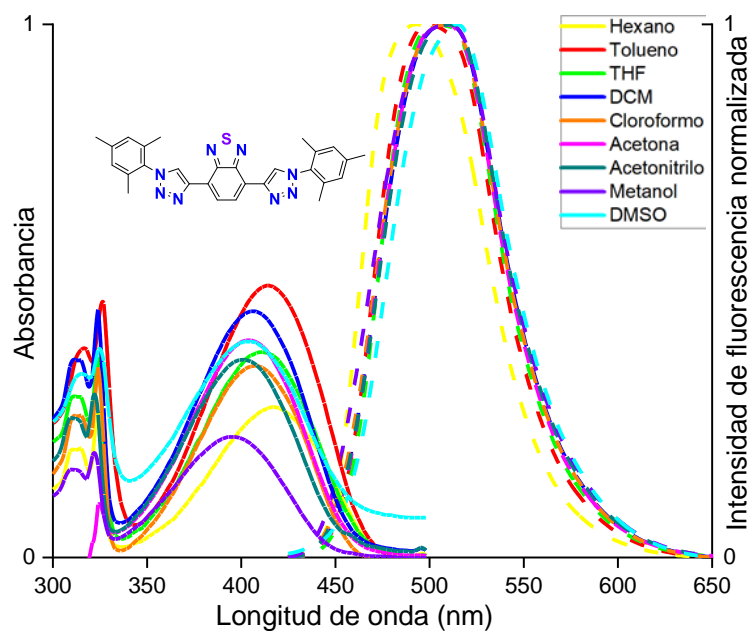


Figura 2.21. Absorción (derecha, líneas sólidas) y emisión normalizada (izquierda, líneas punteadas) del compuesto **6a** en diferentes disolventes.

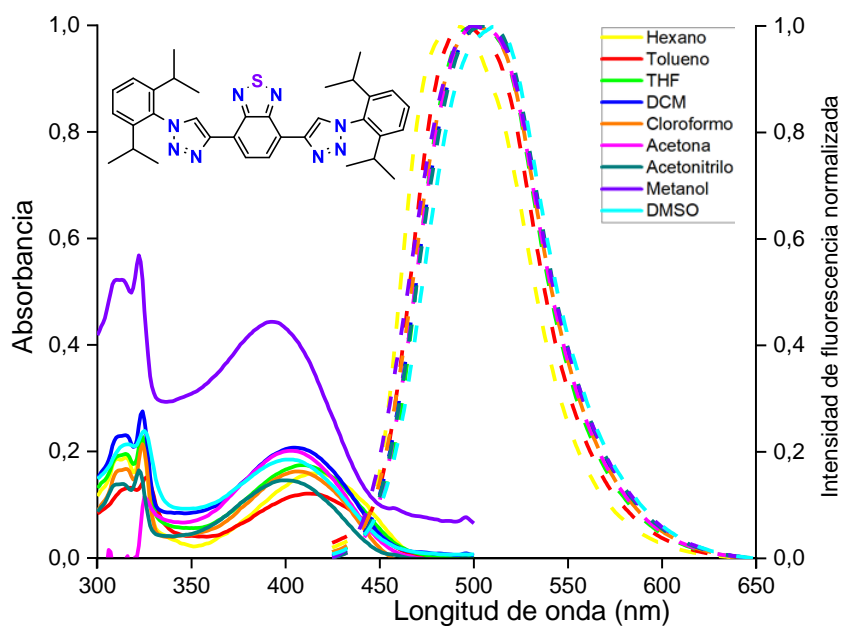


Figura 2.22. Absorción (derecha, líneas sólidas) y emisión normalizada (izquierda, líneas punteadas) del compuesto **6a** en diferentes disolventes.

Los compuestos **6 a-c** presentan solvatochromismo: al aumentar la polaridad del disolvente se observa un desplazamiento hipsocrómico (menor longitud de onda, hacia el extremo rojo del espectro) para la banda de absorción en la región visible, probablemente porque se aumenta el momento dipolar del estado fundamental (μ_f) por acción de la constante dieléctrica del disolvente. Por ejemplo, el pico máximo de absorción en la región visible para el compuesto **6a** pasa de 417 nm en hexano hasta 403 nm en dimetilsulfóxido. Los compuestos **6b** y **6c** experimentan un comportamiento semejante como se puede observar en las **Tablas 2.6-2.8**.

La magnitud de los coeficientes de extinción molar correspondientes a la banda de absorción en la región visible para cada uno de estos compuestos fue de $1-2 \times 10^4$ y son similares a los reportados en la literatura,^{32,33} y se atribuyen a procesos de transferencia de carga durante la absorción de los derivados de benzotiadiazol.

Tabla 2.2. Propiedades ópticas del compuesto **6a** en diferentes disolventes.

Disolvente	Absorción (λ_{\max} nm)	Emisión ^a (λ_{\max} nm)	Desplazamiento de Stokes (nm / 10^4cm^{-1})	Coefficiente de extinción molar ^b ($10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	Φ^c
Hexano	417	490	73/13.7	2.0	0.72
Tolueno	415	499	84/11.9	11.9	0.56
THF	410	501	91/11.0	8.7	0.70
CH ₂ Cl ₂	402	510	108/9.3	9.8	0.50
CHCl ₃	406	506	100/10.0	5.7	0.78
Acetona	403	504	101/9.9	11.1	0.63
CH ₃ CN	402	509	107/9.3	10.8	0.86
CH ₃ OH	395	505	110/9.1	15.7	0.29
DMSO	403	514	111/9.0	10.2	0.31

^a Emisión obtenida de la excitación en 390 nm en todos los disolventes.

^b Coeficiente de extinción molar determinado para el pico máximo de absorción en la región visible, usando la primera dilución concentración 10^{-6} M.

^c Φ Rendimiento cuántico de fluorescencia calculado en solución, estándar sulfato de quinina en solución 0.1 M de H₂SO₄ con slits de 3 para emisión y 15 para excitación.

Tabla 2.3. Propiedades ópticas del compuesto **6b** en diferentes disolventes.

Disolvente	Absorción (λ_{\max} nm)	Emisión ^a (λ_{\max} nm)	Desplazamiento de Stokes (nm / 10^4cm^{-1})	Coefficiente de extinción molar ^b ($10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	Φ^c
Hexano	417	493	76/13.2	1.1	0.89
Tolueno	414	503	89/11.2	2.0	0.93
THF	419	511	92/10.9	2.1	0.82
CH ₂ Cl ₂	419	511	92/10.9	1.2	0.93
CHCl ₃	413	511	98/10.2	1.4	0.79
Acetona	403	513	110/9.1	1.8	0.87
CH ₃ CN	404	512	108/9.3	1.1	0.81
CH ₃ OH	403	511	108/9.3	1.2	0.23
DMSO	406	516	110/9.1	1.7	0.22

^a Emisión obtenida de la excitación en 390 nm en todos los disolventes.

^b Coeficiente de extinción molar determinado para el pico máximo de absorción en la región visible, usando la primera dilución concentración 10^{-6} M.

^c Φ Rendimiento cuántico de fluorescencia calculado en solución, estándar sulfato de quinina en solución 0.1 M de H₂SO₄ con slits de 3 para emisión y 15 para excitación.

Tabla 2.4. Propiedades ópticas del compuesto **6c** en diferentes disolventes.

Disolvente	Absorción (λ_{\max} nm)	Emisión ^a (λ_{\max} nm)	Desplazamiento de Stokes (nm / 10^4cm^{-1})	Coefficiente de extinción molar ^b ($10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	Φ^c
Hexano	415	490	75/13.3	8.8	0.85
Tolueno	416	495	79/12.7	5.6	0.46
THF	410	500	90/11.1	8.1	0.45
CH ₂ Cl ₂	410	506	96/10.4	9.6	0.58
CHCl ₃	406	501	95//10.5	10.5	0.82
Acetona	402	504	102/9.8	9.3	0.55
CH ₃ CN	402	506	104/9.6	6.8	0.83
CH ₃ OH	393	500	107/9.3	7.5	0.11
DMSO	403	512	109/9.2	7.8	0.15

^a Emisión obtenida de la excitación en 390 nm en todos los disolventes.

^b Coeficiente de extinción molar determinado para el pico máximo de absorción en la región visible, usando la primera dilución concentración 10^{-6} M.

^c Φ Rendimiento cuántico de fluorescencia calculado en solución, estándar sulfato de quinina en solución 0.1 M de H₂SO₄ con slits de 3 para emisión y 15 para excitación.

Los espectros de emisión de fluorescencia en solución de los compuestos **6a-c** son similares y tienen bandas de emisión en la región visible entre 490 y 512 nm (líneas punteadas, **Figuras 2.20-2.22**). Con el aumento de la polaridad del disolvente se observa un efecto batocrómico (desplazamiento a mayor longitud de onda, hacia el rojo) debido a que los estados excitados más polarizados que el estado fundamental se estabilizan mejor con un disolvente polar. El desplazamiento de Stokes (la diferencia entre la máxima longitud de onda de absorción y de emisión) se relaciona a la cantidad de energía de excitación que se pierde por dos mecanismos principales: relajación vibracional y reorganización con el disolvente. Los valores grandes en los desplazamientos de Stokes implican mayor pérdida de la energía de excitación por consecuencia la disminución del rendimiento cuántico. Un disolvente polar origina mayores desplazamientos de Stokes debido a que permite la relajación del estado excitado polarizado y provoca la emisión de fluorescencia a una longitud de onda de menor energía en comparación con un disolvente menos polar. Los compuestos **6a-c** tienen desplazamientos de Stokes de 76 hasta 110 nm en los disolventes polares usados en esta serie de mediciones. La banda de absorción que se ha tomado en cuenta para realizar esta medición es la banda de absorción en el visible y que se atribuyen a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del

proceso de transferencia de carga. Estos valores son acordes a los reportados en otros derivados de benzotiadiazol.^{32,33} Como se esperaría, los mayores desplazamientos de Stokes se observan en DMSO y en metanol, que son los disolventes de mayor polaridad que se usaron en estas mediciones.

El rendimiento cuántico de fluorescencia de los compuestos **6 a-c** varía entre 0.11-0.93 dependiendo de la polaridad del disolvente (**Tablas 2.6-2.8**). Estos valores son similares a otros fluoróforos derivados de BTB.²¹⁻²⁴ Aunque el rendimiento cuántico se disminuye al aumentar la polaridad del disolvente, es interesante observar que incluso en metanol, un disolvente polar prótico los compuestos **6a-c** aún emiten fluorescencia, Estos resultados son similares a los reportados por Diogo S.³³ (Φ 0.126-0.489) y muestran potencial aplicación para elaborar sensores de biomoléculas en medio acuoso.³⁴ El compuesto **6b** (con sustituyentes metilo en el anillo de benceno) tiene el mayor rendimiento cuántico (0.93 en hexano, **Tabla 2.6**), esto podría atribuirse a que los grupos metilo poseen un efecto donador a comparación del compuesto **6a** sin sustituyentes. Por el contrario, el compuesto **6c** tiene los rendimientos cuánticos más pequeños (**Tabla 2.8**), probablemente debido a que el efecto estérico que provocan los grupos isopropilos en el anillo origina un mayor ángulo diedro en el triazol y el BTB,³¹ dando lugar a un sistema menos conjugado que hace menos eficiente la transferencia de carga en el estado excitado.³⁵

Existen pocos estudios sobre la evaluación de fluorescencia en estado sólido de derivados de benzotiadiazol.²¹ Por este motivo se intentó observar de manera cualitativa la emisión en de una película de los compuestos **6 a-c**. depositada sobre una placa de cuarzo. Una medición cuantitativa de la fluorescencia de sólidos requiere un espectrómetro de fluorescencia con un aditamento especial llamado esfera integradora que está fuera de nuestro alcance. Una solución de 1 mg de compuesto en 0.3 mL de diclorometano se depositó sobre una placa de cuarzo de 4 x 1 cm, y se dejó secar durante 12 horas. La placa de cuarzo se introdujo al espectrómetro de fluorescencia en el que se observó que los compuestos **6 a-c** presentan emisión en película después de haber sido excitados a 422 nm (**Figura 2.23**). El compuesto **6a**

muestra la mayor intensidad relativa de fluorescencia. La ausencia de efectos estéricos en el anillo de triazol contribuye a la planaridad molecular y un mejor apilamiento al momento de solidificar sobre la placa, que da lugar a una alta emisión de fluorescencia. En solución el compuesto **6c** (grupos isopropilo) tiene menor intensidad de fluorescencia que **6b** (grupos metilo), pero en película sucedió el efecto contrario. Esto podría atribuirse a un efecto de emisión inducida por agregación³⁶ (EIA) en el compuesto **6c**, al evaporar el solvente sobre la placa se forman agregados que mejoran la intensidad de fluorescencia.

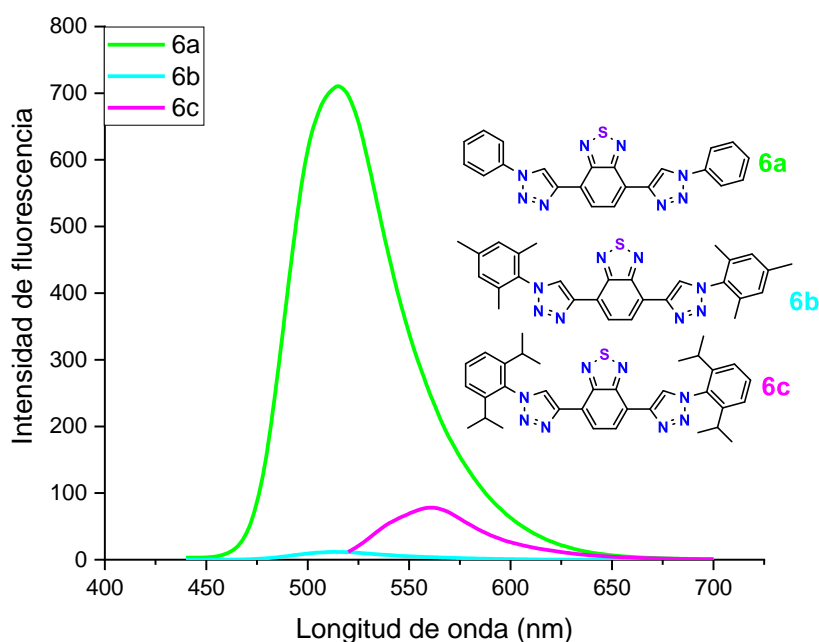


Figura 2.23. Emisión de fluorescencia en película de los compuestos **6a-c**.

También se estudió de manera cualitativa la emisión de fluorescencia en polvo. Se colocó aproximadamente 1 mg de cada compuesto en el centro de un portamuestras de microscopio y se introdujo al espectrómetro de fluorescencia. La mayor intensidad relativa de fluorescencia es para el compuesto **6a** el cual no tiene un efecto estérico en los anillos de benceno y probablemente la planaridad de las moléculas permita un mejor apilamiento en el estado sólido mientras que en los compuestos **6b** y **6c** se observa una notable disminución de la intensidad de fluorescencia (**Figura 2.24**).

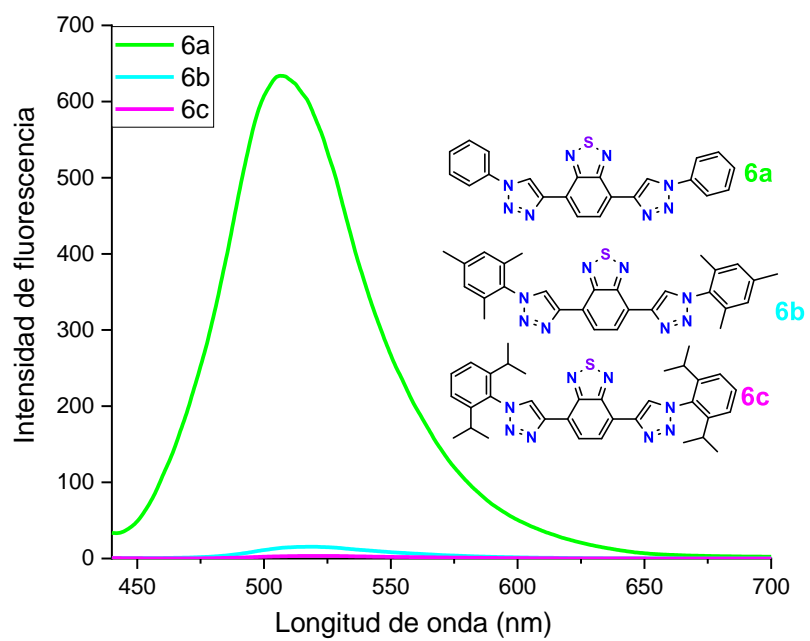


Figura 2.24. Emisión de fluorescencia en polvo de los compuestos **6a-c**.

2.3 Conclusiones

La síntesis de los derivados de bis(triazolil) benzotiadiazol **6a-c**, se logró mediante una reacción de adición alquino azida catalizada por Cu(I) entre el bis (etinil)benzotiadiazol y su correspondiente fenilazida que solo difieren en la sustitución de los anillos de benceno. Los compuestos **6a-c** son solubles en diversos solventes orgánicos lo que permitió medir sus propiedades ópticas en 9 disolventes de distinta polaridad. Los compuestos **6a-c** presentaron solvatocromismo debido a la constante dieléctrica de los disolventes. Los compuestos **6a-c**, presentan rendimientos cuánticos moderados (Φ 0.7 a 0.8 en hexano, 0.1 a 0.3 en DMSO) que son similares a los reportados en la literatura para derivados de benzotiadiazol. La polaridad del disolvente disminuye el rendimiento de la fluorescencia, pero esta se mantiene en valores aceptables incluso en DMSO y metanol.

La banda de absorción en aproximadamente 415 nm en los espectros de absorción de los compuestos **6a-c** indica un proceso de transferencia de carga debido a la donación de electrones de los grupos triazol hacia el anillo central de benzotiadiazol, lo que se ve corroborado por el efecto de solvatocromismo en el cual se observa que los disolventes polares disminuyen los rendimientos cuánticos de fluorescencia de los compuestos que poseen un estado excitado polarizado. Esto indica que el sistema electrónico en realidad se comporta como D-A-D con los anillos de triazol como donadores de electrones hacia el anillo de benzotiadiazol, comportamiento contrario al que se esperaba en el diseño inicial de los compuestos.

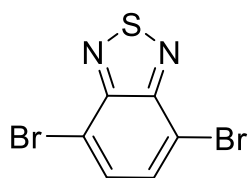
El compuesto **6c** emite fluorescencia en el estado sólido (capa y polvo) lo cual podría tener una potencial aplicación en la fabricación OLEDs pero se requiere de una medición cuantitativa del rendimiento de fluorescencia.

2.4 Parte experimental

2.4.1 Generalidades

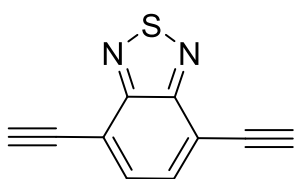
Los reactivos fueron adquiridos de la empresa Sigma-Aldrich y fueron usados tal como se recibieron. Las reacciones se llevaron a cabo empleando material de vidrio previamente secado en la estufa a 100°C. Los disolventes anhidros se secaron mediante técnicas estándar de la literatura. Los disolventes fueron removidos por evaporación a presión reducida en un rotavapor BUCHI. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin-Elmer IR-TF Spectrum GX. Los puntos de fusión se midieron en tubos capilares abiertos en un aparato Büchi Melting Point B-540 y no están corregidos. Los espectros de absorción se realizaron en un espectrofotómetro BUCHI UV-Visible. Las emisiones de fluorescencia se determinaron en un espectrofluorímetro Perkin Elmer. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (400 MHz) y ^{13}C (100 MHz) fueron obtenidos en un equipo BRUKER usando cloroformo (CDCl_3) y dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$). Para todos los espectros de ^1H se usó TMS $\delta = 0.0$ ppm como referencia interna. Los datos de RMN de ^1H se dan en el siguiente orden: desplazamiento químico δ en ppm, multiplicidad, constantes de acoplamiento J, en Hertz, y número de hidrógenos que integran la señal. Para la cromatografía flash en columna se utilizó sílice gel Whatman 60 (malla 230-400) y sistemas de gradientes con disolventes previamente destilados.

Compuesto 2. En un matraz redondo de 100 mL equipado con agitador magnético se adicionó **2**, 1,3-benzotiadiazol **1** (1 g, 7.3 mmol, 1.0 eq.), NBS (2.7 g, 15.4 mmol, 2.1 equiv.) y 25 mL de ácido sulfúrico (97 %v/v). La mezcla se calentó a 60 °C y se mantuvo en agitación durante 3 horas. El crudo se enfrió a temperatura ambiente (23 °C) y se colocó sobre de agua con hielo (25 mL). El precipitado sólido se filtró, se disolvió en tolueno (50 mL) y se lavó con agua (200 mL) y solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó en hexano hirviendo, se decantó y se secó al alto vacío. Se obtuvo 2.1 g de **1** (90 %) como un sólido blanco.



Polvo blanco 2.1 g, 90% de rendimiento. $pf = 183-185\text{ }^{\circ}\text{C}$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.73$ (s, 2H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 152.94, 132.34, 113.90$ (C-Br) ppm.

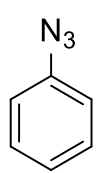
Compuesto 3. En un matraz de 50 mL de fondo redondo, equipado con agitador magnético se adicionó compuesto **2** (2.5 mmol, 1.0 equiv.), 65.0 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.2×10^{-2} mmol, 5% mol), 24.0 mg de CuI (12.5×10^{-2} mmol, 5% mol) y 66.0 mg de trifenilfosfina (0.2 mmol, 10% mol). Bajo atmósfera de nitrógeno y con jeringa se adicionó 10 mL de tolueno y 10 mL de $i\text{Pr}_2\text{NH}$, ambos anhidros. La solución se purgó por triplicado (ciclo de vacío y nitrógeno) y después se adicionó 427 μL de TMS acetileno (3.0 mmol, 1.2 equiv.) con microjeringa. La mezcla resultante permaneció en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno y a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. La solución se enfrió a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posteriormente se adicionó 2.5 mL de TBAF 1M (2.5 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción continuó en agitación a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos más. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (300 mL) y solución saturada de NaCl (40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en silica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 9:1. El producto se obtuvo como un sólido de color negro.

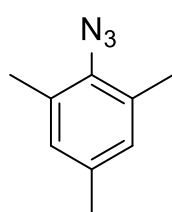


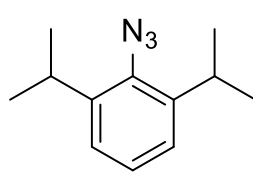
Polvo negro 0.201g, 75% de rendimiento. $pf = 145-147\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR-TF (KBr) $\nu\text{ cm}^{-1}$: 2925, 2850, 2200, 1735, 1590, 845. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.76$ (s, 2H), 3.70 (s, 2H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 154.35$ (2C), 133.22 (2C), 116.76 (2C), 85.36 (2C), 78.93 (2C) ppm.

Compuestos 5 a-c. En un matraz de 50 mL con agitador magnético, se adicionó a temperatura ambiente las correspondientes anilinas **4 a-c** y agua (15 mL), y se colocó en un baño de hielo con acetona en agitación durante 30 minutos. Se adicionó lentamente ácido clorhídrico (2.5 eq.) a 0°C y se dejó agitar por 30 minutos. Luego, se adicionó lentamente nitrito de sodio (1 eq.)

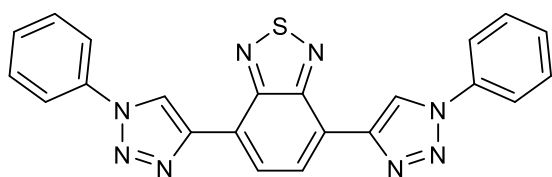
previamente disuelto en agua (5 mL) y se agitó por 20 minutos a 0°C. Se disolvió azida de sodio (1 eq.) en agua (5 mL) y se adicionó lentamente al matraz de reacción a 0°C, Se dejó agitar hasta temperatura ambiente por 3 horas. Luego se extrajo acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se purificó en columna de silica gel usando hexano, obteniéndose las correspondientes fenilazidas **5 a-c**.


 Líquido marrón, 95% de rendimiento. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} : 2096 (-N=N=N-). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.06 (s, 5H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 137.02, 132.16, 128.90 (2C), 125.74 (2C) ppm.


 Líquido marrón, 75% de rendimiento. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} : 2094 (-N=N=N-). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.85 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.28 (s, 3H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 135.35, 131.87, 129.53 (2C), 129.51 (2C), 20.70, 18.04 (2C) ppm.


 Líquido marrón, 35% de rendimiento. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} : 2092 (-N=N=N-). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 3.59 (tddt, J = 8.9, 6.9, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 3.46 (dtdt, J = 10.4, 6.9, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 1.35 (tdd, J = 6.6, 3.2, 1.4 Hz, 12H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 146.04, 143.17, 126.88, 126.69, 123.98, 123.94, 30.65, 28.87, 23.55, 22.88 ppm.

Compuestos 6 a-c. En un vial provisto de agitador magnético se adicionaron los siguientes reactivos: Compuesto **3** (1 eq.) azida correspondiente **5 a-c** (1.3 eq.), acetato cúprico heptahidrato (0.1 eq.), 1,10-fenantrolina (0.1eq.), ascorbato de sodio (2 eq.), dimetoxietano/agua (3:1), y se dejó reaccionar por el periodo indicado a temperatura ambiente.



Sólido verde, 70% de rendimiento. pf

= 263-265 °C. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} :

3141,2928 (C-HAr), 1606 (N=N),

1474(C=C); RMN de ^1H (400 MHz,

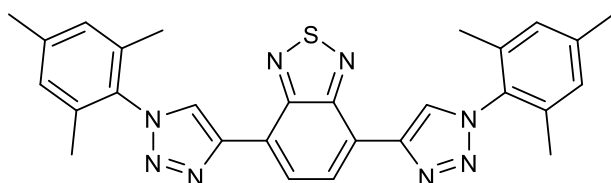
CDCl_3) δ = 8.92 (s, 2H), 8.86 (s, 2H), 7.36-7.39 (m, 8H), 7.27 – 7.24 (m, 2H)

ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 152.34 (2C), 143.09 (2C), 135.99 (2C),

135.55 (4C), 130.14 (2C), 128.54 (4C), 126.26 (2C), 125.81 (2C), 122.69 (2C)

ppm. HRMS (IE^+) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{S}$: 422.1062, encontrado:

422.1064.



Sólido verde, 80% de

rendimiento. pf = 234-236 °C. IR-

TF (KBr) ν cm^{-1} : 3147,2917 (C-

HAr), 1606 (N=N), 1480(C=C);

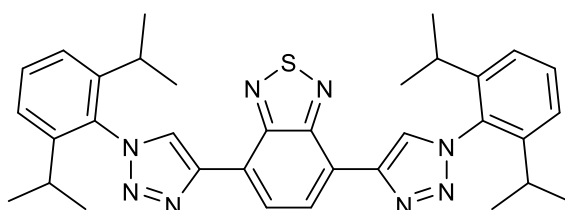
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.89 (s, 2H), 8.86 (s, 2H), 7.08(s, 4H), 2.41

(s, 6H), 2.10 (s, 12H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 152.35 (2C),

143.02 (2C), 140.15 (2C), 135.19 (4C), 133.55 (2C), 129.17 (4C), 126.24 (2C),

125.96 (2C), 122.71 (2C), 21.18 (2C), 17.48 (4C) PPM. HRMS (IE^+) m/z

calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{S}$: 506.2001, encontrado: 506.1064.



Sólido verde, 52% de rendimiento. pf

= 308-310 °C. IR-TF (KBr) ν cm^{-1} :

3159, 2968 (C-HAr), 1622 (N=N),

1469(C=C). RMN de ^1H (400 MHz,

CDCl_3) δ = 8.92 (s, 2H), 8.88 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 2.47 – 2.35 (m,

4H), 1.20 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 24H) ppm. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ =

152.36, 146.20, 142.79, 133.26, 130.95, 127.09, 126.39, 123.93, 122.60 ppm.

HRMS (IE^+) m/z calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{S}$: 590.2940, encontrado: 590.3070.

2.5 Referencias bibliográficas

- 1 Valeur, B., *Molecular fluorescence: principles and applications*. Wiley-VCH: Weinheim, **2002**; XIV, p. 387.
- 2 Skoog, Holler, Nieman. Principios de Análisis instrumental. *Mc Graw Hill*, 5ª edición en español, **2001**, 520-540.
- 3 Haugland, R. P. Handbook of fluorescent probe and research chemicals. *Molecular Probes Eugene*, **1996**, 1200-1210.
- 4 Ellis, D. W. Luminescence instrumentation and experimental details. Fluorescence and phosphorescence analysis principles and applications. Hercules, D. (Editor), *Interscience Publ., USA*, **2001**, 1320-1330.
- 5 Anslyn, E.V.; Dennis A. Dogherty Physical Organic Chemistry. University Science Books, **2006**, p. 600-620.
- 6 Lakowicz, J. R. Principles of Fluorescence Spectroscopy, 2nd Ed., *Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, USA*, **1999**, p. 1300-1340.
- 7 Chatterjee, D.K.; Gnanasammandhan, M.K.; Zhang, Y. Small upconverting fluorescent nanoparticles for biomedical applications. *Small nano micro*, **2010**, 6, 2781-2795.
- 8 Diaspro, A.; Bianchini, P.; Vicidomini, G.; Faretta, M.; Ramoino, P.; Usai, C. Multi-photon excitation microscopy. *BioMed. Eng. OnLine*, **2006**, 5, 36-50.
- 9 Dunn, K.W.; Young, P.A. Principles of multiphoton microscopy. *Nephron. Exp. Nephrol.* **2006**, 103, 33-40.
- 10 Turro, N. J. Modern Molecular Photochemistry, Benjamin/Cummings, *Menlo Park, CA*, **1978**, 1320-1330.
- 11 Gunnlaugsson, T.; Leonard, J. P. Responsive lanthanide luminescent cyclen complexes: from switching/sensing to supramolecular architectures. *Chem. Commun.* **2005**, 25, 3114-3131.
- 12 Reichardt, C.; Schäfer, G. Pyridinium *N*-phenoxide betaines and their application to the characterization of solvent polarities: Determination of new and corrections of old $E_T(30)$ values as empirical measures of solvent polarity for 40 organic solvents. *Liebigs Ann.* **1995**, 8, 1579-1582.

- 13 Montes, V. A., Pohl, R., Shinar, J., & Anzenbacher, P., Jr. Effective manipulation of the electronic effects and its influence on the emission of 5-substituted tris(8-quinolinolate) aluminum(III) complexes. *Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)*, **2006**, 12, 4523–4535.
- 14 Lakowicz, R. J. Principles of Fluorescence Spectroscopy; 3rd Ed.; Springer: Baltimore, MD 21201 USA, **2006**.
- 15 Storr, & Gilchrist (Eds.). Product class 11: 1,2,5-thiadiazoles and related compounds. En *Category 2, Heterenes and Related Ring Systems*. Georg Thieme Verlag, **2004**.
- 16 Yahaya I, Seferoglu N, Seferoglu Z. Improved one-pot synthetic conditions for synthesis of functionalized fluorescent coumarin-thiophene hybrids: syntheses, DFT studies, photophysical and thermal properties. *Tetrahedron*, **2019**;75: 2143–54
- 17 Huang C-C, Xue M-M, Wu F-P, Yuan Y, Liao L-S, Fung M-K. Deep-blue and hybridwhite organic light emitting diodes based on a twisting carbazole-benzofuro 2,3-b pyrazine fluorescent emitter. *Molecules* **2019**:24.
- 18 Warde U, Sekar N. Fluorescent benzocoumarin- π -extended styryl hybrids: solvatochromism, excess dipole moment, NLO properties and DFT study. *J Fluoresc*, **2018**; 28:293–309.
- 19 Li J, Qi X, Wei W, Zuo G, Dong W. A red-emitting fluorescent and colorimetric dual-channel sensor for cyanide based on a hybrid naphthopyran-benzothiazol in aqueous solution. *Sensor Actuator B Chem*, **2016**; 232:666–72.
- 20 Lavis LD, Raines RT. Bright building blocks for chemical biology. *ACS Chem Biol*, **2014**; 9:855–66.
- 21 Passos, S. T. A., Souza, G. C., Brandão, D. C., Machado, D. F. S., Grisolia, C. K., Correa, J. R., da Silva, W. A., & Neto, B. A. D. Plasma membrane staining with fluorescent hybrid benzothiadiazole and coumarin derivatives: Tuning the cellular selection by molecular design. *Dyes and Pigments: An International Journal*, **2021**, 186(109005).
- 22 Han X, Wang ZR, Cheng Q, Meng XR, Wei DH, Zheng YC, et al. Mitochondriadependent benzothiadiazole-based molecule probe for

- quantitatively intracellular pH imaging. *Dyes Pigments*, **2017**; 145:576–83.
- 23 Toscani A, Marín-Hernández C, Robson JA, Chua E, Dingwall P, White AJP, et al. Highly sensitive and selective molecular probes for chromo-fluorogenic sensing of carbon monoxide in air, aqueous solution and cells. *Chem Eur J*, **2019**; 25: 2069–81.
- 24 Yang D, Wang H, Sun C, Zhao H, Hu K, Qin W, et al. Development of a high quantum yield dye for tumour imaging. *Chem Sci*, **2017**; 8:6322–6
- 25 Weiwei L., Chun D., Fenghong Li., Yi Z., Mats F., Zhishan B., and Fengling Z. Benzothiadiazole-Based Linear and Star Molecules: Design, Synthesis, and Their Application in Bulk Heterojunction Organic Solar Cells. *Chem Matter*, **2009**, 21: 5327-5332.
- 26 Qiu, C.-Q., Li, L.-Q., Yao, S.-L., Liu, S.-J., Xu, H., & Zheng, T.-F. Two benzothiadiazole-based compounds as multifunctional fluorescent sensors for detection of organic amines and anions. *Polyhedron*, **2021**, 199(115100), 115100.
- 27 Wang SC, Li Z, Liu YB, Feng G, Zheng J, Yuan Z, et al. Activatable photoacoustic and fluorescent probe of nitric oxide for cellular and in vivo imaging. *Sensor Actuator B Chem*, **2019**; 267:403–11.
- 28 Rendón, N. D. Tesis Maestría: Síntesis de bis-4,7-(3-indolil)etil-2,1,3-benzotiadiazoles. *Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*, **2018**.
- 29 S. Bräse and K. Banert. Organic Azides: Syntheses and Applications, ed., John Wiley 438 & Sons, Ltd., Chichester, **2010**.
- 30 Brouwer, A. M. Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, **2011**, 83(12), 2213–2228.
- 31 Zhou, Z., & Fahrni, C. J. A fluorogenic probe for the copper(I)-catalyzed azide-alkyne ligation reaction: modulation of the fluorescence emission via 3(n,pi)-1(pi,pi) inversion. *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, 126(29), 8862–8863.
- 32 Ruan, Y.-B., Yu, Y., Li, C., Bogliotti, N., Tang, J., & Xie, J. Triazolyl benzothiadiazole fluorescent chemosensors: a systematic investigation of 1,4- or 1,5-disubstituted mono- and bis-triazole derivatives. *Tetrahedron*, **2013**, 69(23), 4603–4608.

- 33 Moro, A. V., Ferreira, P. C., Migowski, P., Rodembusch, F. S., Dupont, J., & Lüdtké, D. S. Synthesis and photophysical properties of fluorescent 2,1,3-benzothiadiazole-triazole-linked glycoconjugates: selective chemosensors for Ni(II). *Tetrahedron*, **2013**, 69(1), 201–206.
- 34 Krüger, R., Larroza, A., Fronza, M. G., Tisoco, I., Savegnago, L., Reis, J. S., Back, D. F., Iglesias, B. A., & Alves, D. Bis-triazolyrchalcogenium-functionalized benzothiadiazole derivatives as light-up sensors for DNA and BSA. *The Journal of Organic Chemistry*, **2021**, 86(24), 17866–17883.
- 35 Justin Thomas, K. R., Lin, J. T., Velusamy, M., Tao, Y.-T., & Chuen, C.-H. Color tuning in Benzo[1,2,5]thiadiazole-based small molecules by amino conjugation/deconjugation: Bright red-light-emitting diodes. *Advanced functional materials*, **2004**, 14(1), 83–90.
- 36 Hong, Y., Lam, J. W. Y., & Tang, B. Z. Aggregation-induced emission. *Chemical Society Reviews*, **2011**, 40(11).

CAPÍTULO III

3 Síntesis de complejos carbénicos

3.1 Marco teórico

3.1.1 Introducción

La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC)¹ define a un carbeno como una especie química eléctricamente neutra (ejemplo H₂C) que tiene 6 electrones en la capa de valencia con dos electrones no enlazados y que pueden presentar espín apareado (estado singulete) o espín desapareado (estado triplete) (**Figura 3.1**).

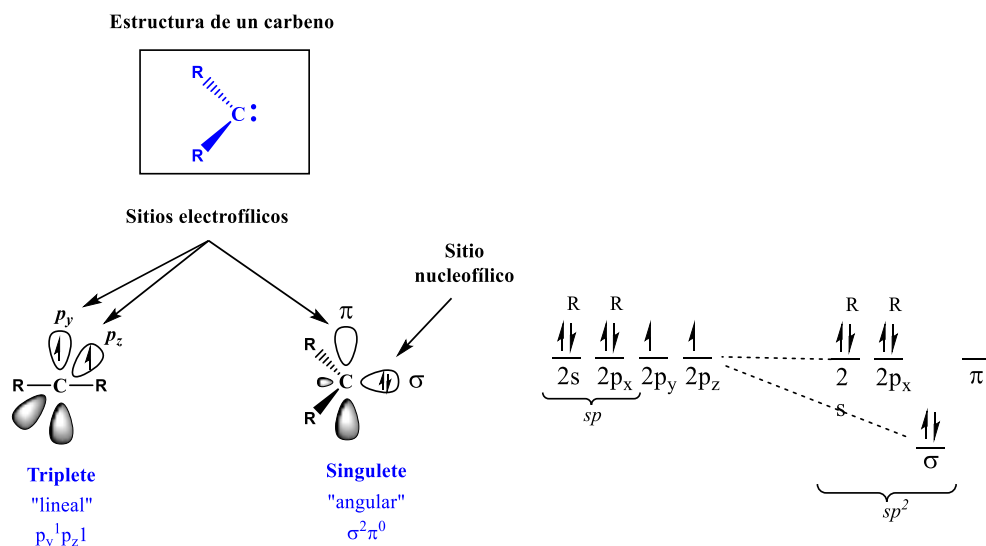


Figura 3.1. Carbenos

Por su estabilidad y eficiencia en catálisis, los carbenos de espín apareado (carbeno singulete) capturan el mayor interés de investigación, mientras que los carbenos triplete presentan menor estabilidad² y propiedades magnéticas.³

3.1.2 Clasificación y propiedades electrónicas de los carbenos

Los carbenos forman dos enlaces con un metal: un enlace σ entre el ligando donador y el metal; y otro enlace π por retrodonación desde un orbital d ocupado del metal hacia un orbital vacío (LUMO) del carbeno. La capacidad del

metal para aceptar los electrones σ del ligando, por una parte, y la retrodonación del metal al ligante por la otra, se ven afectadas por factores geométricos y electrónicos. De esta forma, la unión metal-carbeno está influenciada no solo por las propiedades electrónicas del fragmento metálico, sino también por la estructura geométrica del ligando y los ángulos de enlace en el carbono central.⁴ Los grupos donadores en los diaminocarbenos y los dialcoxycarbenos disminuyen el ángulo de enlace y forman un enlace fuerte metal-carbeno. Por otro lado, los ligantes alquilideno producen una ampliación de los ángulos de enlace y debilitan los enlaces carbeno-metal.⁵ Los carbenos se pueden clasificar como carbenos de Fischer,⁶ de Schrock⁷ y carbenos N-heterocíclicos (NHCs) que incluyen una subclase conocida como carbenos mesoiónicos (MICs) (**Figura 3.2**).

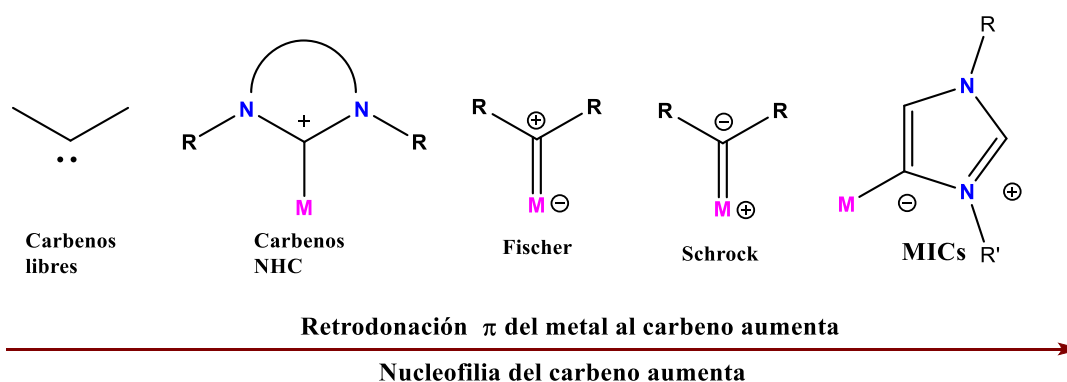


Figura 3.2. Tipos estructurales de carbenos y efecto sobre la nucleofilicidad.

3.1.3 Carbenos N-heterocíclicos (NHC) y mesoiónicos (MICs)

Los carbenos N-heterocíclicos (NHC) fueron descubiertos independientemente por Wanzlick,⁸ Öfele⁹ y Lappert¹⁰ y poseen en su estructura heterociclos con átomos de nitrógeno. La metalación en la posición C2 que posee el protón más ácido de las sales de imidazolío da lugar a imidazol-2-ilidenos denominados carbenos normales o clásicos (*n*NHCs). Sin embargo, la formación del carbeno y posterior unión al metal también puede llevarse a cabo en las posiciones C4 o C5 del imidazol, dando lugar a complejos de imidazol-4/5-ilidenos, también llamados carbenos N-heterocíclicos anormales¹¹ (*a*NHCs) o carbenos mesoiónicos (MIC) (**Figura 3.3**).

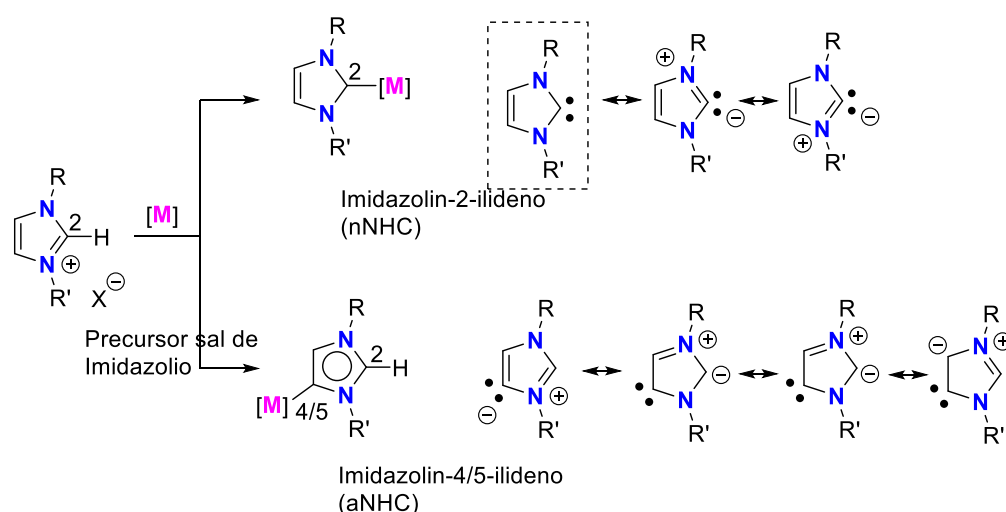


Figura 3.3. Carbenos N-heterocíclicos normales/clásicos (*n*NHCs) y carbenos anormales (aNHCs) o mesoiónicos (MIC).

Es necesario mencionar las diferencias en las propiedades electrónicas entre ambos carbenos. Los carbenos heterocíclicos “normales” contienen un átomo de carbono divalente con un par de electrones libres que sirven para enlazar a un metal y al menos un átomo de nitrógeno. Por otro lado, la estructura de los carbenos anormales debe ser representada por varias formas de resonancia con carga formal negativa asociada a los átomos de carbono y una carga formal positiva asociada a los átomos de nitrógeno. El carbono carbénico de las posiciones C4/C5 está estabilizado por un solo heteroátomo de nitrógeno adyacente. La presencia de un solo átomo de nitrógeno provoca un menor efecto inductivo en el carbono que permite formar enlaces más fuertes con metales de transición. Por la presencia de cargas a estos compuestos se les denomina carbenos mesoiónicos (MICs) en congruencia con las recomendaciones de la IUPAC.¹² En este trabajo se denominará nNHCs a los carbenos neutros que se enlazan por la posición C2; y MICs a los carbenos mesoiónicos con estructuras de resonancia con cargas formales y se dividen en dos grupos: MICs normales (carbeno en C2) o anormales (carbeno en C4 o C5).¹³

3.1.4 Aplicaciones de Carbenos NHC y MICs

Desde la síntesis del primer carbeno nNHC⁸ y su aislamiento^{14,15} los carbenos han tenido un amplio desarrollo.¹⁶ Se ha demostrado que son catalizadores orgánicos en la reacción de Stetter, en reacciones de trans-esterificación y en polimerización por apertura de anillos.¹³ Se han reportado carbenos NHC de níquel (II) que catalizan el acoplamiento de reactivos de alquil-Grignard primarios y alcoxisulfonilarenos,¹⁷ carbenos de Fe (II) que efectúan la amidación oxidativa de aldehídos con aminas mono y disustituidas.¹⁸ También se han usado catalizadores de Pd-NHC¹⁹⁻²³ en reacciones de Sonogashira libres de cobre. Se han reportado carbenos NHC tipo “sandwich” como estabilizadores de nanopartículas de Ru (II) para la hidrogenación catalítica de cetonas aromáticas²⁴ y complejos metálicos nNHC-Au(I) coordinados a 2-mercaptopiridina para la obtención de complejos heterobimetálicos de Pd (I) que muestran reactividad de par frustrado de Lewis, activando enlace H-F²⁵ (Figura 3.4).

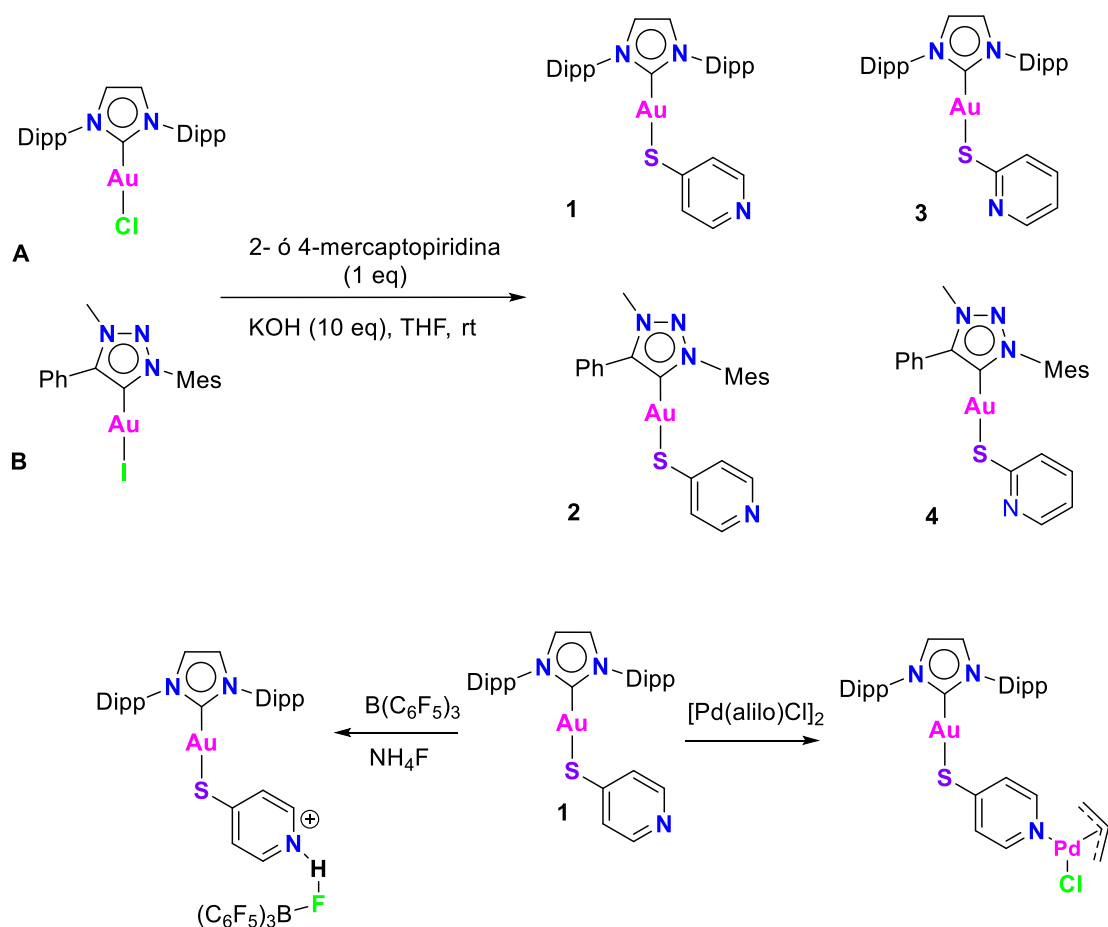


Figura 3.4. Complejos NHC-Au (I) coordinado a 2 o 4 mercaptopiridina.

Carbenos Mesoiónicos

Crabtree y colaboradores descubrieron los carbenos MICs al hacer reaccionar sales de imidazolio funcionalizadas con piridina con un complejo de Iridio (III) en THF a reflujo, buscando obtener complejos NHC. Inesperadamente, la formación del carbeno sucedió en la posición 5²⁸ (**Figura 3.5**).

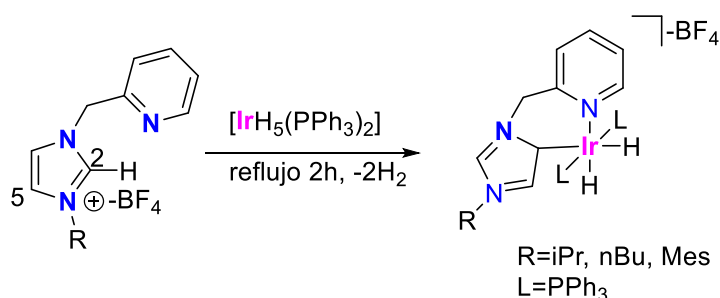


Figura 3.5. Formación inesperada del primer MIC.

Bertrand y colaboradores reportaron la síntesis de MICs derivados de sales de imidazolin-5-ylideno,²⁹ y de 1*H*-1,2,3-triazol-5-ylidenos estables a temperatura ambiente³⁰ (**Figura 3.6**). La ruta sintética para acceder al 1,2,3-triazol ocurre mediante una reacción de cicloadición de 2,6-diisopropilfenil azida y fenilacetileno catalizada por cobre (CuAAC, "química click").³¹ Posteriormente, se efectúa la alquilación del triazol con trifluorometanosulfonato de metilo o isopropilo, obteniendo así la sal correspondiente. Por último, la sal es deprotonada con bis(trimetilsilil)amida o *tert*-butóxido de potasio (**Figura 3.6**).

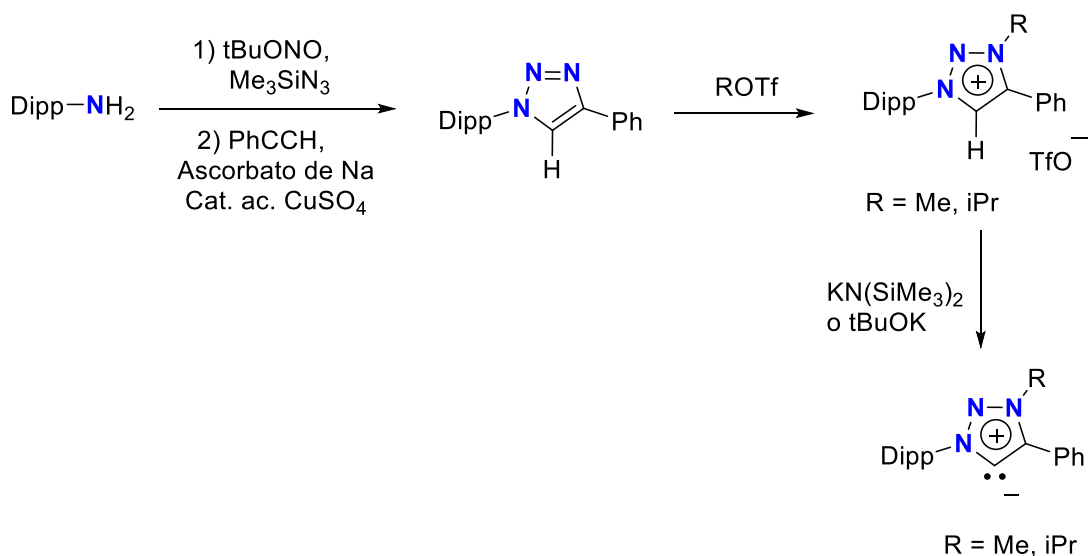


Figura 3.6. Síntesis de MICs de Bertrand y colaboradores.

Considerando que la unión MIC-metal es más fuerte, el interés en los catalizadores a base de MIC está en intenso desarrollo.^{32,33} En los últimos años Mendoza ha publicado la síntesis de una familia de carbenos mesoiónicos **1-4** como ligantes precursores de catalizadores de metales de transición potencialmente útiles en diversas reacciones de formación de enlaces C-C³⁴⁻³⁶ (**Figura 3.7**).

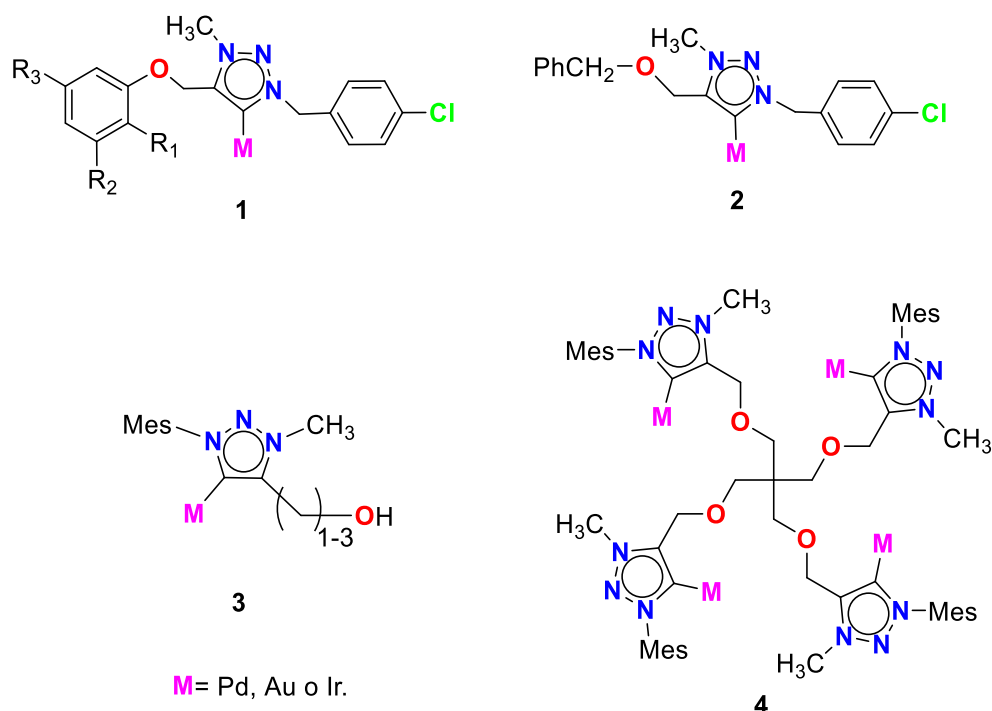


Figura 3.7. Carbenos NHC.

3.1.5 Modulación de las propiedades electrónicas de los carbenos NHC y MICs

Los carbenos MICs presentan donación de densidad electrónica del carbeno hacia el metal y retrodonación de los orbitales *d* llenos del metal hacia el orbital vacío *p* del carbeno.³⁷ En otras palabras, actúan como ácidos π y la unión MIC-metal es mucho más fuerte (**Figura 3.8**, derecha). El carbeno tipo nNHC (**Figura 3.8**, izquierda) es un ligante sigma donador debido a la donación electrónica del orbital HOMO localizado en el átomo de C carbénico hacia un orbital *d* vacío en el paladio.³⁸ El orbital *p* vacío del C carbénico recibe donación electrónica de los electrones no compartidos de los dos átomos de N adyacentes.

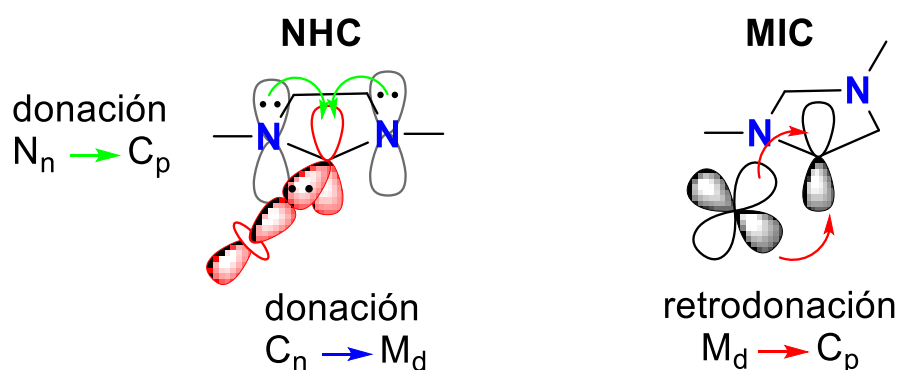


Figura 3.8. Efectos electrónicos en complejos carbeno-metal.

La donación (σ o π) y la aceptación (π) electrónica del ligante modifica la reactividad del complejo carbeno NHC-metal. Cuanto mayor sea la energía HOMO del ligando más fuerte es su capacidad para donar electrones. Por otro lado, la capacidad de aceptar electrones se relaciona con la baja energía de su orbital molecular desocupado más bajo (LUMO)³⁹ (**Figura 3.9**).

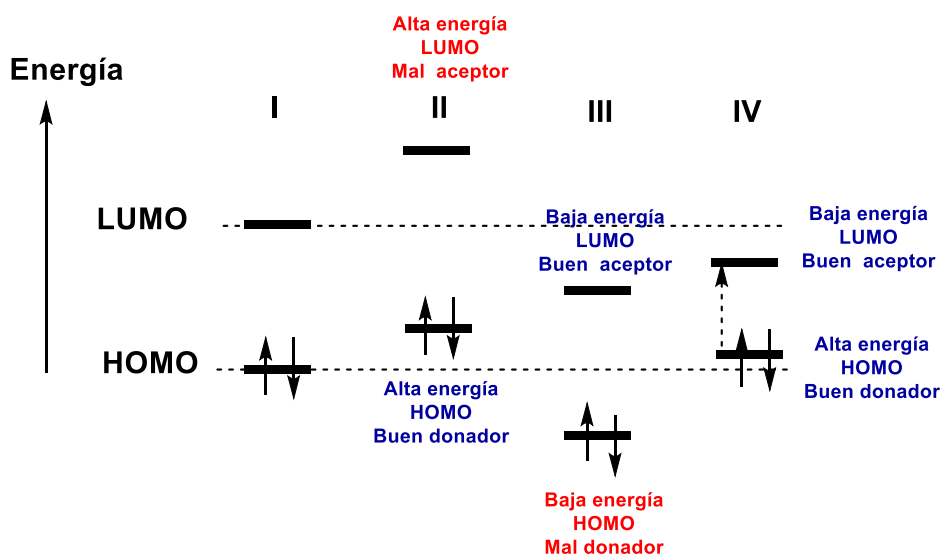


Figura 3.9. Comparación cualitativa de las propiedades de ligantes I-IV debidas al nivel de energía de los orbitales frontera

Las propiedades electrónicas de un complejo metal carbeno son resultado de varios factores incluyendo el estado de oxidación del metal, la carga general, las interacciones estéricas y las estereoelectrónicas entre el centro metálico y los diversos ligantes presentes. La unión de un ligando voluminoso a un metal limita un adecuado traslape de orbitales y podría reducir la importancia de los

efectos electrónicos. Las propiedades estereoelectrónicas de los NHC se pueden ajustar mediante la variación de los sustituyentes del anillo y el esqueleto heterocíclico.

3.1.6 El ligante Trispirazol

El trispirazol pertenece a la clase de ligantes tripodales conocidos como escorpionatos, cuya fórmula general es $[\text{RB}(\text{pz})_3]^-$.⁴⁰ Los anillos de pirazol pueden coordinar a un metal formando un anillo de seis miembros adoptando una conformación de tipo bote,⁴¹ (**Figura 3.10**) de manera que el sustituyente R adopta una posición que permite la interacción con el metal.

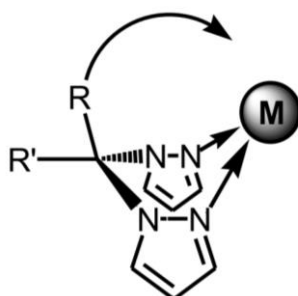


Figura 3.10. Ligante escorpionato.

Desde su descubrimiento por Trofimenko⁴¹ los trispirazol hidroboratos (Tp) han sido estudiados en modelado de enzimas⁴², elaboración de productos farmacéuticos⁴³ y en catálisis.⁴⁴ Estos ligantes con anillos de pirazol se unen a un átomo de boro central, la interacción σ -N es débil. Los ligantes Tp muestran una preferencia en la formación de complejos metálicos tipo “sandwich” con una simetría local C_{3v} . Sin embargo, se ha reportado varios complejos⁴⁵⁻⁴⁷ Tp que difieren de la habitual coordinación κ^3 -N, N', N'' (**Figura 3.11**).

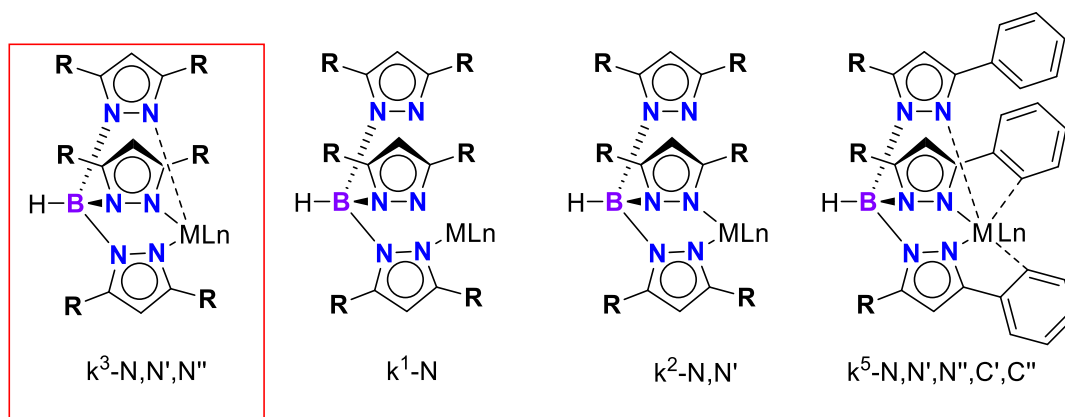


Figura 3.11. Ejemplos de coordinación del ligante Tp.

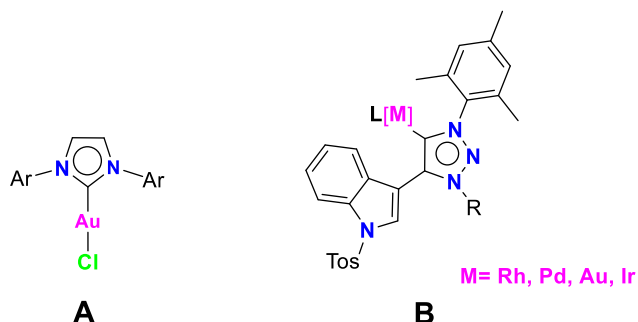
3.2 Justificación

Los carbenos NHC de Au (I) enlazados a 2-mercaptopiridina muestran gran capacidad para formar especies heterobimetálicas.²⁵ En la continuación de esta investigación se propone cambiar el ligante 2-mercaptopiridina por trispirazol (Tp) para formar especies heterobimetálicas para futuras aplicaciones en catálisis cooperativa de metales. Adicionalmente, se busca emplear nuevos sistemas heterocíclicos (por ejemplo, indol) como sustituyentes en los triazoles con los cuales sea posible modular los efectos estéricos y electrónicos en complejos carbénicos de tipo mesoiónico (MIC) para aplicaciones catalíticas en reacciones químicas.

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo general

Sintetizar y realizar el estudio estructural de complejos metal-carbeno heterocíclicos (tipo **A** y **B**) usando diferentes heterociclos y metales de transición, y evaluar su actividad catalítica en reacciones de transferencia de hidruro.



3.3.2 Objetivos específicos

- Efectuar la síntesis de sales de imidazolio y triazolío precursoras de los complejos carbeno-heterociclo del tipo A y B.
- Obtener por metalación de las sales de imidazolio y triazolío nuevos complejos carbeno-metal de Rh^I, Pd^{II}, Au^I, Ir^{III}.
- Obtener especies heterobimetálicas de Ni^{II}, Pt^{II}, Cu^{II} en complejos de sales de imidazolio del tipo A.
- Realizar el análisis estructural en solución (RMN) y en estado sólido (difracción de rayos X de monocristal) cuando sea posible obtener cristales.
- Evaluar la actividad catalítica de complejos carbénicos de Ir^{III} del tipo B, en reacciones de transferencia de hidruro.

3.4 Discusión de resultados

3.4.1 Complejos carbénicos de sales de imidazolio

Para preparar los carbenos NHC **1** y **2**, se trataron sales de imidazolio *N, N'*-disustituidas con grupos mesitilo (Mes) y diisopropilfenil (Dipp) en presencia de KHMDS y cloruro de dimetilsulfuro de oro (I), usando las condiciones previamente reportadas en la literatura⁴⁸ (**Figura 3.12**).

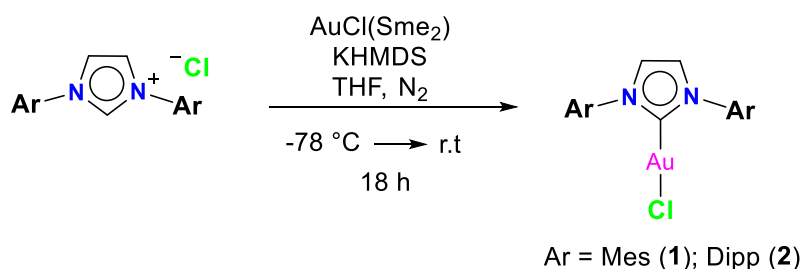


Figura 3.12. Esquema de síntesis de los carbenos **1** y **2**.

El átomo de cloro en los compuestos de oro **1** y **2** se utiliza como grupo saliente para intercambiarlo con el ligante heteroléptico trispirazol hidrobórato (Tp). Debido a que el ligante Tp tiene la capacidad para coordinar un segundo centro metálico y así obtener complejos heterobimetálicos. Por lo tanto, los compuestos **1** y **2** se hicieron reaccionar con un equivalente de $\text{KTp}^{\text{R}2}$ (R = Me, H) en THF a temperatura ambiente para obtener los complejos heterolépticos **3** - **6** en alto rendimiento después de recristalización en THF/hexano (**Figura 3.13**).

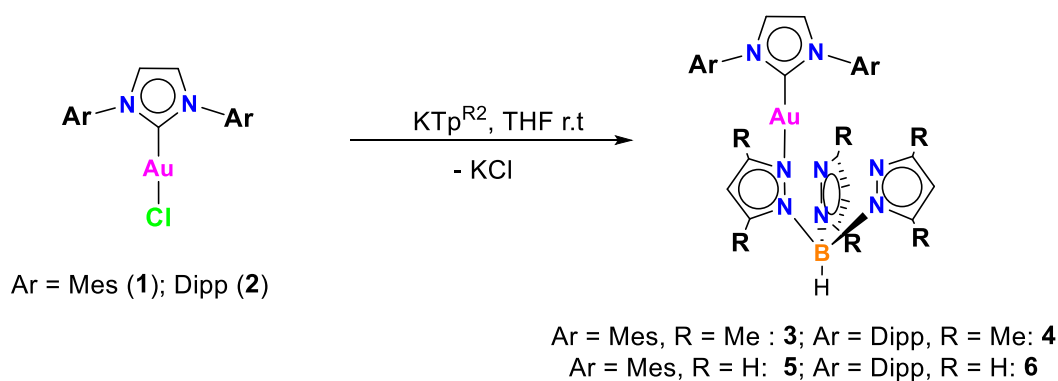


Figura 3.13. Esquema de síntesis de los complejos heterolépticos **3-6**.

Los compuestos **3-6** se analizaron mediante espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C . Como ejemplo del proceso de caracterización de estos compuestos se describe el caso del compuesto **3**. En el espectro de RMN de ^{13}C de **3** se observa una señal simple en 175 ppm que corresponde por desplazamiento químico a un carbeno NHC de Oro (I) (**Figura 3.14**).⁴⁹ De manera análoga, todos los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **3-6** presentan la señal del C del carbeno NHC en el intervalo de 172.7-176.9 ppm.

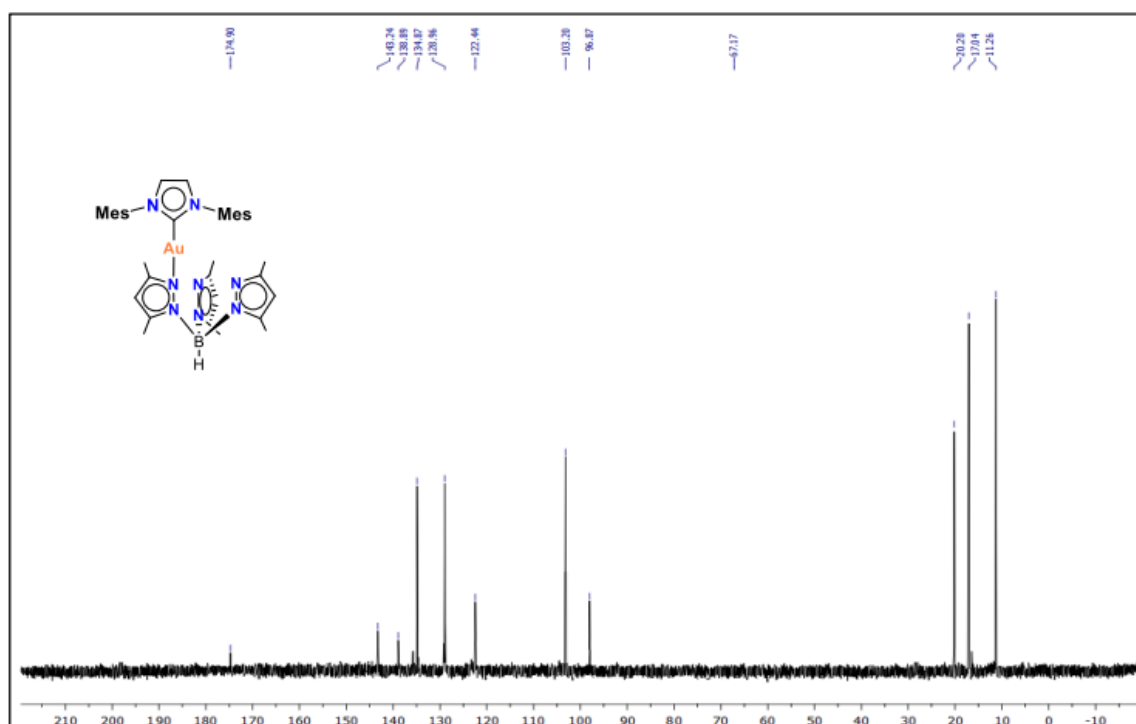


Figura 3.14. Espectro de RMN de ^{13}C del complejo **3** en CDCl_3 a 400 MHz.

En los espectros de RMN de ^1H de los ligantes $\text{Tp}^{\text{R}2}$ no coordinados al metal se observa un solo conjunto de señales CH de imidazol. Esta simetría desaparece una vez que los ligantes $\text{Tp}^{\text{R}2}$ se coordinan al átomo de oro, pues ya se observa en los espectros de RMN de ^1H dos señales diferentes de los átomos de hidrógeno del anillo de imidazol entre 5.58 - 5.77 ppm en una relación de 2:1. Esto sugiere una coordinación al átomo de oro de tipo $k^1\text{-N-Tp}^{\text{R}2}$. Por ejemplo, el espectro de RMN de ^1H de **3** muestra dos señales de H para el imidazol, ocasionada por una coordinación de tipo $k^1\text{-N-Tp}^{\text{R}2}$ (**Figura 3.15**). Los espectros de los complejos **5** y **6** con diferentes sustituyentes en el ligante Tp mostraron este mismo patrón.

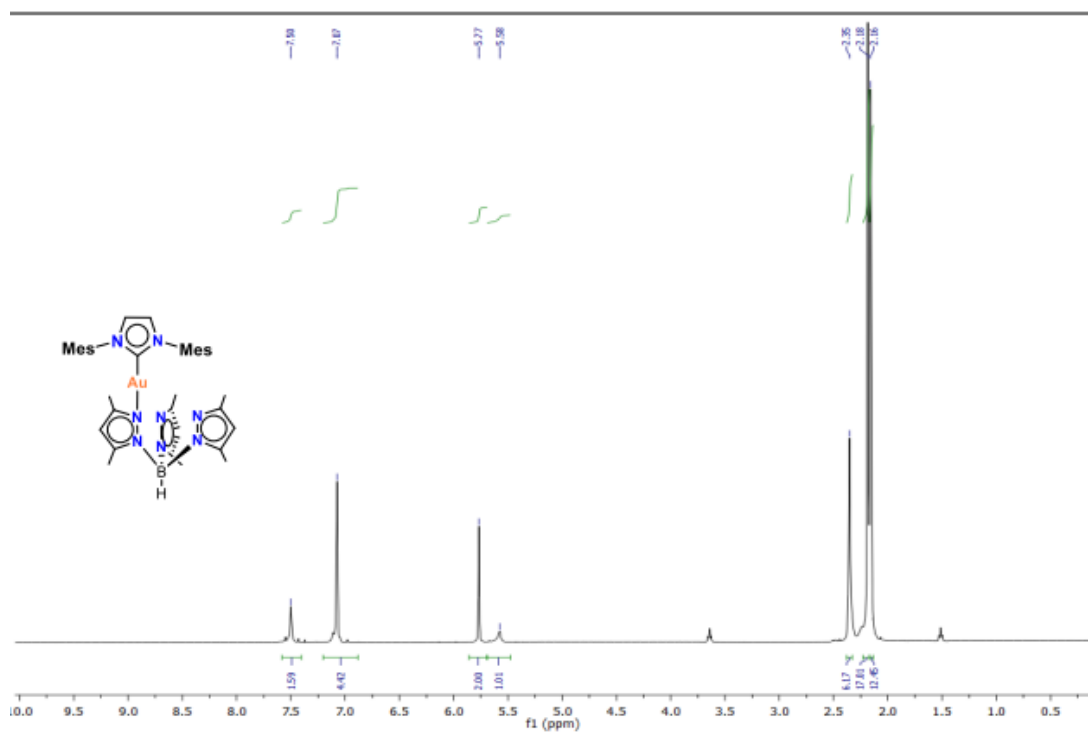


Figura 3.15. Espectro de RMN de ^1H del complejo **3** en CDCl_3 a 400 MHz.

La estructura cristalina de los complejos **3**, **4** y **6** (**Figura 3.16**) fue determinada por difracción de Rayos X presentan el grupo espacial triclinico P-1. La estructura molecular confirma la coordinación $k^1\text{-N}$, que incluye la especie heteroléptica $\text{NHC-Au-Tp}^{\text{R}2}$ y los ligandos $\text{Tp}^{\text{R}2}$. Las distancias de enlace Au-Carbena para los complejos son 1.978 Å (**3**), 1.991 Å (**4**) y 1.971 Å (**5**).

En los complejos **3** y **6** el átomo de oro muestra geometría lineal, con ángulos de enlace C-Au-N 174.86(12)° (**3**), y 178.25(10)° (**6**). Sin embargo, el complejo **4** muestra distorsión del ángulo de enlace C-Au-N 170.94(15)° debido al impedimento estérico de los sustituyentes isopropilo en los arilos y del grupo metilo en el pirazol. La coordinación $k^1\text{-N}$ de los ligandos $\text{Tp}^{\text{R}2}$ al oro se confirmó al observar distancias de enlace C-Au de 2.032-2.045 Å menores a las debidas a la coordinación tipo $k^2\text{-N,N'}$ y $k^3\text{-N,N',N''}$ de los ligandos Tp en complejos de oro (2.214-2.371 Å).^{50,51} Los anillos de pirazol no coordinados se encuentran en planos casi perpendicular entre ellos, con ángulos de torsión de 71.9-84.1°. En la estructura molecular no se observa una interacción B-H...Au

significativa puesto que las distancias de enlace B-H están entre 2.738(5) Å - 2.742(6) Å, lo que confirma la coordinación de tipo k^1 -*N*-Tp.⁵²

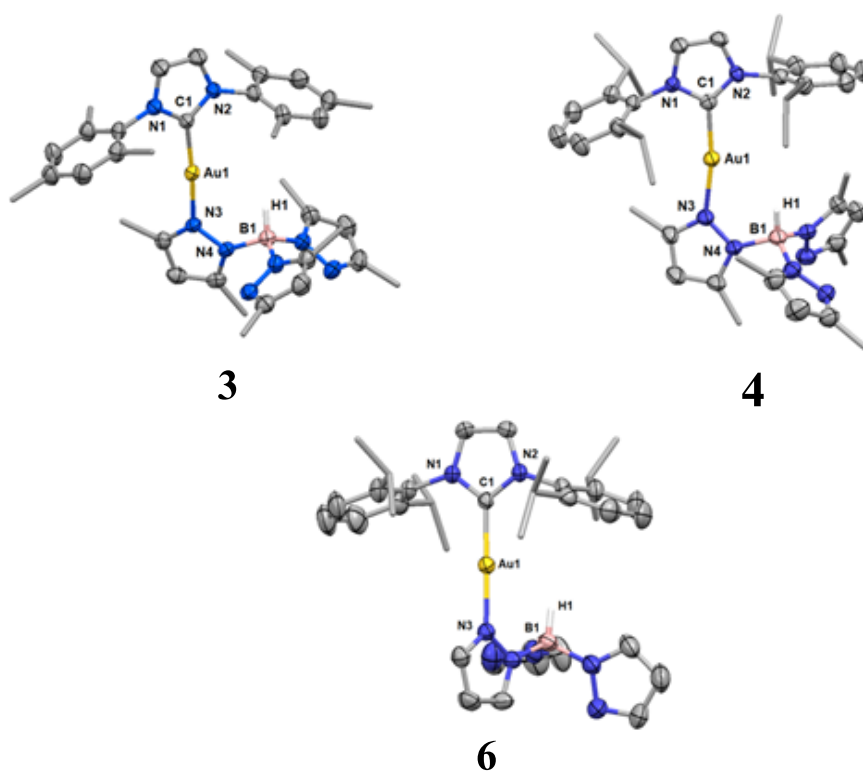


Figura 3.16. Estructura molecular de los complejos **3**, **4** y **6** obtenida por difracción de rayos X de monocristal. Los elipsoides se muestran al 50% de probabilidad. Algunos hidrógenos han sido omitidos para mayor claridad.

Los complejos de oro **3** y **4** se hicieron reaccionar con metales de los grupos 10 y 11 (Ni^{II} , Pt^{II} y Cu^{II}) para generar especies de 16 electrones con geometría cuadrado-plana que pueden favorecer la coordinación k^2 ,*N,N'*-Tp. La selección de los complejos **3** y **4** obedece a que la presencia de grupos metilo en las posiciones 3 y 5 del anillo de pirazol en **5** y **6** podría generar coordinación de tipo k^2 ,*N,N'*-Tp del segundo centro metálico. Así, la reacción de los complejos **3** y **4**, con una cantidad equimolar de una fuente de un segundo metal: $Pt(COD)Cl_2$, $CuCl_2$ o $NiCl_2(DME)$, en THF a 65 °C generó las especies heterobimetálicas **7-10** en rendimientos de 71-90% (**Figura 3.17**).

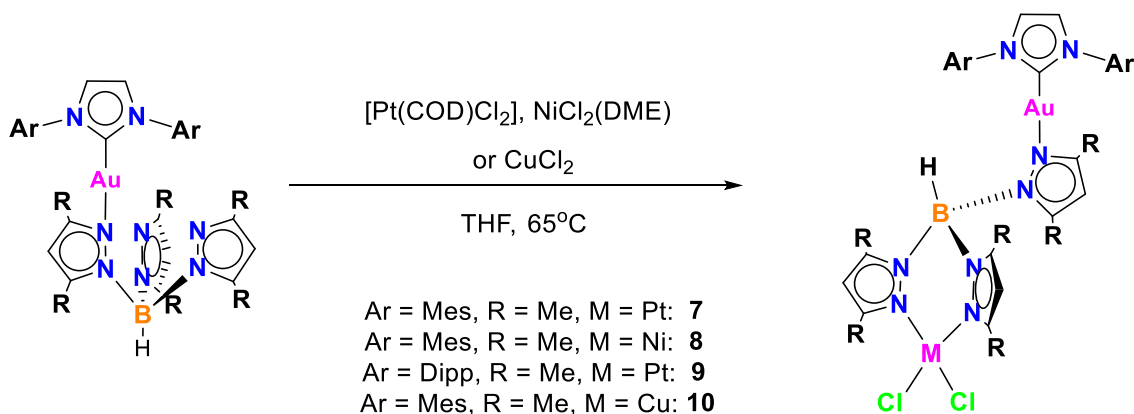


Figura 3.17. Síntesis de los complejos heterobimetálicos **7-10**.

En los espectros de RMN de 1H se observa notables diferencias entre los precursores **3** y **4** comparados con las especies heterobimetálicas **7-10**. Los productos **7** y **9** mostraron tres señales diferentes para los C-H del anillo de pirazol entre 5.69 y 5.93 ppm mientras que en **8** los C-H del pirazol se observan como dos singuletes bien definidos en 5.64 y 5.66 ppm en una relación 2:1 y claramente se encuentran desplazados en comparación con su precursor **3** (5.58 y 5.77 ppm). En todos los productos heterobimetálicos **7-10** los grupos metilo unidos al pirazol muestran 4 señales claramente definidas en el intervalo 1.19-5.66 ppm, en una relación 1:1:2:2. En los espectros de RMN de ^{13}C de los complejos **7-9** se observó la señal del carbono carbénico en 172.1-173.9 ppm. Para el caso del compuesto paramagnético de cobre **10** no fue posible obtener espectroscopía de RMN y su estructura se sustentó en análisis elemental y espectroscopía de infrarrojo. Los intentos de cristalización de las especies heterobimetálicas resultaron infructuosos.

Para obtener la estructura optimizada de los compuestos **7** y **8** se empleó la teoría funcional de la densidad (DFT) con un nivel de teoría B3LYP/Def2SVP+LANL2DZ con una corrección de Grimme⁵³ usando como base de datos para átomos ligeros LANL2DZ, y pseudopotential⁵⁴ para átomos de oro. La estructura optimizada (**Figura 3.18**) indica que el átomo de oro conserva la misma geometría lineal y presenta una distancia Au-C de 1.999 Å que es similar a la encontrada por difracción de rayos X y es consistente con el desplazamiento de las señales Au-C obtenidas en los espectros de RMN de ^{13}C . En cuanto al platino en **7** y níquel en **8**, tal como era de esperar, el metal

adopta una geometría cuadrado-plana hacia los pirazoles libres, muy similar a los complejos del grupo 10 tetracoordinados hacia el Tp^{Me_2} . La distancia calculada de los enlaces N-Pt y N-Ni es muy similar a la determinadas por cristalografía de rayos X en los complejos que tienen coordinación k^2-N,N' .⁵⁵ No se observó planos de simetría en las estructuras calculadas de **7** y **8**, lo que indica que existe un ambiente electrónico diferente en los pirazoles, lo cual está de acuerdo con la diferencia de desplazamientos de las señales de H y C observada en la espectroscopía de RMN.

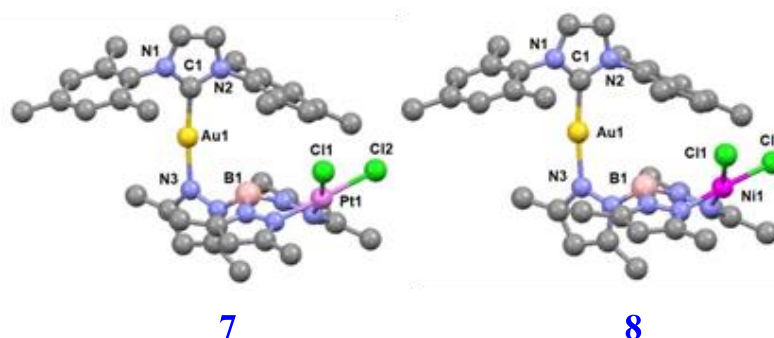


Figura 3.18. Estructura optimizadas de **7** y **8** empleando una base B3LYP/Def2SVP+LANL2DZ con una corrección de Grimme.

A continuación, motivados por la obtención de las especies heterobimetálicas **7** y **8** derivadas de carbenos NHC de imidazol, nos propusimos sintetizar especies carbénicas de tipo MIC, derivadas de sales de triazol.

3.4.2 Complejos carbénicos de sales de indolil-triazolio

Se sintetizó el compuesto **15** como un precursor de un carbeno MIC basado estructuralmente en una sal de triazol. Generalmente, los sustituyentes de los triazoles son anillos de benceno, el indol como sustituyente no es común pese a ser un heterociclo fácilmente manipulable para modular sus propiedades estéricas y electrónicas que puedan contribuir a la modulación de las propiedades de un catalizador. La iodación en C3 y la N-tosilación del indol generó el compuesto **12**. La reacción de Sonogashira de **12** con

trimetilsilacetileno y posterior remoción del grupo protector R₃Si con fluoruro formó el alquino terminal **13**. La reacción de cicloadición [3+2] de **13** con mesitil azida catalizada por Cu(I) permitió obtener el triazol **14** que por tratamiento con yodometano en reflujo de acetonitrilo permitió obtener sal de triazolio **15** (**Figura 3.19**). El espectro de RMN de ¹H del compuesto **15** permitió confirmar su estructura. Las señales diagnósticas de la presencia de imidazol son la señal simple en 4.6 ppm (N-CH₃) y la señal en 8.9 ppm indica (C-H de triazol). (**Figura 3.20**)

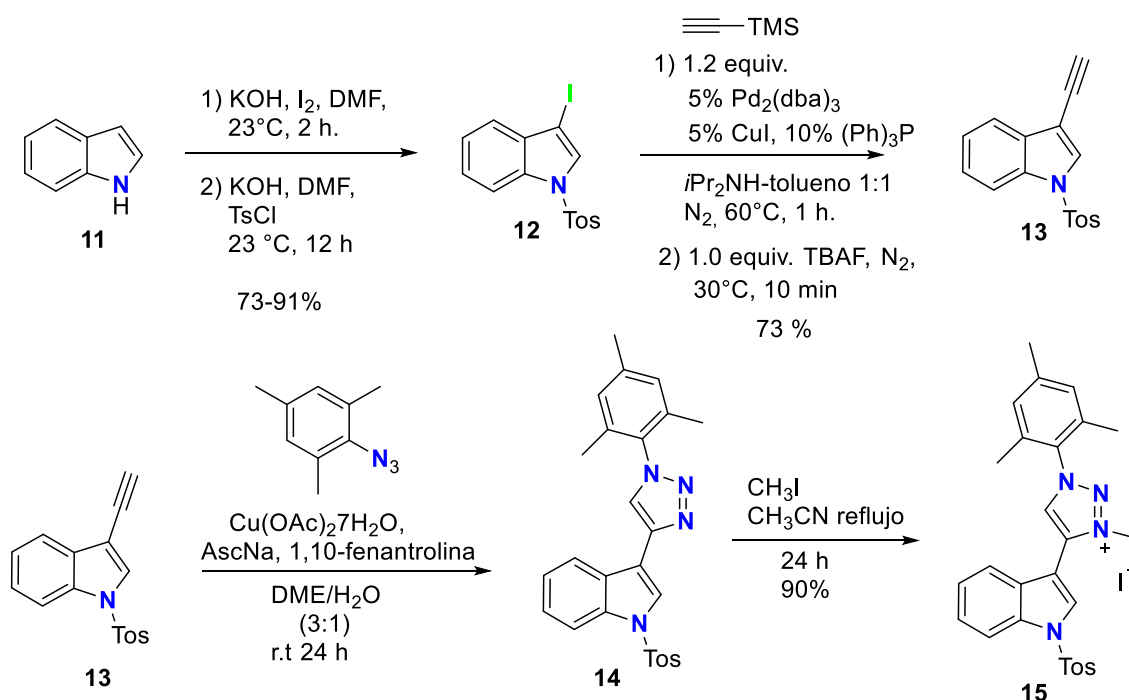


Figura 3.19. Esquema de síntesis de la sal de triazolio **15**.

La estructura de los compuestos **14** y **15** fue corroborada por espectroscopia de RMN de ¹H (**Figura 3.20**). Las señales características en **14** son las señales simples en 7.8 ppm (C2-H indol) y 8.25 ppm (CH de triazol) y en **15** las señales simples en 4.6 ppm (N-CH₃) y 8.8 ppm (C2-H del indol) y la señal en 8.9 ppm (C2-H de triazolio).

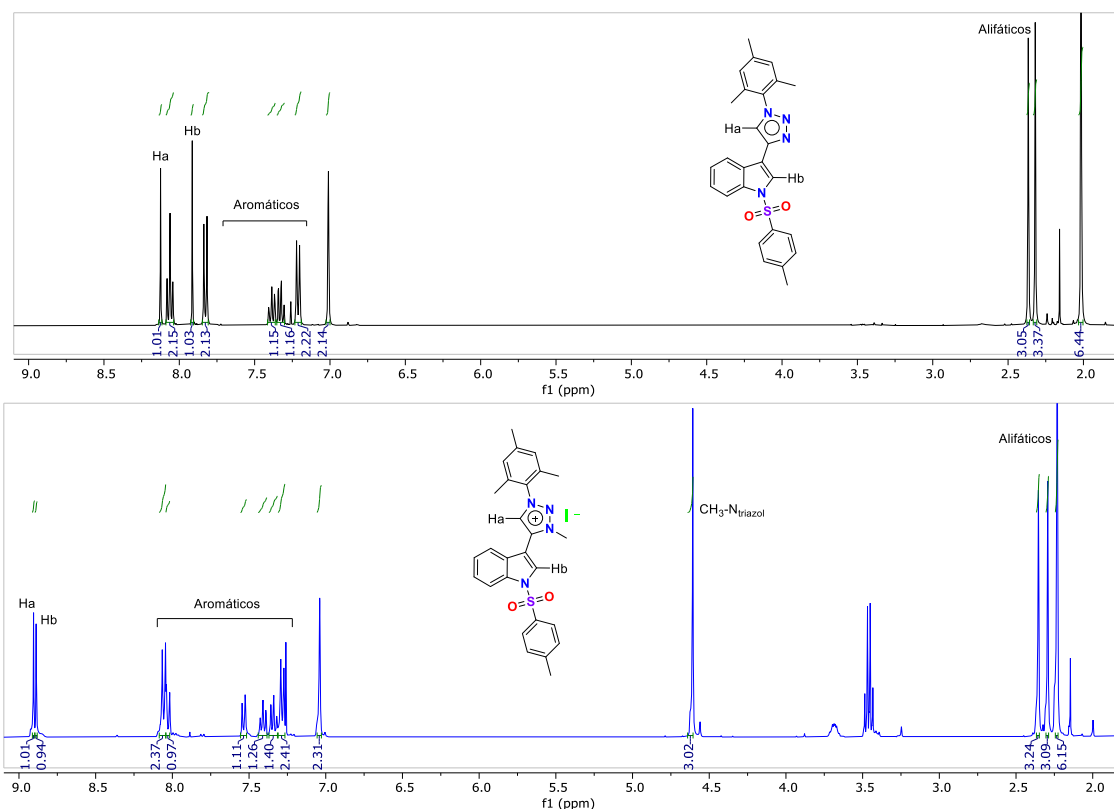


Figura 3.20. Comparación de los espectros de RMN de ¹H del triazol **14** (arriba) y de la sal de triazol **15** (abajo) en CDCl₃ a 400 MHz.

La reacción de metalación del compuesto **15** en la presencia de una base y sales de los precursores metálicos de rodio (I), paladio (II) y oro (I) permitieron obtener los correspondientes complejos carbeno-metal de tipo MIC **16a-c** (**Figura 3.21**).

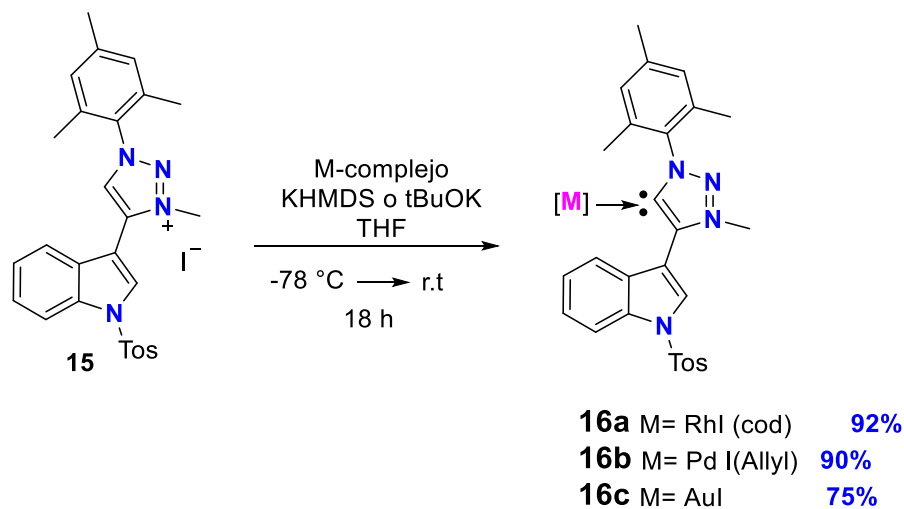


Figura 3.21. Obtención de complejos carbénicos de sales de triazol.

El espectro de RMN de ^1H de **16a** no muestra la señal C-H del triazol de 8.92 ppm, lo que indica la formación del enlace C-Rh (**Figura 3.22**). Adicionalmente aparecen cuatro nuevas señales como dobletes por los acoplamientos geminales, que se atribuyen a los metilenos del ciclooctadieno el cual presenta asimetría. El espectro de RMN de ^{13}C de **16a** muestra todas las señales aromáticas del indol y el benceno además de las señales atribuidas a los carbonos olefínicos del ciclooctadienilo en el intervalo 72.06-93.32 ppm y a los metilenos en la región alifática; la señal el carbono carbénico aparece como un doblete ($J= 46.2$ Hz) por el acoplamiento C-Rh, en 173.86 ppm (**Figura 3.23**).

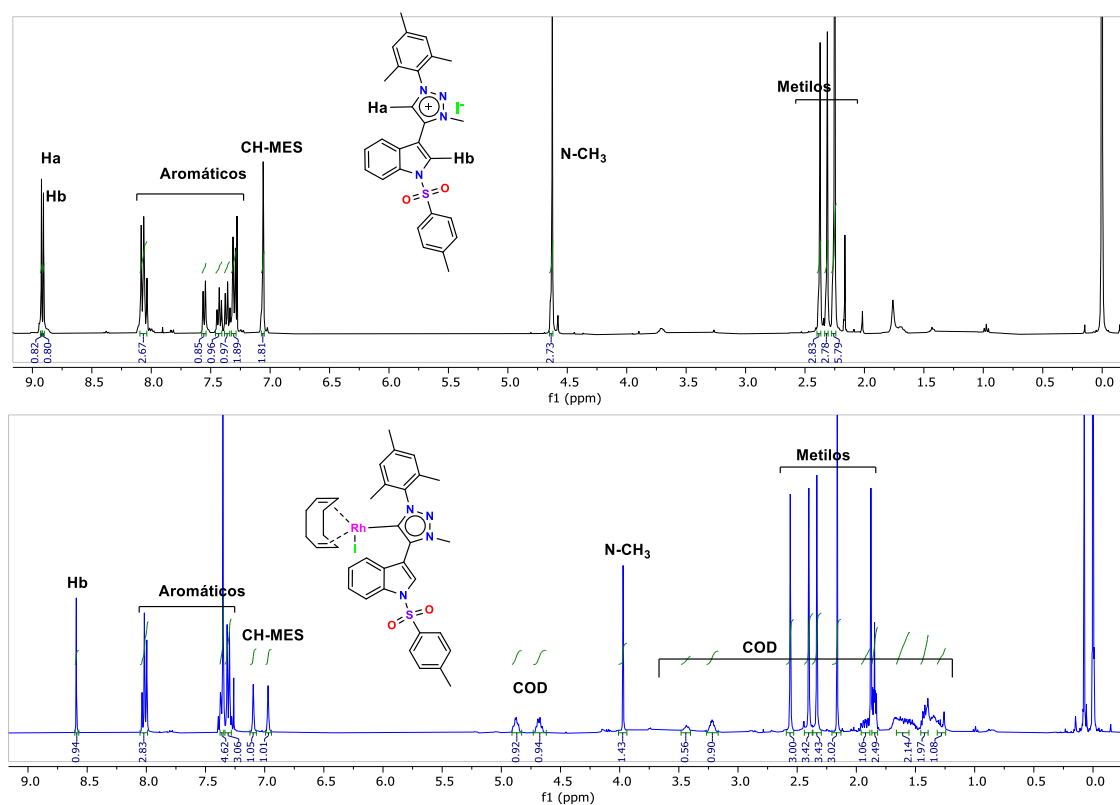


Figura 3.22. Comparación de espectros de RMN de ^1H de **15** (superior) y **16a** (inferior) en CDCl_3 a 400 MHz.

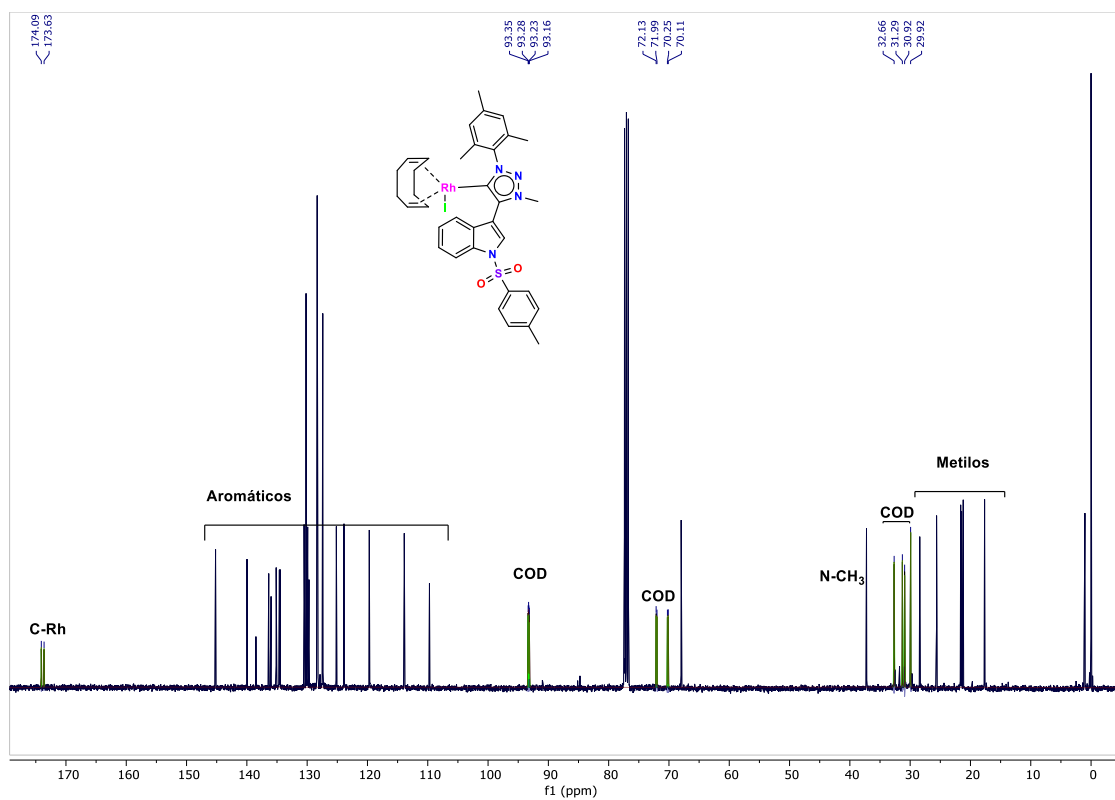


Figura 3.23. Espectro de RMN de ^{13}C de **16a** en CDCl_3 a 400 MHz.

El complejo **16b** mostró un patrón similar en RMN de ^1H . No se observa la señal del protón de triazol en 8.89 ppm, pero son evidentes las señales del fragmento alilo (**Figura 3.24**, parte superior). En el espectro de RMN de ^{13}C la señal del carbeno unido a paladio en 169.86 ppm (**Figura 3.24**, inferior).

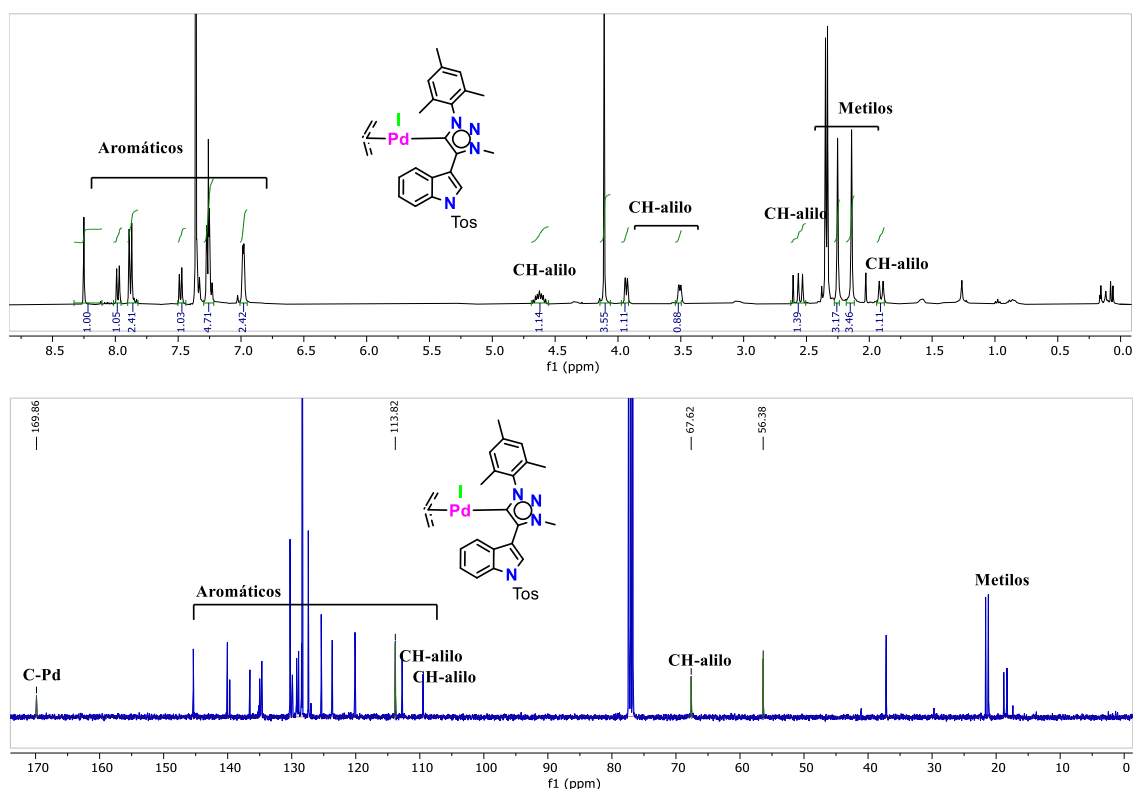


Figura 3.24. Espectros de **16b**, RMN de ^1H (arriba) y de RMN de ^{13}C (abajo) en CDCl_3 a 400 MHz.

De manera análoga, en el espectro de RMN de ^1H de **16c** no se observa la señal de H del triazol en 8.92 ppm, mientras que en RMN de ^{13}C se observa la señal del C de carbeno unido a oro (I) en 172.8 ppm que concuerda con la literatura.⁴⁹

Fue posible obtener la estructura molecular del compuesto **16c** por difracción de rayos X de monocristal (**Figura 3.25**). El complejo **16c** cristaliza en el sistema triclinico con el grupo espacial P-1, y la estructura monomérica muestra una distancia de enlace carbeno-oro de 2.080(10) Å y una distancia Au-I de 2,5637(9) Å, similar a lo reportado en la literatura.⁵⁶ La coordinación del triazolilideno y el átomo de iodo al centro metálico, da como resultado una geometría lineal ligeramente distorsionada con un ángulo $\text{C}_1\text{-Au}_1\text{-I}_1$ de 179.5 (2)°. El oro se encuentra en estado de oxidación +1; como se infiere por la unión a un ión ioduro proveniente del intercambio de halógeno con la sal metálica precursora.

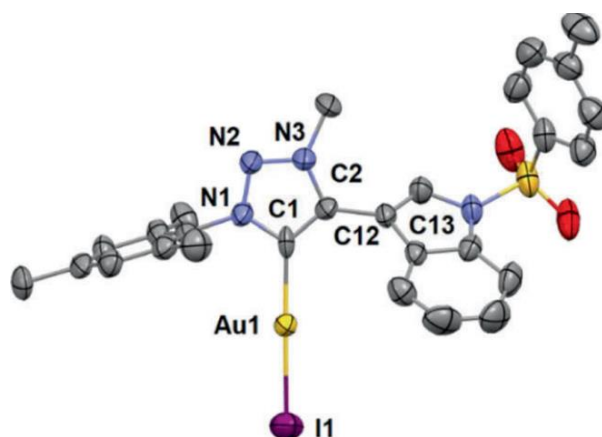


Figura 3.25. Estructura molecular del compuesto **16c** obtenida por difracción de rayos X de monocristal, los elipsoides térmicos se muestran al 40% de probabilidad.

Para explorar la formación de un carbeno tipo metalacido derivado del compuesto **15** aprovechando una posible reacción de activación CH en la posición C2 del indol por el átomo de iridio se llevó a cabo la reacción de la sal de triazolio **15** con óxido de plata en diclorometano en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 18 horas dio lugar a la formación del correspondiente carbeno de plata. Posteriormente se removió el disolvente y se agregó 1 equivalente de acetato de sodio, 0.5 equivalentes del complejo de iridio $[\text{IrCl}_2\text{Cp}^*]_2$ y un exceso de cloruro de sodio (30 equivalentes) y se dejó reaccionar en acetonitrilo durante 18 horas a 65 °C. Inesperadamente la reacción formó el metalacido **16d**⁵⁹ por la activación CH de un grupo metilo del mesitilo y no por la activación del indol. (**Figura 3.26**).

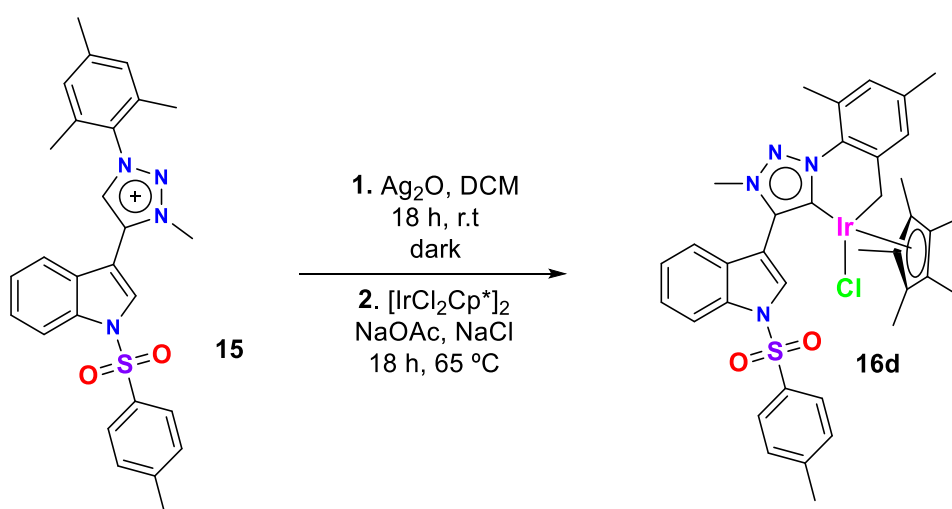


Figura 3.26. Esquema de síntesis del complejo de iridio (III) **16d**.

En el espectro de RMN de ^1H del complejo de iridio **16d** (Figura 3.27, superior) se observa un singulete en 2.17 ppm que corresponde a 15H de los metilos del ligante Cp; 10 señales de protones aromáticos, incluyendo el C2-H del indol indicando que no hubo activación C-H en el indol. Además, se observó una señal simple en 2.29 ppm (2H) de un grupo metileno del mesitilo, indicando un posible metalaciclo en esa región. Por otro lado, en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.27, inferior) se observaron las señales correspondientes al ligante Cp: los grupos metilo en 6.25 ppm y una señal en 86 ppm correspondiente a los cinco átomos de carbono del ciclopentadieno. También se observó la señal del C del triazol unido a iridio en 145.3 ppm que de acuerdo con la literatura⁵⁷ confirma la formación de un carbeno.

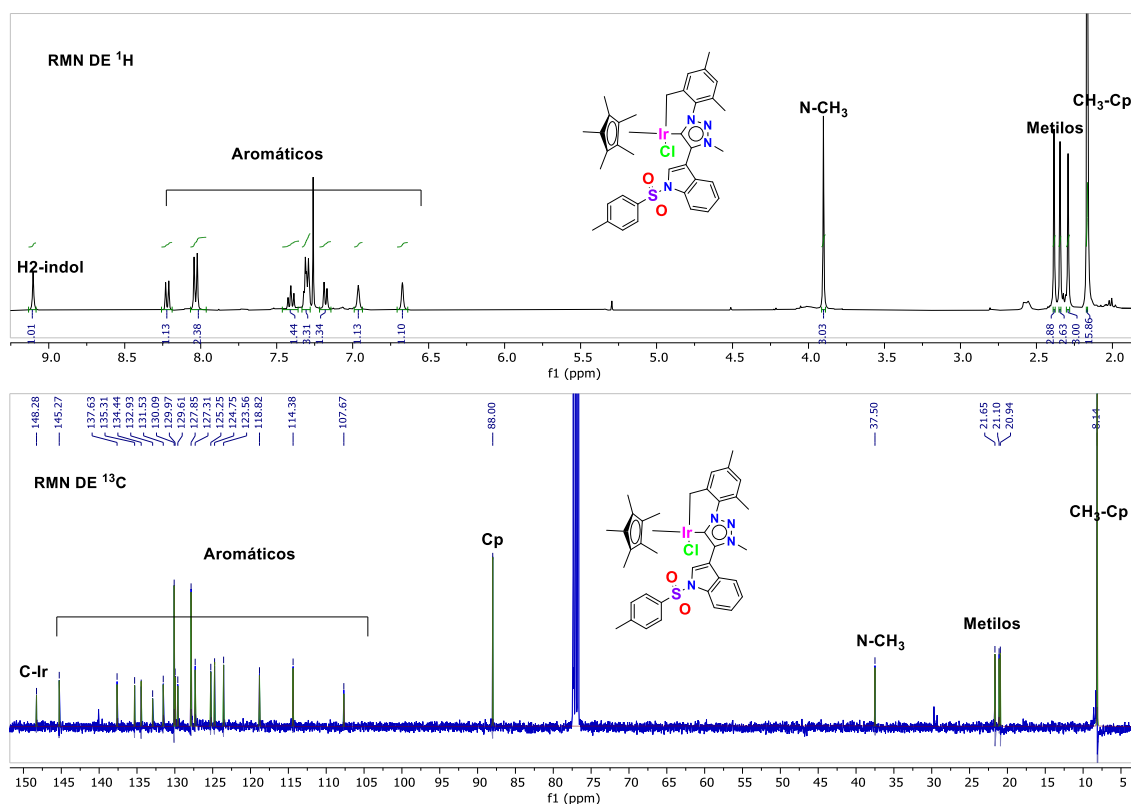


Figura 3.27. Espectros de **16d**. RMN de ^1H (superior) y RMN ^{13}C (inferior) en CDCl_3 a 400 MHz.

La difracción de rayos X del complejo **16d** (Figura 3.28) permitió esclarecer sin ambigüedad la estructura de este compuesto y confirmar que la activación C-H que efectuó el iridio no procedió en el anillo de indol como se anticipaba sino en uno de los grupos metilo del fragmento mesitilo. El complejo **16d** cristalizó en el

grupo espacial monoclinico $P2_1/c$ con la unidad asimétrica confirmando la formación de un iridaciclo de seis miembros a través de la activación de CH de un grupo metilo mesitileno.

La longitud del enlace $\text{Ir}_1\text{-MIC}$ [1.999(7) Å] es más corta en comparación con la de $\text{Ir}_1\text{-C}_3$ [2.102(8) Å], lo cual es consistente con la fuerza donante del centro carbeno. El Cp^* los anillos están unidos al centro Ir_1 en una coordinación tipo η^5 , con la distancia $\text{Ir-Cp}^*(\text{centroide})$ de 1.831 Å. El ángulo del anillo de quelato de seis miembros (MIC-Ir-CH_2) mide 82.0 (3) °, que es similar a ángulos reportados en anillos de seis miembros $\text{MIC-Ir-C}_{\text{aryl}}$.⁵⁸

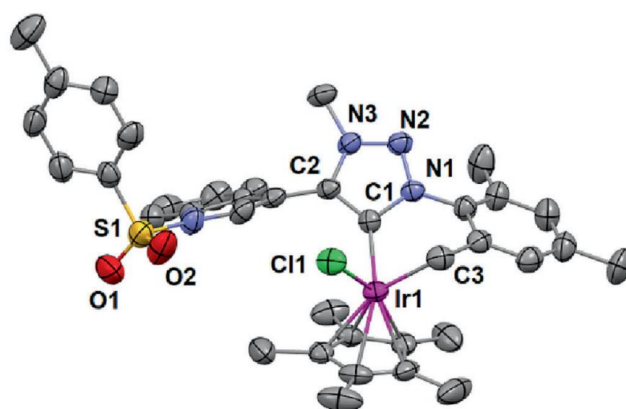


Figura 3.28. Estructura molecular del complejo **16d** obtenida por difracción de rayos X. Los elipsoides térmicos se muestran al 40% de probabilidad.

Para aumentar el impedimento estérico en el anillo de triazolío se propuso la síntesis del complejo **19** con la N,N' -dimesitil azida. La síntesis de la azida correspondiente implica la reacción del reactivo de mesitil Grignard con mesitilazida que permitió obtener la 1,3-dimesitilazida **18**. La reacción posterior de **18** con el indolilalquino **13** dio lugar a la formación de la sal de azolio **19**.⁵⁹ (**Figura 3.29**). El espectro de RMN de ^1H de este compuesto muestra la señal del H ácido del anillo de triazol en 9.42 ppm; el espectro de RMN de ^{13}C muestra las señales de los CH_3 de los dos mesitilos como 4 señales distintas debido al diferente ambiente químico.

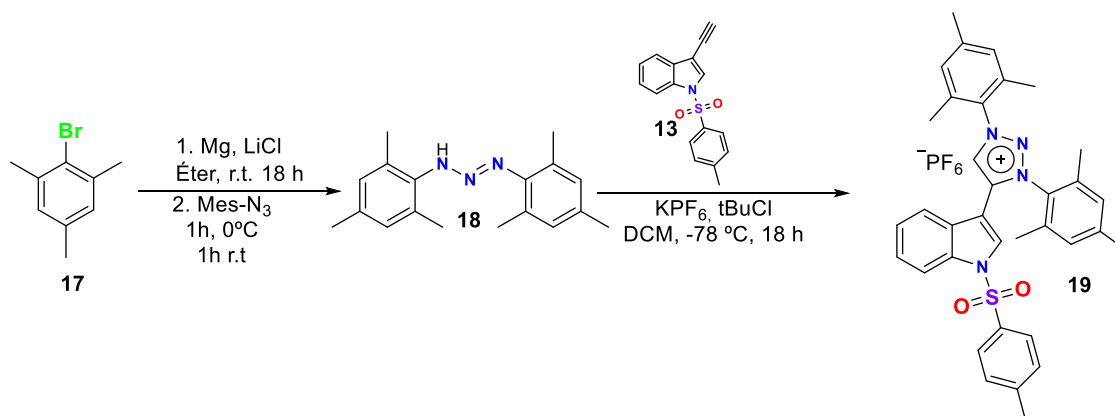


Figura 3.29. Ruta de síntesis de la sal de imidazolio **20**.

Las reacciones de metalación de la sal **19** permitieron obtener los derivados carbénicos **20a** con rodio (I), **20b** paladio (II), **20c** oro (I) (**Figura 3.30**).

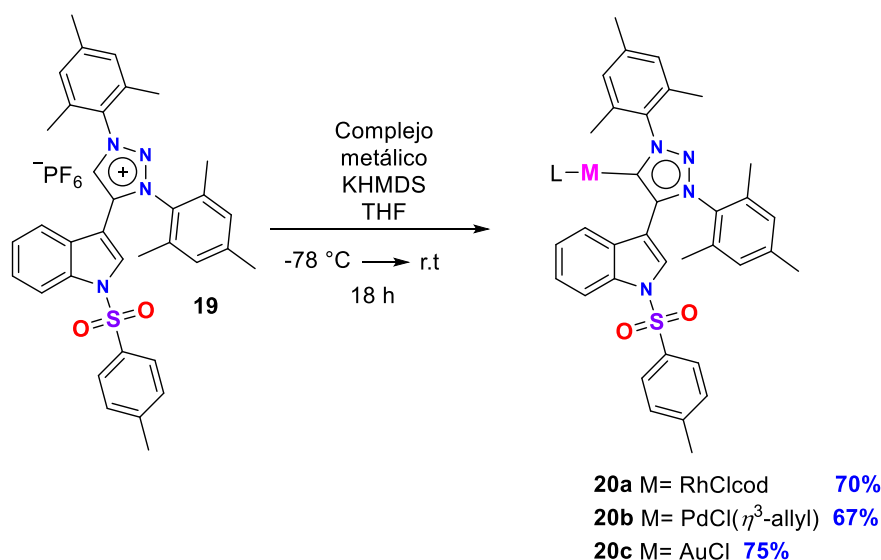


Figura 3.30. Esquema de síntesis de complejos carbénicos **20a-c**.

En el análisis de los productos mediante RMN de ^1H ya no se observa la señal del C-H de triazol en 9.42 ppm, en cambio se observan señales características de los ligandos ciclooctadienilo (**20a**) y alilo (**20b**). En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **20a** (**Figura 3.31a**) se observa una señal doble en 173.43 ppm con una constante de acoplamiento de 47.3 Hz, debido al acoplamiento carbono-rodio. En el compuesto **20b** (**Figura 3.31b**) la señal de ^{13}C del átomo de C carbénico se observa en 168.47 ppm, así como también se presentan las señales del grupo alilo en 112.84 (CH), 70.63 (CH₂) y 47.87 (CH₂). Para el

compuesto **20c** (**Figura 3.31c**) se observa una señal simple de ^{13}C del carbono unido a oro (I) en 166.92 ppm.

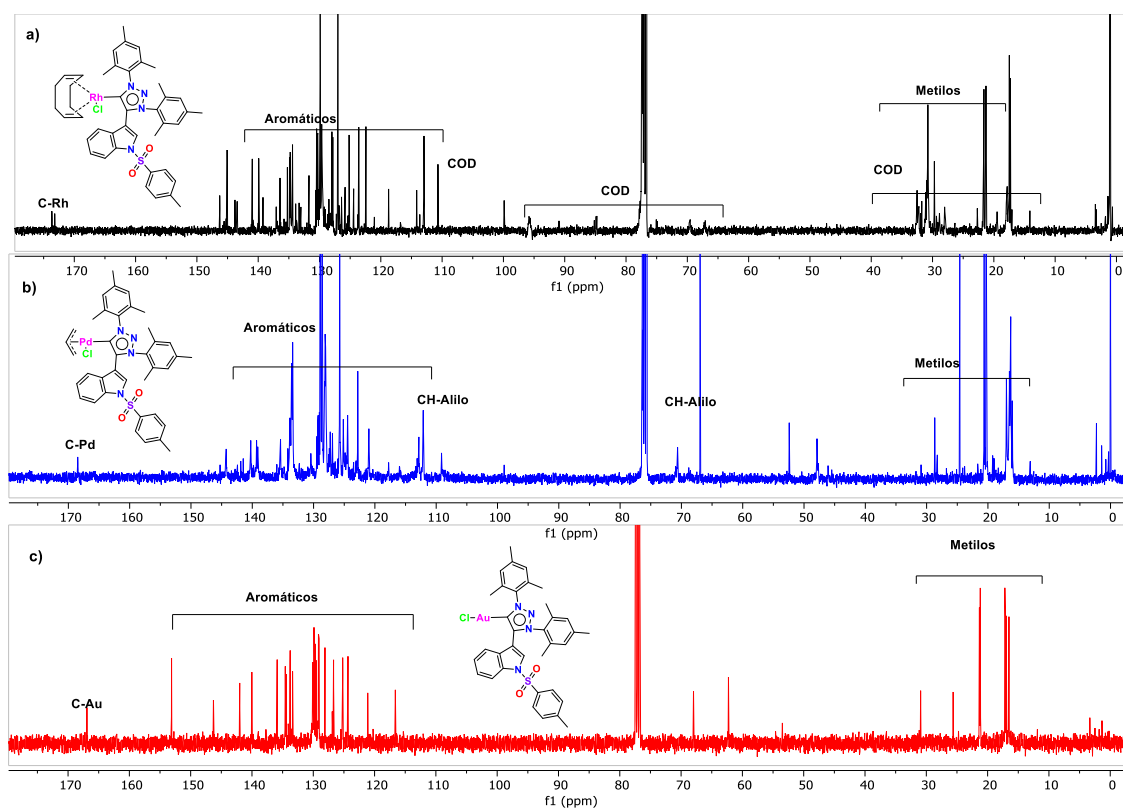


Figura 3.31. Espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **20 a-c**.

Fue posible obtener cristales del compuesto **20c** para realizar el análisis por difracción de rayos X de monocristal (**Figura 3.32**). El complejo **20c** cristalizó en el grupo espacial monoclinico $\text{P2}_1/\text{c}$, las distancias de enlace C1-Au1 y Au1-Cl1 son 1.983(3) y 2.2925 (9) Å, respectivamente. La coordinación del triazolilideno y el átomo de halógeno al centro metálico de Au (I) da como resultado una geometría lineal ligeramente distorsionada con ángulo C1-Au1-Cl1 de 178.8 (10) °.

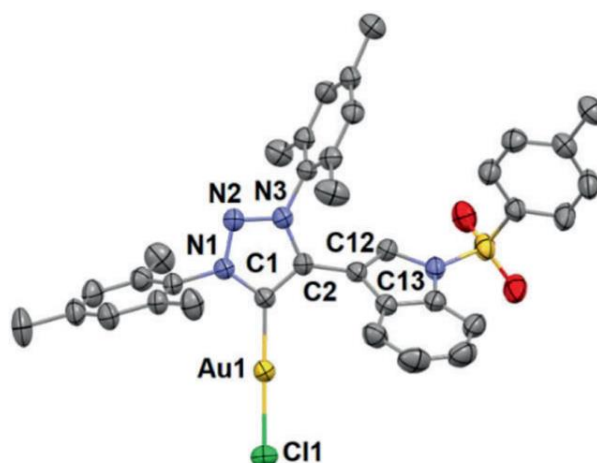


Figura 3.32. Estructura molecular del complejo **16c**. Los elipsoides se muestran al 40% de probabilidad. Los hidrógenos han sido omitidos para mayor claridad.

Una vez que se completó la síntesis de las dos series de complejos carbénicos **16a-d** y **20a-c** fue evidente que difieren drásticamente por su estabilidad en solución. Los complejos **16b-d** son lo suficientemente estables en solución para ser evaluados como catalizadores en reacciones químicas.

La reducción de enlaces múltiples por hidrogenación es una de las transformaciones más importantes en síntesis orgánica y es muy relevante para la preparación de compuestos con interés farmacéutico. El complejo de Iridio (III) **16d** se empleó en reacciones de transferencia de hidruro entre el isopropanol y benzaldehído como molécula modelo, variando la temperatura, los equivalentes de base, y la cantidad del catalizador, como se muestra en la **Tabla 3.1**.

La búsqueda de condiciones de reacción óptimas inició probando con una temperatura de 100 °C y empleando 50% de KOH como base, 0.5% de catalizador durante 6 horas a reflujo en isopropanol como se ha reportado en este tipo de reacciones redox por transferencia de H catalizadas por carbenos.⁵⁸ Se observó que bajo estas condiciones el rendimiento de alcohol bencílico fue del 99%. Entonces se decidió explorar variando los factores que influyen en la catálisis (**Tabla 3.1**). Se encontraron condiciones óptimas a temperatura de 70°C usando 0.25% mol de catalizador, KOH 20% molar en la reacción durante 3.5 horas (Entrada 9, **Tabla 3.1**).

Tabla 3.1. Búsqueda de condiciones óptimas para transferencia de hidruro con el complejo **16d**.

Entrada	T (°C)	% Cat.	% Base (KOH)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	100	0.5	50	6	99
2	100	0.4	50	6	99
3	100	0.3	50	6	99
4	100	0.25	50	6	99
5	100	0.1	50	6	60
6	70	0.25	50	3.5	99
7	70	0.25	40	3.5	99
8	70	0.25	30	3.5	99
9	70	0.25	20	3.5	99
10	70	0.25	10	3.5	65%

El grupo de Maity⁶⁰ y colaboradores efectuaron reacciones de transferencia de hidruro en benzaldehídos y benzofenona, usando como catalizadores ciclometalatos carbénicos de Iridio (III). Obtuvieron rendimientos del 99% en aldehídos, pero la reacción la efectuaron a 100 °C y durante 3 horas de reflujo en isopropanol con 0.5 % en mol de catalizador. Usando el catalizador **16d**, sintetizado en nuestro grupo de trabajo, se logró efectuar la reacción de transferencia de hidruro en el benzaldehído a 3.5h de reacción, pero a una temperatura de 70 °C y usando la mitad de porcentaje molar (0.25% mol) de catalizador usado en el grupo de trabajo de Maity. Una vez encontrada las condiciones óptimas se procedió a realizar la reacción de transferencia de hidruro en varios aldehídos y cetonas aromáticos en presencia del catalizador **16d**.

Tabla 3.2. Reacción de transferencia de hidruro en aldehídos y cetonas aromáticos.

$ \begin{array}{ccc} \text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R} & \xrightarrow[\text{0.25\% mol catalizador}]{\text{20\% mol KOH}} & \text{Ar}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{OH} \\ & \xrightarrow[\text{Temperatur a}]{\text{3 mL iPrOH, N}_2, \text{3.5 h}} & \\ \end{array} $					
Compuesto	Ar	R	T (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
I	Ph	H	70	3.5	98
II	<i>p</i> -Br-Ph	H	70	3.5	99
III	<i>p</i> -F-Ph	H	70	2.5	98
IV	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	H	70	3.5	98
V	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	H	70	3.5	96
VI	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	H	70	3.5	95
VII	Ph	CH ₃	90	6	95
VIII	<i>p</i> -Br-Ph	CH ₃	90	6	98
IX	Ph	Ph	90	6	95

Maity y colaboradores⁶⁰, reportaron también que se pueden efectuar reacciones de transferencia de hidruro usando ciclotmetalatos de iridio (III) mononuclear y dinuclear en aldehídos y cetonas aromáticas con sustituyentes atractores y donadores, obteniendo rendimientos del 99% en aldehídos pero en condiciones más drásticas (100 °C) y con mayor cantidad de catalizador (0.50% molar). Usando el complejo **16d** como catalizador, se obtuvieron muy buenos rendimientos de los aldehídos **I-VI**, los cuales poseen grupos donadores y atractores.

Respecto a las cetonas aromáticas, el grupo de trabajo de Muhammet Emin Günay⁶¹, reportaron que es posible efectuar reacciones de transferencia de hidruro usando catalizadores carbénicos de Rutenio. Emplearon catalizadores de sales imidazólicas con diferentes alquil sustituyentes en el nitrógeno del imidazol. Los mejores rendimientos se obtuvieron con sustituyentes éter metileílico (94%) y con un sustituyente undecil (99%). La reacción la efectuaron a calentamiento (84°C) y 24 horas de reacción con 1% mol de catalizador y 20% molar de KOH. En nuestro grupo de trabajo, cuando se empleó el catalizador carbénico **16d**, con cetonas aromáticas se necesitó de

tiempos de reacción de 6 horas (tiempo más largo comparados con la reacción de 3.5 horas de transferencia de hidruro de aldehídos) y una temperatura más alta (90°C). En cuanto a la cantidad de catalizador y de KOH fue la misma en ambas reacciones de transferencia de hidruro. Los rendimientos de tres cetonas aromáticas fueron de 95, 95 y 98% en 6 horas de reacción (**Tabla 3.2**), rendimientos muy buenos considerando que algunos reportes de carbenos de rutenio⁶¹ indican que son 24 h de reacción a 82 °C, algunos complejos de Iridio^{59, 60} efectúan la reacción en rendimientos similares pero a temperatura de 100°C.

3.5 Conclusiones

Se obtuvieron carbenos MIC de oro (I) a partir de sales de imidazolio. Estos compuestos fueron capaces de coordinar el ligando pirazolil hidrobórato (Tp) para obtener especies heterobimetálicas que mostraron alta estabilidad. La estructura de estos compuestos fue confirmada mediante técnicas espectroscópicas, difracción de rayos X y modelado teórico por métodos DFT. Estas nuevas especies heterobimetálicas son candidatos para aplicaciones en catálisis química.

Fue posible obtener una serie de carbenos MIC derivados de sales de triazolío con rodio (I), paladio (II), oro (I) e iridio (III). La estructura de estos nuevos complejos fue confirmada mediante técnicas espectroscópicas y cristalografía de rayos X y modelado teórico por métodos DFT.

Se evaluó la actividad catalítica de un carbeno indolil-triazolío-Iridio (III) en reacciones de transferencia de hidruro en aldehídos y cetonas. Este carbeno mostró buena actividad catalítica.

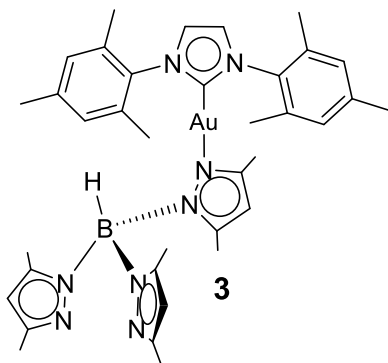
3.6 Sección experimental

3.6.1 Generalidades

Los reactivos se adquirieron de la compañía Sigma-Aldrich y fueron usados tal como se recibieron. Las reacciones se llevaron a cabo empleando material de vidrio previamente secado en la estufa a 100°C. Para la cromatografía flash en columna se utilizó sílica gel Whatman 60 (malla 230-400) y sistemas de gradientes con disolventes previamente destilados. Los disolventes fueron removidos por evaporación a presión reducida en un rotavapor BUCHI. El análisis elemental se realizó en un aparato Thermo Finnegan CHNSO-1112 y un instrumento Perkin Elmer Series II CHNS/O 2400. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro Alpha IR-FT Spectrometer. Los puntos de fusión se midieron en tubos capilares abiertos en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (400 MHz) y carbono (100 MHz) fueron obtenidos en equipos Varian NMR System y BRUKER usando cloroformo (CDCl₃) y dimetilsulfóxido (DMSO-*d*₆). Para todos los espectros de ¹H se usó TMS δ= 0.0 ppm como referencia interna. Los datos de RMN de ¹H se dan en el siguiente orden: desplazamiento químico δ en ppm, multiplicidad, constantes de acoplamiento J, en Hertz, y número de hidrógenos que integran la señal. Las geometrías optimizadas de los complejos se realizó con el software Gaussian 09 y con un nivel de teoría con corrección de Grimme D3, usando la base de datos B3LYP/Def2SVP+LANL2DZ para átomos ligeros y para los átomos de oro se usó la base LANL2DZ pseudopotential. Para los análisis por difracción de rayos X se usó un equipo Agilent Gemini Diffractometer usando radiación Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Los datos fueron colectados, integrados y promediados usando el software CrystaAlisPro. Las estructuras fueron resueltas usando métodos directos, usando SHELXL 2012 y refinadas usando matriz de mínimos cuadrados contra F². Los datos cristalográficos de los compuestos difractados se muestran en anexos.

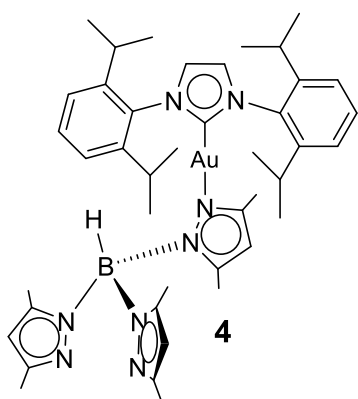
Síntesis de los compuestos 3-6.

El compuesto **1** o **2** (1 eq.) y el KTpMe_2 o KTp^{H} (1 eq.) fueron pesados y adicionados a un matraz Schlenk equipado con agitador magnético. Se purgó con vacío/nitrógeno tres veces y se dejó en atmósfera de N_2 ; se adicionó THF anhidro (10 mL) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 16 horas. Se formó una suspensión blanca que se filtró con una cánula, se descartaron los sólidos y el filtrado se secó a vacío. El residuo cristalizó en difusión de pentano con una solución concentrada del producto en THF. Se obtuvieron cristales incoloros.



Compuesto **3**. 77% de rendimiento. $\text{pf} = 145\text{-}147$ °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 2.26$ (s, 12H, CH_3), 2.28 (s, 18H, $\text{CH}_{3\text{pir}}$), 2.35 (s, 6H, CH_3), 5.58 (s, 1H, CH_{pyr}), 5.77 (s, 2H, CH_{pir}), 7.07 (s, 4H, CH_{ar}), 7.50 (s, 2H, CH_{imid}) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) $\delta = 11.3$ ($\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 17.0, 20.2 (ArCH_3), 96.9 (CH_{pir}), 103.2 (CH_{pir}), 122.4

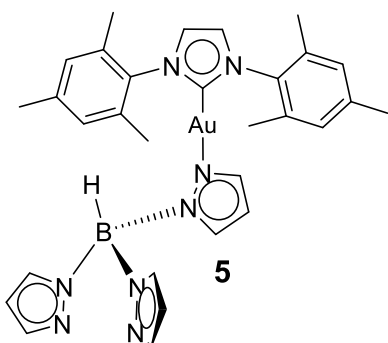
(CH_{imid}), 129.0 (CH_{ar}), 134.9 (CH_{ar}), 139.0 (C_{pir}), 143.2 (C_{ar}), 174.9 ($\text{Au}=\text{C}$) ppm. Análisis elemental encontrado: C, 54.32; H, 5.75; N, 14.37; calculado $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{AuBN}_8$: C, 54.14; H, 5.81; N, 14.03.



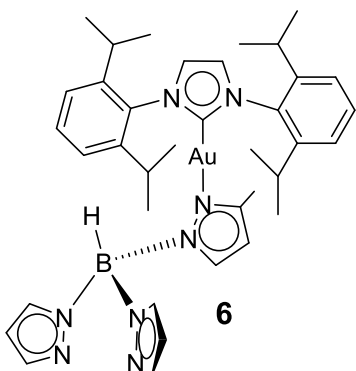
Compuesto **4**. 83% de rendimiento (147 mg, 0.166 mmol). $\text{pf} = 137\text{-}138$ °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 1.23$ (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.05 (s, 12H, $\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 2.18 (s, 6H, $\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 2.63 (sept, $J = 6.8$ Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.62 (s, 2H, CH_{pir}), 5.66 (s, 1H, CH_{pir}), 7.30-7.34 (m, 4H, CH_{ar}), 7.51-7.55 (m, 2H, CH_{ar}), 7.71 (s, 2H, CH_{imid}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 ,

100.6 MHz) $\delta = 12.2$ ($\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 12.6 ($\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 24.00 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 24.09 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 28.9 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 102.1 (CH_{pyr}), 103.9 (CH_{pir}), 123.4 (CH_{imid}), 124.3 (CH_{ar}), 130.7 (C_{pir}), 134.1 (C_{ar}), 144.4 (C_{ar}), 145.6 (CH_{ar}), 176.9 ($\text{Au}=\text{C}$). Análisis

elemental encontrado: C, 57.28; H, 6.71; N, 12.51; calculado C₄₂H₅₈AuBN₈: C, 57.15; H, 6.62; N, 12.69.



Compuesto 5, 88% de rendimiento (126 mg, 0.176 mmol). pf = 151-154 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1.89 (s, 12H, CH₃), 2.23 (s, 6H, CH₃), 5.77 (s, 3H, CH_{pir}), 7.11 (s, 4H, ArCH₃), 7.53-7.57 (m, 3H, CH_{pir}), 7.61-7.63 (m, 3H, CH_{pir}), 8.00 (s, 2H, CH_{imid}). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ = 16.5, 20.5 (ArCH₃), 103.2 (CH_{pir}), 126.7 (CH_{imid}), 128.8 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 129.13 (CH_{pir}), 129.6 (C_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 134.2 (C_{ar}), 140.4 (CH_{ar}), 148.5 (CH_{pir}), 173.2 (Au=C). Análisis elemental encontrado: C, 50.47; H, 5.41; N, 15.87; calculado: C₃₀H₃₇AuBN₈ C, 50.22; H, 5.20; N, 15.62.

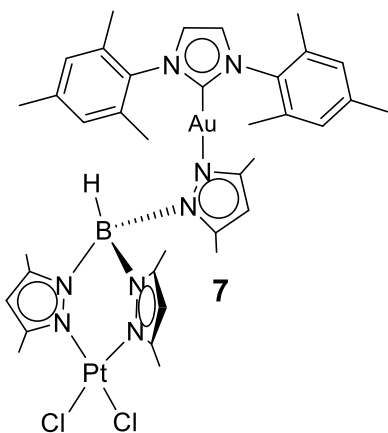


Compuesto 6, 88% de rendimiento (84 mg, 0.176 mmol). pf = 174-177 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 12H, CH(CH₃)₂), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 12H, CH(CH₃)₂), 2.59 (sept, J = 6.8 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), 6.03 (s, 2H, CH_{pir}), 6.13 (s, 1H, CH_{pir}), 7.12-7.16 (m, 3H, CH_{pir}), 7.28-7.30 (m, 4H, CH_{ar}), 7.34 (d, J = 7.8, 2H, CH_{ar}), 7.52-7.60 (m, 3H, CH_{pir}), 8.02 (s, 2H, CH_{imid}). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ = 24.2 CH(CH₃)₂, 24.4 CH(CH₃)₂, 31.4 CH(CH₃)₂, 104.1 (CH_{pir}), 104.7 (CH_{pir}), 123.7 (CH_{imid}), 124.4 (CH_{ar}), 131.0 (CH_{pir}), 133.4 (C_{ar}), 134.9 (CH_{ar}), 140.3 (C_{ar}), 145.6 (CH_{ar}), 162.6 (CH_{pir}), 172.7 (Au-C). Análisis elemental encontrado: C, 53.88; H, 5.95; N, 14.53; calculado C₃₆H₄₆AuBN₈: C, 54.14; H, 5.81; N, 14.03.

Síntesis del compuesto heterobimetálico 7.

El compuesto **3** (80 mg, 0.1 mmol) y Pt (COD)Cl₂ (38 mg, 0.11 mmol), fueron combinados en un matraz Schlenk provisto de agitador magnético, después se adicionó THF (5 mL) y se dejó en agitación a 65°C. A la suspensión resultante se evaporó todo el disolvente en la línea de alto vacío, y se extrajo con diclorometano con una cánula. Al líquido resultante se evaporó todo el

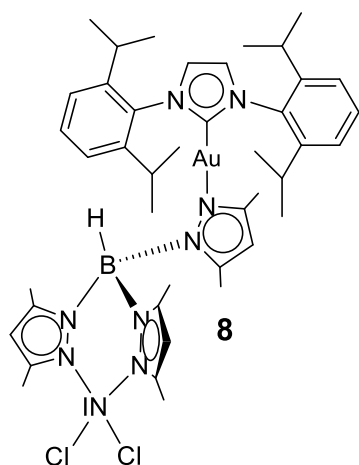
disolvente, se adicionó 10 mL de éter de petróleo. El producto sólido es filtrado y secado a vacío para obtener **7**.



Sólido amarillo brillante; 90% de rendimiento (101 mg, 0.09 mmol). *pf* = 187 °C (dec). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 1.83 (s, 3H, CH_{pir}), 2.11 (s, 12H, CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_{pir}), 2.30 (s, 3H, CH_{pir}), 2.33 (s, 3H, CH_{pir}), 2.34 (tres señales traslapadas, dos para $\text{CH}_{3\text{pir}}$ y CH_3), 5.69 (s, 1H, CH_{pir}), 5.80 (s, 1H, CH_{pir}), 5.93 (s, 1H, CH_{pir}), 6.99 (s, 4H, CH_{ar}), 7.10 (s, 2H, CH_{imid}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ = 10.3, 11.0, 12.3, 13.6, 13.7 ($\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 17.7, 21.1 (ArCH_3), 104.5, 105.3, 105.4 (CH_{pir}), 122.2 (CH_{imid}), 128.3 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 134.7 (CH_{ar}), 137.8, 139.7, 145.4 (C_{pir}), 147.9 (C_{ar}), 173.3 (Au-C). Análisis elemental encontrado: C, 40.89; H, 4.75; N, 10.81; calculado $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{AuBCl}_2\text{N}_8\text{Pt}$: C, 40.62; H, 4.36; N, 10.53.

Síntesis del compuesto **8**.

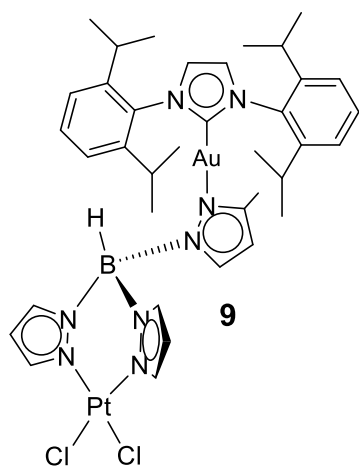
El compuesto **3** (80 mg, 0.1 mmol) y $\text{NiCl}_2(\text{DME})$ (24 mg, 0.11 mmol) se pesaron y se adicionó a un matraz Schlenk provisto de agitador magnético, se purgó con vacío/nitrógeno tres veces, después se adicionó acetona (10 mL) y se dejó en agitación a 80 °C por 24 horas. A la suspensión resultante se evaporó todo el disolvente en la línea de alto vacío, y se extrajo con diclorometano con una cánula. El líquido resultante fue secado em alto vacío, se agregó 1 mL de diclorometano y 10 mL de éter de petróleo. El producto sólido es filtrado y secado a vacío para obtener **8**.



Sólido Amarillo, 87% de rendimiento. $pf = 221\text{ }^{\circ}\text{C}$ (dec). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 1.19$ (s, 6H, CH_{pir}), 1.98 (s, 6H, CH_{pir}), 2.05 (s, 3H, CH_{pir}), 2.14 (s, 12H, CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_{pir}), 2.36 (s, 6H, CH_3), 5.64 (s, 1H, CH_{pir}), 5.66 (s, 2H, CH_{pir}), 7.03 (s, 4H, CH_{ar}), 7.12 (s, 2H, CH_{imid}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) $\delta = 12.2$, 12.7, 13.7, 17.7 ($\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 17.9, 21.1 (ArCH_3), 103.9, 105.1 (CH_{pir}), 122.7 (CH_{imid}), 129.5 (CH_{ar}), 134.7 (CH_{ar}), 139.9 (CH_{ar}), 143.9, 145.3, (C_{pir}), 146.5 (C_{ar}), 147.5 (C_{ar}), 172.1 ($\text{Au}=\text{C}$). Análisis elemental encontrado: C, 46.92; H, 4.56; N, 12.23; calculado $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{AuBCl}_2\text{N}_8\text{Ni}$: C, 46.58; H, 5.00; N, 12.07.

Síntesis del compuesto 9.

El compuesto 4 (88 mg, 0.1 mmol) y $\text{Pt}(\text{COD})\text{Cl}_2$ (38 mg, 0.11 mmol), fueron adicionado a un matraz Schlenk provisto de agitador magnético, después se adicionó THF (5 mL) y se dejó en agitación a 65°C por 12 horas. A la suspensión resultante se le removió todo el disolvente en la línea de alto vacío, y se extrajo con diclorometano (10 mL) con ayuda de una cánula. Al líquido resultante se le evaporó todo el disolvente, se agregó 2 mL de diclorometano y 10 mL de éter de petróleo. El producto sólido fue filtrado y secado a vacío para obtener 9.

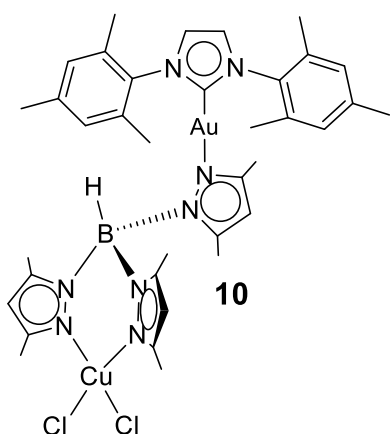


Sólido Amarillo 71% de rendimiento. $pf = 194\text{-}196\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN de ^1H (CD_3Cl , 400 MHz) $\delta = 1.21$ (s, 3H, $\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (s, 3H, $\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 1.38 (s, 12H, $\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 2.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.26 (s, 9H, $\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 2.61-2.66 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.59 (s, 1H, CH_{pir}), 5.79 (s, 1H, CH_{pir}), 5.83 (s, 1H, CH_{pir}), 7.20 (s, 1H, CH_{imid}), 7.23 (s, 1H, CH_{imid}), 7.31-7.32 (m, 4H, CH_{ar}), 7.49-7.52 (m, 2H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 9.2$, 9.6, 10.8, 21.0 ($\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 21.1, 21.5 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 22.6 ($\text{NCH}_{3\text{pir}}$), 25.8 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 99.1, 100.9, 102.4 (CH_{pir}), 120.4 (CH_{imid}), 121.2 (CH_{ar}), 121.3

(CH_{ar}), 127.6, 127.8 (C_{pir}), 141.3 (C_{ar}), 142.5 (C_{ar}), 142.6 (CH_{ar}), 173.9 (Au=C).
Análisis elemental encontrado: C, 44.22; H, 5.31; N, 9.53; calculado C₄₂H₅₈AuBCl₂N₈Pt: C, 43.91; H, 5.09; N, 9.75.

Síntesis del compuesto **10**.

Se pesó el compuesto **3** (80 mg, 0.1 mmol) y CuCl₂ (15 mg, 0.11 mmol), se adicionaron a un matraz Schlenk provisto de agitador magnético; se procedió a añadir 5 mL de THF. La mezcla de reacción fue agitada a 65 °C durante 12 horas. El producto de reacción fue secado a alto vacío y el residuo se extrajo con una cánula usando 10 mL de diclorometano. Se removió todo el disolvente y al sólido se le agregó 1 mL de diclorometano y se agregaron 10 mL de éter de petróleo para precipitar el producto de interés. El sólido fue filtrado.

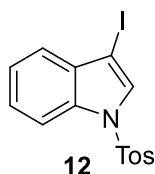


Sólido café, 77% de rendimiento. pf = 182-185 °C (dec). IR-TF (ν , cm⁻¹): 3444, 2966 (CH-Ar), 2925 (CH-Ar), 2868, 2350, 1636(C=N), 1572 (C=N), 1440, 1376, 1272, 1160, 1048(C-N), 682, 563. Análisis elemental encontrado: C, 46.12; H, 5.11; N, 12.40; calculado para C₃₆H₄₆AuBCl₂N₈Cu: C, 46.34; H, 4.97; N, 12.01.

Compuesto **12**.

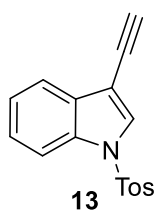
En un matraz redondo de 50 mL equipado con agitador magnético y cubierto con papel aluminio se adicionó 1.0 g de indol **11** (8.5 mmol, 1.0 equiv.), 1.2 g de KOH (21.3 mmol, 2.5 equiv.) y 20 mL de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y después con una jeringa se adicionó una solución de 2.1 g de I₂ (8.5 mmol, 1.0 equiv.) disuelto en 10 mL de DMF. La mezcla permaneció en agitación, a 23 °C y en ausencia de luz durante 2 horas. Se adicionó un segundo lote de KOH (1.2 g) y 3.4 g de cloruro de tosilo (17.9 mmol, 2.1 equiv.). La mezcla de reacción continuó en agitación, en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 12 horas. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (400 mL) y solución saturada de NaCl (50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El precipitado

sólido se lavó con hexano y se recristalizó con metanol caliente. Se obtuvo 3.1 g de **12** (91 %) de un sólido de color blanco.



Sólido blanco; 91% de rendimiento. pf = 134 - 136 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H,) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 145.3, 134.9, 134.3, 132.4, 130.0, 129.7, 126.9, 125.6, 123.9, 121.9, 113.4, 66.8 (C-I), 21.6 ppm. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{INO}_2\text{S}$: C, 45.36, H, 3.05, N, 3.53; encontrado: C, 45.03, H, 3.77, N, 3.21.

Compuesto 13. En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con agitador magnético se adicionó 1.0 g de 3-iodo-1-tosilindol **12** (2.5 mmol, 1.0 equiv.), 65.0 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.2×10^{-2} mmol, 5% mol), 24.0 mg de CuI (12.5×10^{-2} mmol, 5% mol) y 66.0 mg de trifenilfosfina (0.2 mmol, 10% mol). En atmósfera de N_2 y con jeringa se adicionó 10 mL de tolueno y 10 mL de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ anhidros. La solución se purgó por tres veces (ciclo de vacío y nitrógeno) y después se adicionó 427 μL de TMS acetileno (3.0 mmol, 1.2 eq.) con microjeringa. La mezcla resultante permaneció en agitación, en atmósfera de N_2 y a 60 °C durante 1 hora. La solución se enfrió a 30 °C y posteriormente se adicionó 2.5 mL de TBAF 1M (2.5 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla resultante continuó en agitación a 30 °C durante 10 minutos más. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (300 mL) y solución saturada de NaCl (40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 9:1. El producto se obtuvo como un sólido de color marrón.

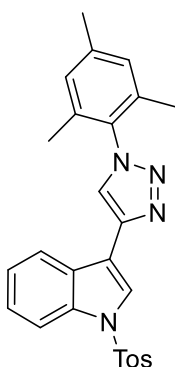


Sólido marrón; 73% de rendimiento. pf = 152 - 154 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 3H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.35 (s, 3H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 145.4, 134.8, 134.1, 130.7, 130.0, 129.9, 126.9,

125.5, 123.83, 120.5, 113.6, 104.0, 81.5, 74.9, 21.6 ppm. Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{13}NO_2S$: C, 69.13, H, 4.44, N, 4.74; encontrado: C, 69.24, H, 4.18, N, 4.68.

Compuesto 14.

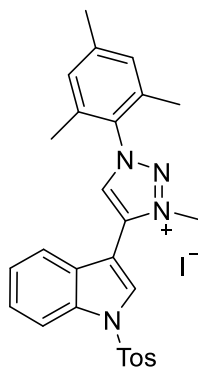
En un vial de 20 mL equipado con agitador magnético se adicionó el compuesto **13** (0.060 g, 0.203 mmol, 1 eq.), acetato cúprico heptahidratado (0.002 g, 0.010 mmol, 0.05 eq.), fenantrolina (0.0018 g, 0.010 mmol, 0.05 eq.), ascorbato de sodio (0.040 g, 0.203 mmol, 1 eq.), dimetoxietano (6 mL) y agua (2 mL), y se dejó reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en silica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 8:2.



Sólido amarillo; 80% de rendimiento. $pf = 150-152\text{ }^\circ C$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8.12$ (s, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.38 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 81.2$ Hz, 1H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (s, 6H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 145.18, 140.81, 140.17, 135.27, 135.09, 135.07, 133.34, 129.96, 129.16, 128.29, 126.95, 125.18, 123.76, 123.42, 121.84, 121.12, 113.72, 113.28, 21.55, 21.14, 17.35$ ppm. Análisis elemental calculado para $C_{26}H_{24}N_4O_2S$: C, 68.40, H, 5.30, N, 12.27; encontrado C, 68.57, H, 5.66, N, 12.02.

Compuesto 15.

En un tubo de presión provisto de agitador magnético se adicionó el compuesto **14** (1 g, 0.8 mmol, 1 eq.), acetonitrilo (4 mL) y yodometano (30 eq.), se dejó reaccionar en el tubo sellado a reflujo de acetonitrilo durante 24 horas. Después se colocó la mezcla de reacción en un matraz de 150 mL y se adicionó éter etílico para precipitar la sal. Se obtuvo un precipitado café que se lavó 10 veces con éter etílico hasta obtenerse un sólido amarillo con un rendimiento del 90%.

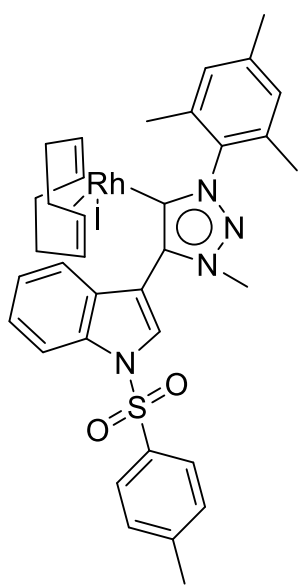


Sólido amarillo, 90% de rendimiento. $pf = 145-147\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.92\text{ ppm}$ (s, 1 H) 8.90 (s, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 3H), 7.54 (dt, $J = 7.8, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.61 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 6H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 146.08, 142.68, 137.55, 134.56, 134.32, 133.77, 131.22, 131.16, 130.49, 130.43, 129.99, 127.94, 127.30, 126.22, 124.79, 118.95, 114.11, 102.47, 21.68, 21.26, 18.49, 15.27\text{ ppm}$. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{IN}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 54.18, H, 4.55, N, 9.36; encontrado C, 54.35, H, 4.11, N, 9.58.

Metodología general para la síntesis de 16 a-c.

En un matraz Schlenk equipado con agitador magnético se adicionaron los siguientes reactivos: Compuesto **15** (1 eq.), dímero de complejo metálico (0.5 eq.), KHMDS (1.2 eq.) y se sometió a vacío por 5 minutos, luego se dejó en atmósfera de N_2 . El matraz se colocó en un dewar en un baño de acetona - nitrógeno líquido, con una jeringa se adicionó THF anhidro (6 mL), se dejó reaccionar en atmósfera de N_2 de -78°C a temperatura ambiente, durante 18 horas en agitación.

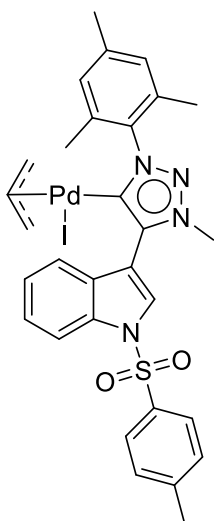
Posteriormente se extrajo con benceno, se obtuvieron los complejos carbénicos **16 a-c**.



Compuesto 16a. Sólido verde, 42 mg (rendimiento 90%). $pf = 163-165\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.59$ (s, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 3H), 7.38 – 7.35 (m, 5H), 7.31 (dd, $J = 8.0, 1.0\text{ Hz}$, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 – 3.70 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.90 – 1.81 (m, 6H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 178.6$ (d, $J = 46.2\text{ Hz}$) (C-Rh), 145.19, 139.97, 138.51, 138.50, 136.38, 135.98, 135.13, 134.60, 134.49, 130.51, 130.18, 129.92, 129.70, 128.33, 128.24, 127.42, 125.16, 123.89, 119.69, 113.89, 109.71, 93.31 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$) (COD), 93.19 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$) (COD), 72.06 (d, $J = 14.1\text{ Hz}$) (COD), 70.18 (d, $J = 14.1\text{ Hz}$) (COD), 67.97, 37.24, 32.66,

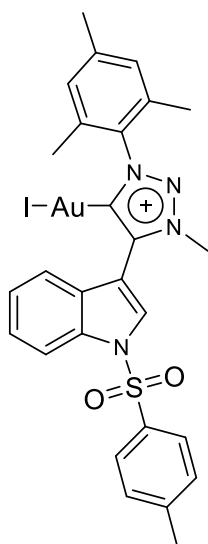
31.29, 30.92, 29.92, 28.41, 25.62, 21.63, 21.48, 21.19, 17.66 ppm. Análisis elemental calculado para $C_{35}H_{38}RhN_4O_2S$: C, 51.99, H, 4.74, N, 6.93; encontrado C, 52.18, H, 4.88, N, 7.09.

Compuesto 16b, Sólido amarillo, 37 mg (rendimiento 85%). pf =147-149 °C.



RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 5H), 6.98 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.68 – 4.57 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.96 – 3.92 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.91 (d, J = 12.3 Hz, 1H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 169.86 (C-Pd), 145.37, 140.05, 139.68, 136.53, 135.00, 134.67, 130.26, 129.89, 129.23, 128.93, 128.47, 127.41, 125.39, 123.67, 120.11, 113.82 (CH-allyl), 112.76, 109.49, 67.62 (CH₂-allyl), 56.38, 37.16

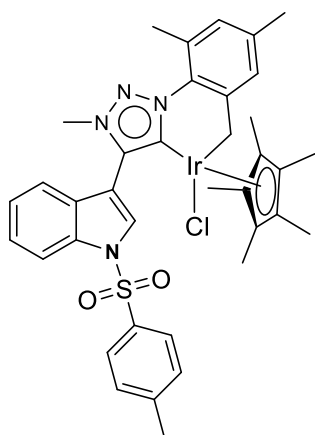
(CH₂-allyl), 21.64, 21.21, 18.81, 18.31 ppm. Análisis elemental calculado para $C_{30}H_{31}PdN_4O_2S$: C, 48.37, H, 4.19, N, 7.52; encontrado C, 48.55, H, 4.12, N, 7.43.



Compuesto 16c. Sólido marrón, 39 mg (rendimiento 75%). pf =224-226 °C. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.18 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.3, 3.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.6, 3.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (tt, J = 14.9, 7.5 Hz, 5H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (s, 6H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 172.78 (C-Au), 145.87, 140.84, 139.72, 135.17, 134.77, 134.10, 130.79, 129.50, 128.40, 128.16, 127.35, 127.29, 125.81, 124.26, 119.84, 114.07, 107.37, 38.23, 29.71, 21.70, 17.65 ppm. Análisis elemental calculado para $C_{27}H_{26}AuN_4O_2S$: C, 40.82, H, 3.30, N, 7.05; encontrado C, 40.97, H, 3.24, N, 7.18.

Procedimiento para la síntesis del compuesto 16d.

En un matraz de fondo redondo de 25 mL equipado con un agitador magnético, se adicionó el compuesto **15** (20 mg, 0,033 mmol, 1 eq.), Ag₂O (9 mg, 0,039 mmol, 1,2 eq.) y diclorometano (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo exclusión de la luz. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita para obtener una solución clara, el solvente se eliminó al vacío. Se adicionó [IrCl₂Cp*]₂ (13 mg, 0,0165 mmol, 0,5 eq.), NaOAc (3 mg, 0,033 mmol, 1 eq.), NaCl (39 mg, 0,99 mmol, 30 eq.), la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 horas. Después el crudo de reacción se filtró a través de una capa de celita, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/acetona 8:2. Se obtuvo un sólido de color amarillo con un rendimiento del 60%.

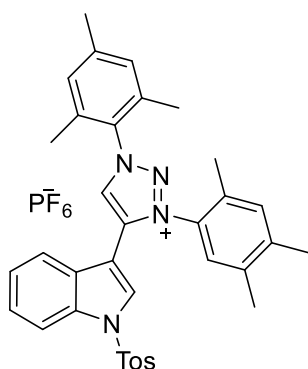


Compuesto 16d. Sólido amarillo, 17 mg (rendimiento 60%); pf =249-251°C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.10 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 – 7.96 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 15H) ppm. RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.05, 148.28 (C-Ir), 145.27, 137.63, 135.31, 134.44, 132.93, 131.53, 130.09, 129.97, 129.61, 127.86, 127.31, 125.25, 124.75, 123.56, 118.82, 114.38, 107.67, 88.00 (Cp), 37.50, 21.65, 21.10, 20.94, 8.14 (CH₃-Cp) ppm. Análisis elemental calculado para C₃₇H₄₀ClIrN₄O₂S: C, 53.38, H, 4.84, N, 6.73; encontrado C, 53.70, H, 4.56, N, 6.88.

Síntesis de la sal precursora 19.

Magnesio (75 mg, 3,086 mmol, 1 eq.) y cloruro de litio (131 mg, 3,086 mmol, 1 eq.) previamente secados en estufa durante 48 horas, se adicionaron a un matraz Schlenk, se purgó con vacío/nitrógeno tres veces, se dejó en atmósfera de N₂, se adicionó con una jeringa bromomesitileno (0,5 mL, 3,390 mmol, 1,1 eq.) y tetrahidrofurano anhidro (7 mL); se dejó reaccionar durante 18 horas a

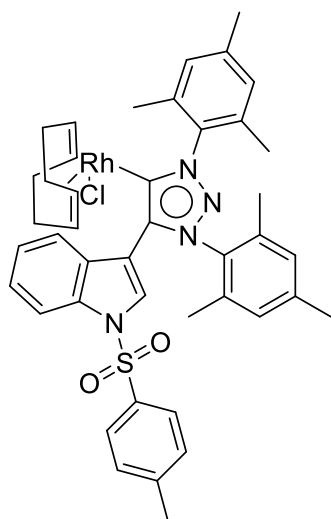
temperatura ambiente. Posteriormente se llevó la mezcla de reacción a 0 °C y se adicionó con una jeringa la mesitilazida (0,435 ml, 2,931 mmol, 0,95 eq.) y se dejó reaccionar una hora a 0°C y 1 hora a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionó 0,2 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se concentró y el sólido se lavó con 2 mL de metanol. Se obtuvo un sólido de color blanco que no se purificó.



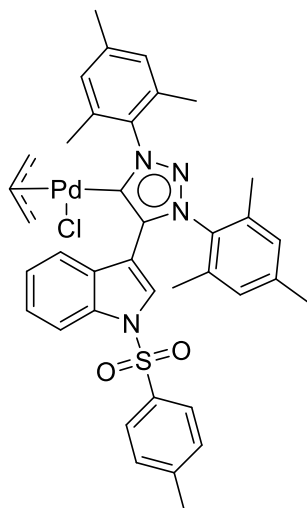
Compuesto 19. Sólido blanco, 205 mg, (rendimiento 70%). *mp* = 184-186°C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.17 (s, 1H), 7.93 (dq, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 6.1, 3.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (dt, J = 6.2, 3.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (s, 3H), 7.14 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.07 (s, 6H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 146.43, 143.92, 143.00, 138.61, 134.63, 134.12, 133.98, 133.68, 131.16, 130.68, 130.41, 130.09, 129.96, 127.86, 127.43, 127.13, 126.61, 126.37, 125.44, 119.53, 113.66, 103.09, 21.66, 21.41, 21.31, 17.26, 17.18 ppm. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{PS}$: C, 58.33, H, 4.90, N, 7.77; encontrado C, 58.31, H, 5.06, N, 7.83.

Síntesis de complejos carbénicos 20a-c.

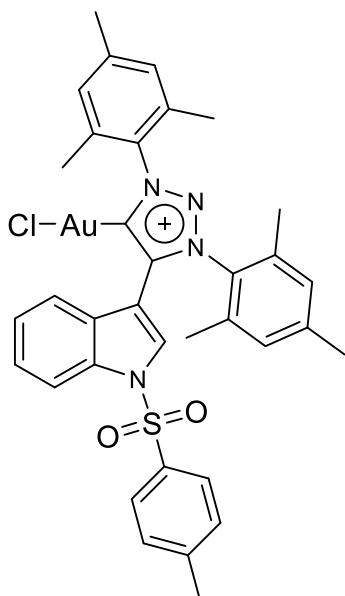
En un matraz Schlenk equipado con agitador magnético, se adicionaron los siguientes reactivos: Compuesto **19** (40 mg, 0,056 mmol, 1 eq.), complejo metálico (0,028 mmol, 0,5 eq. o 0,056 mmol, 1 eq.), KHMDS (14 mg, 0,067 mmol, 1,2 eq.) y se sometió a vacío durante 5 minutos, luego se dejó en atmósfera de N_2 . El matraz se colocó en un dewar en un baño de acetona-nitrógeno líquido, con una jeringa se adicionó THF anhidro (6mL), se dejó reaccionar durante 18 horas en atmósfera de N_2 con agitación desde -78°C hasta temperatura ambiente. Después se extrajo con benceno, se obtuvieron los complejos carbénicos **20 a-c**



Compuesto 20a. Sólido verde, 32 mg (rendimiento 70%). $pf = 174-176\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.33$ (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 15.9$ Hz, 2H), 7.01 – 6.88 (m, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.43 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 2.41 (s, 4H), 2.33 (d, $J = 3.1$ Hz, 6H), 2.28 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.25 (s, 4H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 173.43$ (d, $J = 47.3$ Hz)(C-Rh) 146.28, 145.07, 140.97, 139.91, 136.44, 135.24, 134.89, 134.78, 134.40, 131.72, 130.47, 130.35, 130.28, 129.89, 129.64, 127.98, 127.83, 127.01, 125.17, 123.60, 122.43, 118.73, 114.15, 112.96, 110.68, 90.94 (d, $J = 11.3$ Hz) 84.82 (d, $J = 11.3$ Hz), 75.07, 67.08. 31.76, 30.77, 29.70, 21.62, 21.36, 21.31, 21.22, 17.48 ppm. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{RhClN}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 62.89, H, 5.65, N, 6.82; encontrado C, 62.56, H, 5.31, N, 6.54.



Compuesto 20b. Sólido amarillo, 28 mg (rendimiento 67%). $pf = 174-176\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.84$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 4.81 (sept, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.84 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 6H), 2.26 – 2.22 (m, 4H), 2.06 (t, $J = 3.0$ Hz, 3H), 1.72 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.47$ (C-Pd), 144.25, 140.25, 139.30, 135.39, 133.86, 133.59, 133.42, 130.44, 128.90, 128.74, 128.61, 128.10, 127.28, 126.92, 125.74, 125.14, 124.45, 122.79, 120.99, 112.84(CH allyl), 112.12, 109.12, 70.63(CH₂-allyl), 47.87(CH₂-allyl), 24.59, 20.62, 20.27, 16.98, 16.31 ppm. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{PdClN}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 59.60, H, 5.27, N, 7.51; encontrado C, 59.71, H, 5.42, N, 7.78.



Compuesto 20c. Sólido café, 33 mg, (rendimiento 75%). $pf = 168-169\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.96$ (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), $7.38 - 7.31$ (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 6.77 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 4H), 1.73 (s, 6H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.92$ (C-Au), 153.12 , 146.28 , 142.00 , 140.02 , 135.89 , 134.57 , 134.42 , 133.79 , 133.38 , 129.88 , 129.68 , 129.53 , 129.15 , 129.04 , 128.09 , 126.69 , 125.20 , 124.34 , 121.11 , 116.61 , 21.34 ,

21.19 , 17.19 , 17.10 , 16.97 , 16.52 ppm. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{AuClN}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 52.08, H, 4.25, N, 6.94; encontrado C, 52.31, H, 4.37, N, 6.88.

Reacción de transferencia de hidruro en aldehídos y cetonas catalizadas por el complejo metálico 17d.

El respectivo aldehído/cetona y el complejo 6d se mezclaron con KOH en un tubo Schlenk en atmósfera de gas nitrógeno; luego, a esta mezcla se le adicionaron 3 mL de iPrOH seco. La mezcla resultante se calentó a la temperatura correspondiente durante el tiempo indicado (**Tabla 3.4**), se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre una pequeña capa de sílice usando iPrOH como eluyente. Se procedió a purificar en columna por cromatografía, se obtuvieron los alcoholes correspondientes.

Compuesto I: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.34$ (m 5H Ar, 1H, OH), 4.65 (s, 2H, CH_2); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 141.17$, 128.46 , 127.44 , 126.95 , 64.26 .

Compuesto II: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.45$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 1H, OH), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H, CH_2).

Compuesto III: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.36 - 7.29$ (m, 2H, Ar), 7.09 – 7.01 (m, 2H, Ar, 1H, OH), 4.64 (s, 2H, CH_2).

Compuesto IV: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.25$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar), 4.86 (s, 2H, CH_2), 1.99 (s, 1H, OH).

Compuesto V: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.30 - 7.27$ (m, 2H, Ar), 6.94 – 6.86 (m, 2H, Ar, 1H, OH), 4.61 (s, 2H, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3).

Compuesto VI: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.24$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 4.62 (s, 2H, CH_2), 2.35 (s, 3H, OCH_3).

Compuesto VII: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.39 - 7.32$ (m, 4H, Ar), 7.28 (s, 1H, OH), 4.88 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3).

Compuesto VIII: RMN de ^1H 400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.47$ (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, Ar), 7.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, Ar), 4.85 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 1.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 3, CH_3).

Compuesto IX: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.41 - 7.32$ (m, 8H, Ar), 7.30 – 7.27 (m, 2H, Ar, 1h, OH), 5.84 (s, 1H, CH); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 143.79, 128.51, 127.59, 126.56, 29.71$.

3.7 Referencias bibliográficas

1. G. P. Moss, P. A. S. Smith, D. Tavernier. Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure, *Pure Appl. Chem.*, **1995**, 67, 1307.
2. Tomioka, H.; Iwamoto, E.; Itakura, H.; Hirai, K. "Generation and characterization of a fairly stable triplet carbene", *Nature*, **2001**, 412, 626-628.
3. a) Miller, J. S.; Epstein, A. J. "Molecule-Based Magnets - An Overview" *MRS Bulletin*, **2000**, 25, 21-28. (b) Crayston, J. E.; Devine, J. N.; Walton, J. C. "Conceptual and Synthetic Strategies for the Preparation of Organic Magnets" *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7829-7857.
4. a) Schoeller, W.W.; Eisner, D.; Grigoleit, S.; Rozhenko, A.B.; Alijah, A. On the Transition Metal Complexation (Fischer-Type) of Phosphanlycarbenes, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10115. b) Canac, Y.; Soleilhavoup, M.; Conejero, S.; Bertrand, G. Stable non-N-heterocyclic carbenes (non-NHC): Recent progress, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3857.
5. de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 862.
6. The Nobel Prize in Chemistry 1973 was awarded jointly to Ernst Otto Fischer and Geoffrey Wilkinson "for their pioneering work, performed independently, on the chemistry of the organometallic, so called sandwich compounds" (refer to: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1973/(accessed October 7, 2016))
7. R. R. Schrock, Alkylcarbene complex of tantalum by intramolecular alpha-hydrogen abstraction, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 6796-6796.
8. H.-W. Wanzlick, H. Schönherr. "Direkt-Synthese eines Quecksilbersalz-Carben-Komplexes", *Angew. Chem.*, **1968**, 80, 154. a) H.-W. Wanzlick, H. Schönherr. "Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 141.

9. K. Öfele. "1, 3-Dimethyl-4-imidazolinylliden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex", *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *12*, P42.
10. D. J. Cardin, B. Çetinkaya, M. F. Lappert, Lj. Manojlovic-Muir, K. W. Muir, "An electron-rich olefin as a source of co-ordinated carbene; synthesis of *trans*-PtCl₂[C(NPhCH₂)₂]PEt₃", *Chem. Commun.* **1971**, 400.
11. Gründemann, S.; Kovacevic, A.; Albrecht, M.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. Abnormal Binding in a Carbene Complex Formed from an Imidazolium Salt and a Metal Hydride Complex. *Chem. Commun.* **2001**, 2274–2275.
12. McNaught, A. D.; Wilkinson, A. IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed.; *Blackwell Scientific Publications:Oxford*, **1997**.
13. Albrecht, M. Normal and Abnormal N-Heterocyclic Carbene Ligands. Similarities and Differences of Mesoionic C-Donor Complexes. *Adv. Organomet. Chem.* **2014**, *62*, 111–159.
14. A. Igau, H. Grutzmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand. "Analogous α , α' -bis-carbenoid, triply bonded species: synthesis of a stable λ^3 -phosphino carbene- λ^3 -phosphaacetylene". *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463-6466.
15. Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. "A stable crystalline carbene" *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.
16. Patil, S., Heras-Martinez, H., Lewis, A., Patil, S. and Bugarin, A. Synthesis, structural diversity, and applications of mesoionic 1,2,3-triazol-5-ylidene metal complexes, an update (2017–2020). *Polyhedron*, **2021**, *194*, p.114935.
17. Kim, C., Jo, H., Ahn, B., Kim, C. and Park, K., Nickel N-Heterocyclic Carbene Catalyst for Cross-Coupling of Neopentyl Arenesulfonates with Methyl and Primary Alkyl Grignard Reagents. *The Journal of Organic Chemistry*, **2009**, *74*, pp.9566-9569.
18. Singh, A., Azad, C. and Narula, A. Oxidative Amidation of Aldehydes with Amines Catalysed by Fe (II) – Hydride Complex and N- Heterocyclic Carbenes (NHC), *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, 9417-9423.
19. G. Altenhoff, S. Wurtz and F. Glorius, The First Palladium-Catalyzed Sonogashira Coupling of Unactivated Secondary Alkyl Bromides, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2925-2928.

20. R. A. Batey, M. Shen and A. J. Lough, Carbamoyl-Substituted *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium (II): Application to Sonogashira Cross-Coupling Reactions, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1411-1414.
21. P. Dubey, S. Gupta and A. K. Singh, Trinuclear complexes of palladium (II) with chalcogenated *N*-heterocyclic carbenes: catalysis of selective nitrile–primary amide interconversion and Sonogashira coupling, *Dalton Trans.* **2017**, 46, 13065-13076.
22. C. W. Gallop, M. T. Chen and O. Navarro, Sonogashira Couplings Catalyzed by Collaborative (*N*-Heterocyclic Carbene)-Copper and -Palladium Complexes, *Org. Lett.* **2014**, 16, 3724-3727.
23. Eremin, D., Boiko, D., Kostyukovich, A., Burykina, J., Denisova, E., Anania, M., Martens, J., Berden, G., Oomens, J., Roithová, J. and Ananikov, V. Mechanistic Study of Pd/NHC-Catalyzed Sonogashira Reaction: Discovery of NHC-Ethynyl Coupling Process. *Chemistry – A European Journal*, **2020**, 26, 15672-15681.
24. Kathuria, L., Din Reshi, N. and Samuelson, A. *N*-Heterocyclic Carbene (NHC)-Stabilized Ru⁰ Nanoparticles: In Situ Generation of an Efficient Transfer Hydrogenation Catalyst, **2020**, *Chemistry – A European Journal*, 26, pp.7622-7630.
25. Cordero-Rivera, R. E., Rendón-Nava, D., Ángel-Jijón, C., Suárez-Castillo, O. R., & Mendoza-Espinosa, D. Synthesis and reactivity of (NHC)AuI–mercaptopyridine complexes. *Organometallics*, **2020**, 39, 1887–1895.
26. Rendón-Nava, D., Mendoza-Espinosa, D., Negrón-Silva, G. E., Téllez-Arreola, J. L., Martínez-Torres, A., Valdez-Calderón, A., & González-Montiel, S. Chrysin functionalized NHC–Au(I) complexes: synthesis, characterization and effects on the nematode *Caenorhabditis elegans*. *New Journal of Chemistry*, **2017**, 41, 2013–2019.
27. Gutiérrez, S., Tomás-Gamasa, M., & Mascareñas, J. L. Exporting metal-carbene chemistry to live mammalian cells: Copper-catalyzed intracellular synthesis of quinoxalines enabled by *N*-H carbene insertions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 2–11.
28. S. Gruendemann, A. Kovacevic, M. Albrecht, J. W. Faller, R. H. Crabtree, Bis-carbene complexes from oxidative addition of imidazolium C–H bonds to Palladium (0), *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10473.

29. Aldeco-Perez, E.; Rosenthal, A. J.; Donnadiu, B.; Parameswaran, P.; Frenking, G.; Bertrand, G. "Isolation of a C-5-Deprotonated Imidazolium, a Crystalline "Abnormal" N-Heterocyclic Carbene" *Science*, **2009**, 326, 556-559.
30. Guisado-Barrios, G.; Bouffard, J.; Donnadiu, B.; Bertrand, G. "Crystalline 1H-1,2,3-Triazol-5-ylidenes: New Stable Mesoionic Carbenes (MICs)" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 4759-4762.
31. Finn, M. G.; Fokin, V. V. Eds. "Click Chemistry: function follows form" *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1231-1405.
32. A. Igau, H. Grutzmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand. "Analogous α , α' -bis-carbenoid, triply bonded species: synthesis of a stable λ^3 -phosphino carbene- λ^3 -phosphaacetylene". *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6463-6466.
33. Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. "A stable crystalline carbene" *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361-363.
34. Flores Jarillo, M.; Gonzalez.Montiel S.; Salazar Pereda, Mendoza Espinosa D. Synthesis and characterization of monoanionic salts of $^t\text{BuC7}$ arene. *J Organomet. Chem.*, **2018**, 862, 53-57.
35. Daniel Mendoza-Espinosa; Alejandro Alvarez-Hernández; Deyanira Angeles-Beltrán; Guillermo E. Negrón-Silva; Oscar R. Suárez-Castillo; and José M. Vásquez-Pérez. Bridged N-Heterocyclic/Mesoionic (NHC/MIC) Heterodicarbenes as Ligands for Transition Metal Complexes. *Inorganic Chemistry*, **2017**, 56, 2092-2099.
36. Gaël Ung, Daniel Mendoza-Espinosa and Guy Bertrand. Ynamides: Stable Ligand Equivalents of Unstable Oxazol-4-ylidenes (Novel Mesoionic Carbenes). *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 7088-7090.
37. Huynh, H. V. Electronic properties of N-Heterocyclic carbenes and their experimental determination. *Chemical Reviews*, **2018**, 118, 9457-9492.
38. (a) Gu, S. J.; Ni, P.; Chen, W. Z. "N-Heterocyclic Carbenes: Versatile Reagents for Nickel-Catalyzed Coupling Reactions" *Chinese J. Cat.* **2010**, 31, 875-886. (b) Chien, S. W.; Yen, S. K.; Hor, T. S. A. "N, S-Heterocyclic Carbene Complexes" *Austr. J. Chem.* **2010**, 63, 727-741. (c) Mercks, L.; Albrecht, M. "Beyond catalysis: N-heterocyclic carbene complexes as

- components for medicinal, luminescent, and functional materials applications” *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1903-1912.
39. S. Díez-González). N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools, 2nd ed. *Royal Society of Chemistry*, **2017**.
40. S. Trofimenko, Scorpionates. The coordination chemistry of poly(pyrazolyl)borate ligands; Imperial College Press: London, 1999. (b) Pettinari, C. Scorpionates II. Chelating borate ligands.; Imperial College Press: London, **2008**. (c) F. T. Edelman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, *40*, 1656.
41. S. Trofimenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3170.
42. (a) Hambley, T.; Lynch, M.; Zvargulis, E. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1996, 4283. (b) H. Vahernkamp, *Acc. Chem. Res.*, **1999**, *32*, 589. (c) G. Parkin, *Chem. Commun.*, **2000**, 1971.
43. (a) M. Porchia, G. Papini, C. Santini, G. G. Lobbia, M. Pellei, F. Tisato, G. Bandoli and A. Dolmella, *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, *359*, 2501. (b) P. Martini, M. Pasquali, A. Boschi, L. Uccelli, M. Giganti and A. Duatti, *Molecules*, 2018, *23*, 2039.
44. (a) R. Santi, A. M. Romano, A. Sommazzi, M. Grande, C. Bianchini and G. Mantovani, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2005**, *229*, 191. (b) T. F. E. Silva, K. V. M. Luzyanin, V. Kirillova, M. F. Guedes da Silva, L. M. D. R. S. Martins and A. J. L. Pombeiro, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 171. (c) N. Xing, H. Shan, X. Tian, Q. Yao, L. T. Xu, Y. H. Xing and Z. Shi, *Dalton Trans*, **2013**, *42*, 359. (d) L. M. D. R. S. Martins, *Catalysts*, **2017**, *12*, 7. (e) A. Priante-Flores, V. Salazar-Pereda, A. L. Rheingold and D. Mendoza-Espinosa *New. J. Chem.*, 2018, *42*, 15533.
45. E. Gutierrez, S. A. Hudson, A. Monge, M. C. Nicasio, M. Paneque and C. Ruiz, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *551*, 215.
46. (a) S. Trofimenko, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 943. (b) G. Parkin. *Adv. Inorg. Chem.*, **1995**, *42*, 291. (c) J. Vicente, M. T. Chicote, R. Guerrero and U. Herber, *Inorg. Chem.*, **2002**, *41*, 1870. d) F. Malbosc, P. Kalck, J.-C. Daran and M. Etienne, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1999**, 271.
47. M. Paneque, S. Sirol, M. Trujillo, E. Gutierrez-Puebla, A. Monge and E. Carmona, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 218.

48. A. Collado, A. Gomez-Suarez, A. R. Martin, A. M. Slawin and S. P. Nolan, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 5541.
49. T. Wurm, A. M. Asiri and A. S. K. Hashmi, NHC-Au(I) complexes: Synthesis, Activation, and Application. *Wiley-Verlag*, Germany, **2014**,
50. J. Vicente, M. T. Chicote, R. Guerrero and U. Herber, *Inorg. Chem.*, 2002, **41**, 1870.
51. S. G. Ridlen, J. Wu, N. V. Kulkarni, and H. V. R. Dias, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2016, 2573.
52. F. J. Fernandez-Alvarez, V. Polo, P. García Orduña, F. J. Lahoz, J. J. Perez-Torrente, L. A. Oro and R. Lalrempuia, *Dalton Trans*, **2019**, 48, 6455.
53. M. J. Frisch, Gaussian 09, Revision C.01, Gaussian Inc., Wallingford, CT, **2010**.
54. F. Weigend and R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3297.
55. H. E. Wagner, S. Hohnstein, M. G. Schusmann, L. A. Steppe and F. Beher, *Dalton Trans.*, **2019**, 48, 15397.
56. (a) D. Mendoza-Espinosa, R. GonzalezOlvera, G. E. Negr on-Silva, A. Alvarez-Hernández, O. R. Suárez-Castillo, R. Santillan, *Organometallics*, **2015**, 34, 4529. (b) R. Pretorius, M. R. Fructos, H. Müller-Bunz, R. A. Gossage, P. J. Perez, M. Albrecht, *Dalton Trans.* **2016**, 45, 14591. (c) J. R. Wright, P. C. Young, N. T. Lucas, A. L. Lee, J. D. Crowley, *Organometallics*, **2013**, 32, 7065. (d) L.-A. Schaper, X. Wei, S. J. Hock, A. Pöthig, K. Öfele, M. Cokoja, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Organometallics*, **2013**, 32, 3376. (e) L. Hettmanczyk, D. Schulze, L. Suntrup, B. Sarkar, *Organometallics*, **2016**, 35, 3828. (f) D. Mendoza-Espinosa, D. Rendon-Nava, A. AlvarezHernandez, D. Angeles-Beltran, G. E. Negrón-Silva, O. R. Suárez-Castillo, *Chem. – Asian J.* **2017**, 12, 203.
57. Maity, R., Hohloch, S., Su, C.-Y., van der Meer, M., & Sarkar, B. Cyclometalated mono- and dinuclear Ir (III) complexes with “click”-derived triazoles and mesoionic carbenes. *Chemistry (Weinheim an-Der Bergstrasse, Germany)*, **2014**, 20(32), 9952–9961.
58. R. Maity, A. Mekic, M. van der Meer, A. Verma, B. Sarkar, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15106.

- 59.(a) W. Wirschun, M. Winkler, K. Lutz, J. C. Jochims, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 1, 1755. (b) W. Wirschun, *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 300. c)W. Wirschun, J. C. *Jochims, Synthesis*, **1997**, 233. (d) W. Wirschun, G.-M. Maier, J. C. Jochims, *Tetrahedron* 1997, 53, 5755. (e) M. Weng, A. Geyer, A. Friemel, J. C. Jochims, M. Lutz, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 486.
- 60.Ramananda Maity, Stephan Hohloch, Cheng-Yong Su, Margarethe van der Meer and Biprajit Sarkar. Derived Triazoles and Mesoionic Carbenes. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 9952 – 996.
- 61.Ertuğrul, E., Fırıncı, R., Özdemir, N., & Günay, M. E. Synthesis and characterization of the N-heterocyclic carbene ligand (NHC) precursors bearing long-alkyl chain substituent and the corresponding Ru(II)-carbene complexes for transfer hydrogenation catalysts. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2021**, 948(121911), 121911.

4. Anexos: Tablas de datos cristalográficos y espectros de RMN de ^1H y RMN de ^{13}C

Tabla 4.1. Datos cristalográficos y datos del refinamiento del compuesto **8c** del capítulo I.

<i>Identification code</i>	<i>dme-26</i>
<i>Empirical formula</i>	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂
<i>Formula weight</i>	314.33
<i>Temperature/K</i>	293(2)
<i>Crystal system</i>	monoclinic
<i>Space group</i>	P2 ₁ /c
<i>a/Å</i>	6.3473(3)
<i>b/Å</i>	12.3544(5)
<i>c/Å</i>	18.6806(7)
<i>α/°</i>	90.00
<i>β/°</i>	94.227(4)
<i>γ/°</i>	90.00
<i>Volume/Å³</i>	1460.89(11)
<i>Z</i>	4
<i>ρ_{calc}/g/cm³</i>	1.429
<i>μ/mm⁻¹</i>	0.756
<i>F(000)</i>	656.0
<i>Crystal size/mm³</i>	0.11 × 0.09 × 0.05
<i>Radiation</i>	CuKα (λ = 1.54184)
<i>2θ range for data collection/°</i>	8.58 to 155.08
<i>Index ranges</i>	-7 ≤ h ≤ 7, -15 ≤ k ≤ 15, -23 ≤ l ≤ 23
<i>Reflections collected</i>	18627
<i>Independent reflections</i>	3092 [R _{int} = 0.0555, R _{sigma} = 0.0353]
<i>Data/restraints/parameters</i>	3092/0/217
<i>Goodness-of-fit on F²</i>	1.032
<i>Final R indexes [I >= 2σ (I)]</i>	R ₁ = 0.0472, wR ₂ = 0.1221
<i>Final R indexes [all data]</i>	R ₁ = 0.0662, wR ₂ = 0.1395
<i>Largest diff. peak/hole / e Å⁻³</i>	0.20/-0.19

Tabla 4.2 Datos cristalográficos y datos colectados del refinamiento de los compuestos **3**, **4** y **6**.

	3	4	6
Formula	C ₄₁ H ₅₅ AuBN ₁₀	C ₄₂ H ₅₉ AuB ₂ N ₈	C ₃₆ H ₄₆ AuBN ₈
Fw	897.74	883.74	798.58
cryst syst	Triclinic	Triclinic	Triclinic
Space group	P-1	P-1	P-1
<i>T</i> , K	293(2)	293(2)	293(2)
<i>a</i> , Å	11.3365(3)	10.6045(4)	10.7562(4)
<i>b</i> , Å	11.3427(3)	11.9711(4)	12.2016(4)
<i>c</i> , Å	17.7686(6)	20.2522(8)	16.3263(5)
α , deg	71.578(3)	97.609(3)	92.925(3)
β , deg	80.431(2)	102.029(3)	97.466(3)
γ , deg	80.447(2)	93.076(3)	115.809(4)
<i>V</i> , Å ³	2121.79(11)	2483.60(16)	1898.67(13)
<i>Z</i>	2	2	2
<i>d</i> _{calc} g.cm ⁻³	1.405	1.182	1.397
μ , mm ⁻¹	6.824	2.994	3.909
refl collected	32588	56017	68532
<i>T</i> _{max}	0.843	0.912	0.971
<i>N</i> _{measd}	8941	12705	10089
[<i>R</i> _{int}]	0.0397	0.0757	0.0533
<i>R</i> [<i>I</i> > 2sigma(<i>I</i>)]	0.0318	0.0409	0.0307
<i>R</i> (all data)	0.0362	0.0938	0.0547
<i>R</i> _w [<i>I</i> > 2sigma(<i>I</i>)]	0.0795	0.0728	0.0476
<i>R</i> _w (all data)	0.0825	0.0887	0.0547
GOF	1.010	1.008	1.059

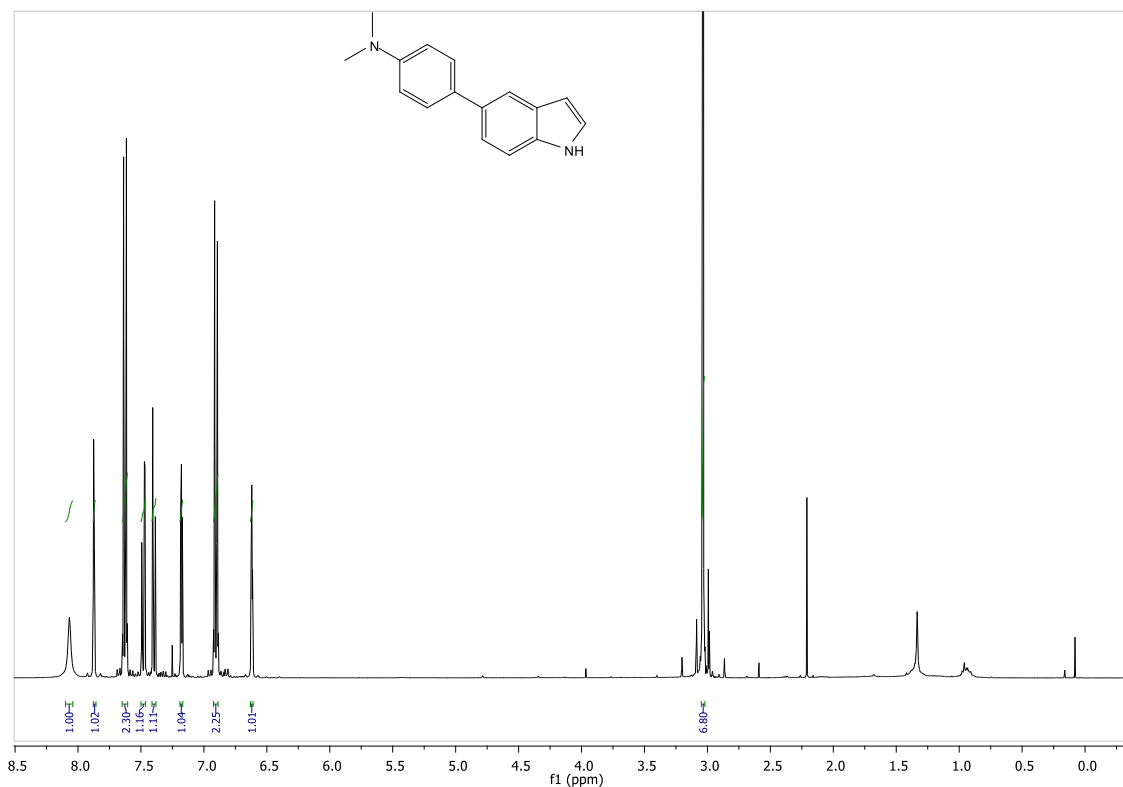
Tabla 4.3. Datos cristalográficos del compuesto **16c**.

Identification code	dme-131
Empirical formula	$C_{27}H_{26}AuIN_4O_2S$
Formula weight	794.470
Temperature/K	N/A
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
a/Å	11.1768(11)
b/Å	11.3695(10)
c/Å	14.5389(12)
$\alpha/^\circ$	72.814(7)
$\beta/^\circ$	87.547(7)
$\gamma/^\circ$	62.417(9)
Volume/Å ³	1554.7(3)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.697
μ/mm^{-1}	5.819
F(000)	756.9
Crystal size/mm ³	0.14 × 0.11 × 0.1
Radiation	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	6.1 to 59.32
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 14, -15 ≤ k ≤ 14, -18 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	20153
Independent reflections	7545 [$R_{\text{int}} = 0.0440$, $R_{\text{sigma}} = 0.0521$]
Data/restraints/parameters	7545/0/330
Goodness-of-fit on F ²	1.054
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0568$, $wR_2 = 0.1578$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0781$, $wR_2 = 0.1808$
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	2.34/-3.85

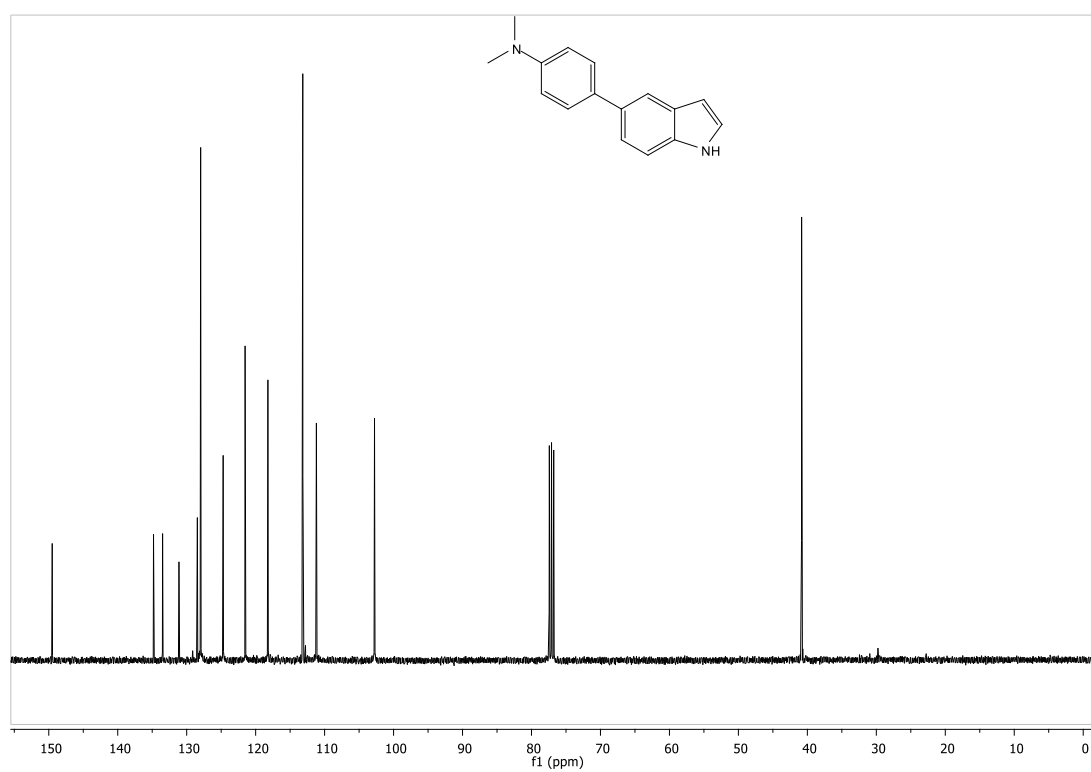
Tabla 4.4. Datos cristalográficos del complejo **16d**.

Identification code	DME-143
Empirical formula	C ₃₇ H ₄₀ ClIrN ₄ O ₂ S
Formula weight	832.44
Temperature/K	293(2)
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	11.6668(7)
b/Å	21.6052(9)
c/Å	16.0737(7)
α/°	90
β/°	95.104(4)
γ/°	90
Volume/Å ³	4035.5(3)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.370
μ/mm ⁻¹	3.460
F(000)	1664.0
Crystal size/mm ³	0.12 × 0.11 × 0.09
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	5.88 to 59.284
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -29 ≤ k ≤ 28, -20 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	103075
Independent reflections	10765 [R _{int} = 0.0885, R _{sigma} = 0.0592]
Data/restraints/parameters	10765/0/424
Goodness-of-fit on F ²	1.001
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0512, wR ₂ = 0.0960
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1228, wR ₂ = 0.1281
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	1.77/-1.60

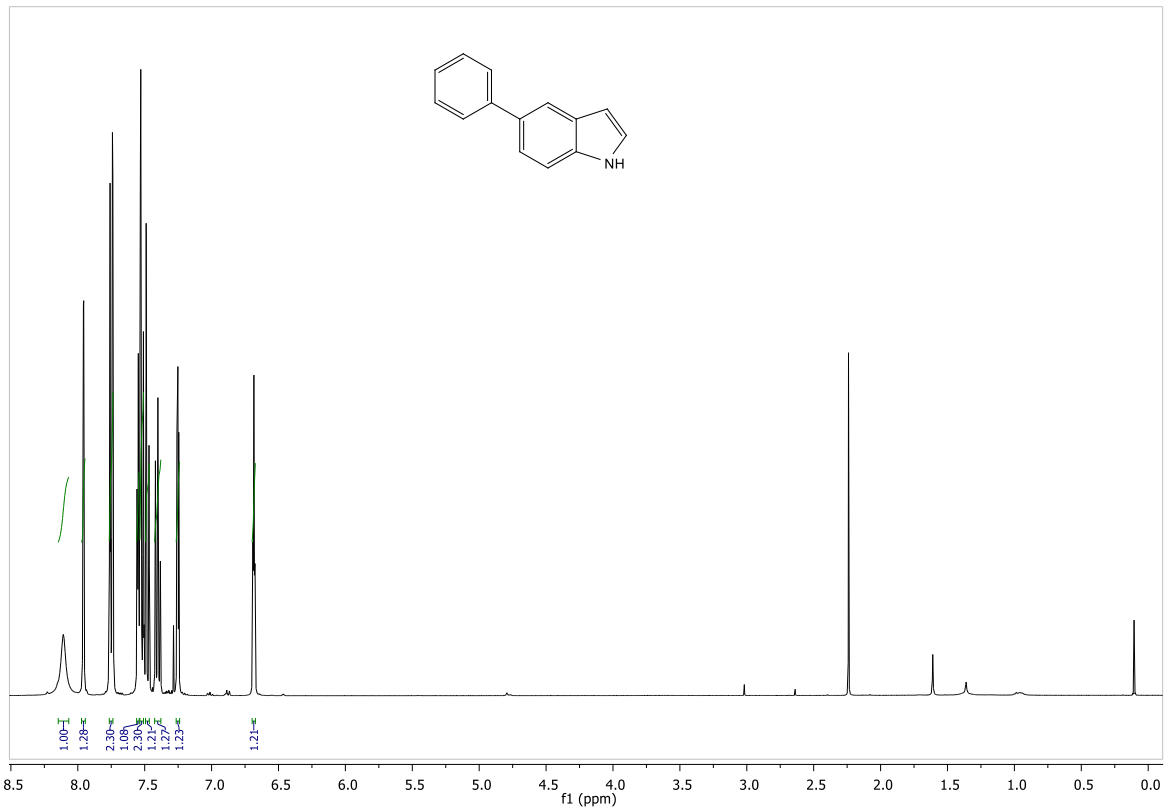
CAPÍTULO I



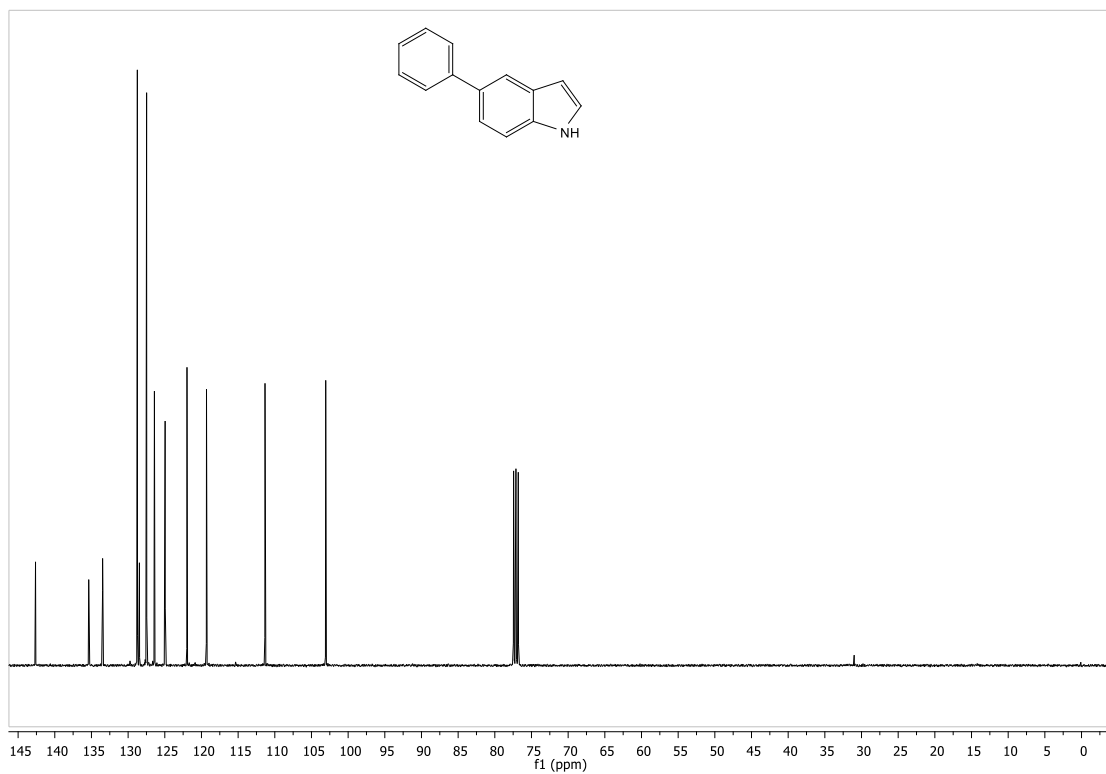
RMN de ^1H del compuesto **2a** en CDCl_3



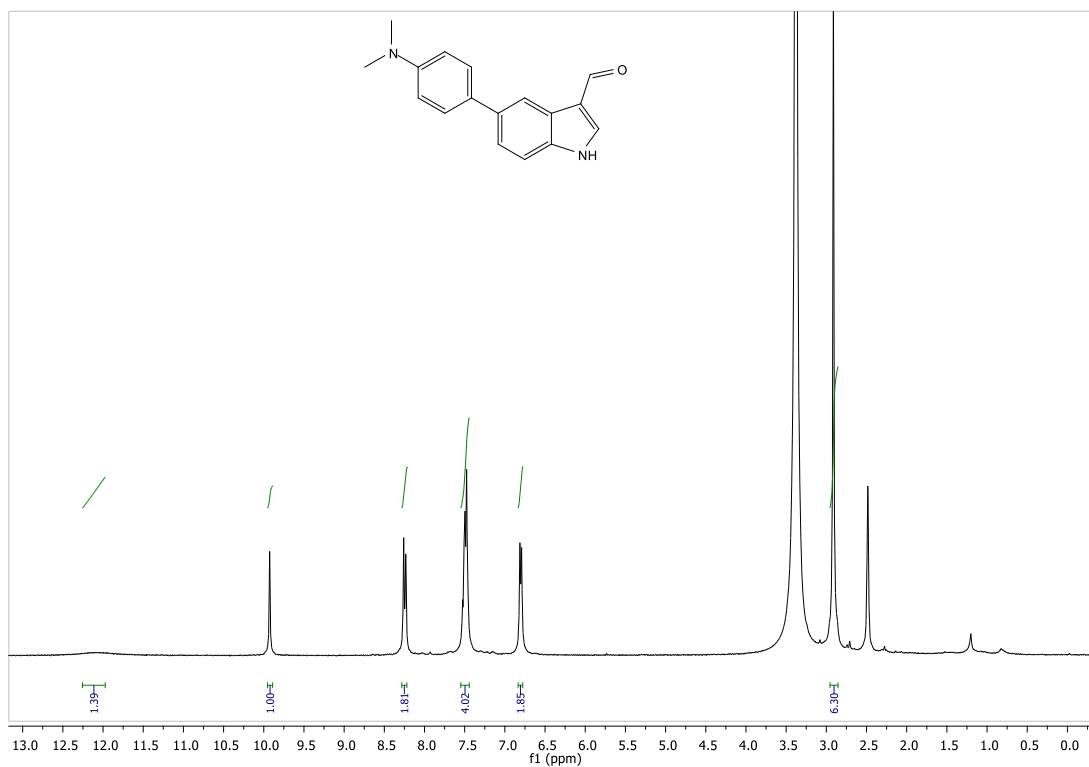
RMN de ^{13}C del compuesto **2a** en CDCl_3



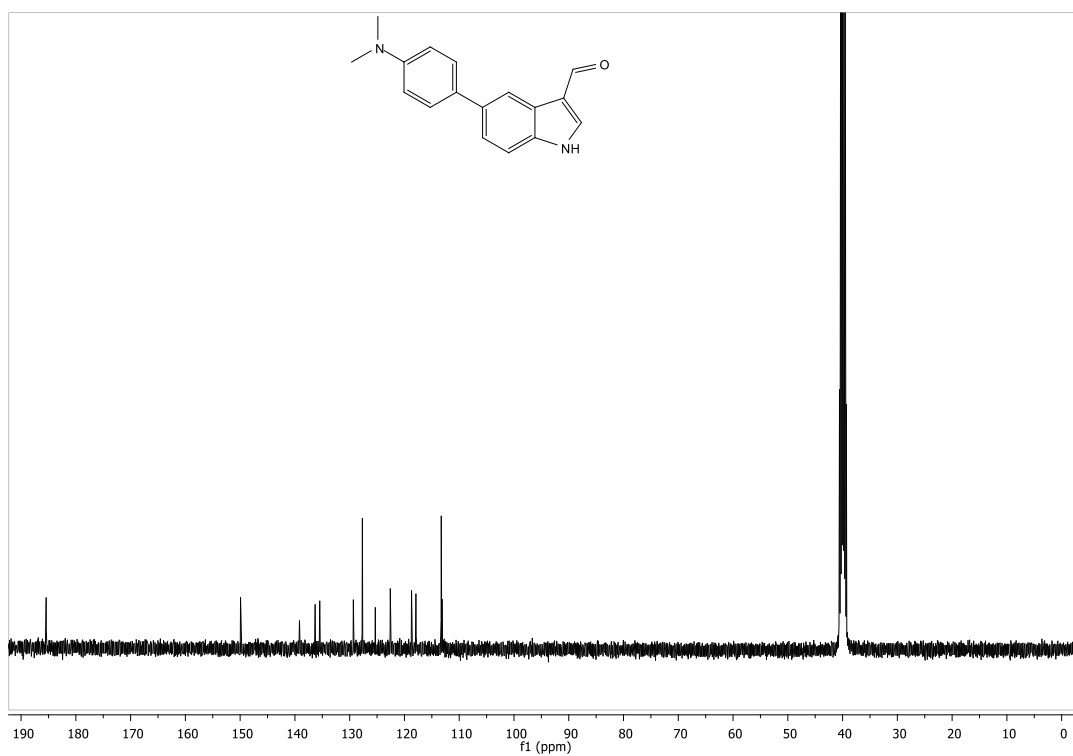
RMN de ^1H del compuesto **2b** en CDCl_3



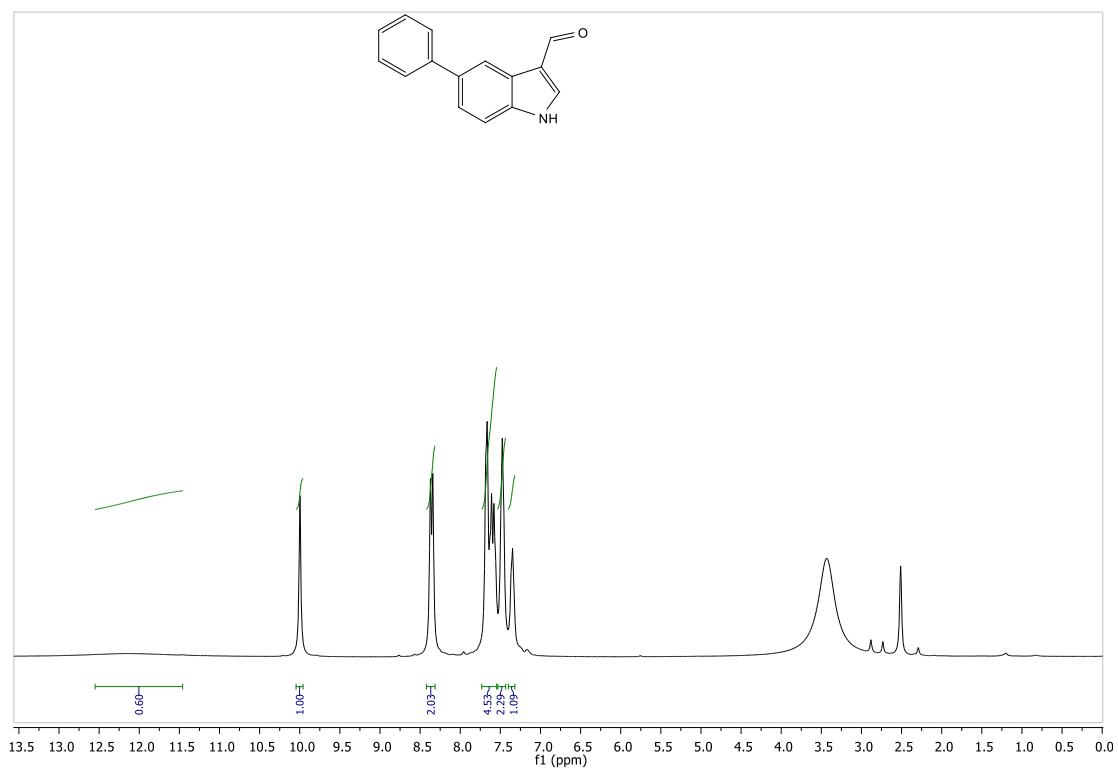
RMN de ^{13}C del compuesto **2b** en CDCl_3



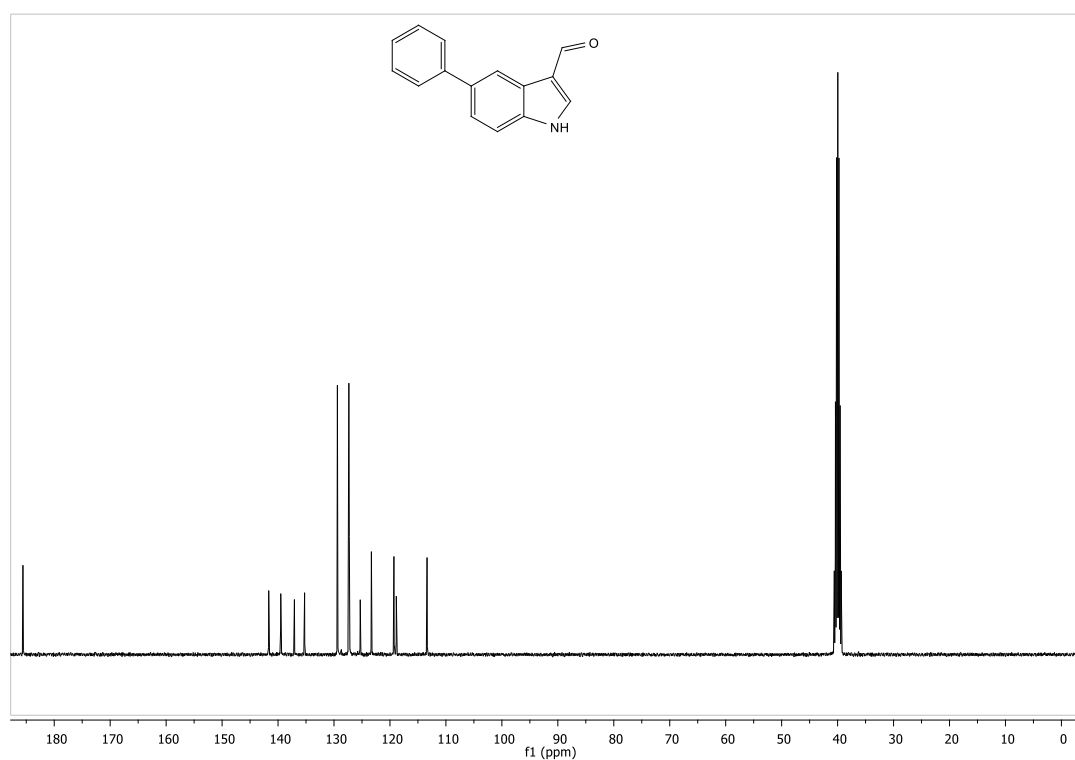
RMN de ^1H del compuesto **3a** en DMSO- d_6 a 400 MHz



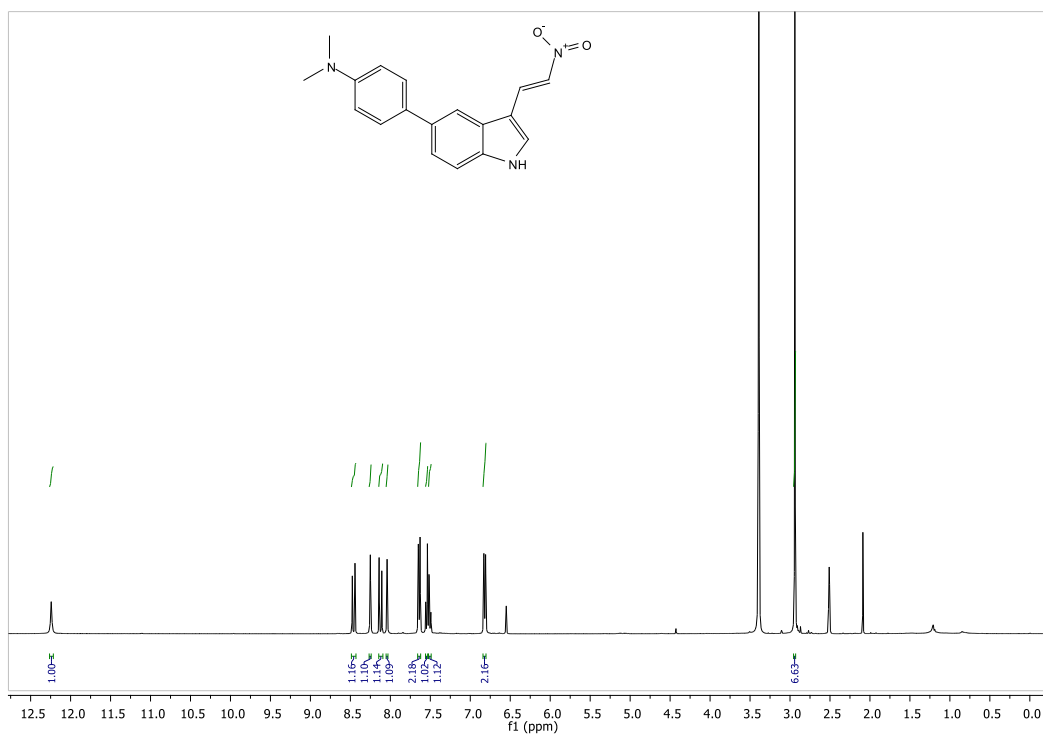
RMN de ^{13}C del compuesto **3a** en DMSO- d_6 a 100 MHz



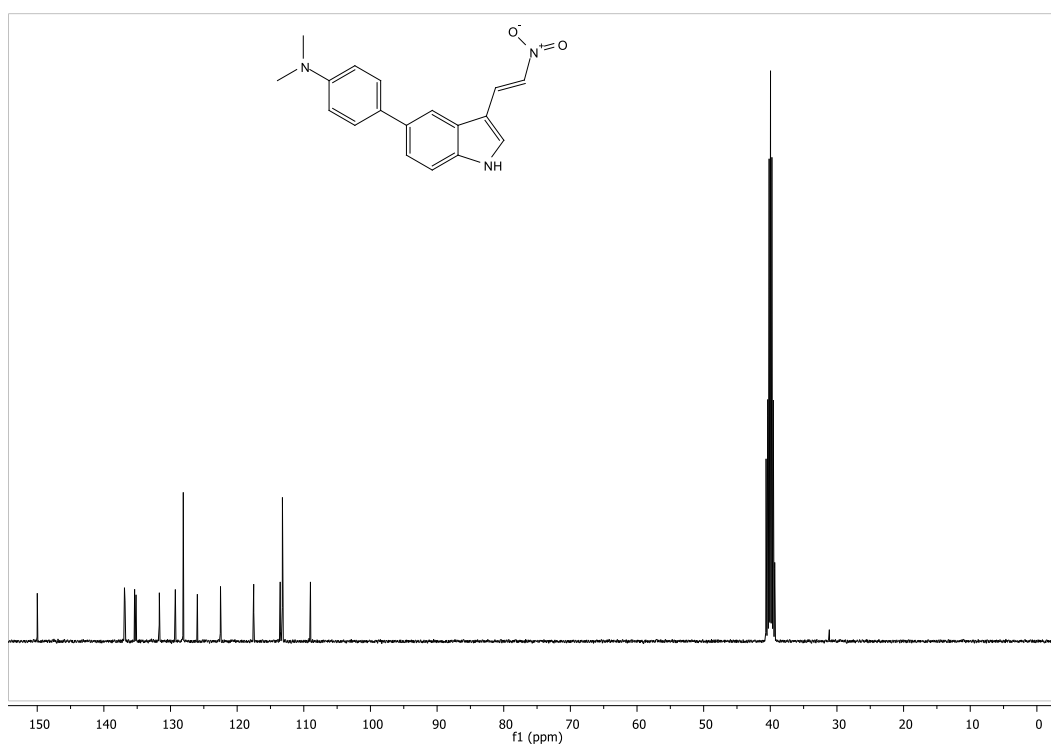
RMN de ^1H del compuesto **3b** en DMSO-d_6 a 400 MHz



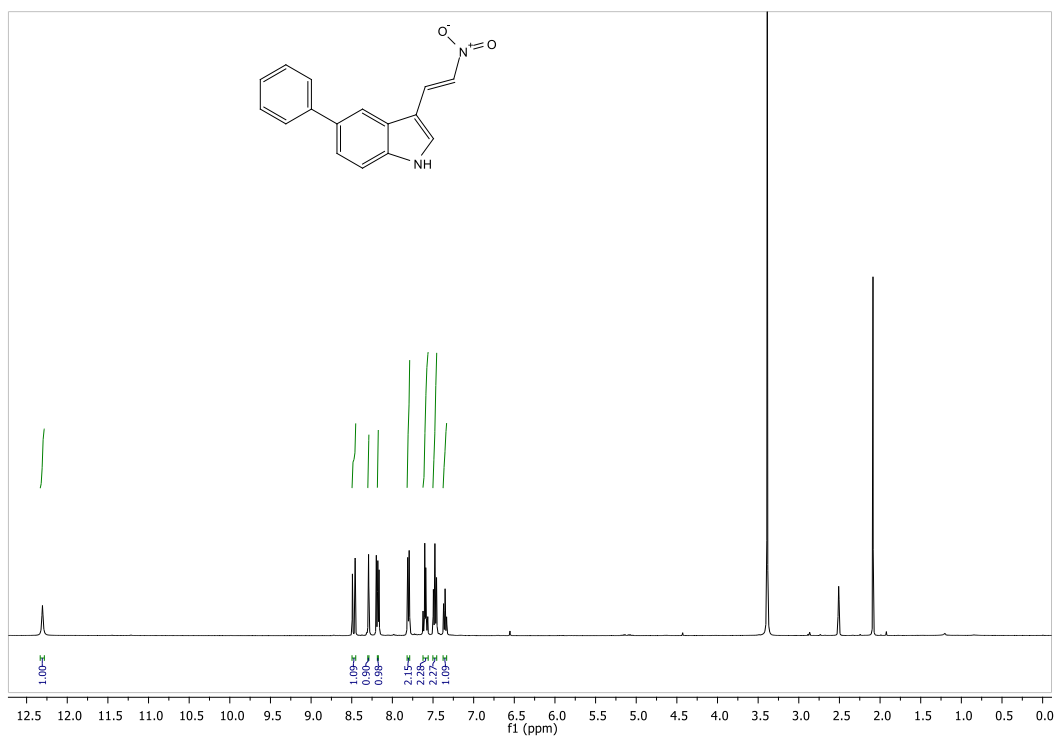
RMN de ^{13}C del compuesto **3b** en DMSO-d_6 a 100 MHz



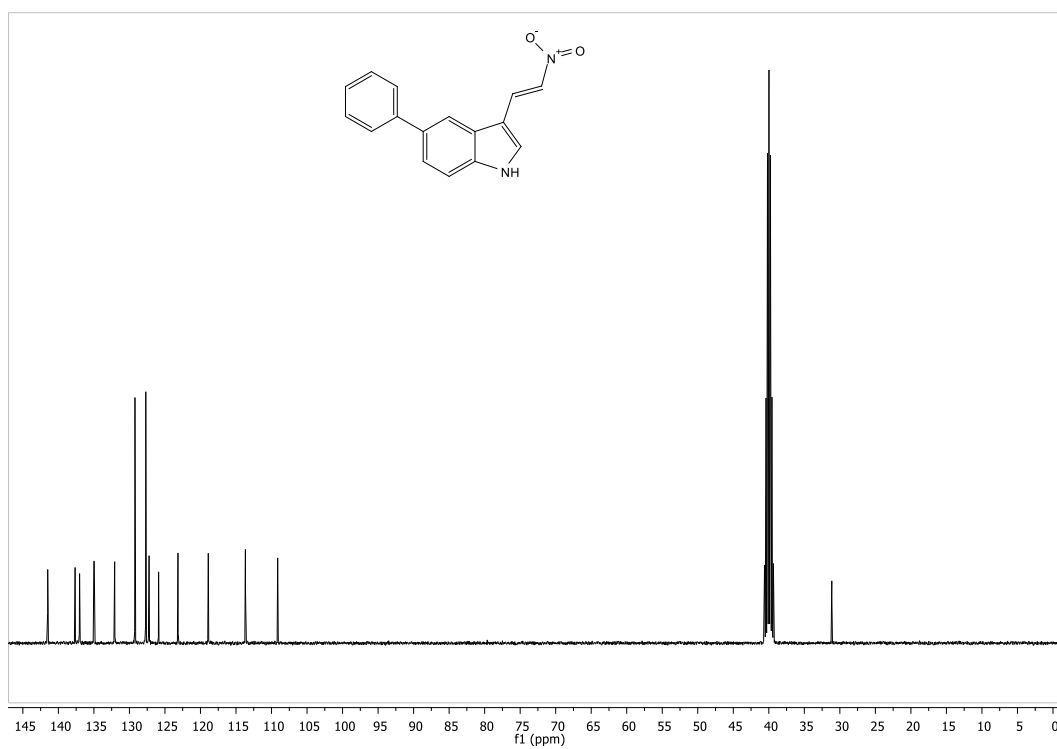
RMN de ¹H del compuesto **4a** en DMSO-d₆ a 400 MHz



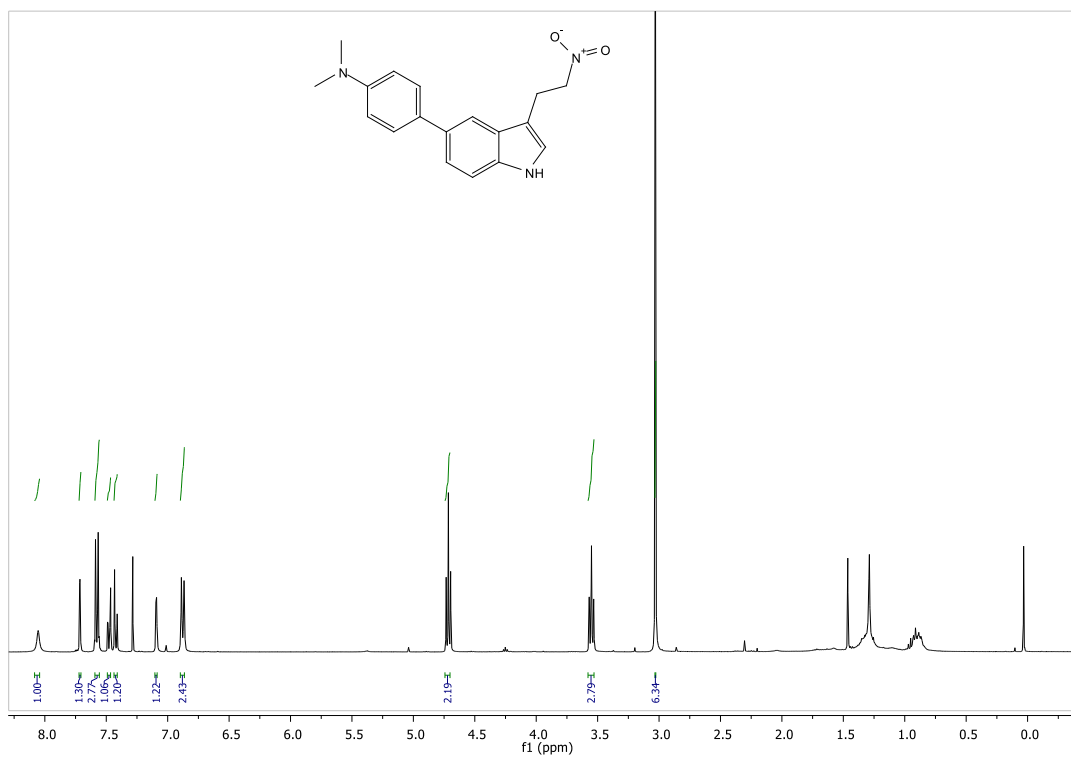
RMN de ¹³C del compuesto **4a** en DMSO-d₆ a 100 MHz



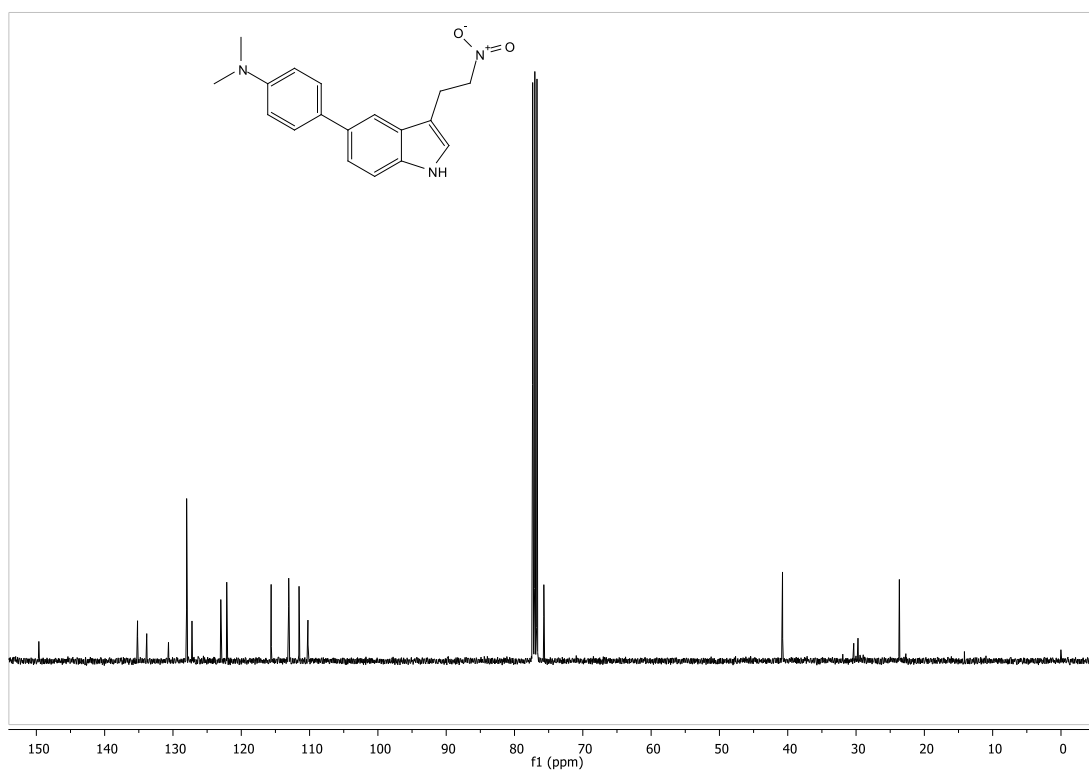
RMN de ¹H del compuesto **4b** en DMSO-d₆ a 400 MHz



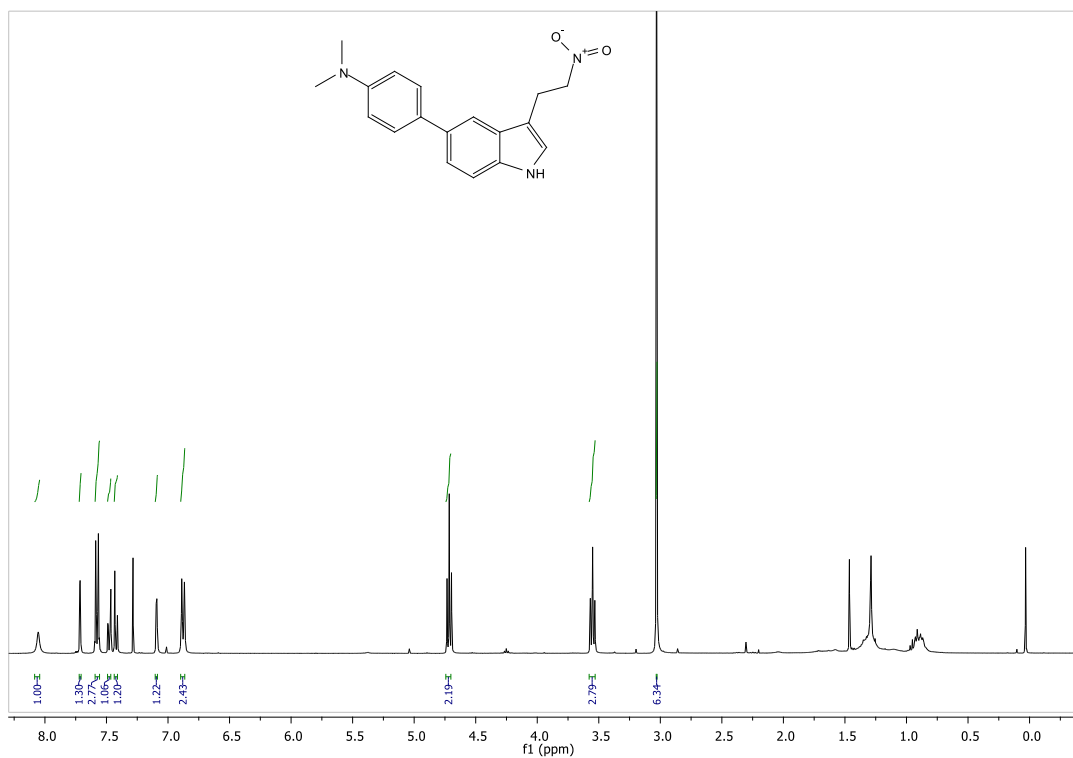
RMN de ¹³C del compuesto **4b** en DMSO-d₆ a 100 MHz



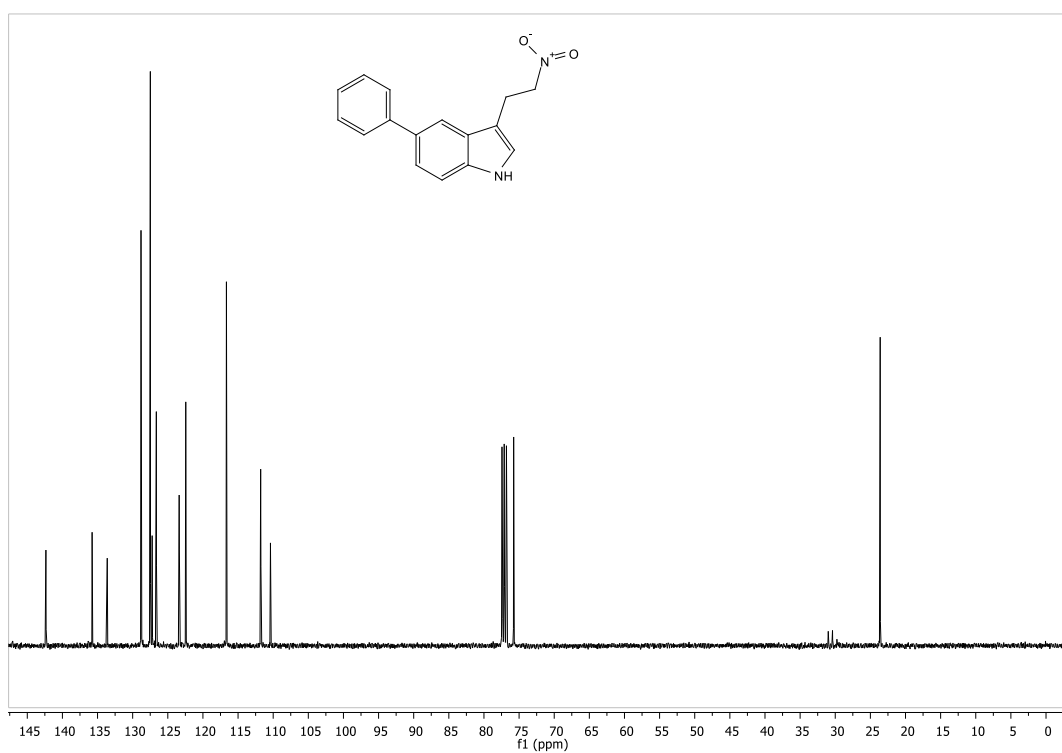
RMN de ¹H del compuesto 5a en CDCl₃ a 400 MHz



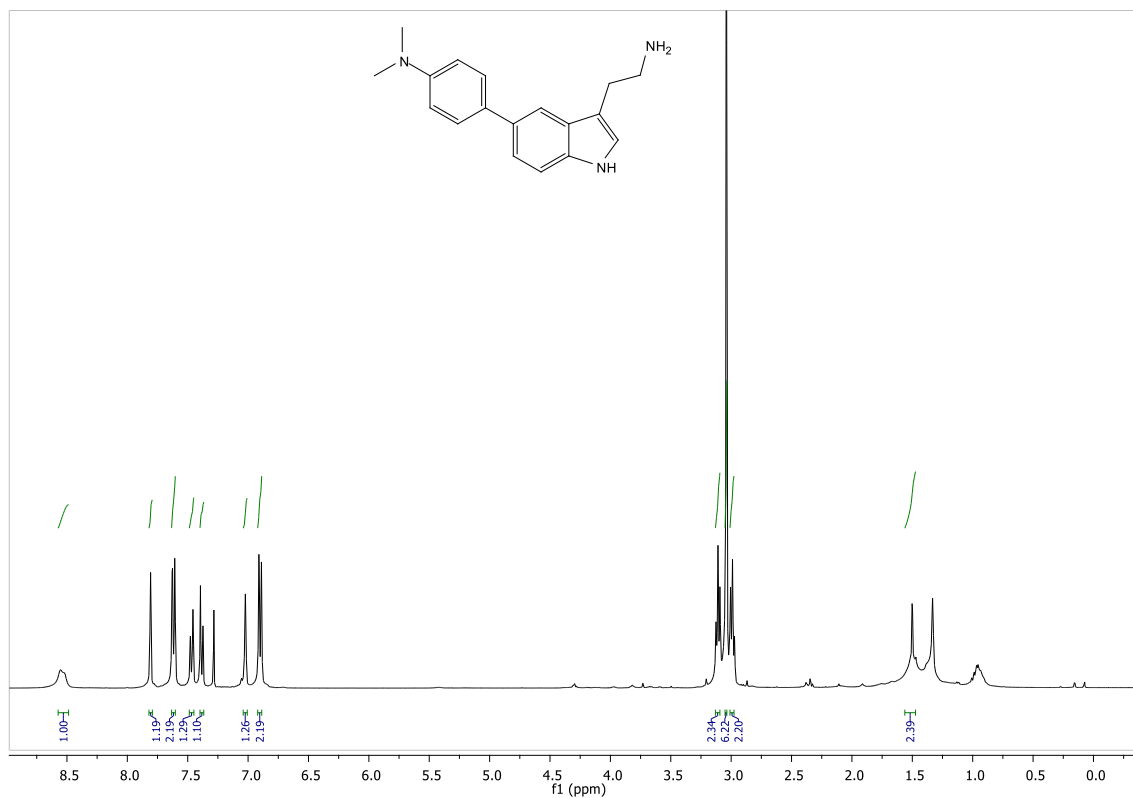
RMN de ¹³C del compuesto 5a en CDCl₃ a 100 MHz



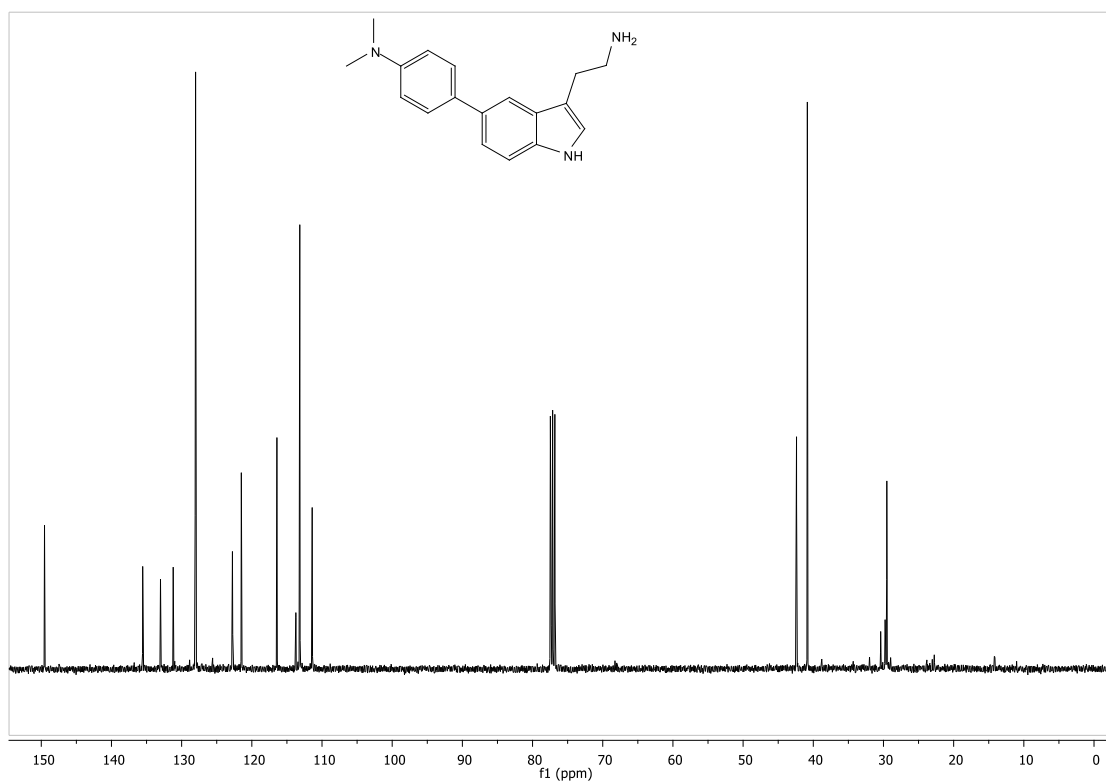
RMN de ¹H del compuesto **5b** en CDCl₃ a 400 MHz



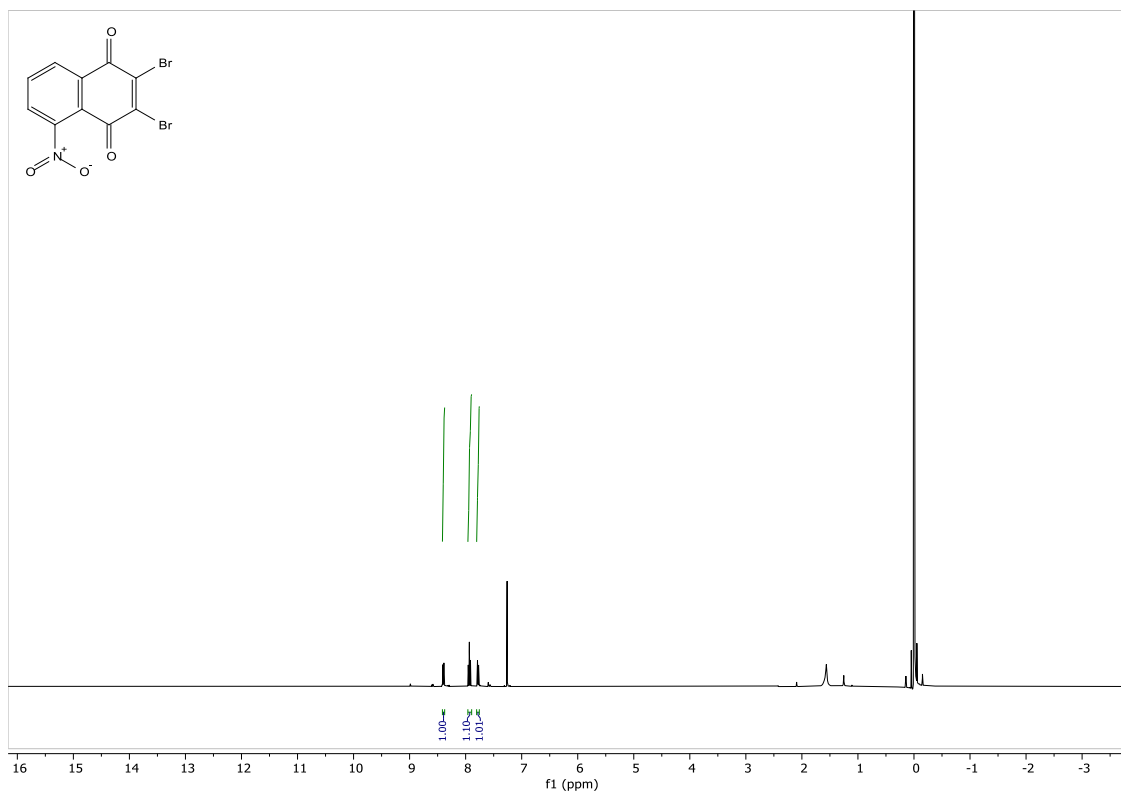
RMN de ¹³C del compuesto **5b** en CDCl₃ a 100 MHz



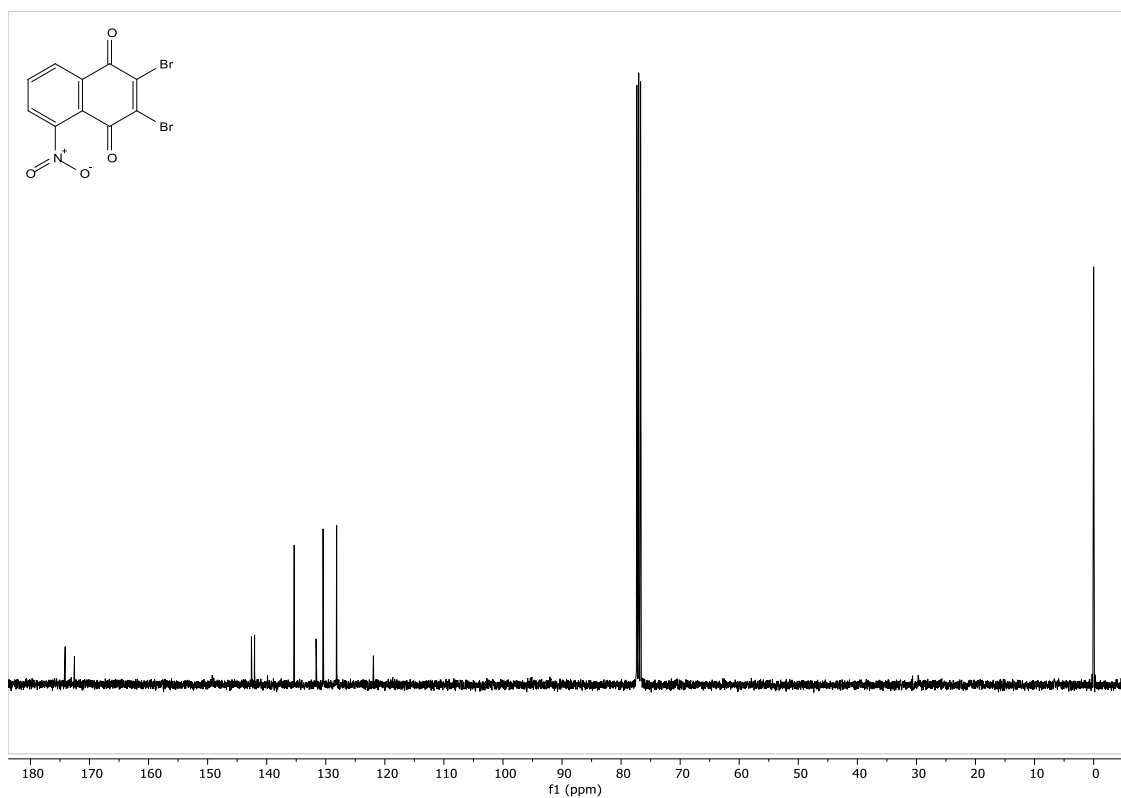
RMN de ¹H del compuesto **6a** en CDCl₃ a 400 MHz



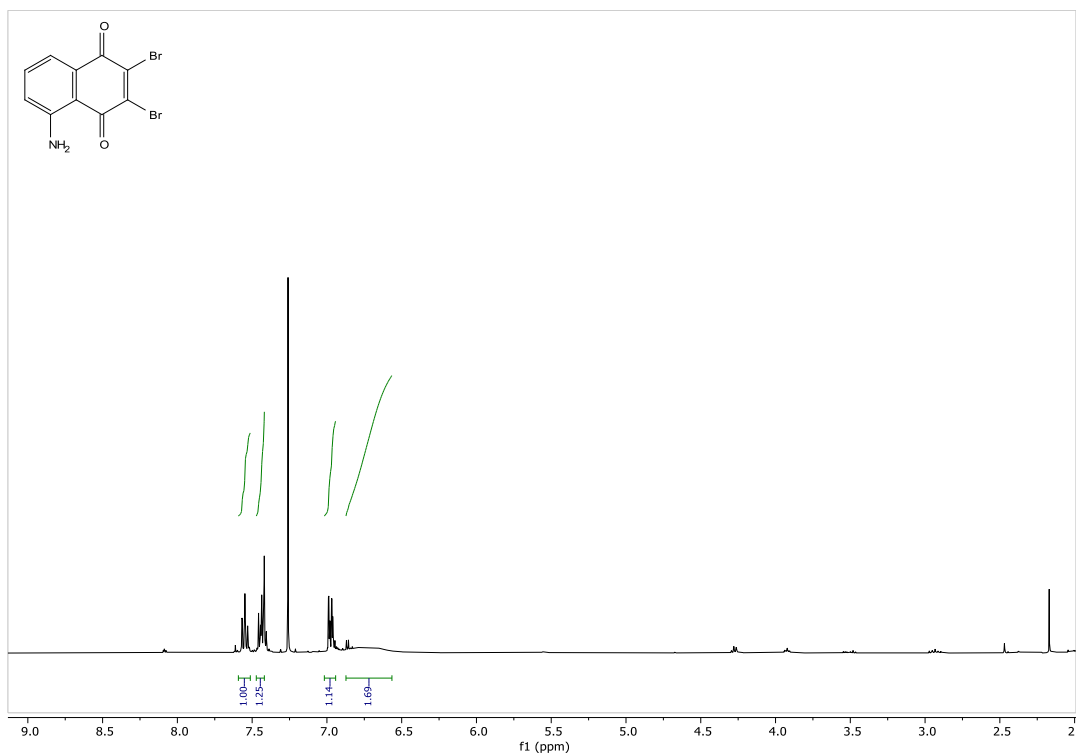
RMN de ¹³C del compuesto **6a** en CDCl₃ a 100 MHz



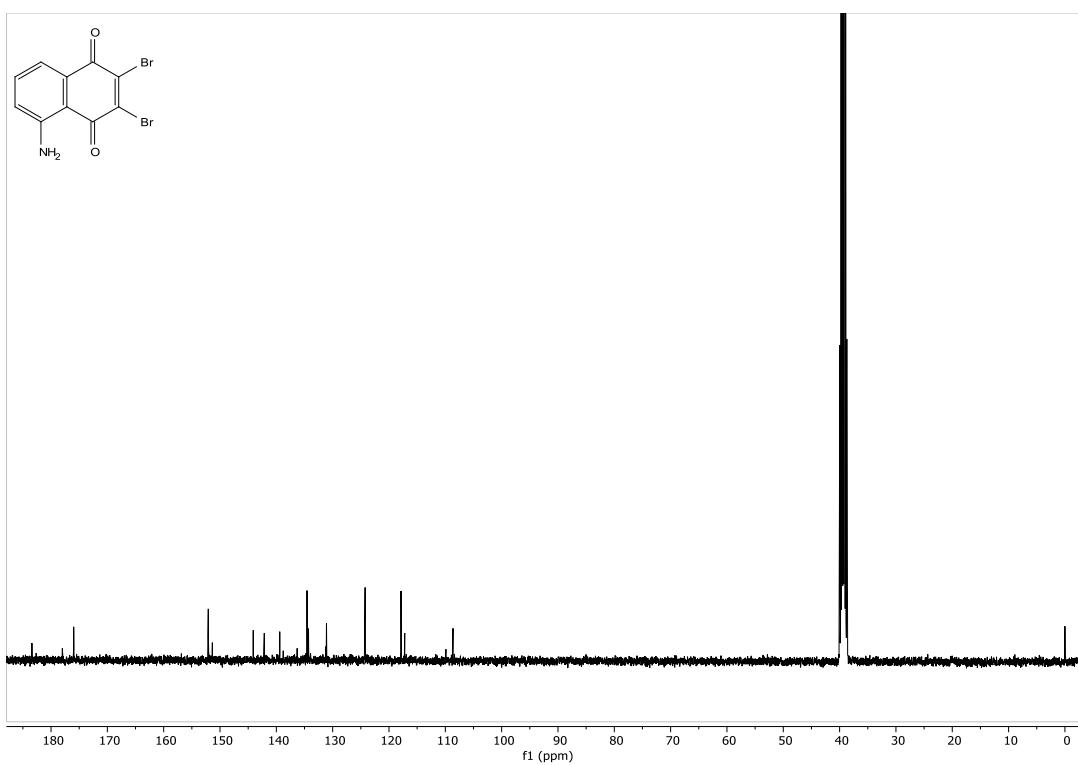
RMN de ¹H del compuesto **7a** en CDCl₃ a 400 MHz



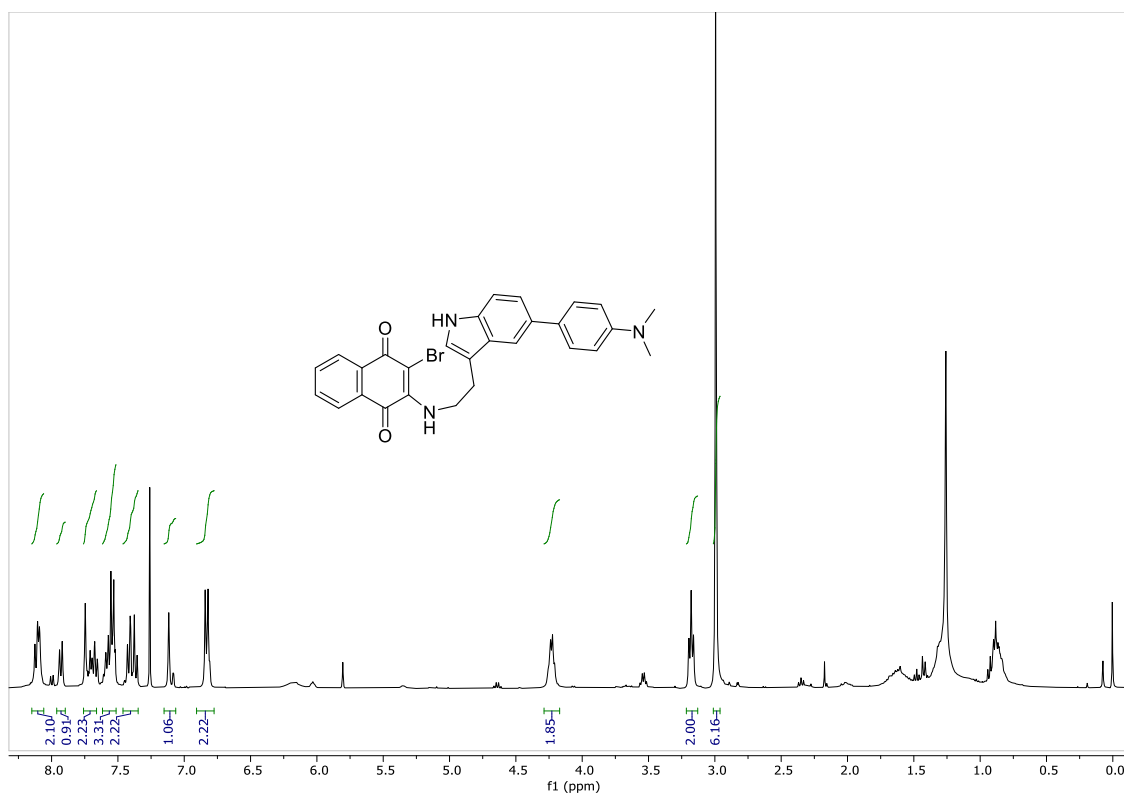
RMN de ¹³C del compuesto **7a** en CDCl₃ a 100 MHz



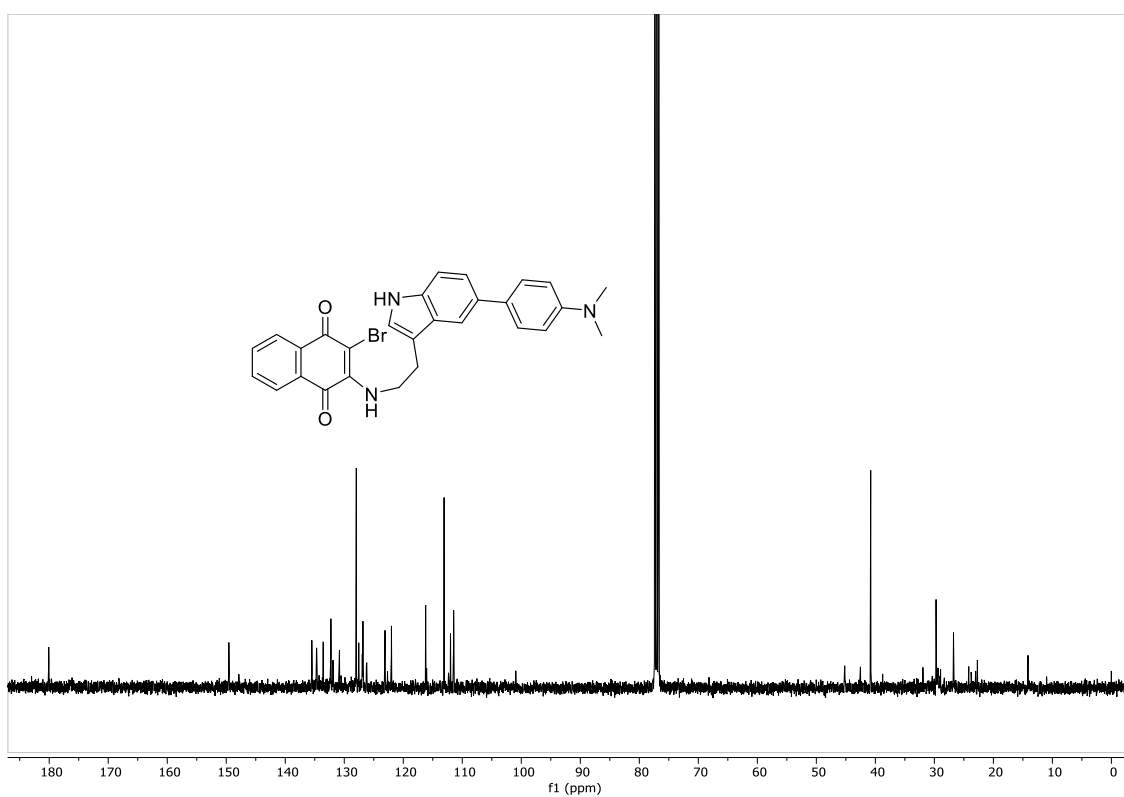
RMN de ^1H del compuesto **7b** en CDCl_3 a 400 MHz



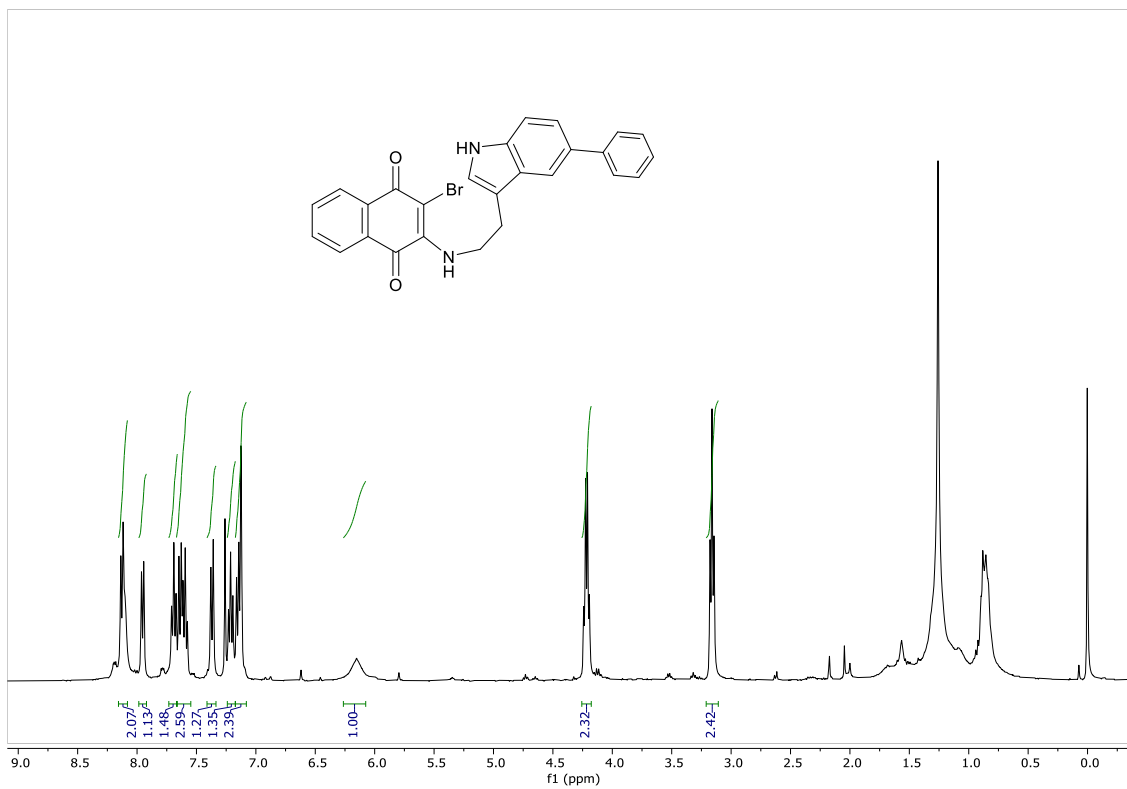
RMN de ^{13}C del compuesto **7b** en CDCl_3 a 100 MHz



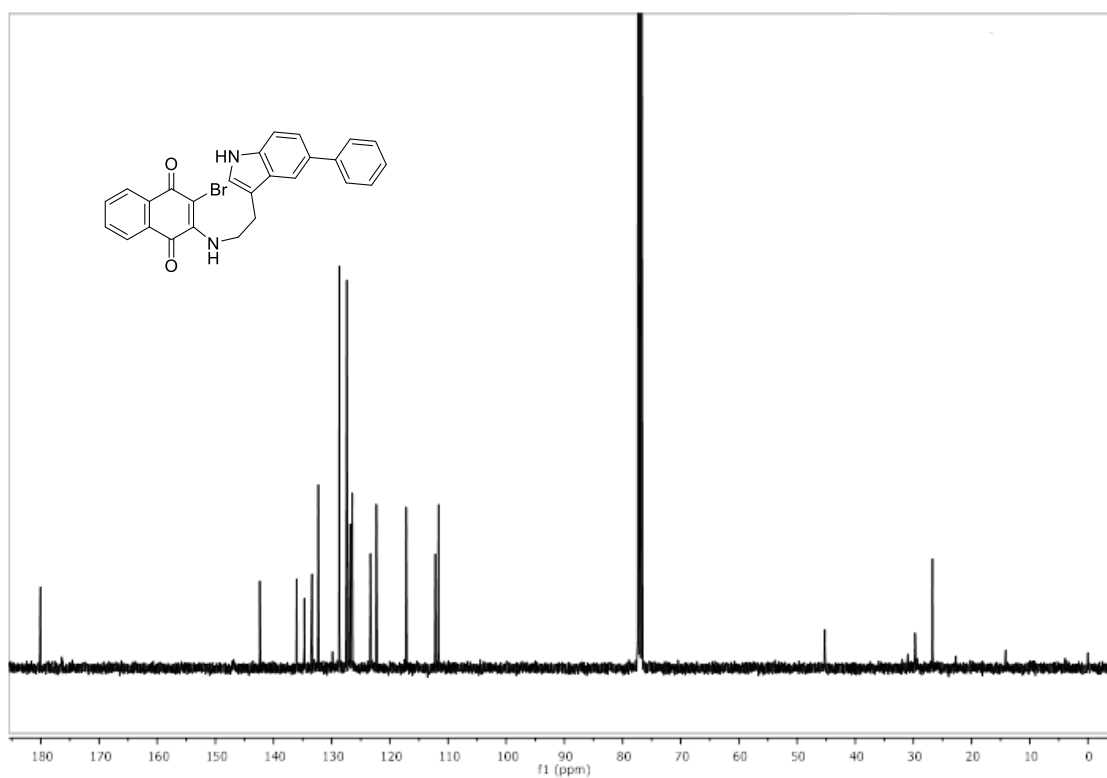
RMN de ¹H del compuesto **8a** en CDCl₃ a 400 MHz



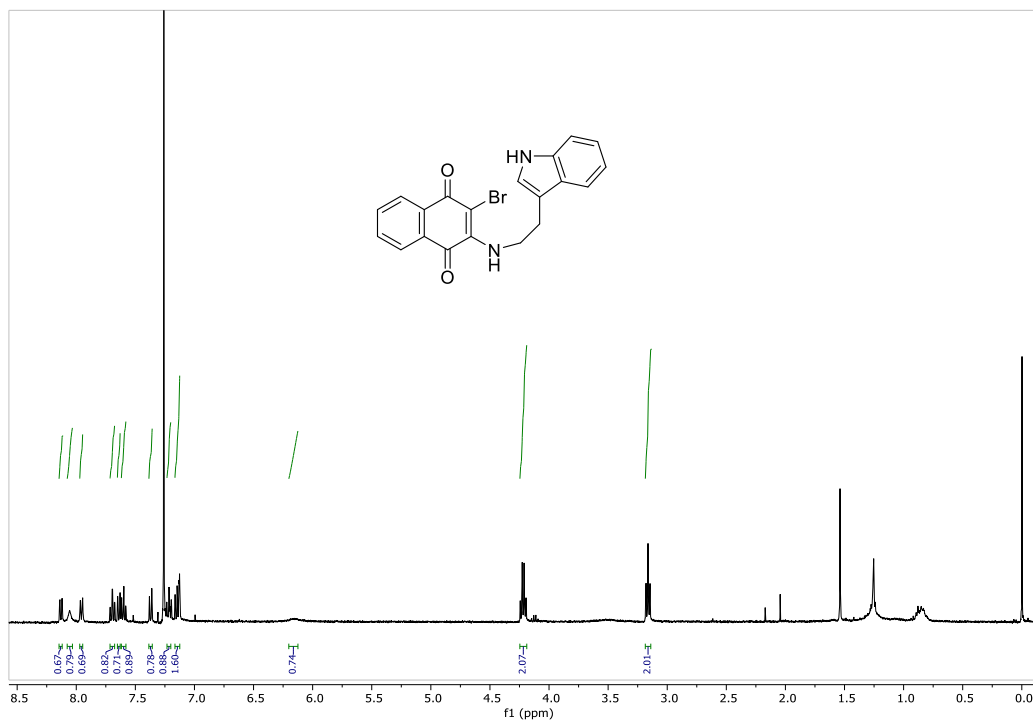
RMN de ¹³C del compuesto **8a** en CDCl₃ a 400 MHz



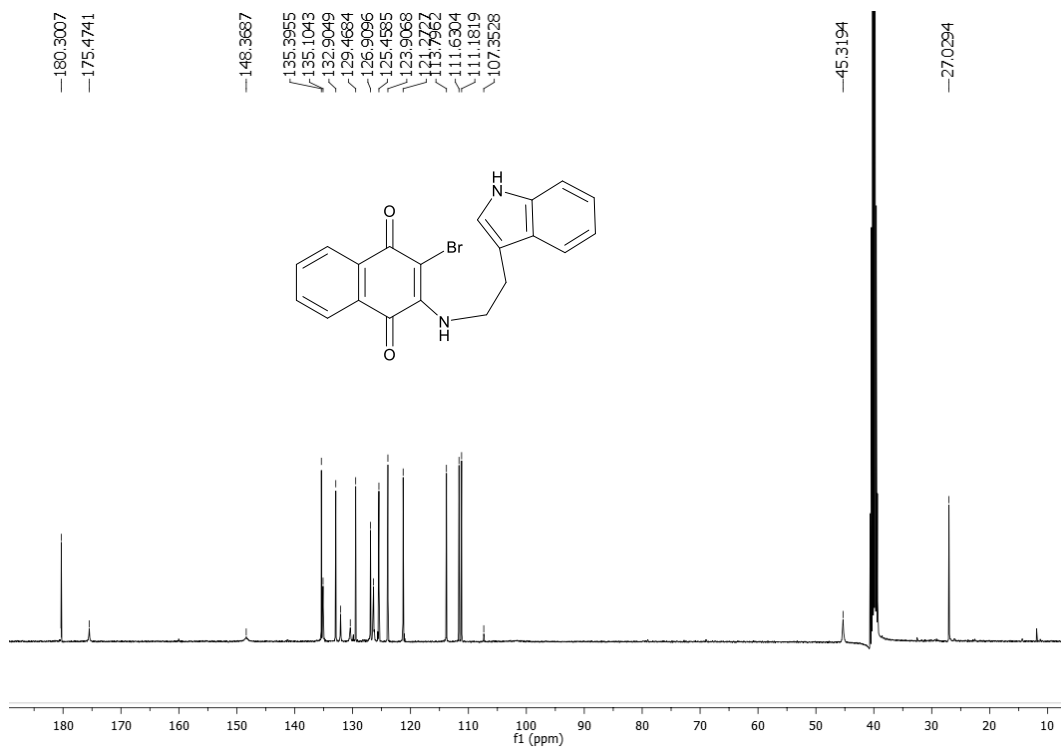
RMN de ^1H del compuesto **8b** en CDCl₃ a 400 MHz



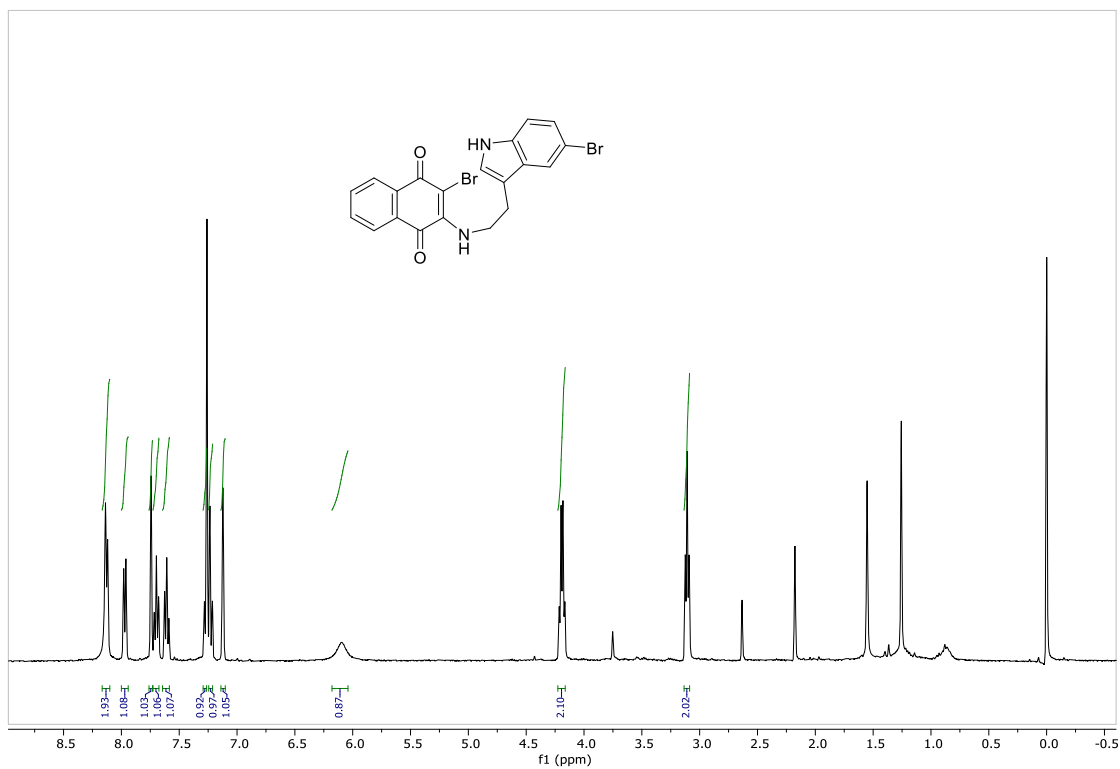
RMN de ^{13}C del compuesto **8b** en CDCl₃ a 100 MHz



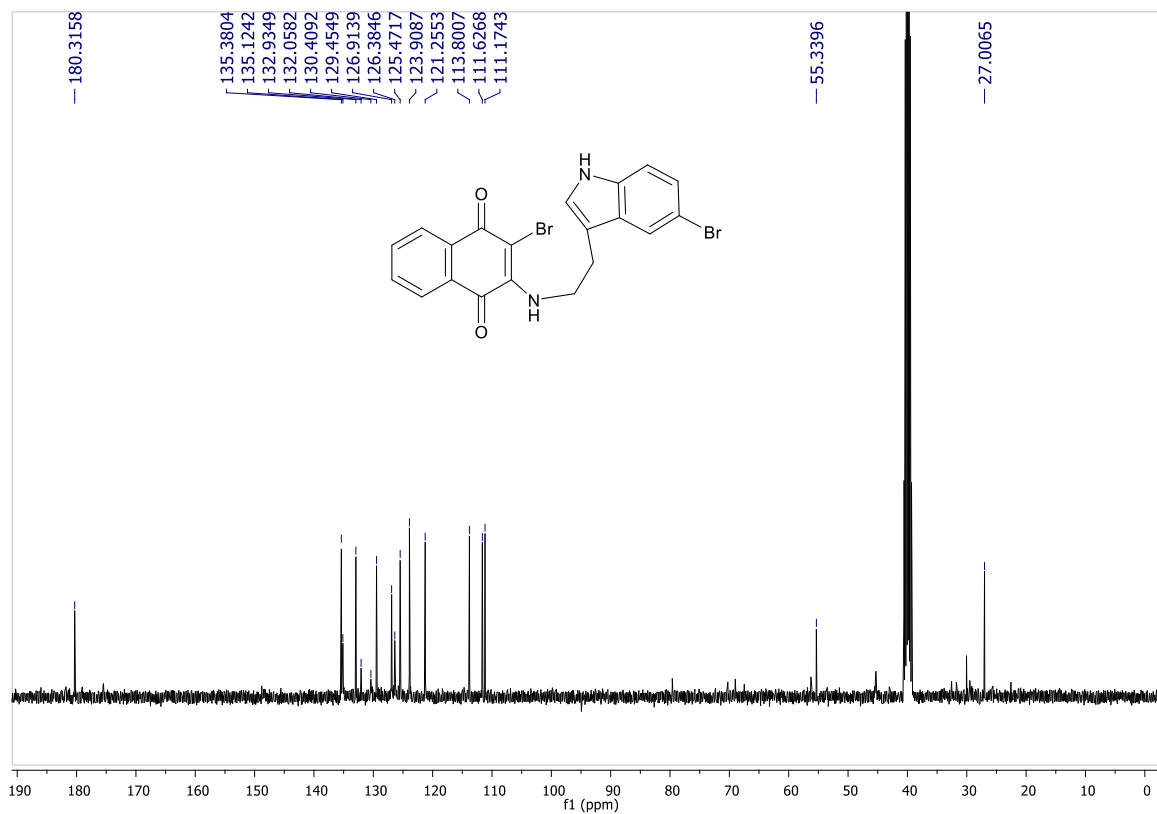
RMN de ^1H del compuesto **8c** en DMSO-d_6 a 400 MHz



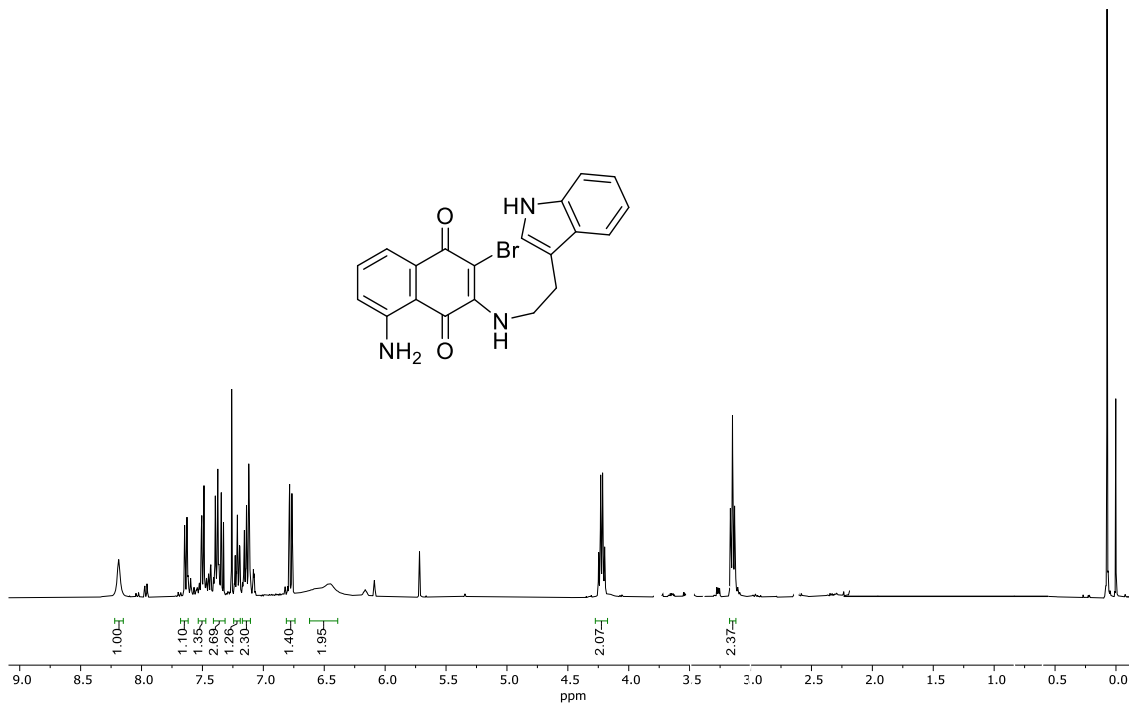
RMN de ^{13}C del compuesto **8c** en DMSO-d_6 a 100 MHz



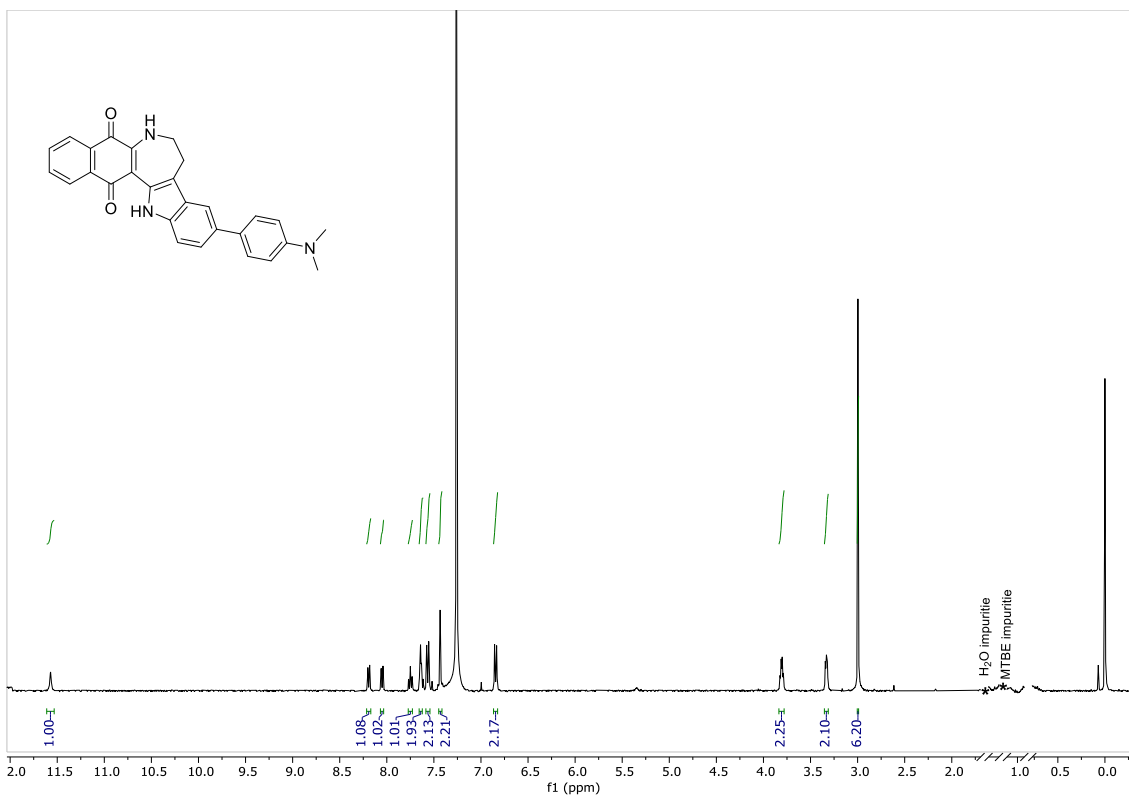
RMN de ^1H del compuesto **8d** en DMSO- d_6 a 400 MHz



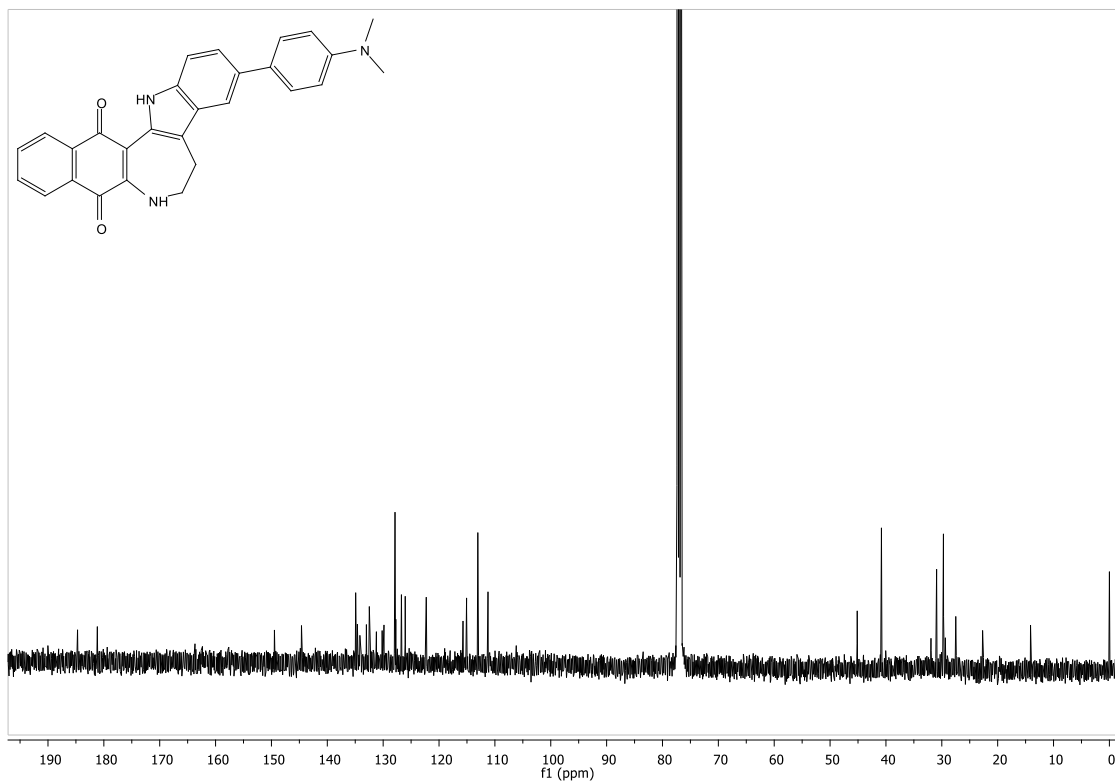
RMN de ^{13}C del compuesto **8d** en DMSO- d_6 a 100 MHz



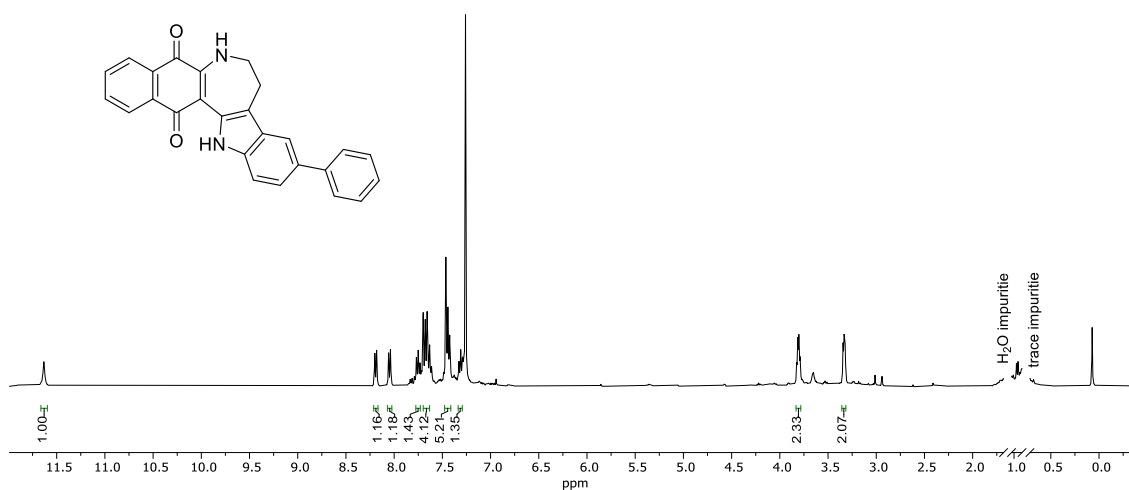
RMN de ^1H del compuesto **8e** en CDCl_3



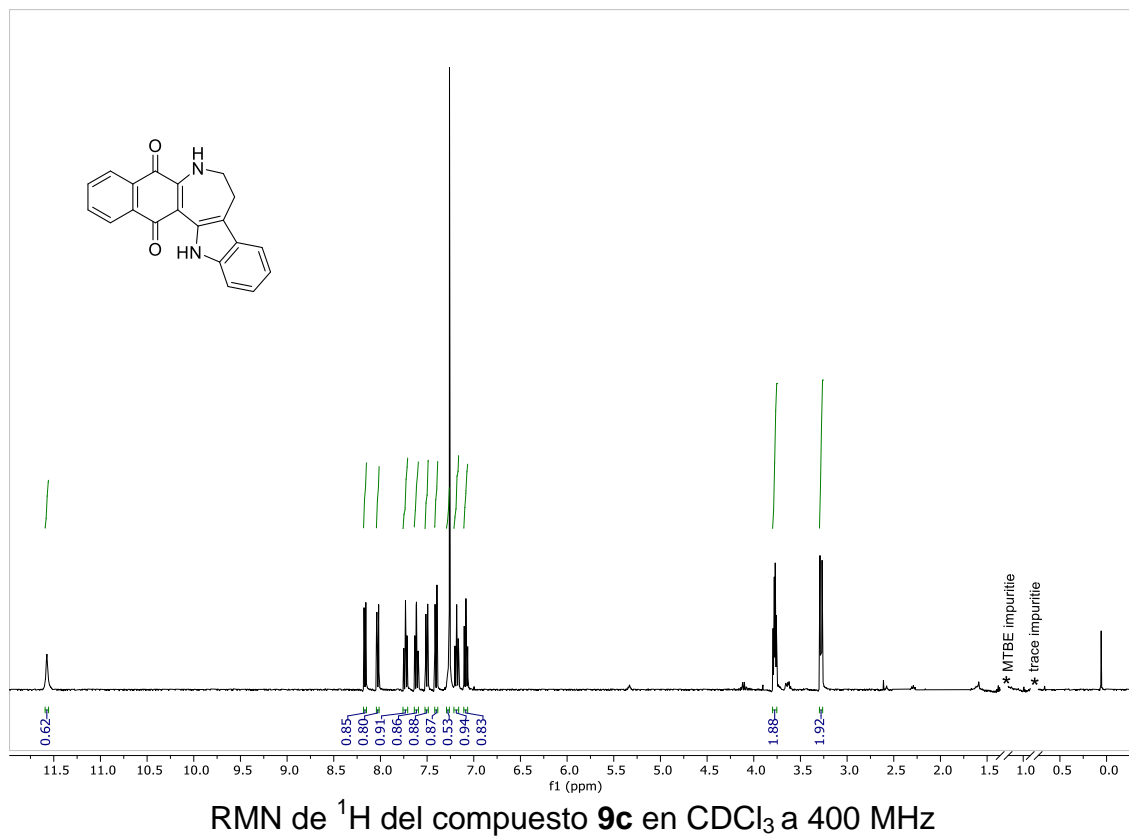
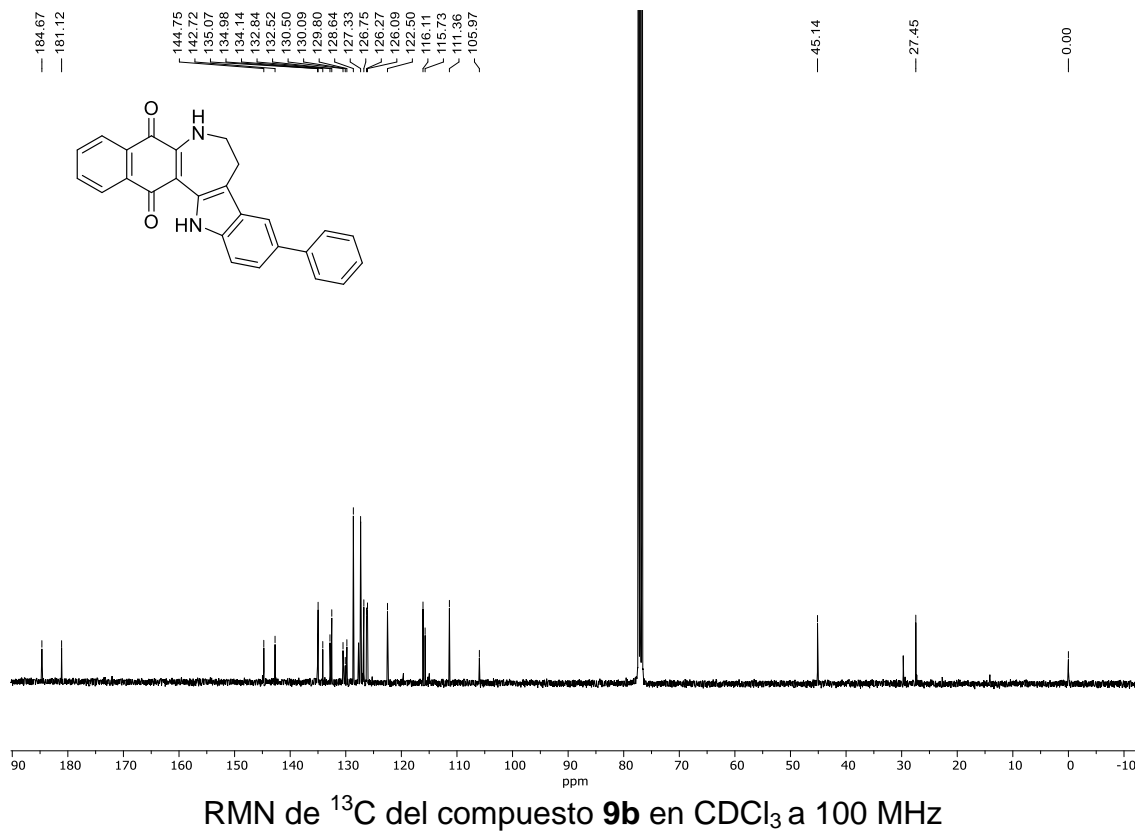
RMN de ^1H del compuesto **9a** en CDCl_3 a 400 MHz

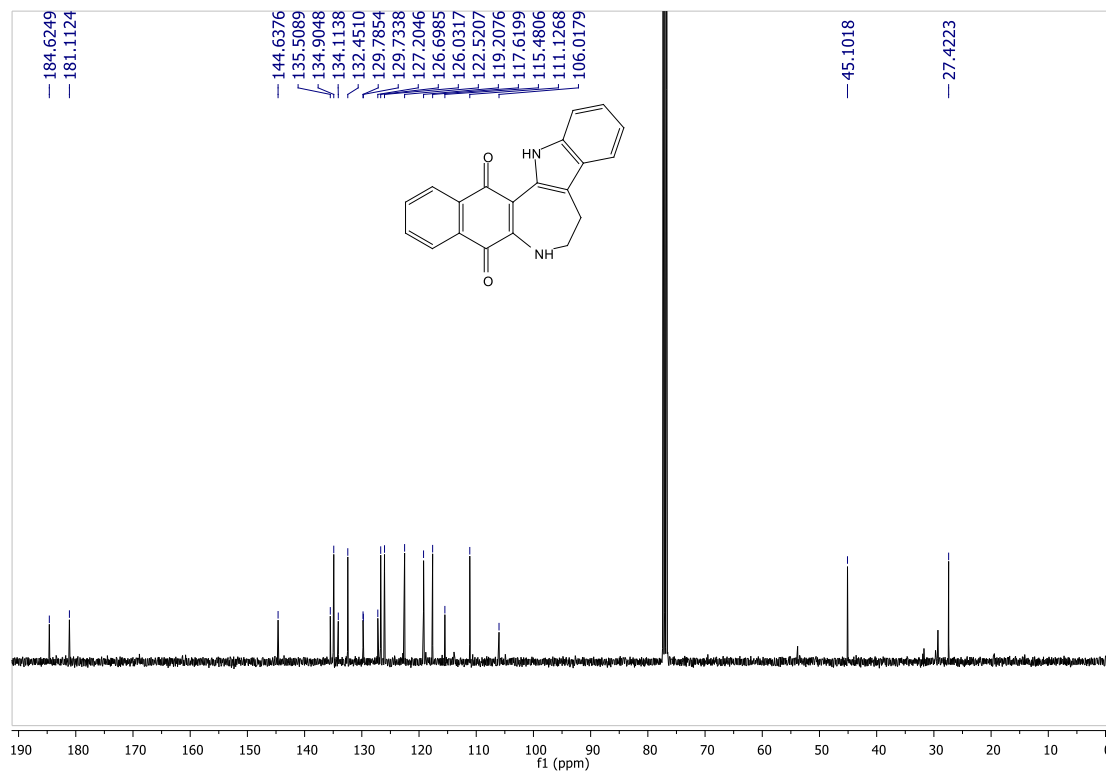


RMN de ^{13}C del compuesto **9a** en CDCl_3 a 100 MHz

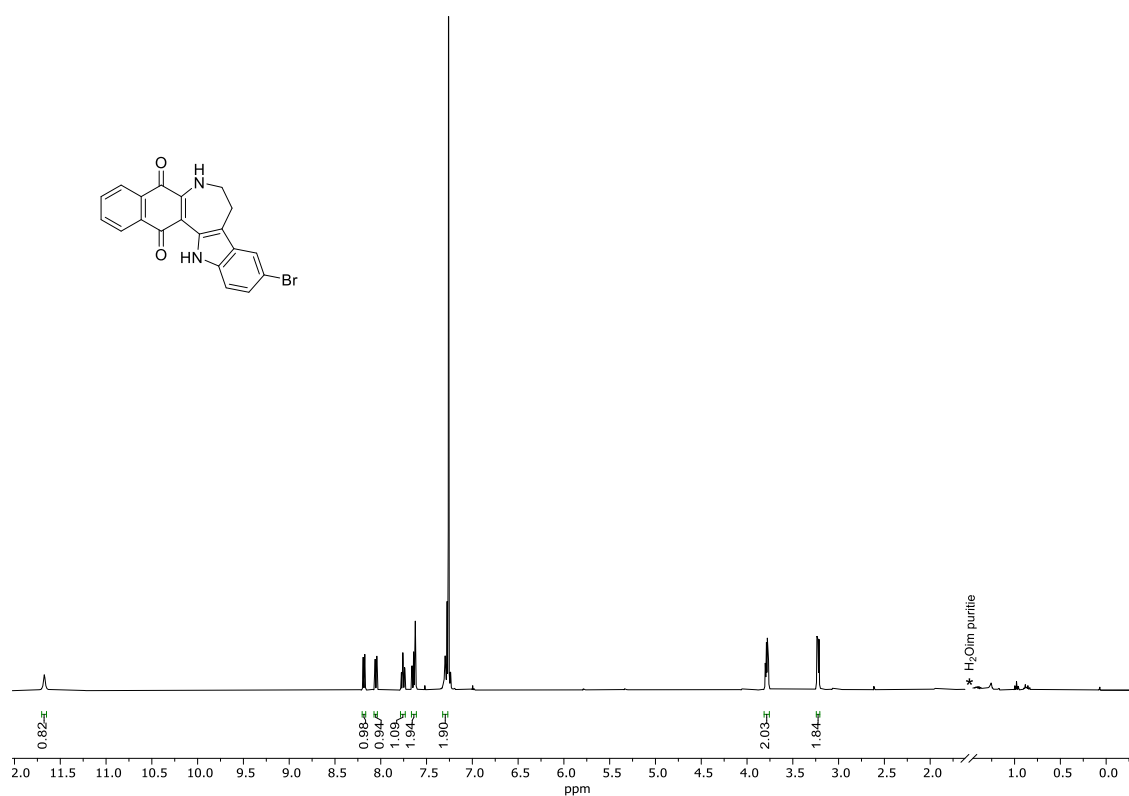


RMN de ^1H del compuesto **9b** en CDCl_3 a 400 MHz

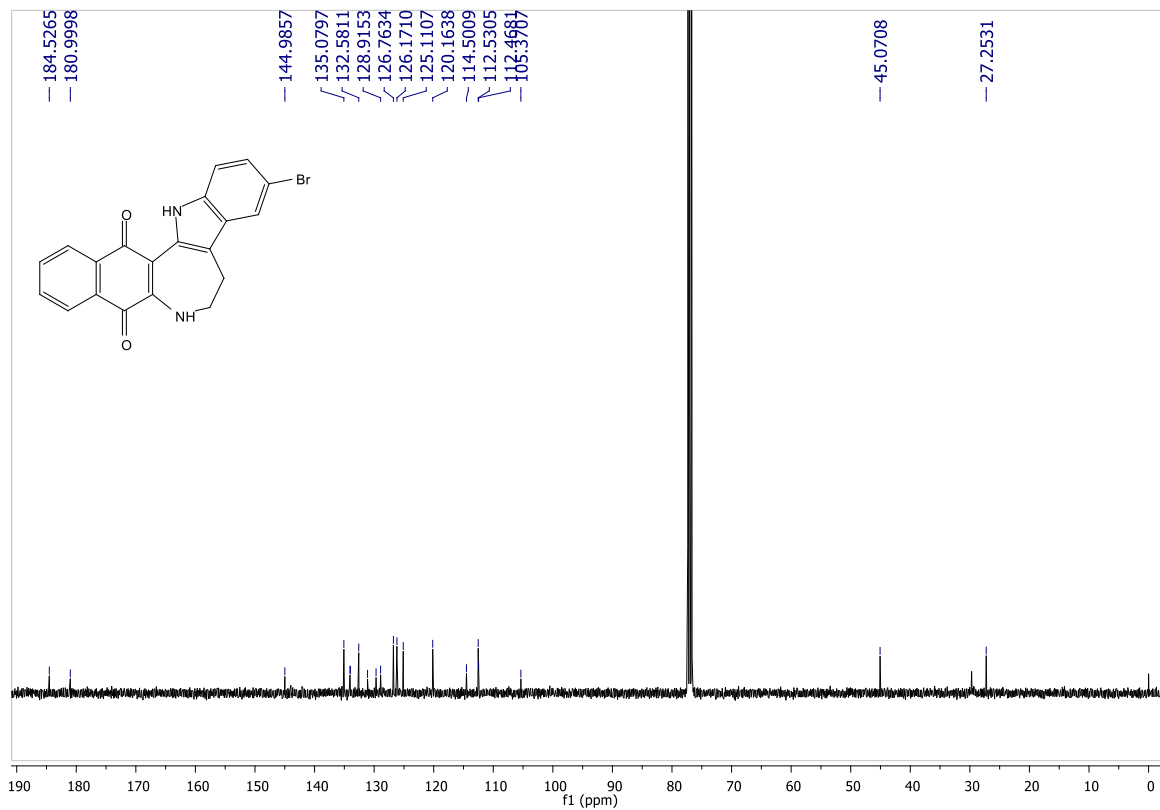




RMN de ^{13}C del compuesto **9c** en CDCl_3 a 100 MHz

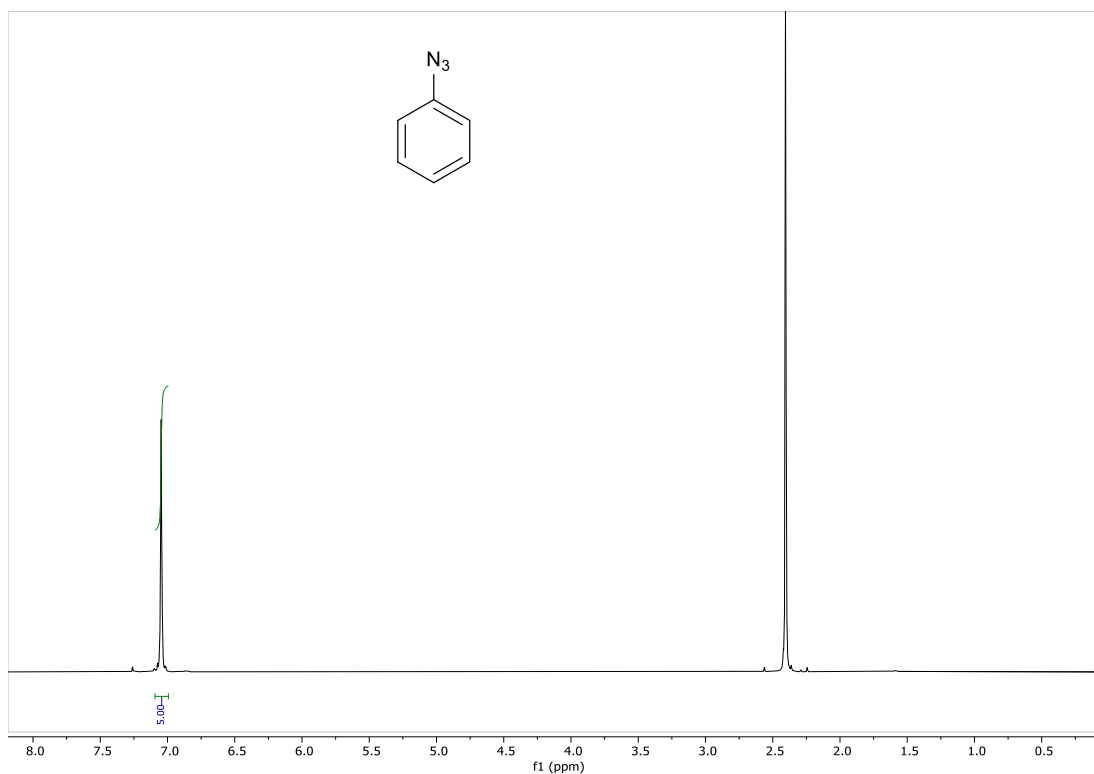


RMN de ^1H del compuesto **9d** en CDCl_3 a 400 MHz

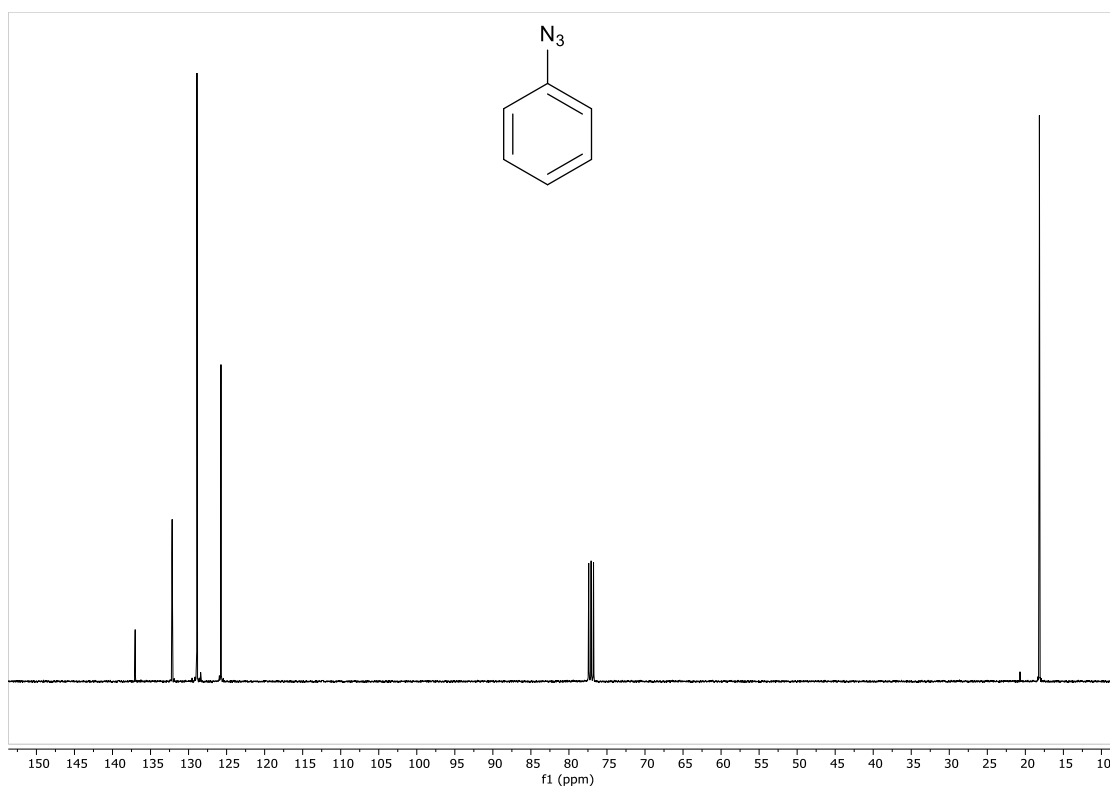


RMN de ^{13}C del compuesto **9d** en CDCl_3 a 100 MHz

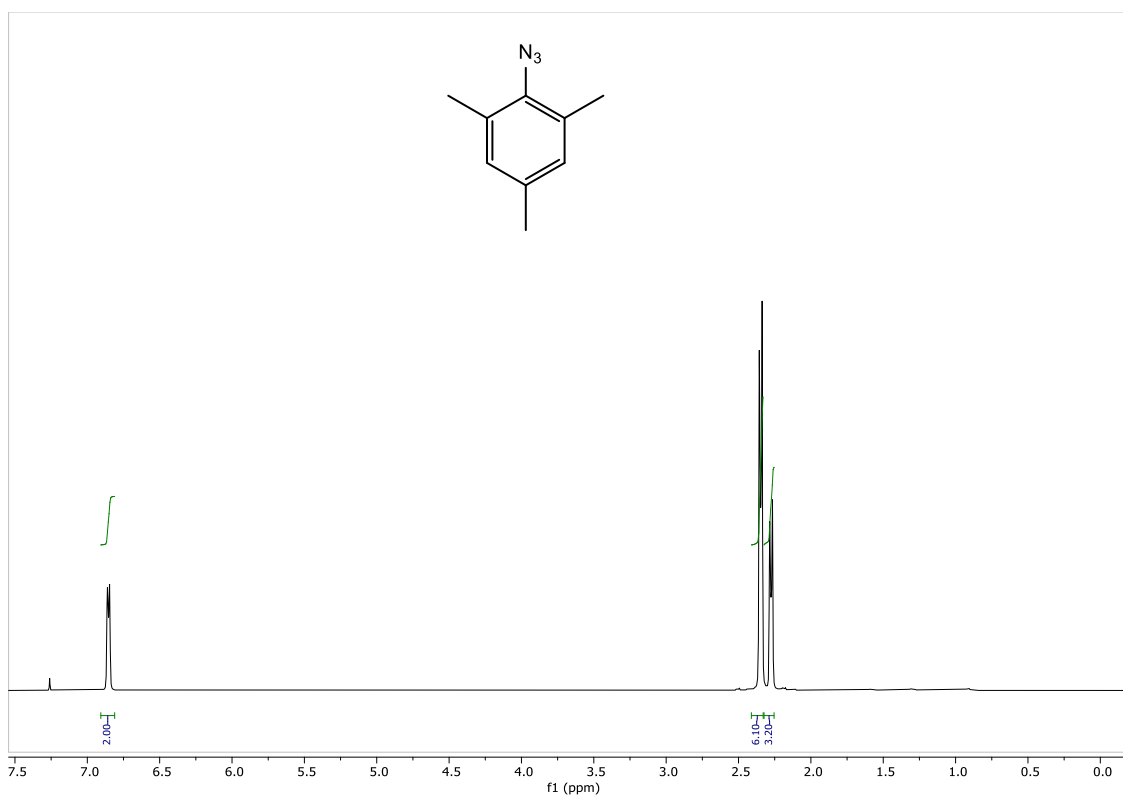
CAPÍTULO II



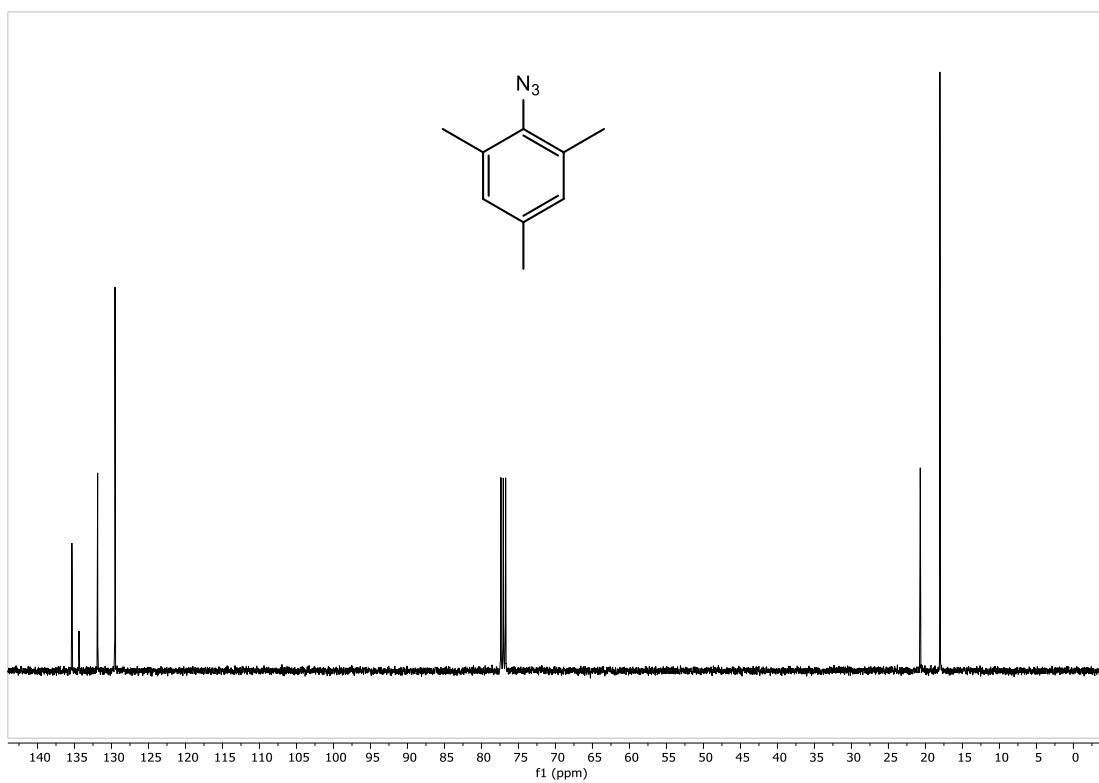
RMN de ^1H del compuesto **5a** en CDCl_3 a 400 MHz



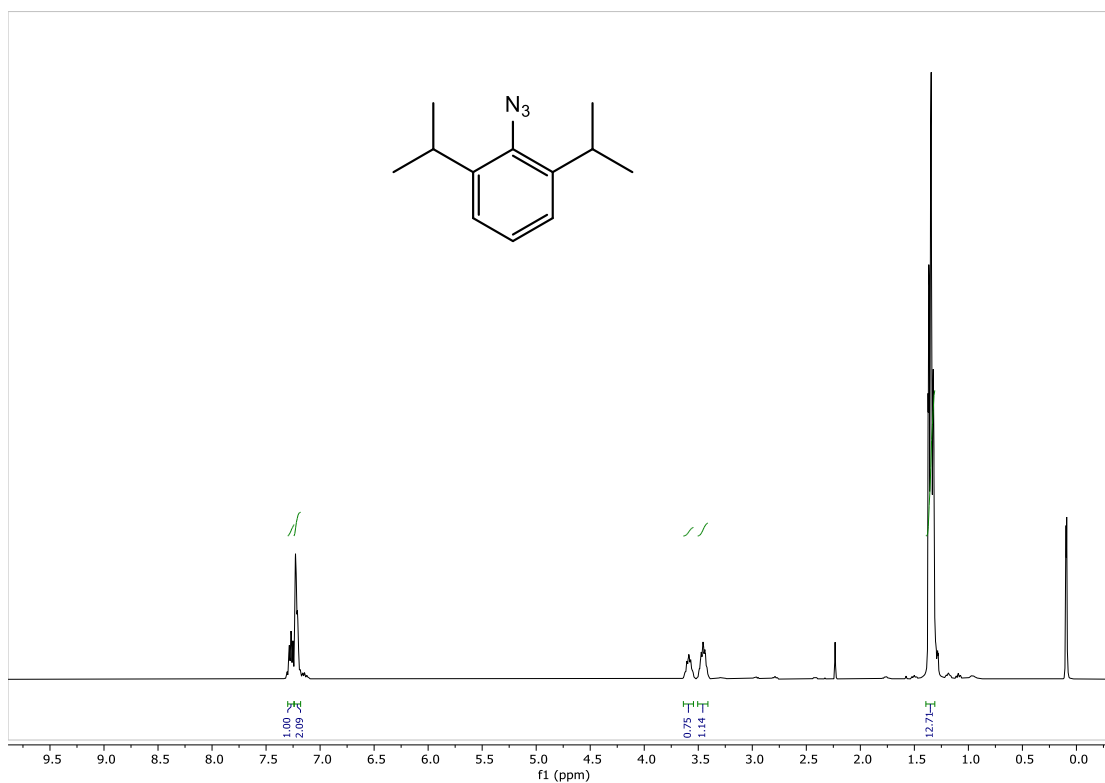
RMN de ^{13}C del compuesto **5a** en CDCl_3 a 100 MHz



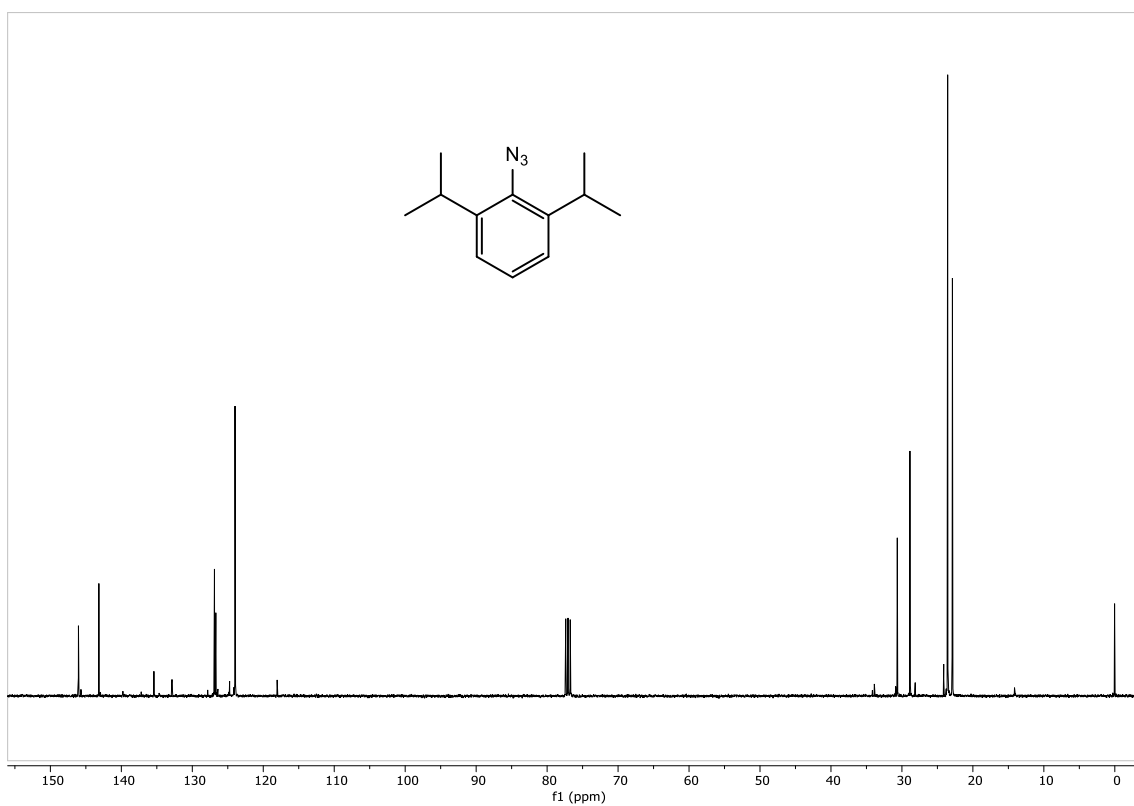
RMN de ^1H del compuesto **5b** en CDCl_3 a 400 MHz



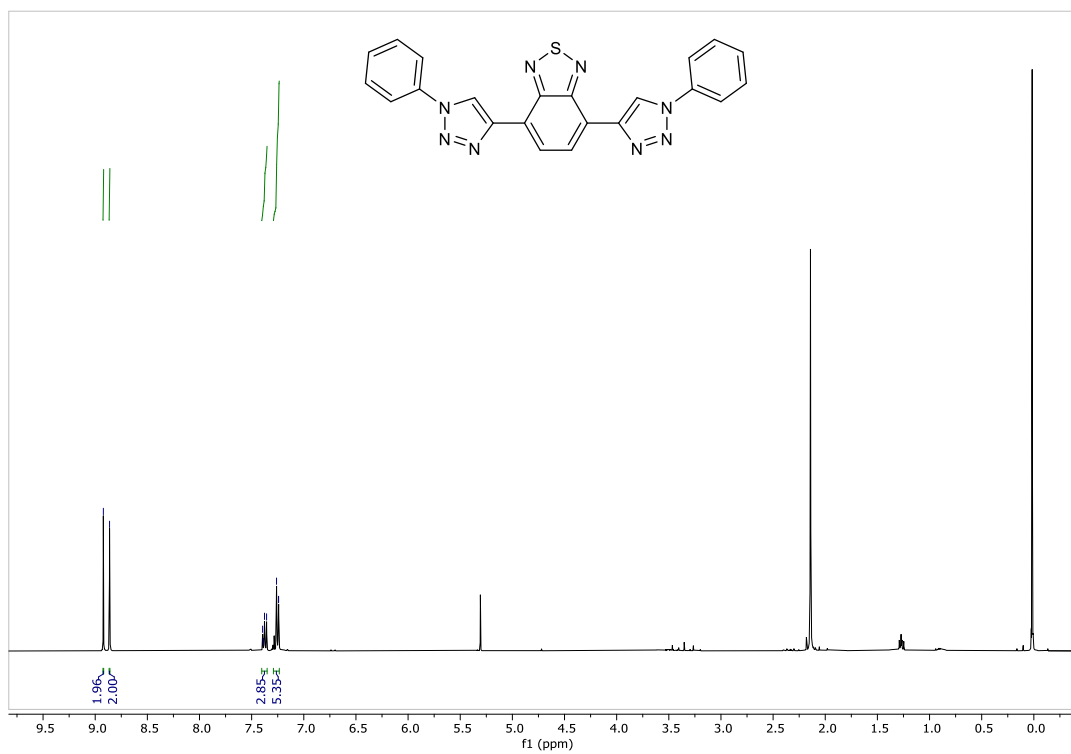
RMN de ^{13}C del compuesto **5b** en CDCl_3 a 100 MHz



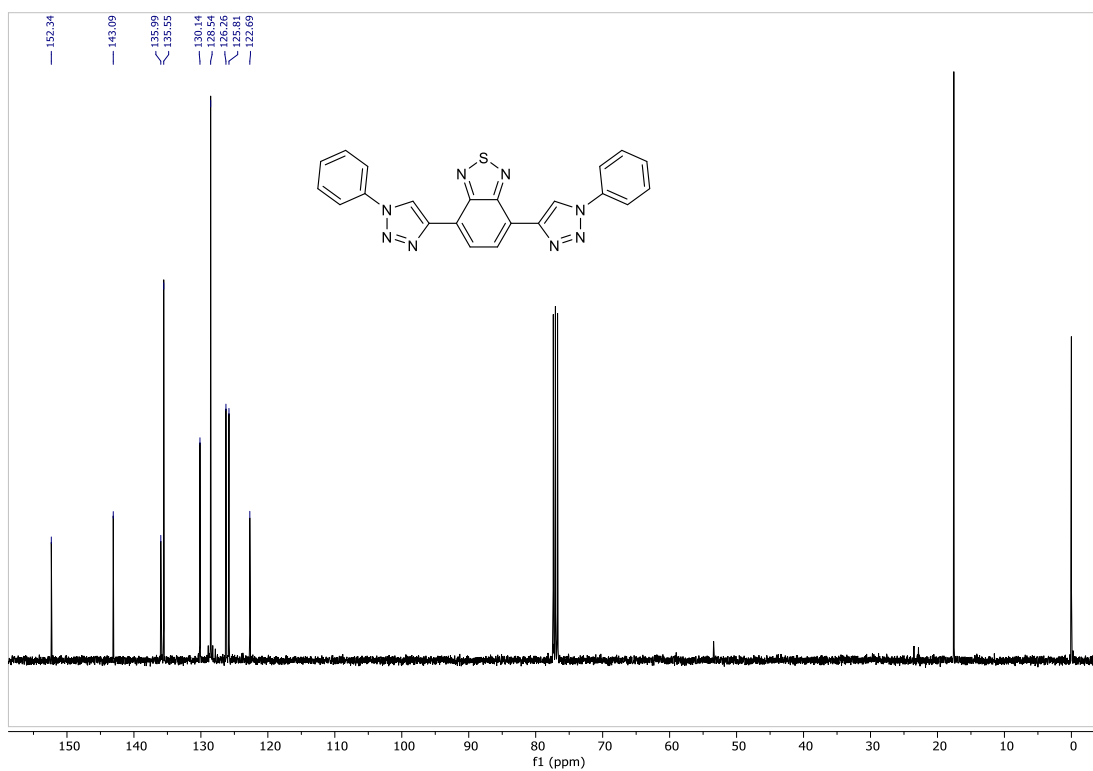
RMN de ¹H del compuesto **5c** en CDCl₃ a 400 MHz



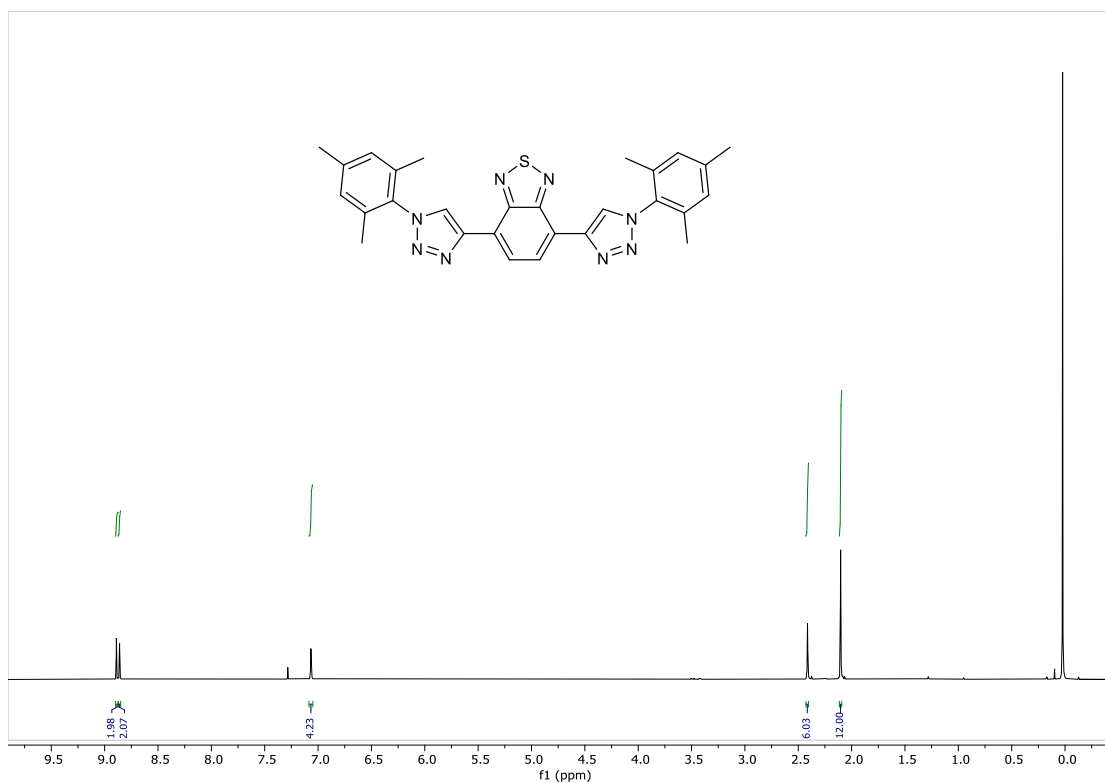
RMN de ¹³C del compuesto **5c** en CDCl₃ a 100 MHz



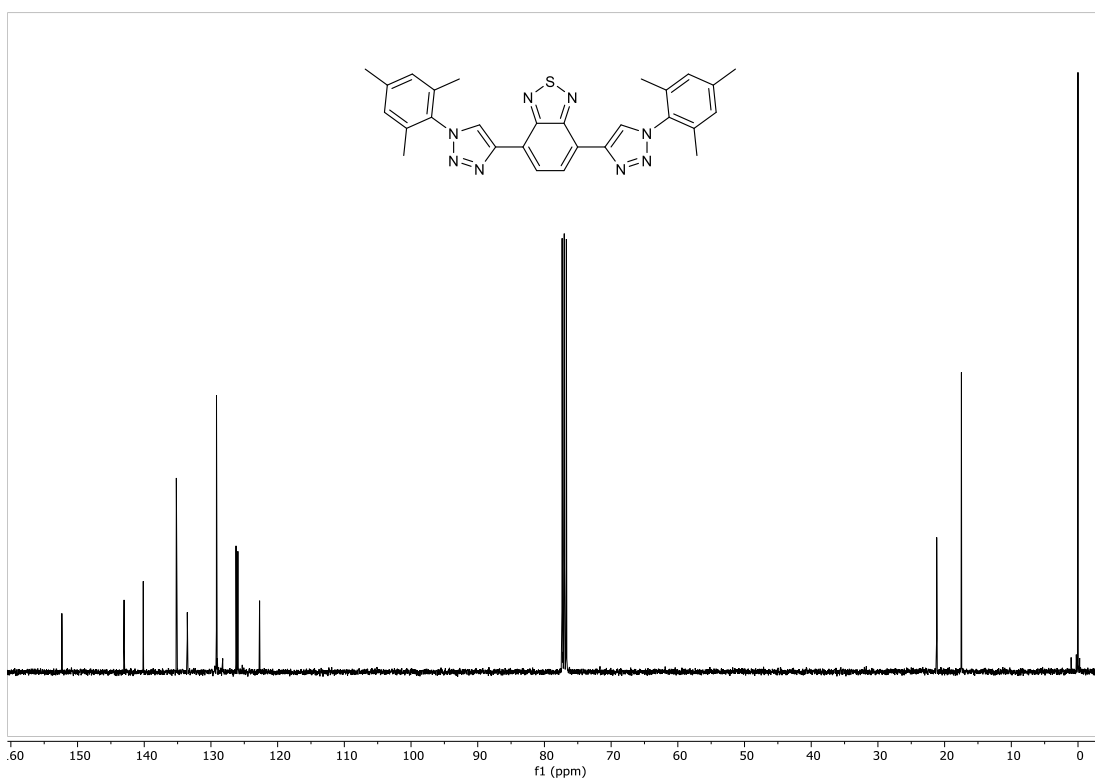
RMN de ^1H del compuesto **6a** en CDCl_3 a 400 MHz



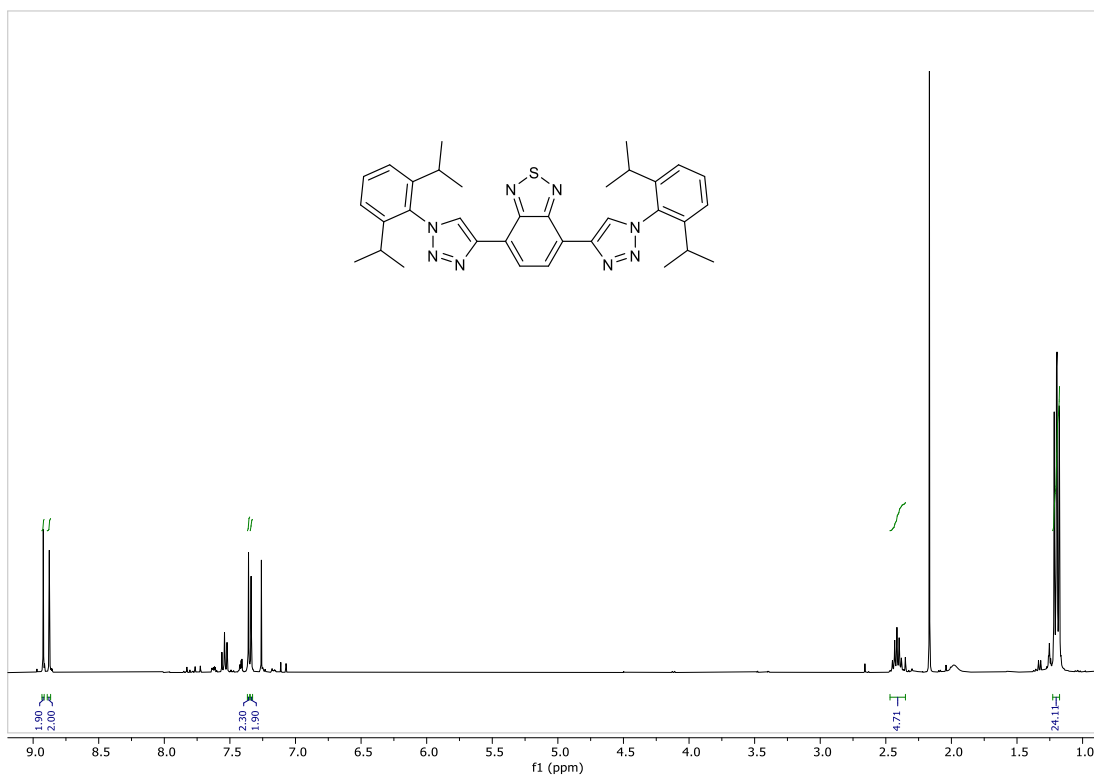
RMN de ^{13}C del compuesto **6a** en CDCl_3 a 100 MHz



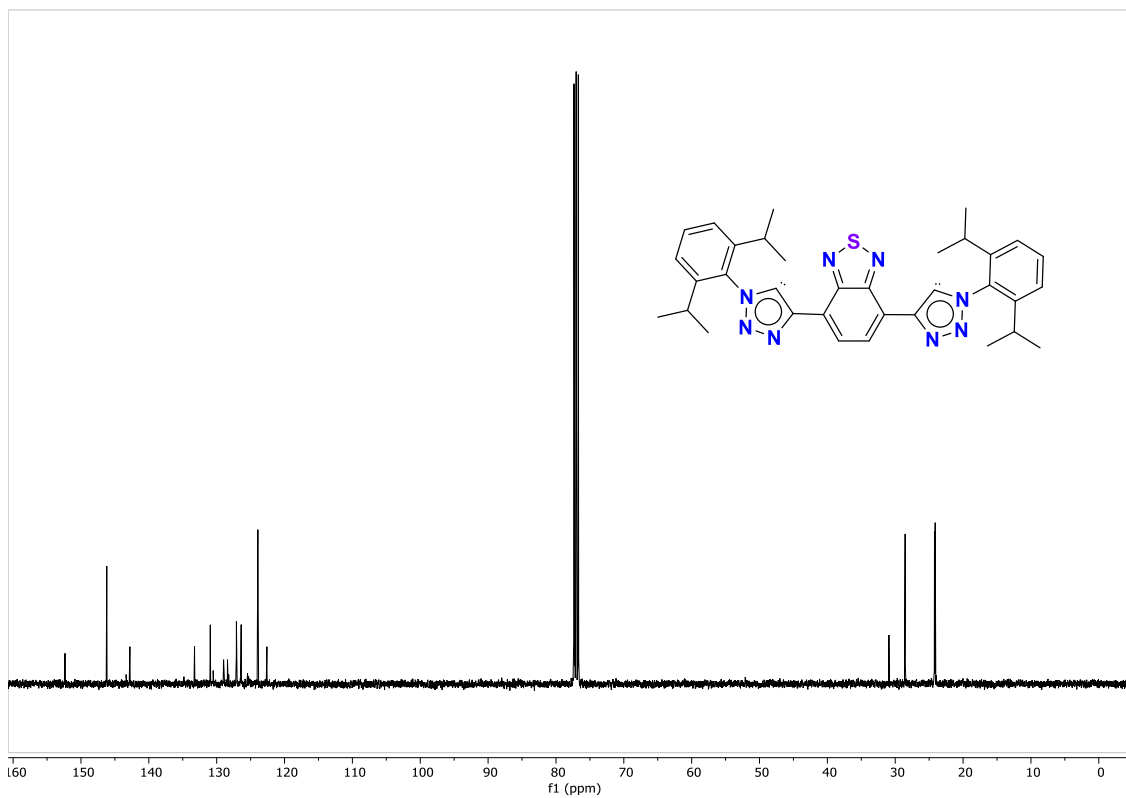
RMN de ^1H del compuesto **6b** en CDCl_3 a 400 MHz



RMN de ^{13}C del compuesto **6b** en CDCl_3 a 100 MHz

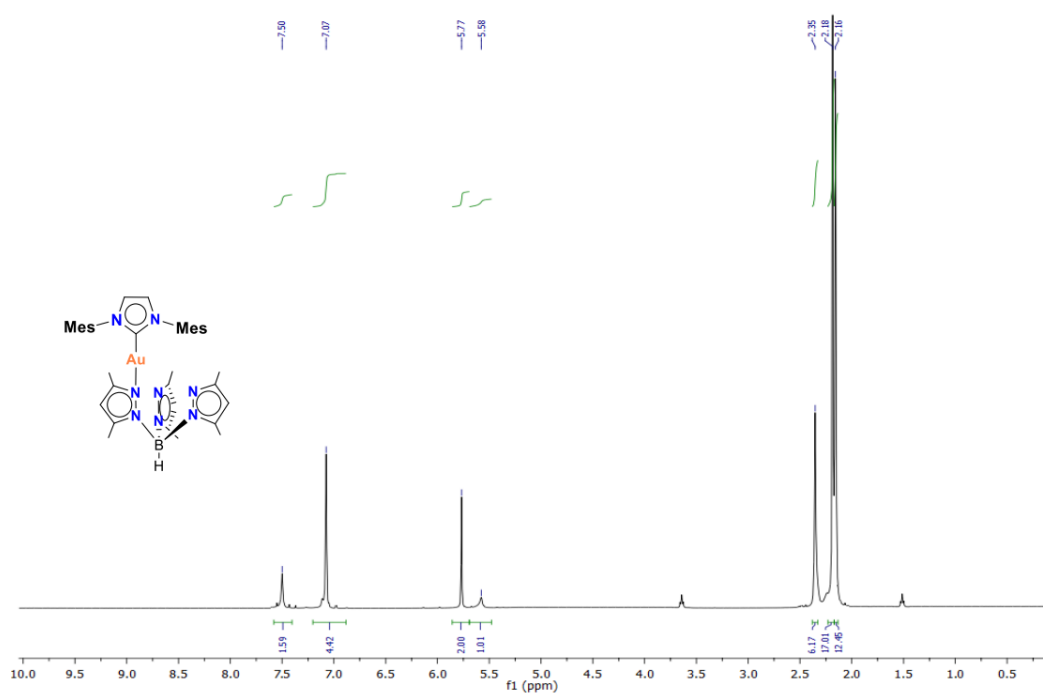


RMN de ^1H del compuesto **6c** en CDCl_3 a 400 MHz

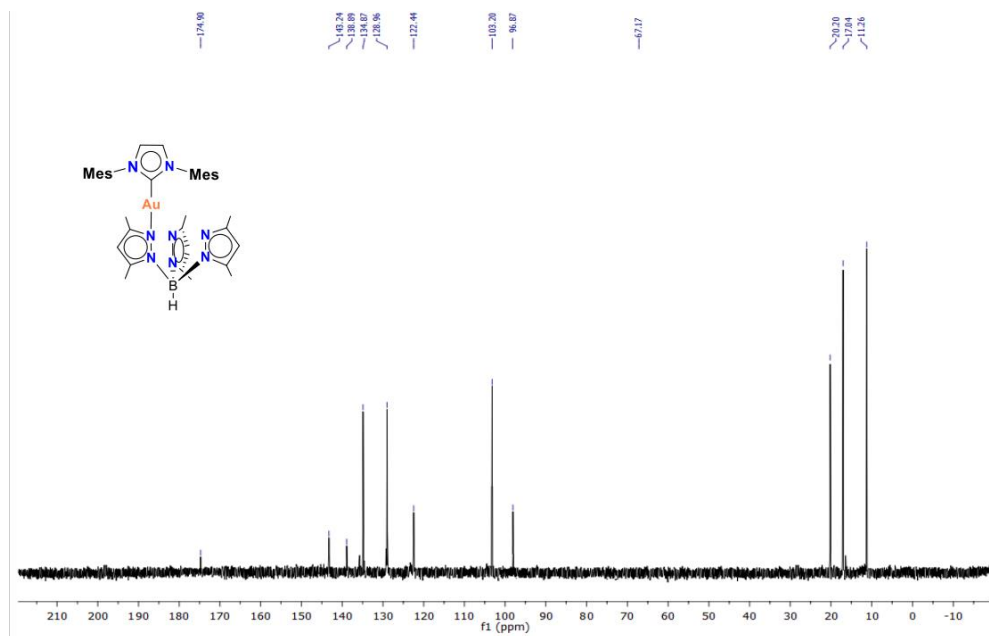


RMN de ^{13}C del compuesto **6c** en CDCl_3 a 100 MHz

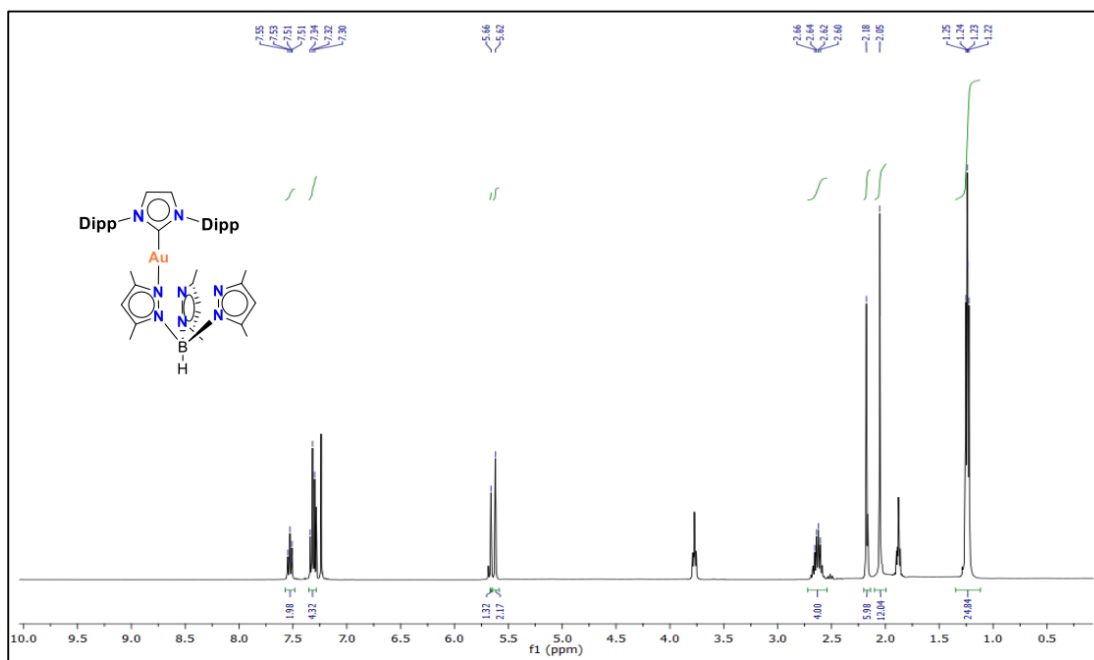
CAPÍTULO III



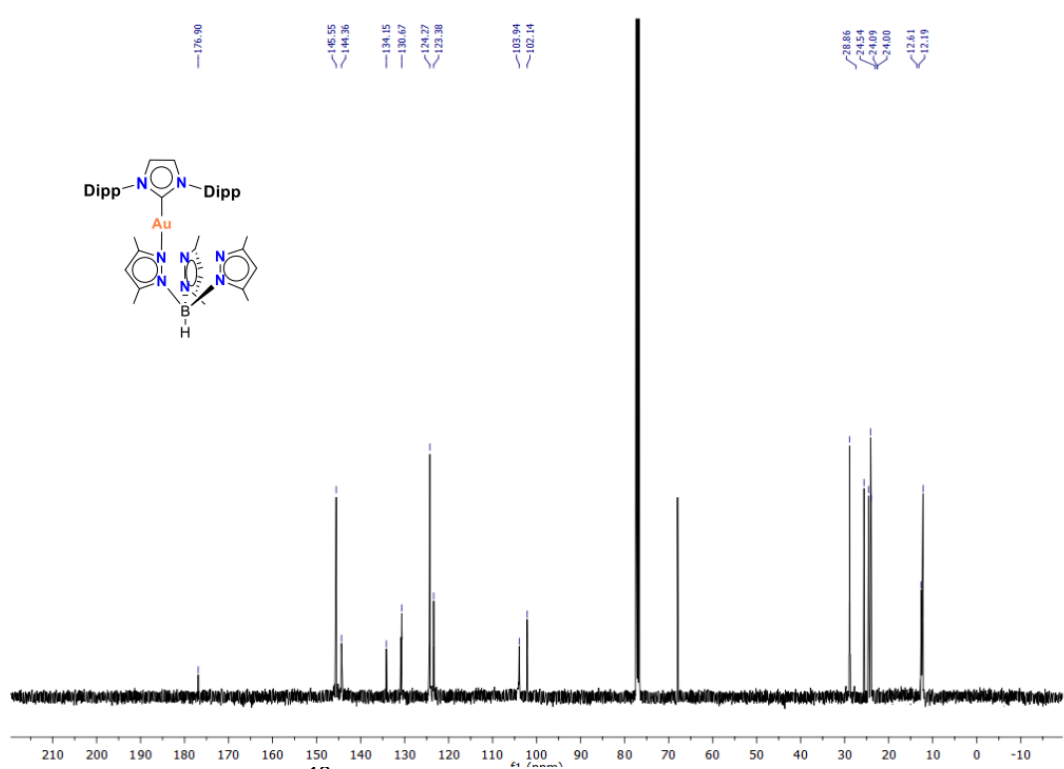
RMN de ¹H del compuesto 3 en CDCl₃ a 400 MHz



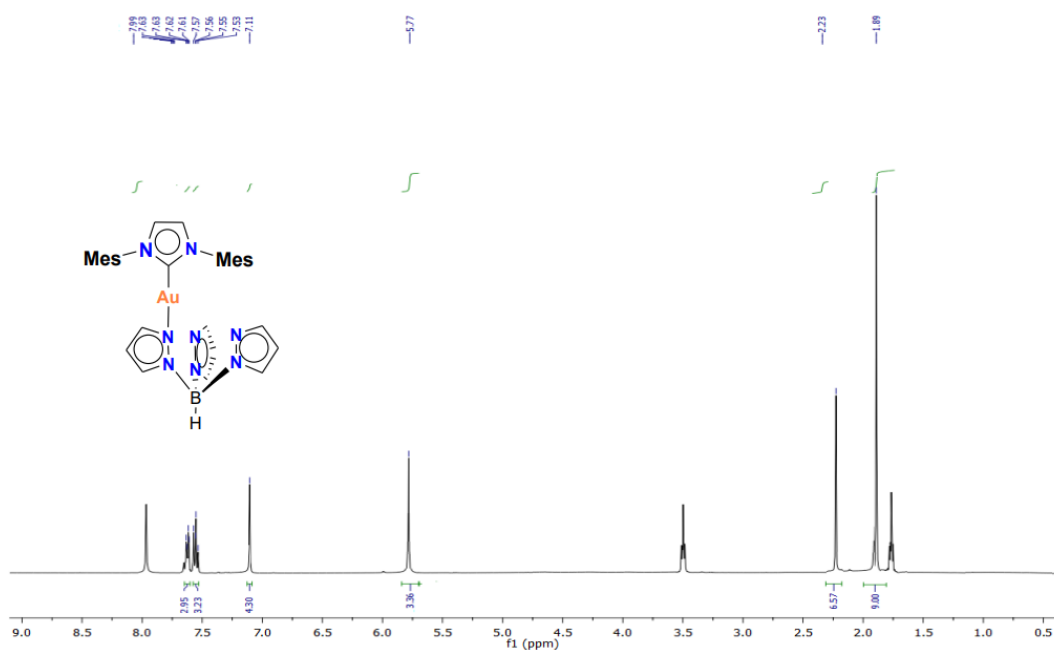
RMN de ¹³C del compuesto 3 en CDCl₃ a 100 MHz



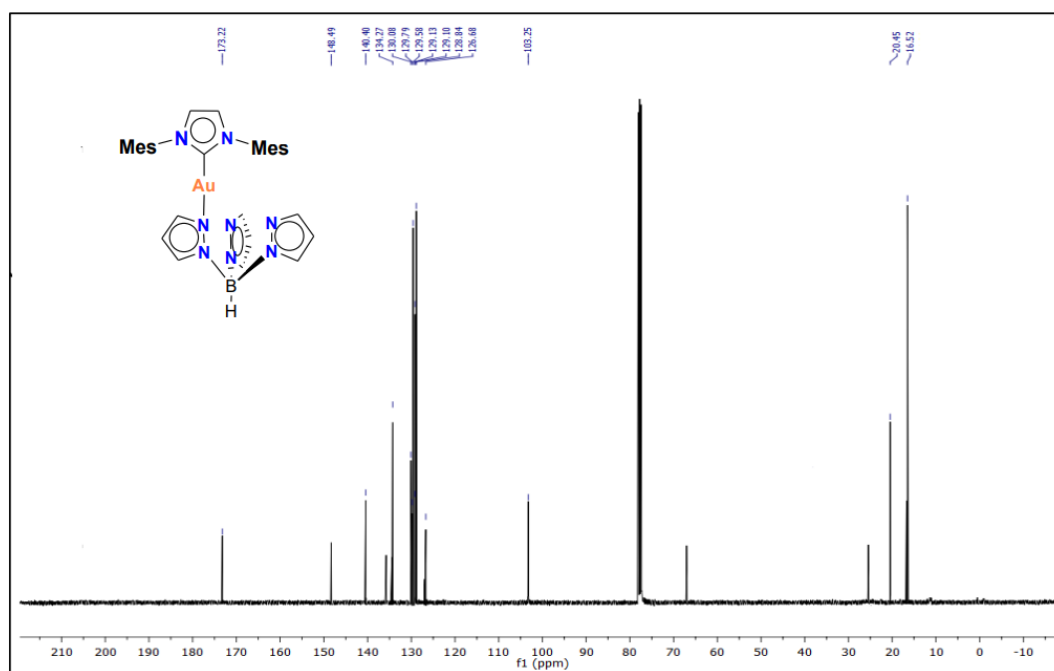
RMN de ^1H del compuesto 4 en CDCl_3 a 400 MHz



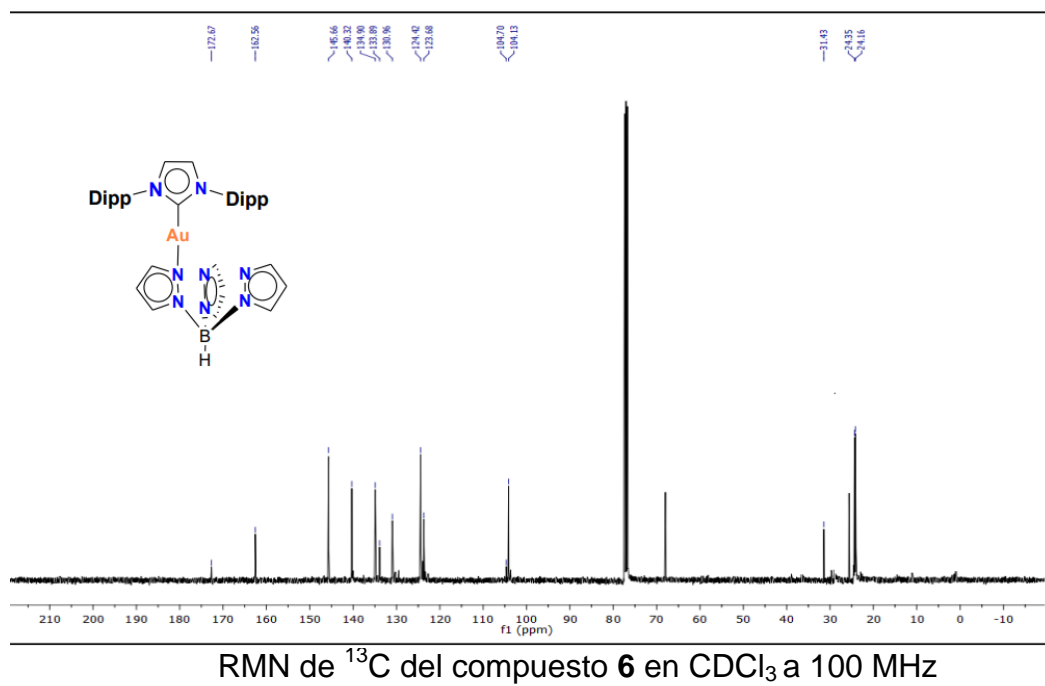
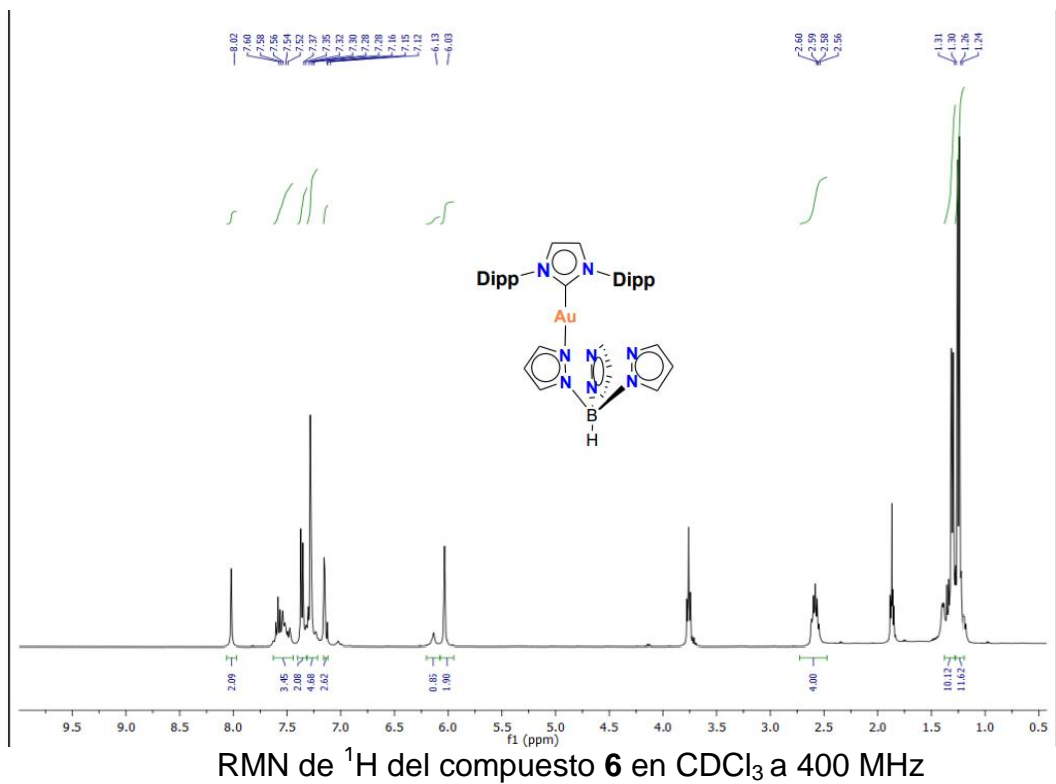
RMN de ^{13}C del compuesto 4 en CDCl_3 a 100 MHz

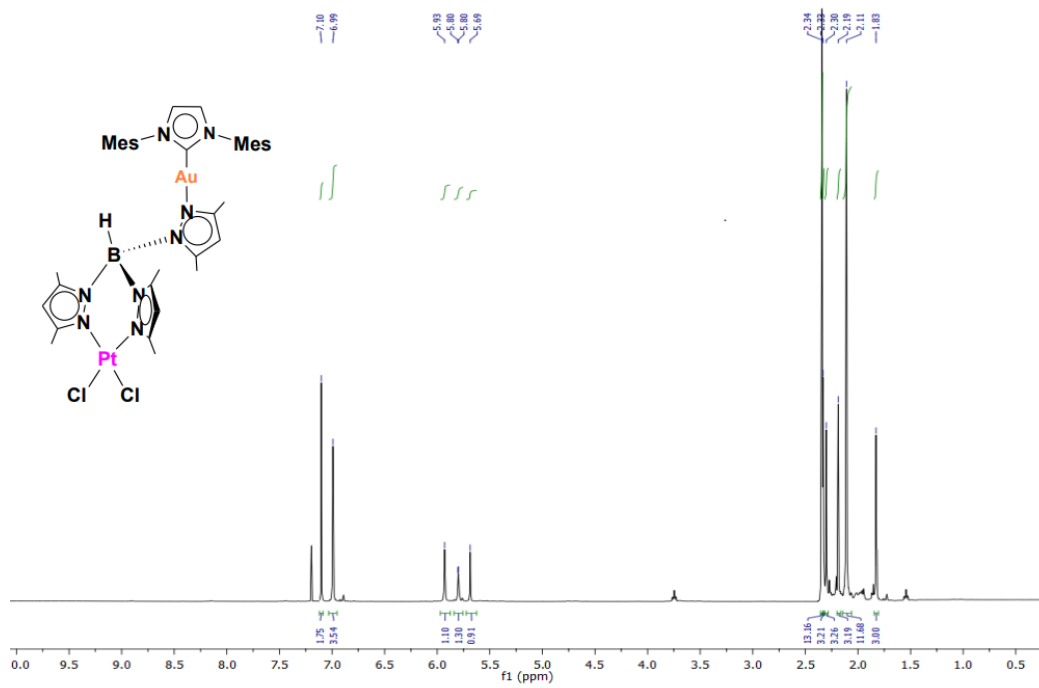


RMN de ¹H del compuesto **5** en CDCl₃ a 400 MHz

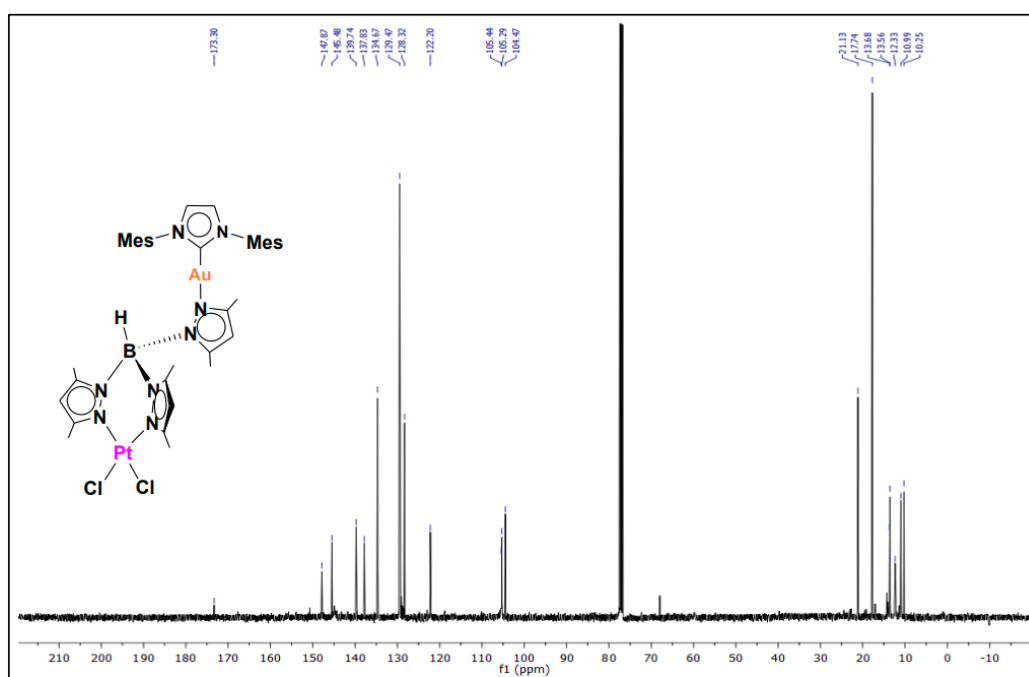


RMN de ¹³C del compuesto **5** en CDCl₃ a 100 MHz

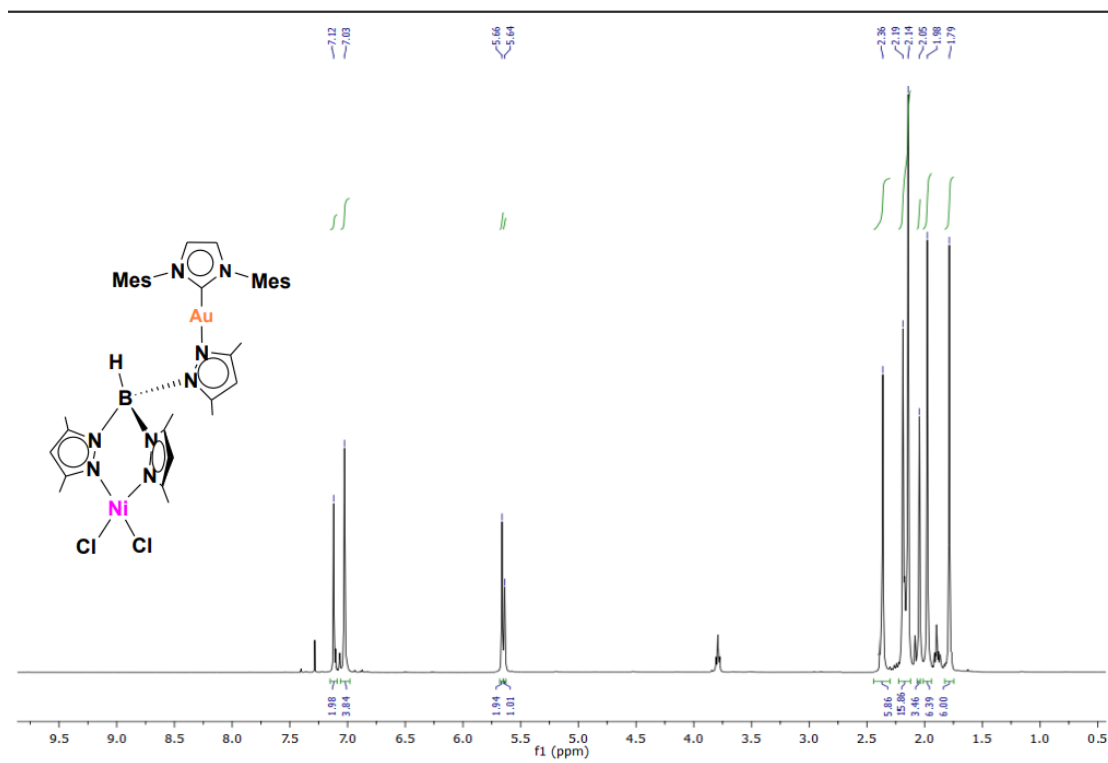




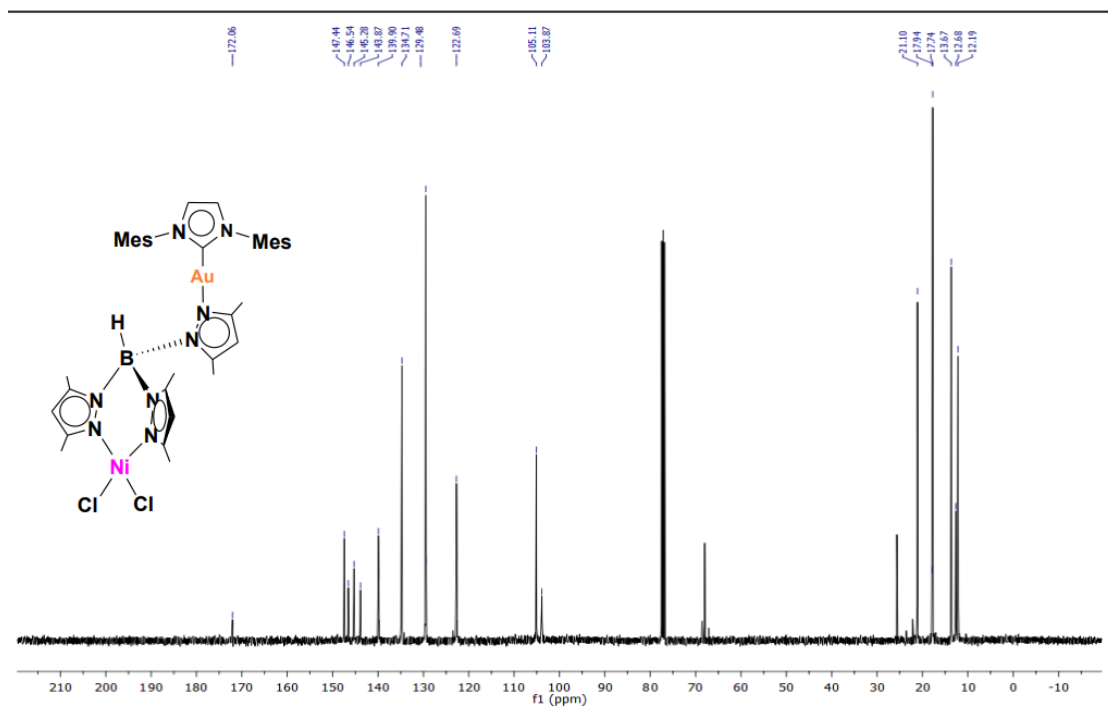
RMN de ^1H del compuesto **7** en CDCl_3 a 400 MHz



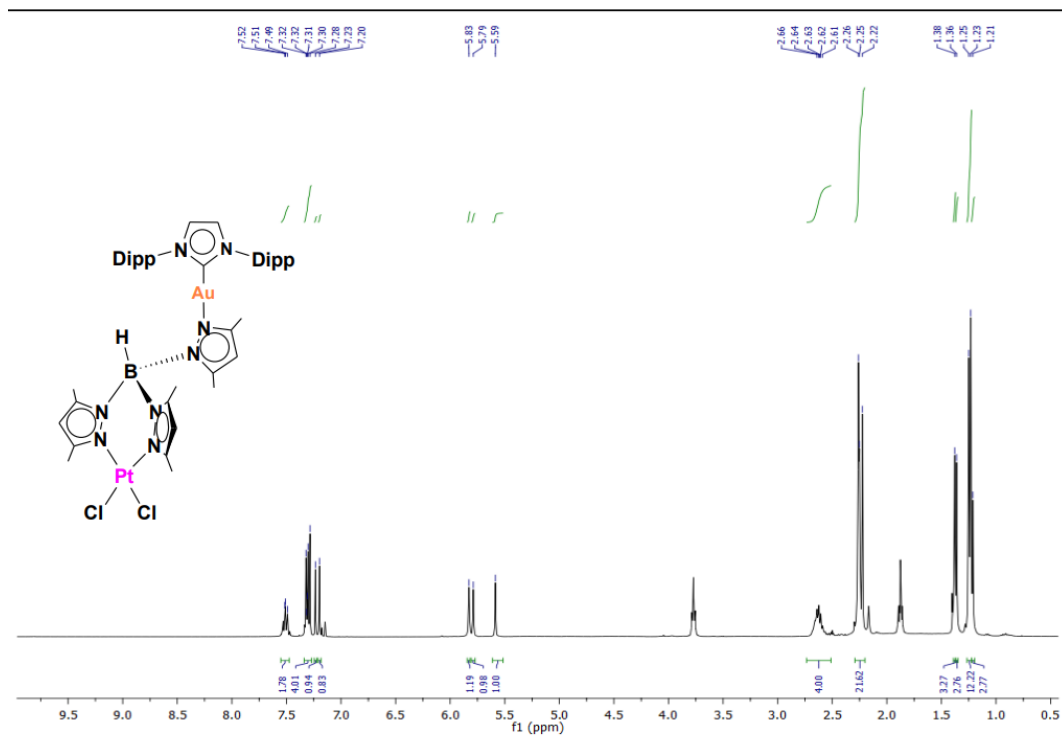
RMN de ^{13}C del compuesto **7** en CDCl_3 a 100 MHz



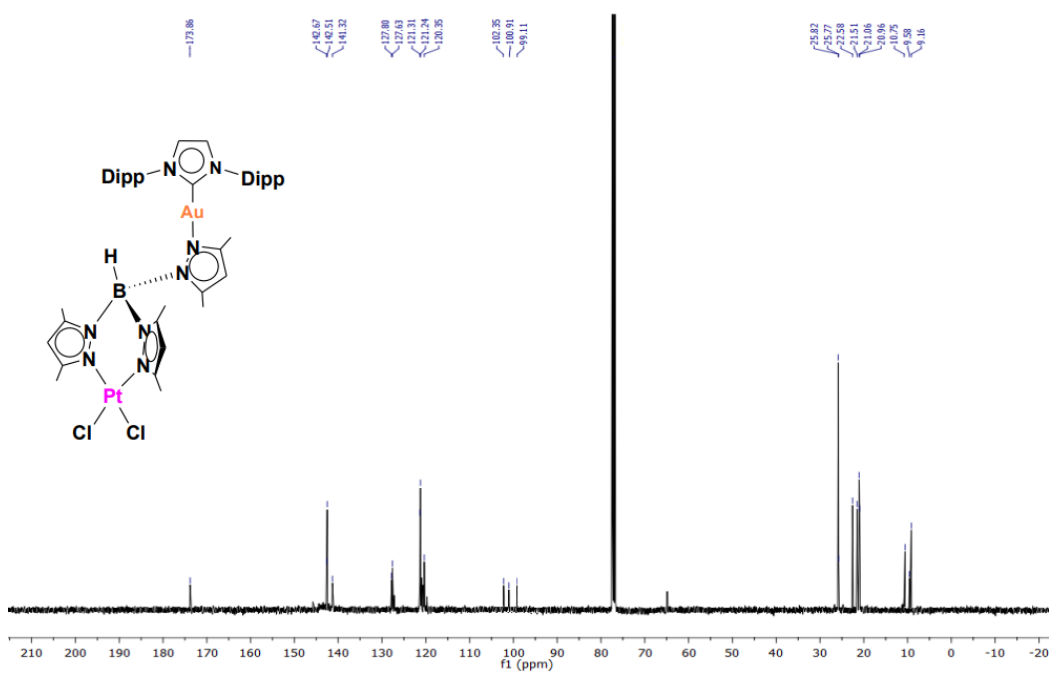
RMN de ^1H del compuesto **8** en CDCl_3 a 400 MHz



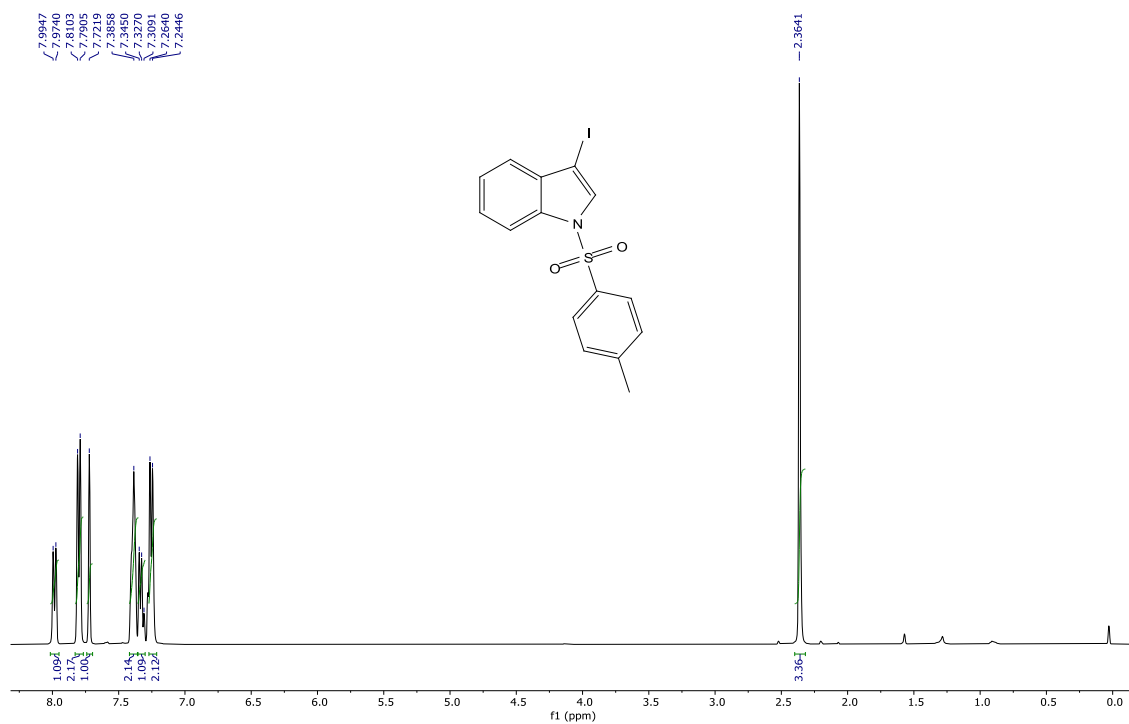
RMN de ^{13}C del compuesto **8** en CDCl_3 a 100 MHz



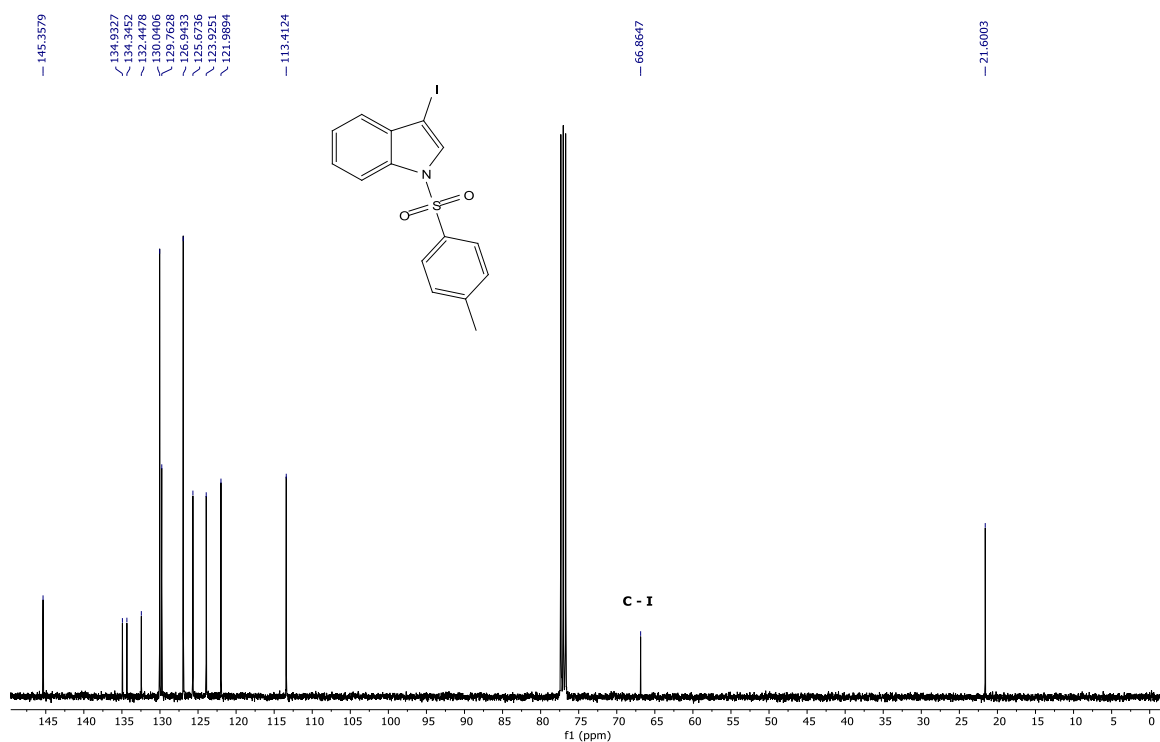
RMN de ^1H del compuesto **9** en CDCl_3 a 400 MHz



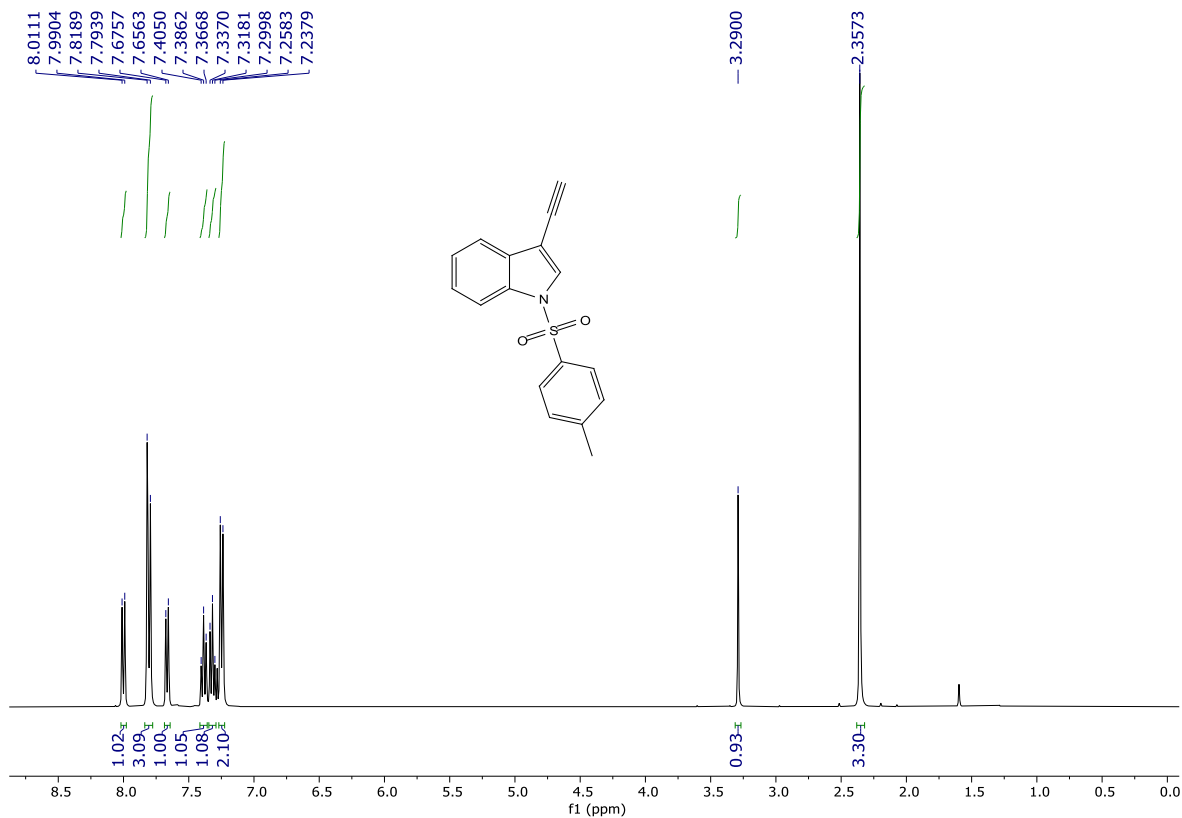
RMN de ^{13}C del compuesto **9** en CDCl_3 a 100 MHz



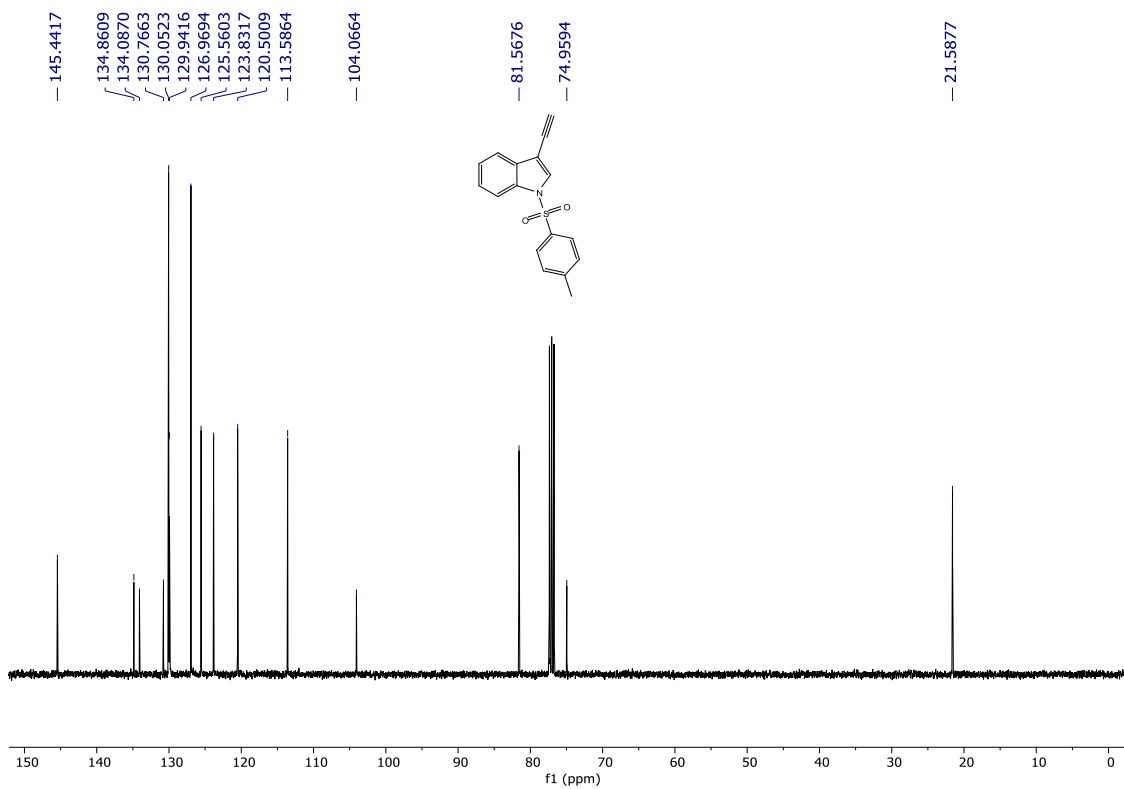
RMN de ¹H del compuesto 12 en CDCl₃ a 400 MHz



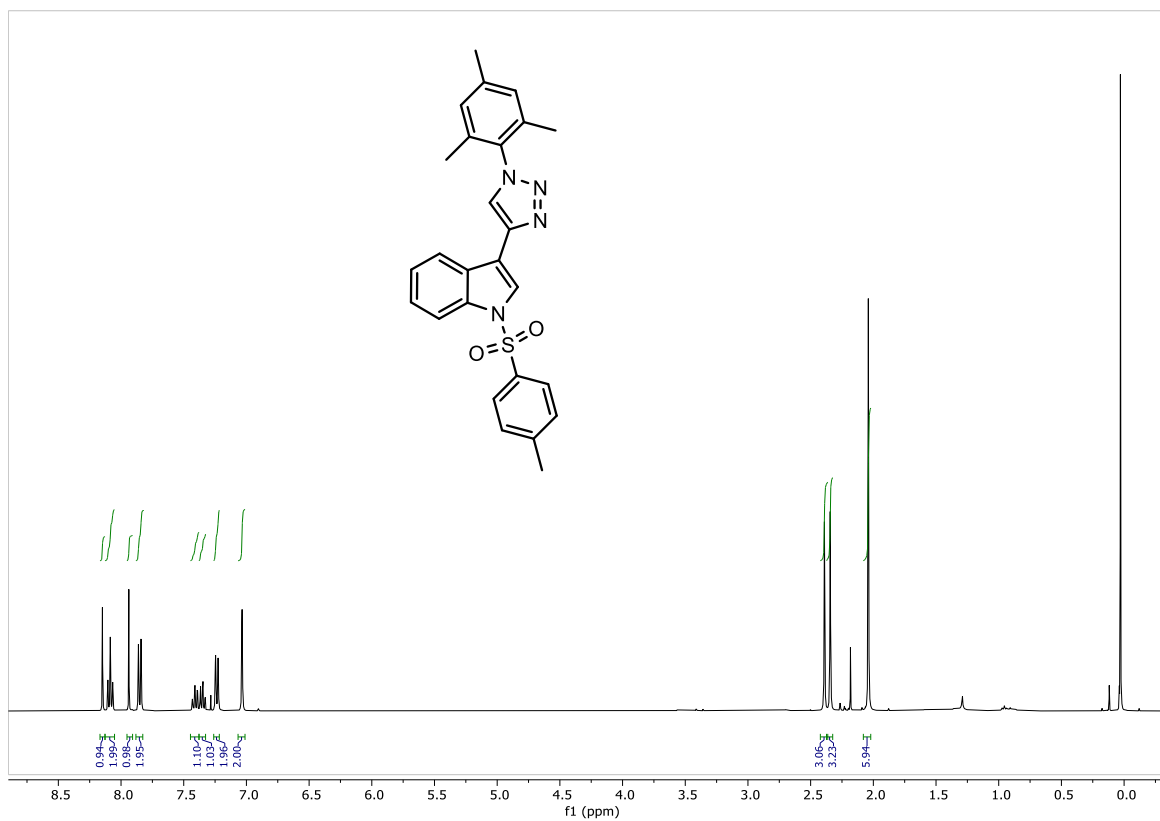
RMN de ¹³C del compuesto 12 en CDCl₃ a 100 MHz



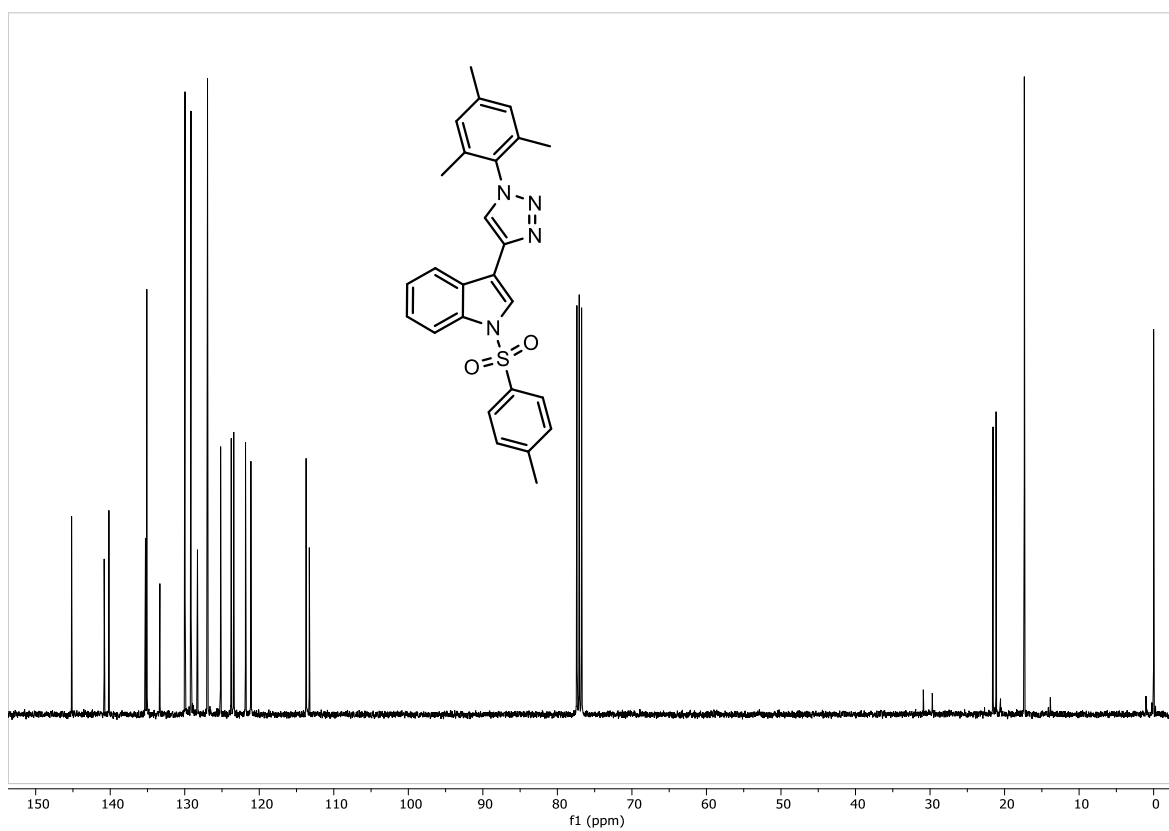
RMN de ^1H del compuesto **13** en CDCl_3 a 400 MHz



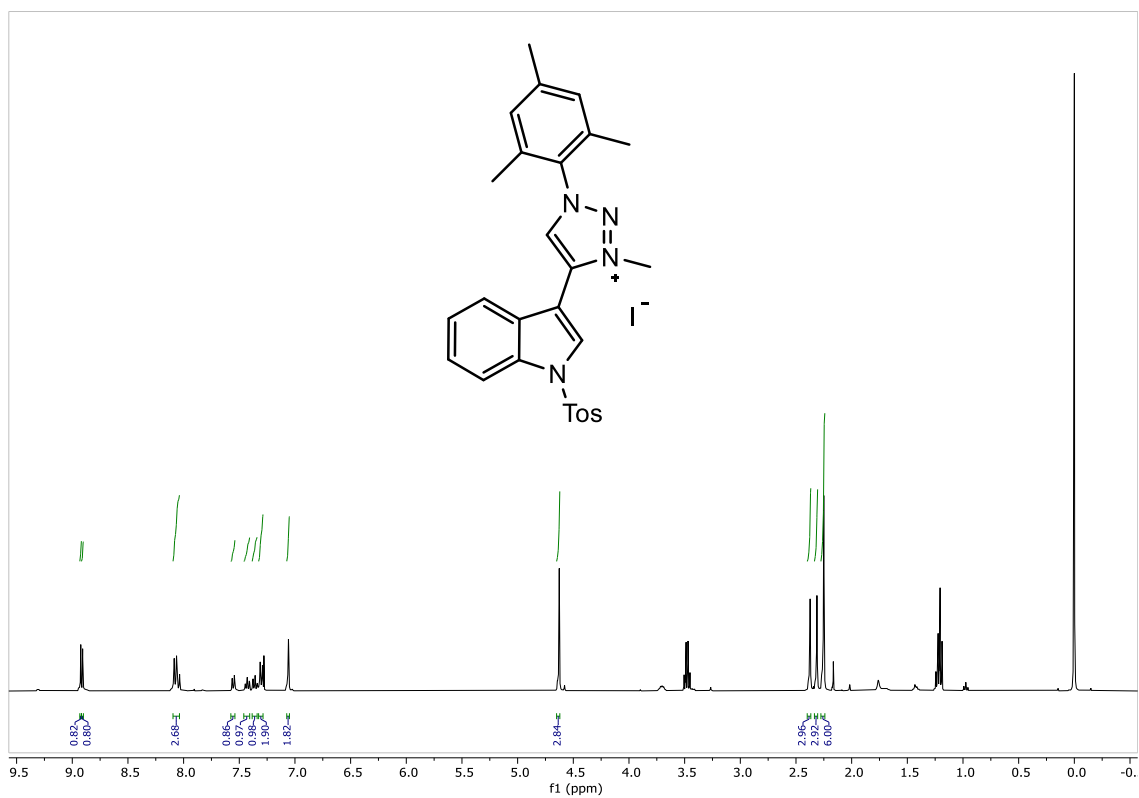
RMN de ^{13}C del compuesto **13** en CDCl_3 a 100 MHz



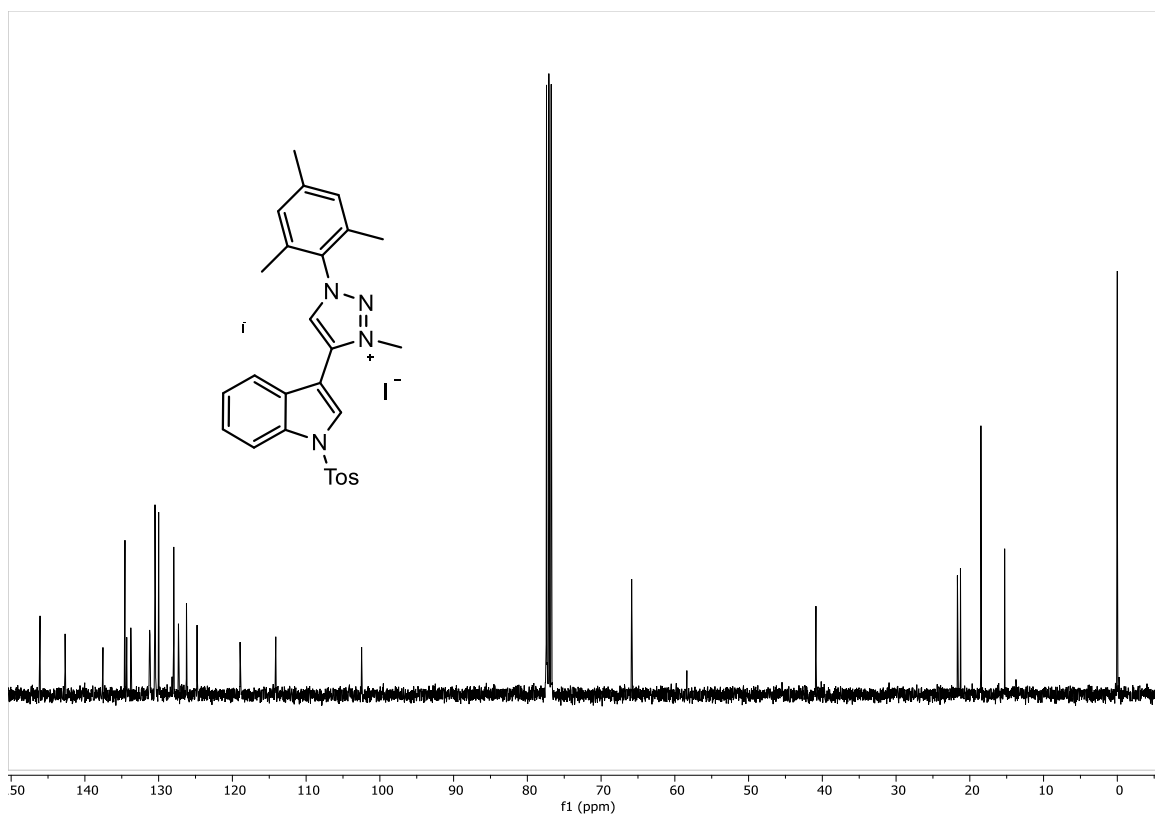
RMN de ¹H del compuesto **14** en CDCl₃ a 400 MHz



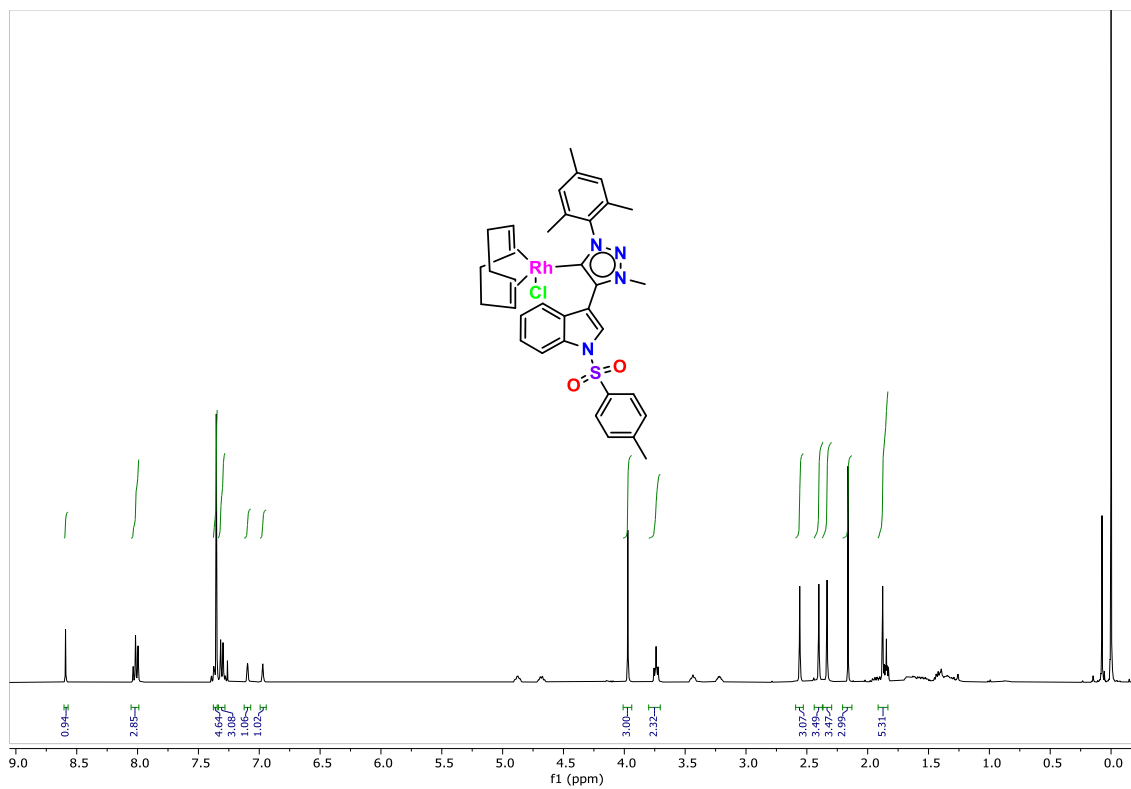
RMN de ¹³C del compuesto **14** en CDCl₃ a 100 MHz



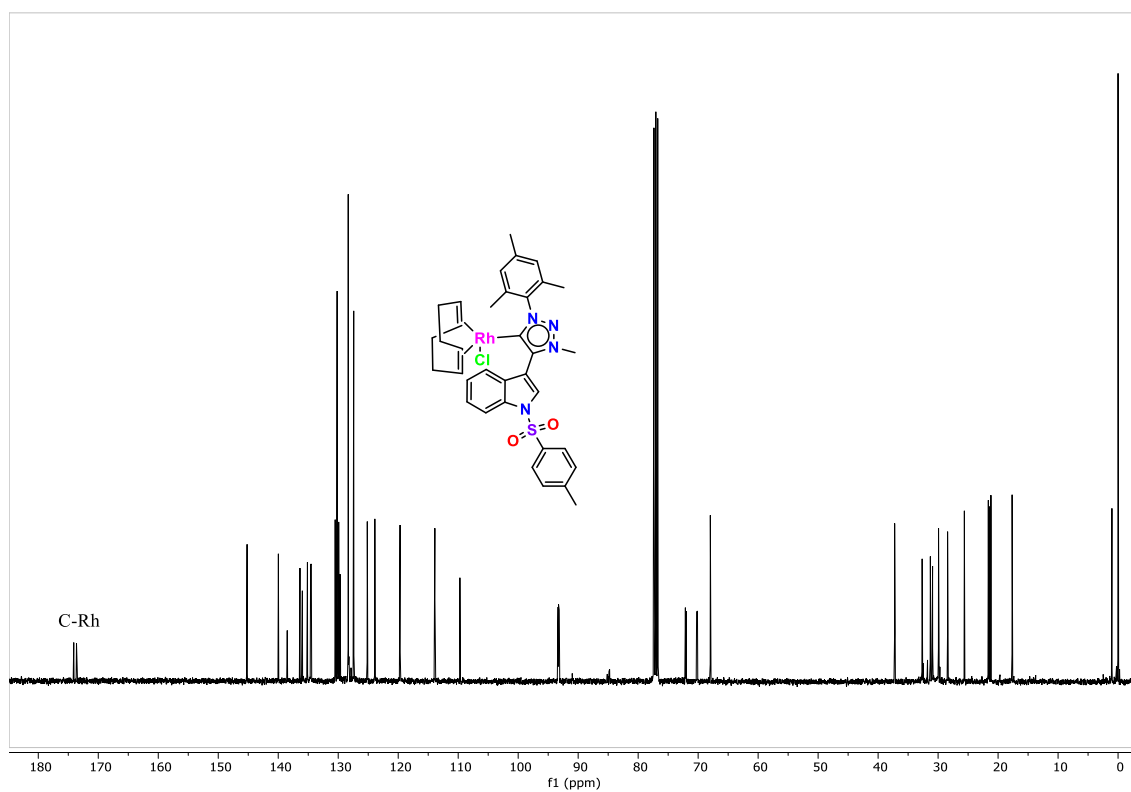
RMN de ¹H del compuesto **15** en CDCl₃ a 400 MHz



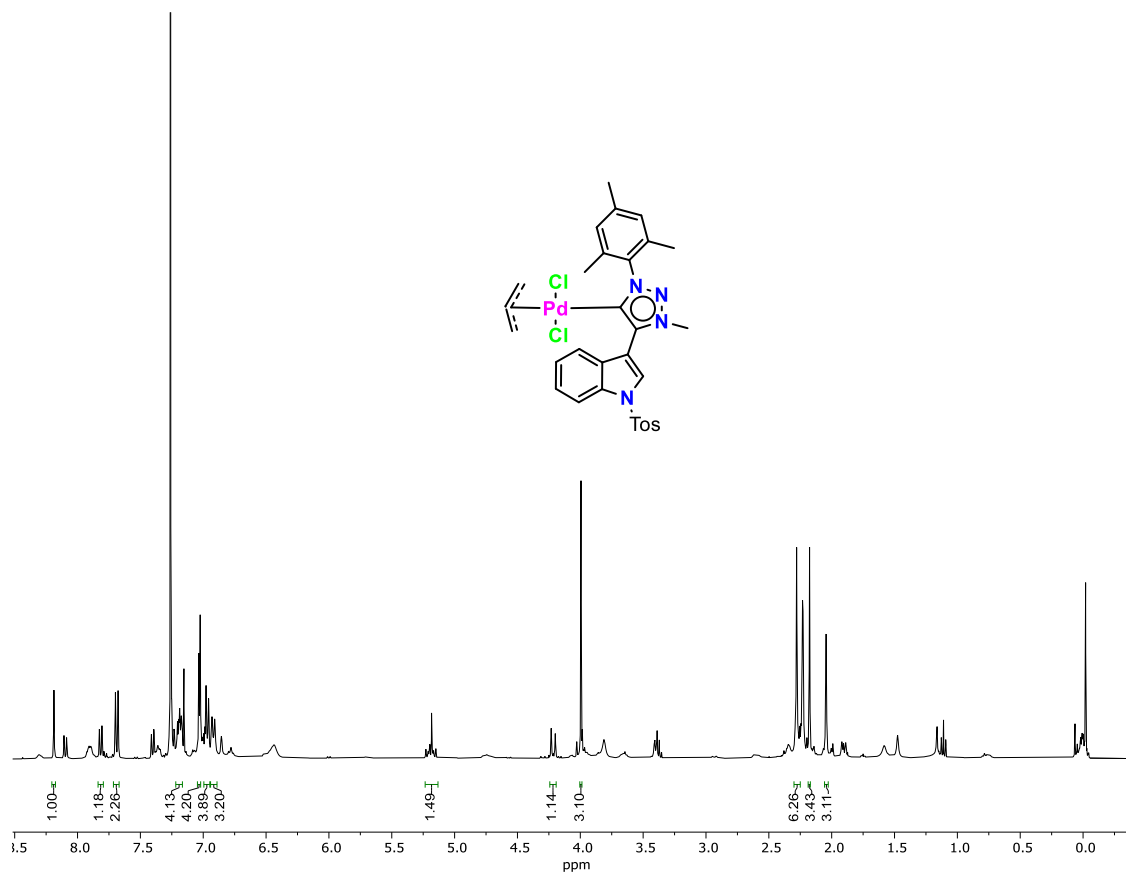
RMN de ¹³C del compuesto **15** en CDCl₃ a 100 MHz



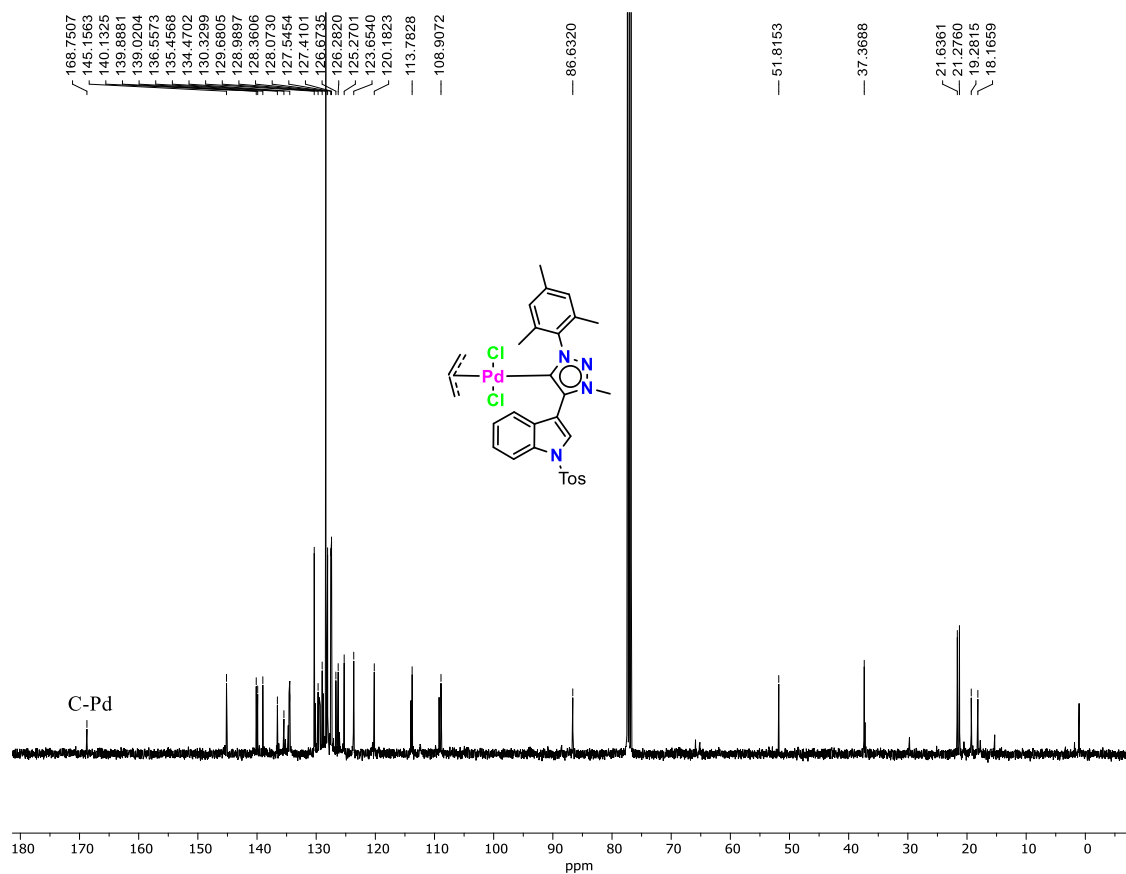
RMN de ^1H del compuesto **16a** en CDCl_3 a 400 MHz



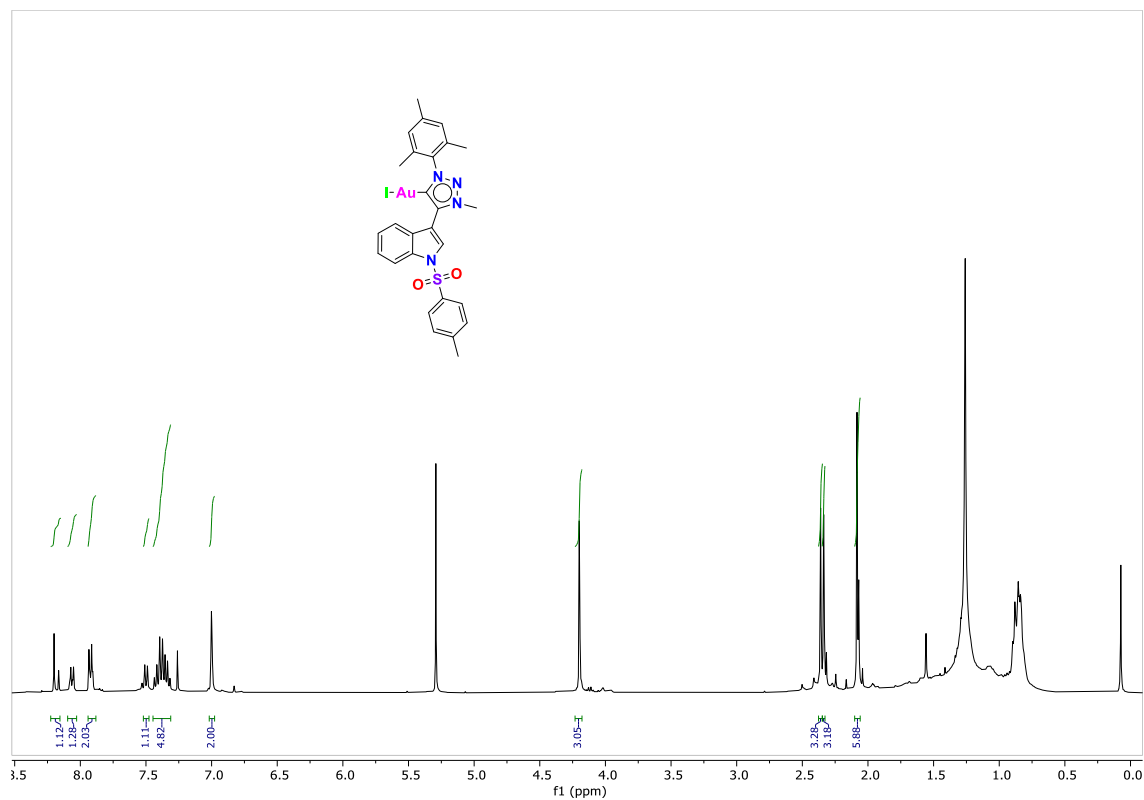
RMN de ^{13}C del compuesto **16a** en CDCl_3 a 100 MHz



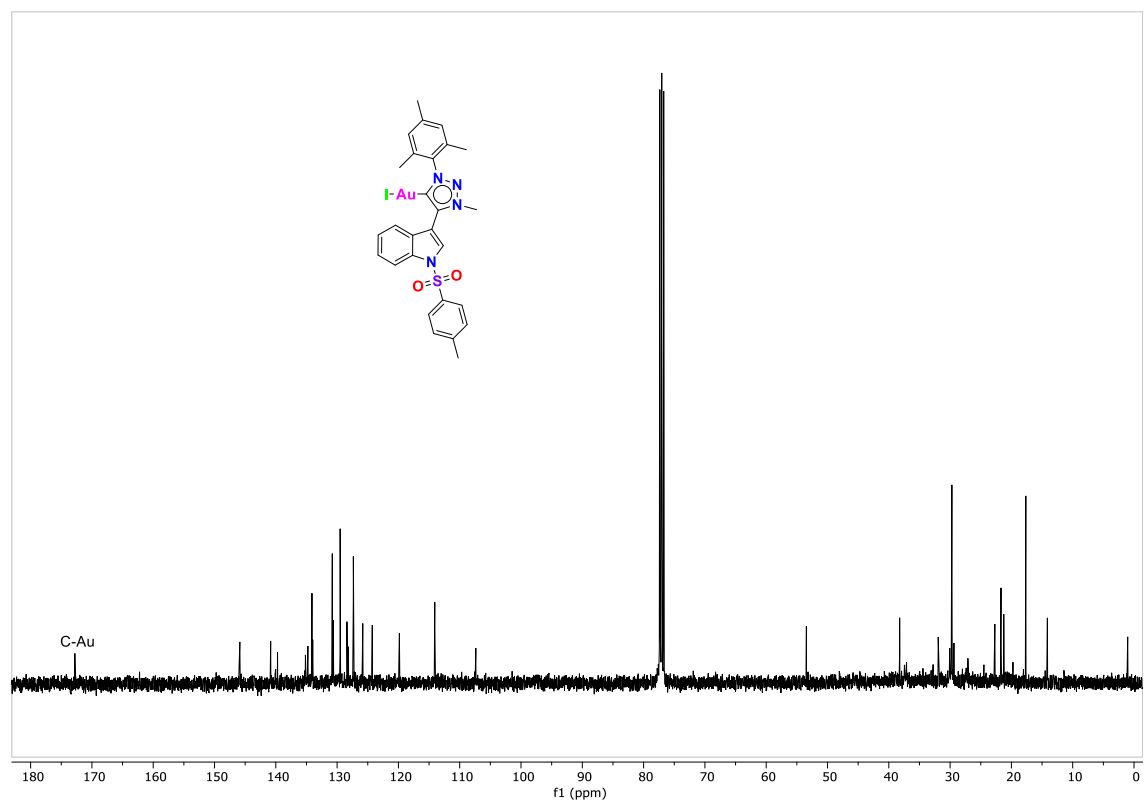
RMN de ^1H del compuesto **16b** en CDCl_3 a 400 MHz



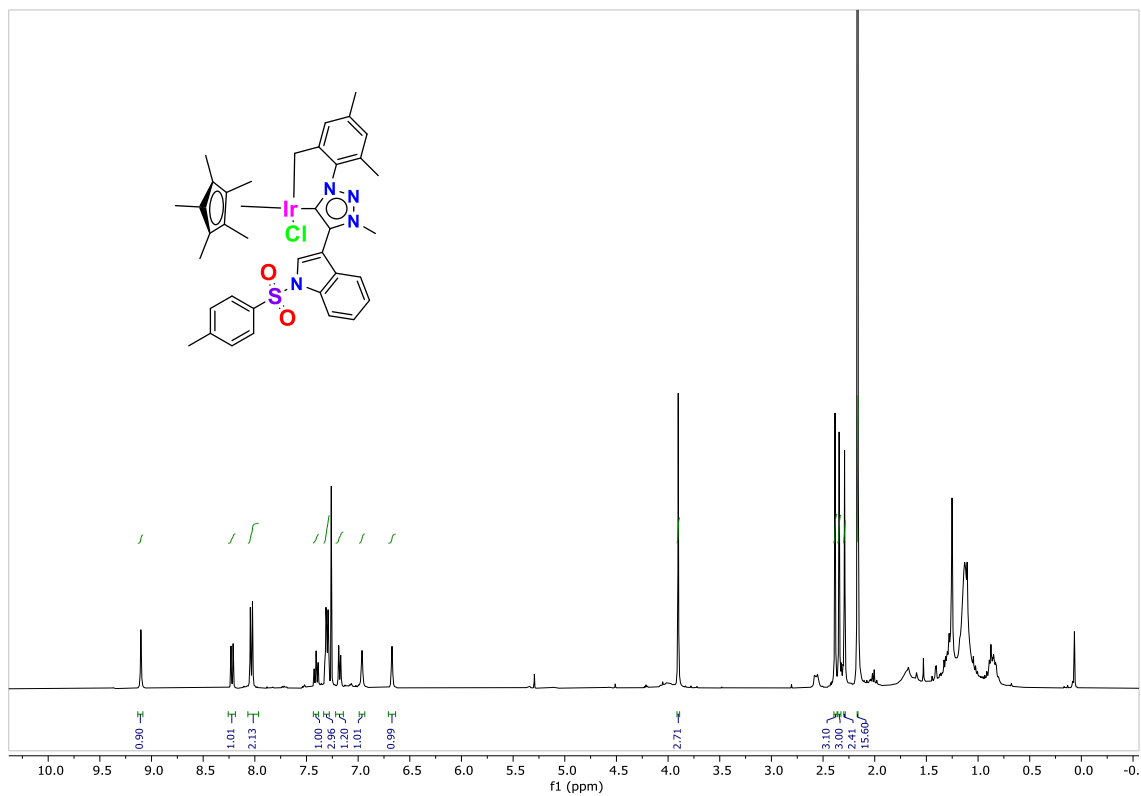
RMN de ^{13}C del compuesto **16b** en CDCl_3 a 100 MHz



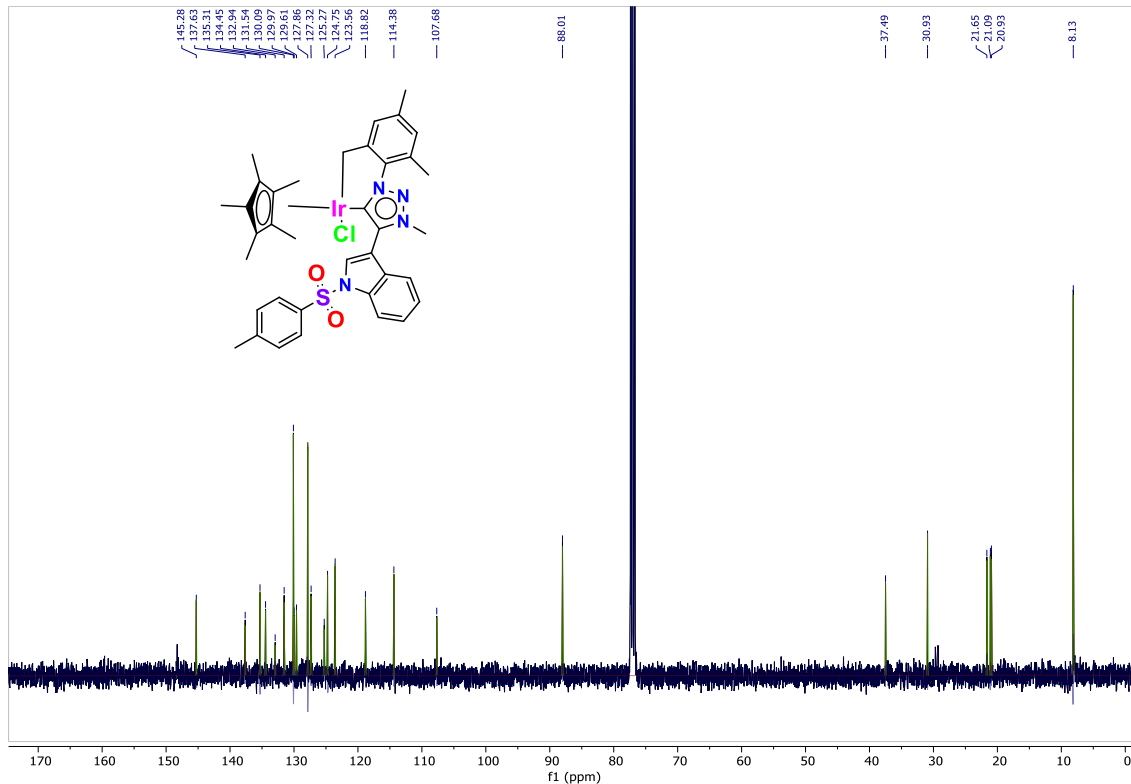
RMN de ^1H del compuesto **16c** en CDCl_3 a 400 MHz



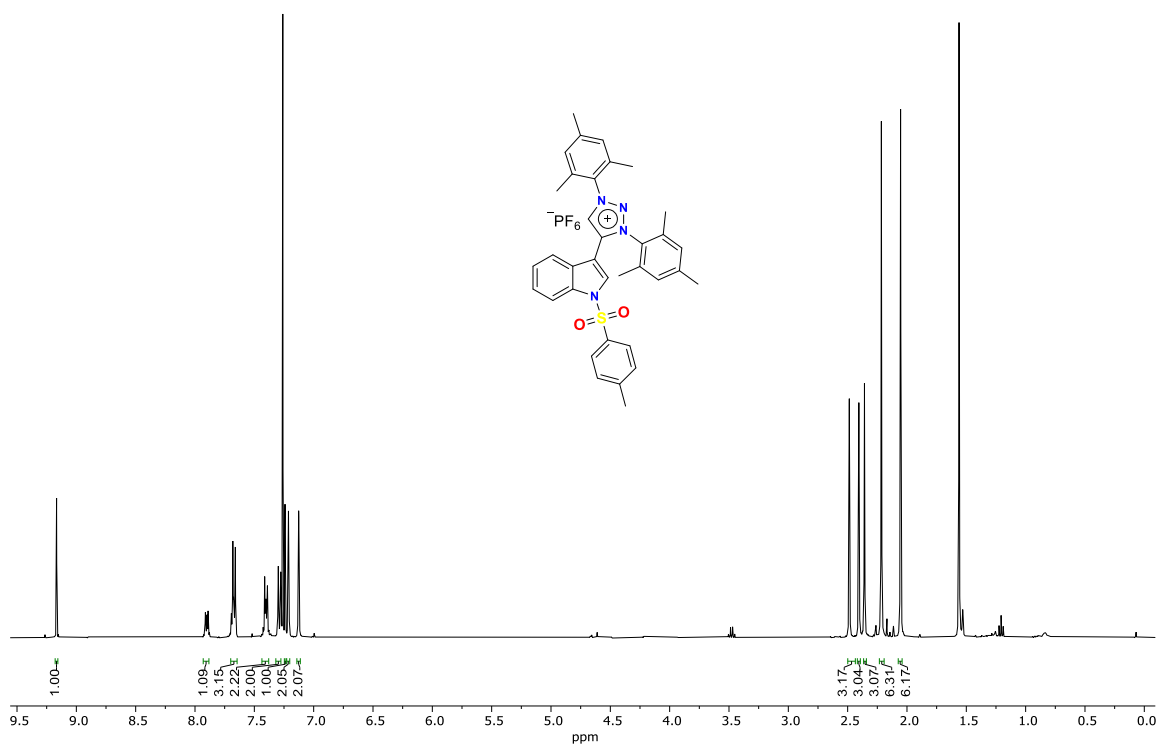
RMN de ^{13}C del compuesto **16c** en CDCl_3 a 100 MHz



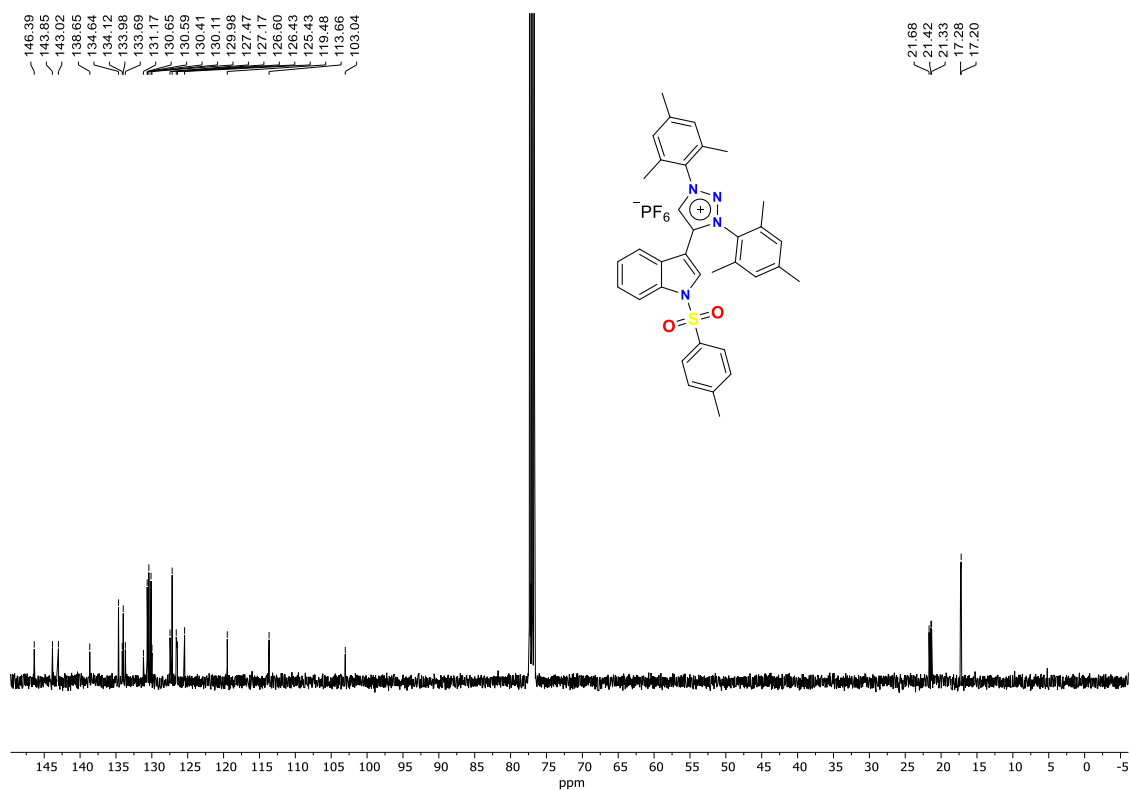
RMN de ¹H del compuesto **16d** en CDCl₃ a 400 MHz



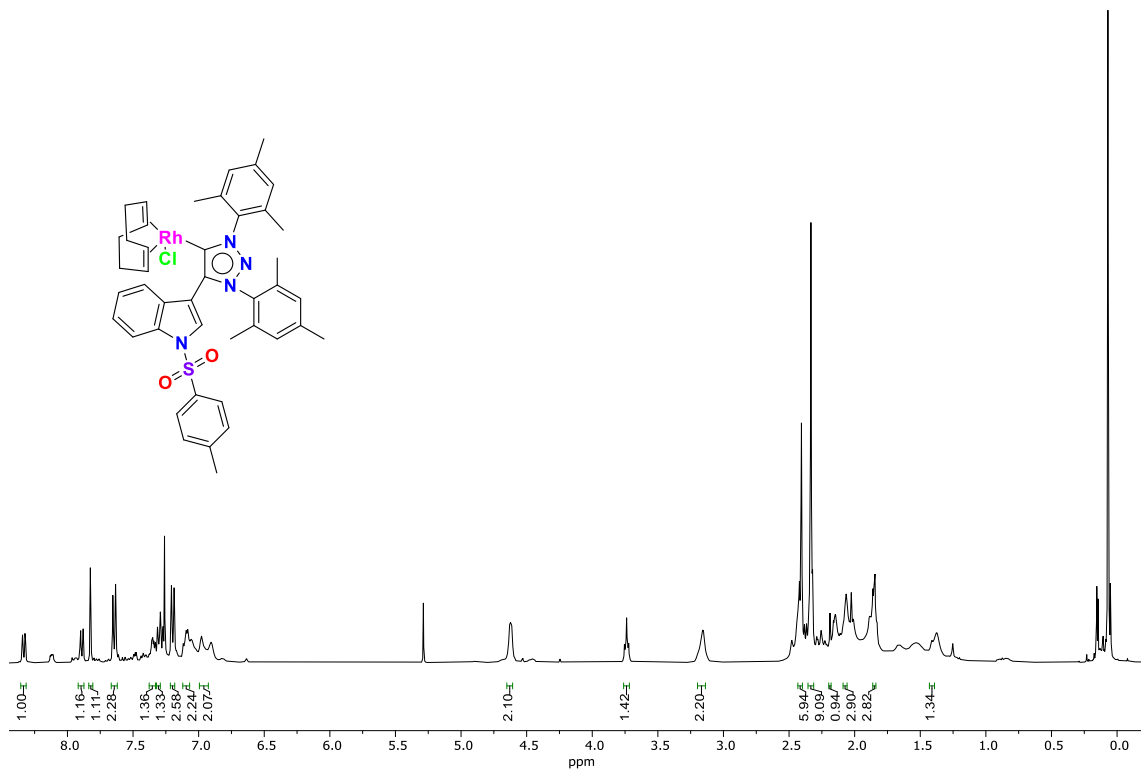
RMN de ¹³C del compuesto **16d** en CDCl₃ a 100 MHz



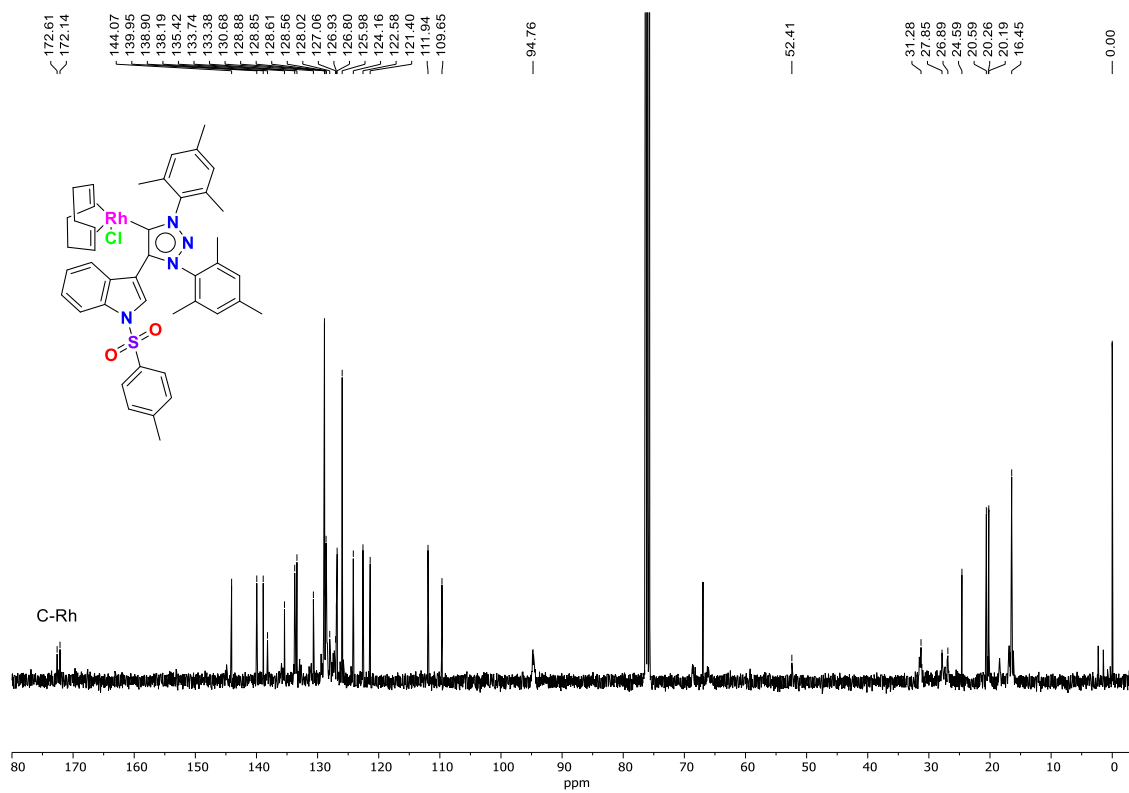
RMN de ¹H del compuesto **19** en CDCl₃ a 400 MHz



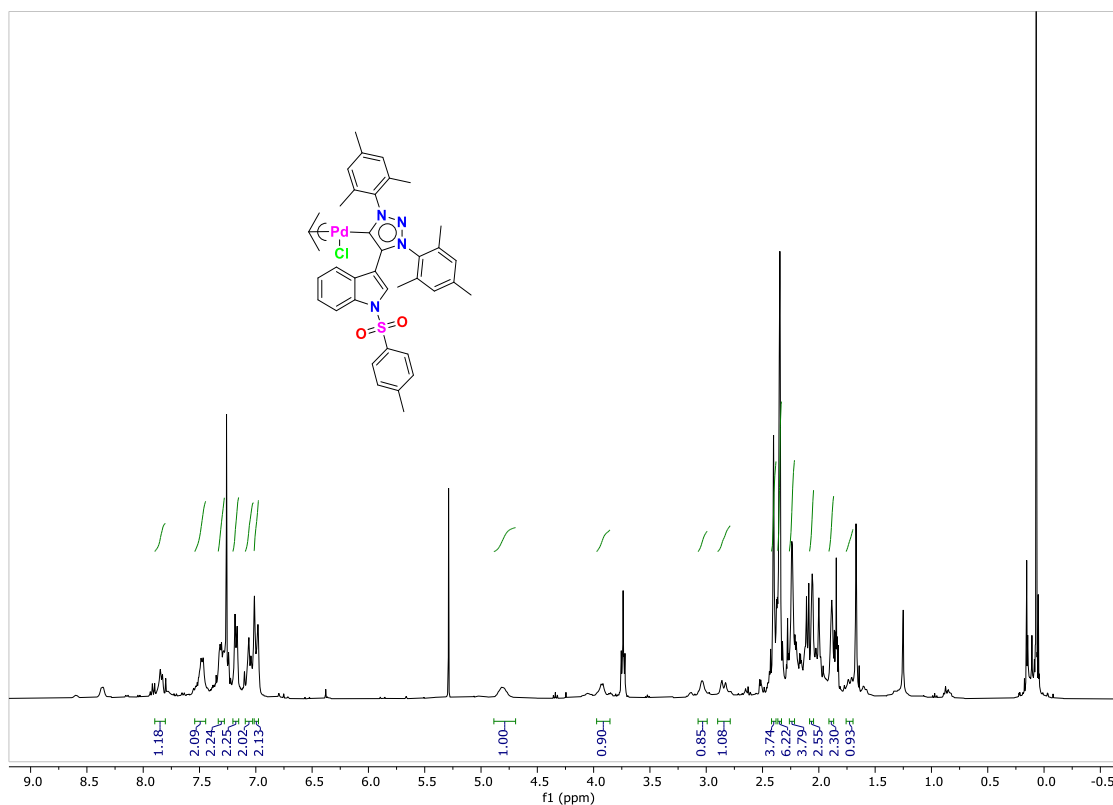
RMN de ¹³C del compuesto **19** en CDCl₃ a 100 MHz



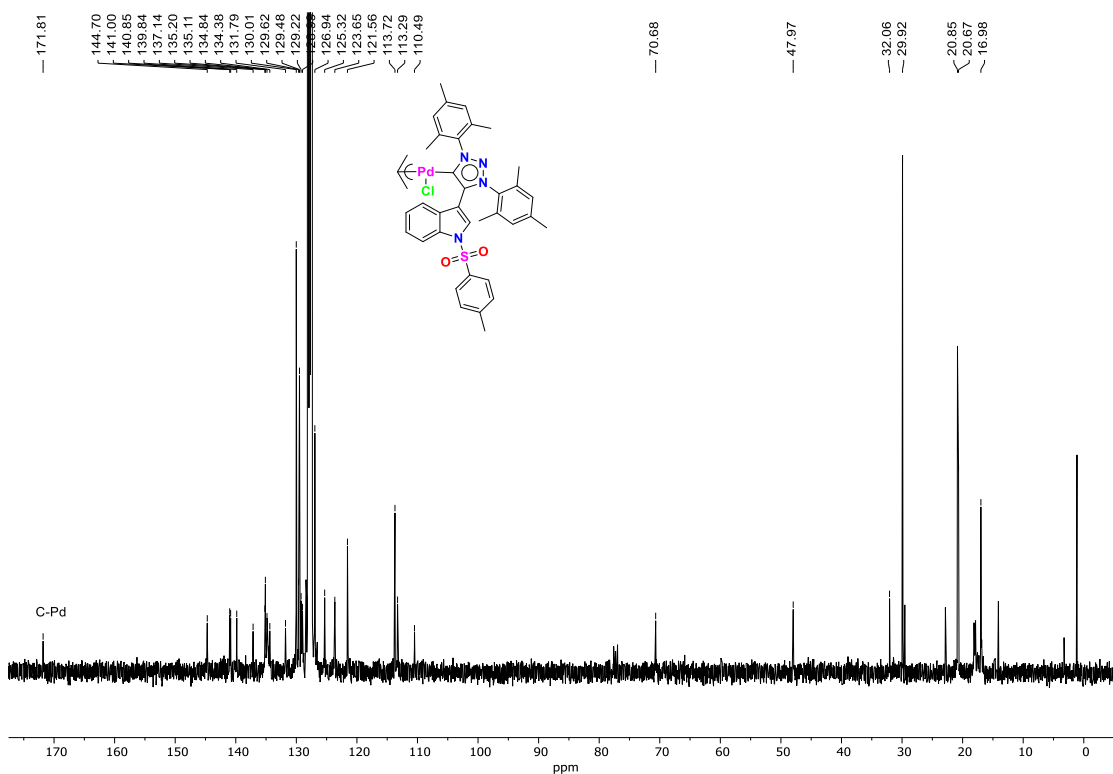
RMN de ^1H del compuesto **20a** en CDCl_3 a 400 MHz



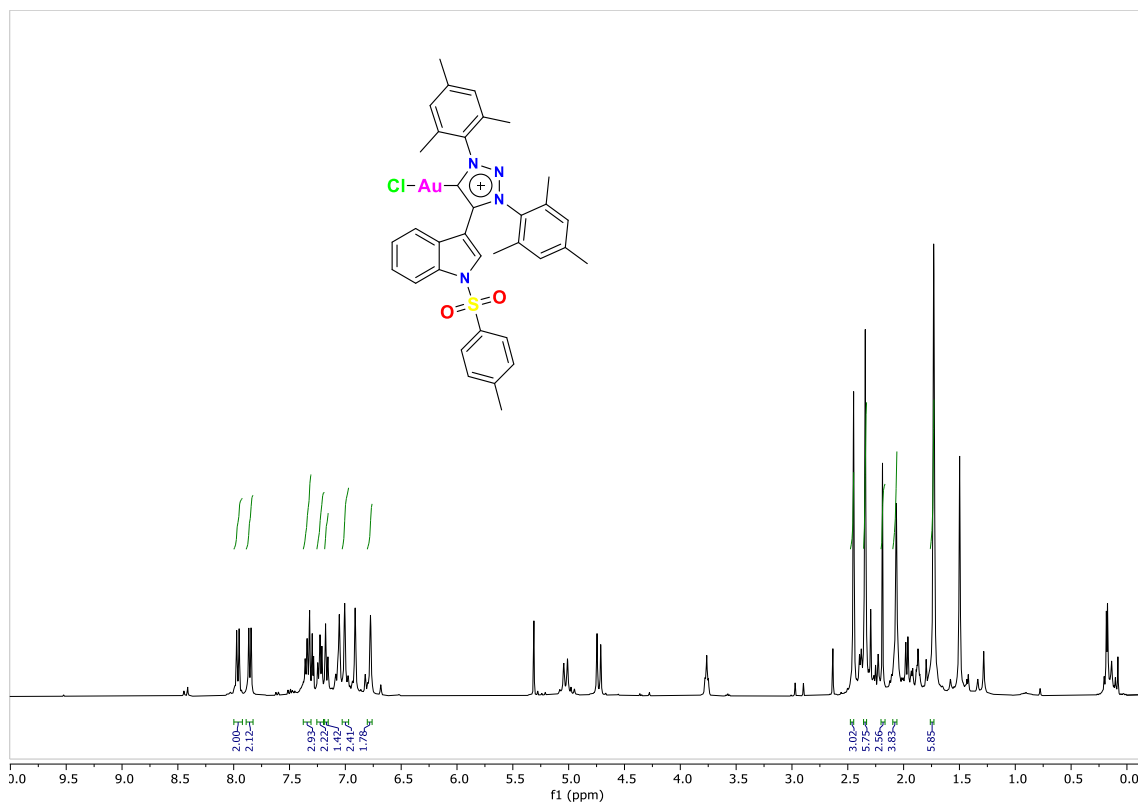
RMN de ^{13}C del compuesto **20a** en CDCl_3 a 100 MHz



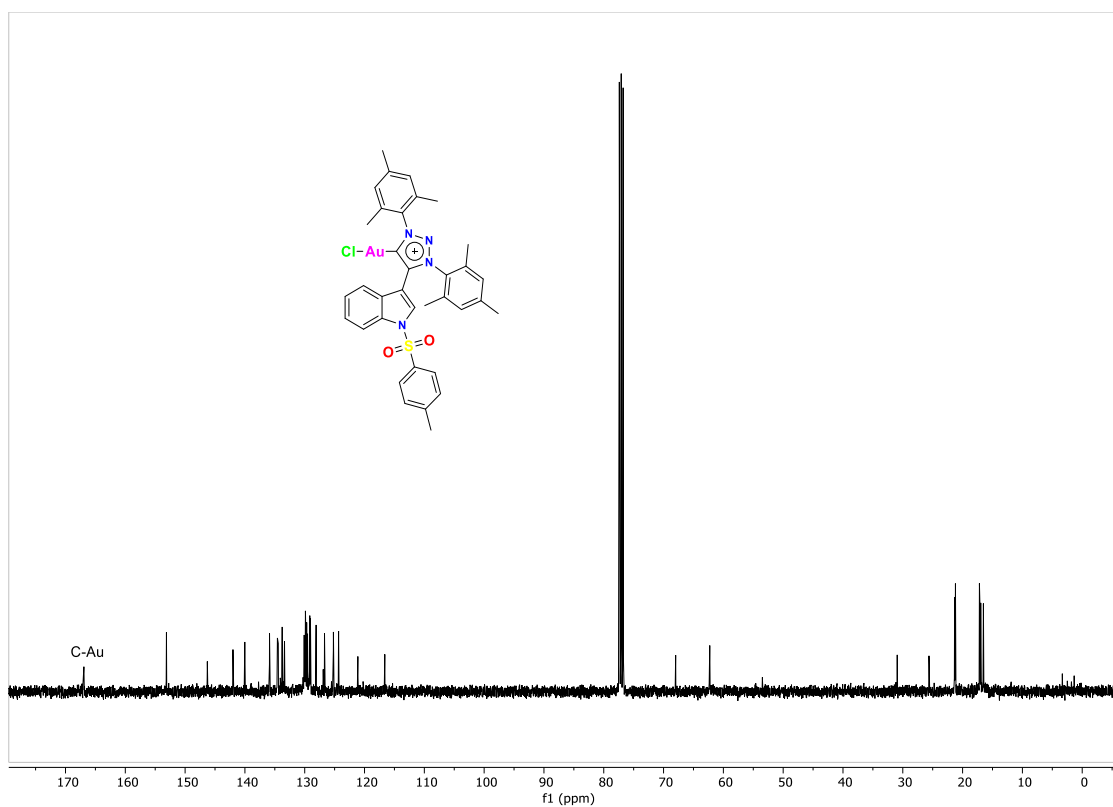
RMN de ^1H del compuesto **20b** en CDCl_3 a 400 MHz



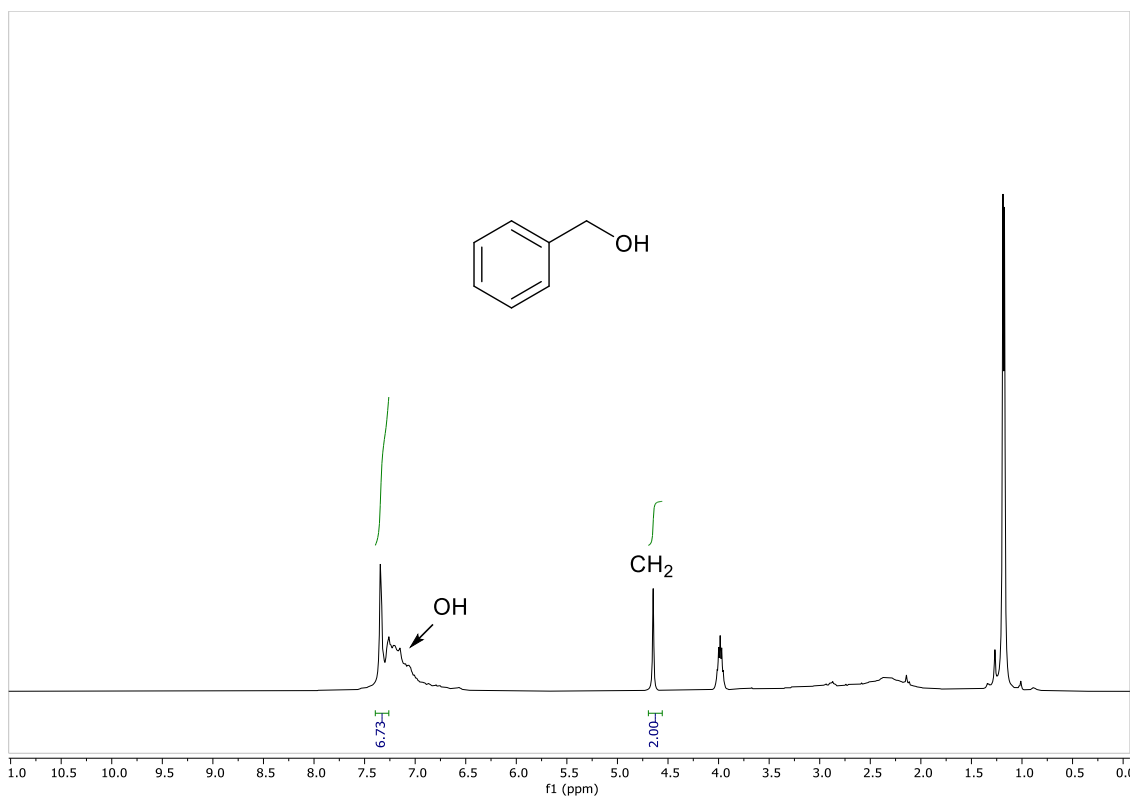
RMN de ^{13}C del compuesto **20b** en CDCl_3 a 100 MHz



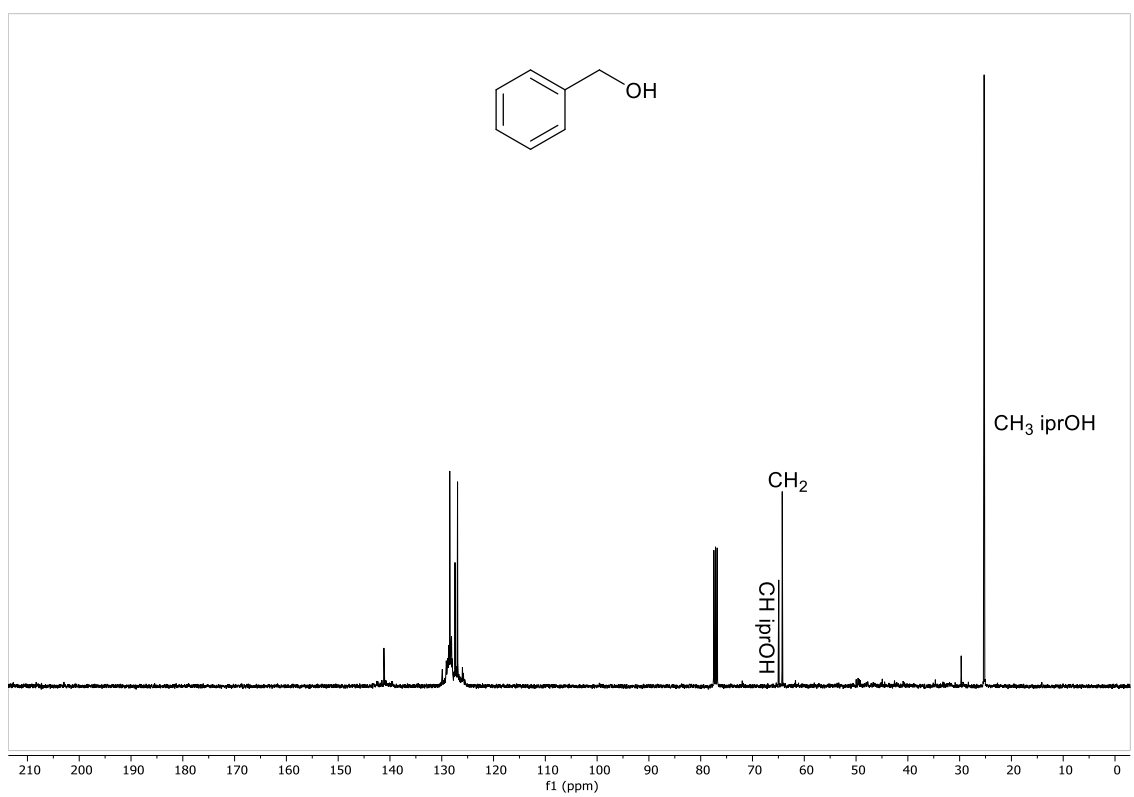
RMN de ¹H del compuesto **20c** en CDCl₃ a 400 MHz



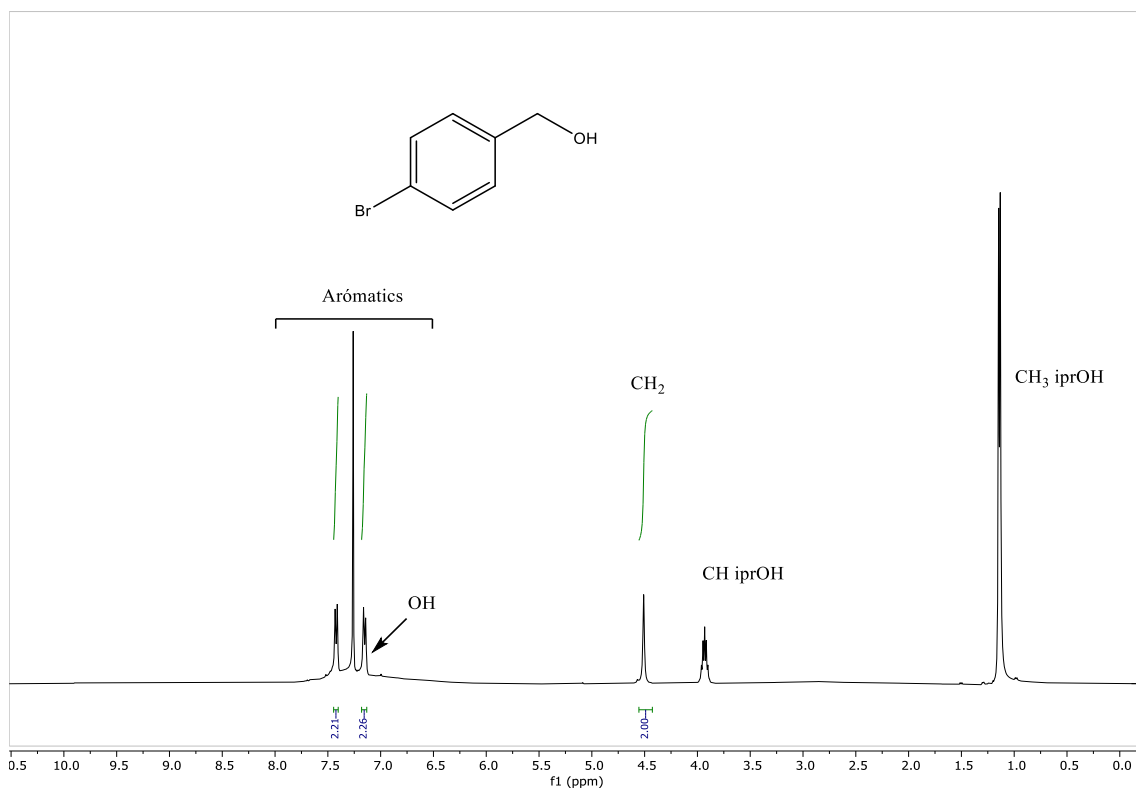
RMN de ¹³C del compuesto **20c** en CDCl₃ a 100 MHz



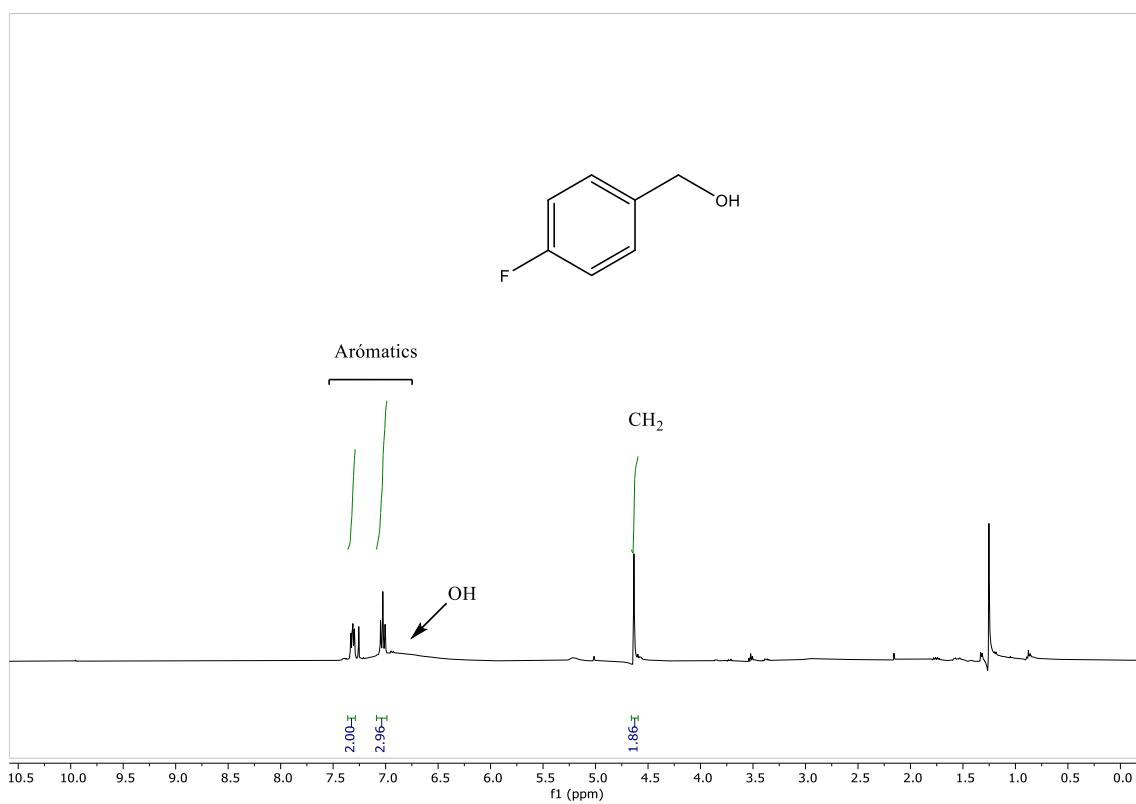
RMN de ¹H del compuesto I en CDCl₃ a 400 MHz



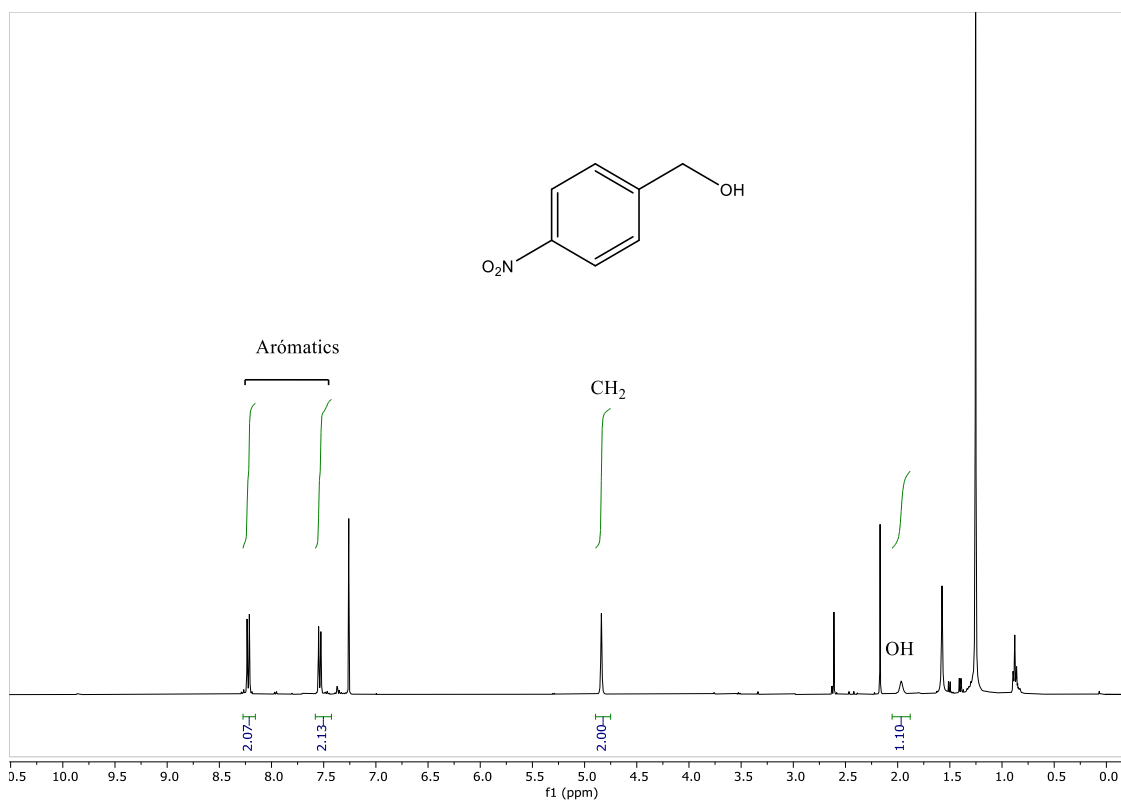
RMN de ¹³C del compuesto I en CDCl₃ a 100 MHz



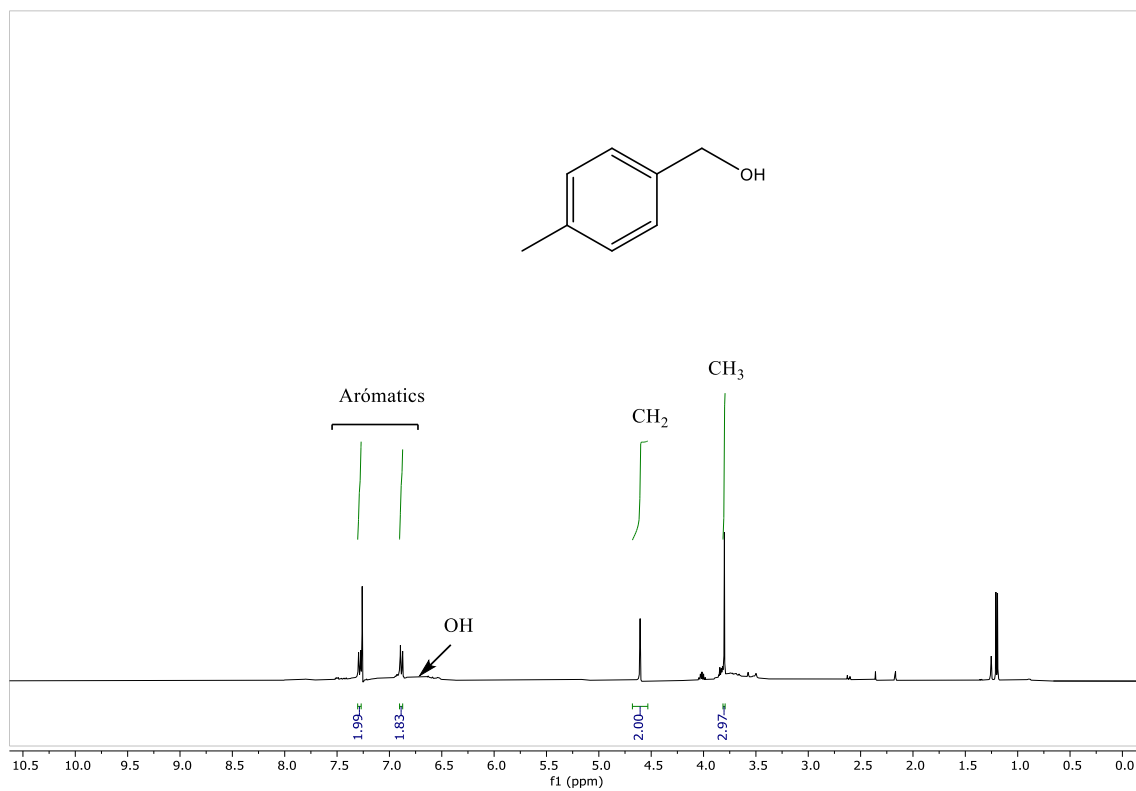
RMN de ¹H del compuesto II en CDCl₃ a 400 MHz



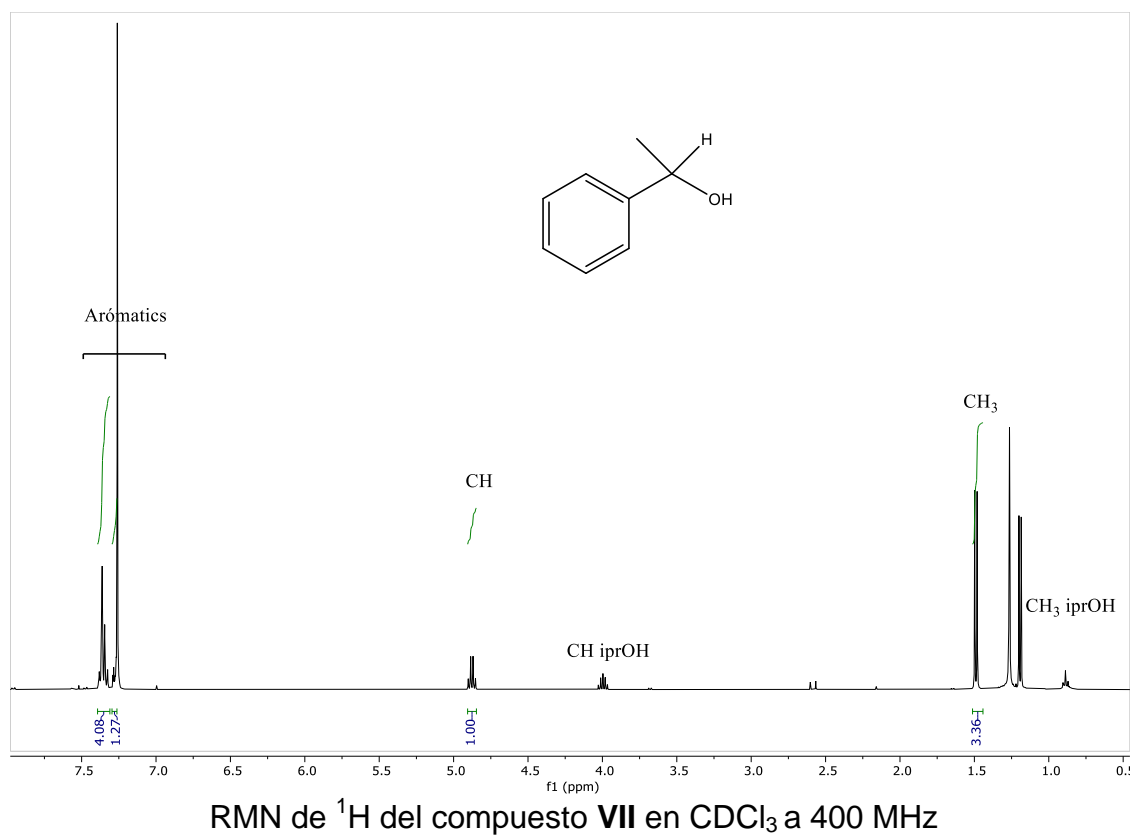
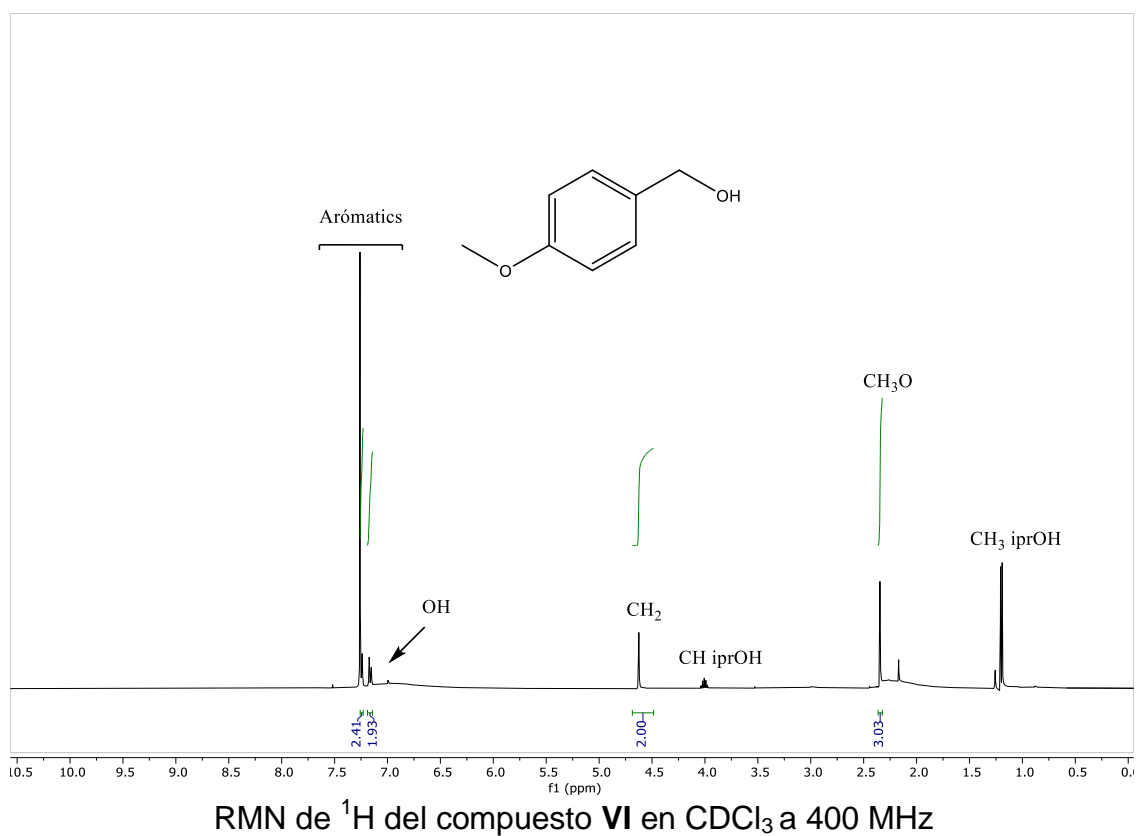
RMN de ¹H del compuesto III en CDCl₃ a 400 MHz

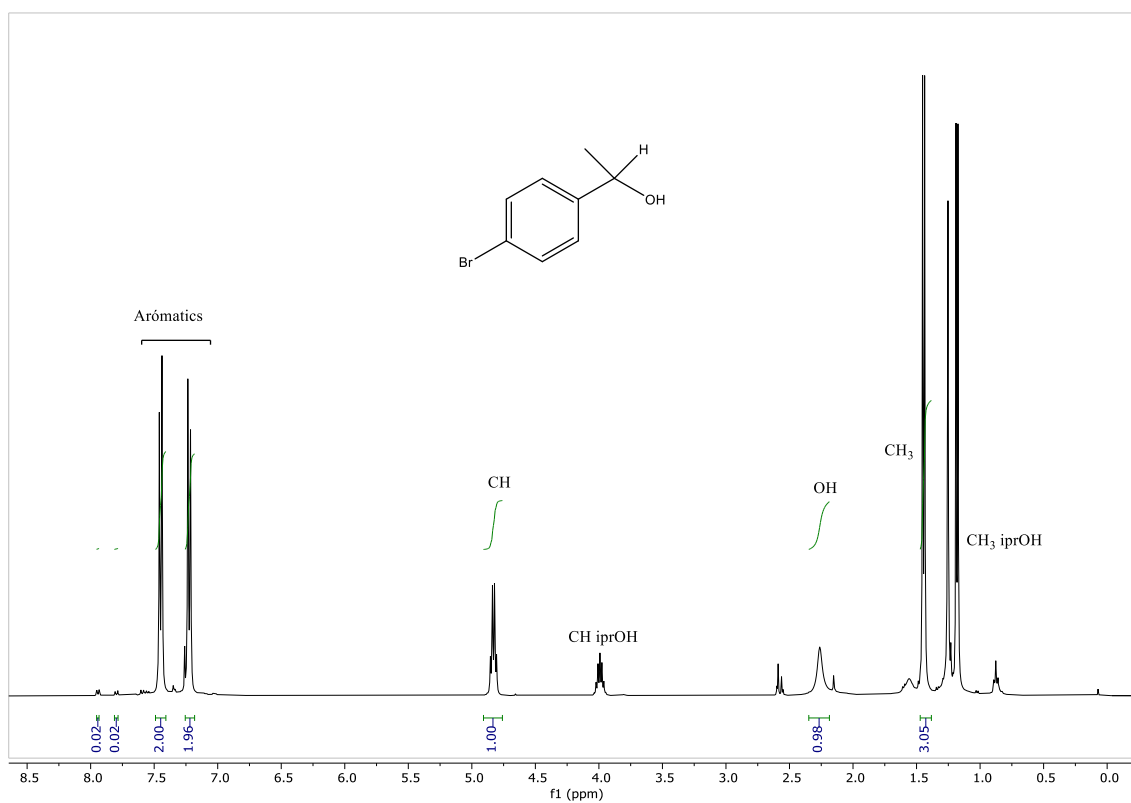


RMN de ¹H del compuesto IV en CDCl₃ a 400 MHz

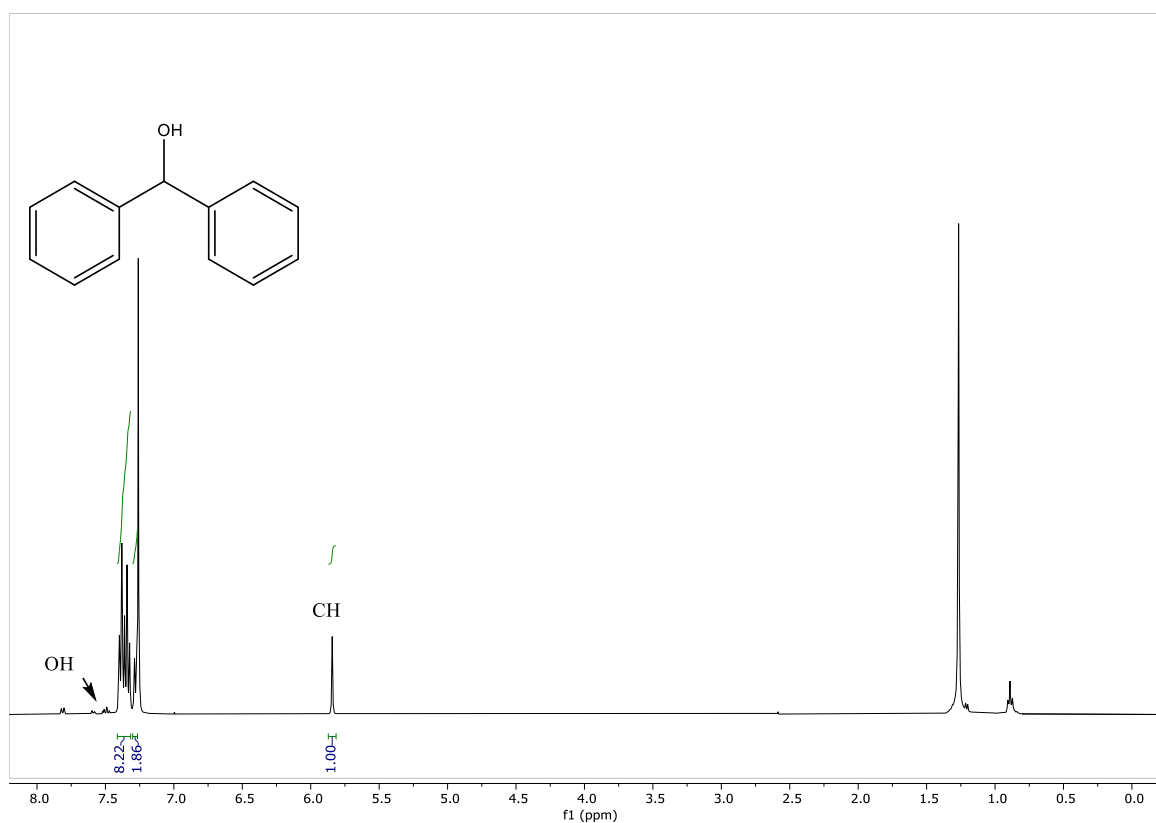


RMN de ¹H del compuesto V en CDCl₃ a 400 MHz

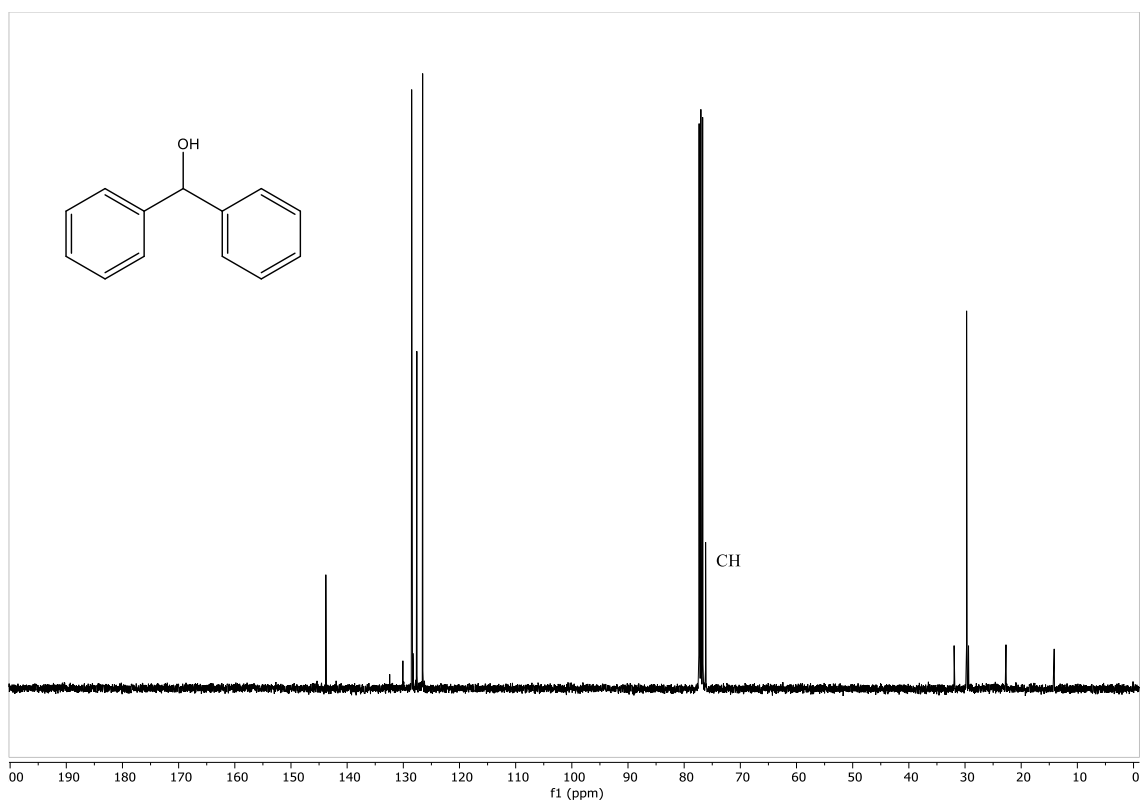




RMN de ¹H del compuesto VII en CDCl₃ a 400 MHz



RMN de ¹H del compuesto IX en CDCl₃ a 400 MHz



RMN de ^{13}C del compuesto IX en CDCl_3 a 100 MHz