



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

MAESTRÍA EN QUÍMICA

TESIS

**CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS DE PLATA(I) Y ORO(I)
DERIVADOS DE TEOFILINAS CON SUSTITUYENTES
INSATURADOS COMO PRECURSORES EN LA OBTENCIÓN DE
POLÍMEROS**

Para obtener el grado de

Maestro en Química

PRESENTA

L.Q. Erick Vargas Hernández

Director:

Dr. Francisco Javier Zuno Cruz

Codirectora:

Dra. Gloria Sánchez Cabrera

Comité Tutorial:

Dra. María Elena Páez Hernández

Dra. Susana Rojas Limas

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



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Área Académica de Química

Department of Chemistry

Número de control: ICBI-AAQ/2285/2023

Asunto: Autorización de impresión

Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar
Presente.

El Comité Tutorial de la **Tesis de Maestría** titulada **“CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS DE PLATA(I) Y ORO(I) DERIVADOS DE TEOFILINAS CON SUSTITUYENTES INSATURADOS COMO PRECURSORES EN LA OBTENCIÓN DE POLÍMEROS”**, realizado por el sustentante **Erick Vargas Hernández** con **número de cuenta 295893** perteneciente al programa de **Maestría en Química**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a 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 23 de octubre de 2023

El Comité Tutorial

Dr. Francisco Javier Zuno Cruz
Director de Tesis

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Dra. Gloria Sánchez Cabrera
Codirectora de Tesis



Dra. Susana Rojas Lima

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

Dra. María Elena Páez Hernández

Área Académica de Química

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



www.uaeh.edu.mx

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 4 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección del Dr. Francisco Javier Zuno Cruz y la Dra. Gloria Sánchez Cabrera,

Y como parte de los siguientes proyectos:

1. *Desarrollo de nuevos complejos organometálicos de metales de transición derivados de ligantes N-heterocíclicos con potencial actividad biológica. UAEH-DIDI-DI-ICBI-Quí-21-019.*
2. *Estudio de compuestos metálicos macromoleculares de los grupos 8, 10, 11 y su potencial aplicación catalítica. UAEH-DIDI-DI-ICBI-Quí-21-013.*
3. *Red Temática de Colaboración Académica (PRODEP-2015): “Química Organometálica y Catálisis”.*
4. *Proyecto PAO-2022-1389. UAEH.*

Y con apoyo de la beca de maestría otorgada por CONAHCYT, con número de apoyo 800191.

Agradecimientos especiales a la M. en C. Lizbeth Triana Cruz (CCIQS UAEM-UNAM) por la obtención, análisis y elucidación de los espectros de masas de alta resolución (HRMS) descritos en este trabajo de tesis.

Parte de los resultados de este trabajo se presentaron en los siguientes eventos académicos de química:

“Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2022” con el trabajo titulado **“Metabolitos como carbenos: Síntesis de carbenos NHC de Ag(I) y de Au(I) derivados de teofilina”**. Erick Vargas Hernández, Gloria Sánchez Cabrera, Jose G. Alvarado Rodríguez, Francisco Javier Zuno Cruz*. Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán. Del 29 de agosto al 2 de septiembre de 2022.

“XI Encuentro de Química Inorgánica 2023” con el trabajo titulado **“Síntesis de carbenos NHC-M (I) (M=Ag; Au) insaturados derivados de teofilina y su uso como precursores en la síntesis de polímeros inorgánicos”**. Vargas Hernández, Erick; Sánchez Cabrera, Gloria; Zuno Cruz, Francisco Javier*. Universidad Tecnológica de San Juan del Río, San Juan del Río, Querétaro. Del 14 al 17 de agosto de 2023.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la vida por permitirme poder concluir esta etapa y siempre permitirme continuar aun a pesar de las circunstancias; agradezco plenamente por permitirme contar con maravillosas personas, con mi familia y con mis amigos y compañeros que han fungido como una segunda familia.

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres, Elizabeth y Antonio, quienes siempre han estado conmigo en todo momento sin importar la circunstancia ni el tiempo; que con su cariño y dedicación, me han guiado por el mejor camino y el mejor ejemplo de su parte, ya que siempre me han impulsado a jamás rendirme y siempre estar preparado para todo, es por esa razón que mis padres son la pieza primordial de todo lo que soy ahora, así que este logro y todos los otros que vinieron y vendrán, son por ustedes.

Agradezco a mi hermano Daniel, por siempre estar conmigo y demostrarme su cariño a su forma, gracias por siempre motivarme e impulsarme para conseguir mis ideales, gracias por inspirarme a siempre ser mejor hermano y persona, que aun por la distancia, siempre estas para escuchar mis planes. También agradezco a mi cuñada, Susana, que junto a mi hermano, has mostrado un apoyo incondicional, que siempre hay una palabra de apoyo para cuando es necesario.

Agradezco a mi abuela Yeya, a mis tías Angeles y Teresa, así como a mi tío Juan, por siempre estar en mi vida, viendo mi crecimiento personal e influir en ciertos momentos, que siempre me han contado como era un niño berrinchudo, ustedes siempre estuvieron en mis momentos agradables durante mi niñez, por eso agradezco ahora su estancia en mi vida.

Parte de estos agradecimientos, van con dedicatoria para personas que ya no están en mi vida, que actualmente se encuentra en otro plano, siempre los recuerdo con todo el cariño y sé que siempre están conmigo, apoyándome y cuidándome, gracias hasta donde estén Abuela Lupe, Abuelo Arnulfo, Abuela Teresa y Abuelo Alejandro, sé que están orgullosos de lo que soy y de lo que he podido lograr.

Agradezco plenamente a mis asesores, Dra. Gloria y Dr. Francisco, gracias por darme la confianza y el apoyo para realizar este trabajo, así como para todas las experiencias que hemos tenido dentro del grupo de investigación, gracias por siempre confiar en mí y ayudarme en los momentos que me sentía confundido.

Agradezco a la Dra. Susana y a la Dra. Elena, quienes fueron una parte importante en este trabajo, ya que durante este proyecto, siempre estaban ahí para guiarme y darme consejos, fueron muy pacientes conmigo y han dado gran retroalimentación a mi vida profesional.

Agradezco a mis amigos en los otros laboratorios Willy, Xanat, Paty, Anahi y Enoch que siempre están ahí para el chisme y para convivir por cualquier situación, gracias por brindarme su amistad, saben que también estoy para ustedes en cualquier situación.

Agradezco a los chicos del laboratorio Milton, Molina, Nora, David, Jharet, Benjamin, Mariana y Norberto han estado en diversos lapsos y hacen que la estancia en el laboratorio sea mas amena por las risas y todos los comentarios que hacemos, aparte de ser excelentes compañeros y siempre estoy aprendiendo cosas de ellos, porque para mí los considero unas excelentes personas.

Agradezco también al Dr. Raul y Oscarín por los conocimientos y las veces que estaban enseñándome rayos X, las veces que echábamos chisme mientras me explicaban todo, igual las anécdotas que siempre cuentan, hacen que el chisme se convierta en mi motivación principal.

Finalmente, pero no menos importante, agradezco a tres personas que he aprendido a apreciar demasiado y que han sido una parte primordial en mi vida. Primero a Fer, gracias por tu amistad y siempre permitirme aprender a la par tuya, eres un gran amigo y sabes que te he tomado mucho aprecio, siempre que nos vemos las risas no paran y hacen momentos geniales. Mariana y Sr. F, ustedes se han convertido en dos amigos muy queridos por mi, las veces que hemos convivido y salido, han sido momentos que han dejado huella en mi vida, sin duda he aprendido mucho de ustedes y espero seguir teniéndolos en mi vida, ustedes hicieron que viera la vida de mejor forma y se que siempre hay chismes que contar, gracias por brindarme su amistad.

"Siempre me pregunto, ¿por qué los pájaros eligen quedarse en un mismo lugar pudiendo volar a cualquier lugar en la tierra?... Entonces me hago la misma pregunta a mí..."

ÍNDICE

ÍNDICE.....	i
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	vi
ABREVIATURAS Y SIMBOLOS.....	viii
RESUMEN.....	xi
I. INTRODUCCIÓN.....	xii
I.1. REFERENCIAS.....	xiii
II. MARCO TEÓRICO.....	1
II.1. XANTINAS.....	2
II.2. CARBENOS.....	2
II.2.1. Clasificación de complejos metálicos con carbenos.....	4
II.3. CARBENOS <i>N</i> -HETEROCÍCLICOS.....	5
II.3.1. Líquidos Iónicos.....	6
II.3.2. Características de los carbenos <i>N</i> -heterocíclicos.....	6
II.3.3. Aplicaciones de los carbenos <i>N</i> -heterocíclicos.....	7
II.4. COMPLEJOS METÁLICOS NHC-PLATA(I).....	9
II.4.1. Síntesis de los complejos metálicos NHC-Ag(I).....	10
II.4.2. Aplicaciones de los complejos metálicos NHC-Ag(I).....	11
II.5. COMPLEJOS METÁLICOS NHC-ORO(I).....	12
II.5.1. Síntesis de los complejos metálicos NHC-Au(I).....	13
II.5.2. Aplicaciones de los complejos metálicos NHC-Au(I).....	14
II.6. POLÍMEROS.....	15
II.6.1. Síntesis de polímeros.....	15
II.6.2. Clasificación de polímeros organometálicos.....	18
II.6.3. Síntesis de polímeros asistida por microondas.....	18
II.6.4. Calorimetría Diferencial de Barrido.....	20
II.6.5. Análisis Termogravimétrico.....	21
II.6.6. Microscopia Electrónica de Barrido.....	21
II.6.6.1. Detector de Electrones Secundarios.....	22
II.6.6.2. Detector de Electrones Retrodispersados.....	22
II.7. PRUEBAS BIOLÓGICAS.....	23

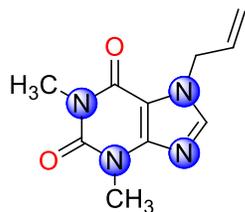
II.7.1. Método Kirby – Bauer.....	24
II.7.2. Concentración Mínima Inhibitoria	24
II.8. LUMINISCENCIA	25
II.8.1. Fluorescencia.....	26
II.8.2. Conceptos básicos dentro de la fluorescencia.....	27
II.9. REFERENCIAS.....	28
III. DERIVADOS MONO-SUSTITUIDOS DE TEOFILINA	33
III.1. ANTECEDENTES	34
III.2. OBJETIVOS	37
III.2.1. Objetivo General del Capítulo	37
III.2.2. Objetivos Específicos del Capítulo	37
III.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	37
III.3.1. Síntesis de 7-alil-1,3-dimetilxantina (1a)	37
III.3.2. Síntesis de 7-(4-vinilbencil)-1,3-dimetilxantina (1b).....	38
III.3.3. Síntesis de 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (1c).....	39
III.3.4. Síntesis de 7-(2- <i>tert</i> -butoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (1d)	39
III.3.5. Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 1a – 1d	40
III.3.6. Caracterización por espectroscopía de IR de 1a – 1d	48
III.4. CONCLUSIONES.....	51
III.5. REFERENCIAS.....	51
IV. SALES CUATERNARIAS DE XANTINIO	53
IV.1. ANTECEDENTES	54
IV.2. OBJETIVOS	56
IV.2.1. Objetivo General del Capítulo	56
IV.2.2. Objetivos Específicos del Capítulo	57
IV.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	57
IV.3.1. Síntesis de $[\text{A}(\text{Me})_3\text{Xa}][\text{BF}_4]$ (2a).....	57
IV.3.2. Síntesis de $[(\text{AcOMe})(\text{Me})_3\text{Xa}][\text{BF}_4]$ (2c)	58
IV.3.3. Síntesis de $[(\text{AcO}_i\text{But})(\text{Me})_3\text{Xa}][\text{BF}_4]$ (2d).....	59
IV.3.4. Síntesis de $[(\text{AcO}_2\text{H})(\text{Me})_3\text{Xa}][\text{Br}]$ (2e)	59
IV.3.5. Caracterización por RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y ^{19}F de 2a , 2c – 2e	60
IV.3.5.1. Caracterización por espectroscopía IR de 2a , 2c	71

IV.3.6.	Análisis estructural del compuesto 2a	72
IV.4.	CONCLUSIONES.....	74
IV.5.	REFERENCIAS.....	74
V.	COMPLEJOS METÁLICOS NHC-M [M=Ag(I); Au(I)].....	76
V.1.	ANTECEDENTES	77
V.1.1.	Síntesis de complejos metálicos NHC-Ag(I)	77
V.1.2.	Síntesis de complejos metálicos NHC-Au(I)	79
V.2.	OBJETIVOS.....	82
V.2.1.	Objetivo General del Capítulo.....	82
V.2.2.	Objetivos Específicos del Capítulo	82
V.3.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	82
V.3.1.	Síntesis de [Ag{A(Me) ₃ Xa ₂ }[BF ₄] (3a)	82
V.3.2.	Síntesis de [Au{A(Me) ₃ Xa ₂ }[BF ₄] (4a)	84
V.3.3.	Caracterización por RMN de ¹ H, ¹³ C{ ¹ H} y ¹⁹ F de 3a	85
V.3.4.	Caracterización por espectroscopía de IR de 3a	89
V.3.5.	Caracterización por RMN de ¹ H, ¹³ C{ ¹ H} y ¹⁹ F de 4a	90
V.3.6.	Caracterización por espectroscopía de IR de 4a	92
V.3.7.	Análisis estructural del compuesto 4a	92
V.4.	CONCLUSIONES.....	93
V.5.	REFERENCIAS.....	93
VI.	POLÍMEROS.....	95
VI.1.	ANTECEDENTES	96
VI.1.1.	Síntesis de polímeros orgánicos e inorgánicos	96
VI.1.2.	Síntesis de polímeros asistida por microondas	99
VI.2.	OBJETIVOS.....	103
VI.2.1.	Objetivo General del Capítulo	103
VI.2.2.	Objetivos Específicos del Capítulo.....	103
VI.3.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	103
VI.3.1.	Síntesis del Poli-[[A(Me) ₃ Xa]{BF ₄ }] (5a)	103
VI.3.1.1.	Caracterización por espectroscopía de IR de 5a	104
VI.3.1.2.	Análisis Termogravimétrico de 5a	105
VI.3.1.3.	Calorimetría de Barrido Diferencial de 5a	106

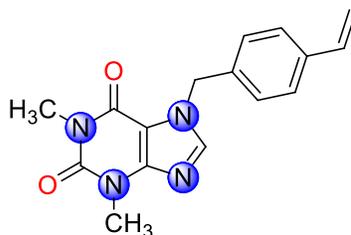
VI.3.1.4.	Análisis SEM-EDS de 5a	107
VI.3.2.	Síntesis del Poli-([Ag{A(Me) ₃ Xa} ₂][BF ₄]) (6a).....	109
VI.3.2.1.	Caracterización por espectroscopía de IR de 6a	110
VI.3.2.2.	Análisis Termogravimétrico de 6a	111
VI.3.2.3.	Calorimetría de Barrido Diferencial de 6a	112
VI.3.2.4.	Análisis SEM-EDS de 6a	113
VI.3.3.	Síntesis del Poli-([Au{A(Me) ₃ Xa} ₂][BF ₄]) (7a).....	115
VI.3.3.1.	Caracterización por espectroscopía de IR de 7a	116
VI.3.3.2.	Análisis Termogravimétrico de 7a	117
VI.3.3.3.	Calorimetría de Barrido Diferencial de 7a	118
VI.3.3.4.	Análisis SEM-EDS de 7a	120
VI.3.4.	Análisis comparativo de datos de pruebas de solubilidad de los monómeros (2a , 3a , 4a) y polímeros obtenidos (5a , 6a , 7a)	123
VI.3.5.	Análisis comparativos de datos espectroscópicos	124
VI.3.5.1.	Comparación de IR entre [A(Me) ₃ Xa][BF ₄] (2a) y Poli-([A[Me] ₃ Xa][BF ₄]) (5a)	124
VI.3.5.2.	Comparación de IR entre [Ag{A(Me) ₃ Xa} ₂][BF ₄] (3a) y Poli-([Ag{A(Me) ₃ Xa} ₂][BF ₄]) (6a)	125
VI.3.5.3.	Comparación de IR entre [Au{A(Me) ₃ Xa} ₂][BF ₄] (4a) y Poli-([Au{A(Me) ₃ Xa} ₂][BF ₄]) (7a)	126
VI.4.	CONCLUSIONES.....	127
VI.5.	REFERENCIAS.....	128
VII.	FLUORESCENCIA	130
VII.1.	ANTECEDENTES	131
VII.2.	OBJETIVOS.....	135
VII.2.1.	Objetivo General del Capítulo	135
VII.2.2.	Objetivos Específicos del Capítulo	135
VII.3.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	135
VII.3.1.	Obtención del Rendimiento Cuántico	138
VII.3.2.	Obtención del Desplazamiento de Stokes.....	141
VII.3.3.	Obtención del Coeficiente de Extinción Molar	142
VII.4.	CONCLUSIONES.....	145
VII.5.	REFERENCIAS.....	146
VIII.	PRUEBAS BIOLÓGICAS	147

VIII.1. ANTECEDENTES	148
VIII.2. OBJETIVOS	156
VIII.2.1. Objetivo General del Capítulo	156
VIII.2.2. Objetivos Específicos del Capítulo	156
VIII.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	156
VIII.3.1. Método de Concentración Mínima Inhibitoria	157
VIII.3.2. Método de difusión en disco, Kirby – Bauer	160
VIII.4. CONCLUSIONES.....	164
VIII.5. REFERENCIAS.....	164
IX. CONCLUSIONES GENERALES	166
X. PARTE EXPERIMENTAL.....	169
X.1. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPOS	170
X.2. SÍNTESIS DE COMPUESTOS.....	172
X.2.1. Mono-sustituido [A(Me) ₂ Xa] (1a)	172
X.2.2. Mono-sustituido [(Vb)(Me) ₂ Xa] (1b)	173
X.2.3. Mono-sustituido [(AcOMe)(Me) ₂ Xa] (1c).....	174
X.2.4. Mono-sustituido [(AcO _t But)(Me) ₂ Xa] (1d)	175
X.2.5. Sal de xantínio [A(Me) ₃ Xa][BF ₄] (2a)	177
X.2.6. Sal de xantínio [(AcOMe)(Me) ₃ Xa][BF ₄] (2c).....	178
X.2.7. Sal de xantínio [(AcO _t But)(Me) ₃ Xa][BF ₄] (2d)	179
X.2.8. Sal de xantínio [(AcO ₂ H)(Me) ₃ Xa][Br] (2e)	180
X.2.9. Complejo [Ag{A(Me) ₃ Xa} ₂][BF ₄] (3a).....	182
X.2.10. Complejo [Au{A(Me) ₃ Xa} ₂][BF ₄] (4a)	183
X.2.11. Polímero orgánico Poli-[[A(Me) ₃ Xa]{BF ₄ } (5a).....	185
X.2.12. Polímero organometálico Poli-([Ag{A(Me) ₃ Xa} ₂][BF ₄]) (6a)	186
X.2.13. Polímero organometálico Poli-([Au{A(Me) ₃ Xa} ₂][BF ₄]) (7a)	187

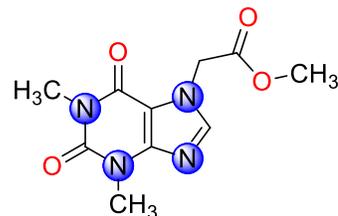
ÍNDICE DE COMPUESTOS



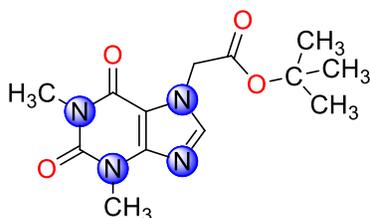
[A(Me)₂Xa]
1a



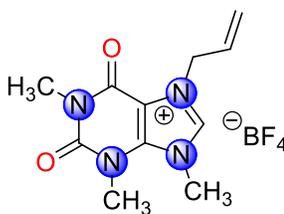
[(Vb)(Me)₂Xa]
1b



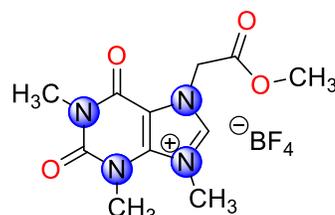
[(AcOMe)(Me)₂Xa]
1c



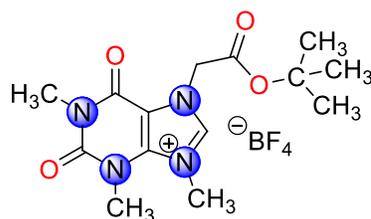
[(AcO_tBut)(Me)₂Xa]
1d



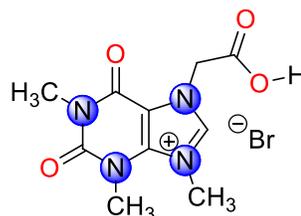
[A(Me)₃Xa][BF₄]
2a



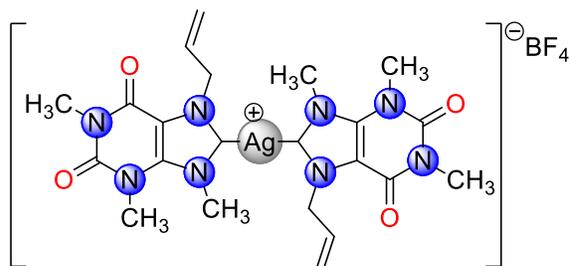
[(AcOMe)(Me)₃Xa][BF₄]
2c



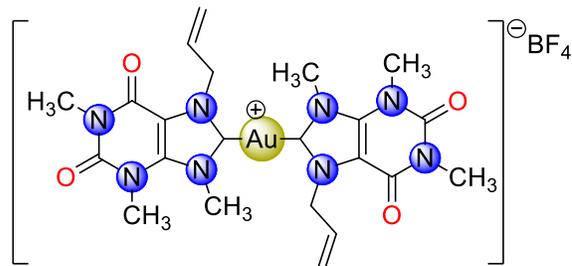
[(AcO_tBut)(Me)₃Xa][BF₄]
2d



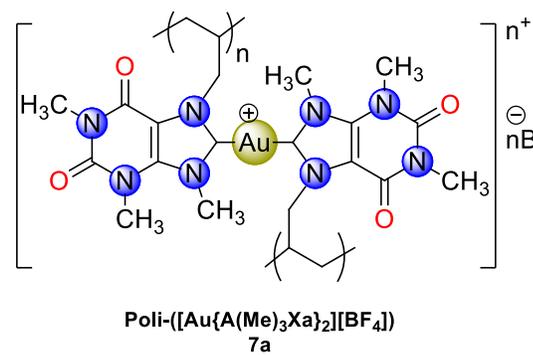
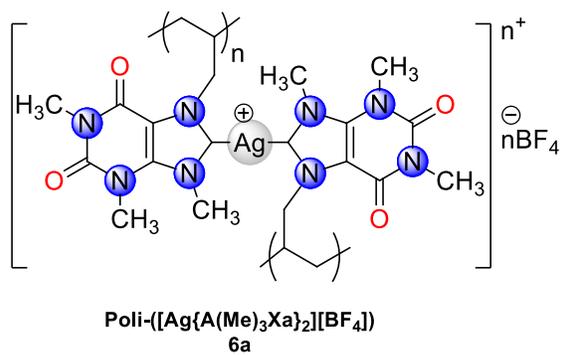
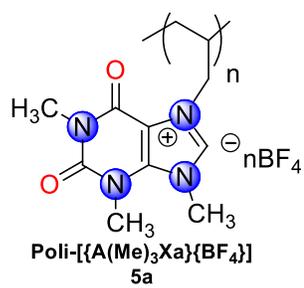
[(AcO₂H)(Me)₃Xa][Br]
2e



[Ag{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]
3a



[Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]
4a



ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

δ	Desplazamiento químico
ϵ	Coefficiente de Extinción Molar
Φ	Rendimiento Cuántico
λ_{Abs}	Pico máximo de Absorción
λ_{Em}	Pico máximo de Emisión
$\bar{\nu}_{Abs}$	Número de onda de Absorción
$\bar{\nu}_{Em}$	Número de onda de Emisión
π	Enlace pi
σ	Enlace sigma
τ	Tiempo de decaimiento fluorescente
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIBN	Azobisisobutironitrilo
bd	Banda débil (IR)
BED	Backscattered Electrons Detector
ben	Banda de flexión [“bending” por sus siglas en inglés (IR)]
bf	Banda fuerte
bm	Banda media (IR)
BODYPY/bdp	Borodipirrometano
C_0	Concentración inicial
COD	Ciclooctadieno
Cp	Ciclopentadieno
d	Señal doble (RMN)
ddt	Señal doble de doble de triples (RMN)
DBU	1,8-Diazabicyclo [5.4.0]Undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
D.E.	Desviación Estandar
DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetisulfóxido

DSC	Differential Scanning Calorimetry
eq	Equivalente estequiométrico
gHMBC	Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation
gHSQC	Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence
h	Hora
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IC ₅₀	Half Maximal Inhibitory Concentration
Im	Imidazol
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de Acoplamiento
³ <i>J</i> _{H-¹H}	Constante de Acoplamiento a 3 enlaces entre ¹ H - ¹ H
L	Ligante
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M	Centro metálico
Mes	Sustituyente mesitilo
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
min	Minutos
mm	Milímetros
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
-NR ₂	Sustituyente amino
(OAc) ⁻	Anión acetato
-OR	Sustituyente alcóxido
ppm	Partes por millón
-R	Grupo alquilo
RMN de ¹³ C{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de ¹³ C desacoplado de ¹ H
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H
RedOx	Reducción – Oxidación
s	Señal simple (RMN)
SED	Secondary Electrons Detector
SEM	Scanning Electron Microscopy
S _N 2	Sustitución Nucleofílica de orden 2

SOMO	Singly Occupied Molecular Orbital
st	Banda de estiramiento [“Stretching” por siglas en inglés (IR)]
T.a.	Temperatura ambiente
T_c	Temperatura de cristalización (DSC)
T_g	Temperatura de Transición Vítreá (DSC)
TGA	Thermal Gravimetric Analysis
THF	Tetrahidrofurano
tht	Tetrahidrotiofeno
TM	Tamiz Molecular
T_m	Temperatura de Fusión (DSC)
-Ts	Grupo Tosilo o <i>p</i> -toluensulfonilo
<i>vic.</i>	Dos hidrógenos enlazados a átomos adyacentes

RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de los derivados mono-sustituidos de teofilina [A(Me)₂Xa] (**1a**), [(Vb)(Me)₂Xa] (**1b**), [(AcOMe)(Me)₂Xa] (**1c**) y [(AcO_iBut)(Me)₂Xa] (**1d**) a partir de teofilina y los halogenuros de alquilo correspondientes.

También se describe la síntesis de las sales cuaternarias de xantino [A(Me)₃Xa][BF₄] (**2a**), [(AcOMe)(Me)₃Xa][BF₄] (**2c**) y [(AcO_iBut)(Me)₃Xa][BF₄] (**2d**) a partir de los derivados mono-sustituidos de teofilina y la sal de Meerwein, así como la síntesis de [(AcO₂H)(Me)₃Xa] (**2e**) a partir de la sal cuaternaria [(AcOMe)(Me)₃Xa][BF₄] (**2c**) y HBr.

Se describe la síntesis del complejo metálico NHC-Ag(I); [Ag{A(Me)₃Xa}₂][BF₄] (**3a**) a partir de la sal cuaternaria [A(Me)₃Xa][BF₄] (**2a**) y Ag₂O, además de la reacción de transmetalación con el complejo antes mencionado con [AuCl(SMe₂)] para obtener el complejo metálico NHC-Au(I) [Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄] (**4a**).

Asimismo, se describen las reacciones de polimerización de crecimiento en cadena mediante radicales libres, de [A(Me)₃Xa][BF₄] (**2a**), [Ag{A(Me)₃Xa}₂][BF₄] (**3a**) y [Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄] (**4a**), usando como iniciador AIBN, para la formación de las especies poliméricas Poli-[{A(Me)₃Xa}{BF₄}] (**5a**), Poli-([Ag{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (**6a**) y Poli-([Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (**7a**) mediante una reacción con activación térmica asistida por microondas.

Los compuestos se caracterización mediante técnicas espectroscópicas convencionales como IR y RMN de ¹H, ¹³C{¹H} y ¹⁹F{¹H} y en DRX para **2a** y **4a**. Para los polímeros **5a**, **6a** y **7a** se realizó la caracterización mediante análisis térmico, DSC y TGA, así como el análisis elemental a partir de SEM-EDS.

Se llevó a cabo el estudio de actividad fluorescente de los compuestos **1a**, **1b**, **1d**, **2a**, **2d**, **3a** y **4a** mediante pruebas de UV-Vis y fluorescencia para determinar el valor de rendimiento cuántico (Φ), el Desplazamiento de Stokes y el Coeficiente de Extinción Molar (ϵ).

Finalmente se evaluaron las actividades antimicrobianas de **3a** y **4a** mediante pruebas *in-vitro* por el método de difusión de disco Kirby-Bauer y mediante el método de la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC).

I. INTRODUCCIÓN

Durante muchos años las fosfinas fueron consideradas como los ligantes por excelencia en química de coordinación y química organometálica, esto debido a las cualidades que presentan al estar unidos a los diversos centros metálicos. La principal ventaja de las fosfinas sobre otros ligantes, es el fácil manejo de las propiedades electrónicas con el cambio de sustituyentes en el átomo de fósforo, modulando su actividad principalmente en catálisis^[1]. En busca de alternativas a las fosfinas, es que en las últimas décadas surgen los ligantes NHC como especies que también pueden modular sus propiedades electrónicas y estéricas para ser empleados como ligantes coordinantes en esta química.

En 1961 aparecen los primeros estudios sobre compuestos NHC^[2,3], quienes demostraron que los NHC tienen una reactividad importante sobre centros metálicos. El uso de derivados de sales de imidazolio dio origen a una nueva rama de interés por la fácil preparación de estos derivados, por su amplia funcionalización alrededor del anillo imidazólico y su fácil utilización con centros metálicos para obtener complejos de metales de transición de gran interés^[4].

Por otro lado, la teofilina que es uno de los derivados de la xantina, se ha utilizado también para preparar carbenos NHC debido a que ha mostrado tener importantes propiedades medicinales, como propiedades antimicrobianas y anticancerígenas^[5]. De tal forma que la búsqueda y desarrollo de nuevos compuestos con propiedades antimicrobianas toma relevancia debido al crecimiento exponencial de bacterias resistentes a antibióticos, lo que da origen al estudio de compuestos que presenten mejor actividad antimicrobiana^[6].

Es así como en este trabajo se presenta la síntesis de compuestos con sustituyentes de tipo insaturado y de tipo éster para la formación de carbenos NHC derivados de teofilina, con comportamiento de líquido iónico, así como la formación de complejos de plata(I) y oro(I) para su estudio como precursores en la formación de materiales poliméricos orgánicos y organometálicos a partir de reacciones vía radicales libres. De igual manera se presenta el estudio de la actividad antimicrobiana de los complejos metálicos de Ag(I) y Au(I) mediante las técnicas Kirby - Bauer y MIC.

Finalmente, se muestra su estudio como compuestos con potencial actividad fotoluminiscente (figura I.1).

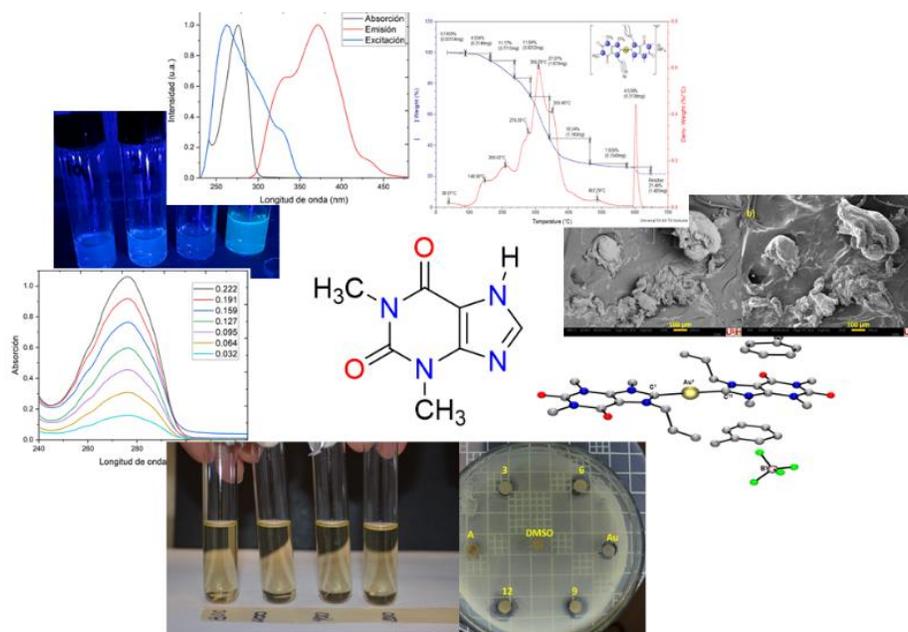


Figura I.1. Aplicación de los compuestos presentados en este trabajo

I.1. REFERENCIAS

- [1] Astruc, D., Claver, C. & Alonso, B. (2003). Capítulo 7 Carbonilos metálicos y complejos de Ligando L monohapto. *Química Organometálica* (pp 155-178) Barcelona, España; Editorial Reverte.
- [2] Öfele, K. (1968). 1,3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-Carben-Komplex. *Journal of Organometallic Chemistry* (12) 42 - 43.
- [3] Wanzlick, H. & Schönherr. (1968). Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex. *Angewandte Chemie International Edition*. (80) 141-142.
- [4] Arduengo, A., Rasika, H., Calabrese, J. & Davidson, F. (1993). Homoleptic Carbene-Silver (I) and Carbene-Copper (I) Complexes. *Organometallics*. (12) 3405-3409.
- [5] Eslava-Gonzalez, I., Valdés, H., Ramírez-Apan, M., Hernandez-Ortega, S., Zermeño-Ortega, M., Avila-Sorros, A. & Morales-Morales, D.(2020) Synthesis of theophylline-based iridium(I) *N*-heterocyclic carbene complexes including

fluorinated-thiophenolate ligands. Preliminary evaluation of their *in vitro* anticancer activity. *Inorganica Chimica Acta* (507) 119588.

[6] Hudzicki, J. (2009). Kirby-Bauer disk difusión susceptibility test protocol. <https://asm.org/Protocols/Kirby-Bauer-Disk-Diffusion-Susceptibility-Test-Pro>.

II. MARCO TEÓRICO

II.1. XANTINAS

Las xantinas son un grupo de compuestos químicos que están presentes en tejidos y fluidos de seres humanos, se encuentran en bebidas como el café, té o chocolate en cantidades moderadas y es por eso que las xantinas son consideradas como metabolitos secundarios. Este grupo de compuestos químicos, contienen como base a la molécula de la purina, por lo que el nombre científico de las xantinas es 3,7-dihidropurina-2,6-diona (Figura I.1). Las xantinas han recibido una gran atención de la comunidad científica, debido a sus usos en el tratamiento de enfermedades respiratorias y su uso como estimulantes del sistema nervioso central [1].

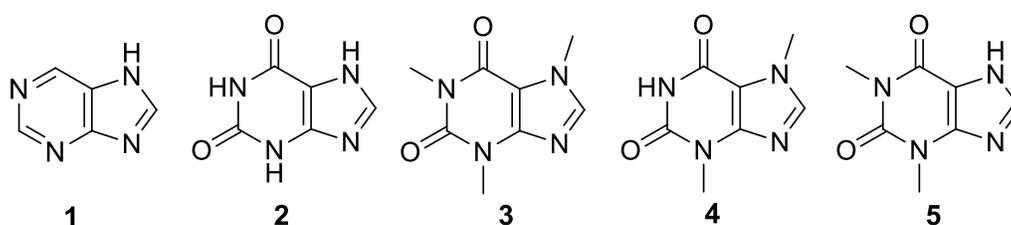


Figura II.1. Estructura química de Xantinas 1) Purina; 2) Xantina; 3) Cafeína; 4) Teobromina; 5) Teofilina.

Dentro del grupo de las xantinas, es posible encontrar a la teobromina, cafeína y a la teofilina (Figura II.1) La teofilina es uno de los derivados con mayor cantidad de aplicaciones médicas, principalmente su uso como fármaco para el control de la presión sanguínea, la velocidad cardíaca, las enfermedades crónicas pulmonares, la formación de especies con ADN para actuar como antioxidantes y evitar la destrucción del mismo [1,2].

II.2. CARBENOS

Los carbenos son especies neutras divalentes, en donde el átomo de carbono tiene seis electrones en su capa de valencia, al poseer esta cantidad de electrones, se considera como una especie insaturada electrónicamente, por lo que resulta ser altamente reactivo y durante muchos años solo fue visualizado como un intermediario de reacción, dando origen a la búsqueda de formas de síntesis y estabilización de dichos compuestos. Los carbenos pueden ser clasificados por su

estado energético o por la multiplicidad de sus espines, dando los carbenos de tipo “singulete” y los carbenos de tipo “triplete” (Figura II.2) [3].

Para los carbenos de tipo “singulete” los 2 electrones se encuentran apareados en el orbital HOMO (generando la multiplicidad de espín igual a 1), lo que permite describir al átomo de carbono con una hibridación de tipo “ sp^2 ” con la presencia de un orbital “ p ” puro y el par de electrones se pueden encontrar localizados en un orbital híbrido “ sp^2 ” o en el orbital “ p ”. Para los carbenos de tipo “triplete” los electrones se encuentran desapareados (generando la multiplicidad de espín igual a 3), por lo que es posible proponer la existencia de orbitales moleculares de tipo SOMO. Al existir este comportamiento, el átomo de carbono presenta una hibridación de tipo “ sp ” para enlazarse a sus dos sustituyentes y en donde los electrones pueden encontrarse cada uno en un orbital de tipo “ p ” puro o en el orbital híbrido “ sp ” y en alguno de los orbitales “ p ” puro [4].

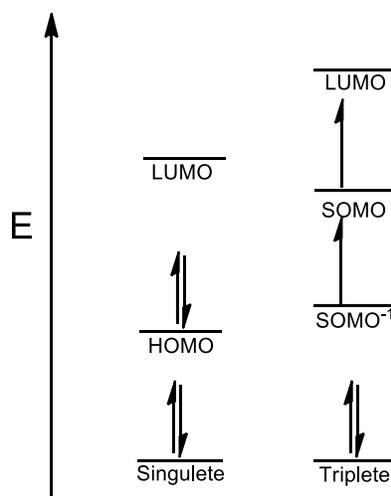


Figura II.2. Diagrama energético para carbenos singulete y triplete.

En el caso de los carbenos de tipo “singulete”, es posible visualizarlos con una geometría de tipo angular y en el caso de carbenos de tipo “triplete”, los cuales son más estables energéticamente debido a que disminuye la energía de repulsión de los electrones al no estar apareados, presentan una geometría de tipo lineal y algunas veces presentan una geometría de tipo angular (Figura II.3) [3,4].

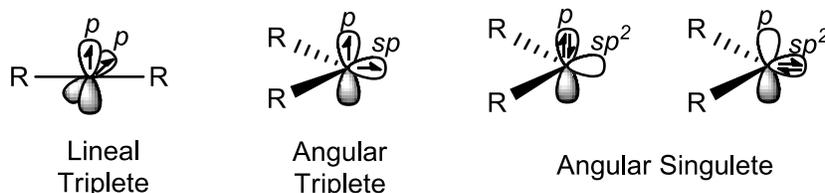


Figura II.3. Geometrías de un carbeno a partir de su estado energético

II.2.1. Clasificación de complejos metálicos con carbenos

En la unión del átomo de carbono a un centro metálico, es posible clasificar los carbenos de diferente forma; esta se basa en los sustituyentes que tiene en su entorno químico cada átomo de carbono carbénico, donde se encuentran carbenos de tipo “Fischer” y carbenos de tipo “Schrock”. Por un lado están los carbenos de tipo “Fischer” (Figura II.4.), representados como “ $L_nM=CXY$ ”, donde “M” puede ser cualquier metal que se encuentre situado a la derecha de la serie de transición de la tabla periódica y posea estados de oxidación bajos, como Cr(0) o Fe(0); “L” son ligantes aceptores π , como CO y pueden poseer dos tipos de sustituyentes: los grupos “Y” del tipo donadores π como $-NR_2$ o $-OR$, y sustituyentes del tipo “R” que son fragmentos orgánicos como grupos alquilo o arilo. El tipo de sustituyentes que poseen estos carbenos permiten entender su naturaleza electrofílica, debido a la formación de enlaces de retrodonación π que permiten la transferencia parcial de la densidad electrónica por parte de los orbitales “d” llenos, del centro metálico a un orbital “p” vacío del carbeno [5], originando una deficiencia electrónica en el carbono carbénico.

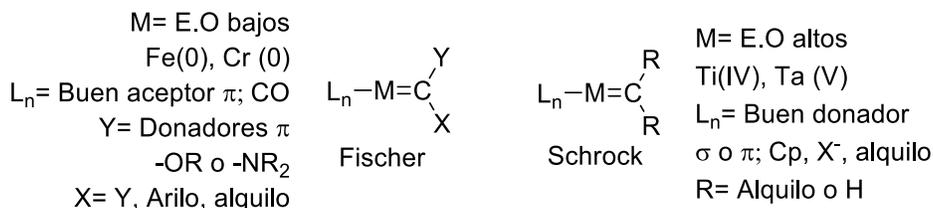


Figura II.4. Representación de los carbenos Fischer y Schrock

Por otro lado, los carbenos de tipo “Schrock” (Figura II.4.), pueden representarse por la formula “ $L_nM=CR_2$ ”, donde “M” son metales que se encuentran en la parte

izquierda de la serie de transición en la tabla periódica, los cuales presentan estados de oxidación altos, como el Ti(IV) y el Ta(V). “L” son ligantes del tipo donador σ o π , teniendo poco carácter aceptor π , como el Cp, halogenuros o grupos alquilo; mientras que los sustituyentes “R” son fragmentos orgánicos como alquilo o -H. Este tipo de carbenos tiene un carácter nucleofílico, lo que causa que tenga orbitales “ p ” más estables que los del centro metálico, lo que confiere que los electrones se transfieran a los orbitales “ p ” [5,6], haciendo más rico en densidad electrónica al carbono carbénico.

II.3. CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS

Los carbenos *N*-heterocíclicos fueron definidos por primera vez por Wanzlick en 1968, describiéndolos como especies cíclicas con uno o más átomos de nitrógeno y un carbono de tipo carbénico, siendo algunos de los derivados más estudiados el imidazol-2-ilideno y el bencimidazol-2-ilideno [6]. Dentro de la química organometálica ha sido posible utilizar a estos derivados como ligantes para la formación de complejos con diversos centros metálicos, debido a que brindan estabilidad y gran resistencia a la humedad, aire y calor, además de la fácil funcionalización de los nitrógenos imidazólicos con diversos grupos orgánicos, como alquilo, arilo, etc. (Figura II.5.) [12].

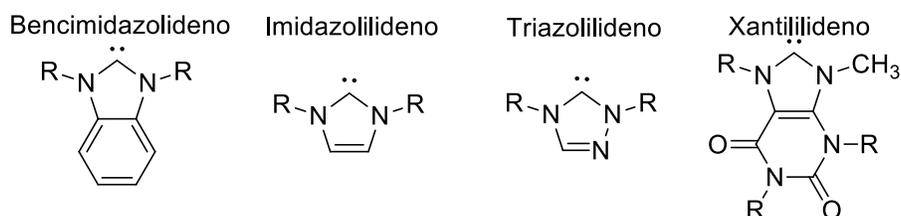


Figura II.5. Ejemplos de carbenos tipo NHC.

Los NHC, además de ser utilizados como ligantes en compuestos organometálicos, son utilizados como catalizadores en reacciones orgánicas para la obtención de alcoholes, amidas, aminas, ésteres, entre otros [6]. Debido a que son especies donadoras σ más fuertes y aceptores π más débiles que las fosfinas terciarias,

tienen aplicaciones potenciales en medicina, área de nanomateriales o en sistemas de cristales líquidos [7,8].

II.3.1. Líquidos Iónicos

Los líquidos iónicos son compuestos orgánicos-inorgánicos que se encuentran como líquidos viscosos a temperatura ambiente, principalmente son sales que poseen un catión orgánico y un anión inorgánico (Figura II.6.). En comparación a un compuesto iónico, el cual contiene un anión ya sea orgánico o inorgánico y un catión inorgánico, los líquidos iónicos poseen como cationes a compuestos orgánicos como los compuestos cuaternarios de azolio, por ejemplo, el alquilamonio, *N,N'*-alquilimidazolio o el *N*-alquilpiridinio, y como aniones inorgánicos a halogenuros, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, triflato, entre otros. Los cationes orgánicos pueden tener una gran variedad de funcionalizaciones debido a su facilidad de síntesis [9].

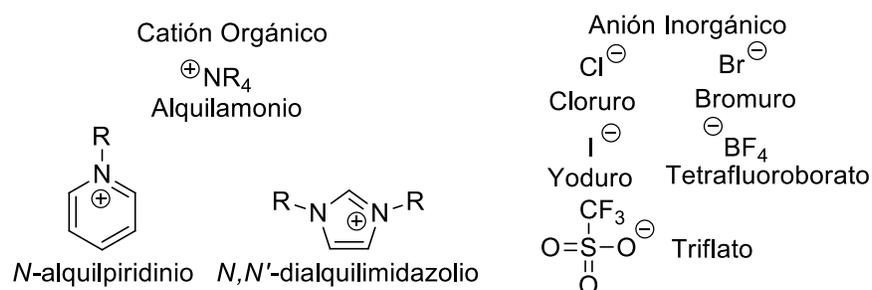


Figura II.6. Ejemplos de cationes orgánicos y aniones inorgánicos.

II.3.2. Características de los carbenos *N*-heterocíclicos

Los carbenos NHC debido a sus propiedades estéricas y electrónicas, son ligantes que pueden ser comparados con las fosfinas terciarias. En sus propiedades electrónicas los NHC son buenos donadores σ , lo que permite formar en muchos casos enlaces más fuertes que en las fosfinas, por lo que en procesos catalíticos se prefiere el uso de estos ligantes, principalmente en reacciones de adición oxidativa. A lo largo de muchos años, se ha podido comparar estos dos ligantes, donde se ha dejado en claro que en algunos casos es mejor usar las fosfinas, sobre todo en presencia de metales con una mayor capacidad retrodonante, mientras que los

NHC, no dependen de esa característica en los centros metálicos a los que se unen, permitiendo que exista una amplia variedad de metales de transición con los que se puede trabajar sin problemas. En los aspectos estéricos, se puede mencionar que los NHC presentan una protección de tipo “abanico” alrededor del metal, en comparación con las fosfinas que ejercen protección de tipo “cono”, (Figura II.7.)^[8,10].

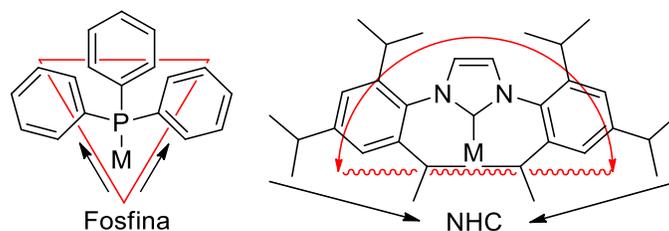


Figura II.7. Comparación del efecto estérico de una fosfina terciaria y un carbeno NHC

En el caso de los carbenos NHC, se sabe que el carbono carbénico tiene un estado energético de tipo “singulete”, por lo que el estado basal del ligante es estabilizado por los electrones σ retirados por los sustituyentes más electronegativos. De igual manera la presencia de la interacción de los pares de electrones π del nitrógeno, permite la estabilización del estado energético “singulete” por efectos mesoméricos mediante diferentes formas en las que se pueden mantener la electroneutralidad del ligante.^[10,11]

II.3.3. Aplicaciones de los carbenos *N*-heterocíclicos

Debido a que los carbenos NHC pueden unirse a casi cualquier centro metálico y como es muy sencillo funcionalizar los átomos de nitrógeno, es posible encontrar muchas aplicaciones, es decir, dependiendo del centro metálico al que esté unido es la posible aplicación que se le dé al complejo formado; por ejemplo, se pueden utilizar como agentes de transmetalación, en aplicaciones médicas como anticancerígenos, antimicrobianos o antifúngicos, su uso como catalizadores y en la obtención de nuevos materiales ^[8].

Un ejemplo específico es la utilización de compuestos de NHC-Ir, en sistemas derivados de la teofilina, donde dichos complejos metálicos han presentado efectos

positivos en presencia de diferentes tejidos cancerígenos. Este estudio fue realizado en 2020 por Eslava y colaboradores, donde a partir de compuestos derivados de teofilina así como sus complejos de NHC-Ir(I) (Figura II.8), se hicieron ensayos *in-vitro* para analizar la actividad citotóxica, relacionándola con los valores de inhibición de crecimiento, en presencia de diversas células cancerígenas como glioblastoma humano (U-251), adenocarcinoma prostático (PC-3), leucemia mielógena crónica (K-562), adenocarcinoma colorrectal (HCT-15), adenocarcinoma mamario (MCF-7) y adenocarcinoma de pulmón (SKLU-1). Los complejos metálicos fluorados presentaron mayor actividad de inhibición de todos los compuestos analizados, pero para [IrCl(COD)(NHC)], se determinaron los valores de IC₅₀ para PC-3 ($7.8 \pm 0.4 \mu\text{M}$) y para SKLU-1 ($10.7 \pm 0.7 \mu\text{M}$) comparándolos contra los valores de IC₅₀ del cisplatino, $8.4 \pm 0.4 \mu\text{M}$ y $4.3 \pm 0.5 \mu\text{M}$ respectivamente, observando que el complejo metálico [IrCl(COD)(NHC)] tiene mejor actividad frente PC-3^[12].

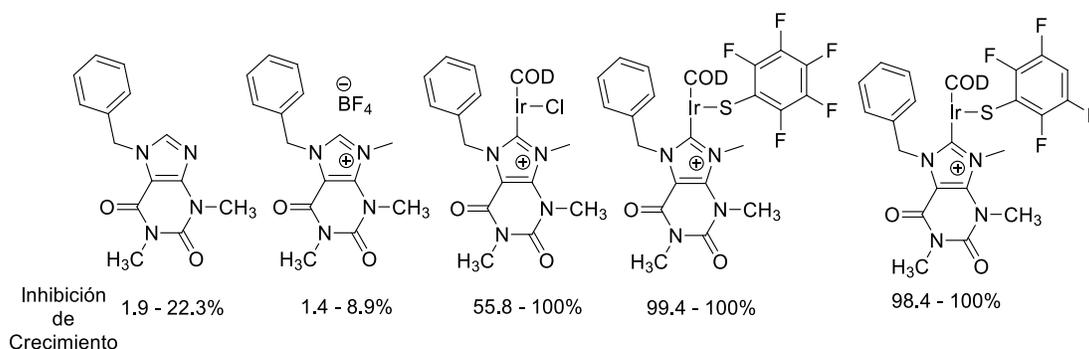
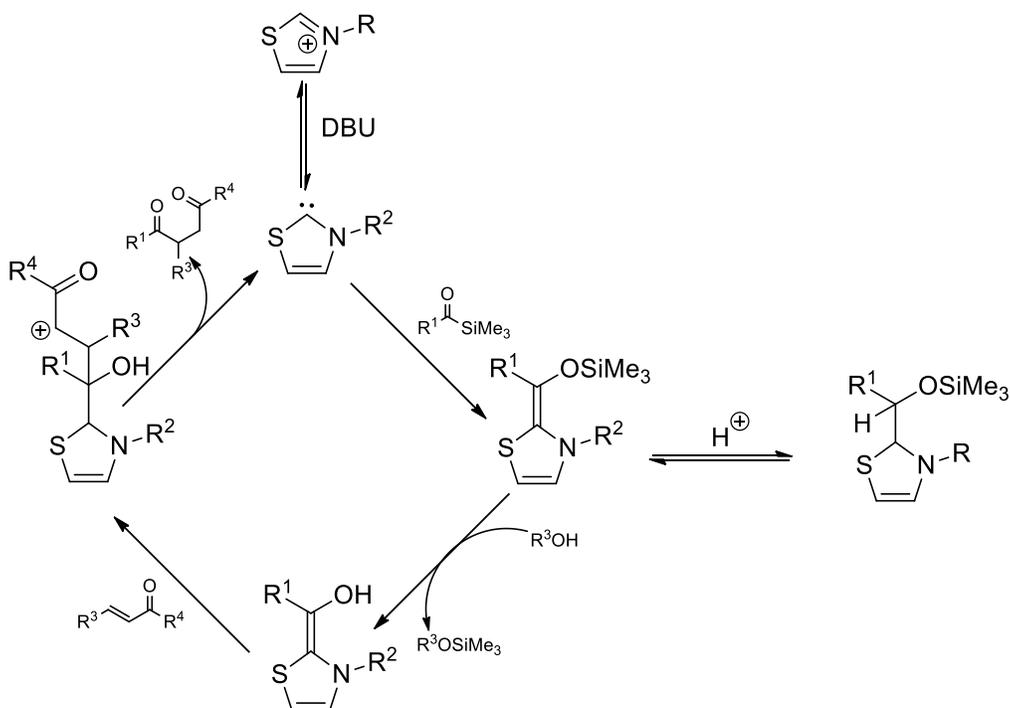


Figura II.8. Compuestos estudiados por Eslava y colaboradores

También para los carbenos NHC libres es posible encontrar aplicaciones principalmente como catalizadores en reacciones de síntesis orgánica, como es el caso de la reacción de Stetter, la cual consiste en la adición de cetonas α,β -insaturadas en presencia de acilsilanos y alcoholes para la obtención de 1,4-dicetonas. Esta reacción ocurre usando una sal de 1-benciltiazolio y el mecanismo más aceptado para esta transformación es el propuesto por Stila y colaboradores (Esquema II.1)^[13].



Esquema II.1. Mecanismo de reacción propuesto para reacción Stilla-Stetter

II.4. COMPLEJOS METÁLICOS NHC-PLATA(I)

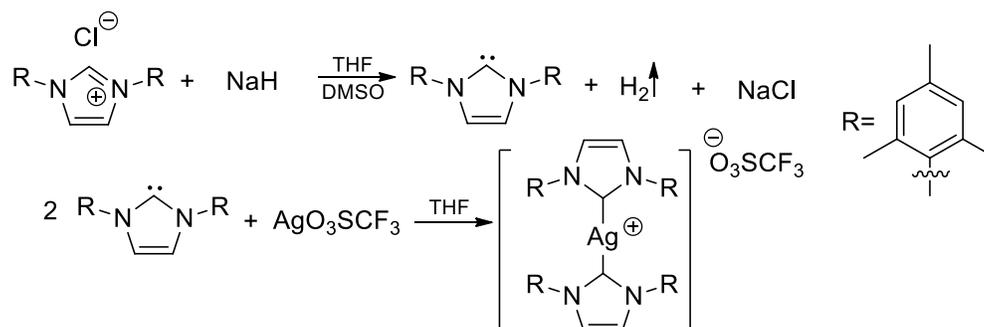
El principal interés sobre el estudio de los complejos metálicos de NHC-Ag(I) surge a partir de las propiedades que le confiere el centro metálico, esto debido a que la plata y sus derivados han tenido un uso histórico desde inicios de la civilización en salvaguardar la salud humana en tratamientos de heridas como agente antimicrobiano o para la purificación de agua potable; aún en la actualidad se siguen utilizando los derivados de plata para tratamiento de infecciones [14,15].

Por otro lado, los complejos metálicos de NHC-Ag(I) han resultado ser de gran interés debido a su fácil preparación, donde generalmente se usa Ag_2O como materia prima de partida en presencia de una sal de azolio. La síntesis de una gran variedad de este tipo de complejos metálicos ha permitido explorar sus propiedades estructurales y químicas, dando pie a su uso en áreas como medicina, catálisis orgánica y sobre todo, como precursores de reacciones de transmetalación para obtener complejos de otros metales como de Au(I), Cu(I), Ni(II), Pd(II), Pt(II), entre otros [15,16].

II.4.1. Síntesis de los complejos metálicos NHC-Ag(I)

Para la síntesis de los complejos metálicos de NHC-Ag(I), es posible encontrar dos rutas de síntesis principales [16]:

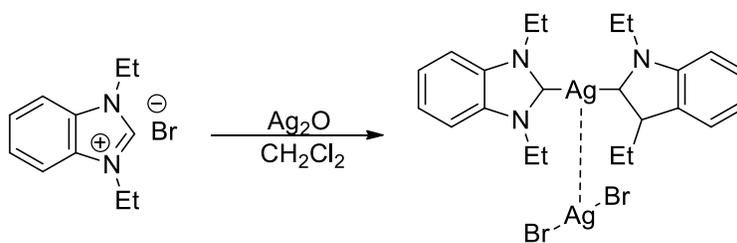
- Síntesis a partir de un carbeno libre en presencia de una sal de plata (Esquema II.2): Esta metodología fue propuesta por Arduengo y colaboradores en 1993, en el que a partir del cloruro de 1,3-dimesitilimidazolio con NaH en THF seco usando DMSO como catalizador [17], se obtuvo el 1,3-dimesitilimidazol-2-ilideno, el carbeno libre. Una vez obtenido el carbeno libre, se hizo reaccionar con el AgO_3SCF_3 , triflato de plata, en THF, lo que permitió obtener el complejo metálico con buenos rendimientos [18]. Sin embargo, esta ruta de síntesis tiene una limitación: si los sustituyentes de los nitrógenos tienen grupos metilenos en posición adyacente a estos, no se genera el carbeno libre, ya que el intermediario se vuelve inestable [16].



Esquema II.2. Ruta de síntesis de NHC-Ag(I) propuesta por Arduengo y colaboradores.

- Reacción *in-situ* entre la sal cuaternaria de azolio en presencia de un agente básico de plata (Esquema II.3): Este tipo de síntesis es la más común para la obtención de los complejos metálicos; fue propuesta en 1998 por Wang y colaboradores, dicha metodología consistía en hacer reaccionar el bromuro de 1,3-dietilbencimidazolio con Ag_2O en diclorometano [19]. En esta reacción la materia prima fuente del metal actúa como base desprotonante y al mismo tiempo como fuente del centro metálico. Es por eso que aparte del Ag_2O , también es posible usar como material de partida AgOAc o Ag_2CO_3 . Los

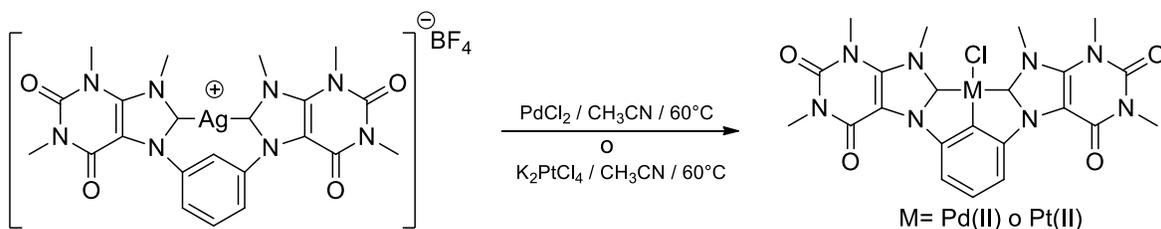
disolventes que se pueden utilizar aparte del diclorometano son DMSO, acetona o agua, mientras que las reacciones se pueden realizar a temperatura ambiente o a reflujo [15]. Esta metodología ha sido muy utilizada debido a la obtención de buenos rendimientos, aunque existen algunas excepciones en donde esta metodología no procede debido a efectos de disminución de la acidez del ligante; tal es el caso de la reacción descrita por Bildstein y colaboradores en donde encontraron que al tener la presencia de grupos ferrocenilos como sustituyentes en el átomo de nitrógeno, la reacción no se lleva a cabo [20].



Esquema II.3. Ruta para síntesis de NHC-Ag(I) propuesta por Wang

II.4.2. Aplicaciones de los complejos metálicos NHC-Ag(I)

Como se sabe, los complejos metálicos NHC-Ag(I) poseen un enlace C-M suficientemente estable como para poder aislarlos y caracterizarlos, pero también bastante lábil como para poder ser usados como agentes de transmetalación, bajo condiciones de reacción variables dependiendo del nuevo centro metálico. Existen muchos metales que se pueden cambiar a partir de reacciones de transmetalación, pero los más comunes en estas reacciones son paladio y platino; en el caso de complejos NHC-Pd(II) se usa como material de partida al PdCl₂, para los complejos de NHC-Pt(II) se usa al K₂PtCl₄. Ambas reacciones proceden en acetonitrilo como disolvente (Esquema II.4) [21].



Esquema II.4. Reacción de transmetalación realizada por Bysewski

Debido a que existe información acerca del uso medicinal de complejos metálicos imidazólicos de NHC-Ag(I), en 2015 el grupo de Mohamed realizó estudios de compuestos NHC-Ag(I) derivados de teofilina (Figura II.9) en presencia de diversos tejidos cancerígenos (piel, colon, páncreas, cervicouterino), para observar su citotoxicidad en comparación a los valores del IC₅₀ del cisplatino (0.9-2.6 μM) como compuesto de referencia [22]. Si bien los complejos metálicos de NHC-Ag, tuvieron baja citotoxicidad en comparación al compuesto de referencia, han surgido otros complejos metálicos NHC de paladio y plata, que han sido probados como medicamentos para el tratamiento de diversos tipos de cáncer [23].

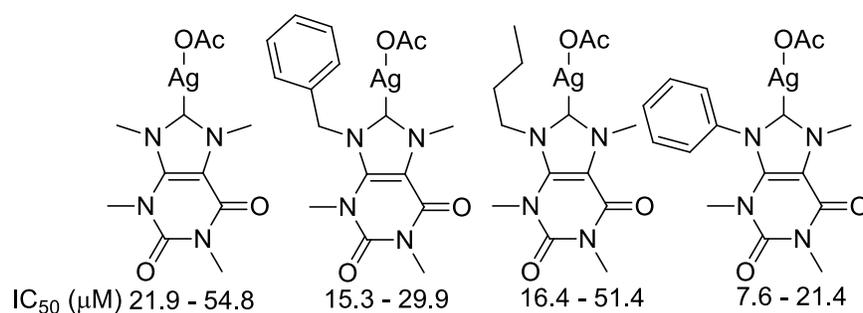


Figura II.9. Moléculas usadas en el estudio realizado por Mohamed

II.5. COMPLEJOS METÁLICOS NHC-ORO(I)

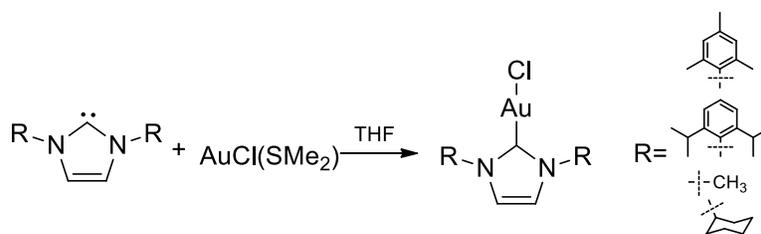
Si bien en el pasado el oro fue considerado un metal inerte, los compuestos obtenidos de oro presentan propiedades fisicoquímicas interesantes, tales como los compuestos de oro (III) han presentado aplicaciones diversas como agentes oxidantes, actividad luminiscente, entre otras [24].

Los carbenos metálicos de NHC-Au(I) durante mucho tiempo fueron compuestos que no despertaban el interés de la comunidad científica, debido a su baja actividad catalítica comparada con la de los complejos metálicos de NHC-Ag(I) o bien otros complejos metálicos, lo que originó la búsqueda de posibles aplicaciones para estos nuevos compuestos, lo que ha generado su estudio como sensores y en el área de medicina, como agentes anticancerígenos, antiartríticos o antibacterianos [8].

II.5.1. Síntesis de los complejos metálicos NHC-Au(I)

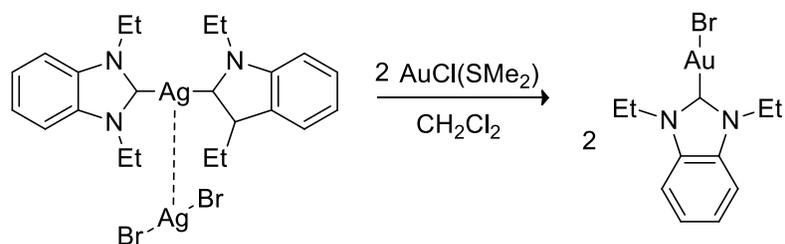
Para la síntesis de los complejos metálicos NHC-Au(I) existen dos rutas sintéticas principales [25]:

- Síntesis a partir de un carbeno libre en presencia de una fuente de oro (Esquema II.5): Esta metodología fue propuesta por Frémont y colaboradores en 2005, a partir de diversos carbenos libres que no tuvieran grupos metilenos adyacentes al nitrógeno [16], se hicieron reaccionar con [AuCl(SMe₂)] (clorodimetilsulfuro(I)), en THF, lo que hizo posible la obtención de los complejos metálicos oro(I) en buenos rendimientos. En el esquema II.5 se muestra un ejemplo en el que se utilizó el 1,3-dimesitil-2-ilideno (el carbeno libre que utilizó Arduengo para la síntesis de un carbeno de plata (I)) para obtener un carbeno de oro(I) [24].



Esquema II.5. Ruta de síntesis de NHC-Au(I) propuesta por Frémont y colaboradores.

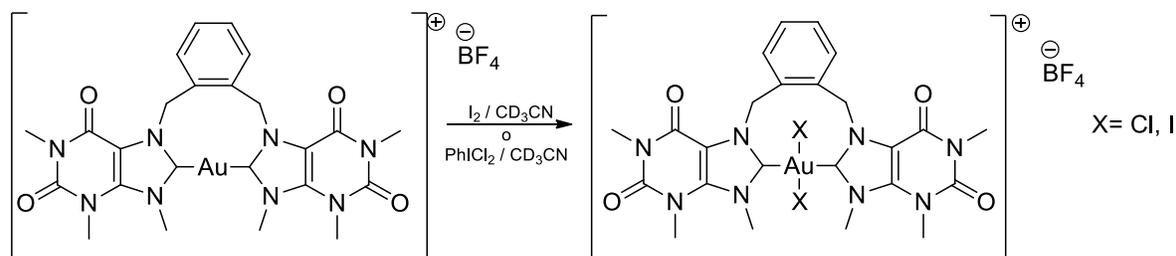
- Reacción de transmetalación entre NHC-Ag(I) en presencia de una fuente de oro (Esquema II.6): Este tipo de síntesis es la más común, propuesta en 1998 por Wang y colaboradores, dicha metodología consistió en hacer reaccionar al dibromoargentato(-1) de bis(1,3-etilbencimidazol-2-ilideno)plata(I) con [AuCl(SMe₂)] en diclorometano [19]. La principal ventaja de esta reacción es que se controla la formación de especies mono-carbeno o la obtención de bis-carbenos, a partir de la relación estequiométrica entre el complejo de NHC-Ag(I) y la fuente de oro, es decir, si se posee un bis-carbeno de plata(I) y se desea obtener un mono-carbeno de oro, se mantiene una estequiometría 1:2 respectivamente [26].



Esquema II.6. Ruta para síntesis de NHC-Au(I) propuesta por Wang

II.5.2. Aplicaciones de los complejos metálicos NHC-Au(I).

Los complejos metálicos de NHC-Au(I), pueden sufrir reacciones de tipo adición oxidativa para transformarse en complejos metálicos de NHC-Au(III), que poseen una fuerte capacidad oxidante. Existen diversas formas de llevar a cabo esta reacción, muchas veces es posible mediante reacciones RedOx, pero la desventaja de esto es la posible ruptura del anillo de NHC, es por eso que Stoppa y colaboradores en 2021 (Esquema II.7), propusieron el uso de NHC-Au(I) en presencia de un ligero exceso de I_2 o $PhICl_2$ en CD_3CN , logrando la obtención del NHC-Au(III) [27].



Esquema II.7. Reacción de adición oxidativa realizada por Stoppa.

Por otro lado, los compuestos de NHC-Au(I) han presentado actividad anticancerígena, es por eso por lo que en 2014 Bertrand y colaboradores publicaron un estudio de la citotoxicidad de un grupo de complejos NHC-Au(I) derivados de teofilina frente a dos tipos de tejidos cancerígenos: A2780/R (tejido cancerígeno de ovario con resistencia al cisplatino) y HEK-293T (tejido saludable).

A partir de los valores de IC_{50} , se encontró que los complejos presentaron valores aceptables frente a A2780/R con valores de IC_{50} de 15.6 a 49 μM frente al cisplatino con un valor de IC_{50} de 35 μM ; de igual forma, se observó que los complejos

presentaban alta selectividad, ya que en tejido saludable, el cisplatino presentaba valores de IC₅₀ de 11.0 µM, mientras que los complejos presentaban valores de 32.5 a >100 µM (Figura II.10) [28].

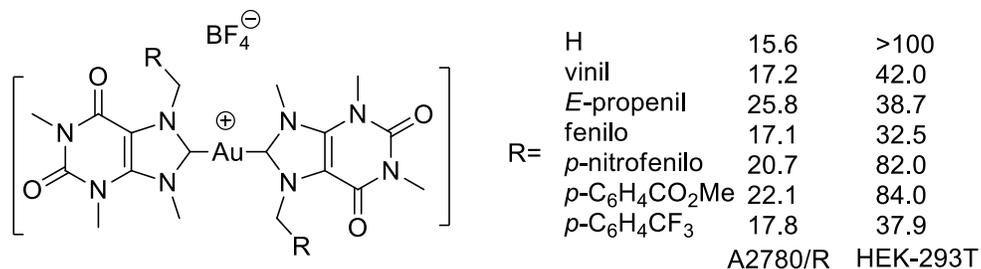


Figura II.10. Moléculas usadas en el estudio realizado por Bertrand.

II.6. POLÍMEROS

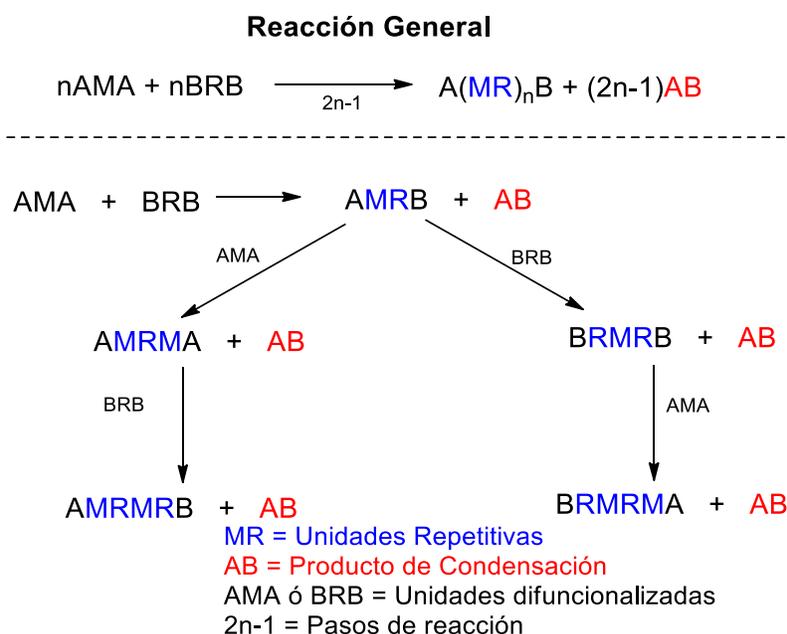
La química de polímeros y la tecnología para formarlos, son una de las mayores áreas de investigación dentro de la ciencia de los materiales, esto debido a que muchos polímeros orgánicos al solo poseer cadenas de átomos de carbono conectadas entre sí, resultan ser solubles en disolventes orgánicos y pierden las propiedades interesantes que los caracterizan. Es por eso que pensar en polímeros que posean fragmentos metálicos dentro de su cadena, hace pensar en las posibilidades enormes que estos pueden tener al ser aplicados hoy en día en diversas industrias o al ser usados como materiales capaces de soportar condiciones severas o el mejoramiento de ciertas propiedades [29].

Los polímeros orgánicos, son compuestos macromoleculares en los que sus cadenas están formados principalmente por hidrocarburos (C,H), mientras que un polímero inorgánico es un compuesto macromolecular en el que los monómeros que integran su cadena polimérica, poseen diversos fragmentos inorgánicos (sea un metal de transición o algún heteroátomo como N, O, Si, entre otros) [30].

II.6.1. Síntesis de polímeros

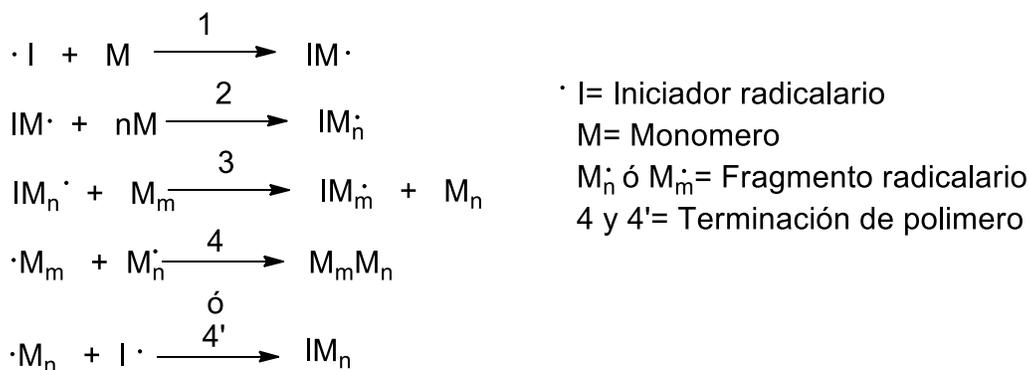
Para llevar a cabo la síntesis de polímeros orgánicos, inorgánicos y organometálicos, de forma general existen diferentes rutas, pero dentro de las más utilizadas se encuentran las polimerizaciones por condensación y las de adición [29].

- Polimerización por condensación o de crecimiento por pasos (descrita de esta forma sobre todo para sistemas inorgánicos) (Esquema II.8): Este tipo de polimerización ocurre entre monómeros funcionalizados, ya que es necesario considerar las características químicas adecuadas para favorecer la condensación del subproducto y esto sea lo que sirva como “motor” de la reacción. El subproducto de la polimerización se libera en los distintos pasos de la polimerización, que tiene como característica ser una molécula pequeña, tales como H₂O, HCl, entre otros. La formación de los subproductos en la reacción puede afectar la estabilidad del producto formado o incluso destruir las cadenas poliméricas, por lo que siempre debe existir un método para poder retirarlos o inactivarlos. Para que se lleve a cabo la reacción, es necesario tener altas temperaturas, ya que para que ocurra un paso en la reacción debe ocurrir el rompimiento de enlaces fuertes y la formación de nuevos. Un ejemplo claro de este tipo de polimerización es la síntesis de poliamidas que tiene como moléculas funcionalizadas una diamina primaria y un diácido carboxílico; también puede ser un dihaluro de diácido^[31].



Esquema II.8. Mecanismo de polimerización por condensación de unidades difuncionalizadas

- Polimerización por adición o de crecimiento en cadena: Este tipo de síntesis está basada en el crecimiento de la cadena a partir del uso de un iniciador radicalario o iónico que se adicione al monómero usado. En este tipo de reacciones los monómeros a usar en su mayoría tienen enlaces múltiples. Los polímeros obtenidos de este tipo de síntesis poseen masas moleculares grandes en comparación con los obtenidos por el método de crecimiento por pasos, debido principalmente a la cinética de la reacción. La polimerización de crecimiento en cadena (típicamente para sistemas inorgánicos) tiene cuatro etapas bien definidas que son (Esquema II.9) [31]:
 1. Iniciación de la cadena: Se genera la especie iniciadora activa que puede ser un radical libre o un iniciador iónico.
 2. Propagación de cadena: Tras la adición del iniciador, el monómero activo se adiciona a otras unidades moleculares permitiendo el crecimiento de la cadena.
 3. Transferencia de cadena: La unión de diversos monómeros formados se unen a diferentes fragmentos en el medio de reacción, causando que el iniciador puede transferirse a otro monómero inactivo e iniciar el crecimiento de otra cadena; este paso es característico en los polímeros organometálicos.
 4. Terminación de cadena: Se unen cadenas activas terminando el crecimiento de los monómeros activos o se termina la cadena por la adición de más iniciador.



Esquema II.9. Mecanismo de polimerización por adición o crecimiento en cadena

II.6.2. Clasificación de polímeros organometálicos

Cuando se habla de polímeros organometálicos, es necesario saber que existe una clasificación para este tipo de compuestos. Esta clasificación permite saber cómo es la distribución de los centros metálicos respecto a la cadena polimérica, teniendo la siguiente clasificación (Figura II.11) [32]:

- Tipo I. El átomo metálico forma parte de la cadena principal, es decir, es esencial para la formación del polímero.
- Tipo II. El átomo metálico este enrejado dentro de la cadena principal, pero no es indispensable para mantener la naturaleza del polímero.
- Tipo III. El átomo metálico está anclado a la cadena polimérica principal, es decir, está pendiendo de esta.

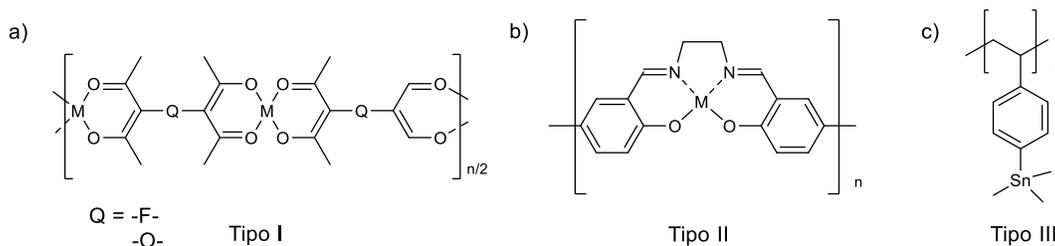


Figura II.11. Clasificación de los tipos de polímeros inorgánicos con centros metálicos.

II.6.3. Síntesis de polímeros asistida por microondas

El uso de microondas en reacciones químicas, ha visto un crecimiento espectacular desde los años 2000, debido a las ventajas que tiene sobre reacciones que usan calentamiento convencional. Las ventajas encontradas involucran la reducción de tiempos de reacción, mejora en los rendimientos de reacción, mantener una temperatura más constante y homogénea durante toda la reacción, evitar la degradación térmica de las especies involucradas. El fundamento de las reacciones por microondas se basa en que la radiación electromagnética utilizada provoca la vibración de las moléculas y al moverse éstas generan el calor que es aprovechado en la reacción, mientras que en el calentamiento convencional o por inducción, el calor no es uniforme en toda la mezcla de reacción. (Figura II.12) [33].

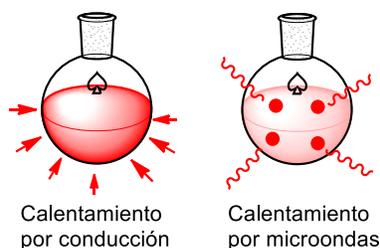


Figura II.12. Comparación del calentamiento por inducción y por microondas.

Para llevar a cabo una reacción por microondas, es necesario tener en consideración variables como la temperatura, el tiempo, la potencia y el disolvente. La temperatura recomendada dependerá de si se trabaja a una presión determinada o a presión atmosférica. Cuando es a presión más alta que la presión atmosférica se trabaja a 10°C por debajo de la temperatura de ebullición del disolvente, pero si se trabaja a presión atmosférica se puede trabajar entre 200 y 250°C en reacciones con o sin disolvente, teniendo un rango de la temperatura de ebullición de hasta 50°C . Para el tiempo de reacción, existen tablas que indican relaciones de temperaturas y tiempos de reacción tradicionales para hacer una aproximación adecuada. En el caso de la potencia, no se puede trabajar con potencias bajas ya que conduciría a rendimientos bajos, mientras que potencias muy grandes no siempre garantizan que proceda la reacción. En muchas ocasiones es mejor utilizar potencias bajas, pero con tiempos de exposición largos, lo que sería la opción más favorable de irradiación y temperatura constantes ^[34].

Para la elección del disolvente, se busca que sea un disolvente polar para que exista mayor absorción con las microondas, tales como DMSO, etanol, metanol, etilenglicol, nitrobenzono; en caso de disolventes con polaridad media se puede usar agua, butanoles, DMF, metiletilcetona, DCE, entre otros; finalmente los disolventes con baja polaridad, resultan ser útiles para evitar la elevación excesiva de la temperatura del medio de reacción y trabajar con sustancias sensibles a temperaturas elevadas, algunos de estos disolventes son tolueno, hexano, benzono, piridina. En el caso de las reacciones de polimerización, es factible realizarla con esta metodología, debido a que las microondas son consideradas como una eficiente fuente de energía y es posible aplicarla a los diversos tipos de

polimerización. En la polimerización de crecimiento en cadena la metodología propuesta por microondas se utilizan iniciadores como el azobisisobutironitrilo (AIBN) [35].

II.6.4. Calorimetría Diferencial de Barrido

La calorimetría diferencial de barrido (DSC), es una técnica de caracterización que consiste en utilizar una rampa de calentamiento constante para observar los cambios entálpicos exotérmicos o endotérmicos de una muestra problema respecto a un blanco de referencia; esto sucede cuando la muestra pasa alrededor de sus temperaturas críticas. Cuando la curva de DSC presenta un cambio en el signo de la pendiente alrededor de un punto de inflexión, esta se asocia al cambio de propiedades alrededor de la temperatura de transición vítrea (T_g) la cual es la transición de un estado más ordenado (vítreo) a un estado más desordenado (gomoso/viscoso); cuando se observa un pico negativo, significa la disminución del flujo de calor suministrado por el equipo para mantener las temperaturas constantes de la muestra y del blanco, lo que se debe a procesos exotérmicos que ocurren o se asocian típicamente a procesos de cristalización. Si se observa un pico positivo, la muestra recibe un incremento de calor debido a procesos endotérmicos que ocurren en ella, lo que puede ser asociado a una temperatura de fusión (Figura II.13)[36].

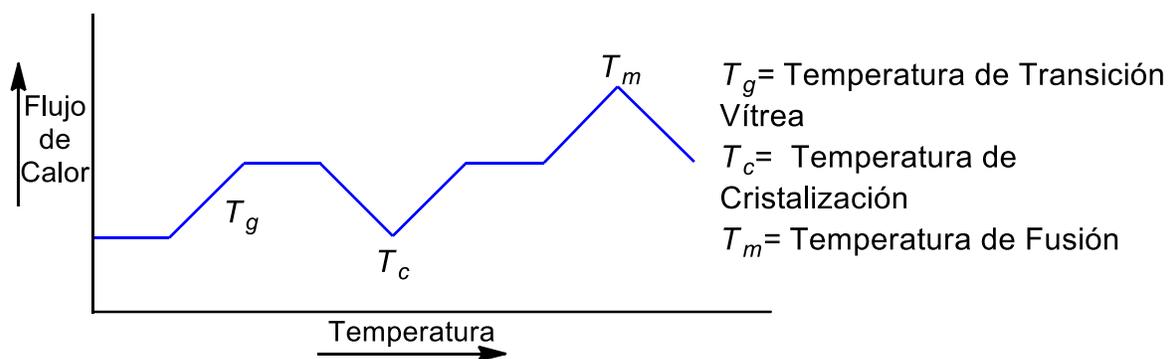


Figura II. 13. Representación gráfica de los cambios entálpicos en DSC

Como se mencionó antes para poder observar los cambios entálpicos en una muestra problema es necesario utilizar un estándar de referencia. Así,

generalmente se usan capsulas de alúmina, iridio o platino, en función de la estabilidad de los compuestos y las temperaturas de trabajo. En el caso de muestras que tienen un comportamiento reversible con el calentamiento se recomienda la interpretación de la segunda rampa de calentamiento esto debido a que se llega a un estado termodinámicamente estable el cual se conoce como estado metaestable, en donde la fase metaestable se obtiene en el proceso de enfriamiento después del primer calentamiento ^[36,37].

II.6.5. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico (TGA), es una técnica experimental la cual mide la pérdida de masa de una muestra en función del cambio de temperatura. La muestra es calentada en una rampa de calentamiento constante a través de una programación controlada a partir de la información que se busque de la muestra. En este experimento se tiene que usar una atmósfera inerte, para prevenir procesos de oxidación del material estudiado con el incremento de la temperatura y de esta forma asegurar que el aumento de temperatura describa la pérdida controlada de fragmentos o grupos funcionales presentes en el compuesto. Los cambios medidos en la gráfica de TGA que se conocen como etapas, son representados en curvas de % masa contra temperatura, en donde también se grafica la primera derivada de la curva para visualizar mejor las etapas del proceso ^[38].

II.6.6. Microscopia Electrónica de Barrido

La microscopia electrónica de barrido (SEM), es una técnica que permite la observación y caracterización de materiales tanto orgánicos como inorgánicos en escalas desde nanómetro hasta micrómetros. Comúnmente los equipos de SEM tienen un espectrómetro adjunto de Rayos X, en donde a partir de la selección de un tipo de detector es posible elegir el tipo de información que se puede obtener. Por lo que, a partir de un rayo de electrones que interactúa con la muestra de diferentes formas se pueden tener diferentes tipos de señales respuesta, tales como los electrones secundarios, los electrones retrodispersados, los electrones Auger, entre otras formas de liberación de los electrones a partir de la energía del rayo

incidente, en valores de 5 a 30 keV (Figura II.14). A partir de SEM, es posible obtener micrografías de mejor resolución en comparación a microscopios ópticos, realizar el análisis composicional de muestras complejas o el análisis estructural de la topología del material estudiado [39,40].

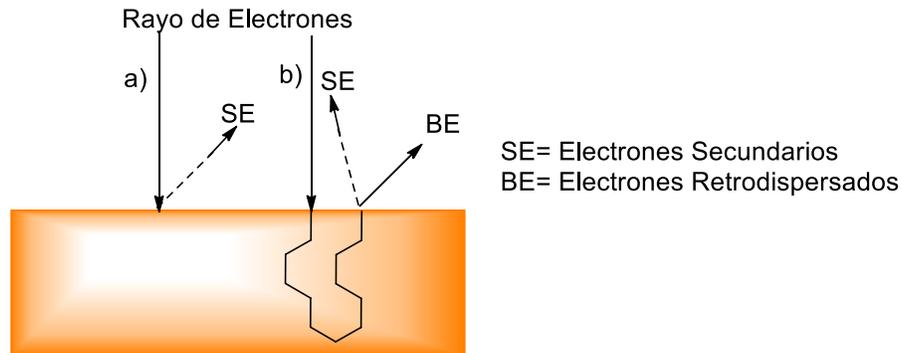


Figura II.14. Interacción de la muestra con un rayo de electrones.

II.6.6.1. Detector de Electrones Secundarios

El Detector de Electrones Secundarios (SED), permite el análisis de estos mismo, los cuales se distinguen por ser electrones de energía mucho más baja, es decir, de pocos electronvoltios. Debido a su baja energía, solo los electrones que se originan en la superficie pueden escapar, dando como información un análisis topológico de la muestra y permite analizar la superficie de la muestra. Pueden ser producidos a partir de un rayo incidente de baja energía, 5 keV (Figura II.14.a), o son producidos cuando se usan rayos incidentes de alta energía a partir de la generación de electrones retrodispersados (Figura II.14.b). La naturaleza de los electrones secundarios, no varía en relación al número atómico, por lo que no cambia el coeficiente de electrones secundarios generados por los electrones incidentes [39].

II.6.6.2. Detector de Electrones Retrodispersados

Los Detectores de Electrones Retrodispersados (BED), realizan el análisis en función de la presencia de haces de electrones cuyas trayectorias han interceptado una superficie y que pueden escapar de la muestra, no necesariamente por la superficie de entrada, existiendo una probabilidad finita de que un electrón sea

desviado a ángulos mayores de 90°, dependiendo del número atómico, es decir, a mayor valor de número atómico, existe un valor mayor de deflexión del ángulo. La energía de los electrones retrodispersados puede alcanzar valores similares a la energía del rayo de electrones, dependiendo directamente del número atómico, es decir, la energía será más alta para los elementos de número atómico grande con alta probabilidad de presentar un ángulo grande, mientras que con los elementos con bajo número atómico se pierde energía antes que emerjan de la superficie [39,40].

II.7. PRUEBAS BIOLÓGICAS

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming, se han descubierto un sinnúmero de otros compuestos con actividad antimicrobiana, lo cual ha permitido la eliminación de algunas infecciones causadas por diversos microorganismos. En los últimos años sin embargo, se ha visto un crecimiento exponencial en la resistencia de los microorganismos frente a diversos antibióticos de uso comercial, dando inicio a la necesidad de descubrir y diseñar nuevos compuestos con actividad biológica de interés científico. Específicamente para realizar pruebas biológicas de tipo antibacteriano, se usan bacterias de dos tipos, bacterias de tipo *Gram positivas* y *Gram negativas* (Figura II.15). La forma en la que se pueden diferenciar estos dos tipos de bacterias, es por la “tinción de Gram”, la cual fue desarrollada por Hans Christian Gram en 1884 y consiste en el uso de un colorante primario (violeta de genciana), un mordiente (yodo), un decolorante (etanol) y un colorante básico (safranina), en donde a partir de la tinción, las bacterias *Gram positivas* quedan de color violeta oscuro o púrpura y las *Gram negativas* quedan de color rosadas [41].

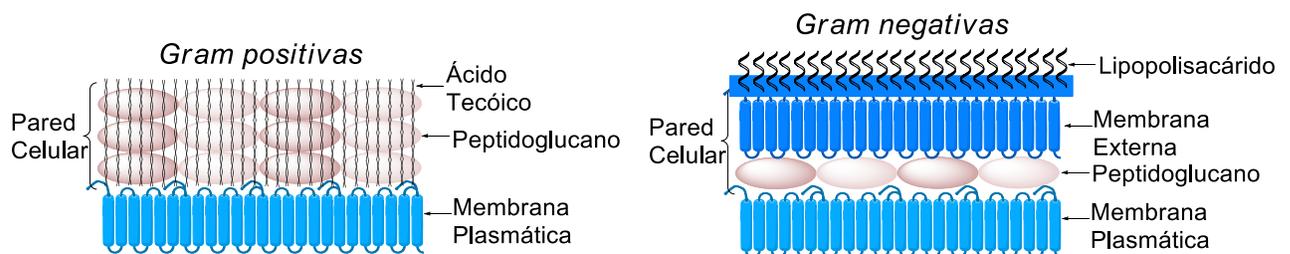


Figura II.15. Composición de la pared celular de células *Gram positivas* y *Gram negativas*.

Las bacterias *Gram positivas*, como *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*, poseen como pared celular varias capas de peptidoglucano que conforman una estructura gruesa y rígida, además tienen ácidos teicoicos, compuestos por un alcohol y un fosfato, los cuales ayudan a prevenir la ruptura de la pared celular. Por otro lado, las bacterias *Gram negativas*, como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, poseen una capa o muy pocas capas de peptidoglucano y una membrana externa compuesta por lipopolisacáridos, lipoproteínas y fosfolípidos, la cual en algunos casos sirve de barrera contra antibióticos ^[41].

II.7.1. Método Kirby – Bauer

El método de difusión de disco Kirby - Bauer, es un método estandarizado y una alternativa viable para el estudio del crecimiento biológico en solución y sobre una matriz; en la actualidad se ha utilizado la automatización para crear métodos de crecimiento en micro dilución. La técnica consiste en usar cajas con agar Mueller-Hinton y colocar discos de papel filtro de 6 mm; estos discos son la base en donde se impregna el compuesto a estudiar con propiedades antimicrobianas. Uno de los discos contiene un antibiótico de referencia, los discos de papel filtro se encargarán de realizar el efecto de difusión de los compuestos antimicrobianos sobre la bacteria sembrada y que crece en la superficie del agar. La velocidad de difusión del compuesto sobre el agar, depende de las propiedades de difusión y solubilidad en el agar y el peso molecular del compuesto, donde dichos factores dan resultados únicos para cada bacteria, donde el tamaño (diámetro) de zona inhibida depende de la susceptibilidad antimicrobiana del compuesto y se mide en mm. La concentración del compuesto microbiano, es llamada concentración crítica y es aproximadamente igual a la concentración mínima inhibitoria, MIC, medida en estudios en solución en ausencia de una matriz ^[42].

II.7.2. Concentración Mínima Inhibitoria

El método de la medición de la concentración mínima inhibitoria, MIC, consiste en representar la concentración más baja de un agente antibacteriano expresada en mg/L o $\mu\text{g/mL}$, donde es visible el crecimiento del microorganismo cuando se ha

pasado esa concentración. Existen diferentes variaciones al método para determinar la MIC, algunos consisten en métodos de dilución (en agar o en medio líquido) y en métodos de gradientes. Para el método de diluciones se usa un medio Mueller-Hinton en forma de agar o caldo, algunas veces enriquecido con otros medios, dependiendo la bacteria o el antibiótico. Los compuestos deben estar en una concentración inicial de la cual se partirán las diluciones, en el caso de los antibióticos se preparan generalmente en agua, pero existen casos que usan disolventes como alcoholes, buffer de fosfatos o DMSO. Las pruebas tienen un tiempo de incubación de 18 a 24 h a temperaturas de 35 °C, pero esto dependerá directamente del tipo de microorganismo, ya que existen bacterias que necesitan estar enriquecidas con CO₂ y la incubación puede ser de 48 h [43].

II.8. LUMINISCENCIA

La luminiscencia o fotoluminiscencia es un fenómeno físico en el que la luz dirigida sobre una muestra es absorbida por ella y se genera un efecto de foto-excitación electrónica, provocando el salto energético por parte de los electrones en estado basal a un estado excitado permitido, cuando deja de existir el fenómeno de excitación, los electrones regresan a su estado de equilibrio o basal y el exceso de energía se libera en forma de emisión de luz. La fotoluminiscencia permite ser dividida en fluorescencia y fosforescencia, procesos que difieren en la naturaleza electrónica del estado excitado (depende de la paridad de los espines electrónicos entre los estados basal y excitado); es decir, la fluorescencia es la luminiscencia observada inmediatamente después del proceso de excitación que ocurre prácticamente de forma simultánea y que cesa una vez que se elimina la fuente energética de excitación, mientras que en la fosforescencia el proceso de emisión puede seguir ocurriendo aun después de eliminar la fuente de radiación excitante. Es por ello que el tiempo de vida de la emisión es el factor que permite diferenciar entre ambos términos para la fluorescencia se tienen tiempos de 10^{-10} a 10^{-7} s, mientras que para la fosforescencia se tienen tiempos más largos, de 10^{-3} a 10 s [44].

La mejor forma de poder visualizar la diferencia entre los procesos de fluorescencia y fosforescencia es partir de un diagrama energético (Figura II.16). Los electrones se encuentran apareados en el estado basal, S_0 , que pueden sufrir de dos tipos de excitación. La excitación de tipo singulete ocurre cuando el espín no ha cambiado su estado y el electrón pasa a un estado excitado denotado como S_1 , este tipo de transiciones son las que ocurren en la fluorescencia. Por otro lado la excitación de tipo triplete consiste en la excitación electrónica pero además existe el cambio en la paridad del electrón excitado (cambio del estado de espín), y como se observa gráficamente los espines ahora se encuentran paralelos, generando un estado excitado S_1 que es menos energético que el del estado singulete, pero que debe regresar a su estado de espín original antes de que regrese al estado basal (proceso que lleva asociado un periodo de tiempo significativamente más grande en comparación con el tiempo en que ocurre el proceso de emisión). Este tipo de excitaciones son las que se llevan a cabo en los fenómenos de fosforescencia [44].

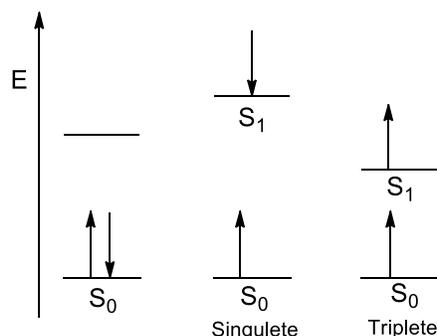


Figura II.16. Diagrama energético para estado singulete y triplete

II.8.1. Fluorescencia

El término fluorescencia fue introducido por George Gabriel Stokes en 1852 para describir el fenómeno de la emisión de luz del mineral fluorita, esto debido a que se dio cuenta que la luz emitida tenía diferente longitud de onda que la luz excitante [45]. Es importante mencionar que la emisión de energía de cada material después de haber sido excitado generalmente es de menor energía, debido a diversos factores que facilitan el retorno al estado basal. Estos procesos de pérdida de energía no radiativa (e.g. energía disipada en forma de calor) disminuyen la energía emitida en forma de luz. Para el proceso de fluorescencia los sistemas cromóforos

absorben energía típicamente en la región del UV y emiten en la región visible. Es decir, el mismo fluoróforo puede mostrar diferentes intensidades de emisión en relación a su entorno químico. Para poder entender en que casos se puede perder la fluorescencia, es necesario revisar el diagrama de Jablonski ^[46].

II.8.2. Conceptos básicos dentro de la fluorescencia

Para poder caracterizar y entender el fenómeno de la fluorescencia que se puede llevar a cabo en un compuesto, es necesario hacer mediciones de ciertos parámetros:

- **Espectro de Emisión:** Es el registro de la variación de la intensidad de la luz emitida de la muestra desde que se inicia el proceso de irradiación, es decir, es el registro de la emisión de luz en función de su longitud de onda debido a una fuente de excitación de una sola longitud de onda. Dentro del espectro de emisión es posible observar ciertos aspectos interesantes tales como el pico de emisión máxima, en donde en algunos compuestos, la emisión puede cambiar, pero el pico de emisión máxima no varía ^[47].
- **Espectro de Excitación:** Es un registro en donde el pico de emisión es fijado y se analiza la variación de la intensidad de fluorescencia en función del cambio de longitud de onda de excitación. El espectro de excitación abarca un amplio rango de longitudes de onda, que corresponde al espectro de absorción del fluoróforo ^[47].
- **Rendimiento cuántico:** Este parámetro es muy importante, se representa con Φ y se define como la relación entre el número de moléculas que emiten un fotón de fluorescencia y la cantidad de fotones absorbidos en el proceso de absorción. Este parámetro es característico para cada molécula y se puede representar como la fracción del porcentaje de 0 a 1 o directamente como el porcentaje de dicha relación de 0 a 100%, donde el 100% significa que cada fotón absorbido produce un fotón debido a la fluorescencia ^[48].
- **Desplazamiento de Stokes:** Se denomina así a la diferencia de longitud de onda entre el pico máximo de emisión y el pico máximo de absorción, típicamente en la región UV-Vis. La diferencia se toma como valor positivo

debido a que la energía de emisión siempre es menor que la de absorción, este parámetro solo se da en solución ^[49].

II.9. REFERENCIAS

- [1] Yousaf, M., Fawad-Zahoor, A., Faiz, S., Javed, S. & Irfan, M. (2018). Recent synthetic approaches towards biologically potent derivatives/analogues of theophylline. *Journal of Heterocyclic Chemistry* (50) 2447 – 2479.
- [2] Moratalla, R. (2008). Neurobiología de las metilxantinas. *Transtornos Adictivos*. 10 (3) 201 – 207.
- [3] Conejero, S., (2009). Carbenos estables con estructura electrónica de tipo siglete: una nueva y excepcional familia de ligandos. *Anales RSQE*, 25-32.
- [4] Bourissou, D., Guerret, O., Gabbai, F. & Bertrand, G. (2000). Stable Carbenes. *Chemical Reviews*. (100) 39 – 91.
- [5] Crabtree, R. & Peris, E. (1997). Capítulo 11 Carbenos, metátesis y Polimerización. *Química Organometálica de los metales de transición* (pp 347-396). Universitat Jaume (ed. 3)
- [6] Fernández, W. (2014). *Uso de complejos metal Carbenos N-Heterocíclicos (NHC) en síntesis asimétrica* (Tesis de maestría). Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia
- [7] González, D. (2014). *Reactividad de líquidos de tipo Carbénico N-Heterocíclicos hacia cúmulos trinucleares de Rutenio* (Tesis de licenciatura). Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.
- [8] Lin, J., Huang, R., Lee, C., Bhattacharyya, A., Hwang, W. & Lin, I. (2009). Coinage Metal-N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Chemical Reviews*, (109) 3561-3598.
- [9] González, D., Carpio, M., Zuno, F. & Sánchez, G. (2015). Líquidos iónicos: sales cuaternarias de amonio, compuestos que no pasan de moda. *Pädi Boletín Científico De Ciencias Básicas E Ingenierías Del ICBI*, 3(5).
- [10] Liddle, S., Edworthy, I. & Arnold, P. (2007). Anionic tethered N-heterocyclic carbene chemistry. *Chemical Society Reviews* (36) 1732-1744.

- [11] Hahn, F. & Jahnke, M. (2008) Heterocyclic Carbenes: Synthesis and Coordination Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, (47) 3122-3172.
- [12] Eslava, I., Valdés, H., Ramírez, M., Hernández, S., Zermeño, M., Avila, A. & Morales, D. (2020). Synthesis of theophylline-based iridium(I) *N*-heterocyclic carbene complexes including fluorinated-thiophenolate ligands. Preliminary evaluation of their *in vitro* anticancer activity. *Inorganica Chimica Acta*. (507) 119588.
- [13] Enders, D., Niemeir, O. & Henseler, A. (2007). Organocatalysis by *N*-Heterocyclic Carbenes. *Chemical Reviews* (107) 5606-5655.
- [14] Klasen, H. (2000) Historical review of the use of silver in the treatment of burns. *Burns* (26) 117-130.
- [15] Garrison, J. & Youngs, W., (2005). Ag (I) *N*-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application. *Chemical Reviews* (105) 3978-4008.
- [16] Lin, I. J. B. & Vasam, C. (2004). Silver (I) *N*-Heterocyclic Carbenes. *Comments on Inorganic Chemistry*. (25) 75-129.
- [17] Arduengo, A., Harlow, R., & Kline, M. (1991). A Stable Crystalline Carbene. *Journal American Chemical Society*. (1) 361-363.
- [18] Arduengo, A., Rasika, H., Calabrese, J. & Davidson, F. (1993). Homoleptic Carbene-Silver (I) and Carbene-Copper (I) Complexes. *Organometallics*. (12) 3405-3409.
- [19] Wang, H. & Lin, I. (1998). Facile Synthesis of Silver (I)- Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents. *Organometallics*. (17) 972-975.
- [20] Bildstein, B., Malaun, M., Kopacka, H., Wurst, K., Mitterböck, M., Ongania, K., Opromolla, G. & Zanello, P. (1999) *N,N*-Diferrocenyl-*N*-Heterocyclic Carbenes and Their Derivatives. *Organometallics*. (18) 4325-4336.
- [21] Bysewski, O., Winter, A., Liebing, P. & Schubert, U. (2022) Noble Metal Complexes of a Bis-Caffeine Containing NHC Ligand. *Molecules*. (27) 4316.
- [22] Mohamed, H., Lake, B., Laing, T., Phillips, R. & Willans, C. (2015). Synthesis and anticancer activity of silver(I)-*N*-heterocyclic carbene complexes derived from the natural xanthine products caffeine theophylline and theobromine. *Dalton Transactions*. (44) 7563-7569.

- [23] Ray, S., Mohan, R., Singh, J., Samantaray, M., Shaikh, M., Panda, D. & Ghosh, P. (2007) Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on Palladium, Gold and Silver *N*-Heterocyclic carbene complexes. *Journal American Chemical Society*. (129) 15042-15053.
- [24] Frémont, P., Scott, N., Stevens, E. & Nolan, S. (2005). Synthesis and structural characterization of *N*-heterocyclic carbene gold(I) complexes. *Organometallics*. (24) 2411 – 2418.
- [25] Zhu, S., Liang, R., Chen, L., Wang, C., Ren, Y. & Jiang, H. (2012). Synthesis and characterization of novel chiral [(NHC)Au(I)Cl] complexes: Featuring ortho-biphenyl substituents. *Tetrahedron Letters*. (53) 815-818.
- [26] Holmes, M., Manganaro, J., Barnes, C. & Gung, B. (2015). Synthesis and characterization of novel chiral [(NHC)Au(I)Cl] complexes: Featuring ortho-biphenyl substituents. *Journal of Organometallics*. (795) 18-24
- [27] Stoppa, V. Scattolin, T., Bevilacqua, M., Baron, M., Graiff, C., Orian, L., Biffis, A., Menegazzo, I., Roverso, M., Bogialli, S., Visentin, F. & Tubaro, C. (2021). Mononuclear and dinuclear gold(I) complexes with a caffeine-based di(*N*-heterocyclic carbene) ligand: synthesis, reactivity and structural DFT análisis. *New Journal of Chemistry*. (45) 961 – 971.
- [28] Bertrand, B., Stefan, L., Pirotta, M., Monchaud, D., Bodio, E., Richard, P., Le-Gendre, P., Warmerdam, E., de-Jager, M., Groothuis, G., Picquet, M. & Casini, A. (2014). Caffeine-based gold(I) *N*-heterocyclic carbenes as posible anticancer agents: Synthesis and biological properties. *Inorganic Chemistry*. (53) 2296 – 2303.
- [29] Saxena, P.B. (2007). *Inorganic Polymers*. India: Discovery Publishing House. 1-45.
- [30] Currel, B. & Frazer, M. (1969). *Inorganic polymers*. *Royal Institute of Chemistry Reviews*. 2(1) 13-40.
- [31] Archer, R. (2001). *Inorganic and Organometallic Polymers*. Estados Unidos de America. Editorial Wiley-VCH. 34-92.
- [32] Archer, R. (1993). Coordination chemistry from monomers to copolymers. *Coordination Chemistry Reviews*. 128(1-2) 49-68.

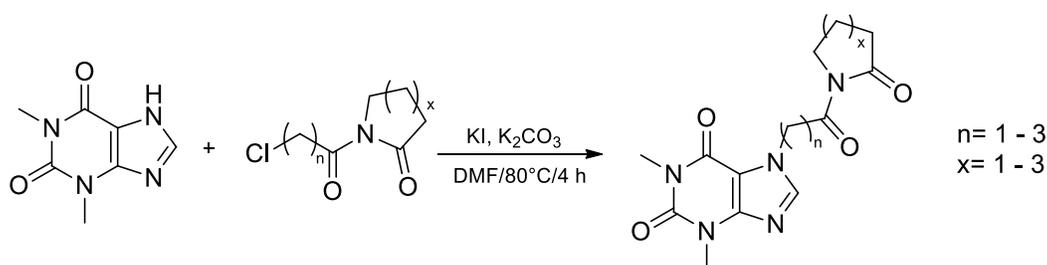
- [33] Sinnwell, S. & Ritter, H. (2007). Recent Advances in microwave-Assisted polymer synthesis. *Australian Journal of Chemistry*. (60) 729-743.
- [34] Carballido, R. (2007). Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial: haloarenos, fulvenos, tricloropirrolidonas, azoles y flavonoides. Modelado de espectros de absorción electrónica de flavonoides. (Tesis de doctorado). Universidad Santiago Compostela, Santiago de Compostela, España.
- [35] McBurney, R., Portela-Cubillo, F. & Walton, J. (2012). Microwave assisted radical organic syntheses. *RSC Advances*. (2) 1264-1274.
- [36] Gabbott, P. (2008). A practical introduction to differential scanning calorimetry. En *Principles and Applications of Thermal Analysis*. Nueva Delhi, India. Blackwell Publishing. 1 - 50
- [37] Höhne, G., Hemminger, W. & Flammersheim H. (1996). Differential Scanning Calorimetry. Nueva York, EUA. Editorial Springer. 105 - 180.
- [38] Bottom, B. (2008). Thermogravimetric Analysis. En *Principles and Applications of Thermal Analysis*. Nueva Delhi, India. Blackwell Publishing. 87 -118
- [39] Reed, S. (2005). Electron Microprobe Analysis and Scanning Electron Microscopy in Geology. Estados Unidos de America. Cambridge University Press. 1-20.
- [40] Goldstein, J., Newbury, D., Joy, D., Lyman, C., Echlin, P., Lifshin, E., Sawyer, L. & Michael J. (2003). Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis. Estados Unidos de America. Springer Science + Business Media. 75 - 98.
- [41] Tortora, G., Funke, B. & Case, C. (2007). Introducción a la microbiología. Argentina: Médica Panamericana. 77 – 112.
- [42] Hudzicki, J. (2009). Kirby-Bauer disk difusión susceptibility test protocol. <https://asm.org/Protocols/Kirby-Bauer-Disk-Diffusion-Susceptibility-Test-Pro>.
- [43] Kowalska, B. & Dudek, R. (2021). The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotic: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens*. (10) 165.
- [44] Panohaya, F. Olivares, A. & Fuentes, I. (2004). Reporte técnico: Conceptos y bibliografía sobre la fotoluminiscencia y procesos similares. INAOE

- [45] Stokes, G. (1852). XXX. On the change of refrangibility of light. *Philosophical Transactions. The Royal Society Publishing.* (142) 463–562
- [46] Bacci, M. (2008). Aspectos clave en la teoría de los fenómenos luminiscentes. En *Técnicas de imagen de luminiscencia UV-Vis*. España. Universitat Politècnica de València. 29 - 34
- [47] Jameson, D. (2014). Introduction to fluorescence. Estados Unidos de America. Editorial CRC Press. 1 - 12
- [48] Sampedro, A. (2015). *Oligoescuaramidas cíclicas: Síntesis y Actividad biológica* (Tesis de Doctorado). Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, España.
- [49] Figuerola, A. (2016). *Escuaramidas como agentes de “Quenching” de fluorescencia*. (Tesis de grado). Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, España.

**III. DERIVADOS
MONO-
SUSTITUIDOS
DE
TEOFILINA**

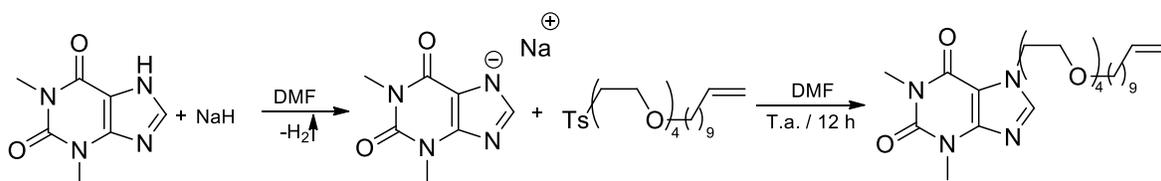
III.1. ANTECEDENTES

En 2008 surgieron los primeros estudios para obtener los primeros derivados mono-sustituidos de teofilina (un sustituyente R distinto de hidrógeno en el nitrógeno del anillo imidazólico de la teofilina), esto debido que durante muchos años, el principal derivado de las xantinas que se estudiaba era la cafeína, hasta que Ananthalakshmi y colaboradores, sintetizaron derivados de teofilina con diversas lactamas, a partir de una reacción vía S_N2 . La reacción general ocurrió a partir de una reacción *in-situ* entre teofilina, *N*-(ω -cloroacil)lactama, K_2CO_3 y KI en relación estequiométrica 5.5:6:8.5:1 en DMF a $80^\circ C$ por 4 h (Esquema III.1) [1].



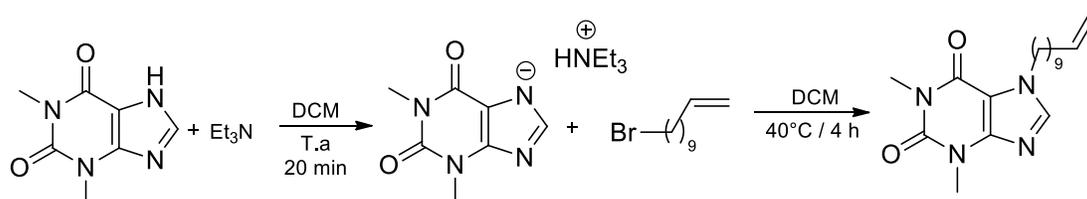
Esquema III.1. Reacción general para la obtención de compuestos mono-sustituidos propuesta por Ananthalakshmi.

El desarrollo de metodologías para la obtención de estos derivados, siguió avanzando con el paso de los años, En 2010 Hierrezuelo y colaboradores, reportaron dos metodologías para la obtención de derivados mono-sustituidos. El primer método consistió en añadir NaH a una solución de teofilina en DMF; una vez que se añadió el NaH, al finalizar la liberación de H_2 se añadió una solución del tosilato de 3,6,9,12-tetraoxatricos-22-enil en DMF a $20^\circ C$ por 12 h en relación estequiométrica 1.1:1:2 (Esquema III.2) esta misma metodología fue usada para la obtención de compuestos ditosilatos [2].



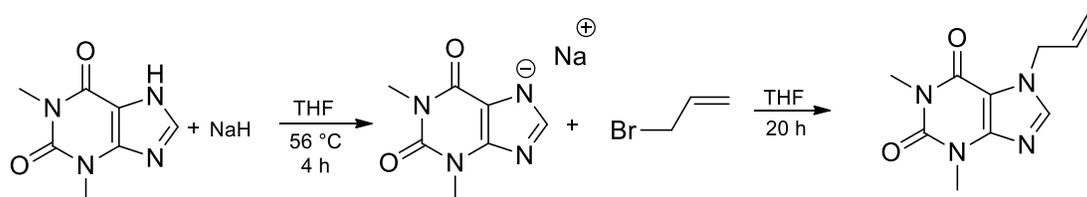
Esquema III.2. Metodología para la obtención de derivados insaturados a partir de tosilatos

La segunda metodología propuesta por Hierrezuelo consistió en la adición por goteo del 11-bromoundec-1-il a una mezcla de teofilina y Et_3N en estequiometría 1:1:1 en DCM bajo atmósfera de argón por 20 min a 20°C . Una vez terminada la adición la mezcla de reacción resultante se llevó a reflujo por 4 h (Esquema III.3) [2].



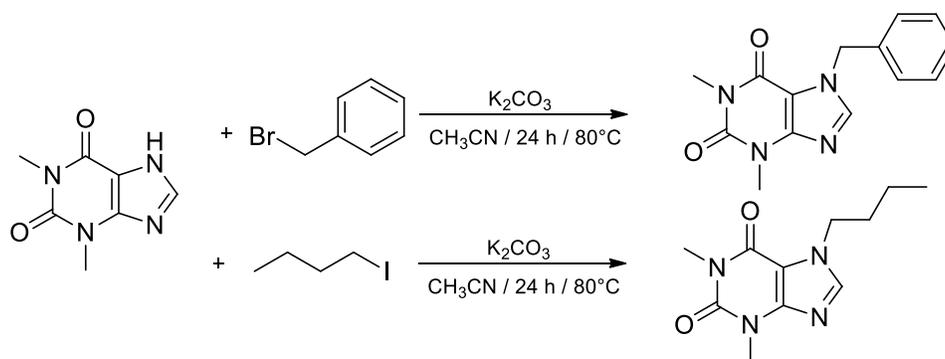
Esquema III.3. Metodología para la obtención de derivados insaturados

En 2014, Bertrand y colaboradores, sintetizaron la 7-alil-1,3-dimetilxantina adicionando teofilina en porciones a una emulsión de NaH en THF seco a temperatura ambiente al finalizar la adición se llevó la mezcla de reacción a reflujo de 4 h. Al terminar la reacción de desprotonación, se adicionó el bromuro de alilo en una estequiometría 1:1:1 y se mantuvo a reflujo por 20 horas (Esquema III.4.) [3].



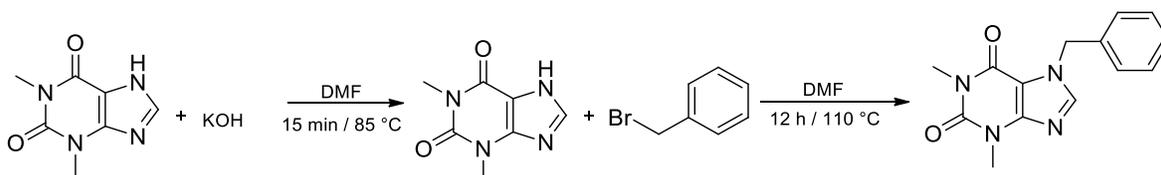
Esquema III.4. Ruta de síntesis para la obtención del 7-alil-1,3-dimetilxantina

En 2015, Mohamed y colaboradores, describieron la síntesis de nuevos derivados de teofilina en presencia de bromuro de bencilo o yoduro de butilo. La síntesis consistió en adicionar a una solución de teofilina en CH_3CN seco, el K_2CO_3 y el halogenuro de alquilo según fuera el caso; la mezcla de reacción se reflujo por 24 h (Esquema III.5) [4]. Si la reacción se hacía con bromuro de bencilo como halogenuro, la reacción tenía una relación estequiométrica 1:1.1:5, mientras que si se usaba yoduro de butilo, la estequiometría de la reacción era de 1:1.1:3.8



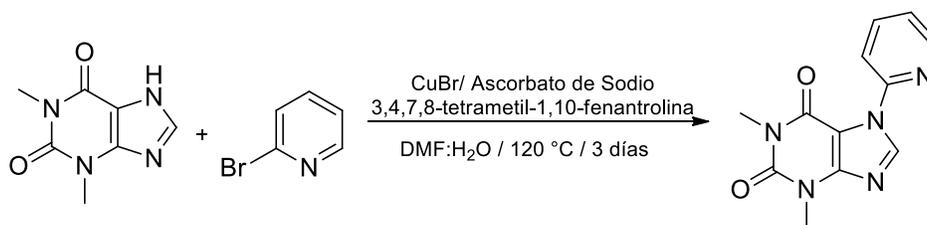
Esquema III.5. Ruta de síntesis para la obtención a partir de haluros de alquilo

En 2020, Eslava-González y colaboradores, presentaron una ruta alterna para la formación de la 7-bencil-1,3-dimetilxantina, la cual consistió en preparar una solución de teofilina y KOH en DMF, la cual se agitaba a 85°C por 15 min. Pasando el tiempo de reacción se añadió el bromuro de bencilo a la mezcla de reacción y esta se llevaba a 110 °C por toda la noche; la reacción se realizaba en una estequiometría 1:1.1:1.1 (Esquema III.6.)^[5].



Esquema III.6. Ruta de síntesis para la obtención del 7-bencil-1,3-dimetilxantina

Recientemente, Bevilacqua y colaboradores, propusieron la síntesis de derivados de teofilina con piridinas. Estos derivados pueden tener la aplicación potencial de utilizarlos como ligantes debido al par de electrones libres de la piridina. Para la síntesis de estos derivados mono-sustituidos se partió de una mezcla en un tubo de presión cargado de teofilina, CuBr, ascorbato de sodio, KOH, 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina y 2-bromopiridina, en relación estequiométrica 1:0.05:0.1:1.76:0.1:1.45 en DMF/H₂O para llevarlo a reacción por 3 días a 120 °C (Esquema III.7) ^[6].



Esquema III.7. Ruta de síntesis para la obtención del 7-(piridin-2-il)-1,3-dimetilxantina derivado de piridina

III.2. OBJETIVOS

III.2.1. Objetivo General del Capítulo

Sintetizar los compuestos mono-sustituídos derivados de teofilina funcionalizados con grupos insaturados y grupos éster, mediante reacciones de tipo S_N2 que permitan la síntesis de sales cuaternarias de xantínico como precursores de carbenos metálicos NHC

III.2.2. Objetivos Específicos del Capítulo

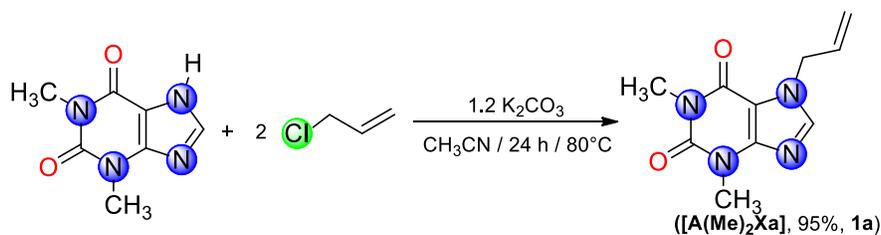
- Sintetizar los compuestos mono-sustituídos de teofilina derivados del cloruro de alilo (**1a**), 1-(clorometil)-4-vinilbenceno (**1b**), cloroacetato de metilo (**1c**) y cloroacetato de *tert*-butilo (**1d**).
- Caracterizar a los compuestos sintetizados usando las técnicas espectroscópicas convencionales en solución de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y espectroscopia IR.

III.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

III.3.1. Síntesis de 7-alil-1,3-dimetilxantina (**1a**)

La síntesis del 7-alil-1,3-dimetilxantina (**1a**), se llevó a cabo en una reacción de un paso mediante una reacción tipo S_N2 ; a partir de teofilina, K_2CO_3 y cloruro de alilo, en una relación estequiométrica 1:1.2:2, en CH_3CN seco a temperatura de reflujo y 24 h de tiempo de reacción, como se muestra en el esquema III.8.

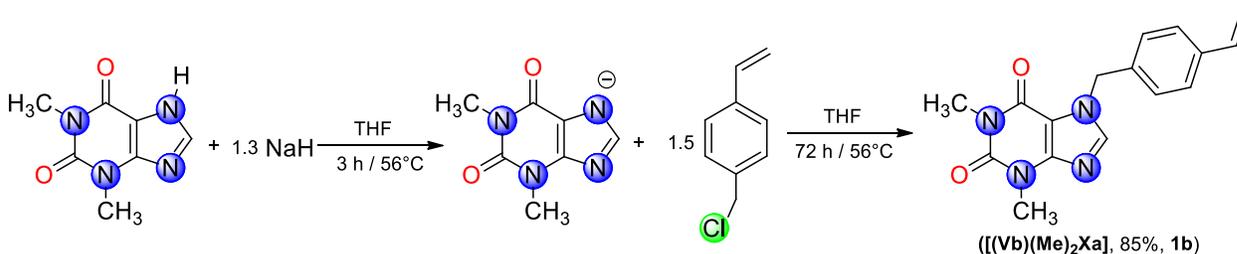
Al inicio, se realizó la reacción siguiendo la metodología propuesta por Bertrand ^[3], pero el rendimiento obtenido era muy bajo (13%), por lo que se procedió a encontrar las condiciones de reacción que permitieran mejorar el rendimiento de la reacción, así, al aumentar el tiempo de reacción a 4 días, los rendimientos de reacción no mejoraron mucho (23%), por lo que se decidió utilizar otra metodología para obtener a **1a**, de esta forma se emplearon las condiciones de la metodología usada por Mohamed en 2015 ^[4] para la síntesis de otros derivados mono-sustituídos de teofilina, lo que permitió obtener a **1a** en excelentes rendimientos, comparado con lo reportado por Bertrand, 34%, como se observa en el esquema III.8.



Esquema III.8. Ruta de síntesis para el compuesto **1a**.

III.3.2. Síntesis de 7-(4-vinilbencil)-1,3-dimetilxantina (**1b**)

La síntesis del 7-(4-vinilbencil)-1,3-dimetilxantina (**1b**), se llevó a cabo a través de la reacción en dos pasos, inicialmente, a partir de teofilina e NaH en THF seco con una relación estequiométrica 1:1.3 a temperatura de reflujo por 3 horas, se produce el aminuro de la xantina, transcurrido el tiempo de reacción se adiciona 1-(clorometil)-4-vinilbenceno en una relación estequiométrica de 1.5 equivalentes y la reacción se deja por 72 h, como se muestra en el esquema III.9.



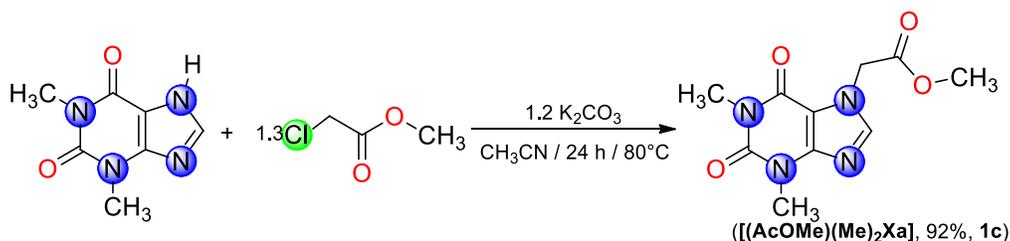
Esquema III.9. Ruta de síntesis para el compuesto **1b**.

Las condiciones descritas anteriormente tomaron como base la metodología propuesta por Bertrand ^[3], aunque se hicieron modificaciones en la estequiometría,

al cambiar de 1:1:1 a 1:1.3:1.5 y el tiempo de reacción al pasar de 24 h a 72 h, lo que permitió mejorar el rendimiento de reacción reportado en la literatura. Cabe mencionar que para obtener a **1b** también se probó la metodología utilizada en la formación de **1a**, pero los resultados obtenidos para **1b** no fueron satisfactorios.

III.3.3. Síntesis de 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (**1c**)

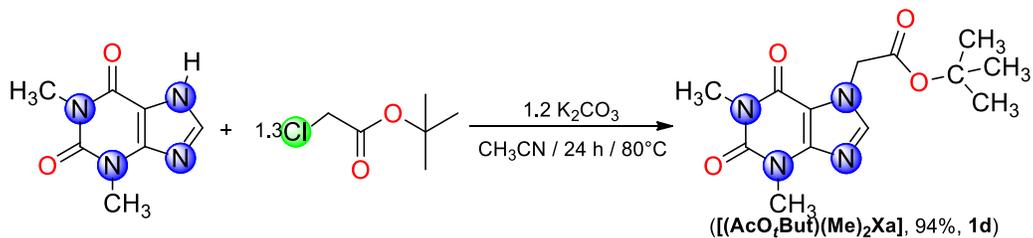
La síntesis del 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (**1c**), se llevó a cabo con una reacción de tipo S_N2; a partir de teofilina, K₂CO₃ y cloroacetato de metilo, en una relación estequiométrica 1:1.2:1.3, en CH₃CN seco a temperatura de reflujo y 24 h de tiempo de reacción. Las condiciones óptimas encontradas se muestran en el esquema III.10.



Esquema III.10. Ruta de síntesis para el compuesto **1c**.

III.3.4. Síntesis de 7-(2-*tert*-butoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (**1d**)

La síntesis del 7-(2-*tert*-butoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (**1d**), se llevó a cabo a partir de teofilina, K₂CO₃ y cloroacetato de *tert*-butilo, en una relación estequiométrica 1:1.2:1.3, en CH₃CN seco a temperatura de reflujo y 24 h de tiempo de reacción. Las condiciones óptimas encontradas se muestran en el esquema III.11.



Esquema III.11. Ruta de síntesis para el compuesto **1d**.

Todos los compuestos mono-sustituados **1a** a **1d** fueron caracterizados por RMN de ^1H y ^{13}C mediante espectros de 1D y 2D para llevar a cabo la asignación de las señales de los correspondientes grupos funcionales, a continuación se describe la caracterización de **1b** y se hace un análisis de los datos obtenidos para todos los compuestos.

III.3.5. Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **1a** – **1d**

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **1b** (Figura III.1) se observó una señal sencilla que integra para un protón en 7.57 ppm, la cual se asigna al H^2 ; en 7.37 y 7.27 ppm se observan dos señales dobles ($^3J_{\text{H}-^1\text{H}} = 8.1 \text{ Hz}$) que integran para 2 protones cada una, las cuales corresponden a los protones del anillo aromático H^{12} y H^{11} respectivamente. En 6.68 ppm se observa una señal doble de doble que integra para un protón ($^3J_{\text{H}-^1\text{H}} = 17.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}-^1\text{H}} = 10.8 \text{ Hz}$) que corresponde al H^{14} , en 5.73 ppm ($^3J_{\text{H}-^1\text{H}} = 17.9 \text{ Hz}$) se muestra una señal doble que corresponde al H^{15a} y una señal doble que integra para un protón en 5.25 ppm ($^3J_{\text{H}-^1\text{H}} = 10.8 \text{ Hz}$) que se asigna al H^{15b} , lo anterior de acuerdo a las constantes de acoplamiento observadas para los protones del sistema vinílico H_{trans} y H_{cis} respectivamente.

Se observa una señal simple en 5.44 ppm que integra para dos protones y que se asigna al fragmento metilénico de H^9 , mientras que para los grupos metilos H^4 y H^6 , se asignaron a las 2 señales sencillas que integran para tres protones cada una, en 3.56 y 3.38 ppm respectivamente.

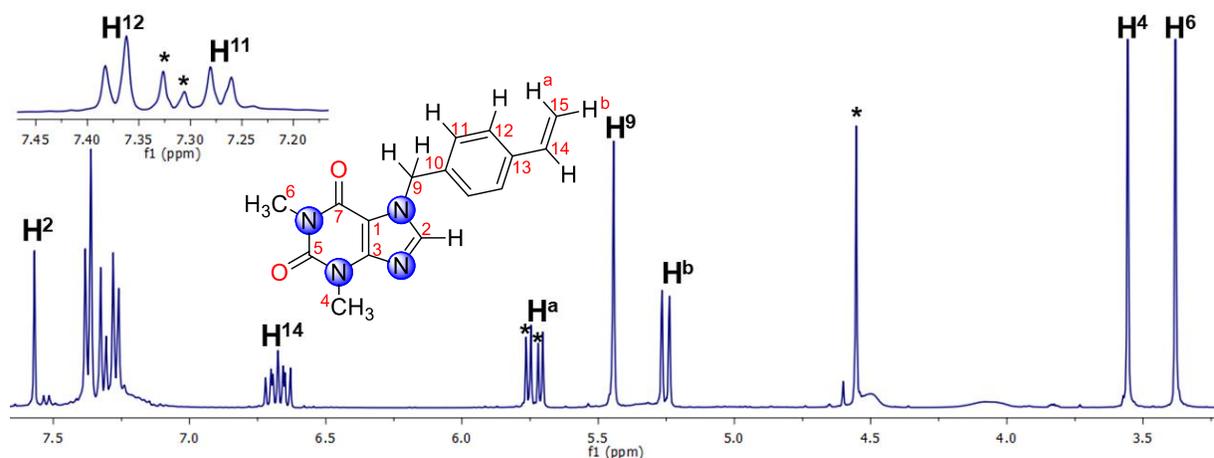


Figura III.1. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **1b**, obtenido en CDCl_3 a T.a.

En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura III.2) se observaron dos señales que corresponden a los carbonos de los carbonilos en el anillo pirimidínico en 155.2 y 151.6 ppm para C^7 y C^5 respectivamente, para los carbonos no equivalentes del anillo de imidazol, se asignaron las señales en 148.9 ppm para C^3 , en 140.9 ppm para C^2 y en 106.9 ppm para C^1 .

Para los carbonos del anillo aromático, la señal en 137.7 ppm se asignó a C^{10} , la señal en 136.9 ppm al C^{13} , los carbonos C^{11} y C^{12} se asignaron a las señales en 128.2 y 126.8 ppm. Para el fragmento alquénico se encontraron las señales del C^{14} , correspondiente al fragmento CH, en 136.0 ppm y para el fragmento $=\text{CH}_2$, C^{15} , en 114.6 ppm. Para el grupo metileno, C^9 , se asignó la señal observada en 50.0 ppm, mientras que para los metilos C^4 y C^6 , se asignan las señales en 29.8 y 28.0 ppm respectivamente.

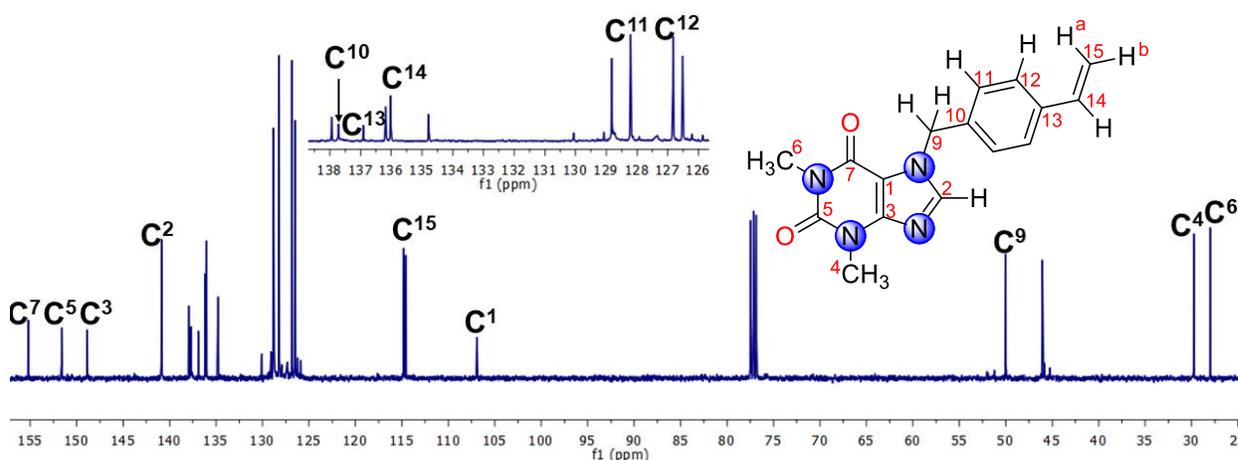


Figura III.2. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1b**, obtenido en CDCl_3 a T.a.

La asignación de las señales de carbono con hidrógenos unidos del espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se corroboró a partir de un espectro de dos dimensiones heteronuclear, gHSQC (Figura III.3). En el espectro se observó la correlación entre la señal en 7.57 ppm del H^2 y la señal en 140.9 ppm para el C^2 , así como para la señal en 5.44 ppm para H^9 y la señal en 50.0 ppm del C^9 . Para la asignación del anillo aromático, se encontraron las correlaciones entre los C^{11} en 128.2 ppm y los C^{12} en 126.8 ppm con H^{11} en 7.27 ppm y para H^{12} en 7.37 ppm. Se observaron las correlaciones entre las señales de C^{14} en 136.0 ppm y en 114.6 ppm para el C^{15} y las señales del H^{14} en 6.68 ppm y los H^a y H^b , en 5.73 y 5.25 ppm respectivamente, para la correcta

asignación del fragmento alqueno, se observaron las correlaciones para los carbonos de los metilos C^4 en 29.8 ppm con H^4 en 3.56 ppm y la correlación entre C^6 en 28.0 ppm con H^6 en 3.38 ppm.

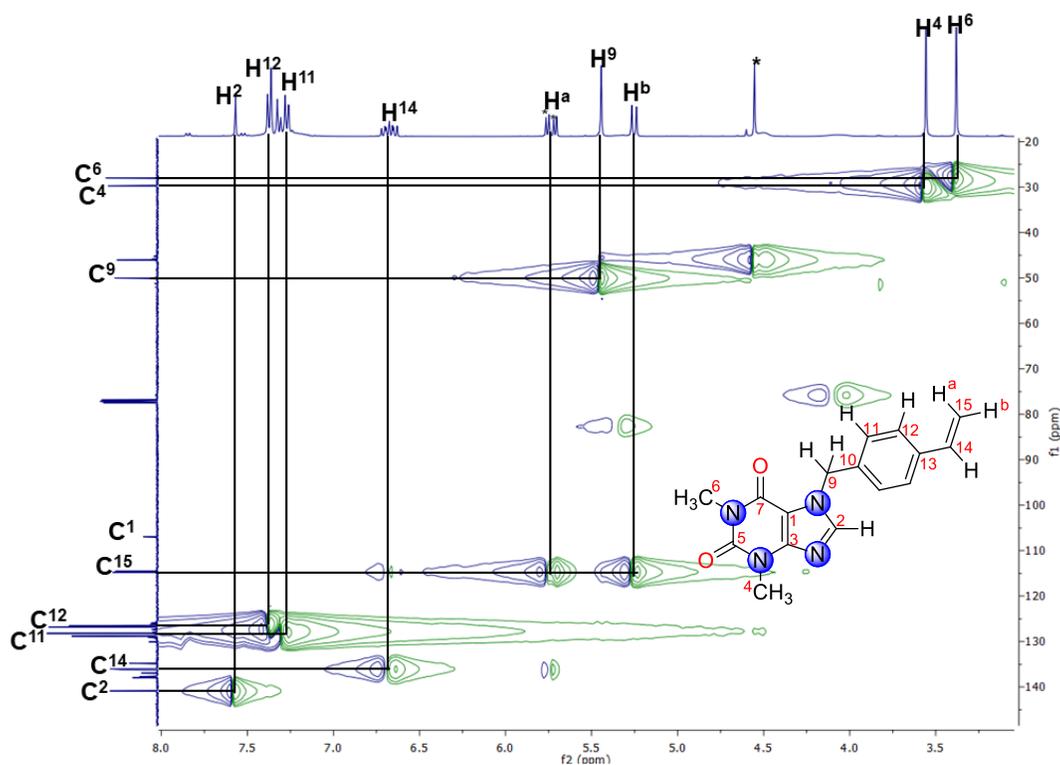


Figura III.3. Espectro gHSQC del compuesto **1b**, obtenido en $CDCl_3$ a T.a.

Para confirmar la asignación de los carbonos cuaternarios del compuesto, se realizó un experimento en dos dimensiones heteronuclear gHMBC (Figura III.4), aprovechando las correlaciones a largo alcance a 2 y 3 enlaces de distancia. En el espectro se muestran las correlaciones del H^2 ($\delta=7.57$ ppm) y H^9 ($\delta= 5.44$ ppm) con la señal del C^1 en 106.9 ppm lo que confirma su asignación. La señal, C^3 , en 148.9 ppm, mostró la correlación con H^2 ($\delta= 7.57$ ppm) y con H^4 ($\delta= 3.56$ ppm) lo que también confirma su asignación, lo que además indirectamente permite corroborar la asignación correcta de los H^4 y de los H^6 ($\delta= 3.38$ ppm).

La correlación de H^9 ($\delta=5.44$ ppm) y H^{11} ($\delta= 7.27$ ppm) con la señal en 137.7 ppm, permitió la asignación del C^{10} . A partir de la correlación de H^a ($\delta= 5.73$ ppm), H^b ($\delta= 5.25$ ppm) y H^{12} ($d= 7.37$ ppm) con la señal en 136.9 ppm, igual permitió confirmar al C^{13} . Para poder diferenciar al C^7 ($\delta= 155.2$ ppm) y al C^5 ($d= 151.6$ ppm) bastó con

observar las correlaciones de H⁶ y H⁴, mientras que para confirmar a C⁵ y a C⁷, basta con la correlación de la señal de H⁶.

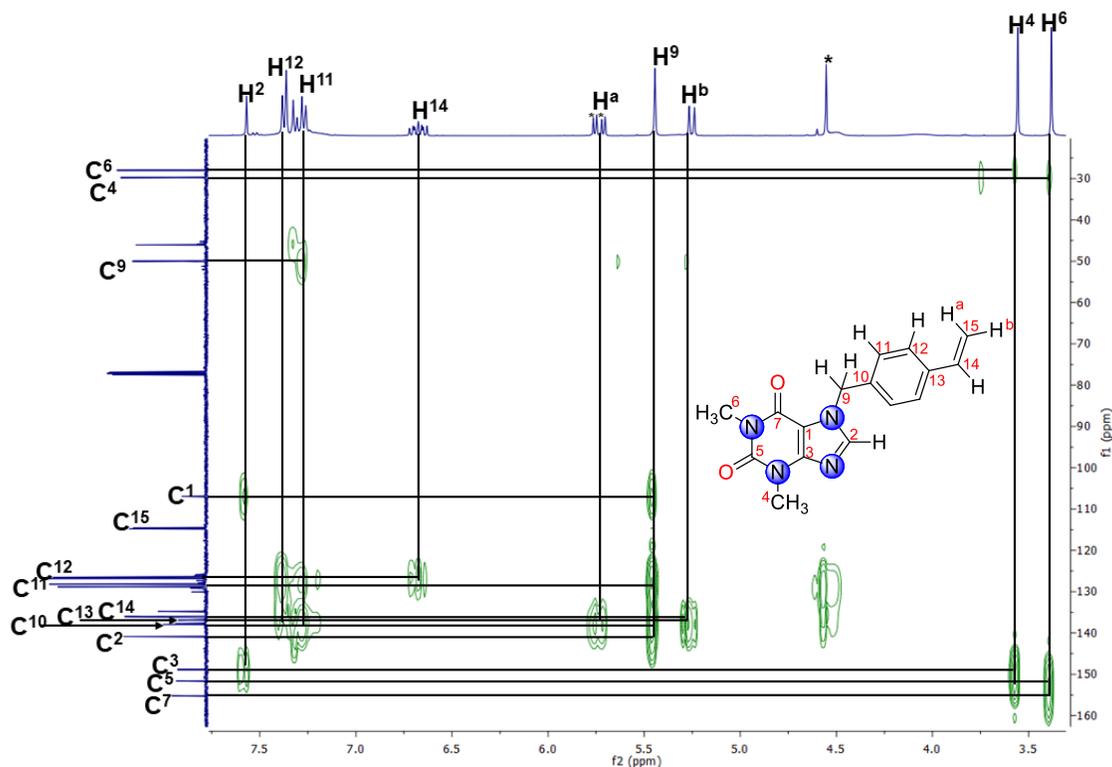


Figura III.4. Espectro gHMBC del compuesto **1b**, obtenido en CDCl₃ a T.a.

Debido a que los 4 derivados mono-sustituídos comparten la misma base estructural, sólo con el cambio del sustituyente en la posición 9, la forma en que se realizó la asignación fue similar para las 4 especies sintetizadas. Como se puede observar en la tabla III.1 en donde se resume la información de RMN de ¹H, así como en la tabla III.2 de RMN de ¹³C{¹H}, se muestran los desplazamientos químicos para los átomos similares de la estructura base de los compuestos (Figura III.5).

Es posible observar cómo los desplazamientos químicos de la estructura base para los protones H², H⁴ y H⁶, no cambian significativamente, lo que era de esperarse debido a que el cambio de sustituyente no tiene un efecto significativo sobre estos. Por otro lado, el H⁹ presenta un cambio significativo debido al grupo al que se encuentra unido, es decir, en el caso del compuesto **1a**, se ven menos afectados esto debido a su unión a un fragmento alquénico, si bien tiene un efecto de

abstracción de densidad electrónica, es menor en comparación a los ejercidos por los otros sustituyentes presentados en los compuestos sintetizados.

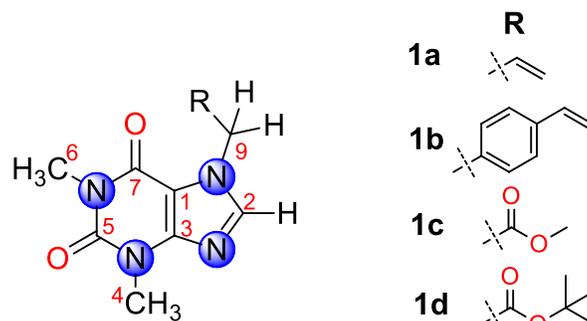


Figura III.5. Estructura base de los derivados mono-sustituidos 1a – 1d

Tabla III.1. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H en estructura base, para 1a – 1d

RMN ^1H (δ , ppm) en CDCl_3 a T.a.

Compuesto	1a	1b	1c	1d
H ²	7.54 (s)	7.57 (s)	7.59 (s)	7.58 (s)
H ⁴	3.56 (s)	3.56 (s)	3.61 (s)	3.59 (s)
H ⁶	3.36 (s)	3.38 (s)	3.39 (s)	3.38 (s)
H ⁹	4.91 (d)	5.44 (s)	5.10 (s)	4.97 (s)
J (Hz)	5.4	-	-	-

Tabla III.2. Desplazamientos químicos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la estructura base, para 1a – 1d

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , ppm) en CDCl_3 a T.a.

Compuesto	1a	1b	1c	1d
C ¹	107.0	106.9	107.2	107.3
C ²	140.8	140.9	141.8	142.0
C ³	148.9	148.9	148.6	148.6
C ⁴	29.8	29.8	29.8	29.9
C ⁵	151.7	151.6	151.7	151.8
C ⁶	28.0	28.0	27.9	28.0
C ⁷	155.2	155.2	155.4	155.4
C ⁹	49.1	50.0	47.2	48.1

En el caso del compuesto **1b**, el cual presenta un mayor desplazamiento, es debido a que se encuentra unido a un anillo aromático el cual está ejerciendo un efecto desprotector sobre estos átomos de hidrógeno, causando que tengan un mayor desplazamiento químico y que se desplace a mayores frecuencias. En el caso del compuesto **1c** y **1d**, los H⁹ tienen una ligera diferencia en sus desplazamientos químicos, por la existencia de los sustituyentes ésteres y por el cambio del grupo alquilo, metilo y *tert*-butilo, en el compuesto **1c** al tener un éster metílico el efecto de donación electrónica es menor en comparación al efecto de donación del éster *tert*-butílico en **1d**, haciendo que los protones en la posición de H⁹ resientan el efecto de estos grupos.

Como se observa en la tabla.III.2, en general los desplazamientos químicos de los átomos de carbono de la estructura base, C¹ a C⁷, no tienen cambios significativos, lo que indica que mantienen un ambiente químico muy similar en todos los compuestos, que era de esperarse debido a la sustitución en un átomo de nitrógeno. La única diferencia más significativa la presentan los átomos del C⁹, aun así, la mayor diferencia en estos δ que se tiene es de $\Delta\delta = 2.8$ ppm, que considerando los distintos tipos de grupos funcionales presentes, pero sobre todo por el núcleo observado, no es tan grande, lo que se asocia al fragmento alqueno en **1a**, el anillo aromático en **1b** y los grupos éster en **1c** y **1d**.

Por otro lado, se describen las diferencias de δ de los diferentes grupos funcionales de ¹H (Figura III.6). En la tabla III.3 se muestran los desplazamientos químicos de ¹H, así como las constantes de acoplamiento (J), mientras que en la tabla III.4 se muestran los desplazamientos químicos de RMN de ¹³C{¹H} de los compuestos sintetizados.

En la tabla III.3, se observa la asignación hecha para los distintos grupos con hidrógenos en los compuestos estudiados. En los compuestos **1a** y **1b**, se utilizaron las constantes de acoplamiento en los fragmentos alqueno para realizar la asignación de los hidrógenos *geminales* de los dobles enlaces, en donde se observó que las señales con los acoplamientos más grandes, de 16.2 Hz (en 5.21 ppm) para **1a** y de 17.9 Hz (en 5.73 ppm) para **1b**, se asignan a los H_{trans}, protones H^a; mientras

que las señales en 5.28 y 5.25 ppm al presentar acoplamientos de 10.2 y de 10.8 Hz en los compuestos **1a** y **1b** respectivamente, se asignan a los H_{cis} , protones H^b .

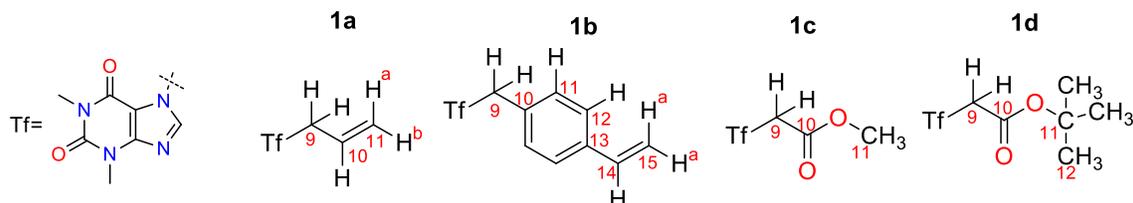


Figura III.6. Estructura de los sustituyentes de los derivados mono-sustituídos **1a** – **1d**

Tabla.III.3. Desplazamientos químicos de RMN de 1H de sustituyentes para **1a**- **1d**

RMN 1H (δ , ppm) en $CDCl_3$ a T.a.

Compuesto	1a	1b	1c	1d
H⁹	4.91 (d)	5.44(s)	5.10 (s)	4.97 (s)
J(Hz)	5.4	-	-	-
H¹⁰	6.04 (ddt)	-	-	-
J(Hz)	16.2, 10.2, 5.4	-	-	-
H¹¹	-	7.27 (d)	3.83 (s)	-
J(Hz)	-	8.1	-	-
H¹²	-	7.37 (d)	-	1.48 (s)
J(Hz)	-	8.1	-	-
H¹⁴	-	6.68 (dd)	-	-
J(Hz)	-	17.9, 10.8	-	-
H^a	5.21 (d)	5.73 (d)	-	-
J(Hz)	16.2	17.9	-	-
H^b	5.28 (d)	5.25 (d)	-	-
J(Hz)	10.2	10.8	-	-

Las diferencias en los desplazamientos químicos y en las constantes de acoplamiento, están relacionadas a la presencia del grupo alifático y aromático a los que se encuentran unidos los alquénulos. El H^{10} y el H^{14} para los compuestos **1a** y **1b**, se asignaron a las señales en 6.04 y 6.68 ppm respectivamente, de acuerdo a su multiplicidad y constantes de acoplamiento (señales ddt y ddd cada una de ellas). Las señales de los grupos metilo restantes en los compuestos **1c** y **1d**, se asignan

en 3.83 y 1.48 ppm, se tienen diferentes desplazamientos químicos debido a los átomos a los que se encuentran unidos, directamente al oxígeno del éster en el primer caso y unidos al carbono cuaternario del grupo *tert*-butilo en el segundo.

En la tabla III.4, se resumen los datos espectroscópicos de ^{13}C de los grupos sustituyentes de los derivados de xantina. Para el fragmento alqueno de los compuestos **1a** y **1b**, el grupo $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}^{10} \text{ y } \text{C}^{14})$ presenta un mayor δ en **1b**, debido a que se encuentra unido a un anillo aromático y su densidad electrónica origina esta diferencia (se tiene un $\Delta\delta= 3.8$ ppm); mientras que los carbonos del fragmento $=\text{CH}_2$, carbonos C^{11} y C^{15} respectivamente, se observa un desplazamiento a frecuencias mayores, ahora en **1a** (con un $\Delta\delta= 4.8$ ppm), debido probablemente a la mayor cercanía al heteroátomo de nitrógeno en este caso.

Para los compuestos **1c** y **1d**, la unión directa o indirecta de los carbonos de los metilos al oxígeno del éster provoca cambios similares a los observados en ^1H , el C^{11} en **1c** se encuentra más desplazado a frecuencias altas que los metilos del *tert*-butilo, con un $\Delta\delta= 25.0$ ppm. Finalmente, el carbono cuaternario del *tert*-butilo, C^{11} , se encuentra en una zona de δ acorde a su naturaleza y a la unión al átomo electronegativo de oxígeno.

Tabla III.4. Desplazamientos químicos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de sustituyentes en **1a – 1d**

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , ppm) en CDCl_3 a T.a.

Compuesto	1a	1b	1c	1d
C⁹	49.1	50.0	47.2	48.1
C¹⁰	132.2	137.7	167.5	166.2
C¹¹	119.4	128.2	53.1	83.8
C¹²	-	126.8	-	28.1
C¹³	-	136.9	-	-
C¹⁴	-	136.0	-	-
C¹⁵	-	114.6	-	-

En el caso del compuesto **1a**, ya había sido reportada su asignación por Bertrand y colaboradores [3], por lo que la asignación mostrada en este trabajo complementa la ya reportada en 2014.

III.3.6. Caracterización por espectroscopía de IR de **1a** – **1d**

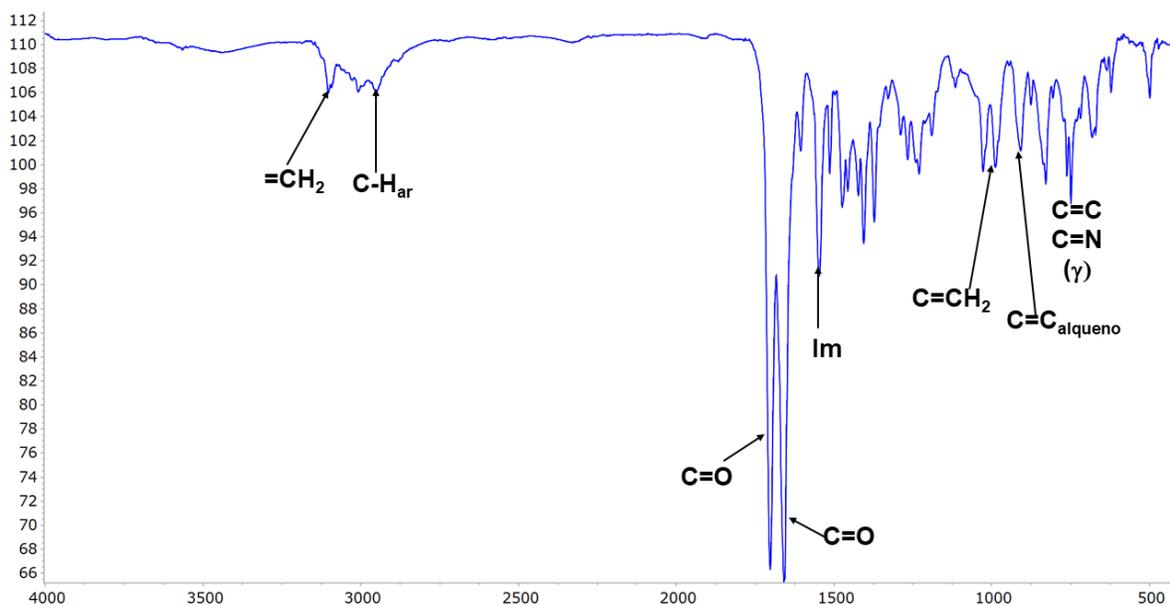


Figura III.7. Espectro de IR del compuesto **1b**, en película de CsI a T.a.

A continuación, se describe a detalle la asignación de bandas en el espectro para el compuesto **1b** en la figura III.7, en donde se observan las bandas vibracionales para el fragmento alqueno terminal =CH₂ en un rango de 3143-3075 cm⁻¹, así como la banda del C-H del anillo aromático en un rango de 3069 – 2903. En 1702 cm⁻¹ se observa la banda característica para el grupo funcional C=O perteneciente al anillo de teofilina, así como la banda de estiramiento para el otro fragmento C=O en 1659 cm⁻¹. Se observó una banda en 1546 cm⁻¹ que es característica para la vibración de flexión del anillo de imidazol. Son importante de destacar las bandas pertenecientes al =CH₂ y al C=C_{alqueno} en 987 y 909, características para el fragmento de alqueno terminal. Para finalizar, en la región de 790 – 716 cm⁻¹ se encontraron las bandas de flexión de los enlaces C=C y C=N, permitiendo corroborar que aún se mantiene el anillo y no existen rupturas de estos. Por lo anterior y de acuerdo con caracterización por RMN se confirmó la estructura química en solución.

Ya que los compuestos sintetizados son similares estructuralmente, se esperan bandas de vibración muy similares, es por eso que lleva a cabo la comparación de los espectros obtenidos (Figura III.8) para discutir las bandas de los grupos funcionales en los compuestos que se muestra en la tabla III.5.

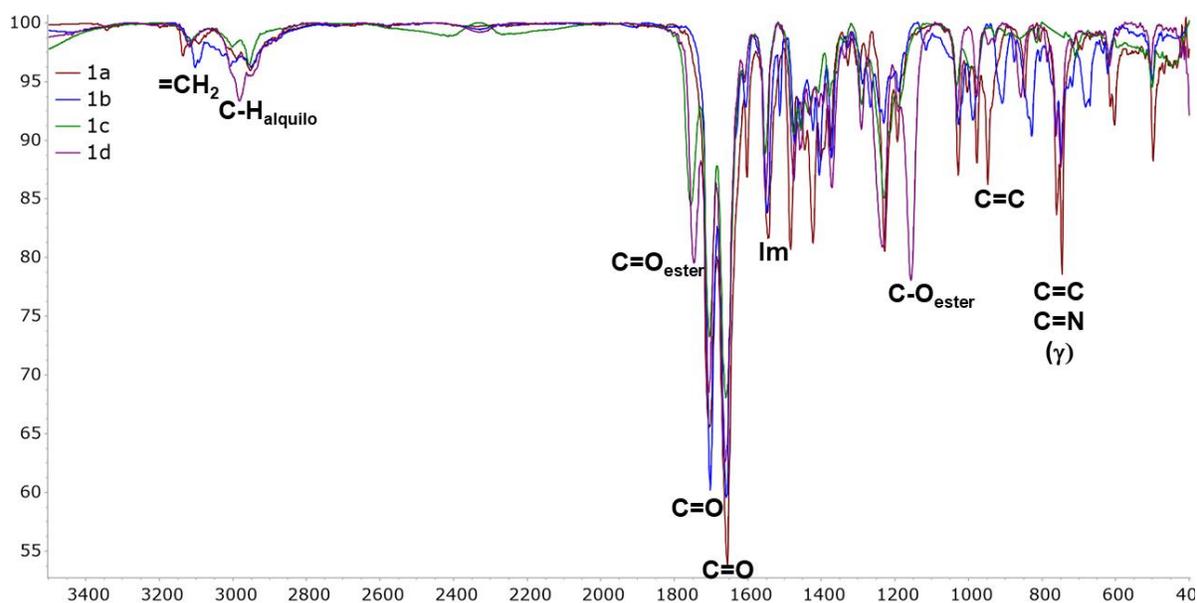


Figura.III.8. Comparación entre los espectros de IR de derivados mono-sustituídos **1a** – **1d** en Csl a T.a.

Como se puede observar en los espectros de los cuatro compuestos todos son muy parecidos, lo que confirma las características isoestructurales en todos ellos, sobre todo en la estructura base de la teofilina sustituida. En los espectros de IR, es posible que observar que hay bandas asociadas a la estructura base, bandas en un rango de $1706 - 1702 \text{ cm}^{-1}$ para el fragmento C=O, las bandas del fragmento C=C-N que se encuentran en un rango de $1662 - 1659 \text{ cm}^{-1}$, bandas de vibración del anillo de imidazol encontrada en el rango de $1552 - 1544 \text{ cm}^{-1}$ y las bandas de tensión asociadas a C=C y C=N encontradas en un rango de $790 - 719 \text{ cm}^{-1}$.

En la misma figura se pueden observar las bandas para cada compuesto debido a las diferencias estructurales de los grupos sustituyentes, para los compuestos **1a** y **1b**, se observan las bandas asociadas al alqueno terminal y para **1c** y **1d**, se asignan las bandas del fragmento éster.

Tabla.III.3. Datos espectroscópicos de los compuestos mono-sustituídos **1a** – **1d**

Compuesto	Bandas (cm ⁻¹)
1a	3157 – 3058 (bd, st, =CH ₂), 3005 – 2908 (bd, st, C-H), 1706 (bf, st, C=O), 1656 (bf, st, C=O), 1544 (bm, ben, anillo Im), 978 (bm, st, C=C _{alqueno}), 947 (bm, st, C=CH ₂), 787 – 716 (bd, δ(γ), C=C y C=N)
1b	3143 – 3075 (bd, st, =CH ₂), 3069 – 2903 (bd, st, C-H _{aromático}), 1702 (bf, st, C=O), 1659 (bf, st, C=O), 1546 (bm, ben, anillo Im), 987 (bm, st, C=C _{alqueno}), 909 (bm, st, C=CH ₂), 790 – 716 (bd, δ(γ), C=C y C=N)
1c	2980 – 2925 (bd, st, C-H), 1754 (bm, st, C=O _{éster}), 1705 (bf, st, C=O), 1659 (bf, st, C=O), 1552 (bm, ben, anillo Im), 1478 (bm, st, C-H _{CH₃}), 1200 – 1148 (bm, st, C-O).
1d	3048 – 2913 (bd, st, C-H), 1748 (bm, st, C=O _{éster}), 1705 (bf, st, C=O), 1662 (bf, st, C=O), 1552 (bm, ben, anillo Im), 1475 (bm, st, C-H _{CH₃}), 1189 – 1140 (bf, st, C-O), 778 – 735 (bd, δ(γ), C=C y C=N)

En el caso de los compuestos con fragmento alqueno, es posible encontrar una banda para =CH₂ en un rango de entre 3157 – 3058 cm⁻¹ para **1a** y para **1b** en 3143 – 3075 cm⁻¹, para la banda C=C_{alqueno} en un valor de 987 cm⁻¹ para **1b** y en 978 cm⁻¹ para **1a** y la última banda asociada al C=CH₂ en un valor de 947 y 909 cm⁻¹ para **1a** y para **1b**, estas diferencias pueden estar asociadas a la presencia del anillo aromático que está antes del fragmento alqueno. Por otro lado, en los compuestos **1c** y **1d** es posible encontrar las bandas del fragmento éster, destacando la banda del grupo carbonilo (C=O_{éster}) que se encuentra en 1754 cm⁻¹ para **1c** y en 1748 cm⁻¹ para **1d** y la banda asociada al grupo C-O-R encontrada en un rango de 1200 – 1148 cm⁻¹ para **1c** y en 1189 – 1140 cm⁻¹ para **1d**, tras este análisis no se observa diferencia significativa entre las bandas de estos dos compuestos, indicando que tienen una naturaleza química similar, debido a que ambos son ésteres de tipo alquílico y no existe una gran diferencia que afecte los modos normales de vibración de estos compuestos.

La caracterización de **1a** por espectroscopía de IR ya fue reportada por Bertrand en 2014 [3], por lo que la asignación mostrada en este trabajo se complementa con la ya reportada.

III.4. CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis del 7-alil-1,3-dimetilxantina (**1a**) en un excelente rendimiento en comparación a lo reportado en la literatura, proponiendo una ruta de síntesis más eficiente.
- Se sintetizaron tres nuevos derivados mono-sustituídos en excelente rendimientos, al 7-(4-vinilbencil)-1,3-dimetilxantina (**1b**) por una variación de la ruta de síntesis de partida, al 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (**1c**) y al 7-(2-*tert*-butoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (**1d**) por la ruta de síntesis propuesta para (**1a**)
- Se caracterizaron todos los compuestos obtenidos por RMN de ^1H , RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y por espectroscopía de IR en película de CsI a T.a.

III.5. REFERENCIAS

- [1] Ananthalakshmi, K., Bartl, T., Aziza, M., Novotný, L., Marek, R., Benes, L. & Kombian, S. (2008). Synthesis and structure-activity relationship studies of theophylline analogs on population responses in the rat hippocampus in vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. (16) 8142 – 8150.
- [2] Hierrezuelo, J., López-Romero, M., Rico, R., Brea, J., Loza, I., Cai, C. & Algarra, M. (2010). Synthesis of theophylline derivatives and study of their activity as antagonists at adenosine receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. (18) 2081 - 2088.
- [3] Bertrand, B., Stefan, L., Pirrota, M., Monchaud, D., Bodio, E., Richard, P., Le-Gendre, P., Warmerdam, E., Jager, M., Groothuis, G., Picquet, M. & Casini, A. (2014). Caffeine-based Gold(I) *N*-heterocyclic carbenes as possible anticancer agents: Synthesis and biological properties. *Inorganic Chemistry*. (53) 2296 – 2303.
- [4] Mohamed, H., Lake, B., Laing, T., Phillips, R. & Willans, C. (2015). Synthesis and anticancer activity of silver(I)-*N*-heterocyclic carbene complexes derived from the

natural xanthine products caffeine, theophylline and theobromine. *Dalton Transactions*. (44). 7563 – 7569.

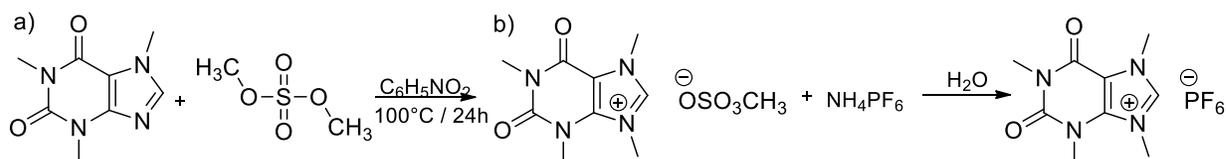
[5] Eslava-Gonzalez, I., Valdés, H., Ramírez-Apan, T., Hernandez-Ortega, S., Zermeño-Ortega, M., Avila-Sorrosa, A. & Morales-Morales, D. (2020). Synthesis of theophylline-based iridium(I) *N*-heterocyclic carbene complexes including fluorinated-thiophenolate ligands. Preliminary evaluation of their *in vitro* anticancer activity. *Inorganica Chimica Acta*. (507) 119588.

[6] Bevilacqua, M., Giuso, V., Rancan, M., Armelao, L., Graiff, C., Baratta, W., Di-Marco, V. & Biffis, A. (2022). Coordination Chemistry of Ir with Chelating Ligands Containing a Xanthine-Derived, Protic *N*-Heterocyclic Carbene (NHC) Moiety. *European Journal of Inorganic Chemistry*. (34).

**IV. SALES
CUATERNARIAS
DE XANTINIO**

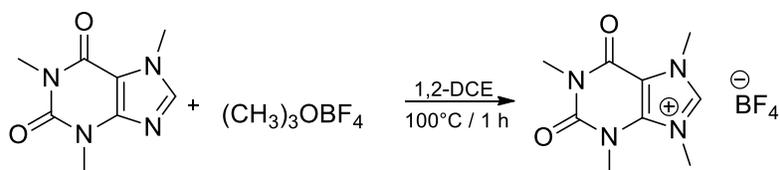
IV.1. ANTECEDENTES

Desde hace varios años se han estudiado las sales cuaternarias de xantino, sobre todo las derivadas de cafeína, debido al interés científico que dicha molécula ha generado a lo largo del tiempo. En la actualidad además es posible que sean usadas como precursores de NHC y como ligantes en química organometálica. Una manera de lograr la cuaternización fue la propuesta por Kascatan en 2004, dicha ruta consistió en la síntesis de dos sales cuaternarias de xantino. La primera sal se obtuvo de la reacción entre una solución de cafeína disuelta en nitrobenceno calentada a 100 °C por 1 h, para posteriormente adicionar un exceso de sulfato de dimetilo, llevando la mezcla de reacción a una temperatura de 100°C por 24 h. (Esquema IV.1a). La síntesis de la segunda sal consistió en la reacción de cambio de contra anión, esto se logró a partir del metilsulfato de 1,3,7,9-tetrametilxantinio, y el hexafluorofosfato de amonio, en estequiometría 1:1 en agua destilada (Esquema IV.1b) [1].



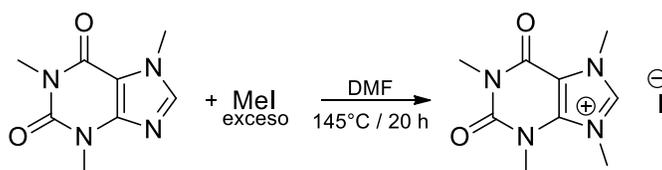
Esquema IV.1. Síntesis de dos sales de xantino propuesta por Kascatan

La obtención de sales cuaternarias de xantino se basa en la alquilación de los derivados monosustituidos de xantinas, ejemplos descritos en la literatura llevan a cabo la metilación del segundo nitrógeno del anillo imidazólico mediante el uso de diversos agentes metilantes; uno de ellos es el tetrafluoroborato de trimetiloxonio ((CH₃)₃OBF₄), conocida como sal de Meerwein, que ha mostrado ser el mejor agente metilante por su alta reactividad. En 2004 Schutz y colaboradores reportaron el uso de la sal de Meerwein como agente metilante de la cafeína. La síntesis describe la adición lenta de sal de Meerwein a una solución de cafeína en 1,2-dicloroetano; la mezcla de reacción se mantiene a 100 °C por 1 h (Esquema IV.2) [2].



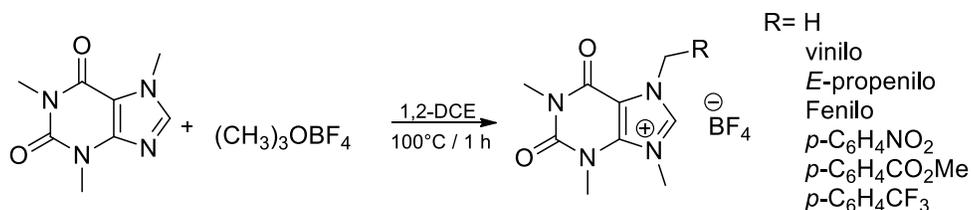
Esquema IV.2. Síntesis del tetrafluoroborato de 1,3,7,9-trimetilxantínio

Otro agente metilante usado es el yodometano, la gran desventaja del uso de este agente metilante, es que se tienen que usar grandes cantidades de éste y en condiciones inertes, para evitar subproductos indeseados. En la reacción propuesta por Kascatan en 2006 se llevó a reflujo a 145°C una mezcla de cafeína y un gran exceso de yodometano en DMF por 20 h (Esquema IV.3) [3].



Esquema IV.3. Síntesis del yoduro de 1,3,7,9-tetrametilxantínio

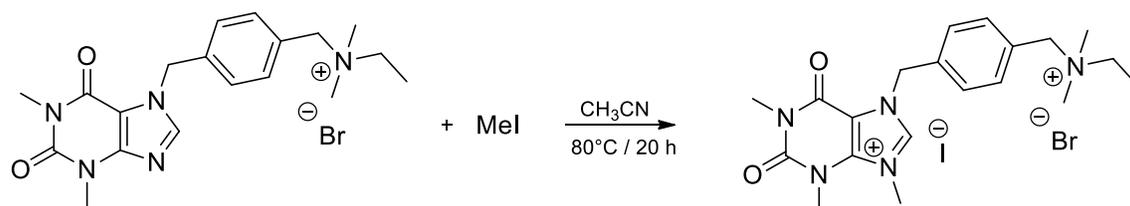
En 2014, Bertrand y colaboradores, presentaron las metilaciones de diversos derivados análogos de teofilina, estos compuestos fueron los primeros ejemplos descritos que utilizan teofilina para obtener sales cuaternarias de xantínio. La metodología consistió en colocar en un tubo Schlenk al compuesto mono-sustituido con la sal de Meerwein, en relación estequiométrica 1:1.2-2.0, en 1,2-dicloroetano y manteniendo la mezcla de reacción a 80°C por 24 h. (Esquema IV.4) [4].



Esquema IV.4. Síntesis de sales de xantínio a partir de teofilina.

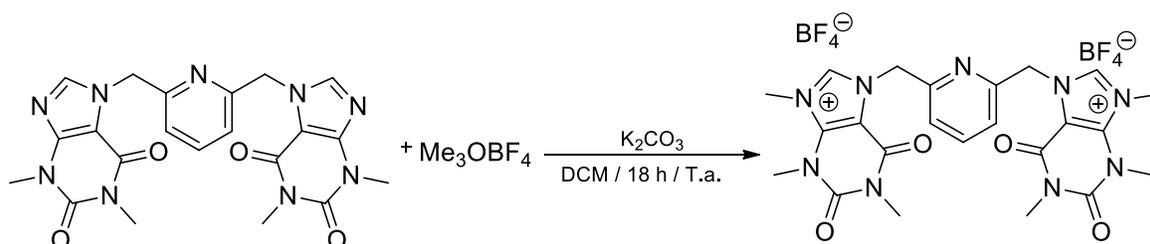
En 2016, Szadkowska y colaboradores, llevaron a cabo la metilación de un derivado de teofilina con el uso de yodometano, para la obtención de una sal dicatiónica. La

reacción partió del derivado mono-sustituido de teofilina que se muestra en el Esquema IV.5., en CH₃CN a 80°C por 18 h [5].



Esquema IV.5. Síntesis de una sal dicatiónica

Finalmente, en 2022 Bysewski y colaboradores, plantearon la síntesis de una sal cuaternaria que actúa como ligante pinza, teniendo a una piridina como un espaciador. Para la síntesis de la sal cuaternaria se partió de una suspensión del derivado de teofilina en CH₂Cl₂ y una mezcla de Me₃OBF₄ con K₂CO₃, dejando la mezcla de reacción a temperatura ambiente (Esquema IV.6) [6]. El uso de K₂CO₃ permitió que la reacción procediera debido a que la sal de Meerwein al ser higroscópica, puede generar parcialmente al HBF₄ y puede protonar al nitrógeno donde debería ocurrir la metilación, es por eso que el uso de K₂CO₃ controla la formación del ácido [7].



Esquema IV.6. Síntesis de ligante pinza derivado de teofilina

IV.2. OBJETIVOS

IV.2.1. Objetivo General del Capítulo

Sintetizar sales cuaternarias derivadas de teofilina funcionalizadas con grupos insaturados y grupos derivados de ácidos carboxílicos, que permitan la síntesis de complejos metálicos de plata(I) y oro(I) y su uso en la síntesis de compuestos macromoleculares.

IV.2.2. Objetivos Específicos del Capítulo

- Sintetizar las sales cuaternarias de teofilina derivadas del cloruro de alilo (**2a**), cloroacetato de metilo (**2c**) y cloroacetato de *tert*-butilo (**2d**).
- Estudiar la reactividad de la sal cuaternaria derivada de cloroacetato de metilo (**2c**) con HBr para la obtención de un derivado de ácido carboxílico (**2e**).
- Caracterizar a los compuestos sintetizados, usando técnicas espectroscópicas convencionales en solución, tales como RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y en estado sólido, por espectroscopía de IR y Difracción de Rayos X de monocristal (DRX) y polvos (PDRX).

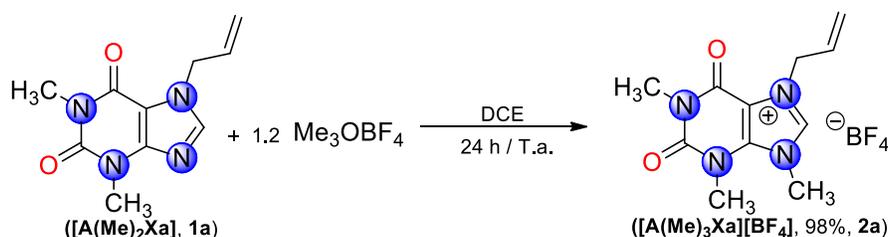
IV.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este trabajo se propuso la síntesis de compuestos derivados de teofilina con sustituyentes insaturados que permitiera la formación de carbenos NHC de Ag(I) y Au(I). Estos se usarán como precursores en la formación de compuesto macromoleculares a través de reacciones de polimerización vía radicales libres de los sustituyentes en los nitrógenos del anillo imidazólico. Desafortunadamente, sólo se pudo sintetizar al compuesto **2a** derivado de teofilina con un enlace doble en su funcionalización, **2a**, debido a que no se pudo obtener al compuesto **2b** por ninguna de las rutas de síntesis encontradas en la literatura ^[1-7]. Por ello se propuso además incluir a otros tipos de sustituyentes que permitieran la obtención adecuada de derivados con insaturaciones. Por lo cual se utilizaron derivados de ésteres que permitieran la síntesis de un derivado ácido carboxílico para posibles reacciones de esterificación con diferentes alcoholes con insaturaciones; sin embargo, tampoco fue posible obtener esos derivados con insaturaciones, aunque sí los ésteres precursores (**2c** y **2d**) de un derivado ácido carboxílico (**2e**).

IV.3.1. Síntesis de $[\text{A}(\text{Me})_3\text{Xa}][\text{BF}_4]$ (**2a**)

La síntesis del tetrafluoroborato de 7-alil-1,3,9-trimetilxantio $[\text{A}(\text{Me})_3\text{Xa}][\text{BF}_4]$ (**2a**), en excelentes rendimientos, se llevó a cabo mediante una reacción de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$; a

partir del 7-alil-1,3-dimetilxantina (**1a**) y el tetrafluoroborato de trimetiloxonio, en una relación estequiométrica 1:1.2, en 1,2-dicloroetano seco a temperatura ambiente, por 24 h de reacción, como se muestra en el esquema IV.7.



Esquema IV.7. Ruta de síntesis para el compuesto $[A(Me)_3Xa][BF_4]$ (**2a**)

Cabe mencionar que la síntesis de **2a** también se intentó empleando las condiciones de Bertrand (DCE/80°C) [4], pero se obtuvo la mezcla del compuesto **1a** y la sal cuaternaria **2a**. También se realizó la reacción a temperatura ambiente utilizando acetato de etilo como disolvente, pero el producto se obtuvo en menor rendimiento (63 %). Por lo que las mejores condiciones encontradas son las descritas en el esquema IV.7 presentando una mejora respecto de los resultados obtenidos bajo las condiciones descritas por Bertrand.

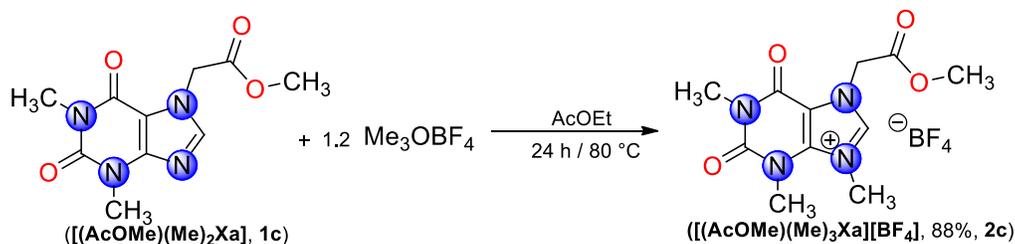
Para confirmar la síntesis de **2a**, se realizó un análisis ESI-HRMS en modo positivo, por lo que se encontró al aducto correspondiente $[M-BF_4]^+$ en m/z 235.118513 que confirma la composición elemental $C_{11}H_{15}N_4O_2$, con m/z teórica 235.118952, ppm: 1.9

IV.3.2. Síntesis de $[(AcOMe)(Me)_3Xa][BF_4]$ (**2c**)

La síntesis del tetrafluoroborato de 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3,9-trimetilxantinio $[(AcOMe)(Me)_3Xa][BF_4]$ (**2c**) en buenos rendimientos, se llevó a cabo por la reacción del 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (**1c**) y el tetrafluoroborato de trimetiloxonio, en una relación estequiométrica 1:1.2, en acetato de etilo seco a temperatura de reflujo y por 24 h, como se muestra en el esquema IV.8.

Cabe mencionar que para sintetizar a **2c** también se utilizó la misma metodología empleada para la síntesis de **2a**, pero la reacción no procedió, por lo que se utilizó la metodología propuesta por Bertrand [4], que consistió en hacer la reacción a reflujo

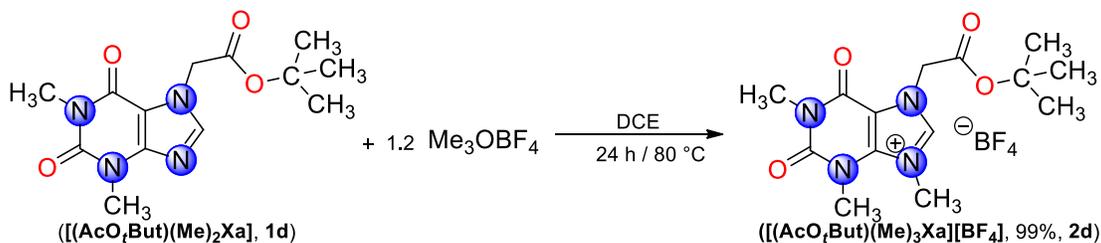
(DCE/80°C), pero se obtuvo una mezcla de los compuestos **1c** y **2c**, por lo que se usó el acetato de etilo como disolvente a 80 °C, lo que permitió obtener solamente al compuesto **2c**.



Esquema IV.8. Ruta de síntesis para el compuesto [(AcOMe)(Me)₃Xa][BF₄] (**2c**)

IV.3.3. Síntesis de [(AcO_tBut)(Me)₃Xa][BF₄] (**2d**)

La síntesis del tetrafluoroborato de 7-(2-*tert*-butoxi-2-oxo)-1,3,9-trimetilxantínio [(AcO_tBut)(Me)₃Xa][BF₄] (**2d**) casi cuantitativamente, se llevó a cabo a partir del 7-(2-*tert*-butoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (**1d**) y el tetrafluoroborato de trimetiloxonio, en una relación estequiométrica 1:1.2, en 1,2-dicloroetano seco a temperatura de reflujo y 24 h de tiempo de reacción, como se muestra en el esquema IV.9.



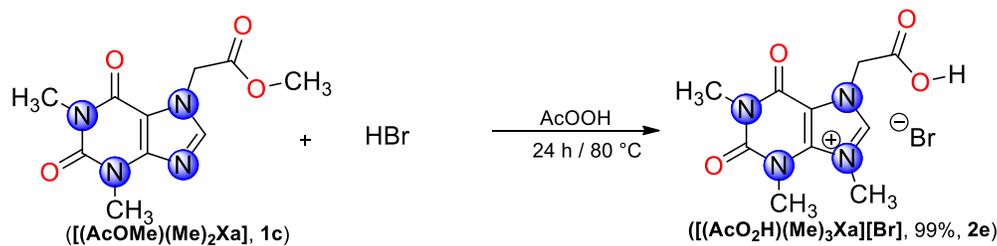
Esquema IV.9. Ruta de síntesis para el compuesto [(AcO_tBut)(Me)₃Xa][BF₄] (**2d**)

Cabe mencionar que la síntesis de **2d** también se intentó llevar a cabo bajo las mismas condiciones que **2a** (a T.a.) pero la reacción no procedió y que **2c** (en AcOEt / 80 °C) pero se obtuvo en menor rendimiento, 62%, por lo que la metodología propuesta por Bertrand fue la que dio mejores resultados ^[4].

IV.3.4. Síntesis de [(AcO₂H)(Me)₃Xa][Br] (**2e**)

La síntesis del bromuro de 7-(carboximetil)-1,3,9-trimetilxantínio [(AcO₂H)(Me)₃Xa][Br] (**2e**), se llevó a cabo a través de una reacción de hidrólisis

ácida; a partir del tetrafluoroborato de 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3,9-trimetilxantinio (**2c**) en una mezcla de HBr en ácido acético a 80°C por 24 h de tiempo de reacción, como se muestra en el esquema IV.10, el compuesto se obtuvo en excelentes rendimientos.



Esquema IV.10. Ruta de síntesis para el compuesto [(AcO₂H)(Me)₃Xa][Br] (**2e**)

La reacción de hidrólisis se optimizó hasta obtener los parámetros mencionados antes, los cuales se basaron en la información básica de reacciones de hidrólisis ácida de derivados de ácidos carboxílicos para obtener ácidos carboxílicos [8].

Una vez sintetizadas las cuatro sales de xantinio se caracterizaron por métodos espectroscópicos como la RMN en 1D y 2D, por espectroscopía IR y el compuesto **2a**, en estado sólido a través de difracción de rayos X de monocristal. Debido a que las características estructurales de los cuatro compuestos son muy similares, a continuación, se describe la caracterización de la sal de xantinio **2c** como ejemplo del proceso que se realizó en cada caso para asignar inequívocamente todos los grupos funcionales presentes en los compuestos sintetizados. Para posteriormente hacer un análisis comparativo de los compuestos.

IV.3.5. Caracterización por RMN de ¹H, ¹³C{¹H} y ¹⁹F de **2a**, **2c** – **2e**

En el espectro de RMN de ¹H para el compuesto **2c** (Figura IV.1), en 9.18 ppm se observa una señal simple que integra para un protón y se asigna por su δ al H². En 5.51 ppm, se observa una señal simple que integra para dos protones, por lo que correspondería al H⁹ del grupo metileno del sustituyente éster. Para el nuevo grupo metilo del anillo imidazolio, el H⁸, se asignó a una señal sencilla en 4.32 ppm, que integra para 3 hidrógenos, mientras que para los protones de los metilos H¹¹ y H⁴ se tiene una señal que parecería doble, pero que en realidad corresponden a las

dos señales simples de dichos metilos, cada señal integra para 3 protones y que se encuentran en 3.91 y 3.90 ppm respectivamente, mientras que el grupo metilo H⁶, se asignó a una señal sencilla que integra para tres protones y se encuentra en 3.42 ppm.

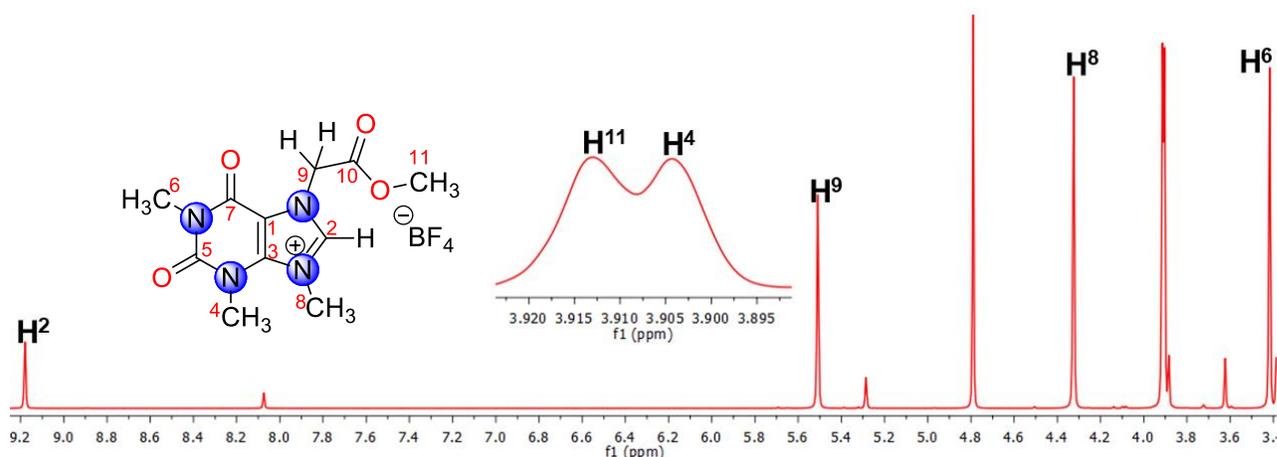


Figura IV.1. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **2c**, obtenido en D₂O a T.a.

En el espectro de RMN de ¹³C{¹H} (Figura IV.2) se observó una señal para el carbono del carbonilo del sustituyente éster, C¹⁰, en 167.8 ppm, se observaron dos señales que corresponden a los carbonos de los carbonilos en el anillo pirimidínico en 154.6 y 151.5 ppm para los carbonos C⁷ y C⁵ respectivamente.

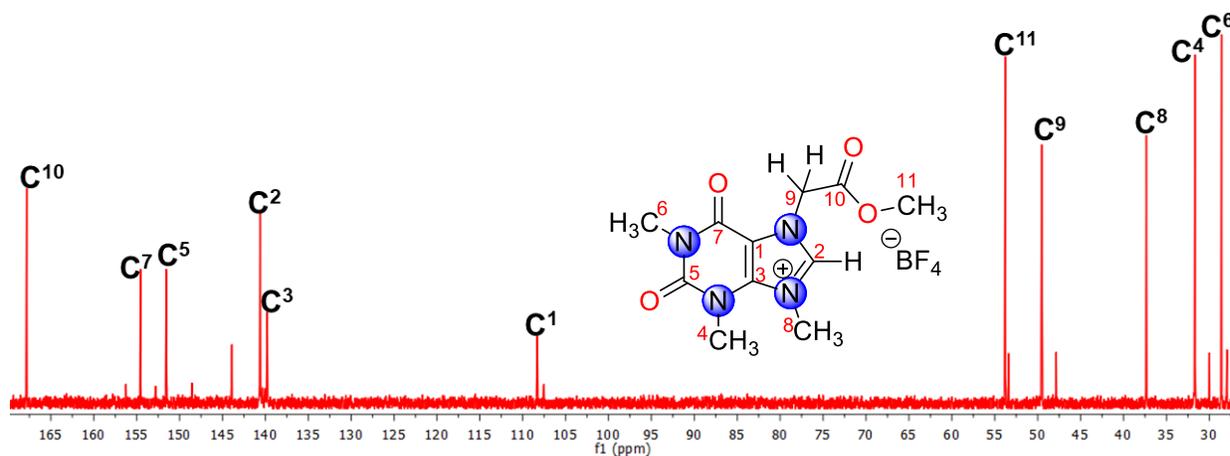


Figura IV.2. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} del compuesto **2c**, obtenido en D₂O a T.a.

Para los carbonos no equivalentes del anillo de imidazol, se asignaron las señales en 140.6. ppm para C², en 139.8 ppm para C³ y en 108.3 ppm para C¹. Para el

metilo del metoxilo, C¹¹, se encontró una señal en 53.8 ppm y para el metileno del sustituyente éster, C⁹, se asignó la señal en 49.5 ppm. Para el nuevo grupo metilo de imidazolio, C⁸, se le asignó la señal en 37.3 ppm, mientras para los grupos metilos del anillo pirimidínico se asignó la señal en 31.7 ppm para el C⁴ y la señal en 28.6 ppm para el C⁶.

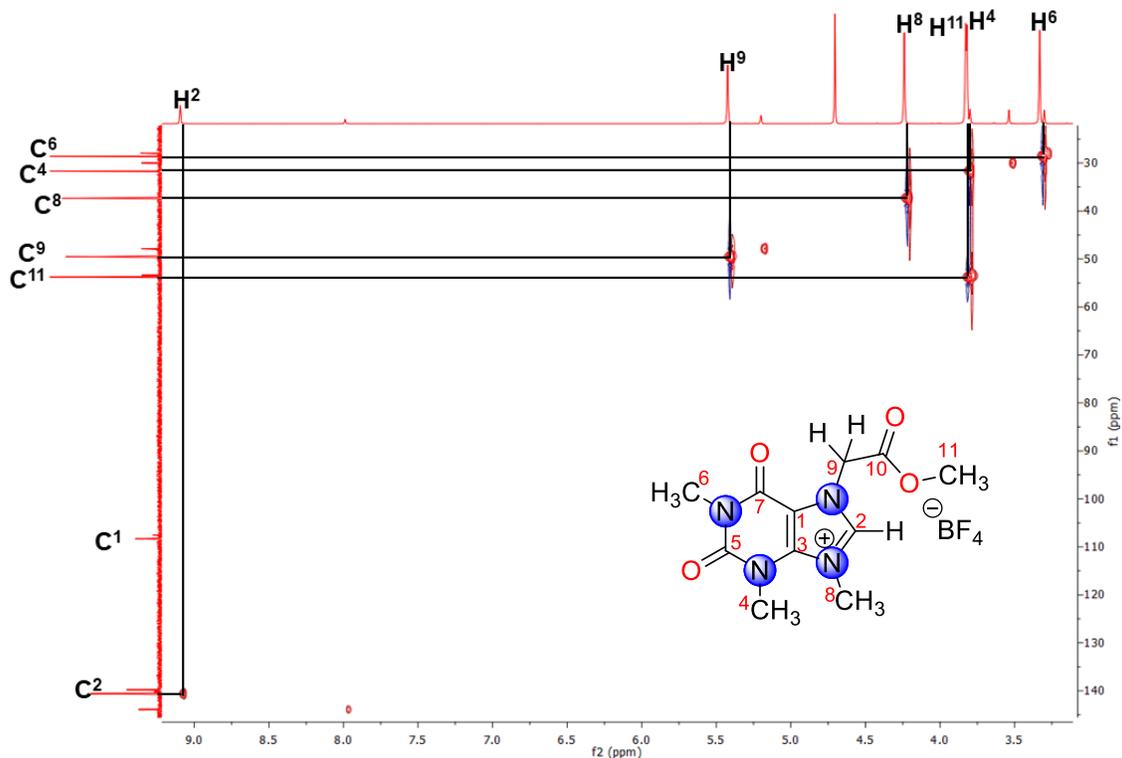


Figura IV.3. Espectro gHSQC del compuesto **2c**, obtenido en D₂O a T.a.

La asignación del espectro de ¹³C{¹H} se corroboró a partir de un espectro de dos dimensiones heteronuclear gHSQC (Figura IV.3) mediante las correlaciones a un enlace carbono – hidrógeno. En el espectro se observó la correlación entre la señal en 9.18 ppm, correspondiente a H², con la señal en 140.6 ppm asociada a C², así como para la señal en 5.51 ppm, de H⁹, con la señal en 49.5 ppm del C⁹. Se observaron las correlaciones para el carbono del metilo C¹¹ en 53.8 ppm con su correspondiente H¹¹ en 3.90 ppm y para C⁴ en 31.7 ppm con el H⁴ en 3.90 ppm, permitiendo diferenciar las señales simples muy juntas observadas en el espectro de ¹H; también se observó la correlación entre C⁸ en 37.3 ppm con su H⁸ en 4.32

ppm, finalmente, se observó la correlación entre el C⁶ en 28.6 ppm con el protón H⁶ en 3.42 ppm.

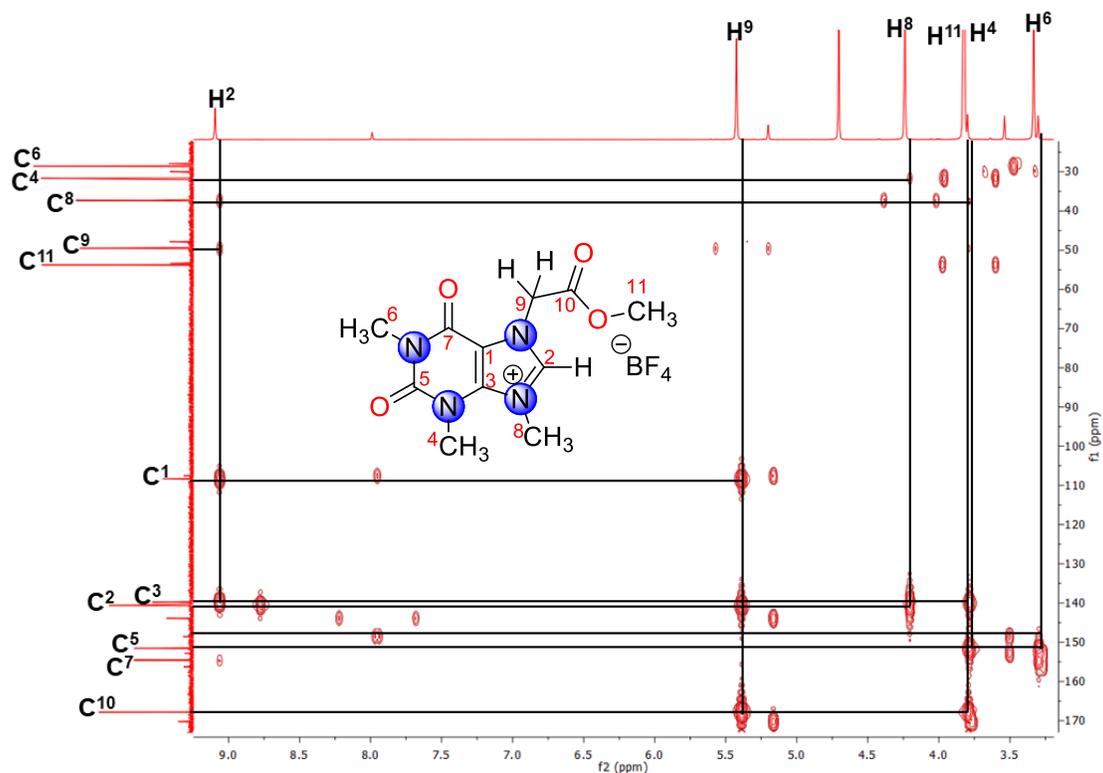


Figura IV.4. Espectro gHMBC del compuesto **2c**, obtenido en D₂O a T.a.

Para terminar de corroborar la asignación del espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, se hizo uso del experimento heteronuclear gHMBC (Figura IV.4), en el espectro se muestran las correlaciones del H² ($\delta = 9.18$ ppm) y H⁹ ($\delta = 5.51$ ppm) con la señal del C¹ en 108.3 ppm. Para la asignación del C³ ($\delta = 139.8$ ppm) se observó la correlación de este con H² ($\delta = 9.18$ ppm), con H⁸ ($\delta = 4.32$ ppm) y con H⁴ ($\delta = 3.90$ ppm), lo que permite corroborar la asignación del H⁴ y diferenciarlo de H⁶ ($\delta = 3.39$ ppm). Se muestran las correlaciones del H⁹ ($\delta = 5.51$ ppm) y H¹¹ ($\delta = 3.91$ ppm) con la señal de C¹⁰ ($\delta = 167.8$ ppm), permitiendo diferenciar a H¹¹ del metilo H⁴. Para poder diferenciar al metilo del éster, H⁸ ($\delta = 4.32$ ppm), del resto de metilos, se observó la correlación con el C² ($\delta = 140.6$ ppm) y la correlación con el C⁴ ($\delta = 31.7$ ppm). Para poder diferenciar al C⁷ ($\delta = 154.6$ ppm) y al C⁵ ($\delta = 151.5$ ppm) bastó con observar las correlaciones de

H⁶ (δ = 3.42 ppm) y H⁴ (δ = 3.90 ppm) para identificar a C⁵, mientras para encontrar a C⁷, solo se necesitó la correlación con la señal de H⁶.

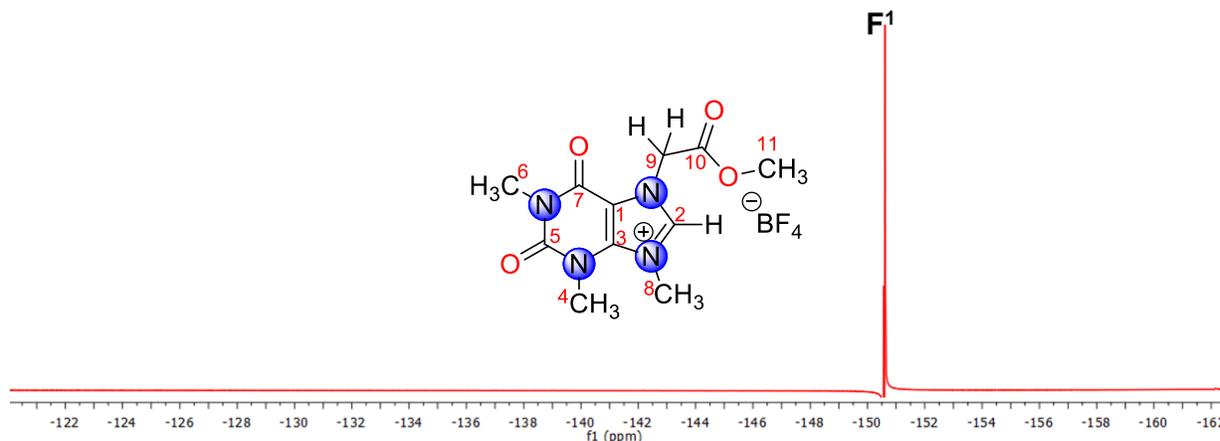


Figura IV.5. Espectro de RMN de ¹⁹F del compuesto **2c**, obtenido en D₂O a T.a.

Para confirmar que el anión del compuesto **2c**, se trataba de la especie tetrafluoroborato, se realizó un espectro de RMN de ¹⁹F (Figura IV.5), en donde se observó que hay una señal simple que corresponde al único tipo de flúor en el anión tetrafluoroborato en -150.62 ppm.

Como ya se mencionó, al igual que la caracterización de los compuestos mono-sustituidos, las sales cuaternarias de xantínio restantes se asignaron de forma similar a la del compuesto **2c**, incluso la ya reportada por Bertrand, lo que permitió llevar a cabo un análisis comparativo entre los desplazamientos químicos, de ¹H y ¹³C de los grupos funcionales presentes en la sales de xantínio estudiadas. En la Figura IV.6 se muestra la estructura base de los compuestos y las etiquetas utilizadas, que corresponden tanto a ¹H como a ¹³C.

En la tabla IV.1, se muestran los desplazamientos químicos de los hidrógeno que componen a la estructura base, los cambios más significativos se observan en los δ de los H², que se desplazan a frecuencia mucho mayores respecto a las especies mono-sustituidas (se encontraban dentro del rango de 7.54 – 7.59 ppm), en las sales cuaternarias de xantínio se desplazan a valores de 9.06 – 9.20 ppm.

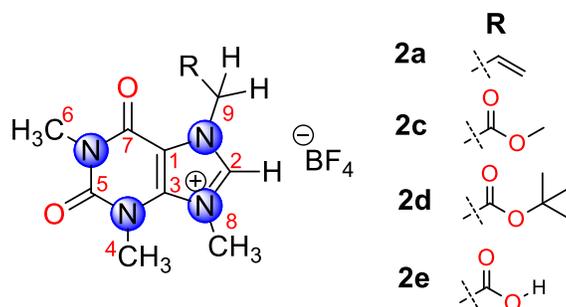


Figura IV.6. Estructura base de las sales cuaternarias de xantínico **2a**, **2c** – **2e**

Tabla IV.1. Desplazamientos químicos de RMN ^1H en estructura base de **2a**, **2c** – **2e**

RMN ^1H (δ , ppm) en D_2O a T.a.

Compuesto	2a	2c	2d	2e
H²	9.06 (s)	9.18 (s)	9.09 (s)	9.20 (s)
H⁴	3.84 (s)	3.90 (s)	3.84 (s)	3.91 (s)
H⁶	3.39 (s)	3.42 (s)	3.36 (s)	3.42 (s)
H⁸	4.23 (s)	4.32 (s)	4.25 (s)	4.34 (s)
H⁹	5.16 (d)	5.51 (s)	5.37 (s)	5.47 (s)
J (Hz)	5.8	-	-	-

Lo anterior es atribuido a la cuaternización del fragmento N-C-N del anillo imidazólico, lo que siempre es un parámetro importante para confirmar la formación de sales de imidazolio en general. Esta $\Delta\delta$ se debe a la deslocalización de la densidad electrónica π del enlace doble entre los átomos de N-C-N y las interacciones que presenta con los heteroátomos presentes, generando un carácter ácido asociado a estos H², lo que es confirmado por la zona de δ arriba de 9 ppm. Se observa que el protón más desplazado a frecuencias altas es el del compuesto **2e** (por lo tanto, sería el hidrógeno más ácido de toda la serie), debido probablemente a la presencia del sustituyente ácido carboxílico, mientras que el menos desplazado (por lo tanto sería el protón menos ácido) corresponde al sustituyente alílico.

Por otro lado, los H⁴ se desplazan a frecuencias mayores en alrededor de 0.2-0.3 ppm respecto a los valores de entre 3.56 – 3.61 ppm en los compuestos mono-

sustituídos, lo que puede ser atribuido a la cercanía que presentan con el nuevo metilo H⁸. Para los H⁶, no hay un cambio significativo entre ambas series de compuestos, lo que es congruente con la asignación y la descripción de la molécula. Los desplazamiento asociados al H⁸, no presentan una diferencia significativa entre todas las sales, lo cual era de esperarse por su similitud estructural entre todas ellas. En el caso de los hidrógenos metilénicos H⁹, se ve afectado el desplazamiento por los efectos de la deslocalización de la carga, asociado a la formación de las sales cuaternarias, los valores de desplazamiento para estos hidrógenos, son consistentes por los grupos a los que están unidos, es decir, en **2a**, se une directamente a un enlace doble, en el caso de **2c** y **2d**, se unen a fragmentos de ésteres alquílicos y en **2e** se encuentra unido a un grupo de ácido carboxílico. En **2c** se observa un mayor desplazamiento químico que puede ser asociado por la competencia de abstraer densidad electrónica por parte del grupo éster metílico y por la deslocalización electrónica, mientras que en **2d**, se estabiliza mejor por el grupo *tert*-butilo, el cual dona mejor la densidad electrónica, lo cual se comprueba con el compuesto **2e**, que, al ser un fragmento de ácido carboxílico, H⁹, siente un efecto de abstracción de densidad electrónica por ambas partes. Finalmente es importante resaltar que los dos protones metilénicos son química y magnéticamente equivalentes en las 4 sales estudiadas, a pesar de que los ambientes químicos alrededor de estos hidrógenos se aprecian altamente anisotrópicos, así que las señales metilénicas indican una rotación libre y significativa alrededor de los enlaces C⁹-N y C⁹-R.

En la tabla IV.2 se resumen los desplazamientos químicos asignados a los distintos átomos de carbono de las sales de xantínio sintetizadas, En el caso de los δ de los C¹ no hay cambios significativos en comparación a los derivados mono-sustituídos, ya que están dentro de un rango 106.9 – 107.3 ppm, mientras que en las sales cuaternarias están desplazados a frecuencias ligeramente más altas, dentro de un rango de 107.5 – 108.4 ppm. Por otro lado, los desplazamientos químicos de los C² se mantienen en valores parecido, ya que en los derivados mono-sustituídos se encontraban en un rango de 140.8 – 142.0 ppm, mientras que en las sales cuaternarias se tiene una ligera disminución de los δ entre 139.4 – 140.6 ppm. Es

importante resaltar este comportamiento, ya que a pesar de que los cambios más significativos con la cauterización se observan en los δ del H², en el núcleo de carbono, estos cambios en la deslocalización electrónica del anillo de imidazolio no afectan prácticamente nada los δ en ¹³C de los C².

Tabla IV.2. Desplazamientos químicos de RMN ¹³C{¹H} en estructura base de **2a**, **2c** – **2e**

RMN ¹³C{¹H} (δ , ppm) en D₂O a T.a.

Compuesto	2a	2c	2d	2e
C¹	108.2	108.3	107.5	108.4
C²	139.4	140.6	139.6	140.5
C³	140.0	139.8	138.8	139.8
C⁴	31.6	31.7	30.8	31.9
C⁵	151.6	151.5	150.7	151.6
C⁶	28.6	28.6	27.7	28.7
C⁷	154.4	154.6	153.7	154.6
C⁸	37.1	37.3	36.4	37.5
C⁹	51.1	49.5	48.9	49.8

Quien sí muestra una diferencia significativa en comparación a sus precursores, es el C³, ya que de estar en un rango de 148.6 – 148.6 ppm, pasa a estar en un rango de 138.8 – 140.0 ppm, esto debido a que al metilar el nitrógeno adyacente, existe una deslocalización de la carga, lo cual también es posible observar en el desplazamiento del C⁴, que al estar adyacente al nitrógeno metilado, sufre un aumento su desplazamiento químico, debido a que en las especies mono-sustituidas se encontraban en valores de 29.8 – 29.9 ppm, cambian a valores de 30.8 - 31.9 ppm. En el resto de los carbonos de la estructura base, C⁵, C⁶ y C⁷, no se observan cambios significativos, debido a que se encuentran lejanos al nitrógeno metilado.

En comparación a los espectros de los compuestos mono-sustituidos, se observa una nueva señal la cual por supuesto se asocia al C⁸ correspondiente al fragmento metilo que se ha unido al nitrógeno en el anillo de imidazolio, el cual presenta un

valor consistente en las 4 sales cuaternarias sintetizadas, debido a que están dentro de un rango de 36.4 – 37.5 ppm, que presentan un desplazamiento mayor en comparación con C⁴ y C⁶, debido a que este metilo está unido a un nitrógeno que presenta deslocalización electrónica con el resto del anillo de imidazolio. Finalmente, el C⁹, ha aumentado ligeramente su desplazamiento en comparación a los derivados mono-sustituidos, por efecto de la deslocalización de la carga dentro del anillo de imidazolio, como se observó en C¹, C², C³ y C⁴.

Una vez que se han descrito las propiedades espectroscópicas de RMN de ¹H y de ¹³C{¹H} de la estructura base de las sales de xantínio, es necesario describir las características que mostraron los sustituyentes (Figura IV.7), sobre todo aquellas que por su naturaleza estructural similar se pueden comparar directamente como es el caso de las especies **2c**, **2d** y **2e**, lo que además permitió confirmar la transformación de la función éster por la función ácido en los compuestos **2c** y **2e**.

En la tabla IV.3, se muestran los desplazamiento químicos de RMN de ¹H; en el caso de la sal cuaternaria **2a**, se ve un ligero aumento en el δ de todos sus átomos de hidrógeno que constituyen el fragmento alqueno, en comparación al derivado mono-sustituido, pero se mantiene la simetría y distribución de las señales de este grupo funcional insaturado. Cabe mencionar que los protones *geminales* del doble enlace son diasterotópicos como se debería esperar y las magnitudes de las constantes de acoplamiento en el fragmento del doble enlace permite hacer la asignación inequívoca de los protones en posiciones cis y trans de dicho grupo funcional.

El análisis comparativo entre los compuestos **2c** y **2e**, permitió confirmar que en el compuesto **2e**, al no observarse la señal asociada para el fragmento metilo, H¹¹, sugiere que la reacción de hidrólisis sí se llevó a cabo, desafortunadamente no fue posible observar el hidrógeno ácido, ya que en el disolvente deuterado utilizado (D₂O) debe existir un intercambio isotópico en el ácido carboxílico. En el caso del compuesto **2c** se observa que el desplazamiento del H¹¹, es muy parecido en comparación a su precursor mono-sustituido que se encontraba en un valor de 3.83 ppm. Finalmente, en el compuesto **2d** se observa un aumento significativo en el desplazamiento del H¹², ya que en su derivado mono-sustituido se encontraba en

1.48 ppm, lo que puede estar relacionado con los efectos electrónicos tras la cuaternización en la formación de la sal.

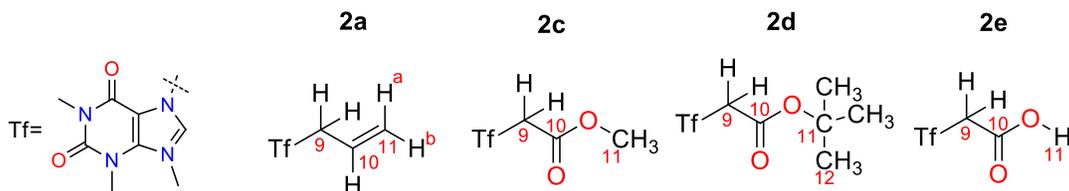


Figura IV.7. Estructura de los sustituyentes de las sales cuaternarias de **2a**, **2c** – **2e**

Tabla.IV.3. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de sustituyentes de **2a**, **2c** – **2e**

RMN ^1H (δ , ppm) en D_2O a T.a.

Compuesto	2a	2c	2d	2e
H^9	5.16 (d)	5.51(s)	5.37 (s)	5.47 (s)
J(Hz)	5.8	-	-	-
H^{10}	6.11 (ddt)	-	-	-
J(Hz)	16.8,10.6, 5.8	-	-	-
H^{11}	-	3.91 (s)	-	-
H^{12}	-	-	2.06 (s)	-
H^a	5.38 (d)	-	-	-
J(Hz)	16.8	-	-	-
H^b	5.47 (d)	-	-	-
J(Hz)	10.6	-	-	-

En la tabla IV.4, se muestran los desplazamientos químicos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para los sustituyentes de las sales cuaternarias, donde es posible observar que en el compuesto **2e**, el C^{10} que es asignado para el fragmento carbonilo, ha aumentado su desplazamiento en referencia a su precursor **2c**, confirmando que se tiene un derivado de ácido carboxílico, de igual forma no se observa la señal asociada para el metilo del éster.

En el caso del compuesto **2d**, en algunos fragmentos se observa gran diferencia con respecto a su precursor **1d**, por un lado el C^{10} , tuvo un ligero aumento al pasar de 166.2 ppm a 168.3 ppm, pero el C^{11} paso de 83.8 ppm a 118.3 ppm, y el C^{12}

cambió de 28.1 ppm a ~0 ppm. En el caso de **2a**, se observan también variaciones como se observaron en ^1H , lo cual puede ser asociado a interacciones con el anión BF_4 o cualquier otro heteroátomo de la molécula. Finalmente, en el compuesto **2c**, no se observan diferencias significativas con su precursor mono-sustituido **1c**.

Tabla IV.4. Desplazamientos químicos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de sustituyentes de **2a**, **2c** – **2e**

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , ppm) en D_2O a T.a.

Compuesto	2a	2c	2d	2e
C⁹	51.1	49.5	48.9	49.8
C¹⁰	129.6	167.8	168.3	169.0
C¹¹	121.6	53.8	118.3	-
C¹²	-	-	~0	-

Para corroborar la presencia de la especie aniónica BF_4 como contraión en las 3 sales restantes **2a**, **2c** y **2d**, también se realizaron experimentos de RMN de ^{19}F , los desplazamientos químicos de flúor encontrados se resumen en la tabla IV.5.

Tabla IV.5. Desplazamientos químicos de RMN de ^{19}F obtenidos de **2a**, **2c** – **2e**

RMN ^{19}F (δ , ppm) en D_2O a T.a.

Compuesto	2a	2c	2d	2e
F¹	-150.5	-150.6	-150.7	-

Como se puede apreciar sólo se observó una señal simple para las primeras tres sales analizadas, es decir, en el caso del compuesto **2e** no se observa ninguna, lo cual podría sugerir que el anión tetrafluoroborato ya no se encuentra presente estabilizando a la sal de xantinio formada, y que debido a la evidencia espectroscópica discutida hasta el momento sí debería tratarse de este tipo de compuesto; por lo que se propone que con las condiciones de reacción utilizadas para la formación del ácido carboxílico, con la presencia del HBr hay un intercambio de iones generando la sal de xantinio estabilizada por un anión bromuro.

Los valores de desplazamiento químico de ^{19}F para sales **2a**, **2c** y **2d**, son prácticamente iguales en los 3 compuestos, lo cual que significa que no hay cambios sustanciales en el ambiente químico que afecte al anión tetrafluoroborato con el cambio de los sustituyentes alílico y ésteres en dichos compuestos.

En el caso del compuesto **2a**, ya había sido reportada su asignación por Bertrand y colaboradores ^[4], por lo que la asignación mostrada en este trabajo complementa la ya reportada en 2014 por dicho autor.

IV.3.5.1. Caracterización por espectroscopía IR de **2a**, **2c**

En la figura IV.8 se muestra el espectro de IR del compuesto **2c**, en donde se observan las bandas vibracionales para los enlaces C-H del alquilo en un rango de $3077 - 2978 \text{ cm}^{-1}$.

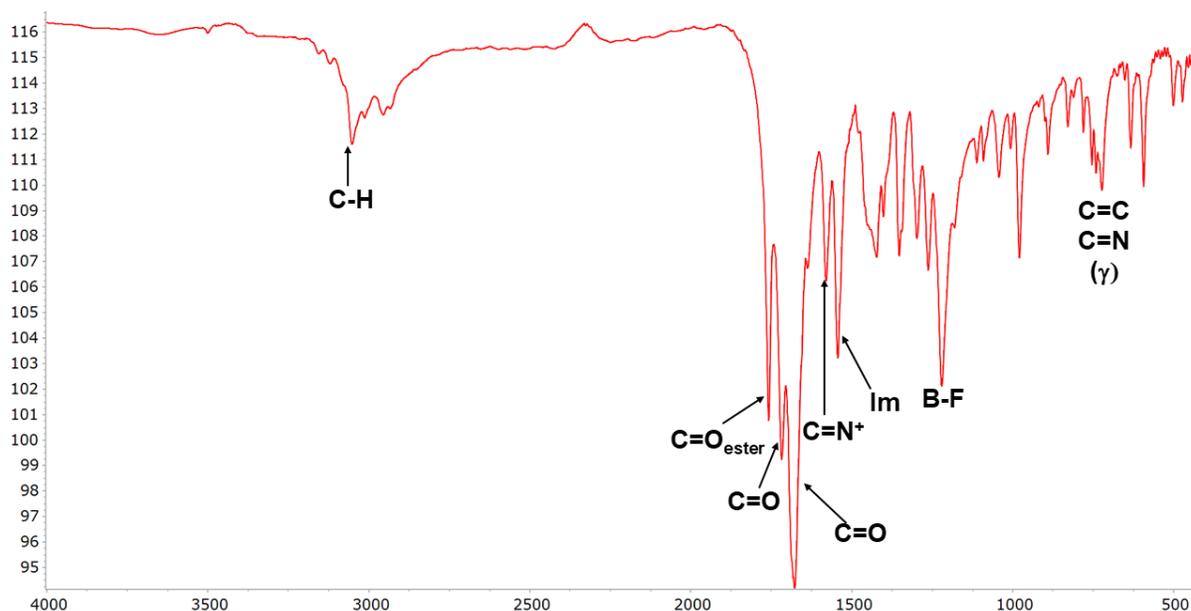


Figura IV.8. Espectro de IR del compuesto **2c**, en pastilla de KBr a T.a.

En 1759 cm^{-1} se observa la banda característica para el grupo funcional C=O del éster alquílico, mientras que en 1717 cm^{-1} y 1677 cm^{-1} se observan las bandas características para los grupos funcionales C=O no simétricos perteneciente al anillo de teofilina. Se asignó la banda de estiramiento en 1581 cm^{-1} para el fragmento C=N⁺, indicando que se ha formado la sal cuaternaria de xantínio, así como la banda de estiramiento en un rango de $1247 - 1187 \text{ cm}^{-1}$ característica del fragmento B-F

del anión BF_4 . Se observó una banda en 1542 cm^{-1} que es característica para la vibración de flexión del anillo de imidazol y en un rango de $768 - 706\text{ cm}^{-1}$ se observó la banda de flexión para los enlaces $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{N}$.

La asignación de la sal cuaternaria **2a** ya fue realizada por Bertrand ^[4] por lo que se mostrará solo el análisis comparativo de los datos espectroscópicos en la tabla IV.6 junto con el compuesto **2c**.

Tabla.IV.6. Datos espectroscópicos de las sales cuaternarias de xantinio **2a** y **2c**

Compuesto	Bandas (cm^{-1})
2a	3101 – 2857 (bd, st, $=\text{CH}_2$), 1720 (bf, st, $\text{C}=\text{O}$), 1674 (bf, st, $\text{C}=\text{O}$), 1578 (bm, st, $\text{C}=\text{N}^+$), 1541 (bf, ben, anillo Im), 1113 – 1005 (bf, st, B-F), 924 (bm, st, $\text{C}=\text{CH}_2$), 852 (bm, st, $\text{C}=\text{C}_{\text{alqueno}}$), 769 – 717 (bd, $\delta(\gamma)$, $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{N}$)
2c	3077 – 2978 (bd, st, C-H), 1759 (bm, st, $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$), 1717 (bf, st, $\text{C}=\text{O}$), 1677 (bf, st, $\text{C}=\text{O}$), 1581 (bm, st, $\text{C}=\text{N}^+$), 1542 (bm, ben, anillo Im), 1247 – 1187 (bm, st, B-F), 768 – 706 (bd, $\delta(\gamma)$, $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{N}$)

Debido a que los compuestos **2d** y **2e**, eran líquidos altamente viscosos, no era posible realizar la caracterización por espectroscopía de IR mediante la preparación de pastilla de KBr, de igual forma por la nula solubilidad en CHCl_3 , no fue posible realizar el estudio mediante espectroscopía de IR en película de CsI.

IV.3.6. Análisis estructural del compuesto **2a**

Cristales adecuados del compuesto **2a** fueron obtenidos por evaporación lenta de una solución de agua para llevar a cabo un estudio por difracción de rayos X de monocristal (XRD). El cristal analizado cristalizó en un sistema triclinico con grupo espacial P-1. La unidad asimétrica contiene dos unidades del compuesto, cabe mencionar que el cristal presentó desorden molecular en los átomos de flúor del anión tetrafluoroborato, pero su refinamiento fue el adecuado lo cual permitió obtener datos adecuados de colección. En la figura IV.7 se muestra el diagrama ORTEP de

la estructura molecular de **2a** de las dos unidades asimétricas que coincide con la propuesta hecha también en solución. En la tabla IV.7, se enlistan las distancias de enlace más importantes de la molécula; los enlaces N1-C1 de 1.348 (4) Å, N2-C1 de 1.307 (4) Å, se encuentran con distancias intermedias entre un enlace simple C-N (1.47 Å) [9] y un enlace doble C=N (1.29 Å) [9], lo que permite afirmar que existe una deslocalización electrónica en esos tres átomos, destacando una distancia más corta para el enlace C-N del lado del fragmento alilo.

Tabla IV.7. Distancias de enlaces e interacciones del compuesto **2a**

Distancias de enlace (Å)		Distancias H...A (Å)	
O1 – C3	1.217 (4)	C1-H1...F7	2.37
O2 – C4	1.217 (4)	C7-H7A...F3	2.40
N1 – C1	1.338 (4)	C8-H8...O3	2.62
N2 – C1	1.307 (4)	C12-H12...F4	2.42
N4 – C4	1.380 (5)	C18-H18A...F8	2.53
N4 – C5	1.361 (4)	C22-H22B...F1	2.60
N4 – C11	1.460 (4)		
F1 – B1	1.370 (8)		
F2 – B1	1.343 (8)		
F3 – B1	1.351 (8)		
F4 – B1	1.368 (8)		

En la tabla también se resumen las interacciones intermoleculares que se tienen en este compuesto, sobre todo entre los átomos de flúor y algunos átomos de hidrógeno del xantino, lo que debe estabilizar la estructura cristalina del compuesto.

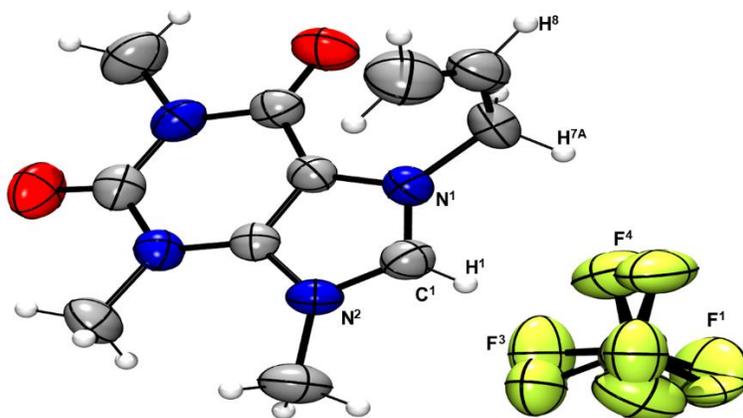


Figura IV.7. Estructura molecular del compuesto **2a**

IV.4. CONCLUSIONES

- La sal tetrafluoroborato de 7-alil-1,3,9-trimetilxantinio $[A(\text{Me})_3\text{Xa}][\text{BF}_4]$ (**2a**) se sintetizó en un excelente rendimiento mejorando lo descrito en la literatura.
- Los tetrafluoroboratos de 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3,9-trimetilxantinio $[(\text{AcOMe})(\text{Me})_3\text{Xa}][\text{BF}_4]$ (**2c**), de 7-(2-*tert*-butoxi-2-oxo)-1,3,9-trimetilxantinio $[(\text{AcO}t\text{But})(\text{Me})_3\text{Xa}][\text{BF}_4]$ (**2d**) y el bromuro de 7-(carboximetil)-1,3,9-trimetilxantinio $[(\text{AcO}_2\text{H})(\text{Me})_3\text{Xa}][\text{Br}]$ (**2e**) fueron sintetizados en rendimientos de buenos a excelentes con las condiciones encontradas y empleando la sal de Meerwein
- Todos los compuestos se caracterizaron en solución por RMN de 1D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y ^{19}F) y de 2D (gHSQC y gHMBC) para llevar a cabo la propuesta estructural.
- Se logró la caracterización en estado sólido por difracción de rayos X de monocristal del compuesto **2a**, permitiendo corroborar la estructura molecular propuesta en solución del compuesto obtenido.
- Se caracterizaron los compuestos **2a** y **2c** por espectroscopía de IR mediante pastilla de KBr en donde fue posible identificar los grupos funcionales excepto para **2d** y **2e**, por sus propiedades físicas.

IV.5. REFERENCIAS

- [1] Kascatan, A., Panzner, M., Garrison, J., Tessier, C. & Youngs, W. (2004). Synthesis and structural characterization of *N*-heterocyclic carbene complexes of Silver (I) and Rhodium (I) from caffeine. *Organometallics*. (23) 1928 - 1931
- [2] Schütz, J. & Herrmann, W. (2004) Purine-based carbenes at rhodium and iridium. *Journal of Organometallic Chemistry*. (689) 2995 - 2999
- [3] Kascatan, A., Melaiye, A., Hindi, K., Durmus, S., Panzner, M., Hogue, L., Mallet, R., Hovis, C., Coughenour, M., Crosby, S., Milsted, A., Ely, D., Tessier, C., Cannon, C. & Youngs, W. (2006). Synthesis from caffeine of a mixed *N*-heterocyclic carbene-Silver acetate complex active against resistant respiratory pathogens. *Journal of Medicinal Chemistry*. (49) 6811 – 6818.

- [4] Bertrand, B., Stefan, L., Pirrotta, M., Mounchaud, D., Bodio, E., Richard, P., Legendre, P., Warmerdam, E., Jager, M., Groothuis, G., Picquet, M. & Casini, A. (2014). Caffeine-based Gold(I) *N*-heterocyclic carbenes as possible anticancer agents: Synthesis and Biological properties. *Inorganic Chemistry*. (53) 2296 - 2303
- [5] Szadkowska, A., Staszko, S., Zaorska, E. & Pawtowski, R. (2016). A theophylline bases copper *N*-heterocyclic carbene complex: synthesis and activity studies in green media. *Royal Society of Chemistry Advances*. (6) 44248 – 44253.
- [6] Bysewski, O., Winter, A., Liebing, P. & Schubert, U. (2022). Noble metal complexes of a Bis-Caffeine containing NHC Ligand. *Molecules*. (27) 4316 - 4332
- [7] Scattolin, T., Caligiuri, I., Canovese, L., Demitri, N., Gambari, R., Lampronti, I., Rizzolio, F., Santo, C. & Visentin, F. (2018). Synthesis of new allyl Palladium complexes bearing purine-based NHC ligands with antiproliferative and proapoptotic activities on human ovarian cancer cell lines. *Dalton Transactions*. (47) 13616 – 13630
- [8] Crees, R., Cole, M., Hanton, L. & Sumby, C. (2010). Synthesis of a Zinc(II) imidazolium dicarboxylate ligand Metal-Organic Framework (MOF): a potential precursor to MOF-Tethered *N*-Heterocyclic carbene compounds. *Inorganic Chemistry*. (49) 1712 – 1719.
- [9] Rodríguez, R. (2007) Complejos metálicos de tiosemicarbazonas derivadas de la 2-pirazinaformamida (Tesis de doctorado) Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

V. COMPLEJOS

METÁLICOS

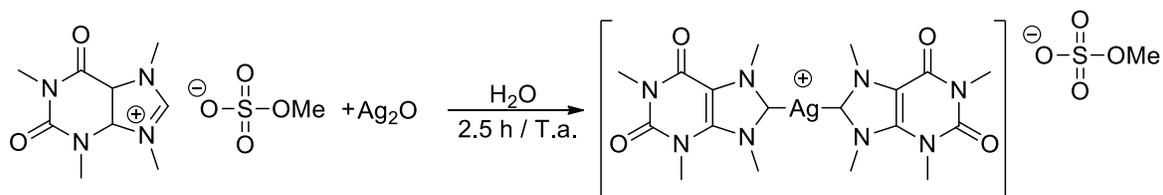
NHC-M

[M=Ag(I); Au(I)]

V.1. ANTECEDENTES

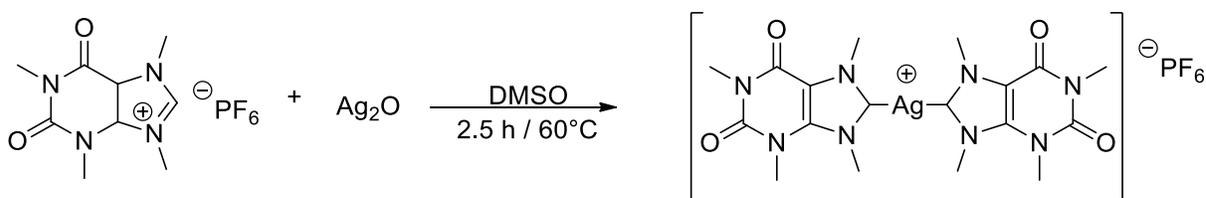
V.1.1. Síntesis de complejos metálicos NHC-Ag(I)

Durante muchos años, la química de los complejos metálicos NHC de plata se centró en el estudio de derivados de imidazol o benzimidazol, pero desde 2004, Kascatan propuso la síntesis de complejos metálicos de NHC-Ag(I) a partir de derivados cuaternarios de cafeína. El primer complejo metálico fue sintetizado a partir de una mezcla entre una solución del metilsulfato de 1,3,7,9-tetrametilxantínio en agua y el Ag_2O , dicha mezcla se colocó en agitación por 2.5 h a temperatura ambiente (Esquema V.1) [1].



Esquema V.1. Síntesis del metilsulfato de Bis-(1,3,7,9-tetrametilxantín-8-ilideno)plata(I)

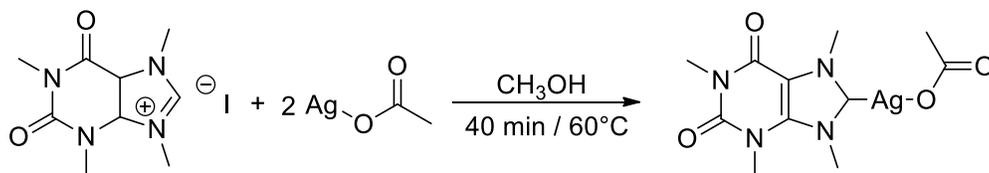
La síntesis del mismo fragmento catiónico biscarbénico se hizo a partir de la mezcla entre una solución del hexafluorofosfato de 1,3,4,9-tetrametilxantínio en DMSO y el Ag_2O , la mezcla de reacción fue agitada por 2.5 horas a 60°C (Esquema.V.2). Los dos compuestos con la misma estructura biscarbénica pero con el cambio de anión mostraron ligeras diferencias en la RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, los δ del $\text{C}_{\text{NHC-Ag}}$, observados fueron de 187.1 y 186.6 ppm [1].



Esquema V.2. Síntesis del hexafluorofosfato de bis-(1,3,7,9-tetrametilxantín-8-ilideno)plata(I)

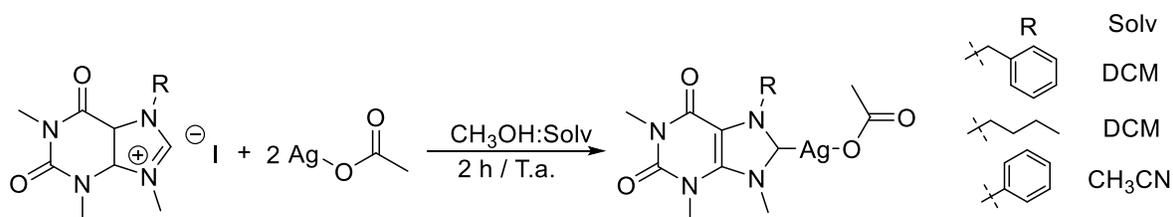
En años siguientes, Kascatan y colaboradores también propusieron la síntesis de un monocarbénico de plata a partir de una sal cuaternaria derivada de cafeína. Específicamente, una solución de yoduro de 1,3,7,9-tetrametilxantínio en metanol

con 2 equivalentes de AgOAc, la mezcla de reacción se agitó por 40 min a temperatura ambiente. La caracterización de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ mostró que el δ del $\text{C}_{\text{NHC-Ag}}$, estaba en 186.2 ppm (Esquema V.3) [2].



Esquema V.3. Síntesis del acetato-(1,3,7,9-tetrametilxantín-8-ilideno)plata(I)

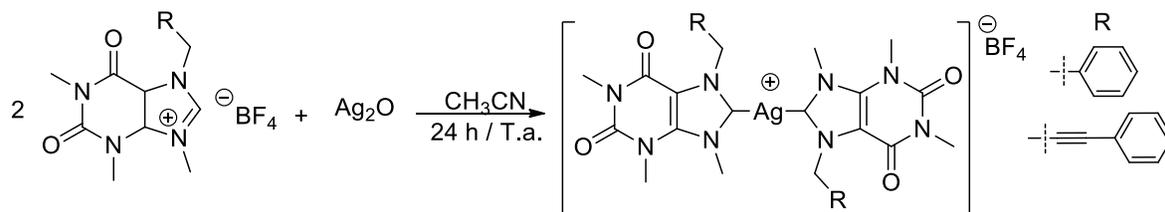
No fue sino hasta 2015, que Mohamed y colaboradores reportaron los primeros carbenos NHC de Ag(I) derivados de teofilina. Para realizar la síntesis de los compuestos monocarbénicos, se partió de la mezcla entre 2 equivalentes de AgOAc y una solución de la sal cuaternaria de yoduro de xantínico en una mezcla de disolventes, metanol:diclorometano o metanol:acetonitrilo (1:1), la mezcla de reacción se llevó a agitación por 2 h a temperatura ambiente (Esquema V.4). Los complejos de tipo monocarbénico obtenidos, fueron analizados por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, donde el δ del $\text{C}_{\text{NHC-Ag}}$ para el compuesto con fenilo, se encontró en 186.1 ppm. Al analizar las estructuras de rayos X de monocristal, observaron que el complejo con sustituyente butilo presentó una estructura dimérica con interacciones Ag-Ag [3].



Esquema V.4. Síntesis de los primeros complejos metálicos de plata(I) derivados de teofilina

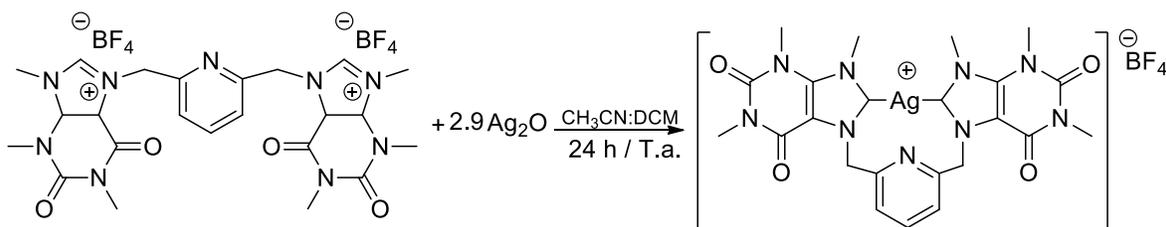
En 2018, Scattolin y colaboradores, presentaron la síntesis de dos complejos metálicos biscarbénicos de Ag(I), a partir de sales cuaternarias derivadas de teofilina. La síntesis consistió en la reacción entre una solución del tetrafluoroborato de xantínico en CH_3CN seco y la adición bajo atmósfera inerte de 0.5 equivalentes de Ag_2O , para posteriormente llevar la reacción a agitación por 24 h a temperatura ambiente. (Esquema V.5). Al analizar los complejos por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, se

observaron que los δ para el C_{NHC-Ag} estaban en 187.1 ppm para ambos complejos [4].



Esquema V.5. Síntesis de primeros complejos biscarbénicos derivados de teofilina

En 2022, Bysewski y colaboradores proponen la síntesis de un biscarbeno metálico de plata(I) con un ligante pinza derivado de teofilina. La síntesis se realizó a partir de una mezcla de una solución de la sal bistetrafluoroborato de 7,7'-(piridin-2,6-diilbis(metileno))-bis(1,3,9-trimetilxantinio) y Ag_2O en CH_3CN/DCM (72:28) a $50^\circ C$ por 2 h (Esquema V.6). Al analizar el complejo por RMN de $^{13}C\{^1H\}$, observaron que el δ para C_{NHC-Ag} se encontró en 189.7 ppm [5].

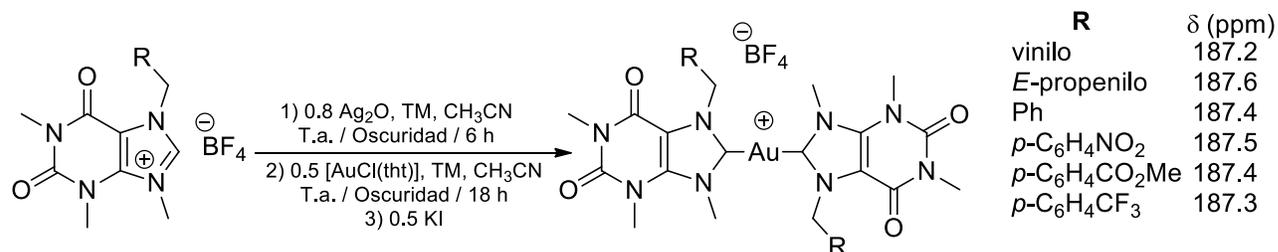


Esquema V.6. Síntesis de un complejo biscarbénico de $Ag(I)$ de un ligante pinza de teofilina.

V.1.2. Síntesis de complejos metálicos NHC-Au(I)

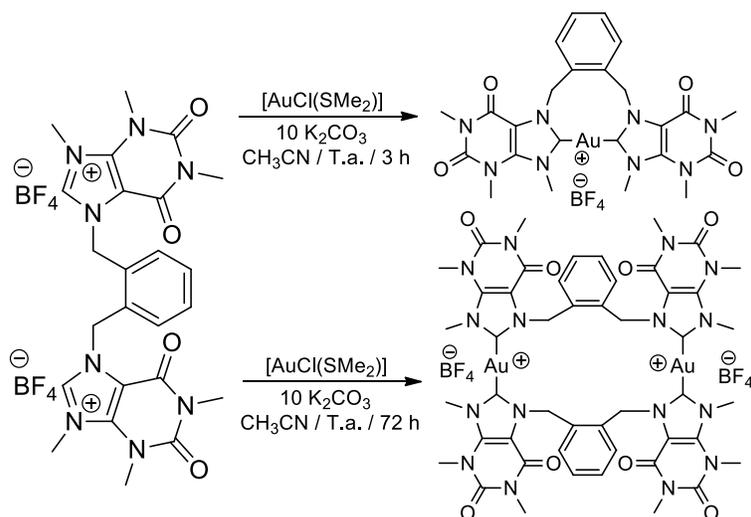
Por otro lado, la química de los complejos metálicos de $Au(I)$ con NHC derivados de xantina ha sido poco explorada. Se ha observado que las aplicaciones de este tipo de complejos, comúnmente en el área medicinal, han tenido menor aplicación que los derivados de $Ag(I)$; es por eso que los primeros reportes de complejos metálicos derivados de teofilina se remontan a 2014, donde Bertrand y colaboradores, propusieron la síntesis de 7 complejos metálicos de $Au(I)$. La síntesis consistió en reacciones de transmetalación, pero sin aislar el complejo metálico de plata. Ellos partieron de la reacción a temperatura ambiente por 6 h en ausencia de luz entre la sal cuaternaria de xantinio, 0.8 equivalentes de Ag_2O y tamiz molecular de 4Å , después de 6 h de reacción, se añadieron 0.5 equivalentes del complejo de

[AuCl(tht)] para dejarlo reaccionar por 18 horas y añadirle 0.5 equivalentes de KI (Esquema V.7). Los δ de C_{NHC-Au} para los compuestos sintetizados de tipo biscarbénico se encontraron entre 187.2 – 187.6 ppm [6].



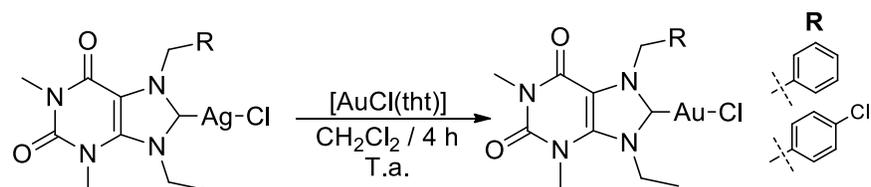
Esquema V.7. Síntesis de los primeros complejos NHC-Au(I) derivados de teofilina

Otra forma de obtener a los complejos metálicos NHC-Au, es partir del uso de una base, tal y como lo realizó Stoppa y colaboradores en 2021. La ruta de síntesis propuesta por este grupo de investigación consistió en la reacción en agitación por 3 h a temperatura ambiente entre una mezcla del ligante pinza, el complejo de oro [AuCl(SMe₂)] y 10 equivalentes de K₂CO₃ en acetonitrilo. Cuando la mezcla de reacción se dejó 72 h se obtuvo un complejo dinuclear (Esquema V.8) [7]. Los δ para C_{NHC-Au} en ¹³C{¹H} se reportaron para el compuesto mononuclear en 192.1 ppm y en 188.4 ppm para la especie dinuclear [7].



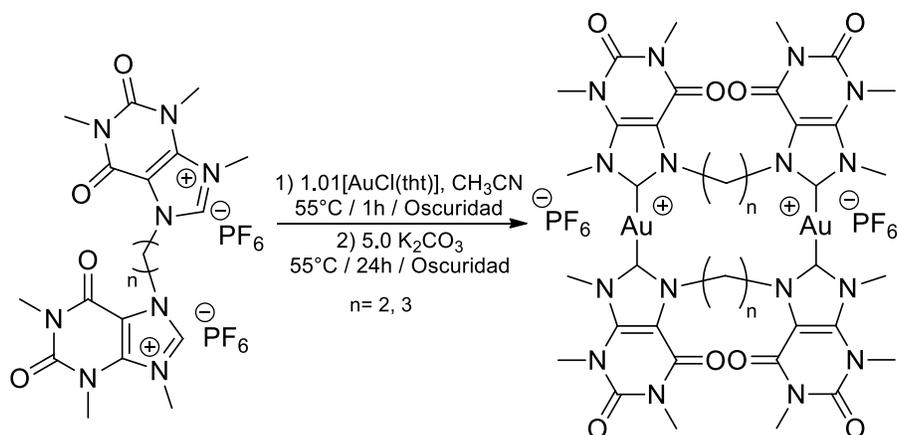
Esquema V.8. Síntesis de complejos mono y dinuclear de NHC-Au(I)

En el 2021 Mofki y colaboradores sintetizaron compuestos monocarbénicos derivados de teofilina a partir de reacciones de transmetalación de complejos monocarbénicos de Ag(I). La ruta de síntesis que ellos propusieron fue a partir de una reacción a temperatura ambiente por 4 h entre el complejo de NHC-Ag(I) y el complejo [AuCl(tht)] en CH₂Cl₂ (Esquema V.9) [8].



Esquema V.9. Síntesis de complejos monocarbénicos de Au(I).

Los δ de RMN de ¹³C{¹H} para el C_{NHC}-Au, se asignaron en 176.8 ppm, valor significativamente diferente respecto a los δ de las especies biscarbénicas [8]. En 2022, Kaußler y colaboradores propusieron la síntesis de complejos cíclicos biscarbénicos de Au(I) dinucleares a partir de la sal cuaternaria de hexafluorofosfato de xantínio en presencia de un complejo de oro [9].



Esquema V.10. Síntesis de complejos cíclicos biscarbénicos de Au(I).

La reacción se llevó a cabo en CH₃CN a 55 °C por 1 h en ausencia de luz entre el ligante y el complejo de [AuCl(tht)]; al término, se adicionó a la mezcla de reacción K₂CO₃ molido y seco, para dejar la reacción por 24 h más (Esquema V.10). El δ para el C_{NHC}-Au se encontró en un valor de 187.6 ppm, que es un valor típico para biscarbenos de Au(I) derivados de teofilina [9].

V.2. OBJETIVOS

V.2.1. Objetivo General del Capítulo

Estudiar la reactividad de sales de xantinio funcionalizadas con Ag₂O para la síntesis de carbenos *N*-heterocíclicos de plata(I) que permita la síntesis de complejos metálicos NHC-Au(I) mediante reacciones de transmetalación.

V.2.2. Objetivos Específicos del Capítulo

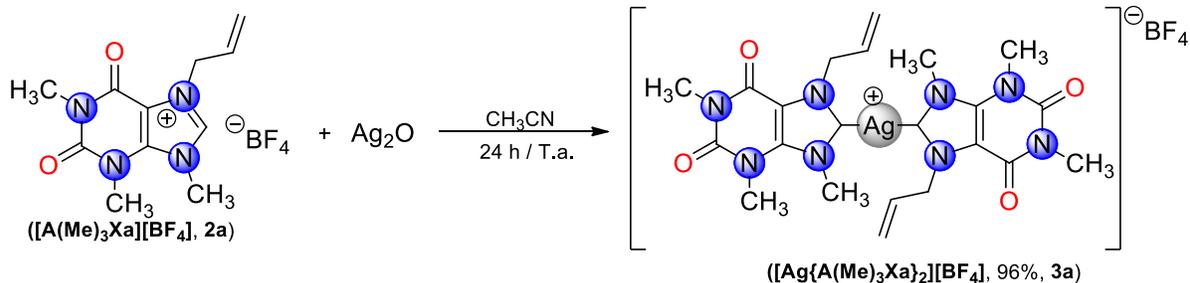
- Sintetizar el carbeno metálico de Ag(I) (**3a**) a partir del ligante tetrafluoroborato de 7-alil-1,3,9-trimetilxantinio (**2a**) en presencia de Ag₂O.
- Estudiar la reactividad del carbeno *N*-heterocíclico de plata(I) (**3a**) frente a [AuCl(SMe₂)] para la obtención del carbeno *N*-heterocíclico de oro(I) (**4a**).
- Caracterizar a los compuestos sintetizados, usando técnicas espectroscópicas convencionales en solución, tales como RMN de ¹H y ¹³C{¹H} y espectroscopía IR y en sólido rayos X

V.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente trabajo tenía como objetivo la síntesis de carbenos NHC de Ag(I) y Au(I) con sustituyentes insaturados para la formación de compuestos macromoleculares, pero debido a que solo se pudo obtener un precursor con estas características (**2a**), se buscó obtener los derivados metálicos de los precursores obtenidos (**2c-2e**), pero no fue posible obtener los complejos metálicos de Ag(I) (**3c-3e**) siguiendo varias metodologías descritas previamente ^[1-5], así como tampoco se obtuvieron a los complejos NHC-Au(I) (**4c-4e**) según diferente metodologías ^[5-9].

V.3.1. Síntesis de [Ag{A(Me)₃Xa}₂][BF₄] (**3a**)

La síntesis del tetrafluoroborato de bis(7-alil-1,3,9-trimetilxantín-8-ilideno)plata(I) [Ag{A(Me)₃Xa}₂][BF₄] (**3a**), en excelente rendimiento se llevó a cabo a partir del tetrafluoroborato de 7-alil-1,3,9-trimetilxantinio (**2a**) y óxido de plata (I), en una relación estequiométrica 2:1 en acetonitrilo seco a temperatura ambiente y 24 h de reacción, como se muestra en el esquema V.11.



Esquema V.11. Ruta de síntesis para el complejo $[\text{Ag}\{\text{A}(\text{Me})_3\text{Xa}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3a**)

Cabe mencionar que siguiendo una variante en el tiempo de reacción, de las condiciones usadas por Scattolin en 2018 en CH_3CN seco y agitación por 6 h a T.a., pero sin atmósfera inerte [4], a excepción que se realizó en un matraz de una boca y sin atmósfera inerte, dando un buen rendimiento; se obtuvo una mezcla del ligante **2a** y el complejo metálico **3a** al hacer una reducción del tiempo de reacción, al pasar de 24 a 6 h, no logrando mejorar el rendimiento obtenido en la reacción mostrada en el esquema V.11.

Para confirmar la estructura de **3a**, se realizó un análisis ESI-HRMS en modo positivo (Figura V.2), por lo que se encontró al aducto correspondiente $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ en m/z 575.125602 que confirma la composición elemental $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4\text{Ag}$, con m/z teórica 575.127896, ppm: 4.0.

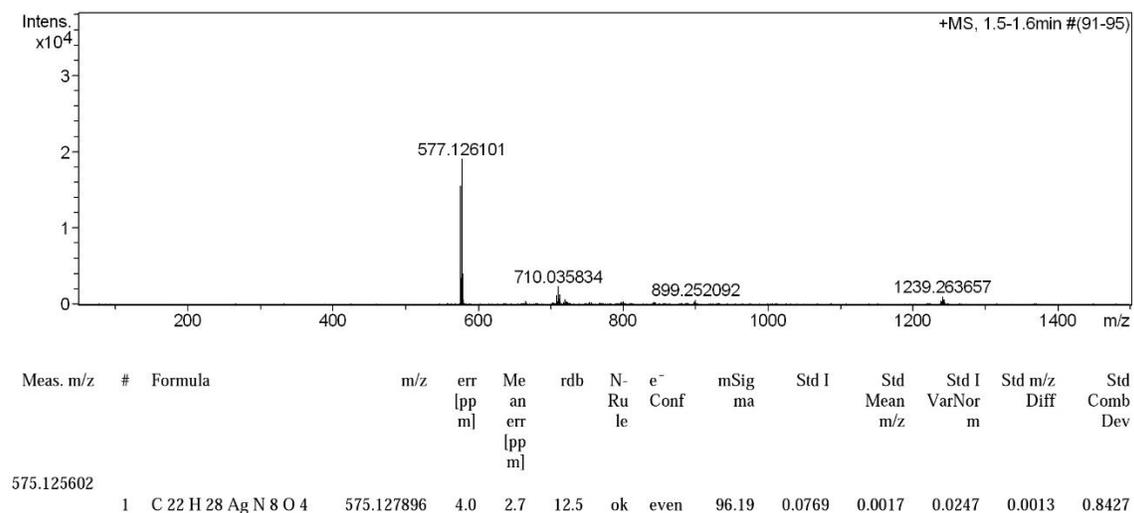
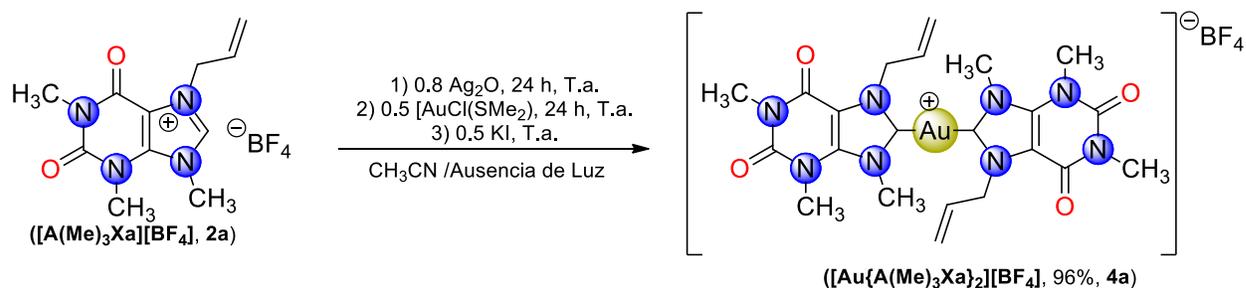


Figura V.1. Espectro de masas de **3a**

V.3.2. Síntesis de $[\text{Au}\{\text{A}(\text{Me})_3\text{Xa}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4a**)

La síntesis del tetrafluoroborato de bis(7-alil-1,3,9-trimetilxantín-8-ilideno)oro(I) $[\text{Au}\{\text{A}(\text{Me})_3\text{Xa}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4a**), en excelente rendimiento se llevó a cabo a través de una reacción de transmetalación *in-situ* a partir del tetrafluoroborato de 7-alil-1,3,9-trimetilxantínio (**2a**) y óxido de plata (I), con una relación estequiométrica 1:0.8, con 24 h de reacción para obtener al complejo **3a**; una vez pasado el tiempo de reacción, se añade el complejo $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ y se deja 24 h más. Finalmente se adiciona 0.5 equivalentes de KI, como se muestra en el esquema V.12. La reacción se realizó en acetonitrilo seco, a temperatura ambiente y en ausencia de luz para evitar la descomposición de los complejos.



Esquema V.12. Ruta de síntesis para el complejo $[\text{Au}\{\text{A}(\text{Me})_3\text{Xa}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4a**)

La metodología que se siguió fue similar a la propuesta por Bertrand en 2014 ^[6], sin embargo, se hicieron algunos cambios; no se usó el tamiz molecular y se cambió el complejo de oro utilizado, de $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ a $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$, de igual forma se aumentó el tiempo de reacción ya que todavía se observó ligante **2a** sin reaccionar en la mezcla de reacción. Se pudo observar que el complejo metálico de plata **3a**, era inestable y se descomponía en solución. Aun así, después de los cambios realizados, se obtiene al complejo NHC-Au(I) **4a** en mejor rendimiento (96%) que el realizado por Bertrand (88%).

Para confirmar la estructura de **4a**, se realizó un análisis ESI-HRMS en modo positivo por lo que se encontró al aducto correspondiente $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ en m/z 665.189719 que confirma la composición elemental $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4\text{Au}$, con m/z teórica 665.189355, ppm: -0.5.

V.3.3. Caracterización por RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y ^{19}F de **3a**

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **3a** (Figura V.2) se observa una señal doble de doble de triple en 6.13 ppm, que integra para dos protones ($^3J_{\text{H}-^1\text{H}} = 16.4$ Hz, $^3J_{\text{H}-^1\text{H}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{H}-^1\text{H}} = 5.1$ Hz), que se asignan al H^{10} , debido al acoplamiento $\text{H}-\text{H}_{\text{cis}}$, $\text{H}-\text{H}_{\text{trans}}$ y $\text{H}-\text{H}_{\text{vic}}$; en 5.33 ppm se muestra una señal doble ($^3J_{\text{H}-^1\text{H}} = 10.1$ Hz) que integra para dos protones que corresponde a los $\text{H}^{11\text{b}}$ por el acoplamiento $\text{H}-\text{H}_{\text{cis}}$, una señal doble que integra para dos protones en 5.25 ppm ($^3J_{\text{H}-^1\text{H}} = 16.4$ Hz) que corresponde al $\text{H}^{11\text{a}}$ por el acoplamiento $\text{H}-\text{H}_{\text{trans}}$ del alqueno terminal y para el metileno de dicho fragmento se observó una señal doble en 5.12 ppm que integra para cuatro protones ($^3J_{\text{H}-^1\text{H}} = 5.1$ Hz). Para los 3 grupos metilos, se identificaron 3 señales sencillas que integran para seis protones, la primera señal se encontró en 4.23 ppm y se asoció al grupo metilo adyacente al carbono carbénico, H^8 , los grupos metilo de la teofilina se asignaron en 3.82 y en 3.35 ppm, para H^4 y H^6 , respectivamente. En el espectro no se observó la señal del H^2 , lo que permite inferir que se llevó a cabo la formación del carbeno N -heterocíclico, lo que fue confirmado en la RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ como se muestra a continuación.

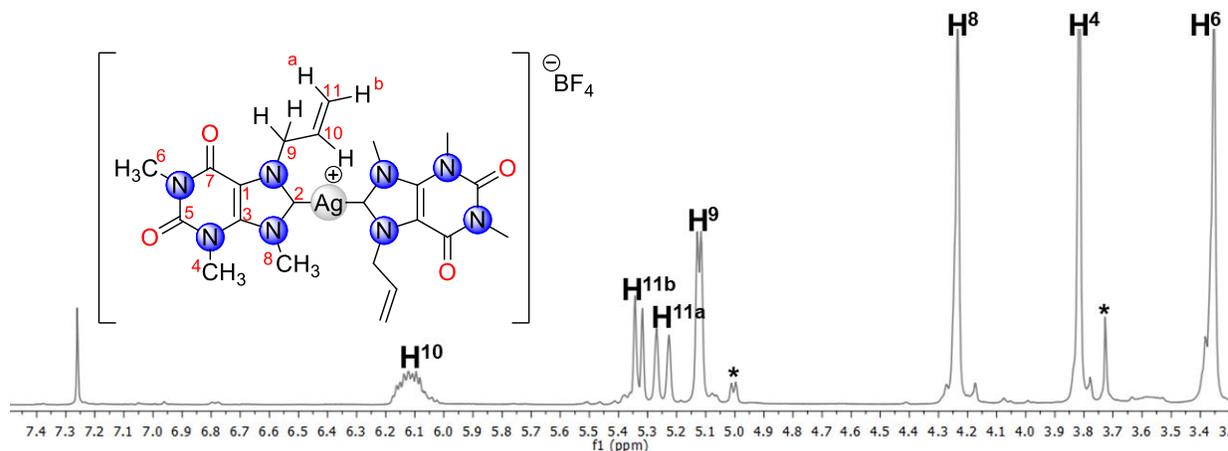


Figura V.2. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **3a**, obtenido en CDCl_3 a T.a.

En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura V.3), se asignó la señal para el $\text{C}-\text{Ag}$, C^2 , en 185.5 ppm lo que confirma la formación del complejo carbénico de Ag , para los carbonos del anillo pirimidínico se asignaron las señales en 153.5 y 150.9 ppm para los carbonilos C^7 y C^5 respectivamente, para los carbonos no equivalentes del anillo de imidazolio, se asignaron las señales en 140.8 ppm para C^3 y 109.2 ppm para C^1 .

Para el fragmento CH del enlace doble el C¹⁰ se asignó la señal en 133.0 ppm y el carbono del grupo =CH₂ (C¹¹) se asignó a la señal en 117.2 ppm. El grupo metileno del grupo alilo (C⁹) se asignó a la señal en 52.6 ppm, finalmente para los grupos metilos, se asignaron las señales en 40.3 ppm para C⁸, 32.1 ppm para C⁴ y en 28.8 ppm para el C⁶.

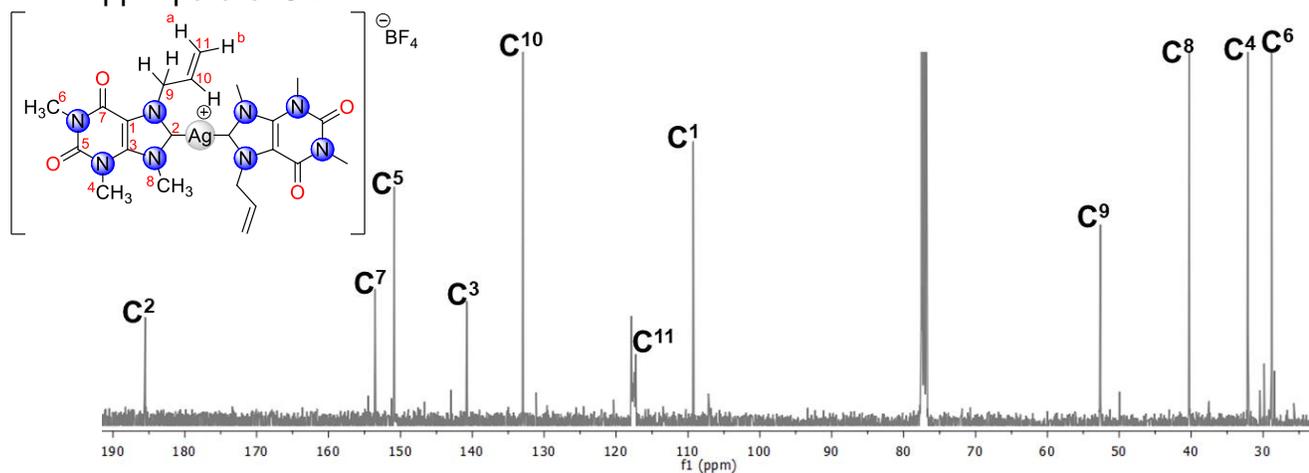


Figura V.3. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} del compuesto **3a**, obtenido en CDCl₃ a T.a.

Como se mencionó antes, el aumento en el desplazamiento del C², en el ligante **2a** de un $\delta = 139.4$ ppm a 185.5 ppm permite confirmar la formación del carbeno *N*-heterocíclico y según lo reportado en la literatura de acuerdo a la zona del δ observado en **3a**, se propone que la estructura del complejo metálico formado es de tipo biscarbénico, lo que también se ha observado para compuestos en donde el anión muy voluminoso de tetrafluoroborato, favorece la síntesis de especies biscarbénicas.

La asignación del espectro de ¹³C{¹H} se corroboró con la obtención de espectros en dos dimensiones heteronuclear, se utilizó un espectro gHSQC (Figura V.4) para confirmar la asignación de los carbonos con hidrógenos unidos. En el espectro se observaron las correlaciones entre la señal en 5.12 ppm para H⁹ y 52.6 ppm para C⁹ permitiendo confirmar la asignación correcta del fragmento metileno. También se observaron las correlaciones entre las señales para H⁸ en 4.23 ppm, H⁴ en 3.82 ppm y el H⁶ en 3.35 ppm y las señales del C⁸ en 40.3 ppm, C⁴ en 32.1 ppm y el C⁶ en

28.8 ppm respectivamente, lo que permitió la asignación correcta para los grupos metilos.

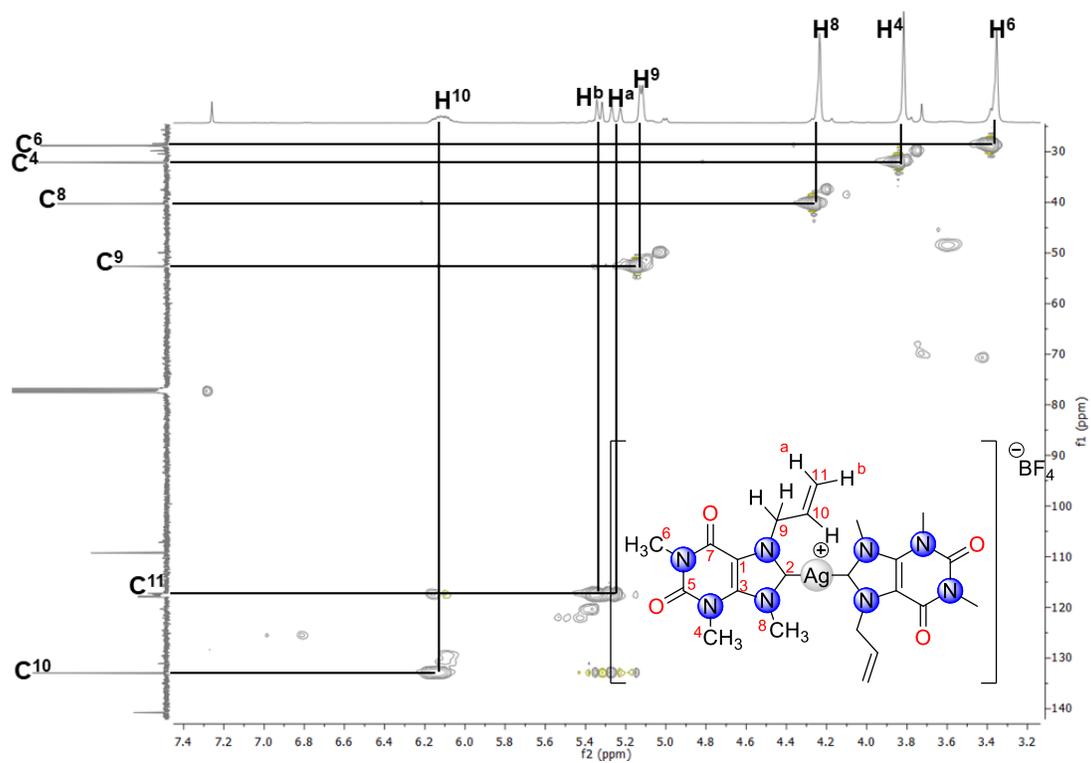


Figura V.4. Espectro gHSQC del compuesto **3a**, obtenido en CDCl_3 a T.a.

Para llevar a cabo la asignación inequívoca de los carbonos cuaternarios del compuesto se realizó un experimento en dos dimensiones heteronuclear gHMBC (Figura V.5) en donde se observan las correlaciones a larga distancia a 2 y 3 enlaces de distancia. En el espectro se muestran las correlaciones de las señales de los protones H^9 ($\delta=5.12$ ppm) y H^8 ($\delta=4.23$ ppm) con la señal en ^{13}C en 185.5 ppm que confirma que esta señal es la del C^2 , la correlación observada entre el H^9 ($\delta=5.12$ ppm) y la señal en 109.2 ppm permite asignar esta señal al C^1 , mientras que la señal en 140.8 ppm, tiene correlaciones con las señales de los protones H^8 ($\delta=4.23$ ppm) y H^4 ($\delta=3.82$ ppm) lo que indica que se trata del C^3 , esto igual permitió diferenciar entre los protones H^6 ($\delta=3.39$ ppm) y H^4 , para complementar la asignación correcta de los protones.

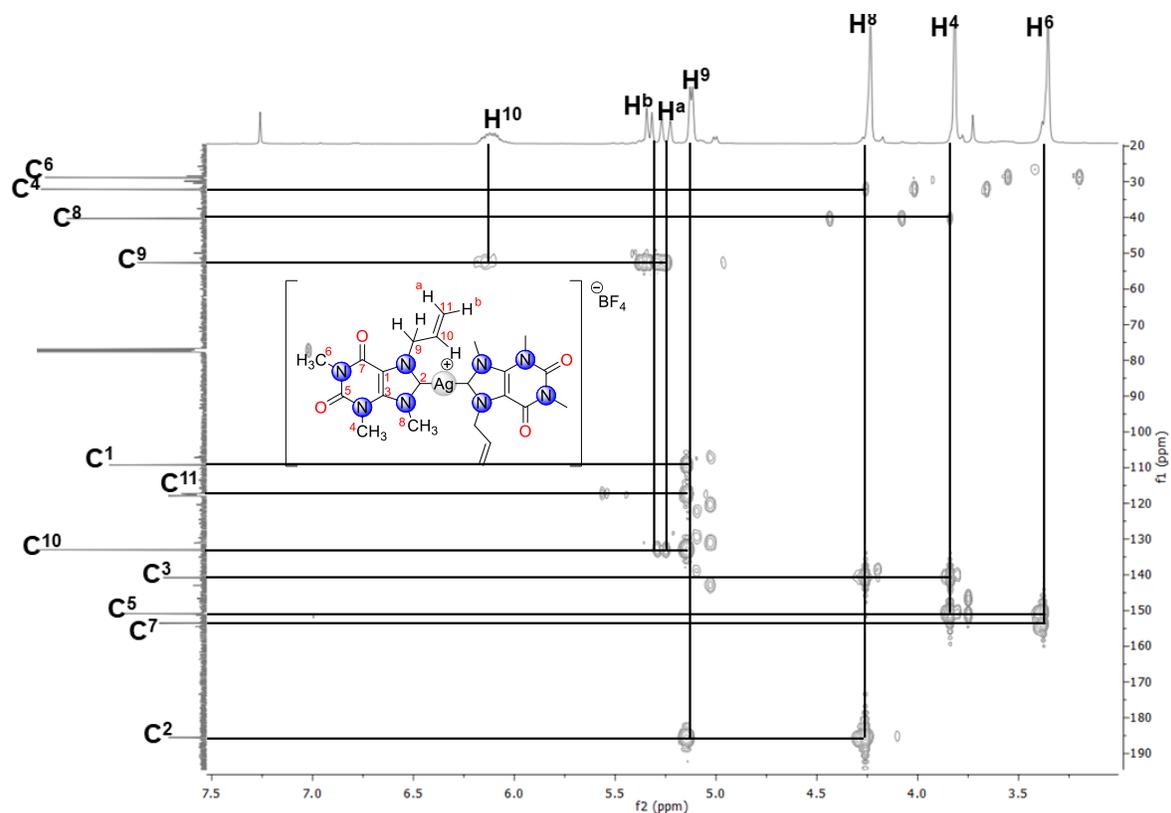


Figura V.5. Espectro gHMBC del compuesto **3a**, obtenido en CDCl₃ a T.a.

Para diferenciar al metilo H⁸ (δ= 4.23 ppm) del resto de metilos, se observó la correlación con el C² (δ= 185.5 ppm) y con el C⁴ (δ= 32.1 ppm). Para poder diferenciar a los carbonilos C⁷ (δ= 153.5 ppm) y al C⁵ (δ=150.9 ppm) bastó con observar las correlaciones de H⁶ y H⁴ con C⁵ y para identificar a C⁷, se tiene la correlación con la señal de H⁶.

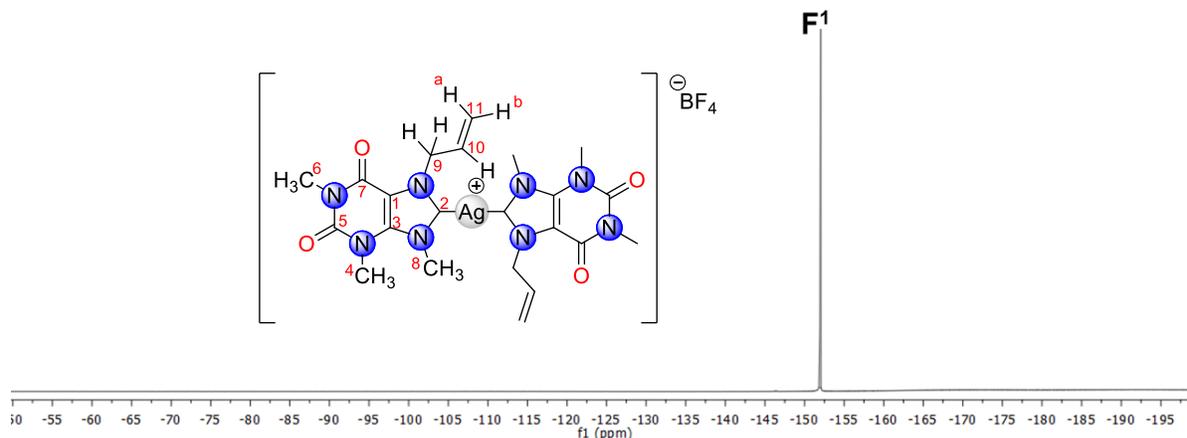


Figura V.6. Espectro de RMN de ¹⁹F del compuesto **3a**, obtenido en CDCl₃ a T.a.

Para confirmar que el anión del compuesto **3a**, se trataba de la especie tetrafluoroborato, se realizó un espectro de RMN de ^{19}F (Figura V.6), en donde se observó una señal sencilla que corresponde al único tipo de flúor en el anión en -152.04 ppm.

V.3.4. Caracterización por espectroscopía de IR de **3a**

En la figura V.7 se muestra el espectro de IR del compuesto **3a**, en donde se observan las bandas vibracionales para los enlaces $=\text{CH}_2$ del alqueno terminal en un rango de $3174 - 3060\text{ cm}^{-1}$. En 1717 cm^{-1} y 1677 cm^{-1} . se observan las bandas características para los grupo funcionales $\text{C}=\text{O}$ no simétricos perteneciente al anillo de teofilina. Se observó una banda en 1540 cm^{-1} característica para la vibración de flexión del anillo de imidazol. Se asignó la banda de estiramiento en un rango de $1113 - 1008\text{ cm}^{-1}$ característica del fragmento B-F del anión BF_4 . En 928 cm^{-1} se encontró la banda característica para la vibración de un enlace alqueno terminal, $\text{C}=\text{CH}_2$, así como la banda que se encuentra en 851 cm^{-1} que corresponde a la banda de $\text{C}=\text{C}_{\text{alqueno}}$. Se observó la banda de flexión para los enlaces $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{N}$, en la región de $774 - 738\text{ cm}^{-1}$.

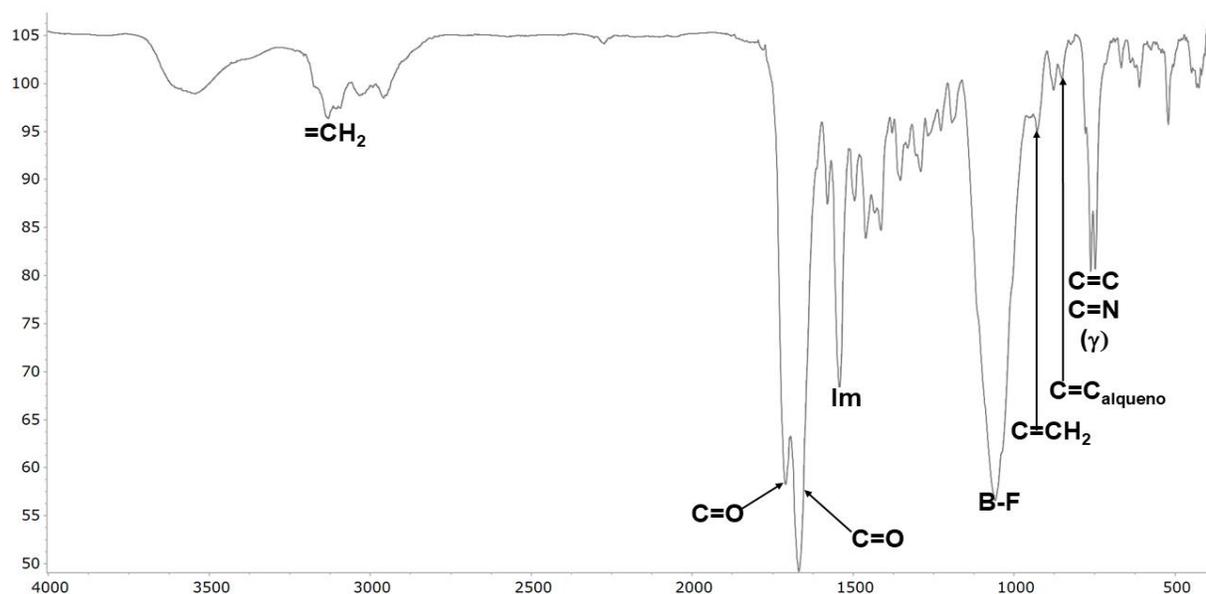


Figura V.7. Espectro de IR del compuesto **3a**, en película de CsI a T.a.

En el espectro ya no se observó la banda correspondiente al fragmento C=N⁺, que se observaba en el compuesto **2a** en 1578 cm⁻¹, lo que apoya la formación del carbeno NHC-Ag(I), ya que se mantiene la banda de estiramiento B-F, asociada al anión tetrafluoroborato. De igual forma las bandas del C=O y ben Im corroboraron que el anillo de teofilina seguía intacto, ya que podría haber existido la posibilidad de ruptura de los anillos que conforman la xantina.

V.3.5. Caracterización por RMN de ¹H, ¹³C{¹H} y ¹⁹F de **4a**

La caracterización del complejo metálico **4a** ya fue reportada por Bertrand [6], sin embargo, la caracterización que se resume en la tabla V.1 son los resultados obtenidos en este trabajo. Los desplazamientos químicos de RMN de ¹H y se compara directamente con la asignación del complejo metálico de plata(I) **3a**, el cual no ha sido reportado en la literatura.

Al momento de comparar los desplazamientos químicos entre **3a** y **4a**, se observa no hay diferencia significativa, lo que indica que las estructuras son muy parecidas, por lo que también se propone que el complejo de oro tiene una estructura biscarbénica. En la tabla V.2, se muestran los desplazamientos químicos de RMN de ¹³C{¹H} para el complejo metálico de oro(I) (**4a**) y se comparan con los del complejo de plata(I) (**3a**).

Tabla.V.1.Desplazamientos químicos de RMN de ¹H de **3a** y **4a**

RMN ¹H (δ, ppm) en CDCl₃ a T.a.

Complejo	H ⁿ	H ⁴	H ⁶	H ⁸	H ⁹	H ¹⁰	H ^{11a}	H ^{11b}
3a	δ	3.82 (s)	3.35 (s)	4.23 (s)	5.12 (d)	6.13 (ddt)	5.25 (d)	5.33 (d)
	J (Hz)				5.1	16.4, 10.1, 5.1	16.4	10.1
4a	δ	3.81 (s)	3.34 (s)	4.30 (s)	5.20 (d)	6.12 (ddt)	5.23 (d)	5.31 (d)
	J (Hz)				5.1	16.5, 10.4, 5.2	16.5	10.4

Tabla.V.2.Desplazamientos químicos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **3a** y **4a**.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , ppm) en CDCl_3 a T.a

Complejo	C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰	C ¹¹
3a	109.2	185.5	140.8	32.1	150.9	28.8	153.5	40.3	52.6	133.0	117.2
4a	108.6	187.9	140.7	32.1	150.7	28.8	153.3	39.6	52.0	132.7	117.3

Es posible observar que el desplazamiento químico de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de ambos complejos metálicos es muy similar tal y como sucede en los δ de ^1H , El cambio más grande se observa en los desplazamientos químicos de los C², que tienen una $\Delta\delta = 2.4$ ppm, en el complejo **3a** se observa en 185.5 ppm, mientras que en el complejo **4a** se observa en 187.9 ppm debido al cambio de centro metálico.

La caracterización fue complementada por la RMN de ^{19}F (Figura V.8) en donde se observó que hay una señal sencilla correspondiente al único tipo de flúor en el anión en -152.82 ppm. Al comparar los δ de ^{19}F , del ligante **2a**, ($\delta = -150.51$ ppm), complejo **3a** ($\delta = -152.04$ ppm) y el complejo **4a** ($\delta = -152.82$ ppm), lo que indicaría que el anión esta interactuando de forma similar tanto en la sal como en los complejos metálicos, pero también permite identificar pequeñas diferencias entre la sal de xantinio con los complejos al tener $\Delta\delta$ entre sal y complejos de 1.53 ppm (Ag) y 2.31 ppm (Au), que entre los complejos 0.48 ppm.

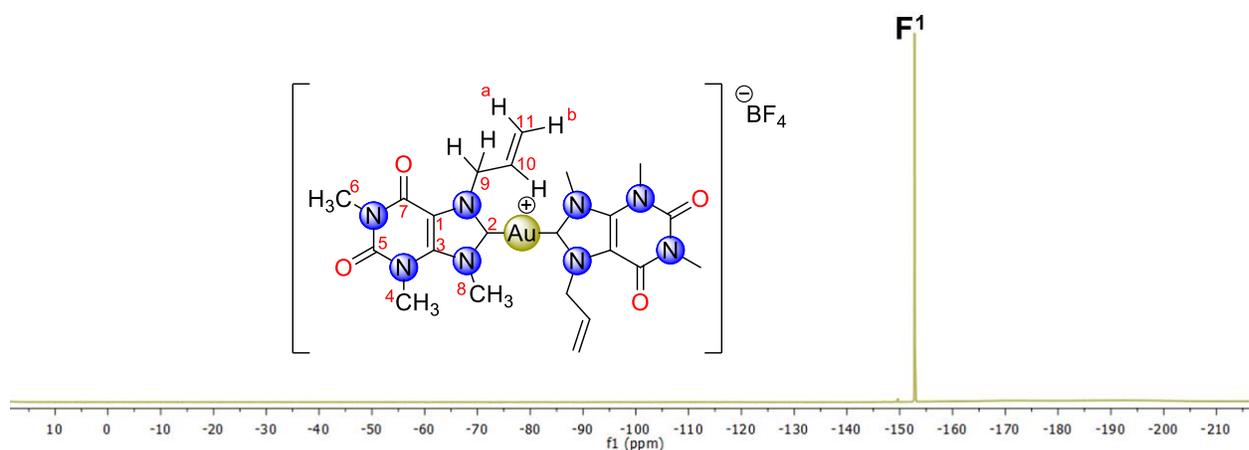


Figura V.8. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto **4a**, obtenido en CDCl_3 a T.a.

V.3.6. Caracterización por espectroscopía de IR de 4a

La caracterización por espectroscopía de IR del complejo **4a**, ya fue reportada en 2014 por Bertrand y colaboradores [6], aunque la información de las bandas para este compuesto es la realizada en este trabajo. En la tabla V.3 se resumen las frecuencias de vibración del complejo de oro y se comparan con las bandas del compuesto **3a**.

Tabla.V.3. Datos espectroscópicos de los compuestos

Compuesto	Bandas (cm ⁻¹)
3a	3174 – 3060 (bd, st, =CH ₂), 1704 (bf, st, C=O), 1669 (bf, st, C=O), 1540 (bm, ben, anillo Im), 1113 – 1008 (bf, st, B-F), 928 (bd, st, C=CH ₂), 851 (bd, st, C=C _{alqueno}), 774 – 738 (bd, δ(γ), C=C y C=N)
4c	3063 – 2903 (bd, st, =CH ₂), 1713 (bf, st, C=O), 1676 (bf, st, C=O), 1542 (bf, ben, anillo Im), 1111 – 1010 (bf, st, B-F), 924 (bd, st, C=CH ₂), 885 (bm, st, C=C _{alqueno}), 775 – 735 (bd, δ(γ), C=C y C=N)

Como se ve en la tabla V.3, es posible afirmar que no cambia la simetría entre los compuestos, ya que se siguen observando las mismas bandas en frecuencias similares, lo que también confirma las características isoestructurales de ambos complejos metálicos.

V.3.7. Análisis estructural del compuesto 4a

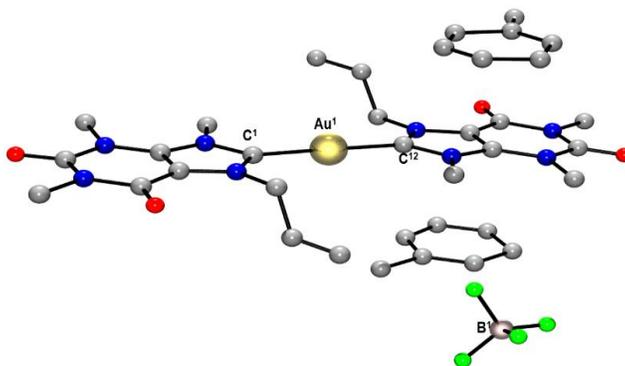


Figura V.9. Estructura molecular preliminar del compuesto **4a**

Para el compuesto **4a** se obtuvieron cristales para su estudio por difracción de rayos X de monocristal mediante difusión de una mezcla CH₂Cl₂ : Tolueno : Hexano. Sin embargo, la estructura no se pudo resolver en su totalidad debido a problemas de desorden y a la presencia de cristales gemelos, lo que no permitió obtener una refinación completa de la estructura del compuesto, pero aun así, este modelo molecular permite conocer la conectividad del compuesto y lo más importante, permite confirmar la estructura biscarbénica propuesta para **4a** como para **3a** (Figura V.9). Los ángulos aproximados C-Au-C permiten identificar una geometría lineal alrededor del centro metálico. El compuesto cristaliza con dos moléculas de tolueno que tienen interacciones de apilamiento de tipo π - π con uno de los anillos de teofilina.

V.4. CONCLUSIONES

- Se sintetizó un nuevo complejo metálico, el tetrafluoroborato de bis(7-alil-1,3,9-trimetilxantin-8-ilideno)plata(I) [Ag{A(Me)₃Xa}₂][BF₄] (**3a**) en un buen rendimiento.
- Se logró la síntesis del tetrafluoroborato de bis(7-alil-1,3,9-trimetilxantin-8-ilideno)oro(I) [Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄] (**4a**), obteniéndolo en un mejor rendimiento en comparación a la ruta de síntesis propuesta por la literatura.
- Se llevó a cabo la caracterización en solución por RMN de 1D (¹H, ¹³C{¹H} y ¹⁹F), de 2D (gHSQC y gHMBC) y por espectroscopía de IR en película de CsI para llevar a cabo la propuesta estructural.
- Se obtuvieron cristales del compuesto **4a** que permitieron obtener un modelo estructural, lo que coincide con la estructura propuesta en solución del compuesto obtenido.

V.5. REFERENCIAS

- [1] Kascatan, A., Panzner, M., Garrison, J., Tessier, C. & Youngs, W. (2004) Synthesis and Structural Characterization of *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Silver(I) and Rhodium from Caffeine. *Organometallic*. (23) 1928 - 1931
- [2] Kascatan, A., Melaiye, A., Hindi, K., Durmus, S., Panzner, M., Hogue, L., Mallet, R., Hovis, C., Coughenour, M., Crosby, S., Milsted, A., Ely, D., Tessier, C., Cannon,

- C. & Youngs, W. (2006). Synthesis from caffeine of a Mixed *N*-Heterocyclic Carbene – Silver Acetate Complex Active against Resistant Respiratory Pathogens. *Journal of Medicinal Chemistry*. (49) 6811 – 6818.
- [3] Mohamed, H., Lake, B., Laing, T., Phillips, R. & Willans, C. (2014). Synthesis and anticancer activity of silver(I)-*N*-heterocyclic carbene complexes derived from the natural xanthine products caffeine, theophylline and theobromine. *Dalton Transactions*. (44) 7563 - 7569
- [4] Scattolin, T., Caligiuri, I., Canovese, L., Demitri, N., Gambari, R., Lampronti, I., Rizzolio, F., Santo, C. & Visentin, F. (2018). Synthesis of new allyl Palladium complexes bearing purine-based NHC ligands with antiproliferative and proapoptotic activities on human ovarian cancer cell lines. *Dalton Transactions*. (47) 13616 – 13630.
- [5] Bysewski, O., Winter, A., Liebing, P. & Schubert, U. (2022). Noble metal complexes of a bis-caffeine containing NHC ligand. *Molecules*. (27) 4316
- [6] Bertrand, B., Stefan, L., Pirotta, M., Monchaud, D., Bodio, E., Richard, P., Le-Gendre, P., Warmerdam, E., de-Jager, M., Groothuis, G., Picquet, M. & Casini, A. (2014) Caffeine-based Gold(I) *N*-heterocyclic Carbenes as Possible Anticancer Agents: Synthesis and Biological Properties. *Inorganic Chemistry*. (53) 2296 – 2303.
- [7] Stoppa, V., Scattolin, T., Bevilacqua, M., Baron, M., Graiff, C., Orian, L., Biffis, A., Menegazzo, I., Roverso, M., Bogialli, S., Visentin, F. & Tubaro, C. (2021). Mononuclear and dinuclear gold(I) complexes with a caffeine-based di(*N*-heterocyclic carbene) ligand: synthesis, reactivity and structural DFT analysis. *New Journal of Chemistry*. (45) 961 – 971.
- [8] Mofki, M., Rust, J., Lehmann, C. & Mohr, F. (2021). Facile N9-Alkylation of Xanthine Derivatives and Their Use as Precursors for *N*-Heterocyclic Carbene Complexes. *Molecules*. (26) 3705.
- [9] Kaußler, C., Wragg, D., Schmidt, C., Moreno, G., Jandl, C., Stephan, J., Fischer, R., Leoni, S., Casini, A. & Bonsignore, R. (2022) “Dynamical Docking” of Cyclic dinuclear Au(I) Bis-*N*-heterocyclic Complexes Facilitates their Binding to G-Quadruplexes. *Inorganic Chemistry*. (61) 20405 – 20423

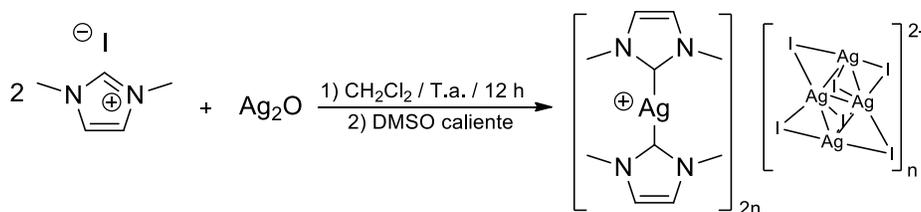
VI. POLÍMEROS

VI.1. ANTECEDENTES

VI.1.1. Síntesis de polímeros orgánicos e inorgánicos

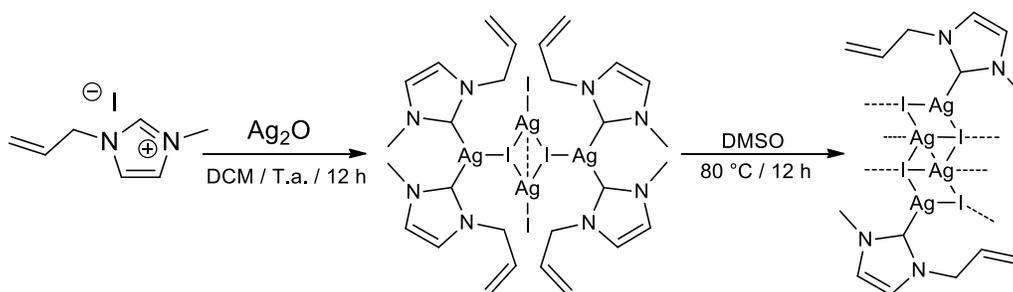
A lo largo del tiempo las técnicas sintéticas para la obtención de polímeros orgánicos, inorgánicos y organometálicos son muy variadas, siendo incluida la serendipia. Para efectos de este estudio la información e introducción al campo de estudio de polímeros, se delimitará al análisis de materiales obtenidos de compuestos similares a la teofilina, considerando a derivados de imidazol, ya sean sales cuaternarias para la formación de polímeros orgánicos o complejos metálicos NHC-M(I) (M=Ag; Au) para la síntesis de polímeros organometálicos.

En 2003, Chen y colaboradores, llevaron a cabo la síntesis de dos polímeros organometálicos de NHC-Ag(I). El primer polímero se sintetizó a partir de una reacción de 24 h a T.a. entre una solución de yoduro de 1,3-dimetilimidazolio en CH₂Cl₂ con Ag₂O, una vez aislado el compuesto, se procedió a recrystalizar en DMSO caliente para obtener un polímero de coordinación iónico (Esquema VI.1). Las unidades que componían el polímero consistían en fragmentos [Ag(NHC)₂]⁺ lineales, mientras que se observó el crecimiento de la cadena propiamente dicha por unidades aniónicas de [Ag₄I₆]²⁻, a través de interacciones entre el átomo de plata del biscarbano con átomos de yodo del anión ^[1].



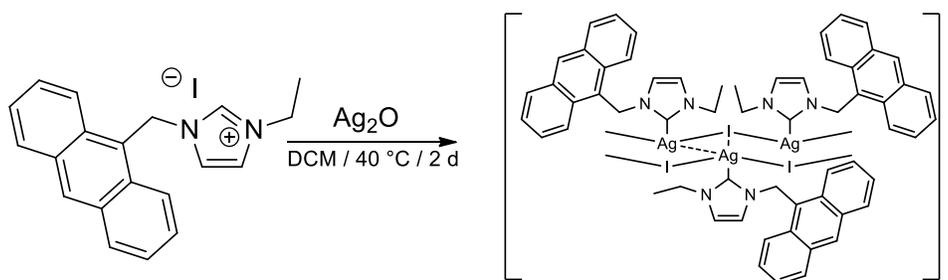
Esquema VI.1. Síntesis de un polímero organometálico iónico

Otro polímero de organometálico se obtuvo a partir del complejo metálico derivado del yoduro de 1-alil-3-metilimidazolio y Ag₂O, una vez obtenido el complejo metálico de estructura tetranuclear se calentó a 80°C toda la noche en DMSO (Esquema VI.2). El polímero se puede describir como un aducto 1:1 de un fragmento [AgI(NHC)] y una unidad de AgI, los cuales están unidos por puentes de halógeno e interacciones argentofílicas Ag-Ag ^[1].



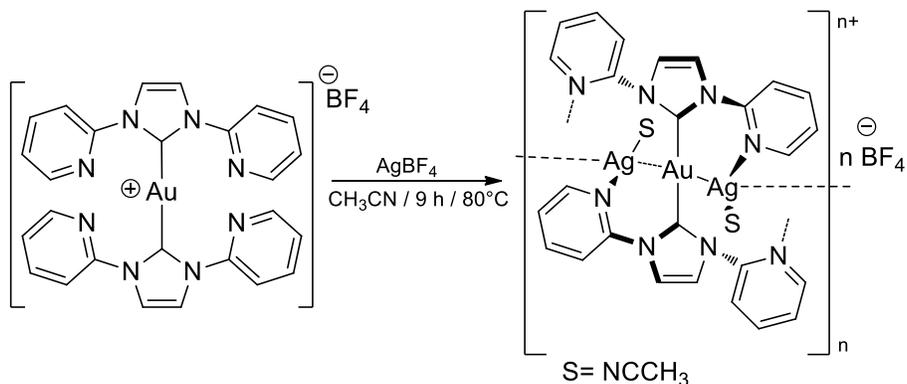
Esquema VI.2. Síntesis de un polímero de coordinación a partir de un complejo NHC-Ag(I)

En 2003, Liu y colaboradores, realizaron la síntesis de un polímero de organometálico de tipo escalera, a partir de la reacción entre Ag_2O y el yoduro de 1-(9-antracencilmetil)-3-etilimidazolio en CH_2Cl_2 por 2 días a $40\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema VI.3). En el polímero de coordinación se observa que un átomo de plata está coordinado a un NHC y a tres átomos de yodo, formando una geometría tetraédrica distorsionada alrededor del átomo de plata [2].



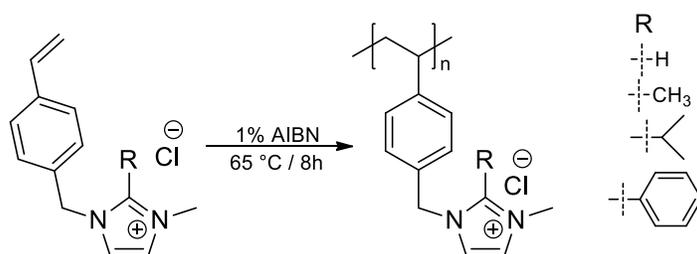
Esquema VI.3. Síntesis de un polímero de coordinación de tipo escalera

En 2004, Catalano y colaboradores, realizaron la síntesis de un polímero heteronuclear, formando una estructura de tipo helicoidal, en donde un átomo de plata presenta quiralidad al estar unido a una piridina, una molécula de disolvente de acetonitrilo y a través de una interacción con el átomo de oro del biscarbano presente en el compuesto. La obtención del polímero se llevó a cabo por dos metodologías, pero esta última fue la que presentó los mejores resultados y permitió su cristalización: la reacción se hizo a reflujo de 9 horas de una mezcla de reacción del biscarbano de oro(I) y 4 equivalentes de AgBF_4 , en acetonitrilo (Esquema VI.4). Este polímero sintetizado se estabilizó en el estado sólido por las interacciones metálicas Au-Ag de la red cristalina [3].



Esquema VI.4. Síntesis de un polímero quiral heteronuclear

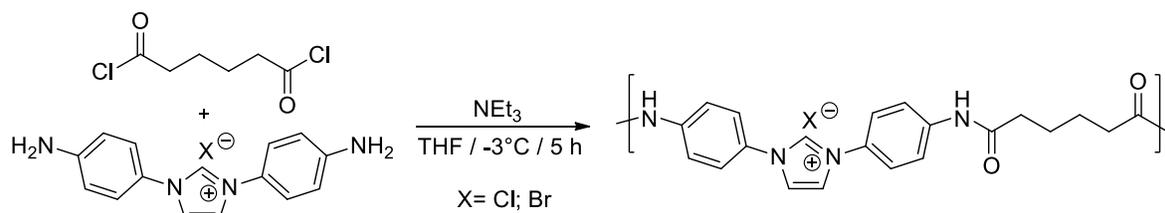
En 2013 Lin y colaboradores realizaron la síntesis de 4 polímeros orgánicos mediante el uso de un iniciador radicalario (el AIBN) en una polimerización tradicional por adición. Las reacciones de formación de los polímeros orgánicos, consistieron en hacer reaccionar por 8 h a 65 °C bajo atmósfera de nitrógeno a la mezcla de la sal cuaternaria de imidazolio insaturada con 1 % p/p de AIBN (Esquema VI.5). La reacción de polimerización ocurre a través del enlace doble del fragmento vinilo de la sal de imidazolio utilizada ^[4].



Esquema VI.5. Síntesis de 4 polímeros orgánicos vía radicales libres

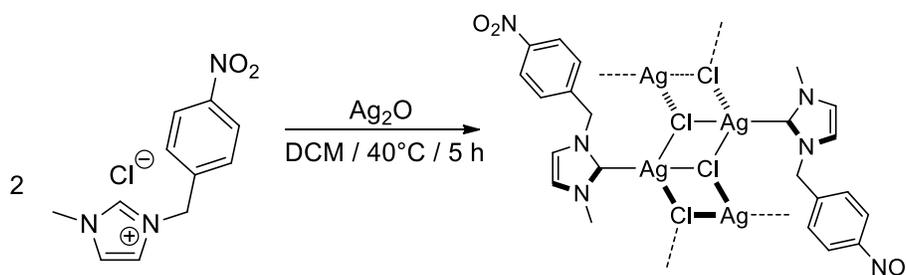
En 2018 dentro de nuestro grupo de investigación, se sintetizaron dos polímeros orgánicos basados en reacciones de polimerización por condensación, ya que se utilizó a derivados con aminas primarias y se le adicionó un dicloruro de ácido. Los dos materiales poliméricos son isoestructurales, en donde la diferencia entre ambos polímeros es el cambio del anión cloruro o bromuro. La formación de los polímeros ocurrió por 5 h a -3 °C en THF en una mezcla de la sal de bis-1,3-(*p*-fenilaminal)imidazolio, cloruro de adipilo y NEt₃ en relación

estequiométrica 1:1:1 (Esquema VI.6). El uso de la base NEt_3 se necesitó para neutralizar al HCl formado en la reacción^[5].



Esquema VI.6. Síntesis de polímeros orgánicos por condensación

Finalmente, dentro nuestro mismo grupo de trabajo en 2022, se sintetizó un polímero de coordinación de un derivado de NHC-Ag(I) con estructura de tipo escalera. El polímero se obtuvo de la reacción en CH_2Cl_2 a temperatura de reflujo por 5 h entre el cloruro de 1-(4-nitrobenzyl)-3-metilimidazolio y Ag_2O (Esquema VI.7). La estructura en estado sólido del complejo obtenido mostró que cada átomo de plata está unida a través de tres átomos de cloro puente en la estructura unidimensional polimérica, cada átomo de Ag tiene coordinado un ligante NHC^[6].



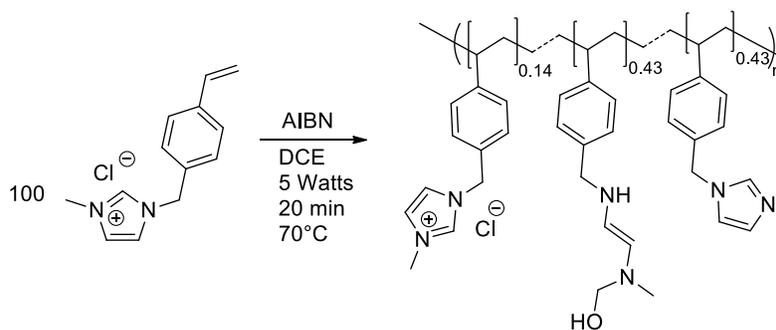
Esquema VI.7. Síntesis de un polímero de tipo escalera

VI.1.2. Síntesis de polímeros asistida por microondas

Dentro del grupo de trabajo, se ha reportado la síntesis de polímeros orgánicos y organometálicos mediante el uso de técnicas de microondas, donde se ha visto la ventaja en la reducción del tiempo de reacción, disminuyendo esta variable en reacciones de este tipo de horas e incluso días, a reacciones que pueden ocurrir en minutos utilizando microondas como medio de activación térmica.

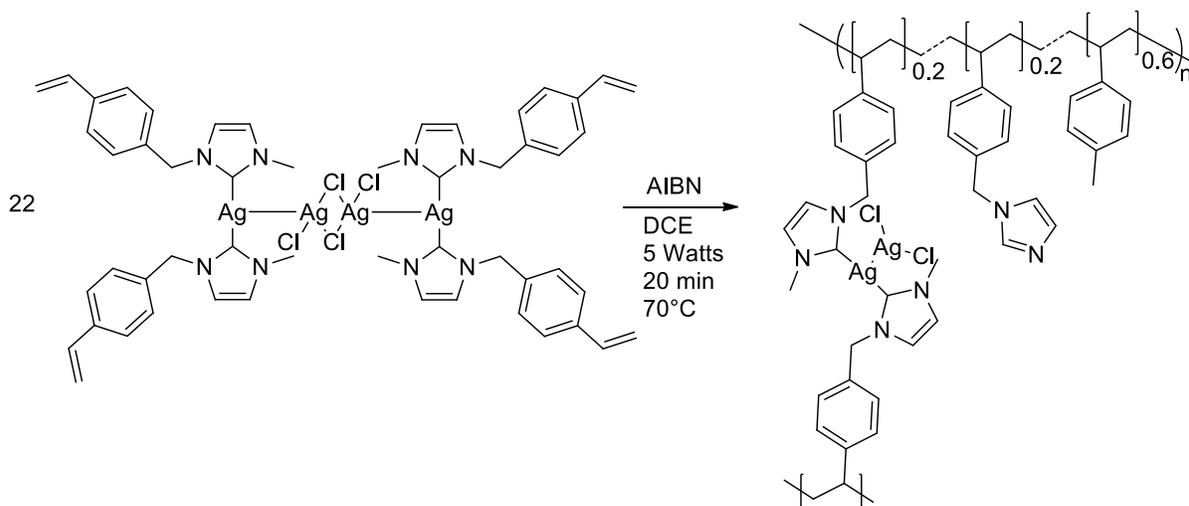
En el 2017, dentro del grupo de trabajo, se sintetizaron un polímero orgánico y dos polímeros organometálicos de Ag y Au. Para la síntesis del polímero orgánico, se partió de la reacción entre el cloruro de 1-(4-vinilbencil)-3-metilimidazolio con AIBN

como iniciador radicalario, en una relación estequiométrica 10:1, en 1,2-dicloroetano por 20 min, utilizando 5 W de potencia a una temperatura de 70°C: la estructura del material polimérico se propone de acuerdo a su caracterización en estado sólido por SEM-EDS, DSC, TGA y por difracción de rayos X de polvos (Esquema VI.8) [7].



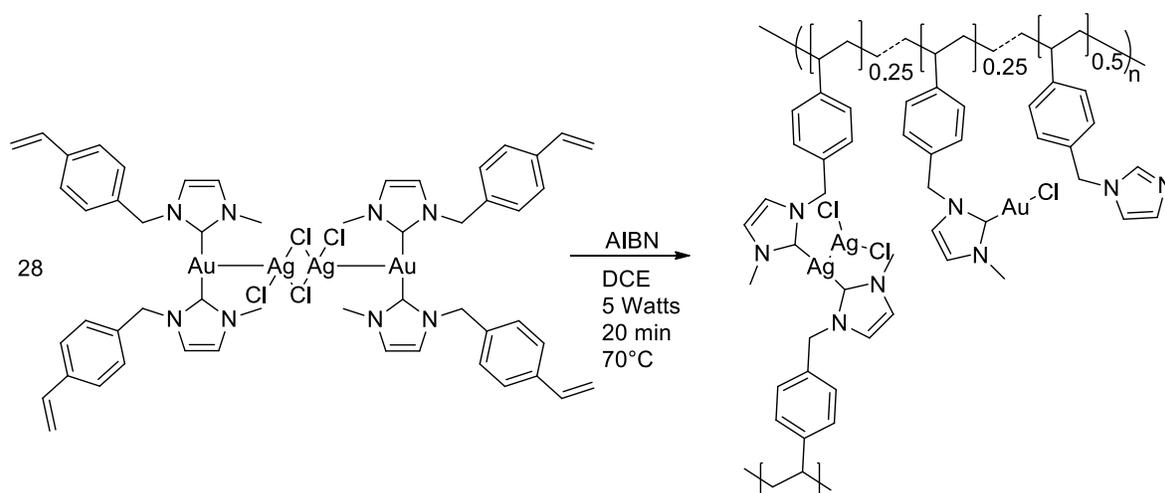
Esquema VI.8. Ruta de síntesis de un polímero orgánico asistido por microondas

Para la síntesis del polímero organometálico de plata, se partió de un complejo biscarbénico de plata tetranuclear, donde la especie biscarbénica poseía como sustituyentes en los nitrógenos, grupos vinilbencilo; para la síntesis del polímero se siguieron las mismas condiciones que para el compuesto orgánico, 70°C, 5W en 1,2-dicloroetano, pero se cambió la relación estequiométrica entre el monómero y el iniciador a 22 : 1. La propuesta estructural del material polimérico de plata se basa en su caracterización en estado sólido (Esquema VI.9) [7].



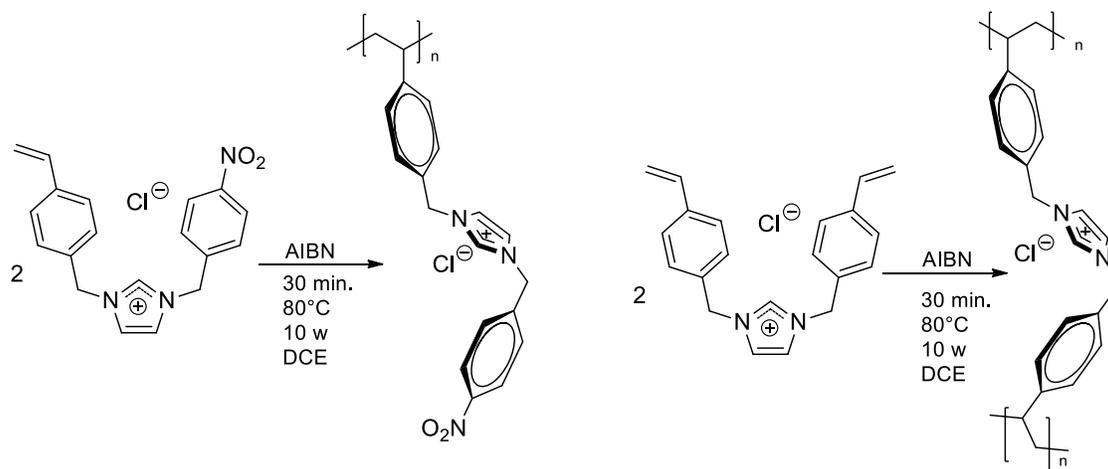
Esquema VI.9. Síntesis de polímero inorgánico a partir de $[Ag(NHC)_2][AgCl_2]$

Para el polímero organometálico de oro sintetizado, se partió de un complejo biscarbénico de oro heteronuclear con los mismos sustituyentes en los NHC, que mantenía un fragmento central $[AgCl_2]_2$ que no fue sustituido en la reacción de transmetalación utilizada en su síntesis. Las condiciones de reacción utilizadas son las mismas que en los dos casos anteriores, 5 W, 70°C en 1,2-dicloroetano, utilizando una relación estequiométrica monómero : iniciador de 28:1 (Esquema VI.10) [7]. La estructura propuesta nuevamente se hace de acuerdo con su caracterización en estado sólido, mostrando una estructura de un material polimérico heterogéneo con fragmentos imidazólicos alternados de Ag y Au.



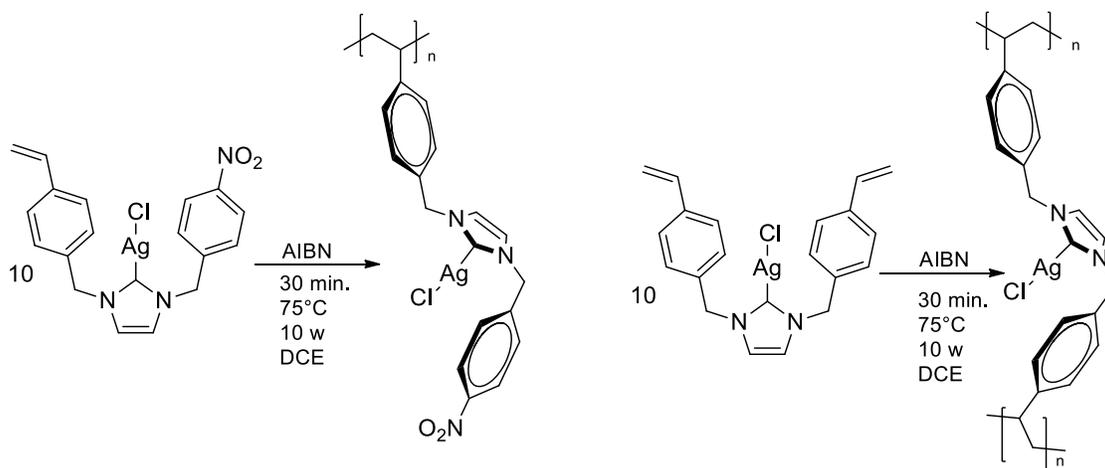
Esquema VI.10. Ruta sintética de polimerización del complejo $[Au(NHC)_2]_2[AgCl_2]_2$

En 2021 nuestro grupo de trabajo llevó a cabo la síntesis de dos polímeros orgánicos a partir de sales cuaternarias de imidazolio simétricas, cloruro de bis-1,3-(4-vinilbencil)imidazolio, y asimétrica, cloruro de 1-(4-nitrobencil)-3-(4-vinilbencil)imidazolio. La síntesis de ambos polímeros se realizó utilizando una potencia del equipo de microondas de 10 Watts, a 80°C, por 30 minutos en 1,2-dicloroetano en una relación estequiométrica con el iniciador de 2:1 (Esquema VI.11). En el caso de la especie simétrica, se propuso la polimerización por separado de ambos fragmentos insaturados, es decir, cada sustituyente vinílico, formaba su propia cadena polimérica [8].



Esquema VI.11. Síntesis de polímeros orgánicos asistida por microondas

Finalmente, también en nuestro grupo de trabajo, se utilizaron las sales de imidazolio mostradas antes como ligantes en compuestos NHC-Ag. La síntesis de los dos polímeros inorgánicos derivados de complejos monocarbénicos de plata(I) simétrico y asimétrico se llevaron a cabo utilizando 10 Watts de potencia, a 75 °C por 30 min en 1,2-dicloroetano con una relación estequiométrica entre el monómero y el iniciador de 10 : 1 (Esquema VI.12). Las estructuras poliméricas propuestas de acuerdo a su caracterización en estado sólido son isoestructurales a los polímeros orgánicos formados de las sales de imidazolio [8].



Esquema VI.12. Síntesis de polímeros inorgánicos asistidos por microondas

VI.2. OBJETIVOS

VI.2.1. Objetivo General del Capítulo

Estudiar el potencial uso de los compuestos sintetizados en la formación de compuestos macromoleculares, a partir de reacciones radicalarias de adición de los enlaces dobles presentes en los ligantes y en los complejos metálicos formados

VI.2.2. Objetivos Específicos del Capítulo

- Estudiar la reacción radicalaria del tetrafluoroborato de 7-alil-1,3,9-trimetilxantinio (**2a**) mediante microondas y en presencia de AIBN para la síntesis de un polímero orgánico
- Estudiar la reactividad del carbeno *N*-heterocíclico de plata(I) (**3a**) y el carbeno *N*-heterocíclico de oro(I) (**4a**) frente al AIBN en reacciones de polimerización por radicales libres.
- Caracterizar a los compuestos sintetizados, en medio sólido usando espectroscopía de IR y análisis elemental por SEM
- Obtener información mediante técnicas de análisis térmico tales como Análisis Termogravimétrico (TGA) y Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC).

VI.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

VI.3.1. Síntesis del Poli- $\{A(Me)_3Xa\}BF_4$] (**5a**)

La síntesis del polímero orgánico Poli- $\{A(Me)_3Xa\}BF_4$] (**5a**) se hizo a través de una reacción vía radicales libres asistida por microondas; la reacción se llevó a cabo a partir del tetrafluoroborato de 7-alil-1,3,9-trimetilxantinio (**2a**) y azobisisobutironitrilo (AIBN) en una relación estequiométrica 10:1 en 1,2-dicloroetano seco como disolvente, utilizando un equipo de microondas por 30 min con las condiciones mostradas en el esquema VI.13.

teofilina, manteniendo la integridad estructural de la misma en la reacción de polimerización.

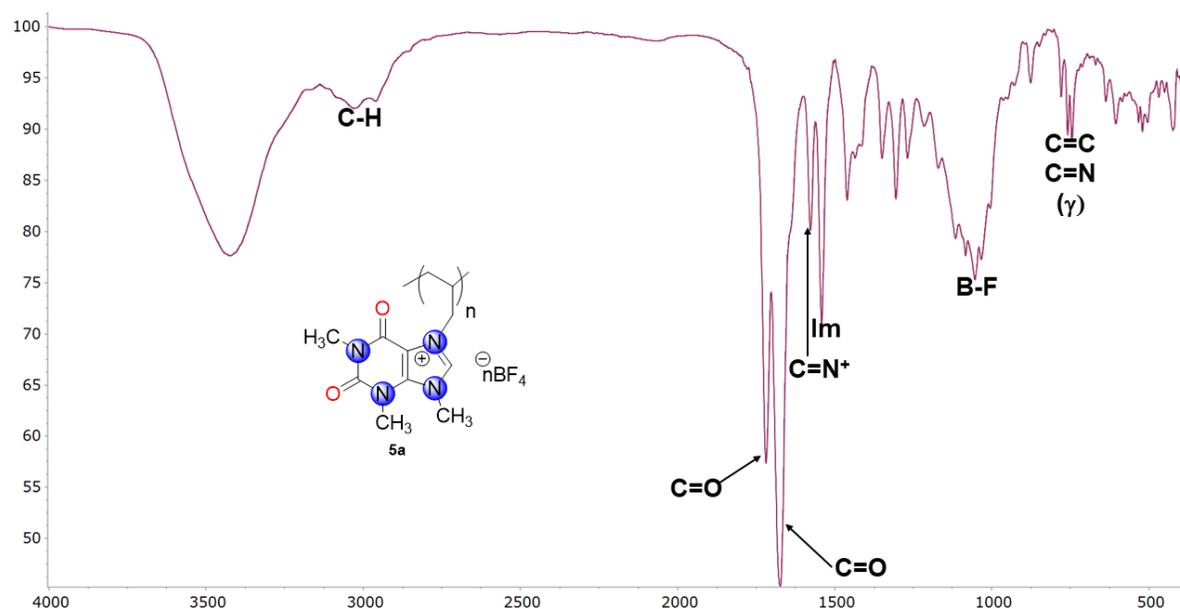


Figura VI.1. Espectro de IR del compuesto **5a**, en pastilla de KBr a T.a.

VI.3.1.2. Análisis Termogravimétrico de **5a**

En la figura VI.2 se muestra el termograma obtenido por el experimento de TGA del compuesto **5a**. De él es posible identificar un proceso de 3 etapas definidas, con lo que se puede decir que los intermediarios formados son relativamente estables. En la primera etapa, en 173.9 °C, se observa la pérdida de peso del material estudiado (que equivale a un 22.8 %) y que probablemente sea debido a moléculas volátiles como disolventes orgánicos y agua que se encuentren ocluidos en la red del polímero que se evaporan. En la segunda etapa, en 309.8 °C, que es la de mayor degradación de la muestra, 72.6% en peso, que podría estar relacionada a la descomposición del material polimérico por la ruptura de los grupos funcionales presentes en la estructura. Finalmente se llega a la etapa tres, en 399.5 °C, en donde ocurre la degradación prácticamente del resto del material orgánico presente, 4.1 % en peso, también se observa que no hay residuo remanente después de esta última temperatura.

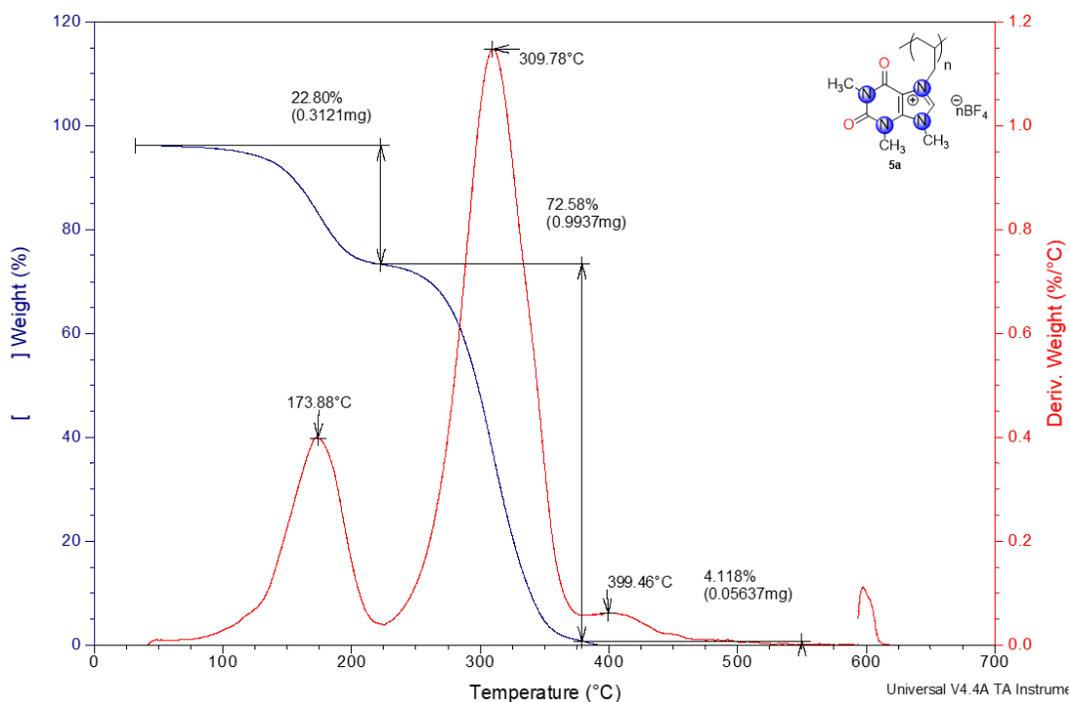


Figura VI.2. Análisis termogravimétrico del polímero orgánico Poli- $\{[A(Me)_3Xa]\{BF_4\}\}$ (**5a**).

La información obtenida por el TGA, es consistente con un material polimérico orgánicos de este tipo de sistemas, ya que se espera que haya una degradación total del material.

VI.3.1.3. Calorimetría de Barrido Diferencial de **5a**

En la figura VI.3 se muestra el termograma obtenido por DSC del compuesto **5a**, en la gráfica del segundo calentamiento se pueden observar dos señales exotérmicas asociadas a temperaturas de cristalización (T_c) y una señal endotérmica asociada a un proceso de fusión. La primer señal exotérmica se encuentra en 48.2 °C y la segunda en 147.3 °C. La primer T_c se podría asociar a la cristalización de la fase principal del material macromolecular inicial, mientras que la segunda T_c se asocia al proceso de recristalización (formación de fase más amorfa) del material estudiado o del compuesto al que se transformó con el calentamiento después de la temperatura de fusión. Como se mencionó se observa una señal endotérmica para un proceso de fusión con una temperatura (T_m) del material estudiado en 125.5 °C.

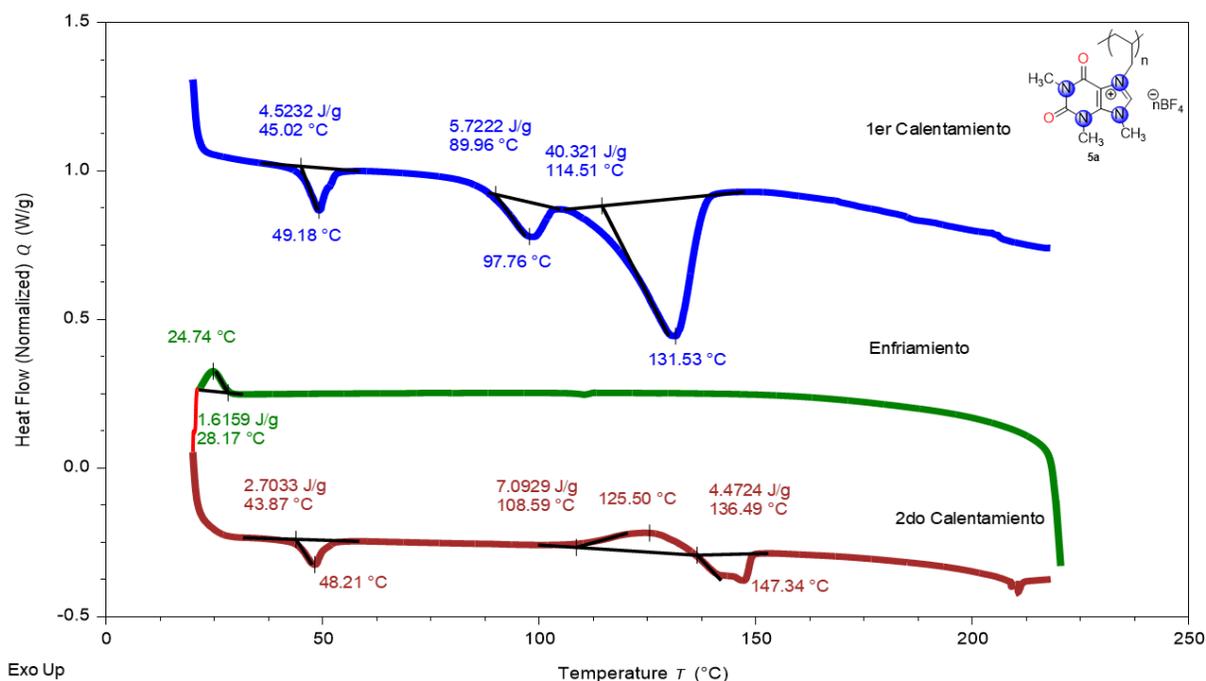


Figura VI.3. Determinación de temperaturas críticas del polímero orgánico Poli- $\{[A(\text{Me})_3\text{Xa}]\{\text{BF}_4\}$ (**5a**).

En el termograma no se encontró ninguna señal que pueda ser relacionada con la temperatura de transición vítrea (T_g) del material, pero debido a las observaciones realizadas, se puede inferir que el compuesto polimérico **5a**, es un material semicristalino de muy baja cristalinidad.

VI.3.1.4. Análisis SEM-EDS de 5a

Para el compuesto **5a** se muestran las microfografías obtenidas con una magnificación de 150 aumentos usando dos detectores, la microfografía de los electrones retrodispersados se muestra en la figura VI.4 a) en donde de forma general se puede decir que la composición superficial del material es bastante homogéneo; mientras que para los electrones secundarios, se obtuvo la microfografía que se muestra en la figura VI.4 b), donde se observa la gran variedad de los distintos tamaños de partícula del polímero sintetizado.

Para obtener la información cuantitativa de la composición de la muestra se seleccionó una partícula de la muestra utilizando una magnificación de 3500 aumentos, de donde se obtuvieron los datos de EDS de la composición elemental

presente en el compuesto **5a**, que se pueden observar en el histograma (Figura VI.5)

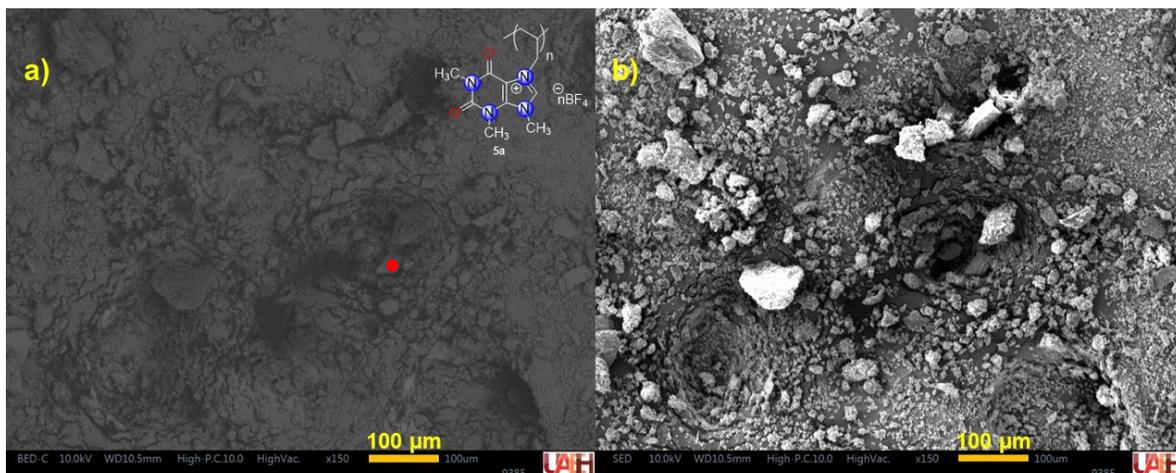


Figura VI.4. Micrografías obtenidas por SEM del polímero orgánico Poli- $\{[A(Me)_3Xa]\{BF_4\}\}$ (**5a**) con magnificación de 150 aumentos con detector de a) Electrones Retrodispersados y b) Electrones Secundarios

En la tabla VI.1, se resumen los valores obtenidos del porcentaje elemental presentes en la muestra del compuesto **5a**, con su desviación estándar, que se pueden comparar con los valores calculados de la composición teórica considerando la misma unidad repetitiva en toda la cadena del polímero y manteniendo intacta la estructura de la sal de xantínico.

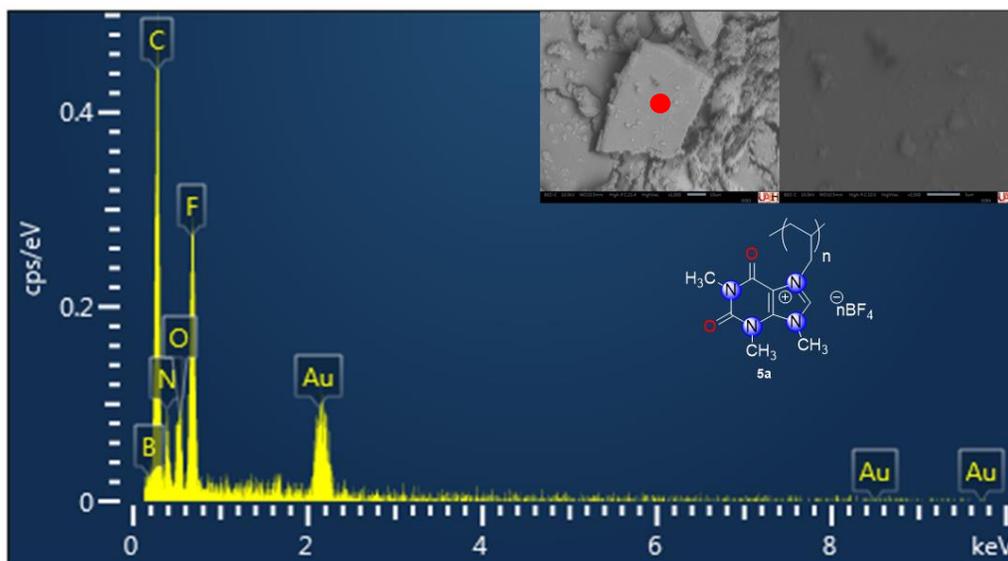


Figura VI.5. Histograma de composición para polímero orgánico Poli- $\{[A(Me)_3Xa]\{BF_4\}\}$ (**5a**).

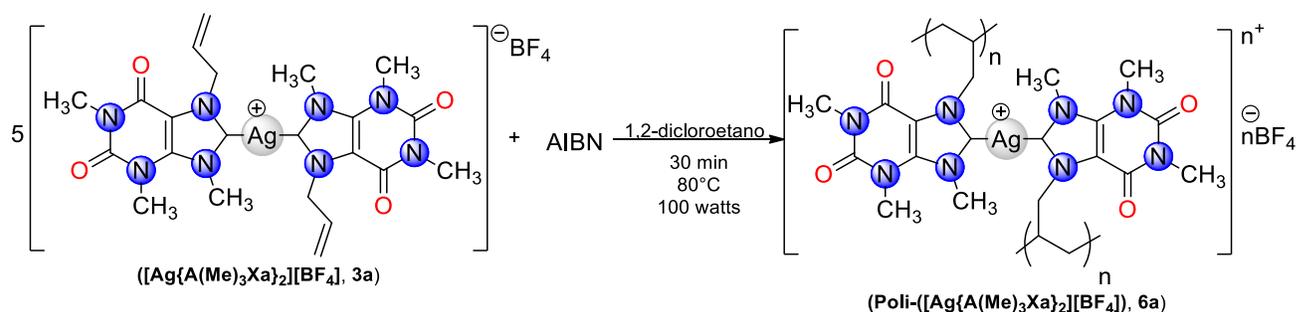
Al comparar los resultados experimentales con los valores teóricos esperados en el compuesto **5a**, se observa que la proporción de carbono y boro son más grandes experimentalmente, mientras que la proporción de nitrógeno, oxígeno y flúor, son menores experimentalmente, lo que podría sugerir la estructura de la sal de xantínico no permanece intacta en todas las unidades repetitivas del polímero (como fue considerado para el cálculo teórico), por lo que es posible que exista la ruptura y fragmentación alrededor de los anillos de 5 y 6 miembros, generando diferentes unidades repetitivas en el material polimérico estudiado.

Tabla VI.1. Composición encontrada para polímero orgánico Poli- $\{A(Me)_3Xa\}[BF_4]$ (**5a**).

Experimento		C%	N%	O%	B%	F%
Experimental	Promedio	49.45	12.06	7.01	15.39	16.09
	D.E.	2.04	2.25	0.86	1.83	0.97
Teórico		-	43.04	18.25	10.42	24.76

VI.3.2. Síntesis del Poli- $\{[Ag\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4]\}$ (**6a**)

La síntesis del polímero inorgánico Poli- $\{[Ag\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4]\}$ (**6a**) se llevó a cabo en una reacción vía radicales libres asistida por microondas; la reacción se llevó a cabo a partir del tetrafluoroborato de bis(7-ailil-1,3,9,-trimetilxantin-8-ilideno)plata(I) $[Ag\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4]$ (**3a**), y AIBN en una relación estequiométrica 5:1 en 1,2-dicloroetano seco en un equipo de microondas por 30 min como se muestra en el esquema VI.14.



Esquema VI.14. Ruta de síntesis para el polímero organometálico Poli- $\{[Ag\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4]\}$ (**6a**).

La metodología de síntesis es muy parecida a la utilizada para el polímero orgánico **5a**, a excepción de que al ser una especie biscarbénica, se propuso ajustar la estequiometría para garantizar la polimerización de los grupos alilo, es por eso que para obtener el polímero organometálico se usó relación 5:1.

VI.3.2.1. Caracterización por espectroscopía de IR de **6a**

En la figura VI.6 se muestra el espectro de IR del compuesto **6a**, en donde se observan las bandas vibracionales para el enlace C-H perteneciente al grupo alquilo, en un rango de 3000 – 2857 cm^{-1} . En 1709 cm^{-1} se observa una banda característica del fragmento C=O, mientras que en 1670 cm^{-1} se observa la banda de estiramiento para el otro fragmento C=O. Se observó una banda en 1535 cm^{-1} característica para la vibración de flexión del anillo de imidazol. Se asignó la banda de estiramiento en un rango de 1105 – 1029 cm^{-1} característica del fragmento B-F del anión BF_4^- . Finalmente se observó la banda de flexión para los enlaces C=C y C=N, en la región de 768 – 737 cm^{-1} . Del análisis del espectro de IR del polímero inorgánico **6a** se determinó que no se observan las bandas asociadas para el fragmento del alqueno terminal, lo que permite inferir que se ha llevado a cabo la polimerización. De igual forma al observar las bandas asociadas a teofilina, permite inferir que no ha existido una ruptura de la estructura de partida.

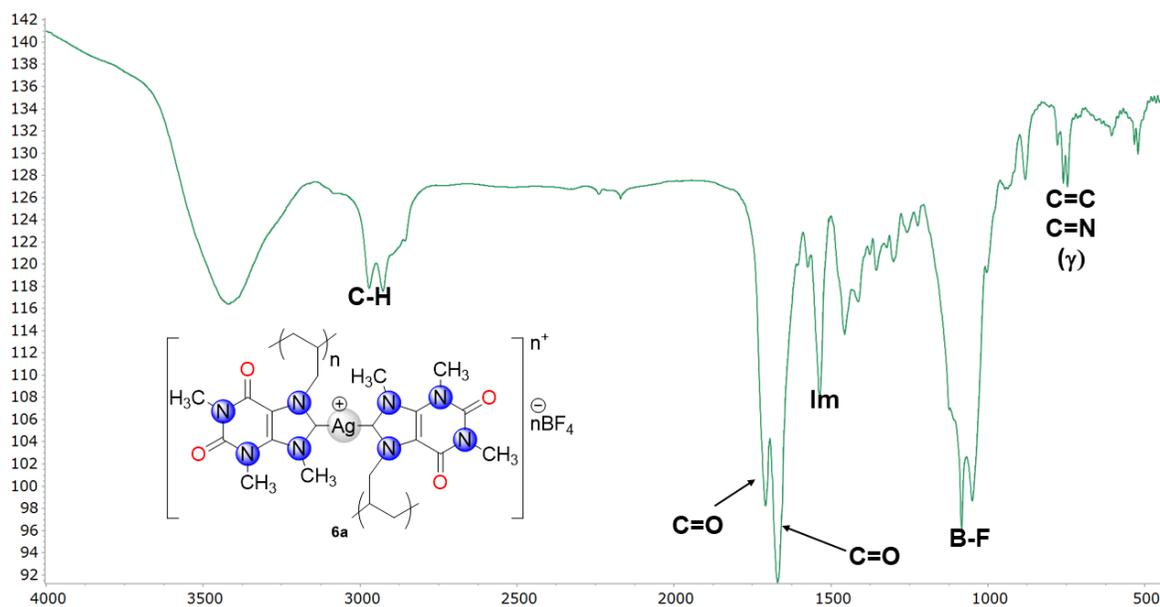


Figura VI.6. Espectro de IR del compuesto **6a**, en pastilla de KBr a T.a.

VI.3.2.2. Análisis Termogravimétrico de 6a

En la figura VI.7 se muestra el termograma obtenido por TGA del compuesto **6a**, en él es posible identificar un proceso de 3 etapas muy poco definidas, aunque en este caso la pérdida de posibles moléculas de disolvente presentes se combina de forma constante y paulatina con el inicio de la degradación de los grupos funcionales y de los fragmentos orgánicos del material estudiado, causando que en la primera y segunda etapa se observen pérdidas continuas de masa.

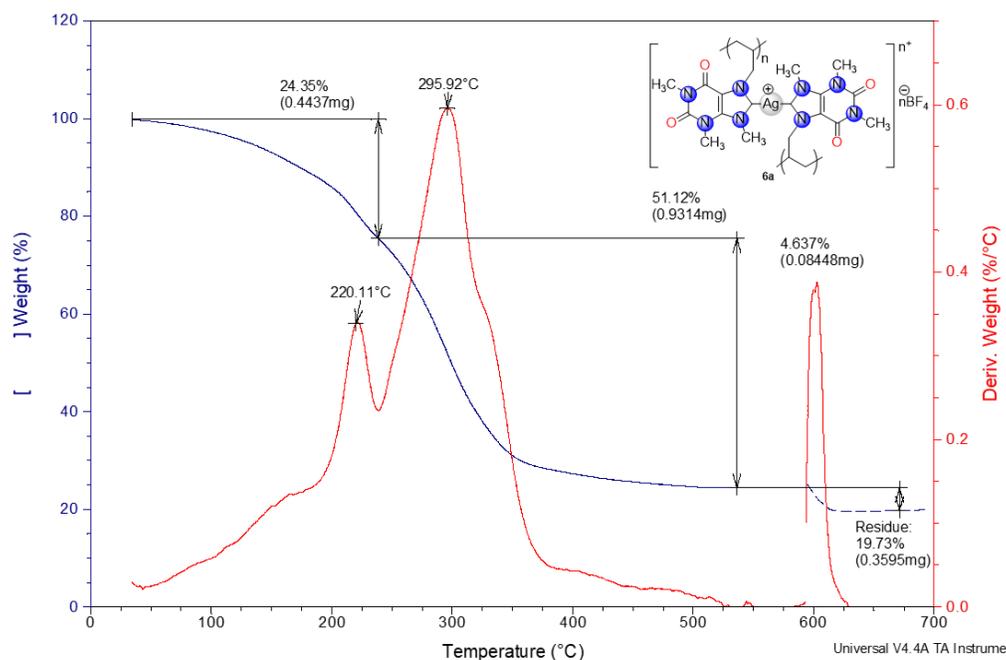


Figura VI.7. Análisis termogravimétrico del polímero organometálico Poli-([Ag{A(Me)₃Xa₂}[BF₄])_n) (**6a**).

En la primera etapa, en 220.1 °C, se observa la pérdida probablemente de moléculas volátiles como disolventes orgánicos y agua, que equivale a un 24.4 %. En la segunda etapa, 295.9 °C, que es la de mayor degradación de la muestra, 51.1%, que podría estar relacionada a la descomposición del material inicial por la ruptura de los grupos funcionales orgánicos presentes en la estructura. Finalmente se llega a la etapa tres, en 603.1 °C, donde ocurre la degradación de prácticamente el total del resto del material orgánico presente, 4.1 %. Finalmente, el residuo remanente en el compuesto **6a** (19.7% de masa residual) apoya la presencia de fragmentos inorgánicos que contienen plata al final del calentamiento y que por esto

no se volatilizan, lo que permite sustentar que el material estudiado es un polímero organometálico que contiene plata.

De acuerdo a los valores obtenidos, se puede observar un incremento en la temperatura a la que se registra la primera etapa en los compuestos **5a** y **6a**, relacionada a la pérdida de moléculas volátiles, al cambiar de 173.9 a 220.1 °C, lo cual puede ser asociada a la organización de la red polimérica debida a la estructura de la unidad monomérica por la presencia de los fragmentos NHC-Ag en **6a**, que le puede conferir más estabilidad térmica a las moléculas de disolvente que pueden estar ocluidas en la red polimérica en este compuesto.

Por otro lado, la temperatura de degradación del esqueleto orgánico de los materiales poliméricos es parecida a pesar de que se observa una disminución al pasar de 309.8 a 295.9 °C de **5a** a **6a**, lo cual indicaría una menor estabilidad térmica cuando hay plata en el compuesto macromolecular.

VI.3.2.3. Calorimetría de Barrido Diferencial de **6a**

En la figura VI.8 se muestra el termograma obtenido por DSC del compuesto **6a**, en donde fue posible observar una señal exotérmica que puede relacionarse a una temperatura de cristalización (T_c) en 47.6 °C. La cual se podría asociar a la cristalización de la fase principal del material macromolecular inicial.

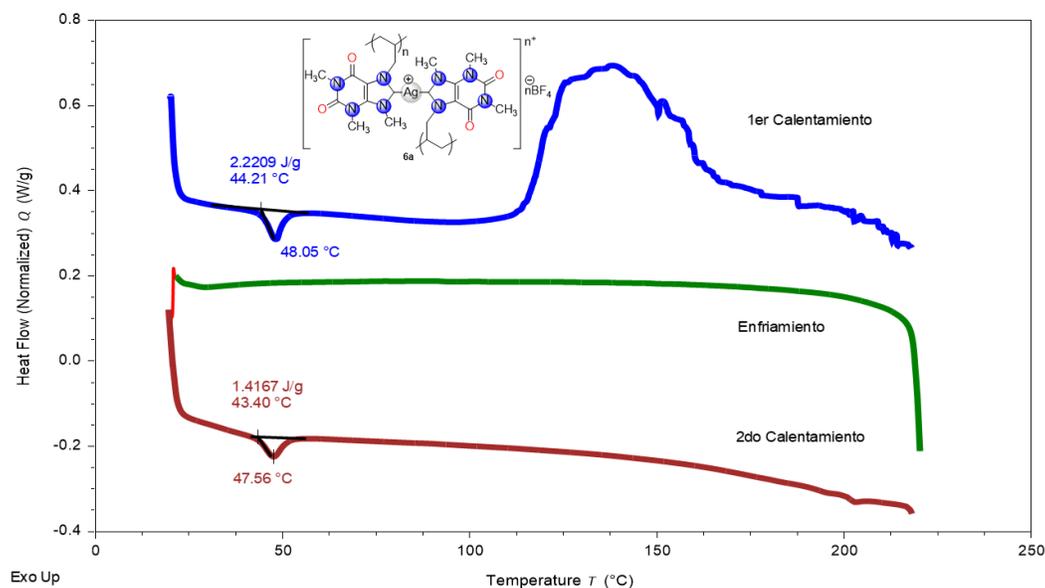


Figura VI.8. Determinación de temperaturas críticas del polímero organometálico Poli-([Ag{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (**6a**).

En el termograma no se encontró ninguna señal que pueda ser asociada con la temperatura de transición vítrea (T_g) del material, pero por lo anterior, se puede inferir que el compuesto polimérico **6a**, es un material amorfo semicristalino.

VI.3.2.4. Análisis SEM-EDS de **6a**

Las micrografías obtenidas del compuesto **6a**, se muestran con una magnificación de 100 aumentos usando ambos detectores, para los electrones retrodispersados que se ve en la figura VI.9 a), la cual muestra una composición cualitativa bastante homogénea en todas las partes del material estudiado. Al comparar las micrografías del BED entre el polímero orgánico y el polímero organometálico de plata se puede apreciar el cambio en la intensidad de la luz mostrada. La micrografía de **5a** es muy oscura debido a la presencia de átomos ligeros en el material (sólo B, C, N, O y F), mientras que en la micrografía de **6a** se observan más brillantes las formas del material polimérico, lo cual identifica la presencia de átomos de mayor número atómico por la presencia de la plata en el compuesto **6a**.

Por otro lado, para los electrones secundarios, se obtuvo la micrografía de la figura VI.9 b), en donde se aprecia las características de un sólido de apariencia plástica altamente amorfo lo cual es consistente con su apariencia macroscópica, en donde se apreció una muestra sólida muy viscosa, por lo que la topología de **6a** es significativamente diferente de lo que se aprecia en el sólido semicristalino granular del compuesto polimérico orgánico **5a**.

Para hacer el análisis cuantitativo de la composición de la muestra estudiada, se usó una magnificación de 1500 aumentos y se llevó a cabo un experimento de EDS en el área marcada de la Figura VI.10 a) de donde se obtuvieron los datos que se pueden observar en el histograma que reporta la composición del compuesto **6a** (Figura VI.10), en la tabla VI.2 se resumen los porcentajes experimentales de los elementos presentes en dicha muestra, junto con sus desviaciones estándar y en el último renglón se muestran los porcentajes elementales teóricos calculados al considerar la misma unidad repetitiva que pudiera haber polimerizado a través de ambas instauraciones en las dos moléculas de xantino presentes en la materia prima de partida biscarbénica.

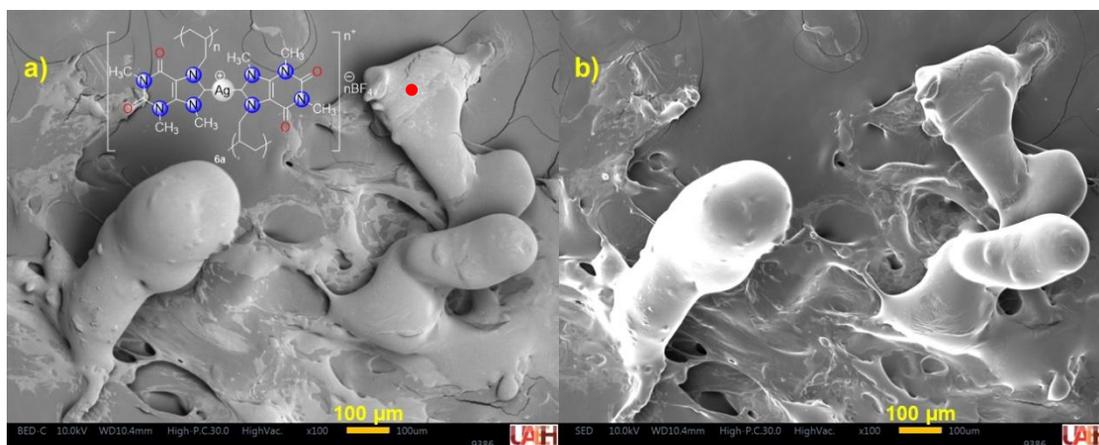


Figura VI.9. Micrografías obtenidas por SEM del polímero organometálico Poli-([Ag(A(Me)₃Xa)₂][BF₄]) (**6a**) con una magnificación de 100 aumentos con detector de a) Electrones Retrodispersados y b) Electrones Secundarios

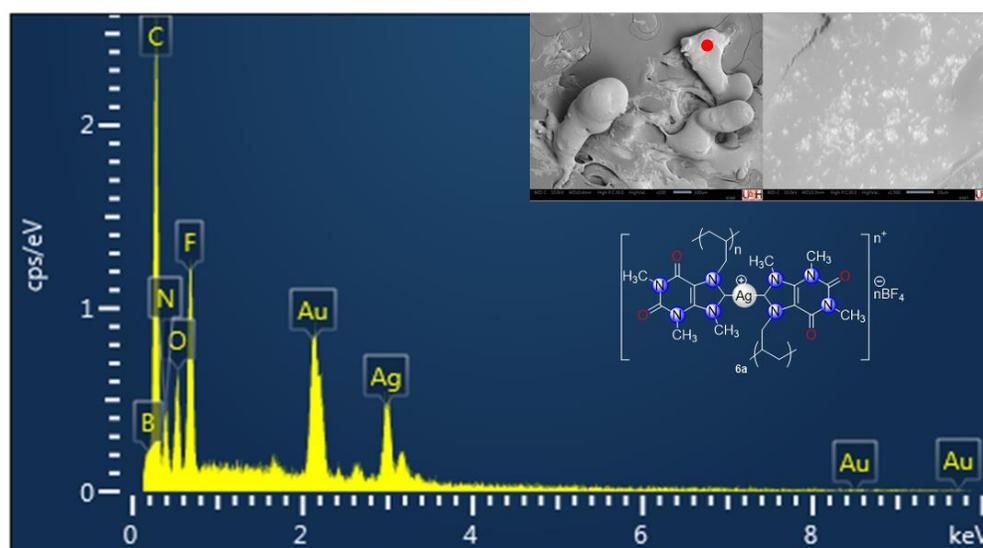


Figura VI.10. Histograma de composición para polímero organometálico Poli-([Ag(A(Me)₃Xa)₂][BF₄]) (**6a**).

La información obtenida de los experimentos SEM-EDS, permiten sustentar la presencia de fragmentos NHC-Ag derivados de los ligantes xantínico comprobando que el residuo inorgánico final observado en el termograma obtenido por TGA (19.7 % w), corresponde a los átomos de plata remanentes en el residuo obtenido tras el calentamiento, lo cual confirma que el compuesto **6a** es un polímero organometálico. Adicionalmente, el porcentaje obtenido por EDS (17.11% w) es

cercano al porcentaje teórico esperado, si cada unidad repetitiva del polímero tuviera dos unidades carbénicas de xantino y un átomo de plata. (16.99% w)

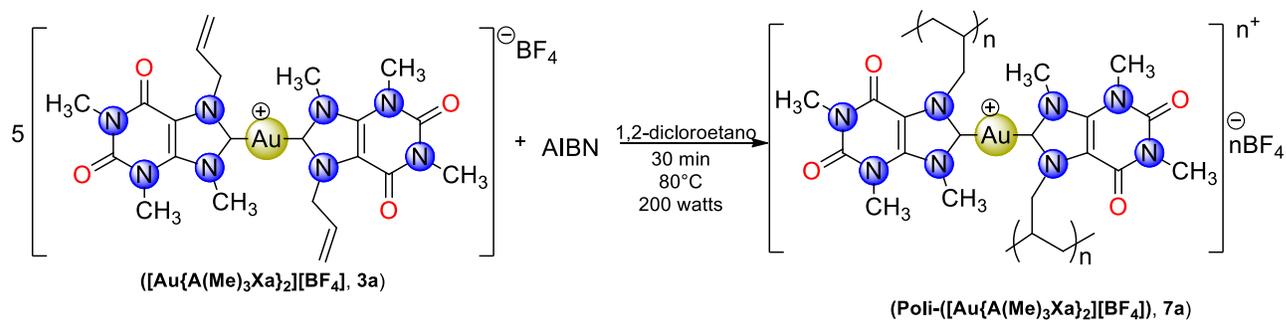
Sin embargo, en el compuesto **6a** se observa que la proporción de boro y flúor son más grandes experimentalmente, mientras que la proporción sobre todo de carbono es menor a la que se esperaría teóricamente si todas las unidades repetitivas del polímero tuvieran un centro metálico y dos fragmentos de xantino. Finalmente, la proporción de nitrógeno también tiene un valor cercano a lo que se predice teóricamente, lo que indicaría que hay una gran proporción de unidades repetitivas que contienen al átomo de plata con los dos ligantes carbénicos xantino, pero no todos los centros metálicos deben tener intactas las dos moléculas del ligante, lo que indica un proceso complejo de polimerización con la fragmentación de algunas moléculas de xantina, sobre todo probablemente por la ruptura de los sustituyentes metilo en los átomos de nitrógeno, lo que justifica la menor proporción de carbono encontrada experimentalmente.

Tabla VI.2. Composición encontrada para polímero organometálico Poli-([Ag{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (**6a**).

Experimento		C%	N%	O%	B%	F%	Ag%
Experimental	Promedio	34.54	17.11	8.50	8.44	14.30	17.11
	D.E.	0.74	0.96	0.42	0.84	0.43	0.60
Teórico	-	41.62	17.65	10.08	1.70	11.97	16.99

VI.3.3. Síntesis del Poli-([Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (**7a**)

La síntesis del polímero inorgánico Poli-([Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (**7a**), también se llevó a cabo en una reacción vía radicales libres asistida por microondas; a partir del tetrafluoroborato de bis(7-alil-1,3,9-trimetilxantin-8-ilideno)oro(I) [Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄] (**4a**), y AIBN en una relación estequiométrica 5:1 en 1,2-dicloroetano seco en un equipo de microondas por 30 min con las condiciones mostradas en el esquema VI.15.



Esquema VI.15. Ruta de síntesis para el polímero organometálico Poli-([Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (**7a**).

Se intentó realizar la síntesis como se había obtenido al polímero orgánico **5a** y al polímero organometálico **6a**, pero la reacción de polimerización no ocurrió, es por esa razón que se aumentó la potencia, manteniendo la misma relación estequiométrica que se propuso para la síntesis de **6a**.

VI.3.3.1. Caracterización por espectroscopía de IR de **7a**

En la figura VI.11 se muestra el espectro de IR del compuesto **7a**, en donde se observan las bandas vibracionales para el enlace C-H perteneciente al grupo alquilo, en un rango de 3027 – 2900 cm⁻¹. En 1714 cm⁻¹ se observa una banda característica del fragmento C=O, mientras que en 1671 cm⁻¹ se observa la banda de estiramiento para el otro fragmento C=O. Se observó una banda en 1538 cm⁻¹ característica para la vibración de flexión del anillo de imidazol. Se asignó la banda de estiramiento en un rango de 1113 – 1008 cm⁻¹ característica del fragmento B-F del anión BF₄. Finalmente se observó la banda de flexión para los enlaces C=C y C=N, en la región de 769 – 735 cm⁻¹. Tras el análisis del espectro de IR del polímero inorgánico (**7a**), no se observan las bandas asociadas para el fragmento del alqueno terminal, es importante destacar que se observan las bandas asociadas a la teofilina, lo que permite inferir que no ha existido una ruptura la estructura de partida.

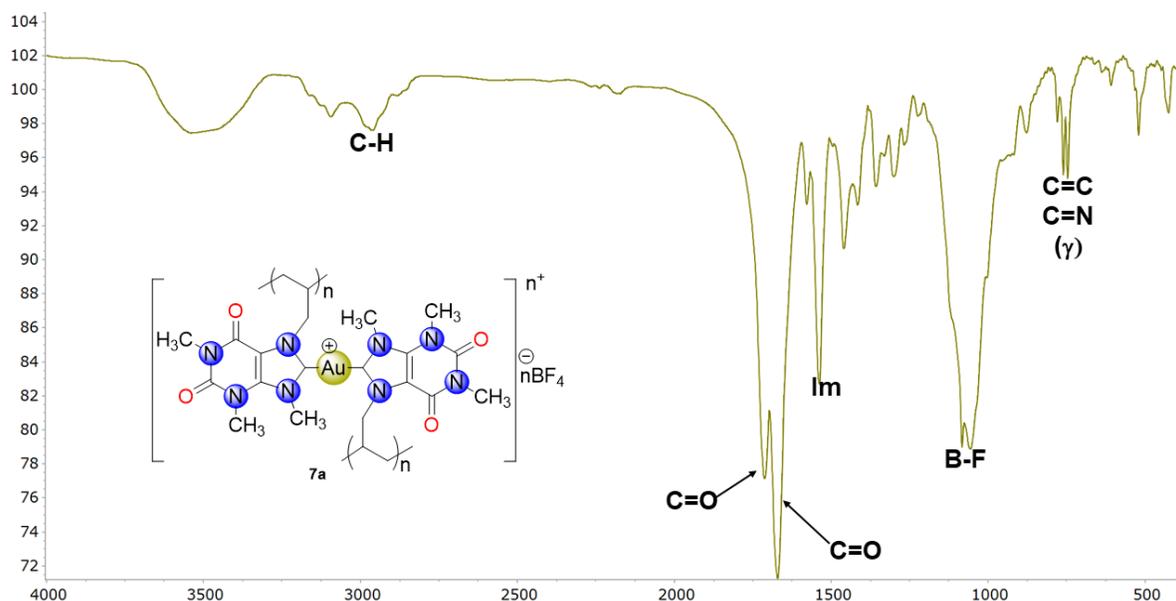


Figura VI.11. Espectro de IR de Poli-([Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (**7a**) en pastilla de KBr a T.a.

VI.3.3.2. Análisis Termogravimétrico de **7a**

En la figura VI.12 se muestra el termograma obtenido por TGA del compuesto **7a**, en donde es posible identificar un proceso de múltiples etapas poco definidas, esto indica que los procesos de pérdida de masa en este compuesto son complejos y pueden ocurrir de forma continua y simultánea, ya que no se pueden observar etapas simples bien diferenciadas, lo que podría deberse a la relativa baja estabilidad de los intermediarios que se van formando a través del proceso de calentamiento.

En las primeras etapas, entre 38.9 y 279.3°C, se observan la pérdida de masa que nuevamente pueden ser asociadas a la pérdida de agua y disolventes orgánicos, que equivale a un 28.4%. En las siguientes etapas se relaciona la pérdida de los fragmentos orgánicos del compuesto entre 309.8 y 350.5°C, con una pérdida equivalente a 43.6%, que son las etapas de mayor degradación de la muestra. Finalmente se llega a las últimas etapas, entre 487.3 y 602.5 °C, en donde ocurre la degradación de prácticamente el resto del material orgánico, 6.5 %. Finalmente, el residuo en el compuesto **7a** (21.5% de masa residual) confirma la presencia de fragmentos inorgánicos no volátiles al final del calentamiento y que pueden relacionarse con los átomos de oro del compuesto polimérico organometálico **7a**.

Se puede decir que los polímeros organometálicos de plata y oro tienen una mayor estabilidad térmica que el polímero orgánico **5a**, y que el cambio de metal no afecta significativamente la estabilidad de **6a** y **7a**; ya que al analizar las temperaturas de descomposición y los residuos finales que se obtuvieron en cada caso, se tienen 399.5 °C en **5a**, 603.1 °C **6a** y 602.5 °C en **7a**, lo que está relacionado directamente a la presencia de los metales.

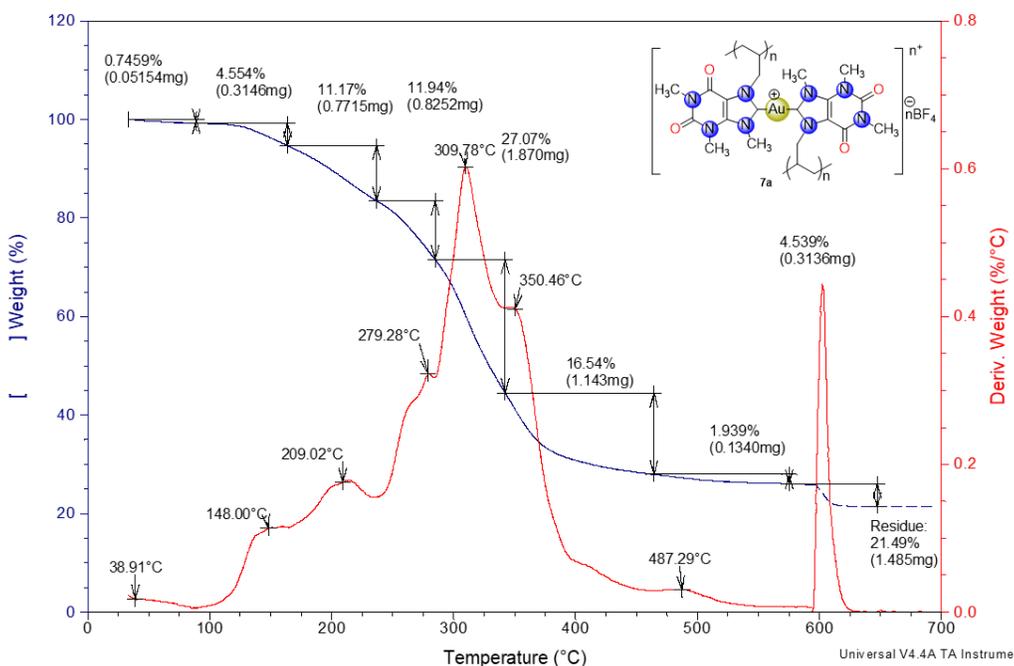


Figura VI.12. Análisis termogravimétrico del polímero organometálico Poli-([Au{A(Me)₃Xa₂}[BF₄]) (**7a**).

VI.3.3.3. Calorimetría de Barrido Diferencial de **7a**

En la figura VI.13 se muestra el termograma obtenido por DSC del compuesto **7a**, en donde se observa una señal exotérmica que puede relacionarse a una temperatura de cristalización (T_c) en 47.4°C, que podría asociar a la cristalización de la fase principal del material macromolecular inicial. Este proceso de recristalización se observan en los tres polímeros estudiados con temperaturas muy parecidas (48.2, 47.6 y 47.4 °C para el polímero orgánico, para el polímero de plata y para el polímero de oro, respectivamente); por lo que tienen un comportamiento muy similar de transición de la fase inicial de estos compuestos, lo que podría indicar que las características estructurales de los tres materiales poliméricos son muy

similares, por lo menos al tener una cadena polimérica orgánica únicamente con átomos de carbono (cadenas principales de polietileno sustituido) y manteniendo a los sustituyentes orgánicos u organometálicos de plata y oro pendiendo de la cadena polimérica principal. Es importante mencionar que a diferencia del polímero orgánico los polímeros organometálicos de plata y oro presentan un solo proceso de cristalización, ya que además de las temperaturas discutidas en el párrafo anterior, el compuesto **5a**, presenta una segunda temperatura de cristalización en 147.3 °C, lo cual puede estar relacionado con que este polímero al tener cadenas poliméricas lineales que no se unen por lo menos a otra a través de átomos metálicos, permite que el material pueda tener una mayor movilidad de sus cadenas teniendo posibilidad de rearreglos de fase distintas, mientras que si los polímeros **6a** y **7a** tiene las estructuras en donde el átomo metálico une cadenas lineales paralelas a través de ambas insaturaciones de los materiales de partida, entonces la fase más estable y prácticamente única ocurre arriba de 47°C. También hay que recordar que el polímero **5a** a diferencia de los compuesto de plata y oro presenta una temperatura de fusión en 125.5 °C, lo que concuerda con las características descritas de las cadenas poliméricas lineales formadas en el material orgánico.

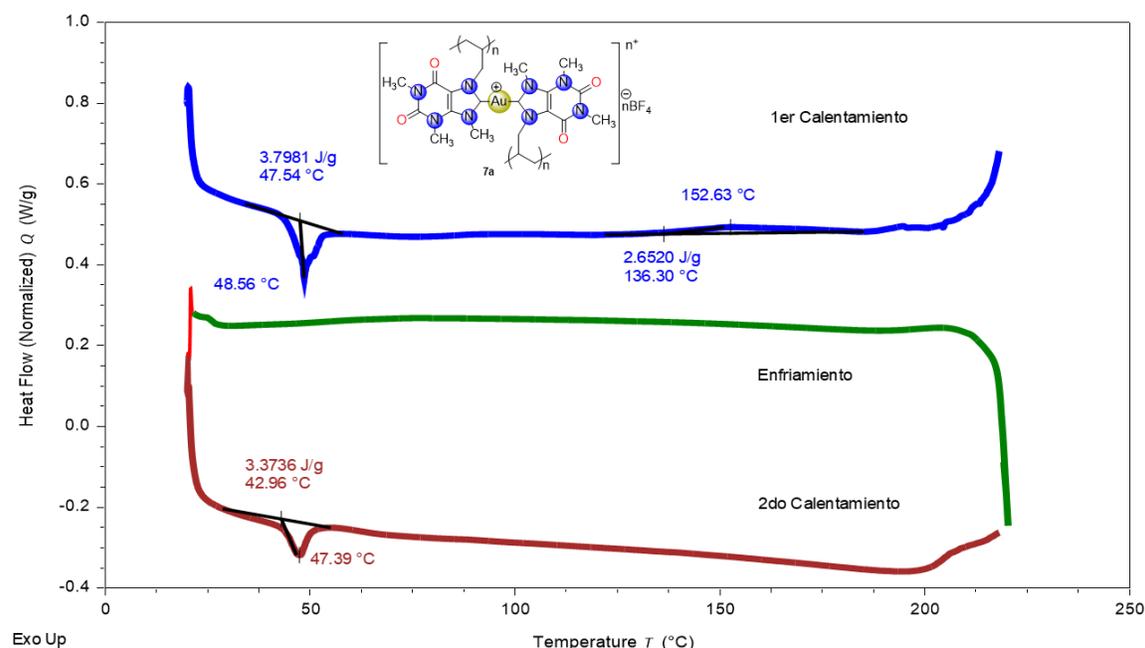


Figura VI.13. Determinación de temperaturas críticas del polímero organometálico Poli-([Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (**7a**).

Finalmente, en el termograma del compuesto **7a** no se encontró ninguna señal que pueda ser relacionada con la temperatura de transición vítrea (T_g) del material, por lo que al igual que el resto de los compuestos sintetizados y sobre todo del polímero de plata, se puede decir que el compuesto **7a** es un material amorfo de baja cristalinidad.

VI.3.3.4. Análisis SEM-EDS de **7a**

Para realizar el estudio mediante SEM, en cada muestra se necesita hacer un recubrimiento con oro para que el material conductor permita la obtención de imágenes nítidas y con buena resolución de una muestra, pero como este compuesto tiene átomos de oro, se realizaron dos estudios al compuesto **7a**, en el primero se obtiene la muestra con el recubrimiento de oro y en el segundo se hace sin recubrimiento, para conocer la cantidad de oro que pertenece a la muestra.

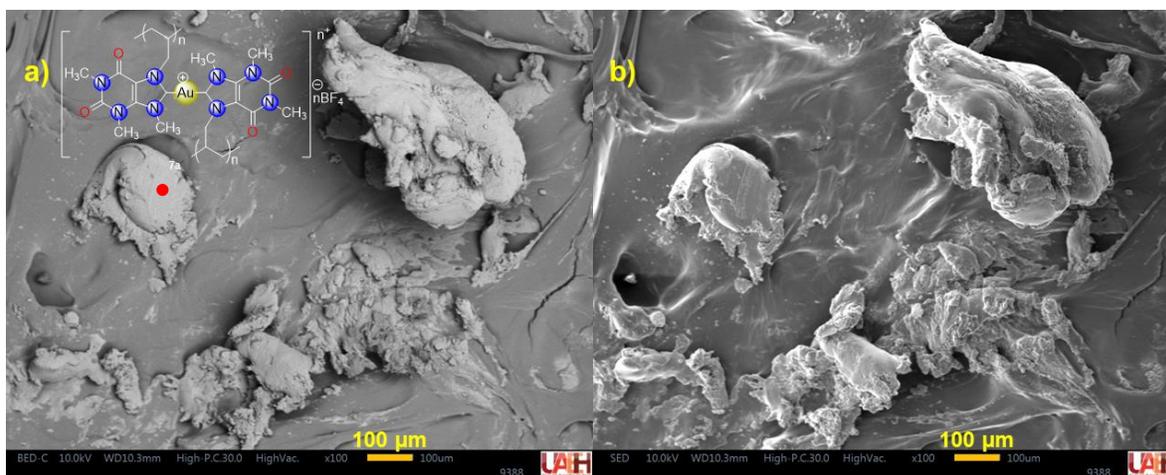


Figura VI.14. Micrografías obtenidas por SEM del polímero organometálico Poli-([Au{A(Me)3Xa}2][BF4]) (**7a**) con una magnificación de 100 aumentos con detector de a) Electrones Retrodispersados y b) Electrones Secundarios

En la figura VI.14 se muestran las micrografías obtenidas con un recubrimiento de oro con una magnificación de 100 aumentos usando ambos detectores. Cuando no se hace el recubrimiento de oro, se obtienen micrografías como las que se observan en la figura VI.15, que fueron obtenidas también con una magnificación de 100 aumentos, donde posteriormente con un aumento de 1500 veces se obtiene el espectro de EDS y la composición elemental de **7a** (Figura VI.16).

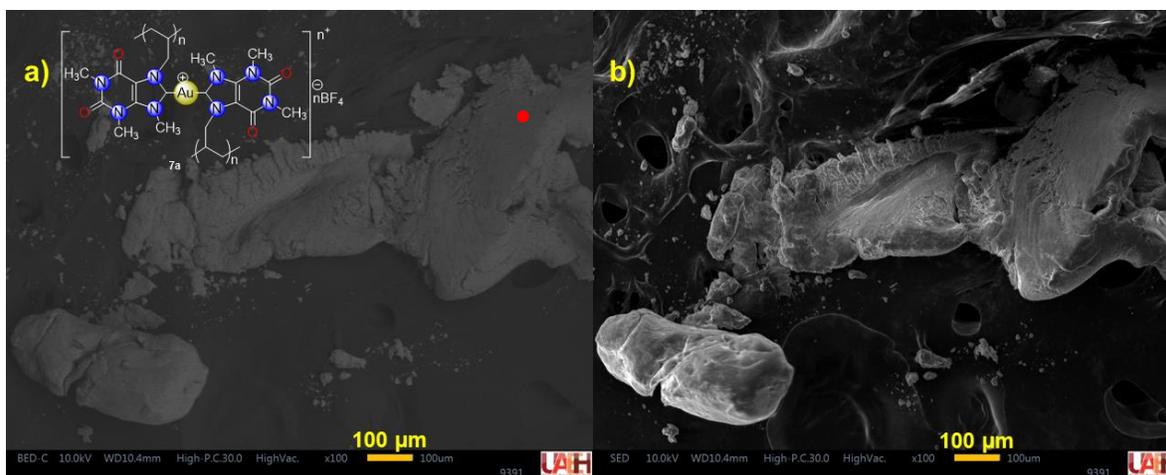


Figura VI.15. Micrografías obtenidas por SEM sin recubrimiento del polímero organometálico Poli-([Au{A(Me)₃Xa₂}[BF₄]) (7a) con una magnificación de 100 aumentos con detector de a) Electrones Retrodispersados y b) Electrones Secundarios

Es posible observar en la figura VI.14 b) y VI.15 b), el polímero obtenido, no tiene un aspecto sólido con una geometría definida como en el caso del compuesto **5a** pero tampoco presenta un comportamiento tan viscoso como el compuesto **6a**. Sin embargo, también presenta características de un sólido amorfo de apariencia plástica.

En la tabla VI.3, se presenta la composición experimental con y sin recubrimiento con su desviación estándar, donde presentan valores parecidos y es posible hacer una comparación con los valores teóricos obtenidos al considerar nuevamente que la polimerización se llevó a cabo por ambas insaturaciones, en donde cada unidad repetitiva contiene un átomo de oro y los dos ligantes NHC.

La información obtenida permite corroborar la presencia de oro en el material polimérico y comprobar que el residuo inorgánico observado en el termograma obtenido por TGA sí corresponde a la presencia de átomos de oro. Por otro lado, es posible observar que existe una pequeña proporción de átomos de plata en la muestra sin recubrimiento, lo que tal vez sea debido a residuos de la materia prima de las reacciones de transmetalación.

Como se puede apreciar hay una discrepancia significativa en el contenido de oro de las muestras con y sin recubrimiento, lo cual podría ser debido a que al no tener la capa conductiva que permite la interacción adecuada con el haz de electrones

del microscopio, la información obtenida de la muestra para el análisis elemental proviene de capas más superficiales que en la muestra con recubrimiento o simplemente que las dos muestras del compuesto **7a** utilizadas para estos experimentos no similares en composición, teniendo una alta heterogeneidad en distintas partes de la muestra.

Considerando que el porcentaje reportado por el equipo ya ha diferenciado el contenido de oro de la muestra con respecto al recubrimiento, podemos proponer, como en el caso del polímero organometálico de plata, que el material se forma como se propuso antes, con fragmentos de una unidad de NHC_2Au por cada unidad repetitiva en la mayoría del material polimérico y que los porcentajes más bajos de carbono, nitrógeno y oxígeno sugieren la fragmentación no sólo de los sustituyentes de los nitrógenos del anillo de cinco miembros imidazólico, sino incluso la ruptura y fragmentación del anillo de seis miembros del ligante xantino, lo cual hace a este un proceso todavía más complejo que en el compuesto **6a**.

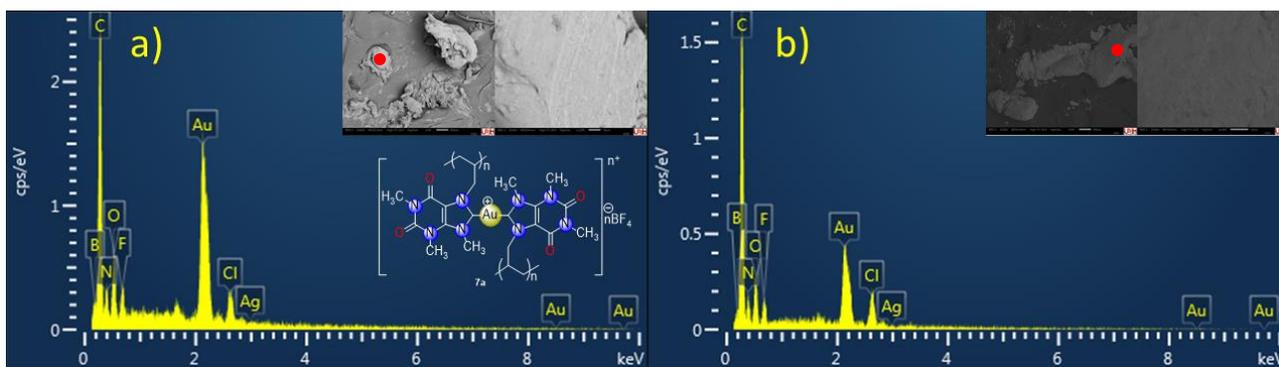


Figura VI.16. Histograma de composición para polímero organometálico Poli- $([\text{Au}\{\text{A}(\text{Me})_3\text{Xa}\}_2][\text{BF}_4])$ (**7a**) a) Con recubrimiento; b) sin recubrimiento

Finalmente, es importante mencionar la existencia de átomos de cloro detectados en el experimento, lo cual podría deberse no solo a los procesos de fragmentación propuestos antes, sino a la ruptura de uno de los enlaces carbono-oro, que permita formar especies monocarbénicas, es decir, tener una parte del material polimérico con un fragmento NHC-Au en algunas de las unidades repetitivas, en donde de ser así, las especies monocarbénicas se podrían estabilizar más eficientemente con contraiones cloruro, los cuales pueden provenir del disolvente utilizado en la reacción (1,2-dicloroetano).

Tabla VI.3. Composición encontrada para polímero organometálico Poli-([Au{A(Me)₃Xa₂}]₂[BF₄]) (7a).

Experimento		C%	N%	O%	B%	F%	Ag%	Au%	Cl%
Experimental Con	Promedio	32.97	7.13	3.73	27.30	1.45	0.00	25.41	2.01
	D.E.	2.97	0.85	0.39	6.42	0.18	0.00	2.31	0.22
Experimental Sin	Promedio	41.29	7.22	3.48	32.09	1.37	0.30	11.97	2.27
	D.E.	3.66	0.92	0.37	5.92	0.17	0.21	1.16	0.24
Teórico		-	36.49	15.48	8.84	1.49	10.5	-	27.2

VI.3.4. Análisis comparativo de datos de pruebas de solubilidad de los monómeros (2a, 3a, 4a) y polímeros obtenidos (5a, 6a, 7a)

Las pruebas de solubilidad permiten obtener información importante al momento de realizar la caracterización de compuestos poliméricos, principalmente como medio de información cualitativa y preliminar acerca de si la reacción de polimerización ocurrió o no. Es por eso por lo que se realizaron pruebas de solubilidad tanto a los monómeros como a las especies poliméricas, debido a que en general las especies poliméricas tienen una mucho menor solubilidad en comparación con los monómeros ^[1,2,8]. En la tabla VI.4, se muestran los resultados de las pruebas de solubilidad y la comparación entre monómeros (2a, 3a, 4a) y sus polímeros (5a, 6a, 7a) respectivamente.

Tabla VI.4. Resultados de pruebas de solubilidad a T.a.

Compuesto	CH ₃ CN	DCE	DCM	Agua	DMSO
2a	Si	No	No	Si	Si
5a	Si	No	No	No	No
3a	Si	Si	Si	Si	Si
6a	Si	No	No	No	No
4a	Si	Si	Si	Si	Si
7a	Si	No	No	No	No

A partir de la información observada de las pruebas de solubilidad, se puede concluir que las especies poliméricas, ya no son solubles en disolventes como DMSO y agua, en los cuales si eran solubles los monómeros usados por su naturaleza iónica. El disolvente en que son solubles todas las especies, monómeros y polímeros, es el acetonitrilo, en comparación con el agua, donde solo son solubles los monómeros, es por eso por lo que se usa para hacer los lavados en los polímeros tanto orgánico como organometálicos, y DCM para hacer los lavados de los polímeros organometálicos.

Fue una ventaja para la síntesis, que los polímeros no fueran solubles en DCE, ya que fue una forma visual para confirmar la síntesis de estos, debido a que los complejos metálicos, eran muy solubles en este solvente.

VI.3.5. Análisis comparativos de datos espectroscópicos

La caracterización por espectroscopía IR permitió determinar la presencia o ausencia de grupos funcionales específicos en los compuestos y en el caso del tipo de reacciones llevadas a cabo, la banda correspondiente al alqueno terminal es de suma importancia para soportar que las reacciones llevadas a cabo fueron de polimerización a través de los fragmentos insaturados.

La comparación entre los espectros de los monómeros (**2a**, **3a**, **4a**) y sus respectivos polímeros (**5a**, **6a**, **7a**) se llevó a cabo.

VI.3.5.1. Comparación de IR entre [A(Me)₃Xa][BF₄] (2a**) y Poli-({A[Me]₃Xa}{BF₄}) (**5a**)**

En la figura VI.17, se muestra la comparación de los espectros de IR entre el ligante **2a** y su respectivo polímero orgánico **5a**, en el compuesto **2a**, se observan las bandas asignadas al grupo funcional -CH=CH₂, en 924 cm⁻¹ (bm, st, C=CH₂) y en 852 cm⁻¹ (bd, st, C=C), que desaparecen al llevarse a cabo la polimerización en el compuesto **5a**.

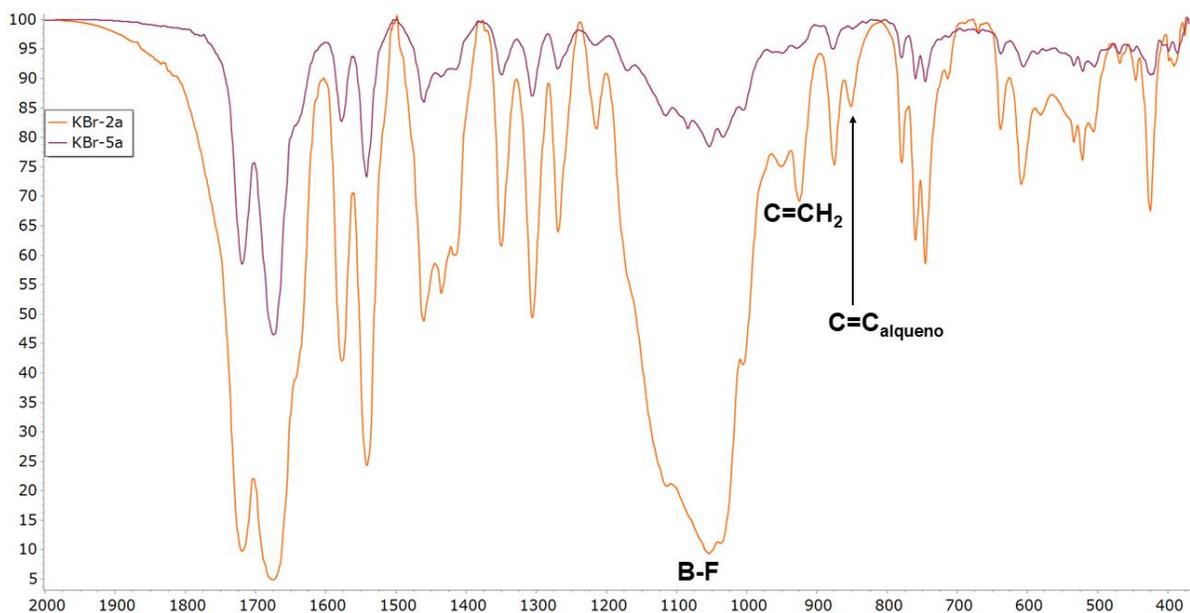


Figura VI.17. Espectros de IR de los compuestos **2a** (naranja) y **5a** (morado) a T.a.

VI.3.5.2. Comparación de IR entre $[\text{Ag}\{\text{A}(\text{Me}_3\text{Xa})_2[\text{BF}_4]\}$ (**3a**) y $\text{Poli}-([\text{Ag}\{\text{A}(\text{Me}_3\text{Xa})_2[\text{BF}_4]\})$ (**6a**)

En la figura VI.18, se muestra la comparación de los espectros de IR entre el complejo de plata(I) **3a** y su respectivo polímero organometálico **6a**; para **3a**, se observan las bandas asignadas al grupo funcional $-\text{CH}=\text{CH}_2$, en $3174 - 3060 \text{ cm}^{-1}$

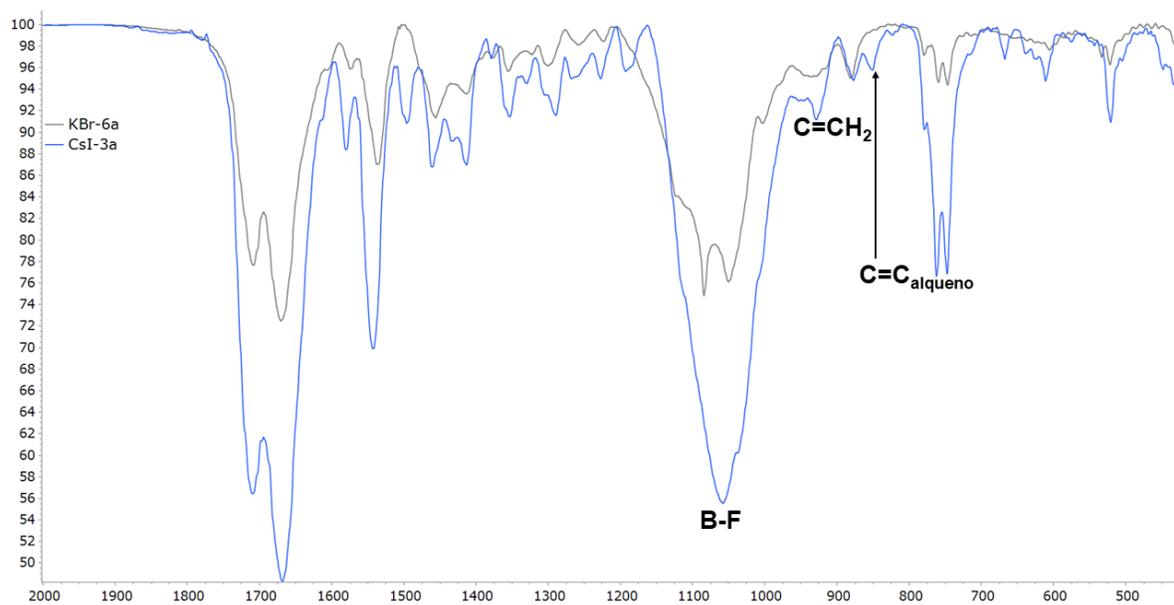


Figura VI.18. Espectros de IR de los compuestos **3a** (azul) y **6a** (gris) a T.a.

(bd, st, =CH₂), en 928 cm⁻¹ (bd, st, C=CH₂) y en 851 cm⁻¹ (bd, st, C=C), que desaparecen al llevarse a cabo la polimerización en el compuesto **6a**. Finalmente, en el polímero **6a**, aparece una nueva banda en 3000 – 2857 (bd, st, C-H) asociada a un alquilo.

VI.3.5.3. Comparación de IR entre [Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄] (**4a**) y Poli-([Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (**7a**)

En la figura VI.19, se muestra la comparación de los espectros de IR entre el complejo de oro(I) **4a** y su respectivo polímero organometálico **7a**; para **4a**, se observan las bandas asignadas al grupo funcional en 928 cm⁻¹ (bd, st, C=CH₂) y en 885 cm⁻¹ (bd, st, C=C), que desaparecen al llevarse a cabo la polimerización en el compuesto **6a**. Finalmente, en el polímero **7a**, aparece una nueva banda en 3027 – 2900 (bd, st, C-H) asociada a un alquilo.

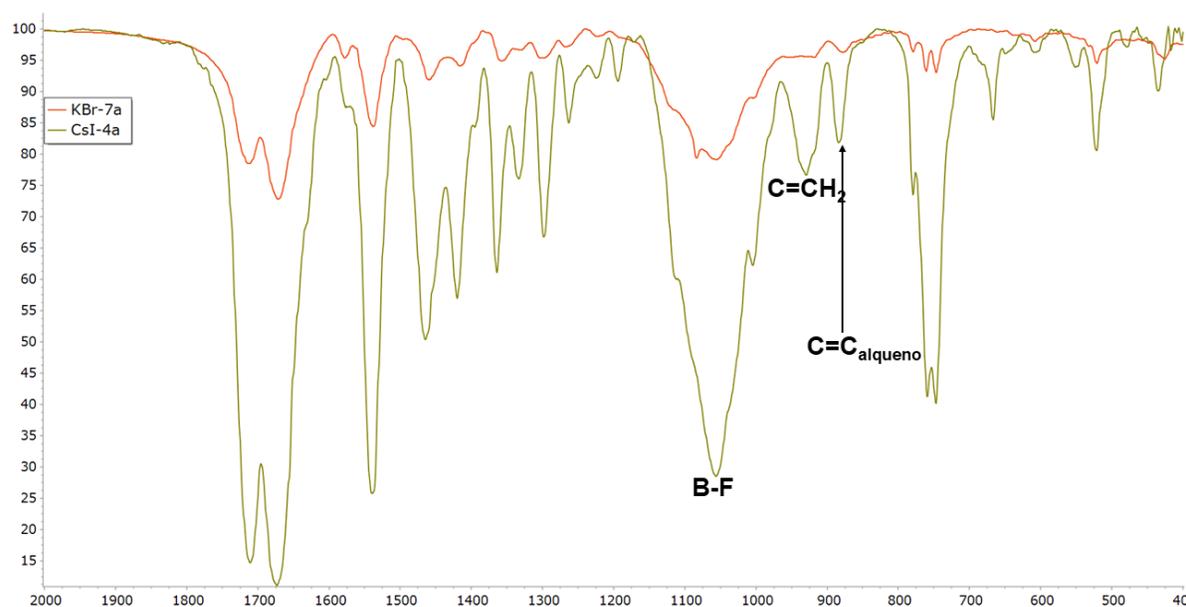


Figura VI.19. Espectros de IR de los compuestos **4a** (dorado) y **7a** (rojo) a T.a.

En la tabla VI.5 se muestra la asignación de bandas de IR para todos los polímeros sintetizados, en donde se observa que no existe cambio significativo en la frecuencia de bandas.

Tabla VI.5. Bandas de vibración de espectroscopía IR de **2a** – **7a**

IR (cm ⁻¹) obtenidos a T.a.										
	su C-H	st =CH ₂	st C=O	st C=O	st C=N ⁺	ben Im	st B-F	st C=CH ₂	st C=C	δ(γ), C=C C=N
2a	-	3101- 2857	1720	1674	1578	1541	1113- 1005	924	852	769- 717
5a	3080- 2907	-	1717	1671	1578	1541	1157- 1011	-	-	766- 735
3a	-	3174- 3060	1704	1669	-	1540	1113- 1008	928	851	774- 738
6a	3000- 2857	-	1709	1670	-	1535	1105- 1029	-	-	768- 735
4a	-	3063- 2903	1713	1676	-	1542	1111- 1010	924	885	775- 735
7a	3027- 2900	-	1714	1671	-	1538	1113- 1008	-	-	769- 735

VI.4. CONCLUSIONES

- Se obtuvo un polímero orgánico Poli- $\{A(Me)_3Xa\}\{BF_4\}$ (**5a**) a partir del ligante $[A(Me)_3Xa][BF_4]$ (**2a**), mediante reacciones asistidas por microondas vía radicales libres.
- Se obtuvieron los polímeros organometálicos Poli- $([Ag\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4])$ (**6a**) y Poli- $([Au\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4])$ (**7a**) a partir de los complejos $[Ag\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4]$ (**3a**) y $[Au\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4]$ (**4a**) respectivamente mediante reacciones asistidas por microondas.
- A los polímeros sintetizados se les realizó un análisis térmico mediante el Análisis Termogravimétrico y la Calorimetría de Barrido Diferencial, asimismo se estudiaron mediante técnica espectroscópica en sólido, como la Espectroscopía de IR, así como se obtuvo su análisis elemental mediante el uso de Microscopía Electrónica de Barrido, con uso de detectores de

electrones retrodispersados y secundarios, lo que permitió la caracterización de las especies poliméricas

VI.5. REFERENCIAS

- [1] Chen, W. & Liu, F. (2003). Synthesis and characterization of oligomeric and polymeric silver-imidazol-2-ylidene iodide complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*. (673) 5 - 12
- [2] Liu, Q., Xu, F., Li, Q., Zeng, X., Leng, X., Chou, Y. & Zhang, Z. (2003). A luminescent Silver(I) Carbene Stair Polymer. *Organometallics*. (22) 309 – 314.
- [3] Catalano, V., Malwitz, M. & Etogo, A. (2004). Pyridine Substituted N-Heterocyclic Carbe Ligands as Supports for Au(I) – Ag(I) Interactions: Formation of a Chiral Coordination Polymer. *Inorganic Chemistry*. (43) 5714 – 5724.
- [4] Lin, B., Dong, H., Li, Y., Si, Z., Gu, F. & Yan, F. (2013). Alkaline Stable C2—Substituted Imidazolium-Based Anion-Exchange Membranes. *Chemistry of Materials*. (25) 1858 – 1867.
- [5] Caviedes, M (2018) Síntesis de compuestos *N,N*-imidazólicos y su uso como ligantes en complejos metálicos de Cu(I), Ag(I), Au(I), Pd(II) y como precursores de materiales macromoleculares. (Tesis de licenciatura). Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.
- [6] Carpio-Granillo, M., Zuno-Cruz, F., Sánchez-Cabrera, G., Rojo-Gómez, E., González-Abrego, D., Coronel-Olivares, C., Caviedes, M., Andrade-López, N., Rosales-Hoz, M. & Leyva, M. (2022). *P*-Nitrobenzyl-substituted *N*-heterocyclic carbene in Silver(I) and Gold(I) complexes and their antibacterial activities. *Polyhedron*. (217) 115726.
- [7] González-Abrego, D., Zuno-Cruz, F., Carpio-Granillo, M., Andrade-López, N., Cruz-Borbolla, J., Martínez-Macias, C., Mendoza-Espinoza, D., Rosales-Hoz, M., Leyva, M., Torres-Lubian, J., López-Jiménez, J., Jancik, V. & Sánchez-Cabrera, G. (2017). Synthetic, Spectroscopic and Structural Behavior of Unsaturated Functionalized *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Group 11. *Polyhedron*. (17) 97 – 111.

[8] Vargas, E. (2021) Uso de sales de imidazolio insaturadas en la formación de carbenos *N*-heterocíclicos de plata (I) y su estudio como precursores en la síntesis de materiales poliméricos. (Tesis de licenciatura) Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

VII.

FLUORESCENCIA

VII.1. ANTECEDENTES

Durante muchos años, la química de los complejos con NHC como ligantes, se centró en su aplicación catalítica y en el área medicinal, pero la información acerca del uso de derivados NHC por su posible actividad fluorescente es escasa, principalmente porque los compuestos existentes que presentan este comportamiento se les asocia por la presencia de fluoróforos orgánicos que favorecen dicha actividad [1], como son el uso de la triazina [2], la existencia de derivados moleculares como ligantes bidentados de nitrógeno [3], los BODIPYS [4], moléculas activas como la cumarina [5] o derivados aromáticos [6]. También se sabe que la intensidad de la fluorescencia en los complejos metálicos, depende de la densidad electrónica en el metal y puede ser controlada por los ligantes con los que se unen, es decir, sus características de donador o atractor [5].

En 2011, Hu y colaboradores, reportaron la síntesis de 3 complejos metálicos con ligante NHC, derivados de cafeína de los cuales 2 de ellos presentaron actividad fluorescente en estado sólido, el primero era $[PtCl(NHC)(NHC)]$, el segundo derivado $[NHC][Pt(Cl)_2(NHC)]$, mientras que el complejo que no presentó actividad fluorescente fue $[Pt(Br)_2(NHC)]$, en la Figura VII.1 se muestran las estructuras de los compuestos y la caracterización de sus propiedades fluorescentes. La diferencia significativa en los rendimientos cuánticos (Φ) de ambos compuestos se asoció directamente a la existencia del enlace NHC-Pt, es decir, cuando existe el enlace C-Pt se observaba un menor valor de rendimiento cuántico lo que disminuye el proceso fluorescente. [1]

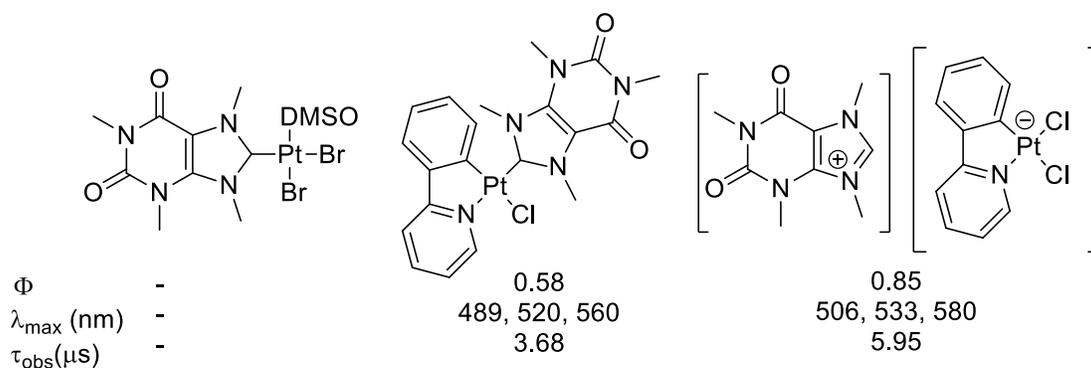


Figura VII.1. Compuestos y actividad fluorescentes reportados por Hu

En 2011, Poethig y Strassner, reportaron la síntesis de 6 complejos metálicos NHC-Ag, donde usaron ligantes tipo pinza unidos por una triazina con diversos sustituyentes, en donde observaron que si tenían sustituyentes alifáticos los compuestos presentaban el pico de emisión máxima entre 444 a 480 nm (Figura VII.2). El tiempo de decaimiento fluorescente (τ) solo se determinó para especies con un $\Phi > 0.10$, y pudieron observar una correlación entre el pico de emisión máximo y la distancia Ag-Ag, en donde a mayor distancia metal-metal mayor fue el pico de emisión, todas las especies reportadas emitirían en la región azul [2].

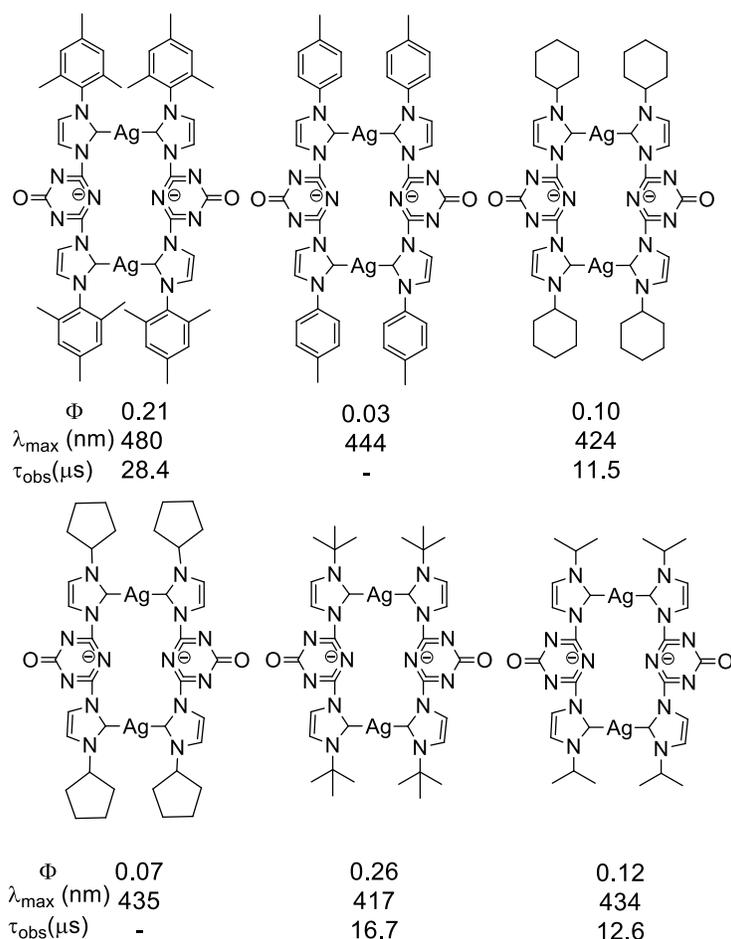


Figura VII.2. Compuestos y actividad fluorescente reportada por Poethig

En 2016, Elie y colaboradores, reportaron una serie de complejos metálicos de NHC-Cu con diversos ligantes de tipo bipyridina, que presentaron propiedades fluorescentes y que los resultados de su caracterización que se muestran en la figura VII.3 cambian significativamente por lo menos en el pico máximo de emisión

que esta entre 420 a 550 nm y que el proceso fluorescente lo asociaron a transiciones π a π^* debidas predominantemente al ligante dipiridinamina [3].

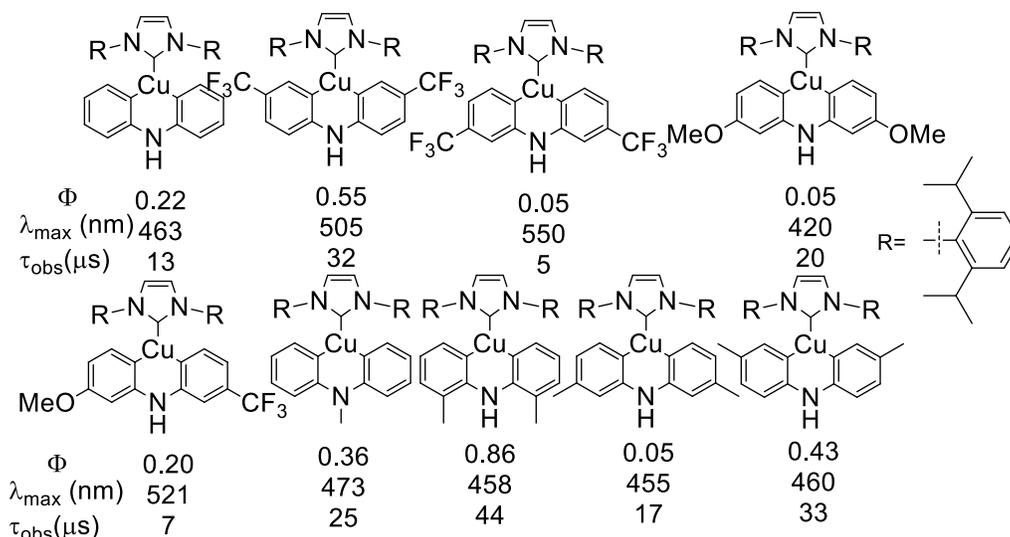


Figura VII.3. Compuestos y actividad fluorescente reportada por Elie

En 2018, Halter y Plenio, estudiaron una sal cuaternaria de imidazolio con un sustituyente cumarina, cambiaron al centro metálico al que estaban unidos e hicieron la comparación de los valores del rendimiento cuántico de la sal cuaternaria y con los complejos metálicos que sintetizaron (Figura VII.4). Como se muestra el ligante libre presenta un valor alto de Φ , mientras que una vez que se coordina al centro metálico, existe un efecto de quenching (desactivación de la actividad fluorescente), debido a la alta energía del HOMO en el metal [5].

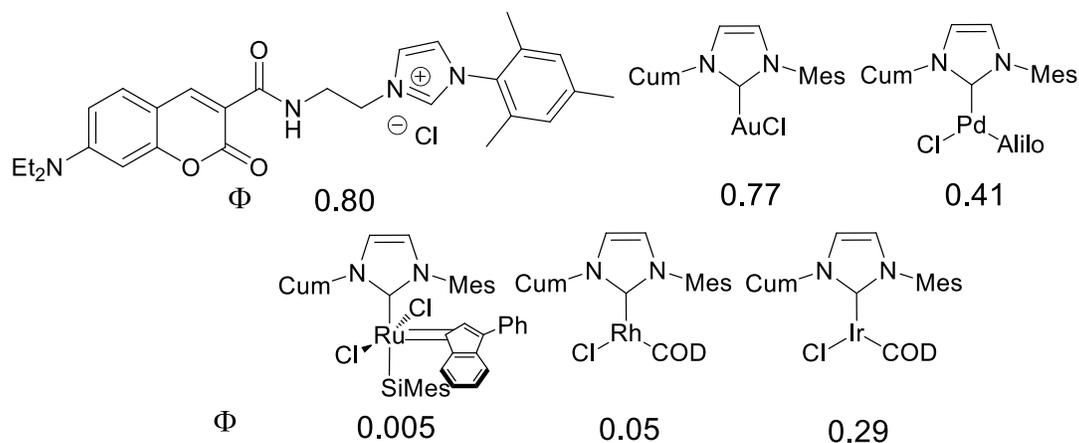


Figura VII.4. Compuestos y actividad fluorescente reportada por Halter

En el 2022 Popov y Plenio, reportaron la síntesis de varios complejos metálicos NHC, en donde estaba unido al imidazol, un grupo denominado BODIPY, que es reconocido en la literatura como un fluoróforo importante; al igual que con Halter en 2018 [5], realizaron el estudio manteniendo el ligante y comparando la actividad fluorescente con los derivados metálicos, reportando que el ligante tenía el valor más grande de Φ , todos los compuestos metálicos reportados (Figura VII.5), presentaron efectos de quenching asociados a procesos de transferencia electrónica fotoinducida. Todos los compuestos emitían en el color rojo ya que el BODIPY era quien influía en esto, lo que se demostró ya que el pico de absorción del BODIPY estaba en 540 nm, mientras que el de los derivados obtenidos estaban entre 535 – 545 nm [4].

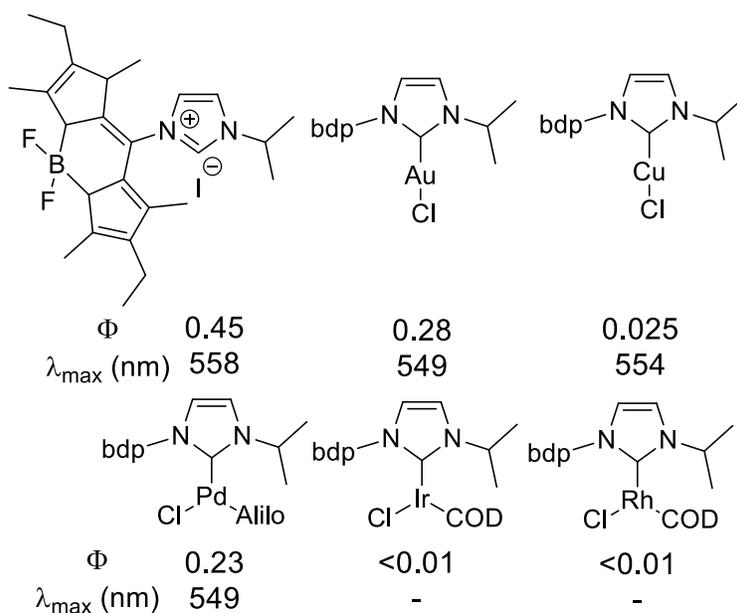


Figura VII.5. Compuestos y actividad fluorescente reportada por Popov

Finalmente, dentro de nuestro grupo de trabajo, en 2023, se sintetizaron dos sales cuaternarias de imidazolio, tanto simétrica como asimétrica (Figura VII.6), en donde el valor del Φ , que se obtuvo de manera indirecta, es decir mediante el uso de un estándar con un Φ conocido, se utilizó sulfato de quinina en una concentración de 0.1 M disuelto en ácido sulfúrico 0.1 M, en donde el sulfato de quinina presentó un

Φ de 0.54, con los resultados mostrados en la figura VII.6. Ambos compuestos emitían en la región verde del espectro visible [6].

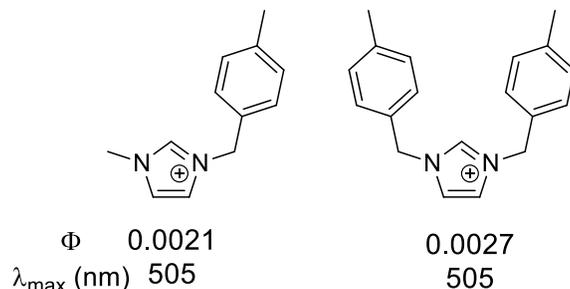


Figura VII.6. Compuestos y actividad fluorescente reportada por Ortiz

VII.2. OBJETIVOS

VII.2.1. Objetivo General del Capítulo

Evaluar las propiedades luminiscentes en solución de los compuestos que presentan actividad fluorescente, a través de la obtención de los espectros de absorción y de emisión, que permitan identificar que tan buenos fluoróforos son.

VII.2.2. Objetivos Específicos del Capítulo

- Determinar el valor del rendimientos cuántico mediante métodos indirectos en solución de los compuestos sintetizados en este trabajo que presentaron fluorescencia.
- Obtener el desplazamiento de Stokes, mediante el uso de los espectros de Emisión y Absorción en solución.
- Calcular el Coeficiente de Extinción Molar (ϵ) mediante el uso de la ecuación de la recta de los espectros de Absorción.

VII.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al analizar las soluciones de algunos de los compuestos sintetizados bajo la luz ultravioleta se pudo observar fluorescencia en algunas de las teofilinas mono-sustituídas en algunas de las sales cuaternarias de xantinió y en los complejos metálicos NHC-M(I) (M=Ag;Au) (Figura VII.1).

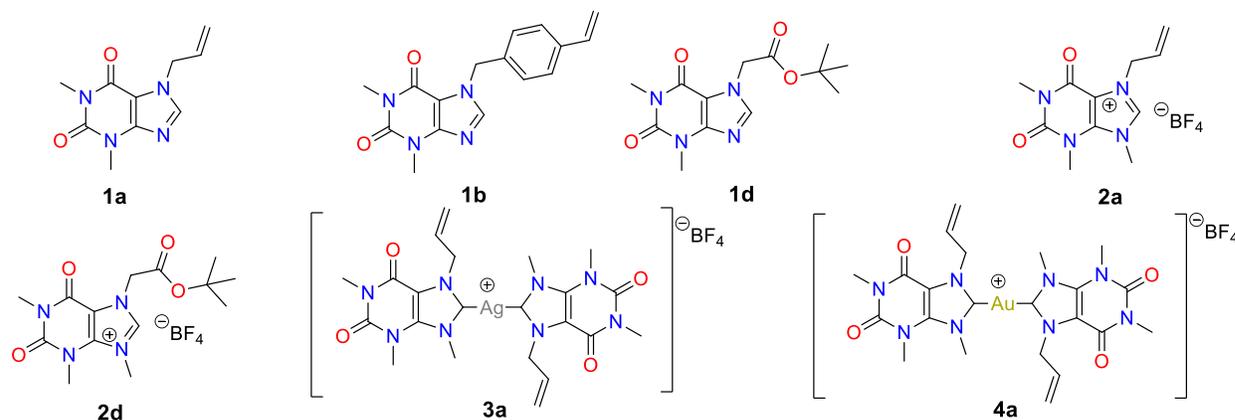


Figura VII.1. Compuestos que presentaron actividad fluorescente

Las propiedades luminiscentes de los compuestos sintetizados con fluorescencia se evaluaron en solución, los compuestos mono-sustituidos se analizaron en 1,2-dicloroetano; las sales cuaternarias y los complejos metálicos se analizaron en CH_3CN . Cabe mencionar que en el caso del compuesto mono-sustituido **1c** y las sales cuaternarias **2c** y **2e**, no presentaron actividad luminiscente, por lo que no se evaluaron.

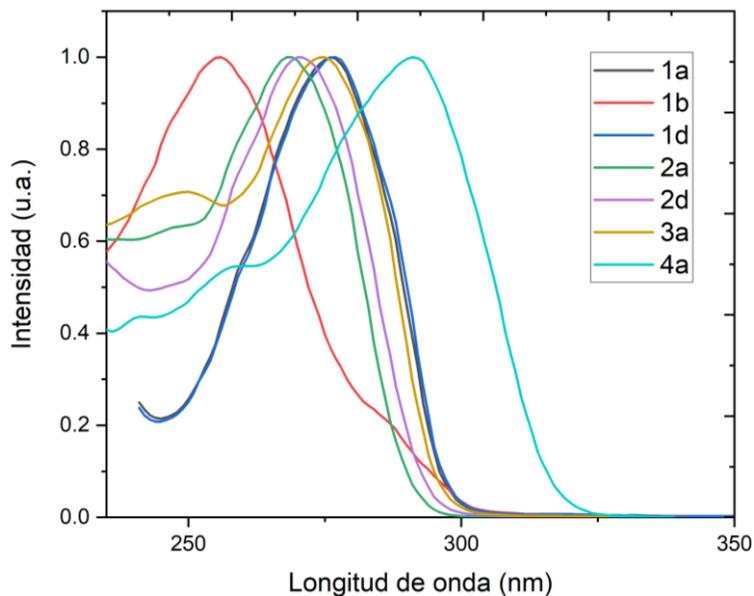


Figura VII.2. Espectros de absorción normalizados de los compuestos sintetizados

En la figura VII.2 se observan los espectros de absorción normalizados para todos los compuestos estudiados, al analizar los espectros es posible observar que el

rango de λ_{Abs} está entre 256 – 291 nm, lo cual puede estar asociado a que ocurren fenómenos similares o relacionados de transición electrónica en los compuestos **1a**, **1d**, **2a**, **2d** y **3a**, mientras que en los compuestos **1b** y **4a**, los procesos pueden ser ligeramente distintos. Aunque no es posible proponer cuál es el tipo exacto de transición electrónica que se lleva a cabo, sí se puede observar que las λ son similares en los cinco compuestos mencionados antes y que por lo tanto necesitan una energía similar para que se lleven a cabo los procesos de excitación electrónica; lo cual podría ser debido a la deslocalización electrónica dentro de los anillos de teofilina. Por lo que al parecer los sustituyentes en ambas series **a** (grupo insaturado) y **b** (*tert*-butilester) parecen no afectar significativamente a la deslocalización, de tal forma que el cromóforo es predominantemente la teofilina. Por otro lado, también se puede ver que el compuesto mono-sustituído con el grupo estireno, **1b**, tiene la banda de menor λ , es decir, de mayor energía para la transición electrónica en el compuesto y que en el extremo contrario el complejo de oro, **4a**, tiene la banda de absorción de mayor λ y por lo tanto de menor energía de todos los compuestos estudiados. Lo que puede relacionarse a que la presencia del fragmento de estireno podría competir con la deslocalización en el anillo de teofilina en **1b** y por lo tanto no podrían conjugarse ambas deslocalizaciones electrónicas, generando el gap energético más grande. Mientras que en el compuesto organometálico de oro, que presenta el gap energético más pequeño, habría una mayor deslocalización de la densidad electrónica entre los dos ligantes NHC de xantino unido al centro metálico (hay que recordar que el complejo de oro es un complejo biscarbénico), lo que generaría la mayor deslocalización electrónica, justificando el gap propuesto.

En la figura VII.3 se muestran los espectros de emisión normalizados de todos los compuestos estudiados, el rango de λ_{Em} está entre 350 – 381 nm, lo que indica que los compuestos emiten en la región Violeta – Azul, la cual es una región de alta energía y que todos los compuestos fluorescen en procesos muy similares.

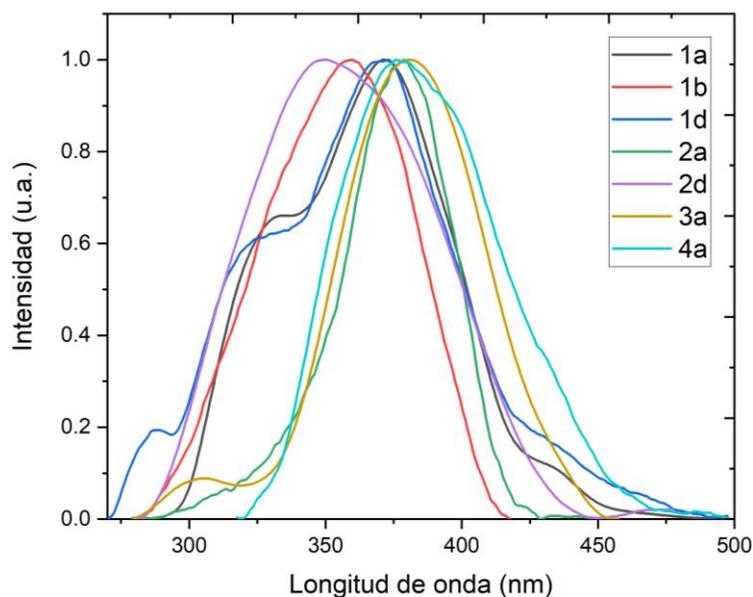


Figura VII.3. Espectros de emisión normalizados de los compuestos sintetizados

VII.3.1. Obtención del Rendimiento Cuántico

La obtención del rendimiento cuántico (Φ), se realizó mediante el método indirecto, el cual consiste en hacer uso de un material estándar con Φ_{std} conocido y realizar la comparación de la emisión de la fluorescencia de la muestra, esto mediante el uso de la ecuación VII.1:

$$\Phi_{muestra} = (\Phi_{std}) * \left(\frac{A_{std}}{A_{muestra}} \right) * \left(\frac{F_{muestra}}{F_{std}} \right) * \left(\frac{\eta_{muestra}}{\eta_{std}} \right)^2$$

Donde:

$\Phi_{muestra}$ = Rendimiento cuántico de la muestra

Φ_{std} = Rendimiento cuántico del estándar

$A_{muestra}$ = Absorbancia de la muestra

A_{std} = Absorbancia del estándar

$F_{muestra}$ = Fluorescencia de la muestra

F_{std} = Fluorescencia del estándar

$\eta_{muestra}$ = Índice de refracción del solvente de la muestra

η_{std} = Índice de refracción del solvente del estándar

Para determinar el valor de Φ de la muestra, primero es necesario obtener el espectro de absorción a una absorbancia de 0.05, posterior a esto se obtienen los espectros de fluorescencia, emisión y excitación, de la muestra, que se observan en la figura VII.4, que corresponden para 7-alil-1,3-dimetilxantina (**1a**).

Una vez obtenido el pico máximo de emisión (λ_{Em}) de la muestra **1a** que fue de 371.5 nm, se procede a elegir un estándar, que de acuerdo con su rango de emisión se seleccionó al antraceno, con rango de emisión de 360 – 480 nm, disuelto en etanol, con un Φ de 0.30. Para obtener el espectro de emisión y realizar el análisis comparativo, se tiene que obtener el espectro de absorción con una absorbancia menor a 0.050, para posteriormente obtener el espectro de emisión y realizar la comparación y obtener el valor de Φ de la muestra. Para el compuesto **1a** se obtuvo un valor de Φ de 0.017 (1.7%), lo que indica un proceso de fluorescencia muy bajo o ineficiente en el compuesto.

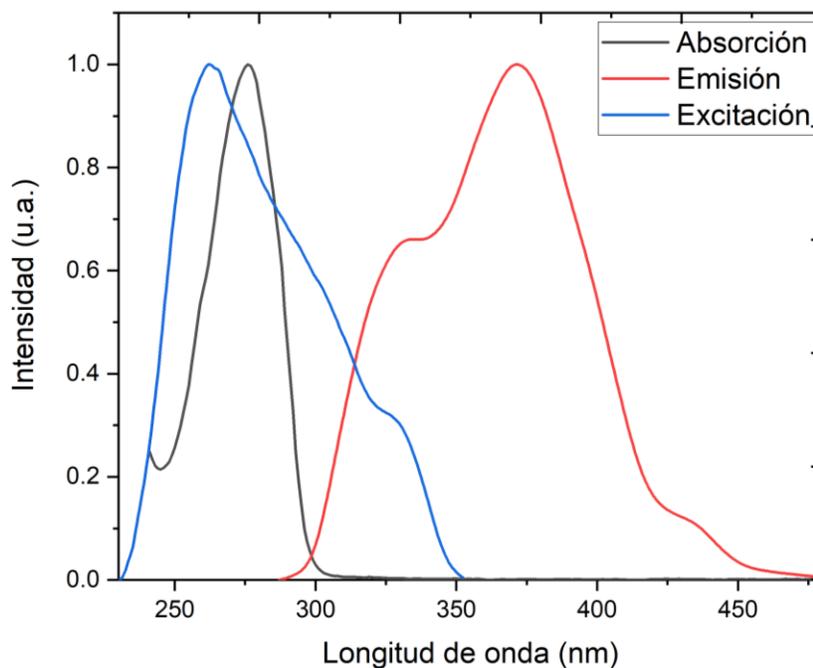


Figura VII.4. Espectros normalizados de Absorción, Emisión y Excitación de **1a** en DCE obtenidos a T.a.

En todos los compuestos que se estudiaron sus propiedades fluorescentes se realizaron procedimientos similares para calcular el Φ , por lo que la información obtenida sólo se resume en la tabla VII.1.

Tabla VII.1. Rendimiento Cuántico(Φ) de los compuestos sintetizados

Compuesto	Solvente	λ_{Em} (nm)	Φ	% Φ	Estándar	Φ_{Std}
1a	DCE	371.5	0.0170	1.70	Antraceno	0.30
1b	DCE	359.5	0.0093	0.93	Naftaleno	0.23
1d	DCE	373.0	0.0683	6.83	Antraceno	0.30
2a	CH ₃ CN	379.0	0.0020	0.20	Antraceno	0.30
2d	CH ₃ CN	350.0	0.0238	2.38	Naftaleno	0.23
3a	CH ₃ CN	381.0	0.0103	1.03	Antraceno	0.30
4a	CH ₃ CN	376.0	0.0082	0.82	Antraceno	0.30

De los resultados mostrados de Φ , dentro de los compuestos mono-sustituidos (**1a-d**) es posible observar que el compuesto **1b** es el que presentó el menor valor (0.0093) y el compuesto **1d** con el sustituyente éster es el que presenta el mejor rendimiento cuántico (de hecho, el mayor Φ de todos los compuestos estudiados). Se debería esperar que **1b** al tener un grupo con mayor deslocalización de densidad electrónica como el fragmento de estireno se podría maximizar el Φ ; sin embargo, hay que considerar que los procesos de emisión dependen de la forma en que la transferencia energética de la molécula se disipa en otros procesos no radiativos como los movimientos moleculares vibracionales, etc. Por lo que el mayor gap energético observado en **1b**, podría significar una mayor competencia de otros procesos con respecto al de fluorescencia, además hay que recordar que en este compuesto se propone la competencia entre los fluoróforos del estireno y de la teofilina

Al pasar de los compuestos mono-sustituidos a las sales cuaternarias de xantinio, se observa una disminución del valor del Φ , tanto en **2a** como en **2d**, lo que se asocia a la densidad electrónica dentro del anillo de imidazolio de las teofilinas estudiadas que puede estar más localizada en el fragmento N-C-N y menos deslocalizada en el resto del esqueleto de la teofilina. Finalmente al comparar la sal cuaternaria **2a** con los complejos metálicos que derivan de esta, **3a** para NHC-Ag(I) y **4a** para NHC-Au(I), se observa un incremento en el valor del Φ , ya que pasa de 0.0020, a 0.0103 en el complejo de plata y a 0.0082 para el complejo de oro, en

donde aunque la deslocalización electrónica está más centrada en el fragmento carbénico como se propuso antes, la presencia de los metales y los dos fragmentos carbénicos (estructuras biscarbénicas en ambos complejos), permiten una deslocalización más grande con la participación activa de los centros metálicos para maximizarla, generando el incremento en el Φ .

VII.3.2. Obtención del Desplazamiento de Stokes

El desplazamiento de Stokes ($\Delta\bar{\nu}$), es la pérdida de energía por efectos no radiativos, por lo que, para obtener este valor se calcula como la diferencia de los números de onda ($\bar{\nu}$) entre los picos de absorción y de emisión, dado en unidades de cm^{-1} . Así, a partir de las λ_{max} obtenidas de los espectros de absorción y emisión se obtienen los valores de los $\bar{\nu}$ y se calcula la diferencia entre ellos. Para los compuestos analizados los picos máximos de absorción y los picos máximos de emisión (λ_{max}), así como sus números de onda ($\bar{\nu}$) y sus diferencias ($\Delta\bar{\nu}$) se muestran en la tabla VII.2.

Tabla VII.2. Datos para obtención del Desplazamiento de Stokes

Compuesto	λ_{Abs} (nm)	$\bar{\nu}_{\text{Abs}}$ (cm^{-1})	λ_{Em} (nm)	$\bar{\nu}_{\text{Em}}$ (cm^{-1})	Desplazamiento Stokes (cm^{-1})
1a	276.0	36232	371.5	26918	9314
1b	256.0	39062	359.5	27816	11246
1d	277.0	36101	373.0	26810	9291
2a	269.0	37175	379.0	26385	10790
2d	270.0	37037	350.0	28571	8466
3a	275.0	36364	381.0	26246	10118
4a	291.0	34364	376.0	26596	7768

Es posible observar que los valores de desplazamiento de Stokes, están en un rango de 7768 a 11246 cm^{-1} , indicando que la pérdida de energía por procesos no

radiativos es considerablemente grande, lo que afecta directamente al rendimiento cuántico de los compuestos, haciendo que los Φ sean muy pequeños.

En general se puede ver que los compuestos con los valores más altos de Φ en la serie estudiada tienen magnitudes menores de desplazamiento de Stokes, compuestos **1a**, **1d**, y **2d**, aunque el compuesto **1d** con la mayor Φ (6.83 %), no es el que tiene la menor $\Delta\bar{\nu}$, ésta la tiene el compuesto **2d**.

VII.3.3. Obtención del Coeficiente de Extinción Molar

Para la determinación del coeficiente de extinción molar (ϵ) de los compuestos sintetizados, que proporciona información cualitativa de los tipos de transiciones electrónicas que se llevan a cabo por la absorción de luz, se llevaron a cabo una serie de espectros de absorción de ultravioleta-visible (UV-Vis) de los compuestos estudiados a diferentes concentraciones con la finalidad de observar los cambios en los valores de absorción, lo que permitió el cálculo de ϵ . En la Figura VII.5 se muestra el estudio para el compuesto **1a**.

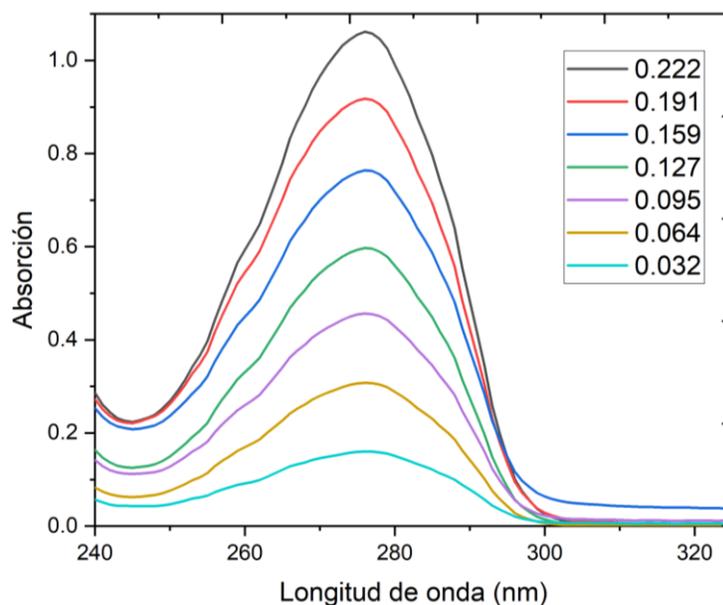


Figura VII.5. Espectros de absorción para el compuesto **1a** a diferentes concentraciones (mM)

Para el compuesto 7-alil-1,3-dimetilxantina (**1a**), se diluyeron 70.0 mg del compuesto en 1,2-dicloroetano y se diluyeron en un matraz aforado de 10.00 mL,

[C₀]= 31.78 mM, posteriormente, a partir de la solución inicial, se prepararon 7 disoluciones a diferentes concentraciones (0.222, 0.191, 0.159, 0.127, 0.095, 0.064, 0.032 mM) las cuales fueron aforadas a 5.00 mL, las cuales permitieron obtener los espectros de UV-Vis y los valores de absorbancia (Figura VII.5).

A partir de los datos obtenidos (Tabla VII.3), se graficó las absorbancias vs las concentraciones utilizadas y se realizó el ajuste lineal de los datos, de la ecuación de la recta obtenida (Figura VII.6) se obtiene el valor de ϵ , el cual es equivalente al valor de la pendiente de la recta. Para el compuesto **1a**, se encontró un valor de ϵ de 4753 L mol⁻¹ cm⁻¹.

Tabla VII.3. Valores de Absorbancia a diferentes concentraciones para **1a**

Muestra	Absorbancia	Concentración [mM]
1	1.058	0.222
2	0.915	0.191
3	0.763	0.159
4	0.596	0.127
5	0.455	0.095
6	0.307	0.064
7	0.160	0.032

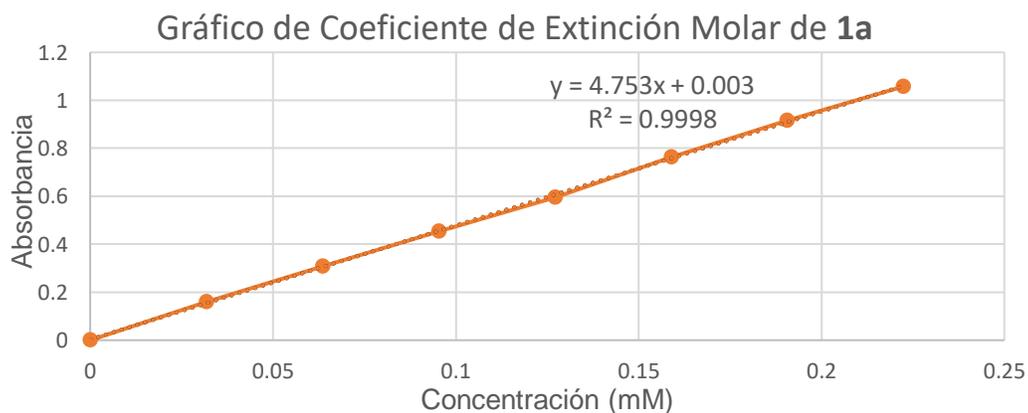


Figura VII.6. Gráfico de Coeficiente de Extinción Molar para el compuesto **1a**

Todos los valores de ϵ , de la serie de compuestos analizados fueron determinados utilizando procedimientos similares, por lo que los resultados obtenidos de los ϵ , se resumen en la tabla VII.4.

Tabla VII.4. Coeficientes de Extinción Molar para los compuestos sintetizados.

Compuesto	λ_{Abs} (nm)	C_0 [mM]	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
1a	276.0	31.78	4753.0
1b	256.0	3.37	27569.0
1d	277.0	11.89	7729.8
2a	269.0	21.73	8509.8
2d	270.0	17.67	9184.2
3a	275.0	10.56	16011.0
4a	291.0	8.77	11809.0

Como se puede observar en la tabla VII.4, los valores de ϵ están en un rango entre 4753 a 27569 L mol⁻¹ cm⁻¹, de forma general se puede observar que todos los valores se encuentran alrededor o más grandes que 10,000 L mol⁻¹ cm⁻¹, con excepción de **1a**, lo que podría deberse a bandas de transferencia electrónica entre orbitales $\pi \rightarrow \pi^*$ en cromóforos con conjugación y deslocalización electrónica, ya que se sabe que bandas con λ_{max} de 220-250 nm y que tienen ϵ de 10,000 a 30,000 L mol⁻¹ cm⁻¹, se asocian a la banda "K" en dobles enlaces conjugados [7].

Así en nuestros compuestos, si bien todos absorben significativamente la luz a una longitud de onda determinada, existen dos compuestos con valores muy grandes, el primero para el compuesto **1b**, que tiene un coeficiente de 27569 L mol⁻¹ cm⁻¹ (el más grande de todos los compuestos estudiados), y que puede ser asociado a la presencia del fragmento de estireno y a la conjugación del doble enlace y del anillo aromático presentes en el compuesto, lo cual también podría estar relacionado con el desplazamiento de Stokes muy grande que presentó, lo que indica que **1b** absorbe fácilmente la energía a través del fragmento de estireno más que del fragmento de teofilina y que libera la energía en procesos preferentemente no radiativos en lugar de procesos de luminiscencia.

El segundo compuesto que presenta un valor muy grande de ϵ es el compuesto **3a**, con un coeficiente de $16011 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, por lo que también puede ser asociado a las transiciones entre orbitales $\pi \rightarrow \pi^*$. Dicho compuesto, aunque presenta un valor relativamente alto de rendimiento cuántico (0.0103), también presenta un valor alto del Desplazamiento de Stokes ($\Delta\bar{\nu} = 10118 \text{ cm}^{-1}$), donde existe un proceso de emisión más alto, aunque a la par siguen existiendo fenómenos no radiativos que liberan la mayor cantidad de energía que puede absorber este compuesto.

En el caso del compuesto **1a** que tiene el menor valor de ϵ , $4753 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ de todos los compuestos estudiados ($\Delta\bar{\nu} = 9314 \text{ cm}^{-1}$) y que de acuerdo a la literatura podrían ser debidas a las transiciones nuevamente entre orbitales $\pi \rightarrow \pi^*$, pero ahora asociados a la presencia de transiciones de dobles enlaces no conjugados que tienen bandas de absorción de λ_{max} de 180 a 220 nm con ϵ de 2000 a $6000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [7] conocidas como bandas "E" (etilénicas), lo que permite soportar la propuesta de que el doble enlace en **1a** no entra en conjugación con los anillos de teofilina, lo que ocasiona a su vez una menor posibilidad de tener procesos efectivos de luminiscencia.

VII.4. CONCLUSIONES

- De acuerdo con el rendimiento cuántico determinado para los compuestos sintetizados, se observa que presentan actividad fluorescente en un intervalo de 0.0020 – 0.00683 (0.20 – 6.83%), estos valores de fluorescencia son menos en comparación a lo reportado en la literatura para algunos otros derivados de imidazol.
- Los valores de desplazamiento de Stokes, permiten corroborar que la energía liberada en gran medida en procesos no radiativos, lo cual podría asociarse a un bajo valor de rendimiento cuántico por efectos de quenching.
- A partir de los datos del coeficiente de extinción molar se permitió corroborar que las moléculas sintetizadas son moléculas que tienen capacidad para absorber altamente la energía a longitudes de onda característica.

- A partir de toda la información de la actividad luminiscente de los compuestos, es posible decir que, en compuestos derivados de teofilina, la actividad fluorescente depende directamente de la deslocalización electrónica en la teofilina y en conjugación que pudiera aportar los grupos funcionales sustituyentes o los átomos metálicos presentes en el compuesto.

VII.5. REFERENCIAS

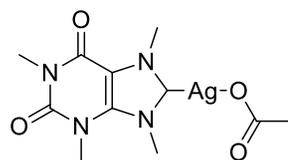
- [1] Hu, J., Bai, S., Yeh, H., Young, D., Chi, Y. & Hor, T. (2011). *N*-heterocyclic carbene Pt(II) complexes from caffeine; synthesis, structures and photoluminescent properties. *Dalton Transactions*. (40) 4402 - 4406
- [2] Poethig, A. & Strassner, T. (2011). Neutral Dinuclear Silver(I)-NHC Complexes: Synthesis and Photophysics. *Organometallics*. (30) 6674 - 6684
- [3] Elie, M., Sguerra, F., Di-Meo, F., Weber, M., Marion, R., Grimault, A., Lohier, J., Stallivieri, A., Bosseau, A., Pansu, R., Ranaud, J., Costa, R., Linares, M., Hamel, M. & Gaillard, S. (2016). Designing NHC-Copper(I) dipiridilamine Complexes for Blue Light-Emitting Electrochemical Cells. *ACS Applied Materials & Interfaces*. (8) 14678 - 14691
- [4] Popov, S. & Plenio, H. (2022). Ligand Exchange Triggered Photosensitizers – Bodipy Tagged NHC-Metal Complexes for Conversion of $^3\text{O}_2$ to $^1\text{O}_2$. *European Journal of Inorganic Chemistry*. (27).
- [5] Halter, O. & Plenio, H. (2018) Fluorescent Dyes in Organometallic Chemistry: Coumarin Tagged NHC-Metal Complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry*. (25).2935 – 2943.
- [6] Ortiz, F. (2023) Síntesis de carbenos NHC de Ag(I) derivados de sales de imidazolio con propiedades fluorescentes (Tesis de licenciatura) Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México
- [7] División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, de la Universidad de Guanajuato (s.f.) *Elucidación estructural: espectroscopía ultravioleta-visible*. http://www.dcne.ugto.mx/respaldo1/Contenido/MaterialDidactico/QuimicaBioinorganica/3._%20Tutorial_espectroscopia._Espectroscopia_Ultra_violeta-visible.pdf.

VIII. PRUEBAS BIOLÓGICAS

VIII.1. ANTECEDENTES

Para realizar pruebas biológicas antibacterianas de compuestos químicos, existen muchas metodologías, pero en la literatura son consistentes 2 métodos reportados, los cuales fueron abordados previamente en las generalidades. Estos son el método de difusión de disco Kirby-Bauer, en el que se mide el halo de inhibición en diversos volúmenes de inyección y el método de concentración mínima inhibitoria (MIC), el cual consiste en encontrar la concentración donde no exista un crecimiento bacteriano apreciable. En la mayoría de pruebas biológicas se utilizan estos métodos, ya sea alguno en particular o los dos de forma paralela.

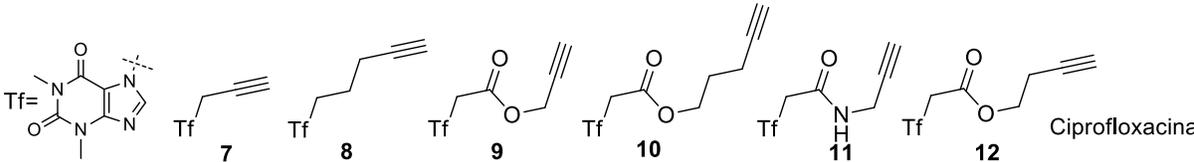
En 2006, Kascatan y colaboradores, realizaron la síntesis de un complejo metálico de NHC-Ag(I) derivado de cafeína, el cual fue probado con diferentes bacterias mediante el método de MIC, mostrando resultados interesantes (Figura VIII.1). Las pruebas se realizaron en 2 organismos: *Gram negativos* (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*) en diversas cepas, buscando su actividad en patógenos del tracto respiratorio en pacientes con fibrosis quística. Evaluaron la actividad por MIC de la sal cuaternaria de xantinio de partida, pero presentaba valores MIC de 100 mg/mL, por lo que no se probaron en el estudio con las cepas. De los estudios de las cepas utilizadas para *Pseudomonas aeruginosa* se incluye una cepa estándar (27853-ATCC), una cepa invasiva a la córnea (6294), una cepa aislada de la mucosa en la fibrosis quística (FRD1) y una cepa aislada de una zona sin mucosa en fibrosis quística (PAJG3). Para *Escherichia coli* se usaron dos cepas, la primera era una cepa susceptible (J53) y una cepa con resistencia a la plata (J53-PMG101) y finalmente se evaluó su actividad frente al complejo *Burkholderia cepacia*, teniendo valores de MIC de 2-6 µg/mL [1].



<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Escherichia coli</i>		Complejo <i>Burkholderia cepacia</i>	
Cepa	MIC(µg/mL)	Cepa	MIC(µg/mL)	Cepa	MIC(µg/mL)
27853-ATCC	4	FRD1	1	J53	1
6294	6	PAJG3	1	J53+ pMG101	<5000
					2 - 6

Figura VIII.1. Actividad antimicrobiana por MIC reportada por Kascatan.

En 2016, Ruddarraju y colaboradores sintetizaron tres grupos de compuestos, en el primer grupo se incluían solamente derivados monosustituidos de teofilina, a los cuales se hizo el estudio mediante el método MIC en 2 bacterias *Gram positivas*, *Staphylococcus aureus* (ATCC25923) y *Bacillus cereus* (ATCC10876), así como en 2 bacterias *Gram negativas*, *Escherichia coli* (ATCC25922) y *Pseudomonas aureoginosa* (ATCC10145) y los compararon con el antibiótico ciprofloxacina con MIC conocido (Figura VIII.2). Del primer grupo se observó que tuvieron valores interesantes con las diversas bacterias; en *S. aureus* tuvieron la misma efectividad que el antibiótico los compuestos 8 y 9, 0.03125 $\mu\text{g/mL}$, mientras que 11 presentó mejor actividad, con un valor de MIC de 0.0156 $\mu\text{g/mL}$, el resto de compuestos tuvieron actividades moderadas en MIC de rango de 0.0625 a 0.5 $\mu\text{g/mL}$; en el caso de *B. cereus*, los compuestos sintetizados no tuvieron mejor actividad que el antibiótico, 0.0156 $\mu\text{g/mL}$, ya que estaban en un rango de 0.0625 – 0.125 $\mu\text{g/mL}$; en *E. coli* los compuestos 9 y 11 presentaron la misma actividad que el antibiótico, 0.0625 $\mu\text{g/mL}$, mientras que en el resto de compuestos tuvieron un valor de 0.125 $\mu\text{g/mL}$; finalmente en *P. aureoginosa* los compuestos 10, 11 y 12 presentaron un mismo valor de MIC que el antibiótico, 0.0625 $\mu\text{g/mL}$, mientras que el resto obtuvieron un MIC de 0.125 $\mu\text{g/mL}$.^[2]

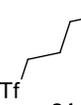
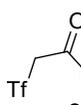
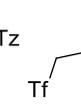
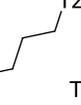
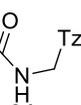


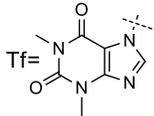
Bacteria	7	8	9	10	11	12	Ciprofloxacina
<i>S. aureus</i>	0.0625	0.03125	0.03125	0.5	0.0156	0.0625	0.03125
<i>B. cereus</i>	0.125	0.125	0.125	0.0625	0.0625	0.125	0.0156
<i>E. coli</i>	0.125	0.125	0.0625	0.125	0.0625	0.125	0.0625
<i>P. aureoginosa</i>	0.125	0.125	0.125	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625

Figura VIII.2. Actividad antimicrobiana por el método MIC de derivados insaturados de teofilina

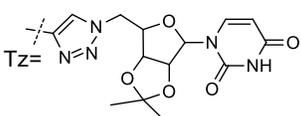
El segundo grupo de compuestos que reportó Ruddarraju, eran derivados monosustituidos de teofilina que se encontraban unidos a triazoles funcionalizados con un nucleósido (Figura VIII.3). Se realizaron los mismos estudios bajo las mismas condiciones, es decir, mismas bacterias y el mismo antibiótico; en *S. aureus* tuvieron la misma efectividad que el antibiótico los compuestos 22, 24 y 26, 0.03125 $\mu\text{g/mL}$,

el resto de compuestos tuvieron actividad moderada en MIC de rango de 0.0625 a 0.5 $\mu\text{g/mL}$; mientras que en el caso de *B. cereus* los compuestos 21 y 26 tuvieron la misma actividad que el antibiótico, 0.0156 $\mu\text{g/mL}$, para los demás compuestos el MIC estaba en un rango de 0.03125 – 0.125 $\mu\text{g/mL}$; en *E. coli* el compuesto 26 presentó la misma actividad que el antibiótico, 0.0625 $\mu\text{g/mL}$, el compuesto 21 presentó mejor actividad con un valor de MIC de 0.03125 $\mu\text{g/mL}$, y el resto de compuestos tuvieron un valor MIC en un rango de 0.125 a 0.5 $\mu\text{g/mL}$. Finalmente, en *P. aureoginosa* los compuestos 21 y 22 presentaron mejor actividad con un MIC de 0.03125 $\mu\text{g/mL}$ que el antibiótico, 0.0625 $\mu\text{g/mL}$, mientras que el resto de compuestos registraron un MIC de 0.125 $\mu\text{g/mL}$.^[2]

							Ciprofloxacina ^a
Bacteria							
<i>S. aureus</i>	0.5	0.0625	0.03125	0.125	0.03125	0.03125	0.03125
<i>B. cereus</i>	0.03125	0.0156	0.125	0.03125	0.125	0.0156	0.0156
<i>E. coli</i>	0.125	0.03125	0.125	0.125	0.5	0.0625	0.0625
<i>P. aureoginosa</i>	0.03125	0.0625	0.0625	0.03125	0.125	0.125	0.0625



Tf=

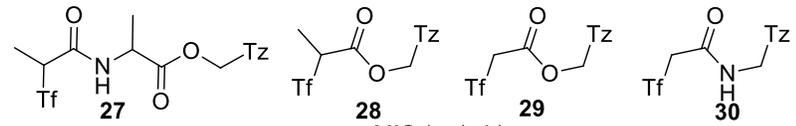


Tz=

Figura VIII.3. Actividad antimicrobiana por el método MIC de derivados triazólicos de teofilina

Ruddarraju reportó un tercer grupo en estudio que era similar al segundo, es decir, solo se cambia un fragmento del nucleosido (Figura VIII.4); en este grupo el compuesto 27 mostró la misma efectividad que el antibiótico para *S. aureus*, 0.03125 $\mu\text{g/mL}$, el compuesto 28 presentó mejor actividad con un valor de 0.0156 $\mu\text{g/mL}$ y el resto de compuestos tuvieron actividad moderada en MIC de 0.0625 $\mu\text{g/mL}$. En el caso de *B. cereus* ningún compuesto presentó la misma actividad que el antibiótico, 0.0156 $\mu\text{g/mL}$, debido a que sus valores de MIC estaban en un rango de 0.03125 – 0.125 $\mu\text{g/mL}$; en *E. coli* se observó algo similar, ningún compuesto presentó la misma actividad que el antibiótico, 0.0625 $\mu\text{g/mL}$, debido a que tuvieron valores MIC en un rango de 0.125 a 0.5 $\mu\text{g/mL}$: Finalmente en *P. aureoginosa* los compuestos 27, 29 y 30 presentaron un mismo valor de MIC que el antibiótico,

0.0625 $\mu\text{g/mL}$ y solo el compuesto 28 presentó mejor actividad con un MIC de 0.03125 $\mu\text{g/mL}$ [2].



Bacteria	27	28	29	30	Ciprofloxacina
<i>S. aureus</i>	0.03125	0.0156	0.0625	0.03125	0.03125
<i>B. cereus</i>	0.03125	0.0625	0.0625	0.125	0.0156
<i>E. coli</i>	0.125	0.125	0.125	0.5	0.0625
<i>P. aureoginosa</i>	0.0625	0.03125	0.03125	0.0625	0.0625

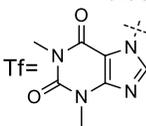
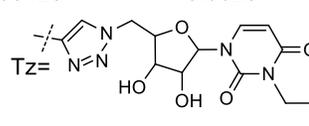
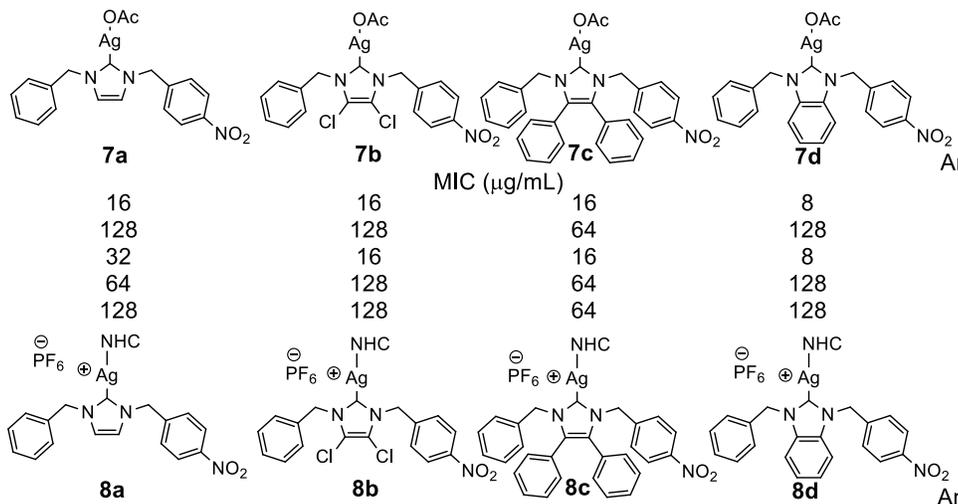
Tf =  Tz = 

Figura VIII.4. Actividad antimicrobiana por el método MIC de derivados triazólicos de teofilina

En 2017, Shahini y colaboradores, realizaron la síntesis de dos grupos de carbenos NHC-Ag(I), el primer carbeno era un especie monocarbénica derivada del hexafluorofosfato de 3-bencil-1-(4-nitrobenzil)imidazolio, donde variaban los sustituyentes en las posiciones 4 y 5. Realizaron el estudio en 5 bacterias, 2 gram positivas (*S. aureus* y *B. subtilis*) y 3 gram negativas (*E. coli*, *S. sonnei* y *S. typhi*) por MIC (Figura VIII.5) y por Kirby-Bauer (Figura VIII.6).^[3]



Bacteria	7a	7b	7c	7d	Ampicilina
<i>S. aureus</i>	16	16	16	8	<0.5
<i>B. subtilis</i>	128	128	64	128	<0.5
<i>E. coli</i>	32	16	16	8	<0.5
<i>S. sonnei</i>	64	128	64	128	<0.5
<i>S. typhi</i>	128	128	64	128	<0.5

Bacteria	8a	8b	8c	8d	Ampicilina
<i>S. aureus</i>	16	16	16	16	<0.5
<i>B. subtilis</i>	128	64	64	128	<0.5
<i>E. coli</i>	64	16	8	64	<0.5
<i>S. sonnei</i>	64	64	64	64	<0.5
<i>S. typhi</i>	128	128	64	128	<0.5

Figura VIII.5. Estudio de actividad antimicrobiana por MIC de NHC-Ag

Al analizar el método MIC, se observa que ningún compuesto sintetizado presenta una mejor actividad que el antibiótico de referencia ($<0.5 \mu\text{g/mL}$), pero todos los resultados son interesantes, debido a que existen bacterias que si son susceptibles a los compuestos, tal es el caso de *S. aureus*, en donde sus valores de MIC son de $16 \mu\text{g/mL}$ en todos los compuestos, excepto en **7d** que es de $8 \mu\text{g/mL}$; en *E. coli* se ven resultados intermedios de MIC mientras que en el resto de compuestos se observó una baja actividad. Por otro lado, en el método de Kirby-Bauer, destaca la actividad en *S. aureus*, debido a que algunos compuestos tienen actividad similar a la del antibiótico, tal es el caso del compuesto **7c**, aunque también destacan los compuestos **7b**, **7d**, **8b**, **8c** y **8d** con actividad moderada; en *E. coli* destacan los mismos compuestos con actividad moderada y en el resto de bacterias se observa una baja actividad [3].

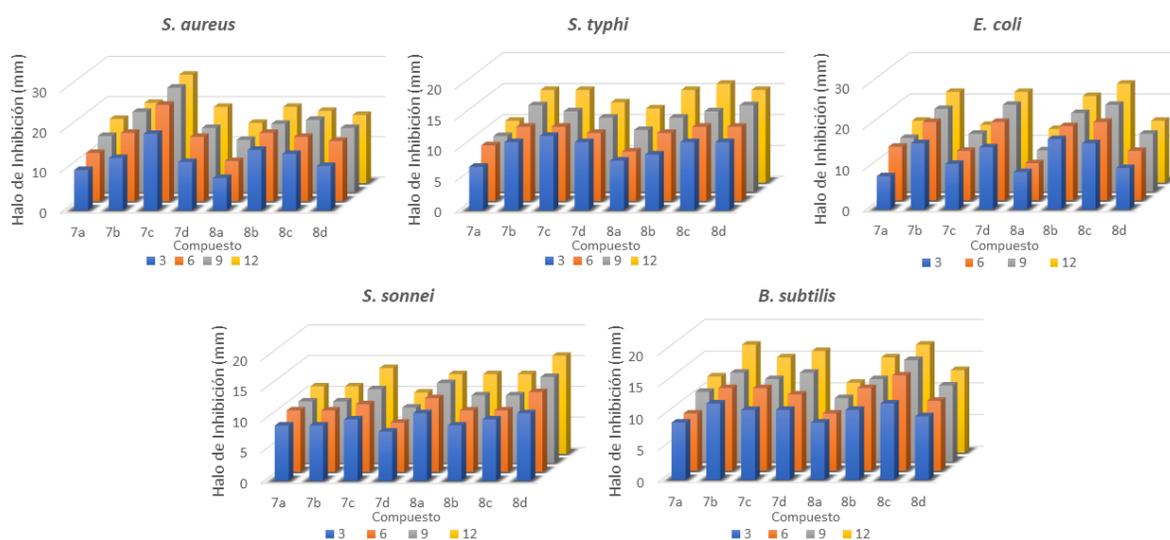


Figura VIII.6. Estudio de actividad antimicrobiana por Kirby-Bauer de NHC-Ag

Dentro de nuestro grupo de investigación, se ha reportado la actividad antibacteriana de diversos complejos metálicos NHC. En 2022 se reportaron las pruebas biológicas de dos complejos metálicos, el compuesto **2** que tenía una estructura dimérica monocarbénica de NHC-Ag(I) y **3a** un monocarbénico de oro (Figura VIII.7). El estudio antimicrobiano se realizó utilizando el método Kirby-Bauer (Figura VIII.8) mediante la evaluación de dos bacterias gram positivas (*S. aureus* y *B. subtilis*) y dos bacterias gram negativas (*P. aeruginosa* y *E. coli*) [4].

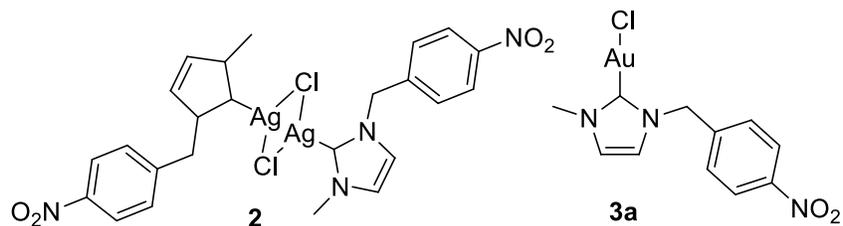


Figura VIII.7. Compuestos sintetizados en 2022

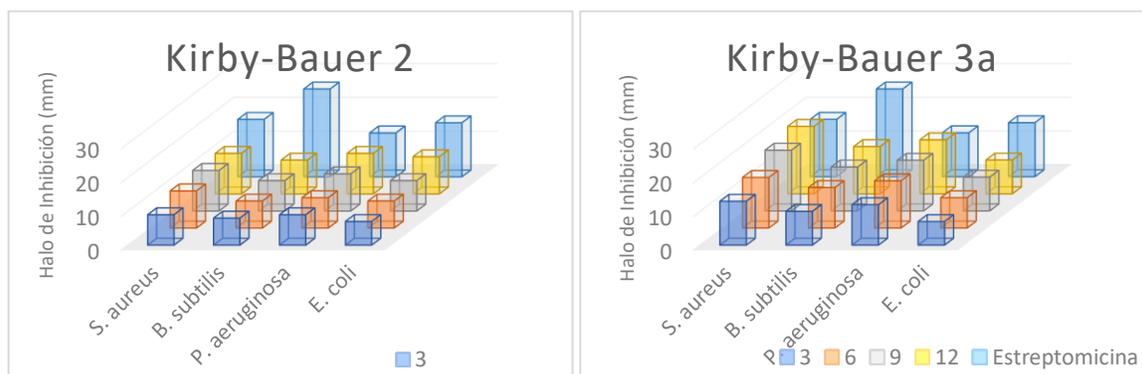


Figura VIII.8. Estudio de actividad antimicrobiana por Kirby-Bauer

La actividad de los compuestos sintetizados se comparó frente a la estreptomicina como antibiótico de referencia, reportando que el compuesto **3a** presentó una mejor actividad que el antibiótico, al utilizar 12 μL (equivalente a 5.74 μg Ag y 8.41 μg de oro) en *S. aureus* y en *P. aeruginosa*, ya que el antibiótico generó un halo de inhibición de 17 y 13 mm, mientras que el complejo de oro generó halos de 20 y 16 mm respectivamente; en las otras dos bacterias, los compuestos presentaron actividad moderada/baja [4].

En 2023 se reportó la síntesis y el estudio de actividad antibacteriana de dos complejos metálicos NHC, el primero un monocarbena de plata(I) y el segundo compuesto un monocarbena NHC-Au(I) (Figura VIII.9). El estudio antimicrobiano, se realizó nuevamente bajo el método Kirby-Bauer (Figura VIII.10) evaluando las mismas bacterias gram positivas (*S. aureus* y *B. subtilis*) y dos bacterias gram negativas (*P. aeruginosa* y *E. coli*) [5].

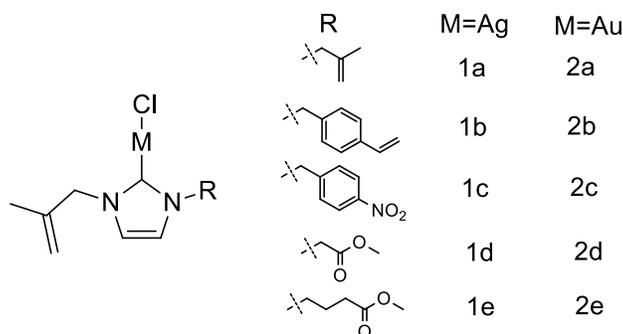


Figura VIII.11. Complejos sintetizados y estudiados por el método Kirby-Bauer en 2023

De los compuestos estudiados existen algunos que destacan, para la bacteria *S. aureus*, se observa mejor actividad que el antibiótico en los compuestos **2a** y **2d**, desde 3 μ L, en los compuestos **2c** y **2e** desde 6 μ L, en los compuestos **1a**, **1d** y **2b** desde 12 μ L. Para *E. faecalis*, destacan los compuestos **1a**, **1d**, **2b** y **2e** desde 12 μ L; para *P. aeruginosa* destaca el compuesto **1a** desde 6 μ L, el compuesto **1d** desde 12 μ L; para *E. coli* destacan los compuestos **1a** y **1d** a partir de 12 μ L; finalmente para *S. typhi* el compuesto **2a** desde 6 μ L, a los compuestos **2c** y **2d** desde 9 μ L y los compuestos **1a**, **1d**, **2b** y **2e** desde 12 μ L. El resto de compuestos tiene una actividad moderada frente a las distintas bacterias, pero los compuestos que se mencionaron, son aquellos que presentan la mejor actividad en todos los sintetizados y estudiados hasta el momento dentro del grupo de trabajo [6].

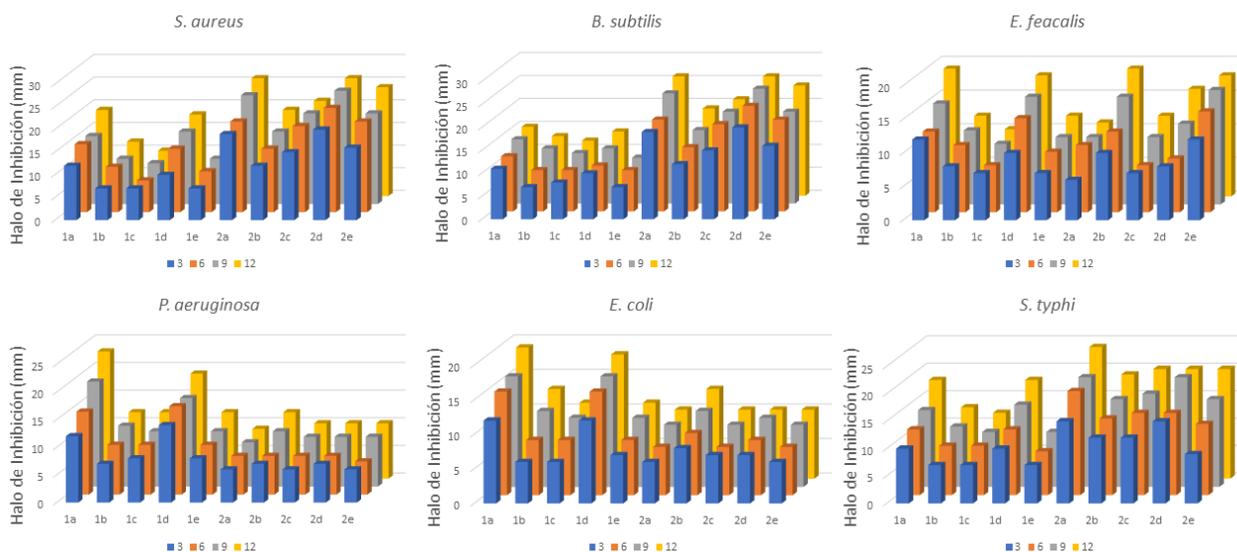


Figura VIII.12. Estudio de actividad antimicrobiana por Kirby-Bauer

VIII.2. OBJETIVOS

VIII.2.1. Objetivo General del Capítulo

Evaluar la actividad antibacteriana de los compuestos carbénicos de plata (I) y oro (I) sintetizados, a partir del estudio frente a bacterias gram positivas y gram negativas.

VIII.2.2. Objetivos Específicos del Capítulo

- Realizar los estudios de actividad antibacteriana a partir del método de difusión de disco Kirby-Bauer y compararlo con estreptomycin.
- Estudiar la actividad antibacteriana mediante el método de concentración mínima inhibitoria por dilución.

VIII.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Debido a que existían reportes en la literatura donde se observó que sales cuaternarias de xantínico o compuestos mono-sustituidos de teofilina presentaban actividad antibacteriana, se hizo el estudio a **1a**, **1b**, **1c**, **2a** y **2d** con una concentración de 800 $\mu\text{g/mL}$ en DMSO por el método de Kirby-Bauer, para identificar visualmente si existía o no actividad antibacteriana a partir del halo de inhibición que se esperaba observar, pero el resultado fue nulo, por lo que el estudio de la actividad antibacteriana por ambos métodos, solo se realizó para los complejos metálicos NHC-Ag(I) (**3a**) y NHC-Au(I) (**4a**) (Figura VIII.13).

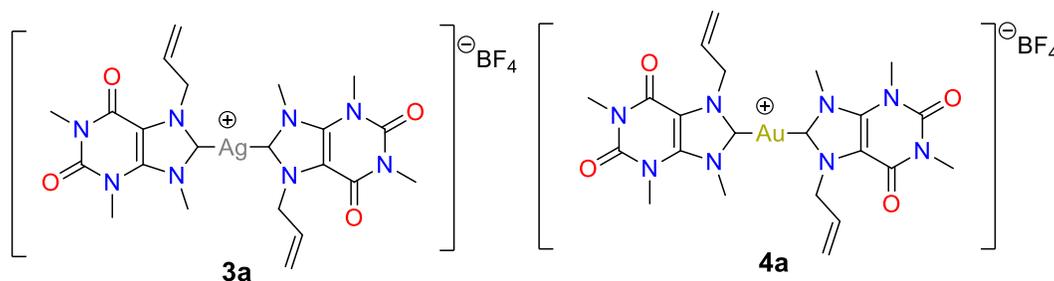


Figura VIII.13. Compuestos con propiedades antimicrobianas

Para el método Kirby-Bauer, se hizo uso de Estreptomicina impregnada en un disco con concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$ y para el método MIC, se utilizó una solución de Estreptomicina en agua destilada con concentración de 64 $\mu\text{g/mL}$. Se utilizaron soluciones de AgNO_3 y $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ como estándar para analizar la actividad del metal a partir de otras fuentes de Ag y Au, se prepararon soluciones con concentración de 800 $\mu\text{g/mL}$ respecto al compuesto en DMSO.

Para ambos métodos, se evaluó la actividad frente a 4 bacterias: 2 gram positivas, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*); 2 gram negativas, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Escherichia coli* (*E. coli*).

VIII.3.1. Método de Concentración Mínima Inhibitoria

La evaluación antibacteriana por el método de la concentración mínima inhibitoria (MIC), se realizó en un caldo nutritivo Müller-Hinton [7]; para realizar el estudio se parte de una concentración inicial del compuesto a evaluar de 800, 600, 400 y 200 $\mu\text{g/mL}$ en DMSO. Las pruebas por este método se realizan en tubos de ensayo con 4.8 mL de caldo nutritivo MH, seguido a esto se adicionan 100 μL de la bacteria ajustada a un McFarlane de 0.5, equivalente a 10^8 UFC/mL, y se adicionan 100 μL del compuesto a evaluar, del antibiótico, del DMSO o de la fuente de metal, según sea el caso, después de la adición, se homogeniza la mezcla y posterior a esto, los tubos se llevan a incubar por 24 h a 37°C . El análisis de resultados consiste en analizar visualmente si las soluciones dentro de los tubos se observan turbias o transparentes, es decir, si la solución se observa transparente significa que el compuesto estudiado ha presentado inhibición antibacteriana y se ha alcanzado o sobrepasado la MIC, mientras que, si se observa turbia indica el crecimiento bacteriano y con la concentración del compuesto utilizado no presenta actividad inhibitoria o todavía no se ha alcanzado la MIC.

Para el compuesto **3a**, se hicieron 3 experimentos con el método MIC; en el primer experimento se utilizaron soluciones de concentración de 200, 400, 600 y 800 $\mu\text{g/mL}$ del compuesto, en donde se observó que en las cuatro bacterias analizadas existía inhibición desde 200 $\mu\text{g/mL}$, por lo que se realizó otra corrida. En el segundo experimento se partió de soluciones con concentraciones de 50, 100 y 150 $\mu\text{g/mL}$,

dando como resultados que en *P. aeruginosa*, *E. coli* y *B. subtilis* se observó inhibición desde 100 $\mu\text{g/mL}$, (con 50 $\mu\text{g/mL}$ se observa crecimiento bacteriano), mientras que para *S. aureus*, no se observó inhibición del crecimiento bacteriano en ninguna de las 3 concentraciones usadas. En el tercer experimento, para *P. aeruginosa*, *E. coli* y *B. subtilis* se probaron soluciones de concentración de 60, 70, 80 y 90 $\mu\text{g/mL}$, mientras para *S. aureus* se usaron de 160, 170, 180 y 190 $\mu\text{g/mL}$, dando como resultado que para *P. aeruginosa*, *E. coli* y *B. subtilis* se observó que no existió inhibición del crecimiento bacteriano en ninguna de las concentraciones utilizadas, es decir, en las 4 se observaba turbidez indicando el crecimiento bacteriano, para *S. aureus*, se observó que a partir de la solución de 160 $\mu\text{g/mL}$ ya existe inhibición. En conclusión, el MIC para *P. aeruginosa*, *E. coli* y *B. subtilis* es de 100 $\mu\text{g/mL}$, mientras que para *S. aureus*, el MIC es de 160 $\mu\text{g/mL}$ (Figura VIII.14)



Figura VIII.14. Prueba final para determinar MIC en NHC-Ag(I) (3a)
a) *B. subtilis*; b) *S. aureus*; c) *E. coli*; d) *P. aeruginosa*

Para el compuesto de **4a**, se realizó la prueba MIC 2 veces, en la primera vez se usaron soluciones de concentración de 100, 200, 400, 600 y 800 $\mu\text{g/mL}$, el primer resultado fue que para *P. aeruginosa* y *S. aureus* en 200 $\mu\text{g/mL}$ se observó inhibición bacteriana, mientras que para *E. coli* y *B. subtilis*, hay inhibición a partir

de 400 $\mu\text{g/mL}$, por lo que en la segunda corrida se utilizaron soluciones del compuesto en concentraciones de 140, 150 y 160 $\mu\text{g/mL}$ para *P. aeruginosa* y *S. aureus*, mientras que para *E. coli* y *B. subtilis*, se usaron soluciones de 250, 300 y 350 $\mu\text{g/mL}$; los resultados de estas pruebas mostraron que para *P. aeruginosa* y *S. aureus* no se observó inhibición en ninguna de las 3 concentraciones utilizadas, para *B. subtilis* no se observó inhibición en ninguna de las tres concentraciones utilizadas, finalmente para *E. coli* se observó inhibición desde 300 $\mu\text{g/mL}$. En conclusión, el MIC para *P. aeruginosa* y *S. aureus* es de 200 $\mu\text{g/mL}$, para *E. coli*, el MIC es de 300 $\mu\text{g/mL}$ y para *B. subtilis* el valor MIC es de 400 $\mu\text{g/mL}$ (Figura VIII.15).



Figura VIII.15. Prueba final para determinar MIC en NHC-Au(I) (4a)
a) *B. subtilis*; b) *S. aureus*; c) *E. coli*; d) *P. aeruginosa*

Con esto se determinaron los valores MIC de ambos complejos metálicos para las 4 bacterias estudiadas. Con las concentraciones encontradas y considerando que se utilizó en cada prueba un volumen de 100 μL , se pueden calcular también la cantidad en peso que corresponde al metal utilizado en cada caso, ya que hay que considerar que se propone que el centro metálico es el responsable de la actividad biológica en los compuestos estudiados. Así, en la tabla VIII.1 se resumen los MIC

obtenidos de los compuestos **3a** y **4a** con las 4 bacterias analizadas y se muestran las cantidades de peso (en μg) que equivaldría al metal utilizado en cada caso. A partir de los resultados mostrados en la tabla VIII.1, se observa una mejor actividad antibacteriana del compuesto **3a** frente a **4a**, debido a que se necesita una menor cantidad del centro metálico (M) para inhibir el crecimiento bacteriano, en las 4 bacterias estudiadas por el método MIC.

Tabla VIII.1. Valores de MIC para los compuestos **3a** y **4a**

Compuesto		Bacterias Gram Positivas		Bacterias Gram negativas	
		<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
		3a	Solución ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	100	160
	MIC* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.0	3.2	2.0	2.0
	3a ** (μg)	10.0	16.0	10.0	10.0
	Ag*** (μg)	1.63	2.60	1.63	1.63
4a	Solución ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	400	200	200	300
	MIC* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	8.0	4.0	4.0	6.0
	4a ** (μg)	40.0	20.0	4.0	6.0
	Au*** (μg)	10.5	5.24	5.24	7.85

Todas las soluciones se prepararon en DMSO

Como referencia se usó Estreptomicina en solución con una concentración de $64 \mu\text{g}/\text{mL}$

* Concentraciones en 5 mL de caldo bacteriano

** Cantidad de compuesto **3a** o **4a** a las concentraciones utilizadas y con un volumen de $100 \mu\text{L}$

*** Cantidad de metal a las concentraciones y volúmenes utilizados

VIII.3.2. Método de difusión en disco, Kirby – Bauer

El método de Kirby-Bauer, se realizó sembrando $100 \mu\text{L}$ del cultivo bacteriano por placa de agar Müller-Hinton, después del sembrado, se colocan seis discos de papel Whatman, de 6 mm de diámetro, uniformemente separados en cada caja Petri y se coloca un disco de estreptomicina (S10) Becton-Dikinson, posterior a esto, se inyectan las soluciones de los compuestos analizados con una concentración inicial de $800 \mu\text{g}/\text{mL}$, teniendo diferentes concentraciones finales por la inyección de

diferentes volúmenes de la solución madre, 3, 6, 9 y 12 μL del compuesto **3a** o **4a**, además de la inyección de 6 μL de la solución de la fuente alterna de Ag u Au o el disolvente puro utilizado para hacer las soluciones. Las placas se incuban por 48 h a 37°C y pasado el tiempo de incubación se miden los diámetros de halos de inhibición en milímetros, reportando los valores promedios ya que cada experimento se realizó por triplicado.

Tabla VIII.2. Ensayos antibacteriales *in-vitro* Kirby-Bauer de **3a**

Compuesto	Volumen (μL)	M (μg)**	Gram Positivas		Gram Negativas	
			<i>S. aureus</i> *	<i>B. subtilis</i> *	<i>P. aeruginosa</i> *	<i>E. coli</i> *
3a	3	0.39	9 \pm 1	9 \pm 0	9 \pm 1	8 \pm 0
	6	0.78	11 \pm 1	10 \pm 1	11 \pm 1	9 \pm 1
	9	1.17	12 \pm 1	10 \pm 0	11 \pm 1	10 \pm 1
	12	1.56	12 \pm 1	11 \pm 1	12 \pm 1	11 \pm 1
4a	3	0.63	10 \pm 1	8 \pm 0	8 \pm 0	7 \pm 0
	6	1.26	12 \pm 0	9 \pm 0	11 \pm 0	9 \pm 0
	9	1.89	12 \pm 1	9 \pm 0	11 \pm 0	10 \pm 0
	12	2.51	14 \pm 1	11 \pm 0	12 \pm 0	12 \pm 1
DMSO	6	-	-	-	-	-
Estreptomicina	10	-	17	19	11	12
AgNO₃	6	3.05	10 \pm 1	9 \pm 1	10 \pm 1	9 \pm 0
[AuCl(SMe₂)]	6	3.21	9 \pm 0	8 \pm 0	8 \pm 1	7 \pm 0

*Zona de Inhibición (mm) ** M= Ag(**3a**). La solución madre se preparó a 800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en DMSO

En la tabla VIII.2 se muestran los diámetros del halo de inhibición (mm) para el compuesto **3a**, también se muestra el halo de inhibición para la estreptomicina, DMSO y el control como fuente alterna de metal, AgNO₃. Se observa que el compuesto tiene una actividad moderada en *S. aureus*, *B. subtilis* y *E. coli*, pero en *P. aeruginosa* destaca una actividad similar a la del antibiótico en un volumen de inyección de 6 y 9 μL , mientras que en un volumen de inyección de 12 μL se observa una mayor inhibición que el antibiótico; también se observa que el AgNO₃ tiene

actividad inhibitoria en algunos casos parecida a la del compuesto analizado. Cabe mencionar que, al momento de revisar los halos de inhibición se observó que sobre los discos donde se inyectó el compuesto **3a**, apareció una coloración oscura (Figura VIII.16), indicativo de que el complejo metálico tiende a descomponerse, es por eso que se asocia una actividad moderada en comparación a la utilización del método MIC para determinar dicha actividad.

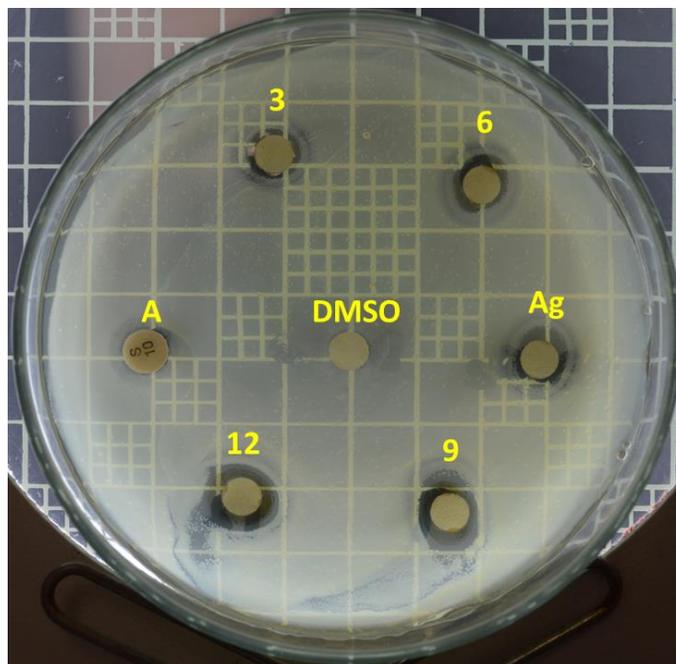


Figura VIII.16. Ensayos antibacteriales *in-vitro* Kirby-Bauer de **3a** frente a *P. aeruginosa*

En la tabla VIII.2 se presentan los diámetros del halo de inhibición (mm) obtenidos para el compuesto **4a**, también se muestra el diámetro de inhibición para la estreptomycin, DMSO y el control como fuente alternativa de metal, $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$. Se observa que el compuesto tiene una actividad moderada en *S. aureus* y *B. subtilis*, pero en *P. aeruginosa* (Figura VIII.17) destacando una actividad similar a la del antibiótico en un volumen de inyección de 6 y 9 μL , mientras que en un mayor volumen de inyección se observa una mayor inhibición que el antibiótico, en todas las bacterias el compuesto **4a** presenta una mejor inhibición en comparación con el compuesto $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ a las mismas concentraciones, lo que indica que el complejo carbénico con el ligante xantínico mejora el proceso antibacteriano.

Finalmente, para *E. coli* se observa una actividad similar al antibiótico en un volumen de 12 μL .

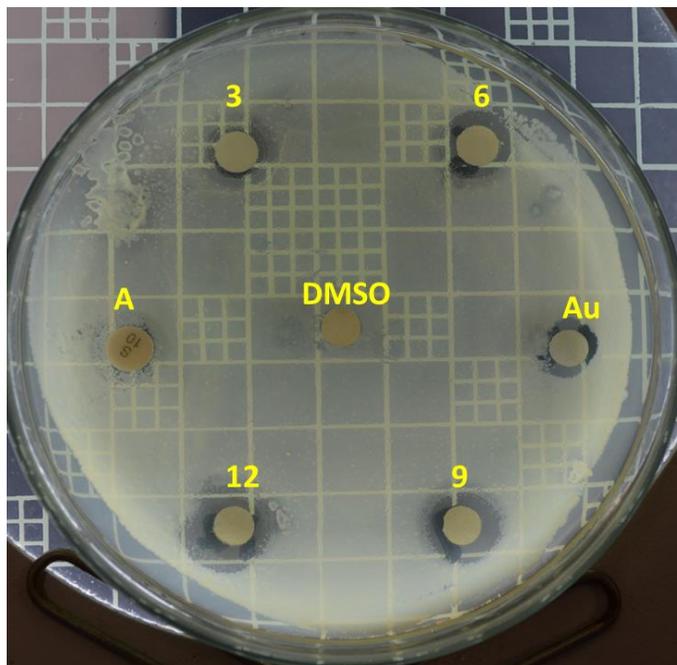


Figura VIII.17. Ensayos antibacteriales *in-vitro* Kirby-Bauer de **4a** frente a *P. aeruginosa*

En la figura VIII.18, es posible observar que para la bacteria *S. aureus* el compuesto **4a** presenta una mejor actividad en comparación al compuesto **3a**, mediante el método Kirby-Bauer, lo cual es contrario a lo que se observaba en MIC, donde el compuesto **3a** presentó una mayor inhibición, algo similar ocurre en *E. coli* donde observa que **4a** tiene una mejor actividad que **3a**.

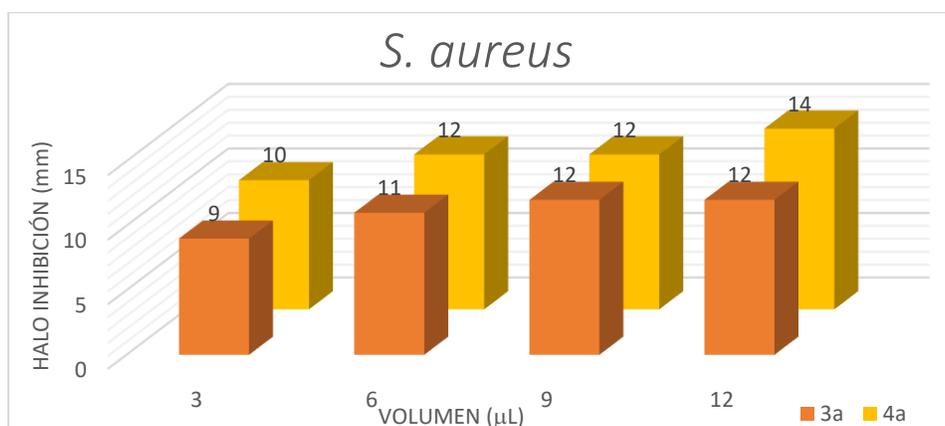


Figura VIII.13. Comparativa entre **3a** y **4a** en *S. aureus*

VIII.4. CONCLUSIONES

- Se evaluó la actividad antibacteriana de los compuestos **3a** y **4a** mediante el método MIC, donde ambos compuestos presentaron actividad moderada, aunque no fueron mejores que el antibiótico, presentaron una actividad interesante y son comparables a lo encontrado en la literatura.
- Se estudió la actividad antibacteriana del compuesto **3a** mediante el método Kirby-Bauer, dando como resultados moderados en comparación con el antibiótico en 3 de 4 bacterias, *S. aureus*, *B. subtilis* y *E. coli*, debido a que tenía un menor halo de inhibición por lo que no destaca en esas bacterias, pero en *P. aeruginosa* tiene actividad similar al antibiótico en volúmenes de inyección bajos (6 y 9 μ L) mientras que en un volumen mayor, presenta mayor halo de inhibición que el antibiótico
- El estudio de las pruebas biológicas del compuesto **4a** mediante el método Kirby-Bauer mostró actividad moderada en comparación con el antibiótico en dos de cuatro bacterias, *S. aureus* y *B. subtilis*, mientras que en *E. coli*, es posible observar una actividad similar al antibiótico en el volumen mayor, 12 μ L, mientras que en *P. aeruginosa*, tiene mejor actividad **4a** que el antibiótico.
- A partir del método MIC, se observó que el compuesto **3a** tiene una mejor actividad en comparación al compuesto **4a**, pero en el método Kirby-Bauer, el compuesto **4a** tiene mejor actividad que **3a** frente a *B. subtilis* y *S. aureus*, pero en *E. coli* se observa una mejor actividad con **3a** que con **4a**, en *P. aeruginosa*, ambos compuestos tienen una actividad similar.
- El resto de compuestos sintetizados en este trabajo, no presentaron actividad antibacteriana.

VIII.5. REFERENCIAS

- [1] Kascatan, A., Melaiye, A., Hindi, K., Durmus, S., Panzner, M., Hogue, L., Mallet, R., Hovis, C., Coughenour, M., Crosby, S., Milsted, A., Ely, D., Tessier, C., Cannon, C. & Youngs, W. (2006). Synthesis from caffeine of a Mixed *N*-Heterocyclic Carbene

– Silver Acetate Complex Active against Resistant Respiratory Pathogens. *Journal of Medicinal Chemistry*. (49) 6811 – 6818.

[2] Ruddarraju, R., Murugulla, A., Kotla, R., Baby, M., Wudayagiri, R., Donthabakthuni, S., Maroju, R., Baburao, K. & Parasa, L. (2016) Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing actylenes and theophylline cotaining 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* (123) 379 – 396.

[3] Shahini, C. Achar, G., Budagumpi, S., Tacke, M. & Patil, S. (2017) Non-symmetrically *p*-nitrobenzyl-substituted *N*-heterocyclic carbene-silver(I) complexes as metallopharmaceutical agents. *Applied Organometallic Chemistry*. (31).

[4] Carpio-Granillo, M., Zuno-Cruz, F., Sánchez-Cabrera, G., Rojo-Gómez, E., González-Abrego, D., Coronel-Olivares, C., Caviedes, M., Andrade-López, N., Rosales-Hoz, M. & Leyva, M. (2022). *p*-Nitrobenzyl-substituted *N*-heterocyclic carbene in Silver(I) and Gold(I) complexes and their antibacterial activities. *Polyhedron*. (217) 115726

[5] Carpio-Granillo, M., Vargas-Islas, P., Sánchez-Cabrera, G., Zuno-Cruz, F., Coronel-Olivares, C. & Rosales-Hoz, M. (2023). Carbenos *N*-heterocíclicos bencimidazólicos de Ag y Au con propiedades antibacterianas. *PÄDI Bolétin Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI*. (10) 101 – 109.

[6] Rojo-Gómez, E., Zuno-Cruz, F., Sánchez-Cabrera, G., Carpio-Granillo, M., González-Abrego, D., Coronel-Olivares, C., Alvarado-Rodríguez, J. & Rosales-Hoz, M. (2023). Synthesis, structural characterization, and antibacterial activity of alkenyl functionalized imidazolium *N*-heterocyclic silver(I) and gold(I) carbene complexes. *Inorganica Chimica Acta*. (555) 121557

[7] Kowalska, B. & Dudek, R. (2021). The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotic: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens*. (10) 165.

IX.

CONCLUSIONES

GENERALES

- Se sintetizaron siete nuevos compuestos en muy buenos rendimientos. Tres derivados mono-sustituidos: al 7-(4-vinilbencil)-1,3-dimetilxantina (**1b**), al 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (**1c**) y al 7-(2-*tert*-butoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina (**1d**). Tres sales cuaternarias de xantino: el tetrafluoroborato de 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3,9-trimetilxantinio (**2c**), el tetrafluoroborato de 7-(2-*tert*-butoxi-2-oxo)-1,3,9-trimetilxantinio (**2d**) y el bromuro de 7-(carboximetil)-1,3,9-trimetilxantinio (**2e**). Un complejo metálico NHC-Ag(I): el tetrafluoroborato de bis(7-alil-1,3,9-trimetilxantin-8-ilideno)plata(I) (**3a**).
- Se mejoró la ruta de síntesis para tres compuestos ya reportados en la literatura: el 7-alil-1,3-dimetilxantina (**1a**), el tetrafluoroborato de 7-alil-1,3,9-trimetilxantinio (**2a**) y el tetrafluoroborato de bis(7-alil-1,3,9-trimetilxantin-8-ilideno)oro (I) (**4a**).
- Se realizó la síntesis de tres compuestos poliméricos nuevos vía radicales libres: un polímero orgánico, Poli- $\{A(Me)_3Xa\}\{BF_4\}$ (**5a**), así como dos polímeros organometálicos, Poli- $\{[Ag\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4]\}$ (**6a**) y Poli- $\{[Au\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4]\}$ (**7a**).
- Se caracterizaron a los compuestos obtenidos mediante técnicas como espectroscopía Infrarroja, RMN de 1H , $^{13}C\{^1H\}$ y ^{19}F . Para los compuestos **2a**, **3a** y **4a** se realizó la caracterización mediante experimentos ESI-HRMS. Se realizó la caracterización de estado sólido por Difracción de rayos X para obtener una estructura molecular para el compuesto **2a**, mientras que se obtuvo un modelo de conectividad para **4a**. En el caso de los compuestos poliméricos **5a**, **6a** y **7a**, se realizó la caracterización mediante análisis térmicos como es TGA y DSC, así como un análisis composicional mediante SEM-EDS.
- Se evaluó la actividad fluorescente en solución de siete compuestos de los reportados en este trabajo: **1a**, **1b**, **1d**, **2a**, **2d**, **3a** y **4a**. Se encontró que los valores de rendimiento cuántico de estos compuestos están en un rango de 0.0020 – 0.00683 (0.20 – 6.83%); mientras que se observó que los valores de

desplazamiento de Stokes están en un rango de 7768 a 11246 cm^{-1} ; finalmente los valores obtenidos del estudio del coeficiente de extinción molar, están dentro de un rango de 4753 a 27569 $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$. A partir de todo el análisis en conjunto de estos valores, se confirma que el bajo rendimiento cuántico, se asocia a la liberación de energía en procesos no radiativo, ya que las moléculas estudiadas tienen una capacidad de absorber alta de absorber energía a longitudes de onda característica, permitiendo observar que los valores de rendimiento cuántico de estos derivados reportados, son menores en comparación a sistemas parecidos (imidazol). Finalmente, la actividad luminiscente de estos derivados de teofilina, depende directamente de la deslocalización electrónica en la teofilina y la conjugación con los grupos funcionales o átomos metálicos.

- Se evaluó la actividad antibacteriana mediante el método MIC y el método Kirby-Bauer de los compuestos **3a** y **4a**. El compuesto **3a** presentó en el método MIC buena actividad; mientras que por el método Kirby-Bauer, presento actividad moderada, solo destacando en *P. aeruginosa* con una actividad similar a la del antibiótico en un volumen de inyección de 6 y 9 μL , mientras que en un volumen de 12 μL se observa una mayor inhibición que el antibiótico. El compuesto **3a** presenta actividad interesante en caldo nutritivo, mientras que al estar expuesto en una agar, el compuesto tiende a descomponerse por lo que su actividad se ve notoriamente afectada causando la disminución de esta. Por otro lado el compuesto **4a** en MIC presente una actividad moderada en comparación directa con **3a**; por otro lado por Kirby-Bauer tiene una mejor actividad que **3a**, esto debido a que en *E. coli*, se observa una actividad similar al antibiótico en un volumen de 12 μL y en *P. aeruginosa* se observa una actividad similar a la del antibiótico en un volumen de 6 y 9 μL , mientras que en un mayor volumen se observa mayor inhibición que el antibiótico. El compuesto **4a**, tiene una actividad moderada en caldo nutritivo, pero al estar soportado en agar, el compuesto tiene una mejor actividad que el antibiótico y que **3a**.

X. PARTE

EXPERIMENTAL

X.1. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPOS

Todas las reacciones descritas se llevaron a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno empleando técnicas de Schlenk.

Todo el material de vidrio y cánulas se utilizaron en condiciones anhidras, secados previamente en una estufa a temperatura de 110°C por un tiempo de 12 h. La eliminación del disolvente de reacción se realizó a presión reducida en una línea doble vacío-nitrógeno.

Los disolventes utilizados, CH₂Cl₂, hexano, THF, CH₃CN, 1,2-dicloroetano y acetato de etilo se secaron y purificaron previamente siguiendo la metodología descrita en la literatura^[1]. Para secar THF se utilizó sodio metálico con benzofenona, para el secado de CH₃CN y acetato de etilo se utilizó pentóxido de fósforo y para secar 1,2-dicloroetano, CH₂Cl₂ y hexano fue utilizado CaH₂. Algunos disolventes como tolueno, DMSO, eter etílico, ciclohexano y etanol son grado reactivo marca Aldrich. Todos los reactivos fueron marca Aldrich, grado reactivo, siendo utilizados sin purificación previa.

Para la determinación del rendimiento cuántico en fluorescencia, los reactivos fueron marca Aldrich, grado estándar analítico, siendo utilizados sin purificación previa.

Para las pruebas biológicas se usaron cepas bacterianas certificadas, *Escherichia coli* CDBB-B1010, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-10145, *Staphylococcus aureus* ATCC-25923 y *Bacillus subtilis* CDBB-1009. Las suspensiones bacterianas se ajustaron al estándar de 0.5 McFarland, equivalente a una concentración de 10⁸ UFC/mL a 460 nm utilizando un espectrofotómetro UV-Vis Genesys 10.

Los productos obtenidos se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas convencionales, como espectroscopía infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) espectrometría de masas (EM) y difracción de rayos X de monocristal cuando fue posible.

Los espectros de IR se obtuvieron un espectrómetro GX Perkin Elmer FT-IR system, en película de CsI para los compuestos **1a-d** y **3-4a** y en pastilla de KBr para los compuestos **2a**, **2c** y **5-7a**.

Los experimentos de RMN para los núcleos de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ se obtuvieron en un equipo Bruker 400 MHz utilizando como disolvente CDCl_3 o D_2O a temperatura ambiente.

Los espectros de masas de alta resolución HR-MS (ESI-TOF) se obtuvieron en espectrómetro micrOTOF II de la marca Bruker.

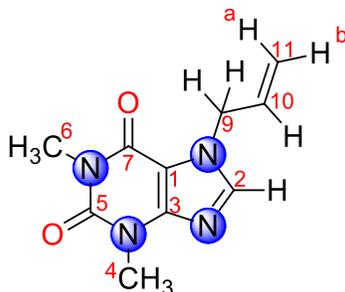
El análisis de la estructura de los compuestos **2a** y **4a** se realizó por difracción de rayos X de monocristal empleando un difractómetro Oxford Diffraction CCD Xcalibur, Atlas, Gemini con radiación de $\text{Mo-K}\alpha$ monocromática con grafito. Usando Olex2 [2], la estructura fue resuelta con el programa de solución estructural SHELXT [3] utilizando métodos directos y se refinó con el paquete de refinamiento SHELXL [4] mediante la diferencia de mínimos cuadrados.

Las reacciones de polimerización se realizaron en un microondas monomodal CEM modelo Discovery System. Los compuestos poliméricos se caracterizaron térmicamente con un equipo DSC2500 Discovery y en un equipo TGA Q500 bajo atmósfera de nitrógeno en ambos casos. El estudio de EDX se realizó en un microscopio electrónico de barrido marca JEOL modelo JSM-IT300 con un recubrimiento de oro con un voltaje de 10.0 kV.

Los espectros de UV-Vis se obtuvieron en un espectrofotómetro Lambda XLS, los datos se analizaron en el software Lambda XLS PVC. La colección de datos de fluorescencia se realizó en un espectro de fluorescencia LS-55 con un software PerkinElmer, FL WinLam™ y como fuente de luz una lámpara de pulso de xenón.

X.2. SÍNTESIS DE COMPUESTOS

X.2.1. Mono-sustituido [A(Me)₂Xa] (1a)



En un matraz Schlenk se hicieron reaccionar (0.5 g, 2.77 mmol) de teofilina con (0.460 g, 3.33 mmol) de carbonato de potasio y (0.433 g, 0.46 mL, 5.55 mmol) de cloruro de alilo en una estequiometría 1:1.2:2, en 8 mL de CH₃CN seco a temperatura de reflujo con agitación constante por 24 h, observando la formación de un precipitado. Finalizado el tiempo de reacción, el precipitado se filtró con una cánula y se le realizaron lavados con CH₃CN (3 × 3 mL), la solución obtenida se evaporó para obtener un sólido de color blanco que corresponde al 7-alil-1,3-dimetilxantina, [A(Me)₂Xa] (1a), (0.5822 g, 95%). Peso molecular: 220.232 g/mol

Pruebas de solubilidad

Soluble en: DMSO, THF, CH₂Cl₂, 1,2-dicloroetano, Éter etílico, Acetato de Etilo

Datos espectroscópicos

IR (Csl) ν (cm⁻¹): 3157-3058 (bd, st, =CH₂), 3005-2908 (bd, st, C-H), 1706 (bf, st, C=O), 1656 (bf, st, C=O), 1544 (bm, ben, anillo Im), 978 (bm, st, C=CH₂), 947 (bm, st, C=C_{alqueno}), 787-716 (bm, γ , C=C y C=N).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.54 (1H, s, H²), 6.02 (1H, ddt, ³J¹_{H-1}H= 16.2 Hz, ³J¹_{H-1}H= 10.2 Hz, ³J¹_{H-1}H= 5.9 Hz, H¹⁰), 5.28 (1H, d, ³J¹_{H-1}H= 10.2 Hz, H^b), 5.21 (1H, d, ³J¹_{H-1}H= 16.2 Hz, H^a), 4.91 (2H, d, ³J¹_{H-1}H= 5.9 Hz, H⁹), 3.56 (3H, s, H⁴), 3.36 (3H, s, H⁶).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 155.2 (1C, C^7), 151.7 (1C, C^5), 148.9 (1C, C^3), 140.8 (1C, C^2), 132.2 (1C, C^{10}), 119.4 (1C, C^{11}), 107.0 (1C, C^1), 49.1 (1C, C^9), 29.8 (1C, C^4), 28.0 (1C, C^6).

Propiedades luminiscentes

Obtenidas en: 1,2-dicloroetano.

λ_{Abs} : 276 nm

λ_{Em} : 371.5 nm

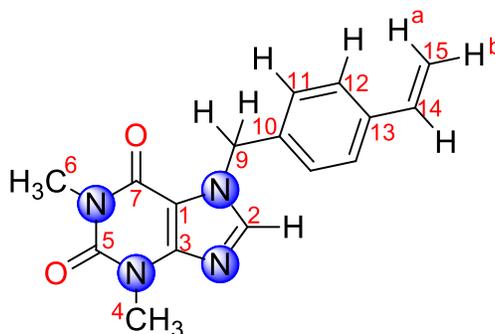
ϵ : 4753 L/mol*cm

Desplazamiento de Stokes: 9314 cm^{-1}

Φ : 0.0170

$\% \Phi$: 1.7 %

X.2.2. Mono-sustituido [(Vb)(Me) $_2$ Xa] (1b)



En un matraz Schlenk se hicieron reaccionar (1 g, 5.55 mmol) de teofilina con (0.173 g, 7.21 mmol) de hidruro de sodio en 15 mL de THF seco con agitación constante por 3 h a temperatura de reflujo. Pasado este tiempo, se le agregó el 1-(clorometil)-4-vinilbenceno (1.271 g, 1.17 mL, 8.32 mmol), en una relación estequiométrica general 1:1.3:1.5 y se llevó a temperatura de reflujo por 72 h, observando la formación de un precipitado. Finalizado el tiempo de reacción, la mezcla se filtró con cánula y se le realizaron lavados con THF (3 \times 3 mL) al precipitado, la solución obtenida se evaporó para obtener un sólido de color amarillo que corresponde al 7-(4-vinilbencil)-1,3-dimetilxantina, [(Vb)(Me) $_3$ Xa] (**1b**), (1.4005 g, 85%). Peso molecular: 296.33 g/mol

Pruebas de solubilidad

Soluble en: DMSO, THF, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF

Datos espectroscópicos

IR (Csl) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3143-3075 (bd, st, =CH₂), 3069-2903 (bd, st, C-H_{ar}), 1702 (bf, st, C=O), 1659 (bf, st, C=O), 1546 (bm, ben, anillo Im), 987 (bm, st, C=CH₂), 909 (bm, st, C=C_{alqueno}), 790-716 (bm, γ , C=C y C=N).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.57 (1H, s, H²), 7.37 (2H, d, ³J_{H-¹H} = 8.1 Hz, H¹²), 7.27 (2H, d, ³J_{H-¹H} = 8.1 Hz, H¹¹), 6.68 (1H, dd, ³J_{H-¹H} = 17.9 Hz, ³J_{H-¹H} = 10.8 Hz, H¹⁴), 5.73 (1H, d, ³J_{H-¹H} = 17.9 Hz, H^a), 5.44 (2H, s, H⁹), 5.25 (1H, d, ³J_{H-¹H} = 10.8 Hz, H^b), 3.56 (3H, s, H⁴), 3.38 (3H, s, H⁶).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 155.2 (1C, C⁷), 151.6 (1C, C⁵), 148.9 (1C, C³), 140.9 (1C, C²), 137.7 (1C, C¹⁰), 136.9 (1C, C¹³), 136.0 (1C, C¹⁴), 128.2 (2C, C¹¹), 126.8 (2C, C¹²), 114.6 (1C, C¹⁵). 106.9 (1C, C¹), 50.0 (1C, C⁹), 29.8 (1C, C⁴), 28.0 (1C, C⁶).

Propiedades luminiscentes

Obtenidas en: 1,2-dicloroetano.

λ_{Abs} : 256 nm

λ_{Em} : 359.5 nm

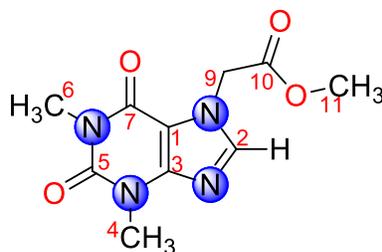
ϵ : 27569 L/mol*cm

Desplazamiento de Stokes: 11246cm⁻¹

Φ : 0.0093

$\% \Phi$: 0.93 %

X.2.3. Mono-sustituido [(AcOMe)(Me)₂Xa](1c)



En un matraz Schlenk se hicieron reaccionar (0.5 g, 2.77 mmol) de teofilina con (0.460 g, 3.33 mmol) de carbonato de potasio y con (0.392 g, 0.32 mL, 3.61 mmol) de cloroacetato de metilo en una estequiometría 1:1.2:1.3, en 8 mL de CH₃CN seco a temperatura de reflujo con agitación constante por 24 h, observando la formación de un precipitado. Finalizado el tiempo de reacción, el precipitado se filtró con una cánula y se le realizaron lavados con CH₃CN (3 × 3 mL), la solución obtenida se

evaporó para obtener un sólido de color blanco que corresponde al 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina, [(AcOMe)(Me)₂Xa] (**1c**), (0.6442 g, 92%).
Peso molecular: 252.23 g/mol

Pruebas de solubilidad

Soluble en: DMSO, THF, CH₂Cl₂, 1,2-dicloroetano, Acetato de Etilo, CH₃CN, DMF.

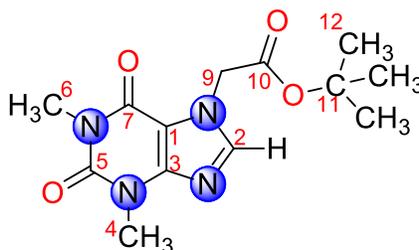
Datos espectroscópicos

IR (Csl) ν (cm⁻¹): 2980-2925 (bd, st, C-H), 1754 (bm, st, C=O_{éster}), 1705 (bf, st, C=O), 1659 (bf, st, C=O), 1552 (bf, ben, anillo Im), 1478 (bm, st, C-H_{Me}), 1200-1148 (bm, st, C-O).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.59 (1H, s, H²), 4.91 (2H, s, H⁹), 3.83 (3H, s, H¹¹), 3.61 (3H, s, H⁴), 3.39 (3H, s, H⁶).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 167.5 (1C, C¹⁰), 155.4 (1C, C⁷), 151.7 (1C, C⁵), 148.6 (1C, C³), 141.8 (1C, C²), 107.2 (1C, C¹), 53.1 (1C, C¹¹), 47.2 (1C, C⁹), 29.8 (1C, C⁴), 27.9 (1C, C⁶).

X.2.4. Mono-sustituido [(AcO_tBut)(Me)₂Xa] (1d**)**



En un matraz Schlenk se hicieron reaccionar (0.5 g, 2.77 mmol) de teofilina con (0.460 g, 3.33 mmol) de carbonato de potasio y con (0.560 g, 0.53 mL, 3.61 mmol) de cloroacetato de *tert*-butilo en una estequiometría 1:1.2:1.3, en 8 mL de CH₃CN seco a temperatura de reflujo con agitación constante por 24 h, observando la formación de un precipitado. Finalizado el tiempo de reacción, el precipitado se filtró con una cánula y se le realizaron lavados con CH₃CN (3 × 3 mL), la solución obtenida se evaporó para obtener un sólido de color blanco que corresponde al

7-(2-*tert*-butoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina, [(AcO*t*But)(Me)₂Xa] (**1d**), (0.7666 g, 94%).

Peso molecular: 294.31 g/mol

Pruebas de solubilidad

Soluble en: DMSO, THF, CH₂Cl₂, CHCl₃, 1,2-dicloroetano, Acetato de Etilo

Datos espectroscópicos

IR (Csl) ν (cm⁻¹): 3048-2913 (bd, st, C-H), 1748 (bm, st, C=O_{éster}), 1705 (bf, st, C=O), 1662 (bf, st, C=O), 1552 (bf, ben, anillo Im), 1475 (bm, st, C-H_{Me}), 1189-1140 (bm, st, C-O). 778-735 (bm, γ , C=C y C=N).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.58 (1H, s, H²), 4.97 (2H, s, H⁹), 3.59 (3H, s, H⁴), 3.38 (3H, s, H⁶), 1.48 (9H, s, H¹²).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 166.2 (1C, C¹⁰), 155.4 (1C, C⁷), 151.8 (1C, C⁵), 148.6 (1C, C³), 142.0 (1C, C²), 107.3 (1C, C¹), 83.8 (1C, C¹¹), 48.1 (1C, C⁹), 29.9 (1C, C⁴), 28.1 (3C, C¹²), 28.0 (1C, C⁶).

Propiedades luminiscentes

Obtenidas en: 1,2-dicloroetano.

λ_{Abs} : 277 nm

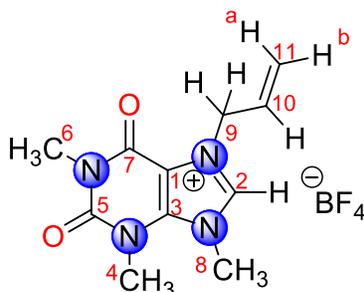
λ_{Em} : 373 nm

ϵ : 7729.8 L/mol*cm

Desplazamiento de Stokes: 9291cm⁻¹

Φ : 0.0683 % Φ : 6.83 %

X.2.5. Sal de xantinio [A(Me)₃Xa][BF₄] (2a)



En un matraz balón de 100 mL se hicieron reaccionar (0.582 g, 2.64 mmol) de 7-alil-1,3-dimetilxantina, [A(Me)₂Xa] (1a) con (0.494 g, 3.17 mmol) tetrafluoroborato de trimetiloxonio en 5 mL de 1,2-dicloroetano seco con agitación constante a temperatura ambiente por 24 h. Terminado el tiempo de reacción, se extrae la solución de color café y se evaporó parcialmente hasta obtener un líquido viscoso café, el cual se disolvió en 1 mL de CH₂Cl₂ y se le adicionó 3 mL de éter etílico, observando un precipitado de color blanco, se retiró la solución y al precipitado obtenido, se le realizaron lavados con THF (3 × 2 mL) y éter etílico (3 × 2 mL) para eliminar la materia prima sin reaccionar. El compuesto obtenido fue un polvo de color blanco que corresponde al tetrafluoroborato de 7-alil-1,3,9-trimetilxantinio, [A(Me)₃Xa][BF₄] (2a), (0.8344 g, 94%). Peso molecular: 322.0706 g/mol

Pruebas de solubilidad

Soluble en: DMSO, Agua, CH₃CN, Etanol, Metanol

Datos espectroscópicos

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3101-2857 (bd, st, =CH₂), 1720 (bf, st, C=O), 1674 (bf, st, C=O), 1578 (bm, st, C=N⁺), 1541 (bf, ben, anillo Im), 1113-1005 (bf, st, B-F), 924 (bm, st, C=CH₂), 852 (bd, st, C=C_{alqueno}), 769-717 (bm, γ , C=C y C=N).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ (ppm): 9.06 (1H, s, H²), 6.11 (1H, ddt, ³J_{H-1H} = 16.8 Hz, ³J_{H-1H} = 10.6 Hz, ³J_{H-1H} = 5.8 Hz, H¹⁰), 5.47 (1H, d, ³J_{H-1H} = 10.6 Hz, H^b), 5.38 (1H, d, ³J_{H-1H} = 16.8 Hz, H^a), 5.16 (2H, d, ³J_{H-1H} = 5.9 Hz, H⁹), 4.23 (3H, s, H⁸), 3.84 (3H, s, H⁴), 3.39 (3H, s, H⁶).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (D_2O , 100 MHz) δ (ppm): 154.7 (1C, C⁷), 151.6 (1C, C⁵), 140.0 (1C, C³), 139.4 (1C, C²), 129.6 (1C, C¹⁰), 121.2 (1C, C¹¹), 108.2 (1C, C¹), 51.1 (1C, C⁹), 37.1 (1C, C⁸), 31.6 (1C, C⁴), 28.6 (1C, C⁶).

RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (D_2O , 400 MHz) δ (ppm): -150.51 (4F, F¹).

HR-MS (ESI-TOF): $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ C₁₁H₁₅N₄O₂, peso teórico 235.118952 m/z, peso experimental 235.118513, error 1.9 ppm

Propiedades luminiscentes

Obtenidas en: CH₃CN

λ_{Abs} : 269 nm

λ_{Em} : 379 nm

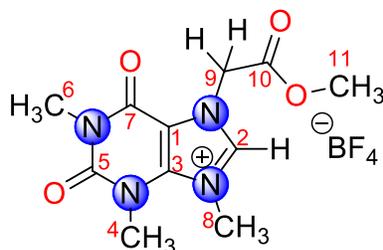
ϵ : 8509.8 L/mol*cm

Desplazamiento de Stokes: 10790 cm⁻¹

Φ : 0.002

$\%\Phi$: 0.2 %

X.2.6. Sal de xantinio [(AcOMe)(Me)₃Xa][BF₄] (2c)



En un matraz balón de 100 mL se hicieron reaccionar (0.640 g, 2.54 mmol) de 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina, [(AcOMe)(Me)₂Xa] (**1c**) con (0.474 g, 3.04 mmol) tetrafluoroborato de trimetiloxonio en 7 mL de acetato de etilo seco con agitación constante a reflujo por 24 h. Al término la mezcla de reacción se extrajo y se evaporó parcialmente hasta obtener un sólido color café, se le realizan lavados con éter etílico (4 × 3 mL) y con THF (5 × 2 mL) para eliminar la materia prima sin reaccionar. El solvente se eliminó para dar un polvo color blanco que corresponde al tetrafluoroborato de 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3,9-trimetilxantinio, [(AcOMe)(Me)₃Xa][BF₄] (**2c**), (0.7871 g, 88%). Peso molecular: 354.069 g/mol.

Pruebas de solubilidad

Soluble en: CH₃CN, Agua, DMSO, Etanol, Metanol

Datos espectroscópicos

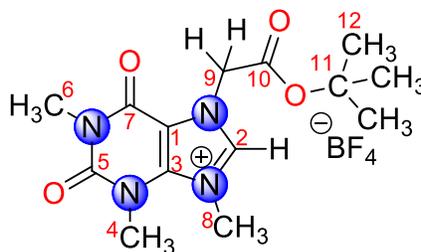
IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3077-2978 (bd, st, C-H), 1759 (bm, st, C=O_{éster}), 1717 (bf, st, C=O), 1677 (bf, st, C=O), 1581 (bm, st, C=N⁺), 1542 (bf, ben, anillo Im), 1247-1187 (bf, st, B-F), 768-706 (bm, γ , C=C y C=N).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ (ppm): 9.18 (1H, s, H²), 5.51 (2H, s, H⁹), 4.32 (3H, s, H⁸), 3.91 (3H, s, H¹¹), 3.90 (3H, s, H⁴), 3.42 (3H, s, H⁶).

RMN ¹³C{¹H} (D₂O, 100 MHz) δ (ppm): 167.8 (1C, C¹⁰), 154.6 (1C, C⁷), 151.5 (1C, C⁵), 140.6 (1C, C²), 139.8 (1C, C³), 108.3 (1C, C¹), 53.8 (1C, C¹¹), 49.5 (1C, C⁹), 37.3 (1C, C⁸), 31.7 (1C, C⁴), 28.6 (1C, C⁶).

RMN ¹⁹F{¹H} (D₂O, 400 MHz) δ (ppm): -150.62 (4F, F¹).

X.2.7. Sal de xantinio [(AcO_tBut)(Me)₃Xa][BF₄] (2d)



En un matraz Schlenk, se hicieron reaccionar (0.666 g, 2.26 mmol) de 7-(2-*tert*-butoxi-2-oxo)-1,3-dimetilxantina [(AcO_tBut)(Me)₂Xa] (**1d**) con (0.423 g, 2.72 mmol) tetrafluoroborato de trimetiloxonio en 6 mL de 1,2-dicloroetano seco con agitación constante a temperatura de reflujo por 24 h. Terminado el tiempo de reacción, se observa la formación de un precipitado blanco, por lo que se extrae la solución y el precipitado se disuelve en acetonitrilo, evaporando dicha solución hasta obtener un líquido altamente viscoso incoloro que corresponde al tetrafluoroborato de 7-(2-*tert*-butoxi-2-oxo)-1,3,9-trimetilxantinio, [(AcO_tBut)(Me)₃Xa][BF₄] (**2d**), (0.8950 g, 99%). Peso molecular: 396.1446 g/mol

Pruebas de solubilidad

Soluble en: DMSO, CH₃CN, Agua, Etanol, Metanol

Datos espectroscópicos

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ (ppm): 9.09 (1H, s, H^2), 5.37 (2H, s, H^9), 4.25 (3H, s, H^8), 3.84 (3H, s, H^4), 3.36 (3H, s, H^6), 2.06 (9H, s, H^{12}).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (D_2O , 100 MHz) δ (ppm): 168.3 (1C, C^{10}), 153.7 (1C, C^7), 150.7 (1C, C^5), 139.6 (1C, C^2), 138.8 (1C, C^3), 118.3 (1C, C^{11}), 107.5 (1C, C^1), 48.9 (1C, C^9), 36.4 (1C, C^8), 30.8 (1C, C^4), 27.7 (1C, C^6), ~ 0 (3C, C^{12}).

RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (D_2O , 400 MHz) δ (ppm): -150.69 (4F, F^1).

Propiedades luminiscentes

Obtenidas en: 1,2-dicloroetano.

λ_{Abs} : 270 nm

λ_{Em} : 350 nm

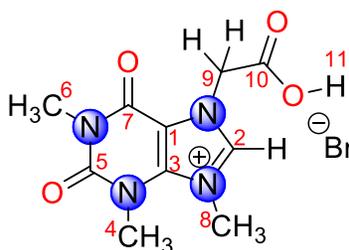
ϵ : 9184.2 L/mol*cm

Desplazamiento de Stokes: 8466 cm^{-1}

Φ : 0.0238

$\% \Phi$: 2.38 %

X.2.8. Sal de xantinio [(AcO₂H)(Me)₃Xa][Br] (2e)



En un matraz balón de 100 mL se hicieron reaccionar (0.100 g, 0.28 mmol) de tetrafluoroborato de 7-(2-metoxi-2-oxo)-1,3,9-trimetilxantinio, [(AcOMe)(Me)₃Xa][BF₄] (**2c**) con 5 mL ácido bromhídrico (33 %p/v, AcO₂H) con agitación constante a 80 °C por 24 h. Terminado el tiempo de reacción, se añadieron 15 mL de éter etílico observando la formación de un precipitado color café, se extrajo la solución y se le realizan lavados con éter etílico (3 x 5 mL), seguido a esto se disuelve el precipitado obtenido en etanol y se evaporó el solvente hasta obtener un líquido altamente viscoso de color naranja que corresponde al bromuro de 7-(carboximetil)-1,3,9-trimetilxantinio, [(AcO₂H)(Me)₃Xa][Br] (**2e**), (0.0938 g, 99%).
Peso molecular: 333.142 g/mol

Pruebas de solubilidad

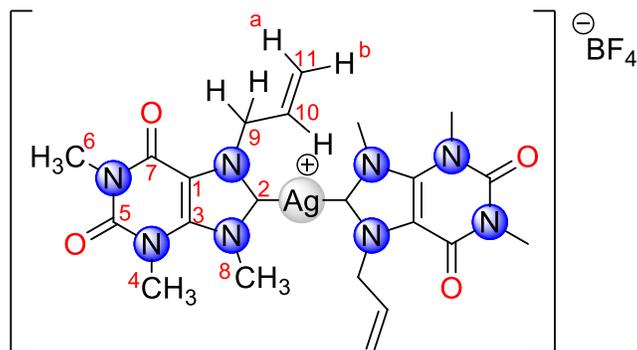
Soluble en: DMSO, Agua, Etanol, Metanol

Datos espectroscópicos

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ (ppm): 9.20 (1H, s, H²), 5.47 (2H, s, H⁹), 4.34 (3H, s, H⁸), 3.91 (3H, s, H⁴), 3.42 (3H, s, H⁶).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (D_2O , 100 MHz) δ (ppm): 169.0 (1C, C¹⁰), 154.6 (1C, C⁷), 151.6 (1C, C⁵), 140.5 (1C, C²), 139.8 (1C, C³), 108.4 (1C, C¹), 49.8 (1C, C⁹), 37.5 (1C, C⁸), 31.9 (1C, C⁴), 28.7 (1C, C⁶).

X.2.9. Complejo $[Ag\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4]$ (**3a**)



En un matraz balón de 100 mL se hicieron reaccionar (0.053 g, 0.16 mmol) tetrafluoroborato de 7-alil-1,3,9-trimetilxantínio $[A(Me)_3Xa][BF_4]$ (**2a**) con (0.0191 g, 0.082 mmol) de Ag_2O en una estequiometría 2:1, en 4 mL de CH_3CN seco a temperatura ambiente con agitación constante por 24 h en ausencia de luz. Finalizado el tiempo de reacción, la solución obtenida se percoló en una columna empacada con celita y se evaporó el disolvente hasta obtener un líquido altamente viscoso incoloro que corresponde al tetrafluoroborato de bis(7-alil-1,3,9-trimetilxantín-8-ilidén)plata(I), $[Ag\{A(Me)_3Xa\}_2][BF_4]$ (**3a**), (0.0524 g, 96%). Peso molecular: 663.190 g/mol

Pruebas de solubilidad

Soluble en: DMSO, Agua, CH_3CN , Etanol, Metanol, CH_2Cl_2 , 1,2-dicloroetano, THF

Datos espectroscópicos

IR (Csl) ν (cm^{-1}): 3174-3060 (bd, st, $=CH_2$), 1709 (bf, st, $C=O$), 1669 (bf, st, $C=O$), 1540 (bm, ben, anillo Im), 1113-1008 (bf, st, B-F), 928 (bd, st, $C=CH_2$), 851 (bd, st, $C=C_{alqueno}$), 774-738 (bm, γ , $C=C$ y $C=N$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 6.13 (2H, ddt, $^3J_{H-1H}= 16.4$ Hz, $^3J_{H-1H}= 10.1$ Hz, $^3J_{H-1H}= 5.1$ Hz, H^{10}), 5.33 (2H, d, $^3J_{H-1H}= 10.1$ Hz, H^b), 5.25 (2H, d, $^3J_{H-1H}= 16.4$ Hz, H^a), 5.12 (4H, d, $^3J_{H-1H}= 5.1$ Hz, H^9), 4.23 (6H, s, H^8), 3.82 (6H, s, H^4), 3.35 (6H, s, H^6).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 185.5 (2C, C^2), 153.5 (2C, C^7), 150.9 (2C, C^5), 140.8 (2C, C^3), 133.0 (2C, C^{10}), 117.2 (2C, C^{11}), 109.2 (2C, C^1), 52.6 (2C, C^9), 40.3 (2C, C^8), 32.1 (2C, C^4), 28.8 (2C, C^6).

RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): -152.04 (4F, F^1).

HR-MS (ESI-TOF): $[\text{M-BF}_4]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{AgN}_8\text{O}_4$, peso teórico 575.127896 m/z, peso experimental 575.125602, error 4.0 ppm

Propiedades luminiscentes

Obtenidas en: CH_3CN

λ_{Abs} : 275 nm

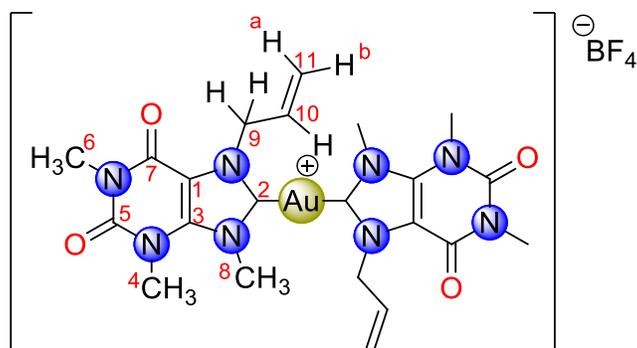
λ_{Em} : 381 nm

ϵ : 16011 L/mol*cm

Desplazamiento de Stokes: 10118 cm^{-1}

Φ : 0.0103 $\% \Phi$: 1.03 %

X.2.10. Complejo $[\text{Au}\{\text{A}(\text{Me})_3\text{Xa}\}_2][\text{BF}_4]$ (4a**)**



En un matraz balón de 100 mL se hicieron reaccionar (0.070 g, 0.217 mmol) de tetrafluoroborato de 7-alil-1,3,9-trimetilxantinio, $[\text{A}(\text{Me})_3\text{Xa}][\text{BF}_4]$ (**2a**) con (0.040 g, 0.174 mmol) de Ag_2O en 4 mL de CH_3CN seco a temperatura ambiente con agitación constante por 24 h en ausencia de luz. Transcurrido el tiempo de reacción, se añadieron (0.032 g, 0.109 mmol) de $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ y se dejó a temperatura ambiente con agitación constante por 24 h en oscuridad. Finalizado el tiempo de reacción, se le añadió KI (0.018 g, 0.109 mmol) a la solución obtenida y se percoló en una columna empacada con celita, la solución resultante se evaporó hasta obtener un líquido altamente viscoso color amarillo que corresponde al tetrafluoroborato bis(7-alil-1,3,9-trimetilxantin-8-iliden)oro(I), $[\text{Au}\{\text{A}(\text{Me})_3\text{Xa}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4a**), (0.0784 g, 96%). Peso molecular: 752.288 g/mol

Pruebas de solubilidad

Soluble en: DMSO, Agua, CH₃CN, Etanol, Metanol, CH₂Cl₂, 1,2-dicloroetano, THF

Datos espectroscópicos

IR (Csl) ν (cm⁻¹): 3063-2903 (bd, st, =CH₂), 1713 (bf, st, C=O), 1676 (bf, st, C=O), 1542 (bf, ben, anillo Im), 1111-1010 (bf, st, B-F), 928 (bd, st, C=CH₂), 885 (bd, st, C=C_{alqueno}), 775-735 (bm, γ , C=C y C=N).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 6.12 (2H, ddt, ³J_{H-¹H}= 16.5 Hz, ³J_{H-¹H}= 10.4 Hz, ³J_{H-¹H}= 5.2 Hz, H¹⁰), 5.31 (2H, d, ³J_{H-¹H}= 10.4 Hz, H^b), 5.23 (2H, d, ³J_{H-¹H}= 16.5 Hz, H^a), 5.20 (4H, d, ³J_{H-¹H}= 5.2 Hz, H⁹), 4.30 (6H, s, H⁸), 3.81 (6H, s, H⁴), 3.34 (6H, s, H⁶).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 187.9 (2C, C²), 153.3 (2C, C⁷), 150.7 (2C, C⁵), 140.8 (2C, C³), 132.7 (2C, C¹⁰), 117.3 (2C, C¹¹), 108.6 (2C, C¹), 52.0 (2C, C⁹), 39.6 (2C, C⁸), 32.1 (2C, C⁴), 28.8 (2C, C⁶).

RMN ¹⁹F{¹H} (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): -152.82 (4F, F¹).

HR-MS (ESI-TOF): [M-BF₄]⁺ C₂₂H₂₈AuN₈O₄, peso teórico 665.189355 m/z, peso experimental 665.189719, error -0.5 ppm

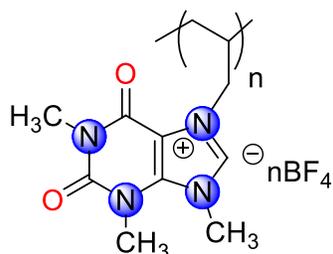
Propiedades luminiscentes

Obtenidas en: CH₃CN

λ_{Abs} : 291 nm λ_{Em} : 376 nm ϵ : 11089 L/mol*cm

Desplazamiento de Stokes: 7768cm⁻¹ Φ : 0.0082 % Φ : 0.82 %

X.2.11. Polímero orgánico Poli- $\{A(Me)_3Xa\}\{BF_4\}$ (5a)



En un tubo para microondas se colocaron (0.100 g, 0.310 mmol) de $[A(Me)_3Xa][BF_4]$ (**2a**) con una solución de acetona al 12 % p/v (0.005 g, 0.04 mL, 0.031 mmol) de AIBN en 3 mL de 1,2-dicloroetano seco; la mezcla se irradió con microondas por 30 min a 80°C, con una potencia de 100 watts. Al término de la reacción, la solución se evaporó y al sólido obtenido se le hicieron lavados con CH_2Cl_2 (3 x 1 mL) y con agua (3 x 2 mL), el sólido se llevó a sequedad mediante calor indirecto, obteniendo un polvo blanco que corresponde a Poli- $\{A(Me)_3Xa\}\{BF_4\}$ (**5a**). Masa obtenida: 0.119 g

Pruebas de solubilidad

Soluble en: CH_3CN

Datos espectroscópicos

IR (Csl) ν (cm^{-1}): 3080-2907 (bd, st, C-H), 1717 (bf, st, C=O), 1671 (bf, st, C=O), 1578 (bm, st, C=N⁺), 1541 (bm, ben, anillo Im), 1157-1011 (bf, st, B-F), 766-735 (bd, γ , C=C y C=N).

Análisis térmico

DSC (°C): $T_c^1=48.2$; $T_m=125.5$; $T_c^2=147.3$

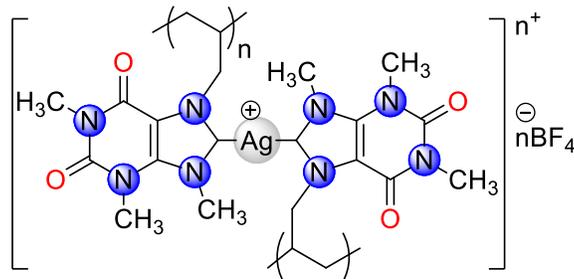
TGA °C (%)= 173.9 (22.8); 307.8 (22.6); 399.5 (4.1). Sin residuo

Análisis SEM-EDS

Teórico (%): C=43.04; N=18.25; O=10.42; B=3.52; F=24.76

Experimental (%): C=49.45; N=12.06; O=7.01; B=15.39; F=16.09

X.2.12. Polímero organometálico Poli-([Ag{A(Me)₃Xa₂}[BF₄]) (6a)



En un tubo para microondas se colocaron (0.0844 g, 0.127 mmol) de [Ag{A(Me)₃Xa₂}[BF₄] (**3a**) con una solución de acetona al 12 % p/v (0.004 g, 0.035 mL, 0.025 mmol) de AIBN en 3 mL de 1,2-dicloroetano seco; la mezcla se irradió con microondas por 30 min a 80°C, con una potencia de 100 watts. Al término de la reacción, se evaporó el solvente y al sólido obtenido se le hicieron lavados con CH₂Cl₂ (3 x 1 mL) y con agua (3 x 2 mL), se llevó a sequedad mediante calor indirecto, obteniendo un compuesto viscoso de color negro que corresponde a Poli-([Ag{A(Me)₃Xa₂}[BF₄]) (**6a**). Masa obtenida: 0.090 g

Pruebas de solubilidad

Soluble en: CH₃CN

Datos espectroscópicos

IR (Csl) ν (cm⁻¹): 3000-2857 (bd, st, C-H), 1709 (bf, st, C=O), 1670 (bf, st, C=O), 1535 (bm, ben, anillo Im), 1105-1029 (bf, st, B-F), 768-737 (bd, γ , C=C y C=N).

Análisis térmico

DSC (°C): T_c =48.2

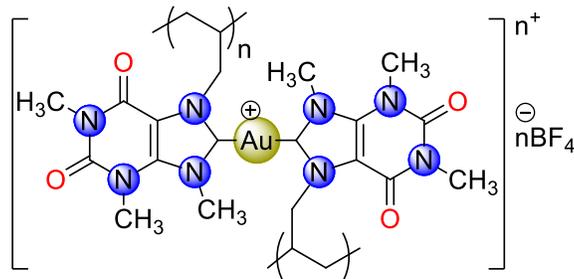
TGA °C (%)= 220.1 (24.4); 295.9 (51.1); 603.1 (4.1). Resíduo 19.7

Análisis SEM-EDS

Teórico (%): C=41.62; N=17.65; O=10.08; B=1.7; F=11.97; Ag=17.11

Experimental (%): C=34.54; N=17.11; O=8.5; B=8.44; F=14.3; Ag=17.11

X.2.13. Polímero organometálico Poli-([Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (7a)



En un tubo para microondas se colocaron (0.0642 g, 0.085 mmol) de [Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄] (**4a**) con una solución de acetona al 12 % p/v (0.0028 g, 0.023 mL, 0.017 mmol) de AIBN en 3 mL de 1,2-dicloroetano seco; la mezcla se irradió con microondas por 30 min a 80°C, con una potencia de 100 watts. Al término de la reacción, se evaporó el solvente y al sólido obtenido se le hicieron lavados con CH₂Cl₂ (3 x 1 mL) y con agua (3 x 2 mL), se llevó a sequedad mediante calor indirecto, obteniendo un compuesto viscoso de color negro que corresponde a Poli-([Au{A(Me)₃Xa}₂][BF₄]) (**7a**). Masa obtenida: 0.092 g

Pruebas de solubilidad

Soluble en: CH₃CN

Datos espectroscópicos

IR (Csl) ν (cm⁻¹): 3027-2900 (bd, st, C-H), 1714 (bf, st, C=O), 1671 (bf, st, C=O), 1538 (bm, ben, anillo Im), 1113-1008 (bf, st, B-F), 769-735 (bd, γ , C=C y C=N).

Análisis térmico

DSC (°C): T_c=47.4

TGA °C (%)= 38.9-279.3 (28.4); 309.8-350.5 (43.6); 487.3-602.5 (6.5). Resíduo 21.5

Análisis SEM-EDS

Teórico (%): C=36.49; N=15.48; O=8.84; B=1.49; F=10.5; Au=27.2

Experimental (%): C=32.97; N=7.13; O=3.73; B=27.30; F=1.45; Cl=2.01; Au=25.41

X.3. REFERENCIAS

- [1] Armarego, W. (2017). *Purification of Laboratory Chemicals*. Gran Bretaña, Reino Unido; Butterworth-Heinemann/Elsevier.
- [2] Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* (42) 339 – 341.
- [3] Sheldrick, G. M. (2015). *Acta Cryst.* (A71) 3- 8
- [4] Sheldrick, G. M. (2008) *Acta Cryst.* (A64), 112 – 12.