

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área académica de química
Licenciatura química

Formación de carbenos NHC de plata y oro a partir de sales cuaternarias insaturadas derivadas de teofilina.

Tesis

Que para obtener el título de:

Licenciado en Química

Presenta:

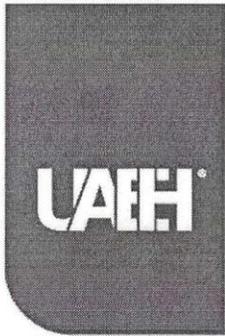
Jharet Gutierrez Pérez

Director:

Dr. Francisco Javier Zuno Cruz

Codirectora:

Dra. Gloria Sánchez Cabrera



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
School of Engineering and Basic Sciences

Mineral de la Reforma, Hgo., a 15 de noviembre de 2024

Número de control: ICBI-D/1452/2024

Asunto: Autorización de impresión.

MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH

Con fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V, Artículo 51 Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio le comunico que el Jurado asignado al Egresado de la Licenciatura en Química **Jharet Gutiérrez Pérez**, quien presenta el trabajo de titulación "**Formación de carbenos NHC de plata y oro a partir de sales cuaternarias insaturadas derivadas de teofilina**", después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

Presidente: Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez

Secretario: Dra. Susana Rojas Lima

Vocal: Dr. Francisco Javier Zuno Cruz

Suplente: Dra. Gloria Sánchez Cabrera

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

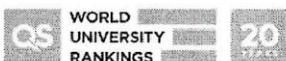
Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Mtro. Gabriel Vergara Rodríguez
Director del ICBI



GVR/YCC

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184
Teléfono: 771 71 720 00 Ext. 40001
direccion_icbi@uaeh.edu.mx,
vergarar@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 de la Dra. Gloria Sánchez Cabrera.

Con la asesoría experimental del M. en C. Erick Vargas Hernández

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.*

Agradecimientos

Este proyecto se realizó con mucho amor, esfuerzo y conocimiento, sin embargo, no pudo haber sido realizado sin el apoyo de muchas personas, el primero en apoyarme y demostrar todo lo que puedo ser capaz de realizar es a mi gran padre Javier Gutierrez Ángeles, este gran ser humano me ha demostrado no importa cuán grande sea el problema, siempre se encontrara la solución si así yo lo deseo mostrando todo mi esfuerzo y también apoyando a los que me rodean.

A mis hermanas Telci Paola, Beldy Paulina y Andrea Lycet, también a Jairo Daniel Martinez y mi hermanito Javier, sé que por cuestiones del destino no estás aquí con nosotros, pero de todo corazón sé que serias el primero en estar con nosotros, ustedes mis hermanos me han motivado a seguir sin importar el obstáculo, demostrando una gran confianza y apoyo indescriptible e inclusive dándome un apoyo moral que desconocía muchas veces.

Mi abuelita Teresa siendo uno de los pilares más grandes en toda mi vida, enseñándome muchas lecciones de vida, dándome el amor de un hijo, orando por mí y porque este pequeño ser humano alcance todo lo que se propone, mostrándome de siempre ser cuidadoso con todos, amar, cuidar y respetar a todo aquel que sea apreciado por mí, dar sin esperar nada a cambio porque lo otorgado sale del corazón. Abuelita observa como tu muchacho alcanza todo lo que un día te platico que seria.

A mi madre Paulina que, por muchas razones, sé que has dado lo mejor de ti como mamá, agradezco por ser alguien que me dio la vida y que a pesar de todas las circunstancias de la vida seguiste adelante demostrándome lo importante que llega a ser la familia.

A mis tíos, tías y primos en especial a Francisco Javier Gutierrez Corona que mucho de sus ánimos y esfuerzos también se ven reflejados en este trabajo, por los consejos que me dan y el tiempo compartido.

Un enorme agradecimiento a mis asesores el Dr. Francisco Javier Zuno Cruz y Dra. Gloria Sánchez Cabrera, porque sin su apoyo y paciencia brindada tanto en lo académico como personal, este trabajo y muchos experimentos no se habrían podido realizar, por esas palabras de aliento cuando las necesitaba y por la gran simpatía que mostraron para compartir grandes momentos y experiencias que me brindaron durante todo el tiempo de trabajo, jamás olvidare su gran apoyo brindado.

Agradezco al Dr. Erik Gerardo Rojo Gómez y al Dr. Daniel Omar González Abrego por la amistad formada y a quienes me enseñaron que grandiosa es la química y diferentes formas de encontrar el resultado esperado, sobre todo la manera de ver que nadie es tan malo como dice ser y ni tan bueno como los demás dicen que es.

A mi asesor experimental el Mtro. Erick Vargas Hernández por las enseñanzas y las pláticas de lo que es dedicarse a algo tan apasionante.



Yessica Muñoz, mi prima que me brindo un apoyo incondicional en momentos que la vida pone de rodillas al mas fuerte y gracias a tus consejos, escucharme y darme la mano cuando más lo necesitaba es que puedo presentar este trabajo, la vida te demuestra como para ser hermanos no es necesario compartir un lazo de sangre, es necesario apoyarse en lo momentos que son los felices o los más tristes.

Montserrat Zarate por estar conmigo en el momento más difícil de mi vida y darme nuevas razones por querer seguir adelante, darme la mano y hacerme ver que el mundo puede seguir brillando.

A mi amiga y hermana L.Q. Dafne Odett Ramirez Mendoza con quien forje una amistad de la más pura y hermosa que jamás llegue a imaginar, por demostrarme que tan maravilloso puede llegar a ser el mundo acompañado de poca o muchas personas, pero lo más importante que tan grandiosa es una amistad. A la señora Ly Mendoza Rubio, señor David Ramirez y Arlett porque indirecta o directamente el 2024 me apoyaron más de lo que se han llegado a imaginar, en verdad muchas gracias por ser tan grandiosas personas y brindarme una amistad.

A mis compañeros de laboratorio y amigos de carrera, agradezco por su amistad, apoyo y cariño, no hay duda de que pasar el tiempo con ustedes hizo de toda la experiencia de la universidad algo muy increíble. Gracias Alan Peralta, Marcos Torres, Kevin Fabián, Jorge Luis Rodarte, Milton, Nora, Mariana, David, Fernando, Molina, Miguel Ángel Hernández Martínez, Samael González, Adrian Flores, Williams Castro Guzman y Marian, que por ustedes entendí que puede que no seamos una familia de sangre, pero debemos tratar a todos los compañeros de equipo que haremos en el futuro como familia.

Mientras vives pierdes las razones y la esperanza. Pero a medida que avanzas, recoges nuevas para seguir con mayor fuerza y expectativas.

En memoria de Teresa Ángeles Ramirez

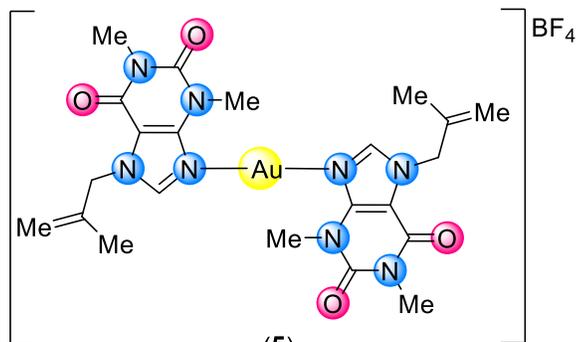
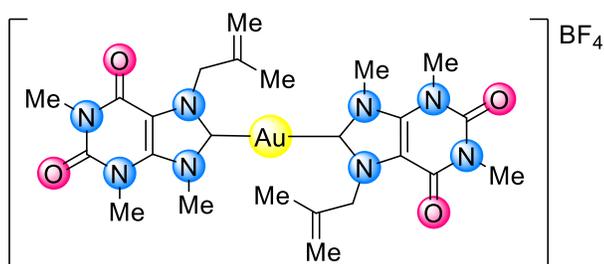
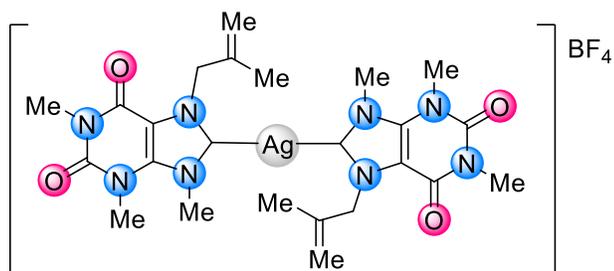
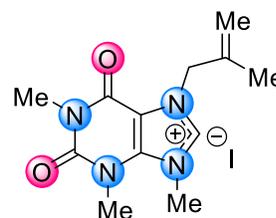
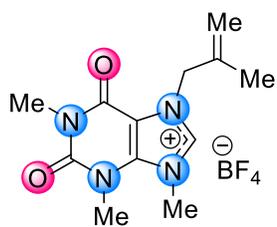
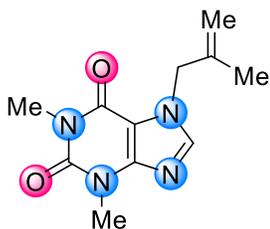


I. INDICE

| | |
|---|----|
| I. INDICE | 1 |
| II. ÍNDICE DE COMPUESTOS | 3 |
| III. ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS | 4 |
| IV. RESUMEN | 6 |
| V. INTRODUCCIÓN | 7 |
| VI. GENERALIDADES | 8 |
| VI.1 Carbenos | 8 |
| VI.1.1 Clasificación de carbenos | 9 |
| VI.2 Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos (NHC)..... | 10 |
| VI.2.1 Características de los carbenos <i>N</i> -heterocíclicos | 10 |
| VI.2.2 Síntesis de carbenos NHC..... | 11 |
| VI.3 Xantinas..... | 12 |
| VI.3.1 Teofilina..... | 12 |
| VI.4 Complejos metálicos NHC-Ag(I) | 13 |
| VI.4.1 Síntesis de complejos metálicos NHC-Ag(I)..... | 13 |
| VI.5 Reacciones de transmetalación..... | 15 |
| VI.6 Aplicaciones de los complejos NHC-metal..... | 15 |
| VII. ANTECEDENTES | 17 |
| VII.1 Síntesis de sales derivadas de xantina..... | 17 |
| VII.2 Síntesis de complejos metálicos NHC-Ag(I)..... | 17 |
| VII.3 Síntesis de complejos metálicos NHC-Au(I)..... | 18 |
| VIII. OBJETIVOS | 20 |
| VIII.1 Objetivo general | 20 |
| VIII.2 Objetivos específicos | 20 |
| IX. PARTE EXPERIMENTAL | 21 |
| IX.1 Instrumentación y reactivos. | 21 |
| IX.2 Síntesis de compuestos..... | 22 |
| IX.2.1 Síntesis de 7-(2-metilalil)teofilina [(A <i>Me</i>)Tf] (1)..... | 22 |
| IX.2.2 Síntesis de la sal cuaternaria de teofilinio {(A <i>Me</i>)MeTf}[BF ₄] (2A) | 23 |
| IX.2.3 Síntesis de la sal cuaternaria de teofilinio {(A <i>Me</i>)MeTf}I (2B) | 24 |
| IX.2.4 Síntesis del complejo [Ag{(A <i>Me</i>)MeTf} ₂][BF ₄] (3)..... | 25 |

| | |
|---|----|
| IX.2.5 Síntesis de los complejos $[\text{Au}\{(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf})_2\}][\text{BF}_4]$ (4) y $[\text{Au}\{(\text{A}(\text{Me})\text{Tf})_2\}][\text{BF}_4]$ (5)..... | 26 |
| X. DISCUSION Y RESULTADOS | 28 |
| X.1 Síntesis de 7-(2-metilalil)teofilina $[(\text{A}(\text{Me})\text{Tf})]$ (1) | 28 |
| X.1.1 Caracterización por espectroscopía de IR de $[(\text{A}(\text{Me})\text{Tf})]$ (1)..... | 29 |
| X.1.2 Caracterización por RMN de ^1H $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{A}(\text{Me})\text{Tf})]$ (1) | 29 |
| X.2 Síntesis de la sal cuaternaria $(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf}) [\text{BF}_4]$ | 32 |
| X.2.1 Caracterización por espectroscopia de IR de $\{(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf}) [\text{BF}_4]\}$ (2A). | 32 |
| X.2.2 Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf}) [\text{BF}_4]$ (2A). | 33 |
| X.2.3 Caracterización por difracción de rayos X de monocristal y polvos de $\{(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf})[\text{BF}_4]\}$ | 35 |
| X.3 Síntesis de la sal cuaternaria $\{(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf})\text{I}\}$ (2B). | 36 |
| X.3.1 Caracterización por espectroscopía de IR de $\{(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf})\text{I}\}$ (2B). | 36 |
| X.3.2 Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $\{(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf})\text{I}\}$ (2B). | 37 |
| X.4. Síntesis del complejo $[\text{Ag}\{(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf})_2\}][\text{BF}_4]$ (3)..... | 39 |
| X.5. Síntesis del complejo $[\text{Au}\{(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf})_2\}][\text{BF}_4]$ (4) y $[\text{Au}\{(\text{A}(\text{Me})\text{Tf})_2\}][\text{BF}_4]$ (5).... | 43 |
| X.5.1 Caracterización por espectroscopía de IR de $[\text{Au}\{(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf})_2\}][\text{BF}_4]$ (4) y $[\text{Au}\{(\text{A}(\text{Me})\text{Tf})_2\}][\text{BF}_4]$ (5) | 44 |
| X.5.2 Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $[\text{Au}\{(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf})_2\}][\text{BF}_4]$ (4) y $[\text{Au}\{(\text{A}(\text{Me})\text{Tf})_2\}][\text{BF}_4]$ (5) en mezcla..... | 44 |
| X.5.3 Caracterización por difracción de rayos X de monocristal de $[\text{Au}\{(\text{A}(\text{Me})\text{MeTf})_2\}][\text{BF}_4]$ (4)..... | 48 |
| X.6. Análisis comparativo de datos espectroscópicos de los compuestos sintetizados..... | 49 |
| XI. CONCLUSIONES | 53 |
| XII. REFERENCIAS | 54 |
| XIII. ANEXOS | 57 |
| XIII.1 Datos cristalográficos de $[(\text{MeA})\text{MeTf}][\text{BF}_4]$ (2A)..... | 57 |
| XIII.2 Datos cristalográficos de $[\text{Au}\{(\text{MeA})\text{MeTf})_2\}][\text{BF}_4]$ (4). | 58 |
| XIII.3 Cartel presentado en el Encuentro de Química Inorgánica “EQI 2023” | 59 |
| XIII.4 Constancia de presentación cartel en “EQI 2023” | 60 |

II. ÍNDICE DE COMPUESTOS



III. ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

| | |
|-------------------|---|
| Å | Angstrom |
| AMe | Allyl methyl o Metilalil |
| (AMe)MeTf | (2-metilalil)(metil)teofilinio |
| δ | Desplazamiento químico (RMN), vibración de deformación (IR) |
| δ^- | carga parcial negativa |
| π | Enlace pi |
| σ | Enlace sigma |
| bd | Banda débil (IR) |
| bf | Banda fuerte (IR) |
| bm | Banda media (IR) |
| d | Señal doble (RMN) |
| CDCl ₃ | Cloroformo deuterado |
| DCE | Dicloroetano |
| DMF | Dimetilformamida |
| g | Gramos |
| gCOSY | Gradient Correlation Spectroscopy |
| gHMBC | Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| gHSQC | Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence |
| h | Hora |
| Hz | Hertz |
| Im | Imidazolio |
| IR | Espectroscopía de infrarrojo |
| J | Constante de acoplamiento |
| L | Ligante |
| M | Centro metálico |
| MHz | Mega Hertz |
| min | Minutos |
| mL | Mililitro |

| | |
|--------------------------------------|---|
| mmol | Milimol |
| NHC | Carbeno <i>N</i> -heterocíclico |
| ppm | Partes por millón |
| R | Grupo alquilo |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| RMN ^{13}C { ^1H } | Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C desacoplado de ^1H |
| RMN ^1H | Resonancia Magnética Nuclear de ^1H |
| s | Señal simple (RMN) |
| st | Banda de estiramiento (“stretching” por sus siglas en inglés, IR) |
| st as | Banda de estiramiento asimétrica (“stretching asymmetric” por sus siglas en inglés, IR) |
| st sy | Banda de estiramiento simétrica (“stretching symmetric” por sus siglas en inglés, IR) |
| t.a | Temperatura ambiente |
| Tf | Theophylline o teofilina |
| THF | Tetrahidrofurano |

IV. RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis y caracterización espectroscópica de derivados de teofilina: la teofilina monosustituida {(Ame)MeTf} (**1**), las sales de teofilinio {(Ame)MeTf}[BF₄] (**2A**), {(Ame)MeTf}[I] (**2B**), y los complejos metálicos carbénicos de plata(I) y oro(I) [Ag{(Ame)MeTf}[BF₄] (**3**), [Au{(Ame)MeTf}₂][BF₄] (**4**) y el compuesto de coordinación [Au{(Ame)Tf}₂][BF₄] (**5**).

El estudio de la reactividad de la sal de teofilinio **2A** frente a especies de Ag(I) y Au(I) se llevó a cabo mediante los siguientes métodos:

- El primer método para la síntesis del compuesto NHC-Ag(I) **3** implicó la ruta “base de plata” y se empleó Ag₂O, que funciona como agente desprotonante y como donador del centro metálico.
- El segundo método para la síntesis de los compuestos NHC-Au(I) **4** y **5** a partir de **2A**, involucró una reacción *in-situ*. Se emplea el uso de Ag₂O para la formación del intermediario NHC-Ag(I) y la adición del compuesto [AuCl(SMe₂)] que funge como fuente de Au(I) que mediante una reacción de transmetalación llevó a la formación del carbeno NHC-Au(I).

Todos los compuestos fueron caracterizados en solución mediante técnicas espectroscópicas como RMN de ¹H, ¹³C{¹H} e IR y en estado sólido por espectroscopía de IR; mediante estudios de difracción de rayos X de monocristal para los compuestos **2A** y **4** y por difracción de rayos X de polvos para el compuesto **2A**.

V. INTRODUCCIÓN

La importancia de los carbenos *N*-heterocíclicos ha aumentado en las últimas décadas debido a las propiedades que presentan, las cuales permiten tener aplicaciones diversas en áreas de la salud y en la síntesis de nuevos compuestos químicos. Los carbenos son considerados excelente ligantes debido a su donación σ y retrodonación π , por lo que son estables, y relativamente fáciles de sintetizar, además de la gran afinidad de coordinación que tienen hacia diversos metales de transición ^[1,2].

En la literatura se ha descrito una gran variedad de estos compuestos; sin embargo, los carbenos NHC derivados de xantina han surgido recientemente como nuevos ligantes. Las sales de xantínico como ligantes llegan a presentar similitud con algunos carbenos NHC derivados de sales cuaternarias de imidazolio o bencimidazolio. Las sales cuaternarias de azolio o xantínico que llevan a la formación de carbenos precursores de tipo singulete se coordinan a centros metálicos para formar complejos organometálicos de tipo NHC-M^[1,3]. Es así como metales de transición como la plata han sido empleados para formar carbenos NHC-Ag; Además, se sabe que la plata tiene una toxicidad relativamente baja y se ha utilizado ampliamente en biomedicina, por lo que es una opción de metal viable para la investigación en quimioterapia contra el cáncer. Los ligantes que la rodean son importantes de considerar en los complejos carbénicos de plata, los cuales también deben tener una baja toxicidad ^[4].

Los derivados de xantina (Figura V.1) son productos naturales que se encuentran comúnmente en alimentos como el café, té negro y el chocolate, dado que los derivados de xantina contienen un anillo de imidazol, son precursores potenciales para la formación de carbenos NHC y por la baja toxicidad y la alta versatilidad de estos compuestos, son muy adecuados para estudiarlos ^[4]. Además, el interés en la formación de estos complejos se deba a que los sustituyentes de las sales cuaternarias del compuesto tienden a “cubrir o proteger” el metal, esta es una de las principales características que permiten diferentes aplicaciones en catálisis, metalofarmacéutica, formación de nuevos materiales macromoleculares o nuevos agentes de inhibición antimicrobianos.

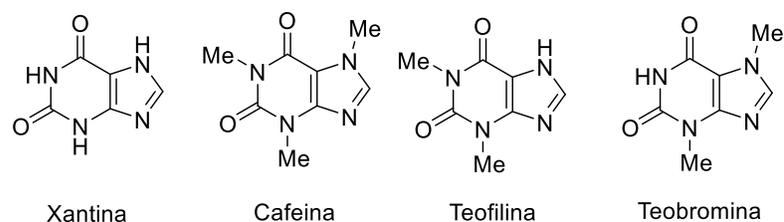


Figura V.1. Xantina y sus derivados.

VI. GENERALIDADES

VI.1 Carbenos

Los carbenos son considerados especies divalentes y neutras, cuentan con 6 electrones en la capa de valencia, por lo tanto, son especies insaturadas lo que provoca una alta reactividad. Durante mucho tiempo fueron considerados como especies intermediarias difíciles de aislar y fue hasta que 1950, que Ronald Breslow y Hans-Werner Wanzlick descubrieron que los carbenos pueden ser estabilizados por grupos amino; sin embargo, las propiedades electrónicas y estéricas que presentan los carbenos como ligantes provocó el interés de mejorar las rutas sintéticas o de aislamiento^[5].

Los carbenos presentan diferentes formas por lo que se pueden clasificar según sus propiedades electrónicas como “singulete” y “triplete” (figura VI.1). Cada uno de estos estados presenta características específicas. El estado singulete presenta una hibridación sp^2 , debido a que este contiene un par de electrones apareados en el orbital HOMO por lo que este orbital se encuentra ocupado o lleno. En este orbital híbrido se puede considerar que los electrones se encuentran localizados. A diferencia del carbeno tipo triplete, que presenta también una hibridación sp^2 , pero contiene un par de electrones no apareados, ocasionando que cada uno de ellos ocupe un orbital distinto, por lo tanto, llega a existir una diferencia energética entre orbitales HOMO y LUMO.

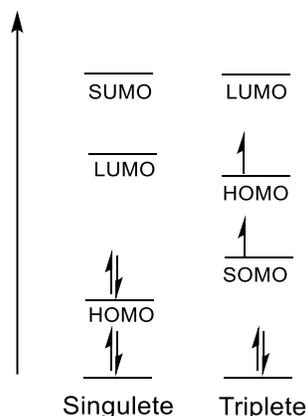


Figura VI.1. Diagrama energético de estado singulete y triplete para carbeno.

La configuración electrónica del carbeno singulete y triplete se muestra en la figura VI.2, el estado de carbeno triplete tiene una gran estabilidad energética en comparación del singulete, esto es atribuido a que en el estado de triplete es menor la energía de repulsión de los electrones al estar desapareados y en distintos orbitales.

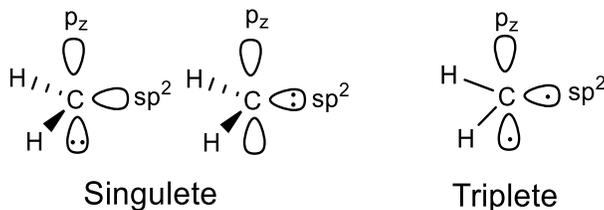


Figura VI.2. Orbitales de los carbenos singulete y triplete

VI.1.1 Clasificación de carbenos

En la literatura se han descrito dos tipos de carbenos, los cuales son; los carbenos de tipo Fisher y los de tipo Schrock. Los carbenos de tipo Schrock son especies nucleofílicas, tienden a coordinarse con metales con un alto estado de oxidación debido a que presenta una carga parcial negativa (δ^-) sobre el átomo de carbono, se representan los carbenos de Schrock como $L_nM=CR_2$. Estos ligantes son de poco carácter aceptor π , por lo que se ven favorecidos en su formación con metales de bajos estados de oxidación. El carbono presenta sustituyentes los cuales tienen poco carácter aceptor π , provocando un carácter nucleofílico en el carbeneo^[6] (figura VI.3).

Los carbenos de tipo Fisher son especies de tipo electrofílico, presenta una afinidad a coordinarse con metales de bajo estado de oxidación con ligantes aceptores π , debido a que se basa en la donación de electrones de tipo σ del orbital lleno del par solitario del átomo de carbeneo a un orbital-**d** vacío del metal, y la retrodonación de un orbital-**d** lleno del metal al orbital-**p** vacío del carbeneo por lo que el tipo Fisher se representa como $L_nM=CYR$. Los sustituyentes sobre el carbeneo suelen ser heteroátomos (S, O, N), esto genera un carbeneo electrofílico debido a que presenta una carga parcial positiva (δ^+), generado por el enlace σ y el enlace de retrodonación π , este enlace permite la transferencia parcial de densidad electrónica por parte del metal de un orbital ocupado al orbital sp^2 vacío del carbeneo; sin embargo, los electrones tienen preferencia sobre los orbitales del metal por estabilidad energética viéndose favorecidos en la formación con metales de alto estado de oxidación^[7], como se muestra en la figura VI.3. El carbeneo de tipo Schrock en comparación del tipo Fisher, presenta orbitales **p** con mayor estabilidad que los del metal, facilitando la transferencia de electrones al orbital **p**^[8].

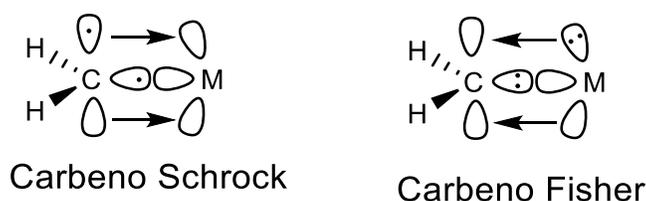


Figura VI.3. Descripción de carbenos tipo Schrock y Fisher

VI.2 Carbenos *N*-heterocíclicos (NHC)

Los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) surgen como una clase de ligantes que presentan gran versatilidad para la formación de complejos organometálicos, debido a las propiedades que presentan en comparación de algunos otros ligantes como lo son las fosfinas y carbenos convencionales, esto atribuido a que los carbenos NHC tienen la cualidad de formar enlaces σ , con retrodonación π [9]. Wanzlick definió por primera vez a los carbenos NHC como una especie cíclica que presenta uno o más átomos de nitrógeno y un carbono carbénico. Diferentes reportes llevan a cabo estudios acerca de los derivados de imidazol-2-ilideno y el imidazolidin-2-ilideno entre otros [5] (Figura VI.4). Como se ha mencionado los carbenos NHC presentan diferentes características en comparación de un carbeno convencional; una de ellas es la que le permite formar enlaces con metales de transición para la formación de complejos organometálicos con diferentes grupos R, los cuales pueden dar estabilidad a la especie bajo diferentes condiciones como temperatura, humedad y exposición al aire.



Figura VI.4. Ejemplos de carbenos NHC.

VI.2.1 Características de los carbenos *N*-heterocíclicos

Los carbenos NHC son ligantes neutros, donadores σ con propiedades estéricas y electrónicas favorables, esto permite formar enlaces fuertes llegando a compararlo con fosfinas terciarias, sin embargo, el efecto que tiene ser donador σ y retrodonador π provoca una formación de enlace con mayor fuerza con la mayoría de metales en comparación con las fosfinas, llegando a ser utilizados en muchos procesos catalíticos debido a que los ligantes de tipo carbenos NHC favorecen reacciones de adición oxidativa; sin embargo, el uso de fosfinas se ve favorecido en el uso de metales con gran capacidad retrodonante. En cuestión del efecto que presenta la parte estérica de los sustituyentes R en los átomos de nitrógeno, afecta la forma que llega a adoptar el carbeno NHC, debido a que la estructura del ligante en estos compuestos se encuentra funcionalizado de manera que “proteja o envuelva” al centro metálico en forma de abanico o valla, en ocasiones evitando la posible rotación del enlace metal-carbeno como se muestra en la figura VI.5 [10].

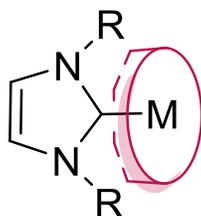


Figura VI.5. Efecto abanico en la formación de M-NHC

La estabilidad de estos compuestos bajo diferentes condiciones se debe al efecto que tiene el impedimento estérico de los sustituyentes y al hecho de que el orbital p vacío del carbono carbénico interactúa con el par de electrones libres del átomo de nitrógeno para estabilizar su estructura (figura VI.6), provocando un aumento en la durabilidad del complejo. Otra de las características del carbeno NHC es la anulación del carácter electrófilo, esto debido a que su orbital LUMO es un orbital π de antienlace^[6], provocando que este reaccione como nucleófilo generando un uso como ligantes para la formación de complejos organometálicos ^[10].

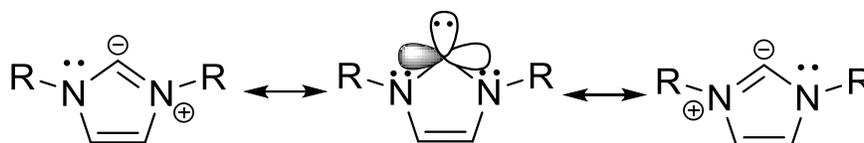


Figura VI.6. Interacción del par de electrones libres de N con el orbital p del carbono

Además, se sabe que el átomo de carbono carbénico del compuesto NHC tiende a ser singulete, por lo que el estado basal de este ligante está dado por los electrones σ . Pero experimenta un efecto de retracción debido a los sustituyentes más electronegativos y además presenta la interacción de los pares de electrones π del nitrógeno, debido a esto la estabilización del estado singulete por efecto mesomérico mediante diferentes formas permite mantener la electroneutralidad ^[11,12].

VI.2.2 Síntesis de carbenos NHC

Existen diferentes formas de sintetizar los carbenos NHC; sin embargo, las más utilizadas por su facilidad y versatilidad son ^[10]:

Método de Lappert: Se basa en la inserción de un metal en un enlace doble de tipo $C=C$ de compuesto bis(imidazolidin-2-iliden) de olefinas ricas en electrones, se hace uso de este método en la síntesis de compuestos biscarbenicos metálicos.

Por desprotonación: Se genera un carbeno libre por la desprotonación de un precursor de azólio haciendo uso de una base fuerte como ${}^n\text{BuLi}$ o NaH , previo a llevar a cabo la metalación.

Desprotonación *in situ*: La formación del NHC se lleva a cabo *in situ* a través de la desprotonación de una sal azólica haciendo uso de una base fuerte o débil.

Adición oxidativa: Se emplea un catión azólico mediante la activación del enlace carbono tipo C^+-X^- ($\text{X}=\text{I}, \text{Br}, \text{Me}, \text{H}$) en presencia de metales con un bajo estado de oxidación o un precursor de hidruro metálico.

VI.3 Xantinas

Las xantinas han generado bastante interés debido a sus efectos medicinales, la xantina y sus precursores actúan como moléculas intermedias en la generación de monofosfato de guanosina, difosfato de guanosina y trifosfato de guanosina a través de la vía de transporte dentro de las células. Además, la xantina desempeña un papel fundamental en el catabolismo de nucleótidos y ácidos nucleicos. Esta especie presenta una base purínica (figura VI.7) encontrada en productos naturales diversos como lo es: el café, té negro y el chocolate. Algunos derivados son la cafeína, la teobromina, la teofilina y doxofilina ^[13]. Son conocidos por su uso generalizado en la industria farmacéutica como antibacterianos ^[14], antiinflamatorios ^[15], antioxidantes, inhibidores de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos, antagonistas de los receptores de adenosina ^[16] y en actividades antitumorales ^[17].

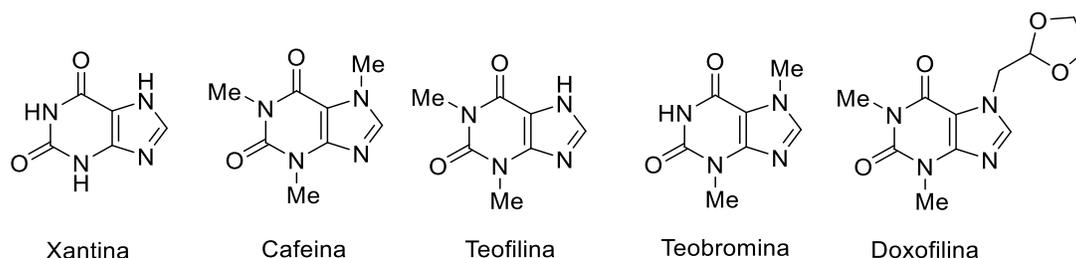


Figura VI.7. Estructura de xantina y varios derivados.

VI.3.1 Teofilina

La teofilina es una molécula heterocíclica que se considera derivada de la xantina; su estructura se puede describir mediante tres tautómeros O6, N7 y N9 (figura VI.8). La teofilina y sus derivados han sido intensamente estudiados en biología debido a sus propiedades farmacológicas, y su uso como modelo de posibles interacciones con purinas como la adenina y la guanina ^[18].

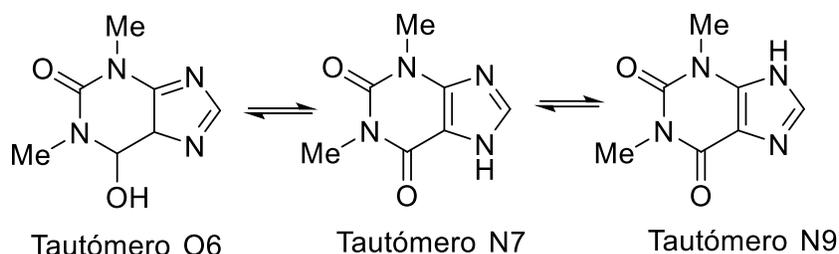


Figura VI.8. Equilibrio tautomérico de la teofilina

El interés en el estudio de los derivados de teofilina recae en la gran variedad de estímulos a nivel biológico como: analgésicos, antibacterianos, hipotensores, hipoglucemiantes, anti-VIH y anti-cancerígeno [19]. La teofilina inhibe la liberación de mediadores de mastocitos estimulada por adenosina, la activación de neutrófilos, la inducción de 1L-1 β y 1L-1 α , la síntesis y liberación del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la liberación de citoquinas. La teofilina tiene actividades antiinflamatorias, antitumorales e inmunomoduladoras y se ha informado que es un potente inhibidor en la modulación de la actividad catalítica de la fosfatasa alcalina (Al-P) [13].

VI.4 Complejos metálicos NHC-Ag(I)

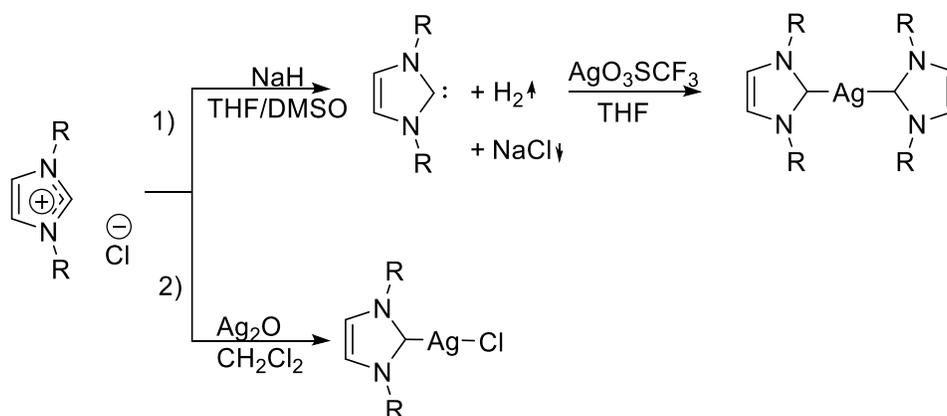
Existen muchos factores por los cuales se han estudiado a los complejos metálicos de tipo carbénico de plata(I), NHC-Ag, uno de ellos es su fácil síntesis usando a los compuestos acetato de plata (AgOAc) o el más utilizado, el óxido de plata (Ag₂O) como base desprotonante y especie portadora de metal. El enlace entre el carbono carbénico y el centro metálico en estos complejos organometálicos presenta características de un enlace doble debido a la capacidad del ligante para aceptar la densidad electrónica del metal. Debido a las características de la retrodonación π y la potencial actividad de los complejos NHC-M en áreas como: medicina, catálisis orgánica y nanomateriales, además de que los complejos NHC-Ag son precursores en reacciones de transmetalación para la obtención de complejos de otros metales como Au(I), Cu(I), Cu(II), Ni(II), Pd(II), Pt(II), Rh(I), Ru(II) entre otros, lo que hace que estos sistemas sean muy estudiados [20].

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

La formación de los complejos carbénicos de Ag(I) varía según el objetivo, si bien son varias las rutas sintéticas de estos compuestos, los métodos más utilizados son a través del uso de sales de azolio con bases de plata que pueden ser carbonatos, óxidos u acetatos [21]. Los derivados de plata como Ag₂O, AgOAc y Ag₂CO₃ han demostrado su efectividad ya que se puede monitorear la reacción debido a la baja solubilidad que presentan con los disolventes utilizados, se tiene un mayor control

del reactivo durante la reacción y se observa la formación de la sal de plata que precipita como subproducto. Una gran variedad de disolventes se ha utilizado en la síntesis de NHC-Ag(I) a partir de óxido de plata como; CH₂Cl₂ (DCM), 1,2-dicloroetano (DCE), dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, metanol, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF) y agua [22]; las rutas sintéticas más utilizadas son dos:

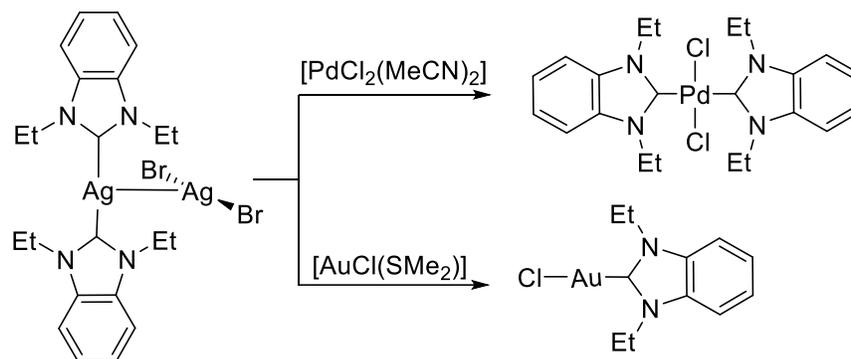
- 1) **Ruta 1**, fue propuesta por Arduengo et al. en 1993, y se basa en la formación de un carbeno y posterior reacción con una sal de plata. Se hace uso de la sal de imidazolio con una base fuerte como el NaH, y DMF o THF como disolvente y es catalizada con DMSO para la formación del carbeno NHC-Ag(I) (esquema VI.9) [23]. La especie biscarbénica sintetizada a partir de AgO₃SCF₃ en THF se obtuvo en buenos rendimientos [24]. Sin embargo, el uso de este método se ve favorecido cuando no hay grupos metilo en posiciones adyacentes a los nitrógenos debido a la inestabilidad del intermediario de reacción.
- 2) **Ruta 2**, fue propuesta por Lin et al. en 1998, e involucra la reacción *in-situ*, de la sal de imidazolio y el agente metalante que a su vez actúa como base desprotonante, las bases de plata más utilizados son: Ag₂O, AgOAc y Ag₂CO₃, se puede hacer uso de: CH₂Cl₂, DMSO, acetona o agua como disolvente, las reacciones comúnmente son realizadas a temperatura ambiente en ausencia de luz (esquema VI.9) [25]. El método ha presentado buenos rendimientos y utilizando una gran variedad de sales de azolio y solo se ha comprobado que no hay buena reactividad cuando hay grupos ferrocenilos como sustituyentes del nitrógeno, debido a que estos disminuyen la acidez del ligante y con ello afectan la reactividad hacia Ag₂O [26].



Esquema VI.9. Rutas de síntesis de NHC-Ag(I) propuestas por 1) Arduengo y 2) Lin

VI.5 Reacciones de transmetalación

El empleo de complejos NHC-Ag(I) como precursores para reacciones de transmetalación, se encuentra dentro de las rutas sintéticas para la formación de otros complejos metálicos NHC. La estabilidad al aire, su fácil síntesis y la labilidad del enlace C_{NHC}-Ag, como ejemplo la fuerza de enlace de los complejos NHC del grupo 11 disminuye en el orden: Au > Cu > Ag [8,22]; hacen que la formación de un enlace C-M se vea favorecido hacia un metal que presente mayor electronegatividad, por lo que el enlace C-Ag se rompe y el carbeno se transfiere a otro centro metálico formando un nuevo complejo y la sal de plata correspondiente, como se muestra en el esquema VI.10^[20].



Esquema VI.10. Reacción de transmetalación a partir de complejos NHC-Ag(I)

VI.6 Aplicaciones de los complejos NHC-metal.

El interés en la formación de complejos metálicos se remonta al uso histórico que se les ha dado a los metales, por ejemplo, la plata se ha utilizado como agente antiséptico e incluso en la actualidad se emplean compuestos de plata para tratar infecciones [27]. Existen diferentes aplicaciones de los compuestos NHC-M dependiendo del centro metálico; los compuestos NHC de plata pueden fungir como agentes de transmetalación en condiciones anaerobias, en atmósfera inerte o en presencia de agua. Además, han mostrado tener propiedades antibacterianas y anticancerígenas, gracias al efecto citotóxico de la plata con bacterias de tipo Gram-positivas y Gram-negativas, dicha actividad biológica contra las bacterias y efectos anticancerígenos son atribuidos a los iones de Ag^+ que inhiben la cadena respiratoria de diversos microorganismos en múltiples sitios, así como también pueden evitar la replicación celular [3]. Es así como a nivel biológico se sigue estudiando la potencial actividad que los complejos NHC-metal puedan tener, lo que pudiera llevar a la obtención de nuevos fármacos.

Por su parte los complejos carbénicos de oro, NHC-Au(I), también han mostrado tener propiedades antitumorales y antibacterianas; un ejemplo son los complejos biscarbénicos derivados de imidazol sintetizados por Baker et al. (figura VI.9) aun

cuando su efecto citotóxico no se conoce del todo a pesar de ser utilizado en el entorno clínico ^[3].

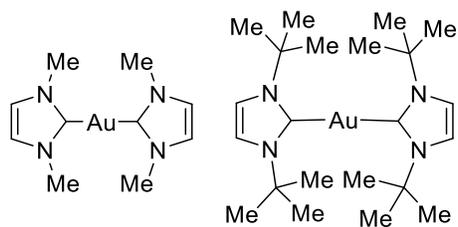
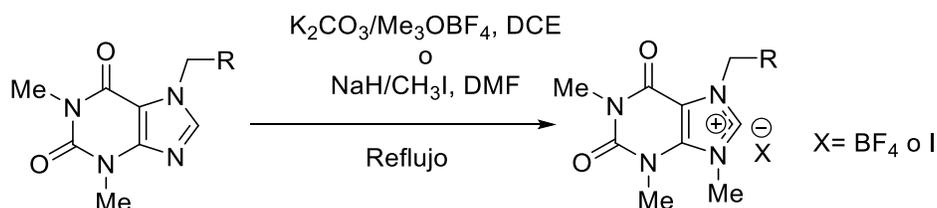


Figura VI.9. Complejos usados en el estudio realizado por Baker et al.

VII. ANTECEDENTES

VII.1 Síntesis de sales derivadas de xantina

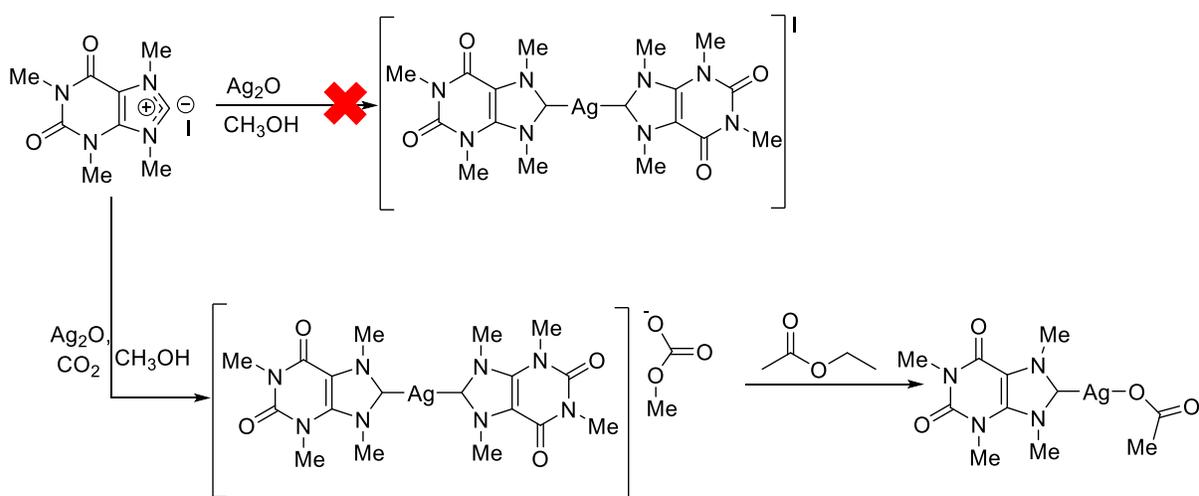
La síntesis de sales de xantínico, esquema VII.1, en donde R puede ser un grupo funcional insaturado, son esenciales para la formación de los carbenos; en la literatura se describe el uso de bases como K_2CO_3 , Na_2CO_3 e NaH para formar la xantina monosustituida que con el uso posterior de un agente metilante como el yoduro de metilo o la sal de Meerwein (tetrafluoroborato de trimetiloxonio) permite la obtención de las sales de xantínico [28,29].



Esquema VII.1. Rutas sintéticas para la formación de sales

VII.2 Síntesis de complejos metálicos NHC-Ag(I)

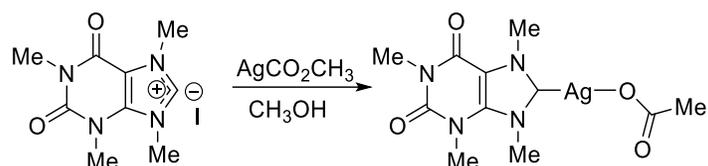
Existen estudios de metalación de diversos carbenos NHC; sin embargo, no fue sino hasta hace un par de décadas cuando comenzó el estudio de la reactividad de los carbenos derivados de xantina [13]. Kascatan et al. en 2006 propusieron la síntesis de dos complejos NHC-Ag. Una ruta involucró la reacción de yoduro de 1,3,7,9-tetrametilxantínico con 1.5 equivalentes de Ag_2O en metanol a temperatura ambiente, sin embargo, la reacción no dio la formación del complejo esperado, que sería la especie biscarbénica de plata (I) (esquema VII.2) [30].



Esquema VII.2. Rutas sintéticas que siguió Kascatan et al. para la formación de bis- y monocarbenos de Ag(I) derivados de xantinas

Una segunda metodología emplea las mismas condiciones antes mencionada, pero se planteó el uso catalizado con CO₂, debido al efecto que proporciona las bases ya que favorece la reacción de alcoholes primarios con dióxido de carbono para la formación de carbonatos orgánicos, así se ve favorecida la base de plata para la obtención del biscarbeneo correspondiente y posterior adición de acetato de etilo en metanol para la formación de un monocarbeneo (esquema VII.1) [30].

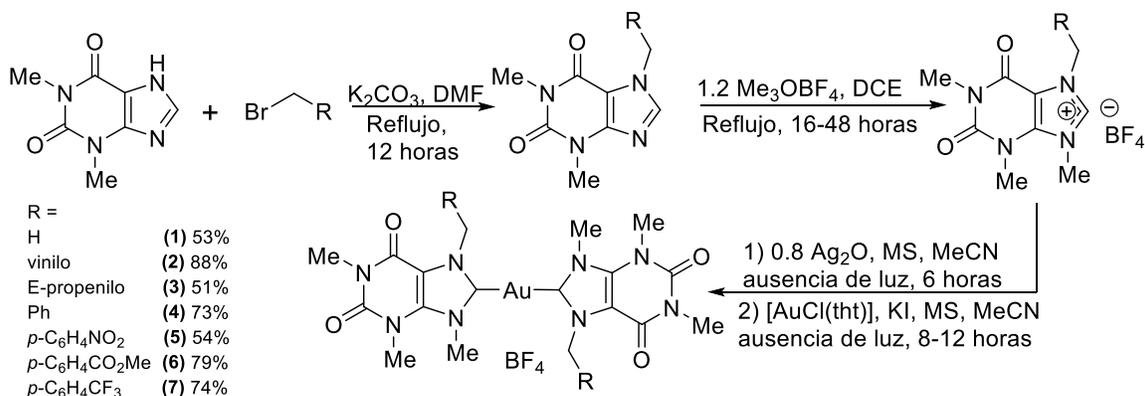
Por otro lado, Kascatan et al. también plantearon una ruta de síntesis directa la cual parte de la sal cuaternaria, empleando acetato de plata y metanol en relación 1:2 respectivamente, obteniéndose el producto monocarbénico de Ag(I), como se muestra en el esquema VII.3 [30].



Esquema VII.3. Ruta de síntesis directa que siguió Kascatan et al. Para la formación de NHC-Ag(I)

VII.3 Síntesis de complejos metálicos NHC-Au(I)

En 2013 Bertrand et al. sintetizaron sales cuaternarias de xantino a partir de teofilina para la formación de carbenos de Au(I), la metodología utilizada implicó dos pasos: primero hicieron uso de una base (K₂CO₃) en un disolvente aprótico orgánico (DMF) y halogenuro de alquilo de interés; la reacción se llevó a cabo a reflujo por 12 horas, para la formación del compuesto monosustituido en buenos rendimientos. Posteriormente, se llevó a cabo una metilación con tetrafluoroborato de trimetiloxonio (sal de Meerwein) con un disolvente aprótico (DCE) a reflujo por 16 - 48 horas de reacción para la formación de la sal cuaternaria de teofilinio como se muestra en el esquema VII.4 [28].

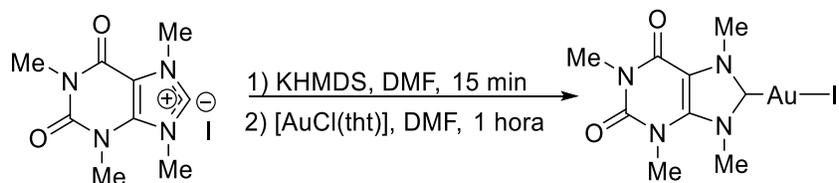


Esquema VII.4. Ruta de síntesis de sales biscarbónicas NHC de Au(I) derivadas de teofilina.

Las sales cuaternarias de teofilinio se hicieron reaccionar con 0.8 equivalentes de óxido de plata (Ag_2O) con acetonitrilo como disolvente y posterior a 6 horas de reacción en ausencia de luz se adicionó $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ para llevar a cabo una reacción de transmetalación, la reacción se dejó de 8-12 horas en ausencia de luz y se agregó yoduro de potasio 15 min antes de retirar la reacción para la formación de sales biscarbónicas de oro(I) como se muestra en el esquema VII.4 [28].

En el caso de los biscarbenos catiónicos con diversos sustituyentes se observó una mejoría en los rendimientos optando por la formación de un intermediario de plata y posterior adición de un complejo de oro como $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ mostrando mejoría en los rendimientos de reacción en vez de una síntesis directa [28]. Debido a que la reacción directa sin la formación del intermediario de plata presentó una disminución en su formación.

Un segundo método para la síntesis de especies monocarbónicas de oro fue descrito por Berners-Price et al. En este método se partió de la cafeína como materia prima de partida, la cuál es metilada con yodo metano (MeI) y posteriormente es desprotonada con bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (KHMDs) para la obtención del carbeno libre y la posterior adición de $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ en dimetilformamida, que llevó a la formación de la especie neutra monocarbónica de Au(I), (esquema VII.5) [28].



Esquema VII.5. Ruta de síntesis de especies neutras monocarbónicas NHC de Au(I) derivadas de teofilinio.

Debido a que el empleo de derivados de xantinas ha mostrado una actividad importante como anticancerígenos, incluso han mostrado también una actividad importante para el tratamiento de enfermedades respiratorias como el asma y su diversa actividad en el organismo [13], se vuelven relevantes los estudios sobre este tipo de compuestos derivados de xantinas y específicamente en este trabajo, de derivados de teofilina como carbenos de tipo NHC de metales de transición, con base a lo mencionado anteriormente se proponen los siguientes objetivos.

VIII. OBJETIVOS

VIII.1 Objetivo general

Sintetizar sales cuaternarias derivadas de teofilina mediante la funcionalización con un grupo insaturado, que permita el estudio de reactividad con fuentes selectas de Ag(I) y Au(I) para la formación de carbenos NHC.

VIII.2 Objetivos específicos

1. Sintetizar el compuesto 7-(2-metilalil)teofilina (**1**) a partir de teofilina y 1-cloro-2-metil-1-propano
2. Sintetizar sales cuaternarias de teofilina derivadas de **1** mediante el empleo de la sal de Meerwein o yoduro de metilo.
3. Estudiar la reactividad de las sales derivadas de teofilina con Ag₂O para generar complejos NHC-Ag(I).
4. Estudiar la reactividad de los complejos NHC-Ag(I) mediante reacciones de traspalación con [AuCl(SMe₂)] para la síntesis de NHC-Au(I).

IX. PARTE EXPERIMENTAL

IX.1 Instrumentación y reactivos.

Todas las reacciones descritas se llevaron a cabo usando técnicas de Schlenk bajo atmósfera inerte de nitrógeno y en condiciones anhidras. En el caso del material de vidrio y cánulas fueron secados previamente en una estufa a temperatura de 110 °C por un tiempo de 12 horas. La evaporación/eliminación de disolvente de reacción se realizó a presión reducida en una línea doble de vacío-nitrógeno.

Los disolventes utilizados, CH₃CN, CH₂Cl₂ y DCE fueron secados se purificaron previamente siguiendo la metodología descrita en la literatura^[31]. En el caso de DCE y CH₂Cl₂ fueron secados con CaH₂, mientras que para secar el CH₃CN se hizo uso de P₂O₅.

Todos los reactivos utilizados fueron marca Aldrich, grado reactivo y se utilizaron sin purificación previa.

Los productos obtenidos se caracterizaron por espectroscopía vibracional de Infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrómetro GX Perkin Elmer FT-IR system, en película de CsI y en pastillas de KBr para los compuestos.

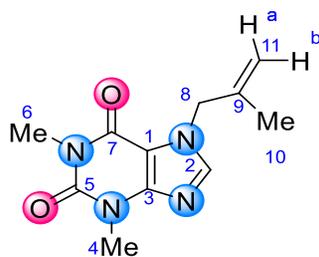
Los experimentos de RMN para los núcleos de ¹H y ¹³C{¹H} se realizaron en un equipo Bruker 400 MHz, utilizando como disolventes CDCl₃, D₂O y DMSO a temperatura ambiente.

El análisis de la estructura de los compuestos **2A** y **4** se realizó por difracción de rayos X de monocristal empleando un difractómetro Bruker D8 Venture que utiliza radiación MoKa ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). La recopilación de datos, la determinación de la celda unitaria y la integración de datos se llevaron a cabo utilizando el software Bruker APEX3^[32, 33]. Se aplicó un método de corrección de absorción semiempírico (SADABS)^[34] y la estructura se resolvió mediante métodos directos y se refinó mediante mínimos cuadrados de matriz completa sobre procedimientos F² utilizando el paquete SHELX-2014-7^[35].

El patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de **2A** se registró en el rango 2 θ de 3.8 a 50 ° en un difractómetro de rayos X en polvo BrukerD8 Advance (radiación CuK α 1.540560 Å, tamaño del escalón (S.S.) 0.015, tiempo de medición: 5 segundos).

IX.2 Síntesis de compuestos

IX.2.1 Síntesis de 7-(2-metilalil)teofilina [(AMe)Tf] (1)



Para la síntesis del compuesto [(AMe)Tf] (1) se plantearon dos rutas de reacción basadas en los reportes experimentales en 2013 por Bertrand et al. [28]

RUTA 1: en un matraz Schlenk se colocaron 0.200 g (1.11 mmol) de teofilina y se hicieron reaccionar con una emulsión de NaH 0.035 g (1.44 mmol) en una relación estequiométrica 1:1.3, en 5 mL de THF seco a reflujo (64 °C) por 3 horas. Pasado el tiempo de reacción, se añadió el sustituyente 3-cloro-2-metil-1-propeno 0.200 g (2.22 mmol), relación 1:2 y se dejó reaccionar a reflujo (64 °C) por 72 horas más. La mezcla de reacción obtenida se filtró con cánula y la solución fue evaporada a vacío para obtener un polvo de color blanco, que corresponde al compuesto [(AMe)Tf] (1) (0.018 g, 7%)

RUTA 2: en un matraz Schlenk se colocaron 0.200 g (1.11 mmol) de teofilina y se hicieron reaccionar con K₂CO₃ 0.190 g (1.44 mmol) y 3-cloro-2-metil-1-propeno 0.200 g (2.22mmol) en 6 mL de acetonitrilo seco (relación 1:1.3:2) a reflujo de 24 horas. La mezcla de reacción obtenida se filtró con cánula y la solución fue evaporada a vacío para obtener un polvo de color blanco, que corresponde al compuesto 1 (0.270 g, 89%).

Peso molecular: 234.25 g/mol.

Solubilidad: THF, CHCl₃ DMF, CH₃CN y CH₂Cl₂.

Punto de fusión: 92 °C

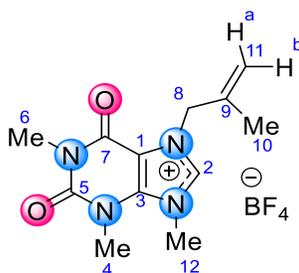
Datos espectroscópicos

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.55 (1H, s, H²), 4.99 (1H, s, H^{11a}), 4.88 (2H, s, H⁸), 4.75 (1H, s, H^{11b}), 3.60 (3H, s, H⁴), 3.40 (3H, s, H⁶), 1.77 (3H, s, H¹⁰).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 141.4 (1 C, C²), 140.1 (1 C, C⁹), 114.0 (1 C, C¹¹), 52.1 (1 C, C⁸), 29.9 (1 C, C⁴), 28.1 (1 C, C⁶), 20.1 (1 C, C¹⁰),

IR (Csl) ν (cm⁻¹): 1707 (bf, st, C=O), 1667 (bf, st, C=C-N), 1545 (bm, lm), 872 (bd, C=CH₂).

IX.2.2 Síntesis de la sal cuaternaria de teofilinio {(A)MeTf}[BF₄] (2A)



En un matraz Schlenk se colocaron 0.400 g (1.71 mmol) del 7-(2-metilalil)teofilina (**1**) y se hicieron reaccionar con 0.320 g (2.56 mmol) de la sal (CH₃)₃O[BF₄] conocida como sal de Meerwein o tetrafluoroborato de trimetiloxonio, con una estequiometria 1:1.5, en 6 mL de DCE seco a temperatura ambiente por 24 h. Al término del tiempo de reacción se observó la formación de un precipitado. El disolvente se evaporó para obtener un precipitado de color blanquecino. El cual fue lavado con CH₂Cl₂ (1 × 2 mL) y con acetato de etilo (3 × 4 mL) para obtener un polvo blanco cristalino que corresponde al compuesto tetrafluoroborato de (2-metilalil)(metil)teofilinio [(A)MeTf][BF₄] **2A** (0.480 g 84%).

Peso molecular: 336.089 g/mol.

Solubilidad: CH₃OH, DMSO, CH₃CN, H₂O y CHCl₃.

Punto de fusión: 180-182 °C

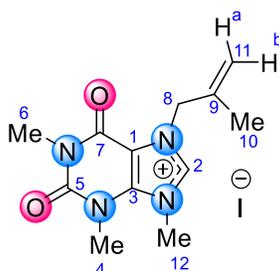
Datos espectroscopicos

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ (ppm): 9.18 (1H, s, H²), 5.24 (1H, s, H^{11a}), 5.22 (2H, s, H⁸), 4.93 (1H, s, H^{11b}), 4.35 (3H, s, H¹²), 3.96 (3H, s, H⁴), 3.49 (3H, s, H⁶), 1.93 (3H, s, H¹⁰).

RMN ¹³C{¹H} (D₂O, 100 MHz) δ (ppm): 139.8 (1 C, C²), 138.7 (1 C, C⁹), 114.6 (1 C, C¹¹), 54.0 (1 C, C⁸), 37.3 (1 C, C¹²), 31.8 (1 C, C⁴), 28.7 (1 C, C⁶), 19.0 (1 C, C¹⁰).

IR (Csl) ν (cm⁻¹): 1720 (bf, st, C=O), 1675 (bf, st, C=C-N), 1576 (bm, st, C=N⁺), 1539 (bm, lm), 1097-1019 (bf, st, B-F), 896 (bd, C=CH₂).

IX.2.3 Síntesis de la sal cuaternaria de teofilinio {(AME)MeTf}I (2B)



En un matraz Schlenk se colocaron 0.200 g (1.44 mmol) de 7-(2-metilalil)teofilina (**1**) se hizo reaccionar con un exceso de yodometano 2.14 mL (44.40 mmol), estequiometria 1:40, en 3 mL de 1,2-dicloroetano seco a reflujo (84 °C) por 5 días, Al término del tiempo de reacción se observó la formación de un precipitado de color café oscuro. El disolvente se evaporó y el precipitado de color café oscuro, el cual fue lavado con CH₂Cl₂ (1 × 2 mL) y con acetato de etilo (3 × 4 mL) para obtener un polvo café oscuro con aspecto metálico que corresponde al yoduro de (2-metilalil)(metil)teofilinio {(AME)MeTf}I **2B** (0.130 g, 40%).

Peso molecular: 376.188 g/mol.

Solubilidad: CH₃COCH₃, DMF, CH₃CN.

Punto de fusión: 152 °C

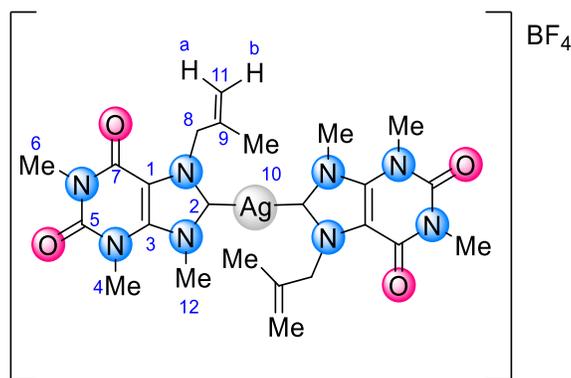
Datos espectroscopicos

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 9.36 (1H, s, H²), 5.05 (2H, s, H⁸), 5.03 (1H, s, H^{11a}), 4.78 (1H, s, H^{11b}), 4.16 (3H, s, H¹²), 3.74 (3H, s, H⁴), 3.26 (3H, s, H⁶), 1.77 (3H, s, H¹⁰).

RMN ¹³C{¹H} (DMSO, 100 MHz) δ (ppm): 144.9 (1 C, C⁹), 139.6 (1 C, C²), 114.1 (1 C, C¹¹), 55.2 (1 C, C⁸), 40.2 (1 C, C¹²), 31.4 (1 C, C⁴), 28.5 (1 C, C⁶), 19.8 (1 C, C¹⁰).

IR (Csl) ν (cm⁻¹): 1720 (bf, st, C=O), 1675 (bf, st, C=C-N), 1574 (bm, st, C=N⁺), 1539 (bm, lm), 896 (bd, C=CH₂).

IX.2.4 Síntesis del complejo $[\text{Ag}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**)



0.030 g (0.089 mmol) de tetrafluoroborato de (2-metilalil)(metil)teofilinio $[(\text{AMe})\text{MeTf}][\text{BF}_4]$ se hizo reaccionar con 0.017 g (0.071 mmol) de óxido de plata, estequiometría 1:0.8, en un matraz balón en 5 mL de CH_3CN seco a temperatura ambiente por 24 h en ausencia de luz. Al término del tiempo de reacción, la mezcla de reacción se pasó por una columna empacada con celita y se evaporó el disolvente en una línea de vacío, para obtener un compuesto viscoso traslucido, el cual corresponde al complejo tetrafluoroborato de bis{(2-metilalil)metilteofiliden)plata(I), $[\text{Ag}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**) (0.050 g, 83%).

Peso molecular: 669.23 g/mol.

Solubilidad: CH_3OH , DMSO, CH_3CN , H_2O y CHCl_3 .

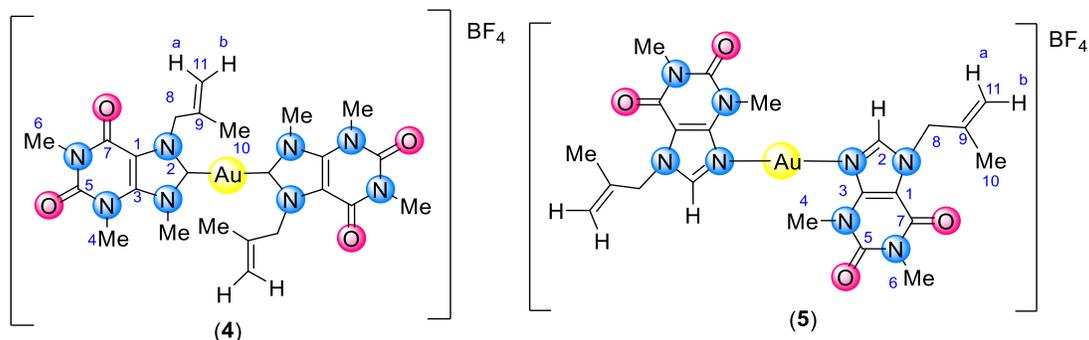
Datos espectroscópicos

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 5.05 (2H, s, H^8), 5.02 (1H, s, H^{11a}), 4.74 (1H, s, H^{11b}), 4.21 (3H, s, H^{12}), 3.79 (3H, s, H^4), 3.31 (3H, s, H^6), 1.84 (3H, s, H^{10}).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 185.8 (1 C, C^2), 144.9 (1 C, C^9), 109.3 (1 C, C^{11}), 55.2 (1 C, C^8), 32.0 (1 C, C^4), 28.7 (1 C, C^6), 20.5 (1 C, C^{10}),

IR (Csl) ν (cm^{-1}): 1713 (bf, st, C=O), 1669 (bf, st, C=C-N), 1540 (bm, lm), 1095-1018 (bf, st, B-F), 896 (bd, C=CH₂).

IX.2.5 Síntesis de los complejos $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4**) y $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{Tf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**5**)



0.050 g (0.15 mmol) de tetrafluoroborato de bis({2-metilalil}(metil)teofilinio) **2A** se hizo reaccionar con 0.027 g (0.12 mmol) de óxido de plata en un matraz balón en 4 mL de CH_3CN seco a temperatura ambiente por 24 horas en ausencia de luz. Al término del tiempo de reacción, se añadieron 0.022 g (0.074 mmol) de $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ y se dejó reaccionar por 24 horas a temperatura ambiente en ausencia de luz. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de potasio (0.074 mmol, estequiometría total 1:0.8:0.5:0.5, y se dejó agitar por 15 min para posteriormente pasarlo por una columna empacada con celita. El disolvente se evaporó para obtener un compuesto viscoso amarillo, el cual corresponde a una mezcla de los complejos tetrafluoroborato bis({2-metilalil}metilteofilideno)oro(I), $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4**), y tetrafluoroborato de bis({2-metilalil}teofilideno)oro(I), $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{Tf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**5**). De la caracterización por RMN de ^1H se logró obtener la proporción de los productos en la mezcla obtenida mediante la integración de las señales para ambos compuestos, para **4** se tiene un 62.5% y para el compuesto **5** un 37.5%.

Peso molecular: compuesto **4**: 758.33 g/mol y compuesto **5**: 743.30 g/mol.

Solubilidad: CH_3OH , DMSO, CH_3CN , H_2O y CHCl_3 .

IR (Csl) ν (cm^{-1}) en mezcla: 1713 (bf, st, C=O), 1669 (bf, st, C=C-N), 1540 (bm, lm), 1095-1018 (bf, st, B-F), 896 (bd, C=CH₂).

Datos espectroscópicos 4

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 5.15 (2H, s, H⁸), 5.02 (1H, s, H^{11a}), 4.70 (1H, s, H^{11b}), 4.35 (3H, s, H¹²), 3.85 (3H, s, H⁴), 3.38 (3H, s, H⁶), 1.90 (3H, s, H¹⁰).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 188.5 (1 C, C^2), 143.3 (1 C, C^9), 110.3 (1 C, C^{11}), 54.7 (1 C, C^8), 32.2 (1 C, C^4), 28.9 (1 C, C^6), 20.7 (1 C, C^{10}).

Datos espectroscópicos 5

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7.75 (1H, s, H^2), 5.00 (1H, s, $\text{H}^{11\text{a}}$), 4.89 (2H, s, H^8), 4.75 (1H, s, $\text{H}^{11\text{b}}$), 3.64 (3H, s, H^4), 3.40 (3H, s, H^6), 1.77 (3H, s, H^{10}).

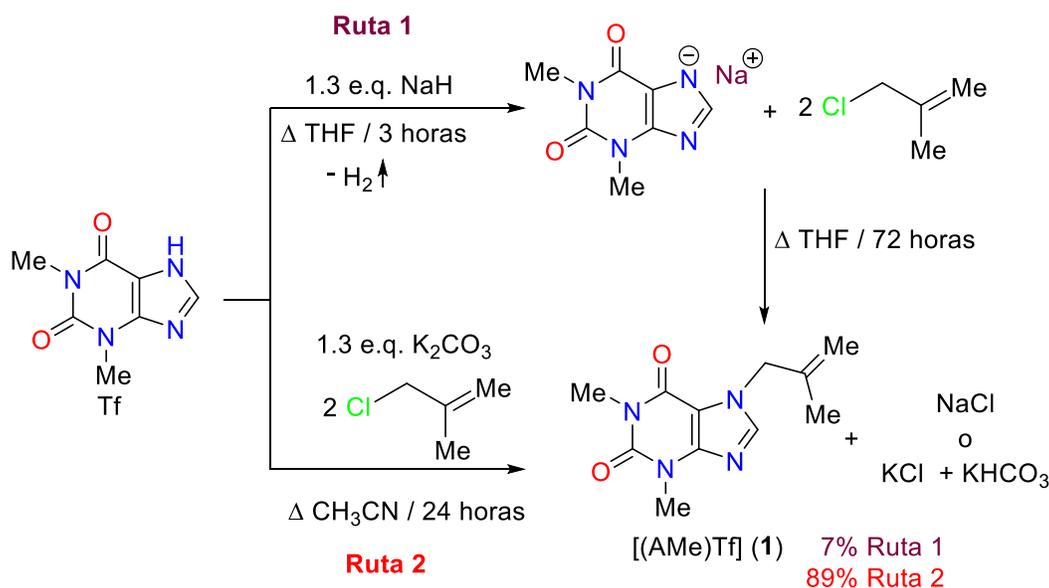
RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 141.9 (1 C, s, C^2), 139.9 (1 C, s, C^9), 114.2 (1 C, s, C^{11}), 52.3 (1 C, s, C^8), 29.9 (1 C, s, C^4), 28.2 (1 C, s, C^6), 20.1 (1 C, s, C^{10}).

X. DISCUSION Y RESULTADOS

X.1 Síntesis de 7-(2-metilalil)teofilina [(A)Me)Tf] (1)

La síntesis del 7-(2-metilalil)teofilina (1), se llevó a cabo siguiendo dos metodologías a través de una reacción tipo S_N2, de acuerdo con lo descrito en la literatura para compuestos análogos [28]. La ruta 1 implica en un primer paso la utilización de NaH de sodio como base para abstraer el hidrógeno del átomo de nitrógeno del anillo de 5 miembros. La teofilina se hace reaccionar con un ligero exceso de NaH en THF (65 °C) a reflujo por 3 horas, lo que llevó a la formación de la sal de teofilinio de sodio, que se hace reaccionar con el 3-cloro-2-metil-1-propeno por 72 horas en THF reflujo, lo que generó la formación del compuesto 1 en muy bajo rendimiento, como se muestra en el esquema X.1. Cabe mencionar que en la reacción se recupera la materia prima de partida.

En la ruta 2 también se partió de la teofilina, pero se empleó la base K₂CO₃ en presencia del sustituyente 3-cloro-2-metil-1-propeno en una relación estequiométrica 1:1.3:2 respectivamente, en acetonitrilo seco a reflujo por 24 horas, lo que llevó a la formación del compuesto 1 en buen rendimiento como se muestra en el esquema X.1.



Esquema X.1 Esquema de reacción para la formación de [(A)Me)Tf] (1)

Cabe mencionar que se realizó una variante para la síntesis de 1 mediante la ruta 2, al emplear un matraz balón en lugar de un Schlenk lo que ocasionó una disminución en el rendimiento de reacción, como se muestra en la tabla X.1, por lo que se puede decir que el mejor método para la obtención del derivado monosustituido es la ruta 2 empleando un matraz Schlenk.

Tabla X.1. Comparación de los métodos de síntesis propuestos.

| Ruta | Condiciones | Rendimiento (%) |
|------|------------------------------------|-----------------|
| 1 | Reflujo 72 horas / Técnica Schlenk | 7 |
| 2 | Reflujo 24 horas / Matraz Schlenk | 89 |
| | Reflujo 24 horas / Matraz Balón | 64 |

X.1.1 Caracterización por espectroscopía de IR de [(AMe)Tf] (1)

En la figura X.1 se muestra el espectro de IR del compuesto **1**, en donde se observan las bandas vibracionales correspondientes a los enlaces C=O en 1707 cm^{-1} . En 1667 cm^{-1} se aprecia una banda fuerte correspondiente al enlace C=C-N. Asimismo, se observaron bandas medias en 1545 cm^{-1} correspondiente al fragmento de imidazol, finalmente en la zona de 872 cm^{-1} se encontraron la banda débil correspondiente al enlace tipo C=CH₂.

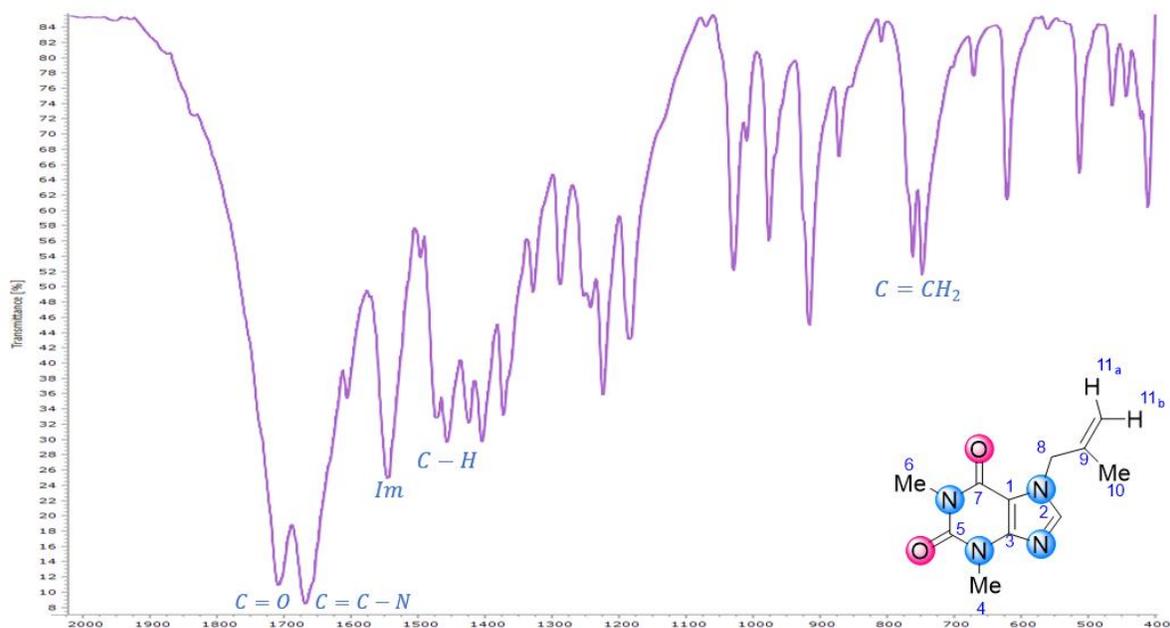


Figura X.1 Espectro de IR del compuesto **1**, en pastilla de KBr a t.a.

X.1.2 Caracterización por RMN de ¹H ¹³C{¹H} de [(AMe)Tf] (1)

En el espectro de RMN de ¹H para el compuesto **1** mostrado en la Figura X.2 se observa en 7.55 ppm una señal simple la cual integra para un protón y corresponde al H², en 4.99 y 4.75 ppm se observan dos señales simples que integran para los protones correspondientes a H^{11a} y H^{11b} respectivamente. En 4.88 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones, el cual corresponden al H¹⁰. En

3.60 ppm se muestra una señal simple que integra para tres protones correspondientes al H⁴, en 3.40 ppm se muestra una señal simple correspondiente a H⁶, en 1.77 ppm que integra para los protones correspondientes a H¹⁰.

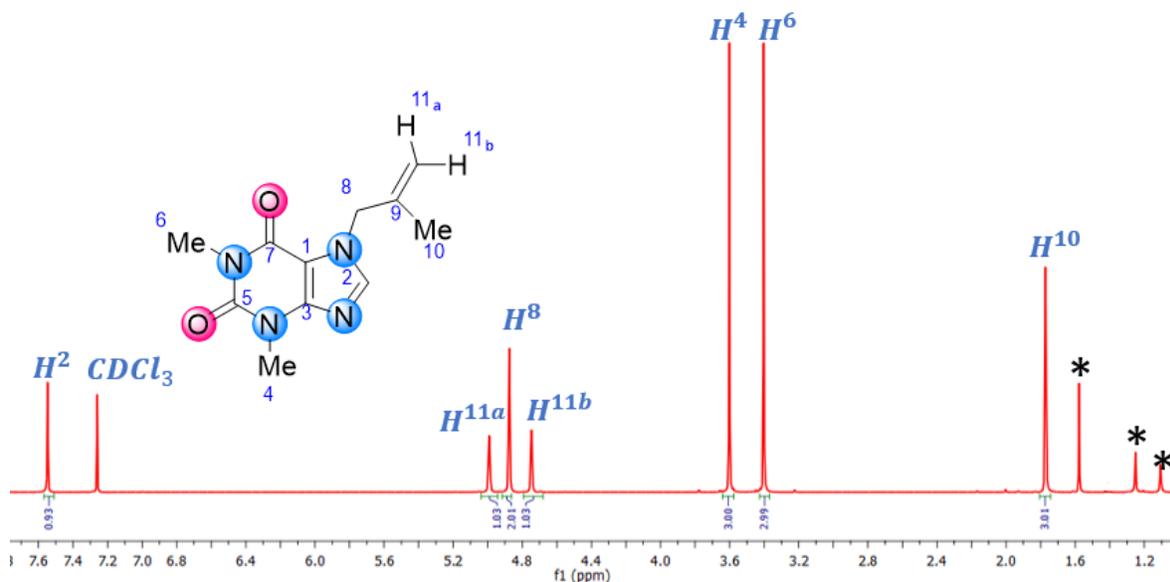


Figura X.2 Espectro de RMN de ¹H de [(Ame)Tf] (**1**) en CDCl₃ a t.a.

En el espectro de RMN de ¹³C{¹H} de **1** (figura X.3) se observan las señales para C⁷ y C⁵ correspondientes a los carbonos carbonílicos de la teofilina en 155.2 y 151.7 ppm respectivamente, se observa en 148.8 ppm la señal para el C³. El C² presenta una señal en 141.4 ppm, en 140.1 ppm se observa la señal del C⁹. El C¹¹ del enlace doble se observa su respectiva señal en 114.0 ppm, la señal asignada al C¹ se observa en 107.1 ppm, también se llega a apreciar en 52.1 ppm una señal perteneciente al C⁸. Para los carbonos restantes de la teofilina, las señales en 29.9 y 28.1 ppm corresponden a los C⁴ y C⁶ respectivamente, en 20.1 ppm se observa la señal del carbono metílico C¹⁰.

Con ayuda del experimento de dos dimensiones gHSQC se llevó a cabo la asignación inequívoca de las señales del espectro de ¹³C con hidrógenos unidos, confirmando la asignación hecha. En el espectro gHSQC de **1** (figura X.4) se observa la correlación de la señal del protón H² en 7.55 ppm con el C² en 141.4 ppm, la señal de H^{11a} y H^{11b} en 4.99 y 4.75 ppm respectivamente muestran correlación con C¹¹ en 114.0 ppm. El H⁸ en 4.88 ppm muestra correlación con C⁸ en 52.1 ppm, H⁴ y H⁶ muestran señal en 3.60 y 3.40 ppm respectivamente con la correlación de C⁴ y C⁶ en 29.9 y 28.1 ppm respectivamente, la señal correspondiente a H¹⁰ en 1.77 ppm muestra la correlación con C¹⁰ en 20.1 ppm; estas correlaciones corroboran que la asignación realizada para los espectros ¹³C y en ¹H concuerdan con la estructura propuesta.

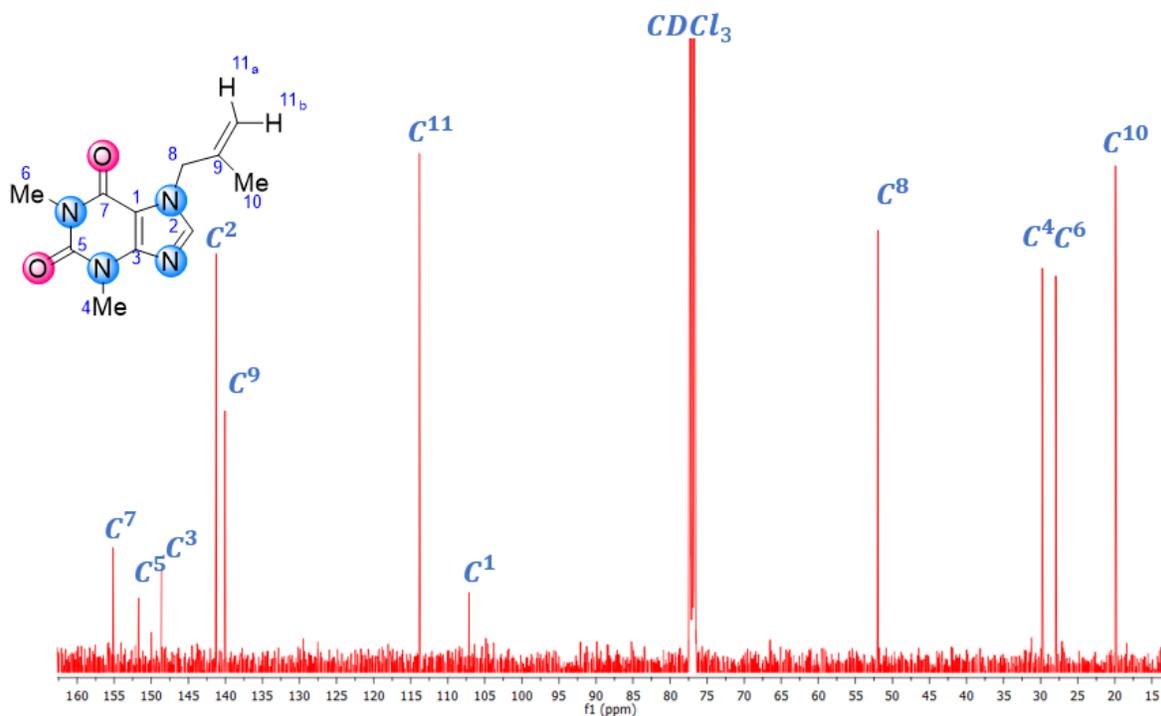


Figura X.3. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de [(Ame)Tf] (1) en CDCl_3 a t.a.

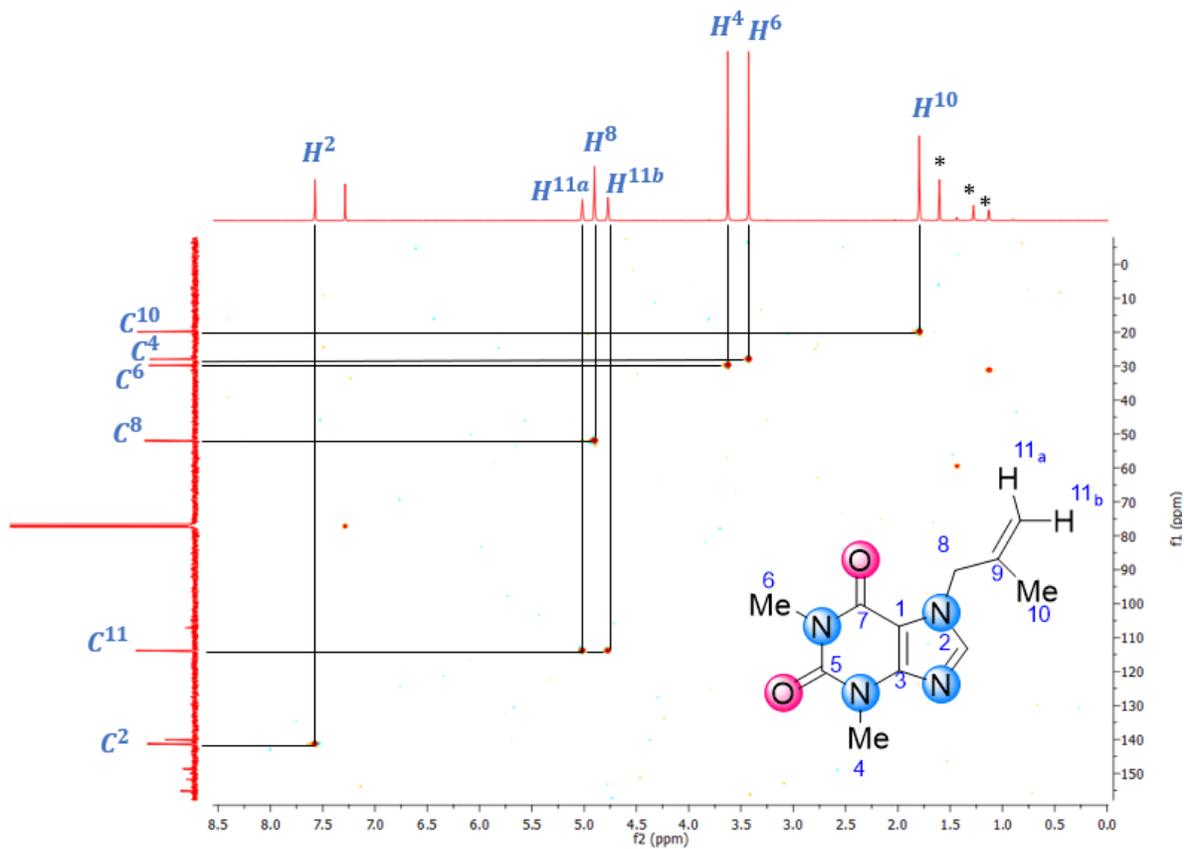
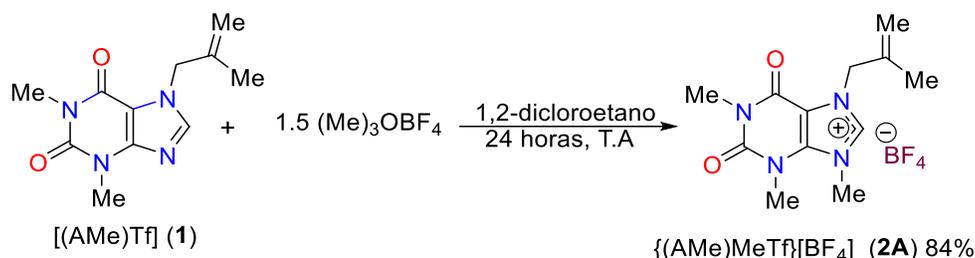


Figura X.4 Espectro gHSQC de [(Ame)Tf] (1) en CDCl_3 a t.a.

X.2 Síntesis de la sal cuaternaria (AMe)MeTf} [BF₄]

La síntesis de la sal de tetrafluoroborato de 7-(2-metilalil)(metil)teofilinio, (**2A**), se llevó a cabo mediante una reacción S_N2, a partir de **1** y la sal de Meerwein en una estequiometría 1:1.5, en DCE seco en agitación a temperatura ambiente por 24 horas, lo que permitió obtener la sal de teofilina {(AMe)MeTf}[BF₄] (**2A**) como se muestra en el esquema X.2.



Esquema X.2 Síntesis de la sal cuaternaria {(AMe)MeTf} [BF₄] (**2A**)

X.2.1 Caracterización por espectroscopia de IR de {(AMe)MeTf} [BF₄] (**2A**).

En la figura X.5 se muestra el espectro de IR del compuesto **2A**, en donde se observan las bandas fuertes vibracionales correspondientes a los enlaces C=O en 1720 cm⁻¹. En 1675 cm⁻¹ se aprecia una banda fuerte correspondiente al enlace C=C-N y la banda media característica del fragmento C=N⁺ en 1576 cm⁻¹. Asimismo, se observaron bandas medias en 1539 cm⁻¹ correspondiente al fragmento de imidazol. De igual manera se observa bandas fuertes correspondientes a los enlaces B-F entre 1097-1019 cm⁻¹, finalmente en la zona de 896 cm⁻¹ se encontró la banda débil correspondiente al enlace C=CH₂.

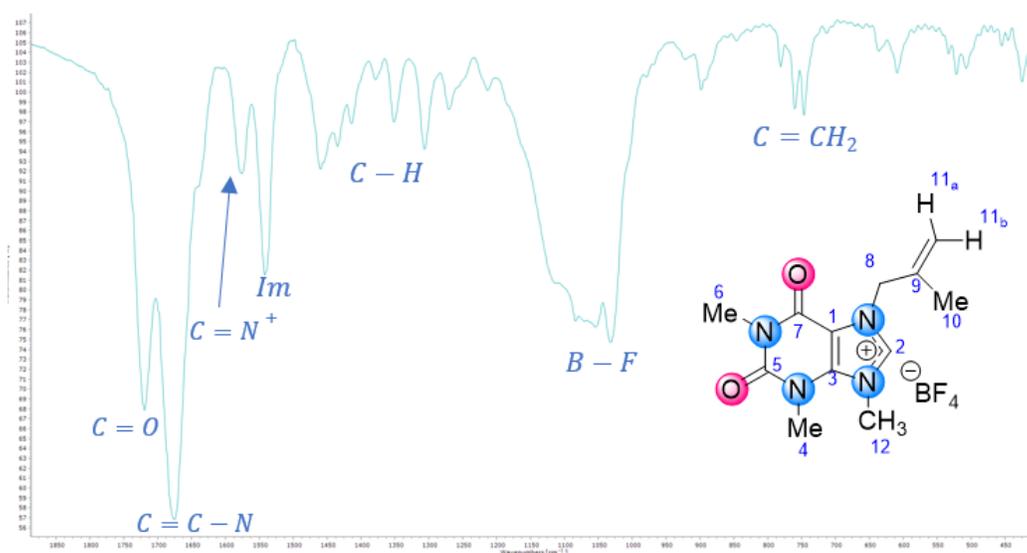


Figura X.5 Espectro de IR de {(AMe)MeTf}[BF₄] (**2A**) en pastilla de KBr

X.2.2 Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $(\text{AMe})\text{MeTf}\} [\text{BF}_4]$ (**2A**).

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **2A** (figura X.6), en 9.18 ppm se observa una señal simple que integra para un protón y corresponde a H^2 . En 5.24 y 4.98 ppm se observan dos señales simples que integran para los protones que corresponden a H^{11a} y H^{11b} respectivamente, en 5.22 ppm se observa una señal simple que integra para dos protones el cual corresponde a H^8 . En 4.35 ppm se muestra una señal simple que integra para tres protones correspondiente al H^{12} , en 3.96 ppm que integra para tres protones que corresponde al H^4 , en 3.49 ppm se muestra una señal simple correspondiente al H^6 , finalmente se observa una señal simple en 1.93 ppm que integra para los protones correspondientes al H^{10} .

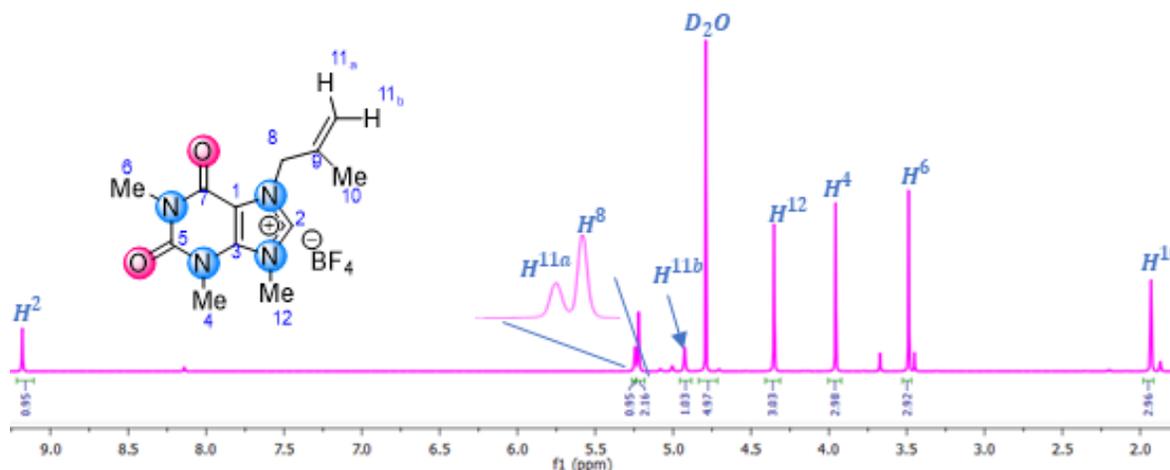


Figura X.6. Espectro de RMN de ^1H $\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}[\text{BF}_4]$ (**2A**) en D_2O a t.a.

En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (figura X.7) se observan las señales para C^7 y C^5 de los carbonos carbonílicos de la teofilina en 154.4 y 151.7 ppm respectivamente, se observa en 140.1 ppm la señal para el C^3 . El C^2 presenta una señal en 139.8 ppm, en 138.7 ppm se observa la señal del C^9 . El C^{11} del enlace del enlace doble se observa su señal en 114.5 ppm, el C^1 se observa su señal en 108.4 ppm, en 54.0 ppm se observa la señal respectiva para el C^8 , en 37.3 ppm se encuentra la señal correspondiente al C^{12} . Para los carbonos restantes de la teofilina, las señales en 31.8 y 28.7 ppm corresponden a los C^4 y C^6 respectivamente, en 19.0 ppm se observa la señal del carbono metílico C^{10} .

Mediante un experimento de dos dimensiones gHSQC se confirmó la asignación de las señales del espectro de ^{13}C con hidrógenos unidos. En el espectro gHSQC (figura X.8) se observa la correlación de la señal del protón H^2 en 9.18 ppm con el C^2 en 139.8 ppm, la señal de H^{11a} y H^{11b} en 5.24 y 4.98 ppm respectivamente muestran correlación con C^{11} en 114.5 ppm. El protón H^8 se observa su señal en 5.22 ppm y muestra correlación con C^8 en 54.0 ppm, la señal de H^{12} en 4.35 ppm muestra la correlación con C^{12} en 37.3 ppm, los protones H^4 y H^6 muestran señal en

3.96 y 3.49 ppm respectivamente se observa la correlación con C^4 y C^6 en 31.8 y 28.7 ppm respectivamente, la señal correspondiente a H^{10} en 1.93 ppm muestra la correlación con C^{10} en 19.0 ppm; estas correlaciones corroboran que la asignación realizada para los espectros ^{13}C y en 1H concuerdan con la estructura propuesta.

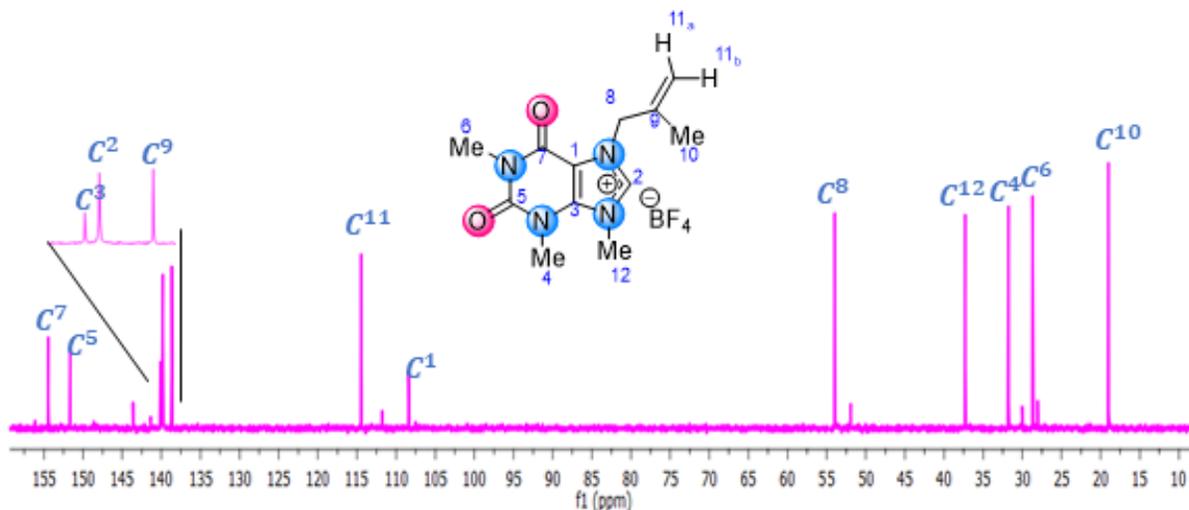


Figura X.7. Espectro de RMN de $^{13}C\{^1H\}$ de $\{(AMe)MeTf\} [BF_4]$ (**2A**) en D_2O a t.a.

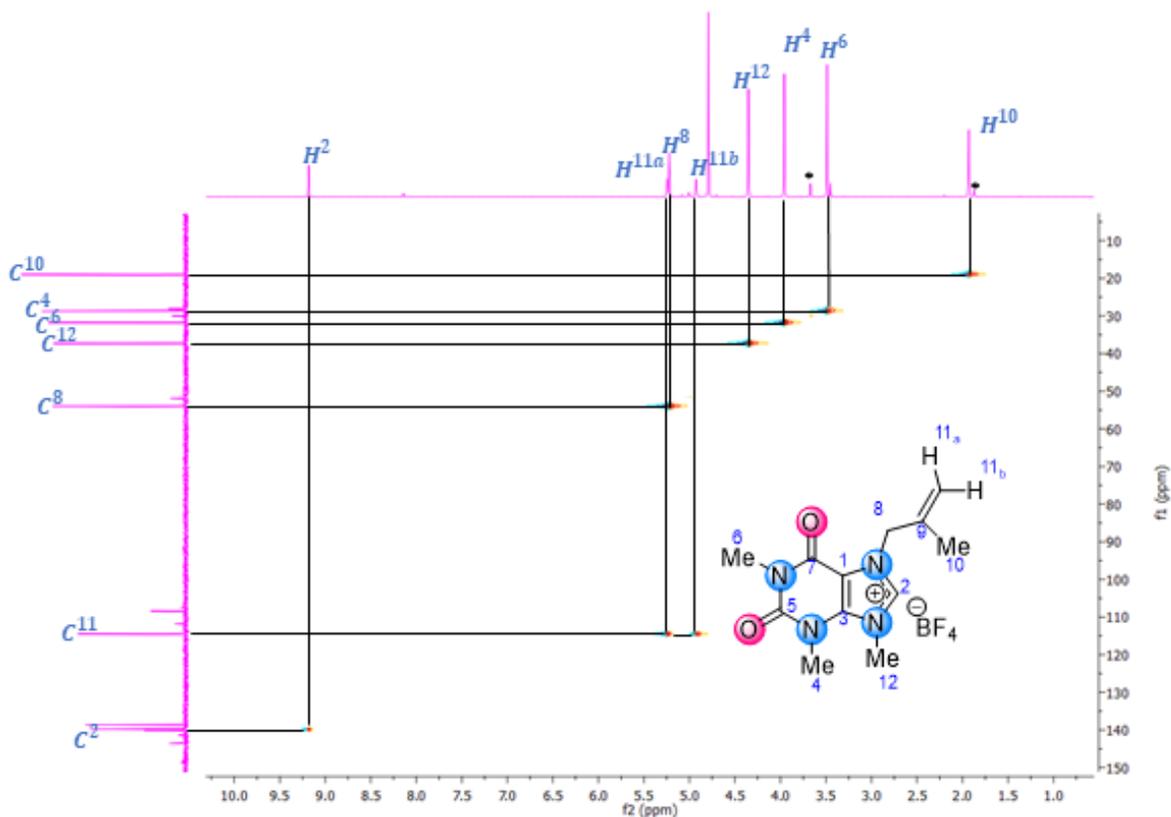


Figura X.8 Espectro gHSQC de $\{(AMe)MeTf\} [BF_4]$ (**2A**) en D_2O a t.a.

X.2.3 Caracterización por difracción de rayos X de monocristal y polvos de $\{(A\text{Me})\text{MeTf}\}[\text{BF}_4]$

Fue posible cristalizar al compuesto **2A** utilizando una mezcla 2:1 de acetona/ciclohexano, los cristales fueron analizados por difracción de rayos X de monocristal (XRD); sin embargo, la muestra difractó muy débilmente, por lo que solo fue posible obtener el modelo estructural y de conectividad que se muestra en la figura X.9, y que concuerda con la estructura propuesta en solución.

Además, se llevó a cabo el estudio por difracción de rayos X de polvos (PXRD) de la muestra cristalina para obtener información sobre la estructura de la fase, la pureza y la naturaleza (cristalina o amorfa) del compuesto. El patrón obtenido del difractograma calculado a partir de los datos de XRD de monocristal concuerda bien con el patrón experimental obtenido por PXRD para **2A** ver figura X.10, lo que revela que la muestra global comprende exclusivamente al compuesto **2A** y confirma que el compuesto es un material en fase pura y cristalino.

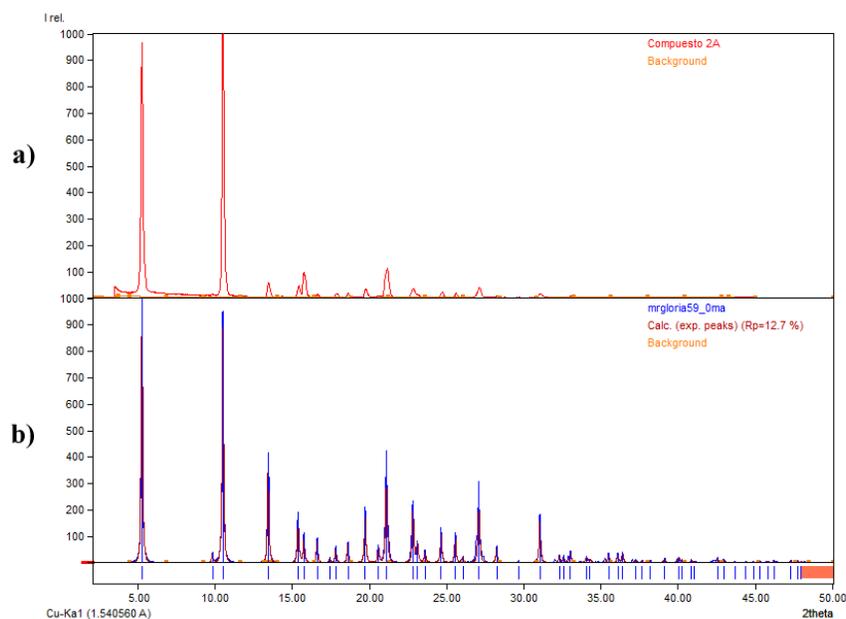
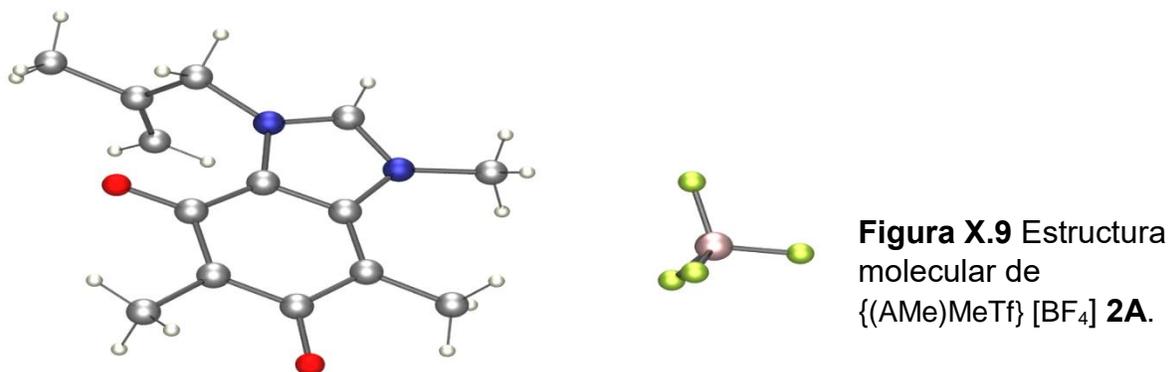
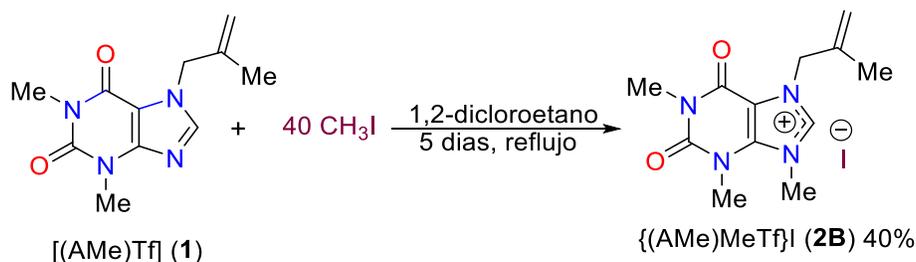


Figura X.10 Patrones PXRD de difracción de rayos X de polvos a) experimental y b) calculado para $\{(A\text{Me})\text{MeTf}\}[\text{BF}_4]$ (**2A**)

X.3 Síntesis de la sal cuaternaria {(AME)MeTf}I (2B).

La síntesis del compuesto de yoduro de 7-(2-metilalil)(metil)teofilinio, (**2B**), se llevó a cabo mediante una reacción S_N2, a partir de la reacción de **1** con yodometano en una estequiometría 1:40, en DCE seco a reflujo en ausencia de luz, por 5 días, lo que llevó a la formación de la sal {(AME)MeTf}I (**2B**) en bajo rendimiento, como se muestra en el esquema X.3.



Esquema X.3. Síntesis de la sal cuaternaria {(AME)MeTf}I (**2B**).

X.3.1 Caracterización por espectroscopía de IR de {(AME)MeTf}I (**2B**).

En la figura X.11 se muestra el espectro de IR del compuesto **2B**, en donde se observan las bandas fuertes vibracionales correspondientes a los enlaces C=O en 1720 cm^{-1} . En 1675 cm^{-1} se aprecia una banda fuerte correspondiente al enlace C=C-N y la banda media característica del fragmento C=N⁺ en 1574 cm^{-1} . Asimismo, se observaron bandas medias en 1539 cm^{-1} correspondiente al fragmento de imidazol. Finalmente, en la zona de 896 cm^{-1} se encontraron la banda débil correspondiente al enlace tipo C=CH₂.

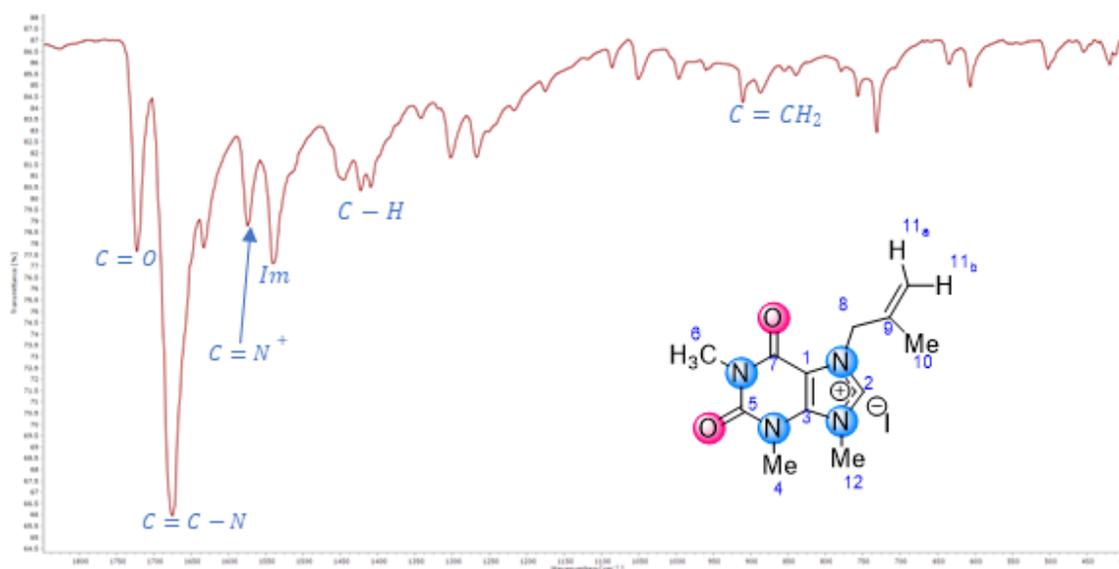


Figura X.11. Espectro de IR del compuesto **2B**, en una pastilla de KBr a t.a.

X.3.2 Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}$ (**2B**).

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **2B** (figura X.12), se observa en 9.36 ppm una señal simple que integra para un protón y corresponde al H^2 . En 5.05 ppm se observa una señal simple que integra para dos protones, los cuales corresponden a H^8 . En 5.03 y 4.78 ppm se observan dos señales simples que integran para los protones que corresponden a H^{11a} y H^{11b} respectivamente. En 4.16 ppm se muestra una señal simple que integra para tres protones los cuales son correspondientes al H^{12} , en 3.74 ppm que integra para tres protones que corresponden a H^4 . En 3.26 ppm se muestra una señal simple correspondiente al H^6 que integra para tres protones, finalmente se observa una señal simple en 1.77 ppm que integra para los protones correspondientes al H^{10} .

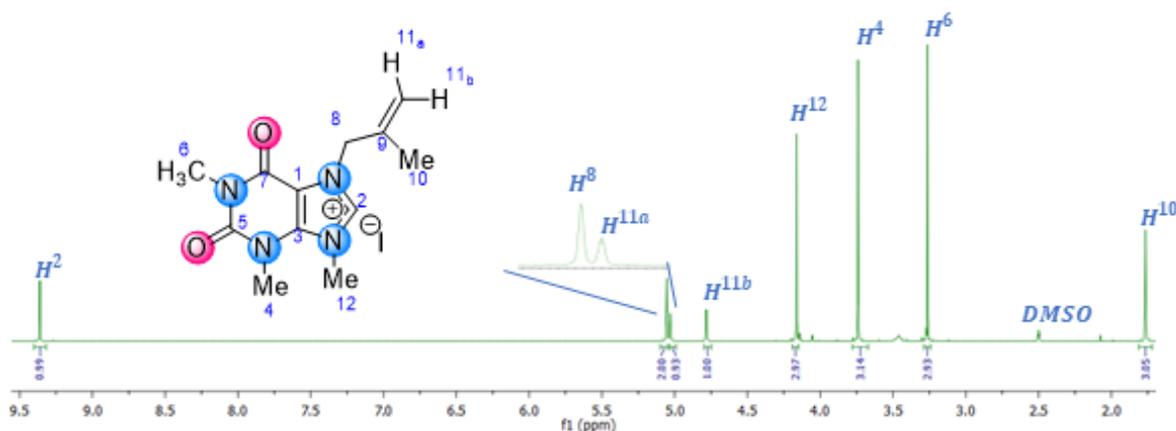


Figura X.12. Espectro de RMN de ^1H de $\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}$ (**2B**) en DMSO a t.a.

En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (figura X.13) se observan las señales para C^7 y C^5 de los carbonos carbonílicos de la teofilina en 152.9 y 150.2 ppm respectivamente, se observa en 139.7 ppm la señal para el C^3 . El C^2 presenta una señal en 139.6 ppm, en 138.8 ppm se observa la señal del C^9 . El C^{11} del enlace del enlace doble se observa su señal en 114.1 ppm, el C^1 se observa su señal en 107.1 ppm, en 52.9 ppm se observa la señal respectiva para el C^8 , en 37.7 ppm se encuentra la señal correspondiente al C^{12} . Para los carbonos restantes de la teofilina, las señales en 31.4 y 28.5 ppm corresponden a los C^4 y C^6 respectivamente, en 19.8 ppm se observa la señal del carbono metílico C^{10} .

Con ayuda del espectro en dos dimensiones gHSQC (figura X.14) se observa la correlación de la señal del protón H^2 en 9.36 ppm con el C^2 en 139.6 ppm, Los protones de H^8 se observa su señal en 5.05 ppm y muestra correlación con C^8 en 52.9 ppm, la señal de H^{11a} y H^{11b} en 5.03 y 4.78 ppm respectivamente muestran correlación con C^{11} en 114.1 ppm. la señal de H^{12} en 4.16 ppm muestra la correlación con C^{12} en 37.7 ppm, los protones H^4 y H^6 muestran señal en 3.74 y 3.26 ppm

respectivamente se observa la correlación de C⁴ y C⁶ en 31.4 y 28.5 ppm respectivamente, la señal correspondiente a H¹⁰ en 1.77 ppm muestra la correlación con C¹⁰ en 19.8 ppm; estas correlaciones corroboran que la asignación realizada para los espectros ¹³C y en ¹H concuerdan con la estructura propuesta.

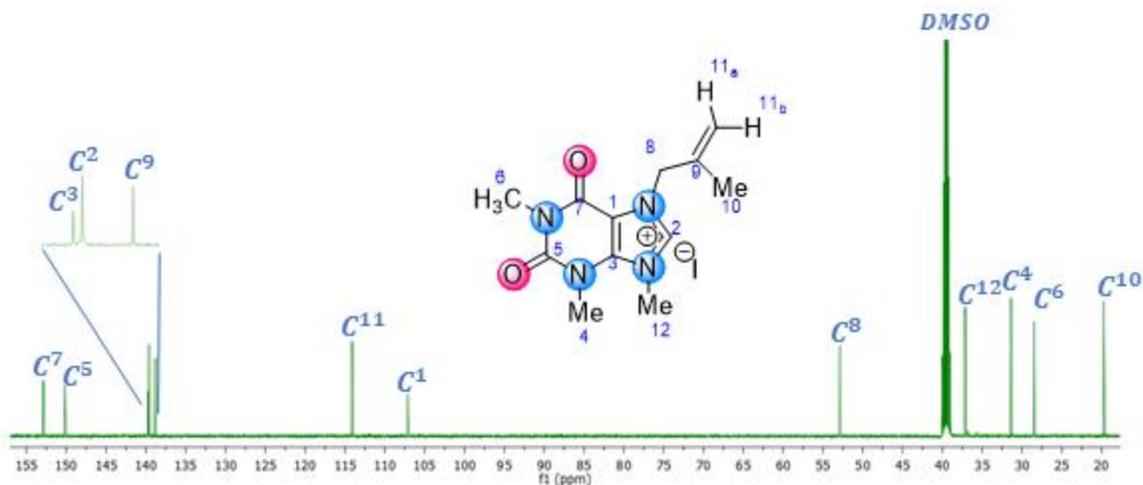


Figura X.13. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} de {(Ame)MeTf}I (**2B**) en DMSO a t.a.

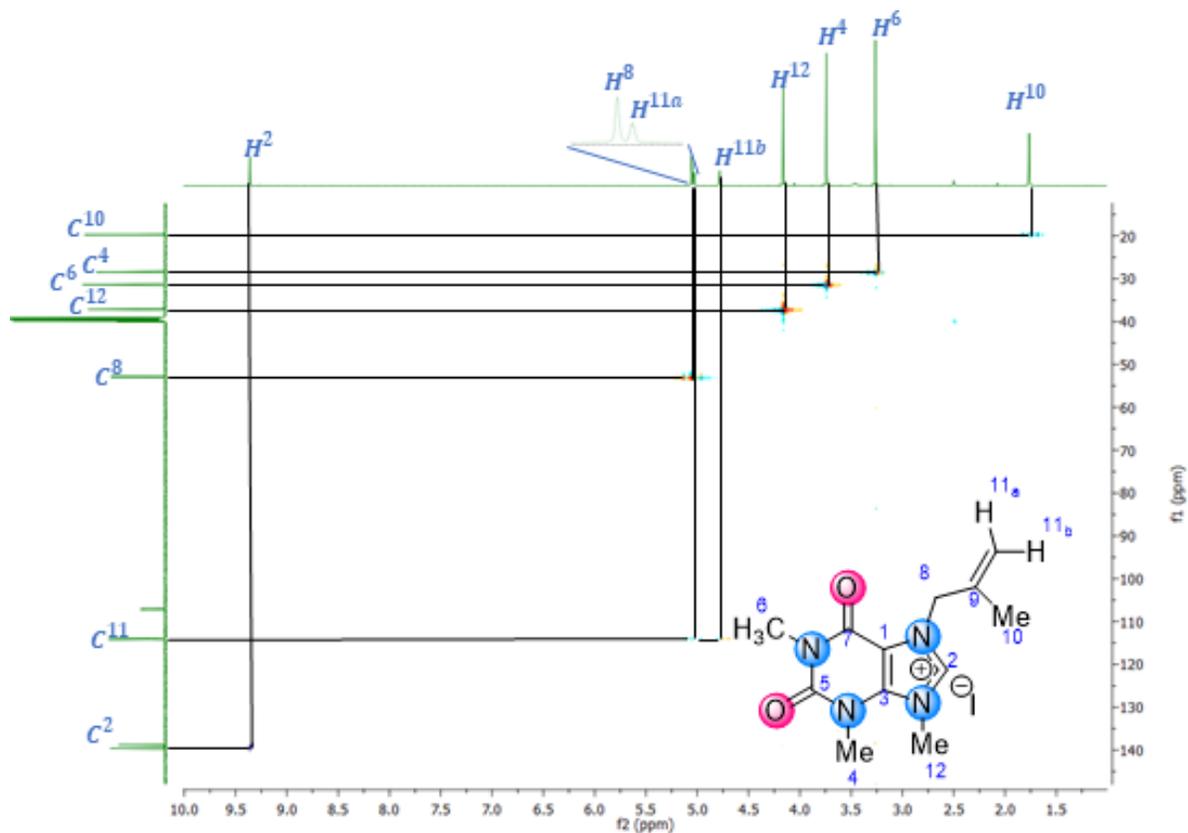
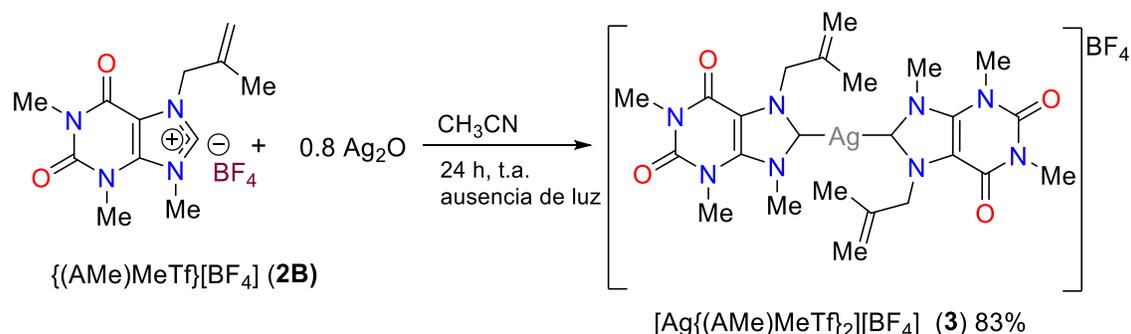


Figura X.14. Espectro gHSQC de {(Ame)MeTf}I (**2B**) en DMSO a t.a.

X.4. Síntesis del complejo $[\text{Ag}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**)

La síntesis del complejo biscarbénico de plata(I), tetrafluoroborato de bis({2-metilalil}metilteofiliden)plata(I), $[\text{Ag}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**), se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita en la literatura [28]. Se partió de la sal $\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}[\text{BF}_4]$ (**2A**) con Ag_2O en una relación estequiométrica 1:0.8 y se colocaron en agitación con CH_3CN seco a temperatura ambiente por 24 h en ausencia de luz, lo que permitió obtener el complejo $[\text{Ag}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**) en buen rendimiento como se muestra en el esquema X.4.



Esquema X.4. Síntesis del complejo $[\text{Ag}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**)

X.4.1 Caracterización por espectroscopia de IR de $[\text{Ag}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**).

En la figura X.15 se muestra el espectro de IR del compuesto **3**, en donde se observan las bandas fuertes vibracionales correspondientes a los enlaces $\text{C}=\text{O}$ en 1713 cm^{-1} . En 1669 cm^{-1} se aprecia una banda fuerte correspondiente al enlace $\text{C}=\text{C}-\text{N}$ y la banda media característica del fragmento $\text{C}=\text{N}^+$ desaparece. Asimismo, se observaron bandas medias en 1540 cm^{-1} correspondiente al fragmento de imidazol. De igual manera se observa bandas fuertes correspondientes a los enlaces $\text{B}-\text{F}$ entre $1097-1018 \text{ cm}^{-1}$, finalmente en la zona de 896 cm^{-1} se encontró la banda débil correspondiente al enlace $\text{C}=\text{CH}_2$.

X.4.2 Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $[\text{Ag}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**).

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **3** (figura X.16), en 5.05 ppm se observa una señal simple que integra para dos protones, esta señal corresponde a H^8 . En 5.02 y 4.74 ppm se observan dos señales simples que integran para los protones correspondientes a $\text{H}^{11\text{a}}$ y $\text{H}^{11\text{b}}$ respectivamente. En 4.21 ppm se muestra una señal simple que integra para tres protones correspondientes al H^{12} , en 3.79 ppm que integra para tres protones que corresponden a H^4 . En 3.31 ppm se muestra una señal simple correspondiente al H^6 , finalmente se observa una señal simple en 1.84 ppm que integra para los protones correspondientes al H^{10} .

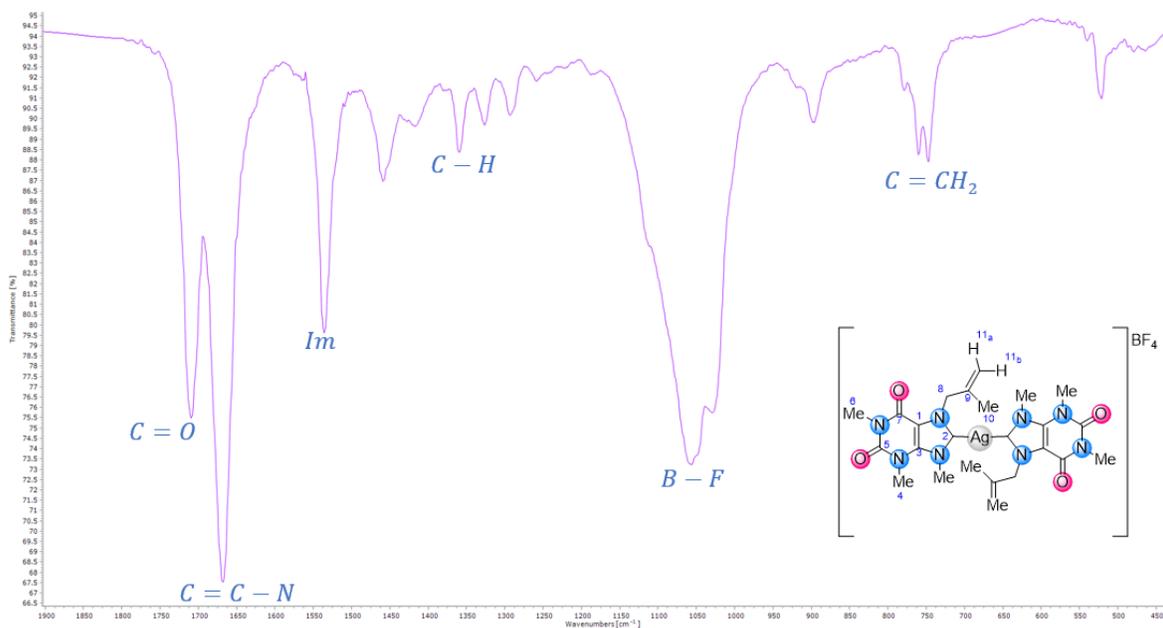


Figura X.15. Espectro de IR de $[\text{Ag}\{(\text{AME})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**) en película de CsI a t.a.

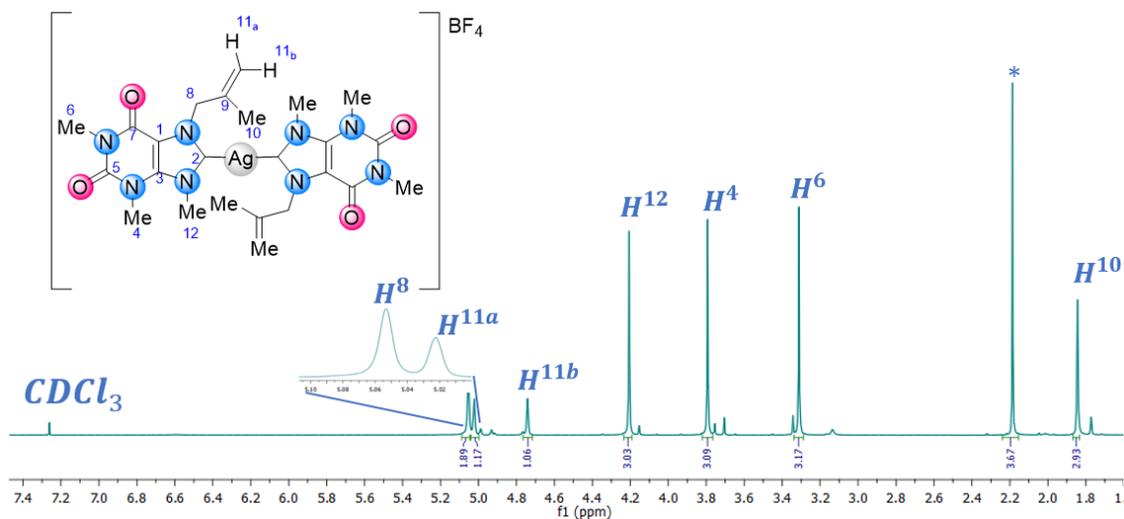


Figura X.16. Espectro de RMN de ^1H de $[\text{Ag}\{(\text{AME})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**) en CDCl_3 a t.a.

En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (figura X.17) se observa la señal característica del carbono carbónico C^2 que se desplaza hasta 185.8 ppm, de igual forma se observan las señales para C^7 y C^5 de los carbonos carbonílicos de la teofilina en 153.5 y 150.8 ppm respectivamente, en 144.9 ppm se observa la señal del C^9 . Se observa en 140.7 ppm la señal para el C^3 . El C^{11} del enlace del enlace doble se observa su señal en 109.3 ppm, la señal para C^1 se observa en 109.2 ppm, en 55.2

ppm se observa la señal respectiva para el C⁸, en 40.2 ppm se encuentra la señal correspondiente al C¹². Para los carbonos restantes de la teofilina, las señales en 32.0 y 28.7 ppm corresponden a los C⁴ y C⁶ respectivamente, en 20.5 ppm se observa la señal del carbono metílico C¹⁰.

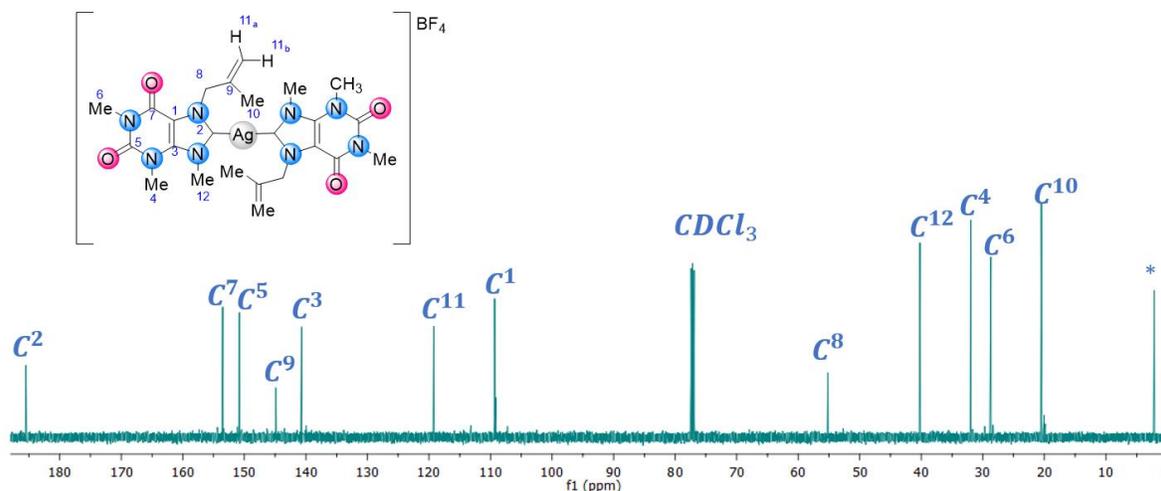


Figura X.17. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $[\text{Ag}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**) en CDCl_3 a t.a.

Haciendo uso del experimento de dos dimensiones gHSQC (Figura X.18) se llevó a cabo la asignación inequívoca de las señales del espectro de ^{13}C . En el espectro gHSQC (figura VI.14) se observa la señal del protón H⁸ se observa su señal en 5.05 ppm y muestra correlación con C⁸ en 55.2 ppm, la señal de H^{11a} y H^{11b} en 5.02 y 4.74 ppm respectivamente muestran correlación con C¹¹ en 109.3 ppm. la señal de H¹² en 4.21 ppm muestra la correlación con C¹² en 40.2 ppm, los protones H⁴ y H⁶ muestran señal en 3.79 y 3.31 ppm respectivamente se observa la correlación con C⁴ y C⁶ en 32.0 y 28.7 ppm respectivamente, la señal correspondiente a H¹⁰ en 1.84 ppm muestra la correlación con C¹⁰ en 20.5 ppm.

Mediante un espectro de dos dimensiones heteronuclear gHMBC (figura X.19) se corroboró la asignación realizada en los espectros de ^{13}C y ^1H . Las correlaciones a 3 enlaces entre las señales 5.05 y 4.21 ppm de los H⁸ y H¹² respectivamente, con la señal en 185.8 ppm del C² se pudieron observar lo que concuerda con la estructura propuesta y la presencia del enlace tipo carbenico $\text{C}_{\text{NHC}}-\text{Ag}$.

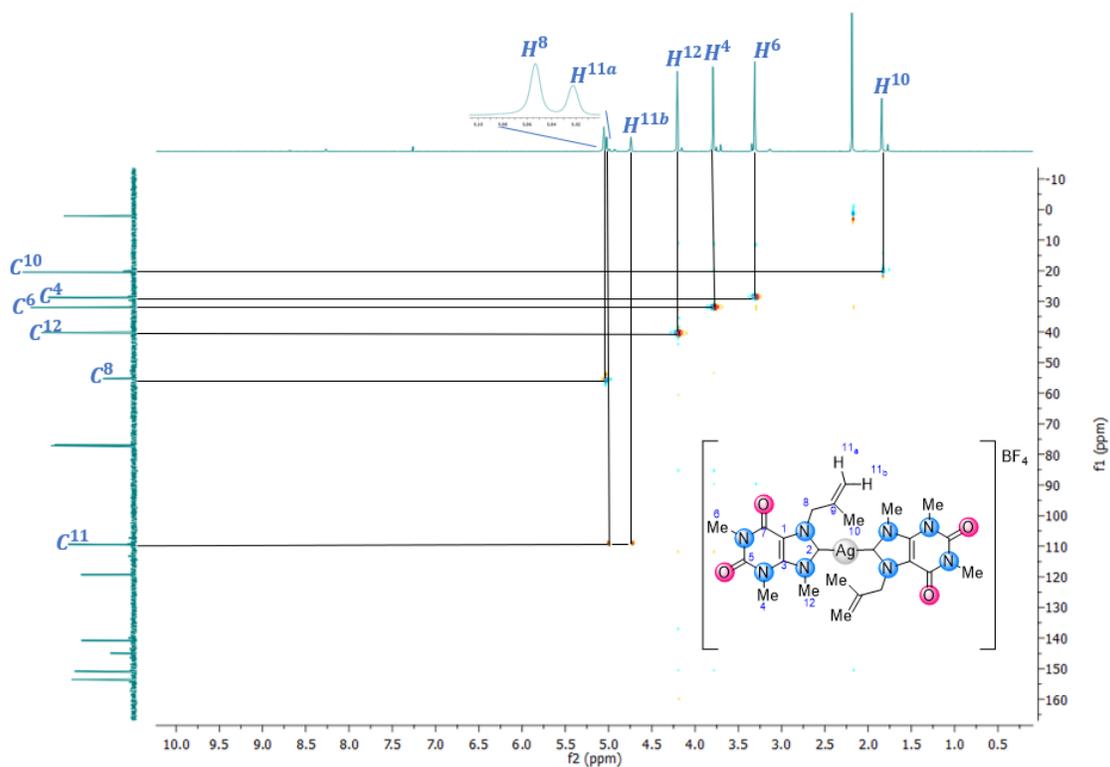


Figura X.18. Espectro de gHSQC de $[\text{Ag}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**) en CDCl_3 a t.a.

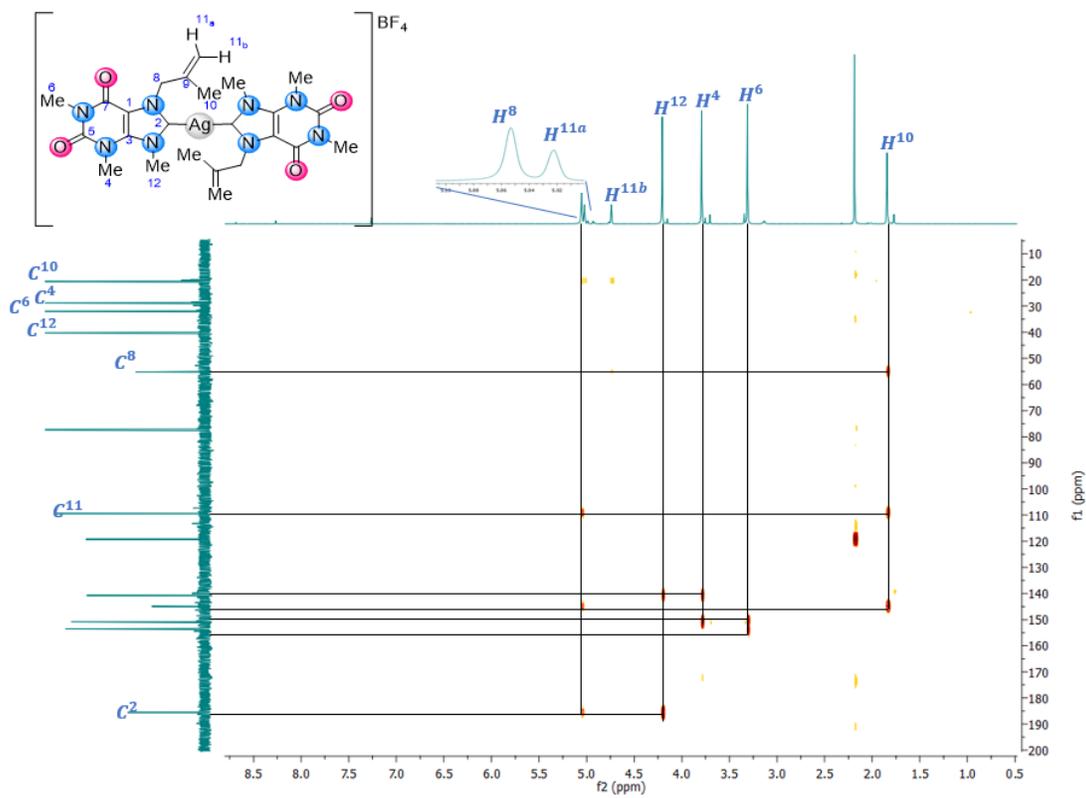
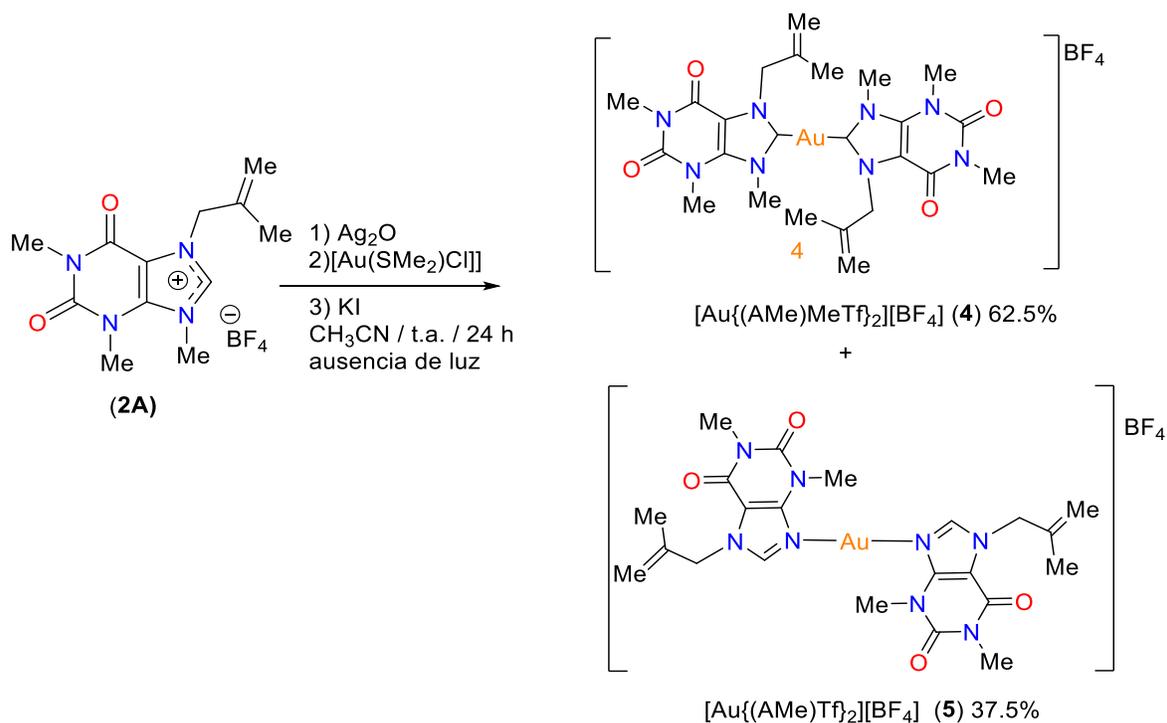


Figura X.19. Espectro de gHMBC de $[\text{Ag}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**3**) en CDCl_3 a t.a.

X.5. Síntesis del complejo $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4**) y $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{Tf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**5**)

La síntesis del complejo biscarbénico de oro(I), tetrafluoroborato de bis({2-metilalil}metilteofiliden)oro(I), $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4**), se llevó a cabo utilizando una ruta sintética para compuestos de teofilina descrita en la literatura^[28], mediante una reacción *in situ* a partir de la sal $\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}[\text{BF}_4]$ (**2A**) con Ag_2O en una relación estequiométrica 1:0.8, en agitación de CH_3CN seco a temperatura ambiente por 24 h en ausencia de luz. Posteriormente se adicionó el complejo de oro $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ en una estequiometría 1:0.5 y se dejó por otras 24 horas en agitación a t.a. Al término del tiempo de reacción se adiciono 0.5 equivalentes de yoduro de potasio para precipitar los iones de plata remanentes en la solución.

De la mezcla de reacción fue posible observar la formación de dos compuestos mediante espectroscopía de RMN, y cuyas estructuras fueron propuestas como: $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4**) y $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{Tf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**5**) con proporciones espectroscópicas de 62.5% y 37.5% respectivamente como se muestra en el esquema X.5. Los compuestos no pudieron ser separados y por lo tanto su caracterización se llevó a cabo en mezcla y la proporción de los compuestos fue obtenido mediante la integración del H^8 del espectro de RMN de ^1H .



Esquema X.5. Síntesis de los complejos $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4**) y $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{Tf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**5**)

X.5.1 Caracterización por espectroscopía de IR de $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (4) y $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{Tf}\}_2][\text{BF}_4]$ (5)

En la figura X.20 se muestra el espectro de IR en mezcla de los compuestos **4** y **5**, en donde se observan las bandas fuertes vibracionales correspondientes a los enlaces C=O en 1713 cm^{-1} . En 1669 cm^{-1} se aprecia una banda fuerte correspondiente al enlace C=C-N y la banda media característica del fragmento C=N⁺ desaparece. Asimismo, se observaron bandas medias en 1540 cm^{-1} correspondiente al fragmento de imidazol. De igual manera se observa bandas fuertes correspondientes a los enlaces B-F entre $1097\text{-}1018\text{ cm}^{-1}$, finalmente en la zona de 896 cm^{-1} se encontraron la banda débil correspondiente al enlace tipo C=CH₂.

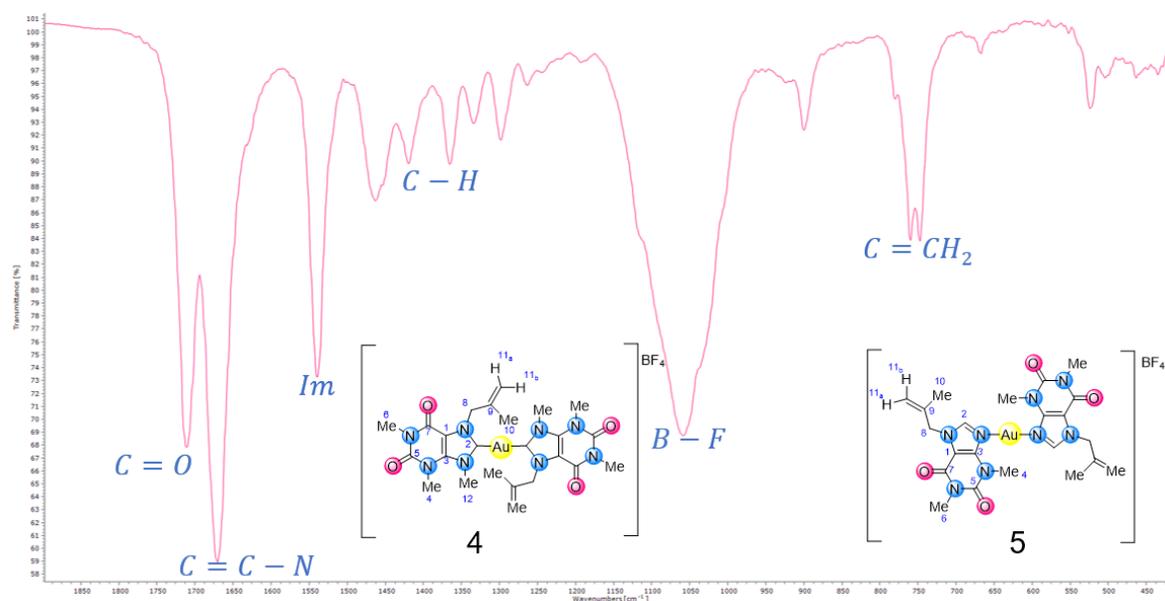


Figura X.20. Espectro de IR de $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4**) y $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{Tf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**5**) en mezcla en una película de Csl a t.a

X.5.2 Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (4) y $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{Tf}\}_2][\text{BF}_4]$ (5) en mezcla

En el espectro de RMN de ^1H para la mezcla de compuestos fue posible identificar las señales correspondientes al compuesto **4** y al compuesto **5** (figura X.21).

Para el compuesto **4** en 5.15 ppm se observa una señal simple que integra para dos protones, los cuales corresponden a H⁸. En 5.02 y 4.70 ppm se observan dos señales simples que integran para los protones que corresponden a H^{11a} y H^{11b} respectivamente. En 4.35 ppm se muestra una señal simple que integra para tres protones correspondientes a H¹², en 3.85 ppm una señal que integra para tres protones que corresponden a H⁴. En 3.38 ppm se muestra una señal simple

correspondiente al H⁶, finalmente se observa una señal simple en 1.90 ppm que integra para los protones correspondientes a H¹⁰.

Para el compuesto **5**, las señales correspondientes a dicho compuesto están señaladas como “Hⁿ” debido a que las señales presentan un desplazamiento similar a las del compuesto **4**, en 7.75 ppm se observa una señal simple que integra para un protón y corresponde al H². En 5.00 ppm se observa una señal simple que integra para un protón, el cual corresponden al protón H^{11a}. En 4.89 y 4.75 ppm se observan dos señales simples la primera integra para dos protones pertenecientes a H⁸ y para un protón perteneciente a H^{11b}. En 3.64 ppm que integra para un protón que corresponde al H⁴. En 3.40 ppm se muestra una señal simple correspondiente a H⁶, finalmente se observa una señal simple en 1.77 ppm que integra para los protones correspondientes a H¹⁰.

En la figura X.21 se muestra el espectro junto con la estructura del compuesto y un recuadro de color representativo en la parte superior, indicando el color correspondiente que se utilizó para la asignación de su complejo.

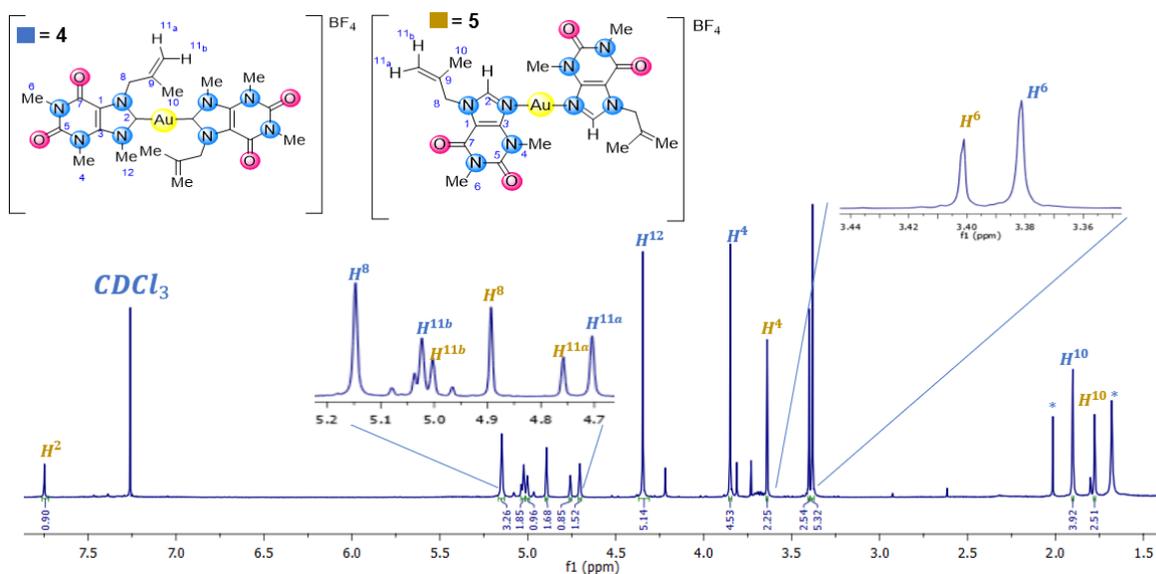


Figura X.21. Espectro de RMN de ¹H de [Au{(AMe)MeTf}₂][BF₄] (**4**) y [Au{(AMe)Tf}₂][BF₄] (**5**) en CDCl₃ a t.a.

En el espectro de RMN de ¹³C{¹H} de la mezcla de **4** y **5** mostrado en la figura X.22 se puede observar la asignación de las señales para ambos compuestos, en donde se utilizan etiquetas similares a las usadas en el espectro de ¹H para identificar las señales de ambos compuestos.

El compuesto **4** muestra la señal característica de del carbono carbónico C² en 188.5 ppm, de igual forma se observan las señales para C⁷ y C⁵ de los carbonos carbonílicos de la teofilina en 153.2 y 150.7 ppm respectivamente, en 143.3 ppm se

observa la señal del C⁹. Se observa en 140.5 ppm la señal para el C³. El C¹¹ correspondiente al enlace doble se observa su señal en 110.3 ppm, el C¹ se observa su señal en 108.8 ppm, en 54.7 ppm se observa la señal respectiva para el C⁸, en 39.8 ppm se encuentra la señal correspondiente al C¹². Para los carbonos restantes de la teofilina, las señales en 32.2 y 28.9 ppm corresponden a los C⁴ y C⁶ respectivamente, en 20.7 ppm se observa la señal del carbono metílico C¹⁰.

Para el compuesto **5** se observan las señales para C⁷ y C⁵ de los carbonos carbonílicos de la teofilina en 155.1 y 151.7 ppm respectivamente. Se observa en 148.2 ppm la señal para el C³. Se observa la señal característica del C² en 141.9 ppm, este desplazamiento concuerda con diversos reportes en la literatura y también los observados en este proyecto. En 139.9 ppm se observa la señal correspondiente del C⁹, el C¹¹ correspondiente al enlace doble del sustituyente se observa su señal en 114.2 ppm, el C¹ se observa su señal en 110.7 ppm, en 52.3 ppm se observa la señal respectiva para el C⁸. Para los carbonos restantes de la teofilina, las señales en 29.8 y 28.2 ppm corresponden a los C⁴ y C⁶ respectivamente, en 20.1 ppm se observa la señal del carbono metílico C¹⁰.

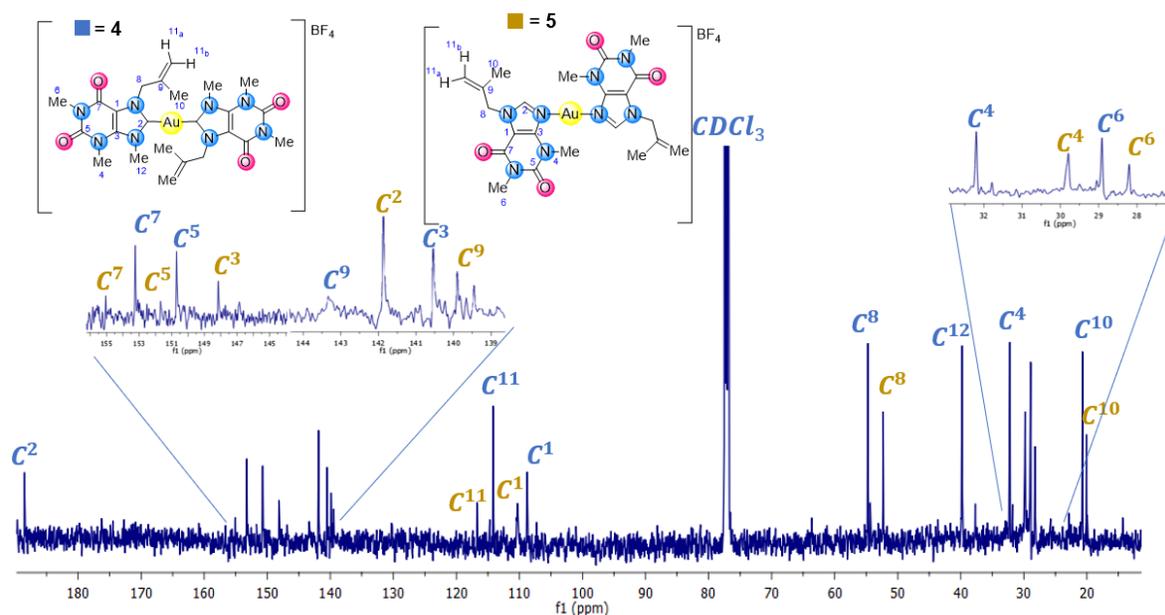


Figura X.22. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4**) y $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{Tf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**5**) en CDCl_3 a t.a.

La asignación de señales de RMN de ^1H se corroboraron con el espectro de dos dimensiones gHSQC (figura X.23), donde se observa que para el compuesto **4** la correlación de la señal del protón H⁸ en 5.15 ppm con C⁸ en 54.7 ppm, las señales de H^{11a} y H^{11b} en 5.02 y 4.70 ppm respectivamente, muestran correlación con C¹¹ en 110.3 ppm, la señal de H¹² en 4.35 ppm muestra la correlación con C¹² en 39.8 ppm, los protones H⁴ y H⁶ muestran señal en 3.85 y 3.38 ppm respectivamente que

muestran correlación con C⁴ y C⁶ en 32.2 y 28.9 ppm respectivamente, la señal correspondiente a H¹⁰ en 1.90 ppm muestra la correlación con C¹⁰ en 20.7 ppm.

De igual forma se identificó en el complejo **5** que la señal del protón H^{11a} en 5.00 ppm muestra correlación con C¹¹ en 114.2 ppm, la señal de H⁸ en 4.89 ppm muestran correlación con C⁸ en 52.3 ppm. la señal de H^{11b} en 4.75 ppm muestra la correlación con C¹¹ en 114.2 ppm, los protones H⁴ y H⁶ muestran señal en 3.64 y 3.40 ppm respectivamente se observa la correlación con C⁴ y C⁶ en 141.9 y 28.2 ppm respectivamente, la señal correspondiente a H¹⁰ en 1.77 ppm muestra la correlación con C¹⁰ en 20.1 ppm.

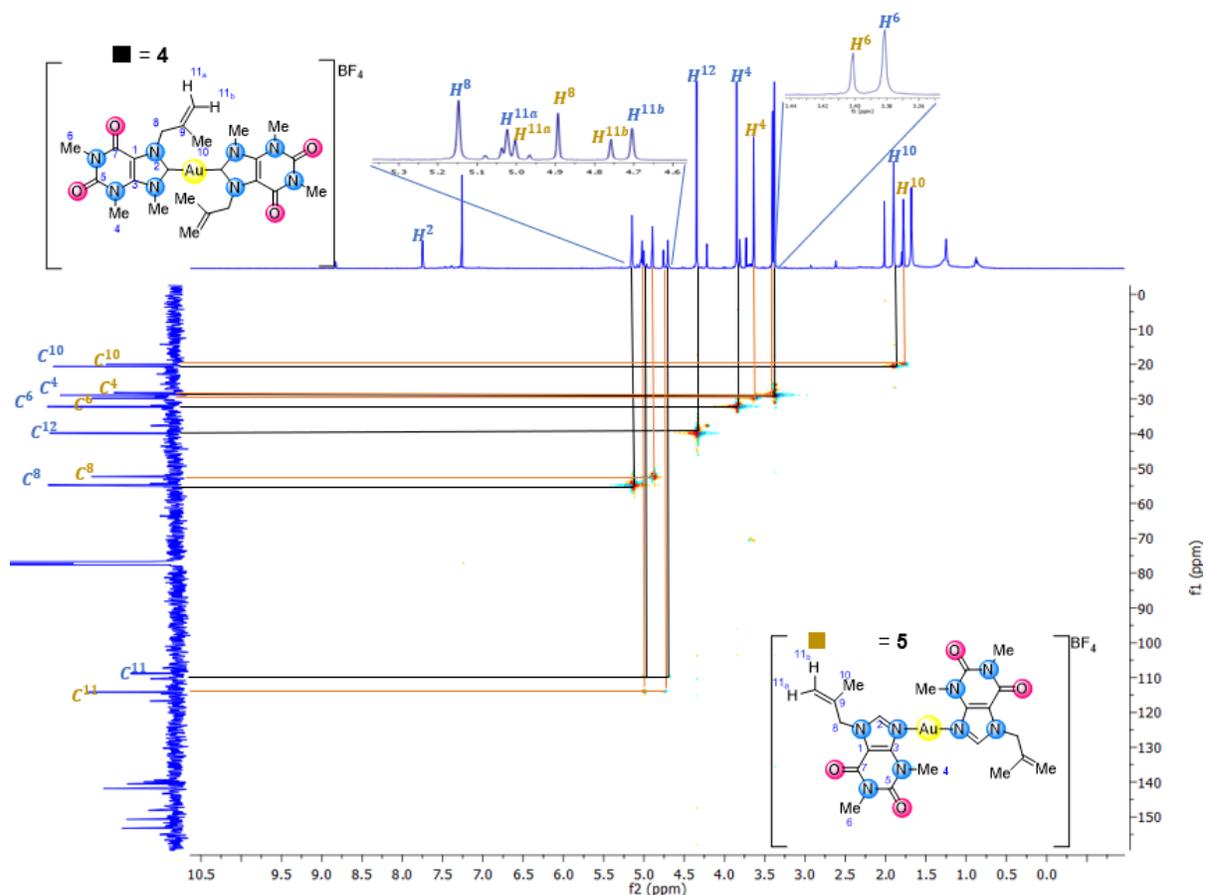


Figura X.23. Espectro de gHSQC [Au{(AMe)MeTf}₂][BF₄] (**4**) [Au{(AMe)Tf}₂][BF₄] (**5**) en CDCl₃ a t.a.

Con ayuda del espectro de dos dimensiones heteronuclear gHMBC (figura X.24) se observan las correlaciones a 2 y 3 enlaces. Para el compuesto **4**, se tienen una correlación a 3 enlaces de las señales en 5.15 y 4.35 ppm de los H⁸ y H¹² respectivamente con el C² en 188.5 ppm. Las correlaciones de H⁴ y H⁶ en 3.85 y 3.38 ppm respectivamente, con las señales en 153.2 y 150.7 ppm correspondientes a las señales de C⁷ y C⁵ respectivamente. Lo que corrobora la asignación realizada

para los espectros ^{13}C y en ^1H y concuerdan con la estructura propuesta que tiene la presencia del enlace tipo carbenico $\text{C}_{\text{NHC}}\text{-Au}$.

También para el compuesto **5**, fue posible identificar la presencia del C^2 (figura X.23) el cual se observa en 141.9 ppm y presenta correlación con H^8 y también dos señales adyacentes de la correlación entre H^2 en 7.75 ppm y C^2 . Las señales de H^4 y H^6 en 3.64 y 3.40 ppm respectivamente, muestran una correlación con las señales en 155.1 y 151.7 ppm correspondientes a C^7 y C^5 respectivamente. El desplazamiento a frecuencias bajas del C^2 es indicativo de la ruptura de un enlace N-C y concuerda con la propuesta estructural en donde el átomo de nitrógeno se ha coordinado al centro metálico para dar la formación de un compuesto de coordinación.

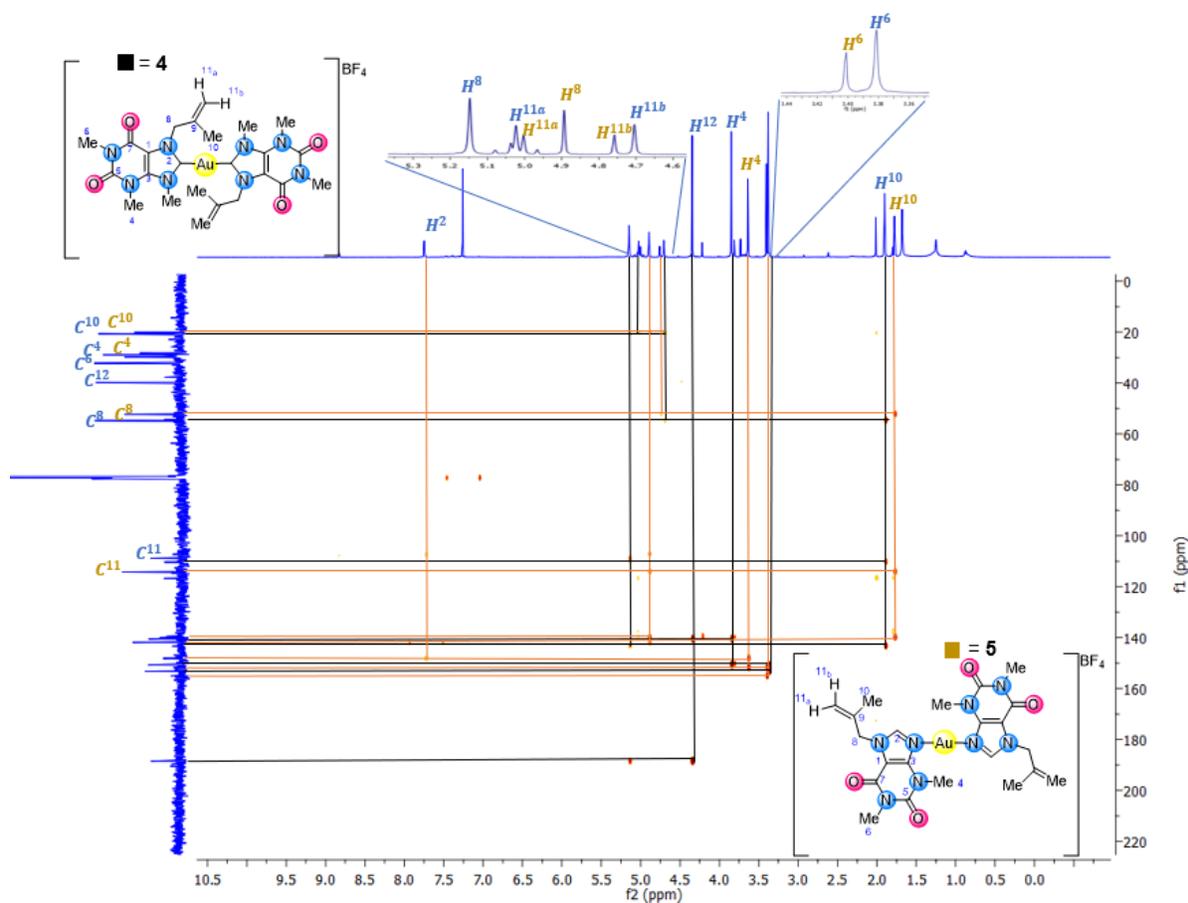


Figura X.24. Espectro de gHMBC de $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4**) y $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{Tf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**5**) en CDCl_3 a t.a.

X.5.3 Caracterización por difracción de rayos X de monocristal de $[\text{Au}\{(\text{AMe})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (**4**)

Los cristales adecuados del compuesto **4** fueron obtenidos por evaporación lenta de una mezcla 2:2:1 de CH_2Cl_2 /benceno/hexano, para llevar a cabo un estudio por

difracción de rayos X de monocristal (XRD). El complejo analizado cristalizó en un sistema ortorrómbico con grupo espacial $Cmc2_1$. La unidad asimétrica contiene a todo el complejo, cabe mencionar que el cristal presentó un fenómeno denominado desorden en posición especial y lo presenta el compuesto completo, excepto el átomo de oro, pero su refinamiento fue el adecuado a partir de los datos obtenidos. En la figura X.25 se muestra el diagrama ORTEP de la estructura del compuesto **2A** que coincide con la propuesta hecha también en solución. Se observa una especie biscarbénica con un contraión $[BF_4]^-$. La geometría alrededor del átomo de oro es muy cercana a la linealidad de acuerdo con el ángulo de enlace C1–Au1–C5 de $176.0(8)^\circ$ cercano a 180° . La estructura es isoestructural a las reportadas para biscarbenos de Au(I), los tetrafluoroboratos de bis(1,3,7,9-tetrametilxantina-8-iliden)oro(I), de bis(7-bencil-1,3,9-trimetilxantina-8-iliden)oro(I) y de bis(1,3,9-trimetil-7-(4-(trifluorometil)bencil) xantina-8-iliden)oro(I) cuyos ángulos de enlace C–Au–C son 176.02, 178.23 y 175.00° respectivamente similares al encontrado en **2A** [28]. Por otro lado, las distancias de enlace C_{NHC} –Au1 son de 2.04 y 2.05 Å y las distancias C–N1 son similares cuyos valores se encuentran entre 1.32 y 1.35 Å, en la tabla X.2, se resumen las distancias de enlace más importantes de la molécula.

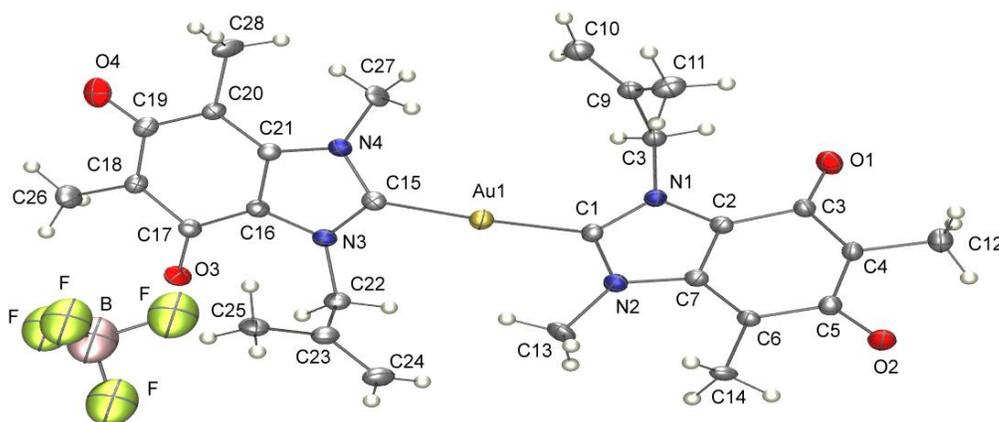


Figura X.25. Estructura molecular de $[Au\{(AMe)MeTf\}_2][BF_4]$ (**4**).

Tabla X.2. Distancias de enlace selectas de la estructura de **4**.

| | Distancia (Å) | | Distancia (Å) |
|---------|---------------|--------|---------------|
| Au1–C1 | 2.05(2) | C1–N2 | 1.35(2) |
| Au1–C15 | 2.04(2) | C15–N3 | 1.32(3) |
| C1–N1 | 1.33(3) | C15–N4 | 1.35(2) |

X.6. Análisis comparativo de datos espectroscópicos de los compuestos sintetizados

El uso de la espectroscopía IR (figura X.26) es muy útil para la determinación de grupos funcionales en un compuesto, en la tabla comparativa (tabla X.3) se muestran las bandas de estiramiento asignadas a los diferentes grupos funcionales

en los compuestos **2A**, **3** y **4**. Como se aprecia no hay cambios significativos en la simetría de los espectros o en la frecuencia de las bandas. Sin embargo, es posible observar que la banda de estiramiento en 1576 cm^{-1} asignada al fragmento $-\text{C}=\text{N}^+$ en la sal de teofilino (**2A**), ya no se encuentra presente en los espectros de los complejos carbénicos **3** ($\text{M}=\text{Ag}$) y **4** ($\text{M}=\text{Au}$), debido a la pérdida de la deslocalización electrónica y la carga positiva (+) sobre el ion teofilino lo que permite apoyar la propuesta de la formación de un enlace C-M y por lo tanto se confirma la formación de los complejos carbénicos NHC-M.

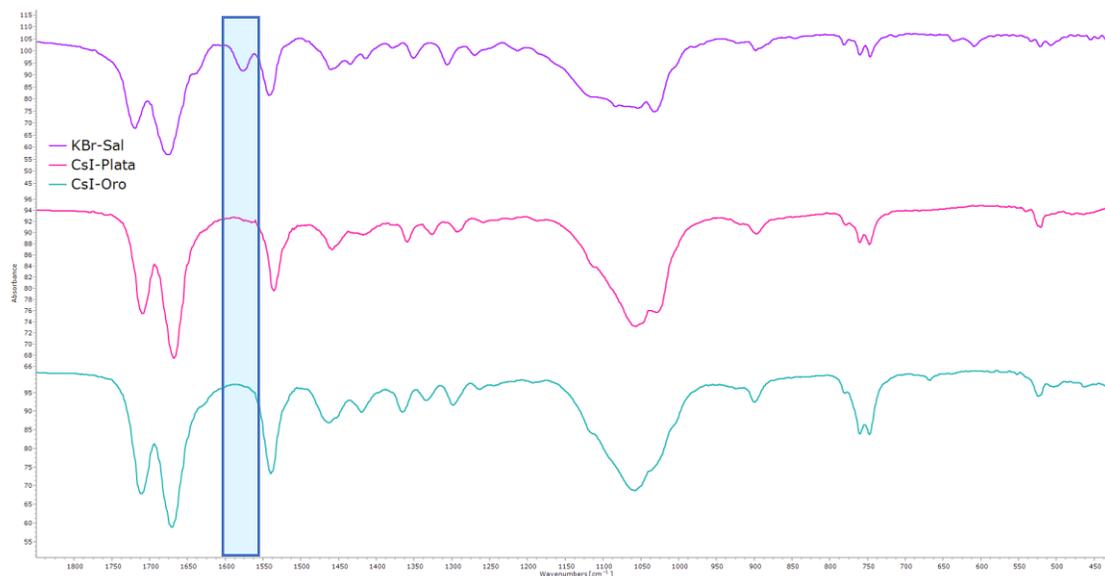


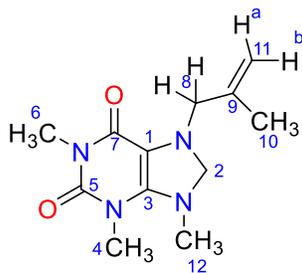
Figura X.26. Espectros de IR de los compuestos **2A**, **3** y **4** en la región de 2100 a 400 cm^{-1}

Tabla X.3. Bandas de vibración de espectroscopia IR.

| IR (CsI) ν (cm^{-1}) | | | | | | |
|-------------------------------------|------------|-------------|-------------------------|------|-----------|----------------------|
| Compuesto | (st, C=O), | (st, C=C-N) | (st, C=N ⁺) | (lm) | (st, B-F) | (C=CH ₂) |
| 2A | 1720 | 1675 | 1576 | 1539 | 1097-1019 | 896 |
| 3 | 1713 | 1669 | - | 1540 | 1095-1018 | 896 |
| 4 | 1713 | 1669 | - | 1540 | 1095-1018 | 896 |

Por otro lado, en la tabla X.4 se muestran algunos desplazamientos químicos seleccionados de RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos sintetizados. En donde se puede observar que los desplazamientos para los H^2 de las sales **2A** y **2B** se encuentran desplazados a frecuencias altas, arriba de 9 ppm, mientras que para las especies monosustituidas **1** y el complejo de coordinación **5** se encuentran alrededor de 7.5 ppm; lo cual se debe a las características de los compuestos analizados.

Tabla X.4. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en ppm a t.a.



| Compuesto | δ | 2 | 3 | 8 | 9 | 11 | | 12 | disolvente |
|-----------|-----------------|-------|-------|------|-------|-------|------|------|-------------------|
| | | | | | | a | b | | |
| (1) | ^1H | 7.55 | - | 4.88 | - | 4.99 | 4.75 | - | CDCl ₃ |
| | ^{13}C | 141.4 | 148.8 | 52.1 | 140.1 | 114.0 | | - | |
| (2A) | ^1H | 9.18 | - | 5.22 | - | 5.24 | 4.93 | 4.35 | D ₂ O |
| | ^{13}C | 139.8 | 140.1 | 54.0 | 138.7 | 114.6 | | 37.3 | |
| (2B) | ^1H | 9.36 | - | 5.05 | - | 5.03 | 4.78 | 4.16 | DMSO |
| | ^{13}C | 139.6 | 139.7 | 55.2 | 138.8 | 114.1 | | 37.7 | |
| (3) | ^1H | - | - | 5.05 | - | 5.02 | 4.74 | 4.21 | CDCl ₃ |
| | ^{13}C | 185.5 | 140.7 | 55.2 | 144.9 | 109.3 | | 40.2 | |
| (4) | ^1H | - | - | 5.15 | - | 5.02 | 4.70 | 4.35 | |
| | ^{13}C | 188.5 | 140.5 | 54.7 | 143.4 | 110.3 | | 39.8 | |
| (5) | ^1H | 7.75 | - | 4.89 | - | 5.00 | 4.75 | - | |
| | ^{13}C | 142.9 | 148.2 | 52.3 | 139.9 | 114.2 | | - | |

El H² en el compuesto monosustituido presenta características de un hidrógeno aromático en el imidazol sustituido, que se desplaza ligeramente a frecuencias altas

al formar el complejo de coordinación **5** y que sufren los mayores cambios en las sales de teofilinio al llevarse a cabo la cuaternización sobre el segundo nitrógeno, adicionalmente se puede observar que la sal iodada presenta al hidrógeno más ácido de todos al tener el desplazamiento químico a mayores frecuencias de todos los compuestos.

Un corrimiento similar en el desplazamiento químico se observa para los H⁸, lo cual nuevamente es indicativo de la diferente naturaleza del ciclo de 5 miembros al pasar del fragmento imidazólico sustituido, a las sales teofilínicas y al complejo de coordinación.

Por otro lado, al analizar los desplazamientos químicos de ¹³C se observa una tendencia similar a la observada en ¹H, los C² en el imidazol sustituido y en el complejo de coordinación, compuestos **1** y **5**, tienen desplazamientos en alrededor de 142 ppm, el cuál sufre un ligero cambio al desplazarse a frecuencias menores en las sales de teofilinio con desplazamientos en alrededor de 140 ppm. Los cambios más significativos se observan en los C² de los complejos NHC de Ag y Au, como debería esperarse al llevarse a cabo la deprotonación del H² para formar los complejos carbénicos, con desplazamientos químicos en alrededor de 187 ppm; en donde el complejo de oro es el que muestra el mayor desplazamiento a frecuencias altas respecto a la sal de teofilinio correspondiente. Finalmente, de forma general los demás carbonos en los diferentes compuestos sufren cambios muy pequeños al no tener cambios significativos en sus características estructurales y en cada caso las diferencias ligeras se observan entre los complejos carbénicos respecto los demás compuestos analizados.

XI. CONCLUSIONES

La síntesis del compuesto monosustituido derivado de teofilina [(A)MeTf] (**1**) se llevó a cabo en buenos rendimientos lo cual es indicativo de que la metodología empleada es adecuada para la formación de este tipo de compuestos.

El compuesto **1** se utilizó para llevar a cabo la formación de la sal de teofilinio {(A)MeTf}[BF₄] (**2A**) y {(A)MeTf}I (**2B**) en rendimientos moderados. Para obtener a las sales de teofilinio **2A** y **2B** se utilizó el reactivo de Meerwein y yodometano respectivamente, mediante una reacción de *N*-metilación del segundo átomo de nitrógeno de la teofilina como las mejores metodologías.

El método empleado con la “ruta base de plata” para la síntesis de carbenos NHC permitió obtener a especies biscarbénicas de Ag(I) y Au(I), esta última mediante una reacción de transmetalación a partir del complejo de plata **2A** para la formación de [Ag{(A)MeTf}₂][BF₄] (**3**) y [Au{(A)MeTf}₂][BF₄] (**4**) en rendimientos moderados.

De la reacción para la formación de **4** se obtuvo el compuesto [Au{(A)MeTf}₂][BF₄] (**5**) como un subproducto de la reacción debido a la ruptura del grupo metilo sustituyente del N de anillo de **5** miembros de la teofilina indicativo de un enlace débil C-N lo que llevó a la formación de un complejo de coordinación.

La estructura molecular de los compuestos **2B** y **4** fue establecida mediante un estudio de difracción de rayos X de monocristal y mediante el estudio en solución de RMN fue posible establecer la estructura de la especie como biscarbénica y llevar a cabo la asignación inequívoca de todos los H y C de los compuestos estudiados.

XII. REFERENCIAS

- [1] Hindi KM, Panzner MJ, Tessier CA, Cannon CL, Youngs WJ. The medicinal applications of imidazolium Carbene–Metal complexes. *Chemical Reviews*. 2009;109(8):3859-3884. Doi 10.1021/cr800500u
- [2] Mercks L, Albrecht M. Beyond catalysis: N-heterocyclic carbene complexes as components for medicinal, luminescent, and functional materials applications. *Chemical Society Reviews*. 2010;39(6):1903. doi:10.1039/b902238b
- [3] Lin JCY, Huang RTW, Lee CS, Bhattacharyya A, Hwang WS, Lin IJB. Coinage Metal–N-Heterocyclic carbene complexes. *Chemical Reviews*. 2009;109(8):3561-3598. doi:10.1021/cr8005153
- [4] Mohamed HA, Lake BRM, Laing T, Phillips RM, Willans CE. Synthesis and anticancer activity of silver(I)–N-heterocyclic carbene complexes derived from the natural xanthine products caffeine, theophylline and theobromine. *Dalton Transactions*. 2015;44(16):7563-7569. doi:10.1039/c4dt03679d
- [5] Conejero S. Carbenos estables con estructura electrónica de tipo singlete: una nueva y excepcional familia de ligandos. *ResearchGate*. enero 2009. https://www.researchgate.net/publication/47548299_Carbenos_estables_con_estructura_electronica_de_tipo_singlete_una_nueva_y_excepcional_familia_de_ligandos.
- [6] Javier FS. Estructura electrónica y molecular de carbenos y estannilenos de zinc: fototransposición carbeno-carbino de zinc. Dialnet. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=24272>. Published 1994.
- [7] Crabtree RH, Fajarnés EP. Capítulo 11 Carbenos, metatesis y Polimerización. En: *Química Organometálica de Los Metales de Transición*. 3.^a ed. Publicacions de la Universitat Jaume I; 1997:347-396.
- [8] Fernandez Castro W. Uso de complejos metal carbenos n- heterocíclicos (nhc) en síntesis asimétrica. UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/55269>. Published 2014. Accedido septiembre 17, 2023.
- [9] Cavallo L, Correa A, Costabile C, Jacobsen H. Steric and electronic effects in the bonding of N-heterocyclic ligands to transition metals. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2005;690(24-25):5407-5413. doi: 10.1016/j.jorganchem.2005.07.012
- [10] Glorius F. N-Heterocyclic Carbenes in Catalysis—An Introduction. En: *Topics in Organometallic Chemistry, N-Heterocyclic carbenes in Catalysis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007, pags.1-20.

-
-
- [11] Hahn FE, Jahnke MC. Heterocyclic Carbenes: Synthesis and coordination Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*. 2008;47(17):3122-3172. doi:10.1002/anie.200703883
- [12] Liddle ST, Edworthy IS, Arnold PL. Anionic tethered n-heterocyclic Carbene chemistry. *Chemical Society Reviews*. 2007;36(11):1732. doi:10.1039/b611548a
- [13] Yousaf M, Zahoor AF, Faiz S, Javed S, Irfan M. Recent synthetic approaches towards Biologically potent Derivatives/Analogues of theophylline. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018;55(11):2447-2479. doi:10.1002/jhet.3311
- [14] Singh N, Shreshtha AK, Thakur MS, Patra S. Xanthine Scaffold: Scope and Potential in drug development. *Heliyon*. 2018;4(10):e00829. doi:10.1016/j.heliyon.2018.e00829
- [15] Rogliani P, Calzetta L, Ora J, Cazzola M, Matera MG. Efficacy and safety profile of doxofylline compared to theophylline in asthma: a meta-analysis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2019;14(1). doi:10.1186/s40248-019-0189-0
- [16] Barnes PJ. Theophylline. *Pharmaceuticals*. 2010;3(3):725-747. doi:10.3390/ph3030725
- [17] Chang Y, Hsu Y, Chen Y, Wang Y, Huang S. Theophylline exhibits anti-cancer activity *via* suppressing SRSF3 in cervical and breast cancer cell lines. *Oncotarget*. 2017;8(60):101461-101474. doi:10.18632/oncotarget.21464
- [18] Repositorio de Tesis DGBSDI: Síntesis, caracterización y estudio de la reactividad de derivados de teofilina con Pd(II) y Pt(II). <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000742745>.
- [19] Shahzadi I, Zahoor AF, Rasul A, Mansha A, Ahmad S, Raza Z. Synthesis, hemolytic studies, and In silico modeling of novel Acefylline–1,2,4-Triazole hybrids as potential anti-cancer agents against MCF-7 and A549. *ACS omega*. 2021;6(18):11943-11953. doi:10.1021/acsomega.1c00424
- [20] Lin IJB, Vasam CS. Preparation and application of N-heterocyclic carbene complexes of AG(I). *Coordination Chemistry Reviews*. 2007;251(5-6):642-670. doi:10.1016/j.ccr.2006.09.004
- [21] Peris, E. (2007). Routes to N-Heterocyclic Carbene Complexes. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, 83–116. https://doi.org/10.1007/3418_027
- [22] Garrison JC, Youngs WJ. AG(I) N-Heterocyclic carbene complexes: Synthesis, structure, and Application. *Chemical Reviews*. 2005;105(11):3978-4008. doi:10.1021/cr050004s
- [23] Arduengo AJ, Harlow RL, Kline M. A stable crystalline carbene. *Journal of the American Chemical Society*. 1991;113(1):361-363. doi:10.1021/ja00001a054

-
-
- [24] Arduengo AJ, Dias HVR, Calabrese JC, Davidson F. Homoleptic Carbene-silver(I) and Carbene-copper(I) complexes. *Organometallics*. 1993;12(9):3405-3409. doi:10.1021/om00033a009
- [25] Wang HMJ, Lin IJB. Facile synthesis of Silver(I)-Carbene complexes. useful carbene transfer agents. *Organometallics*. 1998;17(5):972-975. doi:10.1021/om9709704
- [26] Bildstein B, Malaun M, Kopacka H, et al. *N,N'*-Diferrocenyl-*N*-Heterocyclic carbenes and their derivatives. *Organometallics*. 1999;18(21):4325-4336. doi:10.1021/om990377h
- [27] Klasen HJ. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. *Burns*. 2000;26(2):131-138. doi:10.1016/s0305-4179(99)00116-3
- [28] Bertrand B, Stefan L, Pirrotta M, et al. Caffeine-Based Gold(I) *N*-Heterocyclic carbenes as possible anticancer agents: Synthesis and biological properties. *Inorganic Chemistry*. 2014;53(4):2296-2303. doi:10.1021/ic403011h
- [29] Scattolin T, Caligiuri I, Canovese L, et al. Synthesis of new allyl palladium complexes bearing purine-based NHC ligands with antiproliferative and proapoptotic
- [30] Kascatan-Nebioglu A, Melaiye A, Hindi KM, et al. Synthesis from caffeine of a mixed *N*-Heterocyclic Carbene-Silver acetate complex active against resistant respiratory pathogens. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006;49(23):6811-6818. doi:10.1021/jm060711t
- [31] Armarego WLF. *Purification of Laboratory Chemicals: Part 2 Inorganic Chemicals, Catalysts, Biochemicals, Physiologically Active Chemicals, Nanomaterials*. Elsevier; 2022.
- [32] Bruker; APEX3 (Version 2016.1), 2015, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [33] Bruker; SAINT (version 8.27B), 2015, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [34] Bruker; SADABS (version 2012/1), 2015, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [35] Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 64(1), 112-122.

XIII. ANEXOS

XIII.1 Datos cristalográficos de [(MeA)MeTf][BF₄] (2A).

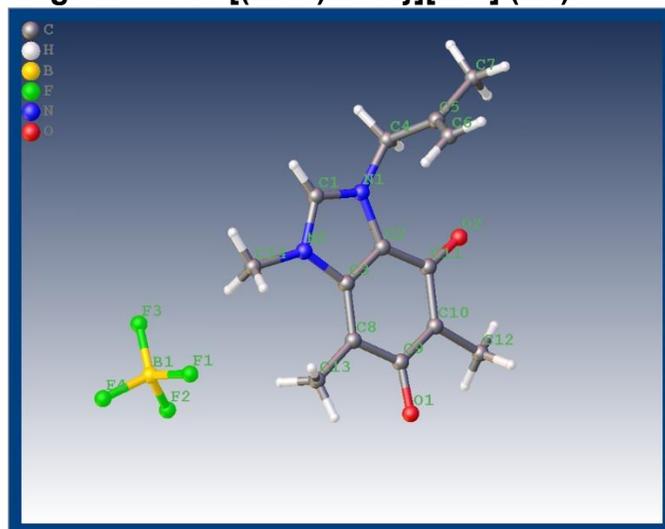


Tabla A1. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural de **2A**.

| | |
|---|---|
| Formula empírica | C ₁₄ H ₁₇ N ₂ O ₂ BF ₄ |
| Peso molecular | 332.10 |
| Temperatura/K | 294.45 |
| Sistema cristalino | monoclinico |
| Grupo espacial | P2 ₁ /c |
| a/Å | 17.434(3) |
| b/Å | 10.6917(15) |
| c/Å | 8.6446(13) |
| β/° | 104.130(4) |
| Volumen/Å ³ | 1562.6(4) |
| Z | 4 |
| ρ _{calc} Mg/m ³ | 1.412 |
| μ/mm ⁻¹ | 0.125 |
| F (000) | 688.0 |
| Radiación | MoKα (λ = 0.71073) |
| 2θ rango para los datos de recolección/° | 4.508 to 52.918 |
| Intervalo de índices | -21 ≤ h ≤ 21, -13 ≤ k ≤ 13, -10 ≤ l ≤ 10 |
| Reflexiones colectadas | 49725 |
| Reflexiones independientes | 3232 [R _{int} = 0.3367, R _{sigma} = 0.1399] |
| Datos/restricciones/parámetros | 3232/0/212 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.002 |
| Índice R final [I ≥ 2σ (I)] | R ₁ = 0.1032, wR ₂ = 0.2758 |
| Índice R final [todos los datos] | R ₁ = 0.2778, wR ₂ = 0.3833 |
| Pico diferencial más largo /e Å ⁻³ | 0.41/-0.37 |

XIII.2 Datos cristalográficos de $[\text{Au}\{(\text{MeA})\text{MeTf}\}_2][\text{BF}_4]$ (4).

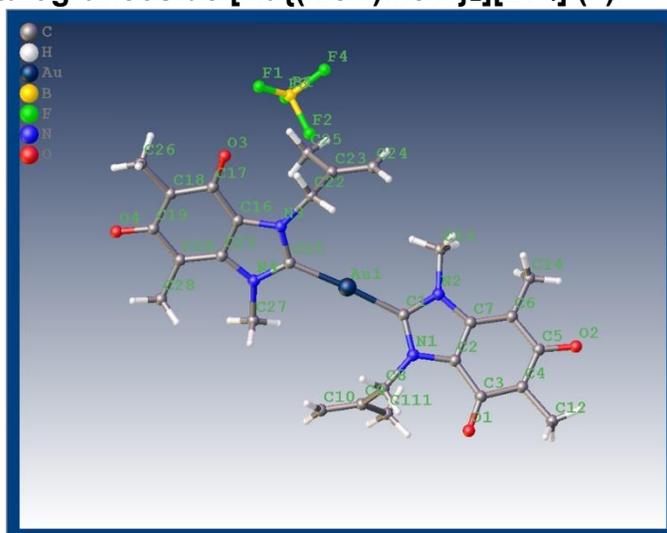


Tabla A2. Datos cristalográficos y de refinamiento estructural de **4**.

| | |
|--|---|
| Formula empírica | $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{AuN}_4\text{O}_4\text{BF}_4$ |
| Peso molecular | 772.35 |
| Temperatura/K | 294(2) |
| Sistema cristalino | ortorrómbico |
| Grupo espacial | $Cmc2_1$ |
| a/Å | 7.8086(6) |
| b/Å | 18.7040(16) |
| c/Å | 19.6281(16) |
| Volumen/Å ³ | 2866.7(4) |
| Z | 4 |
| ρ_{calc} Mg/m ³ | 1.790 |
| μ/mm^{-1} | 5.199 |
| F (000) | 1520.0 |
| Radiación | MoK α ($\lambda = 0.71073$) |
| 2 θ rango para los datos de recolección/° | 4.356 a 50.496 |
| Intervalo de índices | $-9 \leq h \leq 9, -22 \leq k \leq 22, -23 \leq l \leq 23$ |
| Reflexiones colectadas | 59983 |
| Reflexiones independientes | 2799 [$R_{\text{int}} = 0.1248, R_{\text{sigma}} = 0.0390$] |
| Datos/restricciones/parámetros | 2799/340/384 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.080 |
| Índice R final [$ I > 2\sigma(I)$] | $R_1 = 0.0409, wR_2 = 0.0904$ |
| Índice R final [todos los datos] | $R_1 = 0.0510, wR_2 = 0.0941$ |
| Pico diferencial más largo /e Å ⁻³ | 0.90/-01.14 |
| Parámetro de Flack | -0.002(11) |

XIII.3 Cartel presentado en el Encuentro de Química Inorgánica "EQI 2023"



XI Encuentro de Química Inorgánica
Universidad Tecnológica de San Juan del Río
San Juan del Río, Querétaro
13 - 17 de agosto 2023



Síntesis de carbenos NHC de Ag y Au derivados de xantinas. QCO-C-02

Gutiérrez Pérez, Jharet¹; Vargas Hernández, Erick¹; Sánchez Cabrera, Gloria¹; Zuno Cruz, Francisco Javier¹

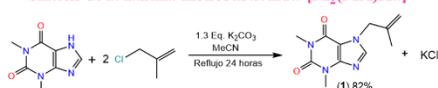
¹Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5, C.P. 42076, Mineral de la Reforma, Hidalgo México.
e-mail: gu336612@uah.edu.mx; fjzuno@uah.edu.mx; gloriasa@uah.edu.mx

Introducción

Los carbenos N-heterocíclicos (NHC) han tenido una gran importancia en las últimas décadas como ligandos, lo que ha permitido la síntesis de muchos complejos de metales de transición haciendo uso de derivados de sales azolio y diversos centros metálicos, estos presentan propiedades interesantes en comparación con otro tipo de ligandos, generando un gran interés por su fácil preparación y amplia variedad de funcionalizaciones, así como por sus aplicaciones potenciales [1-3].

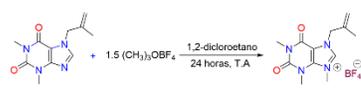
Metodología

Síntesis de la xantina monosustituida [M₂(MA)Xa] (1)



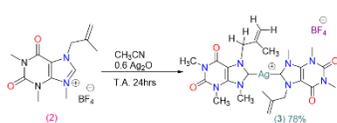
Esquema 1. Reacciones para la formación de [M₂(MA)Xa] (1)

Síntesis de la sal cuaternaria [M₂(MA)Xa][BF₄] (2)



Esquema 2. Reacción para la formación de [M₂(MA)Xa][BF₄] (2)

Síntesis del complejo [Ag(M₂(MA)Xa)₂][BF₄] (3)



Esquema 3. Reacción para la formación de [Ag(M₂(MA)Xa)₂][BF₄] (3)

Síntesis del complejo [Au(M₂(MA)Xa)₂][BF₄] (4)



Esquema 4. Reacción para la formación de [Au(M₂(MA)Xa)₂][BF₄] (4)

DRX monocristal: Estructura molecular de [M₂(MA)Xa][BF₄] (2).

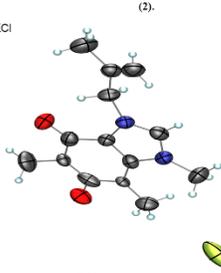


Tabla 1. Información de los compuestos [M₂(MA)Xa] y [M₂(MA)Xa][BF₄]

| Punto de fusión (C°) | |
|---------------------------------|---|
| [M ₂ (MA)Xa] (1) | [M ₂ (MA)Xa][BF ₄] (2) |
| 92 | 180-182 |
| Solubilidad | |
| [M ₂ (MA)Xa] (1) | [M ₂ (MA)Xa][BF ₄] (2) |
| THF | AcOEt |
| DMF | CH ₃ OH |
| CH ₃ CN | CH ₃ CN |
| CH ₂ Cl ₂ | H ₂ O |

Tabla 2. Desplazamiento químico de RMN de ¹³C del C de Ia a 4.

| δ (ppm) en CDCl ₃ | |
|---|--------|
| [M ₂ (MA)Xa] (1) | 141.4 |
| [M ₂ (MA)Xa][BF ₄] (2) | 139.8* |
| [Ag(M ₂ (MA)Xa) ₂][BF ₄] (3) | 185.6 |
| [Au(M ₂ (MA)Xa) ₂][BF ₄] (4) | 188.5 |

* En D₂O

Tabla 2. Bandas de vibración de espectroscopía IR

| Compuestos | IR (Cul) ν (cm ⁻¹) |
|---|--|
| [M ₂ (MA)Xa][BF ₄] (2) | 1720 (bf, st, C=O), 1675 (bf, st, C=C-N), 1576 (m, st, C=N), 1539 (bm, lm), 1097-1019 (bf, st, B-F), 896 (bd, C-CH ₃). |
| [Ag(M ₂ (MA)Xa) ₂][BF ₄] (3) | 1713 (bf, st, C=O), 1669 (bf, st, C=C-N), 1540 (bm, lm), 1095-1018 (bf, st, B-F), 896 (bd, C-CH ₃). |
| [Au(M ₂ (MA)Xa) ₂][BF ₄] (4) | 1713 (bf, st, C=O), 1669 (bf, st, C=C-N), 1540 (bm, lm), 1095-1018 (bf, st, B-F), 896 (bd, C-CH ₃). |

Conclusiones

- La síntesis del compuesto monosustituido derivado de xantina, **1**, fue sintetizado en buenos rendimientos y se utilizó para llevar a cabo la formación de la sal de xantínio [M₂(MA)Xa][BF₄] (**2**), este se obtuvo en rendimientos moderados. Para obtener la sal de xantínio **2** se utilizó el reactivo de Meerwin para llevar a cabo la metilación del segundo N de la xantina como la metodología de mejores resultados.
- La metodología empleada para la síntesis de carbenos NHC permitió obtener a especies biscarbénicas de Ag(I) y Au(I) (de acuerdo a su caracterización de ¹³C), compuestos [Ag(M₂(MA)Xa)₂][BF₄] (**3**) y [Au(M₂(MA)Xa)₂][BF₄] (**4**) en rendimientos moderados.

Referencias

- [1] Panzner, M. J., Tessier, C. A., Cannon, C. L. & Youngs, W. J. *Chemical Reviews*, **2009**, *109*(8), 3859-3884.
- [2] Mercs, L. & Albrecht, M. *Chemical Society Reviews*, **2010**, *39*(6), 1903.
- [3] Lin, J. C. Y., Huang, R. T. W., Lee, C. S., Bhattacharyya, A., Hwang, W. S. & Lin, I. J. B. *Chemical Reviews*, **2009**, *109*(8), 3561-3598.

Resultados y discusión

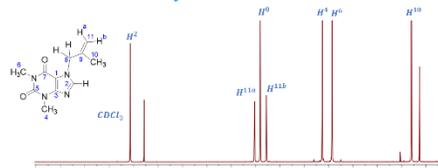


Figura 1. Espectro de RMN de ¹H del compuesto [M₂(MA)Xa] (1)

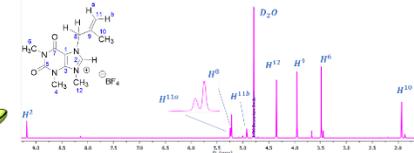


Figura 2. Espectro de RMN de ¹H del compuesto [M₂(MA)Xa][BF₄] (2)

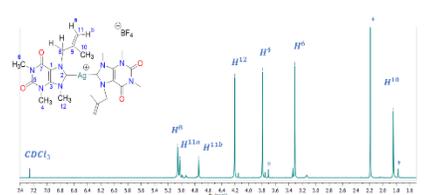


Figura 3. Espectro de RMN de ¹H del compuesto de [Ag(M₂(MA)Xa)₂][BF₄] (3)

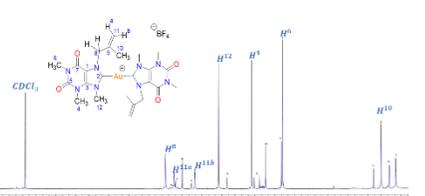


Figura 4. Espectro de RMN de ¹H del compuesto de [Au(M₂(MA)Xa)₂][BF₄] (4)

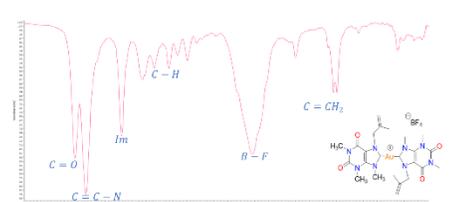


Figura 5. IR del complejo [Au(M₂(MA)Xa)₂][BF₄] (4)

Agradecimientos

- A la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo por las instalaciones y equipos utilizados, a los proyectos de investigación UAHE-DIDI-ICI-QUI-23-019, UAHE-DIDI-ICI-QUI-23-013 y al Proyecto UAHE PACO-2022-1389.
- Reconocimiento especial por el apoyo experimental recibido del Q. Erick Vargas Hernández.
- A la Universidad Tecnológica de San Juan del Río por ser anfitrión de esta reunión académica y al comité organizador por hacer posible la realización de este congreso.

XIII.4 Constancia de presentación cartel en “EQI 2023”



XI Encuentro de Química Inorgánica San Juan del Río, Querétaro, 2023

Se otorga la presente constancia de participación a:

**Gutiérrez Pérez, Jharet; Vargas Hernández, Erick; Sánchez
Cabrera, Gloria; Zuno Cruz, Francisco Javier.**

Por la presentación del cartel titulado "Síntesis de carbenos NHC de Ag y Au derivados de xantinas", en el marco del XI Encuentro de Química Inorgánica en las instalaciones de la Universidad Tecnológica de San Juan del Río en la ciudad de San Juan del Río, Querétaro, celebrado los días 14, 15, 16 y 17 de agosto de 2023.



Dr. René Antaño López
Director General CIDETEQ





Dr. Luis Antonio Ortiz-Frade
Coordinador EQI 2023





SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.