



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

MAESTRÍA EN QUÍMICA

TESIS

**Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad antibacteriana de
carbenos *N*-heterocíclicos de plata y oro derivados de sales de
N-metil-*N*-*p*-metilbencilimidazolios**

Para obtener el grado de

Maestro en Química

PRESENTA

Q. Fernando Ortiz Hernández

Directora:

Dra. Gloria Sánchez Cabrera

Codirector:

Dr. Francisco Javier Zuno Cruz

Mineral de la Reforma, Hgo., México, julio 2025



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Área Académica de Química

Department of Chemistry

Número de control: ICBI-AAQ/1918/2025

Asunto: Autorización de impresión

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

El Comité Tutorial de la **Tesis de Maestría** titulada **“Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad antibacteriana de carbenos N-heterocíclicos de plata y oro derivados de sales de N-metil-N-p-metilbencilimidazolios”**, realizada por el sustentante **Fernando Ortiz Hernández** con **número de cuenta 398462** perteneciente al programa de **Maestría en Química**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

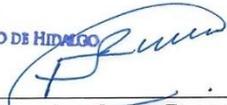
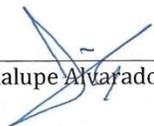
AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

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

Atentamente
“Amor, Orden y Progreso”
Mineral de la Reforma, Hidalgo a 18 de junio de 2025

El Comité Tutorial

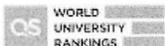
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

 <hr/> Dra. Gloria Sánchez Cabrera Directora de Tesis	 <hr/> Dr. Francisco Javier Zuno Cruz Codirector de Tesis
 <hr/> Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez	 <hr/> Dr. Salvador Pérez Estrada


 Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
 Área Académica de Química

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 40088, 40087
aaq_icbi@uaeh.edu.mx, nandrade@uaeh.edu.mx

“Amor, Orden y Progreso”



2025



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 de la Dra. Gloria Sánchez Cabrera y del Dr. Francisco Javier Zuno Cruz, como parte de los siguientes proyectos:

- Desarrollo de nuevos complejos organometálicos de metales de transición derivados de ligantes N-heterocíclicos con potencial actividad biológica. UAEH-DIDI-DI-ICBI-2024-QUIM-268.
- Estudio de compuestos metálicos macromoleculares y su potencial aplicación catalítica. UAEH-DIDI-DI-ICBI-2024-QUIM-269.
- Red Temática de Colaboración Académica (PRODEP-2015): “Química Organometálica y Catálisis”. Proyecto PAO-2022-1389. UAEH.
- Carbenos N-heterocíclicos de metales de transición: síntesis, caracterización estructural y estudio de sus aplicaciones en metalofarmacéutica. Proyecto MENR LTC-2023. CCIQS UAEM-UNAM

Y con apoyo de la beca de maestría otorgada por CONAHCYT, con número de apoyo **4001063**.

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

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

Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2024 (CISQM2024) con la ponencia titulada "Síntesis y caracterización de imidazolilidenos de Ag(I): efecto del cambio de contraíón." CISQM-QINO-PO01. Llevado a cabo del 29 al 22 de noviembre del 2024 en el hotel sede Friendly Fun Vallarta en Puerto Vallarta, Jalisco, México.

XII Encuentro de Química Inorgánica 2025 con la ponencia titulada "Estudio de la actividad antibacteriana de carbenos NHC de Ag(I) y Au(I) funcionalizados con 4-metilbencilo" O-085. Llevado a cabo del 7 al 11 de abril del 2025 en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera iniciar esta dedicatoria a mi familia, a mis padres José Luis Luna y Alejandra Hernández, quienes siempre han mostrado paciencia con mis proyectos, no han dejado de apoyarme y ayudarme, a ustedes y a mama Irene, mi hermana, mis tíos y tía Ari. Son parte importante y pienso en ustedes al momento de escribir este trabajo, pues ustedes han formado este carácter que nunca se da por vencido y me han enseñado a seguir adelante, es lo que caracteriza a esta familia y siempre voy a estar feliz de pertenecer a ella.

Doctora Gloria, doctor Zuno, estas dedicatorias se extenderían mucho si llegara a mencionar todo lo que han hecho por mí, quiero agradecerles por creer en mí, a pesar de no ser el mejor estudiante o el más hábil me han dado un lugar en este grupo tan unido que han formado, espero seguir demostrándoles que puedo merecer estar en el laboratorio 4.

También quiero agradecer a mi comité, al doctor Guadalupe y el doctor Salvador, por apoyar esta tesis y ayudar a mejorarla de una u otra forma con su retroalimentación y consejos. Este proyecto se ha desarrollado con sus opiniones y observaciones para que cada vez se puliera más.

Esta tesis nunca habría concluido si no hubiera tenido la ayuda de todos los chicos de posgrado, quienes nunca dejaron de animarme y motivarme a mejorar. Gracias Milton por decirme que todo siempre estará bien. Gracias Molina, por demostrarme que todo es posible y la definición de perseverancia. Gracias Pao, eres una gran amiga que sabe escuchar y tenerte de vuelta en el laboratorio lo hace muy divertido. Gracias a Vargas quien a pesar de todo se ha vuelto mi asesor, siempre me apoyas y me has tenido paciencia, sin ti el laboratorio y mis días serían muy aburridos y también quiero mencionar a la ahora, si doctora Mari, a quien siempre le estaré eternamente agradecido, fuiste la mejor asesora y ahora una gran amiga. Le enseñaste a este pobre cullo de licenciatura cómo trabajar en el laboratorio, además de comprenderme y siempre tenerme paciencia al igual que Vargas, espero poder algún día ser tan buen químico y persona como tú y tu señor F, también gracias a Betty, espero tener ensalada, digo noticias de ti, pronto.

También a gran parte del laboratorio 8, a el Dr. Taquito por su ayuda en monterrey y Oscarin por ser quien me ayuda a resolver dudas y ser un buen amigo, también sé que serás un buen padre, a Xanat y Anahí, por ser las mejores compañeras y amigas de generación con las que he compartido muchos momentos divertidos en pabellón o saliendo, en clases o durante los exámenes, son de lo mejor que me ha pasado durante la maestría y conocerlas es una experiencia que nadie debería perderse, y hablando de otros laboratorios, también dentro del laboratorio 5 me gustaría agradecer a Brenda e

Issac por ser buenos amigos, se adaptaron muy rápido a la universidad y se ganaron a muchas personas en poco tiempo, son personas confiables y me alegra mucho haberlas conocido. Por último, pero no menos importante, Norberto, mi compañero de generación, a quien con gusto llamo mi amigo, alguien increíble quien a pesar de todo siempre tiene esa actitud relajada que siempre me tranquiliza, nunca entenderé todo lo que has pasado para estar aquí, pero estoy feliz de que hayas llegado a esta universidad y a este laboratorio, eres una gran persona, amigo y padre, pero un mal perdedor en los bolos.

Amigos y compañeros de carrera, ustedes han hecho que estudiar química siempre sea más divertido y nada tedioso. Vero, Wendy, Ale, David, Alan, Nora, Benja, Jharet, Ross, Circe, Andrés, Kevin, Pao ambiental y Enoch quiero que sepan que fue grandioso el tiempo que pasé con ustedes, la persona que soy ahora se formó con el tiempo y ustedes son una parte de ella, por sus aportes a mi vida quiero mencionarlos en este pequeño trabajo. Hay personas que en poco tiempo se vuelven muy importantes como lo eres tú Bere, me has ayudado mucho de muchas formas y platicar contigo siempre es muy entretenido y divertido, sin mencionar que he aprendido mucho de ti, conocerte fue de lo mejor que me pase este año. También hay una mención honorífica para Xochilt, quien me motivo a escribir la tesis solo con el fin de terminarla antes que ella, pero creo que aun así no te alcance, espero poder conocerte mejor en un futuro y leer tu tesis para conocer mejor tu trabajo.

Miguel, Julio, a pesar de tantos años de amistad, ustedes siguen aquí conmigo, no los merezco, pero sé que siempre puedo contar con ustedes y ustedes conmigo. Ale, Gabriel, Ricardo, Tato, Alan y Pam gracias por jugar conmigo todas las noches, ustedes evitaron que la locura me consumiera al escribir esta tesis con risas, bromas, molestando a Pam y conversaciones nocturnas, gracias por todos esos buenos momentos los quiero mucho.

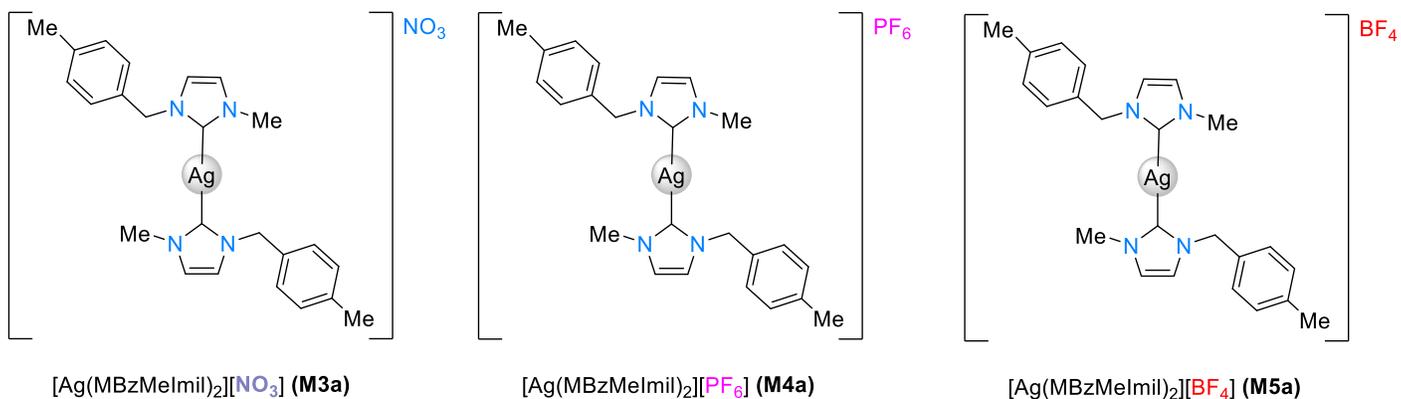
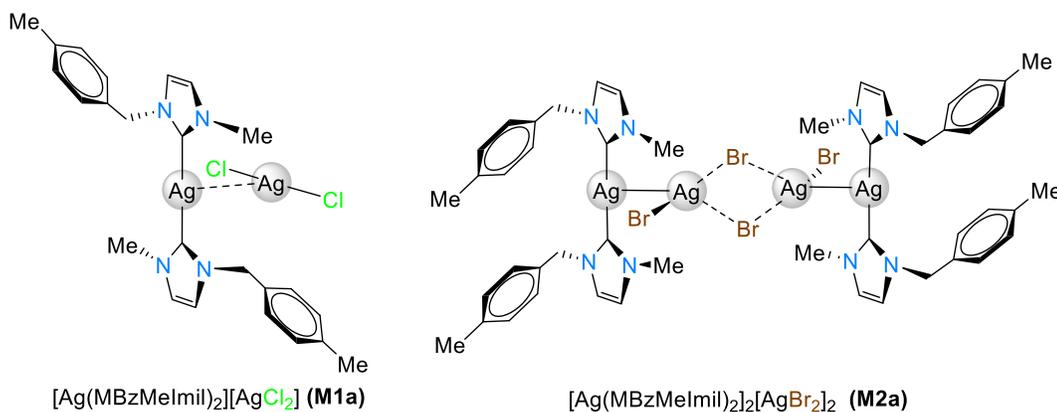
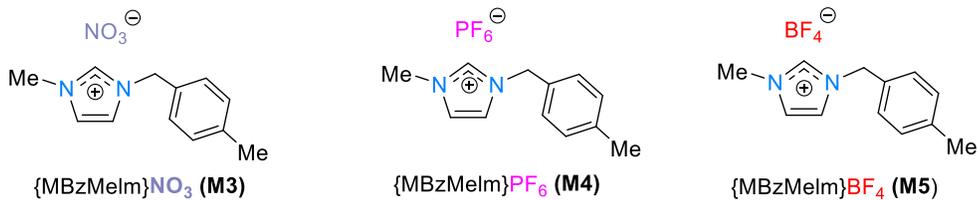
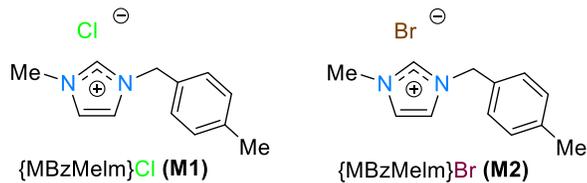
Índice

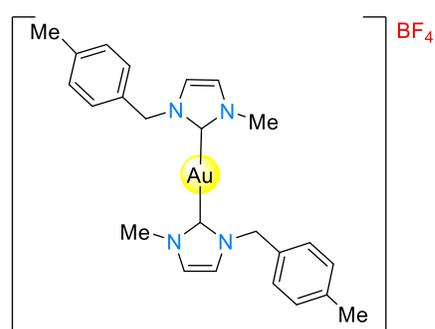
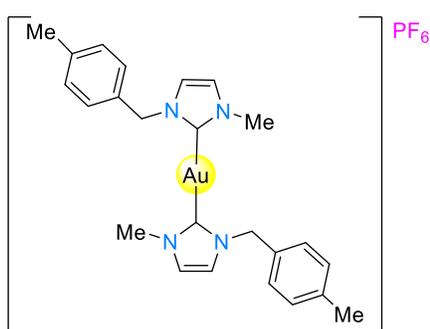
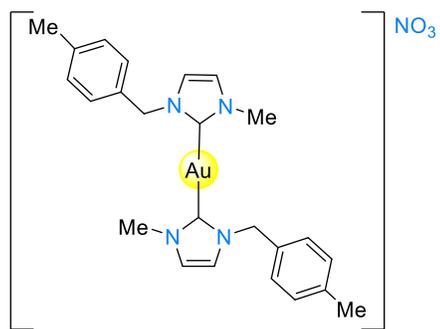
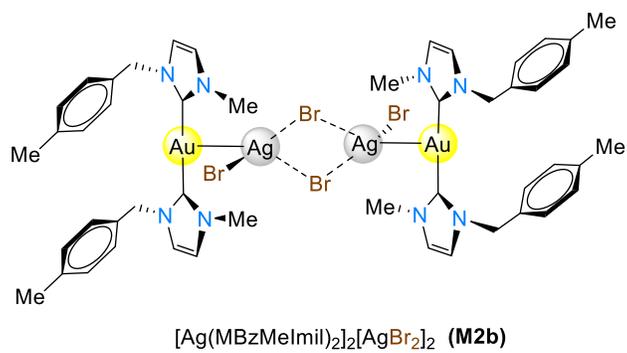
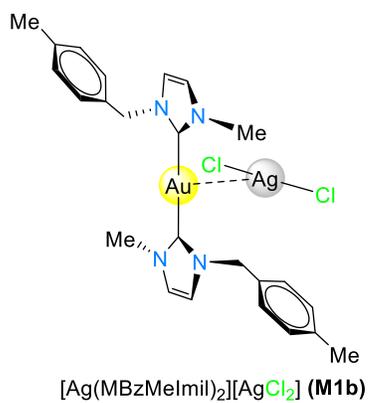
Índice de compuestos	4
Abreviaturas y símbolos	6
Resumen.....	7
1. CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	8
1.1. Marco teórico.....	9
1.1.1. Carbenos.....	9
1.1.2. Tipos de carbenos.....	9
1.1.3. Sales de imidazolio precursoras de carbenos metálicos NHC	11
1.1.4. Aplicaciones de los complejos NHC-metal	12
1.2. Objetivos	14
1.2.1. Objetivo general	14
1.2.2. Objetivos específicos	14
1.3. Referencias.....	15
2. CAPÍTULO II: SÍNTESIS DE SALES DE IMIDAZOLIO.....	17
2.1. Antecedentes	18
2.2. Resultados y discusión	20
2.2.1. Síntesis de {MBzMelm}Br (M2)	20
2.2.2. Síntesis de {MBzMelm}NO ₃ (M3), {MBzMelm}PF ₆ (M4) y {MBzMelm}BF ₄ (M5).....	20
2.3. Caracterización estructural de las sales de imidazolio M1 a M5	22
2.3.1. Espectroscopía de IR de las sales de imidazolio (Serie M1 a M5)	22
2.3.2. Caracterización por RMN de ¹ H y ¹³ C{ ¹ H} de sal de imidazolio M1-M5.....	24
2.3.3. Caracterización por espectrometría de masas.....	27
2.3.4. Caracterización por difracción de rayos X de M3-(NO ₃), M4-(PF ₆) y M5-(BF ₄).....	27
2.4. Conclusiones	33
2.5. Referencias.....	34
3. CAPÍTULO III: SÍNTESIS DE CARBENOS NHC-M (M=Ag y Au)	35
3.1. Antecedentes	36
3.2. Resultados y discusión	40
3.2.1. Síntesis de [Ag(MBzMelmil) ₂][AgCl ₂] (M1a), [Ag(MBzMelmil) ₂] ₂ [AgBr ₂] ₂ (M2a) y [Ag(MBzMelmil) ₂][NO ₃] (M3a)	40
3.2.2. Síntesis de [Ag(MBzMelmil) ₂][PF ₆] (M4a) y [Ag(MBzMelmil) ₂][BF ₄] (M5a)	41

3.2.3.	Síntesis de $[\text{Au}(\text{MBzMeIm})_2][\text{AgCl}_2]$ (M1b), $[\text{Au}(\text{MBzMeIm})_2][\text{AgBr}_2]$ (M2b), $[\text{Au}(\text{MBzMeIm})_2][\text{NO}_3]$ (M3b), $[\text{Au}(\text{MBzMeIm})_2][\text{PF}_6]$ (M4b) y $[\text{Au}(\text{MBzMeIm})_2][\text{BF}_4]$ (M5b)	43
3.3.	Caracterización estructural de los complejos NHC de Ag(I) y NHC de Au(I)	44
3.3.1.	Caracterización por espectroscopia de IR de los carbenos NHC de Ag(I) y NHC de Au(I)	44
3.3.2.	Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los carbenos NHC de Ag(I) y NHC de Au(I)	47
3.3.3.	Caracterización por Difracción de Rayos X de M2a-(Br), M4a-(PF_6) y M4b-(PF_6).....	54
3.4.	Conclusiones	57
3.5.	Referencias.....	58
4.	CAPÍTULO IV: ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA	61
4.1.	Antecedentes	62
4.2.	Evaluación biológica de los complejos NHC-metal	62
4.2.1.	Mecanismo de acción de plata sobre las bacterias	62
4.2.2.	Antecedentes del método de difusión en disco: Kirby-Bauer	64
4.2.3.	Antecedentes del método de concentración mínima inhibitoria (MIC).....	65
4.3.	Metodología.....	66
4.3.1.	Método de difusión en disco (Kirby-Bauer).....	66
4.3.2.	Método de concentración mínima inhibitoria (MIC).....	66
4.4.	Resultados y discusión	67
4.4.1.	Estudios de estabilidad	67
4.4.2.	Análisis del estudio por Kirby-Bauer de los compuestos NHC de Ag(I) y NHC de Au(I) ...	69
4.4.3.	Análisis del estudio por MIC de los compuestos NHC de Ag(I) y NHC de Au(I)	74
4.5.	Conclusiones	75
4.6.	Referencias.....	76
5.	CAPÍTULO V: PARTE EXPERIMENTAL	79
5.1.	Materiales y reactivos.....	80
5.2.	Equipos.....	80
5.3.	Metodología.....	81
5.3.1.	Síntesis de las sales $\{\text{MBzMeIm}\}\text{Cl}$ (M1) y $\{\text{MBzMeIm}\}\text{Br}$ (M2).....	81
5.3.2.	Síntesis de $\{\text{MBzMeIm}\}\text{Cl}$ (M1).....	81
5.3.3.	Síntesis de $\{\text{MBzMeIm}\}\text{Br}$ (M2).....	82
5.4.	Síntesis general de las sales $\{\text{MBzMeIm}\}\text{NO}_3$ (M3), $\{\text{MBzMeIm}\}\text{PF}_6$ (M4) y $\{\text{MBzMeIm}\}\text{BF}_4$ (M5).	82
5.4.1.	Síntesis de $\{\text{MBzMeIm}\}\text{NO}_3$ (M3).....	83
5.4.2.	Síntesis de $\{\text{MBzMeIm}\}\text{PF}_6$ (M4).....	83

5.4.3.	Síntesis de {MBzMelm}BF ₄ (M5).....	84
5.5.	Síntesis general de los carbenos [Ag(MBzMelmil) ₂][AgCl ₂] (M1a), [Ag(MBzMelmil) ₂] [AgBr ₂] ₂ (M2a) y [Ag(MBzMelmil) ₂][NO ₃] (M3a).	85
5.5.1.	Síntesis de [Ag(MBzMelmil) ₂][AgCl ₂] (M1a).....	85
5.5.2.	Síntesis de [Ag(MBzMelmil) ₂] ₂ [AgBr ₂] ₂ (M2a).....	86
5.5.3.	Síntesis de [Ag(MBzMelmil) ₂][NO ₃] (M3a).....	86
5.6.	Síntesis general de los carbenos [Ag(MBzMelmil) ₂][PF ₆] (M4a) y [Ag(MBzMelm) ₂][BF ₄] (M5a). 87	
5.6.1.	Síntesis de [Ag(MBzMelm) ₂][PF ₆] (M4a).....	87
5.6.2.	Síntesis de [Ag(MBzMelmil) ₂][BF ₄] (M5a).....	88
5.7.	Síntesis general de los carbenos [Au(MBzMelmil) ₂][AgCl ₂] (M1b) a [Au(MBzMelmil) ₂][BF ₄] (M5b). 89	
5.7.1.	Síntesis de [Au(MBzMelmil) ₂][AgCl ₂] (M1b).	89
5.7.2.	Síntesis de [Au(MBzMelmil) ₂] ₂ [AgBr ₂] ₂ (M2b).	90
5.7.3.	Síntesis de [Ag(MBzMelmil) ₂][NO ₃] (M3b).	91
5.7.4.	Síntesis de [Au(MBzMelmil) ₂][PF ₆] (M4b).	91
5.7.1.	Síntesis de [Au(MBzMelmil) ₂][BF ₄] (M5b).	92
5.8.	Referencias.....	93
6.	CAPÍTULO VI: ANEXOS	94

Índice de compuestos





Abreviaturas y símbolos

Δ	Calor
π	Enlace pi
σ	Enlace sigma
d	Señal doble (RMN) o banda débil (IR)
DRX	Difracción de rayos X de monocristal
f	Banda fuerte (IR)
gCOSY	Gradient Correlation Spectroscopy (por sus siglas en inglés)
gHMBC	Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation (por sus siglas en inglés)
gHSQC	Heteronuclear Simple Quantum Coherence (por sus siglas en inglés)
gr	Gramos
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple (RMN) o banda media (IR)
MBzMelm	metilbencilmetilimidazolio
MBzMelmil	metilbencilmetilimidazolil
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
NHC	Carbeno- <i>N</i> heterocíclico
nm	Nanómetros
ppm	Partes por millón
RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	Resonancia magnética nuclear de ^{13}C
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de ^1H
s	Señal simple (RMN)
st	Banda de estiramiento (IR)
THF	Tetrahidrofurano
X	Halógeno

Resumen

En este trabajo se describe el trabajo realizado sobre carbenos *N*-heterocíclicos de plata y oro derivados de sales de *N*-metil-*N*-*p*-metilbencilimidazolios. En el capítulo 2 se describe la síntesis y caracterización de cuatro nuevas sales derivadas de 4-metilbencil {MBzMelm}Br, (**M2**), {MBzMelm}NO₃ (**M3**), {MBzMelm}PF₆ (**M4**) y {MBzMelm}BF₄ (**M5**) y se compararon con la sal {MBzMelm}Cl (**M1**) [1].

En el capítulo 3 se describe la formación y caracterización de cuatro nuevos carbenos *N*-heterocíclicos de Ag(I) a partir de la reacción de las sales de imidazolio **M2**-(Br), **M3**-(NO₃), **M4**-(PF₆) y **M5**-(BF₄), con Ag₂O; lo que permitió la obtención de los complejos de plata [Ag(MBzMelmil)₂]₂[AgBr₂]₂ (**M2a**), [Ag(MBzMelmil)₂][NO₃] (**M3a**), [Ag(MBzMelmil)₂][PF₆] (**M4a**) y [Ag(MBzMelmil)₂][BF₄] (**M5a**) e igualmente se compara con el compuesto análogo [Ag(MBzMelmil)][Cl] (**M1a**) [1]. Asimismo, se describe la síntesis y caracterización de cinco nuevos NHC de Au(I) mediante reacciones de transmetalación a partir de los complejos **M1a** a **M5a** con [AuCl(SMe₂)], para obtener los complejos metálicos [Au(MBzMelmil)][Cl] (**M1b**), [Au(MBzMelmil)₂]₂[AgBr₂]₂(**M2b**), [Ag(MBzMelmil)₂][NO₃] (**M3a**), [Ag(MBzMelmil)₂][PF₆] (**M4a**) y [Ag(MBzMelmil)₂][BF₄] (**M5a**).

La caracterización estructural de los compuestos se realizó mediante técnicas espectroscópicas como IR, RMN de ¹H y ¹³C{¹H} y espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Además, las estructuras moleculares de los compuestos **M3**-(NO₃), **M4**-(PF₆), **M5**-(BF₄), **M2a**-(Br), **M4a**-(PF₆), **M5a**-(BF₄), **M2b**-(Br) y **M4b**-(PF₆) fueron determinadas mediante estudios de difracción de rayos X (DRX) de monocristal.

El capítulo 4 está dedicado a la discusión de los estudios antibacterianos de los carbenos metálicos (**M2a**-(Br) **M3a**-(NO₃), **M4a**-(PF₆), **M5a**-(BF₄), **M2b**-(Br) y **M1b**-(Cl), **M3b**-(NO₃), **M4b**-(PF₆) **M5b**-(BF₄)). La capacidad antibacteriana evaluada mediante los métodos de difusión en disco Kirby-Bauer (KB) y de Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) contra las bacterias Gram positivas: *Staphylococcus aureus* (*S.a.*), *Bacillus subtilis* (*B.s.*), y las bacterias Gram negativas: *Pseudomonas aeruginosa* (*P.a.*) y *Escherichia coli* (*E.c.*) se describe y analiza.

1. CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Marco teórico

1.1.1. Carbenos

Los carbenos son compuestos neutros divalentes que en su estructura contienen un átomo de carbono con seis electrones en su capa de valencia, una hibridación sp^2 y una geometría lineal (I) o angular (II), como se muestra en la figura 1.1. En la geometría lineal, el carbeno posee una hibridación sp con dos orbitales p degenerados en energía. En la geometría angular el átomo de carbono adopta una hibridación que hace que estos dos orbitales dejen de estar degenerados. El orbital σ adquiere un mayor carácter s y se estabiliza, mientras que el p se mantiene inalterado [2]. Gran parte de los carbenos tienen una estructura angular y su multiplicidad depende de la diferencia energética entre el estado singulete y el estado triplete, que a su vez será determinada por factores electrónicos y estéricos de los sustituyentes del carbeno.

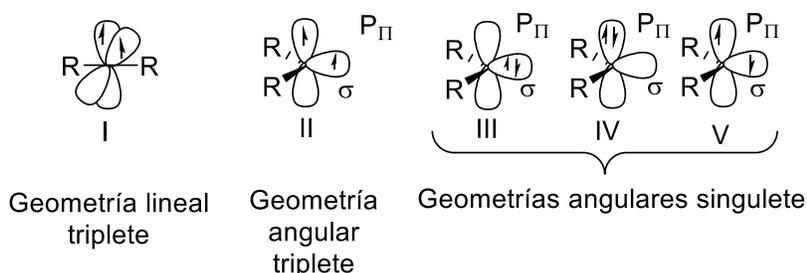


Figura 1.1. Geometría y multiplicidad de un carbeno.

1.1.2. Tipos de carbenos

En cuanto a carbenos se refiere, se pueden encontrar tres diferentes tipos como se muestran en la tabla 1.1 [2, 3, 4]:

Los carbenos de tipo Fischer tienen una multiplicidad singulete (figura 1.2) con un par de electrones apareados, presentan un carácter electrofílico mientras que los carbenos de tipo Schrock, a diferencia de los Fischer, tienen una multiplicidad triplete con un par de electrones desapareados, ambos forman un enlace covalente [5].

Por otro lado, los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) son otro tipo de carbenos estudiados por sus propiedades electrónicas y estéricas, con características similares a los de tipo Fischer (tabla 1.1). Los átomos de nitrógeno que contienen favorecen la distribución electrónica

alrededor del anillo de imidazol, lo que ayuda a la formación de distintas formas resonantes [5].

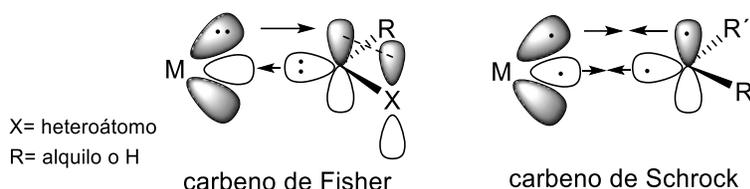
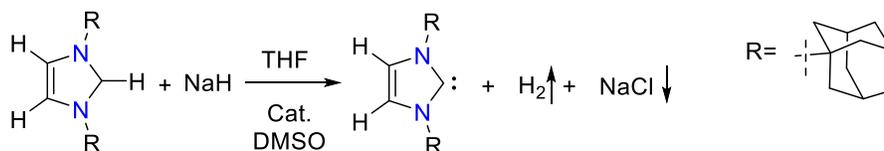


Figura 1.2. Estructuras de los carbenos tipo Fisher y tipo Schrock.

Tabla 1.1. Resumen y comparación de los tipos de carbenos y sus diferencias.

Carbenos de tipo Fischer	Carbenos de tipo Schrock	Carbenos N-heterocíclicos
Electrofílicos.	Nucleofílicos.	Nucleofílicos.
Formados por un metal con bajo estado de oxidación y un ligante carbénico.	Formados por metales con un elevado estado de oxidación y un ligante carbénico.	Conformados por anillos de 5 miembros y forma complejos con metales de transición en estados de oxidación altos y bajos.
Uno de los sustituyentes contiene un heteroátomo O, N, S.	Los dos sustituyentes son grupos alquílicos o átomos de hidrógeno.	Se puede encontrar con varios heteroátomos como nitrógeno.
Enlace cooperativo.	Enlace covalente.	Enlace cooperativo.

El uso de carbenos de tipo N-heterocíclicos como ligantes para formar complejos con metales de transición fue descrito por Öfele y Wanzlick en 1968 [2], pero fue hasta 1991, que se pudo aislar un carbeno N-heterocíclico de tipo imidazólico estable por Arduengo y colaboradores [3]. El carbeno libre se obtuvo a partir de la desprotonación del cloruro de 1,3-di-1-adamantilimidazolio en THF a temperatura ambiente en DMSO como catalizador aniónico en presencia de hidruro de sodio (esquema 1.1), también se reportó que se puede aislar con terbutóxido de potasio en THF para obtener un rendimiento del 96 % [3].



Esquema 1.1. Esquema de reacción del primer carbeno libre por Arduengo [3].

1.1.3. Sales de imidazolio precursoras de carbenos metálicos NHC

Las sales derivadas de azolios, formadas por un catión orgánico y un anión inorgánico, son llamadas también líquidos iónicos por ser algunas veces líquidos viscosos poco volátiles a temperatura ambiente, y sirven como precursores de carbenos NHC metálicos [6], en la figura 1.3 se muestran las estructuras de carbenos *N*-heterocíclicos conocidos [7].

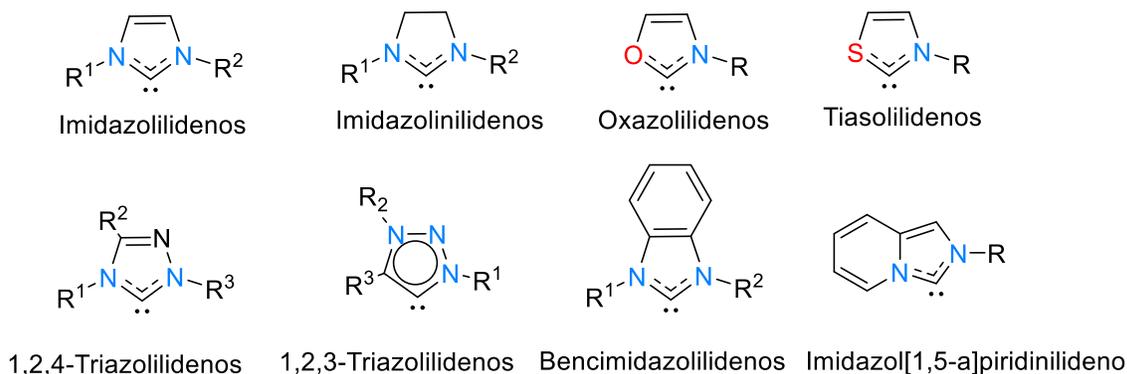
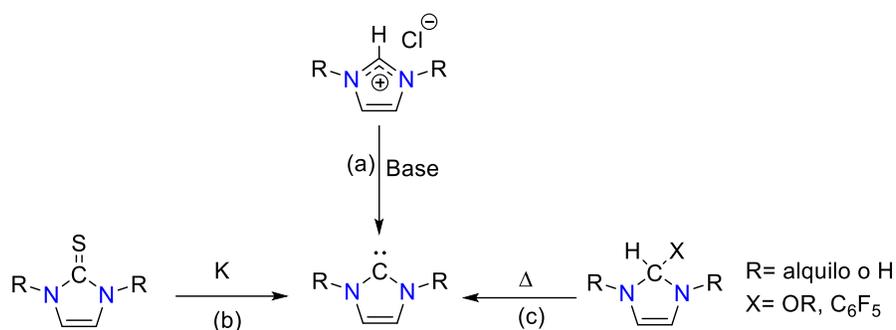


Figura 1.3. Estructuras más comunes de los NHC.

Existen varias formas de sintetizar NHCs a partir de sales de imidazolio o algún otro precursor similar. La desprotonación *in-situ* de sales de imidazolio a partir del uso de una base como trietilamina, *ter*butóxido de sodio o potasio, hidruros o carbonatos metálicos, es un método descrito como la ruta más simple para la formación de carbenos metálicos, al no tener que aislar el carbeno libre [7]. Las principales rutas para tener precursores de NHC a partir de carbenos libres aislados, son las siguientes y se muestran en el esquema 1.2:

1. Desprotonación de una sal de imidazolio (ruta a), requiere de una base fuerte y condiciones anhidras, esta síntesis fue propuesta por Arduengo en 1993 [8].
2. Desulfuración reductiva de tioureas con potasio fundido (ruta b), que se lleva a cabo a reflujo en THF [9].
3. Eliminación alfa por termólisis de fluoroarilos y alcoholes (ruta c), que propicia la formación del carbeno que no requiere de bases para proteger grupos funcionales [10,11].



Esquema 1.2. Síntesis de carbenos NHC libres.

Los carbenos NHC ya sea libres o aislados como sales, pueden ser usados como precursores de carbenos metálicos NHC-M, M=Ag, Au, Pd, Pt, etc. La forma más conveniente para preparar experimentalmente complejos NHC de Ag es partiendo de sales de azolio como imidazol, imidazolina y bencimidazol, por mencionar algunos, y una sal de plata adecuada que pueda actuar como base y como fuente de plata; entre las más comunes se encuentran Ag_2O , Ag_2CO_3 , AgNO_3 , AgOAc y AgCl [12].

Las reacciones de transmetalación a partir de complejos carbénicos de plata permiten la síntesis de carbenos NHC de otro tipo de metales como oro o paladio por mencionar algunos. [13]. Esta ruta es conveniente debido a que el enlace del $\text{C}_{\text{NHC}}\text{-M}$ se ve debilitado por su basicidad, lo que favorece el intercambio con otros centros metálicos que desplacen a la plata y formen el complejo NHC-M correspondiente [14].

1.1.4. Aplicaciones de los complejos NHC-metal

Los NHC metálicos comúnmente se han utilizado como catalizadores para transformaciones químicas, pero en décadas recientes sus aplicaciones se han extendido a otras áreas. Estos han desempeñado un papel importante en las ciencias de los materiales como: materiales poliméricos, conductores, materiales luminiscentes, cristalinos líquidos, algunos pueden formar estructuras supramoleculares y o funcionar como interruptores moleculares [12]. Además, en la última década complejos NHC-metal de plata, oro, cobre, paladio, níquel y rutenio han extendido sus aplicaciones como potenciales agentes antimicrobianos y anticancerígenos [14] (figura 1.4). Dentro de estos los complejos *N*-heterocíclicos de plata durante varios años se consideraron poco atractivos debido a su baja reactividad, pero en la actualidad los carbenos NHC-Ag(I) han mostrado tener excelentes propiedades antibacterianas y anticancerígenas, dando lugar a su uso en el área de la metalofarmacéutica [6].

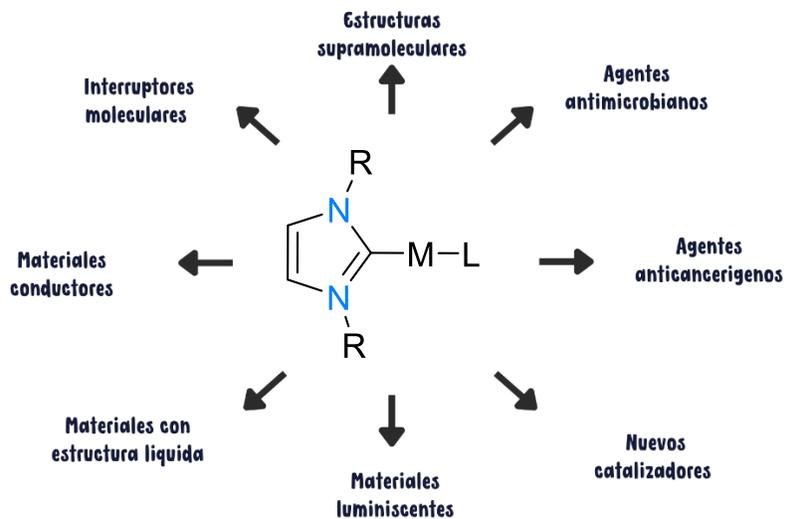


Figura 1.4. Aplicaciones de los carbenos metálicos de tipo N-heterocíclicos [12].

Derivado de lo anterior se planteó el siguiente objetivo general y específicos con relación a la síntesis de sales de imidazolio, su reactividad para la formación de carbenos NHC-M(I) (M=Ag y Au) y el estudio de sus propiedades antibacterianas.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Sintetizar carbenos metálicos *N*-heterocíclicos de Ag(I) y Au(I) a partir de sales cuaternarias asimétricas derivadas de 1-metilimidazol y con el sustituyente 4-metilbencilo, para estudiar sus propiedades químicas y potencial actividad antibacteriana.

1.2.2. Objetivos específicos

1. Sintetizar las sales asimétricas de imidazolio **M1-(Cl)** y **M2-(Br)** a partir de 1-metilimidazol con cloruro o bromuro de 4-metilbencilo respectivamente, figura 1.5.
2. Sintetizar las sales asimétricas **M3-(NO₃)** a **M5-(BF₄)** derivadas de **M1-(Cl)** mediante reacciones de intercambio de contraión, figura 1.5.
3. Sintetizar carbenos *N*-heterocíclicos de Ag(I) a partir de las sales de imidazolio sintetizadas usando Ag₂O como fuente plata(I) y base.
4. Sintetizar carbenos *N*-heterocíclicos de Au(I) a partir de reacciones de transmetalación con [AuCl{S(CH₃)₂}] como fuente de oro(I).
5. Caracterizar a los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas convencionales en solución y en estado sólido.
6. Analizar las propiedades antibacterianas frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas de los complejos metálicos de Ag(I) y Au(I) sintetizados.

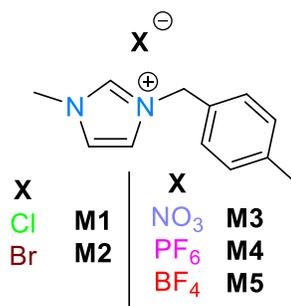


Figura 1.5. Sales asimétricas obtenidas a partir 1-metilimidazol y haluros de 4-metilbencilo.

1.3. Referencias

1. Ortiz, F. (2023). Síntesis de carbenos NHC de Ag(I) derivados de sales de imidazolio con propiedades fluorescentes. [Tesis de licenciatura]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. <http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/handle/231104/3164>
2. Conejero, S. (2009). Carbenos estables con estructura electrónica de tipo singlete: una nueva y excepcional familia de ligandos. *Real Sociedad Española de Química*, 105, 25–32. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2931269>
3. Dupont, J., de Souza, R. F., & Suarez, P. A. Z. (2002). Ionic Liquid (Molten Salt) Phase Organometallic Catalysis. *Chemical Reviews*, 102(10), 3667–3692. doi:10.1021/cr010338r
4. Girón, E. (2018). Complejos metálicos con carbenos N-Heterociclicos como agentes anticancerígenos. (Trabajo Fin de Grado Inédito). Universidad de Sevilla, Sevilla. Recuperado 19 de mayo de 2022, de https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/82739/ELISA_VICTORIA_GIRON_RODRIGUEZ.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Castarlenas, R. (2022, 1 junio). Carbenos y metales de transición: el tándem ideal para el diseño de catalizadores eficaces. *DIGITAL.CSIC*. <http://hdl.handle.net/10261/271196>
6. Díez-González, S., Stevens, E. D., Scott, N. M., Petersen, J. L., & Nolan, S. P. (2007). Synthesis and Characterization of [Cu(NHC)₂]X Complexes: Catalytic and Mechanistic Studies of Hydrosilylation Reactions. *Chemistry - A European Journal*, 14(1), 158–168. doi:10.1002/chem.200701013.
7. Arduengo, A. J., Dias, H., Davidson, F., & Harlow, R. (1993). Carbene adducts of magnesium and zinc. *Journal of Organometallic Chemistry*, 462(1-2), 13-18. doi.org/10.1016/0022-328x(93)83336-t.
8. Denk, M. K., Hezarkhani, A., & Zheng, F.-L. (2007). Steric and Electronic Effects in the Dimerization of Wanzlick Carbenes: The Alkyl Effect. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2007(22), 3527–3534. doi:10.1002/ejic.200700217
9. Bedford, R. B., Betham, M., Bruce, D. W., Danopoulos, A. A., Frost, R., & Hird, M. (2006). Iron–Phosphine, –Phosphite, –Arsine, and –Carbene Catalysts for the Coupling of Primary and Secondary Alkyl Halides with Aryl Grignard Reagents. *Journal of Organic Chemistry*, 71(3), 1104-1110. doi.org/10.1021/jo052250.
10. Scholl, M., Ding, S., Lee, C. W., & Grubbs, R. H. (1999). Synthesis and Activity of a New Generation of Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with 1,3-Dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene Ligands. *Organic Letters*, 1(6), 953–956. doi:10.1021/ol990909q.

11. Patil, S. A., Patil, S. A., Patil, R., Keri, R. S., Budagumpi, S., Balakrishna, R. G., & Tacke, M. (2015). N-Heterocyclic carbene metal complexes as bio-organometallic antimicrobial and anticancer drugs. *Future Medicinal Chemistry*, 7(10), 1305-1333. <https://doi.org/10.4155/fmc.15.61>
12. Liu, B., Zhang, Y., Xu, D., & Chen, W. (2011). Facile synthesis of metal n-heterocyclic carbene complexes. *Chemical Communications*, 47(10), 2883. <https://doi.org/10.1039/c0cc05260d>
13. Patil, S. A., Hoagland, A. P., Patil, S. A., & Bugarin, A. (2020). N-Heterocyclic carbene-metal complexes as bio-organometallic antimicrobial and anticancer drugs, an update (2015–2020). *Future Medicinal Chemistry*, 12(24), 2239-2275. <https://doi.org/10.4155/fmc-2020-0175>
14. Asekunowo, P. O., Haque, R. A., & Razali, M. R. (2014). Sterically modulated silver(I) complexes of n-benzyl-substituted n-heterocyclic carbenes: synthesis, crystal structures and bioactivity. *Transition Metal Chemistry*, 40(1), 79-88. <https://doi.org/10.1007/s11243-014-9892-z>

2. CAPÍTULO II: SÍNTESIS DE SALES DE IMIDAZOLIO

2.1. Antecedentes

El uso de carbenos de tipo *N*-heterocíclico (NHC) como ligantes para formar complejos con metales de transición fue descrito por Öfele y Wanzlick en 1968 [1], pero no fue hasta 1991 cuando se aisló un carbeno *N*-heterocíclico estable de tipo imidazólico por Arduengo y colaboradores [2], lo que abrió las puertas a nuevas rutas de síntesis de carbenos con metales de transición como Ni, Pd y Pt siendo ejemplos en su época de complejos neutros estables, figura 2.1 [3]. El imidazol y sus derivados son compuestos formados por anillos de 5 miembros con dos átomos de nitrógeno, los cuales le confieren estabilidad electrónica, así como versatilidad por la gran variedad de sustituyentes que pueden emplearse sobre los átomos de nitrógeno lo que permite generar las especies precursoras de carbenos simétricos y asimétricos [4].

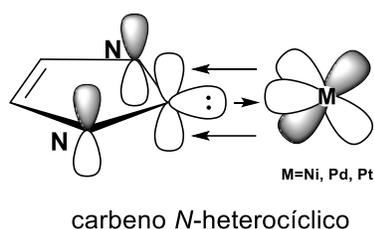
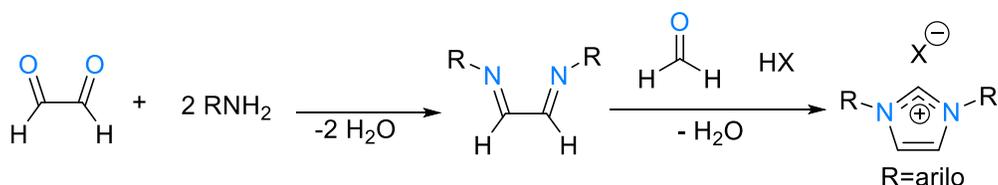


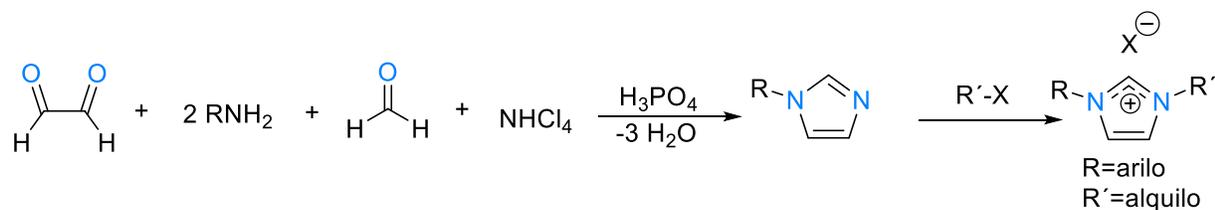
Figura 2.1. Orbitales involucrado en Carbenos NHC y un centro metálico.

Existen diversas rutas para preparar precursores de carbenos a partir de sales de imidazolio [5]. Una de las más sencillas es utilizar una amina primaria y formaldehído en condiciones ácidas, la reacción se produce mediante el acoplamiento de la amina con el glioxal, que forma la base de Schiff correspondiente, esto a su vez lleva a la condensación con formaldehído produciendo la sal de imidazolio (Esquema 2.1) [6].



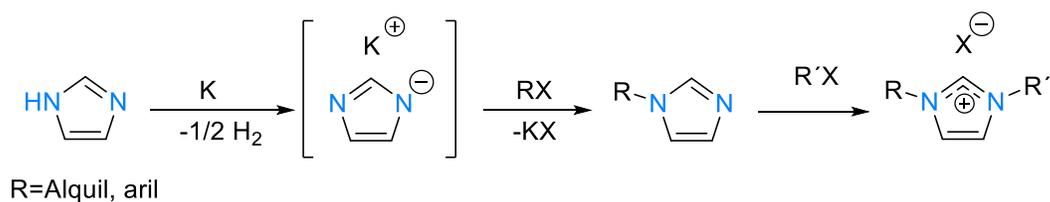
Esquema 2.1. Síntesis en un solo paso de sales de imidazolio con sustituyes *N,N*-arilo

La reacción en un solo paso entre glioxal, cloruro de amonio, paraformaldehído y un solo equivalente de amina primaria produce el imidazol *N*-mono-sustituido, este puede ser *N*-alquilado adicionalmente mediante la reacción con un halogenuro de alquilo para formar sales de imidazolio asimétricamente *N,N*-sustituidas (Esquema 2.2) [5].



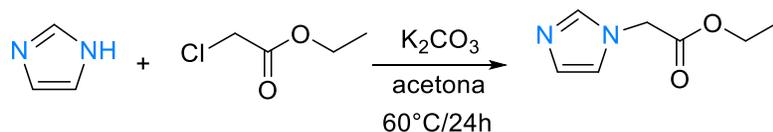
Esquema 2.2. Síntesis de *N*-arilimidazoles y posterior *N*-alquilación.

Otra ruta para sintetizar sales de imidazolio asimétricas es la alquilación gradual de un anión imidazolida generado a partir de la reacción del imidazol con potasio (Esquema 2.3).



Esquema 2.3. Alquilaciones escalonadas de imidazoles.

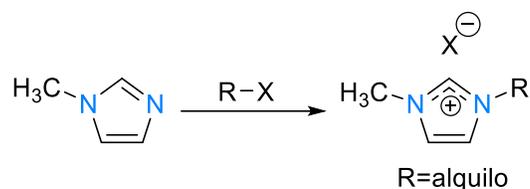
Pathak y colaboradores [4] proponen la síntesis de compuestos *N*-sustituidos derivados de imidazol. En el esquema 2.4, se describe la reacción de 1*H*-imidazol y cloroacetato de etilo en acetona a reflujo, en presencia de K_2CO_3 anhidro para la formación de derivados de *N*-alquilimidazol.



Esquema 2.4. Síntesis de imidazoles *N*-sustituidos.

Una vez obtenidos los compuestos *N*-sustituidos se puede llevar a cabo la cuaternización del nitrógeno para la síntesis de sales de azolio simétricas o asimétricas, siguiendo la metodología descrita González-Abrego [7].

También se ha descrito la síntesis de sales de imidazolio asimétricas a partir de *N*-metilimidazol y un halogenuro de alquilo (R-X), a través de una sustitución nucleofílica de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ y bajo condiciones suaves de reacción [8], ver esquema 2.5.

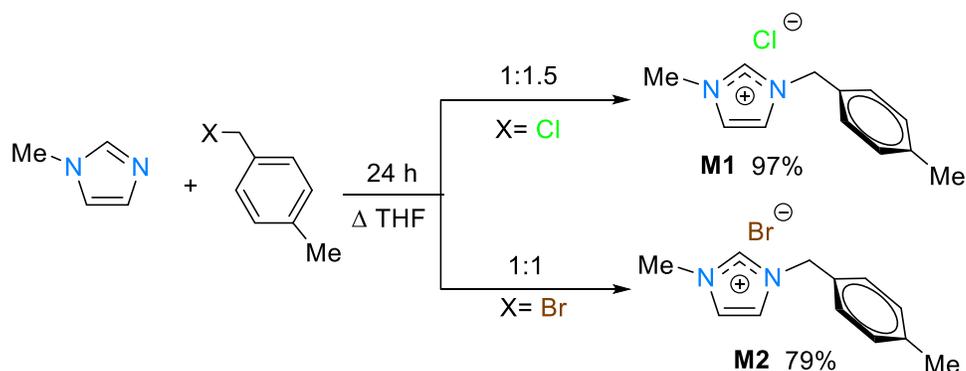


Esquema 2.5. Síntesis de sales de imidazolio asimétricas a partir de 1-metilimidazol.

2.2. Resultados y discusión

2.2.1. Síntesis de {MBzMelm}Cl (M1)

La síntesis de {MBzMelm}Cl (**M1**) [8] y {MBzMelm}Br (**M2**) se llevó a cabo a partir de una reacción S_N2, a partir de 1-metilimidazol el cual se hizo reaccionar con 1-(bromo o clorometil)-4-metilbenceno en una estequiometría 1:1 en THF a temperatura de reflujo durante 24 h. M1 y M2 se obtuvieron como líquidos viscosos color amarillo en buenos rendimientos. Las condiciones de reacción se muestran en el esquema 2.5.



Esquema 2.6. Síntesis de {MBzMelm}Cl (**M1**) y {MBzMelm}Br (**M2**).

2.2.2. Síntesis de {MBzMelm}NO₃ (**M3**), {MBzMelm}PF₆ (**M4**) y {MBzMelm}BF₄ (**M5**)

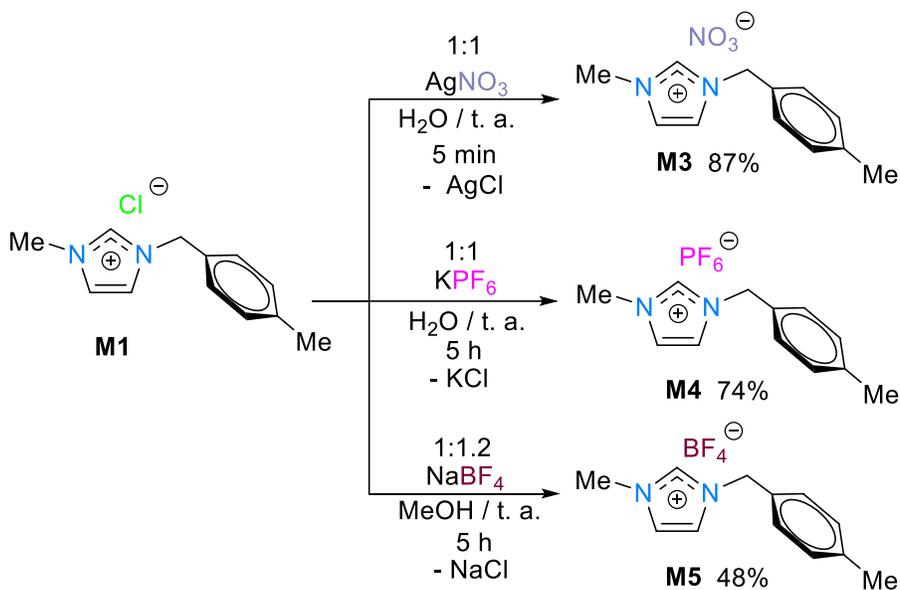
La síntesis de {MBzMelm}NO₃ (**M3**), {MBzMelm}PF₆ (**M4**) y {MBzMelm}BF₄ (**M5**) se llevó a cabo mediante reacciones de intercambio de contraión, partiendo de la sal {MBzMelm}Cl (**M1**) y las sales AgNO₃, KPF₆ y NaBF₄ respectivamente.

Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente en agua en una estequiometría 1:1, excepto para la especie **M5** en donde se usó un exceso del NaBF₄.

Se realizó una prueba en metanol y la reacción procedió con el mismo rendimiento, se usó este disolvente con el objetivo de formar el precipitado de NaCl y desplazar el equilibrio a la formación del producto; sin embargo, no hubo un cambio significativo en el rendimiento

El tiempo de reacción de **M3-(NO₃)** es menor debido a la facilidad con la que se forma el subproducto AgCl, que además es insoluble en agua, lo que favorece la formación de la sal de nitrato, mientras que **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)** necesitan tiempos mayores para reaccionar y se obtienen en rendimientos menores debido a que el subproducto de la reacción es soluble en agua y no se realiza en metanol debido a que las sales inorgánicas KPF₆ y NaBF₄ no son solubles en el disolvente, pero si en agua.

M3-(NO₃) se obtuvo como un líquido viscoso incoloro, **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)** son sólidos blancos, los rendimientos son buenos para **M3-(NO₃)** y **M4-(PF₆)** y regulares para **M5-(BF₄)** como se muestra en el esquema 2.7. Esto se puede explicar por el efecto del contraión, al tener un contraión como flúor pueden estabilizar mejor a la estructura a partir de interacciones F \cdots H y O \cdots H. En el caso de **M3-(NO₃)** este es un líquido viscoso a temperatura ambiente y que probablemente debido a las interacciones no covalentes descritas más adelante permitió cristalizar al compuesto a baja temperatura.



Esquema 2.7. Síntesis {MBzMelm}NO₃ (**M3**), {MBzMelm}PF₆ (**M4**) y {MBzMelm}BF₄ (**M5**)

2.3. Caracterización estructural de las sales de imidazolio M1 a M5

2.3.1. Espectroscopía de IR de las sales de imidazolio (Serie M1 a M5)

Los espectros de IR de los compuestos **M2-(Br)** y **M3-(NO₃)** se obtuvieron en pastilla de KBr mientras que los espectros de **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)** en película sobre Csl. En la tabla 2.1 se muestra información de las bandas de vibración de los compuestos. Al ser compuestos similares con aniones diferentes es posible observar que los espectros comparten similitudes en cuanto a la frecuencia de las bandas de vibración. La banda que diferencia a estas especies está asociada al tipo de contraión, ya que se puede observar la banda asociada a los grupos N-O para **NO₃**, la banda asociada a los enlaces P-F para **PF₆** y la asociada a los enlaces B-F para **BF₄**.

Tabla 2.1. Bandas de vibración ν (cm⁻¹) de las sales de imidazolio **M2** a **M5**.

Compuesto	ν (cm ⁻¹)
M1-(Cl) ^[8]	3080-3030 (m, st, C-H _{ar}), 2945 (m, st, C-H), 1560 (m, st, C=N), 1446 (m, st, C=C y C=N), 1149 (f, st, N-C=N⁺), 756 (f, δ , C=C y C=N).
M2-(Br) [*]	3080 (m, st, C-H _{ar}), 3013 (m, st, C-H), 1564 (m, st, C=N), 1447 (m, st, C=C y C=N), 1163 (f, st, N-C=N⁺), 762 (f, δ , C=C y C=N).
M3-(NO₃) [*]	3091 (m, st, C-H _{ar}), 2946 (m, st, C-H), 1570 (m, st, C=N), 1364 (m, st, C=C y C=N), 1163 (f, st, N-C=N⁺), 756 (f, δ , C=C-N), 1300-1350 (vs, St, N-O).
M4-(PF₆) [‡]	3102 (m, st, C-H _{ar}), 2941 (m, st, C-H), 1565 (m, st, C=N), 1436 (m, st, C=C-N), 1163 (f, st, N-C=N⁺), 840 (f, δ , C=C-N), 746 (m, St, P-F).
M5-(BF₄) [‡]	3158 (m, st, C-H _{ar}), 3113 (m, st, C-H), 1563 (m, st, C=N), 1453 (m, st, C=C-N), 1163 (f, st, N-C=N⁺), 762 (f, δ , C=C-N), 1024 (mf, st, B-F).

^{*}En KBr, [‡] en película usando portamuestra de Csl.

En todos los espectros (figura 2.1) se puede observar una banda de vibración en el rango de 3080-3160 cm⁻¹ característica para los enlaces C–H de los anillos aromáticos, entre 2941-3113 cm⁻¹ la banda de estiramiento correspondiente a los enlaces C–H de grupos unidos a nitrógeno. En 1560 cm⁻¹ se observan las bandas de estiramiento característica para las vibraciones del enlace C=N (banda de vibración del Imidazol). Se encontró que entre 1163 cm⁻¹ todos los espectros muestran la banda para el fragmento **N-C=N⁺** del anillo de imidazolio; entre 1440-1430 cm⁻¹ se observa la banda de deformación de C=C-N y en 750 a 840 cm⁻¹ la banda de flexión para los enlaces C=C.

En los espectros también es posible observar las bandas de vibración para los contraiones, para el compuesto **M3-(NO₃)** se observa una banda en 1300-1350 cm⁻¹ correspondiente al grupo **NO₃**, en 746 cm⁻¹ correspondiente al grupo **PF₅** del compuesto **M4-(PF₆)** y en 1024 cm⁻¹ para el grupo **BF₄** del compuesto **M5-(BF₄)**, en el caso de las sales **M1-(Cl)** y **M2-(Br)** al no cuenta con una banda específica para sus contraiones no permite tener diferencias significativas entre ellos.

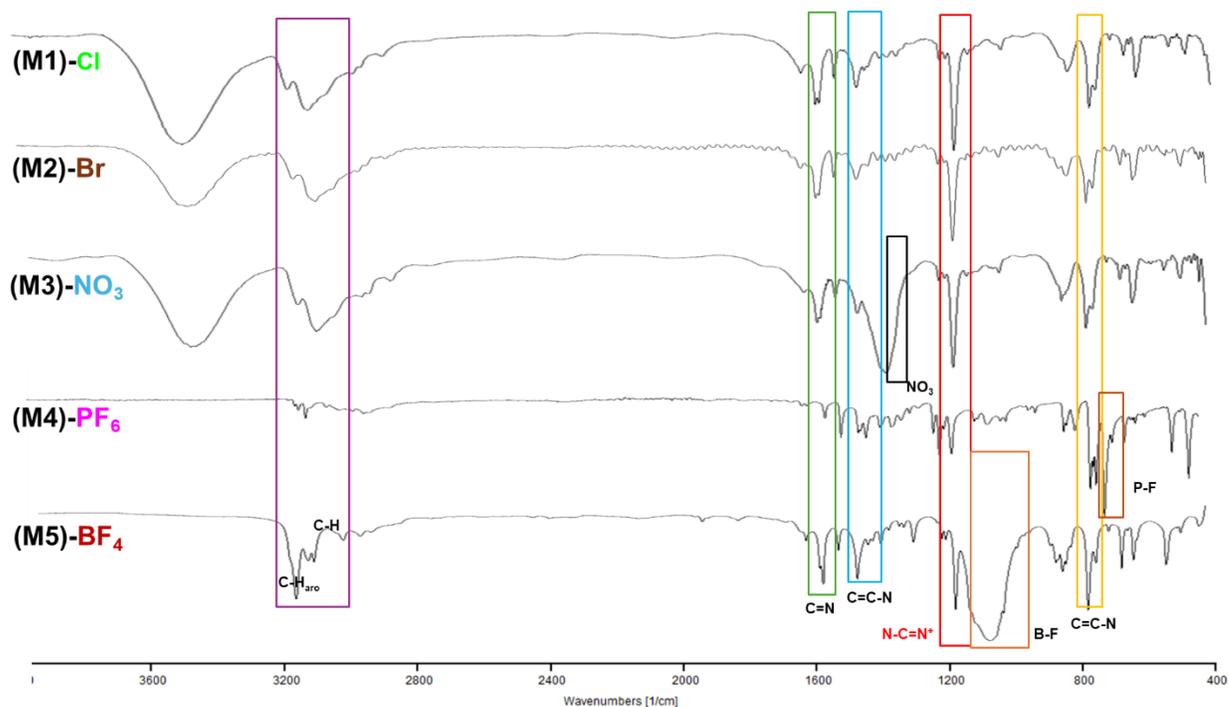


Figura 2.1. Espectros de IR de las sales de imidazolio **M2-M5**.

2.3.2. Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de sal de imidazolio M1-M5

Los compuestos mencionados se caracterizaron mediante RMN de ^1H . Los espectros de RMN se realizaron a temperatura ambiente en DMSO deuterado. En los espectros de los cinco compuestos se puede observar la señal correspondiente al protón ácido H^2 de la sal de imidazolio. Es importante observar que las señales correspondientes para el H^2 se encuentran a diferentes desplazamientos debido al efecto del contraión, en el apartado 2.4.4 se discuten las estructuras de rayos X de algunos de los compuestos donde se puede observar que las interacciones alrededor del anión influirían en el desplazamiento de H^2 , lo cual estabiliza la carga del protón, lo que hace que este se desplace a frecuencias más bajas: 9.65 (Cl^-) > 9.42 (Br^-) > 9.28 (NO_3^-) > 9.15 (PF_6^-) 9.14 (BF_4^-) ppm. Este orden indica que el H^2 del compuesto **M1-(Cl)** presenta una mayor acidez. Los datos de todos los desplazamientos químicos se presentan en la tabla 2.2.

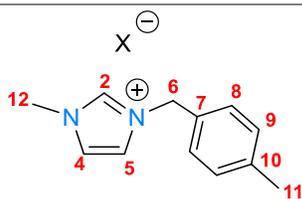
En los espectros (figura 2.2) se observan además las señales para los hidrógenos H^8 y H^9 como sistemas AB los cuales integran para 4 protones y presentan desplazamientos de entre 7.37 y 7.2 ppm para **M2-(Br)**, 7.33 y 7.22 ppm, para **M3-(NO₃)**, 7.75 ppm y 7.69 ppm, para **M4-(PF₆)** y 7.31 ppm, y 7.23 ppm para **M5-(BF₄)**. De igual manera entre 7.69 y 7.90 ppm se observan dos señales, las cuales se asignaron a los hidrógenos H^4 y H^5 respectivamente para cada compuesto.

En la tabla 2.3 se muestran todos los desplazamientos químicos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **M2-(Br)** a **M5-(BF₄)**, en donde se puede observar que no hay cambios significativos en los desplazamientos de las señales, los carbonos C^5 y C^6 son los que más cambian con respecto a los demás, lo que indica que estos valores no se ven tan afectados como los de ^1H por el cambio de contraión.

De igual forma en los espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de las sales de imidazolio (figura 2.3) es posible observar la señal de C^2 que corresponde al carbono carbénico, las señales se asignaron de la siguiente forma: 136.4 ppm para **M2-(Br)**, 136.6 ppm, para **M3-(NO₃)**, 138.2 ppm y 138.5 ppm, para **M4-(PF₆)** y 7.3 ppm, y 7.2 ppm para **M5-(BF₄)**. La asignación inequívoca se realizó de acuerdo con los espectros de dos dimensiones HSQC y HMBC que se muestran en los anexos.

Tabla 2.2. Desplazamientos de RMN de ^1H de las sales de imidazol **M2** a **M5**.

^1H (δ ppm) DMSO					
	{MBzMelm}Cl (M1)	{MBzMelm}Br (M2)	{MBzMelm}NO ₃ (M3)	{MBzMelm}PF ₆ (M4)	{MBzMelm}BF ₄ (M5)
H ²	9.65	9.42	9.28	9.15	9.14
H ⁴	7.90	7.84	7.71	7.75	7.73
H ⁵	7.79	7.76	7.78	7.69	7.76
H ⁸	7.39	7.37	7.33	7.31	7.32
H ⁹	7.18	7.20	7.22	7.23	7.23
H ⁶	5.45	5.43	5.37	5.35	5.35
H ¹²	3.87	3.86	3.85	3.84	3.84
H ¹¹	2.26	2.29	2.29	2.30	2.30



X = Cl, Br, NO₃, PF₆, BF₄

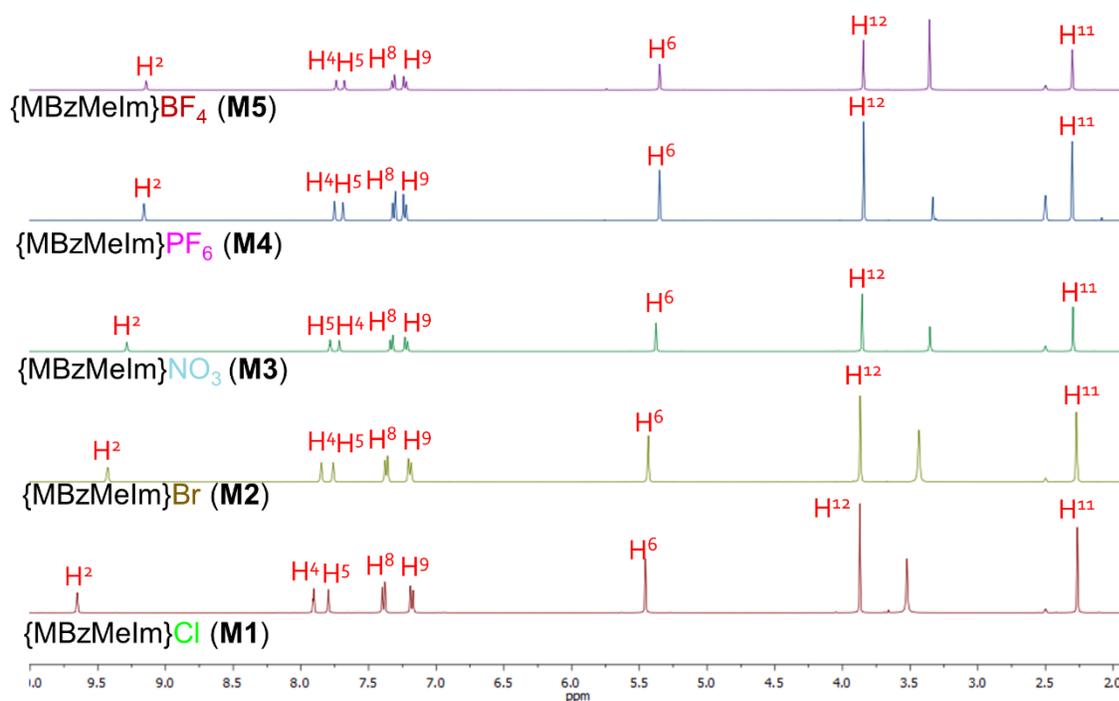
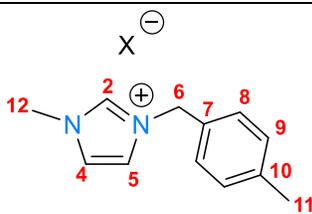


Figura 2.2. Espectros de RMN de ^1H de las sales de imidazol **M1-M5** en DMSO deuterado a t.a.

Tabla 2.3. Desplazamientos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de las sales de imidazol **M1** a **M5**.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) DMSO					
	{MBzMelm}Cl (M1)	{MBzMelm}Br (M2)	{MBzMelm}NO ₃ (M3)	{MBzMelm}PF ₆ (M4)	{MBzMelm}BF ₄ (M5)
C ¹⁰	138.0	138.1	138.1	138.2	138.2
C ²	136.6	136.4	136.6	135.5	136.5
C ⁷	132.1	131.9	131.8	131.8	131.7
C ⁹	129.4	129.4	129.4	128.3	129.5
C ⁸	128.5	128.4	128.3	129.5	128.3
C ⁴	123.8	123.8	123.9	122.2	123.9
C ⁵	122.1	122.1	122.2	123.9	122.2
C ⁶	51.4	51.4	51.6	51.7	51.7
C ¹²	35.8	35.8	35.8	35.8	35.8
C ¹¹	20.7	20.6	20.6	20.7	20.6



X = Cl, Br, NO₃, PF₆, BF₄

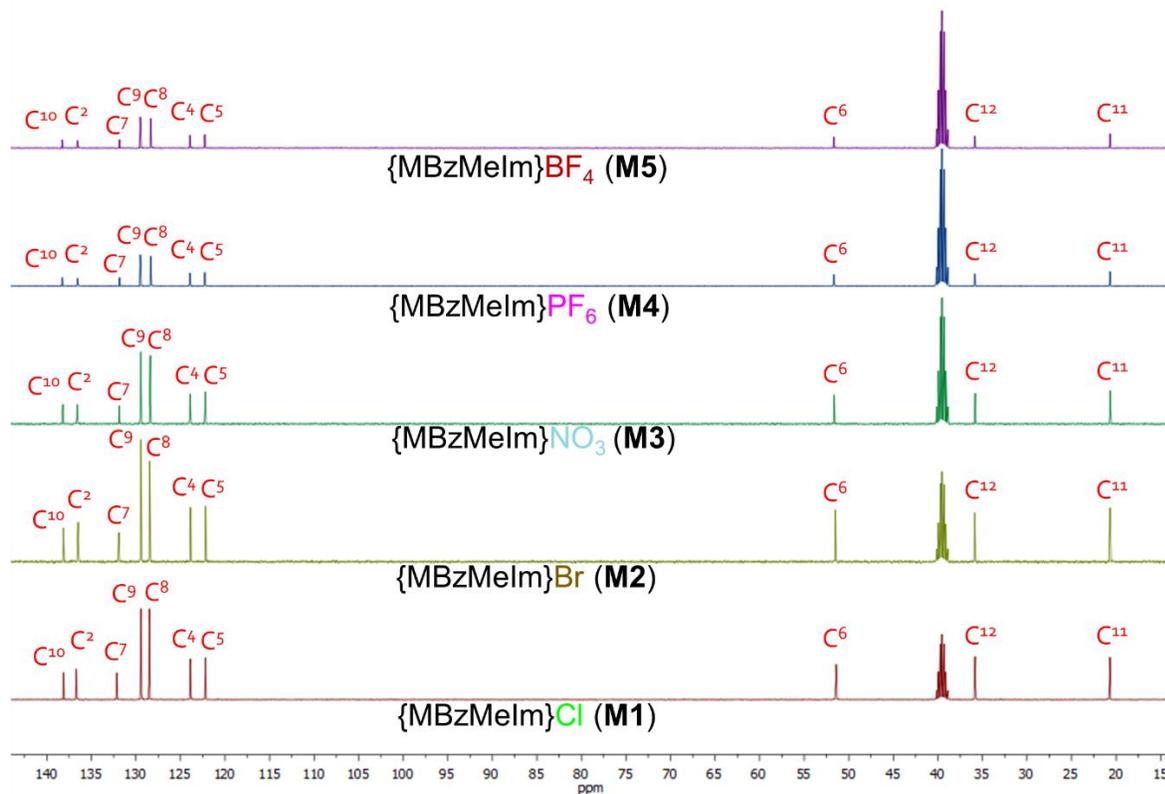


Figura 2.3. Espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de las sales de imidazol **M1-M5** en DMSO deuterado a t.a.

2.3.3. Caracterización por espectrometría de masas

Las sales de imidazolio se caracterizaron por ESI-HRMS en modo positivo, los espectros se obtuvieron en DCM, encontrando el fragmento positivo correspondiente al $\{\text{MBzMem}\}^+$ en todos los compuestos analizados, confirmando la composición elemental $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2$, en donde se observa el pico experimental en m/z 187.123078, para **M1-(Cl)**, ppm: -0.5 valor correspondiente al error de la técnica (figura 2.4) y m/z 187.123139 para **M2-(Br)** con ppm: -0.9 , m/z que son los compuestos procedentes de la reacción entre metilimidazol y metilbencilo, lo que prueba la formación de los compuestos. De igual forma se obtuvieron los espectros de las sales producto de las reacciones por cambio de contraión, el pico experimental se observa en m/z 187.123026 para **M3-(NO₃)**, ppm: -0.3 , m/z y en m/z 187.122629 para **M4-(PF₆)** con ppm: $+1.8$ y en m/z 187.123415 para **M5-(BF₄)**, m/z 187.122975, ppm: -1.8 , todos con un pico teórico de $187.122975 m/z$.

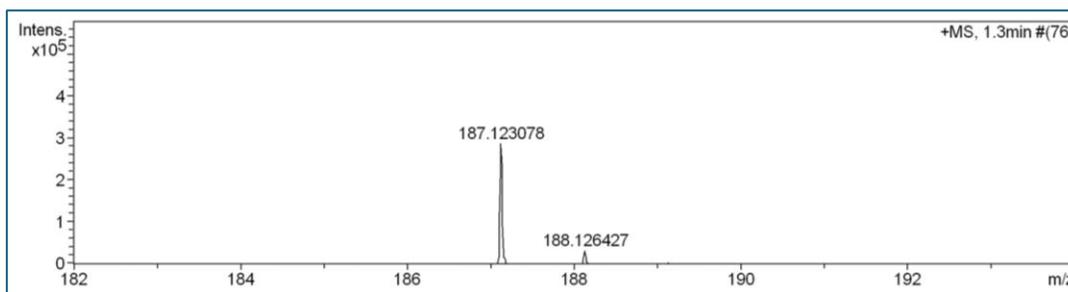


Figura 2.4. Espectro de masas de alta resolución de **M1-(Cl)**.

2.3.4. Caracterización por difracción de rayos X de **M3-(NO₃)**, **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)**

Fue posible obtener cristales adecuados para llevar a cabo el estudio de difracción de rayos X (DRX) de monocristal de las sales **M3-(NO₃)**, **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)**.

Cristales del compuesto **M3-(NO₃)** se obtuvieron en una mezcla 2:1 de tolueno/diclorometano y cristalizaron en un sistema ortorrómbico con grupo espacial $P2_12_12_1$. La unidad asimétrica contiene únicamente un catión de imidazolio y un anión nitrato NO_3^- y la estructura molecular del compuesto se muestra en la figura 2.5.

Cristales del compuesto **M4-(PF₆)** se obtuvieron de una mezcla 2:1 de tolueno/acetona y cristalizaron en un sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/c$. La unidad asimétrica solo contiene un catión de imidazolio y un anión PF_6^- y la estructura molecular del compuesto se muestra en la figura 2.6.

Cristales del compuesto **M5-(BF₄)** se obtuvieron en una mezcla 2:1 de THF/acetona y cristalizaron en un sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/c$. La unidad asimétrica solo contiene un catión de imidazolio y un anión BF₆⁻ y la estructura molecular del compuesto se muestra en la figura 2.7.

En la tabla 2.4, se muestran algunas de las distancias de enlace más relevantes de las estructuras de estos compuestos.

Las estructuras de los compuesto **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)** presenta desorden de posición en el anión PF₆⁻ y BF₄⁻ con una relación de dominios 0.542:0.458 y 0.637:0.363 respectivamente.

Las distancias de enlace N(1)-C(2) y N(3)-C(2) para los tres compuestos no muestran diferencias significativas en sus valores, son de 1.307(4) y 1.326(4) Å, para **M3-(NO₃)**, 1.314(3) y 1.313(4) Å para **M4-(PF₆)** y 1.324(3) Å y 1.317(4) Å para **M5-(BF₄)** respectivamente, por lo que se puede decir que la carga positiva está deslocalizada entre los átomos N(1)-C(2)-N(3) y ésta es más simétricamente distribuida en **M4** y **M5**.

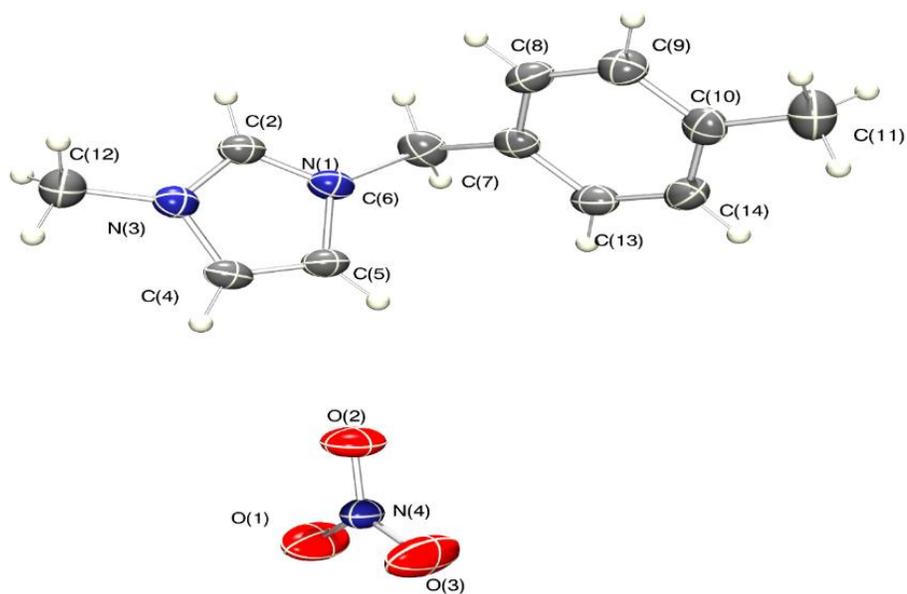


Figura 2.5. Estructura ORTEP para **M3-(NO₃)**

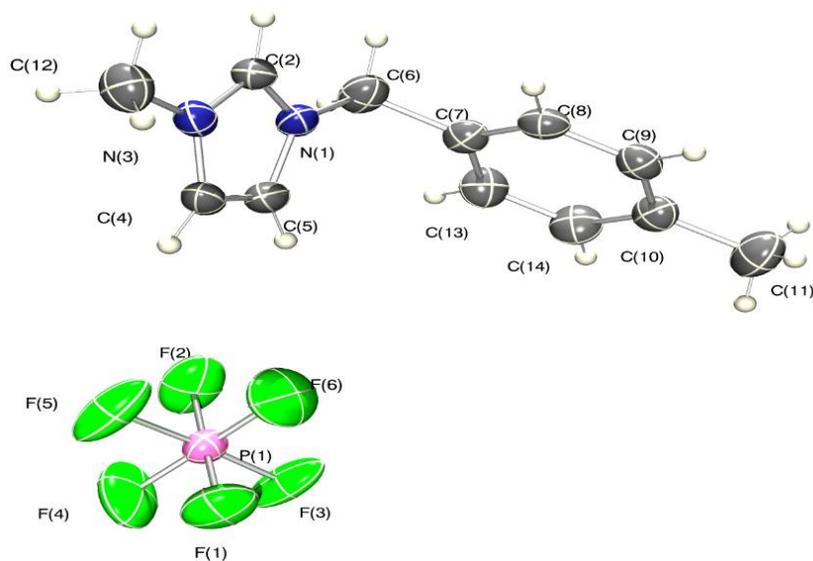


Figura 2.6. Estructura ORTEP para **M4-(PF₆)**

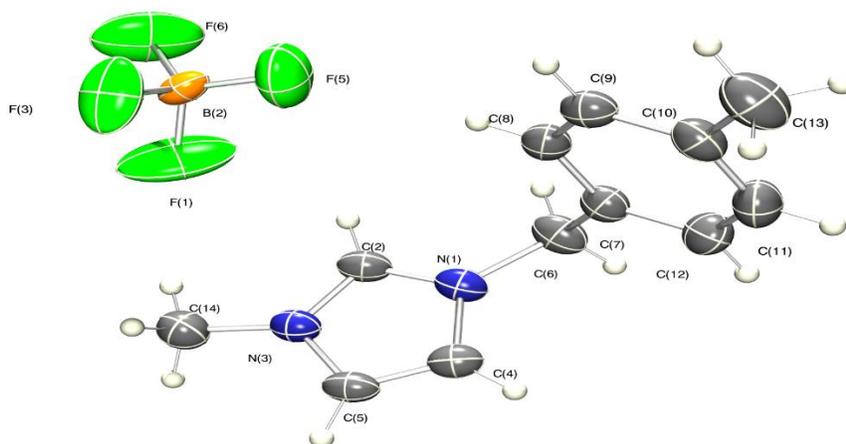


Figura 2.7. Estructura ORTEP para **M5-(BF₄)**

En las estructuras de los tres compuestos (figura 2.8) se observa que el anillo aromático del sustituyente bencilo se encuentra orientado casi perpendicularmente al anillo de imidazolio, con ángulos interplanares de 108.88° para **M3-(NO₃)**, de 95.58° para **M4-(PF₆)** y de 98.68° para **M5-(BF₄)** y con ángulos de enlace N(1)-C(6)-C(7) de 111.3(2)° para **M3-(NO₃)**, de 111.5(3)° para **M4-(PF₆)** y de 111.4(2)° para **M5-(BF₄)** y de torsión C(2)-N(1)-C(6)-C(7) de 11.3(3)° para **M3-(NO₃)**, de 124.6(3)° para **M4-(PF₆)** y de 115.0(3)° para **M5-(BF₄)**.

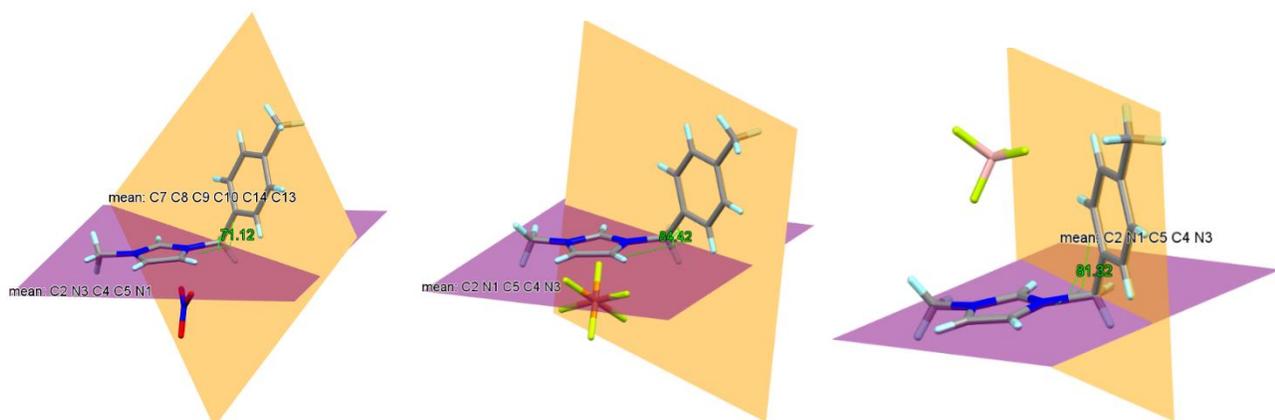


Figura 2.8. Ángulos interplanares en las estructuras **M3-(NO₃)**, **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)**.

Asimismo, en el empaquetamiento cristalino de las estructuras de los compuestos **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)** se puede observar que los anillos de imidazolio se encuentran paralelos con una distancia interplanar de 3.564 y 3.439 Å respectivamente (Figura 2.9), situación que no se observa para el derivado **M3-(NO₃)**.

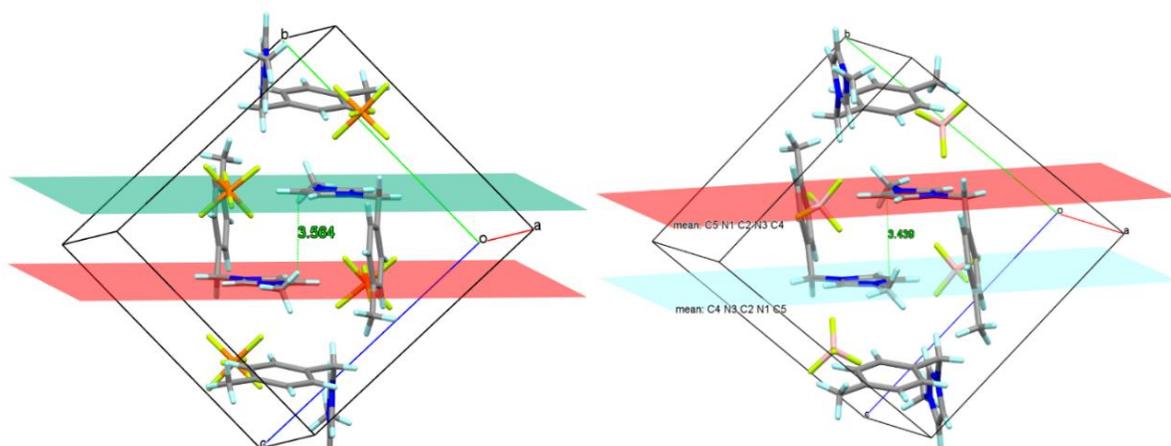


Figura 2.9. Planos de las estructuras **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)**.

Por otro lado, en el empaquetamiento cristalino de **M3-(NO₃)** se pueden observar interacciones intermoleculares O \cdots H (figura 2.10), con los tres átomos de oxígeno del **NO₃** en O(2) \cdots H(2) (2.65 Å), O² \cdots H⁵ (2.37 Å) O(2) \cdots H(6a) (2.70 Å), O(1) \cdots H(2) (2.48 Å), O(1) \cdots H(4) (2.25 Å) O(2) \cdots H(6a) (2.51 Å), y O(3) \cdots H(12c) (2.57 Å) las cuales son mayores a la suma de los radios covalentes (1.12 Å) y menores a la suma de los radios de van der Waals (2.81 Å).

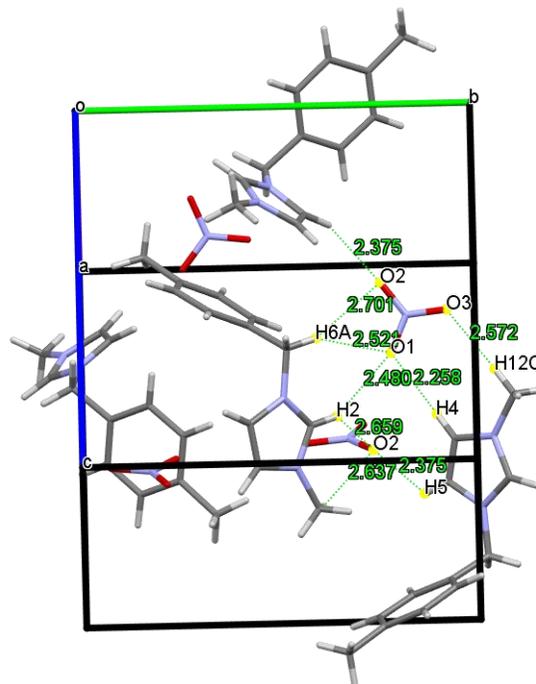


Figura 2.10. Interacciones intramoleculares de **M3-(NO₃)**.

Además, en el empaquetamiento cristalino de **M4-(PF₆)** se pueden observar interacciones intermoleculares F \cdots H, entre F(5) \cdots H(8) (2.56 Å), F(5) \cdots H(6a) (2.49 Å) F(2) \cdots H(2) (2.35 Å) las cuales son mayores a la suma de los radios covalentes (1.14 Å), pero menores a la suma de los radios de van der Waals (2.73 Å), figura 2.11. De igual forma para el compuesto **M5-(BF₄)** se pueden observar interacciones intermoleculares en F(5) \cdots H(6a) (2.62 Å), F(3) \cdots H(5a) (2.66 Å) F(3) \cdots H(2) (2.31 Å) F(5) \cdots H(6b) (2.54 Å) F(5) \cdots H(2) (2.39 Å) los cuales son mayores a la suma de los radios covalentes y menores a la suma de los radios de van der Waals.

De acuerdo con las interacciones no covalentes entre los átomos de O y F de los contraiones y el H² del anillo de imidazolio, se puede proponer que este tipo de interacciones disminuyen la basicidad del H² al recibir densidad electrónica más significativa por parte de estos heteroátomos que en el caso de las sales en donde se tienen Cl y Br como contraiones, lo que se puede relacionar con los desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN de ¹H.

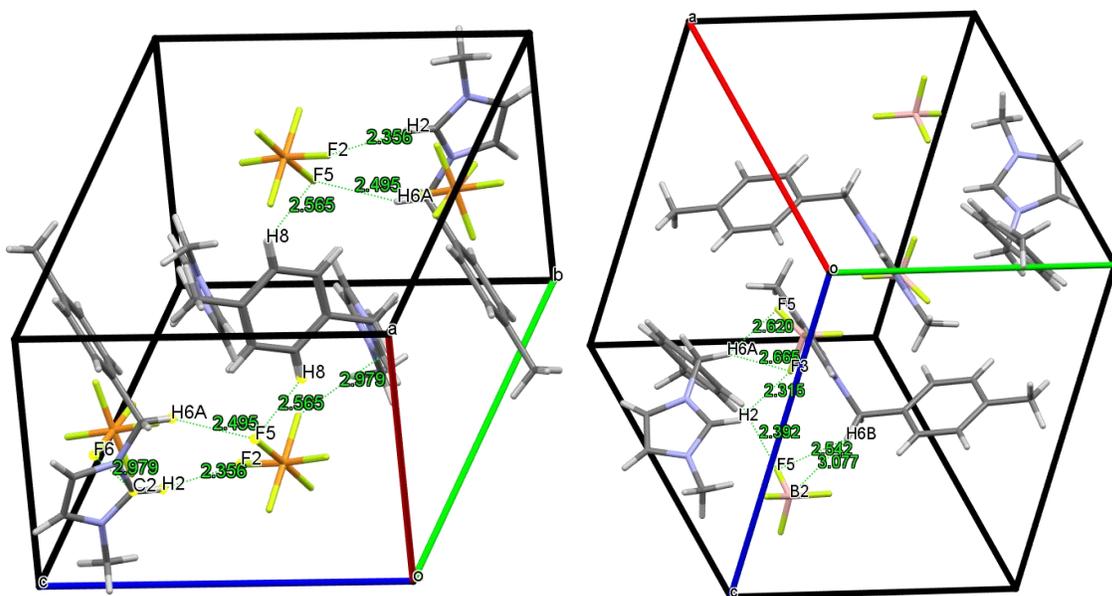


Figura 2.11. Interacciones intramoleculares de **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)**.

Tabla 2.4. Distancias y ángulos de enlace y torsión de las estructuras **M3-(NO₃)**, **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)**.

Distancia (Å)	{MBzMeIm}NO ₃ (M3)	{MBzMeIm}PF ₆ (M4)	{MBzMeIm}BF ₄ (M5).
N(1)-C(2)	1.307(3)	1.314(3)	1.324(3)
N(3)-C(2)	1.326(4)	1.313(4)	1.317(4)
N(1)-C(5)	1.369(4)	1.362(4)	1.374(3)
N(3)-C(4)	1.367(4)	1.375(4)	1.371(3)
C(4)-C(5)	1.330(4)	1.331(4)	1.329(5)
Ángulo (°)			
N(1)-C(6)-C(7)	111.3(2)	111.5(3)	111.4(2)
Angulo de torsión (°)			
C(2)-N(1)-C(6)-C(7)	111.3(3)	124.6(3)	115.0(3)

2.4. Conclusiones

- El compuesto **M2-(Br)** se obtuvo mediante una reacción de *N*-alquilación a partir del 1-metilimidazol en rendimientos buenos.
- Los compuestos **M3-(NO₃)**, **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)** se obtuvieron por reacciones de intercambio de contraión a partir de **M1-(Cl)**, en rendimientos de buenos a moderados mediante una metodología simple con condiciones suaves de reacción.
- La estructura de los tres compuestos (**M3-(NO₃)**, **M4-(PF₆)** y **M5-(BF₄)**) obtenida por DRX de monocristal permite proponer que existe una deslocalización entre los átomos N(1)-C(2)-N(3) por lo que se concluye que la carga se encuentra deslocalizada en el anillo de imidazol.
- Todas las sales se caracterizaron por medio de RMN de ¹H y ¹³C{¹H} en una y dos dimensiones, lo que permitió analizar los diferentes efectos que tienen los contraiones en el desplazamiento de protón (H²) o de carbono-13 (C²) y se concluye que:
 - 1) El desplazamiento químico del protón H² perteneciente al átomo carbénico se ve afectado por las interacciones entre el protón y el contraión, lo que produce un cambio en la frecuencia en la que aparece su desplazamiento químico. lo que implica que no hay un efecto directo del contraión sobre el carbono carbénico, en el siguiente orden:



- 2) Los desplazamientos de RMN de ¹³C del carbono carbénico no se ven afectados por lo que no hay efecto directo por el cambio de contraión.

2.5. Referencias

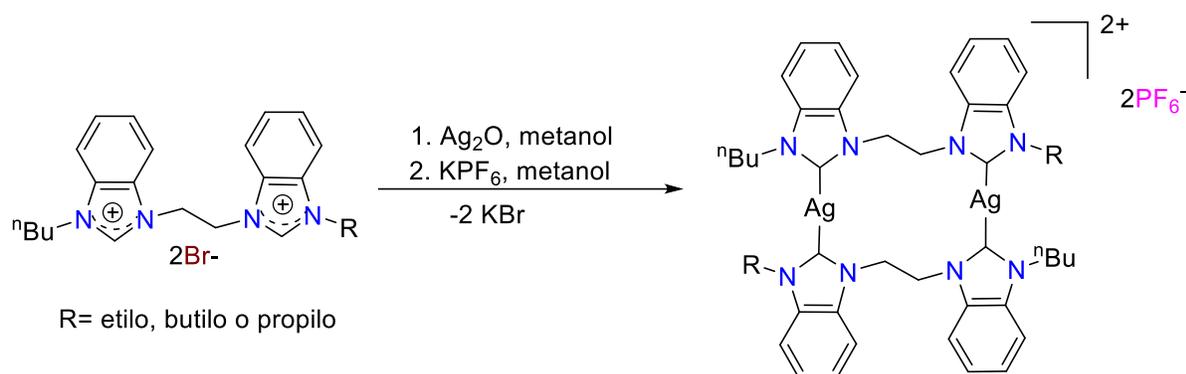
1. Öfele, K. (1968). 1,3-Dimethyl-4-imidazolinylyden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer übergangsmetall-carben-komplex. *Journal of Organometallic Chemistry*, 12(3), 42–43. [https://doi.org/10.1016/s0022-328x\(00\)88691-x](https://doi.org/10.1016/s0022-328x(00)88691-x)
2. Arduengo, A. J., Harlow, R. L., & Kline, M. (1991). A stable crystalline carbene. *Journal of the American Chemical Society*, 113(1), 361–363. <https://doi.org/10.1021/ja00001a054>
3. C. Green, J., G. Scurr, R., L. Arnold, P., & Geoffrey N. Cloke, F. (1997). An experimental and theoretical investigation of the electronic structure of Pd and Pt bis(carbene) complexes. *Chemical Communications*, (20), 1963. doi:10.1039/a705157c
4. Gupta, N., & Pathak, D. (2011). Synthesis and evaluation of n-substituted imidazole derivatives for antimicrobial activity. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(6), 674. <https://doi.org/10.4103/0250-474x.100246>
5. Herrmann, W. A. (2002). N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(8), 1290-1309. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020415\)41:8](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020415)41:8)
6. De Frémont, P., Marion, N., & Nolan, S. P. (2008). Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(7-8), 862-892. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.05.018>
7. González-Abrego, D. O., Zuno-Cruz, F. J., Carpio-Granillo, M., Andrade-López, N., Cruz-Borbolla, J., Martínez-Macias, C., Mendoza-Espinosa, D., Rosales-Hoz, M. J., Leyva, M. A., Torres-Lubián, J. R., López-Jiménez, J. A., Jancik, V., & Sánchez-Cabrera, G. (2017). Synthetic, spectroscopic and structural behavior of unsaturated functionalized N - heterocyclic carbene complexes of group 11. *Polyhedron*, 137, 97–111. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.08.012>
8. Ortiz, F. (2023). Síntesis de carbenos NHC de Ag(I) derivados de sales de imidazolio con propiedades fluorescentes. [Tesis de licenciatura]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. <http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/handle/231104/3164>

**3. CAPÍTULO III:
SÍNTESIS DE
CARBENOS NHC-M
(M=Ag y Au)**

3.1. Antecedentes

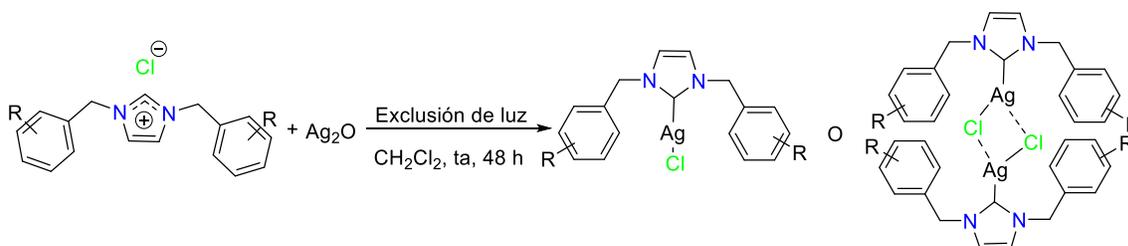
Los procesos catalizados por metales de transición se han convertido en algunas de las herramientas más importantes para la síntesis de nuevos productos químicos finos, incluyendo productos farmacéuticos y naturales [1]. Los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) han emergido como propuestas prometedoras para el diseño de una amplia variedad de complejos altamente activos debido a su versatilidad química y topológica [2].

Diferentes rutas de síntesis para la obtención de carbenos metálicos de plata se han descrito, entre ellas se encuentran las propuestas por Munillapan [3] y Haziz [4]. Estas metodologías constan de la reacción de ligantes NHC y óxido de plata (Ag_2O) a temperatura ambiente en ausencia de luz, seguido de un intercambio de contra aniones con hexafluorofosfato de potasio (KPF_6) con rendimientos que van del 81 al 78% (esquema 3.1).



Esquema 3.1. Síntesis de Carbenos de plata NHC a partir de un cambio de contraión.

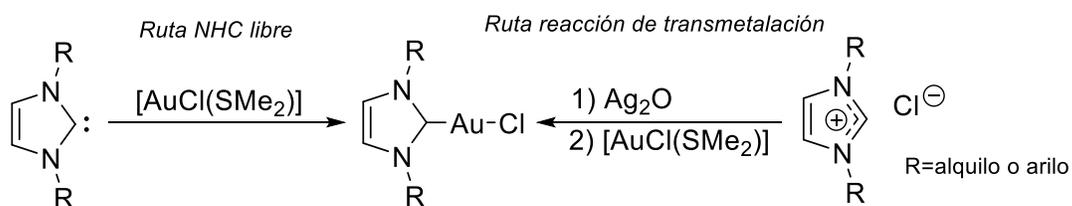
Li y colaboradores [5] describieron la síntesis de carbenos NHC de Ag(I) partiendo de una sal de imidazolio en solución con 0.5 equivalentes de Ag_2O con exclusión de luz a temperatura ambiente, obteniendo rendimientos del 75% (esquema 3.2). Este tipo de síntesis suele ser característica para la formación de carbenos NHC de metales como plata, los cuales son excelentes para las reacciones de transmetalación con otros centros metálicos.



Esquema 3.2. Síntesis de Carbenos NHC de plata.

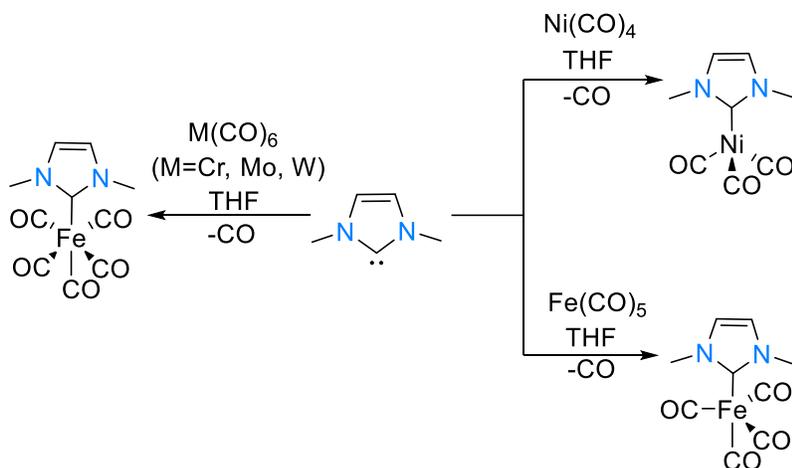
En los últimos años, los complejos de oro, que tienen un ligante NHC han adquirido gran importancia en la síntesis química y han permitido el diseño de numerosos complejos de oro(I), que son precursores de especies activas en diferentes reacciones catalizadas. Entre otras, los complejos de NHC-Au(I) catalizan diversas reacciones como la cicloisomerización, la transposición de acetatos alílicos, acoplamientos, la transferencia de carbenos, la polimerización, la hidroaminación, la transposición oxidativa, la hidroalcoxilación y las reacciones de hidroarilación [6]. Además, recientemente se ha descrito que grupos voluminosos sobre los nitrógenos de complejos [AuCl(NHC)] permiten la formación de complejos tricoordinados de oro(I). Estos derivados poseen extraordinarias propiedades de fotoluminiscencia, lo que los convierte en excelentes candidatos como futuros OLED [7].

Para la síntesis de complejos NHC-Au(I) existen dos rutas de preparación convencionales: el NHC libre y la vía de transferencia de Ag mediante reacciones de transmetalación (Esquema 3.3). Sin embargo, es importante mencionar que ambas rutas presentan inconvenientes. La ruta 1, que implica la generación del NHC libre implica el uso de disolventes secos en atmósfera de argón, y es esencial utilizar una caja de guantes para su aislamiento, seguido de la unión a un centro metálico en una reacción de sustitución del ligante, alcanzando rendimientos del 75-81 %. Este método funciona bien para los derivados tipo IPr y SIPr (IPr = 1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilidene), pero al intentar obtener derivados de mesitilo, se observa una descomposición a oro metálico [8]. La ruta de transferencia de metal de complejos carbénicos de Ag(I) representa más del 70 % de los trabajos publicados [9], aunque no siempre se realiza de forma limpia y es necesaria la adición de carbón activado para eliminar algunas impurezas. Con este método, la preparación de un compuesto de Ag₂O puro es importante y las reacciones deben llevarse a cabo protegidas de la luz durante varias horas, en donde se han descrito rendimientos moderados del 51-63 % [8]. También se ha descrito un nuevo método que utiliza sintones de cobre como agentes de transferencia de NHC para preparar complejos de oro y paladio con buenos rendimientos, pero el método requiere la preparación de derivados de [CuCl(NHC)] [6].



Esquema 3.3. Rutas de preparación convencionales para complejos NHC de oro(I).

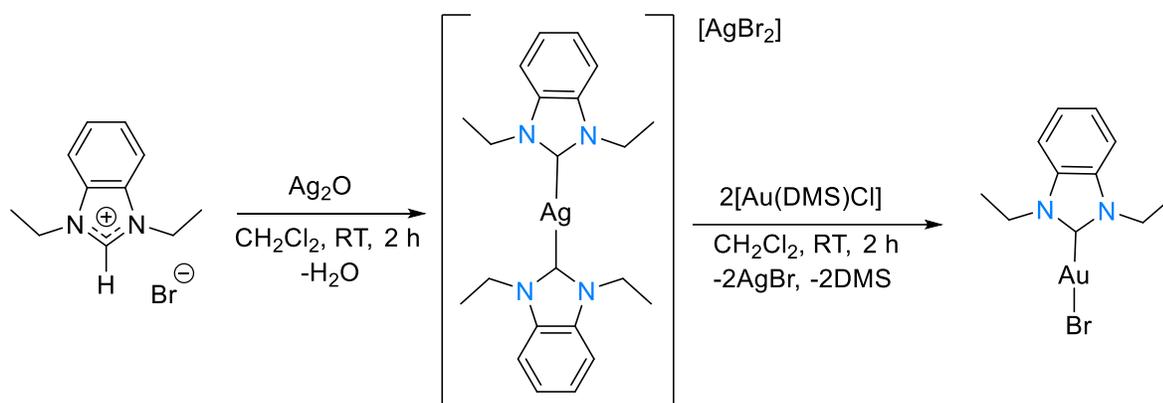
Es así como los compuestos *N*-heterocíclicos (NHC) se han destacado en la química organometálica en las últimas décadas [10], debido a que son excelentes ligantes donadores σ y también muestran una moderada capacidad aceptora π , lo que genera una capacidad excepcional para unirse a centros metálicos, lo que ha permitido la obtención de complejos NHC con la mayoría de los metales de transición de la tabla periódica, algunos ejemplos se muestran en el esquema 3.4.



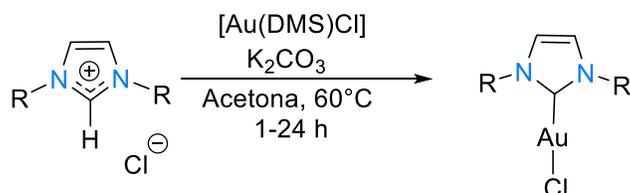
Esquema 3.4. Síntesis de complejos NHC de Cr, Mo, W, Fe y Ni.

La preparación de complejos NHC-M se ha facilitado mediante metodologías que no requieren bases fuertes, atmósfera inerte o disolventes secos. De esta manera, se han descritos dos principales metodologías para la preparación de complejos NHC-M a través de protocolos relativamente sencillos [11].

- 1) Reacciones de transmetalación: Esta metodología (esquema 3.5) utiliza complejos NHC-Ag, sintetizados previamente a partir de sales de imidazolio y Ag_2O , [12] y mediante una reacción transmetalación con otras sales metálicas transfieren el ligante NHC hacia un centro metálico diferente.
- 2) Síntesis directa y empleo de una base: En esta metodología (esquema 3.6), las sales de imidazolio se desprotonan con bases débiles como K_2CO_3 [13]. Se ha propuesto que esta reacción ocurre a través de un proceso concertado asistido por una base débil [14]. Este puede incluso usarse en la síntesis mecanoquímica de complejos NHC con metales de transición tardía [15].

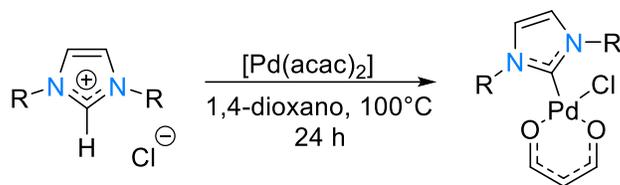


Esquema 3.5. Síntesis de NHC-Ag(I) y reacción de transmetalación con sales metálicas.



Esquema 3.6. Síntesis de complejos $[\text{Au}(\text{NHC})\text{Cl}]$ en presencia de K_2CO_3 o $\text{NBu}_4(\text{acac})$.

Existen otras variantes a estas dos metodologías, una de ellas es la metodología usada para la síntesis de complejos NHC de Pd(II), Pt(II) y Au(I), (esquema 3.7) a partir de la reacción de estos metales con aminas que contienen un β -cloro o fracciones acetal o cetal ancladas cuya salida permite el cierre del heterociclo [16, 17, 18].



Esquema 3.7. Uso de $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$ como precursores de compuestos de Pd(II)-NHC.

Una segunda variante es el empleo de zwitteriones de imidazolio-2-carboxilato N,N' -disustituídos, conocidos como carbenos enmascarados, los cuales transfieren los ligantes NHC a sales metálicas a través de la liberación de CO_2 [19].

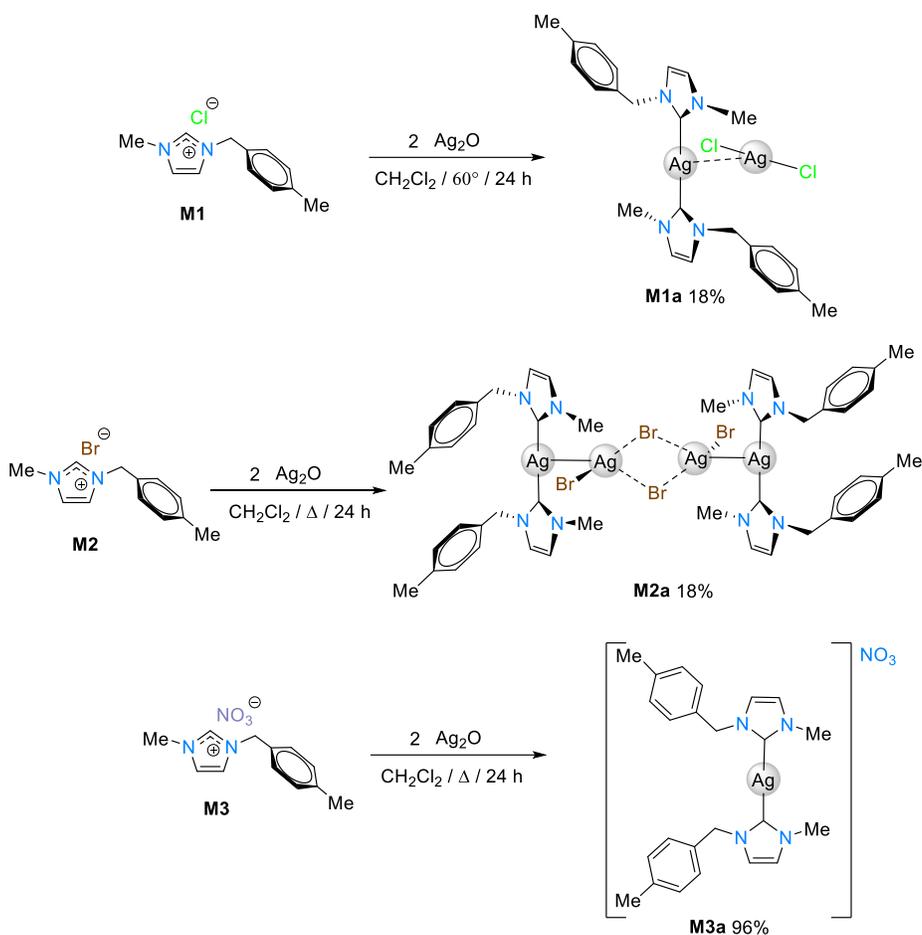
3.2. Resultados y discusión

3.2.1. Síntesis de $[\text{Ag}(\text{MBzMelmil})_2][\text{AgCl}_2]$ (**M1a**), $[\text{Ag}(\text{MBzMelmil})_2]_2[\text{AgBr}_2]_2$ (**M2a**) y $[\text{Ag}(\text{MBzMelmil})_2][\text{NO}_3]$ (**M3a**)

La síntesis del compuesto metálico $[\text{Ag}(\text{MBzMelmil})_2][\text{AgCl}_2]$ (**M1a**), se llevó a cabo *in-situ*, mediante la desprotonación de la sal de metilimidazolio **M1-(Cl)** con Ag_2O . Para tratar de mejorar el rendimiento de **M1a-(Cl)** (18%) se llevó a cabo la reacción modificando condiciones como temperatura y tiempos de reacción, en donde se observó que los experimentos a temperatura ambiente por 5 y 24 horas, el óxido de plata descompone formando Ag^0 alrededor del matraz, por lo que se concluyó que la reacción necesita calor para proceder. A una temperatura de 40°C por 5 horas se obtuvo con un 18% de rendimiento, que es igual al que se obtiene si se realiza por 24 horas. Mientras que, a temperatura de reflujo, 60°C por 24 h, se obtuvo un rendimiento del 70%, concluyendo que la mayor temperatura mejora la síntesis del complejo (esquema 3.9), es importante mencionar que todas las reacciones se realizaron en ausencia de luz y que esto se realizó con el propósito de encontrar las mejores condiciones que maximicen los rendimientos.

El compuesto **M2a-(Br)** se sintetizó haciendo reaccionar la sal de imidazolio **M2-(Br)** en una estequiometría 2:1 de ligante: Ag_2O en CH_2Cl_2 a 40°C . La reacción se estudió a dos distintos tiempos: A 5 horas, se obtuvo al compuesto con un rendimiento del 18%, mientras que la reacción a 24 horas mostró una mejora al obtener al compuesto en 40% de rendimiento. Concluyendo que la mejor ruta de reacción es a 40°C por 24 horas de reacción (esquema 3.8).

El carbeno de plata **M3a-(NO₃)** se sintetizó a partir de **M3-(NO₃)** con Ag_2O (2:1 eq.) en CH_2Cl_2 a 40°C durante 5 horas en 92% de rendimiento. Bajo las mismas condiciones de reacción, pero con un tiempo de 24 horas, se formó al compuesto en un 96% de rendimiento (esquema 3.9). La reacción de **M3-(NO₃)** con Ag_2O a t.a., sin importar el tiempo de reacción no procede, y termina por formar un espejo de plata, indicativo de la reducción de la plata.

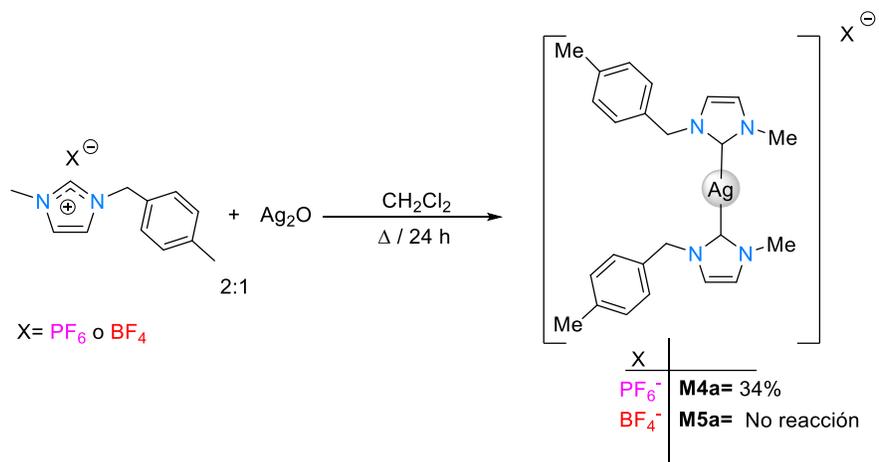


Esquema 3.8. Síntesis de los NHC-Ag(I) **M1a**-(Cl), **M2a**-(Br) y **M3**-(NO₃).

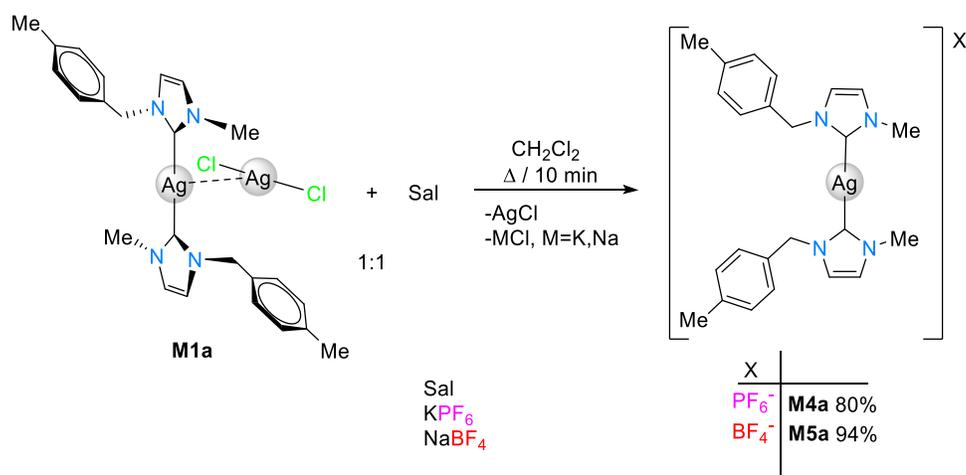
3.2.2. Síntesis de $[\text{Ag}(\text{MBzMelmil})_2][\text{PF}_6]$ (**M4a**) y $[\text{Ag}(\text{MBzMelmil})_2][\text{BF}_4]$ (**M5a**)

La síntesis del complejo $[\text{Ag}(\text{MBzMelmil})_2][\text{PF}_6]$ (**M4a**) se realizó bajo las condiciones de reacción descritas en el esquema 3.9, a partir de la sal de imidazol **M4**-(PF₆) en una estequiometría 2:1 con respecto al Ag_2O en CH_2Cl_2 a 40°C durante 24h, lo que permitió obtener al compuesto como un sólido incoloro en un rendimiento moderado 34%. El compuesto $[\text{Ag}(\text{MBzMelmil})_2][\text{BF}_4]$ (**M5a**) no se pudo sintetizar bajo las mismas condiciones, esto es a partir de la sal de imidazol **M5**-(BF₄) y Ag_2O en una estequiometría 2:1 en CH_2Cl_2 a 40°C (tabla 3.1 Exp1). Para mejorar los rendimientos de reacción de **M4a** y obtener a **M5a** se probaron las condiciones de reacción como se muestra en la tabla 3.1 (Exp2 a 5) sin resultados favorables. Por lo que, se utilizó una nueva metodología [14] para la obtención del carbeno de plata **M5a**-(BF₄). Se llevó a cabo la reacción de **M1a**-(Cl) con NaBF_4 , en una estequiometría 1:1, en CH_2Cl_2 /Acetona a t. a. durante 10 min (esquema 3.10) lo que permitió obtener al compuesto **M5a**-(BF₄) en un 94% de rendimiento (Tabla 3.1, Exp6). Con la intención de

mejorar el rendimiento de **M4a-(PF₆)**, se siguió esta misma metodología, pero usando KPF₆ (Tabla 3.1, Exp7), mostrando una mejora al obtener al compuesto con un 80% de rendimiento (esquema 3.11).



Esquema 3.9. Síntesis del carbeno NHC-Ag(I) **M4a** y **M5a** por ruta de Ag₂O.



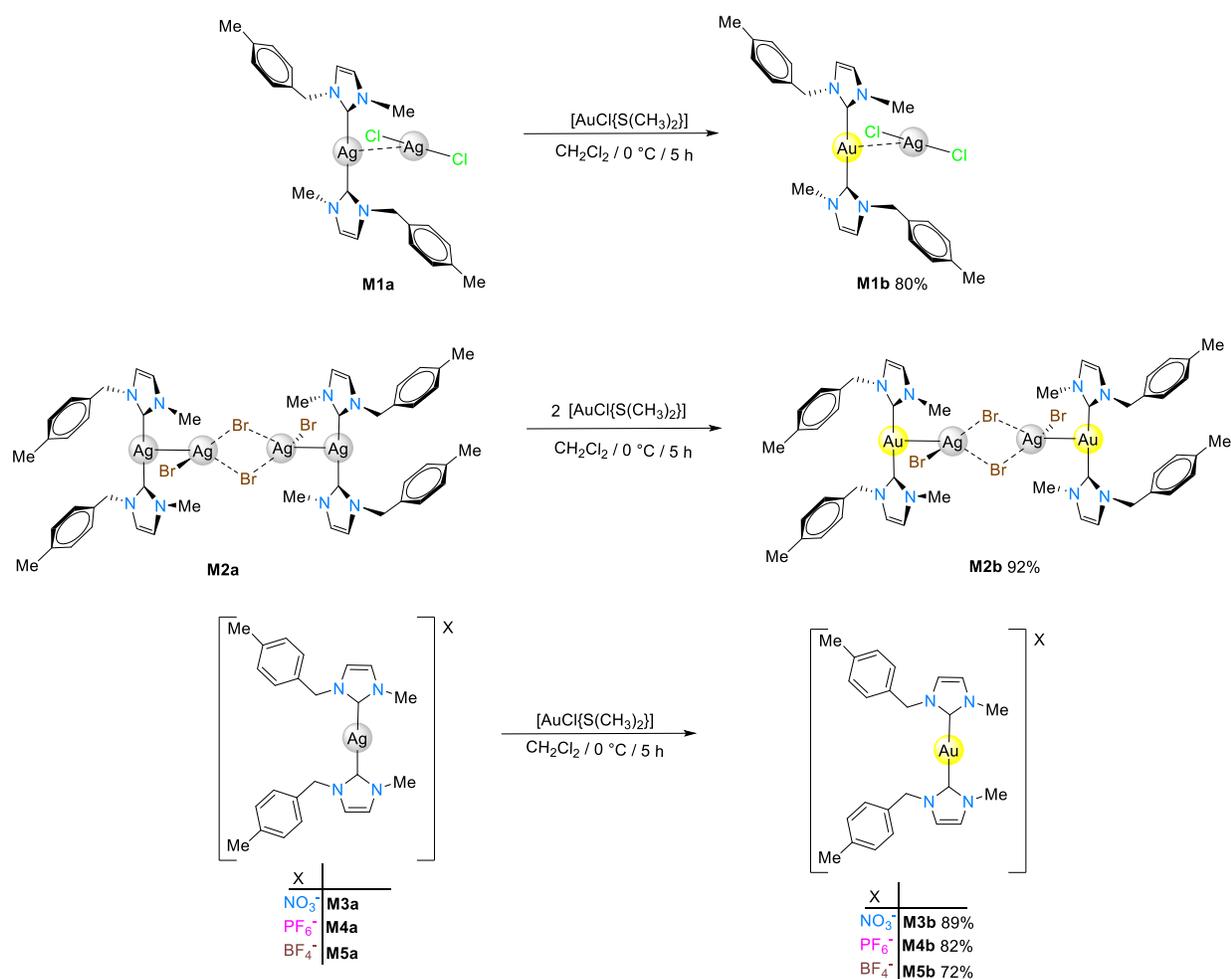
Esquema 3.10. Síntesis de los NHC-Ag(I) **M4a** y **M5a**.

Tabla 3.1. Rendimientos de los carbenos de plata **M4a** y **M5a** a partir de diferentes metodologías.

Experimento	Materia prima	Condiciones	M4a-(PF ₆)	M5a-(BF ₄)
			(%R)	(%R)
1		CH ₂ Cl ₂ , 40°C, 24h	34	NR
2	M4-(PF₆)	CH ₂ Cl ₂ , 40°C, 5h	NR	NR
3	o	CH ₂ Cl ₂ , t. a., 5h	NR	NR
4	M5-(BF₄)	CH ₂ Cl ₂ , t. a., 24 h	NR	NR
5		Acetonitrilo, t. a., 24 h	NR	NR
6	M1a-(Cl)	KPF ₆ , CH ₂ Cl ₂ /Acetona, t. a., 10 min	80	-
7	M1a-(Cl)	NaBF ₄ , CH ₂ Cl ₂ /Acetona, t. a., 10 min	-	94

3.2.3. Síntesis de $[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{AgCl}_2]$ (**M1b**), $[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2]_2[\text{AgBr}_2]_2$ (**M2b**), $[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{NO}_3]$ (**M3b**), $[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{PF}_6]$ (**M4b**) y $[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{BF}_4]$ (**M5b**)

La síntesis de los compuestos metálicos de oro **M1b-(Cl)**, **M2b-(Br)**, **M3b-(NO₃)**, **M4b-(PF₆)** y **M5b-(BF₄)** se llevó a cabo a partir del compuesto $[\text{AuCl}\{\text{S}(\text{CH}_3)_2\}]$ a 0 °C en CH_2Cl_2 durante 5 horas, pero cambiando la estequiometría de la reacción dependiendo de la materia prima de plata de partida. Para los compuestos **M1b-(Cl)**, **M3b-(NO₃)**, **M4b-(PF₆)** y **M5b-(BF₄)** se empleó una estequiometría 1:1 de $(\text{NHC})_2\text{-Ag(I)}:\text{Au(I)}$; mientras que para el compuesto **M2a-(Br)** la relación empleada fue de 1:2, como se muestra en el esquema 3.11.



Esquema 3.11. Síntesis de los carbenos NHC-Au(I) **M1b-(Cl)** a **M5b-(BF₄)** a partir de $[\text{AuCl}\{\text{S}(\text{CH}_3)_2\}]$.

3.3. Caracterización estructural de los complejos NHC de Ag(I) y NHC de Au(I)

3.3.1. Caracterización por espectroscopia de IR de los carbenos NHC de Ag(I) y NHC de Au(I)

Los espectros de IR de los compuestos **M2a-(Br)**, **M3a-(NO₃)**, **M4a-(PF₆)** y **M5a-(BF₄)** se obtuvieron puros en estado sólido. En la tabla 3.2 se muestra la frecuencia de las bandas de vibración características de los compuestos. Al ser especies similares a las sales es posible observar que los espectros comparten similitudes en cuanto a sus frecuencias, lo que nos permite identificar la formación de los compuestos carbénicos NHC, es la desaparición de la banda **N-C=N⁺** y la banda asociada a cada contracción **NO₃**, **PF₆** y **BF₄**. La banda correspondiente a **NO₃** y **PF₆** no sufrieron cambios significativos en sus frecuencias de vibración comparándolas con las de las sales, sin embargo, en **BF₄** ahora la banda se encuentra cerca de 850 cm⁻¹ mientras que en la sal se encuentra arriba de 1100 cm⁻¹ (como se muestra en la tabla 3.2).

Tabla 3.2. Bandas de vibración ν (cm⁻¹) de los Carbenos NHC de Ag(I).

Compuesto	ν (cm ⁻¹)
M1-(Cl) ^[20]	3080-3030 (m, st, C-H _{ar}), 2945 (m, st, C-H), 1560 (m, st, C=N), 1446 (m, st, C=C y C=N), 1149 (f, st, N-C=N⁺), 756 (f, δ , C=C y C=N).
M2a-(Br)	3097 (m, st, C-H _{ar}), 1564 (m, st, C=N), 1460 (m, st, C=C y C=N), 753 (f, δ , C=C y C=N).
M3a-(NO₃)	3106 (m, st, C-H _{ar}), 1566 (m, st, C=N), 1459 (m, st, C=C=N), 738 (f, δ , C=C-N), 1335 (vs, St, N-O).
M4a-(PF₆)	3148 (m, st, C-H _{ar}), 1564 (m, st, C=N), 1464 (m, st, C=C=N), 844 (f, δ , C=C-N), 750 (m, St, P-F).
M5a-(BF₄)	3158 (m, st, C-H _{ar}), 1575 (m, st, C=N), 1467 (m, st, C=C=N), 844 (f, δ , C=C-N), 856 (m, St, B-F).

Obtenidos en estado sólido

En todos los espectros (figura 3.1) se puede observar una banda de vibración en el rango de 3080-3160 cm⁻¹ característica para los enlaces C-H de los anillos aromáticos, entre 1560-1580 cm⁻¹ se observan las bandas de estiramiento característica para las interacciones C=N. Se encontró que entre 1163 cm⁻¹ todos los espectros muestran la banda para el grupo C=N⁺ del anillo de imidazolio; entre 1440-1430 cm⁻¹ se observa la banda de deformación de C=C-N y en 750 a 760 cm⁻¹ la banda de flexión para los enlaces C=C. en los espectros también es posible observar las bandas de vibración para los contraiones, para el compuesto **M3-(NO₃)**

se observa una banda en 1335 cm^{-1} correspondiente a -N-O_2 , en 750 cm^{-1} para P-F del compuesto $\text{M4-(PF}_6\text{)}$ y en 856 cm^{-1} para la banda B-F del compuesto $\text{M5-(BF}_4\text{)}$.

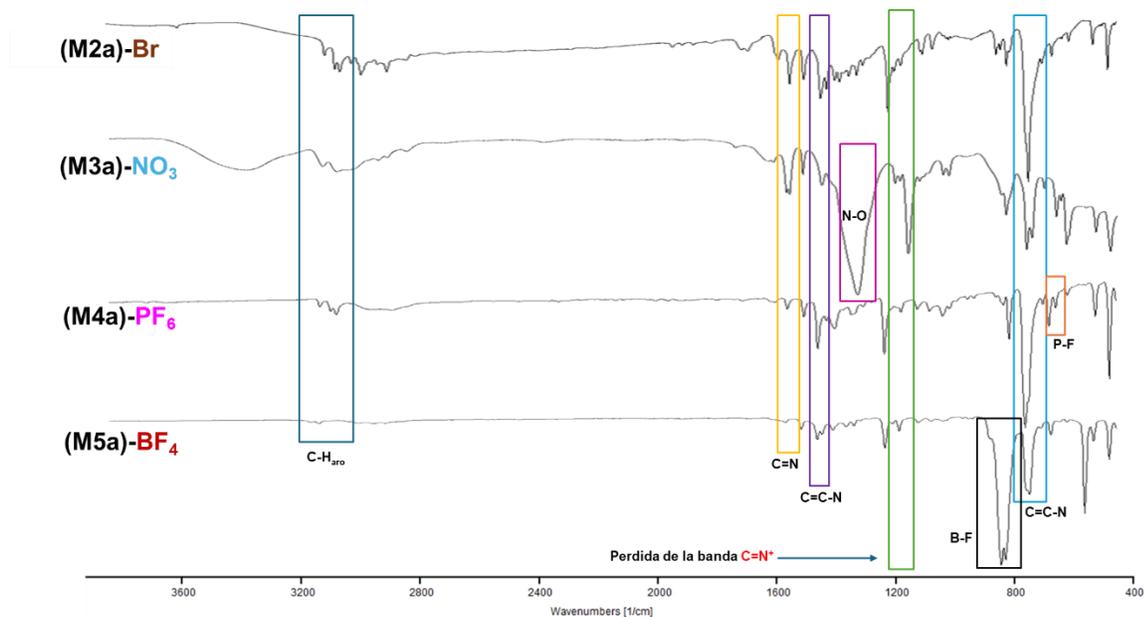


Figura 3.1. Espectros de IR con las bandas de vibración ν (cm^{-1}) de los NHC-Ag(I).

Los espectros de los compuestos de oro(I) M2b-(Br) , $\text{M3b-(NO}_3\text{)}$, $\text{M4b-(PF}_6\text{)}$ y $\text{M5b-(BF}_4\text{)}$ se obtuvieron puros en estado sólido. En la siguiente tabla se muestra la frecuencia de las bandas de vibración características de los compuestos. Los espectros son similares al ser especies estructuralmente similares a sus predecesores NHC-Ag(I), la banda de vibración de cada contraión NO_3 , PF_6 y BF_4 . la banda correspondiente al grupo NO_3 no sufrió cambios en sus desplazamientos comparado con el de las sales; sin embargo, la banda de P-F , está arriba de los 800 cm^{-1} , mientras que B-F ahora se asemeja más a la sal, ya que se encuentra cerca en 1011 cm^{-1} mientras que en la sal se encuentra entre de $1100\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ (como se muestra en la tabla 3.3).

En todos los espectros (figura 3.2) se puede observar una banda de vibración en el rango de $3080\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$ característica para los enlaces C-H de los anillos aromáticos, entre $1570\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$ se observan las bandas de estiramiento característica para las interacciones C=N. Se encontró que entre 1460 y 1480 cm^{-1} todos los espectros muestran la banda de deformación de C=C-N y en 730 a 760 cm^{-1} la banda de flexión para los enlaces C=C. en los espectros también es posible observar las bandas de vibración para los contraiones, para el compuesto $\text{M3b-(NO}_3\text{)}$ se observa una banda en 1346 cm^{-1} correspondiente a -N-O_2 , en 829

cm^{-1} para **P-F** del compuesto **M4b-(PF₆)** y en 1054 cm^{-1} para la banda **B-F** del compuesto **M5b-(BF₄)**.

Tabla 3.3. Bandas de vibración ν (cm^{-1}) de los carbenos NHC de Au(I).

Compuesto	ν (cm^{-1})
M1b-(Cl)	3100-3030 (m, st, C-H _{ar}), 1557 (m, st, C=N), 1469 (m, st, C=C=N), 733 (f, δ , C=C-N).
M2b-(Br)	3111 (m, st, C-H _{ar}), 1568 (m, st, C=N), 1474 (m, st, C=C=N), 756 (f, δ , C=C-N).
M3b-(NO₃)	3119 (m, st, C-H _{ar}), 1574 (m, st, C=N), 1475 (m, st, C=C=N), 750 (f, δ , C=C-N), 1346 (vs, St, N-O).
M4b-(PF₆)	3164 (m, st, C-H _{ar}), 1574 (m, st, C=N), 1463 (m, st, C=C=N), 738 (f, δ , C=C-N), 829 (m, St, P-F).
M5b-(BF₄)	3140 (m, st, C-H _{ar}), 1568 (m, st, C=N), 1469 (m, st, C=C=N), 756 (f, δ , C=C-N), 1011 (m, St, B-F).

Obtenidos en estado sólido

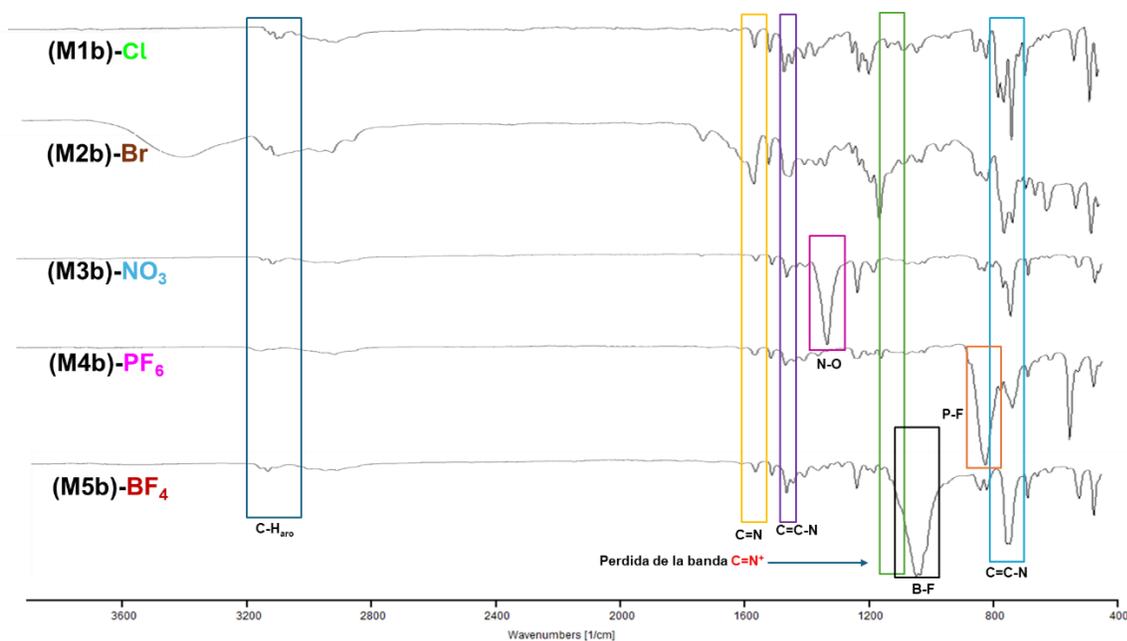


Figura 3.2. Espectros de IR con las bandas de vibración ν (cm^{-1}) de los NHC-Au(I).

3.3.2. Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los carbenos NHC de Ag(I) y NHC de Au(I)

Los compuestos NHC de Ag(I) **M1a** a **M5a** se caracterizaron mediante RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Los espectros de RMN se realizaron a temperatura ambiente en DMSO deuterado. En los espectros de ^1H , figura 3.4 se puede observar la ausencia de la señal correspondiente al protón H^2 para todos los compuestos, lo que permite proponer la pérdida del hidrógeno ácido de las sales para la formación del enlace $\text{C}_{\text{NHC}}\text{-Ag(I)}$ en el carbeno NHC de Ag(I).

La tabla 3.4 presenta los desplazamientos químicos, en donde se puede observar que para todos los compuestos los protones H^{12} y H^{11} no presentan cambios significativos en el desplazamiento de todas las especies, manteniendo un intervalo de entre 3.84 a 3.95 ppm y de 2.27 a 2.44 ppm respectivamente.

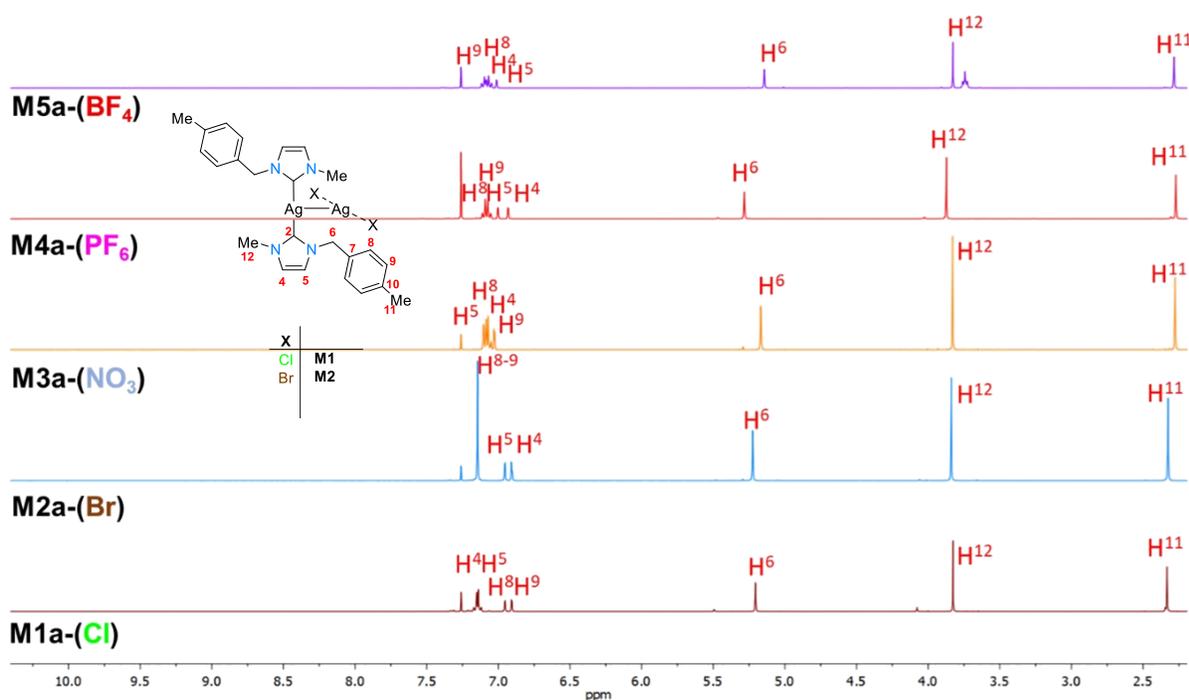


Figura 3.4. Espectro comparativo de RMN de ^1H en CDCl_3 a t.a.

Para el compuesto **M2a-(Br)** H^9 y H^8 se muestran como una señal simple que integra para dos protones en 7.37 ppm por lo que presentan un ambiente químico y magnético idéntico, **M3a-(NO₃)** H^9 y H^8 se muestran como un sistema AB con desplazamientos que van de 7.04 en H^9 y 7.09 para H^8 . Algo similar sucede para **M4a-(PF₆)** y **M5a-(BF₄)** ambos presentan señales de tipo AB en sus protones H^9 y H^8 , H^9 se encuentra a 7.07 ppm y H^8 en 7.1 para **M4a-(PF₆)** 7.10 ppm H^9 y H^8 7.06 ppm. En el caso de H^5 y H^4 se muestran como un sistema AB en 7.07 ppm

y 7.02 ppm respectivamente para el compuesto **M2a-(Br)** esto mismo sucede para los demás compuestos, para **M3a-(NO₃)** el H⁴ se desplaza a 7.07 ppm y H⁵ muestra un desplazamiento en 7.11 ppm, **M4a-(PF₆)**, se puede observar a H⁵ y H⁴ en 7.00 ppm y 6.93 ppm y **M5a-(BF₄)** presenta una señal de H⁵ a 7.01 ppm mientras que H⁴ está en 7.08.

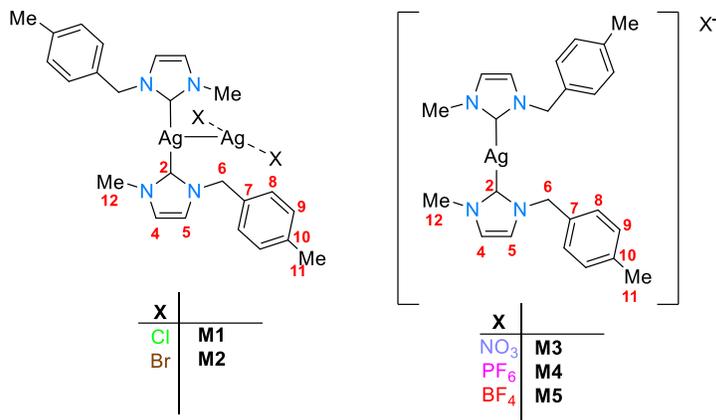


Tabla 3.4. Desplazamientos de RMN de ¹H de los carbenos NHC de Ag(I) **M1a** a **M5a**.

¹ H (ppm) CDCl ₃					
	[Ag(MBzMelmil) ₂] [AgCl ₂] (M1a)	[Ag(MBzMelmil) ₂] ₂ [AgBr ₂] ₂ (M2a)	[Ag(MBzMelmil) ₂] [NO ₃] (M3a)	[Ag(MBzMelmil) ₂] [PF ₆] (M4a)	[Ag(MBzMelmil) ₂] [BF ₄] (M5a)
H²	---	---	---	---	---
H⁹	6.90	7.37	7.04	7.07	7.10
H⁸	6.95	7.37	7.09	7.10	7.06
H⁵	7.13	7.07	7.11	7.00	7.01
H⁴	7.15	7.02	7.07	6.93	7.08
H⁶	5.20	5.33	5.16	5.29	5.14
H¹²	3.82	3.95	3.82	3.87	3.82
H¹¹	2.33	2.44	2.27	2.27	2.28

Por otro lado, en la figura 3.5 se muestran los espectros de RMN de ¹³C{¹H} y en la tabla 3.5 se muestran todos los desplazamientos químicos de ¹³C{¹H} de los compuestos **M2a-(Br)** a **M5a-(BF₄)**, en donde se destaca el desplazamiento de ¹³C para la señal de C² que corresponde al carbono carbénico. El desplazamiento químico observado confirma la formación de la especie carbénica, cuyo desplazamiento se encuentra entre 182.0 a 180.3 ppm, valor que corresponde a especies biscalcarbenicas, cabe mencionar que especies monocarbénicas presentan desplazamientos de alrededor de 173 ppm [21]. Por lo anterior, se ha manejado hasta el momento las propuestas de estructuras biscalcarbenicas mostradas para los compuestos aquí sintetizados. A pesar de que todos los complejos metálicos se proponen como especies biscalcarbenicas, presentan desplazamientos químicos ligeramente distintos entre ellos del C², de la siguiente forma, 180.3 (Cl⁻) < 181.1 (BF₄⁻) < 181.2 (NO₃⁻) < 182 (Br⁻) < 183.5 (PF₆⁻) ppm

por lo que a pesar de que el contraión no esté actuando de manera directa con el carbono carbénico, este cambia ligeramente su desplazamiento con un $\Delta\delta$ de 3.2 ppm entre el desplazamiento más alto y el más bajo, algo similar sucede para el δ del carbono metilénico C⁶, C¹⁰, C⁷, C⁵ y C⁴ por mencionar algunos los cuales, sus δ no varían significativamente en la serie con diferencias que van de 0.1 ppm (C⁹) hasta 1.2 (C⁷ y C⁵) ppm.

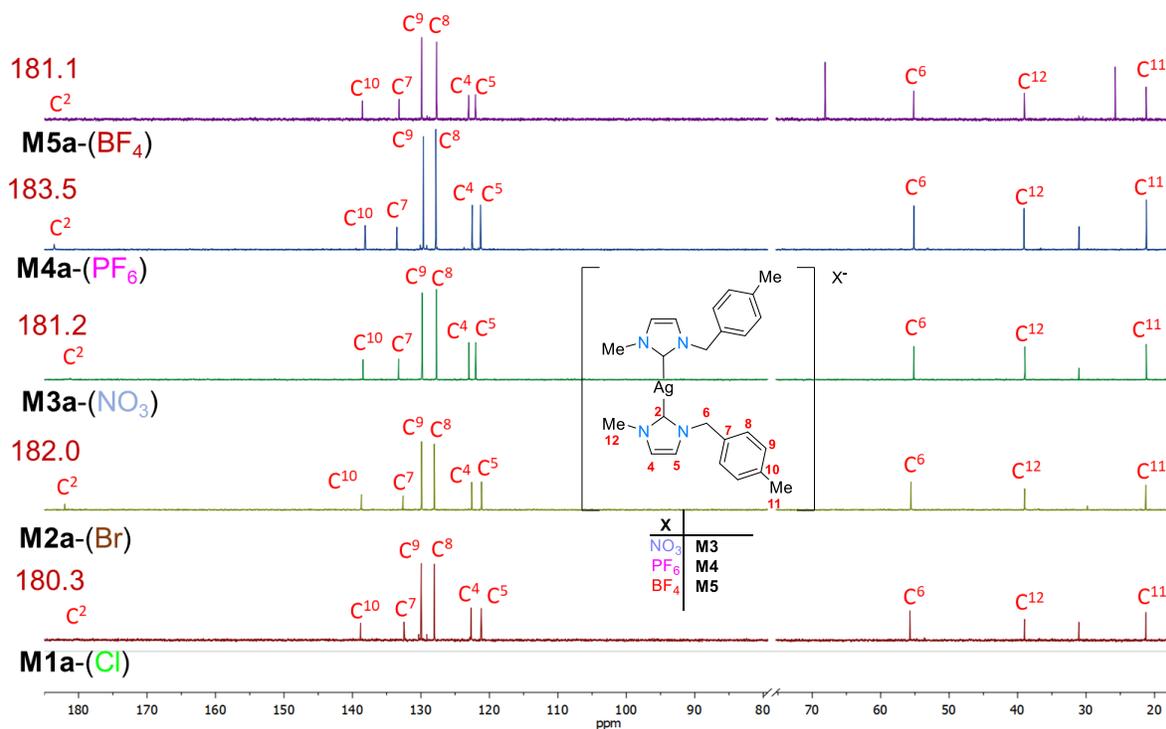


Figura 3.5. Espectro comparativo de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ CDCl_3 a t.a.

Tabla 3.5. Desplazamientos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ carbonos NHC de Ag(I) M1a a M5a.

	$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) CDCl_3				
	[Ag(MBzMelmil) ₂][AgCl ₂] (M1a)	[Ag(MBzMelmil) ₂][AgBr ₂] ₂ (M2a)	[Ag(MBzMelmil) ₂][NO ₃] (M3a)	[Ag(MBzMelmil) ₂][PF ₆] (M4a)	[Ag(MBzMelmil) ₂][BF ₄] (M5a)
C²	180.3	182.0	181.2	183.5	181.1
C¹⁰	138.5	138.7	138.4	138.1	138.5
C⁷	132.1	132.6	133.2	133.5	133.2
C⁹	129.9	129.9	129.8	129.6	129.8
C⁸	128.0	128.0	127.7	127.8	127.7
C⁴	122.6	122.6	123.0	121.3	123.0
C⁵	121.2	121.1	122.0	122.5	122.0
C⁶	55.6	55.6	55.2	55.1	55.2
C¹²	38.9	39.0	38.9	39.1	39.0
C¹¹	21.2	21.3	21.2	21.1	21.2

En algunas ocasiones debido a la naturaleza del carbono carbénico, su señal no se puede observar en los espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ por lo que su asignación se realiza a través del uso de experimentos en 2D como el espectro gHMBC, en donde se pueden observar las correlaciones a dos y tres enlaces protón-carbono lo que permite llevar a cabo una asignación inequívoca y confirmar el desplazamiento químico y la existencia del carbono carbénico, este tipo de experimentos adicionalmente ayuda a corroborar las asignaciones realizadas. Como ejemplo, en la figura 3.6 se muestra el espectro gHMBC del compuesto **M3a-(NO₃)** en el cual se observa las correlaciones entre el H¹² con el C² y C⁴, mientras que el C⁴ se correlaciona con H¹², H⁶, H⁴ y H⁵.

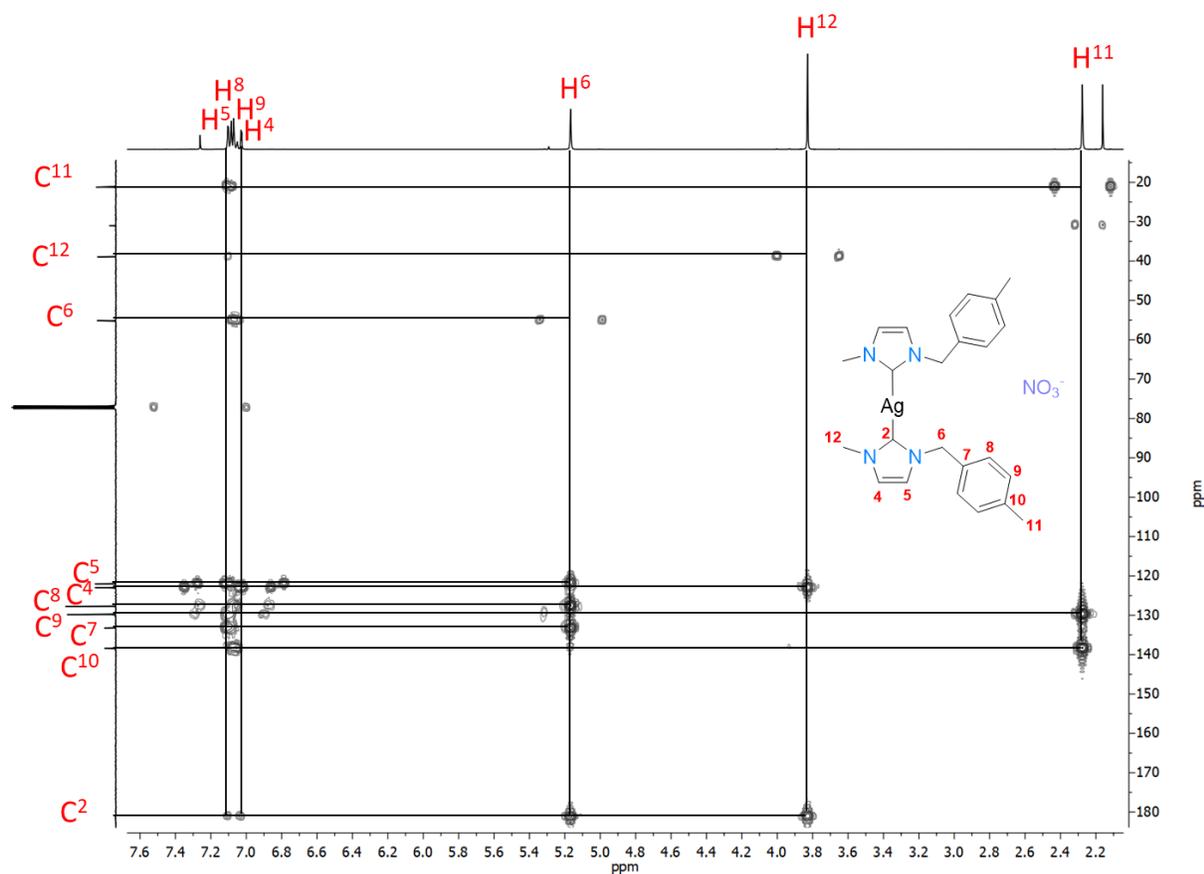


Figura 3.6. gHMBC de **M3a-(NO₃)** en CDCl₃ a t.a.

De igual forma los compuestos NHC de Au(I) **M1b** a **M5b** se caracterizaron mediante RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Los espectros de RMN se realizaron a temperatura ambiente en cloroformo deuterado y se muestran en la figura 3.7 y los δ se presentan en la tabla 3.6.

En el caso de los carbenos NHC de oro(I), en comparación de su contraparte de Ag(I), sí muestran diferencias en el desplazamiento de los H¹² y H⁶ mientras que H¹¹ sigue teniendo un

desplazamiento similar para todos los compuestos, encontrándose entre 2.28 y 2.30 ppm. Todos los compuestos presentaron sistemas AB para los hidrógenos del anillo de imidazol H⁵ y H⁴, para **M1b-(Cl)** aparecen en 7.17 ppm y 7.04 ppm respectivamente, para **M2a-(Br)** H⁵ y H⁴ aparecen en 7.15 ppm y 7.01 ppm respectivamente, para **M3b-(NO₃)** el H⁴ se desplaza a 7.01 ppm y H⁵ muestra un desplazamiento en 7.15 ppm, para **M4b-(PF₆)** H⁵ y H⁴ se encuentran en 7.14 ppm y 7.04 ppm y **M5-(BF₄)** presenta el sistema AB para H⁵ en 7.06 ppm mientras que H⁴ en 6.99 ppm. En los espectros de la figura 3.7 se puede observar que las señales correspondientes al anillo aromático del *p*-metilbencilo son sistemas AB o señales simples, los compuestos **M1b-(Cl)**, **M2a-(Br)** y **M5-(BF₄)** se muestra como un sistema AB: **M1b-(Cl)**, H⁹ y H⁸ en 7.13 y 7.11 ppm, **M2a-(Br)** y **M5-(BF₄)** H⁹ y H⁸ en 7.12 ppm y 7.10 ppm respectivamente, mientras que para **M3b-(NO₃)** y **M4b-(PF₆)** H⁹ y H⁸ se observan como una señal simple que integra para dos protones en 7.11 ppm y 7.10 ppm respectivamente.

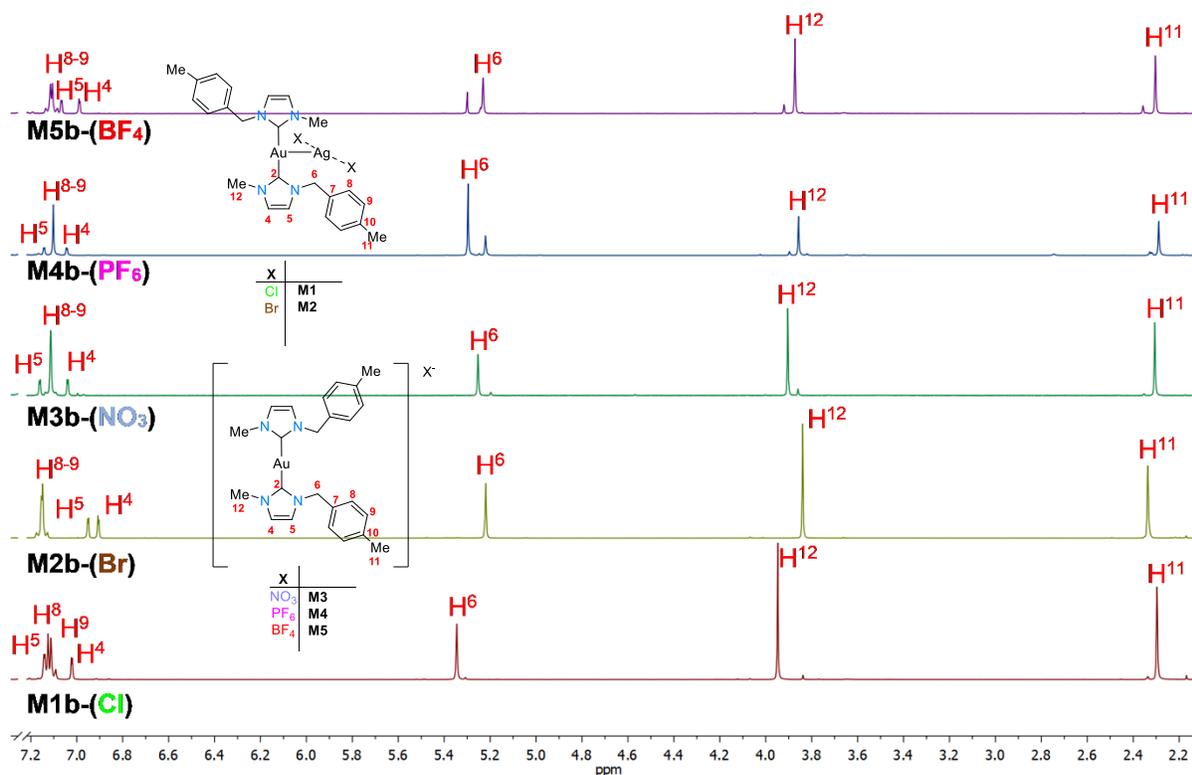


Figura 3.7. Espectro comparativo de RMN de ¹H de los carbenos NHC de Au(I) en CDCl₃ a t.a.

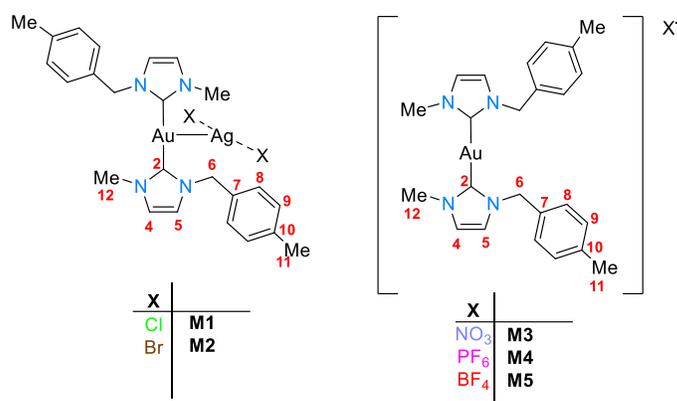


Tabla 3.6. Desplazamientos de RMN de ^1H de los carbenos NHC de Au(I) (**M1b-(Cl)** a **M5a-(BF₄)**)

	^1H (ppm) CDCl_3				
	$[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{AgCl}_2]$ (M1b)	$[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{AgBr}_2]$ (M2b)	$[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{NO}_3]$ (M3b)	$[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{PF}_6]$ (M4b)	$[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{BF}_4]$ (M5b)
H²	---	---	---	---	---
H⁹	7.13	7.10	7.11	7.10	7.12
H⁸	7.11	7.10	7.11	7.10	7.10
H⁵	7.17	7.22	7.15	7.14	7.06
H⁴	7.04	7.15	7.01	7.04	6.99
H⁶	5.33	5.28	5.22	5.29	5.23
H¹²	3.94	3.91	3.90	3.85	3.87
H¹¹	2.29	2.28	2.30	2.29	2.30

Por otro lado, en la figura 3.8 se muestran los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los carbenos NHC de Au(I) y en la tabla 3.7 se muestran todos los δ de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **M1b-(Cl)** a **M5b-(BF₄)**. En donde se puede observar que no hay cambios significativos en los desplazamientos de las señales del carbono carbénico C² lo que indica que estos valores no se ven tan afectados por el cambio de contraión o por la estructura del compuesto. Los C² se tienen desplazamientos químicos iguales ($\Delta\delta$ de 0.2 ppm): 184.1 (**Cl**) = 184.1 (**Br**) = 184.1 (**NO₃**) \approx 184.2 (**PF₆**) \approx 184.3 (**BF₄**). El casi nulo cambio en los desplazamientos químicos de todos los carbonos sucede para toda la molécula, teniendo cambios de 0.1 ppm a 0.8 ppm. De igual forma es importante notar el cambio en el desplazamiento que existe entre los carbenos de Ag(I) y Au(I) teniendo diferencias de 0.1 ppm (**M1a-(Cl)** y **M1b-(Cl)**) a 0.8 ppm (**M4a-(PF₆)** y **M5b-(BF₄)**). La asignación se realizó con el apoyo de los espectros de dos dimensiones que se muestran en las figuras 1 a la 13 en los anexos.

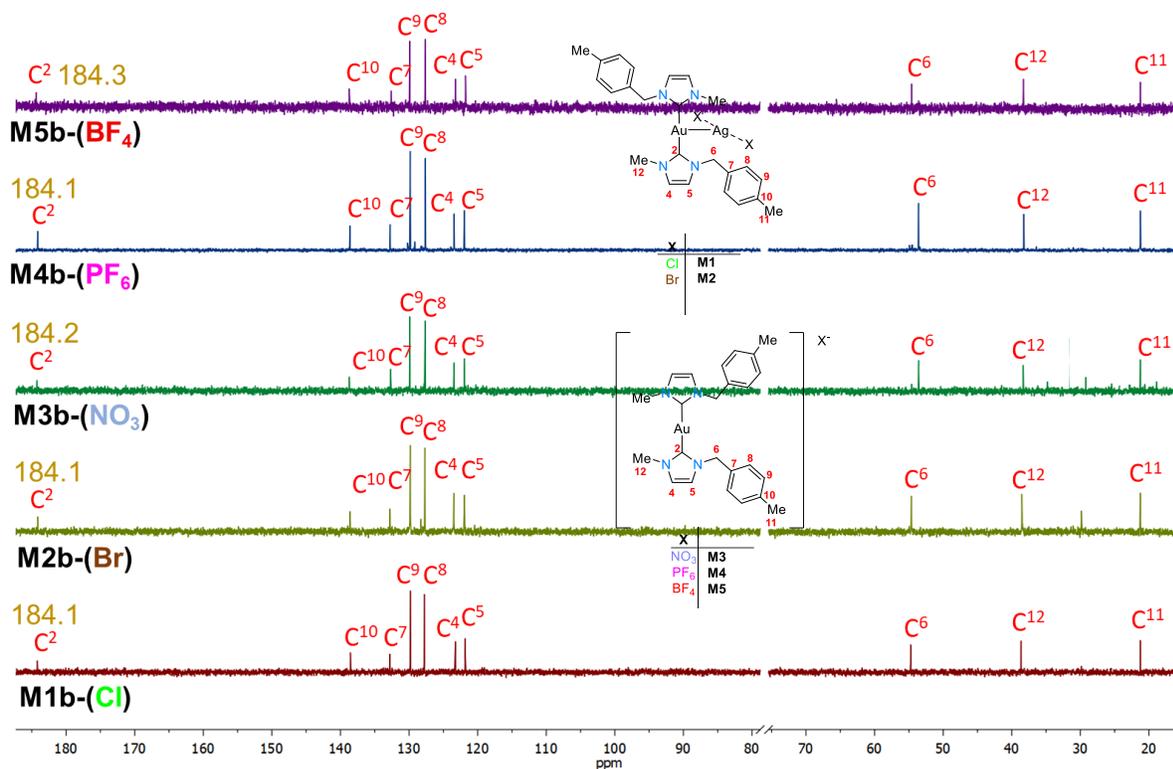


Figura 3.8. Espectro comparativo de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 a t.a.

Tabla 3.7. Desplazamientos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ carbenos NHC de Au(I) (M1b-(Cl) a M5a-(BF₄))

	$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) CDCl_3				
	$[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{AgCl}]_2$ (M1b)	$[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{AgBr}]_2$ (M2b)	$[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{NO}_3]$ (M3b)	$[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{PF}_6]$ (M4b)	$[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{BF}_4]$ (M5b)
C²	184.1	184.1	184.1	184.2	184.3
C¹⁰	138.5	138.6	138.5	138.5	138.7
C⁷	132.8	132.7	132.6	132.7	132.0
C⁹	129.8	129.8	129.7	129.8	129.8
C⁸	127.7	127.6	127.5	127.6	127.6
C⁴	123.3	123.5	123.3	121.4	123.2
C⁵	121.8	122.0	121.7	121.9	121.8
C⁶	54.7	54.6	54.4	54.5	54.6
C¹²	38.6	38.6	38.2	38.2	38.2
C¹¹	21.3	21.3	21.1	21.2	21.2

3.3.3. Caracterización por Difracción de Rayos X de M2a-(Br), M4a-(PF₆) y M4b-(PF₆)

Fue posible obtener cristales adecuados para los complejos de plata con contraión de Br⁻ y PF₆⁻ y de oro con contraión de PF₆⁻, para llevar a cabo un estudio por difracción de rayos X (DRX) de monocristal.

Los cristales del compuesto **M2a-(Br)** se obtuvieron en acetona, cristalizaron en un sistema triclinico con grupo espacial P-1 y en la unidad asimétrica se tiene una estructura biscarbénica, con una geometría tipo T alrededor del centro metálico, que muestra dos grupos [Ag(MBzMelmil)₂] unidos entre sí por un anión [Ag₂Br₂]²⁻ (figura3.9). La interacción Ag(1)-Ag(2) tiene una distancia de 3.02(4) Å y la distancia de los enlaces Ag(1)-C(2) y Ag(1)-C(15) es de 2.079(3) y 2.08(3) Å, además de tener una interacción argentofílica Ag(2)-Ag(2') con un valor de 3.216 Å, el cual es mayor que la suma de los radios covalentes (3.06 Å) pero menor a la suma de los radios de van der Waals (3.46 Å). El ángulo de enlace entre C(2)-Ag(1)-C(15) es de 172.53°(12). En cuanto ciclo de cuatro miembros que se forma, el enlace Ag(2)-Br(1) es de 2.62(5) Å similar a Ag(2)-Br(2) que tiene una distancia de 2.63(5) Å, de igual forma existe una interacción entre Ag(2')-Ag(2) que es de 3.21(6) Å.

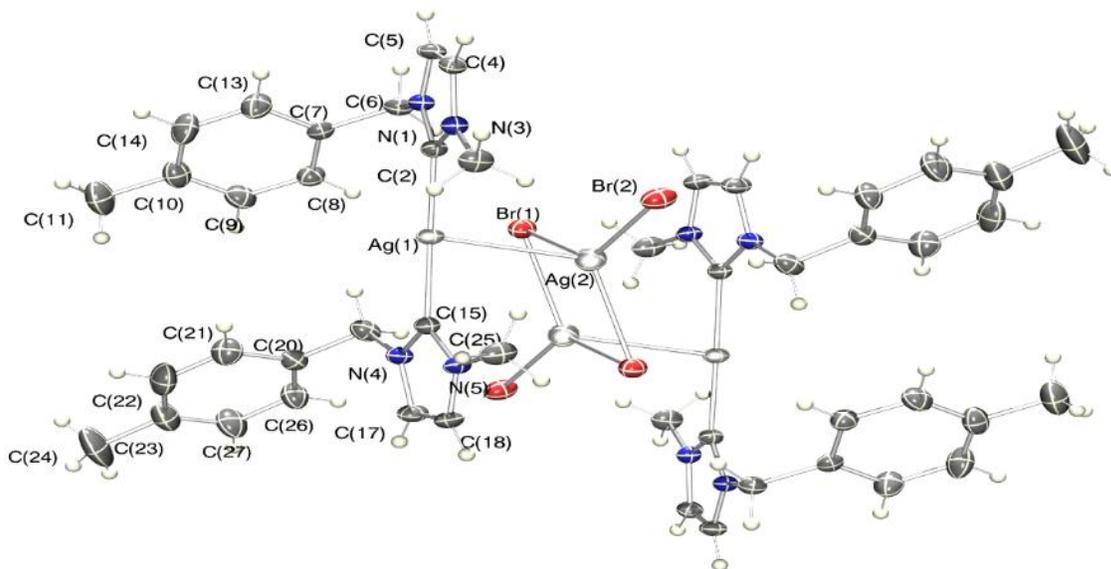


Figura 3.9. Estructura ORTEP para **M2a-(Br)**

Cristales del compuesto **M4a-(PF₆)** se obtuvieron de una mezcla 2:1 de tolueno/acetona cristalizaron en un sistema triclinico con grupo espacial P-1 y la unidad asimétrica presenta una estructura tipo biscarbénica de plata con un anión BF₄⁻ (figura 3.10). La geometría

alrededor del centro metálico es lineal con un ángulo C(1)-Ag(1)-C(15) de 178.09°. La distancia de los enlaces Ag(1)-C(2) es de 2.07(5) Å y Ag(1)-C(2') es de 2.08(5) Å lo cual, concuerda con los datos reportados con anterioridad en el carbeno **M2a-(Br)** que indican distancias Ag-C de 2.1 Å.

La estructura del compuesto **M4a-(PF₆)** presenta desorden de posición en el anión PF₆⁻ con una relación de dominios 0.542:0.458. En la tabla 2.4, se muestran algunas de las distancias de enlace más relevantes de las estructuras de estos compuestos.

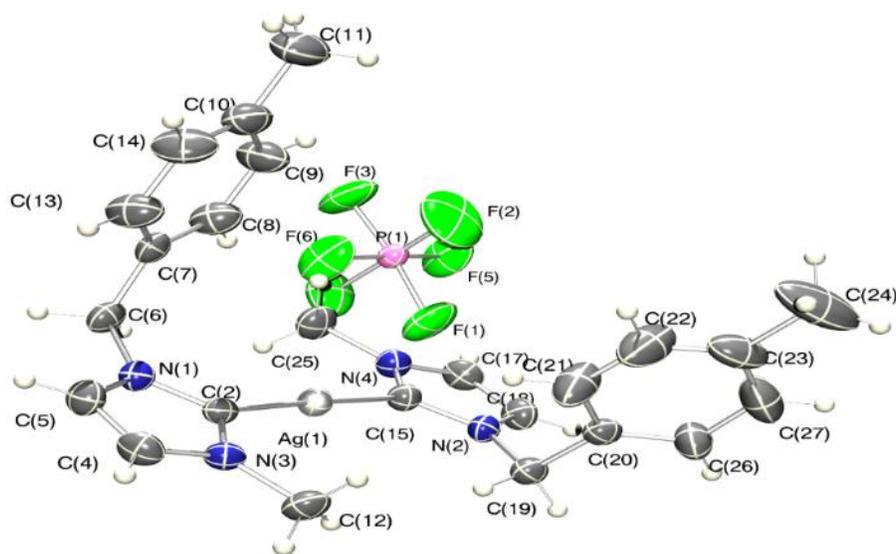


Figura 3.10. Estructura ORTEP para **M4a-(PF₆)**

Además, en el empaquetamiento cristalino de **M4a-(PF₆)** se pueden observar interacciones intermoleculares entre el compuesto NHC y su contraion de PF₆ entre F...H, más específicamente F(3)···H(15) (2.63 Å), F(2)···H(24c) (2.40 Å) al igual que interacciones entre el disolvente de cristalización y el contraion F(1)···H(29^a) (2.61 Å) las cuales son mayores a la suma de los radios covalentes (1.14 Å) y menos a la suma de los radios de van der Waals (2.73 Å), figura 3.11. Mientras que el compuesto **M2a-(Br)** no presenta interacciones de este tipo dentro del empaquetamiento cristalino.

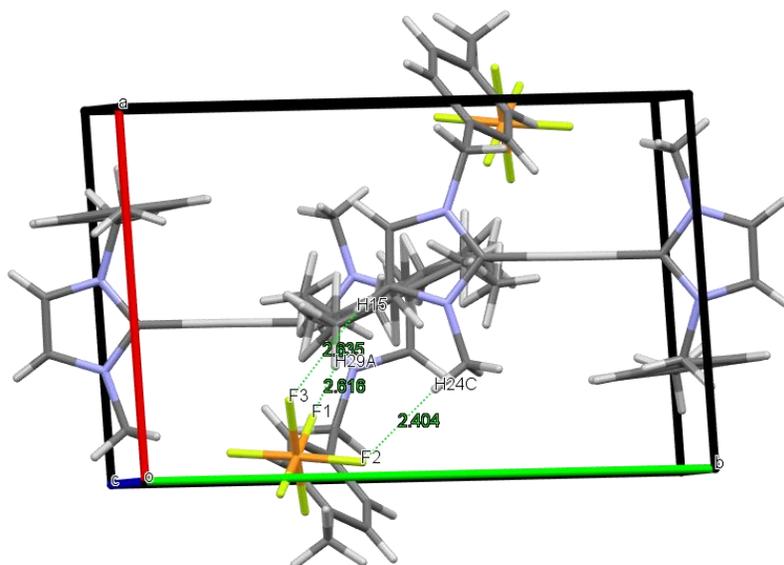


Figura 3.11. Interacciones intramoleculares de **M4a-(PF₆)**.

Tabla 2.4. Distancias y ángulos de enlace y torsión de las estructuras **M2a-(Br)** y **M4a-(PF₆)**.

Distancia (Å)	[Ag(MBzMelmil) ₂] ₂ [AgBr ₂] ₂ (M2a)	[Ag(MBzMelmil) ₂] [PF ₆] (M4a)
Ag(1)-C(2)	2.078(3)	2.076(5)
Ag(1)-C(15)	2.080(3)	2.088(5)
Ag(1)-Ag(2)	3.020(4)	---
Ag(2)-Br(1)	2.624(5)	---
Ag(2)-C(2)	2.535(5)	---
Ángulo (°)		
C(2)-Ag(1)-C(15)	172.52(12)	178.09(18)
Br(1)-Ag(2)-Br(2)	130.52(18)	---
Ángulo de torsión (°)		
C(2)-N(1)-C(6)-C(7)	67.6(4)	-79.8(6)

Para el compuesto **M4b-(PF₆)** se obtuvieron cristales en acetona, los cuales fueron analizados por difracción de rayos X de monocristal; sin embargo, el modelo estructural obtenido no pudo ser refinado anisotrópicamente y solo permitió obtener un modelo de conectividad, que sin embargo si permite confirmar la estructura propuesta del compuesto en estado sólido y en solución (figura 3.12).

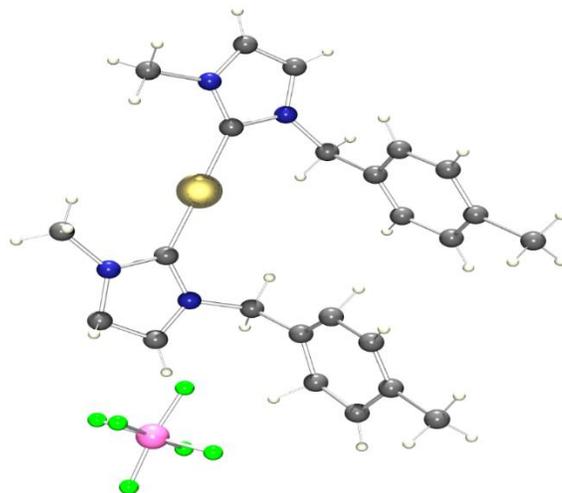


Figura 3.12. Modelo de conectividad de **M4b-(PF₆)**

3.4. Conclusiones

Los compuestos de la serie de Ag(I): **M1a-(Cl)** a **M5a-(BF₄)**, y Mb: **M1b-(Cl)** a **M5b-(BF₄)**, se purificaron y se caracterizaron por medio de técnicas espectroscópicas como RMN de ¹H y ¹³C{¹H} en una y dos dimensiones, permitiendo identificar a los diferentes compuestos, así como analizar los diferentes efectos que tienen los contraiones en las estructuras biscarbenicas.

Un estudio comparativo de las metodologías de síntesis, variando tiempos, temperatura y materias primas de partida permitió establecer las mejores condiciones para lograr los mejores rendimientos de reacción, se pudo concluir que los mejores rendimientos se obtienen a 24 h de reacción y a una temperatura de 40°C, mientras que la aplicación de t. a. o el uso de acetonitrilo como disolvente, casi siempre (con la excepción de **M2a-(Br)**) conducen a la descomposición de la plata o no procede la reacción.

Los compuestos **M4a-(PF₆)** y **M5a-(BF₄)** se obtuvieron con una nueva metodología con buenos rendimientos, mientras que **M2a-(Br)** y **M3a-(NO₃)** se obtuvieron con rendimientos moderados, asimismo se encontró a partir de búsqueda bibliográfica una propuesta de síntesis para el carbeno de plata (**M5a**), la sal de imidazol **M4** y los carbenos de Ag(I) **M2a-(Br)** y **M5a-(BF₄)**, cristalizaron de manera adecuada, por lo que se llevó a cabo su análisis por DRX al igual que el carbeno de Au(I) **M2b-(Br)**, lo que confirmó la estructura de los compuestos **M2a-(Br)**, **M4a-(PF₆)** y **M2a-(Br)** como especies de tipo biscarbénico, lo cual coincide con los desplazamientos de ¹H en solución para especies de este tipo

3.5. Referencias

1. Cho, S. H., Kim, J. Y., Kwak, J., & Chang, S. (2011). Recent advances in the transition metal-catalyzed twofold oxidative C–H bond activation strategy for C–C and C–N bond formation. *Chemical Society Reviews*, 40(10), 5068. <https://doi.org/10.1039/c1cs15082k>
2. Díez-González, S., Marion, N., & Nolan, S. P. (2009). N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chemical Reviews*, 109(8), 3612-3676. <https://doi.org/10.1021/cr900074m>
3. Muniyappan, N., Advaya, G. R., Sujitha, E., & Sabiah, S. (2021). Picolyl and benzyl functionalized biphenyl NHC carbenes and their silver complexes: Sigma donating and antimicrobial properties. *Journal Of Organometallic Chemistry*, 954-955, 122075. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.122075>
4. Haziz, U. F. M., Haque, R. A., Amirul, A. A., Aidda, O. N., & Razali, M. R. (2019). New class of non-symmetrical homo-dibenzimidazolium salts and their dinuclear Silver(I) di-NHC complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 120914. doi:10.1016/j.jorganchem.2019.120914
5. Lin, I. J. B., & Vasam, C. S. (2004). SILVER(I) N-HETEROCYCLIC CARBENES. *Comments on Inorganic Chemistry*, 25(3-4), 75-129. <https://doi.org/10.1080/02603590490883652>
6. Visbal, R., Laguna, A., & Gimeno, M. C. (2013). Simple and efficient synthesis of [MCl(NHC)] (M =Au,Ag) complexes. *Chemical Communications*, 49(50), 5642. <https://doi.org/10.1039/c3cc42919a>
7. Visbal, R., Ospino, I., López-De-Luzuriaga, J. M., Laguna, A., & Gimeno, M. C. (2013). N-Heterocyclic Carbene Ligands as Modulators of Luminescence in Three-Coordinate Gold(I) Complexes with Spectacular Quantum Yields. *Journal Of The American Chemical Society*, 135(12), 4712-4715. <https://doi.org/10.1021/ja401523x>
8. Nolan, S. P. (2010). The Development and Catalytic Uses of N-Heterocyclic Carbene Gold Complexes. *Accounts Of Chemical Research*, 44(2), 91-100. <https://doi.org/10.1021/ar1000764>
9. Lin, J. C. Y., Huang, R. T. W., Lee, C. S., Bhattacharyya, A., Hwang, W. S., & Lin, I. J. B. (2009). Coinage Metal–N-Heterocyclic carbene complexes. *Chemical Reviews*, 109(8), 3561-3598. <https://doi.org/10.1021/cr8005153>
10. Hahn, F. E. (2018). Introduction: Carbene Chemistry. *Chemical Reviews*, 118(19), 9455-9456. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00495>

11. Molina-Paredes, A. A., Rubio, J. E., Flores-Moreno, R., Rivera, C., Sánchez-Castro, L. A., Luna-Valle, E., Rangel-Salas, I. I., Peregrina-Lucano, A. A., Alvarado-Rodríguez, J. G., Becerra-Martínez, E., Rivera-Mayorga, J. A., & Cortés-Llamas, S. A. (2024). Toward elemental gold leaching: Synthesis of Au–NHC complexes from a masked NHC precursor. *Inorganica Chimica Acta*, 122454. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2024.122454>
12. Wang, H. M. J., & Lin, I. J. B. (1998). Facile Synthesis of Silver(I)–Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents. *Organometallics*, 17(5), 972-975. <https://doi.org/10.1021/om9709704>
13. Collado, A., Gómez-Suárez, A., Martín, A. R., Slawin, A. M. Z., & Nolan, S. P. (2013). Straightforward synthesis of [Au(NHC)X] (NHC = N-heterocyclic carbene, X = Cl, Br, I) complexes. *Chemical Communications*, 49(49), 5541. <https://doi.org/10.1039/c3cc43076f>
14. Tzouras, N. V., Nahra, F., Falivene, L., Cavallo, L., Saab, M., Van Hecke, K., Collado, A., Collett, C. J., Smith, A. D., Cazin, C. S. J., & Nolan, S. P. (2020). A Mechanistically and Operationally Simple Route to Metal–N-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes. *Chemistry - A European Journal*, 26(20), 4515-4519. <https://doi.org/10.1002/chem.202000564>
15. Pisanò, G., & Cazin, C. S. J. (2021). General Mechanochemical Synthetic Protocol to Late Transition Metal–NHC (N-Heterocyclic Carbene) Complexes. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 9(29), 9625-9631. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c00556>
16. Hashmi, A. S. K., Lothschütz, C., Graf, K., Häffner, T., Schuster, A., & Rominger, F. (2011). A Short Way to Switchable Carbenes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 353(9), 1407-1412. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100183>
17. Hashmi, A. S. K., Lothschütz, C., Böhring, C., Hengst, T., Hubbert, C., & Rominger, F. (2010). Carbenes Made Easy: Formation of Unsymmetrically Substituted N-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium(II), Platinum(II) and Gold(I) from Coordinated Isonitriles and their Catalytic Activity. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 352(17), 3001-3012. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000472>
18. Riedel, D., Wurm, T., Graf, K., Rudolph, M., Rominger, F., & Hashmi, A. S. K. (2015b). From Isonitriles to Unsaturated NHC Complexes of Gold, Palladium and Platinum. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 357(7), 1515-1523. <https://doi.org/10.1002/adsc.201401131>

19. Voutchkova, A. M., Appelhans, L. N., Chianese, A. R., & Crabtree, R. H. (2005). Disubstituted Imidazolium-2-Carboxylates as Efficient Precursors to N-Heterocyclic Carbene Complexes of Rh, Ru, Ir, and Pd. *Journal Of The American Chemical Society*, 127(50), 17624-17625. <https://doi.org/10.1021/ja056625k>
20. Ortiz, F. (2023). Síntesis de carbenos NHC de Ag(I) derivados de sales de imidazolio con propiedades fluorescentes. [Tesis de licenciatura]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. <http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/handle/231104/3164>
21. Garrison, J. C., & Youngs, W. J. (2005). Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application. *Chemical Reviews*, 105(11), 3978-4008. <https://doi.org/10.1021/cr050004s>

4. CAPÍTULO IV:

ACTVIDAD

ANTIBACTERIANA

4.1. Antecedentes

4.2. Evaluación biológica de los complejos NHC-metal

En los últimos años, el aumento de patógenos humanos resistentes a los agentes antibacterianos ha generado gran preocupación a nivel mundial. Este aumento de la resistencia antibacteriana y el uso indebido de antibióticos han llevado a la necesidad de desarrollar compuestos novedosos que tengan la capacidad de actuar como agentes antibacterianos con la posibilidad de nuevos mecanismos de acción [1]. En este sentido, los compuestos NHC de metales de transición han tenido un impacto significativo en la química organometálica debido a su facilidad de preparación, funcionalización y estabilidad [2]. Los sustituyentes en los átomos de nitrógeno de los NHC pueden modificarse fácilmente para sintetizar compuestos con las propiedades deseadas, es así que debido a estas propiedades tan especiales es que se han preparado complejos NHC metálicos como candidatos a fármacos basados en metales [3].

Por otro lado, se conoce que la plata (Ag^+) tiene propiedades antibacterianas y ha sido utilizada en ungüentos preparados para heridas desde la antigüedad [5], debido a que al unirse al ADN bacteriano inhibe muchos procesos de transporte importantes, como la captación de fosfato y succinato, y afecta negativamente la respiración celular [6, 7]. Se sabe que la tasa de eliminación bacteriana de la plata es directamente proporcional a su concentración [8, 9].

4.2.1. Mecanismo de acción de plata sobre las bacterias

Stephen y colaboradores recopilaron información de estudios *in vitro* de la actividad antibacteriana de una serie de complejos NHC de Ag(I) (Fig. 2) frente a las cepas bacterianas Gram-negativas *E. coli* y *P. aeruginosa* y Gram-positiva *S. aureus* [10]. Esta revisión recopila todos los informes que demuestran la potente actividad antibacteriana y antifúngica de los complejos de plata-NHC (acetato y haluros). Sin embargo, a pesar de la larga historia del uso antibacteriano de la plata, el mecanismo preciso de sus efectos bactericidas sigue siendo un misterio. Cabe mencionar que a pesar de existen varias publicaciones e invenciones de patentes que muestran bioactividades prometedoras de los complejos metálicos de NHC, los fármacos candidatos basados en estos complejos metálicos aún no se han comercializado. Es por eso que durante la última década la investigación prometedora sobre bioactividades contra diversos microorganismos sigue siendo tema de gran importancia [11].

A pesar de estos desafíos, y para intentar desarrollar agentes antimicrobianos superiores, muchos investigadores han optado por realizar manipulaciones estructurales en el núcleo NHC. Los anillos heterocíclicos (NHC) que contienen nitrógeno, como el imidazol y otros anillos similares, se están empleando debido a sus propiedades, que incluyen alta polaridad, capacidad de coordinación y puente de hidrógeno, lo que los hace adecuados para diversas aplicaciones biológicas, ya que pueden interactuar con una amplia gama de biomoléculas.[12] En consecuencia, se está investigando significativamente sobre los complejos de carbenos NHC que contienen Au(I), Ag(I) y Cu(I), ya que pueden funcionar como agentes antibacterianos o anticancerígenos con menor toxicidad [13]. Debido a las propiedades fisicoquímicas del oro, que incluyen altos potenciales redox [14], estabilidad química y solubilidad adecuada en condiciones fisiológicas, los complejos de oro(I) han atraído especial atención. A diferencia de otros fármacos como los basados en platino, como el cisplatino y sus derivados, se sabe que estos fármacos tienen efectos secundarios indeseables, como nefrotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad gastrointestinal y hematológica, entre otros, e incluso pueden generar resistencia a los fármacos [11].

Todo lo anterior ha llevado al establecimiento de compuestos tipo NHC-AgOAc como candidatos a fármacos, seguido de derivados del benzimidazol de los cuales se puede concluir que tanto los complejos NHC-Ag de imidazol como los de benzimidazol muestran una bioactividad similar [15]. Sin embargo, la adición de grupos funcionales a estas cadenas principales ha mostrado diferencias sustanciales en su bioactividad [16]. Hasta el momento, los grupos bencilo y los grupos voluminosos son los más efectivos. Además, otros grupos como cetonas [17], cumarinas, naftalimidias, triazol, acridina, morfolina, amidas quelantes, olefinas y otros grupos han mostrado un efecto moderado [10].

A partir del 2015 los carbenos NHC-Ag se han estudiado con fines biológicos y no por sus propiedades catalíticas, lo que ha proporcionado un amplio repositorio de más de 160 complejos NHC-plata reportados hasta 2020. Por ejemplo, Haque y colaboradores [18] describieron la síntesis de NHC-plata a partir de sales de *N*-bencilbencimidazolio sustituidas asimétricamente con grupos alquilo a partir de Ag₂O [19] y entre sus principales estudios se encuentra el análisis del efecto de los sustituyentes *N*-alquilo sobre la actividad antibacteriana. Esta se evaluó contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, y se encontró que los complejos NHC-plata con una cadena de alquílica grande (heptilo) eran más bioactivos, al promover la degradación del ADN en ausencia de un algún oxidante [19].

Asimismo, en estudios de MIC se ha descrito que en compuestos con átomos de flúor en su estructura se tiene una mayor inhibición [18], y que los complejos NHC-Ag han demostrado mayor actividad contra bacterias Gram-negativas [19]. Lo anterior demuestra que en general los compuestos de NHC-Ag muestran actividad antibacteriana que oscilan entre 8.0 y 128 g/mL en pruebas de MIC [20].

4.2.2. Antecedentes del método de difusión en disco: Kirby-Bauer

En 2025 Carpio y colaboradores [21] sintetizaron una serie de complejos, un dímero de plata (A), un monocarbena de oro (B) y un biscarbena de plata con un anión dicloroargentato (C) (figura 4.1, siendo evaluada la actividad antibacteriana de los compuestos in vitro mediante la técnica de Kirbi-Bauer frente a *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* *E. coli* y *S. typhi* con estreptomycin como estándar. Los resultados mostraron que todos los complejos presentan una actividad antibacteriana intermedia contra todas las cepas y, en general, mostraron la mayor actividad contra *E. faecalis*, *S. typhi*. y *P. aeruginosa* (tabla 4.1).

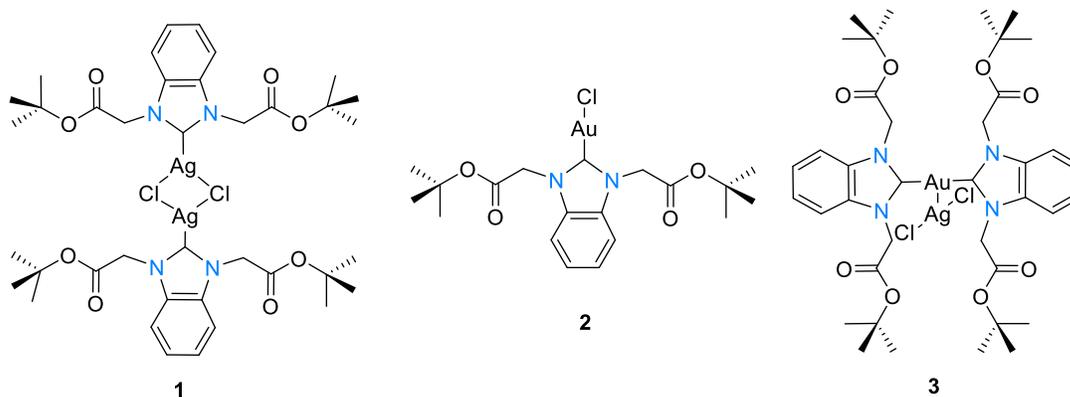


Figura 4.1. Carbenos de plata y oro con buena actividad antibacteriana.

Tabla 4.1. Actividad antibacteriana de los NHC A, B y C.

Compuesto	Volumen de prueba (mL)	Halos de inhibición, diámetro en mm					
		Bacterias Gram positivas			Bacterias Gram negativas		
		<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. typhi</i>
1	12	14 ± 0	12 ± 0	14 ± 1	12 ± 0	10 ± 0	14 ± 1
2	12	21 ± 0	10 ± 0	16 ± 0	8 ± 1	6 ± 0	14 ± 0
3	12	13 ± 1	12 ± 0	14 ± 0	14 ± 0	10 ± 1	14 ± 0

4.2.3. Antecedentes del método de concentración mínima inhibitoria (MIC)

Shahini y colaboradores [22] sintetizaron una serie de complejos mono y biscalcarbenicos NHC-Ag(I) sustituidos asimétricamente con *p*-nitrobencilo (figura 4.2) y estudiaron su actividad antibacteriana, empleando el método MIC contra las cepas *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *S. sonnei* y *S. typhi* con ampicilina como estándar. En este estudio se estableció que, en general, las sales de hexafluorofosfato no muestran actividad antibacteriana. Por otro lado, los complejos monos y bis NHC-plata(I) demuestran una prometedora actividad antibacteriana.

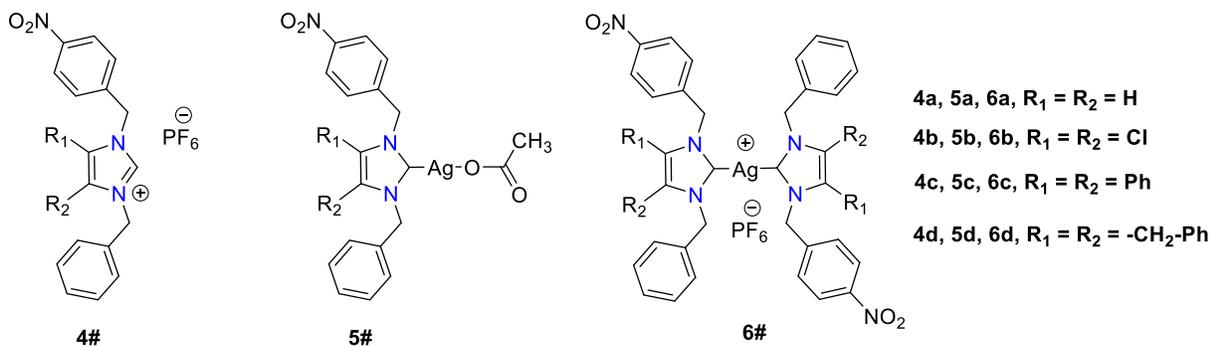


Figura 4.2. Sales y carbenos NHC de Ag(I) con actividad antibacteriana.

El complejo biscalcarbenico NHC-plata(I) (**6c**) presentó una excelente actividad antibacteriana contra *E. coli* a una concentración de 8 µg/mL. De igual manera, el complejo mono-NHC-plata(I) (**5d**) mostró una alta actividad contra *S. aureus* y *E. coli* a 8 µg/mL. En general, los complejos monos y bis NHC-plata(I) (**5a-d** y **6a-d**) mostraron una alta actividad antibacteriana contra *S. aureus*, actividad buena a moderada contra *E. coli* y *S. sonnei*, y actividad moderada a baja contra *B. subtilis* y *S. typhi* (figura 4.3).

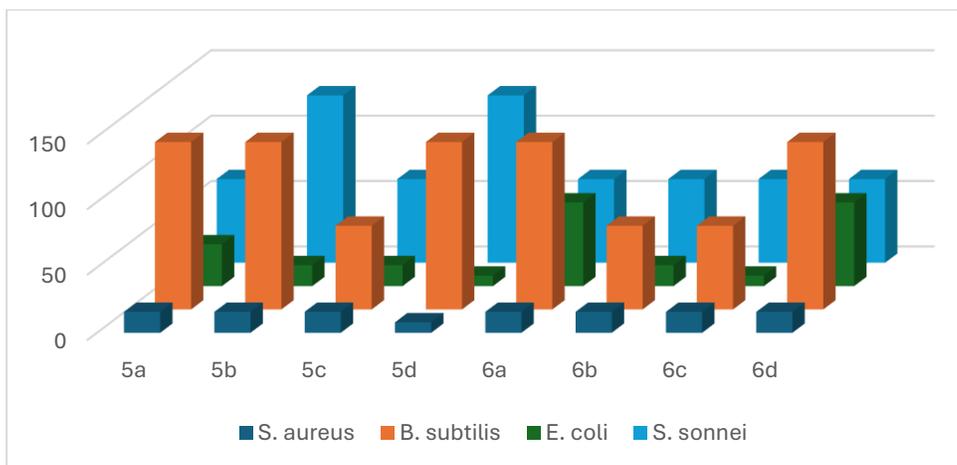


Figura 4.3. Gráfica de actividad antibacteriana medida utilizando el método MIC, dada en µg/mL

4.3. Metodología

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

4.3.1. Método de difusión en disco (Kirby-Bauer)

La actividad antibacteriana de los compuestos **M1a-(Cl)**, **M2a-(Br)**, **M2a-(NO₃)**, **M4a-(PF₆)**, **M5a-(BF₄)**, **M1b-(Cl)**, **M2b-(Br)**, **M3a-(NO₃)**, **M4b-(PF₆)** y **M5b-(BF₄)** se estudió empleando el método de difusión en disco: Kirby-Bauer, bajo la siguiente metodología.

100 µL de cultivo bacteriológico se sembró en agar soya tripticaseina, en donde se colocaron 6 discos de papel y un disco con el antibiótico estreptomomicina (S10), distribuidos en la caja Petri, sobre cada disco se inyectaron 3, 6, 9, y 12 µL de una solución madre de 800 µg/mL que contiene el correspondiente compuesto de interés, al igual que las muestras de estándar (DMSO) y la referencia del metal, el cual puede ser AgNO₃ o [AuCl{S(CH₃)₂}] preparadas en soluciones de 800 µg/mL (y se inyectan 6 µL), cada experimento se realizó por triplicado y se realizó en 4 bacterias, dos Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (S.a.), *Bacillus subtilis* (B.s.), y dos Gram-negativas: *Pseudomonas aeruginosa* (P.a.) y *Escherichia coli* (E.c.). Las cajas se incubaron por 48 h a 37 °C, obteniendo halos de inhibición que son medidos en milímetros, con el fin de reportar como resultado el promedio de los valores de los diámetros.

4.3.2. Método de concentración mínima inhibitoria (MIC)

Para la evaluación antibacteriana por el método de la concentración mínima inhibitoria (MIC), se llevó a cabo en caldo nutritivo soya tripticaseina, y se empleó 100 µL de cada cultivo bacteriológico, el cual se añadió al caldo soya tripticaseina dispuesto en tubos de ensayo y adicionalmente 100 µL de cada compuesto de la serie de Au(I). adicionalmente se prepararon muestras de referencia estándar, soluciones de 800 µg/mL AgNO₃ y [AuCl{S(CH₃)₂}] utilizadas para comparar la inhibición de los metales, cada experimento se hizo por triplicado y se preparó en 4 bacterias, dos Gram-positivas. *Staphylococcus aureus* (S.a.), *Bacillus subtilis* (B.s.), y dos Gram-negativas. *Pseudomonas aeruginosa* (P.a.) y *Escherichia coli* (E.c.). los tubos se incubaron por 24 h a 37 °C. Las pruebas se llevaron a cabo en 4.8 mL de caldo, seguido de los 100 µL de la bacteria ajustada a un McFarlane de 0.5, equivalente a 10⁸

UFC/mL. La evaluación de los resultados consiste en analizar la turbidez o transparencia de las soluciones, por lo que una solución transparente indica que el compuesto presenta inhibición a esa concentración, mientras que, si se observa turbia, indica crecimiento bacteriano, y que la concentración es insuficiente para inhibir, por lo que aún no se alcanza la MIC.

4.4. Resultados y discusión

4.4.1. Estudios de estabilidad

Es importante mencionar que la estabilidad de los complejos metálicos es crucial para la liberación lenta de iones M^+ , que se requiere en la prueba antibacteriana, por lo cual se llevaron a cabo estudios de estabilidad en DMSO, que es el medio utilizado para las pruebas biológicas y en donde todos los compuestos son solubles.

Para ello se hizo un seguimiento mediante espectroscopia de RMN de 1H utilizando DMSO- d_6 como disolvente, durante 14 días. Los compuestos **M2a-(Br)** de Ag(I) al **M5b-(BF₄)** de oro(I) no mostraron cambios notables durante el seguimiento. Según lo observado en los espectros, los compuestos permanecieron estables en este disolvente durante el período de prueba a temperatura ambiente y al aire, lo que indica que no se descompuso en estas condiciones. Sin embargo, el compuesto **M1a-(Cl)**, figura 4.5 presento descomposición durante el estudio, formando la sal correspondiente **M1-(Cl)**, esto se confirma al observar que entre 8 y 8.5 ppm se aprecia la creciente señal del protón H^2 en el espectro, por lo que se hizo un análisis detallado de las condiciones y se encontró que la descomposición es debido a la presencia de luz, ya que, si se encuentran en la oscuridad, incluso a temperatura de 37 °C, este no se descompone figura 4.6. La prueba realizada al compuesto **M4a-(PF₆)**, se muestra en la figura 4.4 como comparativa.

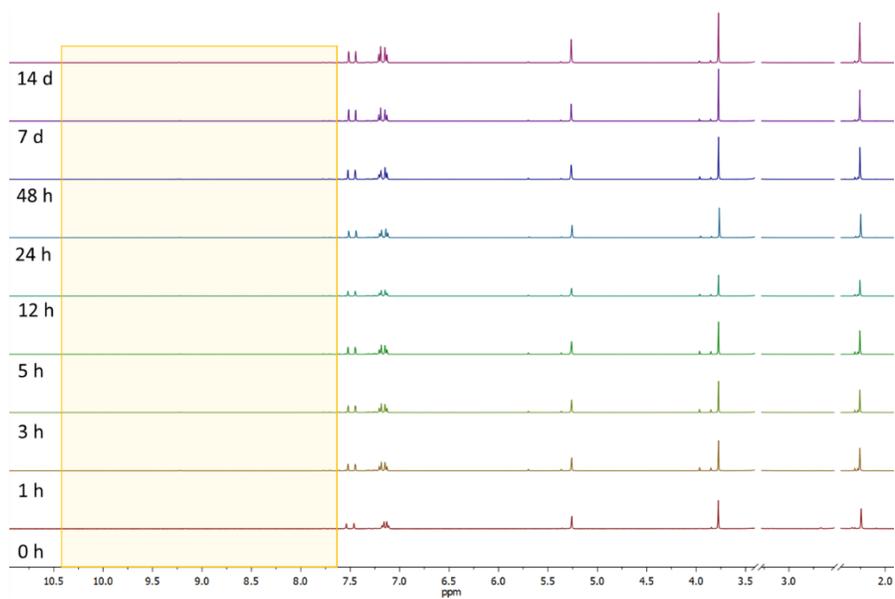


Figura 4.4. Prueba de estabilidad del complejo **M4a-(PF₆)** mediante RMN de ^1H en DMSO-d₆.

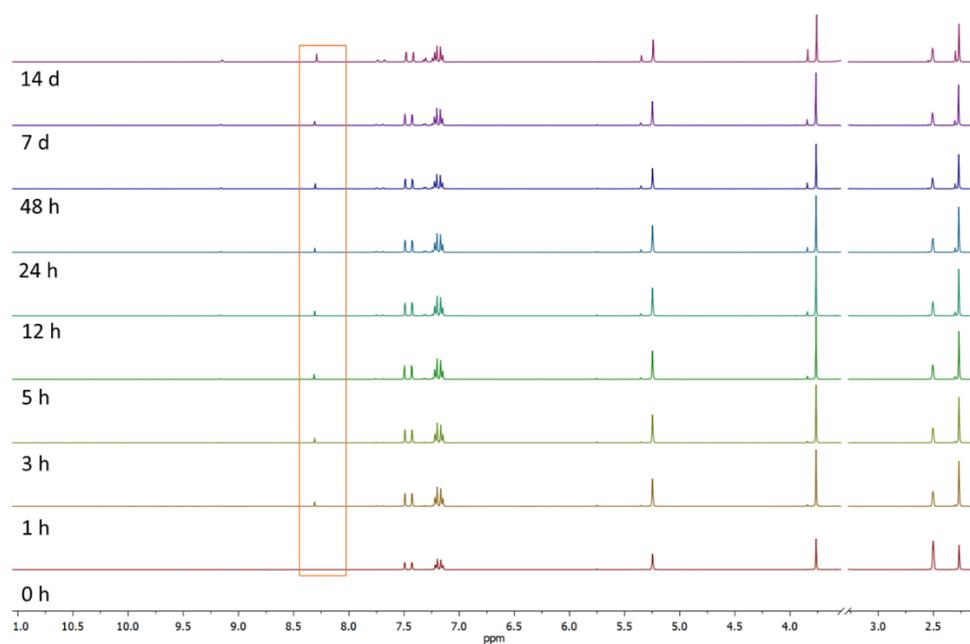


Figura 4.5. Prueba de estabilidad del complejo **M1a-(Cl)** mediante RMN de ^1H en DMSO-d₆ con luz.

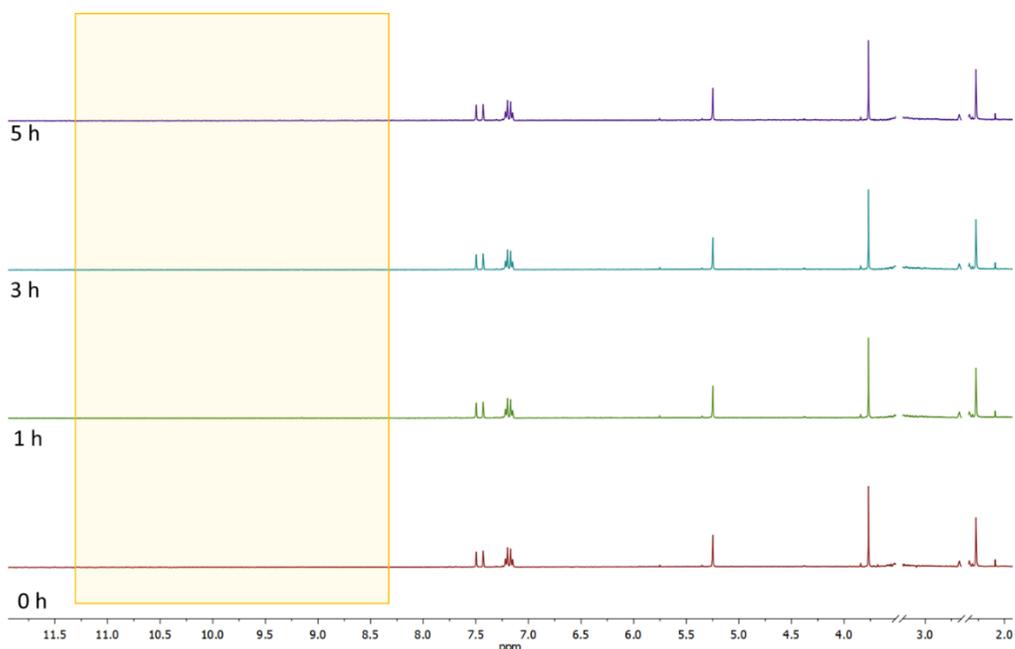


Figura 4.6. Prueba de estabilidad del complejo **M1a-(Cl)** mediante RMN de ^1H en DMSO-d_6 con ausencia de luz y a 37°C .

4.4.2. Análisis del estudio por Kirby-Bauer de los compuestos NHC de Ag(I) y NHC de Au(I)

Para los carbenos **M1a-(Cl)** y **M1b-(Cl)** los resultados de la prueba de Kirby-Bauer se muestran en la tabla 4.2, la actividad antibacteriana se midió en base al diámetro del halo de inhibición (mm), también se muestra el halo de inhibición del antibiótico (S10) y los controles de Au(I) y Ag(I) . Se puede observar que ambos compuestos presentan mejor actividad frente a bacterias Gram-positivas.

El complejo de plata **M1a-(Cl)** presenta una actividad moderada en el caso de *B. subtilis*, a partir de $12\ \mu\text{L}$, ligeramente mayor con un halo de inhibición 19 ± 1 mm que la del antibiótico de referencia de 18 ± 0 mm. Para el caso del complejo de oro **M1b-(Cl)** se puede observar que para *S. aureus* presenta halos de inhibición muy buenos de 21 ± 1 , 22 ± 1 y 25 ± 1 mm a partir de 6, 9 y $12\ \mu\text{L}$, mayores que el mostrado para el antibiótico 20 ± 0 mm. De igual forma presentó una excelente actividad frente a *B. subtilis* con halos de 22 ± 1 y 26 ± 1 mm a partir de 9 y $12\ \mu\text{L}$, mucho mayor que el del antibiótico.

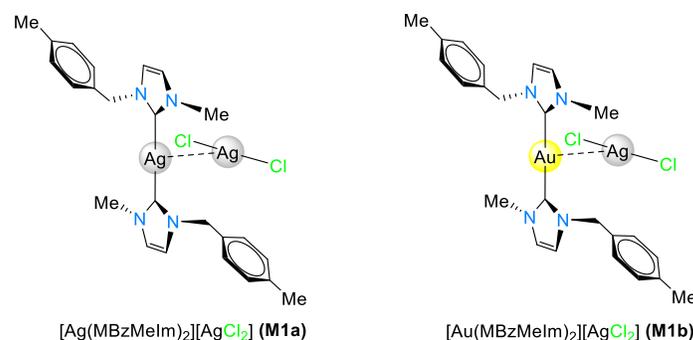


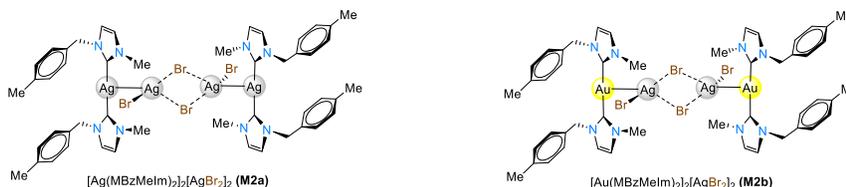
Tabla 4.2. Actividad antibacteriana de los NHC **M1a-(Cl)** y **M1b-(Cl)**.

Compuesto	Volumen de prueba (μL)	Metal (M) (μg)	Halos de inhibición, diámetro en mm			
			Bacterias Gram positivas		Bacterias Gram negativas	
			<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
M1a-(Cl)	3	1.57	10 ± 1	13 ± 1	8 ± 0	10 ± 1
	6	3.14	12 ± 0	13 ± 1	11 ± 1	13 ± 1
	9	4.71	14 ± 1	18 ± 1	13 ± 0	13 ± 0
	12	6.28	14 ± 1	19 ± 1	13 ± 0	16 ± 0
AgNO₃	6	12.2	10 ± 0	10 ± 0	10 ± 0	10 ± 0
M1b-(Cl)	3	2.26	18 ± 1	14 ± 1	10 ± 1	10 ± 1
	6	4.52	21 ± 1	16 ± 1	13 ± 0	13 ± 1
	9	6.77	22 ± 1	22 ± 1	14 ± 1	14 ± 1
	12	9.03	25 ± 1	26 ± 1	17 ± 0	17 ± 1
[AuCl{S(CH₃)₂}]	6	3.21	9 ± 0	9 ± 0	9 ± 1	9 ± 1
Estreptomicina (S10)	0	10	20 ± 0	18 ± 0	26 ± 0	18 ± 0
DMSO	6	-	-	-	-	-

La actividad antibacteriana de **M2a-(Br)** y **M2b-(Br)** se midió en base al halo de inhibición que se obtuvo para las concentraciones 3, 6, 9, y 12 μL, en la tabla 4.3 se muestran los diámetros (mm) para ambos compuestos, también se muestra el halo de inhibición del antibiótico (S10) y los controles de Au(I) y Ag(I). Nuevamente los resultados obtenidos de ambos biscalenos muestran una actividad de moderada a alta en ambas bacterias Gram-positivas.

Se puede observar que ambos compuestos presentan mejor actividad frente a bacterias Gram-positivas. El complejo de plata **M2a-(Br)** presenta una actividad moderada en el caso de *B. subtilis*, a partir de 12 μL, ligeramente menor (19±1 mm) al halo de inhibición que la del antibiótico de referencia de 20±0 mm. Para el caso del complejo de oro **M1b-(Br)** se puede observar que para *S. aureus* presenta halos de inhibición buenos de 20±1 y 21±1 mm a partir

de 9 y 12 μL , ligeramente mayores que el mostrado para el antibiótico 20 ± 0 mm. Sin embargo, no presentó una buena actividad frente a *B. subtilis*.



Esquema x. Síntesis de los NHC **M2a-(Br)** y **M2b-(Br)**.

Tabla 4.3. Actividad antibacteriana de los NHC **M2a-(Br)** y **M2b-(Br)**.

Compuesto	Volumen de prueba (μL)	Metal (M) (μg)	Halos de inhibición, diámetro en mm			
			Bacterias Gram positivas		Bacterias Gram negativas	
			<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
M2a-(Br)	3	0.17	10 ± 1	9 ± 0	8 ± 0	10 ± 1
	6	0.35	12 ± 1	13 ± 1	8 ± 0	11 ± 1
	9	0.52	15 ± 1	15 ± 1	9 ± 1	12 ± 1
	12	0.69	15 ± 1	17 ± 0	11 ± 1	13 ± 1
AgNO₃	6	12.2	10 ± 0	10 ± 0	10 ± 0	10 ± 0
M2b-(Br)	3	0.26	11 ± 1	10 ± 1	8 ± 1	7 ± 0
	6	0.51	16 ± 0	12 ± 0	10 ± 0	9 ± 0
	9	0.77	20 ± 1	15 ± 1	12 ± 1	10 ± 1
	12	1.02	21 ± 1	16 ± 0	15 ± 0	11 ± 1
[AuCl{S(CH₃)₂}]	6	3.21	9 ± 0	9 ± 0	9 ± 1	9 ± 1
Estreptomicina (S10)	0	10	20 ± 0	18 ± 0	26 ± 0	18 ± 0
DMSO	6	-	-	-	-	-

En la tabla 4.4, se muestran los halos de inhibición en (mm) para los compuestos **M3a-(NO₃)** y **M3b-(NO₃)**, donde la actividad antibacteriana se midió en base al diámetro del halo de inhibición (mm), también se muestra el halo de inhibición del antibiótico (S10) y los controles de Au(I) y Ag(I). de igual forma se puede observar que ambos compuestos presentan mejor actividad frente a bacterias Gram-positivas.

El complejo de plata **M3a-(NO₃)** presenta una actividad moderada en *B. subtilis* a partir de 12 μL , ligeramente menor, con un halo de inhibición 15 ± 0 mm que la del antibiótico de referencia de 18 ± 0 mm. Para el caso del complejo de oro **M3b-(NO₃)** se puede observar que para *S. aureus* presenta halos de inhibición muy buenos de 22 ± 0 , 24 ± 1 y 26 ± 0 mm a partir de 6, 9 y

12 μL , mayores que el mostrado para el antibiótico 20 ± 0 mm. Aun así, presentó una actividad moderada frente a *B. subtilis* con halos de 15 ± 1 y 16 ± 0 mm a partir de 9 y 12 μL , menores que el del antibiótico.

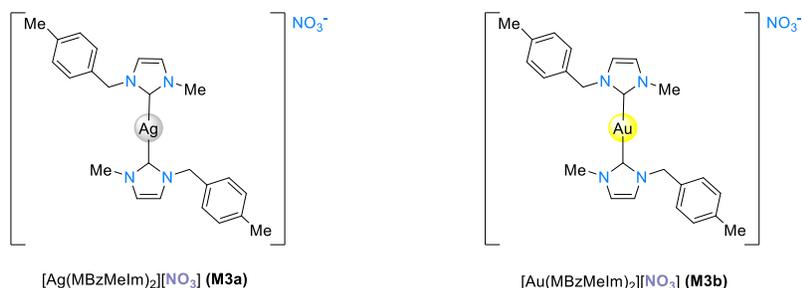


Tabla 4.4. Actividad antibacteriana de los NHC **M3a-(NO₃)** y **M3b-(NO₃)**.

Compuesto	Volumen de prueba (μL)	Metal (M) (μg)	Halos de inhibición, diámetro en mm			
			Bacterias Gram positivas		Bacterias Gram negativas	
			<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
M3a-(NO₃)	3	0.48	8 ± 0	9 ± 0	6 ± 1	6 ± 1
	6	0.95	9 ± 0	10 ± 0	8 ± 0	7 ± 0
	9	1.43	10 ± 0	13 ± 0	9 ± 1	9 ± 0
	12	1.91	11 ± 0	15 ± 0	10 ± 0	10 ± 0
AgNO₃	6	12.2	10 ± 0	10 ± 0	10 ± 0	10 ± 0
M3b-(NO₃)	3	0.75	18 ± 0	8 ± 0	9 ± 1	8 ± 0
	6	1.50	22 ± 0	11 ± 0	10 ± 1	9 ± 0
	9	2.25	24 ± 1	15 ± 1	12 ± 0	11 ± 0
	12	2.99	26 ± 0	16 ± 0	14 ± 1	13 ± 0
[AuCl{S(CH₃)₂}]	6	3.21	9 ± 0	9 ± 0	9 ± 1	9 ± 1
Estreptomocina (S10)	0	10	20 ± 0	18 ± 0	26 ± 0	18 ± 0
DMSO	6	-	-	-	-	-

En la tabla 4.5, se observan los resultados obtenidos para los compuestos de **PF₆**. El complejo de plata **M4a-(PF₆)** presenta una buena actividad en el caso de *B. subtilis*, a partir de 9 μL , con un halo de inhibición de 21 ± 0 mm ligeramente mayor que la del antibiótico de referencia de 18 ± 0 mm.

Para el caso del complejo de oro **M4b-(PF₆)** se puede observar que para *S. aureus* presenta halos de inhibición muy buenos de 21 ± 1 , 23 ± 1 , 26 ± 0 y 27 ± 1 mm a partir de 3, 6, 9 y 12 μL , mayores que el mostrado para el antibiótico 20 ± 0 mm. De igual forma presentó una excelente actividad frente a *B. subtilis* con halos de 22 ± 1 , 23 ± 1 y 29 ± 1 mm a partir de 6, 9 y 12 μL , mucho

mayor que el del antibiótico. Algo importante a destacar, es que este compuesto **M4a-(PF₆)** ha presentado uno de los halos más grandes de toda la serie de Ag(I) en una bacteria gram negativa (*E. coli*) con un halo de 16±0 mm, valor cercano al del antibiótico (18±0 mm).

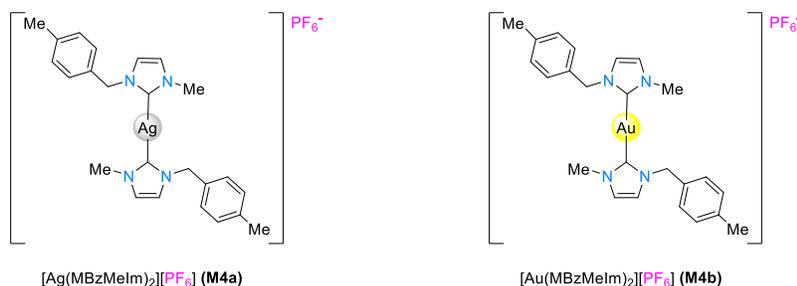


Tabla 4.5. Actividad antibacteriana de los NHC **M4a-(PF₆)** y **M4b-(PF₆)**.

Compuesto	Volumen de prueba (μL)	Metal (M) (μg)	Halos de inhibición, diámetro en mm			
			Bacterias Gram positivas		Bacterias Gram negativas	
			<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
M4a-(PF₆)	3	0.41	7 ± 1	14 ± 0	9 ± 1	11 ± 1
	6	0.83	10 ± 1	16 ± 1	11 ± 1	12 ± 1
	9	1.24	11 ± 0	18 ± 0	12 ± 1	15 ± 1
	12	1.66	13 ± 1	21 ± 0	12 ± 1	16 ± 0
AgNO₃	6	12.2	10 ± 0	10 ± 0	10 ± 0	10 ± 0
M4b-(PF₆)	3	0.66	21 ± 1	17 ± 1	8 ± 1	7 ± 1
	6	1.32	23 ± 1	22 ± 1	10 ± 1	9 ± 0
	9	1.99	26 ± 0	23 ± 1	11 ± 0	10 ± 1
	12	2.65	27 ± 1	29 ± 1	12 ± 0	11 ± 1
[AuCl{S(CH₃)₂}]	6	3.21	9 ± 0	9 ± 0	9 ± 1	9 ± 1
Estreptomycin (S10)	0	10	20 ± 0	18 ± 0	26 ± 0	18 ± 0
DMSO	6	-	-	-	-	-

La actividad antibacteriana de los compuestos **M5a-(BF₄)** y **M5b-(BF₄)** se muestran en la tabla 4.6. El complejo de plata **M5a-(BF₄)** presenta una buena actividad en el caso de *B. subtilis*, a partir de 12 μL, con un halo de inhibición de 18±1 mm similar a la del antibiótico de referencia de 18±0 mm. Para el caso del complejo de oro **M5b-(BF₄)** presenta una excelente actividad antibacteriana en ambas bacterias Gram-negativas, se puede observar que para *S. aureus* presenta halos de inhibición muy buenos de 22±0, 24±0, 26±0 y 29±1 mm a partir de 3, 6, 9 y 12 μL, siendo este el valor de mayor diámetro de la serie, valor mayor que el mostrado para el antibiótico que es de 20±0 mm. De igual forma presentó una excelente actividad frente a *B.*

subtilis con halos de 21±1, 22±1, 24±0 y 26±0 mm a partir de 3, 6, 9 y 12 µL, mucho mayor que la del antibiótico.

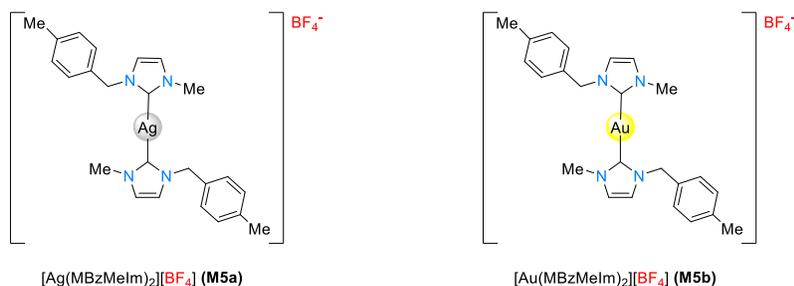


Tabla 4.6. Actividad antibacteriana de los NHC **M5a-(BF₄)** y **M5b-(BF₄)**.

Compuesto	Volumen de prueba (µL)	Metal (M) (µg)	Halos de inhibición, diámetro en mm			
			Bacterias Gram positivas		Bacterias Gram negativas	
			<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
M5a-(BF₄)	3	0.46	7 ± 0	6 ± 1	8 ± 1	7 ± 1
	6	0.91	9 ± 0	15 ± 1	9 ± 0	8 ± 0
	9	1.37	10 ± 1	16 ± 1	11 ± 1	8 ± 1
	12	1.83	11 ± 0	18 ± 1	13 ± 0	11 ± 1
AgNO₃	6	12.2	10 ± 0	10 ± 0	10 ± 0	10 ± 0
M5b-(BF₄)	3	0.46	22 ± 1	21 ± 1	10 ± 0	8 ± 0
	6	0.91	24 ± 0	22 ± 1	12 ± 0	9 ± 0
	9	1.37	26 ± 0	24 ± 0	17 ± 1	10 ± 0
	12	1.83	29 ± 0	26 ± 0	18 ± 0	11 ± 0
[AuCl{S(CH₃)₂}]	6	3.21	9 ± 0	9 ± 0	9 ± 1	9 ± 1
Estreptomycin (S10)	0	10	20 ± 0	18 ± 0	26 ± 0	18 ± 0
DMSO	6	-	-	-	-	-

4.4.3. Análisis del estudio por MIC de los compuestos NHC de Ag(I) y NHC de Au(I)

Para cada uno de los compuestos se realizaron dos experimentos, en el primero se utilizaron concentraciones de 200, 400, 600 y 800 µg/mL, una vez terminado el primer experimento, se observa el rango de inhibición para realizar una segunda serie de concentraciones, por ejemplo, el compuesto **M3b-(NO₃)** presentó inhibición entre 400 y 600 µg/mL, por lo que el segundo experimento para dicho compuesto utilizó concentraciones de 450, 500 y 550 µg/mL. En la tabla 7 se observan los resultados obtenidos, en donde se puede observar que la mejor actividad inhibitoria a menor concentración en su mayoría es para los NHC de Ag(I) teniendo

un rango de 150 µg/mL para **M3a-(NO₃)** a 100 µg/mL para **M1b-(Cl)**, **M4a-(PF₆)** y **M5a-(BF₄)**, mientras que para las especies de Au(I) **M4a-(PF₆)** y **M5a-(BF₄)** presentan inhibición a una concentración de 50 µg/mL y el mayor valor de 600 µg/mL para **M3b-(NO₃)**, todos estos datos pertenecen a la cepa de *B. subtilis*, para las bacterias Gram-negativas la concentración mínima es de 450 µg/mL en *P. aeruginosa*, para **M1a-(Cl)**.

Tabla 7. Concentración Mínima Inhibitoria de los compuestos de la serie **M#a** de Ag(I) y **M#b** de Au(I).

Compuesto	Bacterias Gram-positivo		Bacterias Gram-negativo	
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
M1a-(Cl)	450	0-50	450	900
M2a-(Br)	400	100	850	1000
M3a-(NO₃)	600	150	600	1000<
M4a-(PF₆)	1000	0-50	1000	1000
M5a-(BF₄)	900	0-50	850	850
M1b-(Cl)	100	400	650	1000
M2b-(Br)	150	150	1000<	1000<
M3b-(NO₃)	450	600	750	950
M4b-(PF₆)	850	0-50	600	1000<
M5b-(BF₄)	850	0-50	500	1000<

4.5. Conclusiones

Los compuestos, **M1a-(Cl)**, **M2a-(Br)**, **M3a-(NO₃)**, **M4a-(PF₆)**, **M5a-(BF₄)**, **M1b-(Cl)**, **M2b-(Br)**, **M3b-(NO₃)**, **M4b-(PF₆)** y **M5b-(BF₄)**, fueron analizados por los métodos MIC y Kirby-Bauer frente a 4 diferentes cepas bacteriológicas, observando que los carbenos NHC de Au(I) presentan una mejor inhibición, entre los cuales destacan **M4b-(PF₆)** y **M5b-(BF₄)** en *B. subtilis* y *S. aureus*, mientras que en los carbenos NHC de plata, la mejor inhibición la presento **M4b-(PF₆)** en *B. subtilis*.

El método MIC muestra resultados similares a los reportados en Kirby-Bauer, los complejos NHC con contraiones **Cl**, **PF₆** y **BF₄** presentan las concentraciones más bajas necesarias para inhibir, teniendo valores por debajo de los 50 µg/mL, por lo que los compuestos con estos contraiones mostraron mayor efectividad antibacteriana, específicamente en Gram-negativas.

El compuesto **M1b-(Cl)** de acuerdo con los seguimientos de estabilidad presenta descomposición en solución, sin embargo, solo sucede en presencia de luz, ya que si este es cubierto puede permanecer estable en solución por más tiempo, incluso a temperaturas de 37 °C que es a la cual se llevan a cabo la incubación en las pruebas antibacterianas.

4.6. Referencias

1. Cheng, C., Chen, D., Song, H., & Tang, L. (2012). Synthesis and catalytic activity of N-heterocyclic carbene silver complexes derived from 1-[2-(pyrazol-1-yl)phenyl]imidazole. *Journal Of Organometallic Chemistry*, 726, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.12.008>
2. Üstün, E., Çelebi, M. S., Ayvaz, M. Ç., & Şahin, N. (2021). PEPPSI complexes as potential prodrugs: enzyme inhibition, antioxidant activity, electrochemical characterization, molecular docking analysis. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 76(5-6), 219-227. <https://doi.org/10.1515/znc-2020-0295>
3. Hammer, B. K., & Bassler, B. L. (2003). Quorum sensing controls biofilm formation in *Vibrio cholerae*. *Molecular Microbiology*, 50(1), 101-104. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03688.x>
4. Solano, C., Echeverz, M., & Lasa, I. (2014). Biofilm dispersion and quorum sensing. *Current Opinion In Microbiology*, 18, 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.02.008>
5. Kascatan-Nebioglu, A., Panzner, M. J., Tessier, C. A., Cannon, C. L., & Youngs, W. J. (2006). N-Heterocyclic carbene–silver complexes: A new class of antibiotics. *Coordination Chemistry Reviews*, 251(5-6), 884-895. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.019>
6. Kim, M. H., Choi, W., Kang, H. O., Lee, J. S., Kang, B. S., Kim, K., Derewenda, Z. S., Oh, T., Lee, C. H., & Lee, J. (2005). The molecular structure and catalytic mechanism of a quorum-quenching N-acyl-L-homoserine lactone hydrolase. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 102(49), 17606-17611. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504996102>
7. Lohman, J. R., Olson, A. C., & Remington, S. J. (2008). Atomic resolution structures of *Escherichia coli* and *Bacillus anthracis* malate synthase A: Comparison with isoform G and implications for structure-based drug discovery. *Protein Science*, 17(11), 1935-1945. <https://doi.org/10.1110/ps.036269.108>
8. Özdemir, İ., Çiftçi, O., Evren, E., Gürbüz, N., Kaloğlu, N., Türkmen, N. B., Yaşar, Ş., Üstün, E., Hamdi, N., Mansour, L., & Özdemir, İ. (2020). Synthesis, characterization and antitumor properties of novel silver(I) and gold(I) N-heterocyclic carbene complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 506, 119530. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119530>
9. Kascatan-Nebioglu, A., Melaiye, A., Hindi, K., Durmus, S., Panzner, M. J., Hogue, L. A., Mallett, R. J., Hovis, C. E., Coughenour, M., Crosby, S. D., Milsted, A., Ely, D. L., Tessier, C. A., Cannon, C. L., & Youngs, W. J. (2006). Synthesis from Caffeine of a Mixed N-Heterocyclic Carbene–Silver Acetate Complex Active against Resistant Respiratory

- Pathogens. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 49(23), 6811-6818.
<https://doi.org/10.1021/jm060711t>
10. Isbel, S. R., Patil, S. A., & Bugarin, A. (2023). NHCs silver complexes as potential antimicrobial agents. *Inorganica Chimica Acta*, 563, 121899.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121899>
 11. Paprocka, R., Wiese-Szadkowska, M., Janciauskiene, S., Kosmalski, T., Kulik, M., & Helmin-Basa, A. (2021). Latest developments in metal complexes as anticancer agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 452, 214307. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214307>
 12. Sharma, P., LaRosa, C., Antwi, J., Govindarajan, R., & Werbovetz, K. A. (2021). Imidazoles as Potential Anticancer Agents: An Update on Recent Studies. *Molecules*, 26(14), 4213.
<https://doi.org/10.3390/molecules26144213>
 13. Moreno-Alcántar, G., Picchetti, P., & Casini, A. (2023). Gold Complexes in Anticancer Therapy: From New Design Principles to Particle-Based Delivery Systems. *Angewandte Chemie International Edition*, 62(22). <https://doi.org/10.1002/anie.202218000>
 14. Benavides, M. (2024). Structural and vibrational spectroscopic analysis of two AU(I) – NHC carbene complexes potential anticancer agents with intramolecular aurophilic interactions: A DFT study. *Results In Chemistry*, 8, 101607.
<https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101607>
 15. Achar, G., Shahini, C., Patil, S. A., Matecki, J. G., Pan, S., Lan, A., Chen, X., & Budagumpi, S. (2018). Sterically modulated silver(I) complexes of coumarin substituted benzimidazol–2–ylidenes: Synthesis, crystal structures and evaluation of their antimicrobial and antitumor cancer potentials. *Journal Of Inorganic Biochemistry*, 183, 43-57.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.02.012>
 16. Atli, D. D., & Aksu, D. (2023). Air stable N-heterocyclic carbene silver complexes: synthesis, characterization, and antibacterial activity. *Journal Of Coordination Chemistry*, 76(11-12), 1497-1506. <https://doi.org/10.1080/00958972.2023.2251077>
 17. O'Beirne, C., Alhamad, N. F., Ma, Q., Müller-Bunz, H., Kavanagh, K., Butler, G., Zhu, X., & Tacke, M. (2019). Synthesis, structures and antimicrobial activity of novel NHC*- and PH3P-Ag(I)-Benzoate derivatives. *Inorganica Chimica Acta*, 486, 294-303.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.10.057>
 18. Asekunowo, P. O., Haque, R. A., & Razali, M. R. (2014). Sterically modulated silver(I) complexes of n-benzyl-substituted n-heterocyclic carbenes: synthesis, crystal structures and bioactivity. *Transition Metal Chemistry*, 40(1), 79-88. <https://doi.org/10.1007/s11243-014-9892-z>

19. Shahini, C., Achar, G., Budagumpi, S., Tacke, M., & Patil, S. A. (2017). Synthesis, structural investigation and antibacterial studies of non-symmetrically P-nitrobenzyl substituted benzimidazole n-heterocyclic carbene-silver(I) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 466, 432-441. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.06.072>
20. Shahini, C., Achar, G., Budagumpi, S., Tacke, M., & Patil, S. A. (2017). Non-symmetrically P -Nitrobenzyl-substituted N -Heterocyclic carbene-silver(I) complexes as metallopharmaceutical agents. *Applied Organometallic Chemistry*, 31(12), e3819. <https://doi.org/10.1002/aoc.3819>
21. Carpio-Granillo, M., Sánchez-Cabrera, G., Zuno-Cruz, F. J., Coronel-Olivares, C., Andrade-López, N., Martínez-Otero, D., Triana-Cruz, L., & Rosales-Hoz, M. J. (2024). Synthesis, structural determination, and antibacterial studies of Silver(I) and Gold(I) benzimidazolylidene complexes with N-tert-butylacetyl fragments. *Journal Of Molecular Structure*, 140822. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140822>
22. Shahini, C. R., Achar, G., Budagumpi, S., Tacke, M., & Patil, S. A. (2017). Non-symmetrically p-nitrobenzyl-substituted N-heterocyclic carbene-silver(I) complexes as metallopharmaceutical agents. *Applied Organometallic Chemistry*, 31(12). <https://doi.org/10.1002/aoc.3819>

5. CAPÍTULO V:

PARTE

EXPERIMENTAL

5.1. *Materiales y reactivos*

Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte empleando técnicas de Schlenk. El material utilizado se secó previamente a una temperatura de 110°C aproximadamente durante 12 h para favorecer condiciones anhidras.

Los disolventes utilizados fueron: CH₂Cl₂, hexano, THF y acetona, se secaron y purificaron a partir de la metodología establecida [1]. Tanto el CH₂Cl₂ como el THF se secaron con hojuelas de sodio metálico, y la acetona se secó con carbonato de potasio. Algunos disolventes como tolueno, benceno y acetato de etilo anhidrido son grado reactivo marca Aldrich.

5.2. *Equipos*

Todos los productos de reacción se caracterizaron a partir de técnicas de espectroscopía como infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y difracción de rayos X de monocristal (DRX).

El equipo utilizado para los espectros de infrarrojo de los compuestos **M1-(Cl)**, **M2-(Br)** **M3-(NO₃)**, **M4-(PF₆)**, **M5-(BF₄)**, **M1a-(Cl)**, **M2a-(Br)** **M3a-(NO₃)**, **M4a-(PF₆)**, **M5a-(BF₄)**, **M1b-(Cl)**, **M2b-(Br)**, **M3b-(NO₃)**, **M4b-(PF₆)** y **M5b-(BF₄)**. se obtuvieron en un espectrómetro GX Perkin Elmer FT-IR system. Los estudios de resonancia magnética nuclear se realizaron en un equipo Bruker 400 MHz, para los núcleos ¹H (400 MHz) y ¹³C (100 MHz) y se utilizó CDCl₃ y DMSO-d₆.

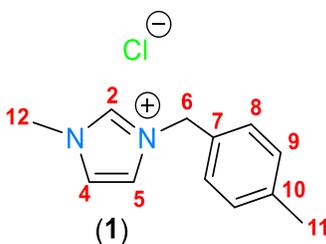
Los datos de difracción de rayos X de monocristal para el compuesto **M1a-(Cl)** fueron colectados en un difractómetro Bruker D8 Venture utilizando una radiación MoK α ($\lambda=0.71073$ Å). Los datos se analizaron mediante el software Bruker APEX3 [2]. Se aplicó un método de corrección de absorción semiempírico (SADABS) [3]. La estructura se resolvió mediante métodos directos, y se refinó mediante procedimientos de mínimos cuadrados en procedimientos F² utilizando el paquete SHELX-2014-7 [4]. Los programas cristalográficos se utilizaron bajo el paquete WINGX [6]. Para **M3-(NO₃)**, **M4-(PF₆)**, **M5-(BF₄)**, **M2a-(Br)**, **M4a-(PF₆)**, **M2b(Br)** y **M4b-(PF₆)** los datos fueron recolectados en un difractómetro Oxford Diffraction CCD Gemini con radiación de Mo-K α monocromática con grafito, los datos se integraron, escalaron, ordenaron y promediaron mediante el paquete de software CrysAlis. La estructura de resolución con el programa de soluciones de estructura SHELXT [5] utilizando métodos directos y se refinó con el paquete de refinamiento SHELXL [7] mediante la minimización de mínimos cuadrados con Olex [8].

5.3. Metodología

5.3.1. Síntesis de las sales {MBzMelm}Cl (M1) y {MBzMelm}Br (M2).

La síntesis de M1, se realizó partiendo de los descrito en la literatura [9]. Mediante la siguiente metodología se prepararon a las sales M1 y M2, en un matraz Schlenk de 50 mL provisto de un agitador magnético se hizo reaccionar al 1-metilimidazol con el correspondiente halogenuro de alquilo en relación 1:1, a reflujo en 4 mL de THF con agitación durante 24 h. Al término del tiempo de reacción se evaporó a vacío.

5.3.2. Síntesis de {MBzMelm}Cl (M1).



1 g (1.2 mmol) de 1-metilimidazol y 2.38 mL (1.8 mmol) de 1-(clorometil)-4-metilbenceno se hicieron reaccionar con una estequiometría 1:1.5. Se obtuvo un líquido viscoso correspondiente al cloruro de 3-(4-metilbencil)-1-metil-1H-imidazol-3-ilo {MBzMelm}Cl (M1) con un rendimiento del 97%.

Peso molecular: 222.632 g/mol

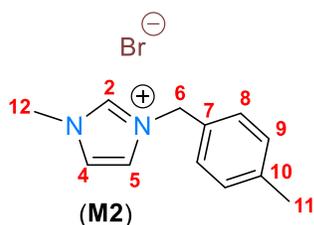
Datos espectroscópicos

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.65 (1H, H², s), 7.40 (1H, H⁴, s), 7.79 (1H, H⁵, s), 7.39 (2H, H_A⁸, AB, ³J=7.95), 7.18 (2H, H_B⁹, AB, ³J=7.95), 5.45 (2H, H⁶, s), 3.87 (1H, H¹², s), 2.26 (1H, H¹¹, s).

RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 138.1(C¹⁰), 136.6 (C²), 132.1 (C⁷), 129.4 (C⁹), 128.5 (C⁸), 123.8 (C⁴), 122.1 (C⁵), 51.4 (C⁶), 35.8 (C¹²), 20.7 (C¹¹).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3080-3030 (m, st, C-H_{ar}), 2963 (m, st, C-H), 1558 (m, st, C=N), 1449 (m, st, C=C y C=N), 1147 (f, st, C-N), 759 (f, δ, C=C y C=N).

5.3.3. Síntesis de {MBzMelm}Br (M2).



0.02 g (0.024 mmol) de 1-metilimidazol y 0.44 mL (0.024 mmol) de 1-(bromometil)-4-metilbenceno se hicieron reaccionar. Se obtuvo un líquido viscoso color amarillo el cual se lavó con THF (3 x 3 mL) y se evaporó para obtener al bromuro de 3-(4-metilbencil)-1-metil-1H-imidazol-3-io {MBzMelm}Br (**M2**) con un rendimiento del 79%.

Peso molecular: 267.090 g/mol

Datos espectroscópicos

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.42 (1H, H², s), 7.84 (1H, H⁴, s), 7.76 (1H, H⁴, s), 7.37 (2H, H_A⁸, AB, ³J= 7.89), 7.20 (2H, H_B⁹, AB, ³J=7.89), 5.43 (2H, H⁶, s), 3.86 (1H, H¹², s), 2.29 (1H, H¹¹, s).

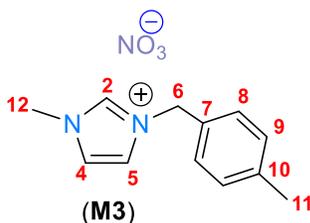
RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 138.1(C¹⁰), 136.4 (C²), 131.9 (C⁷), 129.4 (C⁹), 128.4 (C⁸), 123.8 (C⁴), 122.1 (C⁵), 51.4 (C⁶), 35.8 (C¹²), 20.6 (C¹¹).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3080 (m, st, C-H_{ar}), 3013 (m, st, C-H), 1564 (m, st, C=N), 1447 (m, st, C=C y C=N), 1163 (f, st, C=N⁺), 762 (f, δ, C=C y C=N).

5.4. Síntesis general de las sales {MBzMelm}NO₃ (M3), {MBzMelm}PF₆ (M4) y {MBzMelm}BF₄ (M5).

La síntesis de **M3** a **M5**, se realizó en un matraz balón de 100 mL provisto de un agitador magnético se hizo reaccionar a {MBzMelm}Cl (**M1**) con la correspondiente sal inorgánica, a temperatura ambiente con agitación. Al término del tiempo de reacción, el producto resultante se percoló con celita y se evaporó a vacío.

5.4.1. Síntesis de {MBzMelm}NO₃ (M3).



0.5 g (0.089 mmol) de {MBzMelm}Cl (M1) y 0.20 gr (0.089 mmol) de nitrato de plata. Se hicieron reaccionar en 3mL de agua, obteniendo un líquido viscoso incoloro el cual se lavó con THF (3 x 3 mL) y se evaporó con calor, para obtener {MBzMelm}NO₃ (M3) con un rendimiento del 87 %.

Peso molecular: 249.190 g/mol

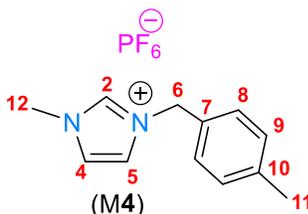
Datos espectroscópicos

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.28 (1H, H², s), 7.78 (2H, H⁵, s), 7.71 (1H, H⁴, s), 7.78 (2H, H_A^B, AB, ³J=7.82), 7.33 (2H, H_B⁹, AB, ³J=7.82), 5.37 (2H, H⁶, s), 3.85 (1H, H¹², s), 2.29 (1H, H¹¹, s).

RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 138.1 (C¹⁰), 136.6 (C²), 131.8 (C⁷), 129.4 (C⁹), 128.3 (C⁸), 123.9 (C⁴), 122.2 (C⁵), 51.6 (C⁶), 35.8 (C¹²), 20.6 (C¹¹).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3091 (m, st, C-H_{ar}), 2946 (m, st, C-H), 1570 (m, st, C=N), 1364 (m, st, C=C y C=N), 1163 (f, st, C=N⁺), 756 (f, δ, C=C y C=N), 1300-1350 (vs, St, N-O).

5.4.2. Síntesis de {MBzMelm}PF₆ (M4).



0.1 g (0.04 mmol) de {MBzMelm}Cl (M1) y 0.09 gr (0.04 mmol) de hexafluorofosfato de potasio se hicieron reaccionar en una estequiometría 1:1 en agua, obteniendo un sólido de color blanco el cual se lavó con tolueno (3 x 3 mL) y se evaporó, para obtener {MBzMelm}PF₆ (M4) con un rendimiento del 74%.

Peso molecular: 332.148 g/mol

Punto de fusión: 206-207 °C

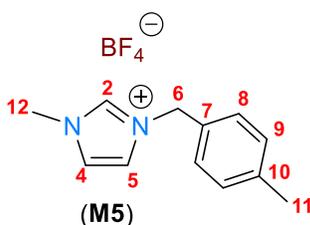
Datos espectroscópicos

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.15 (1H, H², s), 7.75 (1H, H⁴, s), 7.69 (1H, H⁵, s), 7.31 (2H, H_A^B, AB, ³J=8.03), 7.23 (2H, H_B⁹, AB, ³J=8.03), 5.35 (2H, H⁶, s), 3.84 (1H, H¹², s), 2.30 (1H, H¹¹, s).

RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 138.2 (C¹⁰), 135.5 (C²), 131.8 (C⁷), 128.3 (C⁹), 129.5 (C⁸), 122.2 (C⁴), 123.9 (C⁵), 51.7 (C⁶), 35.8 (C¹²), 20.7 (C¹¹).

IR (Csl) ν (cm⁻¹): 3102 (m, st, C-H_{ar}), 2941 (m, st, C-H), 1565 (m, st, C=N), 1436 (m, st, C=C-N), 1163 (f, st, C=N⁺), 840 (f, δ, C=C-N), 746 (m, St, P-F).

5.4.3. Síntesis de {MBzMelm}BF₄ (M5).



0.1 g (0.04 mmol) de {MBzMelm}Cl (M1) y 0.09 gr (0.04 mmol) de hexafluorofosfato de potasio se hicieron reaccionar en una estequiometría 1:1.2 en MeOH, obteniendo un sólido de color blanco el cual se lavó con tolueno (6 x 2 mL) y se evaporó, para obtener {MBzMelm}BF₄ (M5) con un rendimiento del 48%.

Peso molecular: 273.988 g/mol

Punto de fusión: 186-187 °C

Datos espectroscópicos

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.14 (1H, H², s), 7.76 (1H, H⁴, s), 7.73 (1H, H⁵, s), 7.32 (2H, H_A^B, AB, ³J=7.95), 7.23 (2H, H_B⁹, AB, ³J=7.95), 5.35 (2H, H⁶, s), 3.84 (1H, H¹², s), 2.30 (1H, H¹¹, s).

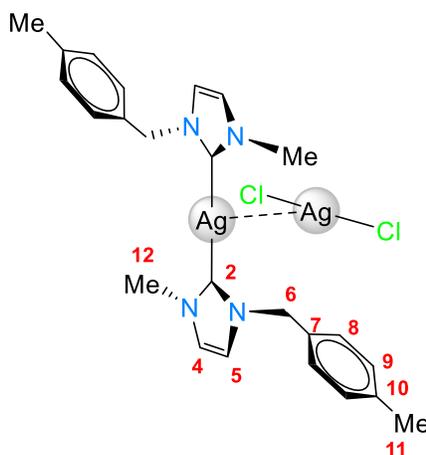
RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 138.2 (C¹⁰), 136.5 (C²), 131.7 (C⁷), 129.5 (C⁹), 128.3 (C⁸), 123.9 (C⁴), 122.2 (C⁵), 51.7 (C⁶), 35.8 (C¹²), 20.6 (C¹¹).

IR (Csl) ν (cm⁻¹): 3158 (m, st, C-H_{ar}), 3113 (m, st, C-H), 1563 (m, st, C=N), 1453 (m, st, C=C-N), 1163 (f, st, C=N⁺), 762 (f, δ, C=C-N), 1024 (mf, st, B-F).

5.5. Síntesis general de los carbenos $[Ag(MBzMelmil)_2][AgCl_2]$ (M1a), $[Ag(MBzMelmil)_2][AgBr_2]$ (M2a) y $[Ag(MBzMelmil)_2][NO_3]$ (M3a).

Mediante la siguiente metodología se prepararon los carbenos NHC de Ag(I) **M1a-(Cl)**, **M2a-(Br)** y **M3a-(NO₃)**, en un matraz balón de 100 mL provisto de un agitador magnético se hizo reaccionar al óxido de plata con la correspondiente sal de imidazolio en una estequiometría 1:2, a reflujo en 5 mL de CH₂Cl₂ con agitación durante 24 h. Al término del tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío.

5.5.1. Síntesis de $[Ag(MBzMelmil)_2][AgCl_2]$ (M1a).



0.05 g (0.011 mmol) de **M1-(Cl)** y 0.096 g (0.024 mmol) de Ag₂O se hicieron reaccionar en una estequiometría 2:1, a 60 °C. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío obteniendo un sólido incoloro cristalino con un rendimiento del 70% correspondiente al dicloroargentato de bis{3-(4-metilbencil)-1-metilimidazolil}plata(I) (**M1a**).

Peso molecular: 661.012 g/mol

Punto de fusión: 140-141 °C

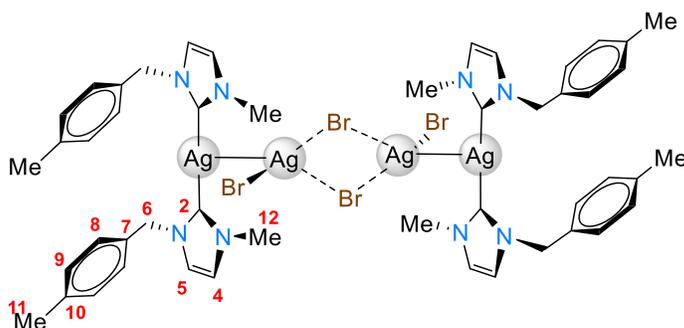
Datos espectroscópicos

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.15 (1H, H_B⁴, AB, ³J=8.28), 7.13 (1H, H_A⁵, AB, ³J=8.28), 6.95 (2H, H_A⁸, AB, ³J=1.77), 6.90 (2H, H_B⁹, AB, ³J=1.77), 5.20 (2H, H⁶, s), 3.82 (1H, H¹², s), 2.33 (1H, H¹¹, s).

RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 180.3 (C²), 138.5 (C¹⁰), 132.1 (C⁷), 129.9 (C⁹), 128.0 (C⁸), 122.6 (C⁴), 121.2 (C⁵), 55.6 (C⁶), 38.9 (C¹²), 21.2 (C¹¹).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3080-3030 (m, st, C-H_{ar}), 1561 (m, st, C=N), 1456 (m, st, C=C-N), 1227 (f, st, C-N), 750 (f, δ, C=C y C=N).

5.5.2. Síntesis de $[\text{Ag}(\text{MBzMelmil})_2]_2 [\text{AgBr}_2]_2$ (**M2a**).



0.05 g (0.018 mmol) de **M2-(Br)** y 0.021 g (0.009 mmol) de Ag_2O se hicieron reaccionar en una estequiometría 2:1, a reflujo. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío obteniendo un sólido incoloro cristalino con un rendimiento del 40% correspondiente al bromodiargentato de di{bis[3-(4-metilbencil)-1-metilimidazolil]plata(I)} (**M2a**).

Peso molecular: 1499.84 g/mol

Punto de fusión: 168-169 °C

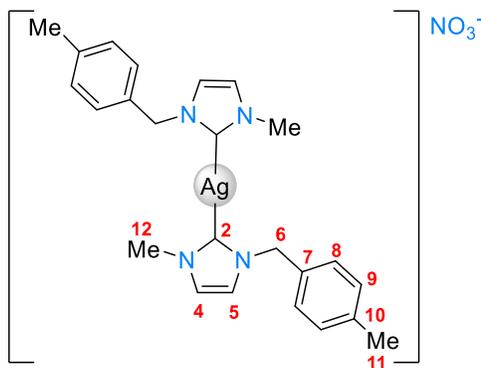
Datos espectroscópicos

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 7.37 (2H, H^{8-9} , s), 7.07 (1H, H_A^5 , AB, $^3J=1.71$), 7.02 (1H, H_B^4 , AB, $^3J=1.71$), 5.33 (2H, H^6 , s), 3.95 (1H, H^{12} , s), 2.44 (1H, H^{11} , s).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 182.0 (C^2), 138.7 (C^{10}), 132.6 (C^7), 129.9 (C^9), 128.0 (C^8), 122.6 (C^4), 121.1 (C^5), 55.6 (C^6), 39.0 (C^{12}), 21.3 (C^{11}).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3097 (m, st, C- H_{ar}), 1564 (m, st, C=N), 1460 (m, st, C=C y C=N), 753 (f, δ , C=C y C=N).

5.5.3. Síntesis de $[\text{Ag}(\text{MBzMelmil})_2][\text{NO}_3]$ (**M3a**).



0.05 g (0.011 mmol) de **M3-(NO₃)** y 0.096 g (0.024 mmol) de Ag₂O se hicieron reaccionar en una estequiometría 2:1, a reflujo. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío obteniendo un sólido incoloro cristalino con un rendimiento del 96% correspondiente al nitrato de bis{3-(4-metilbencil)-1-metilimidazolil}plata(I) (**M3a**).

Peso molecular: 542.384 g/mol

Punto de fusión: 139-140 °C

Datos espectroscópicos

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.11 (1H, H⁵, AB), 7.09 (2H, H_A⁸, AB, ³J=8.28), 7.07 (1H, H⁴, AB, ³J=8.28), 7.04 (2H, H_B⁹, AB), 5.16 (2H, H⁶, s), 3.82 (1H, H¹², s), 2.27 (1H, H¹¹, s).

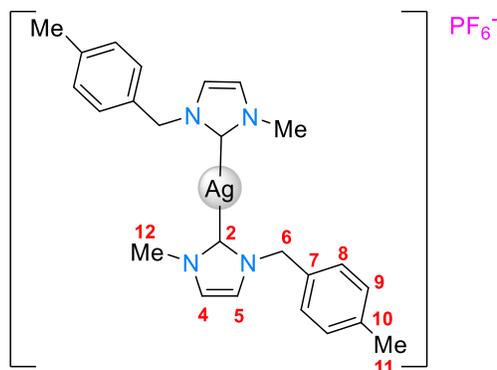
RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 181.2 (C²), 138.4 (C¹⁰), 133.2 (C⁷), 129.8 (C⁹), 121.7 (C⁸), 123.0 (C⁴), 122.0 (C⁵), 55.2 (C⁶), 38.9 (C¹²), 21.2 (C¹¹).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3106 (m, st, C-H_{ar}), 1566 (m, st, C=N), 1459 (m, st, C=C=N), 738 (f, δ, C=C-N), 1335 (vs, St, N-O).

5.6. Síntesis general de los carbenos [Ag(MBzMelmil)₂][PF₆] (**M4a**) y [Ag(MBzMelm)₂][BF₄] (**M5a**).

Mediante la siguiente metodología se prepararon los carbenos NHC de Ag(I) **M4a-(PF₆)**, y **M5a-(BF₄)**, en un matraz balón de 100 mL provisto de un agitador magnético se hizo reaccionar al compuesto **M1a-(Cl)** con la correspondiente sal inorgánica en una estequiometría 1:1, a reflujo en 5 mL de CH₂Cl₂ con agitación durante 24 h. Al término del tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío.

5.6.1. Síntesis de [Ag(MBzMelm)₂][PF₆] (**M4a**).



0.1 g (0.011 mmol) de **M1-(Cl)** y 0.096 g (0.044 mmol) de hexafluorofosfato de potasio se hicieron reaccionar a temperatura ambiente. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la

solución se percoló con celita y se evaporó a vacío obteniendo un sólido blanco con un rendimiento del 84% correspondiente al hexafluorofosfato de bis{3-(4-metilbencil)-1-metilimidazolil}plata(I) (**M4a**).

Peso molecular: 627.204 g/mol

Punto de fusión: 175-176 °C

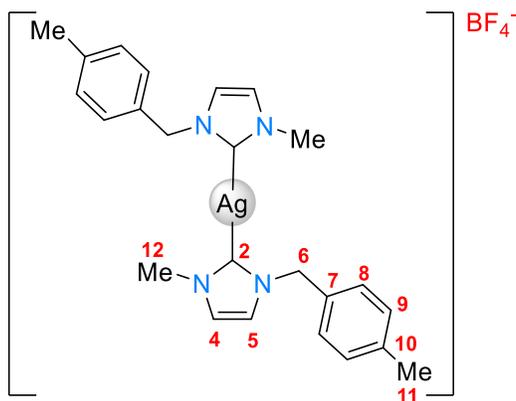
Datos espectroscópicos

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.10 (2H, H_A⁸, ³J=8.19), 7.07 (2H, H_B⁹, AB, ³J=8.19), 7.00 (1H, H_A⁵, AB, ³J=1.71), 6.93 (1H, H_B⁴, AB, ³J=1.71), 5.29 (2H, H⁶, s), 3.87 (1H, H¹², s), 2.27 (1H, H¹¹, s).

RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 183.5 (C²), 138.1 (C¹⁰), 133.5 (C⁷), 129.6 (C⁹), 127.8 (C⁸), 121.3 (C⁴), 122.3 (C⁵), 55.1 (C⁶), 39.1 (C¹²), 21.1 (C¹¹).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3148 (m, st, C-H_{ar}), 1564 (m, st, C=N), 1464 (m, st, C=C=N), 844 (f, δ, C=C-N), 750 (m, St, P-F).

5.6.2. Síntesis de [Ag(MBzMelmil)₂][BF₄] (**M5a**)



0.1 g (0.011 mmol) de **M1-(Cl)** y 0.049 g (0.049 mmol) de tetrafluoroborato de sodio se hicieron reaccionar a temperatura ambiente. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío obteniendo un sólido blanco con un rendimiento del 94%. correspondiente al tetrafluoroborato de bis{3-(4-metilbencil)-1-metilimidazolil}plata(I) (**M5a**).

Peso molecular: 569.044 g/mol

Punto de fusión: 144-145 °C

Datos espectroscópicos

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 7.10 (2H, H_A^9 , AB, $^3J=8.07$), 7.08 (1H, H_A^4 , AB, $^3J=1.72$), 7.06 (2H, H_B^8 , AB, $^3J=8.07$), 7.01 (1H, H_B^5 , AB, $^3J=1.72$), 5.14 (2H, H^6 , s), 3.82 (1H, H^{12} , s), 2.28 (1H, H^{11} , s).

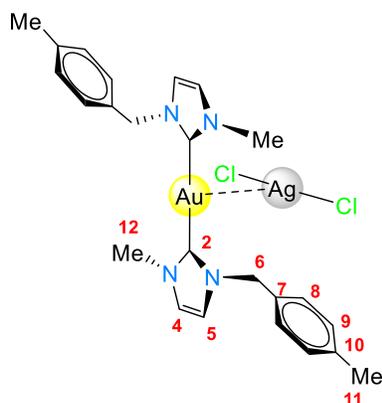
RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 181.1 (C^2), 138.5 (C^{10}), 133.2 (C^7), 129.8 (C^9), 127.7 (C^8), 123.0 (C^4), 122.0 (C^5), 55.2 (C^6), 39.0 (C^{12}), 21.6 (C^{11}).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3158 (m, st, C- H_{ar}), 1575 (m, st, C=N), 1467 (m, st, C=C=N), 844 (f, δ , C=C-N), 756 (m, St, B-F).

5.7. Síntesis general de los carbenos $[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{AgCl}_2]$ (**M1b**) a $[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{BF}_4]$ (**M5b**).

Mediante la siguiente metodología se prepararon los carbenos NHC de Au(I) **M1b-(Cl)**, **M2b-(Br)**, **M3b-(NO₃)**, **M4b-(PF₆)**, y **M5b-(BF₄)**, en un matraz balón de 100 mL provisto de un agitador magnético se hizo reaccionar al $[\text{AuCl}\{\text{S}(\text{CH}_3)_2\}]$ con el correspondiente carbeno NHC-Ag(I), a 0 °C en 5 mL de CH_2Cl_2 con agitación durante 5 h. Al término del tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío.

5.7.1. Síntesis de $[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{AgCl}_2]$ (**M1b**).



0.05 g (0.007 mmol) de **M1a-(Cl)** y 0.022 g (0.007 mmol) de $[\text{AuCl}\{\text{S}(\text{CH}_3)_2\}]$ se hicieron reaccionar con una estequiometría 1:1. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío obteniendo un sólido blanco con un rendimiento del 80% correspondiente al dicloroargentato de bis{3-(4-metilbencil)-1-metilimidazolil}oro(I) (**M1b**).

Peso molecular: 748.280 g/mol

Punto de fusión: 136-137 °C

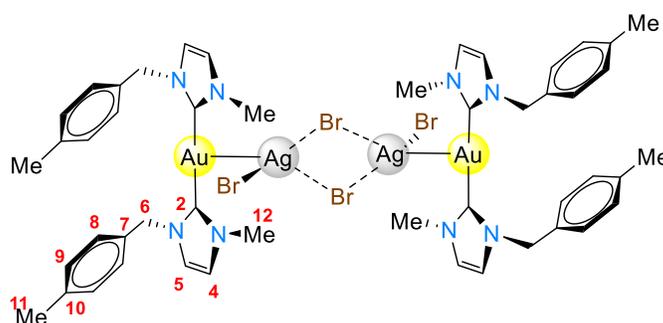
Datos espectroscópicos

RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.17 (1H, H_A⁵, AB, ³J=1.91), 7.13 (2H, H_A⁹, AB, ³J=8.49), 7.11 (2H, H_B⁸, AB, ³J=8.49), 7.04 (1H, H_B⁴, AB, J=1.91), 5.33 (2H, H⁶, s), 3.94 (1H, H¹², s), 2.29 (1H, H¹¹, s).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 184.1 (C²), 138.5 (C¹⁰), 132.8 (C⁷), 129.8 (C⁹), 127.7 (C⁸), 123.3 (C⁴), 121.8 (C⁵), 54.7 (C⁶), 38.6 (C¹²), 21.3 (C¹¹).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3100-3030 (m, st, C-H_{ar}), 1557 (m, st, C=N), 1469 (m, st, C=C=N), 733 (f, δ , C=C-N).

5.7.2. Síntesis de [Au(MBzMelmil)₂]₂ [AgBr₂]₂ (M2b).



00.05 g (0.003 mmol) de **M2a-(Br)** y 0.019 g (0.006 mmol) de [AuCl[S(CH₃)₂]] se hicieron reaccionar con una estequiometría 1:2. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío obteniendo un sólido blanco con un rendimiento del 92% correspondiente al tetrabromodiargentato de di{bis{3-(4-metilbencil)-1-metilimidazolil}oro(I)} (**M2b**).

Peso molecular: 1678.04 g/mol

Punto de fusión: 186-187 °C

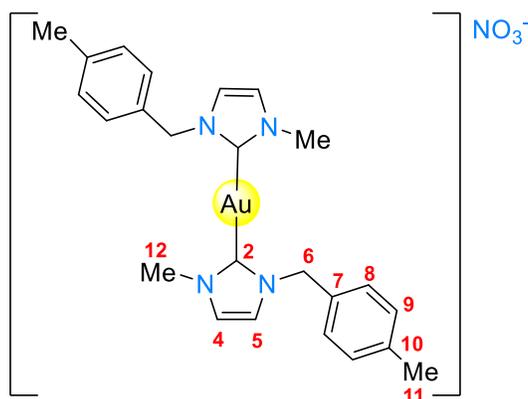
Datos espectroscópicos

RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.22 (1H, H_A⁵, ³J=1.71), 7.15 (1H, H_B⁴, AB, ³J=1.71), 6.10 (2H, H⁸⁻⁹, s), 5.28 (2H, H⁶, s), 3.91 (1H, H¹², s), 2.28 (1H, H¹¹, s).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 184.1 (C²), 138.6 (C¹⁰), 132.7 (C⁷), 129.8 (C⁹), 127.6 (C⁸), 123.5 (C⁴), 122.0 (C⁵), 54.6 (C⁶), 38.6 (C¹²), 21.3 (C¹¹).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3111 (m, st, C-H_{ar}), 1568 (m, st, C=N), 1474 (m, st, C=C=N), 756 (f, δ , C=C-N).

5.7.3. Síntesis de $[\text{Ag}(\text{MBzMelmil})_2][\text{NO}_3]$ (**M3b**).



0.04 g (0.006 mmol) de **M3a-(NO₃)** y 0.018 g (0.006 mmol) de $[\text{AuCl}\{\text{S}(\text{CH}_3)_2\}]$, se hicieron reaccionar con una estequiometría 1:1. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío obteniendo un sólido blanco con un rendimiento del 89% correspondiente al nitrato de bis{3-(4-metilbencil)-1-metilimidazolil}oro(I) (**M3b**).

Peso molecular: 652.116 g/mol

Punto de fusión: 181-182 °C

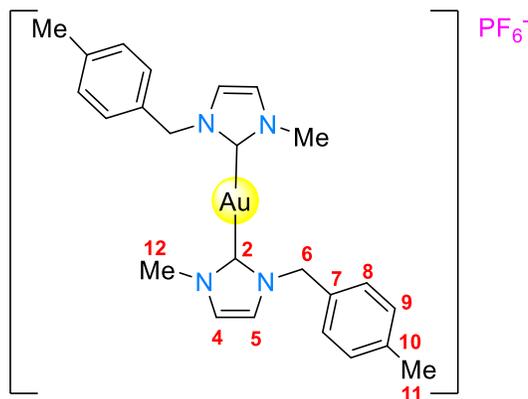
Datos espectroscópicos

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.15 (1H, H_A⁵, ³J=1.8) 7.11 (2H, H⁸⁻⁹, s), 7.01 (1H, H_B⁴, AB, ³J=1.8), 5.22 (2H, H⁶, s), 3.90 (1H, H¹², s), 2.30 (1H, H¹¹, s).

RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 184.1 (C²), 138.5 (C¹⁰), 132.6 (C⁷), 129.7 (C⁹), 127.5 (C⁸), 123.3 (C⁴), 121.7 (C⁵), 54.4 (C⁶), 38.2 (C¹²), 21.1 (C¹¹).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3119 (m, st, C-H_{ar}), 1574 (m, st, C=N), 1475 (m, st, C=C=N), 750 (f, δ, C=C-N), 1346 (vs, St, N-O).

5.7.4. Síntesis de $[\text{Au}(\text{MBzMelmil})_2][\text{PF}_6]$ (**M4b**).



0.02 g (0.003 mmol) de **M4a-(PF₆)** y 0.009 g (0.003 mmol) de [AuCl{S(CH₃)₂}] se hicieron reaccionar con una estequiometría 1:1. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío obteniendo un sólido blanco con un rendimiento del 82% correspondiente al hexafluorofosfato de bis{3-(4-metilbencil)-1-metilimidazolil}oro(I) (**M4b**).

Peso molecular: 716.304 g/mol

Punto de fusión: 175-176 °C

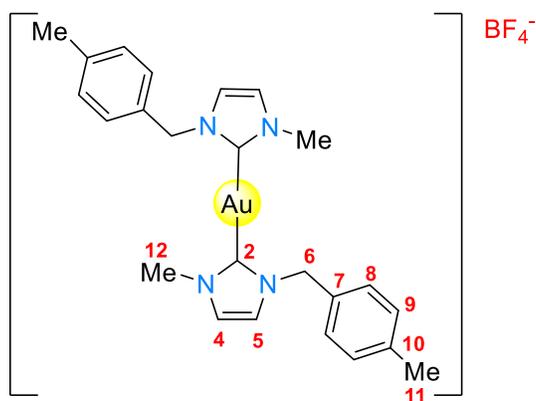
Datos espectroscópicos

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.14 (1H, H_A⁵, ³J=1.86) 7.10 (2H, H⁸⁻⁹, s), 7.04 (1H, H_B⁴, AB, 1.86), 5.29 (2H, H⁶, s), 3.85 (1H, H¹², s), 2.29 (1H, H¹¹, s).

RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 184.2 (C²), 138.5 (C¹⁰), 132.7 (C⁷), 129.8 (C⁹), 127.6 (C⁸), 123.4 (C⁴), 121.9 (C⁵), 54.4 (C⁶), 38.2 (C¹²), 21.2 (C¹¹).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3164 (m, st, C-H_{ar}), 1574 (m, st, C=N), 1463 (m, st, C=C=N), 738 (f, δ, C=C-N), 829 (m, St, P-F).

5.7.1. Síntesis de [Au(MBzMelmil)₂][BF₄] (**M5b**).



0.05 g (0.008 mmol) de **M5a-(BF₄)** y 0.025 g (0.008 mmol) de [AuCl{S(CH₃)₂}] se hicieron reaccionar con una estequiometría 1:1. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló con celita y se evaporó a vacío obteniendo un sólido blanco con un rendimiento del 72 % correspondiente al tetrafluoroborato de bis{3-(4-metilbencil)-1-metilimidazolil}oro(I) (**M5b**).

Peso molecular: 658.144 g/mol

Punto de fusión: 184-185 °C

Datos espectroscópicos

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.12 (2H, H_A⁹, AB, ³J=8.37), 7.10 (2H, H_B⁸, AB, ³J=8.37), 7.06 (1H, H_A⁵, AB, ³J=1.71), 6.99 (1H, H_B⁴, AB, ³J=1.71), 5.23 (2H, H⁶, s), 3.87 (1H, H¹², s), 2.30 (1H, H¹¹, s).

RMN ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 184.3 (C²), 138.7 (C¹⁰), 132.0 (C⁷), 129.8 (C⁹), 127.6 (C⁸), 123.2 (C⁴), 121.8 (C⁵), 54.6 (C⁶), 38.2 (C¹²), 21.2 (C¹¹).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3140 (m, st, C-H_{ar}), 1568 (m, st, C=N), 1469 (m, st, C=C=N), 756(f, δ, C=C-N), 1054 (m, St, B-F).

5.8. Referencias

- 1.- Perrin, D. R., Armarego, W. L. F. & Perrin, D. R. (1980). Purification of Laboratory Chemicals. *Elsevier Gezondheidszorg*.
- 2.- Bruker, (2015a). APEX3 (Version 2016.1). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- 3.- Bruker, (2015b). SAINT (version 8.27B). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA
- 4.- Bruker; (2015c). SADABS (version 2012/1). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- 5.- Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography*, 64(1), 112-122. doi: 10.1107/s0108767307043930.
- 6.- Farrugia, L.J. (1999). WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography *Journal of Applied Crystallography*, 32, 837. doi.org/10.1107/S0021889899006020.
- 7.- Kim H., Kim H., Kim K., Lee E. (2019). *Inorg. Chem.* 58, 6619-6627.
- 8.- Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. and Puschmann, H. (2009) OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *Journal of Applied Crystallography*, 42, 339-341.
- 9.- Ortiz, F. (2023). Síntesis de carbenos NHC de Ag(I) derivados de sales de imidazolio con propiedades fluorescentes. [Tesis de licenciatura]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. <http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/handle/231104/3164>

6. CAPÍTULO VI: ANEXOS

Espectros 2D de RMN

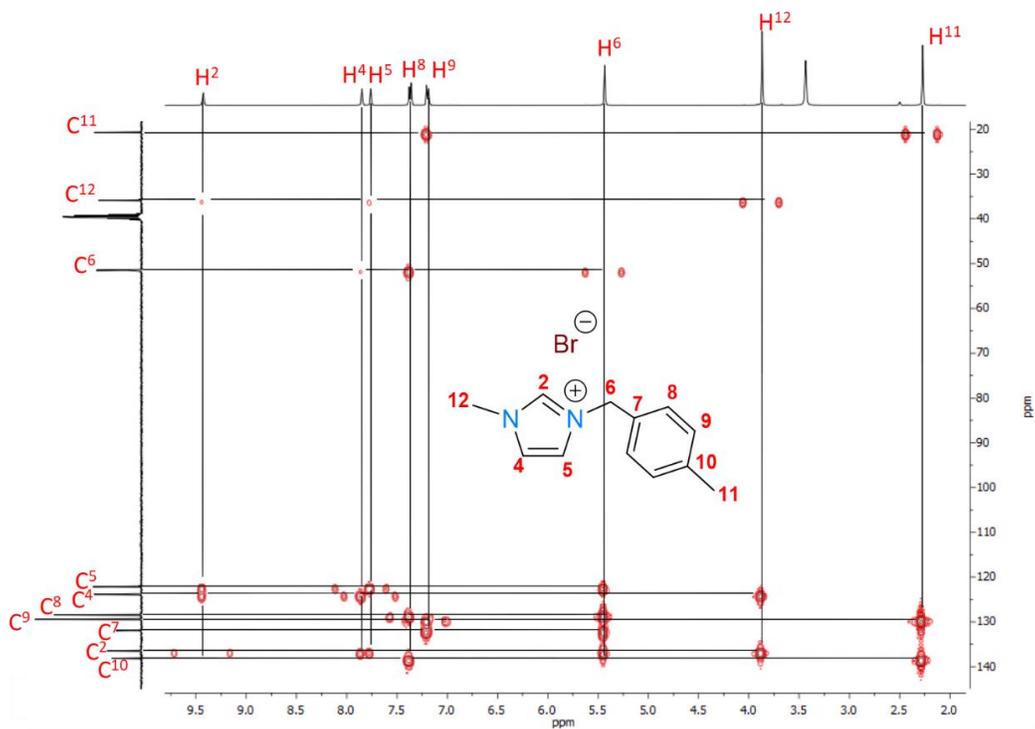


Figura 1. gHMBC de **M2-(Br)** en DMSO a t. a.

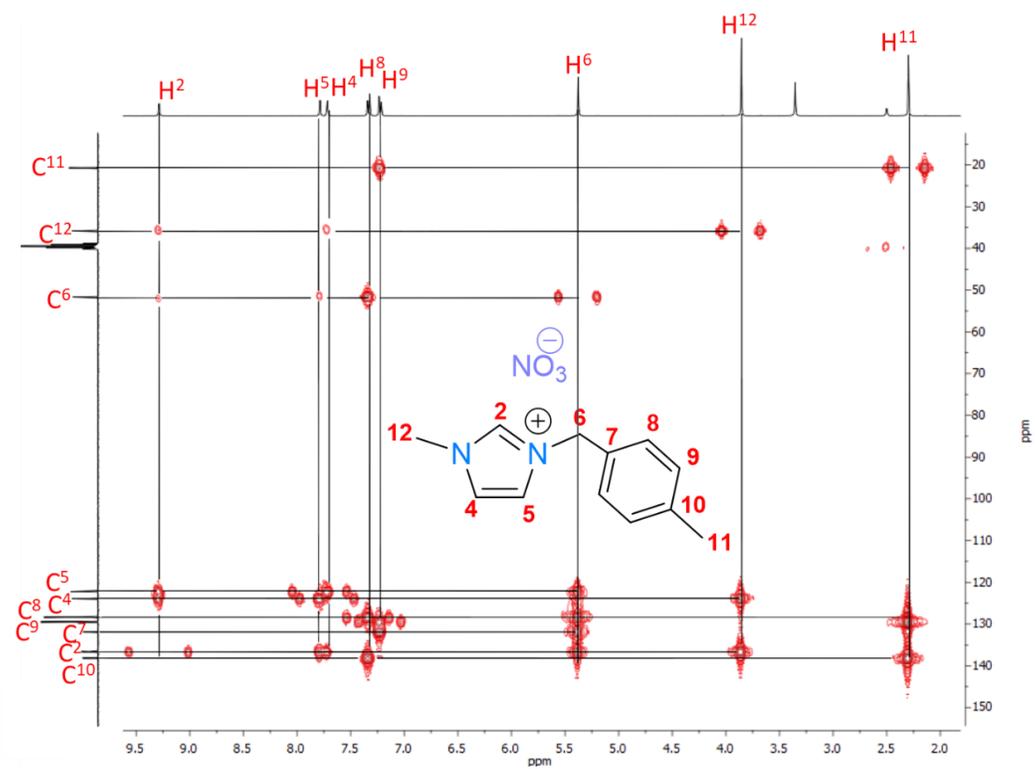


Figura 2. gHMBC de **M3-(NO₃)** en DMSO a t. a.

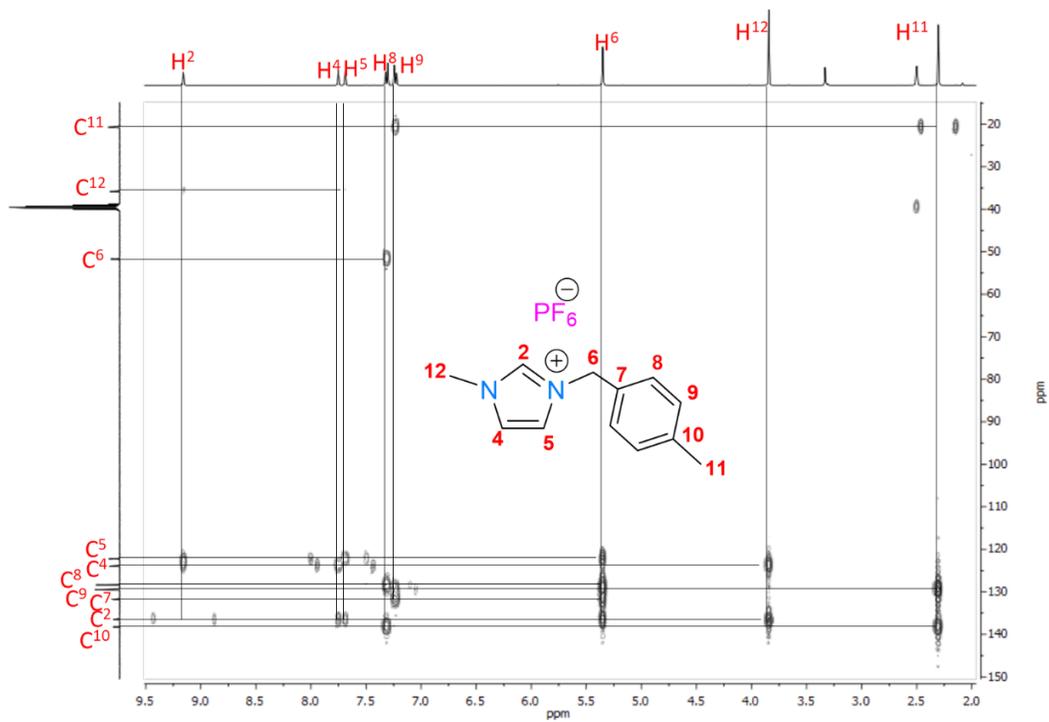


Figura 3. gHMBC de M4-(PF₆) en DMSO a t. a.

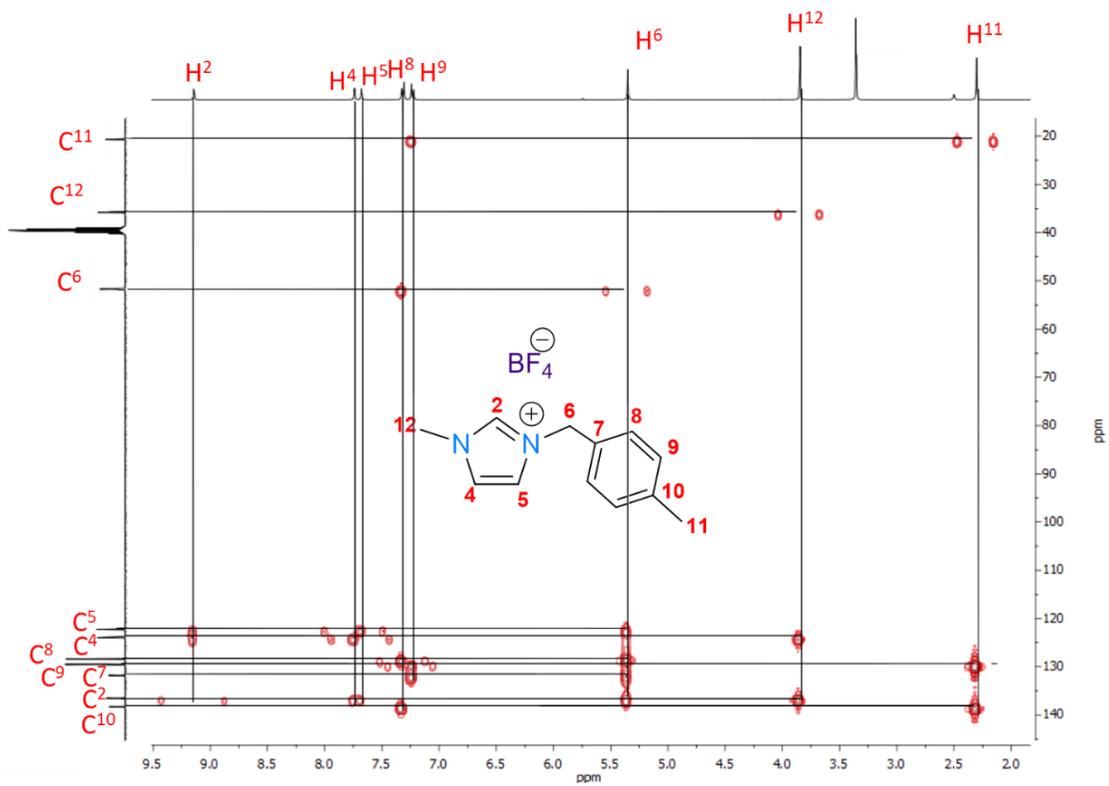


Figura 4. gHMBC de M5-(BF₄) en DMSO a t. a.

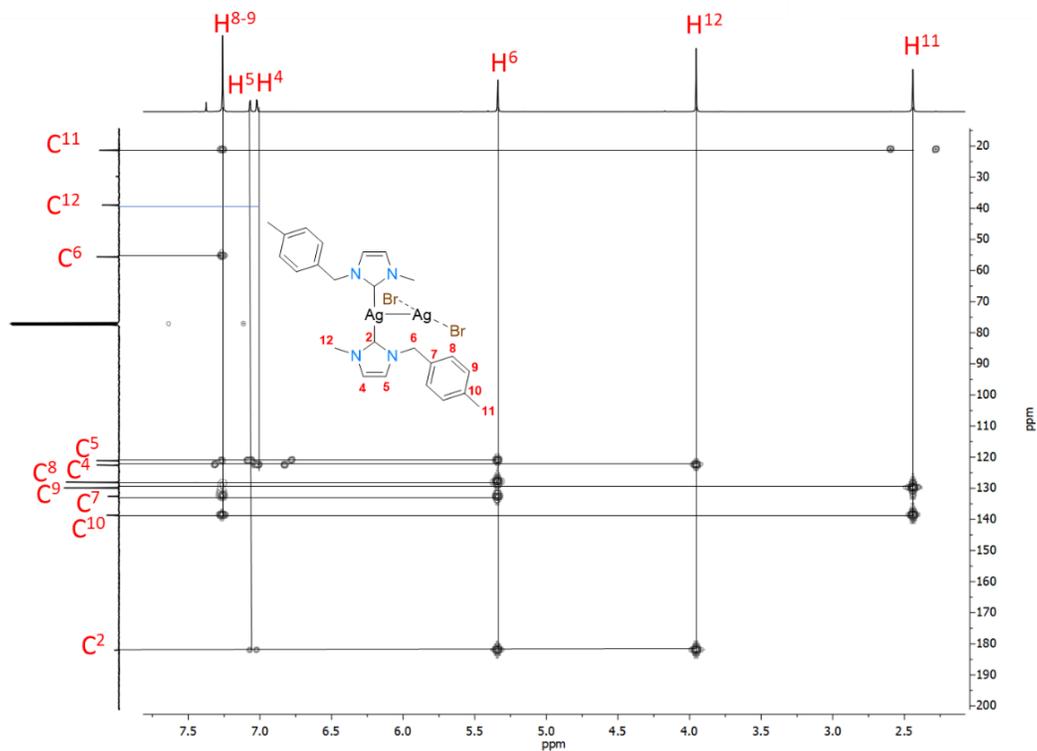


Figura 5. gHMBC de **M2a-(Br)** en CDCl_3 a t. a.

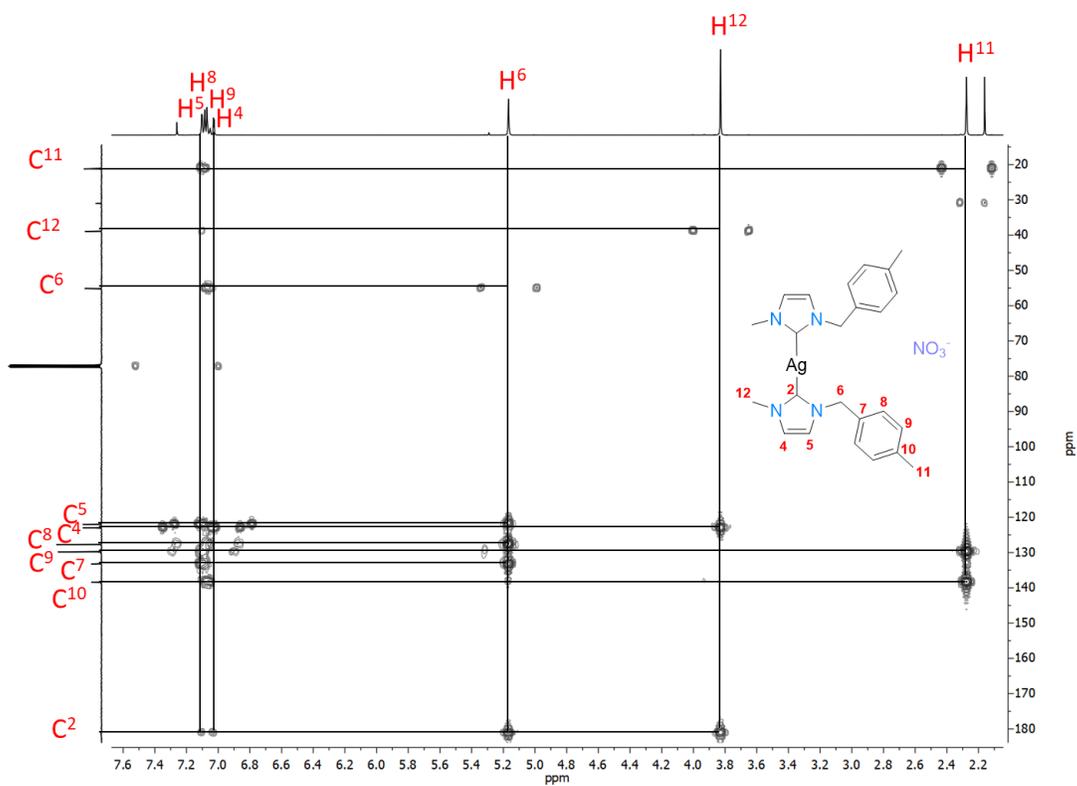


Figura 6. gHMBC de **M3a-(NO₃)** en CDCl_3 a t. a.

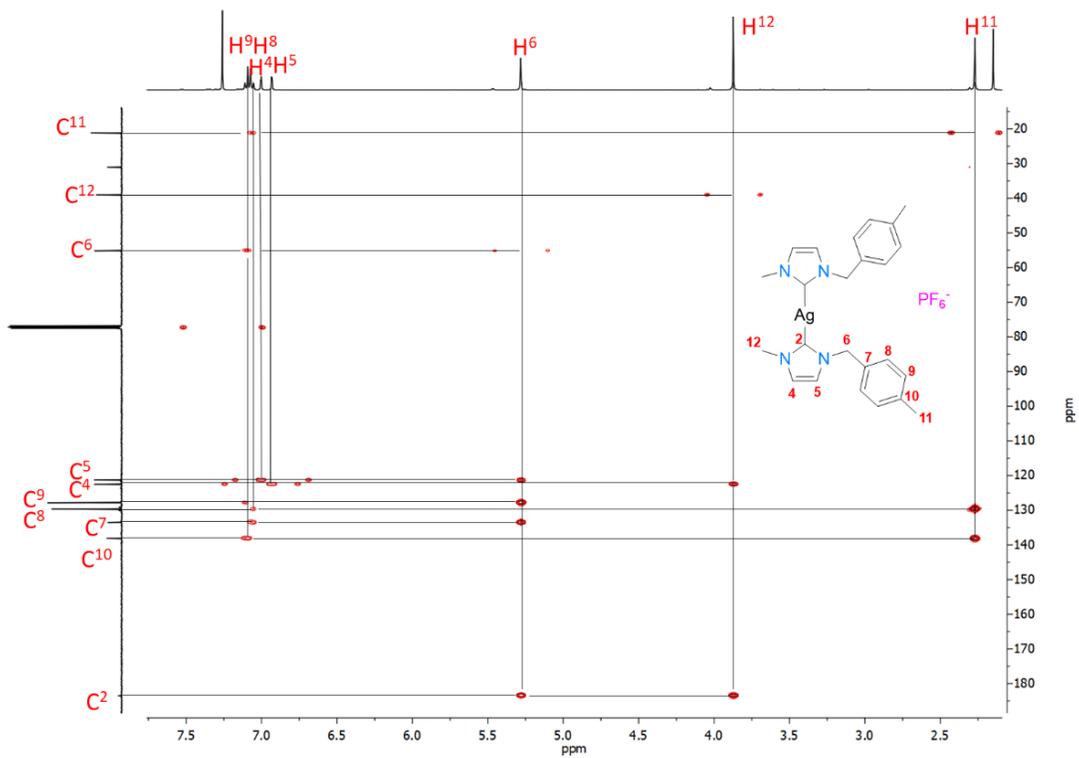


Figura 7. gHMBC de M4a-(PF₆) en CDCl₃ a t. a.

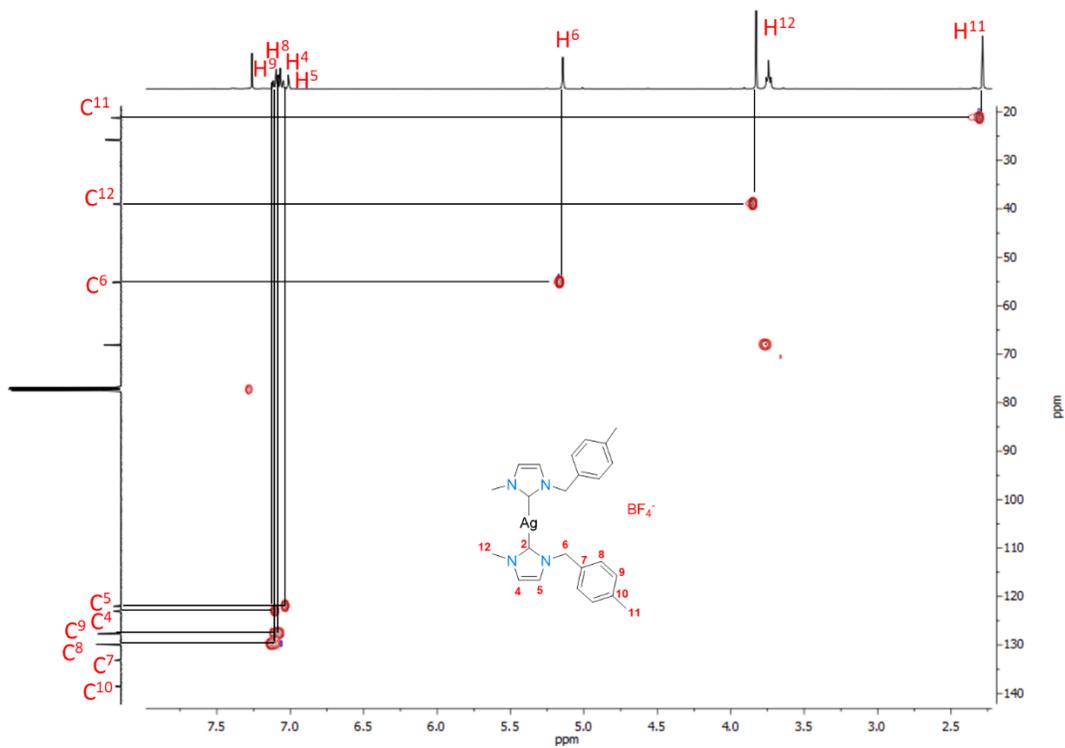


Figura 8. RMN de gHMBC de M5a-(BF₄) en CDCl₃ a t. a.

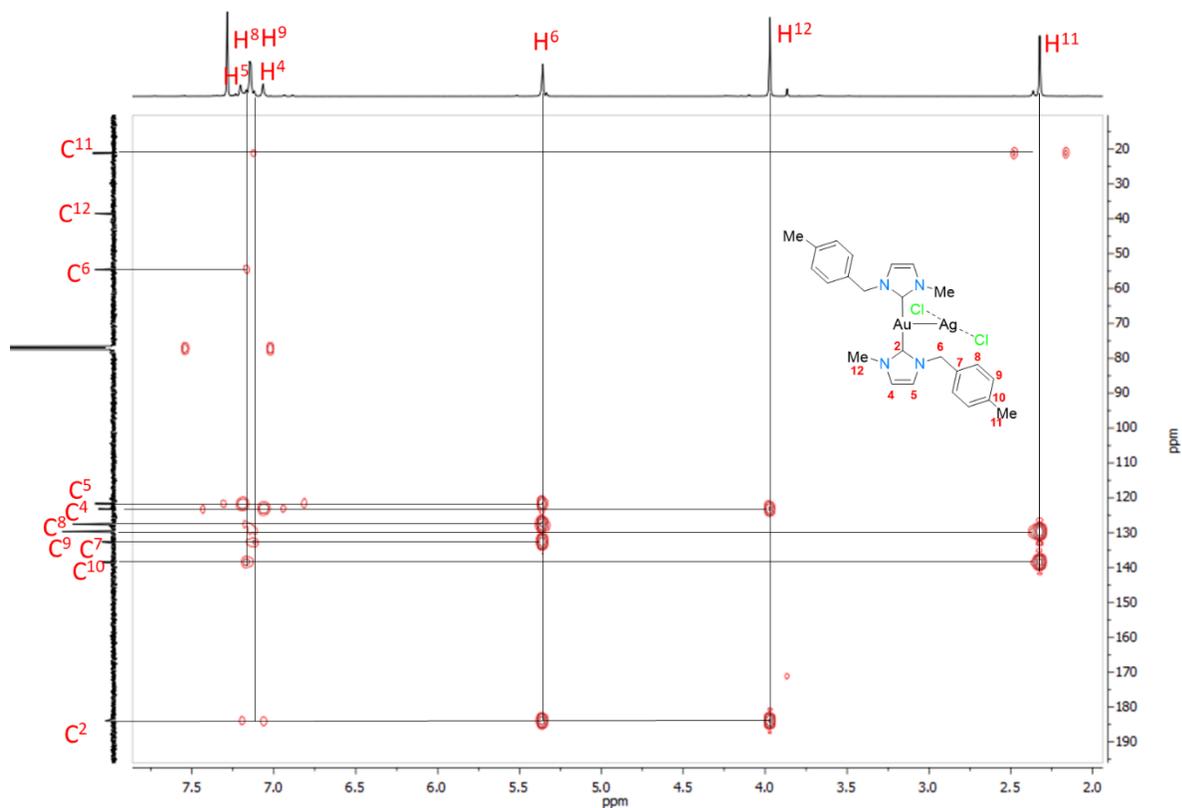


Figura 9. gHMBC de **M1b-(Cl)** en CDCl_3 a t. a.

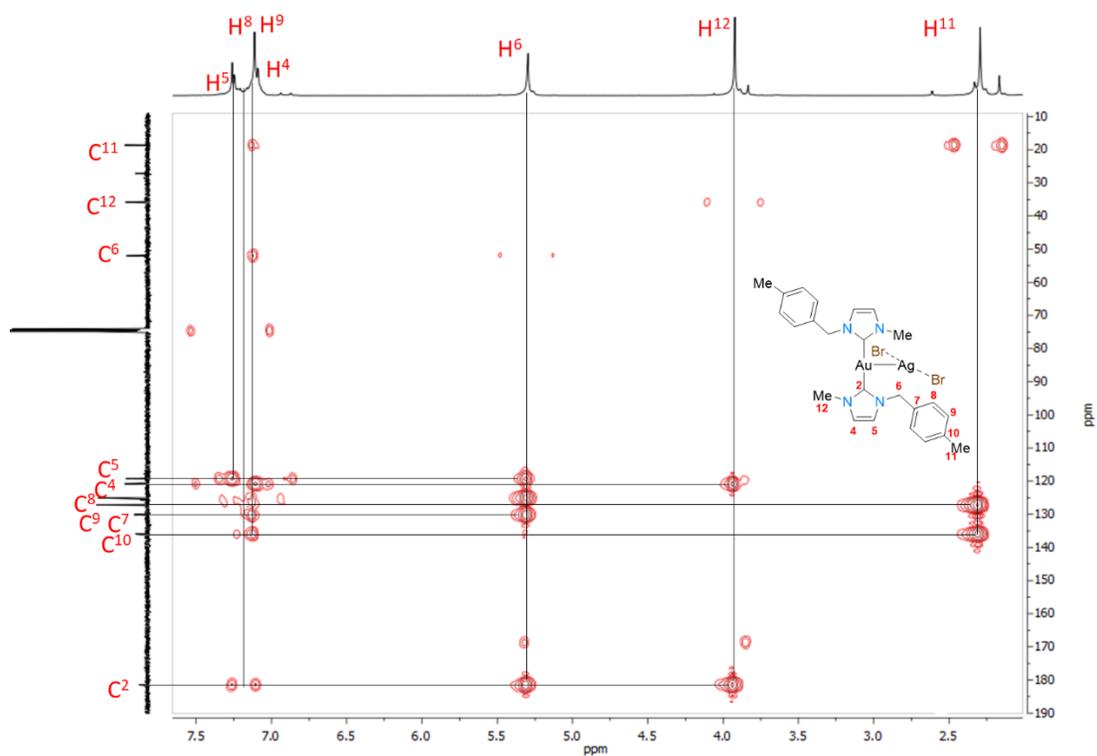


Figura 10. gHMBC de **M2b-(Br)** en CDCl_3 a t. a.

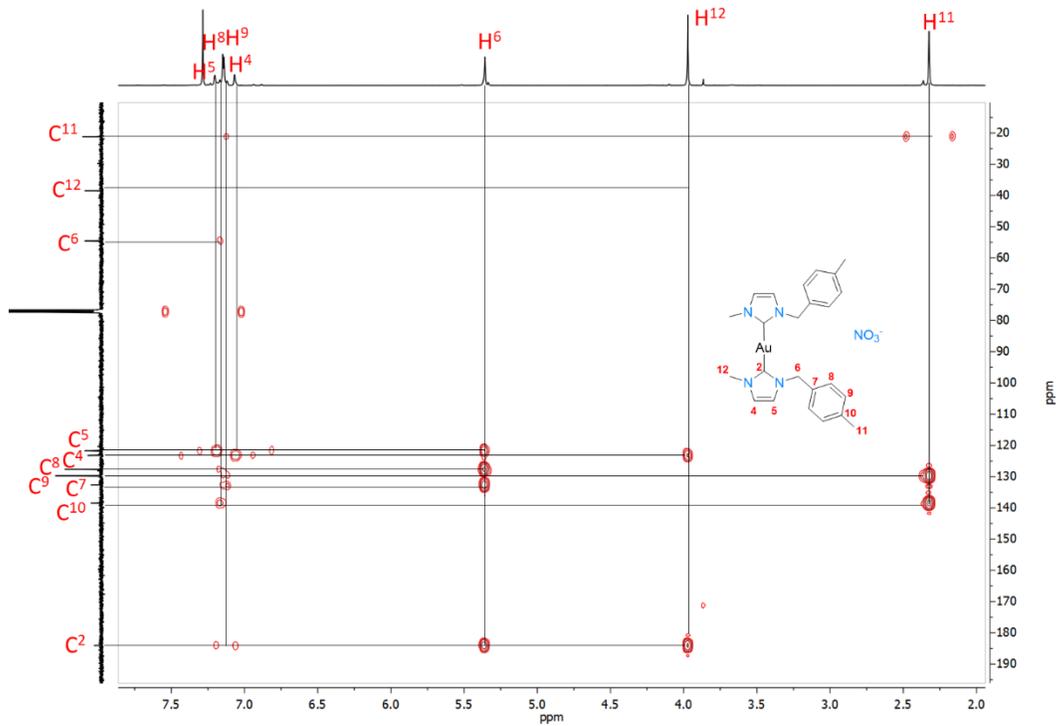


Figura 11. RMN de gHMBC de **M3b-(NO₃)** en CDCl₃ a t. a.

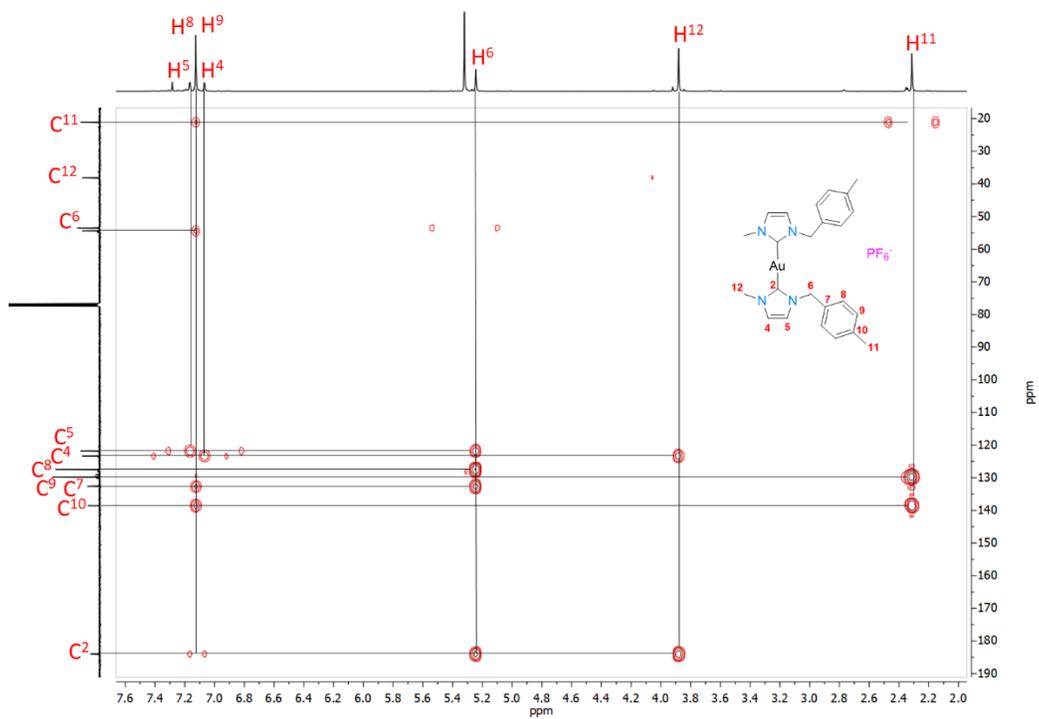


Figura 12. gHMBC de **M4b-(PF₆)** en CDCl₃ a t. a.

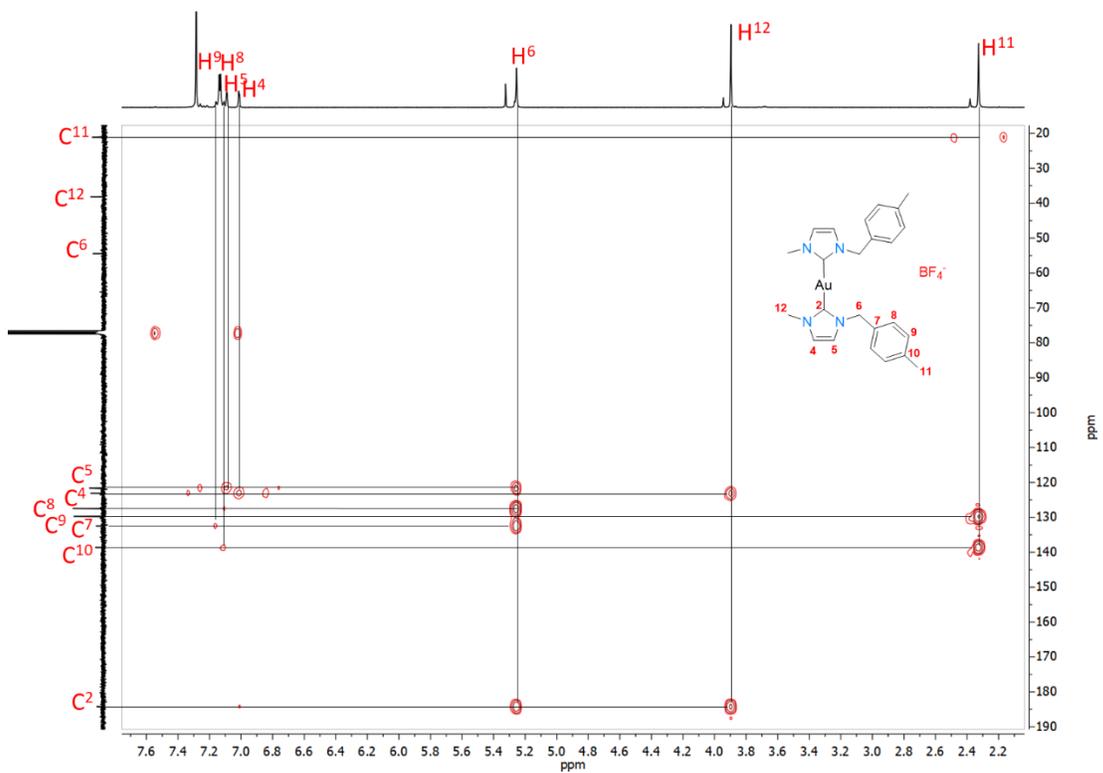


Figura 13. gHMBC de **M5b-(BF₄)** en CDCl₃ t. a.

Pruebas de estabilidad

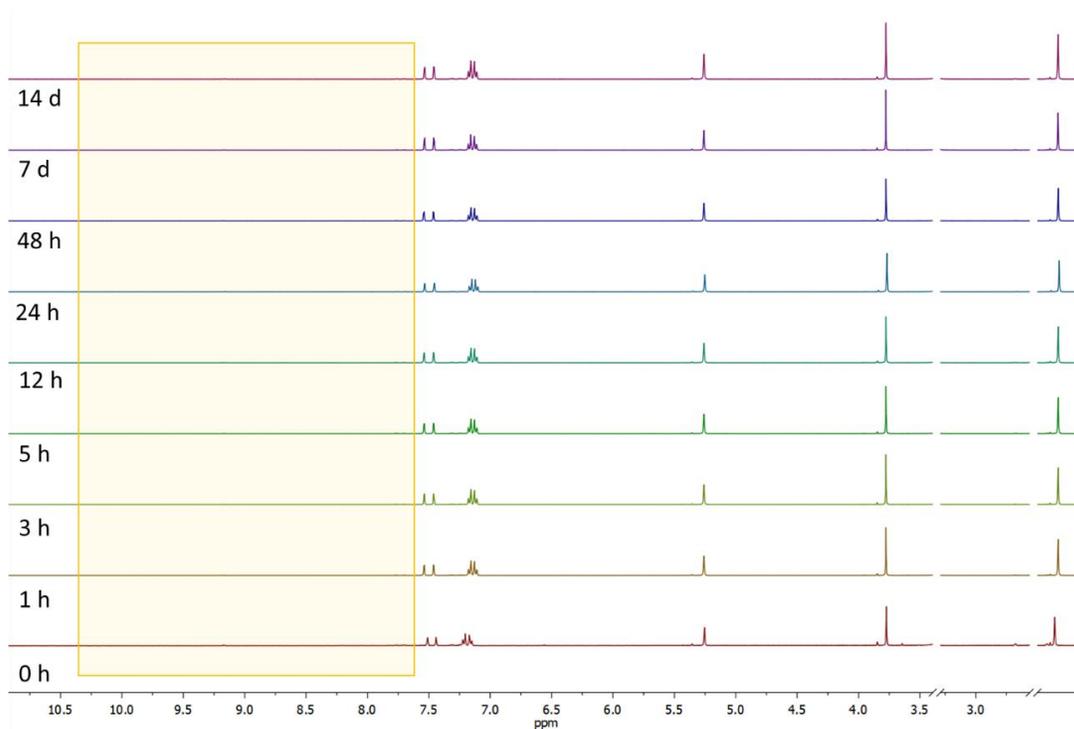


Figura 14. Prueba de estabilidad del complejo **M2a-(Br)** mediante espectroscopia de RMN de ¹H en DMSO-d₆.

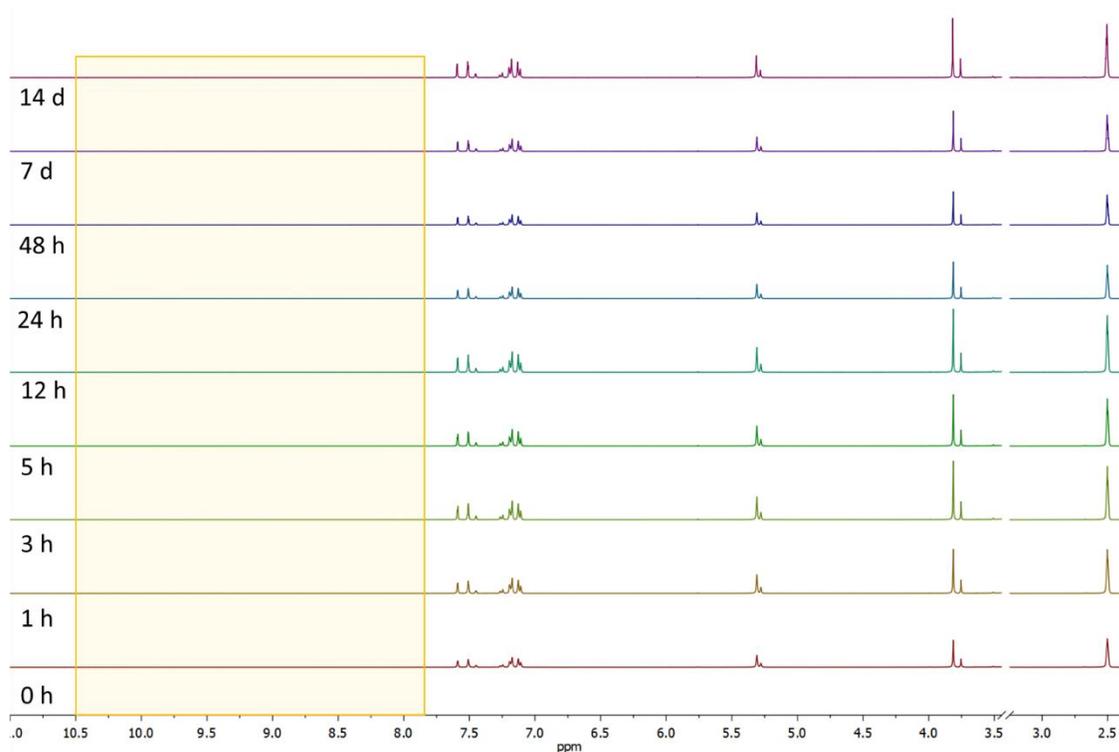


Figura 15. Prueba de estabilidad del complejo **M3a-(NO₃)** mediante espectroscopia de RMN de ^1H en DMSO- d_6 .

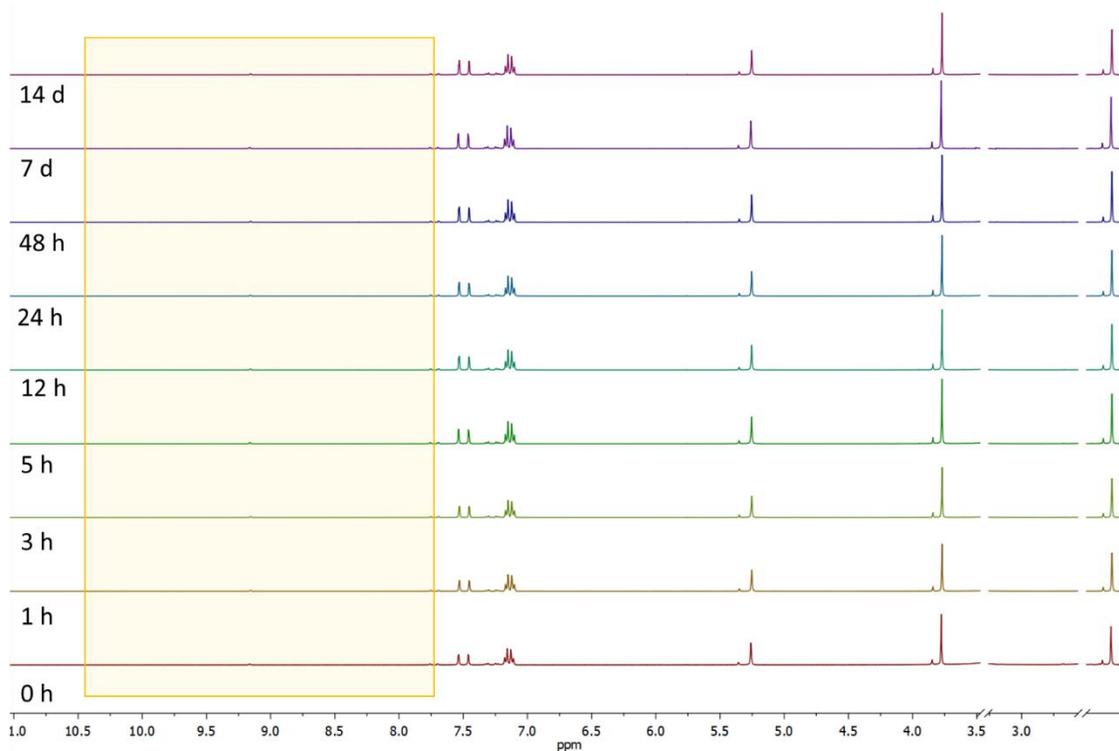


Figura 16. Prueba de estabilidad del complejo **M5a-(BF₄)** mediante espectroscopia de RMN de ^1H en DMSO- d_6 .

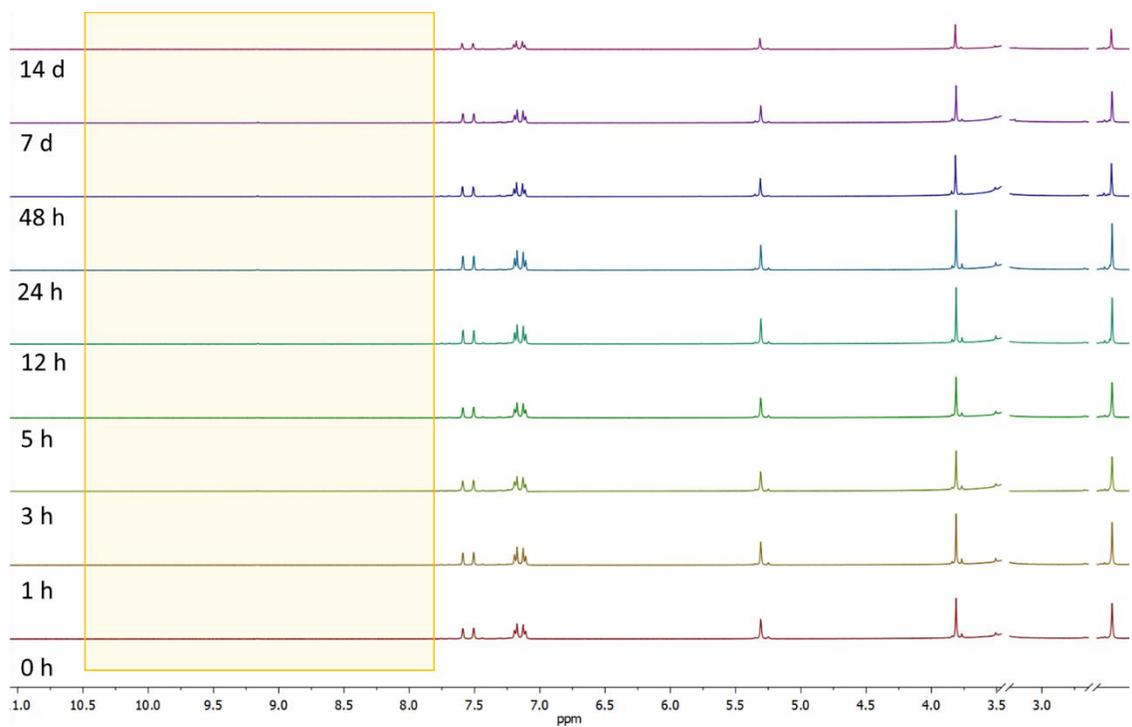


Figura 17. Prueba de estabilidad del complejo **M1b-(Cl)** mediante espectroscopia de RMN de ^1H en DMSO-d_6 .

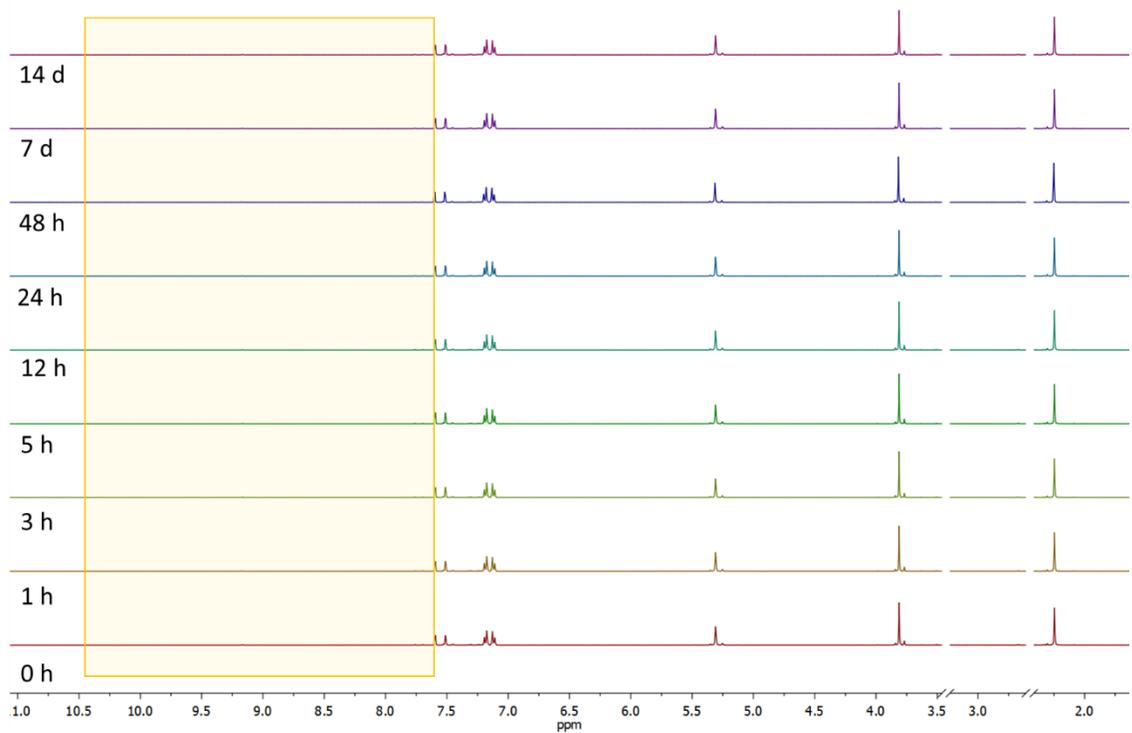


Figura 18. Prueba de estabilidad del complejo de **M3b-(NO₃)** mediante espectroscopia de RMN de ^1H en DMSO-d_6 .

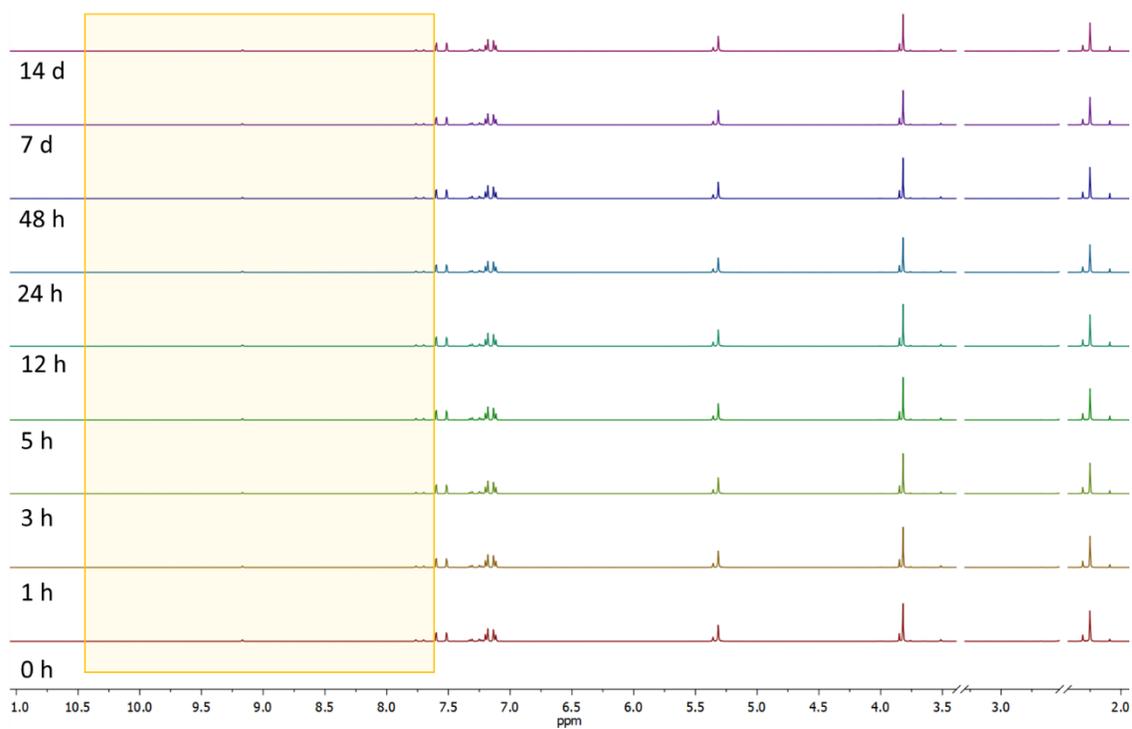
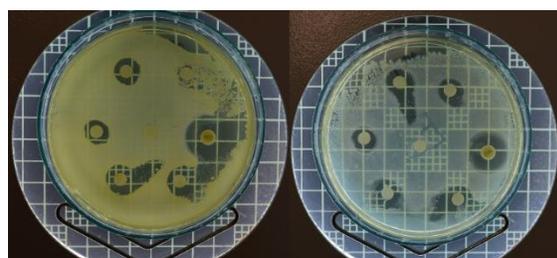


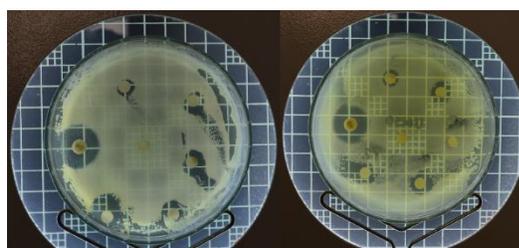
Figura 19. Prueba de estabilidad del complejo **M4b-(PF₆)** mediante espectroscopia de RMN de ¹H en DMSO-d₆.

Fotos de bacterias



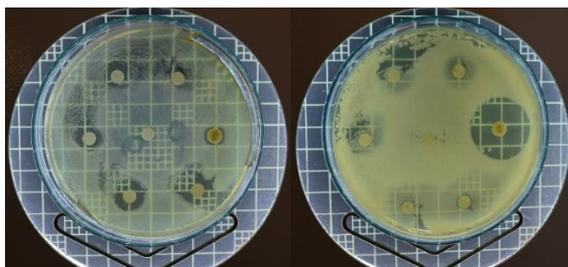
S. a

E. c



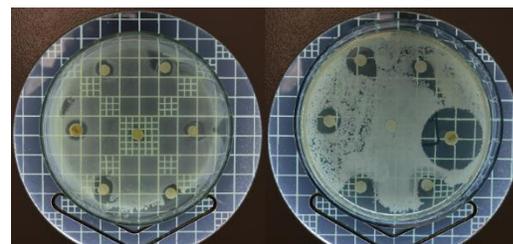
S. a

E. c



P. a

B. s

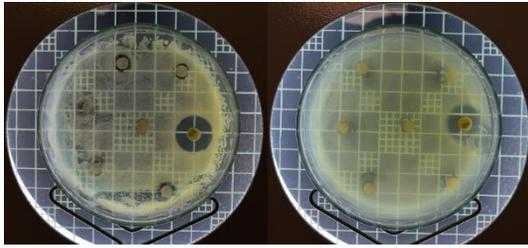


P. a

B. s

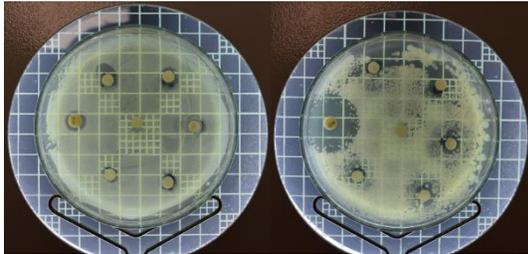
Figura 20. Prueba Kirby-Bauer de **M1a-(Cl)**

Figura 21. Prueba Kirby-Bauer de **M2a-(Br)**



S. a

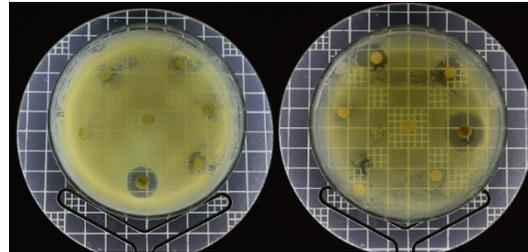
E. c



P. a

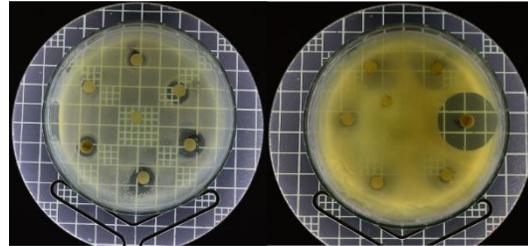
B. s

Figura 22. Prueba Kirby-Bauer de de M3a-(NO₃)



S. a

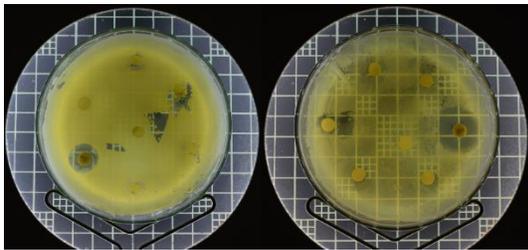
E. c



P. a

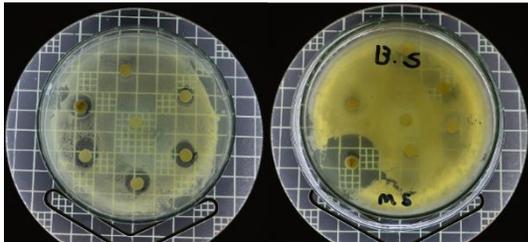
B. s

Figura 23. Prueba Kirby-Bauer de M4a-(PF₆)



S. a

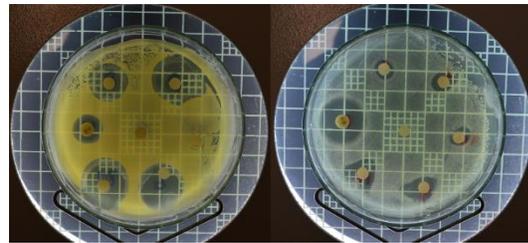
E. c



P. a

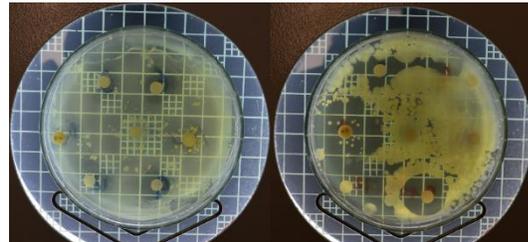
B. s

Figura 24. Prueba Kirby-Bauer de M5a-(BF₄)



S. a

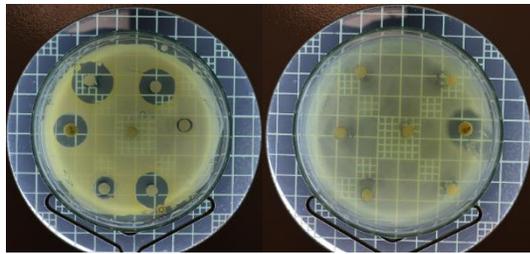
E. c



P. a

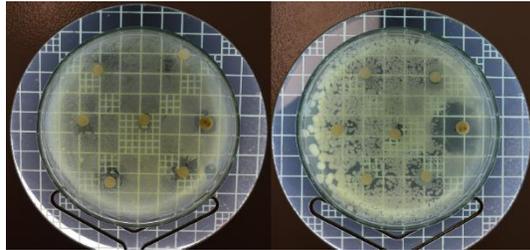
B. s

Figura 25. Prueba Kirby-Bauer de M1b-(Cl)



S. a

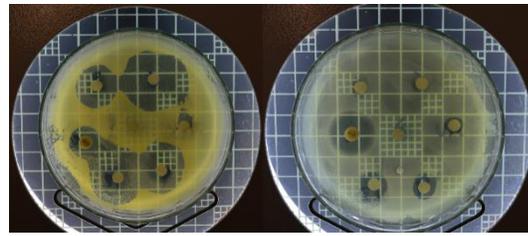
E. c



P. a

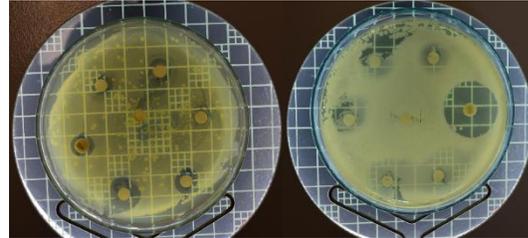
B. s

Figura 26. Prueba Kirby-Bauer de M2b-(Br)



S. a

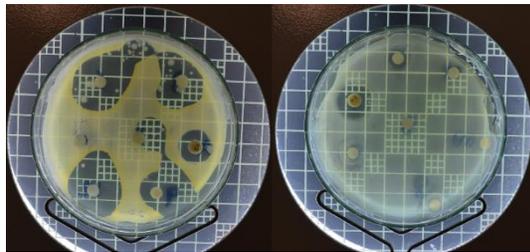
E. c



P. a

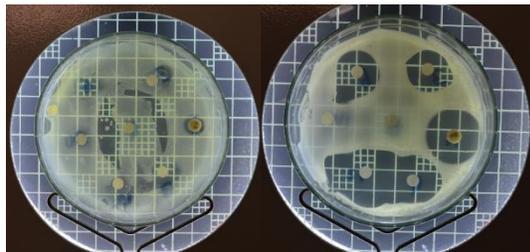
B. s

Figura 27. Prueba Kirby-Bauer de de M3b-(NO₃)



S. a

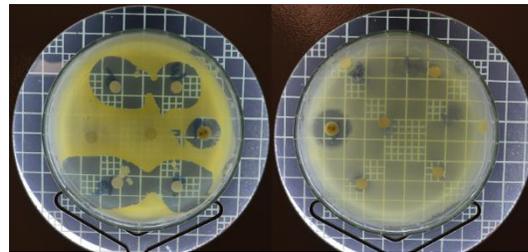
E. c



P. a

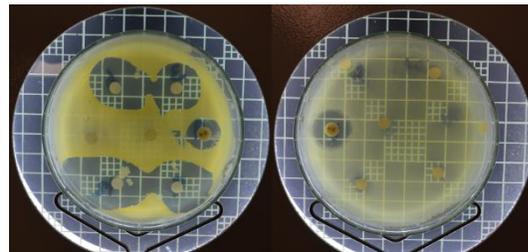
B. s

Figura 28. Prueba Kirby-Bauer de M4b-(PF₆)



S. a

E. c



P. a

B. s

Figura 29. Prueba Kirby-Bauer de M5b-(BF₄)

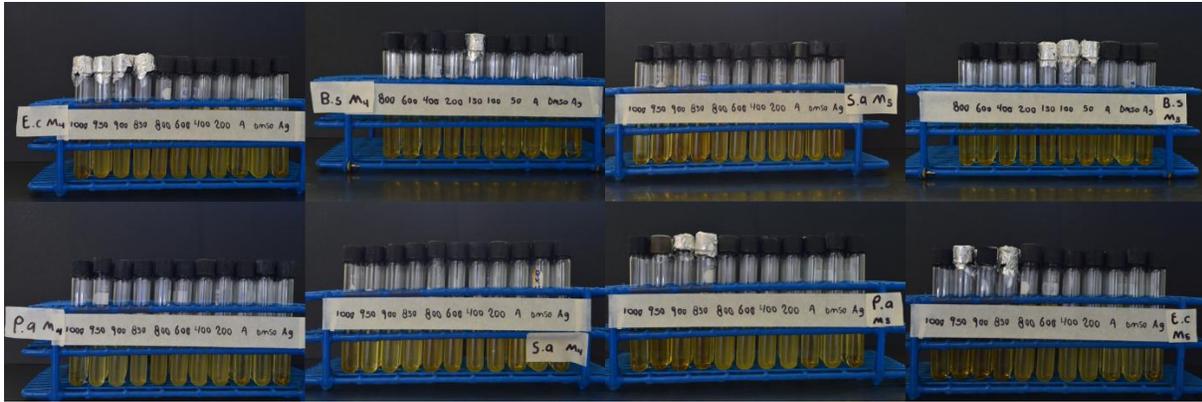


Figura 33. Prueba MIC de M4a-(PF₆)



Figura 34. Prueba MIC de M5a-(BF₄)



Figura 38. Prueba MIC de M4b-(PF₆)



Figura 39. Prueba MIC de M5b-(BF₄)

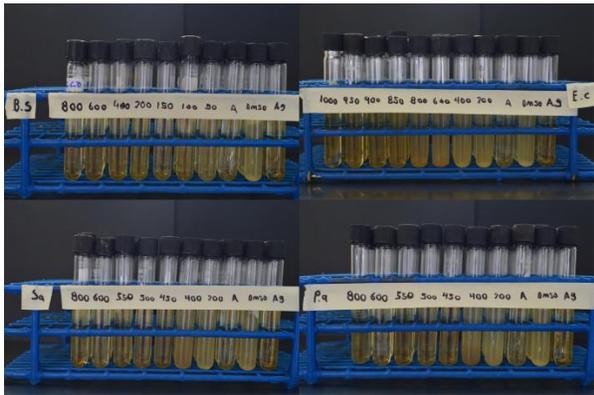


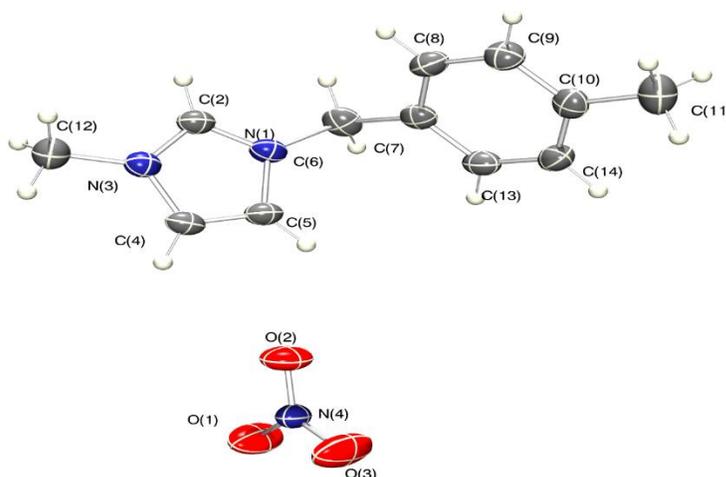
Figura 56. Prueba MIC de M1a-(Cl)



Figura 61. Prueba MIC de M1b-(Cl)

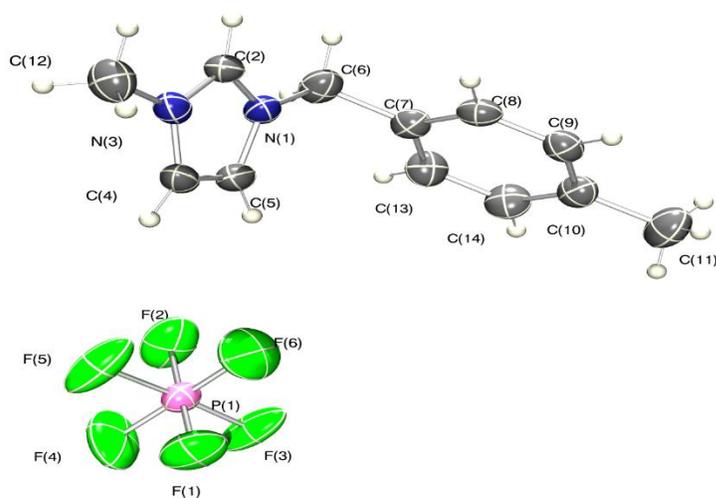
Tablas de rayos x

Tabla 1. Datos cristalográficos de **M3-(NO₃)**.



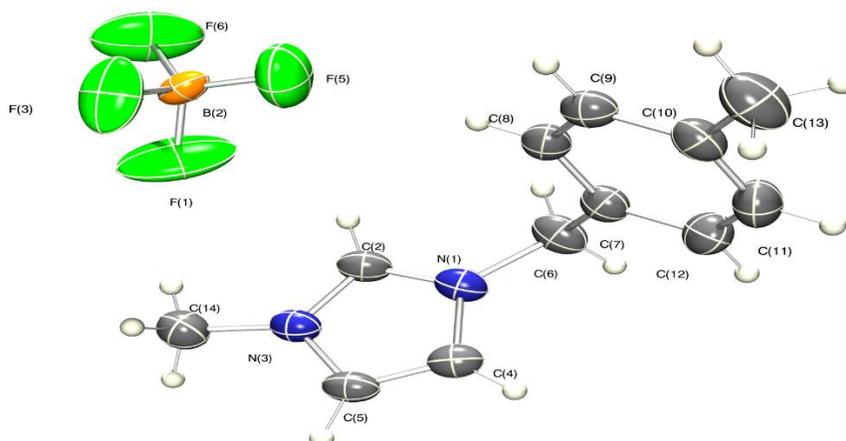
Formula empírica	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃
Peso molecular	249.27
Temperatura/K	298
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	8.7648(7)
b/Å	11.6104(8)
c/Å	12.4984(9)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volumen/Å ³	1271.87(16)
Z	4
ρ _{calc} Mg/m ³	1.302
μ/mm ⁻¹	0.096
F (000)	528.0
Radiación	MoKα (λ = 0.71073)
2θ rango para los datos de recolección/°	6.52 a 52.744
Intervalo de índices	-10 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 14, -15 ≤ l ≤ 15
Reflexiones colectadas	12160
Reflexiones independientes	2588 [R _{int} = 0.0309, R _{sigma} = 0.0249]
Datos/restricciones/parámetros	2588/144/203
Goodness-of-fit on F ²	1.028
Índice R final [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0367, wR ₂ = 0.0916
Índice R final [todos los datos]	R ₁ = 0.0563, wR ₂ = 0.1006
Pico diferencial más largo /e Å ⁻³	0.10/-0.10
Parámetro de Flack	0.6(6)

Tabla 2. Datos cristalográficos de **M4-(PF₆)**.



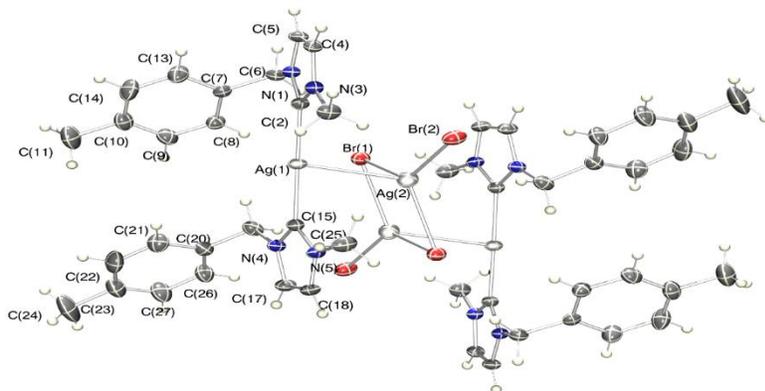
Formula empírica	C ₁₂ H ₁₅ F ₆ N ₂ P
Peso molecular	332.23
Temperatura/K	298
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a/Å	11.0851(10)
b/Å	11.6826(10)
c/Å	12.4809(9)
α/°	90
β/°	110.622(10)
γ/°	90
Volumen/Å ³	1512.7(3)
Z	4
ρ _{calc} Mg/m ³	1.459
μ/mm ⁻¹	0.239
F (000)	680.0
Radiación	MoKα (λ = 0.71073)
2θ rango para los datos de recolección/°	6.692 a 52.734
Intervalo de índices	-13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 14, -15 ≤ l ≤ 15
Reflexiones colectadas	25097
Reflexiones independientes	3093 [R _{int} = 0.0462, R _{sigma} = 0.0213]
Datos/restricciones/parámetros	3093/4/229
Goodness-of-fit on F ²	1.042
Índice R final [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0645, wR ₂ = 0.1819
Índice R final [todos los datos]	R ₁ = 0.0956, wR ₂ = 0.2100
Pico diferencial más largo /e Å ⁻³	0.30/-0.39

Tabla 3. Datos cristalográficos de **M5-(BF₄)**



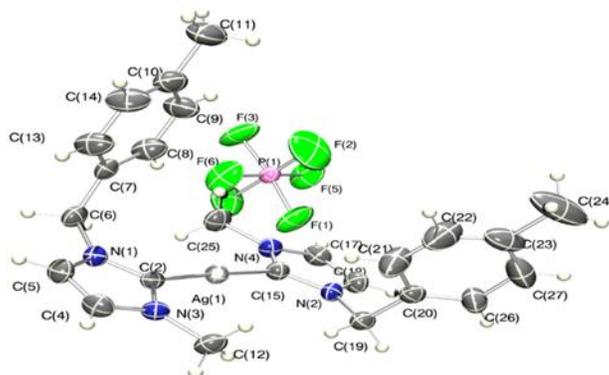
Formula empírica	C ₁₂ H ₁₅ F ₄ N ₂ B
Peso molecular	265.59
Temperatura/K	298
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a/Å	10.7497(4)
b/Å	11.5188(3)
c/Å	11.7347(3)
α/°	90
β/°	110.674(4)
γ/°	90
Volumen/Å ³	1359.46(8)
Z	4
ρ _{calc} Mg/m ³	1.298
μ/mm ⁻¹	0.964
F (000)	552.0
Radiación	MoKα (λ = 1.54184)
2θ rango para los datos de recolección/°	8.792 a 155.094
Intervalo de índices	-13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 11, -11 ≤ l ≤ 14
Reflexiones colectadas	7140
Reflexiones independientes	2855 [R _{int} = 0.0187, R _{sigma} = 0.0165]
Datos/restricciones/parámetros	2855/10/220
Goodness-of-fit on F ²	1.052
Índice R final [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0818, wR ₂ = 0.2541
Índice R final [todos los datos]	R ₁ = 0.0949, wR ₂ = 0.2806
Pico diferencial más largo /e Å ⁻³	0.52/-0.21

Tabla 4. Datos cristalográficos de **M2b-(Br)**



Formula empírica	$C_{24}H_{28}Ag_2Br_2N_4$
Peso molecular	748.06
Temperatura/K	298
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a/Å	8.3819(4)
b/Å	11.2887(4)
c/Å	14.5935(6)
$\alpha/^\circ$	105.629(3)
$\beta/^\circ$	92.343(4)
$\gamma/^\circ$	92.197(3)
Volumen/Å ³	1326.93(10)
Z	2
$\rho_{\text{calc}} \text{Mg/m}^3$	1.872
μ/mm^{-1}	4.505
F (000)	728.0
Radiación	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ rango para los datos de recolección/ $^\circ$	5.994 a 59.054
Intervalo de índices	-11 $\leq h \leq$ 11, -15 $\leq k \leq$ 15, -18 $\leq l \leq$ 20
Reflexiones colectadas	25576
Reflexiones independientes	6667 [$R_{\text{int}} = 0.0350$, $R_{\text{sigma}} = 0.0328$]
Datos/restricciones/parámetros	6667/0/293
Goodness-of-fit on F^2	1.039
Índice R final [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0324$, $wR_2 = 0.0638$
Índice R final [todos los datos]	$R_1 = 0.0541$, $wR_2 = 0.0801$
Pico diferencial más largo /e Å ⁻³	0.71/-0.80

Tabla 5. Datos cristalográficos de **M4a-(PF₆)**.



Formula empírica	C ₂₇ H ₃₅ N ₄ F ₆ PAg
Peso molecular	668043
Temperatura/K	298
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a/Å	8.3647(6)
b/Å	13.2039(5)
c/Å	13.6338(7)
α/°	101.649(4)
β/°	103.970(5)
γ/°	90.654(4)
Volumen/Å ³	1513.69(15)
Z	2
ρ _{calc} Mg/m ³	1.467
μ/mm ⁻¹	0.778
F (000)	682.0
Radiación	MoKα (λ = 0.71073)
2θ rango para los datos de recolección/°	6.104 a 52.744
Intervalo de índices	-10 ≤ h ≤ 11, -16 ≤ k ≤ 16, -17 ≤ l ≤ 16
Reflexiones colectadas	12585
Reflexiones independientes	6165 [R _{int} = 0.0301, R _{sigma} = 0.0464]
Datos/restricciones/parámetros	6165/1339/567
Goodness-of-fit on F ²	1.038
Índice R final [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0567, wR ₂ = 0.1553
Índice R final [todos los datos]	R ₁ = 0.0788, wR ₂ = 0.1712
Pico diferencial más largo /e Å ⁻³	0.79/-0.96