



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE  
HIDALGO**

---

---

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA  
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

“Diseño y síntesis de carbenos  
*N*-heterocíclicos altamente funcionalizados y su  
utilización para la formación de complejos metálicos  
de oro(I)”

**T E S I S**  
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**LICENCIADO EN QUÍMICA**

**PRESENTA:**

**FRANCISCO JAVIER RUIZ MENDOZA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. DANIEL MENDOZA ESPINOSA**

**MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO. 2019**



Mineral de la Reforma, Hgo., a 29 de agosto de 2019

Número de control: ICBI-D/1124/2019

Asunto: Autorización de impresión.

**M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO**  
**DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH**

Por este medio le comunico que el Jurado asignado al Pasante de la Licenciatura en Química **Francisco Javier Ruiz Mendoza**, quien presenta la tesis “**Diseño y síntesis de carbenos N-heterocíclicos altamente funcionalizados y su utilización para la formación de complejos metálicos de oro(I)**” después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación firman de conformidad los integrantes del Jurado:

PRESIDENTE: Dr. José Roberto Villagómez Ibarra  
PRIMER VOCAL: Dr. Daniel Mendoza Espinosa  
SEGUNDO VOCAL: Dra. Susana Rojas Lima  
TERCER VOCAL: Dr. Alejandro Álvarez Hernández  
SECRETARIO: Dra. Verónica Salazar Pereda  
PRIMER SUPLENTE: Dra. Mariana Flores Jarillo  
SEGUNDO SUPLENTE: Dr. Salvador Pérez Estrada

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.



ORSC/SEPC



Este trabajo se realizó en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, dirigido por el Dr. Daniel Mendoza Espinosa y desarrollado con una beca del Programa de Mejoramiento del Profesorado (PRODEP) UAEH-PTC-792 otorgada por la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

**Este trabajo genero las siguientes publicaciones:**

- ∞ Flores-Jarillo, M.; Salazar-Pereda, V.; Ruiz-Mendoza, F.; Alvarez-Hernández, A.; Suárez-Castillo, O.; Mendoza-Espinosa, D.\* “**Expedient Synthesis Of Highly Functionalized Abnormal Carbene Gold(I) Complexes**”. *Inorganic Chemistry* 2017, 57 (1), 28-31.
- ∞ Ruiz-Mendoza, F.; Mendoza-Espinosa, D.\*; González-Montiel, S.\* “**Synthesis And Catalytic Activity Of Coumarin- And Chrysin-Tethered Triazolylidene Gold(I) Complexes**”. *European Journal of Inorganic Chemistry* 2018, 2018 (42), 4622-4629.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres Martha Mendoza Trejo y Ausencio Ruiz Hernández por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí. Asimismo, agradezco infinitamente a mis hermanas Maribel y Alejandra que con sus palabras me hacían sentir orgulloso de lo que soy y de lo que les puedo enseñar.

Agradezco a los todos docentes que con su sabiduría, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme como persona y profesionista en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Agradezco de manera especial a mi asesor de tesis, Dr. Daniel Mendoza Espinosa, por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino a lo largo de mi carrera universitaria y haberme brindado el apoyo para desarrollarme profesionalmente y seguir cultivando mis valores, por esa gran paciencia y por haber estado siempre ahí atendiendo mis dudas referentes al tema.

No puedo dejar de agradecerte especialmente a ti Emmanuel, mi compañero de Universidad, y ahora de corazón y vida.

## INDICE GENERAL

|   |      |
|---|------|
| ÍNDICE DE FIGURAS .....   | xi   |
| ÍNDICE DE ESQUEMAS.....   | xiii |
| ÍNDICE DE TABLAS .....  | xvi  |
| ÍNDICE DE COMPUESTOS.....   | xvii |
| ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS.....   | xix  |
| 1 INTRODUCCIÓN .....  | 1    |
| 1.1 CARBENOS .....  | 1    |
| 1.2 CLASIFICACIÓN DE CARBENOS.....  | 2    |
| 1.2.1 Carbenos clásicos (NHCs) .....  | 2    |
| 1.2.2 Carbenos anormales (MICs) .....   | 4    |
| 2 ANTECEDENTES .....  | 6    |
| 2.1 QUÍMICA CLICK Y SU UTILIZACIÓN PARA LA SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES .....  | 6    |
| 2.2 SALES DE 1,2,3 TRIAZOLIO Y SU UTILIZACIÓN PARA LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS CON ORO .....                                      | 11   |
| 3 JUSTIFICACIÓN .....   | 15   |
| 4 OBJETIVOS .....   | 16   |
| 4.1 OBJETIVO GENERAL.....   | 16   |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....   | 16   |
| CAPÍTULO 1  |      |
| 5 SÍNTESIS DE SAL DE TRIAZOLIO FUNCIONALIZADA CON CUMARINA Y SU USO PARA LA FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS CON ORO (Au(I)-MIC)..... | 18   |
| 5.1 CUMARINA .....  | 18   |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>5.2 PARTE EXPERIMENTAL.....</b>   | <b>19</b> |
| <b>5.2.1 Síntesis de sal de triazolio funcionalizada con cumarina.....</b>   | <b>20</b> |
| <b>5.2.2 Síntesis del complejo 3 de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con cumarina:...</b>   | <b>21</b> |
| <b>5.3 RESULTADOS Y DISCUSIONES .....</b>  | <b>22</b> |
| <b>5.3.1 Síntesis de sal de triazolio funcionalizada con cumarina:.....</b>  | <b>22</b> |
| <b>5.3.2 Síntesis de complejo 3 de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con cumarina:....</b>   | <b>24</b> |
| <b>6 SÍNTESIS DE SALES DE MONO- Y BIS-TRIAZOLIO FUNCIONALIZADA CON CRISINA Y SU USO PARA LA FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS CON ORO (Au(I)-MIC) .....</b>                             | <b>28</b> |
| <b>6.1 CRISINA.....</b>  | <b>28</b> |
| <b>6.2 PARTE EXPERIMENTAL.....</b>   | <b>29</b> |
| <b>6.2.1 Síntesis de sal de mono-triazolio funcionalizada con crisina.....</b>   | <b>29</b> |
| <b>6.2.2 Síntesis de sal de bis-triazolio funcionalizada con crisina .....</b>   | <b>31</b> |
| <b>6.2.3 Síntesis de complejo 8 de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con crisina: .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>6.2.4 Síntesis de complejo 9 de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con crisina: .....</b>  | <b>34</b> |
| <b>6.3 RESULTADOS Y DISCUSIONES .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>6.3.1 Síntesis de sal de mono- y bis-triazolio funcionalizada con crisina: .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>6.3.2 Síntesis de complejo 8 y 9 de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con crisina: ..</b>   | <b>36</b> |
| <b>7 APLICACIÓN DE LOS COMPLEJOS 3, 8 y 9 DE TRIAZOLILIDENO FUNCIONALIZADOS CON CUMARINA Y CRISINA EN LA SÍNTESIS CATALÍTICA DE DERIVADOS DE INDOL A PARTIR DE ANILINAS.....</b> | <b>42</b> |
| <b>7.1 INTRODUCCIÓN .....</b>  | <b>42</b> |
| <b>7.2 PARTE EXPERIMENTAL.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>CAPÍTULO 2</b>  |           |
| <b>8 SÍNTESIS DE SALES DE IMIDAZOLIO ALTAMENTE FUNCIONALIZADAS Y SU USO PARA LA FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS CON ORO (Au(I)-MIC) ....</b>  | <b>48</b> |

|   |    |
|---|----|
| <i>8.1 IMIDAZOLES.....</i>  | 48 |
| <i>8.2 PARTE EXPERIMENTAL.....</i>  | 49 |
| <i>    8.2.1 Síntesis de sales de imidazolio altamente funcionalizadas .....</i>                | 50 |
| <i>    8.2.2 Síntesis de complejo 20 de tipo (Au(I)-MIC):.....</i>                              | 55 |
| <i>    8.2.3 Síntesis de complejo 21 de tipo (Au(I)-MIC):.....</i>                              | 56 |
| <i>    8.2.4 Síntesis de complejo 22 de tipo (Au(I)-MIC):.....</i>                              | 57 |
| <i>    8.2.5 Síntesis de complejo 23 de tipo (Au(I)-MIC):.....</i>                              | 58 |
| <i>    8.2.6 Síntesis de complejo 24 de tipo (Au(I)-MIC):.....</i>                              | 59 |
| <i>    8.2.7 Síntesis de complejo 25 de tipo (Au(I)-MIC):.....</i>                              | 59 |
| <i>    8.2.8 Síntesis de complejo 26 de tipo (Au(I)-MIC):.....</i>                              | 60 |
| <i>8.3 RESULTADOS Y DISCUSIONES .....</i>   | 61 |
| <i>    8.3.1 Síntesis de sales de imidazolio 13-19 altamente funcionalizadas: .....</i>         | 61 |
| <i>    8.3.2 Síntesis de los complejos 20-26 de tipo (Au(I)-MIC): .....</i>                     | 62 |
| <i>9 CONCLUSIONES.....</i>  | 65 |
| <i>10 REFERENCIAS.....</i>  | 66 |
| <i>11 ANEXOS. ESPECTROS DE RMN DE <math>^1\text{H}</math> Y <math>^{13}\text{C}</math>.....</i> | 74 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <i>Figura 1. Primeros carbenos estabilizados y aislados.....</i>  | 1  |
| <i>Figura 2. Principales configuraciones electrónica de un carbeno.....</i>   | 1  |
| <i>Figura 3. Ligantes de carbeno clásicos reportados en la literatura .....</i>   | 2  |
| <i>Figura 4. Estructuras y siglas más comunes de carbenos clásicos N-heterocíclico..</i><br>.....   | 4  |
| <i>Figura 5. Ligantes de carbeno mesoiónicos reportados en la literatura .....</i>  | 4  |
| <i>Figura 6. Primer complejo (J) reportado por Crabtree y respectivos complejos de Huynh (K) y Albrecht (L).....</i>  | 5  |
| <i>Figura 7. Complejo carbénico anormal de plata(I).....</i>  | 9  |
| <i>Figura 8. Clasificación de las cumarinas .....</i>   | 18 |
| <i>Figura 9. 4-Hidroxicumarina .....</i>  | 19 |
| <i>Figura 10. Estructuras moleculares de triazol 1 (izquierda) y triazolio 2 (derecha).</i><br>.....  | 23 |
| <i>Figura 11. Espectros de RMN-<sup>1</sup>H de la sal de triazolio 2 (izquierda) y complejo 3 de tipo (Au(I)-MIC) (derecha) funcionalizado con cumarina. ....</i>  | 25 |
| <i>Figura 12. Espectros de RMN-<sup>13</sup>C de la sal de triazolio 2 (izquierda) y complejo 3 de tipo (Au(I)-MIC) (derecha) funcionalizado con cumarina. ....</i> | 26 |
| <i>Figura 13. Estructura molecular del complejo 3 de tipo Au(I)-MIC funcionalizado con cumarina.....</i>  | 27 |
| <i>Figura 14. Crisina. ....</i>   | 28 |
| <i>Figura 15. Clasificación de los flavonoides. ....</i>  | 28 |

|   |    |
|---|----|
| <i>Figura 16. Espectros de RMN-<sup>1</sup>H de la sal de mono-triazolio 5 (izquierdo) y complejo 8 de tipo (Au(I)-MIC) (derecho) funcionalizado con crisina.....</i>   | 38 |
| <i>Figura 17. Espectros de RMN-<sup>13</sup>C de la sal de mono-triazolio 5 (izquierda) y complejo 8 de tipo (Au(I)-MIC) (derecha) funcionalizado con crisina .....</i> | 39 |
| <i>Figura 18. Espectros de RMN-<sup>1</sup>H de la sal de bis-triazolio 7 (izquierda) y complejo 9 de tipo (Au(I)-MIC) (derecha) funcionalizado con crisina.....</i>    | 40 |
| <i>Figura 19. Espectros de RMN-<sup>13</sup>C de la sal de bis-triazolio 7 (izquierda) y complejo 9 de tipo (Au(I)-MIC) (derecha) funcionalizado con crisina.....</i>   | 41 |
| <i>Figura 20. Estructura de Indol.....</i>  | 42 |
| <i>Figura 21. Complejos 3, 8 y 9 de (Au(I)-MIC).....</i>  | 43 |
| <i>Figura 22. Hidroaminación intramolecular de 2-(hexil-1-in-1-il)anilina usando precatalizadores 3, 8 y 9. ....</i>  | 45 |
| <i>Figura 23. Imidazolilidenos C4-benzoilo (11) y C4-difenilfosfina (12).....</i>   | 49 |
| <i>Figura 24. Estructura molecular del complejo 20. ....</i>  | 63 |

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

|   |    |
|---|----|
| <i>Esquema 1. Síntesis de los complejos metal-carbeno de Wanzlick (mercurio) y Öfele (cromo)</i> .....                                      | 2  |
| <i>Esquema 2. Preparación del primer NHC aislado y caracterizado</i> .....  | 3  |
| <i>Esquema 3. Reacción general de cicloadición mediante tratamiento térmico</i> .....   | 7  |
| <i>Esquema 4. Reacción general de cicloadición mediante la utilización de un catalizador de Cu(I)</i> .....                                 | 7  |
| <i>Esquema 5. Ciclo catalítico de cicloadición de azida-alquino catalizada por Cu(I)</i> . ..   | 8  |
| <i>Esquema 6. Reacción general de cicloadición mediante la utilización de un catalizador de Ru(II)</i> .....                                | 8  |
| <i>Esquema 7. Ciclo catalítico de cicloadición de azida-alquino catalizada por Ru(II)</i> ..  | 9  |
| <i>Esquema 8. Reacción general de cicloadición mediante la utilización de un catalizador de Ag(I)</i> .....                                 | 9  |
| <i>Esquema 9. Ciclo catalítico de cicloadición azida-alquino catalizada por Ag(I)</i> . ...   | 10 |
| <i>Esquema 10. Estructura de Lewis de un carbeno mesoiónico de 1,2,3-triazol-5-ilideno</i> .....  | 11 |
| <i>Esquema 11. Inserción de carbeno catalizado con triazolilideno de oro(I) y reacciones de carbociclización</i> .....                      | 12 |
| <i>Esquema 12. Catalizadores de triazolilideno de oro(I) para la condensación aldólica de aldehídos e isocianoacetato de metilo</i> . ..... | 13 |
| <i>Esquema 13. Deshidroaminación de alquino-amina catalizada por triazolilideno de oro(I)</i> .....   | 14 |

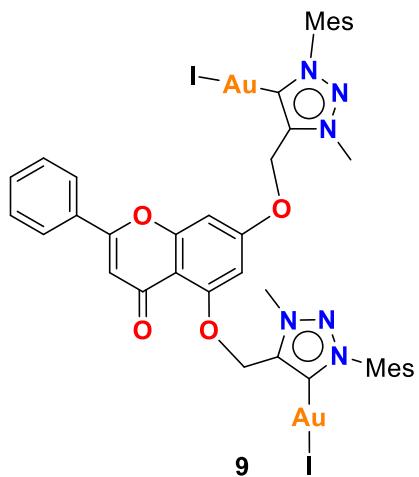
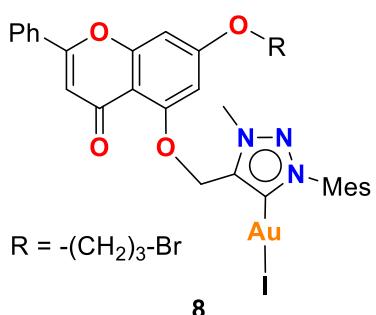
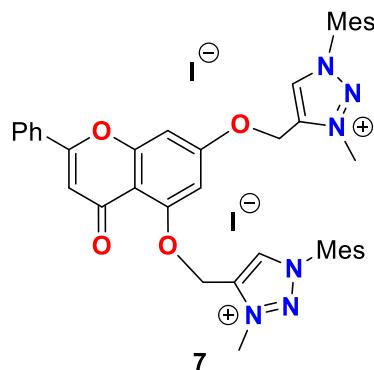
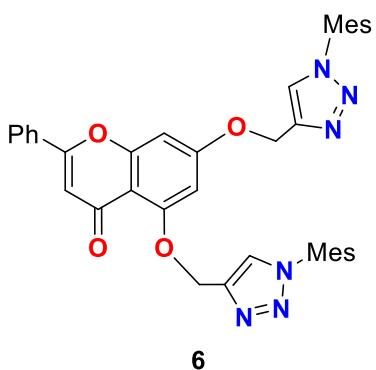
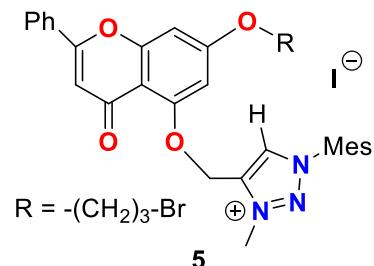
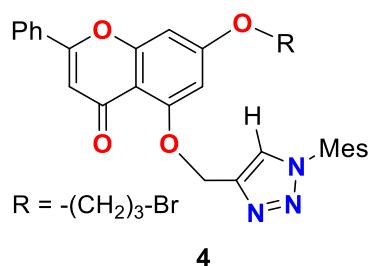
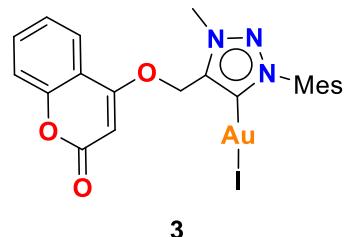
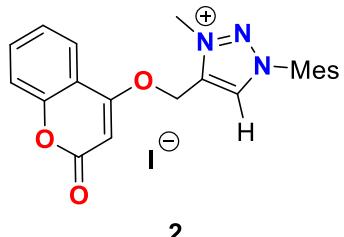
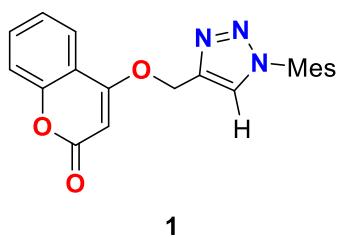
|  |    |
|--|----|
| <i>Esquema 14. Síntesis de triazol funcionalizado con cumarina 1.....</i>                      | 20 |
| <i>Esquema 15. Síntesis de la sal de triazolio funcionalizada con cumarina 2.....</i>          | 21 |
| <i>Esquema 16. Síntesis de complejo 3 de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con cumarina.....</i> | 22 |
| <i>Esquema 17. Síntesis de mono-triazol funcionalizado con crisina 4.....</i>                  | 30 |
| <i>Esquema 18. Síntesis de mono-triazolio funcionalizado con crisina 5. ....</i>               | 31 |
| <i>Esquema 19. Síntesis de bis-triazol funcionalizado con crisina 6. ....</i>                  | 32 |
| <i>Esquema 20. Síntesis de sal de bis-triazolio funcionalizada con crisina 7. ....</i>         | 33 |
| <i>Esquema 21. Síntesis de complejo 8 de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con crisina.</i>      | 34 |
| <i>Esquema 22. Síntesis de complejo 9 de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con crisina.</i>      | 35 |
| <i>Esquema 23. Desprotonación de sales de imidazolio funcionalizadas con C2. ....</i>          | 48 |
| <i>Esquema 24. Síntesis de sal de imidazolio 13. ....</i>                                      | 50 |
| <i>Esquema 25. Síntesis de sal de imidazolio 14. ....</i>                                      | 51 |
| <i>Esquema 26. Síntesis de sal de imidazolio 15. ....</i>                                      | 52 |
| <i>Esquema 27. Síntesis de sal de imidazolio 16. ....</i>                                      | 52 |
| <i>Esquema 28. Síntesis de sal de imidazolio 17. ....</i>                                      | 53 |
| <i>Esquema 29. Síntesis de sal de imidazolio 18. ....</i>                                      | 54 |
| <i>Esquema 30. Síntesis de sal de imidazolio 19. ....</i>                                      | 55 |
| <i>Esquema 31. Síntesis de complejo 20 de tipo (Au(I)-MIC).....</i>                            | 56 |

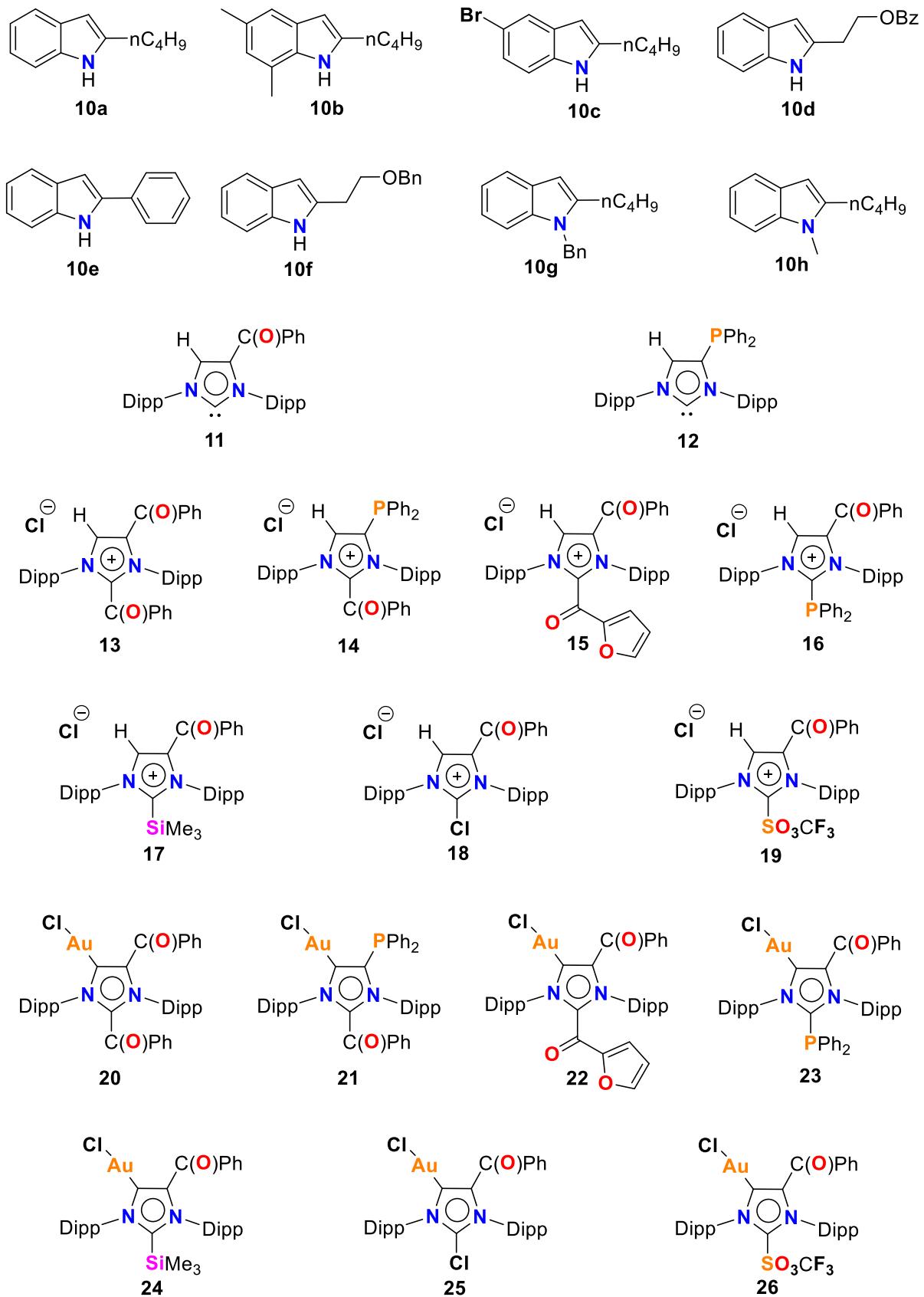
|   |    |
|---|----|
| <i>Esquema 32. Síntesis de complejo 21 de tipo (Au(I)-MIC).....</i> | 57 |
| <i>Esquema 33. Síntesis de complejo 22 de tipo (Au(I)-MIC).....</i> | 58 |
| <i>Esquema 34. Síntesis de complejo 23 de tipo (Au(I)-MIC).....</i> | 58 |
| <i>Esquema 35. Síntesis de complejo 24 de tipo (Au(I)-MIC).....</i> | 59 |
| <i>Esquema 36. Síntesis de complejo 25 de tipo (Au(I)-MIC).....</i> | 60 |
| <i>Esquema 37. Síntesis de complejo 26 de tipo (Au(I)-MIC).....</i> | 61 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| <i>Tabla 1. Datos relevantes de espectroscopia de RMN de triazol 1 y sal de triazolio 2 funcionalizados con cumarina.</i> .....        | 23 |
| <i>Tabla 2. Datos relevantes de espectroscopia de RMN de triazoles 4,6 y sales de triazolio 5,7 funcionalizadas con crisina.</i> ..... | 36 |
| <i>Tabla 3. Hidroaminación intramolecular de 2-(hexil-1-in-1-il)anilina usando precatalizadores 3, 8 y 9.</i> .....                    | 44 |
| <i>Tabla 4. Alcance de la hidroaminación intramolecular de varias anilinas sustituidas utilizando precatalizador 9.</i> .....          | 46 |
| <i>Tabla 5. Datos relevantes de espectroscopia de RMN de sales de imidazolio 15-19.</i> .....  | 62 |
| <i>Tabla 6. Datos relevantes de espectroscopia de RMN de los complejos 22-26....</i>   | 64 |

## ÍNDICE DE COMPUESTOS





## ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

|                        |   |
|------------------------|---|
| Cu(OAc) <sub>2</sub>   | Acetato de cobre  |
| MeCN                   | acetonitrilo  |
| AcOH                   | ácido acético   |
| Å                      | angstrom  |
| ar                     | aromático   |
| Na(asc)                | <i>L</i> -ascorbato de sodio                                    |
| Bn                     | bencilo   |
| KHDMS                  | bis(trimetilsilil)amiduro de potasio                            |
| IAd                    | 1,3-bis(1-adamantil)imidazol-2-ilideno                          |
| IPr                    | 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno                 |
| SIPr                   | 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolin-2-ilideno               |
| ICy                    | 1,3-bis(ciclohexil)imidazol-2-ilideno                           |
| SICy                   | 1,3-bis(ciclohexil)imidazolin-2-ilideno                         |
| iiPr                   | 1,3-bis(iso-propil)imidazol-2-ilideno                           |
| IMes                   | 1,3-bis(mesitil)imidazol-2-ilideno                              |
| SIMes                  | 1,3-bis(mesitil)imidazolin-2-ilideno                            |
| ItBu                   | 1,3-bis(tert-butil)imidazol-2-ilideno                           |
| SItBu                  | 1,3-bis(tert-butil) imidazolin-2-ilideno                        |
| PSC                    | carbeno (fosfino)(silil)  |
| MIC                    | carbeno mesoiónico  |
| NHC                    | carbeno <i>N</i> -heterocíclico                                 |
| aNHC                   | carbeno <i>N</i> -heterocíclico anormal                         |
| <sup>13</sup> C        | carbono trece   |
| cat                    | catalizador   |
| AgAAC                  | cicloadición 1,3-dipolar de azida-alquino catalizada por Ag(I)  |
| CuAAC                  | cicloadición 1,3-dipolar de azida-alquino catalizada por Cu(I)  |
| RuAAC                  | cicloadición 1,3-dipolar de azida-alquino catalizada por Ru(II) |
| AuCl(Me <sub>2</sub> ) | cloro(dimetilsulfuro) de oro(I)                                 |
| SiMe <sub>3</sub> Cl   | clorotrimetilsilano   |

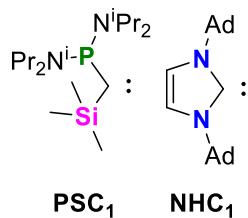
|                |  |
|----------------|--|
| CIPr           | cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno |
| ClIMes         | cloruro de 1,3-bis(mesitil)imidazol-2-ilideno              |
| J              | constante de acoplamiento                                  |
| $\delta$       | desplazamiento   |
| DCM            | diclorometano  |
| DIPEA          | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina                           |
| Dipp           | 2,6-diisopropilfenil                                       |
| DMF            | <i>N,N</i> -dimetilformamida                               |
| IMe            | 1,3-dimetilimidazol-2-ilideno                              |
| DMSO           | dimetilsulfóxido   |
| dd             | doble de dobles  |
| d              | doblete  |
| Et             | etilo  |
| Ph             | fenilo   |
| °C             | grados Celsius   |
| Hz             | hertz  |
| H              | horas  |
| iPr            | isopropilo   |
| MHz            | megahertz  |
| Mes            | mesetilo   |
| Me             | metilo   |
| mg             | miligramo  |
| mL             | mililitro  |
| mmol           | milimol  |
| m              | múltiple   |
| HOMO           | orbital ocupado de más alta energía                        |
| LUMO           | orbital ocupado de más baja energía                        |
| ppm            | partes por millón  |
| Cp*            | pentametilciclopentadienilo                                |
| <sup>1</sup> H | protón   |
| q              | quintuplete  |

|                   |                                      |
|-------------------|--------------------------------------|
| RMN               | Resonancia Magnética Nuclear         |
| sp                | septuplete                           |
| s                 | singulete                            |
| R                 | sustituyente                         |
| t.a.              | temperatura ambiente                 |
| <sup>t</sup> Bu   | <i>terc</i> -butilo                  |
| THF               | tetrahidrofurano                     |
| ITM               | 1,3,4,5-tetrametilimidazol-2-ilideno |
| TPT               | trifeniltetrazólio                   |
| SiMe <sub>3</sub> | trimetilsilano                       |
| t                 | triplete                             |
| v/v               | volumen/volumen                      |

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 CARBENOS

Los carbenos son especies químicas eléctricamente neutras que contienen átomos de carbono dicoordinados con seis electrones en la capa de valencia y con fórmula general ( $\text{R}_2\text{C}$ ).<sup>1</sup> De acuerdo a su distribución electrónica, estas especies reactivas pueden existir en estado singulete o estado triplete y su existencia como intermediarios de reacción data de 1830. A pesar de varios intentos por aislar carbenos estables, no fue hasta 1988 cuando el grupo de Bertrand *et al.* descubrió que (fosfino)(silil)carbenos tales como **PSC<sub>1</sub>** (Figura 1) podrían ser aislados mediante destilación flash.<sup>2</sup> Posteriormente, en 1991 Arduengo y colaboradores descubrieron del primer carbeno cristalino **NHC<sub>1</sub>** a temperatura ambiente.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Primeros carbenos estabilizados y aislados.<sup>3</sup>

Los carbenos poseen distintas geometrías y estados de espín; esto depende del tipo de hibridación pudiendo encontrar especies lineares (hibridación  $sp$ ) o angulares ( $sp^2$ ).



**Figura 2.** Principales configuraciones electrónicas de un carbeno.<sup>3</sup>

Las dos principales configuraciones electrónicas de los orbitales no enlazantes son capa abierta con un electrón en cada orbital con espines paralelos o estado triplete y capa cerrada con dos electrones apareados en el nivel de más baja energía ( $\sigma$ ) dejando un orbital vacío ( $p\pi$ ), denominado estado singulete (Figura 2).

La diferencia energética entre estos dos niveles, especifica el estado de espín del carbeno y está dado por las características estereoelectrónicas de los sustituyentes que lo componen. Los carbenos de tipo singulete angulares se estabilizan por grupos fuertemente electronegativos y donadores de densidad electrónica tipo pi (por ejemplo -NR<sub>2</sub>, -OR, -SR...)<sup>2</sup>. Por su parte, los carbenos singulete con geometría casi lineal lo hacen por la combinación de un sustituyente pi donador y otro pi aceptor (por ejemplo PR<sub>2</sub>, SiR<sub>3</sub>).<sup>3</sup>

## 1.2 CLASIFICACIÓN DE CARBENOS

### 1.2.1 Carbenos clásicos (NHCs)

Los carbenos clásicos *N*-heterocíclicos son una clase de carbenos en donde el carbono carbénico pertenece a un heterocírculo por lo que el átomo de carbono se encuentra unido a dos heteroátomos. Este tipo de especies abarca a ligantes basados en imidazol-2-ilideno **A**<sup>3</sup> y su derivado saturado imidazolidin-2-ilideno **B**<sup>4</sup>, 1,2,4-triazol-5-ilideno **C**<sup>5</sup> y tiazol-2-ilideno **D**<sup>6</sup> (Figura 3), entre otros.

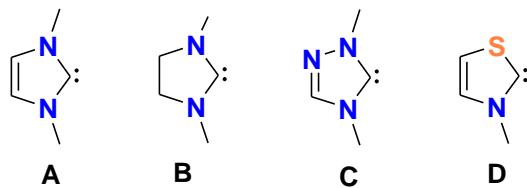
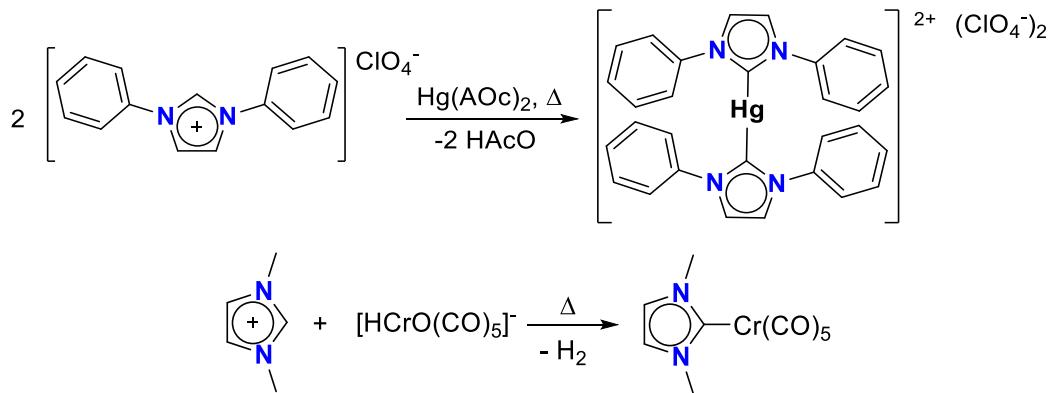


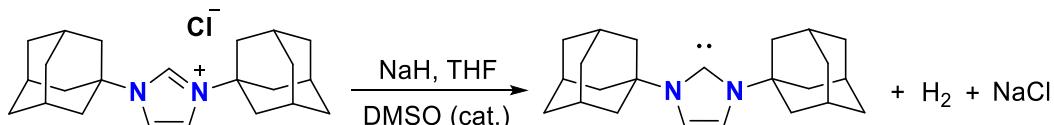
Figura 3. Ligantes de carbeno clásicos reportados en la literatura.

En 1968 Wanzlick<sup>7</sup> y Öfele<sup>8</sup> reportaron los primeros ejemplos de carbenos *N*-heterocíclicos como ligantes en complejos metálicos (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de los complejos metal-carbeno de Wanzlick<sup>7</sup> (mercurio) y Öfele<sup>8</sup> (cromo).

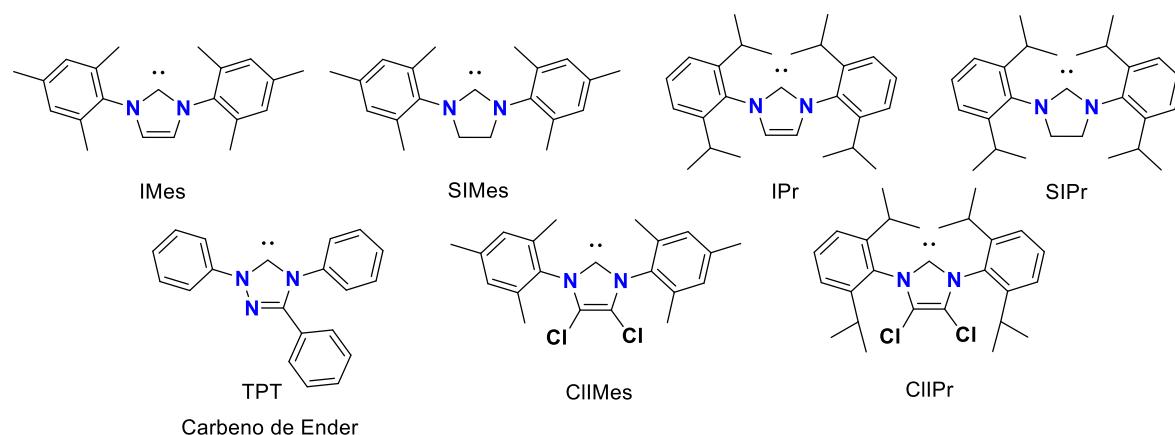
El profesor Wanzlick<sup>7</sup> fue el primero en proponer que el carbono en la posición 2 del anillo en este tipo de sistemas se encontraba estabilizado por el efecto electrodonador de los nitrógenos adyacentes. Tiempo después, Lappert<sup>9</sup> desarrolló una amplia gama de este tipo de complejos, pero fue hasta el año 1991 cuando Arduengo<sup>3</sup> y su grupo de trabajo lograron aislar y cristalizar el primer carbeno *N*-heterocíclico libre: el 1,3-di(1-adamantil)-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilideno, siendo obtenido por la desprotonación de la sal de cloruro de 1,3-bis(1-adamantil)-imidazol con hidruro de sodio (Esquema 2).

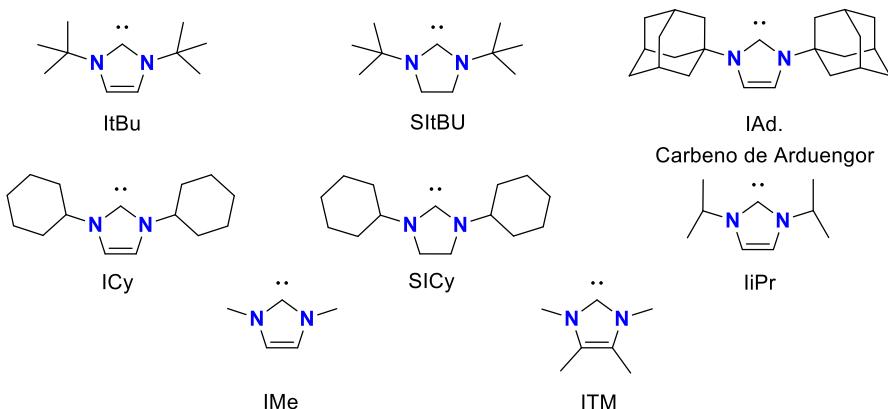


**Esquema 2.** Preparación del primer NHC aislado y caracterizado.<sup>3</sup>

Este tipo de carbonos *N*-heterocíclicos presentan gran estabilidad debido a los factores electrónicos y estéricos que en ellos prevalecen. El efecto electrodonador de los átomos de nitrógeno adyacentes al carbono carbénico provoca que los compuestos NHCs sean ricos en electrones, pudiendo actuar como nucleófilos.<sup>10</sup>

Desde la síntesis del carbeno estable de Arduengo, se ha logrado sintetizar una gran variedad de estas especies (Figura 4), conduciendo a complejos metálicos altamente estables.<sup>11</sup> En la actualidad estos carbonos son ampliamente empleados en el campo de la química organometálica y las síntesis asociadas a este como una alternativa a las limitaciones de los ligantes monodentados de tipo fosfina o amina.<sup>12,13</sup>

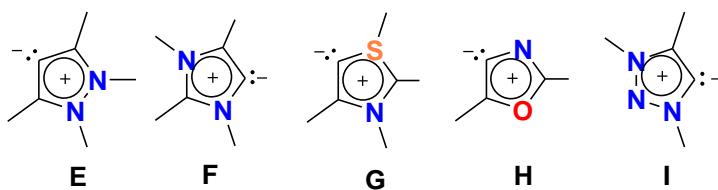




**Figura 4.** Estructuras y siglas más comunes de carbenos clásicos N-heterocíclicos.<sup>11</sup>

### 1.2.2 Carbenos anormales (MICs)

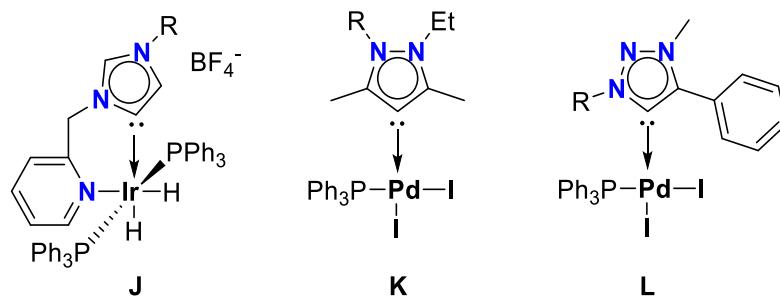
Los carbenos anormales son aquellas especies donde el centro carbénico no está flanqueado por heteroátomos (nitrógeno, azufre, oxígeno) a ambos lados de su estructura. Estos ligantes han atraído gran atención,<sup>14</sup> ya que han mostrado una mayor donación sigma hacia el centro metálico en comparación con los análogos clásicos. Estos ligantes, a menudo denominados carbenos anormales (aNHCs) o más recientemente denominados carbenos mesoiónicos (MICs), deben esta descripción debido a que sus estructuras solo pueden representarse como zwitteriones y no en forma canónica neutral.<sup>15</sup> Entre los tipos de carbenos mesoiónicos disponibles en la literatura (Figura 6), que incluyen pirazol-4-ilidenos (**E**)<sup>16</sup>, imidazol-5-ilidenos (**F**)<sup>17</sup>, tiazol-5-ilidenos (**G**)<sup>18</sup> y oxazol-4-ilidenos (**H**)<sup>19</sup>, la química de coordinación de 1,2,3-triazol-5-ilidenos (**I**) ha encontrado una amplia gama de aplicaciones como ligantes para metales de transición, típicamente empleados en una variedad de procesos en catálisis homogénea.



**Figura 5.** Ligantes de carbeno mesoiónicos reportados en la literatura.

En 2001 el grupo de Crabtree<sup>20</sup> sintetizó el primer complejo metálico de tipo **J** (Figura 6) formado por un carbeno mesoiónico. En él, un anillo de imidazol (**F**)

coordina a un centro metálico en la posición C5, y no en C2 como se observa comúnmente en los carbenos clásicos. Posteriormente, Huynh<sup>21</sup> y Albrecht<sup>20</sup> demostraron que las sales de pirazolio y 1,2,3-triazolio pueden servir como precursores de complejos metálicos de tipo **K** y **L** (Figura 6) que cuentan con pirazolin-4-ilidenos (**E**) y 1,2,3-triazol-5-ilidenos (**I**).



**Figura 6.** Primer complejo (**J**) reportado por Crabtree<sup>20</sup> y respectivos complejos de Huynh<sup>21</sup> (**K**) y Albrecht<sup>20</sup> (**L**)

## 2 ANTECEDENTES

En 2001 K. Barry Sharpless introdujo la “química click” como metodología que describe una forma de hacer síntesis a medida para generar sustancias de forma rápida y fiable al unir pequeñas unidades entre sí, tal como la naturaleza genera sustancias complejas al unir pequeñas unidades modulares.<sup>23</sup> En términos generales, se puede definir la “química click” como una subárea de la química sintética que busca reacciones que se puedan realizar bajo condiciones simples, empleando reactivos de bajo costo con poco impacto nocivo al ambiente; de gran compatibilidad con la mayoría de los disolventes (agua incluida), que puedan desarrollarse bajo condiciones ambientales de presión y temperatura, y cuyos procedimientos de separación y purificación sean los más sencillos posibles, de tal manera que cualquier laboratorio o grupo de trabajo pudiera realizar tales reacciones sin la necesidad de contar con una infraestructura sofisticada.<sup>24</sup>

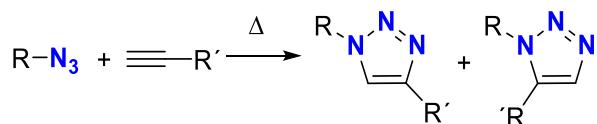
### 2.1 QUÍMICA CLICK Y SU UTILIZACIÓN PARA LA SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES

Un ejemplo de química click es la cicloadición 1,3-dipolar de alquinos y azidas para formar 1,2,3-triazoles. Dicha reacción puede ser del tipo térmica o catalizada por distintos complejos con centros metálicos de Cu(I), Ru(II) y Ag(I):

a) **Cicloadición térmica 1,3-dipolar de azida-alquino.** Esta metodología fue desarrollada por Huisgen<sup>25</sup> (Esquema 3) y en ella se lleva a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar a alta temperatura sin el uso de un catalizador. Aunque esta reacción es altamente exotérmica, la barrera de activación alta es responsable de que la velocidad de reacción sea muy baja, incluso a temperaturas elevadas.

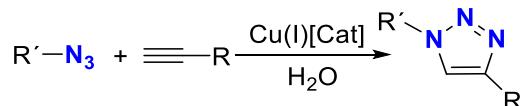
La regioselectividad de la reacción depende de los efectos electrónicos y estéricos y es algo predecible. Cuando se utilizan alquinos monosustituidos y azidas funcionalizadas pueden obtenerse 1,2,3-triazoles de forma selectiva, principalmente el regiosímero 1,4-disustituido. Desafortunadamente cuando se usan alquinos asimétricos, a menudo se producen mezclas de los dos isómeros posibles, debido

a que las dos interacciones posibles HOMO-LUMO de los sustratos están cercanas en energía. Por lo tanto, la reacción térmica a menudo da mezclas 1:1 tanto de los regioisómeros sustituidos en 1, 4 como en los sustituidos en 1, 5.<sup>25</sup>



**Esquema 3.** Reacción general de cicloadición mediante tratamiento térmico.<sup>25</sup>

**b) Cicloadición 1,3-dipolar de azida-alquino catalizada por Cu(I) (CuAAC).** Esta metodología fue realizada por Sharpless y Fokin<sup>26</sup> (Esquema 4) y se caracteriza por aumentar la velocidad de reacción de manera considerable, entre  $10^7$  a  $10^8$  en comparación con la cicloadición 1,3-dipolar no catalizada. Tiene éxito en un amplio rango de temperatura, tolera agua como disolvente y una amplia gama de grupos funcionales y se favorece en un rango de pH de 4 a 12. En estas reacciones se favorece el regioisómero sustituido 1,4 que se puede aislar por simple filtración o extracción sin necesidad de cromatografía o recristalización.<sup>26</sup>

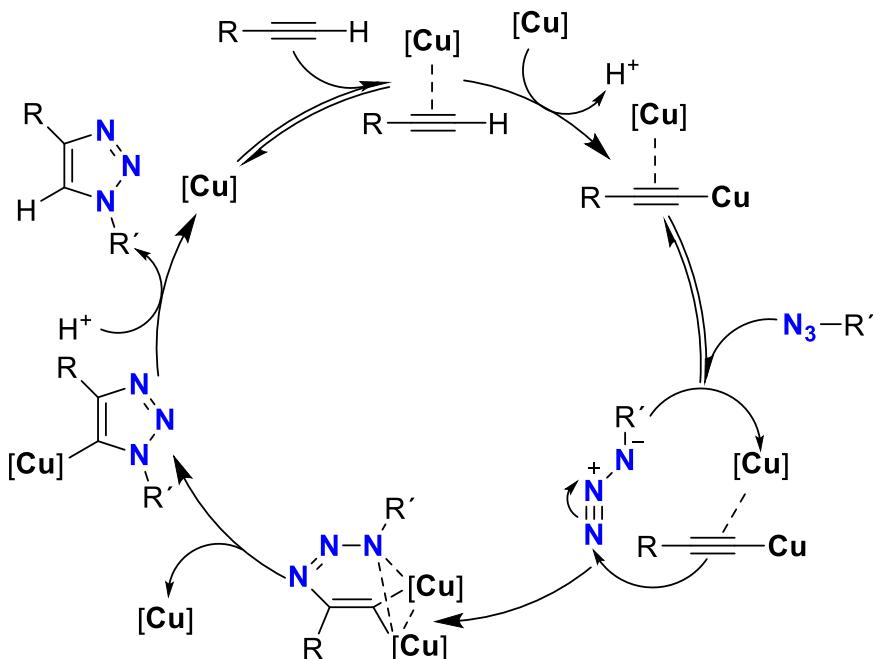


**Esquema 4.** Reacción general de cicloadición mediante la utilización de un catalizador de Cu(I).<sup>26</sup>

El catalizador de Cu(I) activo puede generarse a partir de sales de Cu(I) o sales de Cu(II) utilizando ascorbato de sodio como agente reductor. La adición de un ligero exceso de ascorbato de sodio previene la formación de productos de homoacoplamiento oxidativo. La desproporción de una sal de Cu(II) en presencia de cobre cero Cu(0) también se puede usar para formar Cu(I) activo.<sup>27</sup>

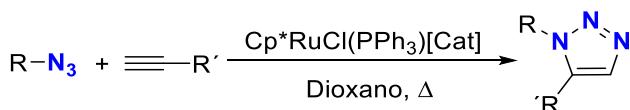
La reacción catalizada por Cu(I) procede formando un complejo pi con el triple enlace de un alquino terminal. En presencia de una base, el hidrógeno terminal, que es el más ácido, se desprotona primero para dar un acetiluro de Cu intermedio. Entonces, se forma un metalociclo inusual de cobre de seis miembros. Se ha sugerido que el estado de transición involucra un segundo átomo de cobre que actúan como ligante del primero y estabiliza donando densidad electrónica. Así, un átomo de cobre está unido al acetiluro mientras que el otro átomo sirve para activar la azida. La contracción del anillo da un derivado de triazolil-cobre seguida por una

protonolisis que resulta el producto de triazol y completa el ciclo catalítico (Esquema 5).<sup>27</sup>



**Esquema 5.** Ciclo catalítico de cicloadición de azida-alquino catalizada por Cu(I).<sup>27</sup>

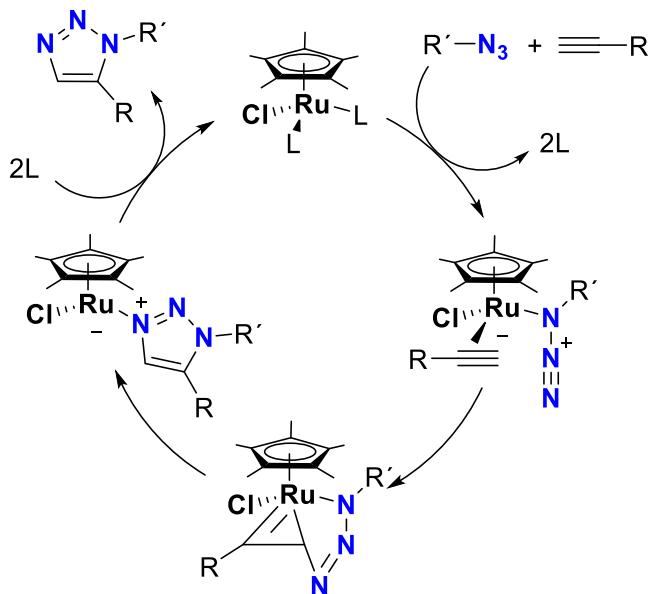
c) **Cicloadición 1,3-dipolar de azida-alquino catalizada por Ru(II) (RuAAC).** Esta metodología fue realizada por Jia y Folkin<sup>28</sup> (Esquema 6), en la que los complejos de cloruro de pentametilciclopentadienil-rutenio [ $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)[\text{Cat}]$ ] son capaces de catalizar la cicloadición de azidas a alquinos terminales regioselectivamente, lo que lleva a 1,2,3-triazoles disustituidos en 1,5. A diferencia de los catalizadores de Cu(I), los catalizadores de Ru(II) se puede usar con alquinos internos, proporcionando 1,2,3-triazoles totalmente sustituidos.



**Esquema 6.** Reacción general de cicloadición mediante la utilización de un catalizador de Ru(II).<sup>28</sup>

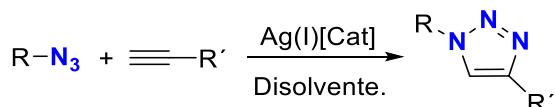
La cicloadición azida-alquino catalizada por rutenio procede a través del acoplamiento oxidativo de la azida y el alquino para dar un rutenacírculo de seis miembros, en el cual se forma el primer nuevo enlace carbono-nitrógeno entre el carbono más electronegativo del alquino, y el nitrógeno terminal electrófilo de la

azida. Este paso es seguido por la eliminación reductiva, que forma el producto triazol (Esquema 7).<sup>28</sup>



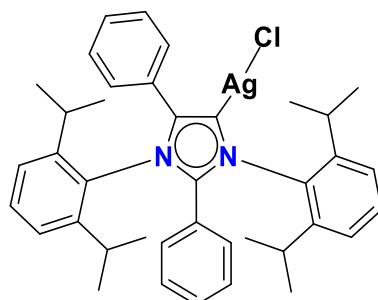
**Esquema 7.** Ciclo catalítico de cicloadición de azida-alquino catalizada por Ru(II).<sup>28</sup>

**d) Cicloadición 1,3-dipolar de azida-alquino catalizada por Ag(I) (AgACC).** Esta metodología fue reportada recientemente por McNulty<sup>29</sup> y sus colaboradores (Esquema 8). En su trabajo demostraron que ciertos complejos de plata, pueden catalizar las reacciones de cicloadición azida-alquino sin otra clase de aditivos de cobre.



**Esquema 8.** Reacción general de cicloadición mediante la utilización de un catalizador de Ag(I).<sup>29</sup>

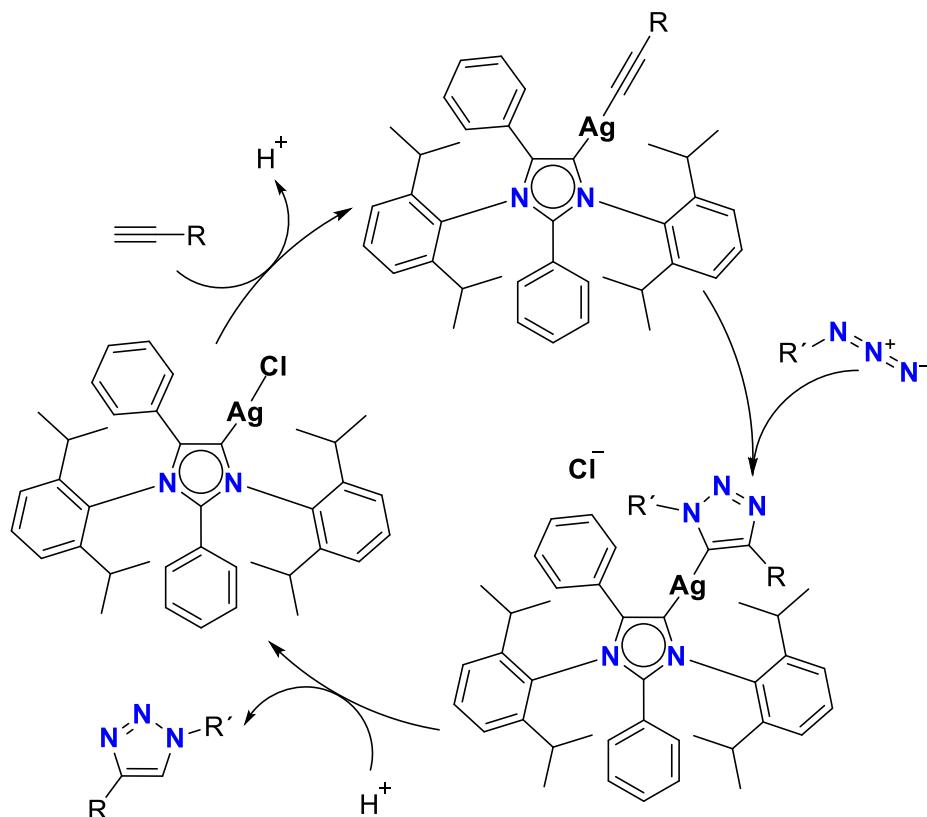
Un ejemplo de este tipo de reacción fue desarrollado mediante la utilización de complejo carbénico anormal de plata (Figura 7).<sup>30</sup>



**Figura 7.** Complejo carbénico anormal de plata(I).<sup>30</sup>

El mecanismo de reacción probablemente se explica a través de la formación de un intermediario de acetiluro de plata que posteriormente hace un intercambio de hidrógeno desde el carbono del alquino hasta el anillo imidazolilideno (Esquema 9). En el siguiente paso, una molécula de azida se incorpora al acetiluro para formar un triazólido de plata, tal como ocurre en los mecanismos propuestos con catalizadores de cobre. Finalmente, una segunda transferencia de hidrógeno podría tener lugar para generar el correspondiente triazol y regenerar el catalizador.<sup>31</sup>

Otro punto a destacar de este procedimiento es que no se necesitan reactivos adicionales tales como bases o agentes reductores que son esenciales en muchos ejemplos basados en catálisis de cobre.<sup>32</sup>

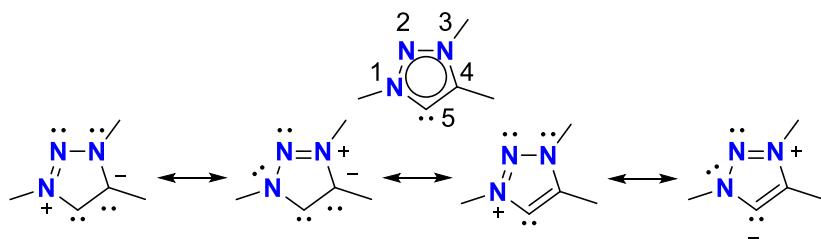


**Esquema 9.** Ciclo catalítico de cicloadición azida-alquino catalizada por  $\text{Ag}(\text{I})$ .<sup>31</sup>

## 2.2 SALES DE 1,2,3 TRIAZOLIO Y SU UTILIZACIÓN PARA LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS CON ORO

Las sales de 1,2,3-triazolio se conocen desde hace mucho tiempo, sin embargo, su potencial para la preparación de líquidos iónicos y catalizadores fue reconocido recientemente. Los líquidos iónicos de 1,2,3-triazolio pueden servir como disolventes, como catalizadores, como hospedadores en el reconocimiento de aniones y como componentes de máquinas moleculares. Las principales tendencias en su aplicación involucran el anclaje de especies catalíticamente activas a sales de 1,2,3-triazolio como aminoácidos, productos naturales (alcaloides, policétidos, terpenos, etc.), y otras moléculas orgánicas que tengan propiedades coordinantes y estabilizantes de iones metálicos para el uso como catalizadores.<sup>32</sup>

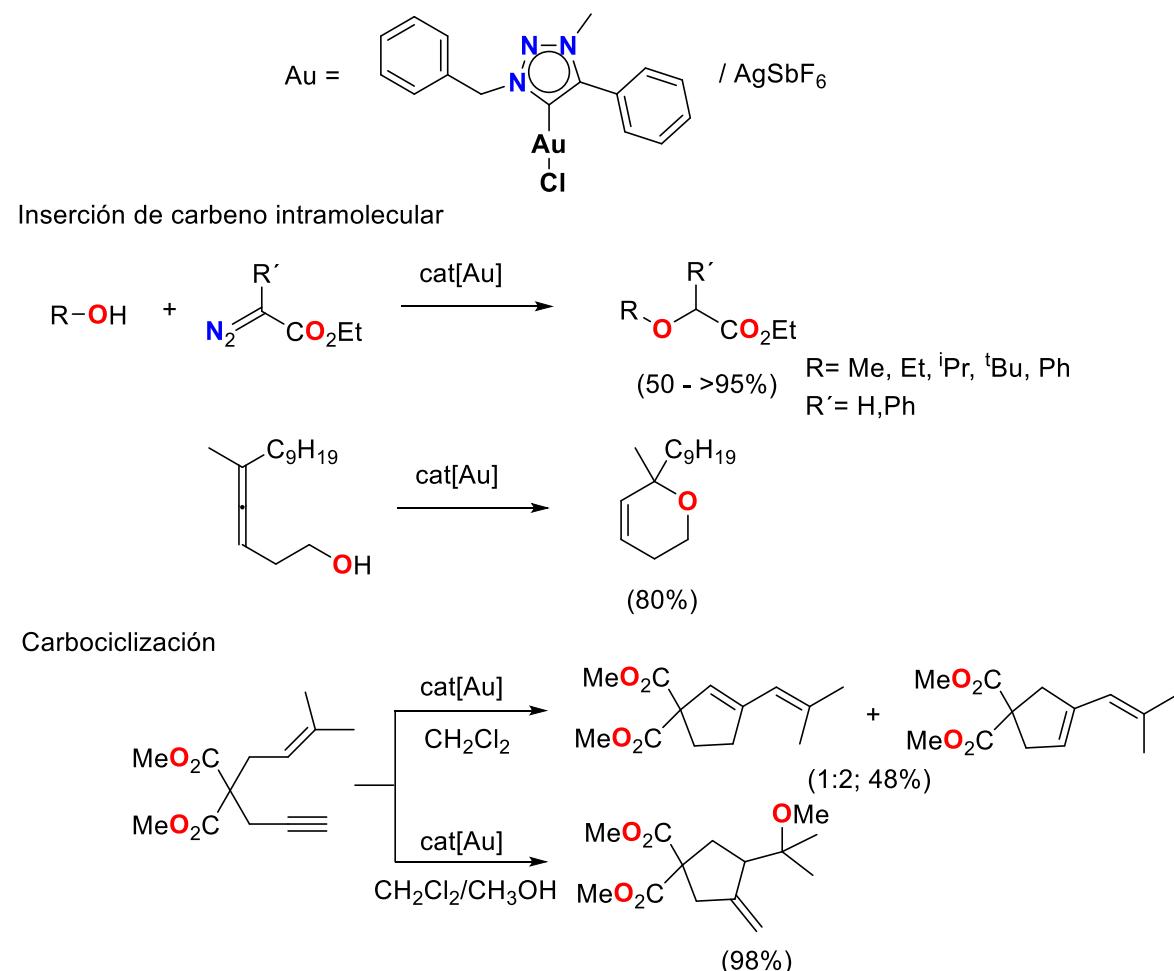
La síntesis de las sales de 1,2,3-triazolio se basa principalmente en la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC), y la posterior *N*-alquilación de los 1,2,3-triazoles resultantes. En esta ruta sintética tanto, el alquino, la azida, el agente alquilante y el contraión aniónico pueden manipularse para ajustar las propiedades de la sal resultante. A diferencia de las sales de 1,3-imidazolio, las sales de 1,2,3-triazolio no tienen un protón ácido en la posición 2.<sup>33</sup> Sin embargo, la fácil disposición de un protón ácido en la posición 5 permite la formación de un carbeno mesoiónico de 1,2,3-triazol-5-ilideno (Esquema 10) que posteriormente, puede generar complejos metálicos.



**Esquema 10.** Estructura de Lewis de un carbeno mesoiónico de 1,2,3-triazol-5-ilideno.<sup>33</sup>

Los complejos de carbonos mesoiónicos pueden clasificarse según la capacidad de coordinación del ligando carbeno, el número de unidades de triazol incluidas en el ligante y el carácter abierto o quelante de los enlaces de coordinación formados con el metal.

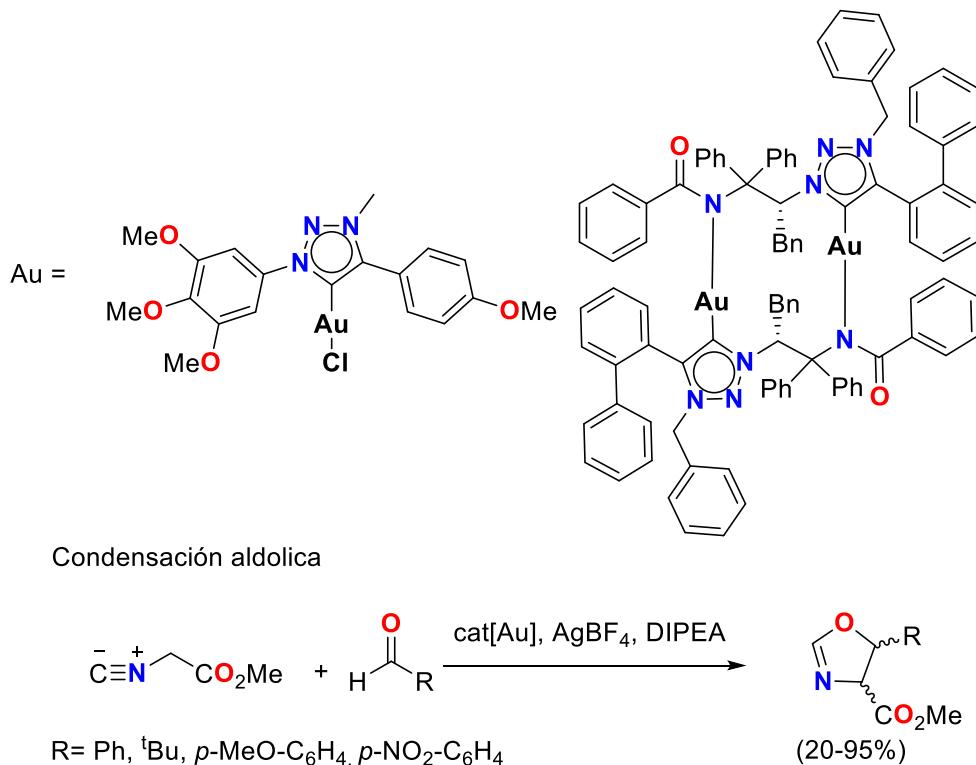
La formación de complejos metálicos soportados por 1,2,3-triazolilidenos es un campo ampliamente estudiado. Los ligantes de carbeno *N*-heterocíclicos son especialmente prometedores, debido a su utilidad como precursores catalíticos activos para una gran variedad de transformaciones en síntesis orgánicas. Alguno de los ejemplos reportados de esta clase de complejos y sus aplicaciones, son la inserción de carbeno intramolecular y la carbocicлизación realizada por Ai-Lan Lee y James D. Crowley cuyas reacciones se muestran en el esquema 11.<sup>34</sup>



**Esquema 11.** Inserción de carbeno catalizado con triazolilideno de oro(I) y reacciones de carbociclización.<sup>34</sup>

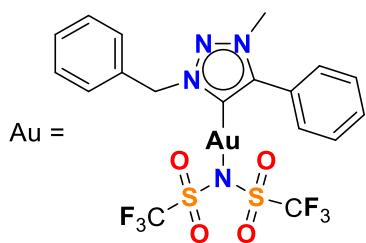
Otros ejemplos son el complejo monodentado de oro y el complejo bidentado quiral que se muestran en el esquema 12. Estos complejos se estudiaron como catalizadores para la condensación de aldehídos y metilisocianoacetato en presencia de AgBF<sub>4</sub> y diisopropiletilamina como base, con una carga de 1% mol de catalizador. Los benzaldehídos con sustituyentes que donan y retiran electrones se

convirtieron en 1,3-oxazolinas en forma de mezclas diastereoisoméricas *cis/trans* que varían de 40/60 a 15/85. El 2,2-dimetilpropanal voluminoso se convirtió poco, probablemente debido a limitaciones estéricas, pero en una proporción *cis/trans* sustancialmente mejor del 5/95. A pesar del uso del catalizador quiral, en ningún caso se observó una inducción asimétrica apreciable para la reacción aldólica.<sup>35</sup>

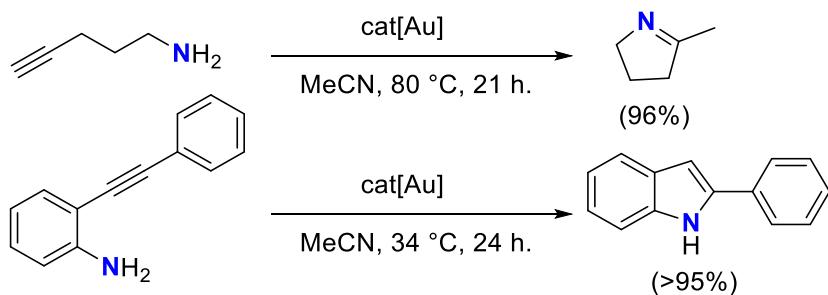


**Esquema 12.** Catalizadores de triazolilideno de oro(I) para la condensación aldólica de aldehídos e isocianoacetato de metilo.<sup>35</sup>

Otro ejemplo de la utilización de carbenos mesoiónicos coordinados a oro es el reportado por Herrmann y Kühn en donde muestran la actividad del precatalizador de oro(I) que se muestran en el esquema 13 en reacciones de hidroaminación intramolecular de alquinos terminales, utilizando 1% mol de catalizador con temperaturas de 34-80 °C y tiempo de reacción entre 21-24 h.<sup>36</sup>



Hidroxiaminación intramolecular de alquino-amina



**Esquema 13.** Deshidroaminación de alquino-amina catalizada por triazolilideno de oro(I).<sup>36</sup>

### **3 JUSTIFICACIÓN**

Es posible el diseño y síntesis modular mediante química sostenible de nuevos carbenos mesoiónicos (MICs) mediante la desprotonación de nuevas sales de 1,2,3-triazolio e imidazolio, los cuales podrán ser utilizados como ligantes para coordinar un centro metálico de oro(I).

Las especies propuestas han sido elegidas no solo porque representan un reto sintético, sino que en el caso de los compuestos de 4-hidroxicumarina y crisina poseen posiciones fenólicas disponibles que proporcionan la posibilidad de generar derivados de mono- y bis-triazolio.

Las sales de imidazolio altamente sustituídas son escasas en la literatura, por lo que el estudio de su funcionalización, especialmente en las posiciones C2 y C4 es importante para estudiar los cambios en las propiedades electrónicas que este patrón de sustitución genere. Además, los complejos organometálicos obtenidos pueden llevar a aplicaciones químicas importantes en catálisis.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar, sintetizar y caracterizar una serie de carbenos *N*-heterocíclicos que contengan diversos grupos funcionales en las posiciones vecinales al centro carbénico, y utilizarlos como ligantes en la formación de complejos metálicos de oro(I).

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

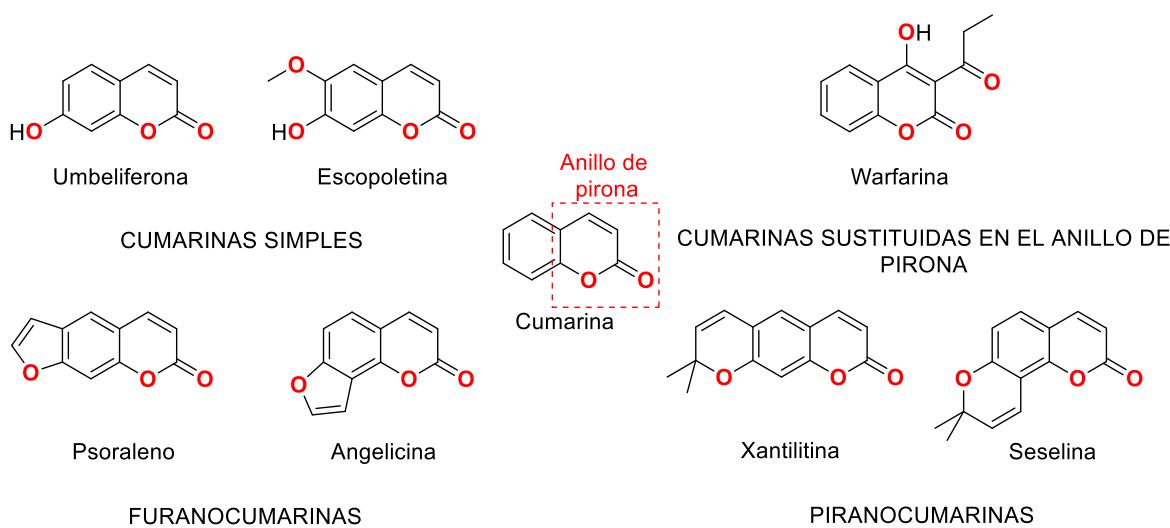
- ∞ Sintetizar y desprotonar una nueva serie de sales de 1,2,3-triazolio e imidazolio, para la generación de carbenos mesoiónicos (MICs).
- ∞ Caracterizar los ligantes derivados de 1,2,3-triazol-5-ilidenos que contienen crisina y 4-hidroxicumarina e imidazol-5-ilidenos altamente funcionalizados mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .
- ∞ Caracterizar los complejos metálicos de oro(I) mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .
- ∞ Analizar la estructura y evaluar la capacidad coordinante de derivados de 1,2,3-triazol-5-ilidenos e imidazol-5-ilidenos hacia el centro metálico de oro(I).
- ∞ Estudiar la actividad catalítica de los ligantes derivados de 1,2,3-triazol-5-ilidenos funcionalizados con crisina y 4-hidroxicumarina en reacciones de hidroaminación intramolecular de alquino-amino.

# capítulo 1

## 5 SÍNTESIS DE SAL DE TRIAZOLIO FUNCIONALIZADA CON CUMARINA Y SU USO PARA LA FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS CON ORO (Au(I)-MIC)

### 5.1 CUMARINA

Las cumarinas (también llamada benzo- $\alpha$ -pirona o 2H-cromen-2-ona según la IUPAC) son metabolitos secundarios ampliamente distribuidos en la naturaleza (Figura 8), su formación se debe comúnmente a procesos metabólicos microbianos. Las cumarinas pertenecen a la familia de las benzopironas, las cuales consisten en un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirona manteniendo en su estructura el grupo ceto en la posición 2. Las cumarinas deben su nombre a la palabra derivada del francés "Coumarou", utilizada para referirse al haba Tonka (*Dipteryx odorata*), a partir de la cual se aisló la cumarina en 1820.<sup>37</sup>



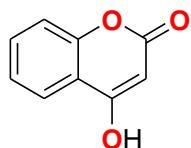
**Figura 8.** Clasificación de las cumarinas.<sup>38</sup>

Este grupo de compuestos orgánicos puede dividirse de acuerdo a su estructura en cuatro subcategorías (Figura 8):

- Cumarinas simples, derivados de cumarina hidroxilados, alcoxilados y alquilados en el anillo de benceno.
- Furanocumarinas, derivados de cumarina que contienen un anillo de furano fusionado al anillo de benceno.

- c) Piranocumarinas, derivados de cumarina que poseen un anillo de pirano fusionado al anillo de benceno.
- d) Cumarinas sustituidas en el anillo de pirona.<sup>38</sup>

Un derivado de este grupo de compuestos es la 4-hidroxicumarina (Figura 9), la cual contiene un núcleo de cumarina con una sustitución en el anillo de pirona.



**Figura 9.** 4-hidroxicumarina.

Esta clase de moléculas es de interés de investigación debido a sus propiedades biológicas y conjugación estructural. Los derivados de cumarina han mostrado un amplio espectro de actividad biológica que incluye anti-VIH, anticancerígenos e inhibición enzimática.<sup>39</sup> Además, los complejos soportados por cumarina han encontrado aplicación como catalizadores para reacciones de acoplamiento cruzado,<sup>40</sup> polimerización<sup>41</sup> y metátesis de olefinas.<sup>42</sup>

## 5.2 PARTE EXPERIMENTAL

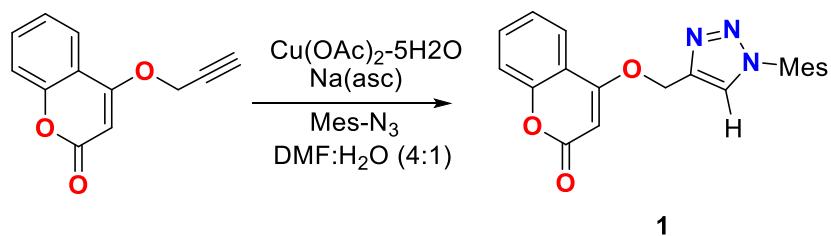
En este trabajo se utilizaron reactivos y solventes comercialmente disponibles. Los puntos de fusión fueron determinados con un aparato Fisher–Jhons, los espectros de RMN fueron obtenidos con un espectrómetro Bruker Ascend (400 MHz) y los análisis elementales se obtuvieron con un aparato Thermo Finnegan CHNSO-1112 y un instrumento Perkin Elmer Series II CHNS/O 2400.

Los estudios de difracción de rayos X fueron realizados con un difractómetro Agilent Gemini. Los datos fueron integrados, escalados, ordenados y promediados usando el paquete de software CrysAlisPro.

## 5.2.1 Síntesis de sal de triazolio funcionalizada con cumarina

### 5.2.1.1 Síntesis del triazol funcionalizado con cumarina 1:

En un matraz de fondo redondo de 20 mL equipado con un agitador magnético, se adicionaron 0.05 mmol (5% en moles) de acetato de cobre pentahidratado, 0.05 mmol (5% en moles) de 1,10-fenantrolina monohidratada y 1.0 mmol de *L*-ascorbato de sodio. Después de la adición de 5 mL de una mezcla de dimetilformamida/agua (4:1 v/v), la suspensión resultante se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron 1.0 mmol de 4-(propargiloxi)cumarina y 1.2 mmol de mesitil azida a la mezcla de reacción, que se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se extrajo con 30 mL de diclorometano, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la evaporación al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para obtener el producto **1** con un rendimiento del 71% (257 mg, 0.71 mmol) como un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.99 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.45 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.91 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.01 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.24-7.32 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.53-7.55 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.80-7.82 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.83 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ). RMN-<sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  = 17.3, 21.1, 62.8, 91.2, 115.5, 116.8, 123.2, 124.0, 125.4, 129.2, 132.6, 133.1, 135.0, 140.4, 141.3, 153.4, 162.6, 165.1. Encontrado: C, 66.47; H, 5.23; N, 11.28; Cálculo para:  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  C, 69.79; H, 5.30; N, 11.63.

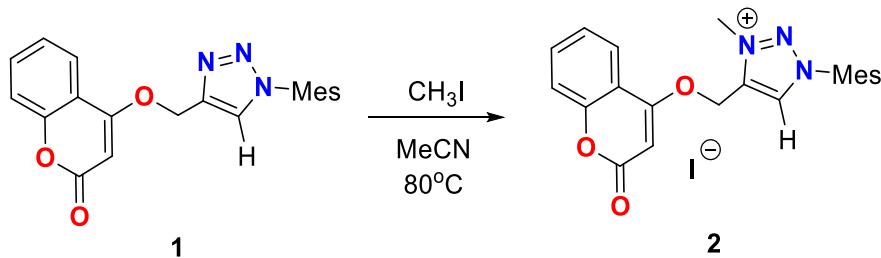


*Esquema 14.* Síntesis de triazol funcionalizado con cumarina **1**.

### 5.2.1.2 Síntesis de sal de triazolio funcionalizada con cumarina 2:

Se añadió yoduro de metilo (0.98 g, 6.92 mmol) a una disolución del de triazol **1** en 10 mL de acetonitrilo (500 mg, 1.38 mmol). La disolución transparente resultante se sometió a reflujo durante 24 h en un tubo cerrado. Después de alcanzar la

temperatura ambiente, el disolvente se redujo a 2/3 del volumen original y se añadió dietil éter hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter etílico. El producto **2** puro en forma de cristales incoloros se obtuvo con un rendimiento del 74% (514 mg, 1.02 mmol) después de la recristalización con acetonitrilo/éter etílico (1:3). Punto de fusión = 178-180 °C. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 2.20 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.78 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.25 (s, 1H, CH), 6.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.02 (s, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.17-7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>), 7.25-7.29 (m, 1H, CH<sub>ar</sub>), 7.49-7.51 (m, 1H, CH<sub>ar</sub>), 7.81-7.83 (m, 1H, CH<sub>ar</sub>), 9.27 (s, 1H, CH<sub>triazolio</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 18.2, 21.2, 41.6, 61.3, 93.0, 114.7, 116.7, 123.0, 124.4, 130.0, 131.0, 132.9, 133.1, 134.5, 139.5, 142.8, 153.1, 162.0, 163.9. Encontrado: C, 52.31; H, 4.27; N, 8.51; Cálculo para: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> C, 52.50; H, 4.41; N, 8.35.

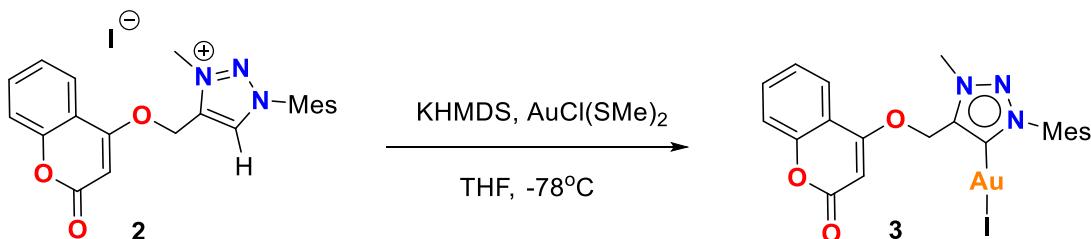


*Esquema 15.* Síntesis de la sal de triazolio funcionalizada con cumarina **2**.

### 5.2.2 Síntesis del complejo **3** de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con cumarina:

En un matraz Schlenk se combinaron cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) (62 mg, 0.21 mmol), bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (48 mg, 0.24 mmol) y sal de triazolio funcionalizada con cumarina **2** (101 mg, 0.20 mmol) y se disolvió en THF (7 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h en estricta ausencia de luz. La suspensión clara final se secó al vacío y el residuo se lavó con hexano (3 mL) y éter etílico (3 mL) y se extrajo adicionalmente con benceno. Después de la filtración mediante cánula y la eliminación del disolvente, el producto crudo se disuelve en 1 mL de diclorometano y se precipita mediante la adición de 10 mL de éter de petróleo. El sólido se filtra y se seca al vacío para obtener el producto **3** con un rendimiento del 92%

(129 mg, 0.184 mmol) como un sólido blanco. Punto de fusión = 115-117 °C. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 2.02 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.37 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.30 (s, 1H, CH), 7.14 (s, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>), 8.05 (dd, J = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz): δ = 17.5, 21.2, 61.5, 92.6, 115.3, 116.9, 124.0, 124.7, 129.6, 133.4, 134.5, 135.6, 140.9, 153.2, 161.8, 164.5, 171.1 (Au=C). Encontrado: C, 38.04; H, 3.18; N, 6.27; Cálculo para: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>AuIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> C, 37.79; H, 3.03; N, 6.01.



**Esquema 16.** Síntesis de complejo **3** de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con cumarina.

## 5.3 RESULTADOS Y DISCUSIONES

### 5.3.1 Síntesis de sal de triazolio funcionalizada con cumarina:

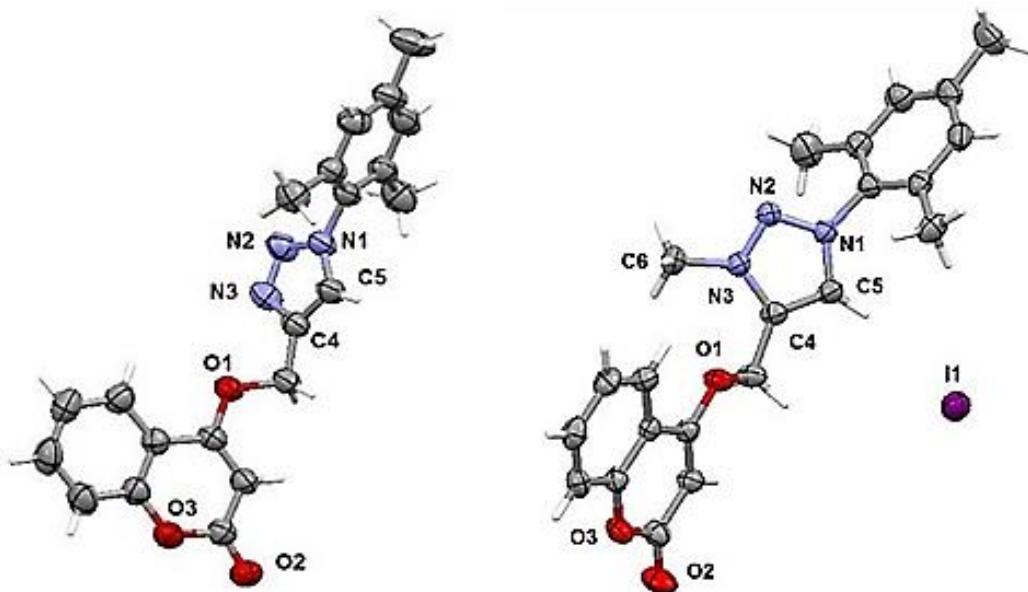
La preparación de la sal de triazolio funcionalizada con cumarina **2** se realizó como indican en los esquemas 14 y 15. El primer paso consistió en la cicloadición catalizada con cobre de la cumarina propargilada en una mezcla de dimetilformamida/agua para proporcionar el triazol **1** con un rendimiento del 71% después de la purificación por cromatografía en columna. El tratamiento de **1** con un exceso de yoduro de metilo en acetonitrilo, genera la sal de triazolio **2** con rendimiento del 74% después de la recristalización del material crudo con acetonitrilo/éter etílico. La formación de la sal de triazolio **2** se monitoreo fácilmente mediante la aparición de una nueva señal en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H a aproximadamente en 4,78 ppm, que indica la metilación del triazolilo (en N-3). La mayoría de las otras señales en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H no mostraron un cambio significativo, con la excepción del protón de triazolio ahora ácido, que se mueve a una frecuencia más alta (de 7.87 ppm en triazol **1** a 9.27 ppm en **2**). Una señal

característica para la identificación del fragmento de cumarina es la presencia de protón olefínico del anillo lactónico, que se muestra como un singulete a 6.25 ppm.

**Tabla 1.** Datos relevantes de espectroscopia de RMN de triazol **1** y sal de triazolio **2** funcionalizados con cumarina.

| Cumarina        |                         |  |
|-----------------|-------------------------|--|
| Rendimiento (%) | 71                      |  |
| Triazol         | RMN- <sup>1</sup> H     |  |
|                 | 7.87                    |  |
|                 | CH <sup>(+)</sup> (ppm) |  |
| Rendimiento (%) | 74                      |  |
| Sal de trizolio | RMN- <sup>1</sup> H     |  |
|                 | 9.27                    |  |
|                 | CH <sup>(+)</sup> (ppm) |  |

La caracterización estructural del triazol **1** y la sal de triazolio **2** también se logró mediante cristalografía de rayos X con las estructuras moleculares mostradas en la Figura 10.



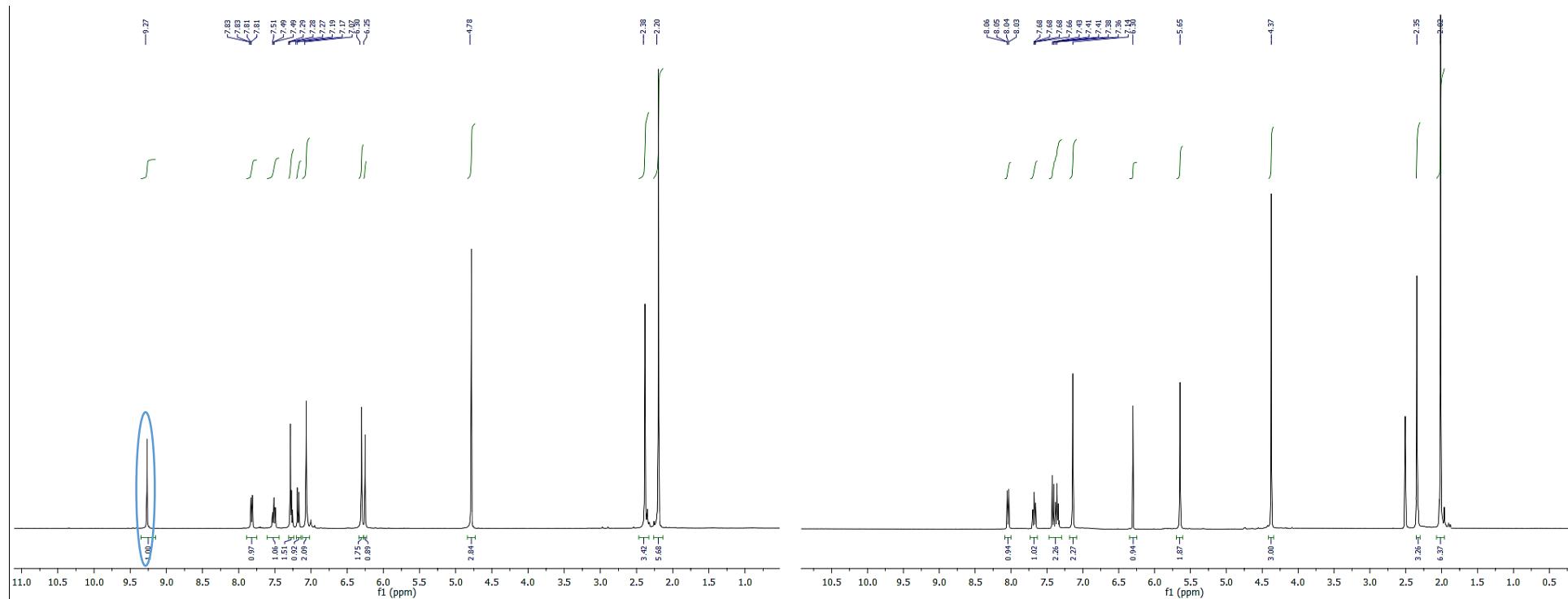
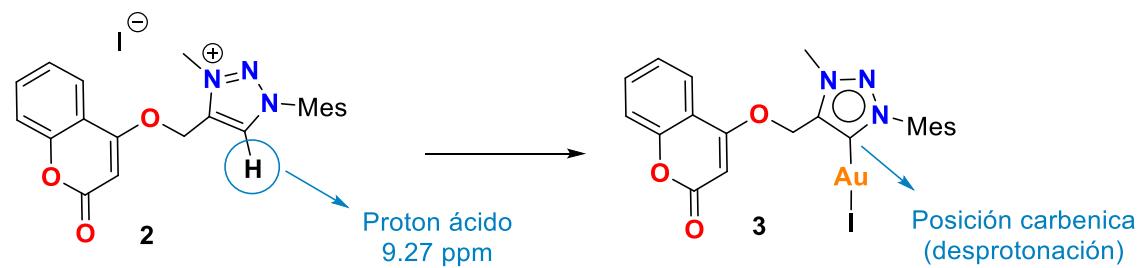
**Figura 10.** Estructuras moleculares de triazol **1** (izquierda) y triazolio **2** (derecha).

Los elipsoides se muestran con una probabilidad del 50%.

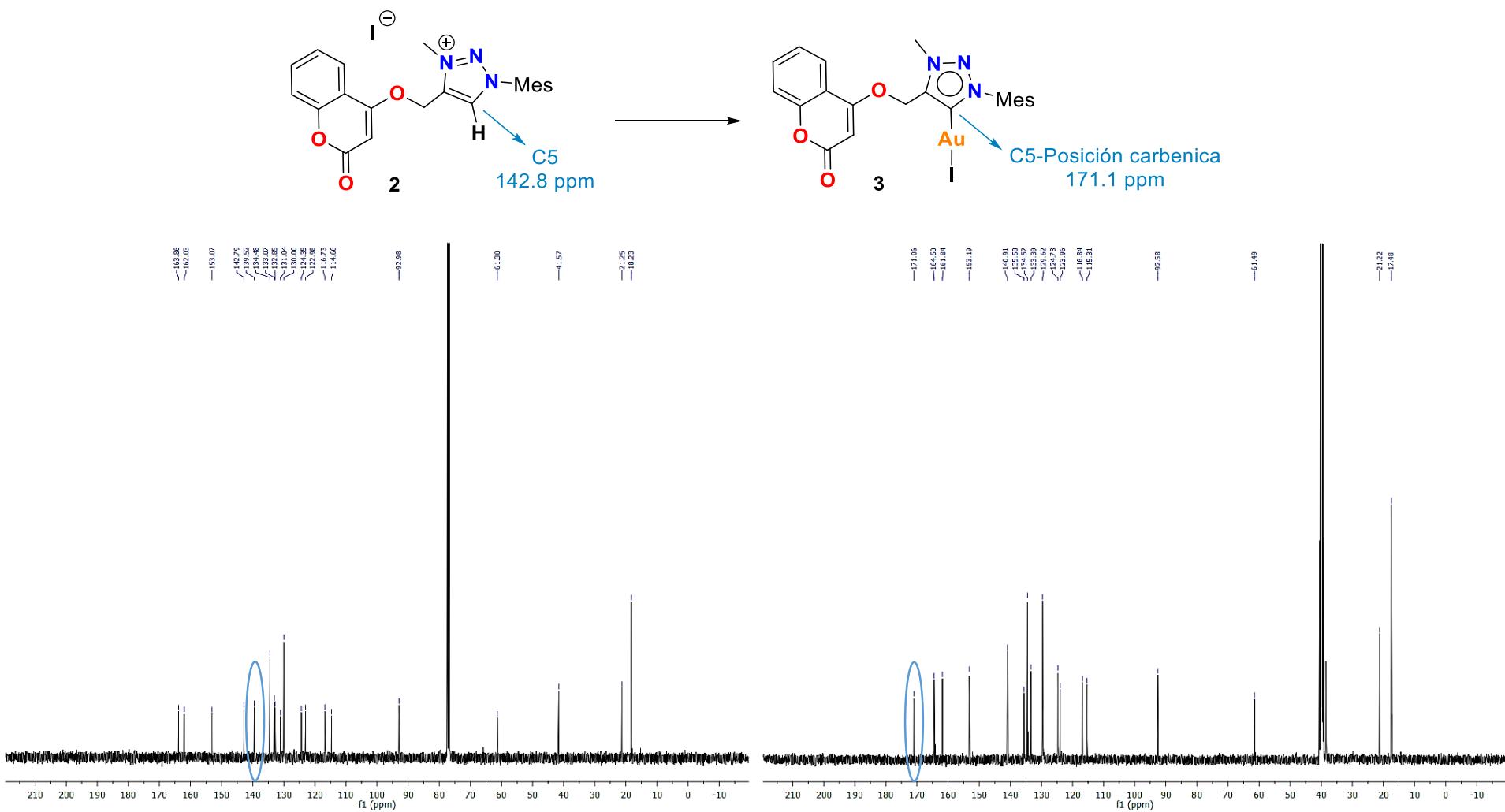
### 5.3.2 Síntesis de complejo 3 de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con cumarina:

Para explorar las capacidades de coordinación de la nueva sal de triazolio **2**, inicialmente probamos su reactividad con bis(trimetilsilil)amiduro de potasio en presencia de cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) bajo estricta ausencia de luz (Esquema 16). Después del tratamiento y la purificación, el producto **3** se obtuvo como polvo cristalino con un rendimiento del 92%.

Los estudios de espectroscopia de RMN y los análisis elementales confirmaron la formación del complejo de Au(I)-MIC esperado **3**, por la desaparición del protón CH<sup>(+)</sup> ácido en la RMN de <sup>1</sup>H (por encima de 9 ppm), y la observación de una señal de RMN de <sup>13</sup>C de campo bajo a 171.1 ppm para el complejo **3**, similar a los complejos mononucleares de Au(I)-MIC reportados previamente.

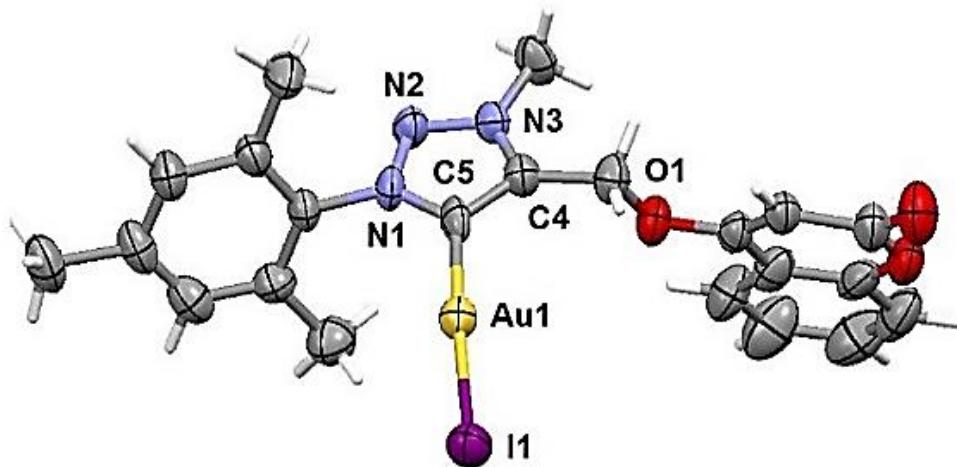


**Figura 11.** Espectros de RMN- $^1\text{H}$  de la sal de triazolio **2** (izquierda) y complejo **3** de tipo (Au(I)-MIC) (derecha) funcionalizado con cumarina.



**Figura 12.** Espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  de la sal de triazolio **2** (izquierda) y complejo **3** de tipo (Au(I)-MIC) (derecha) funcionalizado con cumarina.

El complejo **3** se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano/pentano a temperatura ambiente y la estructura cristalina se muestra en la Figura 14 complementando la caracterización estructural.



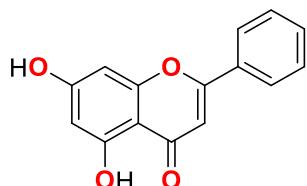
**Figura 13.** Estructura molecular del complejo **3** de tipo Au(I)-MIC funcionalizado con cumarina.  
Los elipsoides se muestran con una probabilidad del 50%.

El complejo **3** cristaliza en el sistema monoclínico con el grupo espacial P2n/1, y la estructura monomérica muestra una distancia de enlace carbeno-oro de 2.022(10) Å, que está en el rango de complejos MIC-Au(I) recientemente reportados. Como se observa generalmente en los complejos de carbeno de Au(I), el centro metálico presenta un entorno casi lineal con un ángulo de enlace C(5)-Au(I)-I de 175.89 (19)°. El ángulo de enlace carbeno en **3** [104.61 (9)°] es ligeramente más agudo que la correspondiente sal de triazolio **2** [105.96 (10)°]. Esta característica es consistente con el aumento del carácter s en el orbital del par solitario en el átomo de carbeno en **3** en comparación con el orbital del enlace CH<sup>(+)</sup> en **2**. Tanto los fragmentos de mesitilo como los de cumarina están inclinados casi ortogonalmente al plano triazolilideno.

## 6 SÍNTESIS DE SALES DE MONO- Y BIS-TRIAZOLIO FUNCIONALIZADA CON CRISINA Y SU USO PARA LA FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS CON ORO (Au(I)-MIC)

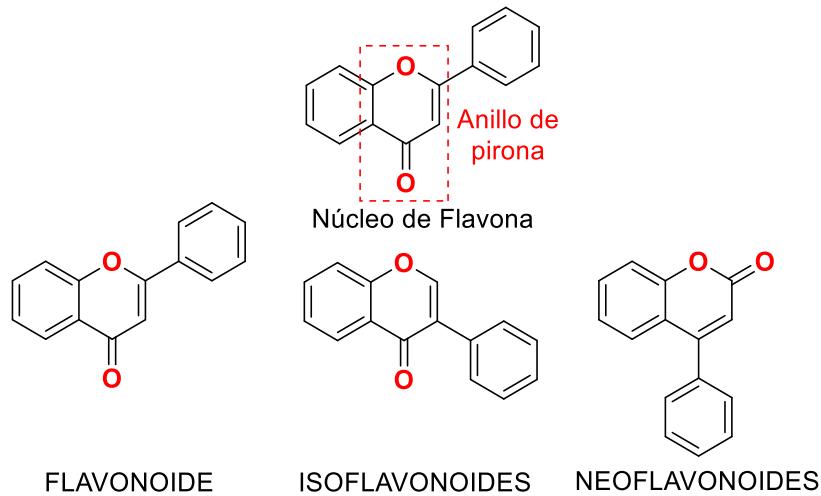
### 6.1 CRISINA

La crisina o 5,7-dihidroxiflavona (Figura 14) es un metabolito secundario perteneciente a los flavonoides, la cual contiene un núcleo de flavona con una sustitución en el anillo de pirona, se encuentra principalmente en plantas como la *Passiflora incarnata*, *Passiflora coerulea* y *Matricaria chamomilla*.<sup>43</sup>



**Figura 14.** Crisina.

Se le llama flavonoide a aquella molécula perteneciente a la familia de los polifenoles obtenidos por la ruta policética y caracterizado por el núcleo de flavona (Figura 15).



**Figura 15.** Clasificación de los flavonoides.<sup>44</sup>

Este grupo de compuestos orgánicos de acuerdo a la IUPAC puede dividirse de acuerdo a su estructura y ruta metabólica en tres subcategorías (Figura 15):

- a) Flavonoides, derivados de la estructura 2-fenilcromen-4-ona (2-fenil-1,4-benzopirona).
- b) Isoflavonoides, derivados de la estructura 3-fenilcromen-4-ona (3-fenil-1,4-benzopirona).
- c) Neoflavonoides, derivados de la estructura 4-fenilcumarina (4-fenil-1,2-benzopirona).<sup>44</sup>

En estudios recientes se ha identificado que la crisina posee efectos terapéuticos contra diversas enfermedades. En general, este metabolito secundario presenta muchas actividades biológicas y efectos farmacológicos, que incluyen actividades antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas y antivirales incluidas la utilización para el incremento de la hormona testosterona, su utilización para tratar la ansiedad, el VIH/SIDA y la disfunción eréctil.<sup>45</sup>

## 6.2 PARTE EXPERIMENTAL

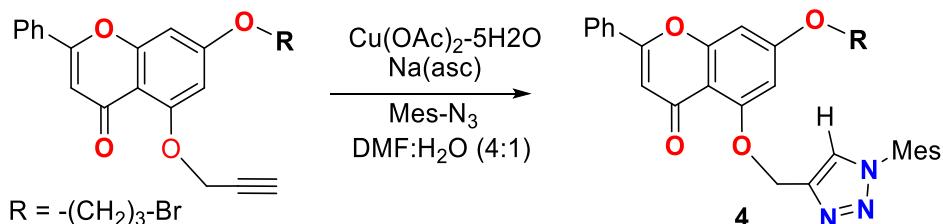
En este trabajo se utilizaron reactivos y solventes comercialmente disponibles. Los puntos de fusión fueron determinados con un aparato Fisher–Jhons, los espectros de RMN fueron obtenidos con un espectrómetro Bruker Ascend (400 MHz) y los análisis elementales se obtuvieron con un aparato Thermo Finnegan CHNSO-1112 y un instrumento Perkin Elmer Series II CHNS/O 2400.

### 6.2.1 Síntesis de sal de mono-triazolio funcionalizada con crisina

#### 6.2.1.1 Síntesis de mono-triazolio funcionalizado con crisina 4:

En un matraz de fondo redondo de 20 mL equipado con un agitador magnético, se adicionaron 0.05 mmol (5% en moles) de acetato de cobre pentahidratado, 0.05 mmol (5% en moles) de 1,10-fenantrolina monohidratada y 1.0 mmol de *L*-ascorbato de sodio. Después de la adición de 5 mL de una mezcla de dimetilformamida/agua (4:1 v/v), la suspensión resultante se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregaron 1.0 mmol de 5-(bromopropano)-7-(propargiloxi)crisina, y 1.2 mmol de mesitil azida a la mezcla de reacción, que se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se extrajo con 30

mL de diclorometano, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la evaporación al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5 v/v) obteniendo el producto **4** con un rendimiento del 77% (442 mg, 0.77 mmol) como un sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.99 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.26 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.21 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.43 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.49 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.99 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.51-7.53 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.87-7.89 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.03 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 8.12 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.15 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ). RMN-<sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  = 17.3, 21.2, 28.3, 36.5, 60.4, 64.9, 94.5, 98.3, 109.0, 109.8, 125.2, 125.6, 128.9, 129.0, 131.3, 133.5, 135.1, 139.9, 144.3, 159.4, 159.7, 160.9, 161.0, 162.5, 163.1, 177.4. Encontrado: C, 62.61; H, 5.00; N, 7.29; Cálculo para:  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_4$  C, 62.72; H, 4.91; N, 7.31.

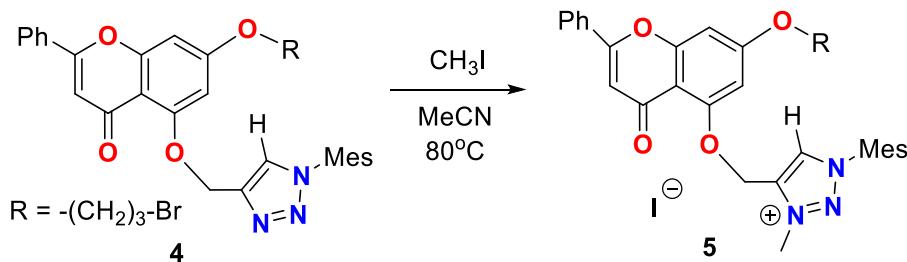


**Esquema 17.** Síntesis de mono-triazol funcionalizado con crisina **4**.

### 6.2.1.2 Síntesis de la sal mono-triazolio funcionalizada con crisina 5:

Se añadió yoduro de metilo (0.64 g, 4.46 mmol) a una disolución del triazol **4** (500 mg, 0.89 mmol) en 10 mL de acetonitrilo y la disolución transparente resultante se sometió a refljo durante 24 h en un tubo cerrado. Después de alcanzar la temperatura ambiente, el disolvente se redujo a 2/3 del volumen original y se añadió dietil éter hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter etílico. El producto **5** puro en forma de cristales incoloros se obtiene con un rendimiento del 69% (431 mg, 0.61 mmol) después de la recristalización con acetonitrilo/éter etílico (1:3). Punto de fusión = 195-197 °C. RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 2.16 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.36 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.44 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.90 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 6.10 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.59 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 6.72 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.08 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.53-7.55 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.87-7.89 (m, 2H,

$CH_{ar}$ ), 8.12 (s, 1H,  $CH_{ar}$ ), 9.23 (s, 1H,  $CH_{triazolio}$ ). RMN- $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  = 17.9, 21.2, 28.3, 41.4, 60.6, 62.7, 66.1, 97.3, 99.4, 108.5, 109.3, 126.1, 129.1, 130.0, 131.1, 131.2, 131.6, 132.8, 134.4, 141.4, 142.8, 157.7, 159.3, 161.1, 161.6, 163.7, 177.5. Encontrado: C, 51.68; H, 4.43; N, 5.76; Cálculo para:  $C_{31}H_{31}BrIN_3O_4$  C, 51.97; H, 4.36; N, 5.87.



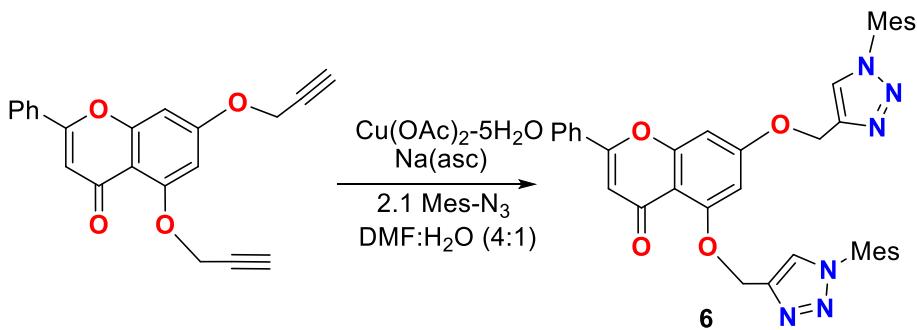
**Esquema 18.** Síntesis de mono-triazolio funcionalizado con crisina 5.

## 6.2.2 Síntesis de sal de bis-triazolio funcionalizada con crisina

### 6.2.2.1 Síntesis de bis-triazol funcionalizado con crisina 6:

En un matraz de fondo redondo de 20 mL equipado con un agitador magnético, se adicionan 0.1 mmol (10% en moles) de acetato de cobre pentahidratado, 0.1 mmol (10% en moles) de 1,10-fenantrolina monohidratada y 2.0 mmol de *L*-ascorbato de sodio. Después de la adición de 10 mL de una mezcla de dimetilformamida/agua (4:1 v/v), la suspensión resultante se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregaron 1.0 mmol de 5,7-(bis-propargiloxi)crisina y 2.4 mmol de mesitil azida a la mezcla de reacción, que se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se extrajo con 30 mL de diclorometano, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la evaporación al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna ( $CH_2Cl_2/CH_3OH$  95:5 v/v) obteniendo el producto 6 con un rendimiento del 81% (528 mg, 0.81 mmol) como un sólido blanco. RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.98 (s, 6H,  $CH_3$ ), 1.99 (s, 6H,  $CH_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.37 (s, 3H,  $CH_3$ ), 5.46 (s, 2H,  $CH_2$ ), 5.48 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.64 (s, 1H,  $CH$ ), 6.74 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H,  $CH$ ), 6.85 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H,  $CH_{ar}$ ), 7.01 (s, 2H,  $CH$ ), 7.52-7.53 (m, 3H,  $CH_{ar}$ ), 7.78 (s, 1H,  $CH_{triazol}$ ), 7.88-7.90 (m, 2H,  $CH_{ar}$ ), 8.16 (s, 1H,

$CH_{\text{triazol}}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  = 17.33, 17.35, 21.1, 62.6, 64.5, 94.9, 98.7, 109.0, 110.0, 125.0, 125.3, 126.0, 129.0, 129.02, 129.2, 131.4, 133.3, 113.5, 135.0, 135.06, 139.9, 140.3, 142.8, 144.3, 159.4, 159.8, 161.1, 162.7, 177.5. Encontrado: C, 71.51; H, 5.89; N, 12.49; Cálculo para:  $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$  C, 71.76; H, 5.56; N, 12.87.

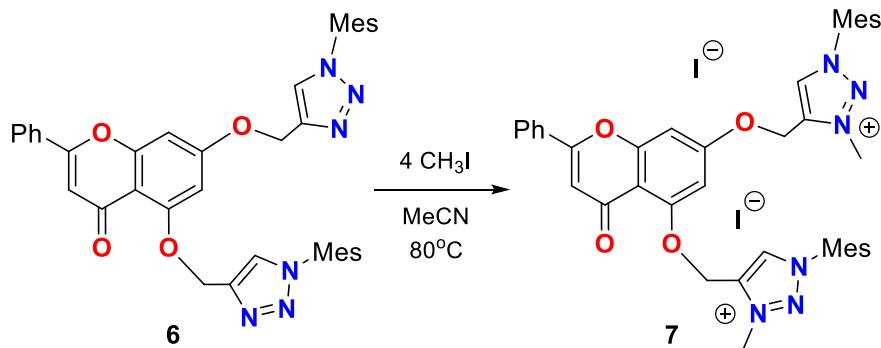


Esquema 19. Síntesis de bis-triazol funcionalizado con crisina 6.

### 6.2.2.2 Síntesis de sal de bis-triazolio funcionalizada con crisina 7:

Se añadió yoduro de metilo (1.14 g, 8.00 mmol) a una disolución del bis-triazol **6** (500 mg, 0.80 mmol) en 10 mL de acetonitrilo y la disolución transparente resultante se calentó a reflujo durante 24 h en un tubo cerrado. Después de alcanzar la temperatura ambiente, el disolvente se redujo a 2/3 del volumen original y se añadió dietil éter hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter etílico. El producto **7** puro en forma de cristales incoloros se obtiene con un rendimiento del 81% (589 mg, 0.648 mmol) después de la recristalización con acetonitrilo/éter etílico (1:3). Punto de fusión = 201-203 °C. RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 2.18 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.85 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.89 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 6.22 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.28 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.34 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.04 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.08 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.45-7.52 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.53 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.86-7.88 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 9.07 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazolio}}$ ), 9.61 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazolio}}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  = 18.2, 18.4, 21.23, 21.24, 41.9, 42.4, 62.7, 63.2, 98.2, 99.6, 108.1, 109.7, 126.3, 128.9, 129.9, 129.91, 131.3, 132.1, 134.4, 134.5, 141.3, 142.0, 142.3, 142.5, 157.4, 159.1, 161.4, 161.5, 176.9.

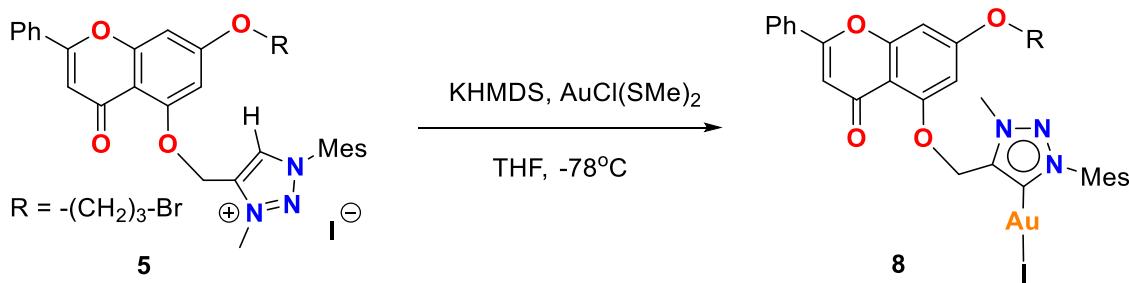
Encontrado: C, 52.79; H, 4.91; N, 8.65; Cálculo para: C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>I<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> C, 52.58; H, 4.52; N, 8.97.



**Esquema 20.** Síntesis de sal de bis-triazolio funcionalizada con crisina 7.

### 6.2.3 Síntesis de complejo 8 de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con crisina:

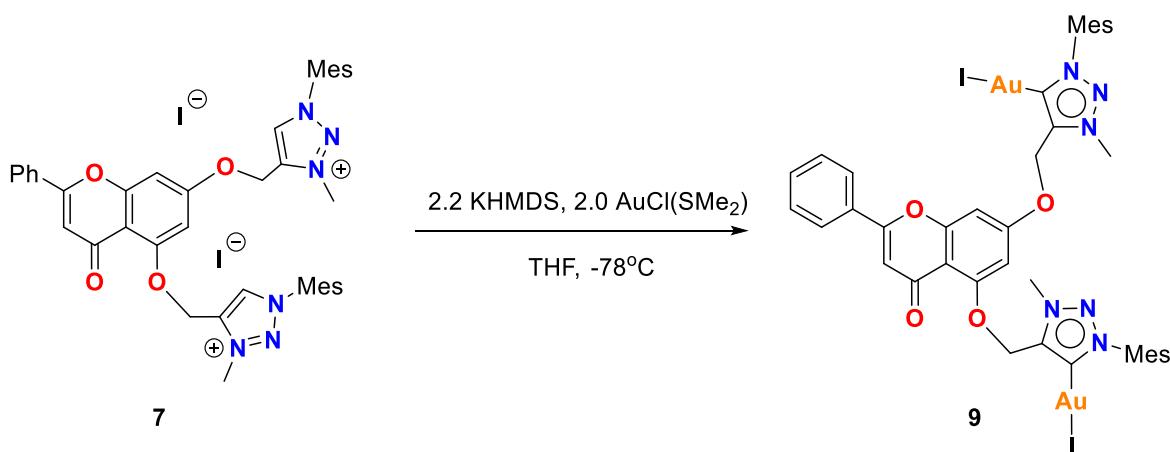
En un matraz Schlenk se combinaron cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) (62 mg, 0.21 mmol), bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (48 mg, 0.24 mmol) y sal de mono-triazolio funcionalizada con crisina 5 (143 mg, 0.20 mmol) y se disolvió en THF (10 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h en ausencia estricta de luz. La suspensión clara final se secó al vacío y el residuo se lavó con hexano (3 mL) y éter etílico (3 mL) y se extrajo adicionalmente con benceno. Después de la filtración mediante cánula y la eliminación del disolvente, el producto crudo se disuelve en 1 mL de diclorometano y se precipita mediante la adición de 10 mL de éter de petróleo. El sólido se filtra y se seca al vacío, obteniendo el producto 8 con un rendimiento del 84% (153 mg, 0.168 mmol) como un sólido amarillo pálido. Punto de fusión = 143-145 °C. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.97 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.29 (t, J = 4.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.61 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.62 (s, 1H, CH), 6.73 (s, 1H, CH<sub>ar</sub>), 6.97 (s, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.53-7.55 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>), 7.87-7.89 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 8.10 (s, 1H, CH<sub>ar</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 17.6, 21.2, 28.1, 38.5, 60.6, 61.2, 65.7, 97.0, 99.5, 108.7, 126.1, 129.1, 129.4, 131.3, 131.5, 134.1, 135.0, 140.8, 140.9, 157.6, 159.5, 161.0, 161.4, 163.3, 173.2 (Au=C), 177.4. Encontrado: C, 41.07; H, 3.18; N, 4.74; Cálculo para: C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>AuBrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> C, 40.81; H, 3.31; N, 4.61.



**Esquema 21.** Síntesis de complejo **8** de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con crisina.

#### 6.2.4 Síntesis de complejo **9** de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con crisina:

En un matraz Schlenk se combinaron cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) (62 mg, 0.21 mmol), bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (48 mg, 0.24 mmol) y sal de bis-triazolio funcionalizada con crisina **7** (187 mg, 0.20 mmol) y se disolvió en THF (10 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó durante 16 h en ausencia estricta de luz. La suspensión clara final se secó al vacío y el residuo se lavó con hexano (3 mL) y éter etílico (3 mL) y se extrajo adicionalmente con benceno. Después de la filtración mediante cánula y la eliminación del disolvente, el producto crudo se disuelve en 1 mL de diclorometano y se precipita mediante la adición de 10 mL de éter de petróleo. El sólido se filtra y se seca al vacío, obteniendo el producto **9** con un rendimiento del 75% (199 mg, 0.150 mmol) como un sólido beige. Punto de fusión = 156-159 °C. ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.95 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.01 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.45 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.58 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 5.60 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.65 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.98 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.13 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.24 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.54-7.56 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.53 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.94-7.97 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ). RMN-<sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  = 17.6, 17.9, 21.23, 21.24, 38.4, 39.0, 60.5, 61.0, 97.1, 100.4, 108.5, 110.9, 126.3, 129.4, 130.8, 131.7, 134.1, 134.2, 134.9, 135.0, 140.6, 140.80, 140.82, 157.5, 159.5, 161.3, 161.7, 173.3 (Au=C), 173.6 (Au=C), 177.3. Encontrado: C, 37.43; H, 3.21; N, 6.59; Cálculo para:  $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{Au}_2\text{I}_2\text{N}_6\text{O}_4$  C, 37.07; H, 3.03; N, 6.33.



**Esquema 22.** Síntesis de complejo **9** de tipo ( $\text{Au(I)-MIC}$ ) funcionalizado con crisina.

## 6.3 RESULTADOS Y DISCUSIONES

### 6.3.1 Síntesis de sal de mono- y bis-triazolio funcionalizada con crisina:

La presencia de dos posiciones fenólicas diferentes, 5 y 7, en el compuesto de crisina conlleva la posibilidad de generar derivados de mono-triazolio y bis-triazolio si se logra una propargilación gradual.

Se intentó la monopropagilación de la crisina en la posición O7 mediante su tratamiento con un ligero exceso de carbonato de potasio y cantidades equimolares de bromuro de propargilo. Sin embargo, después de varios intentos en los que se probaron diferentes solventes y proporciones de base, encontramos en todos los casos una mezcla de las especies mono y bispropargiladas que resultó muy difícil de separar. Debido a este problema, decidimos utilizar una crisina previamente sustituida en O7 con el sustituyente 5-bromopropilo. De esta manera, después del tratamiento con carbonato de potasio y bromuro de propargilo pudimos aislar el derivado de crisina monopropagilado. Siguiendo los procedimientos estándar de cicloadición de click y  $N$ -metilación, obtuvimos la sal de monotriazolio **5** con un rendimiento del 69% (Esquemas 17 y 18).

Para favorecer la desprotonación de ambas posiciones fenólicas en el compuesto de crisina, procedimos a su tratamiento con cinco equivalentes de carbonato de

potasio y tres equivalentes de bromuro de propargilo. Después de la separación por cromatografía de columna se obtuvo un rendimiento de reacción de 81%. El posterior proceso doble de cicloadición azida-alquino seguido de *N*-metilación produjo la sal de bis-triazolio **3** con un rendimiento del 81% (Esquemas 19 y 20).

Ambas sales de triazolio basadas en crisina **5** y **7** se caracterizaron por medio de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , y análisis elemental. El protón  $\text{CH}^{(+)}$  triazolio esperado para la sal **5** se encuentra en 9.23 ppm, mientras que los dos protones ácidos para el bis-triazolio **7** se ubican en 9.07 y 9.61 ppm, respectivamente.

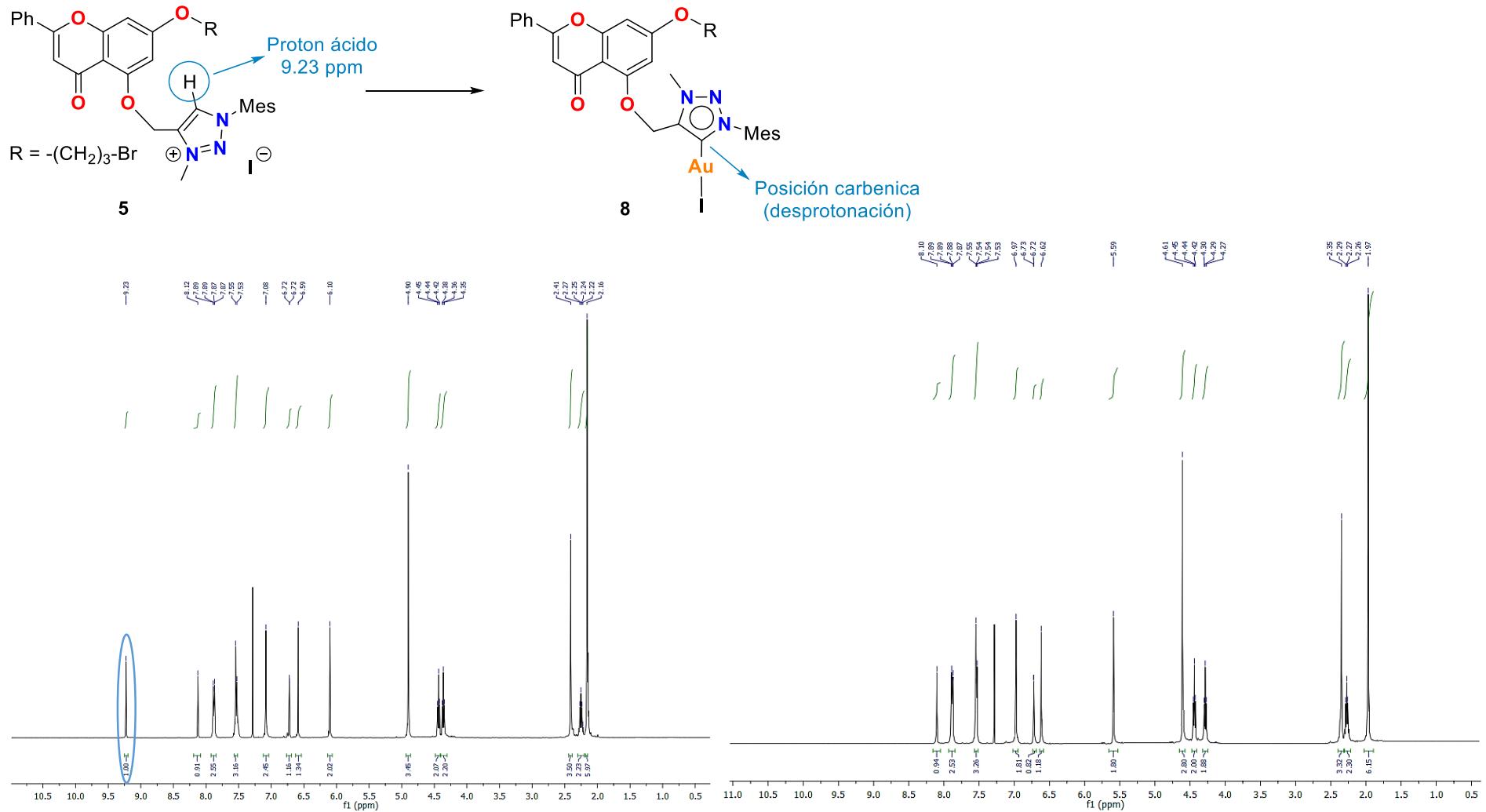
**Tabla 2.** Datos relevantes de espectroscopia de RMN de triazoles **4,6** y sales de triazolio **5,7** funcionalizadas con crisina.

| Crisina         | Mono  | Bis                |
|-----------------|---|--------------------|
| Rendimiento (%) | 77  | 81                 |
| Triazol         | RMN- $^1\text{H}$<br>8.15<br>$\text{CH}^{(+)}$ (ppm)                    | 7.78<br>8.16       |
| Sal de trizolio | Rendimiento (%)<br>RMN- $^1\text{H}$<br>9.23<br>$\text{CH}^{(+)}$ (ppm) | 69<br>9.07<br>9.61 |

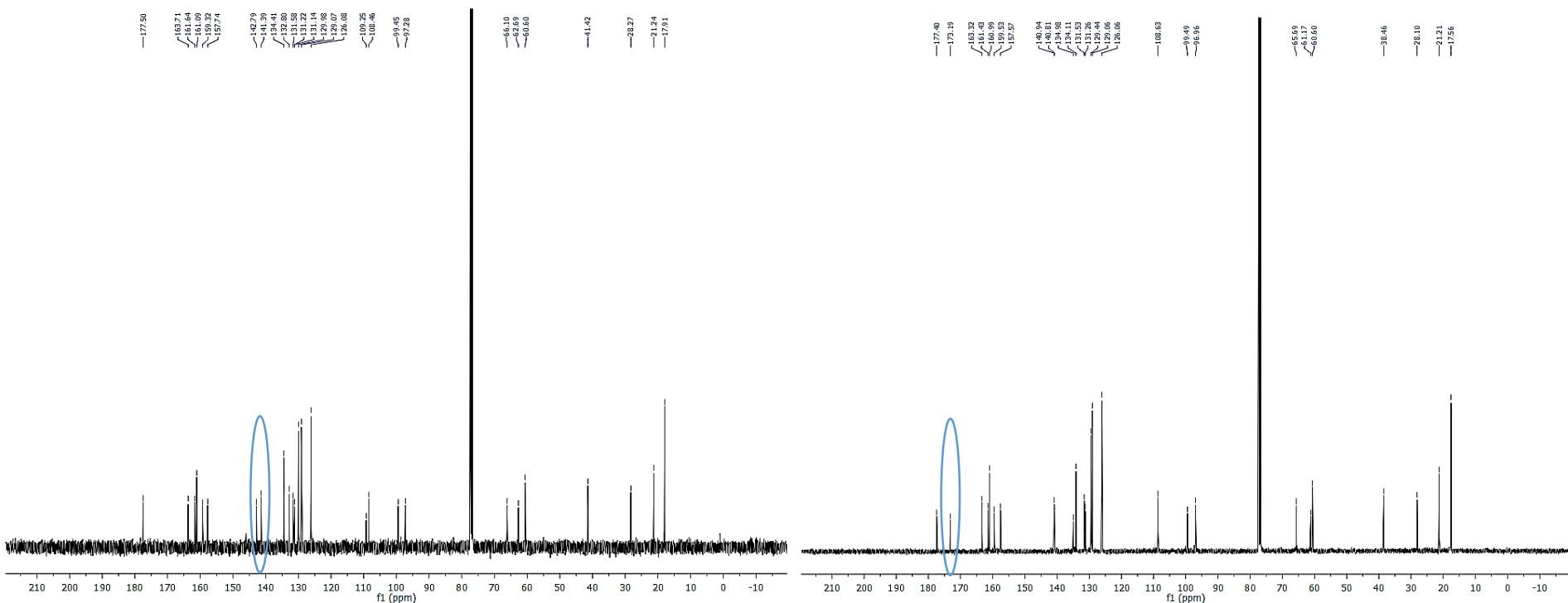
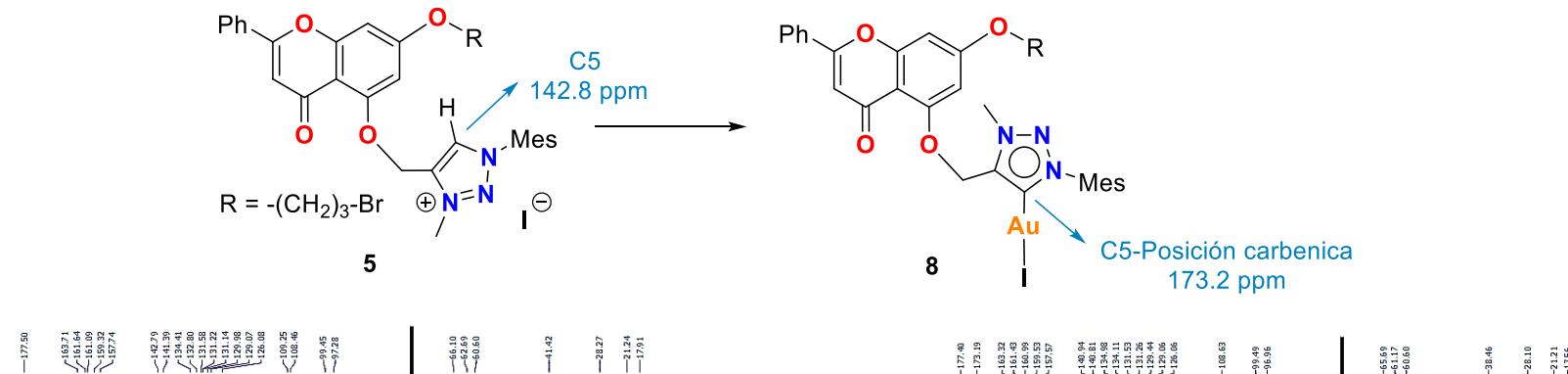
### 6.3.2 Síntesis de complejo **8** y **9** de tipo (Au(I)-MIC) funcionalizado con crisina:

La exploración de la capacidad de coordinación de la nueva sal de mono-triazolio **5**, se realizó mediante la reacción con bis(trimetilsilil)amiduro de potasio en presencia de cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) bajo estricta ausencia de luz (Esquema 21). Después del tratamiento y la purificación, el producto **8** se obtuvo como un polvo cristalino con un rendimiento del 84%.

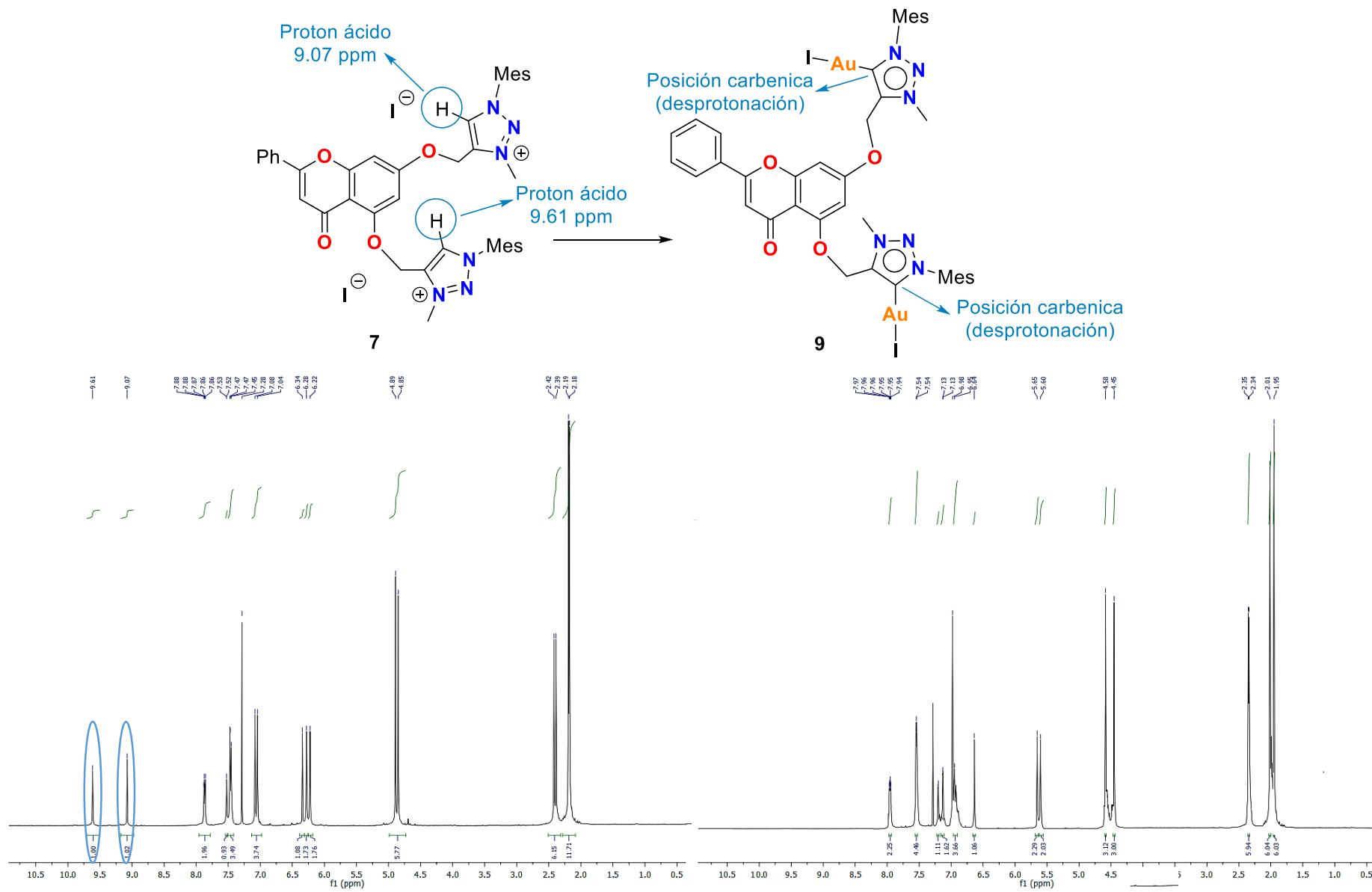
Con la exitosa metalación de los precursores de mono-triazolilideno, se continuó una metodología similar para la preparación del complejo dinuclear funcionalizado con crisina **9**. Por lo tanto, el tratamiento en un solo equivalente del bis-triazolio **7** con exceso de bis(trimetilsilil)amiduro de potasio y dos equivalentes de cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) da como resultado después de la purificación el complejo de oro esperado con un rendimiento del 75% (Esquema 22). La formación del complejo **9** se observó fácilmente mediante la desaparición de los dos protones ácidos del precursor dicatiónico **7** y la aparición de dos nuevas señales ubicadas a 173.3 y 173.6 ppm en los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ .



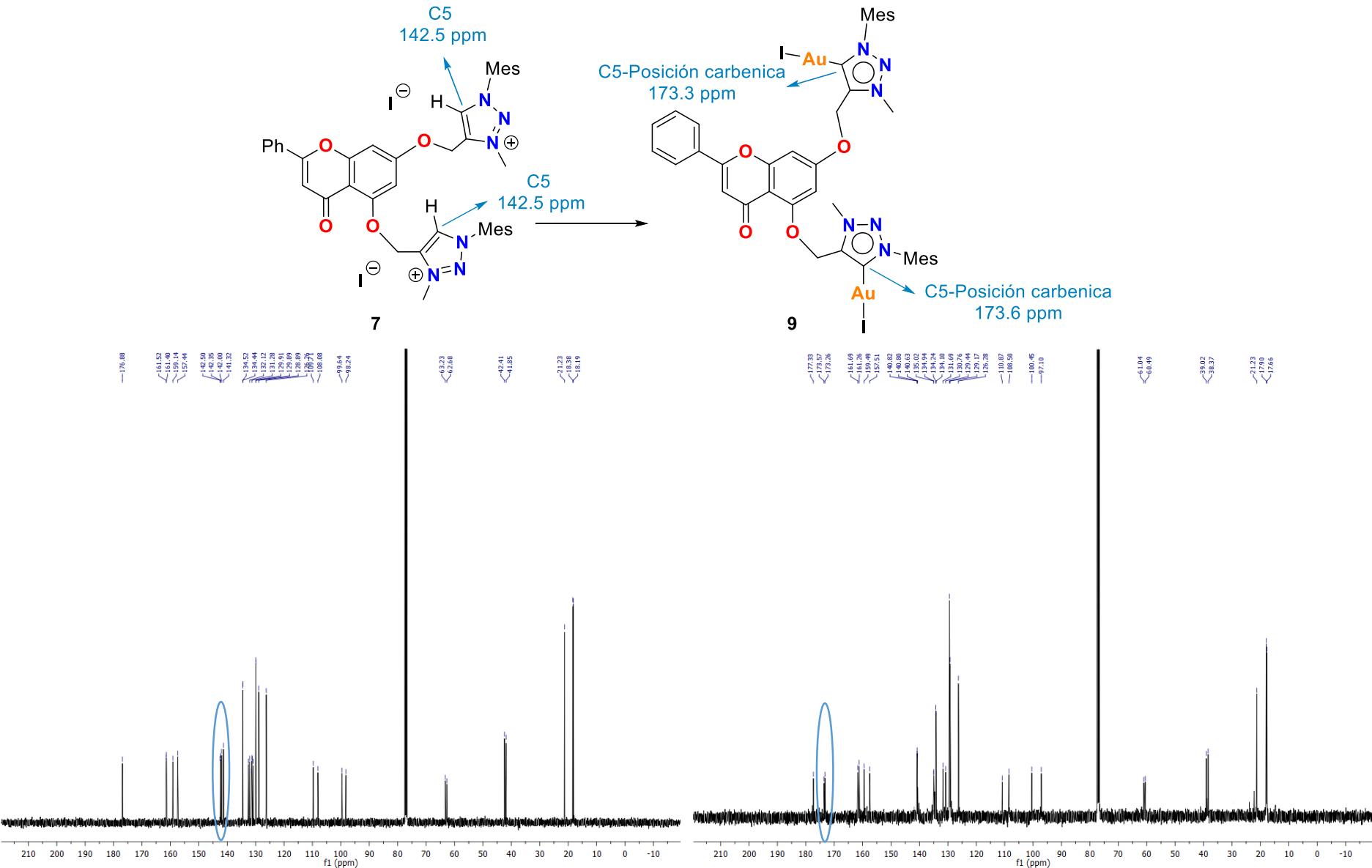
**Figura 16.** Espectros de RMN-<sup>1</sup>H de la sal de mono-triazolio **5** (izquierdo) y complejo **8** de tipo (Au(I)-MIC) (derecho) funcionalizado con crisina.



**Figura 17.** Espectros de RMN-<sup>13</sup>C de la sal de mono-triazolio **5** (izquierda) y complejo **8** de tipo (Au(I)-MIC) (derecha) funcionalizado con crisina.



**Figura 18.** Espectros de RMN-<sup>1</sup>H de la sal de bis-triazolio **7** (izquierda) y complejo **9** de tipo (Au(I)-MIC) (derecha) funcionalizado con crisina.

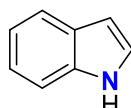


**Figura 19.** Espectros de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  de la sal de bis-triazolio **7** (izquierda) y complejo **9** de tipo ( $\text{Au}(\text{l})\text{-MIC}$ ) (derecha) funcionalizado con crisina.

## 7 APLICACIÓN DE LOS COMPLEJOS 3, 8 y 9 DE TRIAZOLILIDENO FUNCIONALIZADOS CON CUMARINA Y CRISINA EN LA SÍNTESIS CATALÍTICA DE DERIVADOS DE INDOL A PARTIR DE ANILINAS

### 7.1 INTRODUCCIÓN

El indol es un heterocírculo bicíclico que consiste en un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirrol (Figura 20). Los indoles son una clase importante de heterocírculos, no solo porque están ampliamente distribuidos en la naturaleza, sino también porque tienen una amplia gama de actividades biológicas. No es sorprendente que los indoles sean bloques de construcción clave en numerosos productos farmacéuticos por su actividad antihipertensiva, antiproliferativa, antivírica, antitumoral, analgésica, antiinflamatoria, antimicrobiana, antifúngica, etc. Se espera que algunos derivados de indol sintetizados y sus perfiles farmacológicos puedan contribuir en el futuro a sintetizar varios análogos y desarrollar nuevos medicamentos farmacológicamente menos tóxicos.<sup>43</sup>



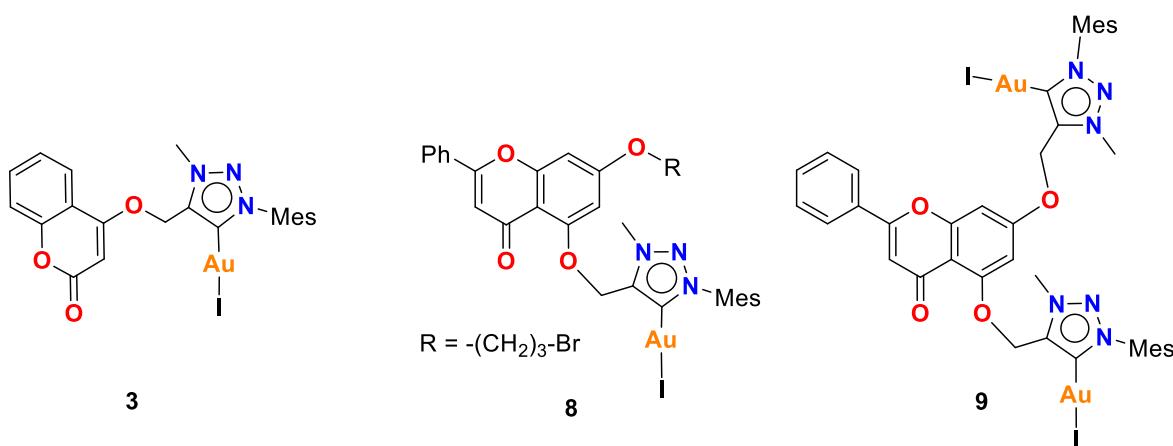
*Figura 20. Estructura de Indol.*

El indol que participa fácilmente en reacciones químicas. Sus sitios de unión son análogos al pirrol. El indol es reactivo en cuatro posiciones diferentes, incluyendo el átomo de carbono 3, el átomo de nitrógeno 1, el enlace pi C2-C3 y el enlace sigma C2-N. El indol se puede protonar con ácidos fuertes como el ácido clorhídrico, que protona la posición C3, más fácilmente que el átomo de nitrógeno. La reacción de cicloadición es otra reacción de los compuestos indol. El enlace pi C2-C3 del indol es propenso a las reacciones de cicloadición, pero también se observan reacciones de cicloadición del enlace sigma C2-N.<sup>44</sup>

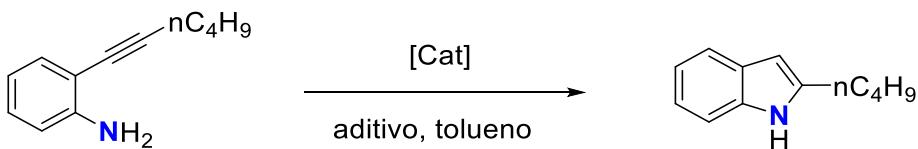
## 7.2 PARTE EXPERIMENTAL

En nuestra línea investigación en curso sobre nuevas aplicaciones de complejos Au(I)-MIC, decidimos probar nuestros nuevos complejos de triazolilideno con cumarina y crisina en la síntesis catalítica de derivados de indol a partir de anilinas fácilmente disponibles.

Comenzamos nuestra investigación probando los precatalizadores **3**, **8** y **9** (Figura 21) en la hidroaminación intramolecular de 2-(hexil-1-in-1-il)anilina como reacción modelo. Las condiciones iniciales incluyeron la carga de 3% en moles del precatalizador apropiado, ligero exceso de AgBF<sub>4</sub> como eliminador de halógeno, tolueno como disolvente y 2 h de reacción. Como se observa en la Tabla 3, los complejos **3** y **8** muestran actividades similares con rendimientos superiores al 91%, mientras que el complejo dinuclear **9** muestra la mejor conversión de la serie al alcanzar la conversión cuantitativa. La optimización de las condiciones de reacción, incluida la variación de la carga del catalizador y varios aditivos, demuestran que la carga del complejo **9** se puede reducir a 0.5% en moles (basado en metal), sin una pérdida significativa en las conversiones. En el caso de los complejos mononucleares **3** y **8**, se observa una notable disminución del rendimiento (por debajo del 75%) al disminuir gradualmente la carga de catalizador.



**Figura 21.** Complejos **3**, **8** y **9** de (Au(I)-MIC).

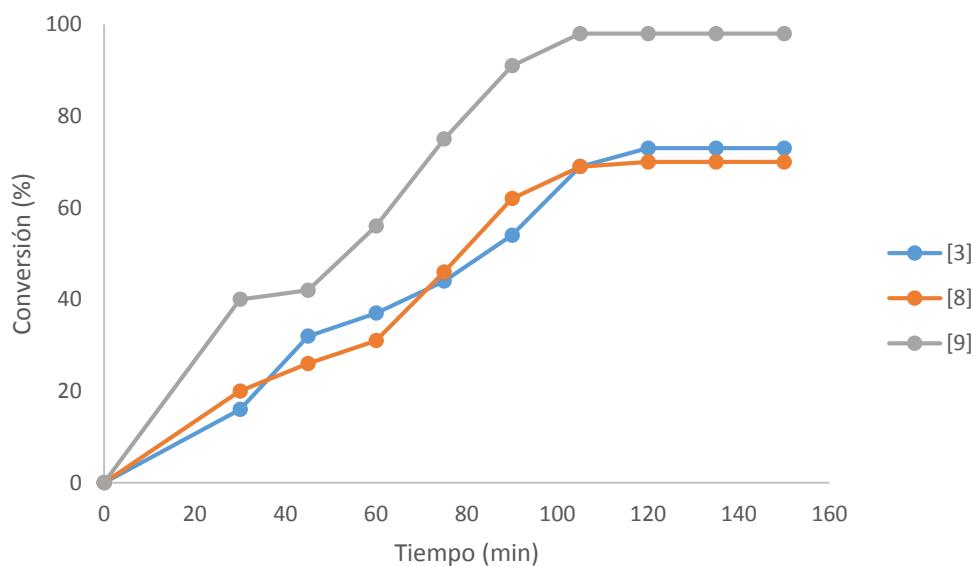
**Tabla 3.** Hidroaminación intramolecular de 2-(hexil-1-in-1-il)anilina usando precatalizadores **3, 8** y **9**.

| Entrada | Cat      | [cat] | Aditivo [mol%]           | Rendimiento [%] |
|---------|----------|-------|--------------------------|-----------------|
| 1       | <b>3</b> | 3     | AgBF <sub>4</sub> -[3]   | 92              |
| 2       | <b>8</b> | 3     | AgBF <sub>4</sub> -[3]   | 91              |
| 3       | <b>9</b> | 3     | AgBF <sub>4</sub> -[6]   | 99              |
| 4       | <b>3</b> | 1     | AgBF <sub>4</sub> -[1]   | 87              |
| 5       | <b>8</b> | 1     | AgBF <sub>4</sub> -[1]   | 89              |
| 6       | <b>9</b> | 1     | AgBF <sub>4</sub> -[2]   | 98              |
| 7       | <b>3</b> | 0.5   | AgBF <sub>4</sub> -[1]   | 73              |
| 8       | <b>8</b> | 0.5   | AgBF <sub>4</sub> -[1]   | 70              |
| 9       | <b>9</b> | 0.5   | AgBF <sub>4</sub> -[1]   | 97              |
| 10      | <b>9</b> | 0.5   | AgOTf-[1]                | 93              |
| 11      | <b>9</b> | 0.5   | KBAr <sup>F</sup> -[1]   | 89              |
| 12      | <b>9</b> | 0.1   | AgBF <sub>4</sub> -[0.2] | 91              |

Condiciones de reacción: 2-(hexil-1-in-1-il)anilina (1.0 mmol), tolueno 2 mL, 2 h, temperatura ambiente. Los rendimientos aislados son el promedio de dos pruebas.

Con el fin de comprender mejor el comportamiento catalítico de los complejos 4-6, los perfiles catalíticos para la hidroaminación intramolecular de la 2-(hexil-1-in-1-il)anilina utilizando precatalizadores **3, 8** y **9** se realizaron con las condiciones de reacción presentadas en la Tabla 3 (Entradas 7-9). Como se ilustra en la Figura 22,

el catalizador **9** alcanza conversiones superiores al 75% después de solo 45 min de reacción y sus conversiones máximas se observan en 105 min. En el caso de los monometálicos **3** y **8**, la generación de productos es más lenta alcanzando su máxima conversión después de 120 minutos, y permanece sin cambios después de ese tiempo. Los resultados del perfil general sugieren que la concentración local de sitios activos proporcionada por los complejos multinucleares tiene un efecto sobre la eficiencia y la estabilidad de las especies catalíticas.

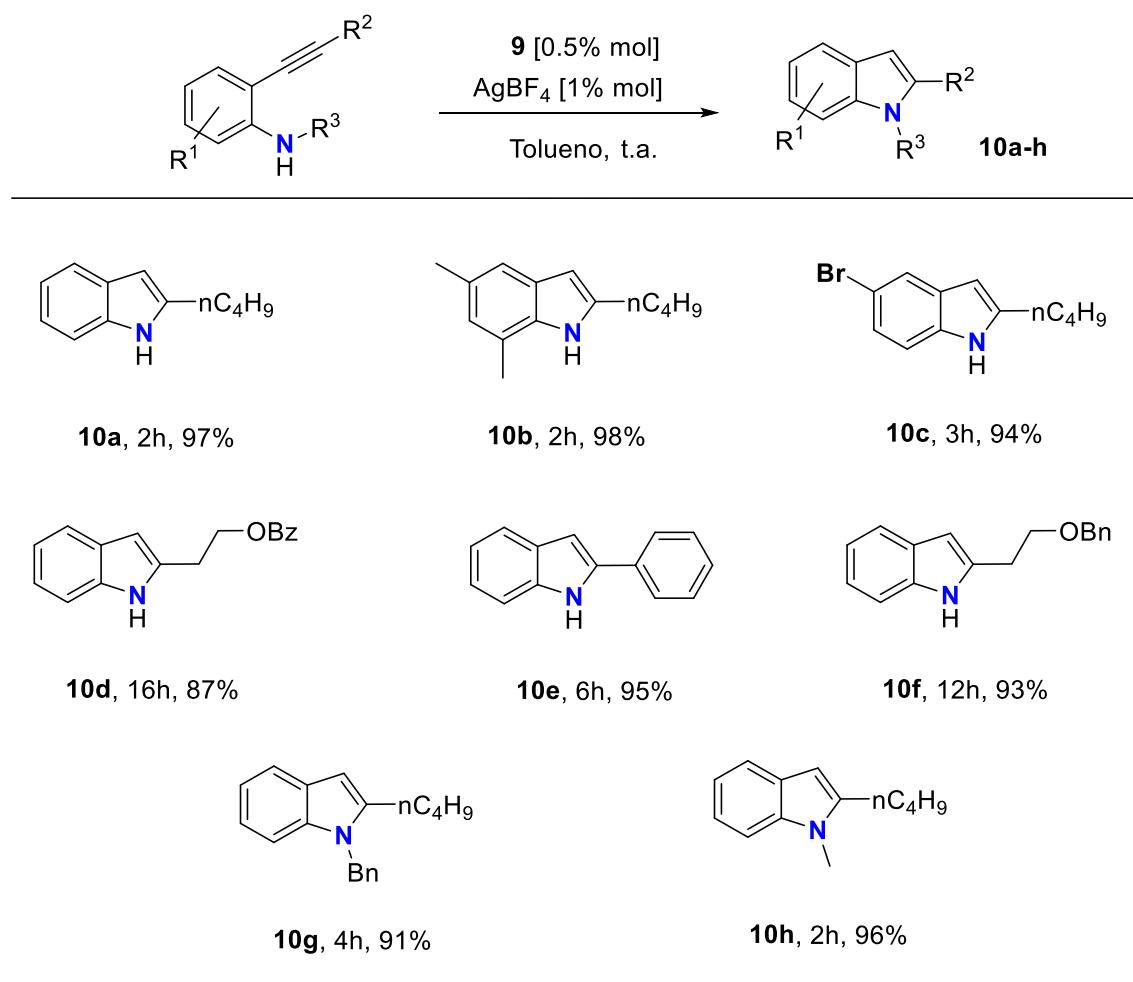


**Figura 22.** Hidroaminación intramolecular de 2-(hexil-1-in-1-il)anilina usando precatalizadores **3**, **8** y **9**.

Reacciones realizadas con tolueno- $d_8$  a temperatura ambiente. Las conversiones se determinaron mediante espectroscopia de RMN de  $^1H$  basándose en la cantidad de anilina que queda en la solución.

Con las condiciones catalíticas óptimas para el sistema modelo, decidimos investigar el alcance de la reacción. Como se observa en la Tabla 4, se puede emplear una serie de derivados de anilina que poseen diferentes sustituyentes en el anillo arilo en la reacción de hidroaminación (**10a-c**), con el derivado de bromo requiere más tiempo para una conversión óptima.

**Tabla 4.** Alcance de la hidroaminación intramolecular de varias anilinas sustituidas utilizando precatalizador **9**.



Condiciones de reacción: 2-(hexil-1-in-1-il)anilina (1.0 mmol), tolueno 2 mL, temperatura ambiente. Los rendimientos aislados son el promedio de tres pruebas.

La presente metodología también puede extenderse a sustratos que llevan varios sustituyentes en el triple enlace (**10d-f**) aunque los tiempos de reacción para alcanzar conversiones máximas aumentan considerablemente. Además, se observó que se toleraba la sustitución en la posición *N*, lo que daba a los productos **10g-h** con buenos rendimientos.

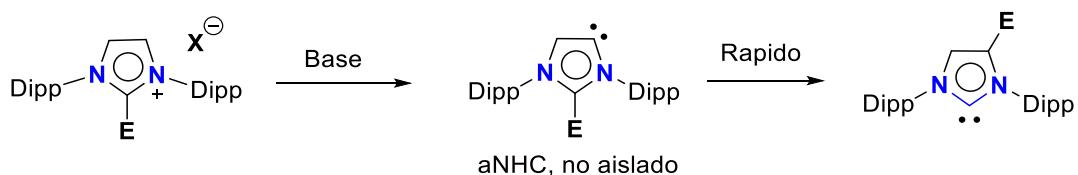
# *capítulo* 2

## 8 SÍNTESIS DE SALES DE IMIDAZOLIO ALTAMENTE FUNCIONALIZADAS Y SU USO PARA LA FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS CON ORO (Au(I)-MIC).

### 8.1 IMIDAZOLES

La mayoría de los complejos carbeno *N*-heterocíclico anormal basados en imidazol presentan grupos alquilo o arilo en las posiciones C2 y C4 que son reportadas en las rutas sintéticas comúnmente practicadas.<sup>46,47</sup> El desarrollo de nuevas rutas sintéticas para la obtención de complejos metálicos con carbonos *N*-heterocíclicos anormales funcionalizados es atractivo, debido que la funcionalización de los carbonos *N*-heterocíclicos en las posiciones C4 y C5 trae consecuencias significativas en las propiedades electrónicas del centro carbénico.<sup>48</sup> La preparación de carbonos *N*-heterocíclicos metálicos se basa en la desprotonación de la posición C2, la cual suele ser la más ácida en un precursor de imidazolio. Por lo tanto, una forma simple de bloquear la desprotonación en C2 y favorecer la formación de un carbeno *N*-heterocíclico anormal es introducir un sustituyente C2 en la sal de imidazolio.<sup>49</sup> Sin embargo, esta estrategia lógica no siempre es confiable y en varios casos falla.

En 2010 Bertrand descubrió que la desprotonación de varias sales de imidazolio funcionalizadas en C2 conduce a la formación de carbonos *N*-heterocíclicos funcionalizados con C4 en lugar de los carbonos *N*-heterocíclicos anormales esperados.<sup>50</sup> Esta reorganización se lleva a cabo mediante un intermediario fugaz de carbeno *N*-heterocíclico anormal que abstrae el E<sup>+</sup> en C2 de una sal de imidazolio vecina, desplazando al carbeno *N*-heterocíclico menos nucleófilo como grupo saliente (Esquema 23).



**Esquema 23.** Desprotonación de sales de imidazolio funcionalizadas con C2.

De acuerdo a los resultados del reordenamiento sugieren que el ataque intermedio carbeno *N*-heterocíclico anormal se ve facilitado por la labilidad del imidazolio C2 electrófilo y la ausencia de sustitución en C4, lo que favorece el ataque nucleófilo. Teniendo esto en cuenta, se racionalizó la preparación de sales de imidazolio funcionalizadas tanto en las posiciones 2 y 4 como precursores adecuados para complejos metálicos de carbonos *N*-heterocíclicos anormales. Las ventajas de estos últimos precursores incluyen un solo sitio ácido C5-H<sup>(+)</sup> para la desprotonación y el aumento estérico global en el anillo de imidazolio. El comienzo de esta exploración sintética tuvo como materiales de partida a los precursores del tipo imidazolilidenos C4-benzoilo (**11**) y C4-difenilfosfina (**12**) que ya contaban con una sustitución en la posición 4 (Figura 23).



**Figura 23.** Imidazolilidenos C4-benzoilo (**11**) y C4-difenilfosfina (**12**).

## 8.2 PARTE EXPERIMENTAL

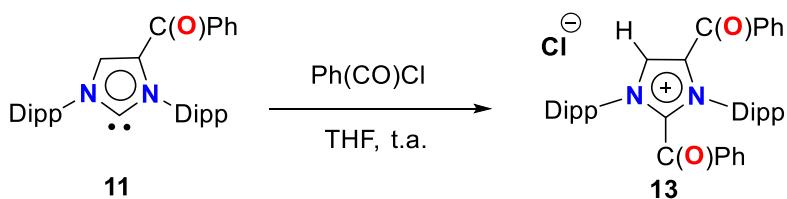
En este trabajo se utilizaron reactivos y solventes comercialmente disponibles. Los puntos de fusión fueron determinados con un aparato Fisher–Jhons, los espectros de RMN fueron obtenidos con un espectrómetro Bruker Ascend (400 MHz) y los análisis elementales se obtuvieron con un aparato Thermo Finnegan CHNSO-1112 y un instrumento Perkin Elmer Series II CHNS/O 2400.

Los estudios de difracción de rayos X fueron realizados con un difractómetro Agilent Gemini. Los datos fueron integrados, escalados, ordenados y promediados usando el paquete de software CrysAlisPro.

## 8.2.1 Síntesis de sales de imidazolio altamente funcionalizadas

### 8.2.1.1 Síntesis de sal de imidazolio 13:

Se añadió lentamente una disolución del NHC **11** (0.202 g, 0.410 mmol) en 15 mL de THF a una disolución de cloruro de benzoílo (0.057 g, 0.408 mmol) en 5 mL de THF, y se dejó agitar la mezcla resultante durante 12 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con éter etílico (3x30 mL) para dar el producto **13** como un sólido blanco con un rendimiento del 75% (194 mg, 0.306 mmol). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz) δ = 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.26 (dos dobletes superpuestos, 12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.69 (sp, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.82 (sp, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H,), 7.58-7.66 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>), 7.72-7.77 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>ar</sub>), 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>ar</sub>), 8.70 (s, 1H, CH<sub>imidazolio</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>CN, 100 MHz) δ = 22.6, 23.7, 25.2, 26.3, 30.3, 30.4, 126.4, 126.5, 129.4, 130.2, 130.3, 130.5, 130.9, 131.3, 131.5, 132.4, 132.8, 133.3, 134.1, 135.9, 136.3, 136.9, 138.7, 146.4, 146.5, 180.2, 182.9. Encontrado: C, 78.01, H, 7.22, N, 4.17. Calculo para C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.76; H, 7.16; N, 4.42.

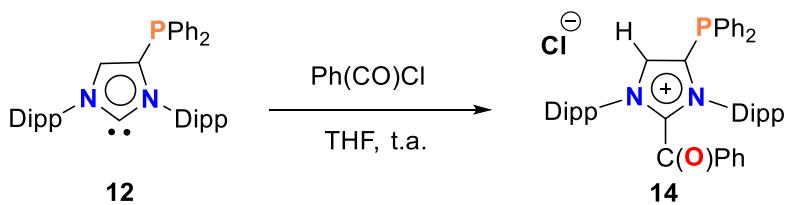


**Esquema 24.** Síntesis de sal de imidazolio **13**.

### 8.2.1.2 Síntesis de sal de imidazolio 14:

Se añadió lentamente una disolución de NHC **12** (0.235 g, 0.410 mmol) en 15 mL de THF a una disolución de cloruro de benzoílo (0.057 g, 0.408 mmol) en 5 mL de THF, y se dejó agitar la mezcla resultante durante 12 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con éter etílico (3x30 mL) para dar el producto **14** como un sólido blanco con un rendimiento del 85% (248 mg, 0.347 mmol). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz) δ 1.01 (d,

$J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 1.03 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.03 (sp,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.31 (sp,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.82 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.89 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.96-7.03 (m, 4H  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.29-7.33 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.67 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.29 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.62 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{imidazolio}}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 100 MHz)  $\delta = 23.2, 25.1, 25.5, 27.0, 29.8, 30.0, 125.8, 129.5, 130.0, 130.5, 130.8, 131.0, 131.8, 132.9, 132.5, 133.0, 133.9, 134.8, 135.0, 135.9, 136.9, 141.4, 141.6, 146.3, 147.8, 181.6.$   $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 121 MHz)  $\delta = -36.8$  ppm. Calculado para  $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{ClN}_2\text{OP}$ : C, 77.45; H, 7.07; N, 3.93; Encontrado: C, 77.76, H, 6.85, N, 4.17.

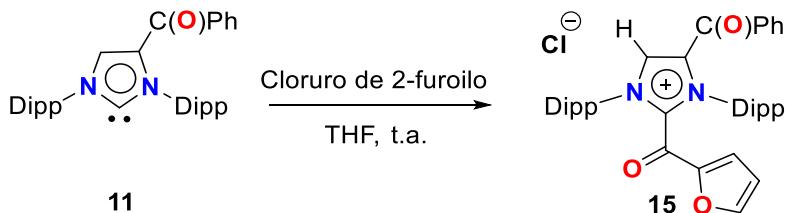


Esquema 25. Síntesis de sal de imidazolio 14.

### 8.2.1.3 Síntesis de sal de imidazolio 15:

Se añadió lentamente una disolución de NHC 11 (0.202 g, 0.410 mmol) en 15 mL de THF a una disolución de cloruro de 2-furoilo (0.053 g, 0.408 mmol) en 5 mL de THF, y se dejó agitar la mezcla resultante durante 12 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con éter etílico (3x30 mL) para dar el producto 15 como un sólido blanco con un rendimiento del 83% (211 mg, 0.336 mmol). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz)  $\delta = 1.22$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.25 (dos dobletes superpuestos, 12H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.28 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.45 (sp,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.65 (sp,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.65 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.02-7.06 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.11-7.13 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ,  $\text{CH}$ ), 7.26-7.28 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ) 7.42 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.55 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.16 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.64 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{imidazolio}}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 100 MHz)  $\delta = 22.5, 23.6, 24.5, 25.9, 29.1, 29.3, 112.2, 114.1, 116.1, 118.2, 125.1, 126.4, 126.7, 126.8, 127.8, 127.9, 130.5, 132.3,$

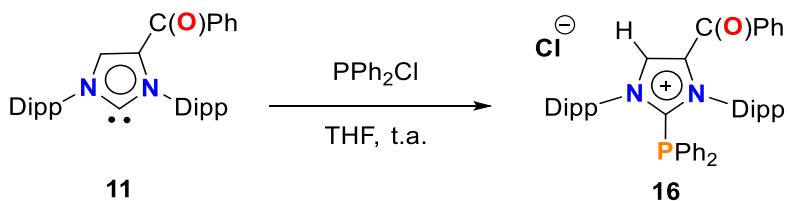
133.0, 139.8, 139.9, 140.8, 146.6, 165.3, 180.2. Calculado para C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 75.16; H, 6.95; N, 4.49; Encontrado: C, 75.01, H, 7.09, N, 4.23.



**Esquema 26.** Síntesis de sal de imidazolio **15**.

### 8.2.1.4 Síntesis de sal de imidazolio 16:

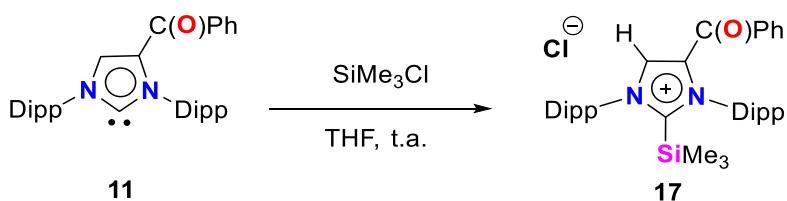
Se añadió lentamente una disolución de NHC **11** (0.202 g, 0.410 mmol) en 15 mL de THF a una disolución de clorodifenilfosfina (0.090 g, 0.410 mmol) en 5 mL de THF, y se dejó agitar la mezcla resultante durante 12 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con éter etílico (3x30 mL) para dar el producto **16** un sólido blanco con un rendimiento del 71% (208 mg, 0.291 mmol) después de la recristalización en acetonitrilo/éter etílico. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz) δ = 1.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.57 (sp, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.67 (sp, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.41-7.47 (m, 6H, CH<sub>ar</sub>), 7.51-7.58 (m, 4H, CH<sub>ar</sub>), 7.59-7.63 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>), 7.69-7.74 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>), 7.57-7.81 (m, 4H, CH<sub>ar</sub>), 8.73 (s, 1H, CH<sub>imidazolio</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>CN, 100 MHz) δ = 22.5, 23.7, 24.7, 26.4, 29.1, 29.6, 123.1, 124.1, 124.3, 124.6, 127.1, 127.7, 128.5, 129.0, 129.1, 129.8, 129.9, 130.0, 130.7, 131.2, 132.0, 132.9, 133.1, 134.0, 145.6, 179.2. RMN-<sup>31</sup>P (CD<sub>3</sub>CN, 121 MHz) δ = -38.7 ppm. Calculado para C<sub>46</sub>H<sub>50</sub>CIN<sub>2</sub>OP: C, 77.45; H, 7.07; N, 3.93; Encontrado: C, 77.76, H, 6.85, N, 4.17.



**Esquema 27.** Síntesis de sal de imidazolio **16**.

### 8.2.1.5 Síntesis de sal de imidazolio 17:

Se añadió lentamente una disolución de NHC **11** (0.202 g, 0.410 mmol) en 15 mL de THF a una disolución de clorotrimetilsilano (0.090 g, 0.410 mmol) en 5 mL de THF, y se dejó agitar la mezcla resultante durante 12 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con éter etílico (3x30 mL) para dar el producto **17** como un sólido blanco con un rendimiento del 71% (208 mg, 0.291 mmol) después de la recristalización en acetonitrilo/éter etílico. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz) δ = -0.28 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.07 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.17 (sp, J = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.45 (sp, J = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.02-7.06 (m, 2H CH<sub>ar</sub>), 7.11-7.15 (m, 4H, CH<sub>ar</sub>), 7.26-7.28 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.29-7.33 (m, 1H, CH<sub>ar</sub>), 7.42-7.45 (m, 1H, CH<sub>ar</sub>), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>), 8.26 (s, 1H, CH<sub>imidazolio</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>CN, 100 MHz) δ = -1.72, 22.5, 22.9, 24.0, 24.5, 28.9, 29.3, 112.2, 114.1, 116.1, 125.4, 126.8, 127.8, 128.7, 129.3, 129.7, 133.0, 131.4, 131.7, 140.8, 146.5, 149.7, 180.3. Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>49</sub>CIN<sub>2</sub>OSi: C, 73.90; H, 8.21; N, 4.66; Encontrado: C, 73.27, H, 8.22, N, 4.81.

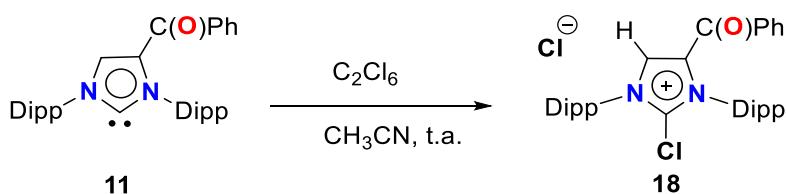


**Esquema 28.** Síntesis de sal de imidazolio **17**.

### 8.2.1.6 Síntesis de sal de imidazolio 18:

NHC **11** (0.202 g, 0.410 mmol) y hexaclororetano (0.107 g, 0.450 mmol) se combinaron en un matraz Schlenk y se disolvieron en acetonitrilo (15 mL). La disolución resultante se sonificó durante 24 h a temperatura ambiente. La eliminación de los compuestos volátiles a vacío dio un sólido amarillo claro que se lavó con tolueno (10 ml) y se recristalizó en acetonitrilo/éter etílico para dar el producto **18** como un sólido blanco con un rendimiento del 57% (132 mg, 0.234 mmol). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz) δ = 1.07 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.24 (dos dobletes superpuestos, 12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

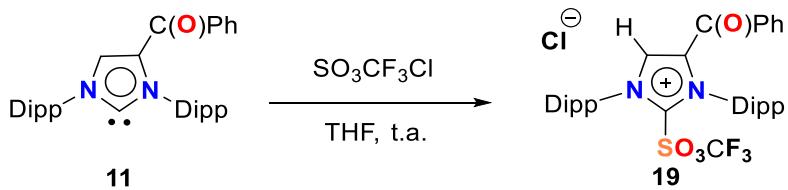
2.23 (sp,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.61 (sp,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.13 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.22-7.28 (m, 3H  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.50 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.58 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.53 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{imidazolio}}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 100 MHz)  $\delta = 23.9, 24.1, 24.5, 24.7, 28.5, 28.7, 123.6, 123.7, 124.3, 127.3, 128.5, 128.9, 129.7, 130.1, 130.6, 130.8, 133.7, 134.5, 134.7, 136.4, 146.6, 180.4$ . Calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ : C, 72.46; H, 7.15; N, 4.97; Encontrado: C, 72.01, H, 7.22, N, 4.58.



Esquema 29. Síntesis de sal de imidazolio 18.

### 8.2.1.7 Síntesis de sal de imidazolio 19:

Se añadió lentamente una disolución de NHC 11 (0.202 g, 0.410 mmol) en 15 mL de THF a una disolución de cloruro de trifluorometanosulfonilo (0.069 g, 0.410 mmol) en 5 mL de THF, y se dejó agitar la mezcla resultante durante 12 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con éter etílico (3x30 mL) para dar el producto 19 como un sólido blanco con un rendimiento del 63% (171 mg, 0.258 mmol) después de la recristalización en acetonitrilo/éter etílico. RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz)  $\delta = 1.21$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.25 (dos dobletes superpuestos, 12H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.28 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.45 (sp,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.64 (sp,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.47-7.51 (m, 3H  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.54 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.64-7.69 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.90 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.97 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{imidazolio}}$ ). RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 100 MHz)  $\delta = 21.7, 22.8, 23.6, 25.0, 28.9, 29.2, 124.6, 125.2, 125.9, 127.2, 128.3, 128.8, 129.4, 132.1, 132.6, 133.2, 137.2, 138.9, 146.3, 146.4, 179.7$ . RMN- $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz)  $\delta = -79.2$ . Calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 61.39; H, 6.06; N, 4.21; Encontrado: C, 61.78, H, 6.22, N, 4.17.



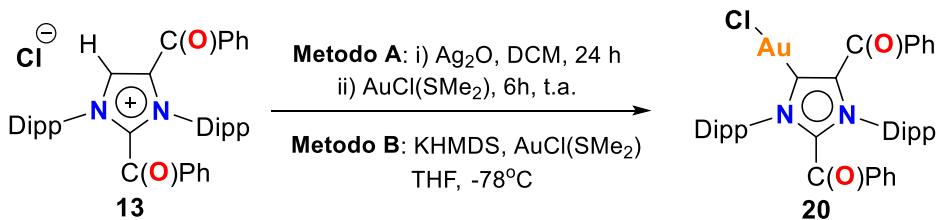
**Esquema 30.** Síntesis de sal de imidazolio 19.

### 8.2.2 Síntesis de complejo 20 de tipo (Au(I)-MIC):

**Método A:** en un matraz Schlenk se colocaron óxido de plata(I) (18 mg, 0.079 mmol) e imidazolio **13** (100 mg, 0.158 mmol) y se añadió diclorometano seco (10 mL). La suspensión resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente en ausencia estricta de luz. La suspensión final de color marrón oscuro se filtró y se transfirió a través de una cánula a un segundo Schlenk que contenía una disolución de cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) (46.5 mg, 0.158 mmol) en 5 mL de diclorometano. La suspensión gris oscuro resultante se agitó durante 6 h. Después de la filtración por cánula y la eliminación del disolvente, el producto crudo se disuelve en 1 mL de diclorometano y se purifica por cromatografía en columna usando diclorometano, obteniendo el producto **20** con un rendimiento del 54% (71 mg, 0.085 mmol) como un sólido blanco.

**Método B:** en un matraz Schlenk se combinaron cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) (46.5 mg, 0.158 mmol), bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (38 mg, 0.189 mmol) e imidazolio **13** (100 mg, 0.158 mmol) y disolvieron en THF (7 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h en ausencia estricta de luz. La suspensión transparente final se secó al vacío y el residuo se disolvió en 1 mL de diclorometano y se precipitó con hexano (10 mL). El sólido se filtra y se seca al vacío, obteniendo el producto **20** con un rendimiento del 87% (114 mg, 0.137 mmol) como un sólido blanco. Los cristales individuales se obtuvieron por difusión de vapor de hexanos en una disolución concentrada de diclorometano. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.59 (sp, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.66 (sp, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.16-7.19 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.28-7.31 (m, 4H, CH<sub>ar</sub>), 7.32-7.38 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>), 7.49-7.56 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>), 7.66 (t, *J* = 7.6

Hz, 2H,  $CH_{ar}$ ), 7.80 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $CH_{ar}$ ). RMN- $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 24.0, 24.3, 24.5, 24.6, 28.8, 29.4, 123.1, 124.0, 124.3, 124.5, 127.4, 128.3, 129.0, 129.6, 130.6, 130.7, 131.2, 133.0, 133.9, 137.0, 146.2, 146.3, 146.6, 155.1 (Au=C), 180.1, 181.2. Calculado para  $C_{41}H_{44}AuClN_2O_2$ : C, 59.39; H, 5.35; N, 3.38; Encontrado: C, 59.07, H, 5.22, N, 3.56.



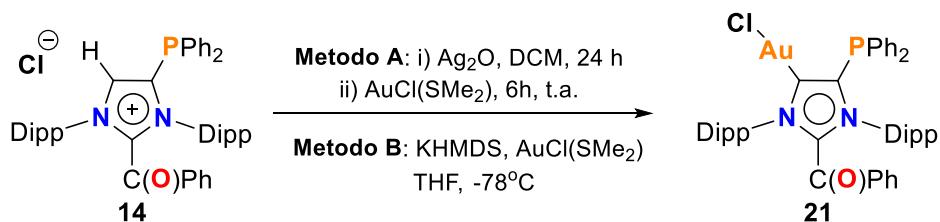
**Esquema 31.** Síntesis de complejo **20** de tipo (Au(I)-MIC).

### 8.2.3 Síntesis de complejo **21** de tipo (Au(I)-MIC):

**Método A:** en un matraz Schlenk se agregaron óxido de plata(I) (18 mg, 0.079 mmol) e imidazolio **14** (113 mg, 0.158 mmol) y se añadió diclorometano seco (10 mL). La suspensión resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente en ausencia estricta de luz. La suspensión final de color marrón oscuro se filtró y se transfirió a través de una cánula a un segundo Schlenk que contenía una disolución de cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) (46.5 mg, 0.158 mmol) en 5 mL de diclorometano. La suspensión gris oscuro resultante se agitó durante 6 h. Después de la filtración de la cánula y la eliminación del disolvente, el producto crudo se disuelve en 1 mL de diclorometano y se purifica por cromatografía en columna usando diclorometano, obteniendo el producto **21** con un rendimiento del 51% (72 mg, 0.079 mmol) como un sólido blanco.

**Método B:** en un matraz Schlenk se combinaron cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) (46.5 mg, 0.158 mmol), bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (38 mg, 0.189 mmol) y imidazolio **14** (113 mg, 0.158 mmol) y se disolvieron en THF (7 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h en ausencia estricta de luz. La suspensión clara final se secó al vacío y el residuo se disolvió en 1 mL de diclorometano y se precipitó con hexano (10 mL). El sólido se filtra y se seca al vacío, obteniendo el producto **21** con un rendimiento del 93% (134 mg, 0.147 mmol) como un sólido blanco. RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 1.27 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.40 (d,

$J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 1.45 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 1.48 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 2.37 (sp,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 2.65 (spt  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.22-7.24 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.31-7.35 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.46-7.48 (m, 3H  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.71 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.71 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ). RMN-<sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 22.4$ , 23.7, 24.7, 26.3, 29.1, 29.6, 118.2, 125.4, 126.6, 126.8, 127.8, 128.8, 130.5, 132.3, 133.0, 139.9, 140.8, 145.2, 145.4, 145.6, 147.4, 147.6, 148.5, 149.7, 157.3 (Au=C), 179.2. RMN-<sup>31</sup>P ( $\text{CDCl}_3$ , 121 MHz)  $\delta = -37.4$  ppm. Calculado para  $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{AuClN}_2\text{OP}$ : C, 60.76; H, 5.43; N, 3.08; Encontrado: C, 60.56, H, 5.67, N, 3.33.

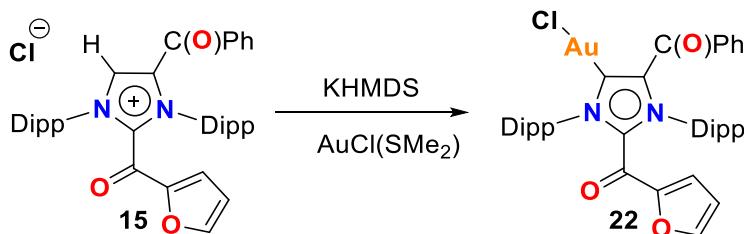


**Esquema 32.** Síntesis de complejo **21** de tipo (Au(I)-MIC).

### 8.2.4 Síntesis de complejo **22** de tipo (Au(I)-MIC):

Se combinaron en un matraz Schlenk cloro(dilmetilsulfuro)de oro(I) (46.5 mg, 0.158 mmol), bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (38 mg, 0.189 mmol) e imidazolio **15** (98 mg, 0.158 mmol) y se disolvieron en THF (7 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó durante 16 h en ausencia estricta de luz. La suspensión transparente final se secó al vacío y el residuo se disolvió en 1 mL de diclorometano y se precipitó con hexano (10 mL). El sólido se filtra y se seca al vacío obteniendo el producto **22** como un sólido blanco con un rendimiento del 91% (93 mg, 0.114 mmol). RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 1.14$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.26 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.51 (sp,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.55 (sp,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.69-6.60 (dd,  $J = 2.6$  Hz, 1H  $\text{CH}$ ), 6.91-6.92 (m, 1H  $\text{CH}$ ), 7.01-7.06 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.11-7.15 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.26-7.30 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.56 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.33 (m, 1H,  $\text{CH}$ ). RMN-<sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 23.4$ , 23.6, 24.5, 24.6, 29.0, 29.1, 112.3, 115.5, 118.2, 121.2, 125.1, 126.7, 129.0, 129.7, 130.5, 132.3, 137.6, 139.7,

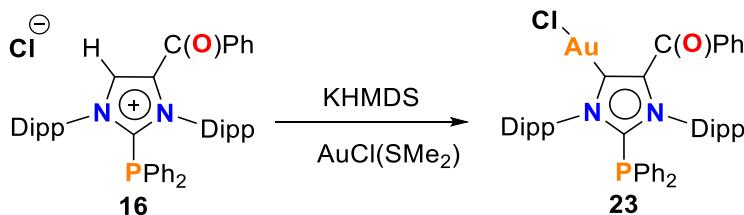
141.1, 142.1, 145.3, 145.4, 147.5, 157.6, 163.5, 179.9. Calculado para C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>AuClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 57.18; H, 5.17; N, 3.42; Encontrado: C, 57.01, H, 5.09, N, 3.23.



*Esquema 33.* Síntesis de complejo **22** de tipo (Au(I)-MIC).

### 8.2.5 Síntesis de complejo **23** de tipo (Au(I)-MIC):

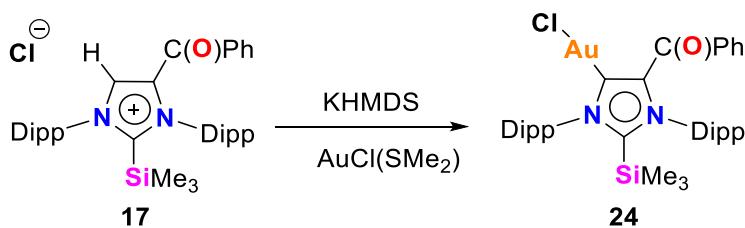
Se combinaron en un matraz Schlenk cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) (46.5 mg, 0.158 mmol), bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (38 mg, 0.189 mmol) e imidazolio **16** (113 mg, 0.158 mmol) y se disolvieron en THF (7 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h en ausencia estricta de luz. La suspensión transparente final se secó al vacío y el residuo se disolvió en 1 mL de diclorometano y se precipitó con hexano (10 mL). El sólido se filtra y se seca al vacío obteniendo el producto **23** como un sólido blanco con 84% de rendimiento (121 mg, 0.133 mmol). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.43 (sp, J = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.84 (sp, J = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.39-7.53 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>), 7.48-7.51 (m, 5H, CH<sub>ar</sub>), 7.55-7.57 (m, 4H, CH<sub>ar</sub>), 7.64-7.68 (m, 5H, CH<sub>ar</sub>), 7.69-7.72 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 20.8, 21.1, 22.8, 24.9, 29.3, 29.7, 109.4, 116.4, 117.8, 121.5, 122.8, 132.3, 123.9, 124.3, 126.4, 127.1, 130.3, 131.0, 131.6, 134.1, 134.5, 153.4, 177.6. <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz) δ = -35.2 ppm. Calculado para C<sub>46</sub>H<sub>49</sub>AuClN<sub>2</sub>OP: C, 60.76; H, 5.43; N, 3.08; Encontrado: C, 60.79, H, 5.67, N, 3.17.



*Esquema 34.* Síntesis de complejo **23** de tipo (Au(I)-MIC).

### 8.2.6 Síntesis de complejo 24 de tipo (Au(I)-MIC):

Se combinaron en un matraz Schlenk cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) (46.5 mg, 0.158 mmol), bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (38 mg, 0.189 mmol) e imidazolio **17** (116 mg, 0.158 mmol) y se disolvieron en THF (7 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h en ausencia estricta de luz. La suspensión transparente final se secó al vacío y el residuo se disolvió en 1 mL de diclorometano y se precipitó con hexano (10 mL). El sólido se filtra y se seca al vacío obteniendo el producto **24** como un sólido blanco con 88% de rendimiento (111 mg, 0.139 mmol). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = -0.32, 1.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.46 (sp, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.87 (sp, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.21-7.24 (m, 4H, CH<sub>ar</sub>), 7.36-7.40 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.43-7.46 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = -2.42, 23.7, 24.9, 25.9, 27.6, 30.3, 30.7, 125.8, 126.2, 127.8, 130.0, 130.3, 130.7, 131.2, 133.6, 134.6, 137.8, 139.8, 140.6, 142.2, 146.4, 150.7, 180.5. Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>AuClN<sub>2</sub>OSi: C, 55.74; H, 6.07; N, 3.51; Encontrado: C, 55.41, H, 6.22, N, 3.81.

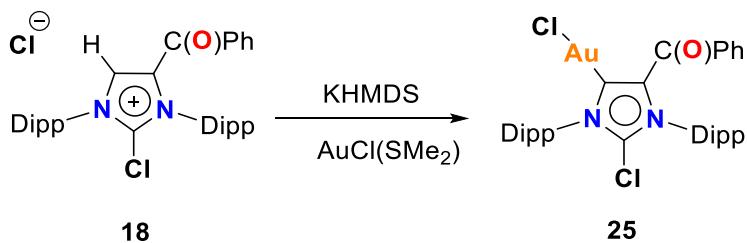


**Esquema 35.** Síntesis de complejo **24** de tipo (Au(I)-MIC).

### 8.2.7 Síntesis de complejo 25 de tipo (Au(I)-MIC):

Se combinaron en un matraz Schlenk cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) (46.5 mg, 0.158 mmol), bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (38 mg, 0.189 mmol) e imidazolio **18** (89 mg, 0.158 mmol) y se disolvieron en THF (7 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h en ausencia estricta de luz. La suspensión transparente final se secó al vacío y el residuo se disolvió en 1 mL de diclorometano y se precipitó con hexano (10 mL). El sólido se filtra y se seca al vacío obteniendo el producto **25** como un sólido blanco con 75% de rendimiento (90 mg, 0.119 mmol). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,

400 MHz) δ = 1.17 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.44 (sp,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.93 (sp,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.02-7.06 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.11-7.15 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>), 7.26-7.29 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.34 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>), 7.42 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.55 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 23.7, 24.0, 24.5, 25.6, 28.8, 29.1, 123.1, 124.1, 124.3, 124.6, 127.1, 127.7, 129.1, 129.9, 130.7, 131.2, 132.0, 132.9, 133.1, 146.0, 152.2, 175.3. Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>AuCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: C, 53.76; H, 5.18; N, 3.69; Encontrado: C, 53.91, H, 5.40, N, 3.71.

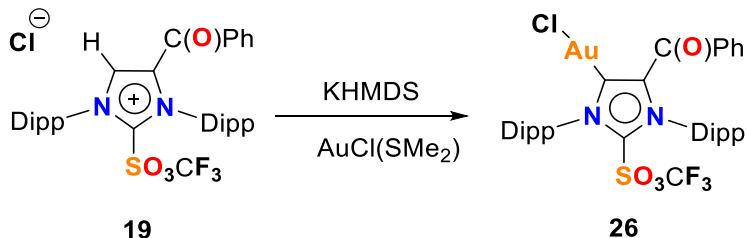


**Esquema 36.** Síntesis de complejo **25** de tipo (Au(I)-MIC).

### 8.2.8 Síntesis de complejo 26 de tipo (Au(I)-MIC):

Se combinaron en un matraz Schlenk cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) (46.5 mg, 0.158 mmol), bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (38 mg, 0.189 mmol) e imidazolio **19** (107 mg, 0.158 mmol) y se disolvieron en THF (7 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h en ausencia estricta de luz. La suspensión transparente final se secó al vacío y el residuo se disolvió en 1 mL de diclorometano y se precipitó con hexano (10 mL). El sólido se filtra y se seca al vacío obteniendo el producto **26** como un sólido blanco con 81% de rendimiento (112 mg, 0.128 mmol). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.16 (sp, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.45 (sp, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.02-7.06 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>ar</sub>), 7.26-7.30 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>ar</sub>), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 22.5, 23.8, 24.7, 26.4, 29.1, 29.6, 120.1, 121.5 (q, *J* (CF) = 328 Hz), 122.0, 124.6, 127.3, 128.8, 128.9, 129.1, 129.6, 132.4, 136.6, 141.0, 145.2, 161.8,

181.7. RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz) δ = -76.8. Calculado para C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>AuClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 48.14; H, 4.50; N, 3.21; Encontrado: C, 47.96, H, 4.09, N, 3.58.



**Esquema 37.** Síntesis de complejo **26** de tipo (Au(I)-MIC).

## 8.3 RESULTADOS Y DISCUSIONES

**8.3.1 Síntesis de sales de imidazolio 13-19 altamente funcionalizadas:**

Se trataron los imidazolilidenos-C4-benzoilo **11** y -C4-difenilfosfina **12** con cantidades equimolares de cloruro de benzoílo para generar las sales **13** y **14** de imidazolio funcionalizadas en C2, C4. Después del tratamiento, los productos se aislaron fácilmente después de un simple lavado con éter etílico y se caracterizaron por espectroscopía de RMN y análisis elemental. La formación de las sales esperadas se corroboró por la presencia de una única señal de imidazolio-CH<sup>(+)</sup> ubicado a 8.70 y 8.62 ppm para **13** y **14**, respectivamente. Además, en RMN de <sup>13</sup>C, la presencia de nuevas señales de aromáticos y el grupo CO ubicado por encima de 180 ppm fue consistente con la adición en la posición C2.

Intentamos explorar el alcance de la reacción para la preparación de sales de imidazolio funcionalizadas en C2 y C4. Elegimos el NHC sustituido con 4-benzoilo 11 como material de partida y realizamos su tratamiento con cantidades equimolares de varios electrófilos en THF. La formación de sales de imidazolio 15-19 se produce sin problemas, con rendimientos moderados a buenos (57-83%). De especial interés es el hecho de que se pueden lograr la obtención de sales de imidazolio con grupos atractores y donadores de electrones.

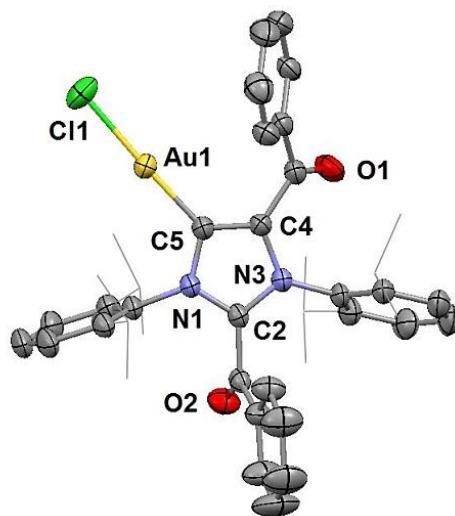
**Tabla 5.** Datos relevantes de espectroscopia de RMN de sales de imidazolio 15-19.

| Sal de imidazolio                              | 15        | 16               | 17                | 18   | 19                              |
|--|-----------|------------------|-------------------|------|---------------------------------|
|  | 2-furoilo | PPh <sub>2</sub> | SiMe <sub>3</sub> | Cl   | SO <sub>3</sub> CF <sub>3</sub> |
| Rendimiento (%)                                | 83        | 71               | 68                | 57   | 63                              |
| RMN- <sup>1</sup> H<br>CH <sup>(+)</sup> (ppm) | 8.64      | 8.73             | 8.26              | 8.53 | 8.97                            |

### 8.3.2 Síntesis de los complejos 20-26 de tipo (Au(I)-MIC):

Con los imidazolios **13** y **14** a la mano, procedimos a investigar una ruta adecuada para la metalación en C5. El primer intento implicó la reacción de los precursores catiónicos con medio equivalente de óxido de plata en diclorometano, seguido de la adición de cantidades estequiométricas de cloro(dimetilsulfuro) de oro(I). Después del tratamiento, la mezcla de reacción mostró una nueva especie de carbeno metálico en mezcla con una gran cantidad de precursor catiónico sin reaccionar (aproximadamente 35%). Después de la separación por columna cromatográfica, los carbenos metálicos se caracterizaron adecuadamente por espectroscopía de RMN de <sup>13</sup>C mostrando nuevas señales a 155 ppm y 161 ppm. Las señales de campo alto para el enlace Au=C son similares a los datos reportados previamente para complejos aNHC-Au(I) basados en imidazol (143-164 ppm), sugiriendo la formación de los complejos **20** y **21**, respectivamente. Como los rendimientos aislados con esta metodología fueron bastante bajos, se realizó la reacción en un solo paso mediante el tratamiento de **13** u **14** con bis(trimetilsilil)amiduro de potasio en presencia de cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) a -78 °C. Después de la purificación, los complejos **20** y **21** deseados de aNHC-Au(I) se aislaron con rendimientos de 87 y 93%, respectivamente. Curiosamente, en el caso del complejo **21**, la coordinación del centro de oro es selectiva para el resto carbénico como se indica por el desplazamiento insignificante de su señal de fosfina en RMN de <sup>31</sup>P (-37.4 ppm) en comparación con la sal de imidazolio de partida (-36.8 ppm).

Las características de composición y coordinación del complejo **20** se establecieron inequívocamente mediante un estudio de difracción de rayos X. Se obtuvieron cristales individuales de **20** por difusión de vapor de hexano en una disolución concentrada de diclorometano a temperatura ambiente. La estructura molecular confirma la coordinación del centro de oro a la posición C5 como se suponía anteriormente por la señal de campo alto carbeno-oro en RMN de  $^{13}\text{C}$ . La geometría de coordinación alrededor del centro de oro es ligeramente distorsionada lineal con ángulos de enlace de C5-Au1-Cl1 de 177.30 (13) Å. La longitud del enlace C5-Au de 1.990 (4) Å cae en el rango observado previamente para los complejos aNHC-Au(I) convencionales.



**Figura 24.** Estructura molecular del complejo **20**.

Los elipsoides se muestran al 50% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.

Con la serie de precursores de carbenos *N*-heterocílicos anormales funcionalizados **15-19**, se prosiguió a la ruta de metalación utilizando bis(trimetilsilil)amiduro de potasio en presencia de cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) a -78 °C, observando la producción exclusiva de los complejos aNHC-Au(I) **22-26** con buenos rendimientos. Todos los complejos muestran una excelente solubilidad en disolventes clorados, y son estables al aire y a la humedad. De acuerdo con los datos representados en la tabla 6, todos los complejos muestran un cambio en RMN de  $^{13}\text{C}$  en campo alto para la señal carbeno-oro, consistente con el modo de

coordinación anormal. Especial es el caso del complejo funcionalizado con triflato **26**, donde la señal carbeno-oro metálico se desplaza hasta 161.8 ppm, lo que sugiere un aumento de la capacidad del aceptor pi del ligante carbeno *N*-heterocíclico anormal.

**Tabla 6.** Datos relevantes de espectroscopia de RMN de los complejos **22-26**.

| Complejos            | <b>22</b><br>2-furoilo | <b>23</b><br>$\text{PPh}_2$ | <b>24</b><br>$\text{SiMe}_3$ | <b>25</b><br>Cl | <b>26</b><br>$\text{SO}_3\text{CF}_3$ |
|----------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------------------------|
| Rendimiento (%)      | 91                     | 84                          | 88                           | 75              | 81                                    |
| RMN- <sup>13</sup> C | 157.6                  | 153.4                       | 150.7                        | 152.2           | 161.8                                 |
| AuC (ppm)            |                        |                             |                              |                 |                                       |

## 9 CONCLUSIONES

En este trabajo se realizó la síntesis de una serie de sales de triazolio funcionalizados con cumarina (**2**) y crisina (**5, 7**), que fueron utilizadas como precursores de ligantes para la preparación de los respectivos complejos de oro(I) triazolilidenos mono- y dinuclear (**3, 8, 9**). Además, hemos informado sobre la síntesis conveniente de una serie de sales de imidazolio (**13-19**) funcionalizadas en 2 y 4, y su metalación en un solo paso para generar complejos anormales (**20-26**) de oro(I) que contienen varios grupos funcionales. La metodología general de dos pasos amplía la gama de sustratos disponibles para la funcionalización de carbenos *N*-heterocíclicos libres y podría abrir una nueva puerta para la síntesis de carbenos metálicos anormales con patrones de sustitución diseñados. Todos los compuestos nuevos se han caracterizado correctamente por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , en el caso de **1, 2, 3** y **20** por difracción de rayos X.

Los nuevos complejos de oro triazolilideno (**3, 8, 9**) son estables al aire y a la humedad. El potencial catalítico de los complejos **3, 8**, y **9** se exploró en reacciones de hidroaminación de anilinas, los ensayos catalíticos establecieron que el rendimiento mejorado del complejo **9** en comparación con la eficiencia de los complejos mononucleares **3** y **8** se relacionan con el efecto de la mayor concentración de sitios catalíticos activos en especies multinucleares. El alcance de la reacción descrito en el presente estudio demuestra la amplia aplicabilidad del complejo bis-triazolilideno **9** en la síntesis catalizada de una variedad de indoles sustituidos que abren una nueva alternativa para esta importante transformación orgánica.

## 10 REFERENCIAS

1. Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F.; Bertrand, G. Stable Carbenes. *Chemical Reviews* 2000, 100 (1), 39-92.
2. Igau, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. Analogous .Alpha.,.Alpha.'-Bis-Carbenoid, Triply Bonded Species: Synthesis Of A Stable .Lambda.3-Phosphino Carbene-.Lambda.5-Phosphaacetylene. *Journal of the American Chemical Society* 1988, 110 (19), 6463-6466.
3. Arduengo, A.; Harlow, R.; Kline, M. A Stable Crystalline Carbene. *Journal of the American Chemical Society* 1991, 113 (1), 361-363.
4. Wanzlick, H.; Schikora, E. Ein Nucleophiles Carben. *Chemische Berichte* 1961, 94 (9), 2389-2393.
5. Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Rumsink, J.; Teles, J.; Melder, J.; Ebel, K.; Brode, S. Preparation, Structure, And Reactivity Of 1,3,4-Triphenyl-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-Ylidene, A New Stable Carbene. *Angewandte Chemie International Edition in English* 1995, 34 (9), 1021-1023.
6. Maier, G.; Endres, J.; Reisenauer, H. 2,3-Dihydrothiazol-2-Ylidene. *Angewandte Chemie International Edition in English* 1997, 36 (16), 1709-1712.
7. Wanzlick, H.; Schönherr, H. Direct Synthesis of A Mercury Salt-Carbene Complex. *Angewandte Chemie International Edition in English* 1968, 7 (2), 141-142.
8. Öfele, K., 3-Dimethyl-4-imidazolinyliden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex. *Journal of Organometallic Chemistry* 1968, 12 (3), 42-43.

9. Lappert, M. The Coordination Chemistry of Electron-Rich Alkenes (Enetetramines). *Journal of Organometallic Chemistry* 1988, 358 (1-3), 185-213.
10. (a) Dröge, T.; Glorius, F. The Measure of All Rings-N-Heterocyclic Carbenes. *Angewandte Chemie International Edition* 2010, 49 (39), 6940-6952. (b) Kühl, O. The Chemistry of Functionalised N-Heterocyclic Carbenes. *Chemical Society Reviews* 2007, 36 (4), 592-607. (c) Kirmse, W. The Beginnings Of N-Heterocyclic Carbenes. *Angewandte Chemie International Edition* 2010, 49 (47), 8798-8801.
11. Bazinet, P.; Ong, T.; O'Brien, J.; Lavoie, N.; Bell, E.; Yap, G.; Korobkov, I.; Richeson, D. Design of Sterically Demanding, Electron-Rich Carbene Ligands with The Perimidine Scaffold. *Organometallics* 2007, 26 (11), 2885-2895.
12. Douthwaite, R. Metal-Mediated Asymmetric Alkylation Using Chiral N-Heterocyclic Carbenes Derived from Chiral Amines. *Coordination Chemistry Reviews* 2007, 251 (5-6), 702-717.
13. de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. Carbenes: Synthesis, Properties, And Organometallic Chemistry. *Coordination Chemistry Reviews* 2009, 253 (7-8), 862-892.
14. Guisado-Barrios, G.; Bouffard, J.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. Crystalline 1H-1,2,3-Triazol-5-Ylidene: New Stable Mesionic Carbenes (MICs). *Angewandte Chemie International Edition* 2010, 49 (28), 4759-4762.
15. McNaught, A.; Wilkinson, A. *Compendium of chemical terminology: IUPAC recommendations*, 2da ed.; Blackwell: Oxford, 1997.
16. (a) Arnold, P.; Pearson, S. Abnormal N-Heterocyclic Carbenes. *Coordination Chemistry Reviews* 2007, 251 (5-6), 596-609. (b) Karthikeyan, T.; Sankararaman, S. New Pyrrolidine-Triazole-Based C2 Symmetric Organocatalysts And Their Utility in The Asymmetric Michael

- Reaction of B-Nitrostyrenes and the Synthesis of Nitrochromenes. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19 (23), 2741-2745.
17. (a) Aldeco-Perez, E.; Rosenthal, A.; Donnadieu, B.; Parameswaran, P.; Frenking, G.; Bertrand, G. Isolation of A C5-Deprotonated Imidazolium, A Crystalline "Abnormal" *N*-Heterocyclic Carbene. *Science* 2009, 326 (5952), 556-559. (b) Ung, G.; Bertrand, G. Stability and Electronic Properties of Imidazole-Based Mesoionic Carbenes. *Chemistry: A European Journal* 2011, 17 (30), 8269-8272.
18. (a) Mendoza-Espinosa, D.; Ung, G.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. Mesoionic Thiazol-5-Ylidene As Ligands for Transition Metal Complexes. *Chemical Communications* 2011, 47 (38), 10614-10616. (b) Zhang, J.; Fu, J.; Su, X.; Qin, X.; Zhao, M.; Shi, M. Abnormal Oxazol-4-Ylidene And Thiazol-4-Ylidene Rhodium Complexes: Synthesis, Structure, And Properties. *Chemical Communications* 2012, 48 (77), 9625-9627.
19. Mendoza-Espinosa, D.; Ung, G.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. Mesoionic Thiazol-5-Ylidene As Ligands for Transition Metal Complexes. *Chemical Communications* 2011, 47 (38), 10614-10616.
20. Gründemann, S.; Kovacevic, A.; Albrecht, M.; Faller Robert, J.; Crabtree, H. Abnormal Binding in A Carbene Complex Formed from An Imidazolium Salt and A Metal Hydride Complex. *Chemical Communications* 2001, 21, 2274-2275.
21. (a) Han, Y.; Huynh, H. V.; Tan, G. K. Palladium(II) Pyrazolin-4-ylidene: Remote *N*-Heterocyclic Carbene Complexes and Their Catalytic Application in Aqueous Suzuki-Miyaura Coupling. *Organometallics* 2007, 26 (25), 6581-6585. (b) Han, Y.; Lee, L. J.; Huynh, H. V. Palladium(II) pyrazolin-4-ylidene: Substituent effects on the formation and catalytic activity of pyrazole-based remote NHC complexes. *Organometallics* 2009, 28 (18), 2778-2786. (c) Han, Y.; Lee, L.; Huynh, H. Pyrazole-

- Derived Remote Dicarbones: Versatile Ligands for Di- And Tetranuclear Complexes. *Chemistry: A European Journal* 2009, 16 (3), 771-773.
22. Mathew, P.; Neels, A.; Albrecht, M. 1,2,3-Triazolylidenes As Versatile Abnormal Carbene Ligands for Late Transition Metals. *Journal of the American Chemical Society* 2008, 130 (41), 13534-13535.
23. Kolb, H.; Finn, M.; Sharpless, K. Click Chemistry: Diverse Chemical Function From A Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* 2001, 40 (11), 2004-2021.
24. Kolb, H.; Sharpless, K. The Growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery. *Drug Discovery Today* 2003, 8 (24), 1128-1137.
25. Rostovtsev, V.; Green, L.; Fokin, V.; Sharpless, K. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” Of Azides And Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition* 2002, 41 (14), 2596-2599.
26. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.; Noddleman, L.; Sharpless, K.; Fokin, V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *Journal of the American Chemical Society* 2005, 127 (1), 210-216.
27. Worrell, B.; Malik, J.; Fokin, V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science* 2013, 340 (6131), 457-460.
28. Boren, B.; Narayan, S.; Rasmussen, L.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. Ruthenium-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *Journal of the American Chemical Society* 2008, 130 (28), 8923-8930.
29. (a) McNulty, J.; Keskar, K. Discovery of a Robust and Efficient Homogeneous Silver(I) Catalyst for The Cycloaddition of Azides Onto

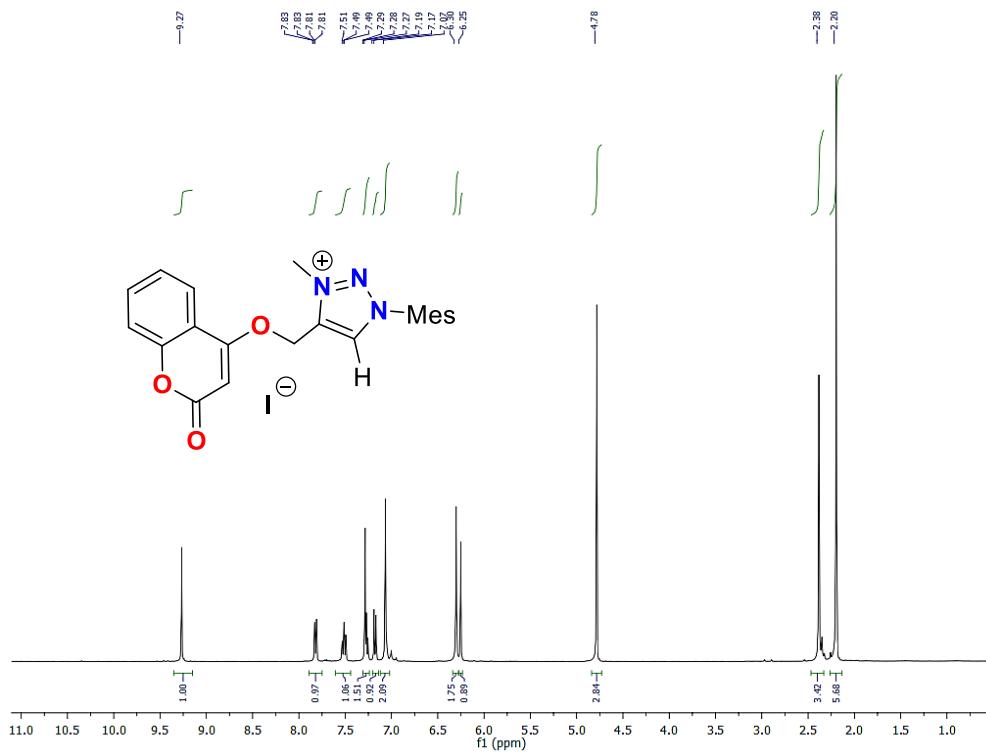
- Terminal Alkynes. *European Journal of Organic Chemistry* 2012, 2012 (28), 5462-5470. (b) McNulty, J., Keskar, K., & Vemula, R. The First Well-Defined Silver(I)-Complex Catalyzed Cycloaddition of Azides Onto Terminal Alkynes at Room Temperature. *Chemistry: A European Journal* 2011, 17 (52), 14727-14730.
30. Ortega-Arizmendi, A.; Aldeco-Pérez, E.; Cuevas-Yáñez, E. Alkyne-Azide Cycloaddition Catalyzed By Silver Chloride And “Abnormal” Silver N-Heterocyclic Carbene Complex. *The Scientific World Journal* 2013, 2013, 1-8.
31. Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. Isolation of A Copper(I) Triazolide: A “Click” Intermediate. *Angewandte Chemie International Edition* 2007, 46 (12), 2101-2103.
32. Yacob, Z.; Liebscher, J. 1,2,3-Triazolium Salts as A Versatile New Class of Ionic Liquids. *Ionic Liquids: Classes and Properties* 2011, 1 (1), 3-22.
33. Yacob, Z., & Liebscher, J. Chemistry of 1,2,3-Triazolium Salts. *Topics in Heterocyclic Chemistry* 2014, 40, 167-210.
34. Kilpin, K.; Paul, U.; Lee, A.; Crowley, J. Gold(I) “Click” 1,2,3-Triazolylidenes: Synthesis, Self-Assembly and Catalysis. *Chemical Communications* 2011, 47 (1), 328-330.
35. Canseco-Gonzalez, D.; Petronilho, A.; Mueller-Bunz, H.; Ohmatsu, K.; Ooi, T.; Albrecht, M. Carbene Transfer From Triazolylidene Gold Complexes As A Potent Strategy For Inducing High Catalytic Activity. *Journal of the American Chemical Society* 2013, 135 (35), 13193-13203.
36. Schaper, L.; Wei, X.; Hock, S.; Pöthig, A.; Öfele, K.; Cokoja, M.; Herrmann, W.; Kühn, F. Gold(I) Complexes With “Normal” 1,2,3-Triazolylidene Ligands: Synthesis and Catalytic Properties. *Organometallics* 2013, 32 (11), 3376-3384.

37. Jain, P. K., & Joshi, H. Coumarin: Chemical and Pharmacological Profile. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2012, 2(6), 236-240.
38. Lin, Y.; Sun, X.; Yuan, Q.; Yan, Y. Combinatorial Biosynthesis Of Plant-Specific Coumarins In Bacteria. *Metabolic Engineering* 2013, 18, 69-77.
39. (a) Yu, D.; Suzuki, M.; Xie, L.; Morris-Natschke, S.; Lee, K. Recent Progress in The Development of Coumarin Derivatives as Potent Anti-HIV Agents. *Medicinal Research Reviews* 2003, 23 (3), 322-345. (b) Dandriyal, J.; Singla, R.; Kumar, M.; Jaitak, V. Recent Developments Of C-4 Substituted Coumarin Derivatives as Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2016, 119, 141-168. (c) Maresca, A.; Temperini, C.; Vu, H.; Pham, N.; Poulsen, S.; Scozzafava, A.; Quinn, R.; Supuran, C. Non-Zinc Mediated Inhibition of Carbonic Anhydrases: Coumarins Are A New Class of Suicide Inhibitors#. *Journal of the American Chemical Society* 2009, 131 (8), 3057-3062. (d) de Souza, L.; Rennó, M.; Figueroa-Villar, J. Coumarins As Cholinesterase Inhibitors: A Review. *Chemico-Biological Interactions* 2016, 254, 11-23. (e) Medina, F.; Marrero, J.; Macías-Alonso, M.; González, M.; Córdova-Guerrero, I.; Teissier García, A.; Osegueda-Robles, S. Coumarin Heterocyclic Derivatives: Chemical Synthesis And Biological Activity. *Natural Product Reports* 2015, 32 (10), 1472-1507.
40. Waheed, M.; Ahmed, N. Coumarin Based Novel Ligands in The Suzuki-Miyaura And Mizoroki–Heck Cross-Couplings Under Aqueous Medium. *Tetrahedron Letters* 2016, 57 (33), 3785-3789.
41. (a) Chen, C.; Wang, M.; Huang, T. Zinc Complexes Containing Coumarin-Derived Anilido-Aldimine Ligands as Catalysts for Ring Opening Polymerization Of L-Lactide. *Molecules* 2015, 20 (4), 5313-5328. (b) Nuñez-Dallos, N.; Posada, A.; Hurtado, J. Coumarin Salen-Based Zinc Complex for Solvent-Free Ring Opening Polymerization Of E-Caprolactone. *Tetrahedron Letters* 2017, 58 (10), 977-980.

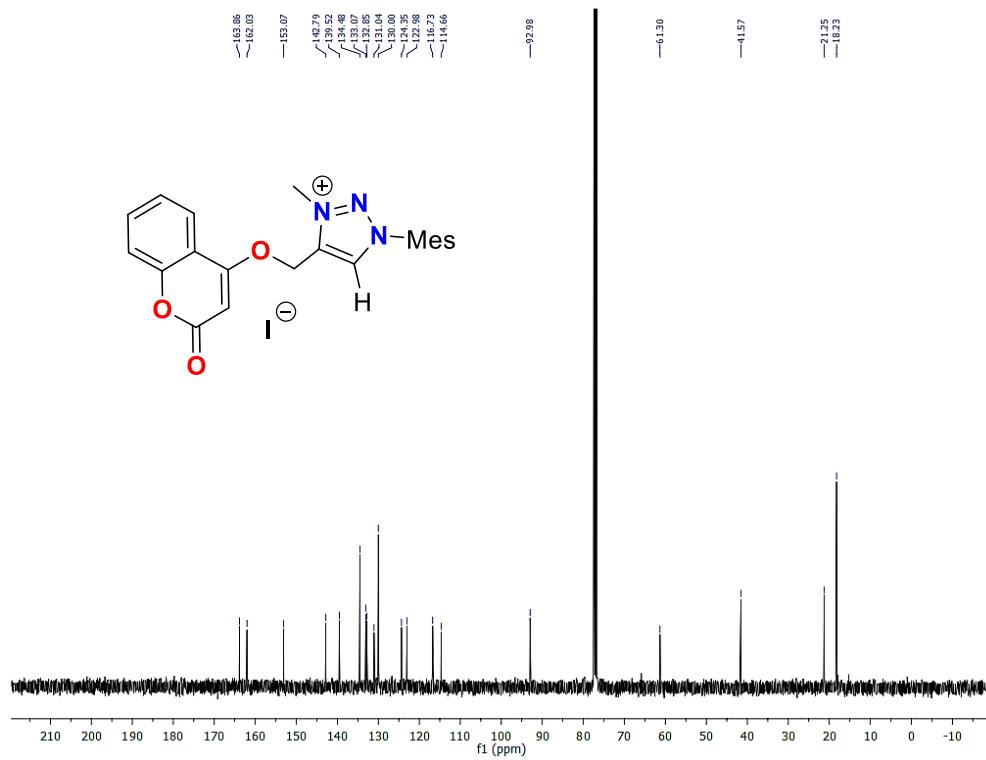
42. Lalit, K., Shashi, B., & Kamal, J. The Diverse Pharmacological Importance of Indole Derivatives: A Review. *International Journal of Research in Pharmacy and Science* 2012, 2 (2), 23-33.
43. Mohammadi Ziarani, G.; Moradi, R.; Ahmadi, T.; Lashgari, N. Recent Advances in The Application of Indoles in Multicomponent Reactions. *RSC Advances* 2018, 8 (22), 12069-12103.
44. Trzaskowski, B.; Ostrowska, K. A Computational Study of Structures and Catalytic Activities of Hoveyda-Grubbs Analogues Bearing Coumarin Or Isopropoxycoumarin Moiety. *Catalysis Communications* 2017, 91, 43-47.
45. (a) Liu, Y.; Song, X.; He, J.; Zheng, X.; Wu, H. Synthetic Derivatives of Chrysin And Their Biological Activities. *Medicinal Chemistry Research* 2013, 23 (2), 555-563. (b) Zheng, X.; Zhao, F.; Mei Liu, Y.; Yao, X.; Zheng, Z.; Luo, X.; Liao, D. Synthesis and Preliminary Biological Evaluation of Chrysin Derivatives as Potential Anticancer Drugs. *Medicinal Chemistry* 2010, 6 (1), 6-8. (c) Zheng, X.; Meng, W.; Xu, Y.; Cao, J.; Qing, F. Synthesis and Anticancer Effect of Chrysin Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2003, 13 (5), 881-884. (d) Lv, P.; Wang, K.; Li, Q.; Chen, J.; Sun, J.; Zhu, H. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Chrysin Long-Chain Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2010, 18 (3), 1117-1123. (e) Zheng, X.; Cao, J.; Meng, W.; Qing, F. Synthesis and Anticancer Effect Of B-Ring Trifluoromethylated Flavonoids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2003, 13 (20), 3423-3427.
46. Aldeco-Perez, E.; Rosenthal, A.; Donnadieu, B.; Parameswaran, P.; Frenking, G.; Bertrand, G. Isolation of A C5-Deprotonated Imidazolium, A Crystalline "Abnormal" N-Heterocyclic Carbene. *Science* 2009, 326 (5952), 556-559.
47. (a) Ung, G.; Bertrand, G. Stability and Electronic Properties of Imidazole-Based Mesoionic Carbenes. *Chemistry: A European Journal* 2011, 17

- (30), 8269-8272. (b) Viciano, M.; Feliz, M.; Corberán, R.; Mata, J.; Clot, E.; Peris, E. Aliphatic Versus Aromatic C–H Activation in The Formation of Abnormal Carbenes With Iridium: A Combined Experimental and Theoretical Study. *Organometallics* 2007, 26 (22), 5304-5314. (c) Albrecht, M. C4-Bound Imidazolylidenes: From Curiosities to High-Impact Carbene Ligands. *Chemical Communications* 2008, No. 31, 3601-3610. (d) Arnold, P.; Pearson, S. Abnormal *N*-Heterocyclic Carbenes. *Coordination Chemistry Reviews* 2007, 251 (5-6), 596-609.
48. Arduengo, A.; Davidson, F.; Dias, H.; Goerlich, J.; Khasnis, D.; Marshall, W.; Prakasha, T. An Air Stable Carbene And Mixed Carbene “Dimers”. *Journal of the American Chemical Society* 1997, 119 (52), 12742-12749.
49. (a) Iglesias, M.; Albrecht, M. Expanding the Family of Mesoionic Complexes: Donor Properties and Catalytic Impact of Palladated Isoxazolylidenes. *Dalton Transactions* 2010, 39 (22), 5213. (b) Yang, L.; Krüger, A.; Neels, A.; Albrecht, M. Rhodium(III) Complexes Containing C4-Bound *N*-Heterocyclic Carbenes: Synthesis, Coordination Chemistry, And Catalytic Activity In Transfer Hydrogenation. *Organometallics* 2008, 27 (13), 3161-3171. (c) Chianese, A.; Zeglis, B.; Crabtree, R. Unexpected Oxidative C–C Cleavage in The Metallation of 2-Substituted Imidazolium Salts to Give *N*-Heterocyclic Carbene Complexes. *Chemical Communications* 2004, No. 19, 2176-2177.
50. Mendoza-Espinosa, D.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. Synthesis Of 4- And 4,5-Functionalized Imidazol-2-Ylidenes From A Single 4,5-Unsubstituted Imidazol-2-Ylidene. *Journal of the American Chemical Society* 2010, 132 (21), 7264-7265.

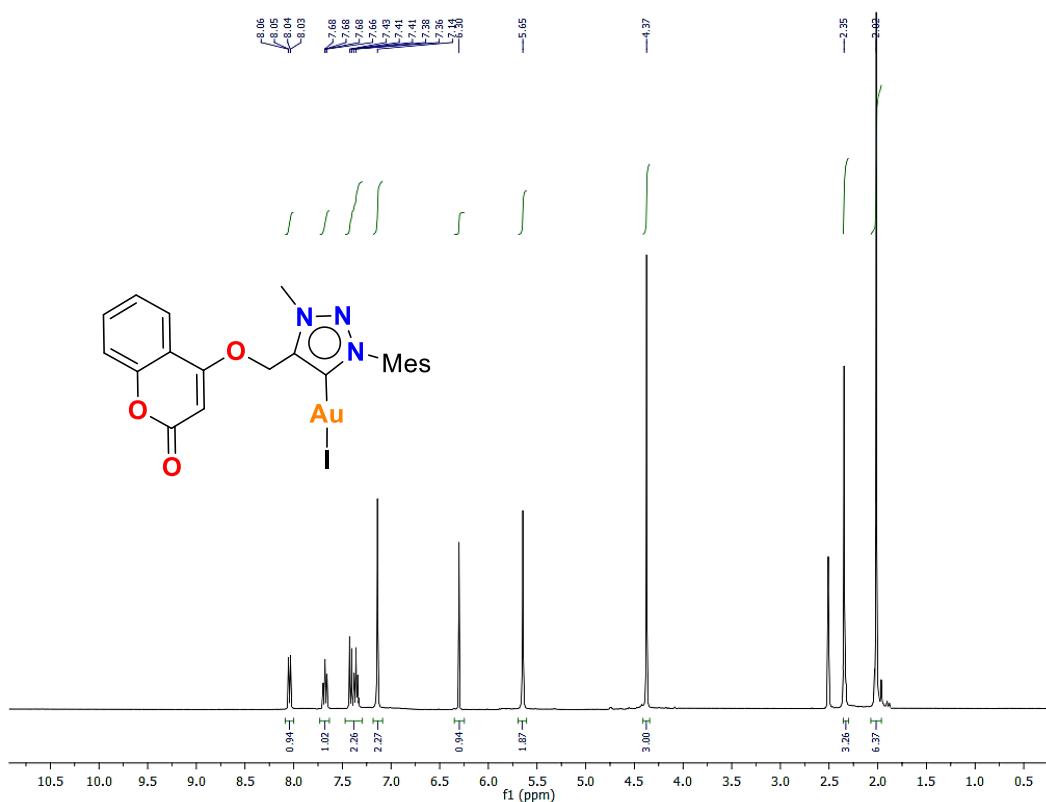
## 11 ANEXOS. ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ Y $^{13}\text{C}$



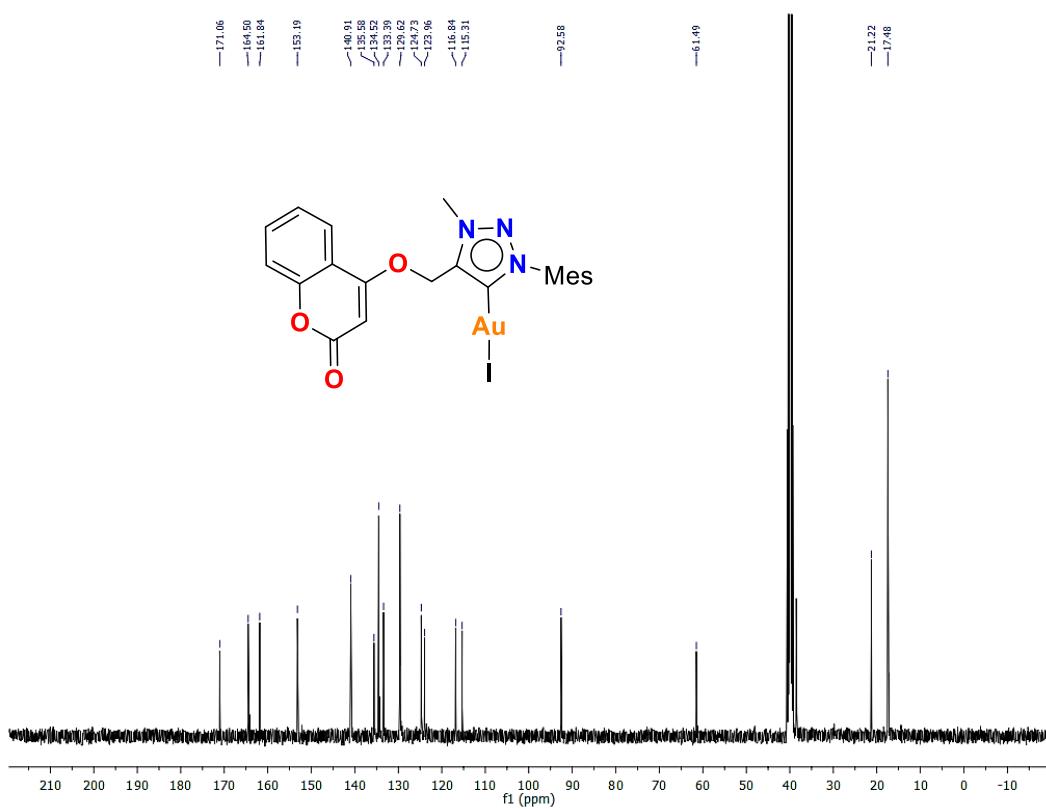
Espectro de RMN- $^1H$  (400 MHz) de sal **2** en  $CDCl_3$ .



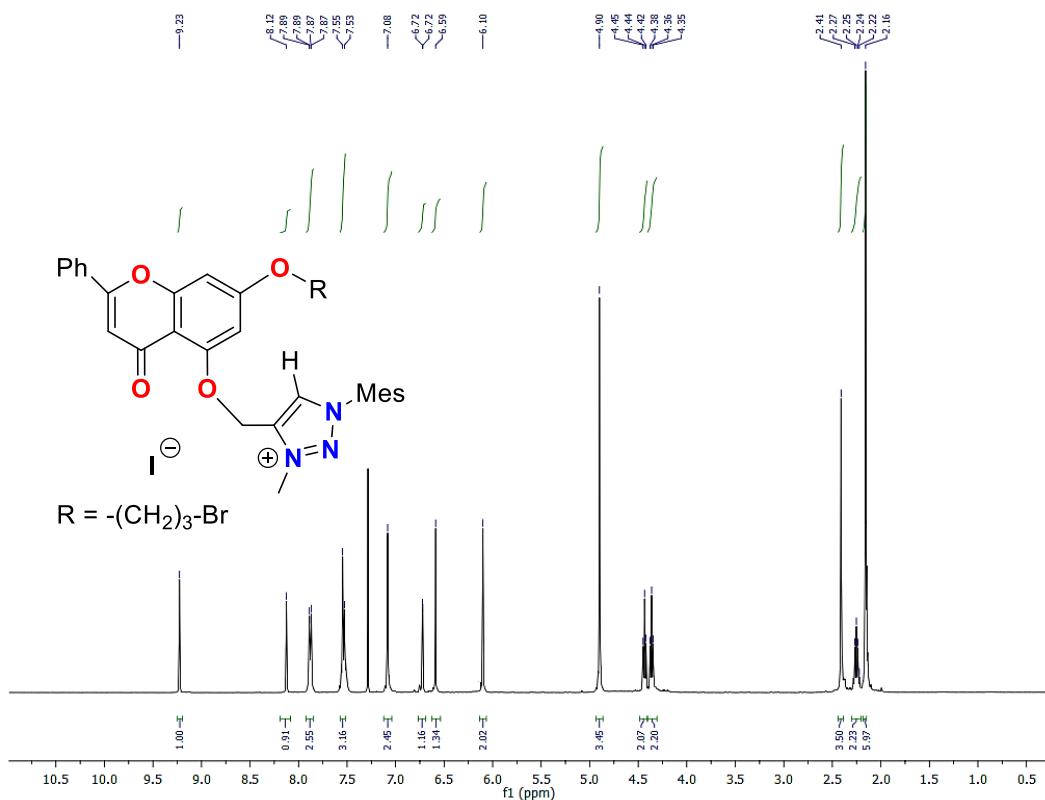
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) de sal **2** en CDCl<sub>3</sub>.



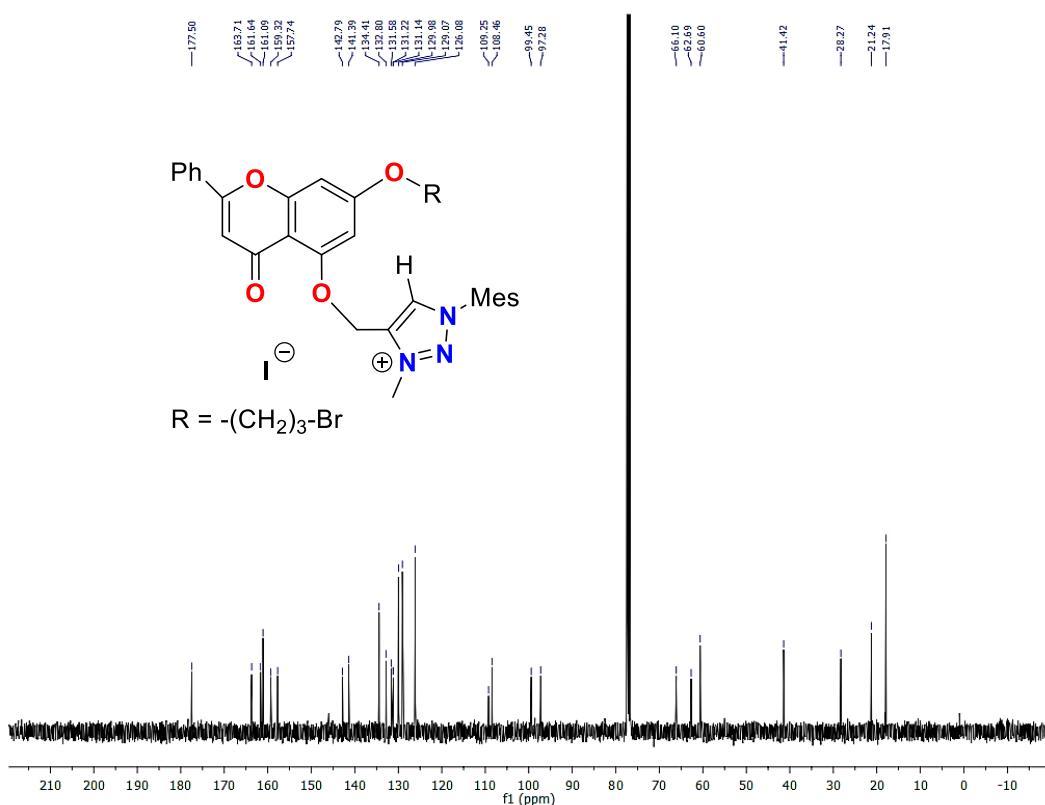
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) del complejo **3** en DMSO-d<sub>6</sub>.



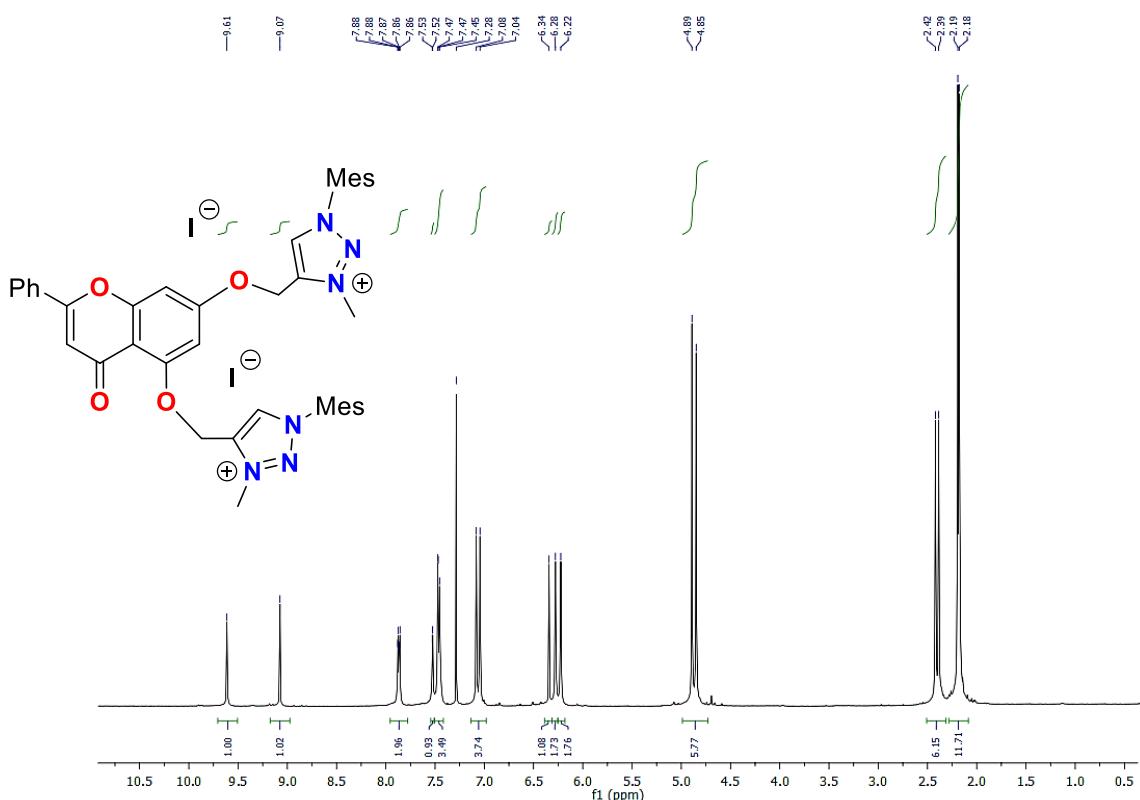
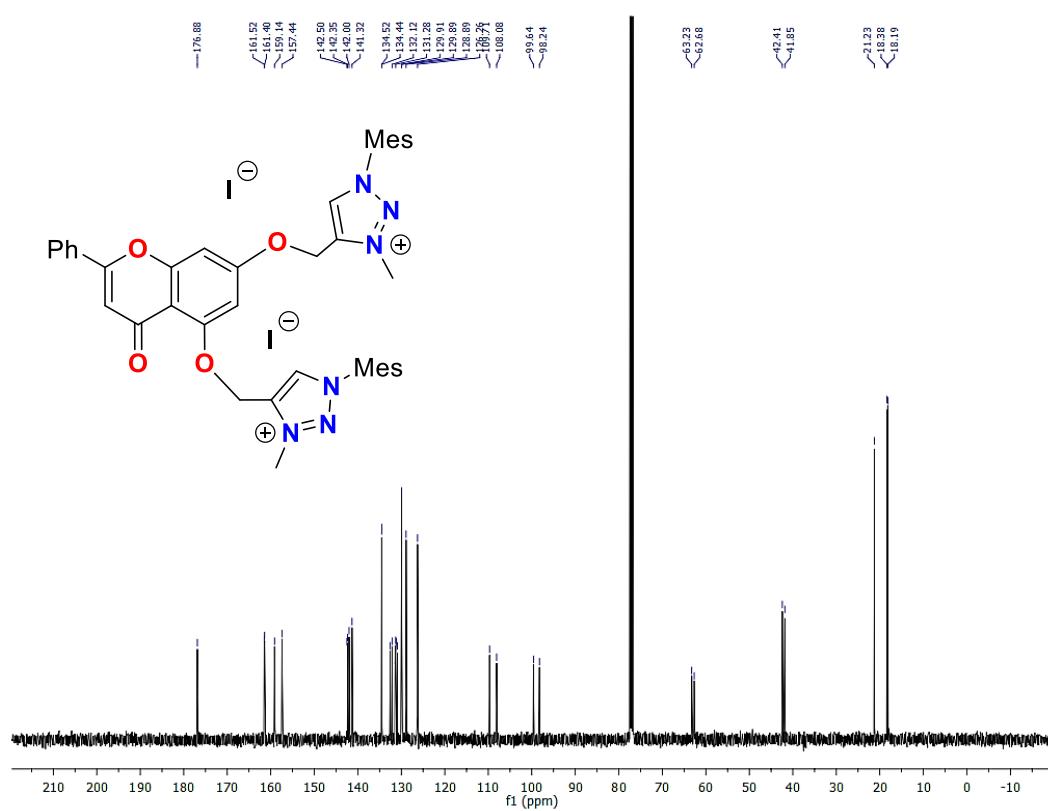
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) del complejo **3** en DMSO-d<sub>6</sub>.

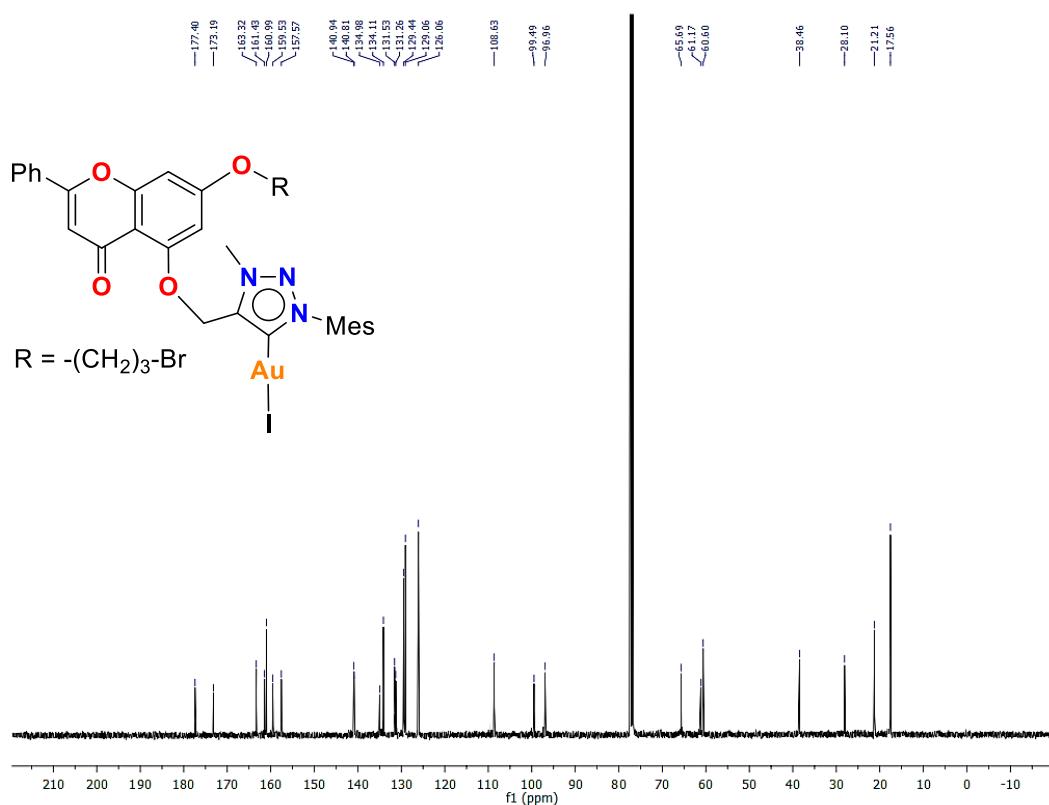
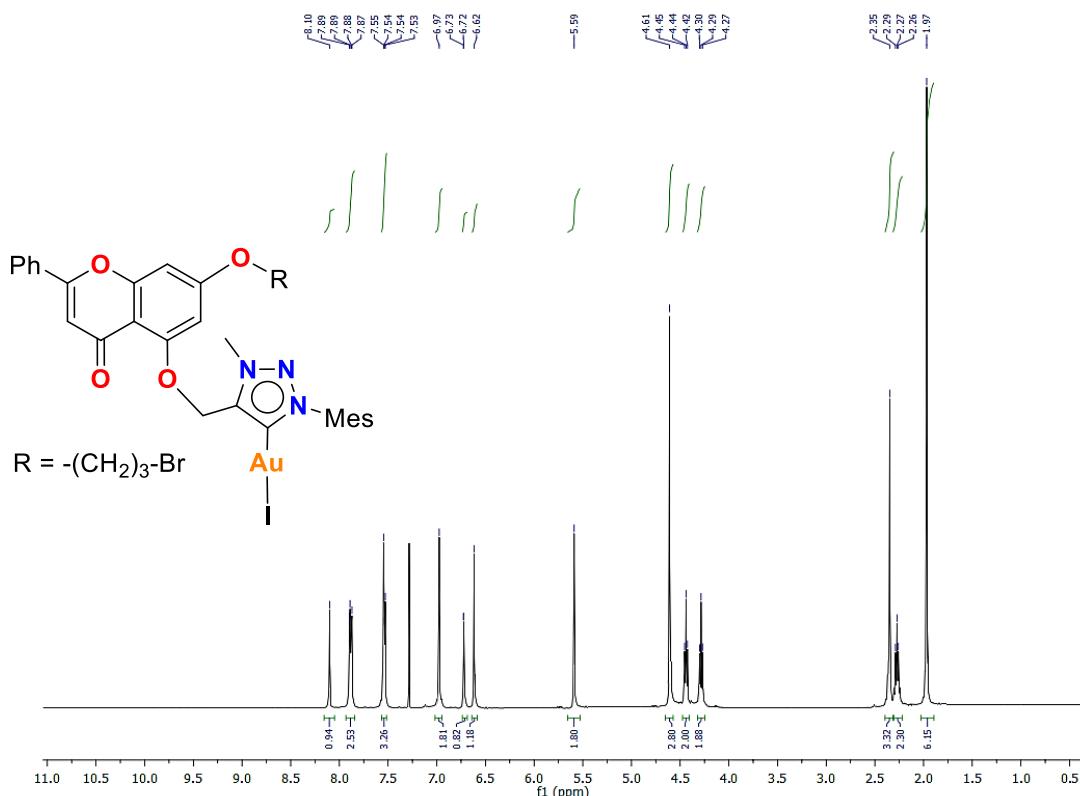


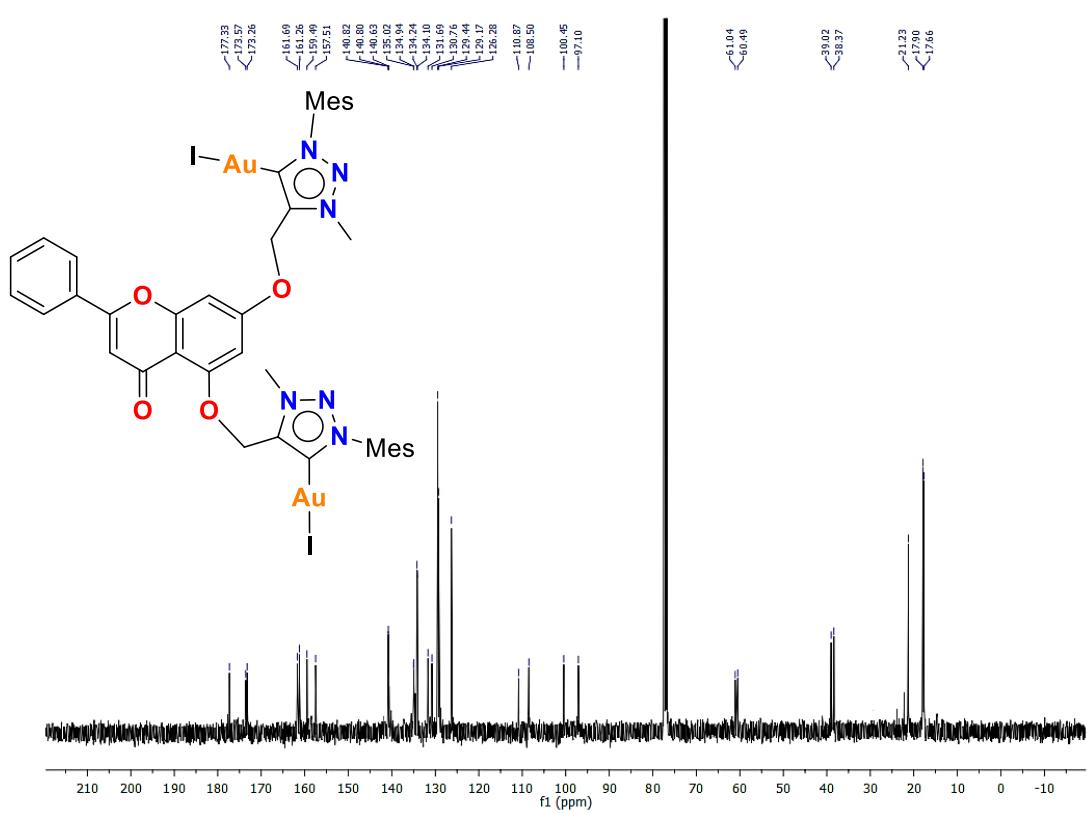
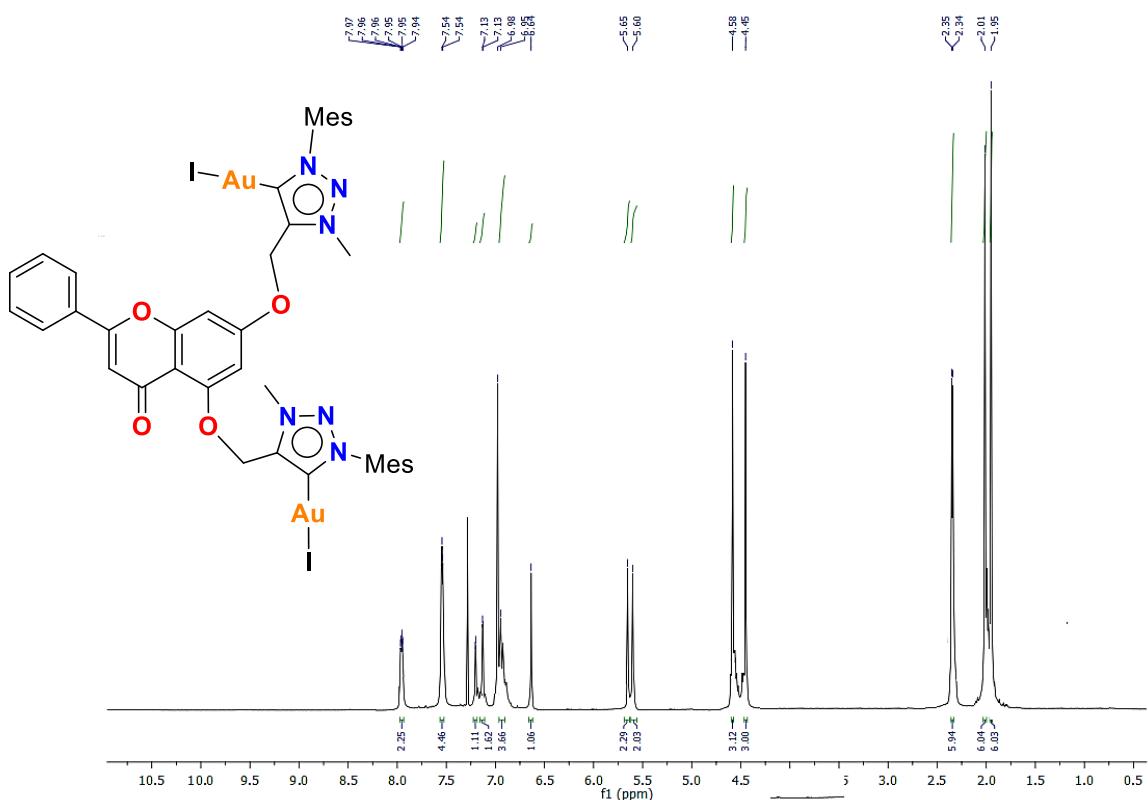
*Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) de sal 5 en  $CDCl_3$ .*

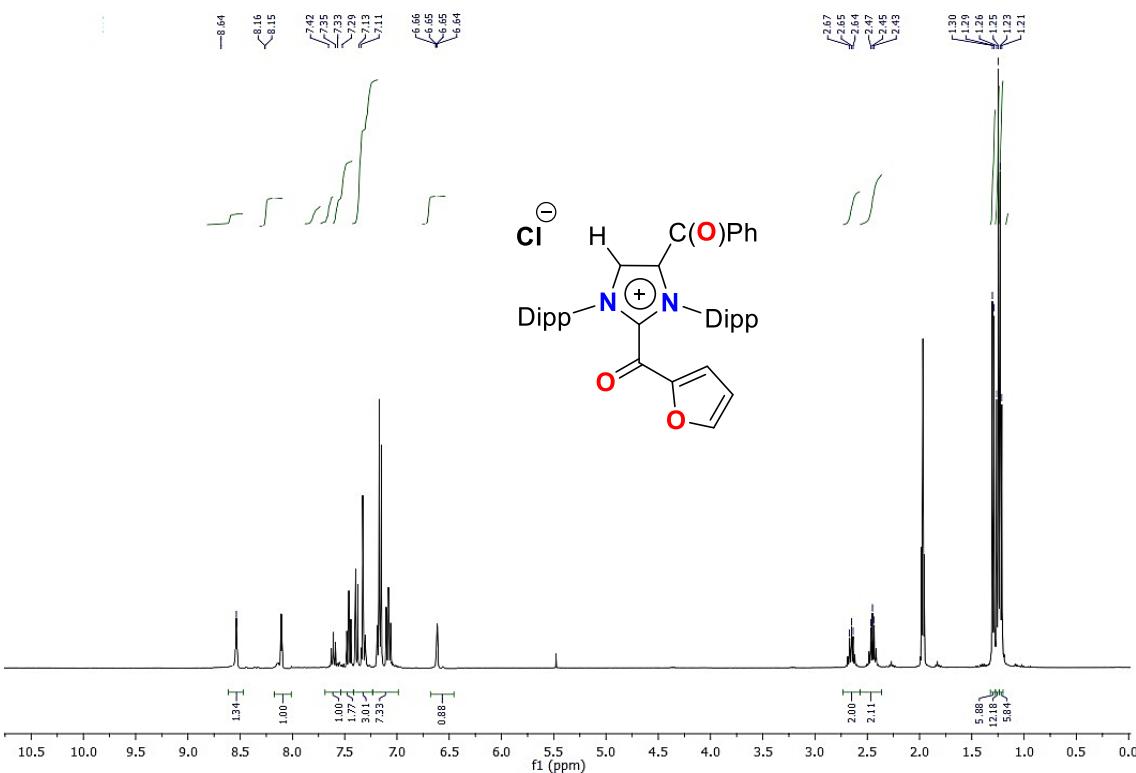


*Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) de sal 5 en  $CDCl_3$ .*

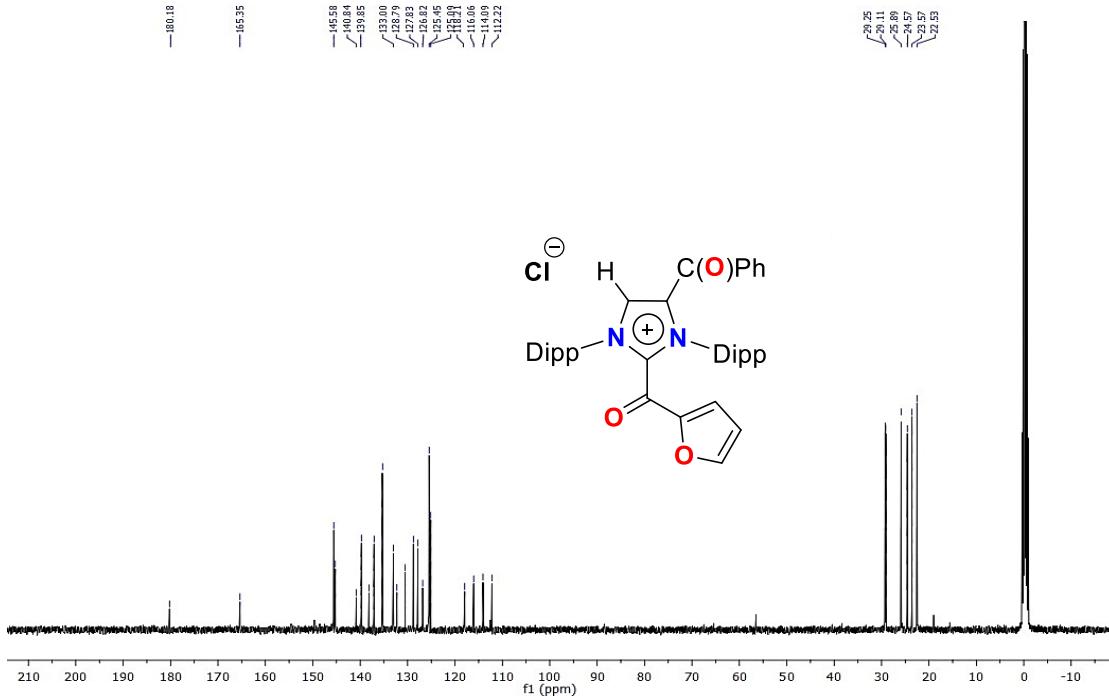
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) de sal 7 en CDCl<sub>3</sub>.Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) de sal 7 en CDCl<sub>3</sub>.



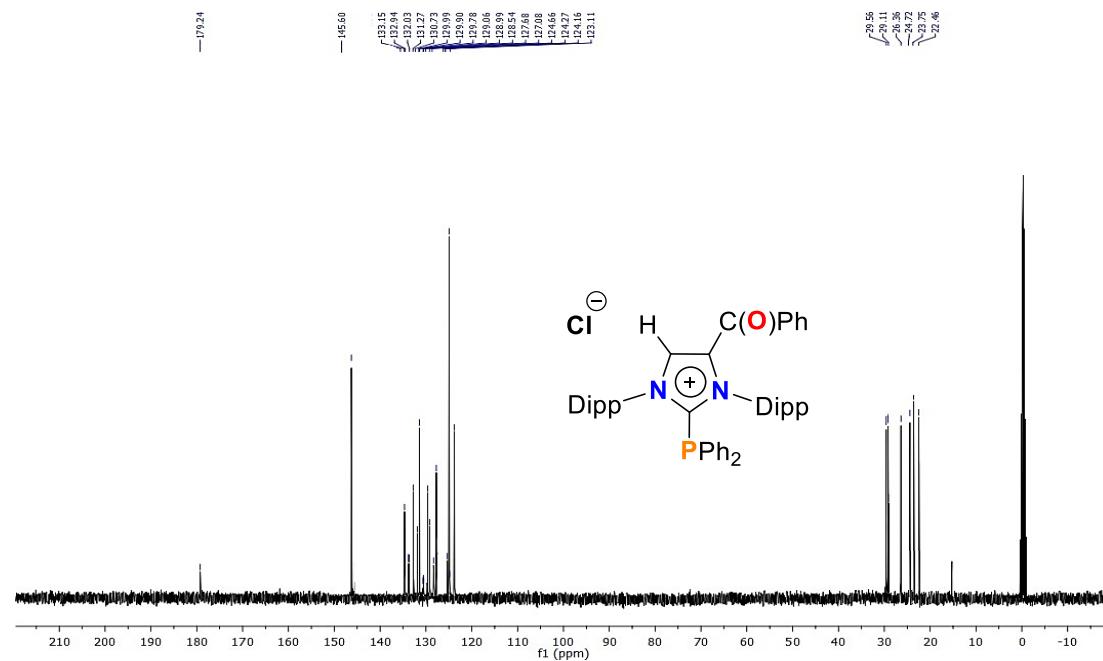
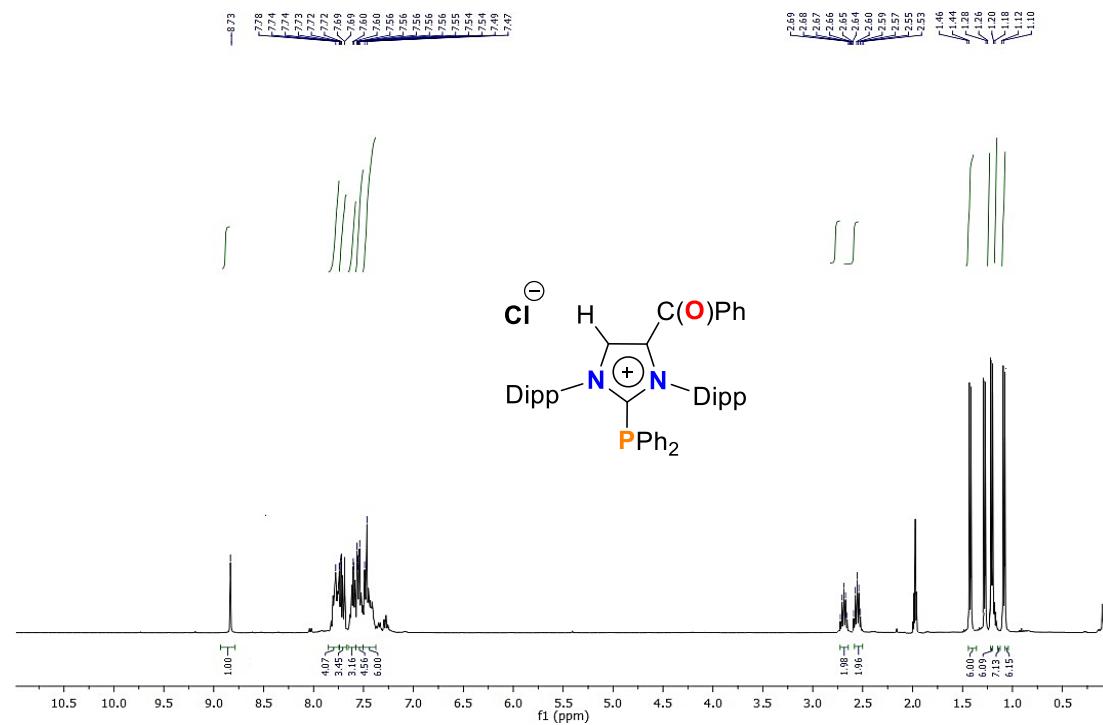


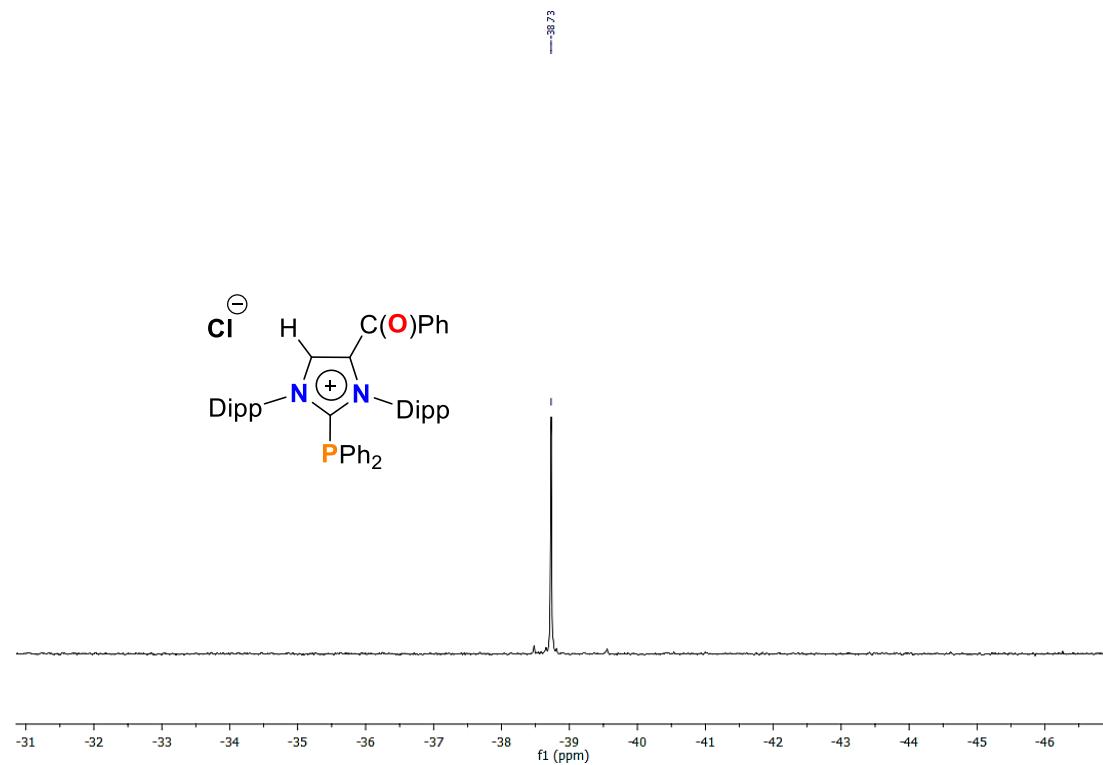
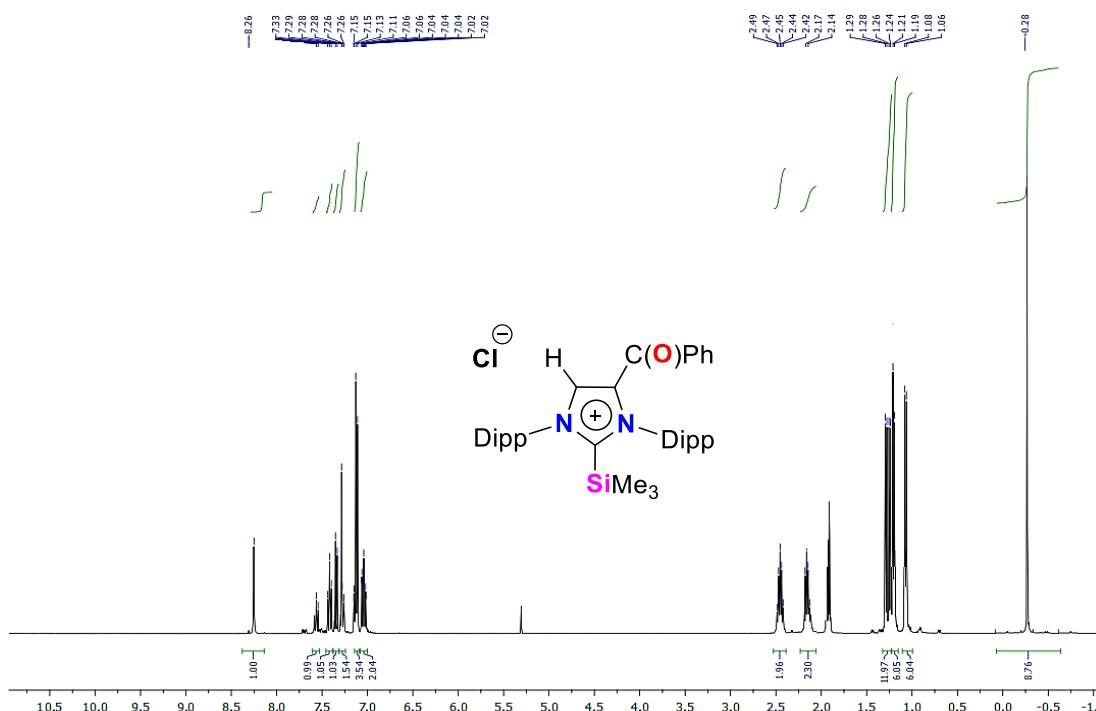


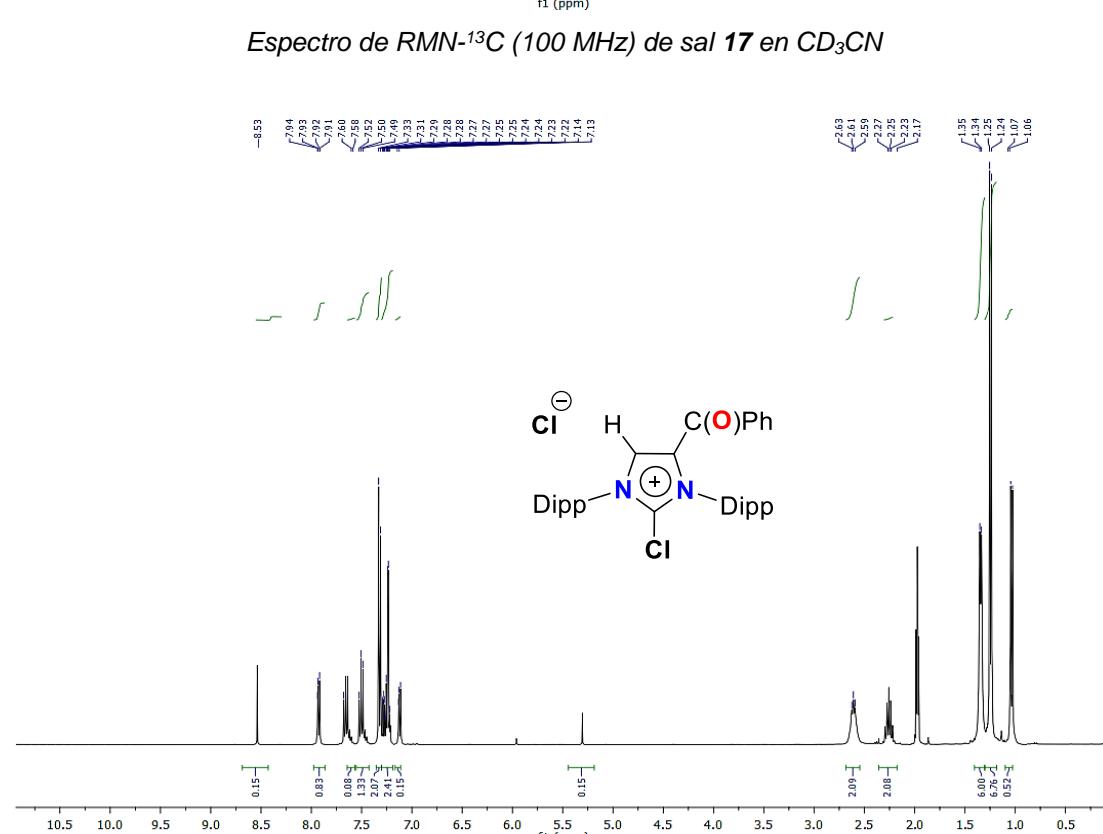
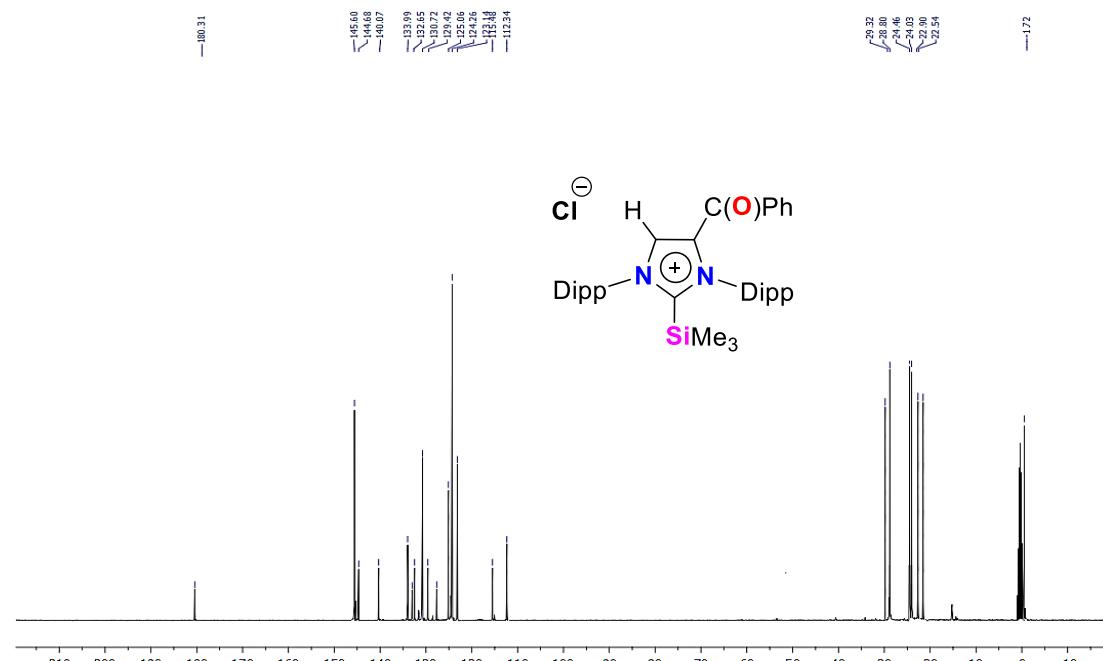
*Espectro de RMN-1H (400 MHz) de sal 15 en CD<sub>3</sub>CN.*

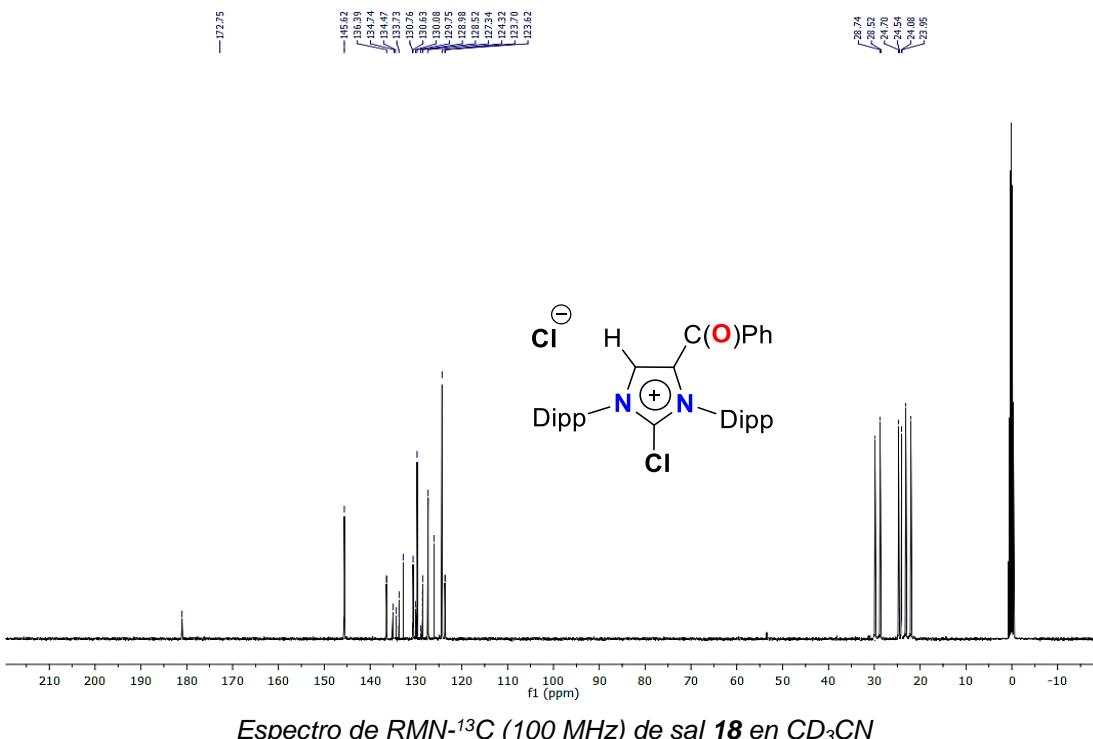


Especro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) de sal **15** en CD<sub>3</sub>CN.

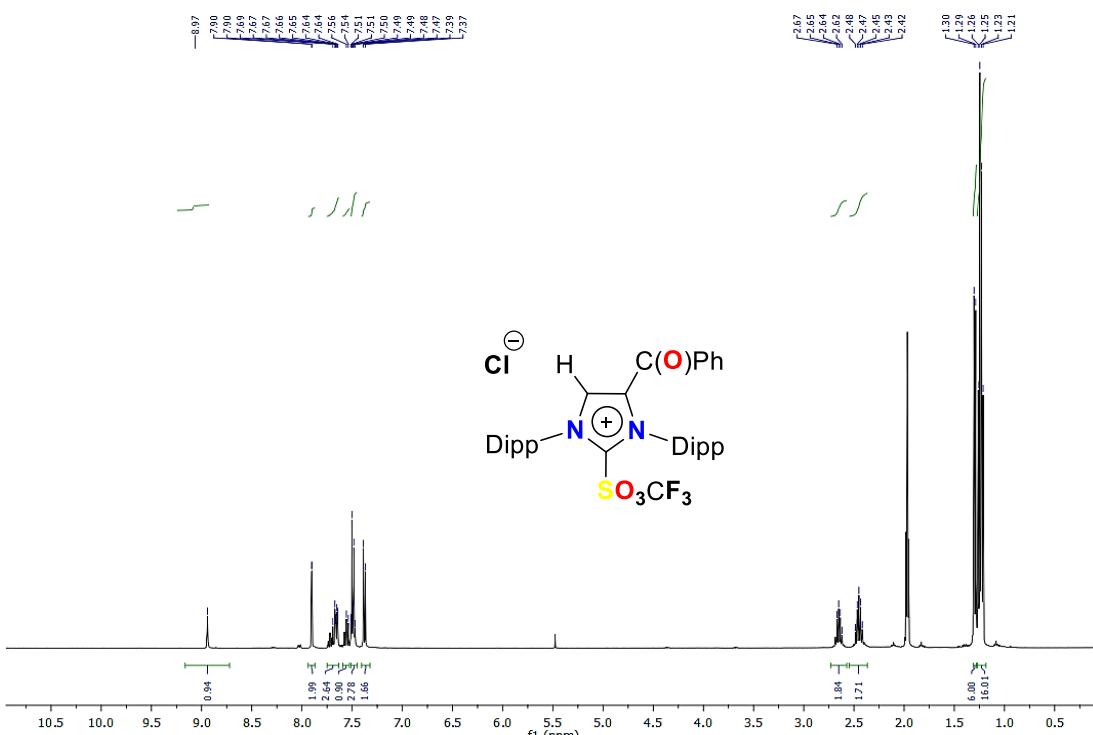


Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (126 MHz) de sal **16** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ Espectro RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) de sal **17** en  $\text{CD}_3\text{CN}$

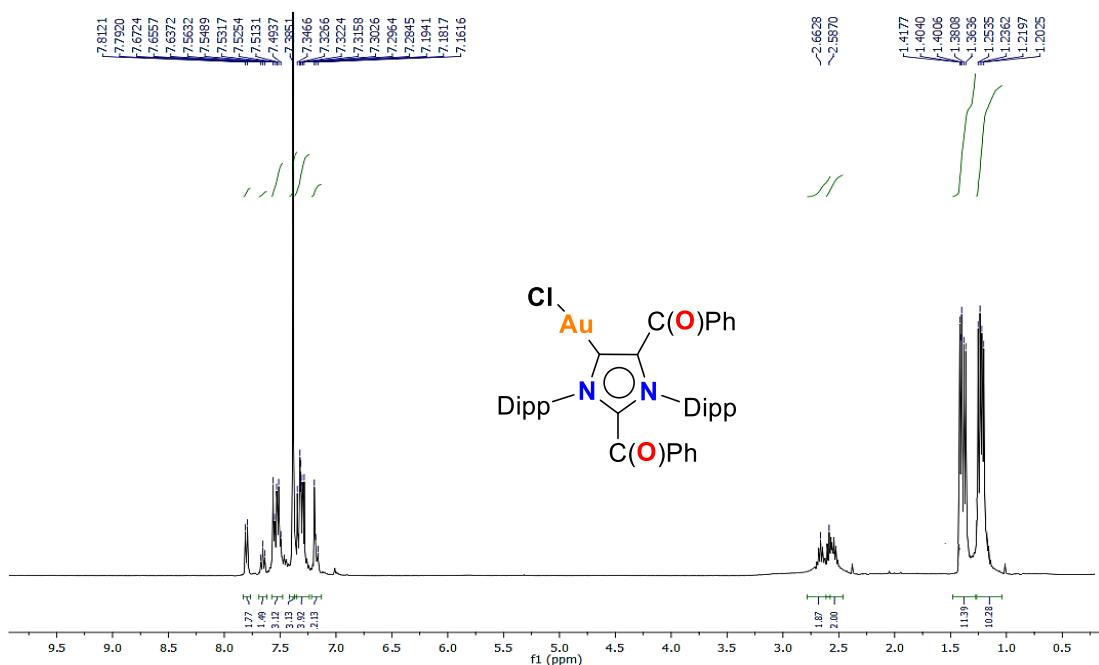
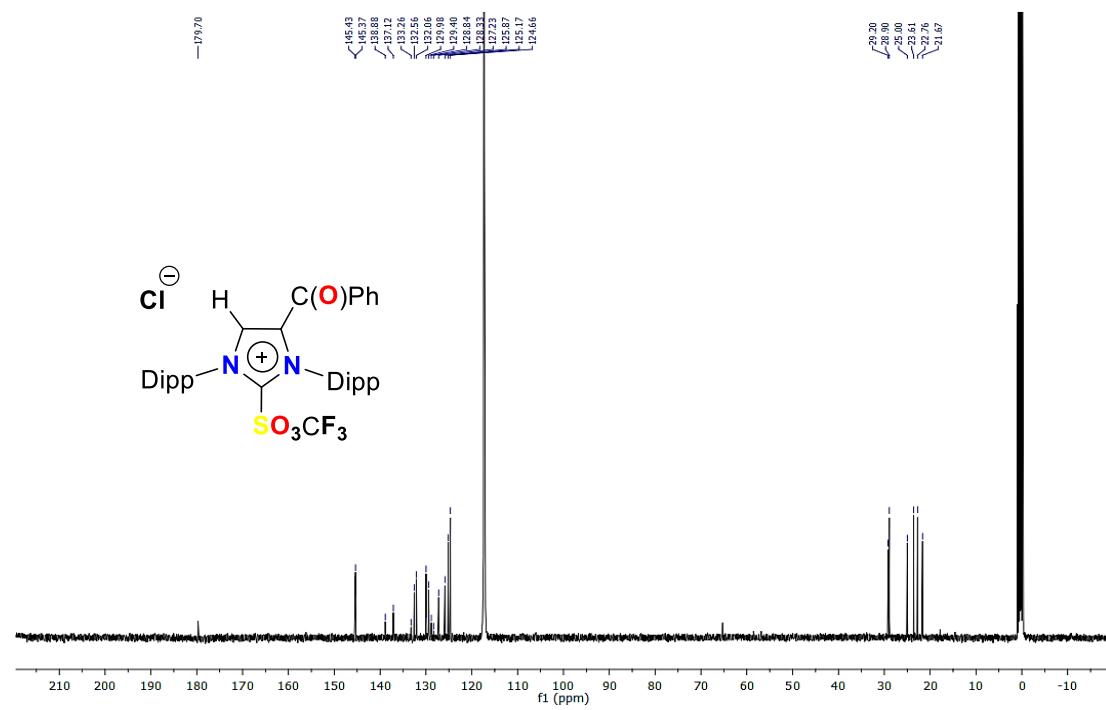
*Espectro RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) de sal **18** en  $CD_3CN$*

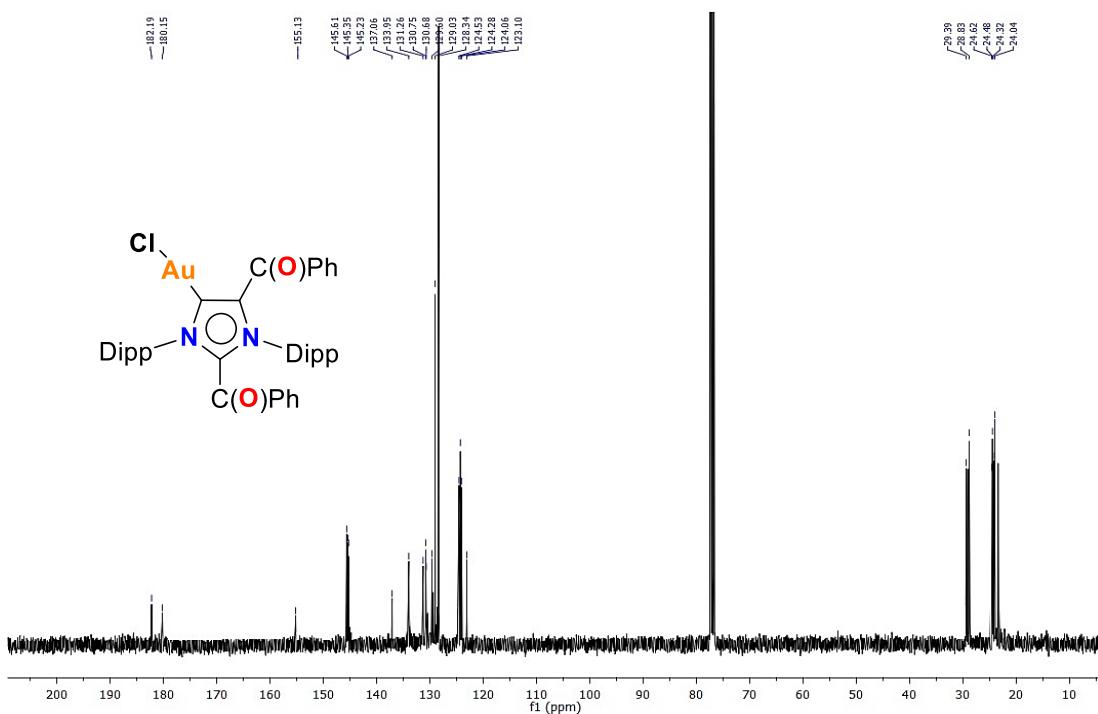


### Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) de sal **18** en CD<sub>3</sub>CN

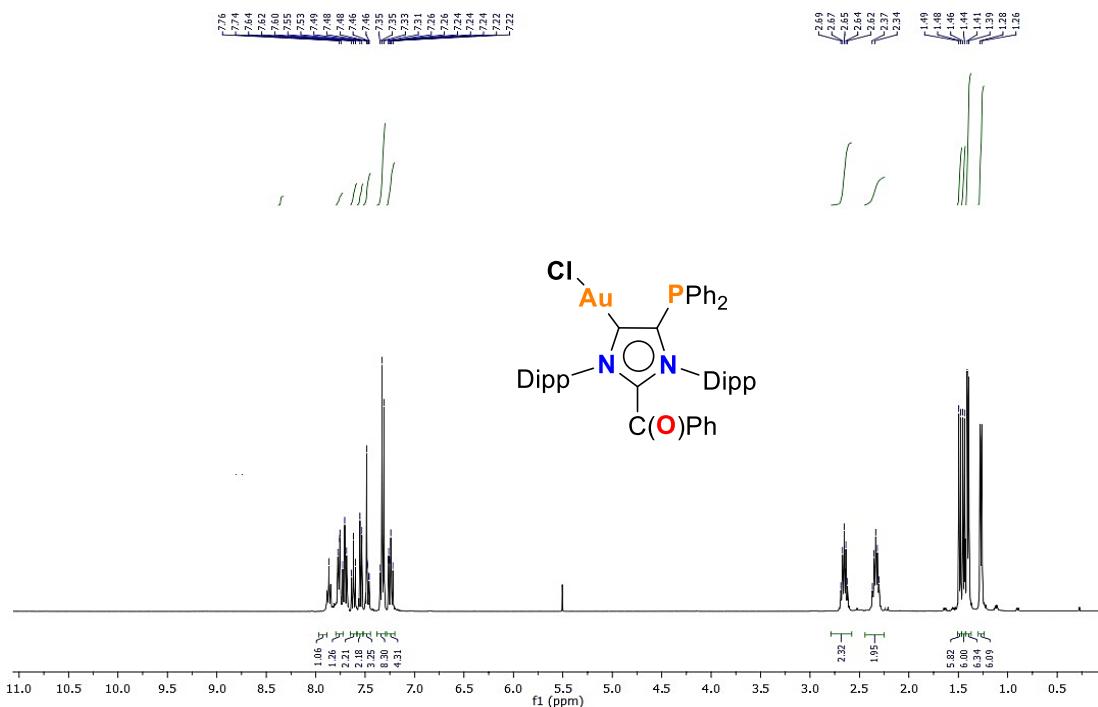


Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) de sal **19** en CD<sub>3</sub>CN.

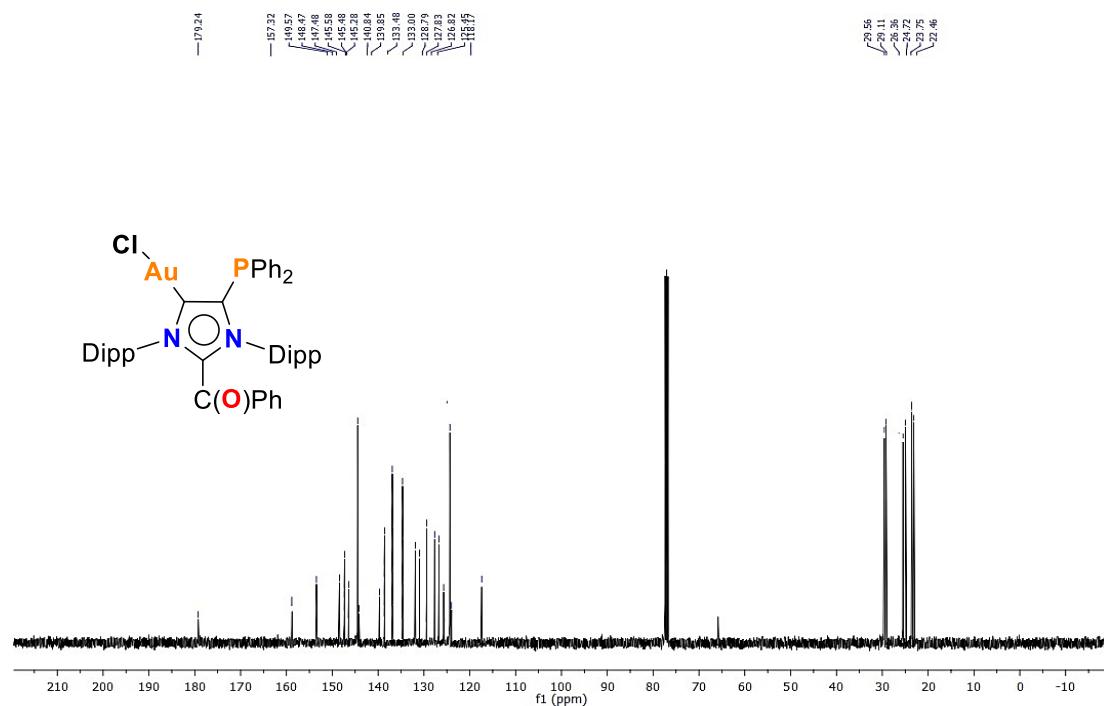




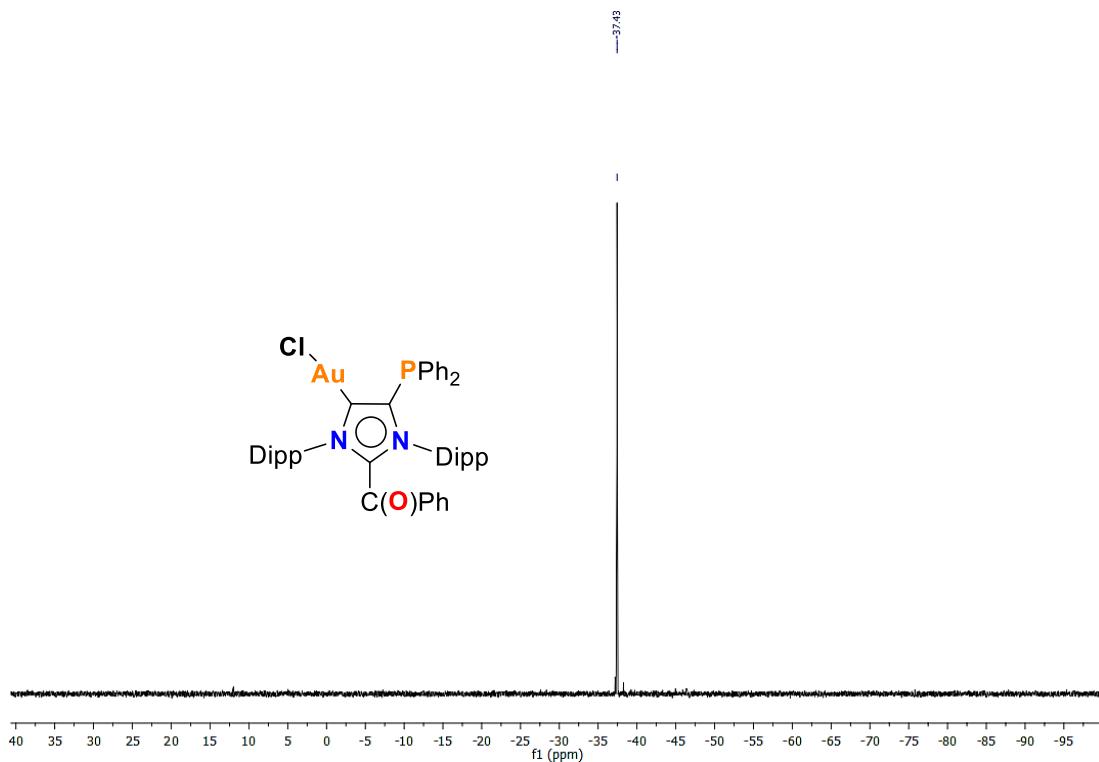
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) del complejo **20** en CDCl<sub>3</sub>.



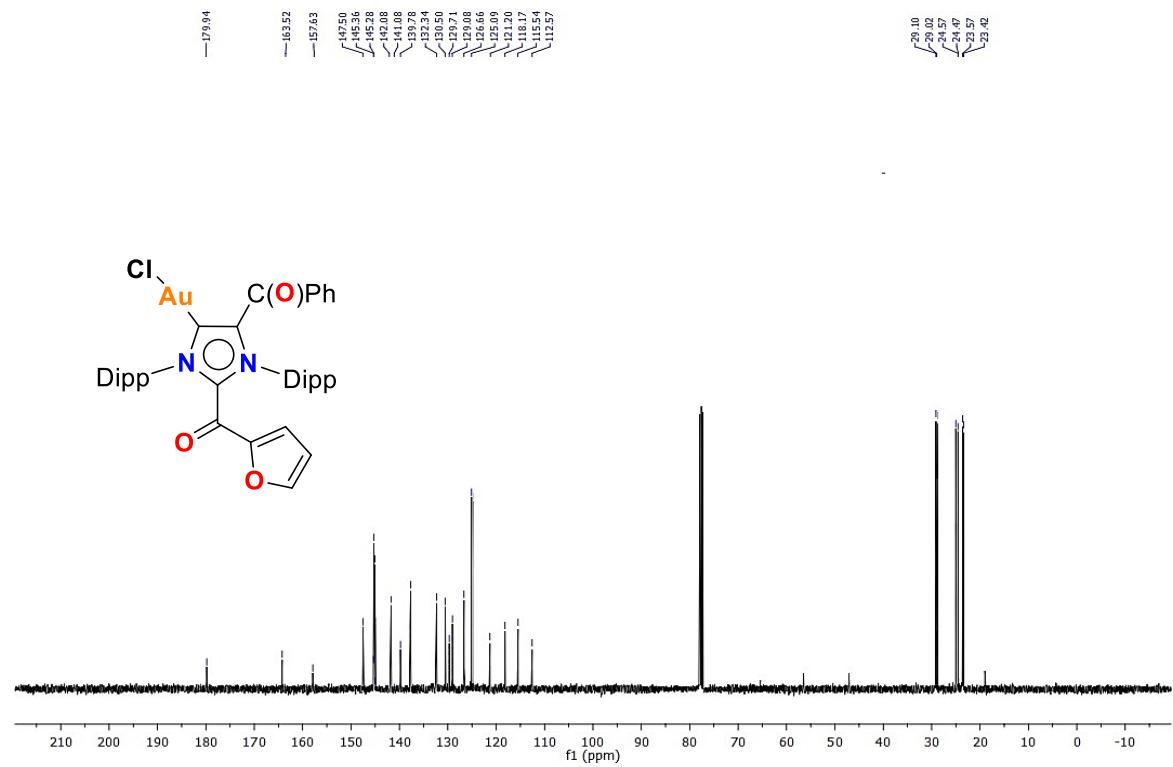
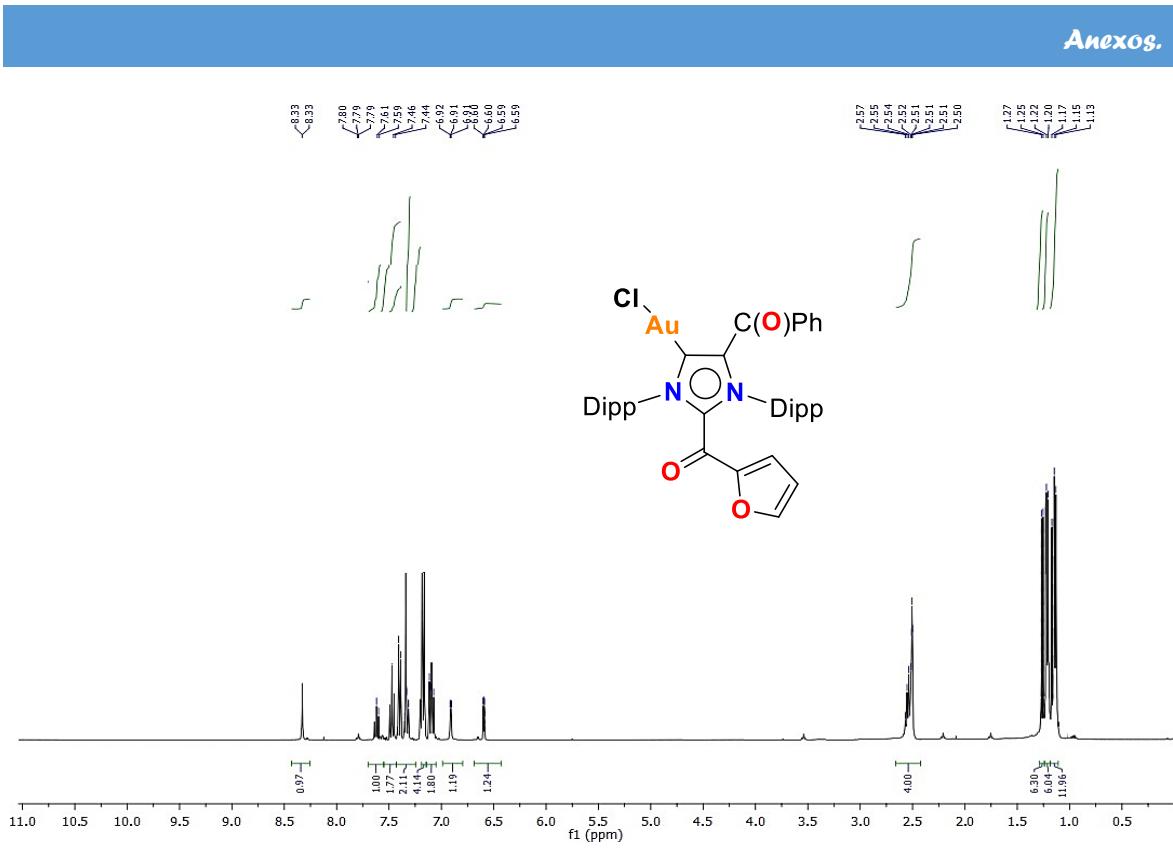
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) del complejo **21** en CDCl<sub>3</sub>.

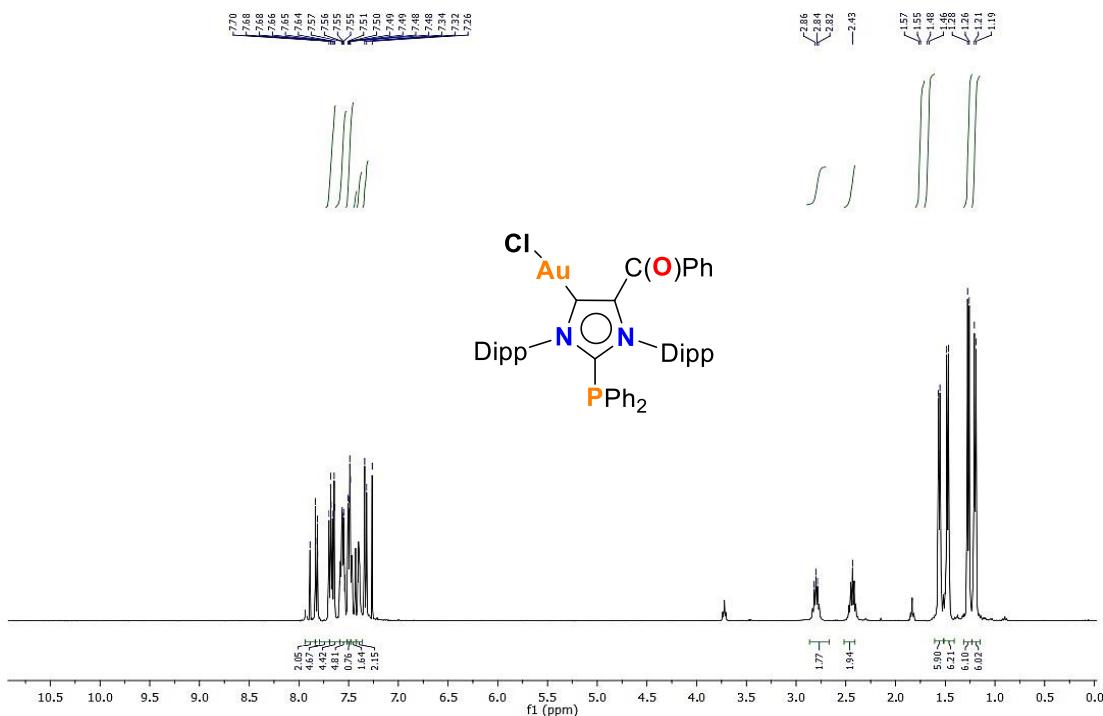


Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del complejo **21** en  $\text{CDCl}_3$ .

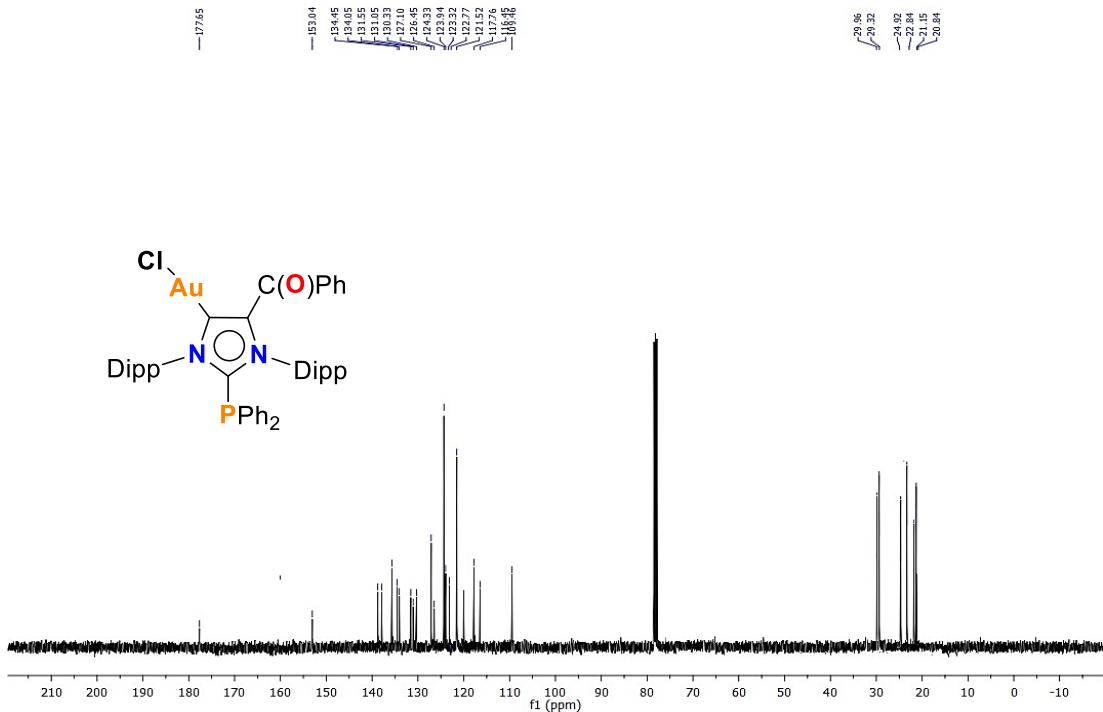
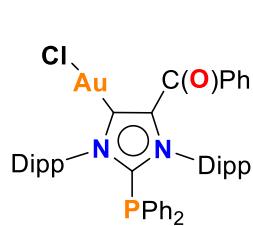


Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (126 MHz) del complejo **21** en  $\text{CDCl}_3$ .

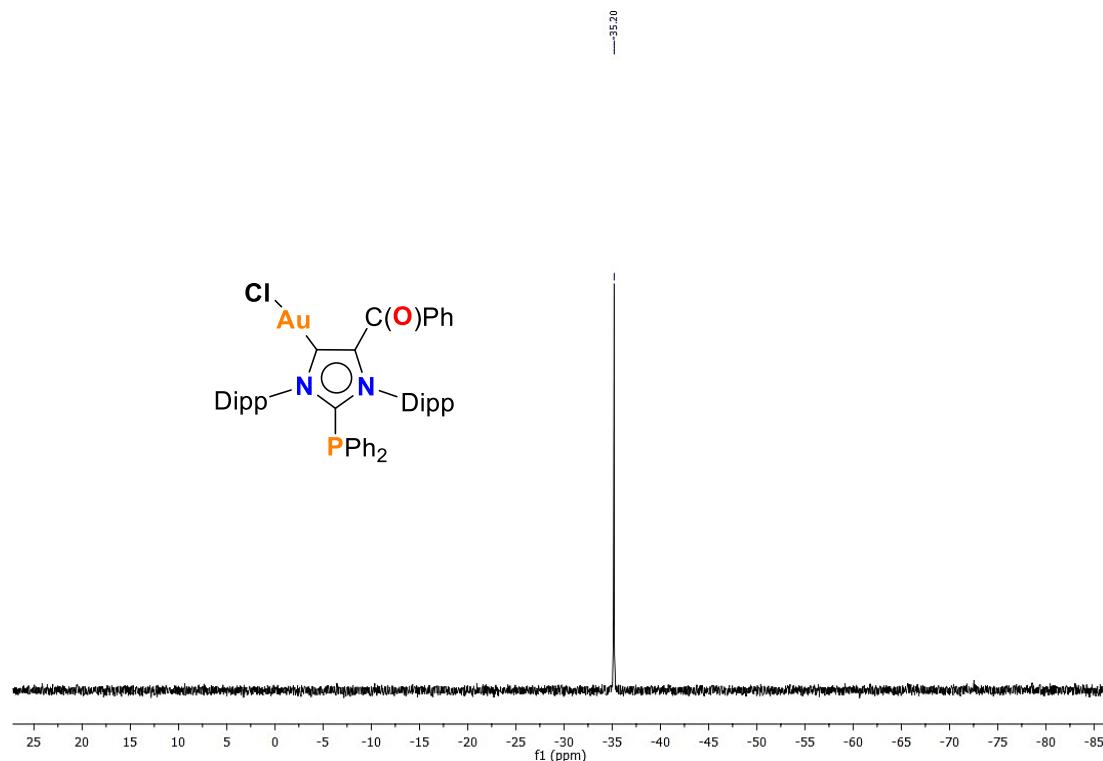




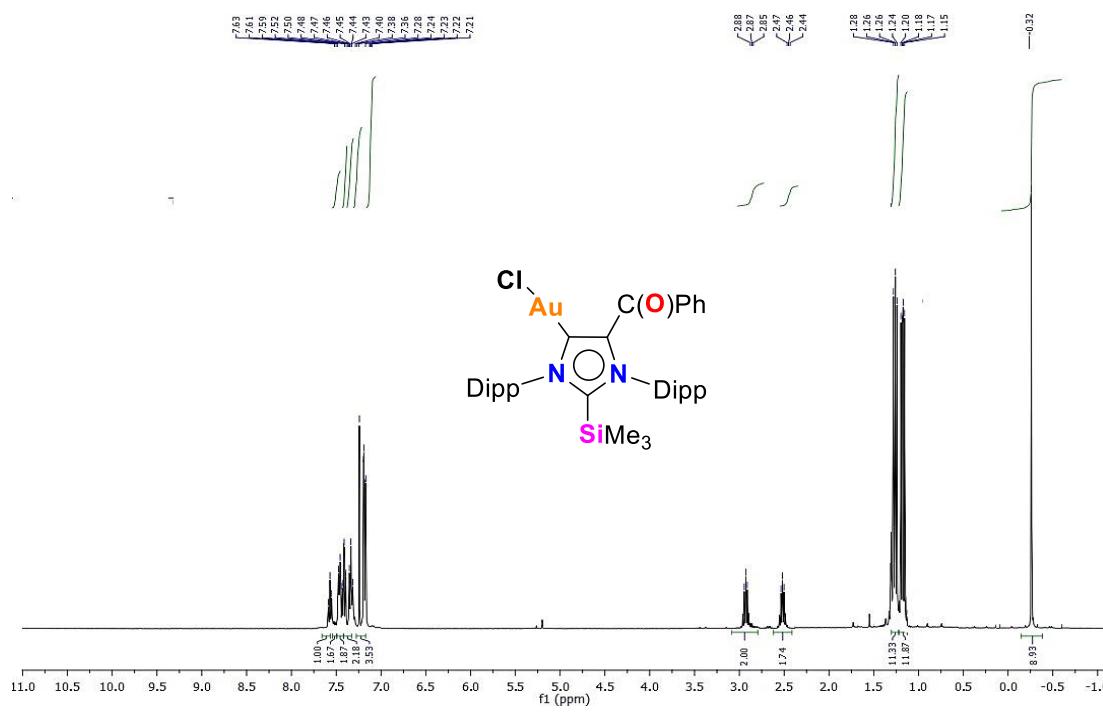
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) del complejo **23** en CDCl<sub>3</sub>.



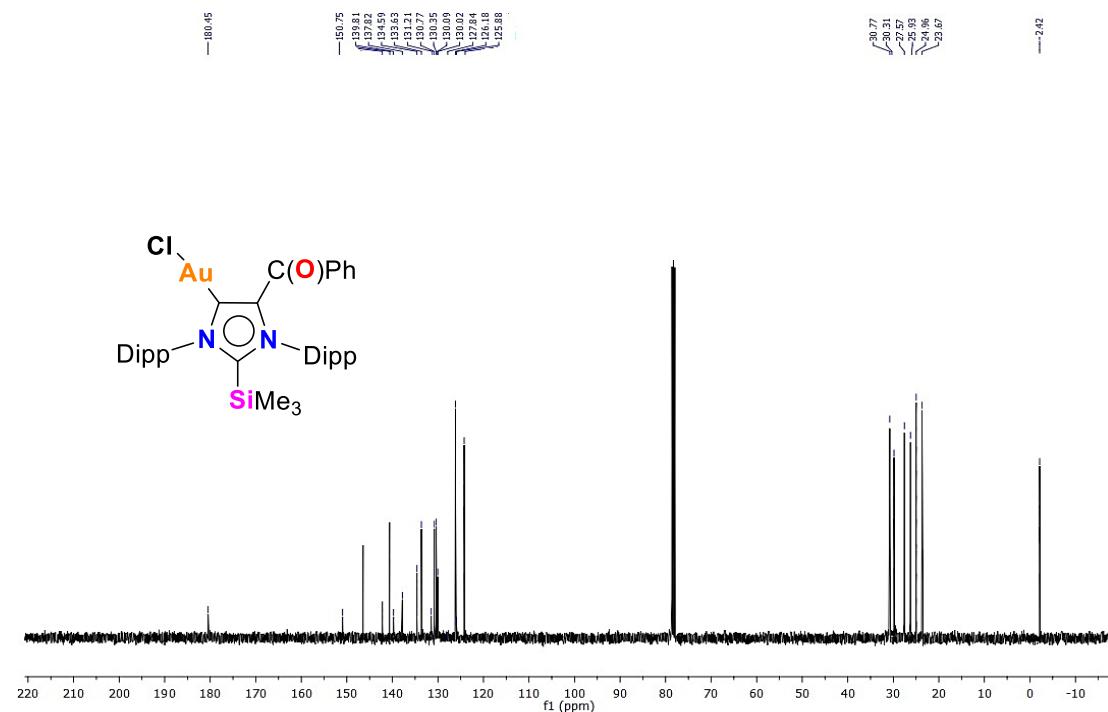
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) del complejo **23** en CDCl<sub>3</sub>.



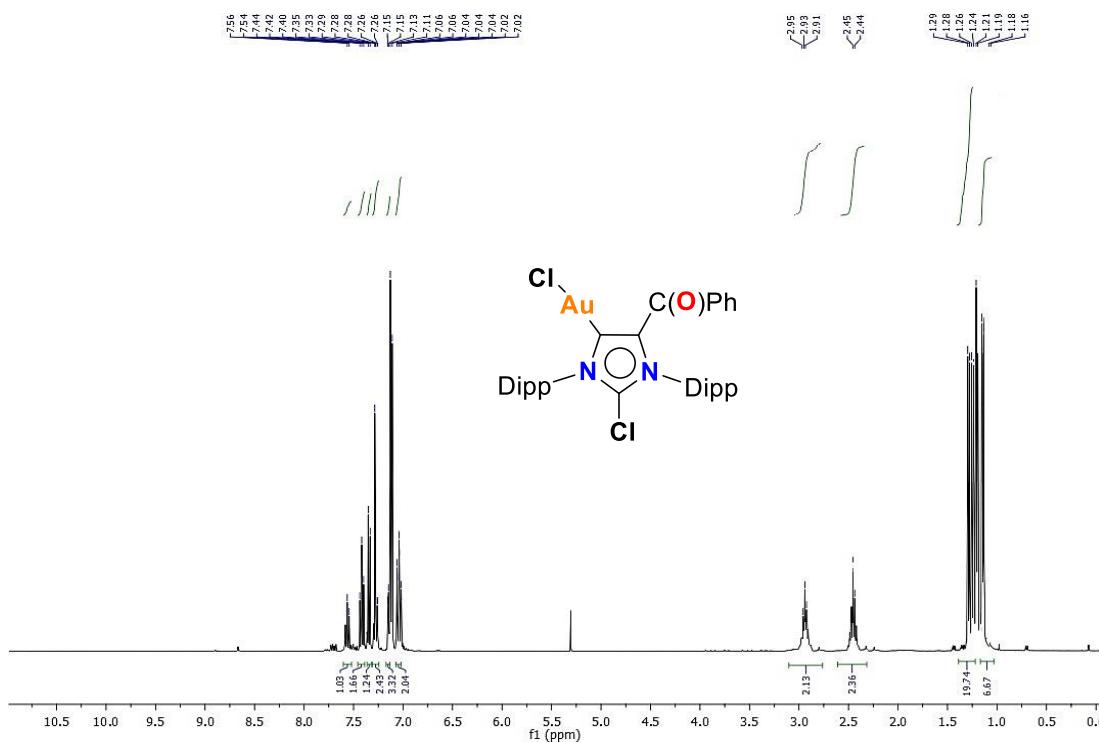
Espectro de NMR- $^{31}\text{P}$  (126 MHz) del complejo **23** en  $\text{CDCl}_3$ .



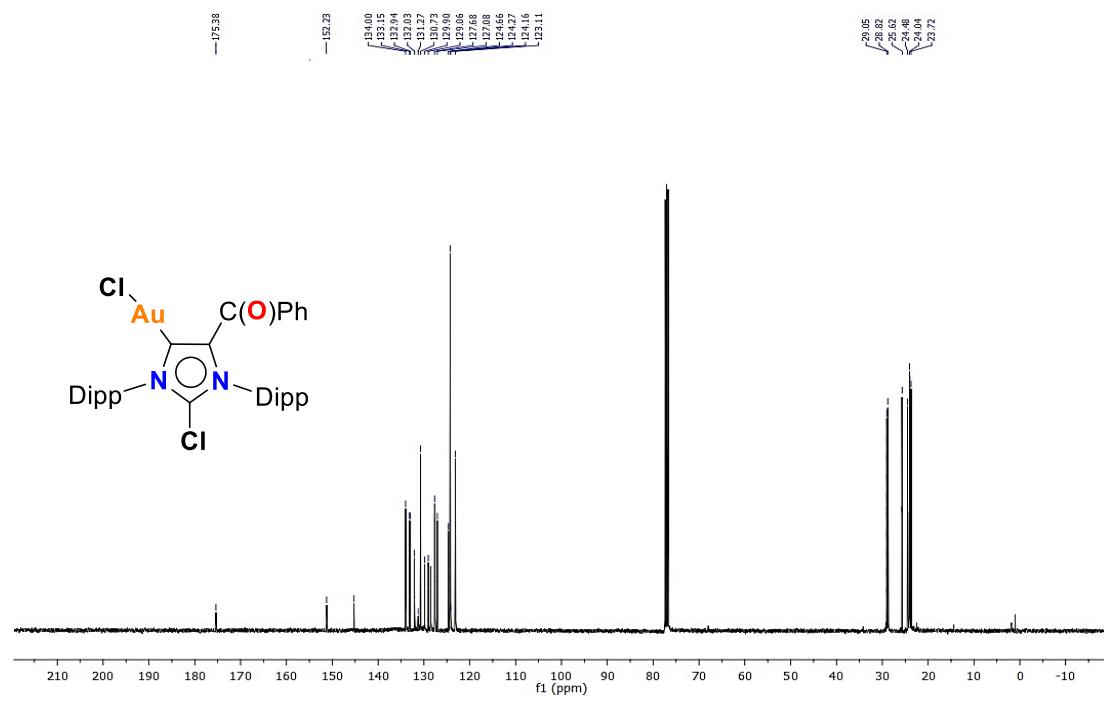
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) del complejo **24** en  $\text{CDCl}_3$ .



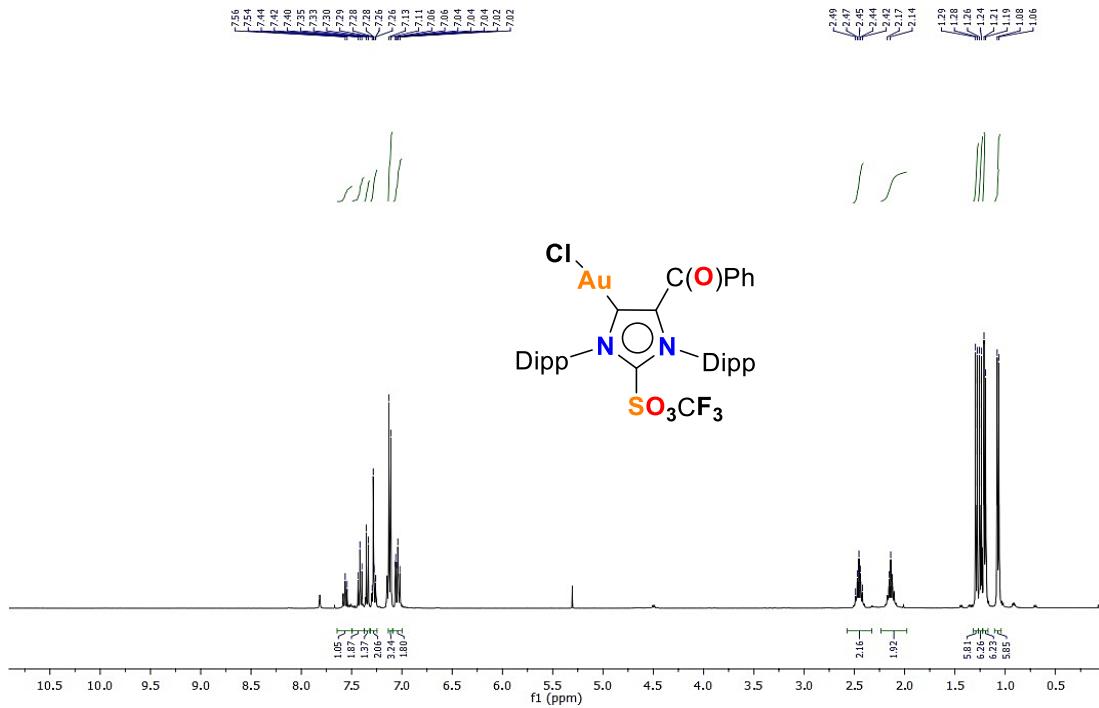
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del complejo **24** en  $\text{CDCl}_3$ .



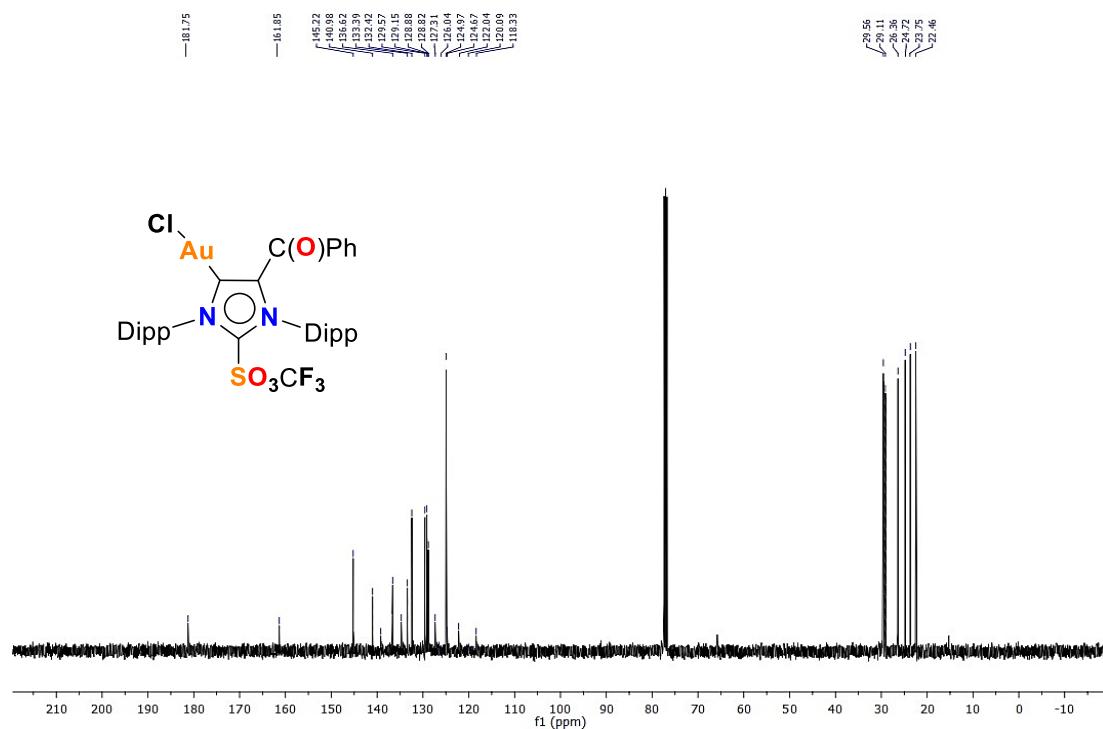
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) del complejo **25** en  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del complejo **25** en  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) del complejo **26** en  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del complejo **26** en  $\text{CDCl}_3$ .