



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

MESTRÍA EN QUÍMICA

TESIS

**SÍNTESIS DE CARBENOS NHC DE PLATA(I), ORO(I) Y PALADIO(II) DERIVADOS
DE SALES IMIDAZÓLICAS DICATIÓNICAS**

Para obtener el grado de

Maestro en Química

PRESENTA

Q. Norberto Rodriguez Suarez

Directora:

Dra. Gloria Sánchez Cabrera

Codirector:

Dr. Francisco Javier Zuno Cruz

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



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
School of Engineering and Basic Sciences
Área Académica de Química
Department of Chemistry

Número de control: ICB1-AAQ/2302/2025
Asunto: Autorización de impresión

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

El Comité Tutorial de la **Tesis de Maestría** titulada “**Síntesis de Carbenos NHC de Plata(I), Oro(I) y Paladio(II) Derivados de Sales Imidazólicas Dicatiónicas**”, realizada por el sustentante **Norberto Rodriguez Suarez** con **número de cuenta 502301** perteneciente al programa de **Maestría en Química**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

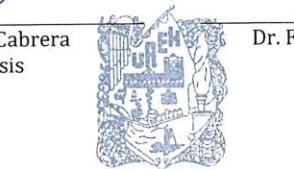
AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

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

Atentamente
“Amor, Orden y Progreso”
Mineral de la Reforma, Hidalgo a 7 de noviembre de 2025

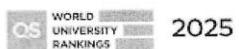
El Comité Tutorial

 
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Dra. Gloria Sánchez Cabrera  Dr. Francisco Javier Zuno Cruz
Directora de Tesis Codirector de Tesis

 
Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez  Dra. Noemí Andrade López
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área Académica de Química

“Amor, Orden y Progreso”

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



uaeh.edu.mx

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

Y como parte de los siguientes proyectos:

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

Este trabajo se realizó con el apoyo de la beca de maestría otorgada por SECHTI, con número de apoyo 4003166.

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

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

- Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2024 (CISQM2024) con la ponencia titulada “Síntesis y caracterización de sales dicatiónicas derivas de N-alil y N-metilalilimidazol para la formación de carbenos NHC de plata(I).” CISQM-QINO-PO02. Llevado a cabo del 29 al 22 de noviembre del 2024 en el hotel sede Friendly Fun Vallarta en Puerto Vallarta, Jalisco, México.
- XII Encuentro de Química Inorgánica 2025 con la ponencia titulada ““Carbenos NHC de plata(I) y oro(I) obtenidos a partir de ventas dicatiónicas derivadas de N-alil y N-metilalilimidazolio: Actividad antibacteriana”. O-052. Llevado a cabo del 7 al 11 de abril del 2025 en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.
- Synthesis, characterization, and antibacterial studies of *N*-heterocyclic Ag(I) carbenes derived from dicationic imidazolium salts. Journal of the Mexican Chemical Society, 2025 enviado.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, en especial a mi hijo Reinier y a mi esposa Yilena, por su apoyo incondicional y los sacrificios compartidos a lo largo de estos dos años.

A la Dra. Gloria y al Dr. Francisco les expreso mi más sincero agradecimiento por su apoyo incondicional desde los inicios de este proyecto. Su orientación, compromiso y disposición constante fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo. Agradezco profundamente la oportunidad de haber formado parte de este grupo de investigación. Les reitero mi gratitud por todas las atenciones brindadas y por los valiosos conocimientos que he adquirido bajo su tutela.

Agradezco a la Dra. Noemí y al Dr. Guadalupe, por sus valiosas ideas, observaciones y aportes que contribuyeron de manera significativa al desarrollo y fortalecimiento de este trabajo. Su orientación y retroalimentación durante las etapas más complejas del proyecto fueron esenciales para alcanzar los objetivos propuestos y mejorar la calidad científica de esta investigación.

A mis compañeros Molina, Nora, David, Pao, Milton, Benjamín, Isaac y Brenda, por su valioso apoyo tanto en el ámbito académico como en el personal durante este tiempo. Su compañerismo, disposición y solidaridad fueron fundamentales para el desarrollo de este proyecto. A Xanat, Anahí, Uri, Erick, Fernando, Oscarin y Mariana, por todos los momentos agradables compartidos y por su apoyo incondicional en los momentos más difíciles. Su amistad y cercanía hicieron de este camino una etapa llena de aprendizaje y gratos recuerdos.

Finalmente, quiero agradecer a mis amigos Roger y Leonardo, y de manera especial a Eliecer, pues sin su apoyo no habría podido vivir la experiencia de este posgrado.

Índice

Índice de compuestos	vi
Resumen.....	vii
Símbolos y abreviaturas	viii
Capítulo I: Síntesis de sales dicatiónicas de imidazolio	2
I.1. Introducción	2
I.2 Antecedentes	3
I.2.1. Síntesis de sales de imidazolio	3
I.2.3. Aplicaciones de las sales de imidazolio	6
I.3 Objetivos	8
I.3.1. Objetivo general.....	8
I.3.1. Objetivos específicos.....	8
I.4. Resultados y discusión.....	9
I.4.1. Síntesis de las especies monosustituidas (MeAllmH) (L1) y (MeAllmH) (L2).	9
I.4.2. Síntesis de las sales dicatiónicas con anión cloruro [<i>p</i> -XiAllmo]Cl ₂ (1), [<i>o</i> -XiAllmo]Cl ₂ (2) [<i>p</i> -XiMeAllmo]Cl ₂ (3) y [<i>o</i> -XiMeAllmo]Cl ₂ (4).....	9
I.4.3. Reacciones de cambio de anión para la formación de los compuestos [<i>p</i> -XiAllmo](PF ₆) ₂ (5), [<i>o</i> -XiAllmo](PF ₆) ₂ (6), [<i>p</i> -XiMeAllmo](PF ₆) ₂ (7) y [<i>o</i> -XiMeAllmo](PF ₆) ₂ (8).....	10
I.4.4. Síntesis alternativa para la obtención de las sales 1-4	11
I.4.5. Caracterización por RMN de ¹ H y ¹³ C{ ¹ H} de los compuestos L1 a L4	12
I.4.6. Caracterización por espectroscopía IR de los compuestos 1-4	16
I.4.7. Caracterización por RMN de ¹ H y de ¹³ C{ ¹ H} de los compuestos 1-4	18
I.4.8. Caracterización por DRX de monocristal de la sal { <i>p</i> -XiAllmo}Cl ₂ (1).	21
I.4.9. Caracterización por DRX de monocristal de la sal { <i>p</i> -XiMeAllmo}Cl ₂ (3).	24

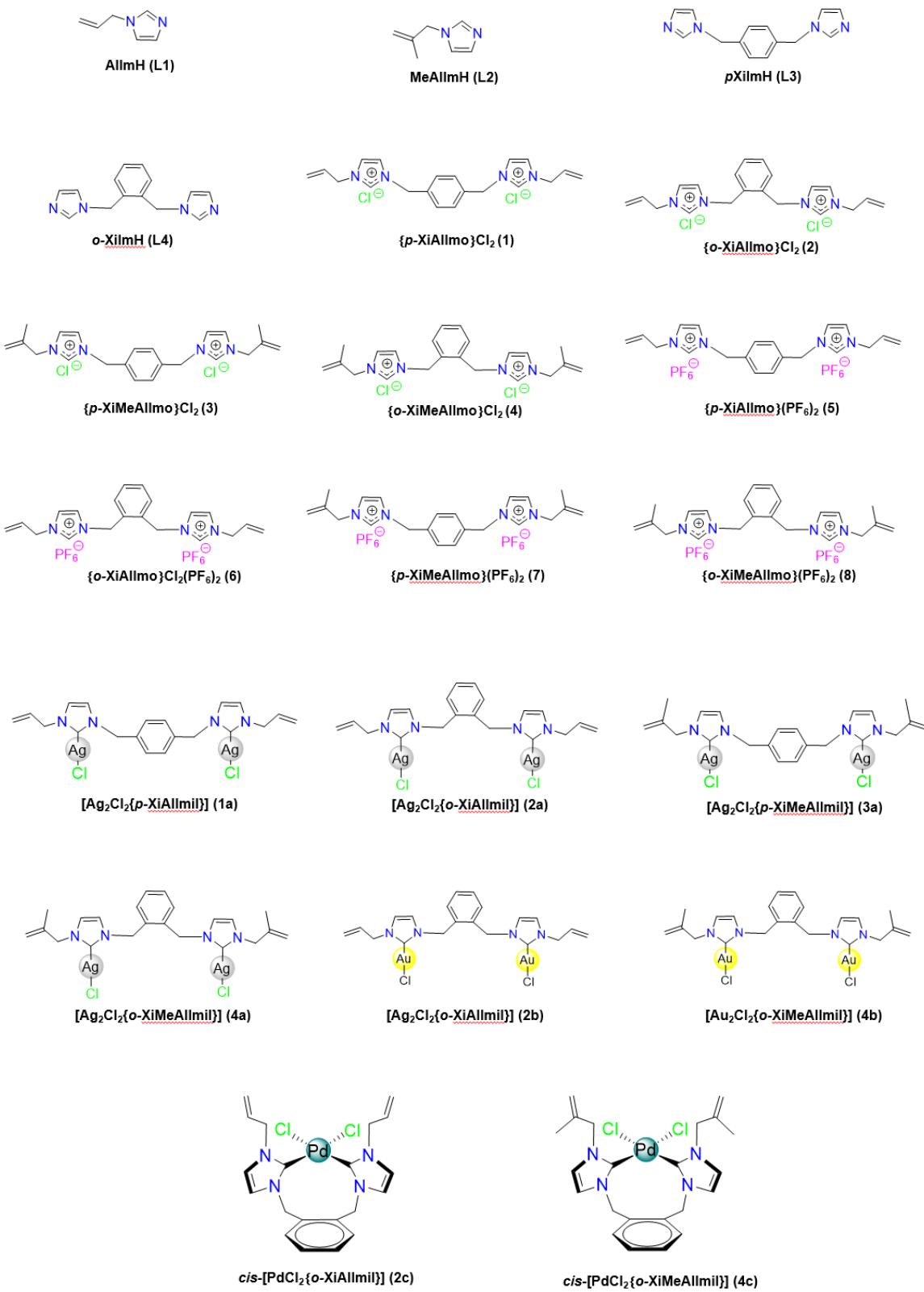
I.4.10. Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS) de las sales {p-XiAlImo}Cl ₂ (1).y {p-XiMeAlImo}Cl ₂ (3).....	26
I.4.10. Caracterización por espectroscopía IR de los compuestos 5-8	27
I.4.11. Caracterización por RMN de ¹ H y de ³¹ P{ ¹ H} de los compuestos 5-8	29
I.5. Conclusiones.....	31
I.6. Referencias	32
CAPÍTULO II. Síntesis de carbenos NHC de Ag(I), Au(I) y Pd(II)	37
II.1. Introducción	37
II.2. Antecedentes	38
II.2.1. Síntesis directa de carbenos de plata(I)	38
II.2.2. Síntesis de sales de carbenos de oro(I)	39
II.2.3. Síntesis de carbenos de paladio(II).....	40
II.2.4. Aplicaciones de los carbenos metálicos de Ag(I), Au(I) y Pd(II).....	41
II.3. Objetivos	43
II.3.1. Objetivo general.....	43
II.3.1. Objetivos específicos.....	43
II.4. Resultados y discusión.....	44
II.4.1. Síntesis de los carbenos de plata [Ag ₂ Cl ₂ {p-XiAlImil}] (1a), [Ag ₂ Cl ₂ {o-XiAlImil}] (2a), [Ag ₂ Cl ₂ {p-XiMeAlImil}] (3a), y [Ag ₂ Cl ₂ {o-XiMeAlImil}] (4a)	44
II.4.2. Síntesis de los carbenos [Au ₂ Cl ₂ {o-XiAlImil}] (2a) y [Au ₂ Cl ₂ {o-XiMeAlImil}] (4a)	45
II.4.3. Síntesis del carbeno de paladio <i>cis</i> -[PdCl ₂ {o-XiAlImil}] (2c) y <i>cis</i> -[PdCl ₂ {o-XiMeAlImil}] (4c).	45
II.4.4. Caracterización por espectroscopia IR de los compuestos 1a-4a	46
II.4.5. Caracterización por RMN de ¹ H y de ¹³ C{ ¹ H} de 1a a 4a	48
II.4.6. Caracterización por DRX de monocristal del carbeno de plata(I) [Ag ₂ Cl ₂ {o-XiMeAlImil}] (4a).	52

II.4.7 Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS) de los compuestos [Ag ₂ Cl ₂ { <i>p</i> -XiAllmil}] (1a), [Ag ₂ Cl ₂ { <i>o</i> -XiAllmil}] (2a) [Ag ₂ Cl ₂ { <i>p</i> -XiMeAllmil}] (3a) y [Ag ₂ Cl ₂ { <i>o</i> -XiMeAllmil}] (4a)	53
II.4.8. Caracterización por espectroscopía IR de los compuestos 2b y 4b	57
II.4.9. Caracterización por RMN de ¹ H y de ¹³ C{ ¹ H} de 2b y 4b	59
II.4.10. Caracterización por RMN ¹ H de <i>cis</i> -[PdCl ₂ (<i>o</i> -XiAllmil)] (2c) y <i>cis</i> -[PdCl ₂ (<i>o</i> -XiMeAllmil)] (4c).	62
II.4.11. Caracterización por DRX de monocristal del compuesto <i>cis</i> -[PdCl ₂ { <i>o</i> -XiAllmil}] (2c).	64
II.4.12. Caracterización por DRX de monocristal del compuesto <i>cis</i> -[PdCl ₂ (<i>o</i> -XiMeAllmil)] (4c)..	66
II.5 Conclusiones.....	70
II.9. Referencias	71
Capítulo III: Estudio de la Actividad Antibacteriana de los NHC de Ag(I) y Au(I).....	76
III.1. Introducción	76
III.2 Antecedentes	77
III.2.1 Especies de plata(I) y oro(I) con aplicación en el tratamiento de infecciones	77
III.2.2. Mecanismo de acción antibacteriana de los iones plata.	79
III.2.3. Mecanismos de resistencia de las bacterias a la toxicidad de los iones plata.	80
III. 3. Objetivos.....	81
III.3.1. Objetivo general.....	81
III.3.2. Objetivos específicos.....	81
III.4. Discusión de Resultados	82
III.4.1. Método de difusión en disco de Kirby–Bauer (KB)	82
III.4.2. Método de Concentración Mínima Inhibitoria	84
III.4.4. Seguimiento de la estabilidad de los carbenos metálicos por RMN ¹ H.	86
III.5. Conclusiones.....	88
III.6. Referencias	89

CAPÍTULO IV. Parte experimental	93
IV.1. Material y reactivos	93
IV.2. Equipos	93
IV.3. Síntesis de las especies monosustituidas (AllmH) (L1) y (MeAllmH) (L2).....	94
IV.4 Síntesis 1,4-bis((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)benceno (L3) y 1,2-bis((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)benceno (L4)	95
IV.4 Síntesis de sales [<i>p</i> - <i>Xi</i> Allmo]Cl ₂ (1), [<i>o</i> - <i>Xi</i> Allmo]Cl ₂ (2), [<i>p</i> - <i>Xi</i> MeAllmo]Cl ₂ (3) y [<i>o</i> - <i>Xi</i> MeAllmo]Cl ₂ (4)	96
IV.4.1. Síntesis de dicloruro 3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-alil-1 <i>H</i> -imidazol-3-io) [<i>p</i> - <i>Xi</i> Allmo]Cl ₂ (1)	97
IV.4.2. Síntesis de dicloruro 3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-alil-1 <i>H</i> -imidazol-3-io) [<i>o</i> - <i>Xi</i> Allmo]Cl ₂ (2)	97
IV.4.3. Síntesis de dicloruro 3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-(2-metilalil) 1 <i>H</i> -imidazol-3-io) [<i>p</i> - <i>Xi</i> MeAllmo]Cl ₂ (3).....	98
IV.4.4. Síntesis de dicloruro 3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-(2-metilalil)-1 <i>H</i> -imidazol-3-io) [<i>o</i> - <i>Xi</i> MeAllmo]Cl ₂ (4)	99
IV.5. Síntesis alternativa de las sales [<i>p</i> - <i>Xi</i> Allmo]Cl ₂ (1), [<i>o</i> - <i>Xi</i> Allmo]Cl ₂ (2), [<i>p</i> - <i>Xi</i> MeAllmo]Cl ₂ (3) y [<i>o</i> - <i>Xi</i> MeAllmo]Cl ₂ (4)	99
IV.5.1. Síntesis de [<i>p</i> - <i>Xi</i> Allmo]Cl ₂ (1), [<i>p</i> - <i>Xi</i> MeAllmo]Cl ₂ (3) a partir de (L3)	99
IV.5.2. Síntesis de [<i>p</i> - <i>Xi</i> Allmo]Cl ₂ (2), [<i>p</i> - <i>Xi</i> MeAllmo]Cl ₂ (4) a partir de (L4)	100
IV.6. Reacciones de cambio de anión para la formación de los compuestos [<i>p</i> - <i>Xi</i> Allmo](PF ₆) ₂ (5), [<i>o</i> - <i>Xi</i> Allmo](PF ₆) ₂ (6), [<i>p</i> - <i>Xi</i> MeAllmo](PF ₆) ₂ (7) y [<i>o</i> - <i>Xi</i> MeAllmo](PF ₆) ₂ (8)	100
IV.6.1. Síntesis de la sal dihexafluorofosfato 3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazol-3-io) [<i>p</i> - <i>Xi</i> Allmo](PF ₆) ₂ (5)	100
IV.6.2. Síntesis de la sal dihexafluorofosfato 3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazol-3-io) [<i>o</i> - <i>Xi</i> Allmo](PF ₆) ₂ (6)	101
IV.6.3. Síntesis de la sal dihexafluorofosfato 3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-(metilalil)imidazol-3-io) [<i>p</i> - <i>Xi</i> MeAllmo](PF ₆) ₂ (7).	102

IV.6.4. Síntesis de la sal dihexafluorofosfato 3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-(metilalil)imidazol-3-io) [<i>o</i> -XiMeAllmo](PF ₆) ₂ (8).....	103
IV.7. Síntesis de los carbenos de plata [Ag ₂ Cl ₂ { <i>p</i> -XiAllmil}] (1a), Ag ₂ Cl ₂ { <i>o</i> -XiAllmil}] (2a) [Ag ₂ Cl ₂ { <i>p</i> -XiMeAllmil}] (3a) y [Ag ₂ Cl ₂ { <i>o</i> -XiMeAllmil}] (4a).....	104
IV.7.1. Síntesis de dicloro{3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazoliliden)} diplata(I) [Ag ₂ Cl ₂ { <i>p</i> -XiAllmil}] (1a)	104
IV.7.2. Síntesis de dicloro{3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazoliliden)} diplata(I) [Ag ₂ Cl ₂ { <i>o</i> -XiAllmil}] (2a)	105
IV.7.3. Síntesis de dicloro{3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-(2-metilalil)imidazoliliden)} diplata(I) [Ag ₂ Cl ₂ { <i>p</i> -XiMeAllmil}] (3a)	105
IV.7.4. Síntesis de dicloro {3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-(2-metilalil)imidazoliliden)} diplata(I) [Ag ₂ Cl ₂ { <i>o</i> -XiMeAllmil}] (4a).	106
IV.8. Síntesis de los complejos de oro [Au ₂ Cl ₂ { <i>o</i> -XiAllmil}] (2b) y [Au ₂ Cl ₂ { <i>o</i> -XiMeAllmil}] (4b)....	107
IV.8.1. Síntesis de dicloro{3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazoliliden)}dioro(I) [Au ₂ Cl ₂ { <i>o</i> -XiAllmil}] (2b).	107
IV.8.2. Síntesis de dicloro {3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-(2-metilalil)imidazoliliden)} dioro(I) [Au ₂ Cl ₂ { <i>o</i> -XiMeAllmil}] (4b)	108
IV.9. Síntesis del complejo de paladio <i>cis</i> -[PdCl ₂ (<i>o</i> -XiAllmil)] (2c).	108
IV.10. Referencias	109
A. Anexos.....	110
A.1. Datos cristalográficos de los compuestos 1 , 3 , 2c y 4c	110
A.2. Espectro de gHMBC de los compuestos 2a , 3a 4a y 4b	112
A.3. Imágenes de algunos resultados de actividad antibacteriana de 2a y 4b	114

Índice de compuestos



Resumen

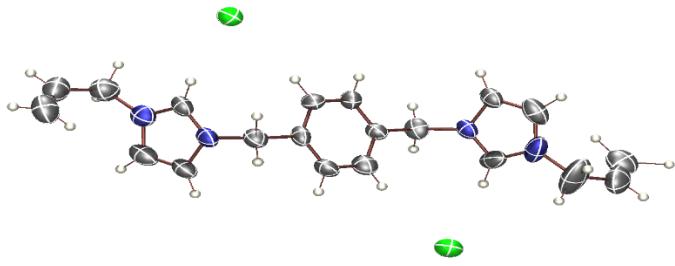
En este trabajo se describen las rutas sintéticas para la formación de sales dicatiónicas de imidazolio con sustituyentes alílicos, los espaciadores α,α' -dicloro-*p*-xileno y α,α' -dicloro-*o*-xileno y sus derivados carbénicos *N*-heterocíclicos de plata(I), oro(I) y paladio(II). Los compuestos de plata y oro se evaluó su capacidad potencial de inhibir el crecimiento bacteriano. Las síntesis de los cloruros $\{p\text{-XiAllmo}\}\text{Cl}_2$ (**1**), $\{o\text{-XiAllmo}\}\text{Cl}_2$ (**2**), $\{p\text{-XiMeAllmo}\}\text{Cl}_2$ (**3**) y $\{o\text{-XiMeAllmo}\}\text{Cl}$ (**4**) se llevaron a cabo con rendimientos de moderados a buenos, mediante una metodología de dos pasos, en la que se evaluaron los tiempos de reacción, los disolventes, la temperatura y la base empleada. Las sales sintetizadas se utilizaron para producir carbenos NHC-Ag(I) mediante la ruta de óxido de plata, lo que permitió la formación de carbenos metálicos de plata(I) $\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiAllmil}\}$ (**1a**), $\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiAllmil}\}$ (**2a**) [$\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiMeAllmil}\}$] (**3a**) y [$\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAllmil}\}$] (**4a**) con buenos rendimientos. A partir de los carbenos de plata(I) **2a** y **4a** mediante reacciones de transmetalación se sintetizaron los nuevos complejos carbénicos de oro(I) [$\text{Au}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiAllmil}\}$] (**2b**) y [$\text{Au}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAllmil}\}$] (**4b**). Por reacción directa de la sal **2** y **4** con cloruro de paladio(II) se obtuvieron los complejos *cis*-[$\text{PdCl}_2\{\text{o-XiAllmil}\}$] (**2c**) y *cis*-[$\text{PdCl}_2\{\text{o-XiMeAllmil}\}$] (**4c**). Los compuestos sintetizados se caracterizaron en solución mediante RMN de ^1H y espectroscopía de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e infrarroja. Las estructuras moleculares de **1** y **2c** se determinó mediante estudios de difracción de rayos X de monocristal.

La actividad antibacteriana de carbenos NHC de plata(I) y oro(I) sintetizados se evaluó determinando la concentración mínima inhibitoria (MIC) y el diámetro de inhibición por el método Kirby-Bauer frente a dos bacterias Gram-positivas (*Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*), dos Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*), se utilizando estreptomicina como antibiótico de referencia. Los compuestos de oro presentaron mayor actividad para bacterias Gram-positivas con inhibición en el rango 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y halos de diámetro mayor que la estreptomicina para el caso de *Staphylococcus aureus*, mientras que los compuestos de plata fueron más efectivos frente a bacterias Gram-negativas especialmente en el caso de las *Pseudomonas* con diámetro de halos superiores al antibiótico.

Símbolos y abreviaturas

π	Enlace pi
σ	Enlace sigma
bd	Banda débil (IR)
bf	Banda fuerte (IR)
bm	Banda media (IR)
COD	Ciclooctadieno
J	Constante de acoplamiento
d	Señal doble (RMN)
dd	Señal doble de doble (RMN)
dm	Banda muy débil (IR)
DMSO	Dimetilsulfóxido
gCOSY	Gradient Correlation Spectroscopy
gHMBC	Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation
gHSQC	Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence
Im	Imidazolio
IR	Espectroscopía de infrarrojo
L	Ligante
M	Centro metálico
min	Minuto
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
ppm	Partes por millón
R	Grupo alquilo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ^{13}C { ^1H }	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C desacoplado de ^1H
RMN ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de ^1H

s	Señal simple (RMN)
st	Banda de estiramiento [“stretching” por sus siglas en inglés (IR)]
st as	Banda de estiramiento asimétrica
st sy	Banda de estiramiento simétrica
S _N 2	Sustitución Nucleofílica de orden 2
t.a.	Temperatura ambiente
t-Bu	Terc-butilo
X	Halógeno



Capítulo I:

Síntesis de sales

dicatiónicas de

imidazolio

Capítulo I: Síntesis de sales dicatiónicas de imidazolio

I.1. Introducción

Las sales de azolio están formadas por un catión orgánico y un anión inorgánico que a temperatura ambiente pueden ser sólidos o líquidos y presentan propiedades tales como alta estabilidad térmica, solubilidad en disolventes orgánicos polares y fácil funcionalización. Estas características han permitido su aplicación en síntesis química, biocatálisis y en la inhibición del crecimiento microbiano [1]. Una de las rutas de obtención más usadas consiste en la desprotonación de heterociclos nitrogenados seguido de una doble *N*-alquilación; en la figura 1.1 se muestran las estructuras de algunos heterociclos relevantes y un ejemplo general de obtención en dos etapas [2].

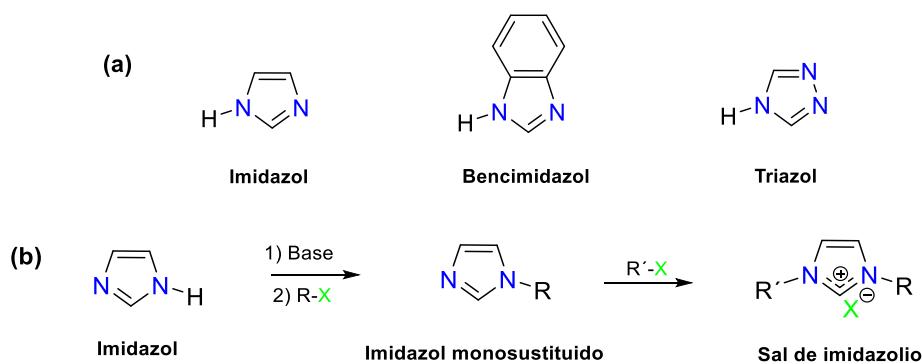


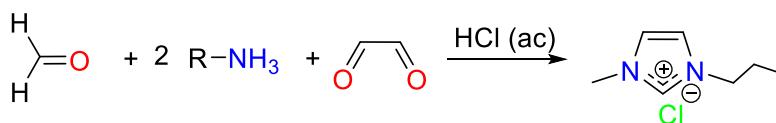
Figura 1.1. Estructuras de algunos heterociclos nitrogenados de importancia (a) y ruta general de obtención de sales en dos pasos (b).

En la literatura existen numerosos reportes de aplicación de sales de imidazolio como es en síntesis verde, como agentes antibacterianos y anticancerígenos [3-6]. Asimismo, las sales derivadas de imidazolio son precursores de carbenos metálicos de tipo NHC, cuyas características únicas debido a la presencia del metal permiten que los compuestos tengan una gran importancia dentro de la química organometálica, como catalizadores o dentro de la metalofarmacéutica como agentes antibacteriales o anticancerígenos con mejores propiedades que las sales de las cuales provienen [7].

I.2 Antecedentes

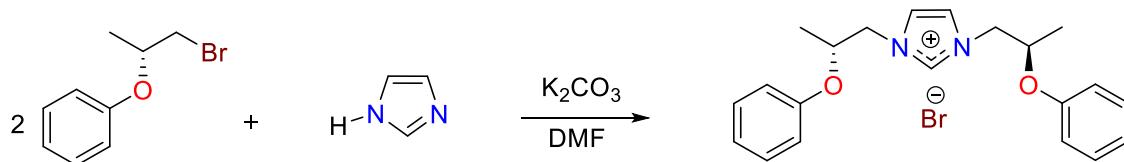
I.2.1. Síntesis de sales de imidazolio

Las sales de imidazolio se pueden sintetizar utilizando varias metodologías [8]; en 1991 Arduengo propuso una ruta sintética [9] en donde obtuvo sales de imidazolio *N,N'* simétricas al combinar glioxal con dos equivalentes de una amina aromática, formaldehído y HCl, como muestra en el esquema 1.1. Su síntesis, también se ha descrito con algunas modificaciones como el cambio del ácido clorhídrico por ácido acético [10, 11].



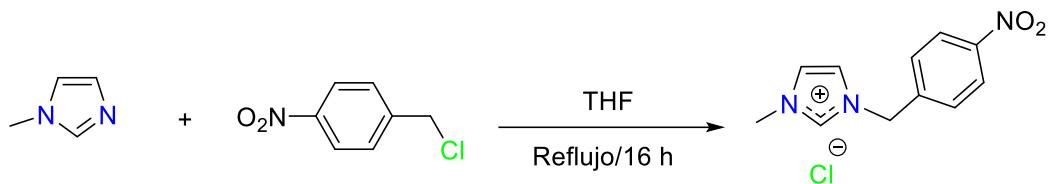
Esquema 1.1. Síntesis propuesta por Arduengo de una sal de imidazolio.

La síntesis de una sal de imidazolio se ha descrito además, por reacción directa entre halogenuros de alquilo con imidazol [12]. Este proceso ocurre en dos etapas y la primera necesita una base y condiciones anhidras para desprotonar el imidazol [13]. Los tiempos de reacción varían entre 16 y 24 horas de refluxo en Tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo [14, 15]. En algunas ocasiones es factible añadir dos equivalentes de halogenuro desde el inicio lo cual elimina la etapa de purificación de la especie monosustituida como se aprecia en el esquema 1.2.



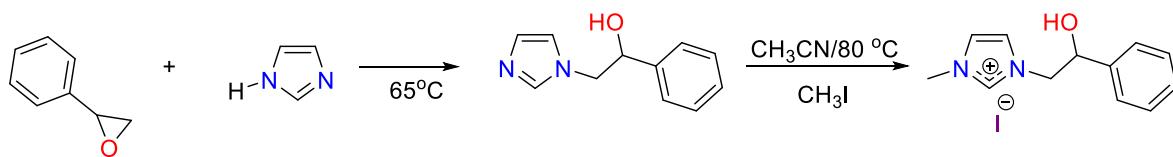
Esquema 1.2. Esquema de síntesis de una sal simétrica de imidazolio

En el esquema 1.3 se muestra la síntesis de una sal de imidazolio a partir de metylimidazol [15]; este es un ejemplo de síntesis de una sal asimétricamente disustituida, en donde en la segunda sustitución se emplea un halogenuro diferente. Esta etapa es menos sensible a la humedad del ambiente y generalmente se obtienen rendimientos altos [16].



Esquema 1.3. Esquema de síntesis de una sal asimétrica de imidazolio.

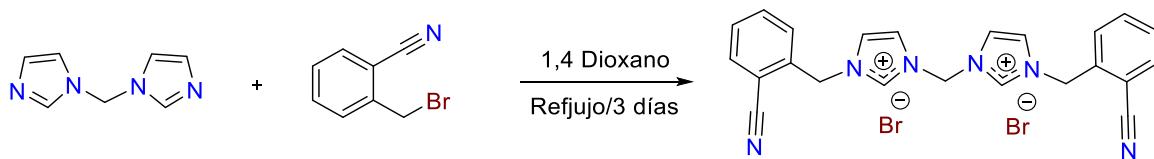
La reacción del óxido de feniletíleno con imidazol, seguido de la adición de yodometano en acetonitrilo como muestra el esquema 1.4, es una ruta de síntesis también descrita para obtener sales funcionalizadas con rendimientos buenos [17].



Esquema 1.4. Esquema de síntesis de una sal de imidazolio usando óxido de feniletíleno.

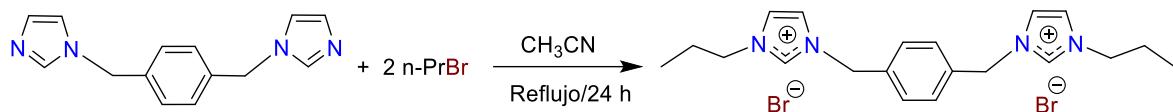
I.2.2. Síntesis de sales de imidazolio dicatiónicas

La principal diferencia en la síntesis de sales dicatiónicas con respecto a las monocatiónicas radica en que se usa un dihalogenuro conocido como espaciador [18], lo cual conduce a una doble sustitución y por lo tanto dos anillos de imidazol en la estructura del producto final [19, 20]. La activación térmica a temperatura de refluxo del disolvente utilizado es la metodología más utilizada, variando tiempos de reacción entre 24 a 72 horas [21-23]. Los disolventes usados en los trabajos citados anteriormente son metanol, dioxano, acetona, acetonitrilo y diclorometano, todos anhidros. En el esquema 1.5 muestra como ejemplo la síntesis de un sal dicatiónica, que utiliza como espaciador de cadena corta, el tiempo de reacción es superior a las 48 horas y el rendimiento fue del 49% [24].



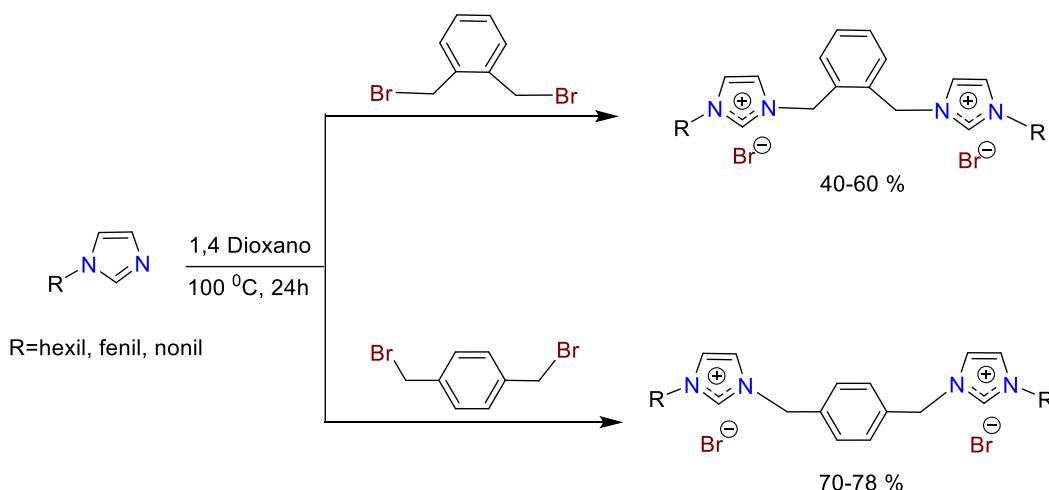
Esquema 1.5. Síntesis de una sal de dicatiónica de imidazolio.

Otro ejemplo lo constituye la sal mostrada en el esquema 1.6, la cual fue sintetizada en reflujo de acetonitrilo por 24 horas, el rendimiento obtenido fue del 93% [25].



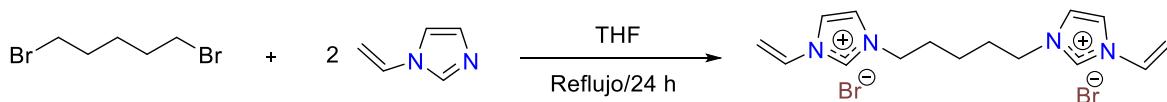
Esquema 1.6. Sal dicatiónica con el espaciador 1,2-dietilbenceno.

Las sales mostradas en el esquema 1.7 fueron obtenidas en 1,4-dioxano a 100 °C por 24 horas de reacción [26]. Los rendimientos fueron superiores para el caso del espaciador 1,2-dietilbenceno.



Esquema 1.7. Sales dicatiónicas con espaciador dietilbenceno y sustituyentes alquílicos de cadena larga.

Los espaciadores de naturaleza rígida son los más usados debido a que predisponen la estereoquímica de la sal formada en función de su posible aplicación [27], pero también se reportan espaciadores de naturaleza alifática de cadena larga, la principal consecuencia estructural es una mayor flexibilidad en la molécula [28]. En el esquema 1.8 muestra que en reflujo de THF durante 24 h se obtiene una sal dicatiónica con rendimiento del 60 % [29].



Esquema 1.8. Sal dicatiónica con un espaciador de cadena alquílica larga.

I.2.3. Aplicaciones de las sales de imidazolio

Las sales de imidazolio tienen una gran variedad de aplicaciones, dentro de las que destacan su uso como agentes anticancerígenos, por ejemplo, las sales de cloruro de 1,3-dibencil-4,5-dimetilimidazolio (**A**) y cloruro de 1,3-dibencil-2,4,5-trimetilimidazolio(**B**) son efectivas contra líneas celulares de cáncer humano. Se encontró que **A** era débilmente activo contra la línea celular de carcinoma de ovario (FDIGROV) con una DE50 (dosis efectiva para el 50% de la población) de $7.39 \mu\text{g mL}^{-1}$. En comparación, **B** mostró actividad citotóxica contra el carcinoma de vejiga (UMUC3), el adenocarcinoma de páncreas (PACA2), el carcinoma de mama (MDA231) y las líneas celulares FDIGROV con DE50 de 6.46, 1.38, 1.66 y $5.26 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente [30, 31]. También pueden ser efectivas como agentes antibacterianos, en este sentido uno de los primeros casos fue reportado por Lee y colaboradores en 2004 [5]. En este estudio, una serie de halogenuros de 1-alquil-3-metilimidazolio y cloruros de 1-alquil-3-hidro-Xetilimidazolio poseían valores bajos de concentración mínima inhibitoria (MIC) contra las bacterias *S. aureus*, *E. coli* y *P. aeruginosa*. Los autores encontraron relación entre las bajas concentraciones requeridas para inhibir el crecimiento y la longitud de la cadena de las sales de imidazolio *N*-sustituidas, en donde los valores de MIC más bajos se obtuvieron con las sales de imidazolio de cadenas alquílicas largas entre 8 y 16 átomos de carbono, figura 1.2.

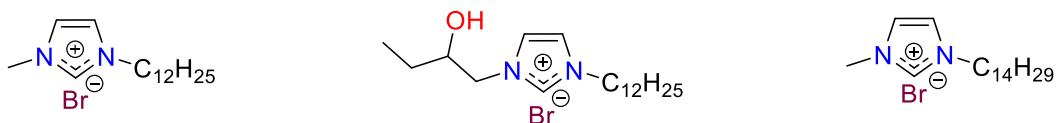


Figura 1.2. Estructuras de sales de imidazolio con actividad antibacteriana.

Priyanka en 2024 reporta un análisis comparativo entre sales mono y dicatiónicas derivadas de la misma base imidazólica como se muestra la figura 1.3, los autores observaron que las dicatiónicas presentaron mejor actividad y asociaron este comportamiento a la formación de micelas más estables y a la mayor hidrofobicidad de los compuestos dicatiónicos [1].

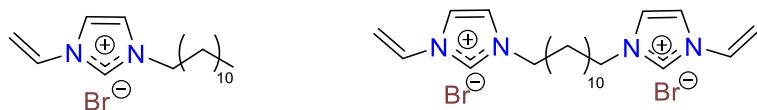
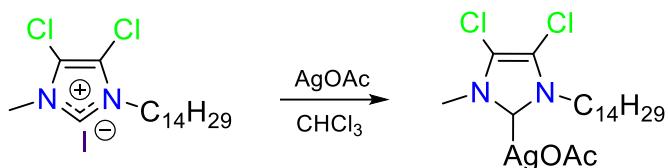


Figura 1.3. Estructura de sales mono y dicatiónicas derivadas de la misma base imidazólica.

Asimismo, las sales de imidazolio son excelentes precursores de carbenos metálicos, en el esquema 1.9 se muestra la síntesis de un carbeno *N*-heterocíclico (NHC) de plata cuya evaluación antibacteriana frente a la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* mediante el método de concentración mínima inhibitoria presentó mejores resultados que la sal de la cual deriva (5 μM para NHC-Ag(I) y 200 μM para la sal de imidazolio) [7].



Esquema 1.9. Obtención de un carbeno NHC-Ag(I) con actividad antibacteriana

Aun cuando varios grupos de investigación han sintetizado una gran cantidad de catalizadores basados en NHC para una amplia variedad de reacciones, y se han publicado numerosas revisiones que abarcan diferentes aspectos, como la síntesis [32-34], la estabilidad [35] y las propiedades estereoelectrónicas [36], no se ha podido establecer una sistematización en el efecto que tiene la estructura con su reactividad y su potencial aplicación, o los mecanismos de acción que puedan tener estos compuestos en las aplicaciones mencionadas, es por eso que se considera como un campo de oportunidad continuar con los estudios sobre esta química y por lo cual se plantearon los siguientes objetivos en relación a la síntesis de sales dicatiónicas de imidazolio.

I.3 Objetivos**I.3.1. Objetivo general**

Sintetizar sales dicatiónicas con los espaciadores *p*-xileno y *o*-xileno y los *N*-sustituyentes prop-1-eno y 2-metilprop-1-eno mediante la activación térmica para la obtención de carbenos metálicos NHC de plata(I), oro(I) y paladio(II), que permita estudiar su potencial actividad antibacteriana.

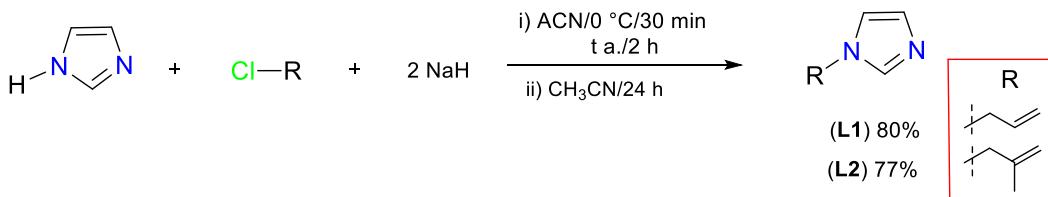
I.3.1. Objetivos específicos

- Sintetizar las especies monosustituidas 1-alil-1*H*-imidazol, (*MeAllmH*) (**L1**) y 1-(2-metilalil)-1*H*-imidazol, (*MeAllmH*) (**L2**) mediante la desprotonación del imidazol y la reacción con los cloruros de alquilo; 3-cloroprop-1-eno y 3-cloro-2-metilprop-1-eno respectivamente.
- Sintetizar las sales dicatiónicas [*p-XiAllmo*]Cl₂ (**1**), [*o-XiAllmo*]Cl₂ (**2**), [*p-XiMeAllmo*]Cl₂ (**3**) y [*o-XiMeAllmo*]Cl₂ (**4**) a partir de **L1** y **L2** y el uso de los compuestos α,α' -dicloro-*p*-xileno y α,α' -dicloro-*o*-xileno mediante activación térmica.
- Realizar cambios de contraion a las sales dicatiónicas **1** a **4** empleando al hexafluorofosfato de potasio.
- Llevar a cabo la caracterización estructural mediante técnicas espectroscópicas convencionales, tanto en solución como en estado sólido, de los compuestos sintetizados.
- Analizar la actividad antibacteriana de los compuestos sintetizados frente a cepas Gram-positivas y Gram-negativas por los métodos MIC y Kirby-Bauer.

I.4. Resultados y discusión

I.4.1. Síntesis de las especies monosustituidas (**MeAllmH**) (**L1**) y (**MeAllmH**) (**L2**).

La síntesis de 1-alilimidazol, (**MeAllmH**) (**L1**) y 1-(2-metilalil)imidazol, (**MeAllmH**) (**L2**) se realizó en cantidades estequiométricas a partir del *1H*-imidazol (**Im**) y el halogenuro de alquilo correspondiente, a reflujo de acetonitrilo y en presencia de una base, como se muestra en el esquema 1.10. Cabe mencionar que se hicieron pruebas con carbonato de potasio por ser una base moderada y de bajo costo, pero condujo a una mezcla de productos de difícil separación, razón por la cual se exploró el uso del hidruro de sodio. En el estudio se encontró que la relación estequiométrica base/imidazol que menos residuos de imidazol generó fue 2:1. Al evaluar el efecto del tiempo de reacción se determinó que el rendimiento no mejoró significativamente al emplear tiempos de reacción superiores a 24 h.

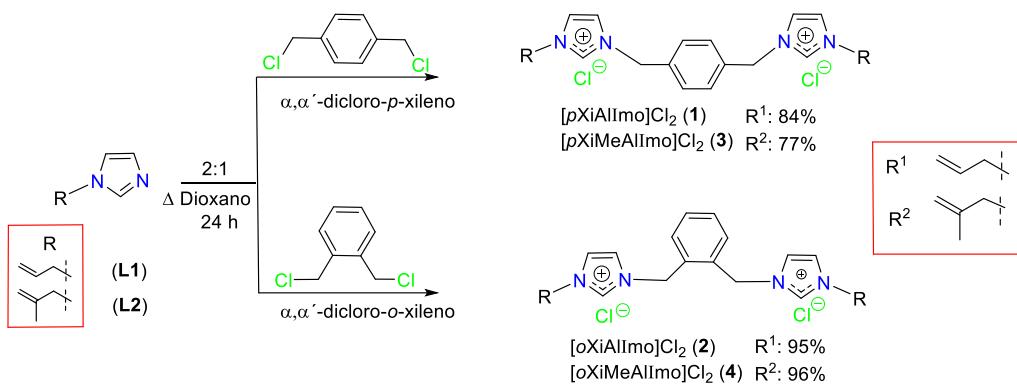


Esquema 1.10. Condiciones de reacción para la obtención de los compuestos **L1** y **L2**.

I.4.2. Síntesis de las sales dicatiónicas con anión cloruro [*p*-XiAllmo]Cl₂ (**1**), [*o*-XiAllmo]Cl₂ (**2**) [*p*-XiMeAllmo]Cl₂ (**3**) y [*o*-XiMeAllmo]Cl₂ (**4**).

Las reacciones para la obtención de las cuatro sales [*p*-XiAllmo]Cl₂ (**1**), [*o*-XiAllmo]Cl₂ (**2**) [*p*-XiMeAllmo]Cl₂ (**3**) y [*o*-XiMeAllmo]Cl₂ (**4**) se efectuó en una estequometría 1:2 del espaciador y el correspondiente imidazol *N*-sustituido (**L1** o **L2**) en agitación y calentamiento por 24 horas como se muestra en el esquema 1.11. Para la síntesis se realizó un estudio empleando diferentes disolventes (CH₃CN, THF, 1,4-dioxano), de los disolventes evaluados, el 1,4-dioxano arrojó los mejores resultados ya que la reacción se completa en 24 horas con buenos rendimientos, mientras que para el resto se necesitan 72 horas de reacción y los rendimientos son menores. Esto puede estar relacionado a una menor solvatación de las especies monosustituidas (**L1** y **L2**) y la menor polaridad del 1,4-dioxano, de esta forma el

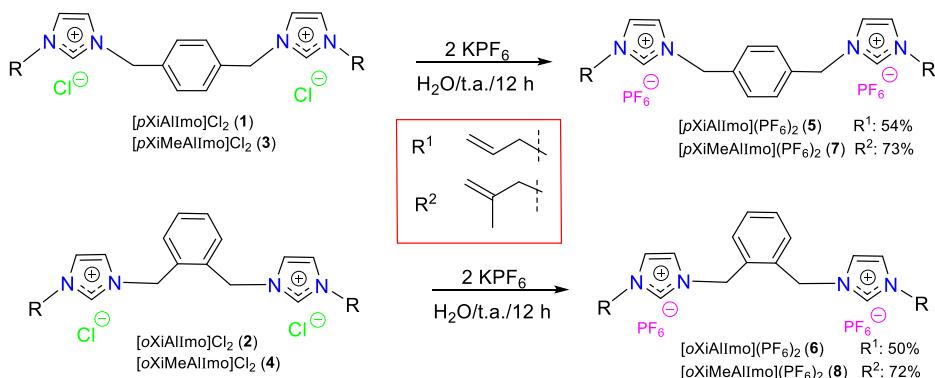
par libre del nitrógeno esta más disponible para atacar el carbono electrofílico del espaciador según lo planteado en la literatura para reacciones S_N2 [37]. Otro factor a considerar fue el cambio de temperatura, ya que con 1,4-dioxano se calienta a 80 °C y con THF a 65 °C. Las cuatro sales fueron solubles en metanol, etanol, agua y dimetilsulfóxido; el dicloruro **4** fue el único soluble en disolventes clorados como el diclorometano.



Esquema 1.11. Condiciones de reacción para la obtención de las sales dicatiónicas cloradas **1-4**.

1.4.3. Reacciones de cambio de anión para la formación de los compuestos $[\text{p-XiAlImo}](\text{PF}_6)_2$ (**5**), $[\text{o-XiAlImo}](\text{PF}_6)_2$ (**6**), $[\text{p-XiMeAlImo}](\text{PF}_6)_2$ (**7**) y $[\text{o-XiMeAlImo}](\text{PF}_6)_2$ (**8**)

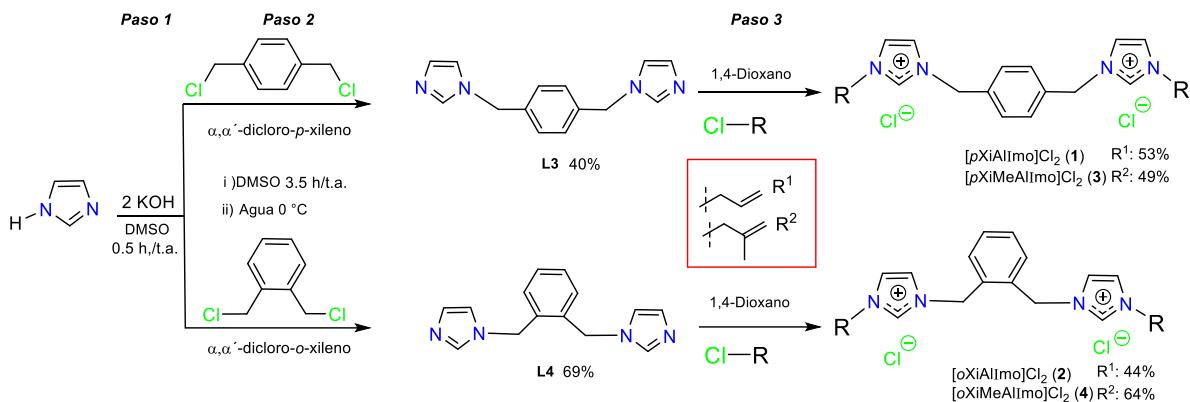
Las reacciones de cambio de anión se efectuaron en una estequiometría 1:2 de la sal: KPF₆, para favorecer el intercambio de los dos aniones cloruro presentes en las sales **1** a **4**. Al cabo de 12 horas ya no se observa turbidez en la solución acuosa, lo que indica que la reacción terminó. El mejor rendimiento lo presentan las sales **2** y **4** con 73 y 72% respectivamente mientras que **1** y **3** muestran rendimientos bajos del 54 y 50% respectivamente. El esquema 1.12 muestra las etapas y las condiciones de reacción de la síntesis. El cambio de anión se realizó con el objetivo de favorecer la cristalización de las sales ya que cationes grandes se estabilizan con aniones grandes, pero el resultado no fue el esperado ya que tampoco se cristalizaron estas sales, las cuales son especies altamente viscosas, con baja solubilidad en disolventes prócticos como etanol y metanol, pero muy solubles en dimetilsulfóxido.



Esquema 1.12. Condiciones de reacción para la obtención de las sales dicatiónicas de los hexafluorofosfato **5-8**.

I.4.4. Síntesis alternativa para la obtención de las sales 1-4

Estas reacciones se llevaron a cabo con el objetivo de evaluar la influencia en el rendimiento de las sales **1** a **4**, las reacciones se realizaron de manera inversa a la anteriormente descrita, ya que se lleva a cabo primero la reacción del espaciador (*a,a'*-dicloro-*p*-xileno o *a,a'*-dicloro-*o*-xileno) o con el *1H*-imidazol para obtener a las especies bisimidazólicas **L3** y **L4** y luego a partir de estas especies se obtiene la sal por la reacción con el correspondiente alilo. Las reacciones se llevaron a cabo de la siguiente forma: en un primer paso la reacción de *1H*-imidazol y 1.5 equivalentes hidróxido de potasio triturado en DMSO se mezclaron en agitación durante 30 min a temperatura ambiente; a la mezcla se adicionaron gota a gota 0.5 equivalentes del xileno correspondiente y se mantiene la agitación por 3.5 h más. En un segundo paso, se adiciona agua helada y se continúa el enfriamiento durante 24 h para obtener **L3** y **L4**, con rendimientos del 40% y 69%, respectivamente. Finalmente, en un tercer paso se hace reaccionar **L3** o **L4** con dos equivalentes del cloruro de alilo correspondiente en 1,4-dioxano a 80 °C por 24 horas, para obtener a las sales **1** a **4** con rendimientos moderados; ver esquema 1.13. Esta metodología presenta dos aspectos desfavorables: primero, para las cuatro sales los rendimientos son más bajos en comparación con la metodología mencionada anteriormente, y segundo, el procedimiento es mucho más complejo desde el punto de vista experimental y de purificación por el número de etapas, reactivos utilizados y el mayor número de lavados que necesitan las sales para obtenerlas pures de los subproductos de la reacción.



Esquema 1.13. Esquema de reacción para la obtención de **1** a **4** a partir de **L3** y **L4**.

I.4.5. Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **L1** a **L4**

En la figura 1.4 se muestran los espectros de RMN de ^1H en DMSO-d₆ a temperatura ambiente de las cuatro especies *N*-monosustituidas **L1** a **L4**, en las que se observaron las señales esperadas para los grupos funcionales presentes en las moléculas, las cuales se asignan como sigue. Para **L1** la señal del protón H² se encuentra en 7.60 ppm. En el caso de H⁵ y H⁴ aparecen en 7.10 ppm y 6.91 ppm respectivamente. Para su asignación, se analizó el espectro gHMBC y se encontró una correlación de H² y C⁴. El protón H⁷ tiene una multiplicidad doble de dobles de triples por acoplamiento con los protones H^{8a} ($^3J_{\text{H-H}} = 10.2$ Hz), H^{8b} ($^3J_{\text{H-H}} = 17.0$ Hz) y H⁶ ($^3J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz). Para la asignación de H^{8a} y H^{8b} fue necesario recurrir a las constantes de acoplamiento, ya que H^{8a} tiene una constante de acoplamiento trans con H⁷ de 17.0 Hz. Los hidrógenos H⁶ integra para dos protones, se encuentra a frecuencias bajas (4.61 ppm) al estar enlazados a un carbono con hibridación sp³ y su multiplicidad es doble de dobles de triples por acoplamiento con H⁷, H^{8a} y H^{8b}.

En el compuesto **L2**, la señal de H² presenta un desplazamiento químico de 7.59 ppm, valor que se encuentra dentro del intervalo descrito para otros monosustituidos con estructura similar. La diferencia principal entre los espectros de **L1** y **L2** radica en que, para **L2**, desaparece la señal doble de dobles de triples características del protón H⁷ en **L1**, y también se encuentra a 1.62 ppm una señal simple correspondiente a los protones del grupo metilo.

Los espectros de RMN de ^1H de **L3** y **L4** muestran los desplazamientos para el protón H² en 7.73 ppm y 7.72 ppm respectivamente, estos valores están desplazados a frecuencias más

altas en comparación con **L1** y **L2**. En la tabla 1 de muestran algunos desplazamientos químicos de importancia.

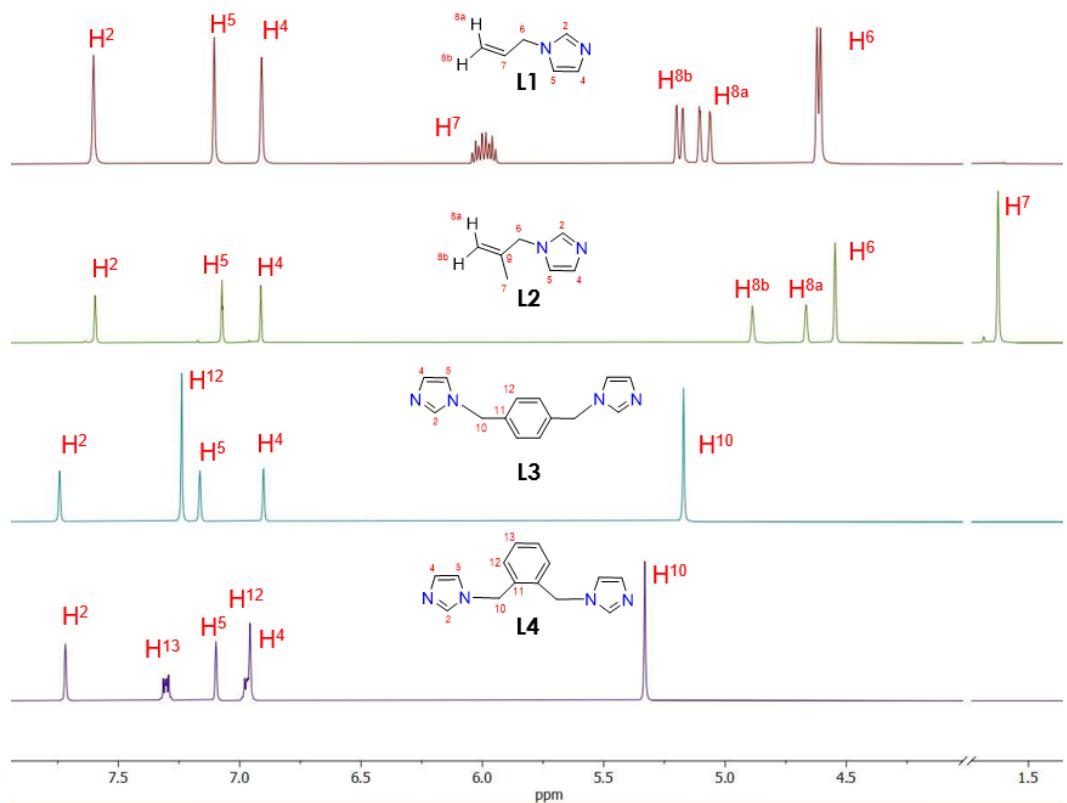


Figura 1.4. Espectros de RMN de ^1H (δ en ppm, t.a., DMSO- d_6) para **L1-L4**.

Tabla 1.1. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H (DMSO- d_6) a t. a. de importancia para **L1-L4**

^1H δ(ppm)					
Compuesto	H^2	H^5	H^4	H^7	H^{10}
L1	7.60 (s)	7.10 (dd)	6.91 (dd)	6.00 (ddt)	-
L2	7.58 (s)	7.06 (dd)	6.90 (dd)	1.61 (s)	-
L3	7.73 (s)	7.16 (dd)	6.89 (dd)	-	5.16 (s)
L4	7.71 (s)	7.09 (dd)	6.95 (dd)	-	5.32 (s)

En la figura 1.5 se muestran los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de las especies **L1** a **L4** obtenidas en DMSO- d_6 a temperatura ambiente. El número de señales es el esperado para

los distintos grupos funcionales de cada compuesto. Para **L1** y **L2** el δ del C² se encuentra en 137.6 y 137.5 ppm respectivamente. El carbono C⁵ muestra un desplazamiento de 119.8 y 119.5 ppm, debido a la menor influencia de los nitrógenos en estos carbonos a comparación de C². Mientras que, a frecuencia baja, encontramos a C⁶ con desplazamientos de 47.9 y 51.4 ppm, característicos de un grupo metileno. Para **L2** se aprecia que C⁹ tiene un desplazamiento de 141.7 ppm, a mayor frecuencia que C², este hecho se pudo comprobar mediante en espectro en dos dimensiones HSQC donde el carbono C⁹ no muestra correlación al ser un carbono cuaternario, este desplazamiento se puede asociar al efecto anisotrópico generado por el doble enlace y a la baja densidad electrónica al no tener enlaces con hidrógenos.

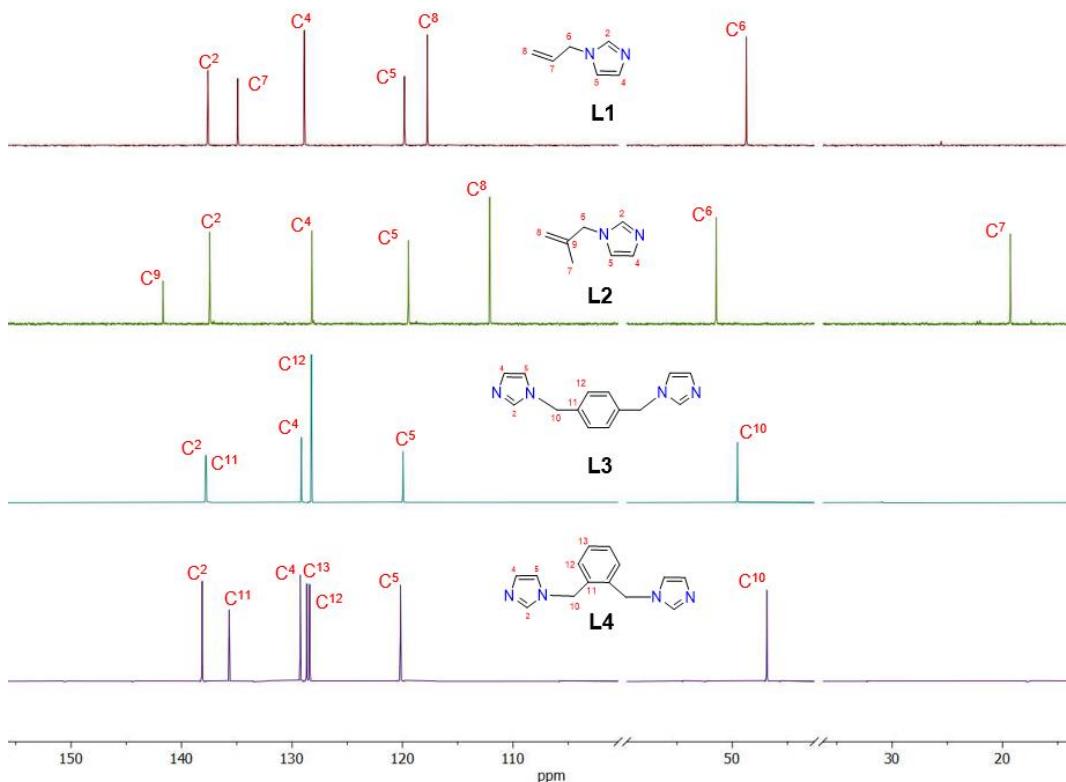


Figura 1.5. Espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ en ppm, t.a., DMSO- d_6) de **L1** a **L4**.

Tabla 1.2. Desplazamientos químicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ en DMSO- d₆ a t. a. de **L1-L4**

Comp.	^{13}C δ(ppm)									
	C ²	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ¹⁰	C ¹¹	C ¹²	
L1	136.8	128.9	119.8	47.9	134.9	116.9	-	-	-	
L2	137.5	128.2	119.5	51.5	19.3	112.1	-	-	-	
L3	137.8	129.1	119.9	-	-	-	49.5	137.7	128.2	
L4	138.1	129.2	120.2	-	-		46.9	135.7	128.4	

El carbono C⁷ es la señal con mayor protección electrónica, con un desplazamiento de apenas 19.3 ppm; esto se debe a que es un carbono con hibridación sp³ y el anillo de imidazol tiene poca influencia en su entorno electrónico. En el caso de **L3** y **L4** el δ del C² es de 137.8 y 138.1 ppm respectivamente valores muy cercanos a los reportados para **L1** y **L2**, evidenciando que la mayor influencia sobre este carbono la tiene el anillo de imidazol. A frecuencia bajas se encuentran los C¹⁰ con un desplazamiento de 49.5 y 46.9 ppm respectivamente lo cual se debe a la hibridación sp³ de este carbono. El carbono C¹² pertenecientes al anillo del espaciador se encuentran en 128.2 y 128.4 ppm para ambos compuestos respectivamente. En la tabla 1.2 se resumen los desplazamientos químicos de los carbonos, cabe mencionar que los δ del carbono C² es similar para todos los compuestos.

En la figura 1.6 se muestra el espectro gHMBC del compuesto **L1**, donde se pueden observar las correlaciones entre H⁵ y C⁶, que permitió la correcta asignación de H⁵. También se observa la correlación H⁶ y C⁷ la cual permite asignar al C⁷. Y por último tenemos las correlaciones entre C² y los protones H⁵, H⁴ y H⁶, que corroboraron las asignaciones propuestas.

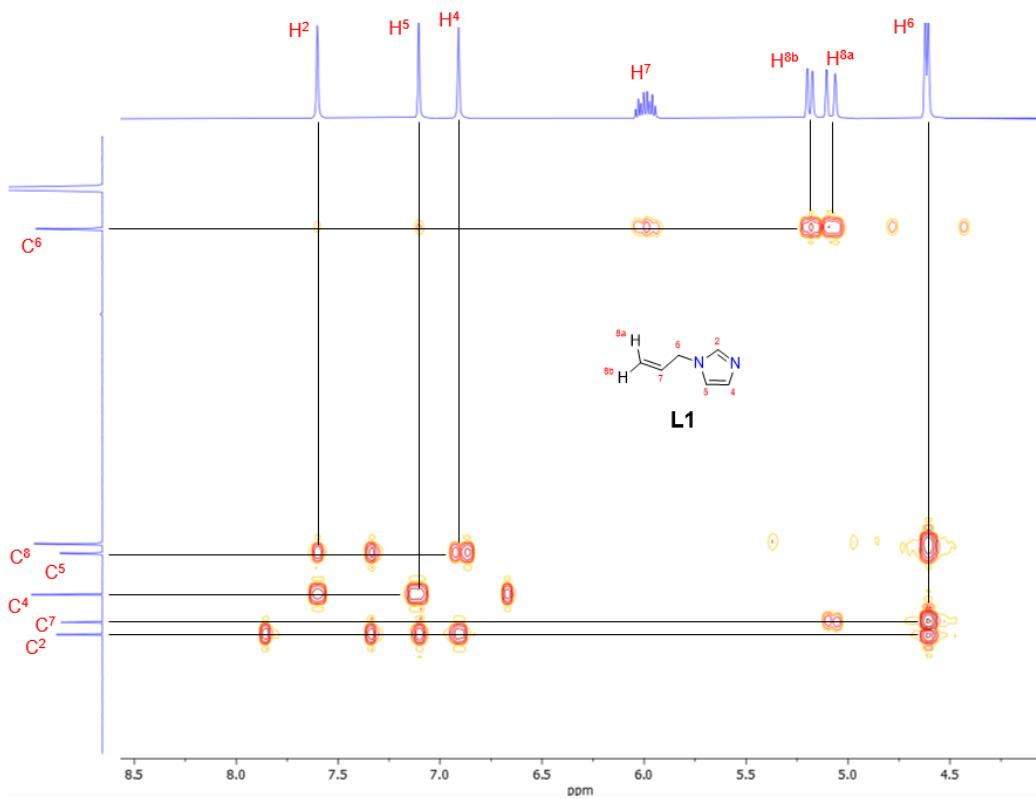
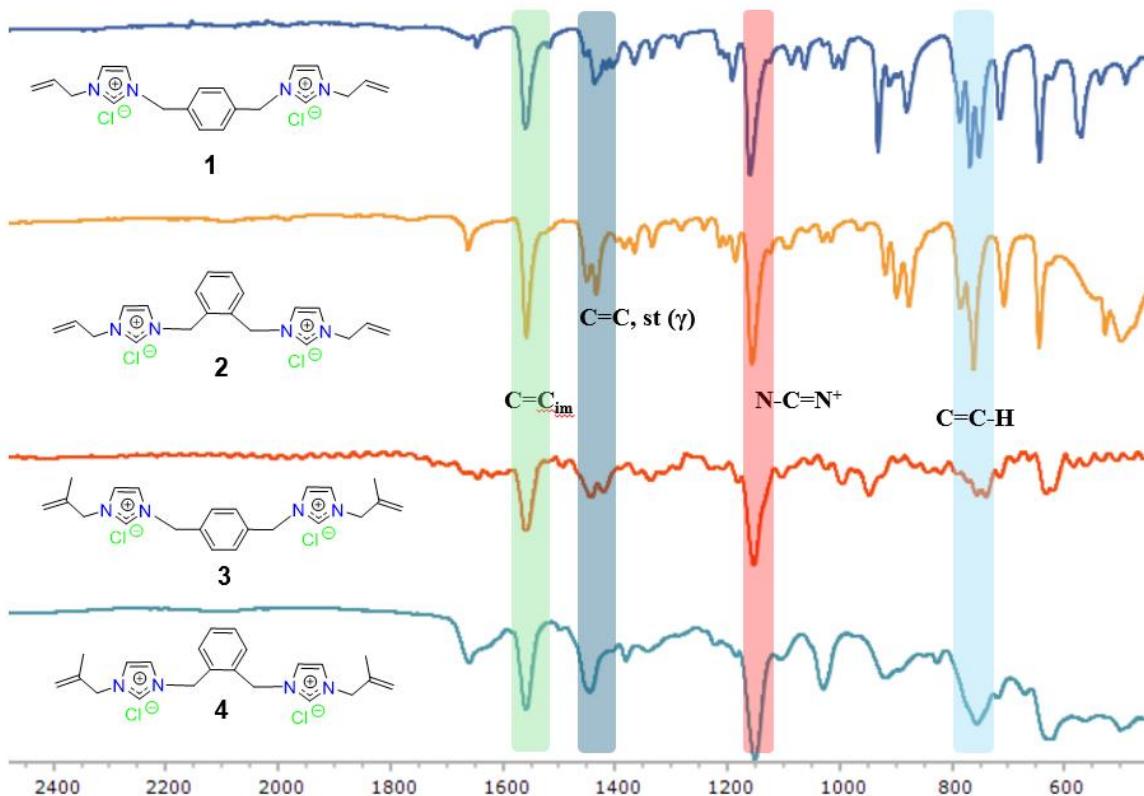


Figura 1.6. Espectro de gHMBC (δ en ppm, t.a., DMSO- d_6) de **L1**.

I.4.6. Caracterización por espectroscopía IR de los compuestos 1-4

En los espectros de IR de las sales sintetizadas es posible observar los grupos funcionales que contienen las moléculas. Las bandas de vibración correspondientes al C-H_{ar} se observan en el intervalo de 3131-3066 cm⁻¹, así como las correspondientes a la vibración del C-H_{alfa} en el rango de 2975-2837cm⁻¹. En la Figura 1.7 se muestra la sección de los espectros en donde se observan la banda característica asociada al fragmento de imidazolio N-C=N⁺ que se encuentran entre 1150 y 1159 cm⁻¹ para todos los compuestos, indicativo de la deslocalización de la carga. Esta banda es característica de las sales de imidazolio por lo que constituye una evidencia de su formación. También las bandas C=C características de anillo de imidazolio se encuentran alrededor de 1560 cm⁻¹, ver tabla 1.3.

**Figura 1.7.** Espectros IR de las sales dicatiónicas **1** a **4**.**Tabla 1.3.** Bandas características de adsorción de los compuestos **1-4**

Compuesto	$\nu(\text{cm}^{-1})$:
1	3150-3070 (f, st, C-H _{Ar}), 2975-2833 (f, st, C-H), 1648 (bd, st, C=CH ₂), 1560 (f, st, C=N) 1450-1405 (m, st (γ), C=C), 1159 (m, st, N-C=N ⁺), 930 (m, st, C=C), 750 (dp δ (γ) C=C).
2	3125-3082 (f, st, C-H _{Ar}), 2975-2837 (f, st, C-H), 1665 (f, st, C=CH ₂), 1558 (f, st, C=C, C=N), 1448 (m, st (γ), C=C), 1156 (dm, st, N-C=N ⁺), 932 (bm, st, C=CH ₂), 752 (dp, δ (γ) C=C).
3	3131-3066 (f, st, C-H _{Ar}), 2975-2858 (f, st, C-H), 1643 (f, st, C=CH ₂), (f, st, C=C, C=N), 1433 (m, st (γ) C=C), 1153 (m, st, N-C=N ⁺), 930 (m, st, C=CH ₂), 750 (dp δ (γ) C=C).
4	3125-3082 (f, st, C-H _{Ar}), 2975-2837 (f, st, C-H), 1665 (f, st, C=CH ₂), 1558 (f, st, C=C, C=N), 1436, 1448 (m, st (γ), C=C), 1221 (bd, C-N), 1150 (dm, st, N-C=N ⁺), 932 (bm, st, C=CH ₂), 752 (dp, δ (γ) C=C).

I.4.7. Caracterización por RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos 1-4

Los espectros de RMN de ^1H en DMSO-d₆ a temperatura ambiente de los compuestos **1** a **4** se muestran en la figura 1.8. Se pueden observar todas las señales asociadas a los compuestos sintetizados. Para todas las sales **1** a **4** la señal simple del protón H² se encuentra a frecuencias altas en 9.28, 9.63, 9.57 y 9.72 ppm respectivamente, el δ del H² es similar en las cuatro sales, aunque ligeramente mayor para las sales *ortho* sustituidas (**2** y **4**). Para las cuatro sales, la señal del hidrógeno H² se desplaza a frecuencias más altas en comparación con las especies monosustituidas (**L1** y **L2**) con una $\Delta\delta$ de 2.05 ppm, debido a una desprotección electrónica sobre la posición 2 del anillo de imidazolio, lo que evidencia la formación de la sal y la acidez de este protón. Además, el análisis de los δ de H² indica que este hidrógeno es más ácido para los derivados de *ortho* xileno que para los de *para* xileno, específicamente el más ácido es el derivado de metilallilimidazolio (**4**) y el menos ácido el de allilimidazolio (**1**) en el siguiente orden y con $\Delta\delta = 0.09, 0.06, 0.29$ ppm entre los diferentes desplazamientos:

$$9.72 \text{ (4)} > 9.63 \text{ (2)} > 9.57 \text{ (3)} > 9.28 \text{ (1)}$$

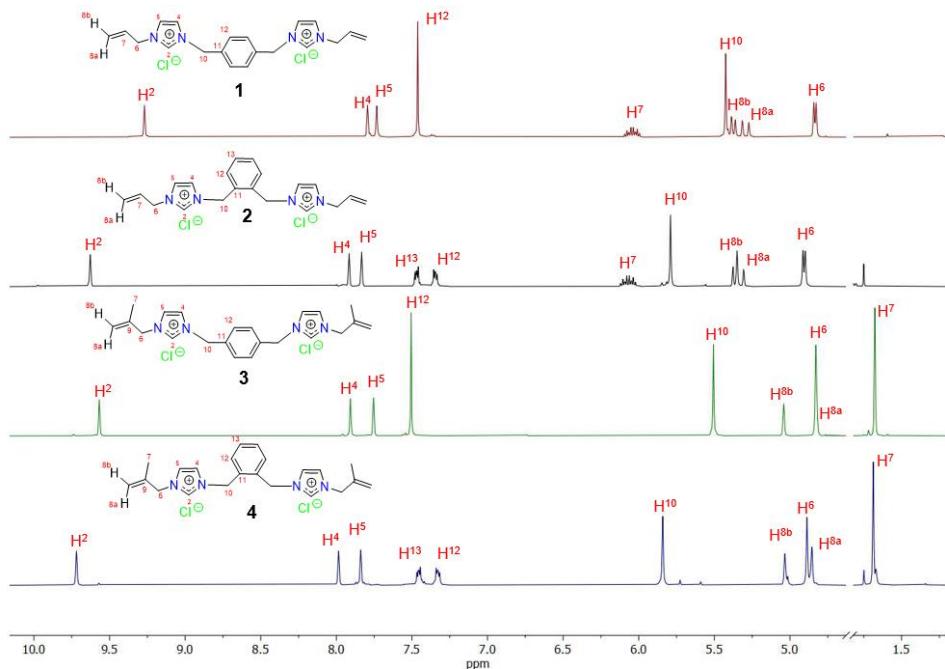


Figura 1.8. Espectros de RMN de ^1H (δ en ppm, t.a., DMSO-d₆) de **1** a **4**.

Tabla 1.4. Desplazamientos químicos selectos de RMN de ^1H en DMSO-d₆ a t. a. de **1** a **4**.

Comp.	¹ H δ(ppm)							
	H ²	H ⁴	H ⁵	H ⁷	H ^{8b}	H ^{8a}	H ¹²	H ¹³
1	9.28	7.80	7.74	6.04	5.37	5.29	7.46	-
2	9.63	7.92	7.84	6.06	5.38	5.31	7.34	7.47
3	9.57	7.90	7.75	1.68	5.04	4.83	7.51	-
4	9.72	7.99	7.84	1.69	5.03	4.85	7.33	7.46

Para todas las sales el δ de los protones H⁴ y H⁵ aparecen entre 7.99 y 7.84 ppm, el H⁴ es el que se encuentra a frecuencias mayores. Para las sales *para* sustituidas **1** y **3** la señal de los H¹² se observa como una señal simple en 7.46 y 7.51 ppm respectivamente, lo que indica la equivalencia química y magnética del protón y la señal de los hidrógenos metilénicos H¹⁰ aparecen en 5.43 y 5.51 ppm. Mientras que para **2** y **4** los δ de las señales múltiples para los H¹³ y H¹² se encuentran en 7.46 y 7.33 ppm respectivamente y en el δ de los H¹⁰ se encuentran frecuencias mayores en 5.78 y 5.84 ppm respecto de las sales **1** y **3**.

Para **1** y **2** las señales dobles de dobles de triple del protón H⁷ se observan en 6.04 y 6.06 ppm respectivamente. Para las sales **3** y **4** las señales simples del grupo -CH₂-, H⁶, se encuentran en desplazamientos similares en 4.82 y 4.89 ppm y las señales del grupo -CH₃, H⁷, se encuentran en 1.68 y 1.69 ppm respectivamente. Para todas las sales, los hidrógenos alquenílicos H⁸, tiene diferente ambiente químico, lo que permite observar dos señales diasterotópicas asignadas al H^{8a} y H^{8b}, el H^{8b} trans al carbono metilénico C⁶ se asignó a frecuencias mayores debido a que la constante de acoplamiento de H^{8b} con H⁷ es de 10 Hz valor que está en el rango de los acoplamientos *cis* y para H^{8a} la constante es de 17 Hz indicando un acoplamiento *trans* con H⁷.

En la figura 1.9 se muestran los espectros de RMN de ¹³C{¹H} de las cuatro sales **1** a **4**, obtenidos en DMSO-d₆ a temperatura ambiente. El número de señales observadas corresponde a las estructuras propuestas, y los desplazamientos químicos son similares a los ya reportados en la literatura para compuestos con estructura similar [38, 39]. Para llevar a cabo la asignación inequívoca fue necesario utilizar los experimentos en dos dimensiones HSQC y gHMBC. En la tabla 1.5 se muestran algunos desplazamientos, en

donde se aprecia que el δ del carbono C² se encuentra alrededor de 137 ppm para todas las sales, esto debido a la similitud estructural de los cuatro compuestos. Los carbonos con hibridación sp³ se encuentran a frecuencias bajas (por debajo de 60 ppm) para todos los compuestos, en especial C⁷ en las sales **3** y **4** con 19.9 y 19.7 ppm respectivamente. Para estas dos sales se mantiene el comportamiento observado para **L2** donde el C⁹ se encuentra a frecuencias más altas que C². En las sales de la serie *ortho* (**2** y **4**) las señales para los carbonos en el anillo de imidazol (C⁴ y C⁵) y en la serie *para* las señales para los carbonos aromáticos del espaciador (C¹² y C¹³) se encuentran traslapadas.

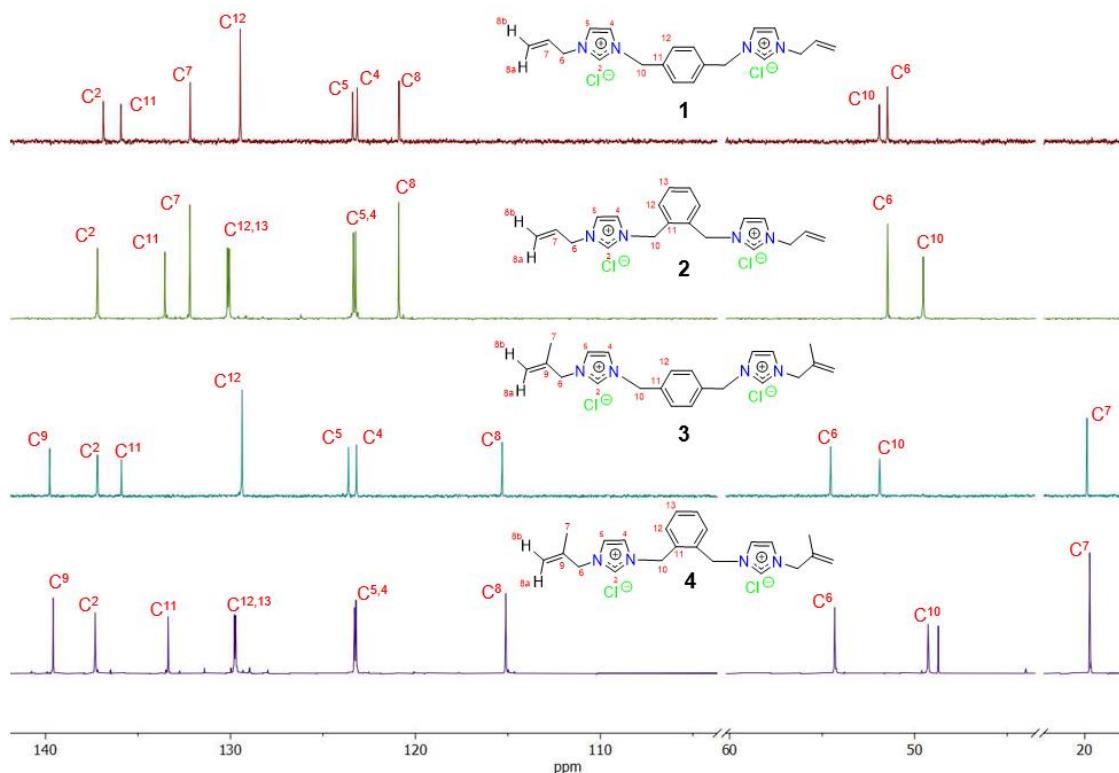


Figura 1.9. Espectro RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ en ppm, t.a., DMSO-d₆) de **1** a **4**.

Tabla 1.5. Desplazamientos químicos de importancia de RMN ^{13}C (DMSO-d₆) a t. a. de **1-4**

Compuesto	$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ d(ppm)							
	C^2	C^4	C^5	C^6	C^7	C^{10}	C^{11}	
1	136.9	123.1	123.4	51.5	132.2	51.9	135.9	
2	137.2	123.2	123.4	51.6	133.4	49.5	133.4	
3	137.1	123.2	123.6	54.5	19.9	51.9	135.9	
4	137.3	123.2	123.3	54.3	19.7	49.3	133.4	

En la figura 1.10 se muestra el espectro gHMBC del compuesto **3** obtenido a temperatura ambiente en DMSO-d₆, donde se pueden apreciar las correlaciones entre H¹⁰ y C⁴ la cual fue útil para asignar C⁴. La correlación entre H⁷ y C⁹ permitió asignar al C⁹. la correlación entre H⁷ y C⁶ permitió distinguir entre los carbonos C⁶ y C¹⁰, y las correlaciones entre H¹² con los carbonos C¹⁰ y C¹¹ permitieron la asignación inequívoca en la región de aromáticos.

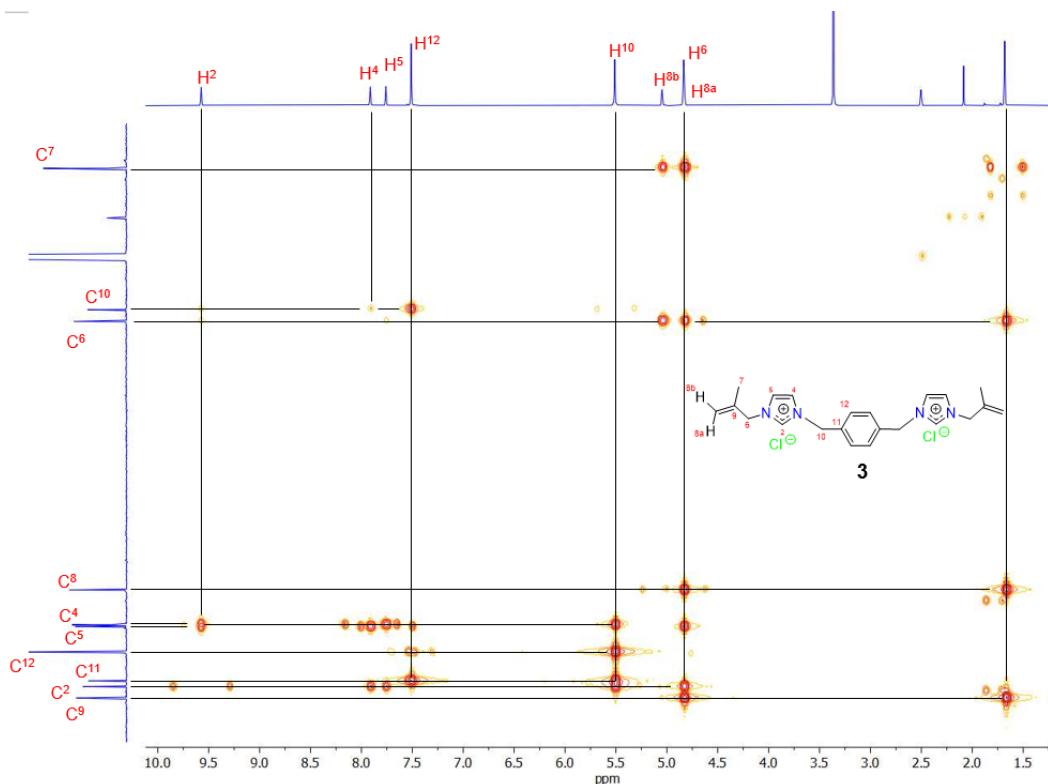


Figura 1.10. Espectro gHMBC (δ en ppm, t.a., DMSO-d₆) de **3**

I.4.8. Caracterización por DRX de monocristal de la sal {*p*-XiAlimo}Cl₂ (**1**).

Cristales de la sal **1** se obtuvieron por evaporación lenta de una mezcla de 15:1 THF:CH₃OH

a temperatura ambiente, y resultaron adecuados para realizar un estudio de DRX de monocrystal. El compuesto cristalizó en un sistema ortorrómbico con grupo espacial *Pca2₁* con un volumen de celda de 1959.10(7) Å³. La estructura corresponde a una especie dicatiónica estabilizada con dos iones cloruro, ver figura 1.11, lo que está de acuerdo con lo propuesto en solución. En la tabla 1.6 se muestran distancias y ángulos de enlace selectos de la estructura del compuesto. Se puede observar que las distancias de enlace N2-C1 de 1.330(3), N5-C1 de 1.331(3), C17-N18 de 1.330(8) y C17-N21 de 1.327(6) Å son muy similares lo que indica que la carga positiva está deslocalizada entre los tres átomos N2-C1-N5 y N18-C17-N21 en cada uno de los dos anillos de imidazol.

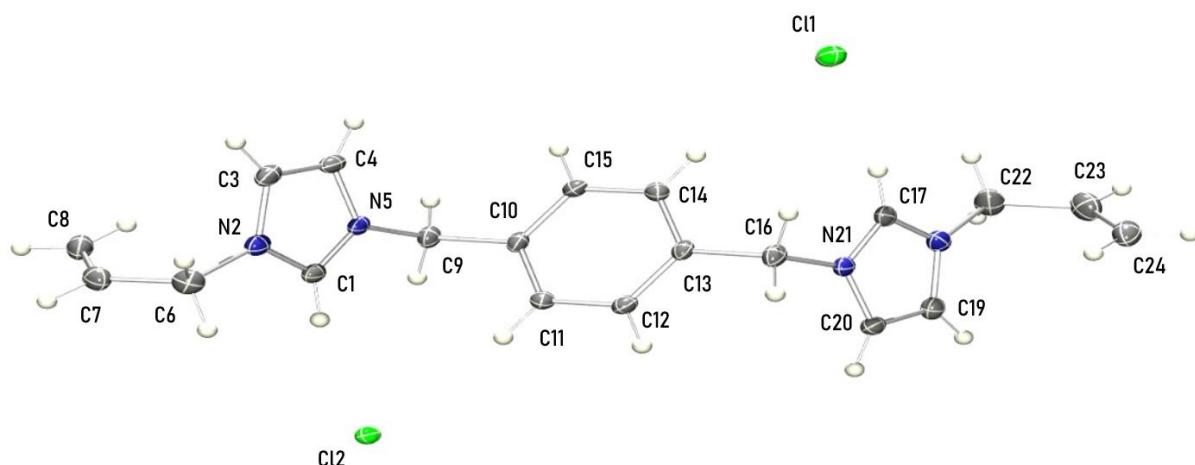


Figura 1.11. Diagrama ORTEP de la estructura del compuesto {p-XiAlmo}Cl₂ (**1**) con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 50 %.

En el empaquetamiento cristalino de la estructura se observan interacciones no-covalentes C-H···Cl, ya que los valores observados se encuentran con distancias menores a la suma de radios de van der Waals Cl–H (2.95 Å) y mayores a la suma de radios covalentes (1.33 Å). En la figura 1.12 se muestran las interacciones entre los aniones cloruro y los hidrógenos de tipo carbénico H1 y H17, con valores de Cl1···H1 (2.458 Å) y Cl2···H17 (2.443 Å), las cuales son las de menor distancia debido a la atracción electrostática de la carga positiva del catión hacia el ion cloruro. También se tienen interacciones de naturaleza intermolecular que dan cohesión al empaquetamiento cristalino de la molécula, entre las que se encuentran las interacciones entre los iones cloruro y los hidrógenos del anillo de *p*-xileno, H11, H12, H14 y H15: Cl1···H11 (2.841 Å), Cl1···H12 (2.867 Å), Cl2···H14 (2.891 Å) y Cl2···H15 (2.937 Å). Así

como las interacciones de los iones cloruro con el grupo metileno Cl1…H16B (2.827 Å) y Cl2…H9A (2.829 Å).

Tabla 1.6. Distancia y ángulos de enlace de importancia de la sal {*p*-XiAlImo}Cl₂ (**1**).

	Distancia de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)
N2-C1	1.330(3)	C3-N2-C6
N5-C1	1.331(3)	C1-N5-C4
N2-C6	1.465(3)	C1-N5-C9
N5-C9	1.474(3)	C4-N5-C9
C3-C4	1.357(3)	N2-C1-N5
C7-C8	1.312(3)	C11-C10-C9
C11-C12	1.387(3)	C15-C10-C9
C17-N21	1.327(6)	C17-N21-C20
N18-C19	1.375(6)	C17-N21-C16
N18-C22	1.463(7)	C20-N21-C16

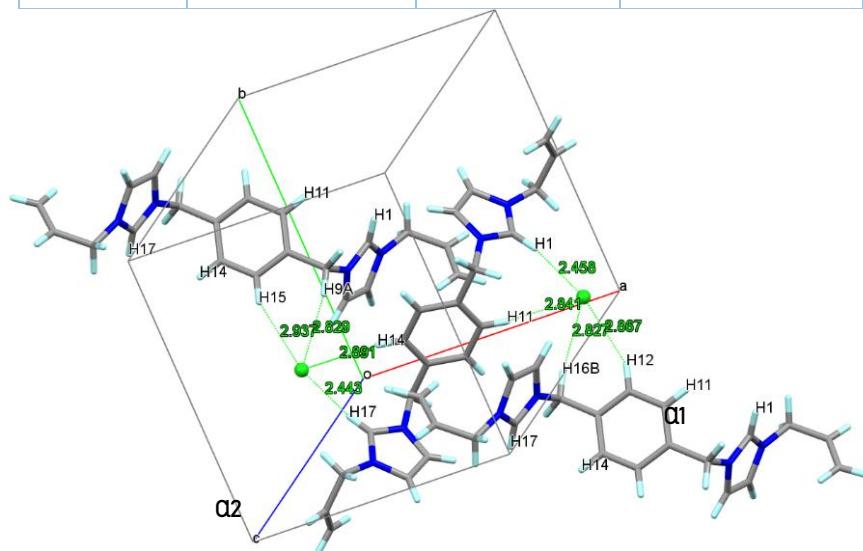


Figura 1.12. Interacciones intermoleculares Cl…H en la sal {*p*-XiAlImo}Cl₂ (**1**).

Por otro lado, la figura 1.13 muestra el plano formado a lo largo de los ejes cristalográficos *bc*, en donde se puede apreciar que el espaciador se encuentra formando una especie de escalera en un plano paralelo a *bc*, los anillos de imidazol se encuentran alternados y casi perpendiculares al plano del espaciador con ángulos de torsión C4-N5-C9-C10 de 85.82° y

C13-C16-N21-C17 de -87.70° respectivamente. La región entre las especies dicatiónicas está ocupada por contraiones cloruro brindando rigidez a la estructura y contribuyendo al empaquetamiento cristalino. Los resultados del análisis de la estructura reflejan la ausencia de apilamiento π - π .

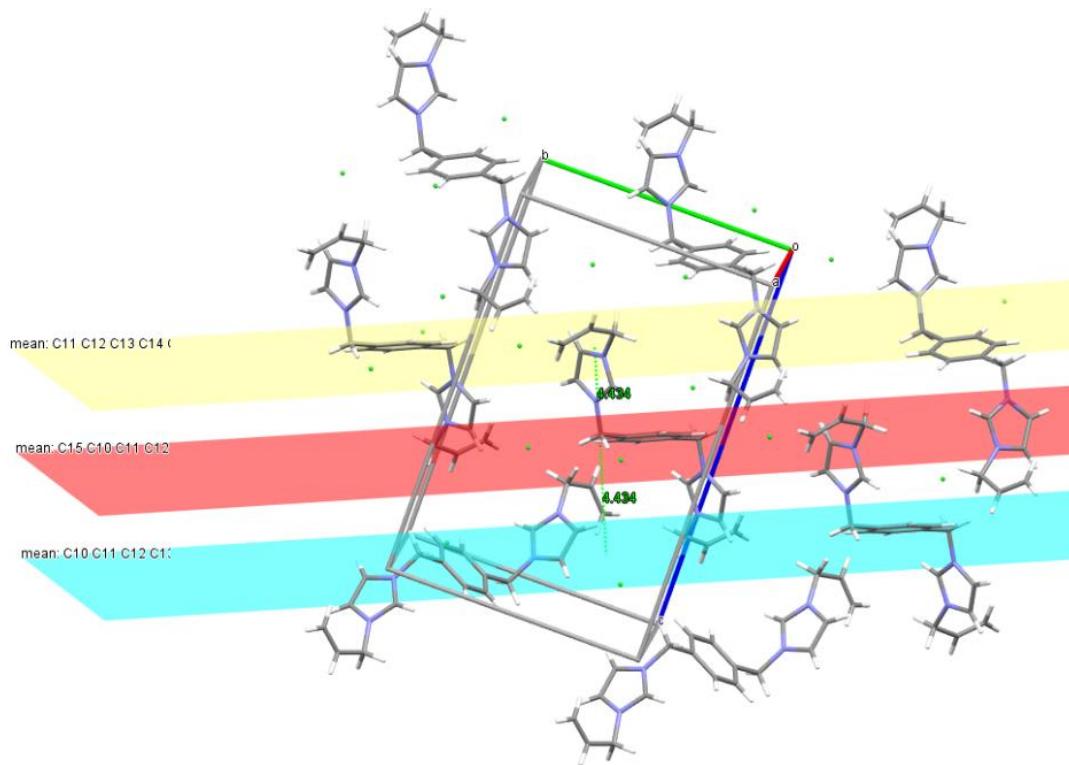


Figura 1.13. Empaquetamiento cristalino visto desde el plano *bc* de $\{p\text{-XiAlimo}\}\text{Cl}_2$ (**1**).

I.4.9. Caracterización por DRX de monocristal de la sal $\{p\text{-XiMeAlimo}\}\text{Cl}_2$ (**3**).

Los cristales del compuesto $\{p\text{-XiMeAlimo}\}\text{Cl}_2$ (**3**) se obtuvieron por evaporación lenta de una mezcla de 15:1 THF:CH₃OH a temperatura ambiente. La sal cristalizó en un sistema monoclínico, grupo espacial P21/c, con volumen de celda de 1117.94(10) Å³. La unidad asimétrica está constituida por media molécula de la sal, un ion cloruro y una molécula de agua de cristalización. La estructura corresponde a una sal dicatiónica estabilizada con dos iones cloruro como muestra la figura 1.14. En la tabla 1.7 se reportan distancias y ángulos de importancia en la estructura cristalina del compuesto. Las distancias de enlace N2-C1 de 1.334(17) y N5-C1 de 1.331(17) evidenciaron que la carga positiva está deslocalizada entre los tres átomos N2-C1-N5.

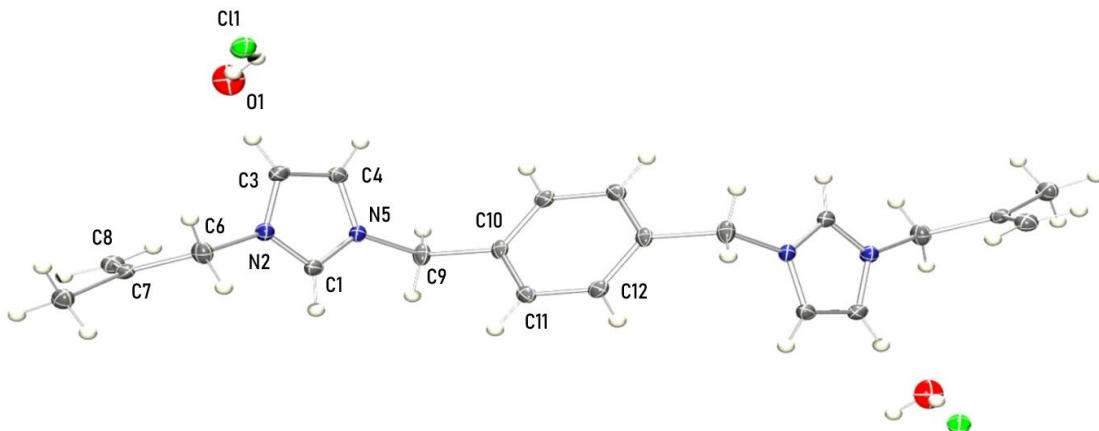


Figura 1.14. Diagrama ORTEP de la estructura del compuesto $\{p\text{-XiMeAllmo}\}\text{Cl}_2$ (3) con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 50 %.

Tabla 1.7. Distancia y ángulos de enlace de importancia de la sal $\{p\text{-XiMeAllmo}\}\text{Cl}_2$ (3).

Distancia de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
N2-C1	1.334(17)	C3-N2-C6	125.88(11)
N5-C1	1.331(17)	C1-N5-C4	109.29(11)
N2-C6	1.465(16)	C1-N5-C9	125.00(11)
N5-C9	1.478(16)	C4-N5-C9	125.46(11)
C3-C4	1.353(18)	N2-C1-N5	107.98(11)
C7-C8	1.327(19)	C6-C7-C8	123.45(12)
C11-C12	1.391(18)	C11-C10-C9	120.02(12)

En el empaquetamiento cristalino se observan interacciones no-covalentes C-H...Cl, ya que los valores observados tienen distancias menores a la suma de radios de van der Waals Cl---H (2.95 Å) y mayores a la suma de radios covalentes (1.33 Å). En el caso de $\{p\text{-XiMeAllmo}\}\text{Cl}_2$ (3) la interacción Cl1---H1 tiene una distancia de 2.604 Å, la cual es mayor en comparación con la sal 1, ver figura 1.15. Lo anterior está relacionado con la interacción de los iones cloruro con los hidrógenos del agua de cristalización Cl1---H1B (2.217 Å), la cual es de es más fuerte en comparación con las interacciones de los cloruros con hidrógenos de la parte orgánica de sal. Estas interacciones son las responsables del empaquetamiento cristalino de la sal.

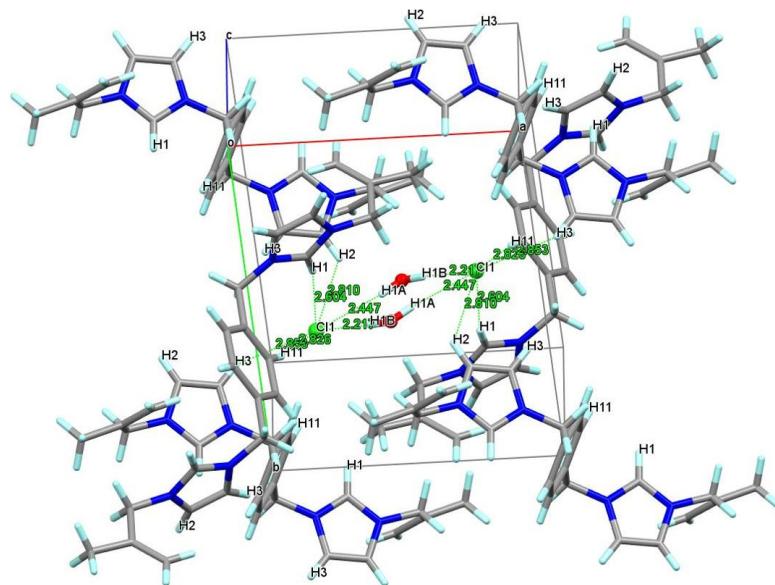


Figura 1.15. Empaquetamiento cristalino de $\{p\text{-XiMeAlMoCl}_2\}$ (3).

I.4.10. Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS) de las sales $\{p\text{-XiAlMo}\text{Cl}_2$ (1).y $\{p\text{-XiMeAlMo}\text{Cl}_2$ (3).

Los experimentos ESI-HRMS son consistentes con las fórmulas moleculares propuestas para los compuestos **1** y **2**. En el espectro ESI de **1** en metanol se observó el pico del ión molecular con la pérdida de un solo átomo de cloro, $[\text{M-Cl}]^+$, en m/z 355.16772 correspondiente a la composición elemental $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_4$ (m/z teórica: 355.16840, ppm: -1.93), ver figura 1.16. Para la sal **2**, bajo las mismas condiciones, se observó también el pico del ión molecular con la pérdida de solamente un átomo de cloro, $[\text{M-Cl}]^+$, en m/z 383.19996 correspondiente a la composición elemental $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_4$ (m/z teórica: 383.19970, ppm: +0.66) como muestra la figura 1.17.

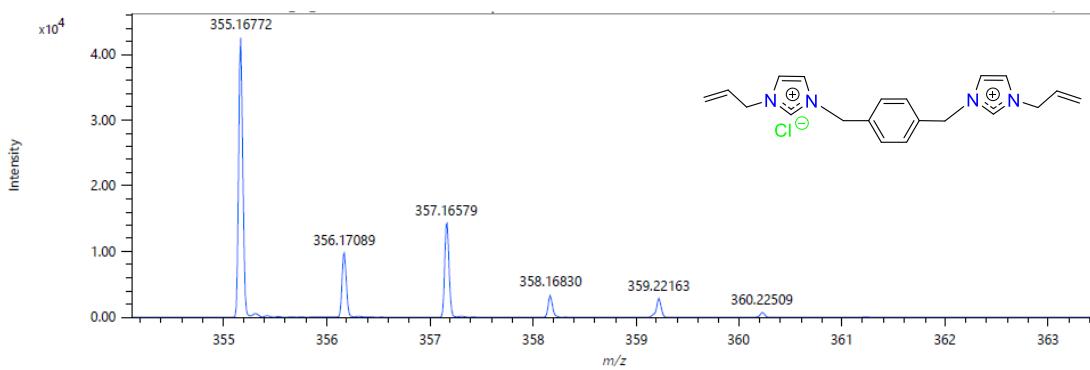


Figura 1.16. Espectro de masas de alta resolución de $\{p\text{-XiAlMoCl}_2\}$ (1).

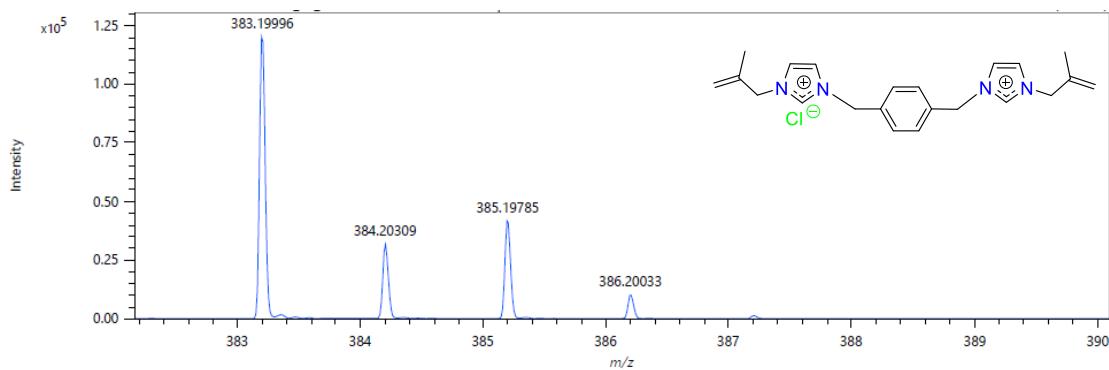
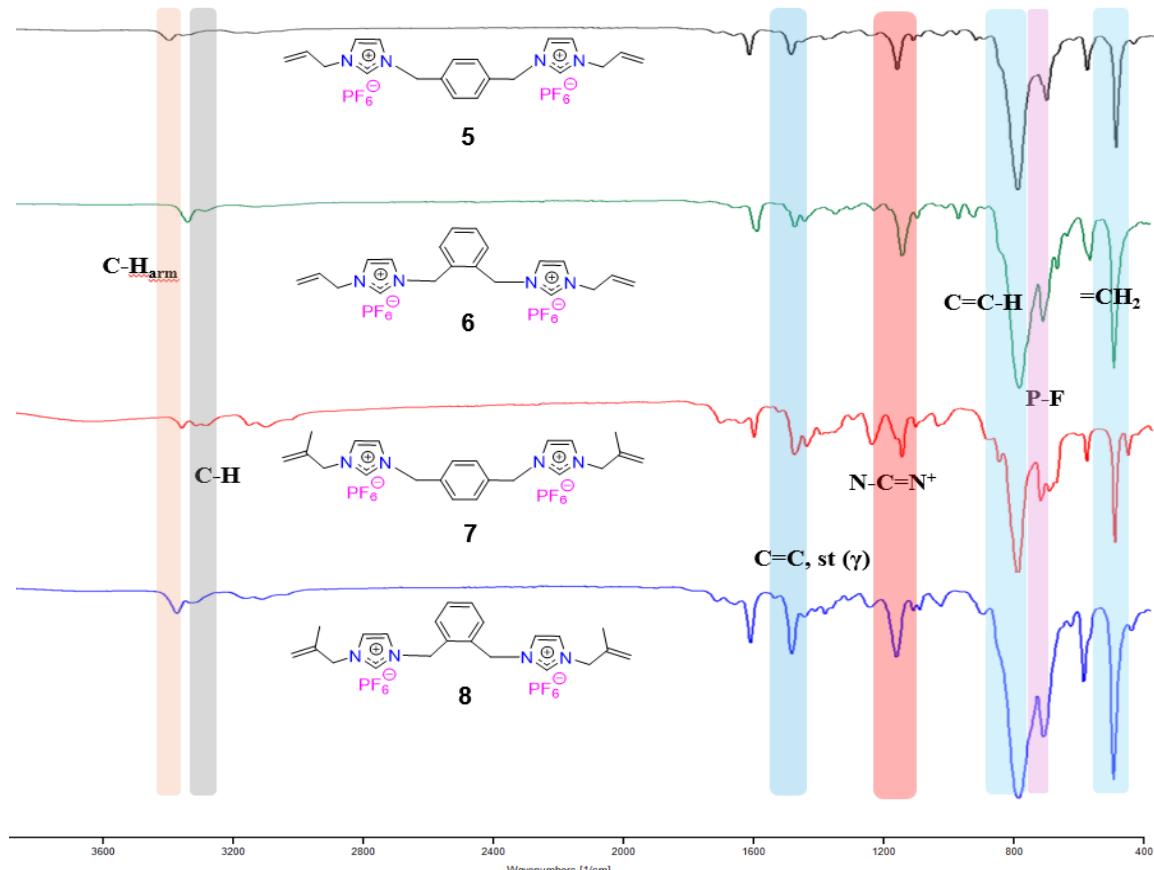


Figura 1.17. Espectro de masas de alta resolución de $\{\text{p-XiMeAlImoCl}_2\}$ (3).

I.4.10. Caracterización por espectroscopía IR de los compuestos 5-8

En los espectros IR de las sales **5** a **8** que contienen como contraiones PF_6^- figura 1.18, es posible observar los grupos funcionales presentes en los compuestos. Las bandas de vibración correspondientes al C-H_{ar} se observan en el intervalo de 3166-3080 cm^{-1} , así como las correspondientes a la vibración del C-H_{alfa} en el rango de 2971-2840 cm^{-1} . Las bandas del anillo de imidazol C=C se encuentran alrededor de 1555 cm^{-1} . La banda característica asociada al fragmento de imidazolio N-C=N⁺ se encuentran entre 1156 y 1159 cm^{-1} para todos los compuestos, ver tabla 1.7, indicativo de la deslocalización de la carga, esta banda es característica de las sales de imidazolio por lo que constituye una evidencia de que el intercambio de anión no produjo cambios estructurales en el dicatión imidazolio. También se puede observar una banda intensa entre 831 y 820 cm^{-1} asociada al grupo PF_6^- , indicando que sí se llevó a cabo el intercambio de contracción.

**Figura 1.18.** Espectros IR de las sales dicatiónicas **5 a 8**.**Tabla 1.7.** Principales bandas de vibración de los compuestos **5-8**

Compuesto	$\nu(\text{cm}^{-1})$:
1	3158-3081 (f, st, C-H _{Ar}), 2972-2857 (f, st, C-H), 1656 (bd, st, C=CH ₂), 1447 (m, st (γ), C=C), 1157 (m, st, N-C=N+), 829 (f, δ (γ) C=C), 747 (f, st, P-F), 555 (f, δ (γ), =CH ₂ vinílico)
2	3160-3080 (f, st, C-H _{Ar}), 2973-2859 (f, st, C-H), 1657 (bd, st, C=CH ₂), 1450 (m, st (γ), C=C), 1154 (m, st, N-C=N+), 826 (f, δ (γ) C=C), 752 (f, st, P-F), 556 (f, δ (γ), =CH ₂ vinílico)
3	3161-3080 (f, st, C-H _{Ar}), 2974-2855 (f, st, C-H), 1656 (bd, st, C=CH ₂), 1447 (m, st (γ), C=C), 1157 (m, st, N-C=N+), 822 (f, δ (γ) C=C), 750 (f, st, P-F), 554 (f, δ (γ), =CH ₂ vinílico)
4	3163-3085 (f, st, C-H _{Ar}), 2984-2855 (f, st, C-H), 1658 (bd, st, C=CH ₂), 1447 (m, st (γ), C=C), 1159 (m, st, N-C=N+), 825 (f, δ (γ) C=C), 747 (f, st, P-F) 554 (f, δ (γ), =CH ₂ vinílico)

I.4.11. Caracterización por RMN de ^1H y de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos 5-8

Los compuestos fueron caracterizados por RMN de ^1H , ^{19}F y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$; en la figura 1.19 se muestran los espectros de RMN de ^1H de las sales 5 a 8 y en la tabla 1.7 se muestran los desplazamientos químicos para el protón H^2 de las ocho sales obtenidas. Se puede observar que existe un ligero desplazamiento a frecuencia más bajas para el caso de las especies con anión hexafluorofosfato, fenómeno que puede estar relacionado al mayor volumen y riqueza electrónica de este anión en comparación con el cloruro, y por lo tanto refleja una menor acidez en el protón de tipo carbénico. También se puede observar que las $\Delta\delta$ entre los dos diferentes tipos de aniones son mayores para los compuestos 4:8 ($\Delta\delta=0.51$ ppm) y 2:6 ($\Delta\delta=0.46$ ppm) asociados al espaciador *o*-xileno respecto de los asociados al espaciador *p*-xileno, en el siguiente orden:

$$9.30 \text{ (7)} > 9.28 \text{ (5)} > 9.21 \text{ (8)} > 9.17 \text{ (6)}$$

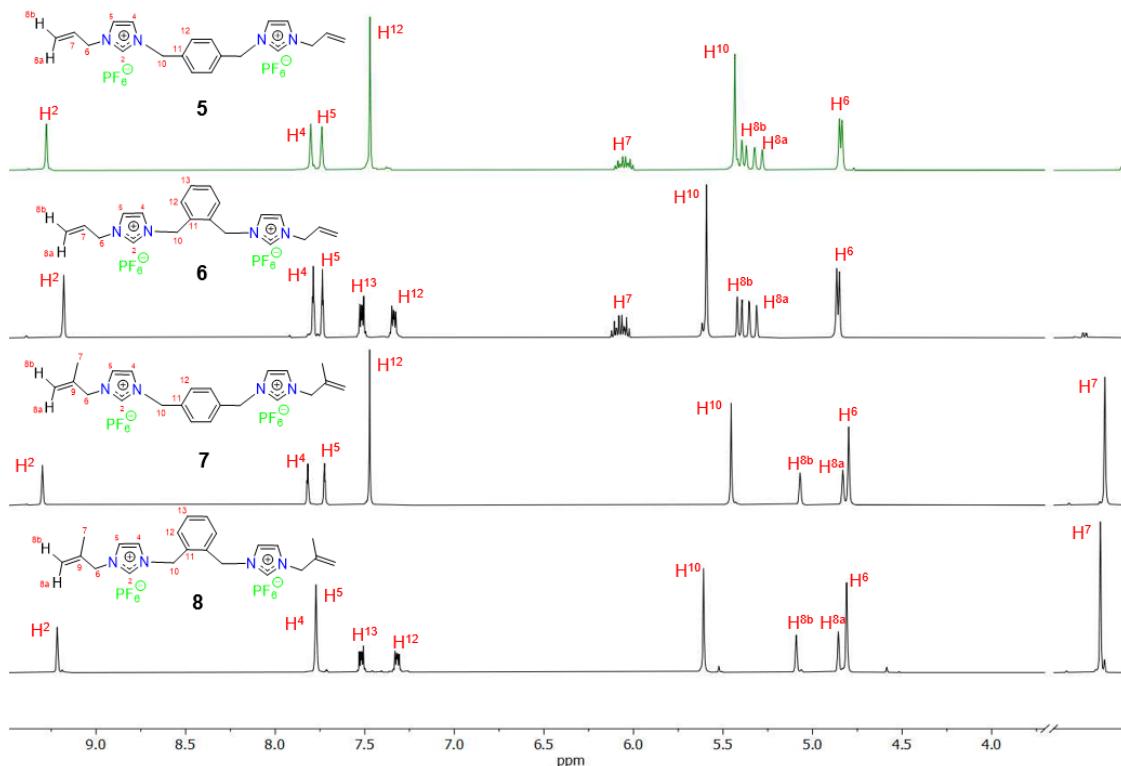
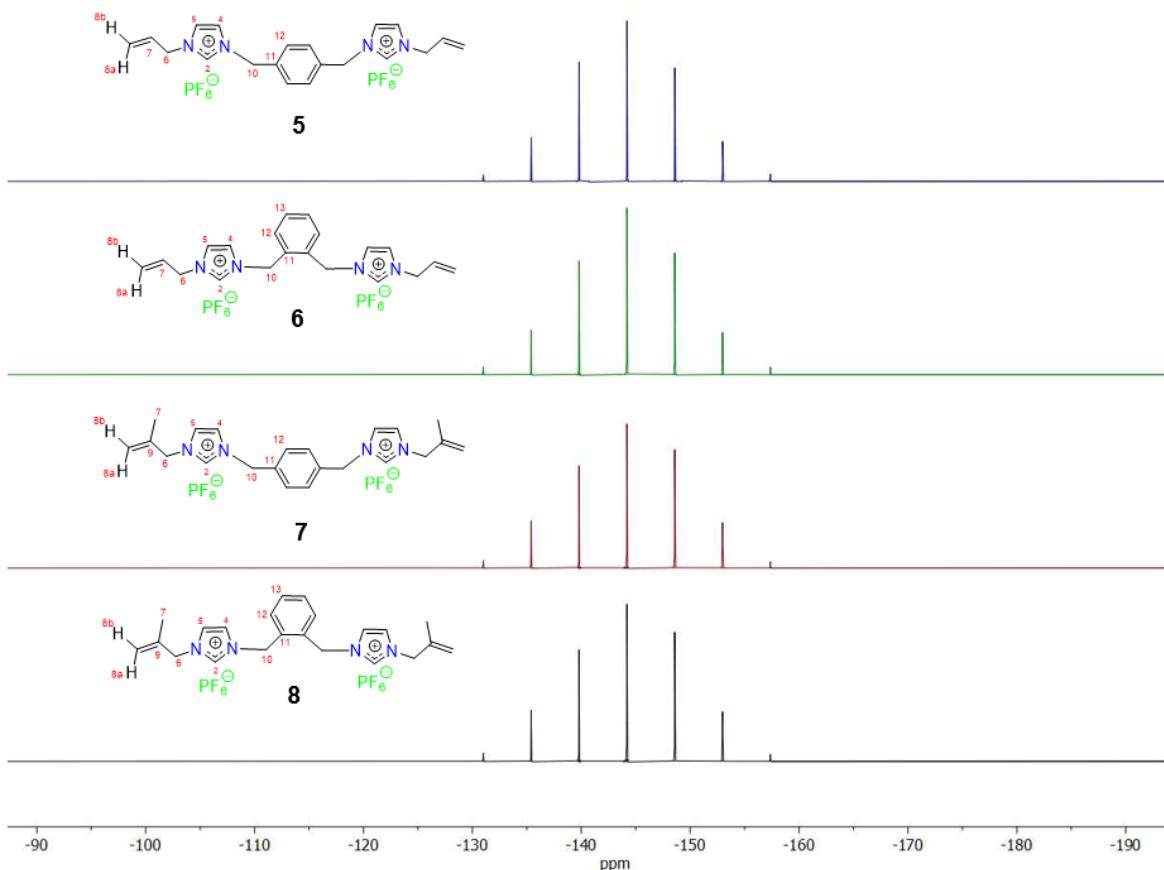


Figura 1.19. Espectros de RMN de ^1H (δ en ppm, t.a., DMSO-d_6) de 5 a 8.

Tabla 1.7. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H del H² para **1-8** en DMSO-d₆ a t. a.

Contraíon	$^1\text{H} \delta(\text{ppm})$							
	Compuestos							
1	5	2	6	3	7	4	8	
Cl ⁻	9.65		9.63		9.57		9.72	
PF ₆ ⁻		9.28		9.17		9.30		9.21
$\Delta\delta$	0.37		0.46		0.27		0.51	

Los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para los compuestos **5** a **8** se muestran en la figura 1.20, en donde se observa para cada uno de ellos una señal séptuple [-145.3 (**5**), -144.0 (**6**), -144.3 (**7**) y -144.2 (**8**) ppm] que corresponde al acoplamiento del fósforo con los seis átomos de flúor en el anión hexafluorofosfato.

**Figura 1.20.** Espectros de RMN de ^{31}P (δ en ppm, t.a., DMSO-d₆) de **5** a **8**.

I.5. Conclusiones

- Se realizó la síntesis de las especies 1-alilimidazol (**L1**) y 1-(2-metilalil)imidazol (**L2**) con buenos rendimientos del 80% y el 77 %.
- Se sintetizaron las sales dicatiónicas **1** a **4** a partir de **L1**, **L2** y del espaciador correspondiente, con excelentes rendimientos de 95 % y 96 % respectivamente, lo que indica la obtención de una buena metodología para la síntesis de las sales **1** a **4**.
- Se obtuvieron las sales **5** a **8** por reacción de KPF₆ con las sales **1** a **4** con rendimientos moderados, los mejores resultados los muestran **6** y **8** con 73% y 72% respectivamente, lo que sugiere una mayor reactividad de los compuestos de la serie orto.
- Se realizó la síntesis alternativa de las sales **1** a **4** a partir de las especies monosustituidas **L3** y **L4** pero los resultados son inferiores en comparación con la síntesis partiendo de **L1** y **L2**
- Se obtuvo la estructura por DRX de un monocristal de la sal **1**, lo cual permitió corroborar la estructura de este compuesto en estado sólido e indica que mantiene el mismo comportamiento en solución. La carga positiva de los anillos de imidazolio se encuentra deslocalizada, de acuerdo con las distancias carbono-nitrógeno.
- Mediante los espectros IR fue posible confirmar y apoyar las transformaciones químicas llevadas a cabo en cada una de las etapas de síntesis, usando como referencia la presencia de las bandas asociadas al enlace C=N⁺ (1155 cm⁻¹) al formar las sales.

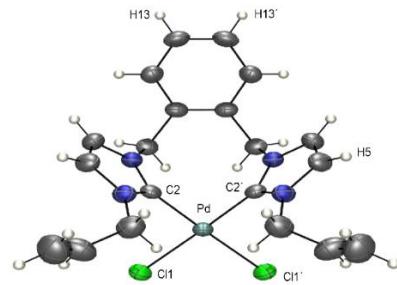
I.6. Referencias

1. Priyanka, V., et al., *Synergistic interaction and antibacterial properties of surface-active mono-and di-cationic ionic liquids with ciproflo-Xacin*. Journal of Molecular Liquids, 2024. **399**: p. 124359.
2. Boiani, M. and M. Gonzalez, *Imidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic agents*. Mini reviews in medicinal chemistry, 2005. **5**(4): p. 409-424.
3. Luca, L.D., *Naturally occurring and synthetic imidazoles: Their chemistry and their biological activities*. Current medicinal chemistry, 2006. **13**(1): p. 1-23.
4. Pernak, J., K. Sobaszkiewicz, and I. Mirska, *Anti-microbial activities of ionic liquids*. Green Chemistry, 2003. **5**(1): p. 52-56.
5. Demberelnyamba, D., et al., *Synthesis and antimicrobial properties of imidazolium and pyrrolidinonium salts*. Bioorganic & medicinal chemistry, 2004. **12**(5): p. 853-857.
6. Pernak, J., I. Goc, and I. Mirska, *Anti-microbial activities of protic ionic liquids with lactate anion*. Green Chemistry, 2004. **6**(7): p. 323-329.
7. Mottais, A., et al., *Antibacterial and transfection activities of nebulized formulations incorporating long n-alkyl chain silver N-heterocyclic carbene complexes*. International Journal of Pharmaceutics, 2019. **567**: p. 118500.
8. Nolan, S.P., *N-Heterocyclic carbenes in synthesis*. 2006: John Wiley & Sons.
9. Arduengo III, A.J., *Preparation of 1, 3-disubstituted imidazolium salts*. 1991, Google Patents.
10. De Fremont, P., N. Marion, and S.P. Nolan, *Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry*. Coordination Chemistry Reviews, 2009. **253**(7-8): p. 862-892.
11. Bautista, L.D.E.P., S.A.C. Llamas, and M.S.G. Castillo, *Síntesis de complejos de oro (I) con ligantes carbeno N-heterocíclicos derivados de glucosamina*.
12. Awad, W.H., et al., *Thermal degradation studies of alkyl-imidazolium salts and their application in nanocomposites*. Thermochimica Acta, 2004. **409**(1): p. 3-11.

13. Glorius, F., *N-Heterocyclic Carbenes in Catalysis—An Introduction*, in *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, F. Glorius, Editor. 2007, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-20.
14. Yiğit, M., et al., *Phthalimide-tethered imidazolium salts: Synthesis, characterization, enzyme inhibitory properties, and in silico studies*. Archiv der Pharmazie, 2022. **355**(12): p. 2200348.
15. Rojo-Gómez, E.G., et al., *Synthesis, structural characterization, and antibacterial activity of alkenyl functionalized imidazolium N-heterocyclic silver (I) and gold (I) carbene complexes*. Inorganica Chimica Acta, 2023. **555**: p. 121557.
16. Zhang, Y. and J.Y.G. Chan, *Sustainable chemistry: imidazolium salts in biomass conversion and CO₂ fixation*. Energy & Environmental Science, 2010. **3**(4): p. 408-417.
17. Demir, D. and D. Aksu, *Air stable N-heterocyclic carbene silver complexes: synthesis, characterization, and antibacterial activity*. Journal of Coordination Chemistry, 2023. **76**(11-12): p. 1497-1506.
18. Khakiani, B.A., et al., *Synthesis, characterization, and physicochemical properties of three new nanostructured benzimidazole-based dicationic Brønsted acidic molten salts and comparison of their catalytic and antibacterial activities*. Journal of Molecular Liquids, 2021. **342**: p. 117104.
19. Haque, R.A., et al., *Silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes of bis-imidazol-2-ylidene having different aromatic-spacers: synthesis, crystal structure, and in vitro antimicrobial and anticancer studies*. Applied Organometallic Chemistry, 2013. **27**(8): p. 465-473.
20. Zhao, D., et al., *Synthesis, characterization, and properties of imidazole dicationic ionic liquids and their application in esterification*. Chemical engineering journal, 2013. **221**: p. 99-104.
21. Reddy, M.V., et al., *Polyethylene glycol methacrylate-grafted dicationic imidazolium-based ionic liquid: Heterogeneous catalyst for the synthesis of aryl-benzo [4, 5]*

- imidazo [1, 2-a] pyrimidine amines under solvent-free conditions.* Tetrahedron, 2017. **73**(35): p. 5289-5296.
22. Gardiner, M.G., et al., *Dicationic chelating N-heterocyclic carbene complexes of palladium: new catalysts for the copolymerisation of C₂H₄ and CO.* Journal of organometallic chemistry, 1999. **572**(2): p. 239-247.
23. Chang, J.-C., et al., *Synthesis and properties of new (μ -o-Xo) bis [trichloroferrate (III)] dianion salts incorporated with dicationic moiety.* Polyhedron, 2010. **29**(15): p. 2976-2984.
24. Haque, R.A., et al., *Synthesis, crystal structures, in vitro anticancer, and in vivo acute oral toxicity studies of bis-imidazolium/benzimidazolium salts and respective dinuclear Ag (I)-N-heterocyclic carbene complexes.* Journal of Coordination Chemistry, 2013. **66**(18): p. 3211-3228.
25. Haque, R.A., S.F. Nasri, and M.A. Iqbal, *A new dinuclear Ag (I)-N-heterocyclic carbene complex derived from para-xylyl linked bis-imidazolium salt: synthesis, crystal structure, and in vitro anticancer studies.* Journal of Coordination Chemistry, 2013. **66**(15): p. 2679-2692.
26. Khe, J.M., et al., *Synthesis, characterisation and biological evaluation of novel bisimidazolium mononuclear and dinuclear silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes with long N-alkyl chains.* Journal of Organometallic Chemistry, 2024: p. 123076.
27. Seybold, P.G., M. May, and U.A. Bagal, *Molecular structure: Property relationships.* Journal of Chemical Education, 1987. **64**(7): p. 575.
28. McCoubrey, J. and A. Ubbelohde, *The configuration of flexible organic molecules.* Quarterly Reviews, Chemical Society, 1951. **5**(4): p. 364-389.
29. Trivedi, M., et al., *Silver (I) and palladium (II) complexes of new pentamethylene-functionalized bis-imidazolium dication ligands and its application in Heck and Suzuki-Miyaura coupling reaction.* Inorganica Chimica Acta, 2016. **449**: p. 1-8.
30. Riduan, S.N. and Y. Zhang, *Imidazolium salts and their polymeric materials for biological applications.* Chemical Society Reviews, 2013. **42**(23): p. 9055-9070.

31. Cui, B., et al., *Imidazole alkaloids from lepidium meyenii*. Journal of natural products, 2003. **66**(8): p. 1101-1103.
32. Hahn, F.E., *Heterocyclic carbenes*. Angewandte Chemie International Edition, 2006. **45**(9): p. 1348-1352.
33. Hahn, F.E. and M.C. Jahnke, *Heterocyclic carbenes: synthesis and coordination chemistry*. Angewandte Chemie International Edition, 2008. **47**(17): p. 3122-3172.
34. Benhamou, L., et al., *Synthetic routes to N-heterocyclic carbene precursors*. Chemical reviews, 2011. **111**(4): p. 2705-2733.
35. Bourissou, D., et al., *Stable carbenes*. Chemical Reviews, 2000. **100**(1): p. 39-92.
36. Díez-González, S. and S.P. Nolan, *Stereoelectronic parameters associated with N-heterocyclic carbene (NHC) ligands: A quest for understanding*. Coordination chemistry reviews, 2007. **251**(5-6): p. 874-883.
37. Xie, J. and W.L. Hase, *Rethinking the S_N2 reaction*. Science, 2016. **352**(6281): p. 32-33.
38. Malan, F.P., et al., *Tandem transfer hydrogenation–epoxidation of ketone substrates catalysed by alkene-tethered Ru (ii)–NHC complexes*. New Journal of Chemistry, 2019. **43**(22): p. 8472-8481.
39. Lin, S.-T., et al., *Nuclear magnetic resonance spectroscopic study on ionic liquids of 1-alkyl-3-methylimidazolium salts*. Tetrahedron, 2004. **60**(42): p. 9441-9446.



Capítulo II:

Síntesis de carbenos \mathcal{NHC}

de $\mathcal{A}g(I)$, $\mathcal{A}u(I)$ y $\mathcal{P}d(II)$

CAPÍTULO II. Síntesis de carbenos NHC de Ag(I), Au(I) y Pd(II)

II.1. Introducción

Los carbenos son compuestos neutros en los que al menos un átomo de carbono tiene seis electrones en su capa de valencia [1]. El carbono está unido covalentemente a dos grupos y posee dos electrones libres que pueden tener espín apareado (estado singulete) o espín desapareado (estado triplete) [2-4], ver figura 1. Esta característica estructural los hace especies transitorias muy reactivas, pero bajo condiciones adecuadas pueden aislarse y caracterizarse como compuestos estables [5, 6].

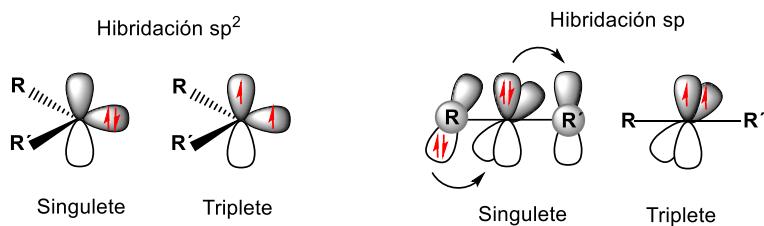


Figura 2.1. Estructura electrónica de los carbenos según hibridación y multiplicidad.

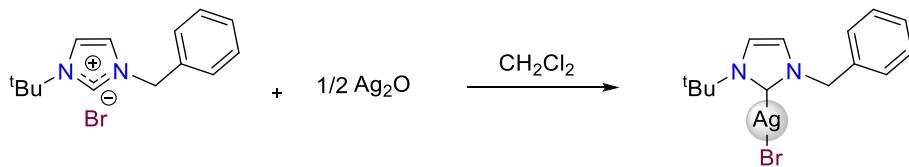
Los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) son especies cíclicas en las que el átomo de tipo carbénico se encuentra en posición α respecto a uno o más átomos de nitrógeno [7]; estos son ligantes atractivos al ser excelentes donadores σ , débiles aceptores π y estables al aire y la humedad [8-10].

Los complejos carbénicos *N*-heterocíclicos derivados de metales de transición como Ag(I), Au(I) o Pd(II) se han estudiado en los últimos años, debido a que son especies con potencial aplicación en el campo de la luminiscencia, los cristales líquidos, la química supramolecular [11, 12] la catálisis homogénea y en metalofarmacéutica [13-15]. Esta última es un área de oportunidad ya que se ha observado que existe un incremento en la resistencia de patógenos hacia los tratamientos convencionales con antibióticos [16, 17]; en este sentido los carbenos NHC de metales de transición han mostrado ser una alternativa viable a utilizar, pues se ha comprobado su eficacia frente a diferentes cepas patógenas.

II.2. Antecedentes

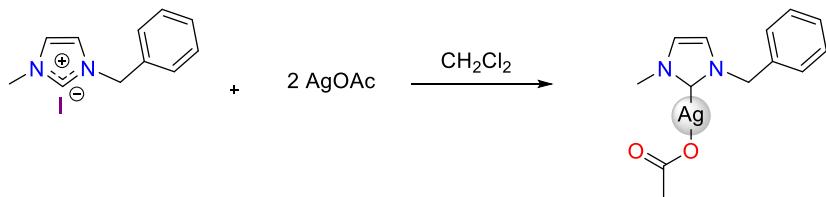
II.2.1. Síntesis directa de carbenos de plata(I)

Los primeros intentos por sintetizar carbenos metálicos con ligantes NHC se basaron en la obtención del carbeno libre para luego hacerlo reaccionar con el metal, esta metodología tenía los inconvenientes de la etapa purificación del carbeno y el uso de una atmósfera inerte, pues al ser especies muy reactivas se protonan con mucha facilidad [18]. Por esta razón se buscaron alternativas en la que se formara el carbeno metálico *in situ*. En el esquema 2.1 se muestra un ejemplo de obtención de un carbeno de plata por la reacción directa de la sal de imidazolio con óxido de plata, el cual actúa como base y fuente del metal simultáneamente. Se utilizó diclorometano como disolvente y agitación por 4 horas a temperatura ambiente [19]. En este tipo de síntesis es muy importante proteger de la luz la mezcla de reacción.



Esquema 2.1. Esquema de síntesis de un carbeno de plata(I) usando óxido de plata.

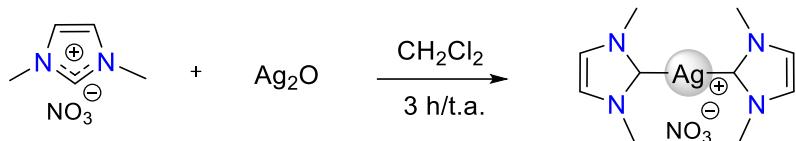
En otra metodología se utiliza acetato de plata como se muestra en el esquema 2.2. y el uso de diclorometano como disolvente con tiempos de reacción de 24 horas a temperatura ambiente. En este tipo de síntesis es común la formación del halogenuro de plata correspondiente por lo que se recomienda usar dos equivalentes del acetato de plata [20].



Esquema 2.2. Esquema de síntesis de un carbeno de plata(I) usando acetato de plata.

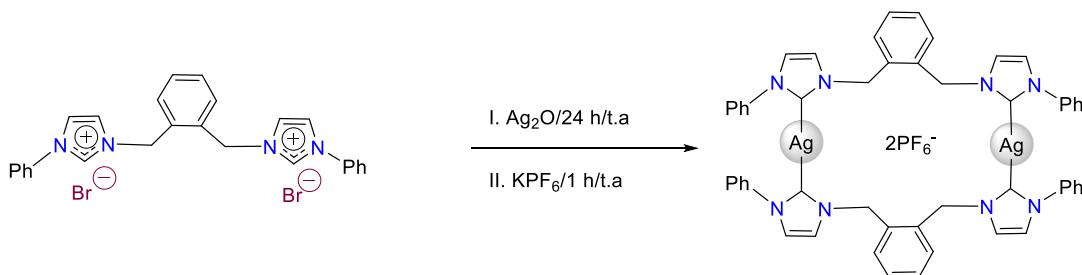
En la formación de complejos metálicos es posible la obtención de especies biscarbénicas, para este fin se usan contraiones grandes (nitrato o hexafluorofosfato) en las sales de

imidazolio, los cuales no pueden entrar a la esfera de coordinación del metal. En el esquema 2.3 se muestra la reacción de una sal de nitrato imidazolio con óxido de plata [21].



Esquema 2.3. Esquema de síntesis de un biscarberno de plata

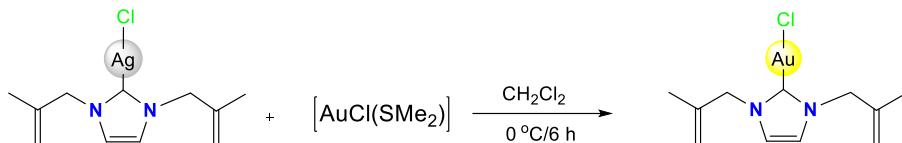
También existen reportes de síntesis de carbonos de plata a partir de sales dicatiónicas de imidazolio como se observa en el esquema 2.4. La reacción se lleva a cabo mezclando la sal con Ag_2O en metanol, a temperatura ambiente durante la noche para la posterior adición de hexafluorofosfato de potasio.



Esquema 2.4. Esquema de síntesis de un biscarberno obtenido a partir de sal dicatiónica de imidazolio.

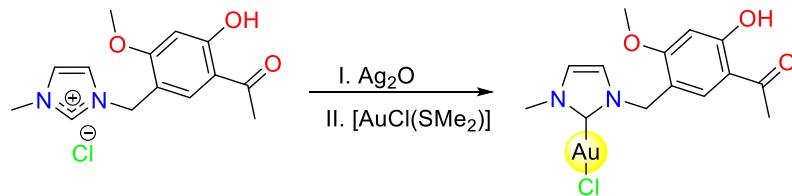
II.2.2. Síntesis de sales de carbonos de oro(I)

Unas de las maneras de obtener carbonos de oro(I) es por la reacción de transmetalación a partir de un carbeno de plata y el complejo de oro $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$. La síntesis se realiza a baja temperatura (0°C) y agitación de 4 a 6 horas en diclorometano como muestra el esquema 2.5 [22-24].



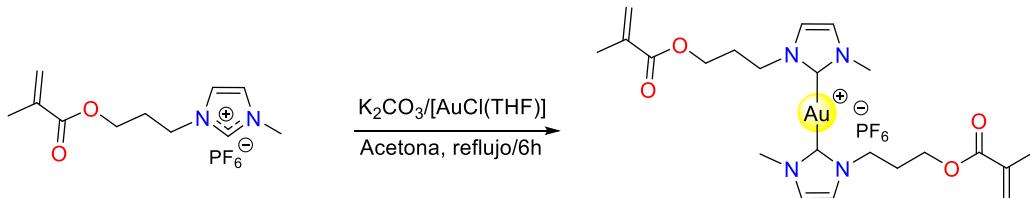
Esquema 2.5. Esquema de síntesis de un carbeno de oro(I) por transmetalación

En ocasiones la transmetalación se produce a partir de la sal de imidazolio, sin aislar el complejo de plata; como muestra el esquema 2.6. Inicialmente la mezcla de sal y Ag_2O se dejó reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente y oscuridad, luego de esta etapa se añadió el $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente [25].



Esquema 2.6. Esquema de síntesis de un carbeno de oro(I) por transmetalación *in situ*.

También existen reportes de la obtención directa a partir de la sal, para ello es necesario el uso de una base para desprotonar la sal, en este caso se usó carbonato de potasio como se muestra en el esquema 2.7. La ventaja de este método es que no es necesaria la síntesis del carbeno de plata si no es un objetivo de la investigación, sin embargo, el número de subproductos es mayor y los rendimientos pueden llegar a ser bajos al aplicar esta metodología [26, 27].

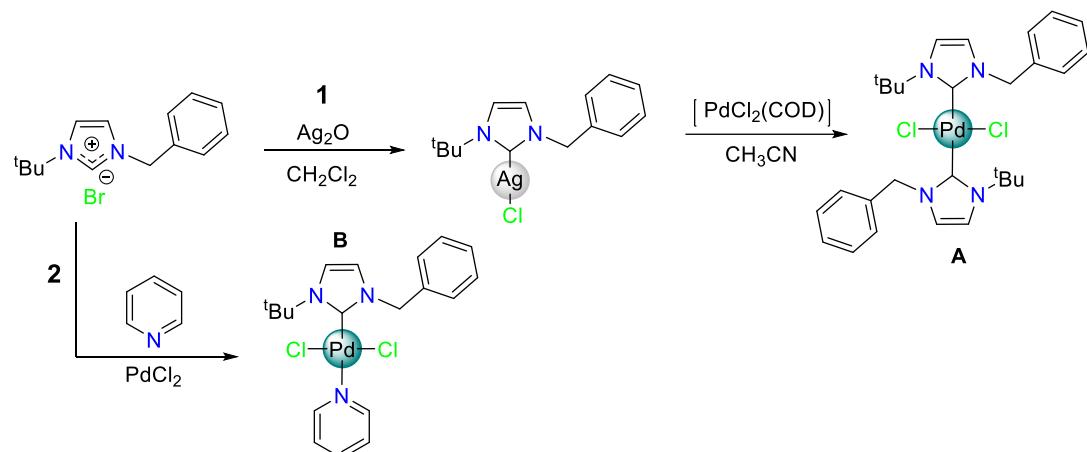


Esquema 2.7. Síntesis directa a partir de la sal mediante el uso de una base moderada.

II.2.3. Síntesis de carbenos de paladio(II)

En el esquema 2.8 se muestran las dos metodologías más usadas para sintetizar carbenos NHC de paladio. Por la ruta **1** primero se obtiene el carbeno de plata(I) bajo las condiciones descritas anteriormente, para luego realizar la reacción de transmetalación con un complejo de paladio en refluxo de acetonitrilo por 6 horas. La variante **2** es una síntesis directa a partir de la sal, en donde se utiliza carbonato de potasio para desprotonar y se

mantiene la mezcla durante 16 horas en reflujo de piridina. En este caso se coordina un solo fragmento NHC debido al poder coordinante de la piridina y el exceso en que se encuentra ésta en el medio, lo que origina una competencia con el carbeno por el centro metálico [19, 28].



Esquema 2.7. Rutas sintéticas para obtención carbenos de paladio(II) a partir de una sal de imidazolio.

II.2.4. Aplicaciones de los carbenos metálicos de Ag(I), Au(I) y Pd(II)

Es conocido que los compuestos de plata actúan como agentes antimicrobianos contra una amplia gama de bacterias Gram-positivas, Gram-negativas, hongos y levaduras, razón por la cual se han utilizado como tratamiento tópico para heridas; su principal limitación radica en que pierden su efecto en un corto periodo de tiempo, dando lugar a reinfecciones. Se ha descrito que los carbenos *N*-heterocíclicos forman complejos NHC-plata muy estables, los cuales liberan iones de plata(I) lentamente y retienen el efecto antibacteriano por un periodo de tiempo más largo [29]. En la figura 2.2 se muestran las estructuras de compuestos con que han presentado concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) inferiores a 10 µg/mL frente a un amplio conjunto de bacterias.

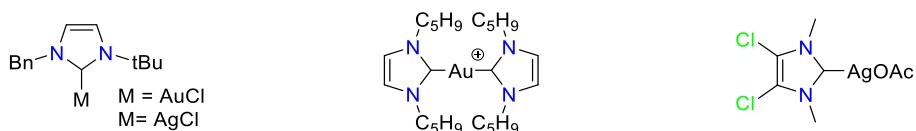


Figura 2.2. Ejemplos de NHC metálicos con actividad antimicrobiana [30].

También se ha estudiado la efectividad en la inhibición del crecimiento bacteriano de carbenos derivados de sales dicatiónicas de imidazolio; ejemplo de esto es el trabajo publicado por Haque en 2013, donde se sintetizan sales dicatiónicas de imidazolio con espaciadores similares a los de la presente investigación. Los resultados muestran una MIC de alrededor de 200 µg/mL para todos los compuestos obtenidos frente a *S. aureus* y *E. coli*. La actividad de los complejos de Ag contra *S. aureus* fue ligeramente superior a la de *E. coli*, lo que puede atribuirse a la fisiología de la célula bacteriana [31].

Por otro lado, el desarrollo de nuevas investigaciones para obtener agentes quimioterapéuticos que desempeñen un papel fundamental en el tratamiento del cáncer es altamente deseable, debido a que los agentes basados en platino a pesar de su efectividad generan graves reacciones adversas en un número importante de pacientes [32]. Los carbenos *N*-heterocíclicos metálicos han mostrado ser selectivos para células cancerosas, por lo que provocan una afectación mínima a células sanas. Su eficacia se debe a la muerte o la inhibición del crecimiento celular. Debido a su carácter iónico, los transportadores de cationes orgánicos les ayudan a penetrar en las células cancerosas [18]. Los complejos de NHC-Au son ampliamente reconocidos por su actividad anticancerígena.

El desarrollo de aplicaciones catalíticas, principalmente de compuestos de paladio [6]; también son de interés, ya que han mostrado buenos resultados en catálisis de metátesis de olefinas [33], ciclopropanación y cicloadiciones [5]. Los NHC no intervienen directamente en la especie reactiva, pero mejoran la actividad y selectividad de los catalizadores organometálicos para una amplia gama de transformaciones [34]. En general, los ligantes NHC son más básicos y voluminosos que las fosfinas, lo que, en conjunto con la posibilidad de utilizar una amplia variedad de sustituyentes, permiten ser diseñados en función de los requerimientos del sistema a catalizar. A pesar de la gran cantidad de estudios para la aplicación carbenos metálicos NHC existe la necesidad de nuevos compuestos capaces de suplir las deficiencias que han presentado especies reportadas. En este sentido se proponen los siguientes objetivos.

II.3. Objetivos**II.3.1. Objetivo general**

Sintetizar carbenos NHC de plata(I), oro(I) y paladio(II) derivados de sales dicatiónicas de imidazolio mediante diferentes condiciones de reacción, para estudiar su potencial de aplicación como agentes antibacterianos.

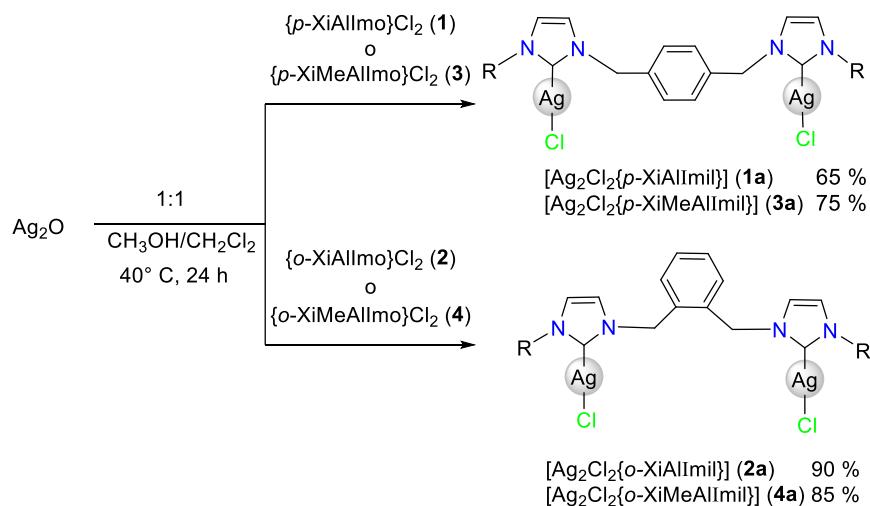
II.3.1. Objetivos específicos

- Sintetizar a los carbenos NHC-Ag(I) $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{p\text{-XiAlImil}\}]$ (**1a**) $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{o\text{-XiAlImil}\}]$ (**2a**) $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{p\text{-XiMeAlImil}\}]$ (**3a**) y $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{o\text{-XiMeAlImil}\}]$ (**4a**) mediante la desprotonación de las sales dicatiónicas **1** a **4**.
- Realizar las reacciones de transmetalación de los carbenos NHC-Ag(I) **1a** a **4a** con $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ para formar complejos NHC-Au(I).
- Realizar la síntesis de carbenos NHC-Pd(II) mediante la desprotonación de las sales dicatiónicas **2** y **4**.
- Llevar a cabo la caracterización estructural de los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas convencionales, tanto en solución como en estado sólido.

II.4. Resultados y discusión

II.4.1. Síntesis de los carbenos de plata $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiAlImil}\}]$ (1a), $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiAlImil}\}]$ (2a), $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiMeAlImil}\}]$ (3a), y $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (4a).

La síntesis de los carbenos $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiAlImil}\}]$ (**1a**), $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiAlImil}\}]$ (**2a**), $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiMeAlImil}\}]$ (**3a**) y $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (**4a**) se llevó a cabo a partir de sus respectivas sales dicatiónicas con óxido de plata, en una estequiometría 1:1, para favorecer la formación de la especie monocarbénica de plata. Se trabajó en establecer el tipo de disolvente, tiempo y temperatura óptimos de reacción que se muestran en el esquema 2.8

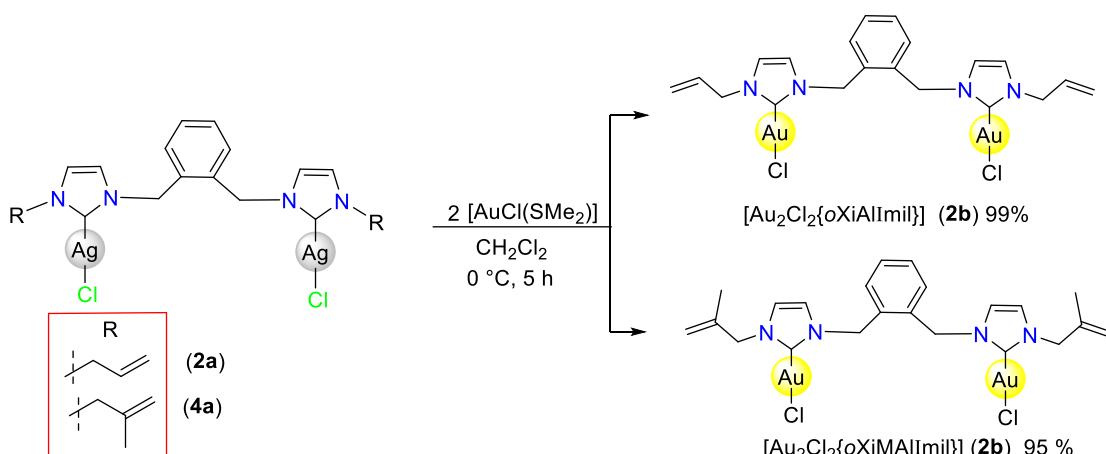


Esquema 2.8. Síntesis de los carbenos $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiAlImil}\}]$ **1a**, $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiMeAlImil}\}]$ **3a**, $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiAlImil}\}]$ **2a** y $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ **4a**

En la determinación de las condiciones óptimas de reacción para la obtención de **1a-4a**, se observó que un aumento de la temperatura por encima de 40 °C y tiempos de reacción inferiores a 24 h conducen a rendimientos bajos. Fue necesario el uso de una pequeña cantidad de metanol para favorecer la solubilidad de las sales, ya que solo **4** fue soluble en diclorometano. Se usó una relación baja del alcohol porque al usar cantidades mayores se observó la descomposición de los carbenos. Se evaluaron tiempos de reacción superiores a 24 horas, pero los rendimientos fueron menores y se observó la formación de espejos de plata. Los compuestos **1a** y **3a** fueron poco solubles en disolventes clorados y parcialmente solubles en DMSO, mientras que **2a** y **4a** sí fueron solubles en cloroformo, diclorometano, acetona y dimetilsulfóxido.

II.4.2. Síntesis de los carbenos $[\text{Au}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiAlImil}\}]$ (2a) y $[\text{Au}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (4a)

Las reacciones de transmetalación de los complejos de plata $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2(\text{NHC})]$ **1a** y **3a** no fueron viables debido a la baja solubilidad de los complejos NHC-Ag(I) en disolventes clorados, por lo que los posibles complejos de oro no fueron obtenidos. Sin embargo, para los compuestos $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2(\text{NHC})]$ **2a** y **4a** si fue posible estudiar su reactividad. Para la transmetalación se usó baja temperatura y dos equivalentes de $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ con un equivalente del correspondiente complejos NHC-Ag(I) en diclorometano por 5 horas a 0 °C, como muestra en el esquema 2.9. El rendimiento de **2b** fue del 99% y el de **4b** del 95%, al usar tiempos de reacción superiores a 5 horas no se modificaron los rendimientos de reacción. Ambos compuestos fueron sólidos blancos solubles en diclorometano, cloroformo y dimetilsulfóxido.

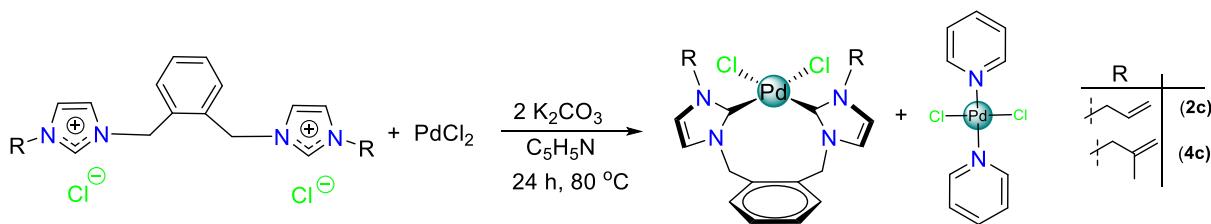


Esquema 2.9. Síntesis de los carbenos $[\text{Au}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiAlImil}\}]$ (2a) y $[\text{Au}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (4a)

II.4.3. Síntesis del carbeno de paladio *cis*- $[\text{PdCl}_2\{\text{o-XiAlImil}\}]$ (2c) y *cis*- $[\text{PdCl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (4c).

Las sales **2** y **4** se hicieron reaccionar con PdCl_2 en una relación estequiométrica 1:1 y con dos equivalentes de carbonato de potasio a 80 °C durante 24 horas. La reacción dio una mezcla de productos de difícil separación. En el crudo de reacción se pudo identificar por RMN de ^1H dos compuestos, uno que corresponde al producto $[\text{PdCl}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2]$, derivado de

la sustitución de piridina que fue utilizada como disolvente, sobre el cloruro de paladio y además en cada una de las dos reacciones se obtuvo el correspondiente compuesto de tipo NHC cuyas estructuras fueron confirmadas por difracción de RX de monocristal y que corresponden a los complejos *cis*-biscarbénicos macrocíclicos **2c** y **4c**, ver esquema 2.10. Como se comentará más adelante (sección II.4.10 y II.4.11) los compuestos fueron solamente caracterizados por RMN de ^1H en mezcla y por DRX.



Esquema 2.10. Síntesis directa de los carbenos *cis*-[PdCl₂{o-XiAlImil}] (**2c**) y *cis*-[PdCl₂{o-XiMeAlImil}] (**4c**).

II.4.4. Caracterización por espectroscopia IR de los compuestos 1a-4a

En la figura 2.3 se muestran los espectros IR de los cuatro carbenos de plata(I). Las bandas de vibración correspondientes al C-H_{arm} se observan en el intervalo de 3139-3081 cm⁻¹, así como las correspondientes a la vibración del C-H_{alfa} en el rango de 2979-2855 cm⁻¹.

Las bandas st del enlace C=C del anillo se encuentran entre 1648 y 1636 cm⁻¹, ver tabla 2.1. Al comparar los espectros IR de los carbenos con las sales se aprecia que la banda C=N⁺ no está presente y hay un aumento en la intensidad banda C-N en 1170 cm⁻¹ indicando que no hay deslocalización electrónica en los enlaces N-C-N, como sucede en la sal. El resto de las bandas se encuentra a frecuencias similares.

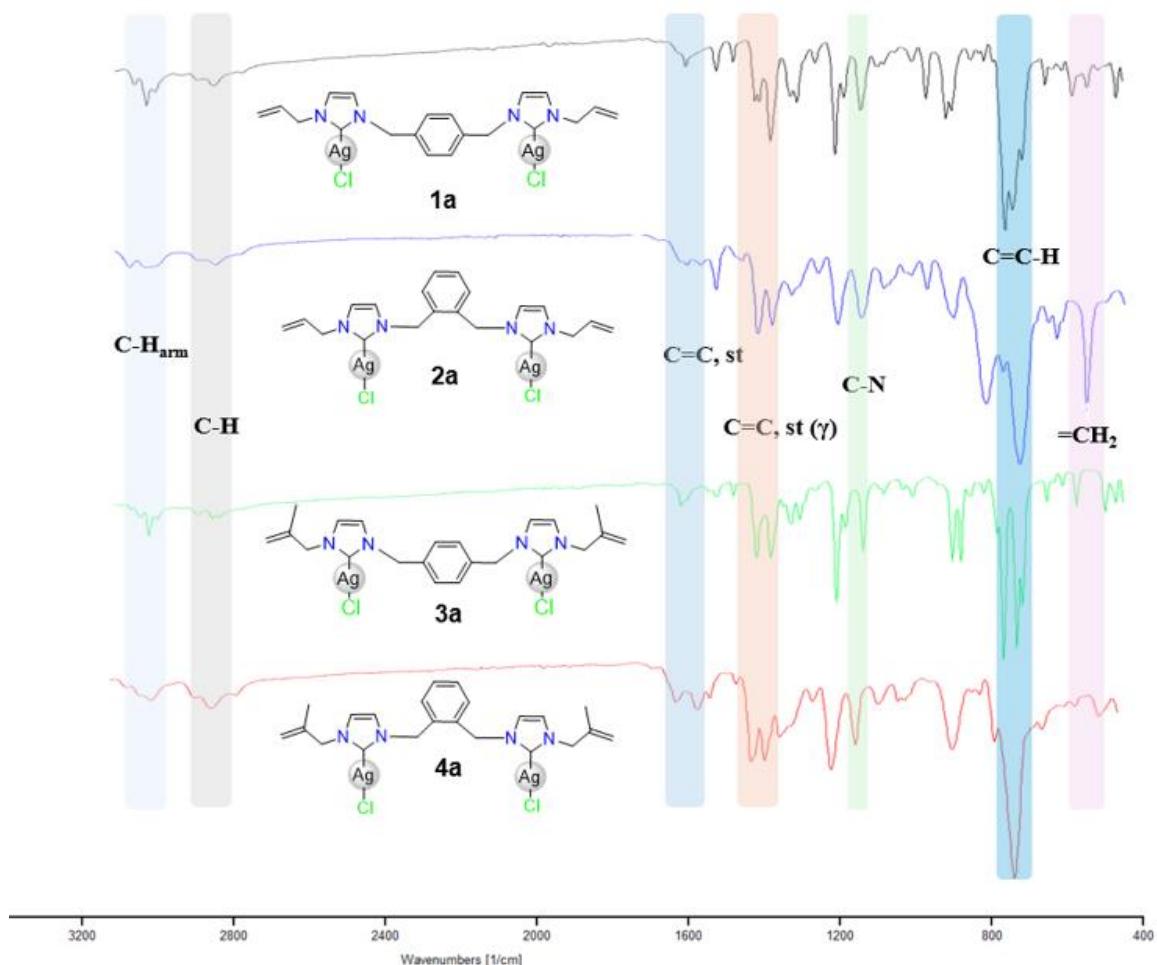


Figura 2.3. Espectros de IR de los carbenos de plata **1a-4a**.

Tabla 2.1. Principales bandas de vibración de IR de los compuestos **1a-4a**

Compuesto	$\nu(\text{cm}^{-1})$:
1a	3148-3086 (f, st, $\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$), 2979-2855 (f, st, $\text{C}-\text{H}$), 1636 (bd, st, $\text{C}=\text{CH}_2$), 1561 (m, st (γ), $\text{C}=\text{C}$) 1169 (bd, $\text{C}-\text{N}$), 936 (m, st, $\text{C}=\text{C}$), 755 (dp δ (γ) $\text{C}=\text{C}$).
2a	3160-3081 (f, st, $\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$), 2974-2849 (f, st, $\text{C}-\text{H}$), 1648 (bd, st, $\text{C}=\text{CH}_2$), 1566 (m, st (γ), $\text{C}=\text{C}$) 1172 (bd, $\text{C}-\text{N}$), 919 (m, st, $\text{C}=\text{C}$), 740 (dp δ (γ) $\text{C}=\text{C}$), 554 (f, δ (γ), $=\text{CH}_2$, vinílico).
3a	3169-3083 (f, st, $\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$), 2979-2855 (f, st, $\text{C}-\text{H}$), 1636 (bd, st, $\text{C}=\text{CH}_2$), 1564 (m, st (γ), $\text{C}=\text{C}$) 1160 (bd, $\text{C}-\text{N}$), 936 (m, st, $\text{C}=\text{C}$), 755 (dp δ (γ) $\text{C}=\text{C}$).
4a	3148-3086 (f, st, $\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$), 2978-2855 (f, st, $\text{C}-\text{H}$), 1636 (bd, st, $\text{C}=\text{CH}_2$), 1561 (m, st (γ), $\text{C}=\text{C}$) 1269 (bd, $\text{C}-\text{N}$), 919 (m, st, $\text{C}=\text{C}$), 738 (dp δ (γ) $\text{C}=\text{C}$).

II.4.5. Caracterización por RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **1a a **4a****

En la figura 2.4 se muestran los espectros de RMN de ^1H de los cuatro carbenos de plata(I) obtenidos en DMSO (**1a** y **3a**) o CDCl_3 (**2a** y **4a**) a temperatura ambiente. En ningún caso se observa la presencia del protón H^2 , lo que evidencia la transformación de la sal en carbeno metálico. Para los compuestos **1a** y **3a** el δ de los protones H^4 y H^5 aparecen entre 7.44 y 7.56 ppm, siendo H^5 el que se encuentra a frecuencias menores. La señal de H^{12} se observa como una señal simple en 7.21 y 7.06 ppm respectivamente, los cuales se encuentran a menor frecuencia en comparación con las sales **1** y **3**. Para el caso de **1a** el protón H^7 se encuentra en 6.03 ppm de desplazamiento, acorde con un hidrógeno unido a un carbono sp^2 de alqueno. El δ de H^{10} es 5.30 y 5.29 ppm respectivamente, evidenciando un entorno químico y magnético muy similar para estos protones. Los protones H^{8a} continúan apareciendo a frecuencias más altas que H^{8b} como se puede apreciar en la tabla 2.2. La señal de H^6 se observa en 4.76 y 4.73 ppm, respectivamente.

Para los compuestos **2a** y **4a** los protones del anillo aromático del espaciador son los que se encuentran a frecuencias más altas, entre 7.09 y 7.43 ppm, los protones H^{13} en ambos compuestos se encuentran a mayores frecuencias. En el δ de los protones H^4 , H^5 y H^{10} no hay cambios significativos entre ambos compuestos, lo que indica que son los protones menos influenciados por el sustituyente alílico una vez formado el carbeno. La señal de H^6 se observa en 4.82 y 4.71 ppm respectivamente, desplazamientos a frecuencias bajas en comparación con los protones aromáticos debido principiante a la mayor densidad electrónica al formar parte de un grupo metileno. Para el compuesto **4a** el protón H^7 se encuentra en 1.69 ppm desplazamiento justificado por tratarse de grupo metilo, que además se encuentra lejos de la influencia de los anillos heterocíclicos.

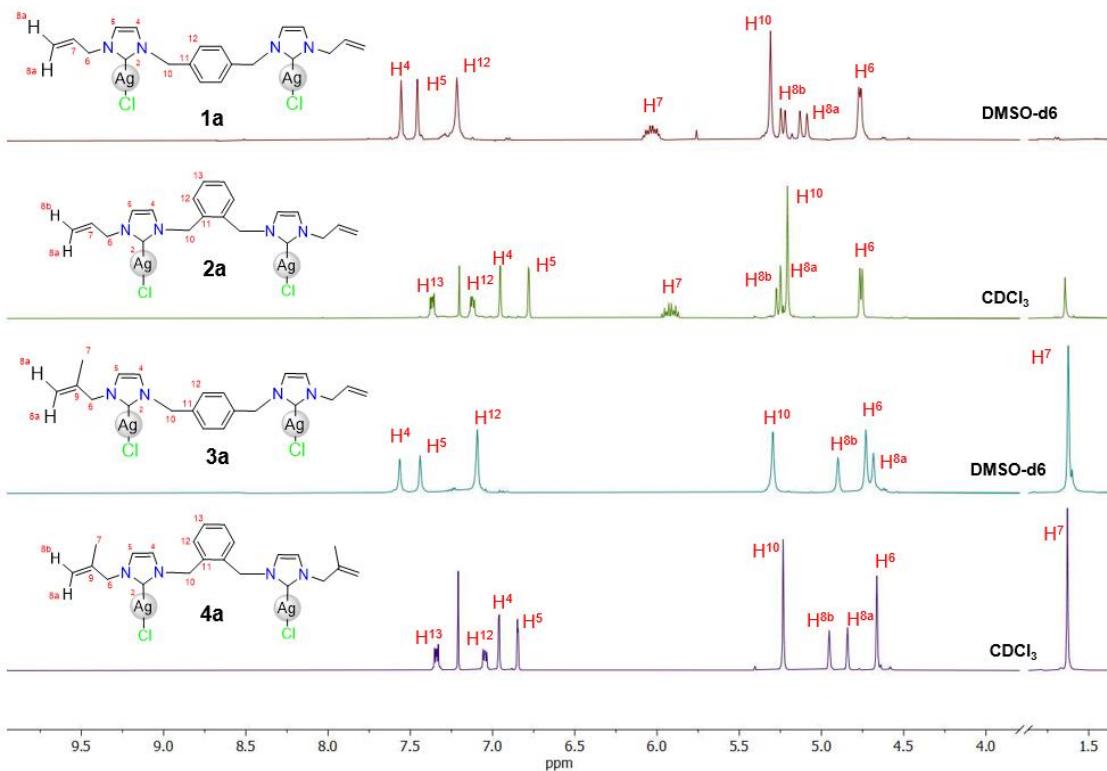


Figura 2.4. Espectros de RMN de ¹H (δ en ppm, t.a) de **1a** a **4a**.

Tabla 2.2. Desplazamientos químicos de RMN de ¹H a t. a. de **1a** a **4a**.

¹ H δ (ppm)									
Compuesto	H ¹³	H ¹²	H ⁴	H ⁵	H ⁷	H ¹⁰	H ^{8b}	H ^{8a}	H ⁶
1a (DMSO-d₆)	-	7.21	7.55	7.45	6.03	5.30	5.23	5.10	4.76
2a (CDCl₃)	7.42	7.18	7.02	6.83	5.96	5.21	5.27	5.25	4.82
3a (DMSO-d₆)	-	7.09	7.56	7.44	1.62	5.29	4.89	4.68	4.73
4a (CDCl₃)	7.39	7.09	7.01	6.90	1.69	5.28	5.00	4.87	4.71

En la figura 2.5 se muestran los espectros de RMN de ¹³C{¹H} de los carbenos de plata(I), obtenidos a temperatura ambiente, y en la tabla 2.3 se muestran los desplazamientos químicos de ¹³C. Se puede observar que los δ del C² están en el intervalo de 182.9 a 179.8 ppm lo que indica la formación de especies monocarbénicas, según lo reportado en la literatura [35, 36] y lo observado en nuestro grupo de investigación. Para los compuestos

1a y **3a** el δ de C^4 y C^5 aparecen entre 122.7 y 123.4 ppm, el C^5 es el que se encuentra a mayores frecuencias en ambos compuestos.

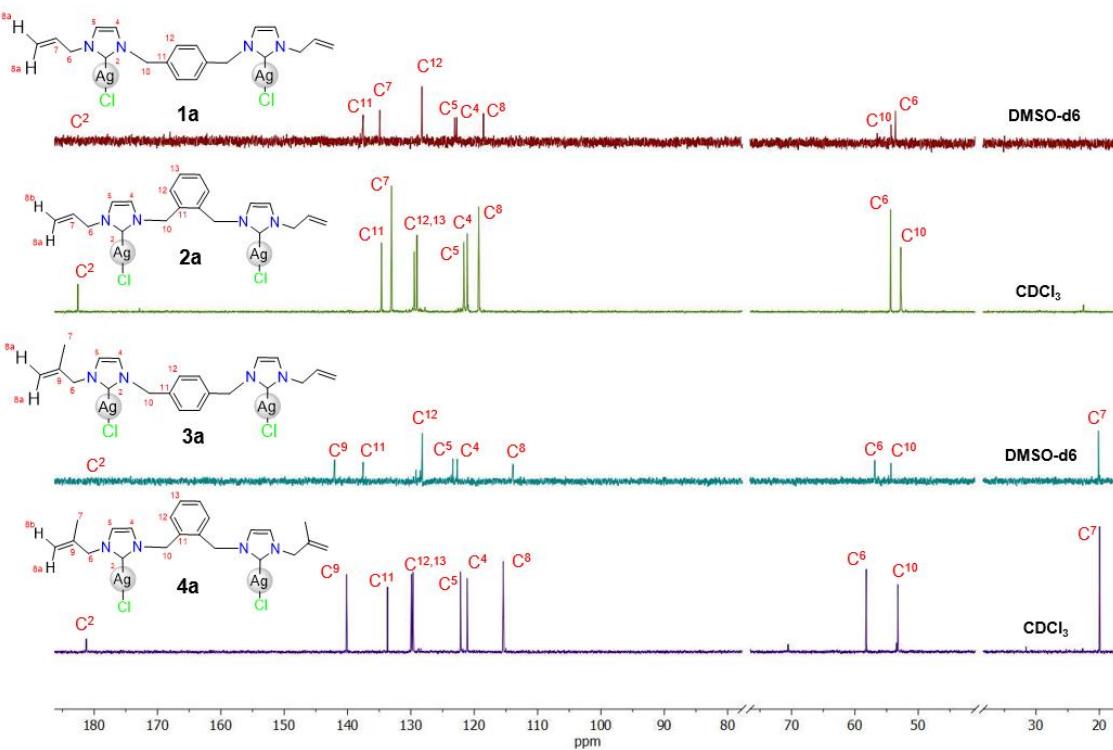


Figura 2.5. Espectros de RMN de $^{13}\text{C}^{\{1\}\text{H}}$ (δ en ppm, t.a) de **1a** a **4a**.

Tabla 2.3. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C a t. a. de **1a** a **4a**.

^{13}C δ (ppm)									
Compuesto	C^2	C^{12}	C^{13}	C^5	C^4	C^7	C^8	C^6	C^{10}
1a (DMSO-d₆)	179.8	128.3	-	123.1	122.8	134.8	118.6	53.4	54.1
2a (CDCl₃)	182.9	129.3	128.9	121.6	121.1	133.2	119.2	54.3	52.7
3a (DMSO-d₆)	180.1	128.2	-	123.4	122.7	20.2	113.9	56.9	54.3
4a (CDCl₃)	181.6	130.3	130.1	122.6	121.5	20.4	115.8	58.6	53.6

La señal de C^{12} se observa en 128.3 y 128.2 ppm respectivamente. Para el caso de **3a** el carbono C^7 se encuentra en 20.2 ppm debido a que es un carbono rico en electrones. El δ de C^{10} es 54.4 y 54.3 ppm respectivamente, evidenciando un entorno químico y magnético muy similar para estos protones. La señal de C^6 se observa en 53.4 y 58.6 ppm

respectivamente, son los carbonos con la mayor variación de desplazamiento entre sí. En el caso de **2a** y **4a** los carbonos con hibridación sp^3 se encuentran a frecuencias bajas (por debajo de 60 ppm) para todos los compuestos, en especial C^7 en **4a** con un δ de 20.4 ppm. Para el compuesto **2a** se mantiene el comportamiento observado en la sal **2** donde C^{11} se encuentra a frecuencias más altas que C^7 con 134.7 y 133.2 ppm respectivamente. Los carbonos C^4 y C^5 tienen muy poca variación de desplazamiento en ambos compuestos encontrándose en el estrecho rango de 121.1 a 122.6 ppm, ver tabla 2.3. La señal de C^8 se observa en 119.2 y 115.8 ppm respectivamente, son los carbonos análogos con mayor variación de desplazamiento entre sí.

En la figura 2.6 se muestra el espectro gHMBC del compuesto **1a** obtenido a temperatura ambiente en $DMSO-d_6$, donde se pueden apreciar las correlaciones entre H^{10} y C^4 la cual fue útil para asignar a C^4 . La correlación entre H^8 y C^6 permitió distinguir entre los carbonos C^6 y C^{10} , las correlaciones entre H^{12} con C^{11} permitieron la asignación del C^{11} . La correlación entre H^{10} y C^2 fue esencial para asignar al C^2 , ya que debido a la baja solubilidad del compuesto **1a**, su concentración durante su caracterización espectroscópica es baja y no se logra apreciar dicha señal en el espectro de ^{13}C .

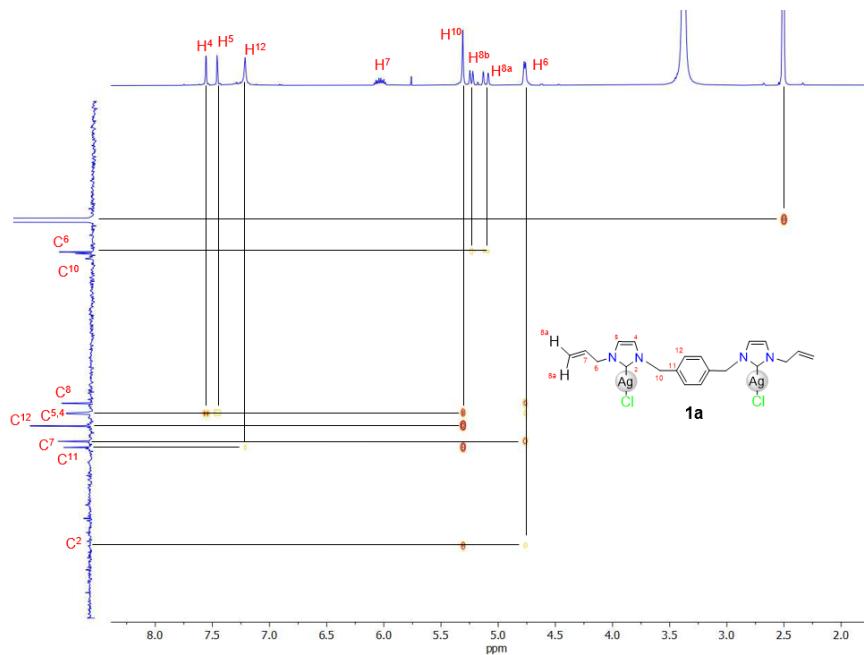


Figura 2.6. Espectro de gHMBC (δ en ppm, t.a., $DMSO-d_6$) de **1a**.

II.4.6. Caracterización por DRX de monocrystal del carbeno de plata(I) $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (4a).

Los cristales del compuesto $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (4a). se obtuvieron por evaporación lenta de una mezcla de 2:1:1 (diclorometano-Tolueno/Hexano) bajo refrigeración ($\approx 5^\circ\text{C}$). El carbeno cristalizó en un sistema monoclínico con grupo espacial $P2_1/c$. Debido a la baja calidad del cristal, solo fue posible obtener un modelo de conectividad (ver figura 2.7), son embargo, esto es suficiente para confirmar la estructura propuesta en solución. La unidad asimétrica del cristal está constituida por una especie monocarbénica de plata(I) con dos centros metálicos, lo cual confirma la propuesta en solución a partir del desplazamiento químico observado en $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

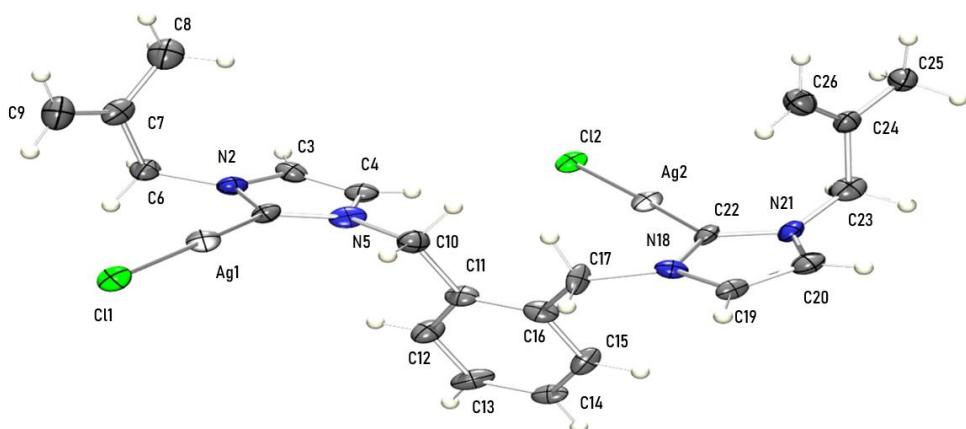


Figura 2.7. Diagrama ORTEP de la estructura del compuesto $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (4a) con elipsoides al 50 % de probabilidad

En el empaquetamiento cristalino, a pesar de la baja calidad de los datos, se observa una interacción intermolecular Ag-Ag, que forma una cadena que crece en zig-zag a lo largo del eje *b* y puede describirse mediante un eje de tornillo 2₁. Dentro de la celda unitaria se observan dos unidades monocarbénicas unidas por interacción Ag-Ag, como se muestra en la figura 2.8a. Pocas estructuras de tipo polimérico en 1D se han descrito; una de ellas es la reportada por Youngs, quien empleó un ligante o separador del tipo 2,6-bis(imidazolmetil)piridina [37, 38]. En la figura 2.8b se propone el monómero del polímero 1D de 4a.

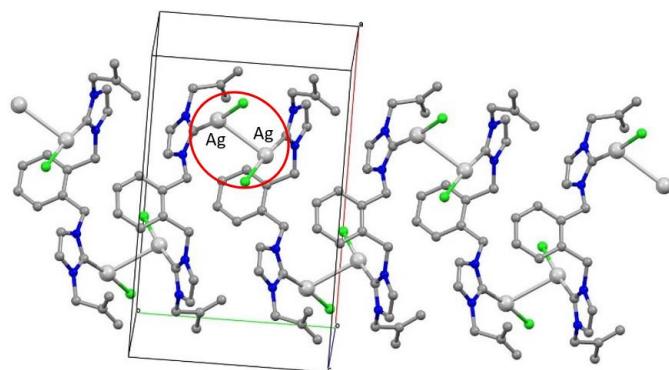


Figura 2.8a. Empaque cristalino del compuesto $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (**4a**)

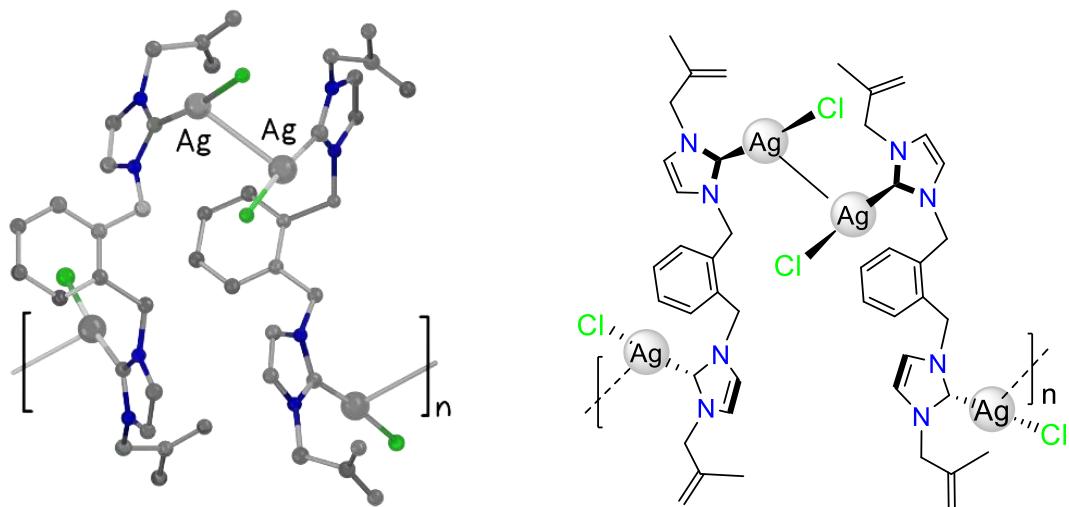


Figura 2.8b. Propuesta del monómero del polímero 1D de $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (**4a**)

II.4.7 Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS) de los compuestos $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiAlImil}\}]$ (**1a**), $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiAlImil}\}]$ (**2a**), $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiMeAlImil}\}]$ (**3a**) y $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (**4a**)

Mediante ESI-HRMS se corroboraron las fórmulas moleculares propuestas para los compuestos **1a** a **4a**. En el espectro ESI de **1a** en metanol se observó el pico del ion molecular $[\text{M-AgCl}_2]^+$, en m/z 425.09069 que corresponde a la composición elemental $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{AgN}_4$ (m/z teórica: 425.08899, ppm: +3.99), y que muestra la pérdida de un átomo de plata y dos de cloro, ver figura 2.9.

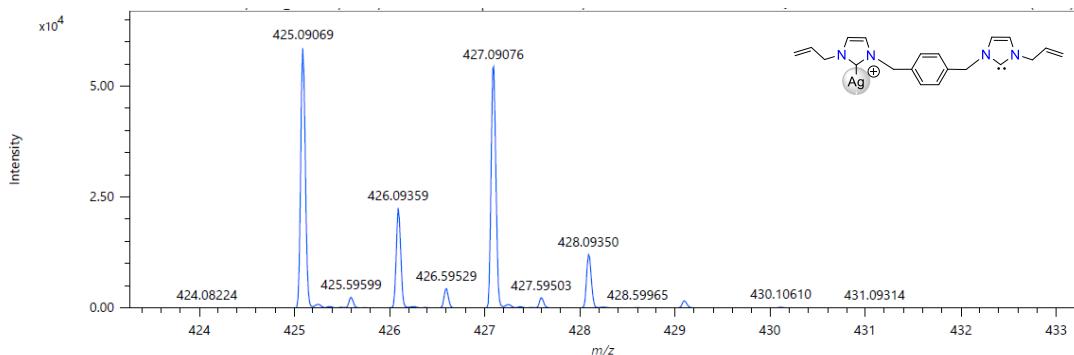


Figura 2.9. Espectro de masas de alta resolución de $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiAlImil}\}]$ (**1a**).

Para **1a** también se observa un pico en m/z 1027.02028 correspondiente a la composición elemental $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{Ag}_2\text{Cl}_2\text{N}_8$ (m/z teórica: 1027.02133, ppm: -1.02); este peso corresponde a una especie dimérica $[\text{2M-AgCl}_2]^+$, como se muestra en la figura 2.10, que puede provenir de la ruptura de una especie polimérica similar a la estructura del compuesto **4a** observada en estado sólido.

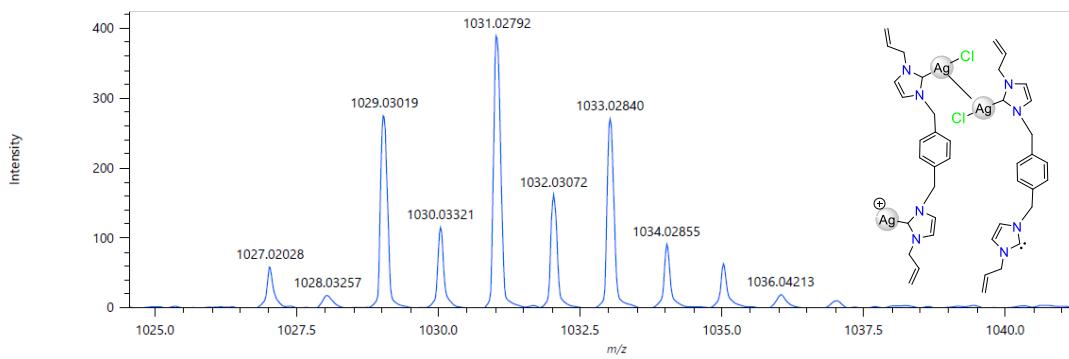


Figura 2.10. Espectro de masas de alta resolución de la especie dimérica de $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{p-XiAlImil}\}]$ (**1a**).

En el espectro ESI de **2a** en metanol se observó el pico del ion molecular $[\text{M-AgCl}_2]^+$, en m/z 425.08719 que corresponde a la composición elemental $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{AgN}_4$ (m/z teórica: 425.08899, ppm: -4.24), y que muestra la pérdida de un átomo de plata y dos de cloro, ver figura 2.11.

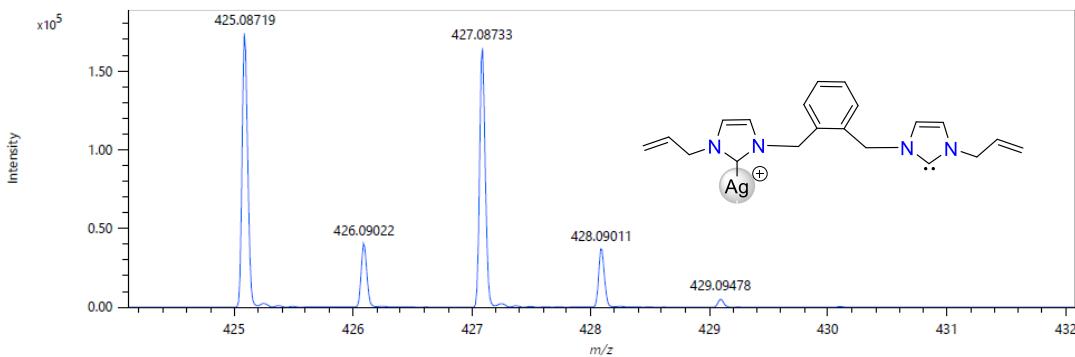


Figura 2.11. Espectro de masas de alta resolución de $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiAlImil}\}]$ (**2a**).

Además, para **2a** se observa un pico en m/z 1168.89541 correspondiente a la composición elemental $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{Ag}_4\text{Cl}_3\text{N}_8$ (m/z teórica: 1168.89528, ppm: +0.12); este peso también corresponde a la especie dimérica $[\text{2M-Cl}]^+$ como se muestra en la figura 2.12, lo que demuestra un patrón de fragmentación similar al de su compuesto análogo **1a**.

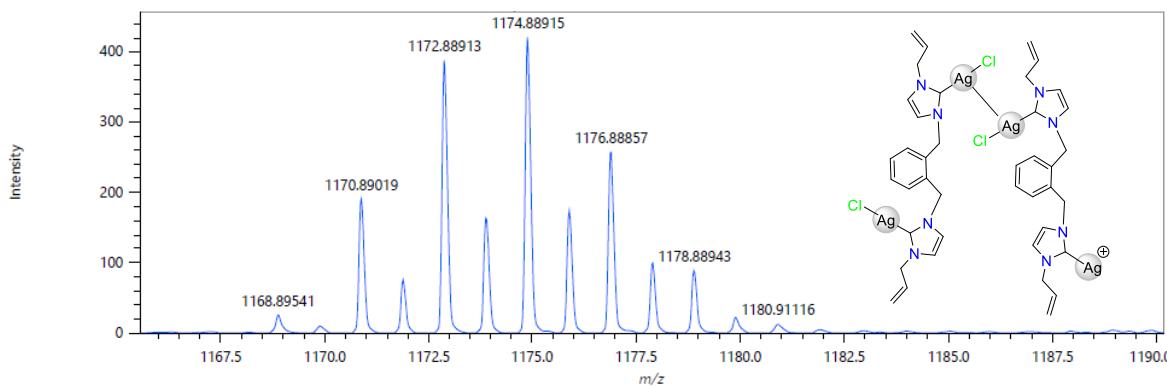


Figura 2.12. Espectro de masas de alta resolución de la especie dimérica de $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiAlImil}\}]$ (**2a**).

En el espectro ESI de **3a** se observó el pico del ion molecular $[\text{M-AgCl}_2]^+$, en m/z 453.12255 que corresponde a la composición elemental $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{AgN}_4$ (m/z teórica: 453.12029 ppm: +4.98), y que muestra la pérdida de un átomo de plata y dos de cloro, ver figura 2.13.

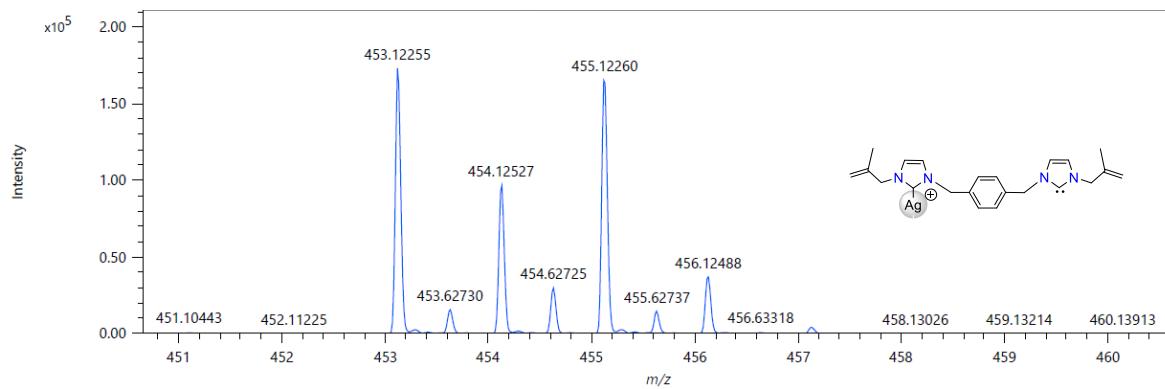


Figura 2.13. Espectro de masas de alta resolución de $[Ag_2Cl_2\{p\text{-XiAlImil}\}]$ (3a).

Para **3a** también se observa el pico en m/z 1083.08765 correspondiente a la composición elemental $C_{44}H_{52}Ag_3Cl_2N_8$ (m/z teórica: 1083.08393, ppm: +3.44); que corresponde a la especie dimérica $[2M\text{-AgCl}_2]^+$ como se muestra en la figura 2.14, patrón de fragmentación similar al de sus compuestos análogos **1a** y **2a**.

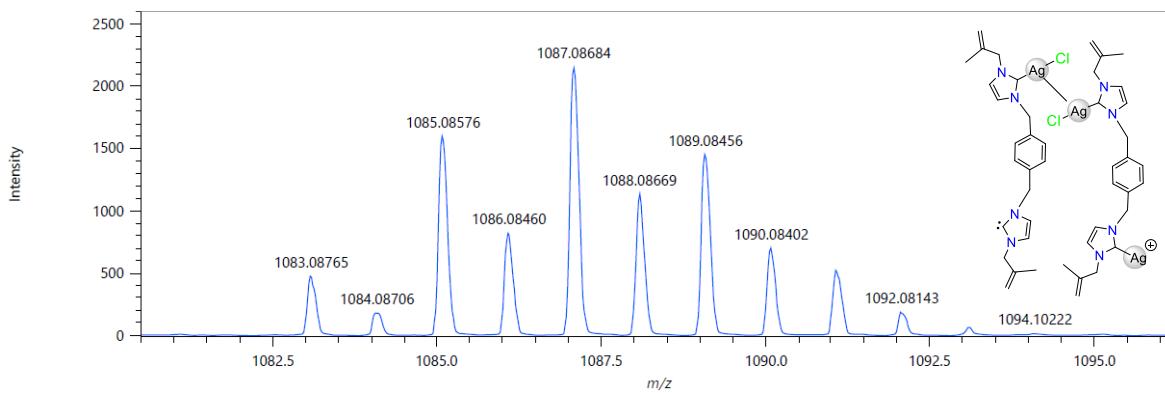


Figura 2.14. Espectro de masas de alta resolución de la especie dimérica de $[Ag_2Cl_2\{p\text{-XiMeAlImil}\}]$ (3a).

Para **4a**, bajo las mismas condiciones, también se observó la pérdida de un átomo de plata y dos de cloro, $[M\text{-AgCl}_2]^+$, con m/z 453.12029, correspondiente a la composición elemental $C_{22}H_{26}AgN_4$ (m/z teórica: 453.11944, ppm: -1.88), como muestra la figura 2.15.

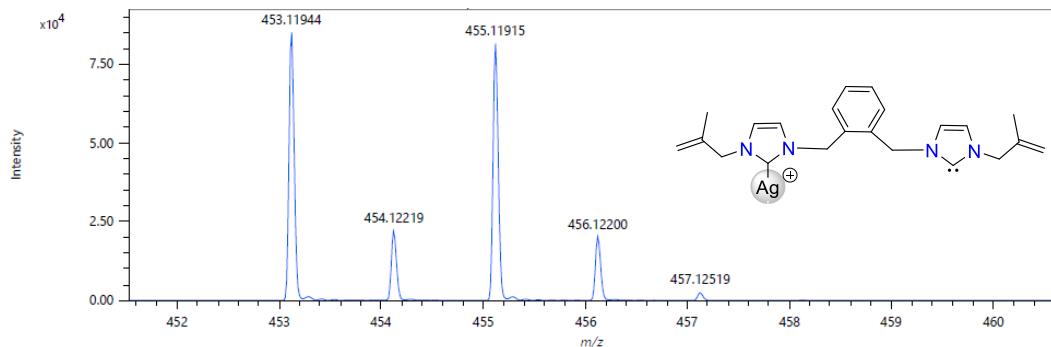


Figura 2.15. Espectro de masas de alta resolución de $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{\text{o-XiMeAlImil}\}]$ (**4a**).

Para **4a**, en la figura 2.14, se muestra una especie dimérica del tipo $[2\text{M}-\text{Cl}]^+$, con m/z 1224.95580, correspondiente a la composición elemental $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{Ag}_4\text{Cl}_3\text{N}_8$ (m/z teórica: 1224.95788, ppm: -1.70), y que presenta la pérdida de un átomo de cloro. Este resultado está en concordancia con lo observado en el análisis en el estado sólido por DRX-monocristal de **4a**, con las dos unidades moleculares unidas por una interacción Ag-Ag y que genera la estructura polimérica en 1D, como se mostró en la figura 2.16.

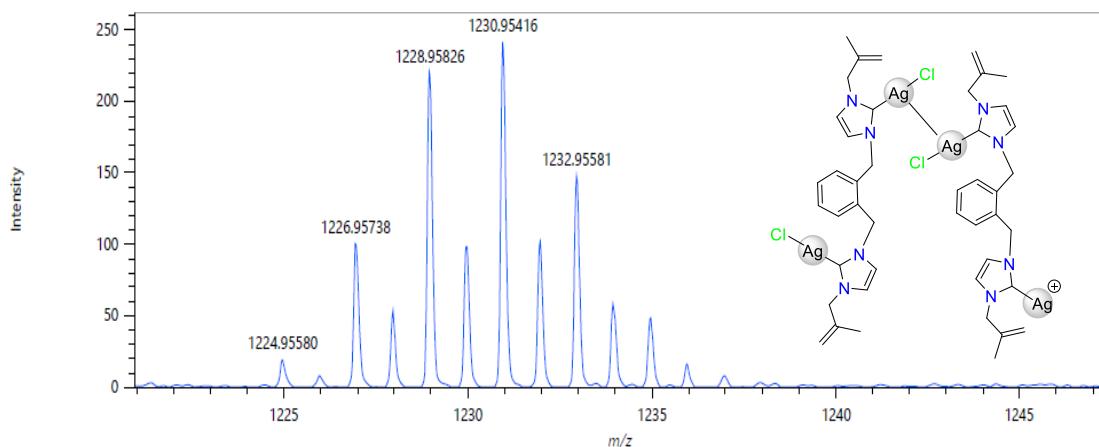


Figura 2.16. Espectro de masas de alta resolución de la especie dimérica de **4a**.

II.4.8. Caracterización por espectroscopía IR de los compuestos **2b** y **4b**

En la figura 2.17 se muestran los espectros IR de los carbenos de oro(I) **2b** y **4b**. Las bandas de vibración correspondientes al C-H_{arm} se observan en el intervalo de $3160\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ y las correspondientes a la vibración del C-H_{alfa} en el rango de $2972\text{-}2854\text{ cm}^{-1}$. La banda de st del enlace $\text{C}=\text{C}$ del anillo se encuentran entre 1648 y 1636 cm^{-1} como se muestra en la tabla 2.4. Al igual que en los carbenos de plata(I) no se aprecia la banda $\text{C}=\text{N}^+$ y hay un aumento en la

intensidad banda C-N en 1167 cm^{-1} para **2b** y 1164 cm^{-1} para **4b**. Para el compuesto **2b** aparece una banda intensa en 556 cm^{-1} asociada al $=\text{CH}_2$, vinílico (f, δ (γ)), la cual no se observa para **4b**, probablemente debido al efecto del grupo metilo que se encuentra unido al vinilo en el caso de **4b**.

Tabla 2.4. Principales bandas de vibración IR de los compuestos **2b** y **4b**.

Compuesto	$\nu(\text{cm}^{-1})$:
2b	3160-3100 (f, st, C-H _{Ar}), 2972-2848 (f, st, C-H), 1656 (bd, st, C=CH ₂), 1555 (m, st (γ), C=C) 1167 (bd, C-N), 924 (m, st, C=C), 744(dp δ (γ) C=C), 556 (f, δ (γ), =CH ₂ , vinílico).
4b	3153-3102 (f, st, C-H _{Ar}), 2974-2849 (f, st, C-H), 1648 (bd, st, C=CH ₂), 1553 (m, st (γ), C=C) 1164 (bd, C-N), 921 (m, st, C=C), 742 (dp δ (γ) C=C).

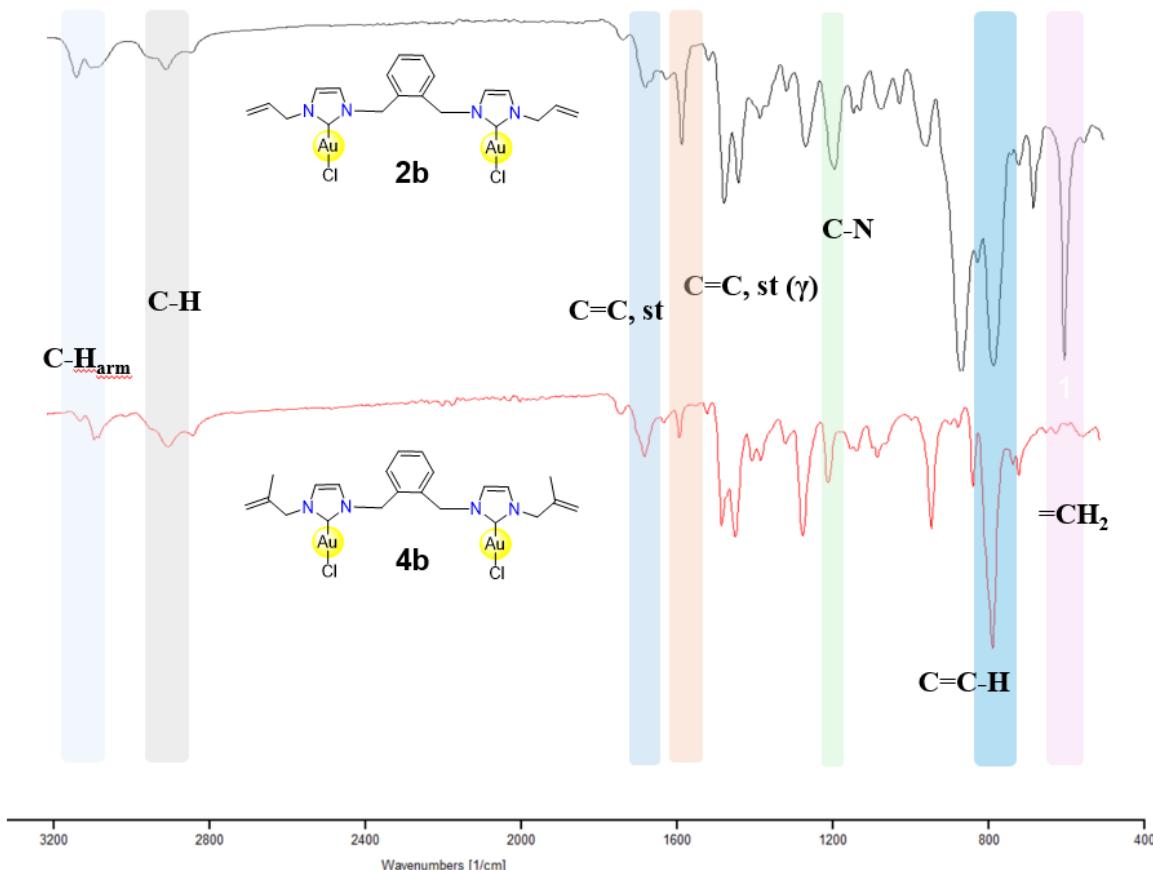


Figura 2.17. Espectros IR de los carbenos de oro **2b** y **4b**.

II.4.9. Caracterización por RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **2b** y **4b**

En la figura 2.18 se muestran los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **2b** y **4b** obtenidos a temperatura ambiente en CDCl_3 , donde se pueden observar todas las señales asociadas a los compuestos sintetizados. El δ de los protones H^4 y H^5 se observan entre 6.83 y 7.03 ppm, ver tabla 2.5, en donde H^5 se encuentra a frecuencias menores que los precursores de plata. La señal de H^{12} se observa como una señal simple en 7.12 y 7.00 ppm respectivamente, los cuales también se encuentran a menor frecuencia en comparación con los complejos de plata **2a** y **4a**. Para el caso de **2b** el protón H^7 se encuentra en 6.03 ppm desplazamiento acorde para un hidrógeno unido a carbono sp^2 de alqueno, con δ muy similar a su precursor de plata. Los δ de H^{10} son 5.31 y 5.29 ppm respectivamente. Los protones $\text{H}^{8\text{a}}$ continúan apareciendo a frecuencia más alta que $\text{H}^{8\text{b}}$. La señal de H^6 se observa en 4.90 y 4.76 ppm respectivamente, ligeramente desplazados a frecuencias más altas que en los compuestos análogos de plata.

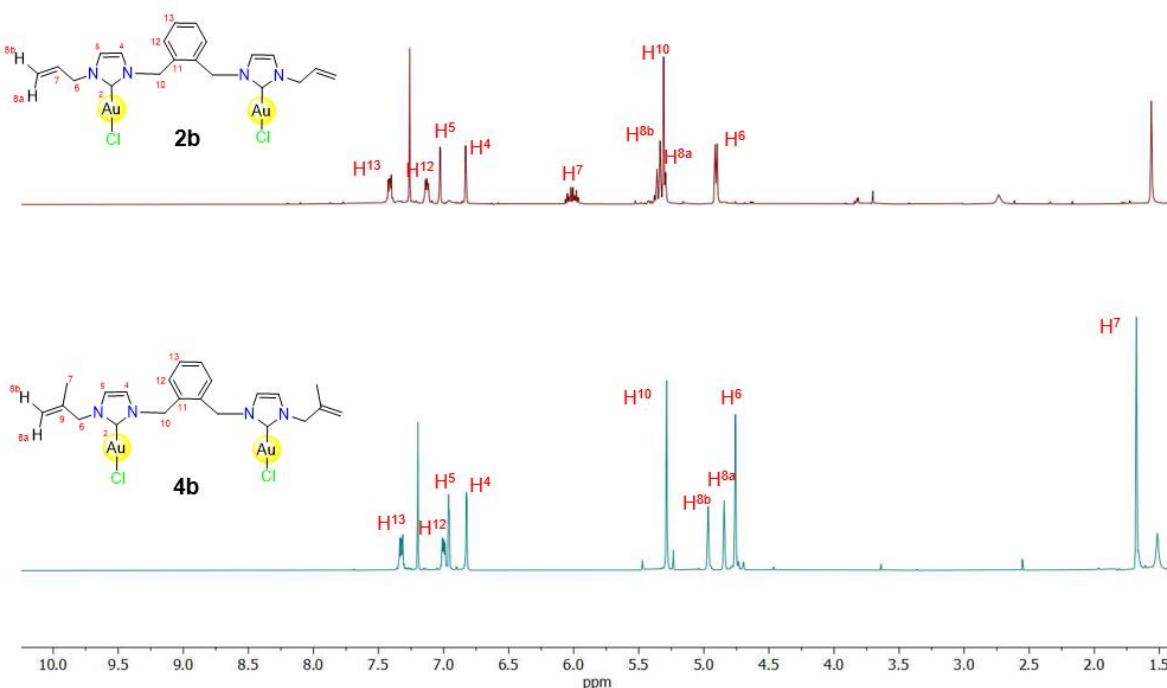


Figura 2.18. Espectro de RMN ^1H (δ en ppm, t.a., $\text{CDCl}_3\text{-}d_6$) de **2b** y **4b**.

Tabla 2.5. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H en CDCl_3 a t. a. de **2b** y **4b**.

Compuesto	$^1\text{H} \delta(\text{ppm})$									
	H^{13}	H^{12}	H^5	H^4	H^7	H^{10}	$\text{H}^{8\text{b}}$	$\text{H}^{8\text{a}}$	H^6	
2b	7.41	7.12	7.03	6.83	6.02	5.31	5.36	5.33	4.90	
4b	7.33	7.00	6.96	6.83	1.69	5.29	4.97	4.84	4.76	

En la figura 2.19 se muestra el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los carbenos de oro(I) **2b** y **4b**, obtenidos en a temperatura ambiente en CDCl_3 . El número de señales observadas concuerda con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos de C^2 están en 171.9 y 172.2 ppm aproximadamente 10 ppm por debajo de sus precursores de plata, lo cual, primero indica que se llevó a cabo la transmetalación y segundo que se conserva la estructura de tipo monocarbeno, según lo reportado en la literatura [35, 36]. La señal de C^{11} se observa en 133.0 y 133.1 ppm respectivamente. Para el caso de **4b** el carbono C^7 se encuentra en 20.0 ppm mostrando muy poca variación de desplazamiento en comparación con **4a** (20.4 ppm). En la tabla 2.6 se muestran algunos los desplazamientos químicos más importantes de los compuestos caracterizados.

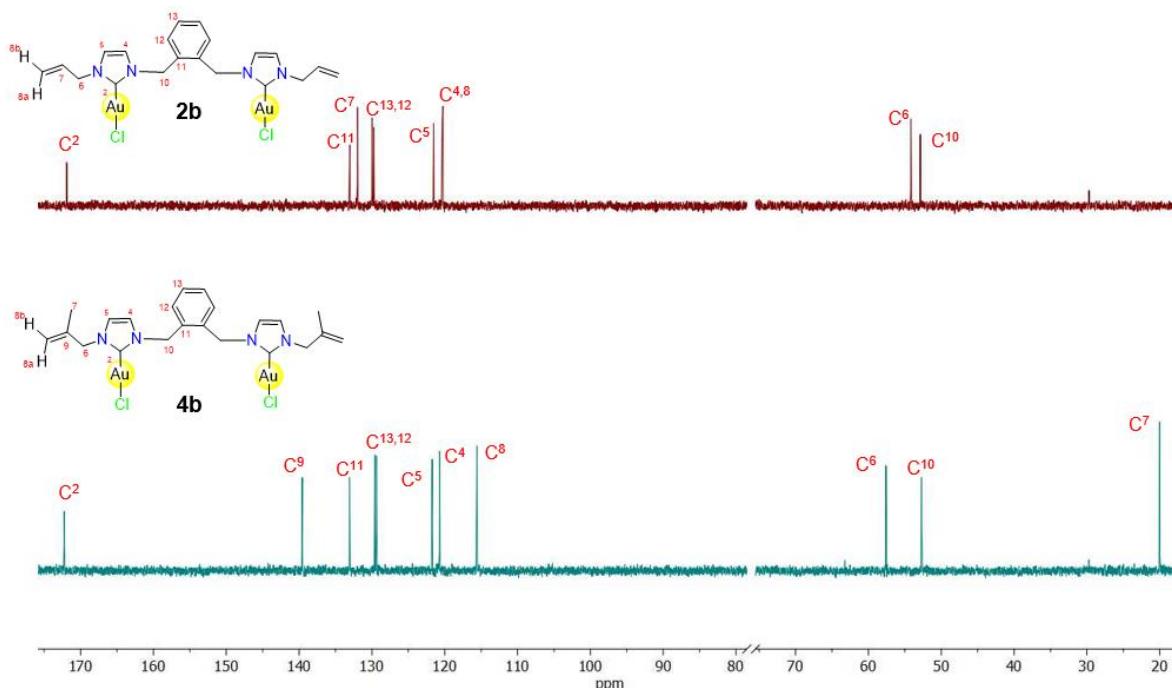
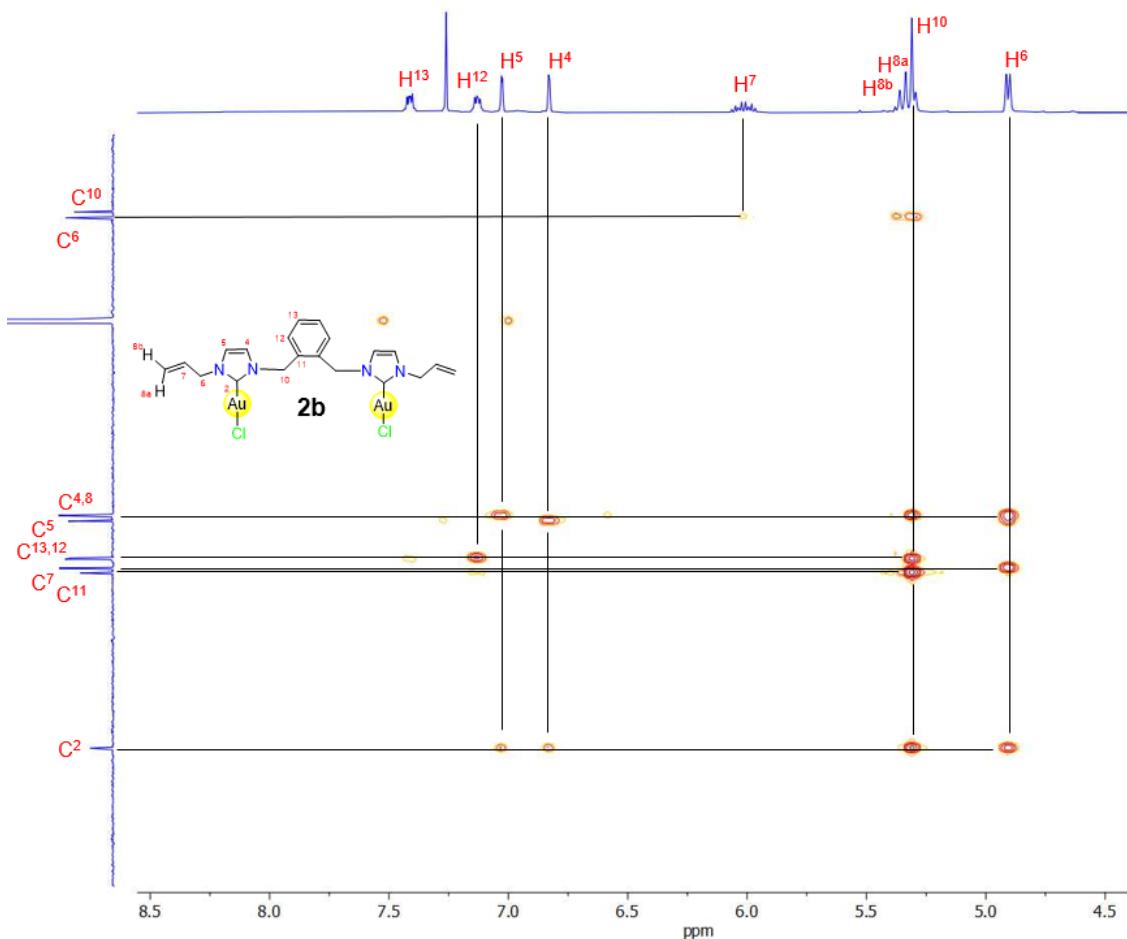
**Figura 2.19.** Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ en ppm, t.a., CDCl_3) de **2b** a **4b**.

Tabla 2.6. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a t. a. de **2b** y **4b**.

Compuesto	$^{13}\text{C} \delta(\text{ppm})$									
	C^2	C^{12}	C^{13}	C^5	C^4	C^7	C^8	C^6	C^{10}	
2b	171.9	129.7	129.9	121.5	120.3	131.9	120.2	54.2	52.9	
4b	172.2	129.4	129.6	121.7	120.7	20.0	115.6	57.6	52.7	

En la figura 2.120 se muestra el espectro gHMBC del compuesto **2b** obtenido a temperatura ambiente en CDCl_3 , en donde se pueden apreciar las correlaciones entre H^{10} y C^8 la cual fue útil para asignar C^4 . La correlación entre H^7 y C^6 permitió distinguir entre los carbonos C^6 y C^{10} , las correlaciones entre H^{12} con C^{11} permitieron la asignación del C^{11} . La correlación entre H^6 y H^{10} con C^2 confirma la asignación de C^2 .

**Figura 2.20.** Espectro gHMBC (δ en ppm, t.a., CDCl_3) de **2b**.

II.4.10. Caracterización por RMN ^1H de *cis*-[PdCl₂(o-XiAlImil)] (2c) y *cis*-[PdCl₂(o-XiMeAlImil)] (4c).

En la figura 2.21 se muestra el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de los complejos de Pd(II) **2c** y **4c**, obtenido a temperatura ambiente en CDCl₃. Se pudo identificar la presencia del compuesto **2c** mediante la asignación de los protones H⁴ y H⁵ los cuales tienen un δ de 7.15 y 6.84 ppm respectivamente, muy cercanos al derivado de plata 7.02(H⁴) y 6.83(H⁵) ppm. Los protones H¹³ y H¹² tienen un δ en 7.61 y 7.46 ppm, desplazados a frecuencias ligeramente más altas en comparación a **2a**, con un $\Delta\delta$ es de 0.19 y 0.42 ppm respectivamente. También se observan las señales 2, 3 y 4 con desplazamientos de 8.84, 7.35 y 7.79 ppm, respectivamente, las cuales se pueden asociar al compuesto [PdCl₂(C₅H₅N)₂], teniendo en cuenta los desplazamientos químicos reportados en la literatura [39] para esta especie.

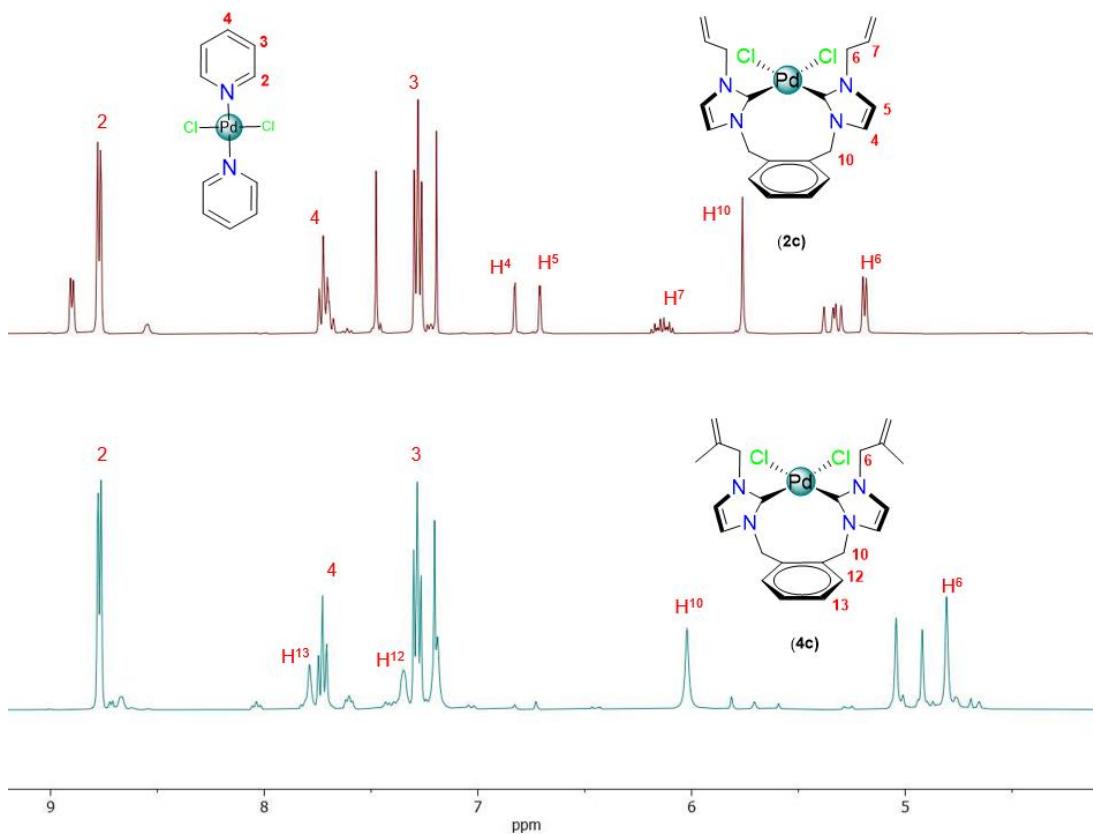


Figura 2.21 Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm, t.a., CDCl₃) del crudo de reacción de **2c** y **4c**.

Debido al número elevado de señales a frecuencias bajas por las impurezas presentes, no fue posible asignar los protones correspondientes a **2c** en esta región del espectro. Al analizar los valores de las integrales de los protones H¹³ de **2c** y H⁴ del compuesto [PdCl₂(C₅H₅N)₂], que deben integrar para 2 hidrógenos, se obtuvo una relación porcentual espectroscópica de 60:40 [PdCl₂(C₅H₅N)₂]: **2c**, lo que implica que **2c** es el producto minoritario de la reacción. En el espectro de **4c** se observa un comportamiento similar a **2c**, ya que también se observan las señales asociadas al compuesto [PdCl₂(C₅H₅N)₂].

En la figura 2.22 se muestra el espectro RMN de ¹³C{¹H} del crudo de reacción del complejo de Pd(II) **4c**, obtenido a temperatura ambiente en CDCl₃, la señal del carbono C² se encuentra en 149.9 ppm la cual está en el rango para compuestos con estructura similar reportados en la literatura [40]. Para asignar a C² se fue necesario el análisis del espectro gHMBC mostrado en la figura 2.23 en donde se observa una correlación con H⁴ y H⁵.

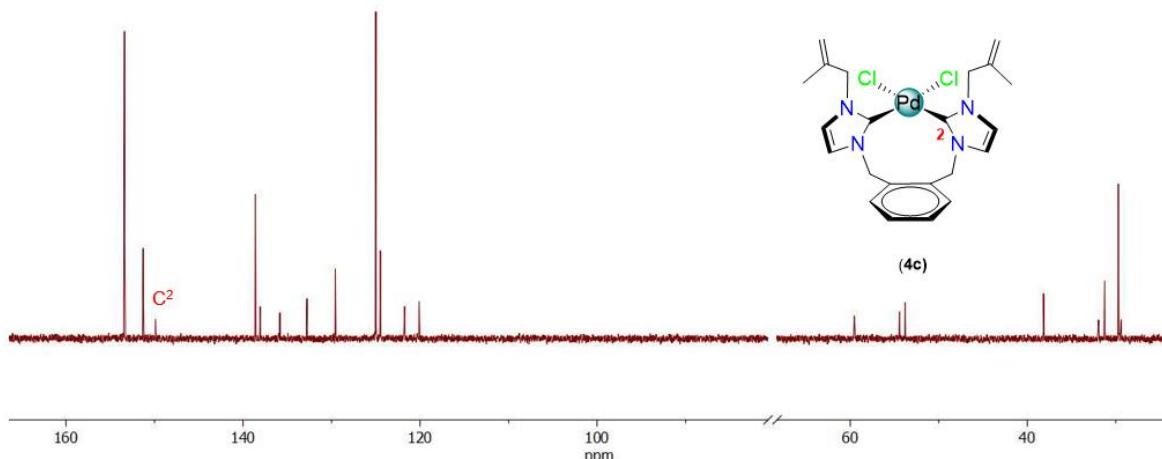


Figura 2.22 Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (δ en ppm, t.a., CDCl₃) del crudo de reacción de **4c**.

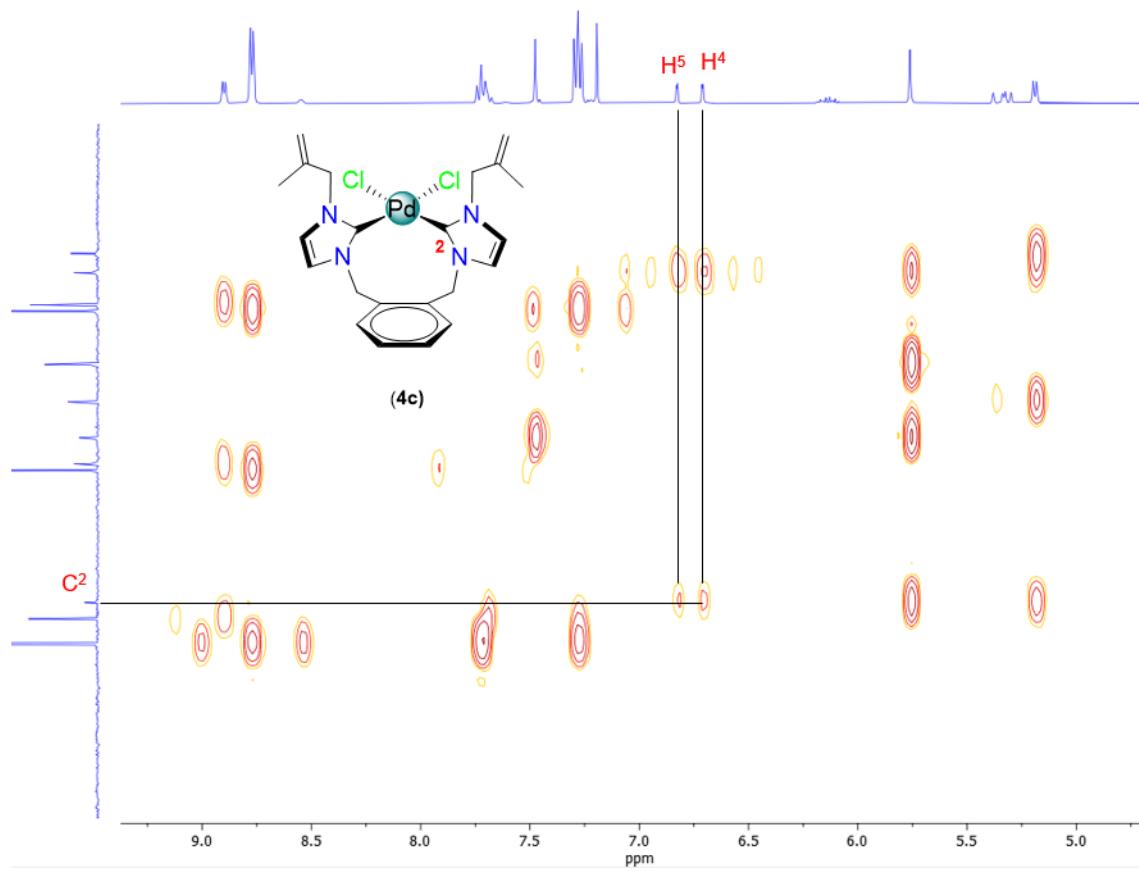


Figura 2.23. Espectro gHMBC (δ en ppm, t.a., $CDCl_3$) de **4c**.

II.4.11. Caracterización por DRX de monocristal del compuesto *cis*-[PdCl₂{o-XiAlImil}] (2c).

El compuesto **2c** se cristalizó por evaporación lenta de una solución de diclorometano de la mezcla de reacción, en la que se obtuvieron dos tipos de cristales. Los primeros se obtuvieron con forma de agujas, color amarillo y corresponden a la especie $[PdCl_2(C_5H_5N)_2]$ la cual ya ha sido descrita [40]. Los segundos cristales fueron prismas incoloros correspondientes a la estructura del compuesto **2c**. La estructura ORTEP de la figura 2.24 muestra el isómero *cis* del compuesto, con formación de un metalacírculo de 9 miembros, en el que el paladio presenta una geometría cuadrada ligeramente distorsionada. La unidad asimétrica contiene solo la mitad de la molécula y el resto se genera a partir de un plano de simetría, que además contiene una molécula de CH_2Cl_2 de cristalización.

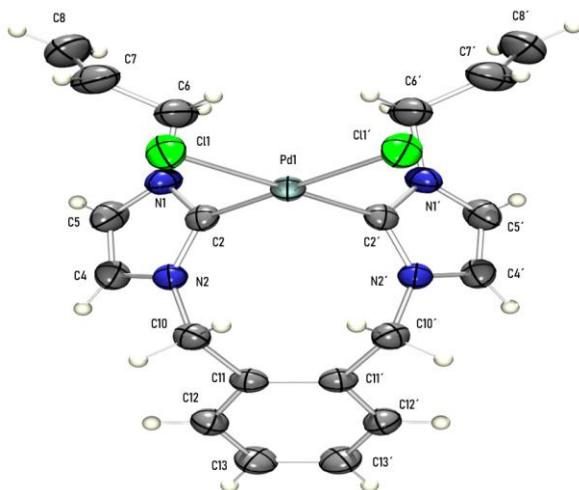


Figura 2.24. Estructura del compuesto *cis*-[PdCl₂{*o*-XiAlImil}] (**2c**) con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 50 %.

Tabla 2.7. Distancia y ángulos de enlace de importancia del complejo **2c**.

Distancia de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pd1-Cl1	1.339(9)	Cl-Pd1-Cl1'	93.53(5)
Pd1-C2	1.980(3)	C2'-Pd1-Cl1	88.40(8)
N1-C2	1.343(4)	C2'-Pd1-C2	98.65(16)
N1-C5	1.376(4)	N2-C2-Pd1	127.9(2)
N1-C6	1.475(4)	N1-C2-N2	105.4(3)
N2-C2	1.345(4))	C2-N2-C10	126.0(3)
N2-C4	1.382(4)	C2-N2-C4	110.3(3)
N2-C10	1.470(4)	C4-N2-C10	126.0(3)
C10-C11	1.513(4)	C2-N1-C6	126.3(3)
C12-C13	1.463(7)	C11-C12-C13	120.9(3)
C19-C20	1.390(5)	N2-C10-C11	113.1(2)

En el empaquetamiento cristalino de la estructura mostrado en la figura 2.25, se observan interacciones C-H···Cl intermoleculares entre Cl1 y Cl1' con los hidrógenos H13 y H13' del anillo bencénico del espaciador, ambas distancias son de 2.950 Å, similares a la suma de radios de van der Waals Cl–H (2.95 Å) y mayores a la suma de radios covalentes (1.33 Å) por lo que se consideran interacciones no covalentes lo suficientemente fuerte para influenciar el enrejado cristalino.

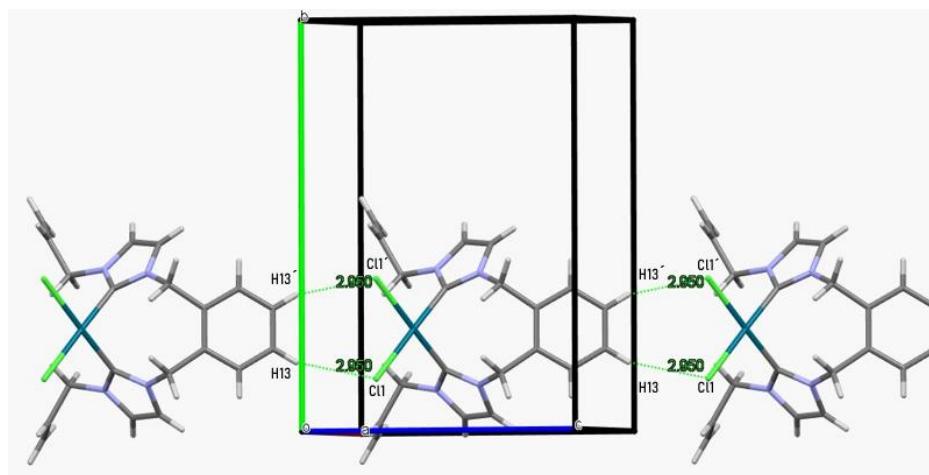


Figura 2.25. Interacciones intra e intermoleculares Cl...H en el compuesto *cis*-[PdCl₂{*o*-XiAlImil}] (**2c**).

Por otro lado, el ángulo de torsión N2-C5-C4-N1 es de 0.0° (4) por lo que el anillo de imidazol no perdió su planaridad al formarse el carbeno y el ángulo C2-N2-C10-C11 es de 105.8°(3), lo que indica que la disposición espacial del anillo aromático del espaciador está influenciada por la geometría asociada al carbono con hibridación sp³ C10.

II.4.12. Caracterización por DRX de monocrystal del compuesto *cis*-[PdCl₂(*o*-XiMeAlImil)] (**4c**).

Los cristales del compuesto **4c** se obtuvieron mediante evaporación lenta a temperatura ambiente de una disolución en diclorometano de la mezcla de reacción. El compuesto cristalizó en un sistema monoclinico, grupo espacial P2₁/n, con volumen de celda de 2244.6(5) Å³. La estructura mostrada en la figura 2.26 muestra el isómero *cis* de un metalacílico de 9 miembros.

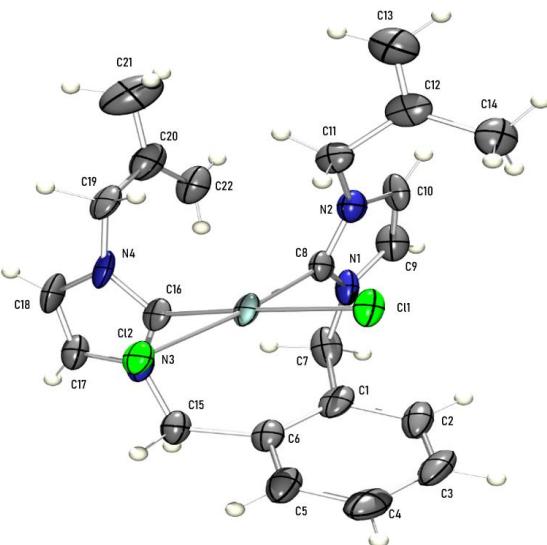


Figura 2.26. Estructura molecular ORTEP del compuesto *cis*-[PdCl₂{*o*-XiMeAlImil}] (**4c**) con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 50 %.

Tabla 2.8. Distancia y ángulos de enlace de importancia del complejo **4c**.

Distancia de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Pd1-C16	1.958(10)	C16-Pd1-C8	88.5(4)
Pd1-C8	1.982(9)	C16-Pd1-Cl1	174.2(3)
Pd1-Cl1	2.372(2)	C8-Pd1-Cl1	88.0(3)
Pd1-Cl2	2.375(2)	C16-Pd1-Cl2	89.3(3)
N1-C8	1.326(13)	C8-Pd1-Cl2	175.9(3)
N1-C9	1.403(13)	Cl1-Pd1-Cl2	94.47(9)
N1-C7	1.459(14)	C8-N1-C9	111.9(9)
N2-C8	1.339(12)	C8-N1-C7	127.4(8)
C4-C5	1.333(18)	C9-N1-C7	120.3(8)
C9-C10	1.345(16)	C8-N2-C11	125.9(9)

El paladio tiene una geometría cuadrada distorsionada, donde los cloruros se encuentran fuera del plano que contiene al paladio y los carbonos carbénicos, lo que evidencia una mayor distorsión en comparación con **2c**; ver figura 2.27. También se aprecia que **4c** presenta una estructura con baja simetría, hecho que está relacionado con la presencia del grupo metilo que no está presente en **2c**.

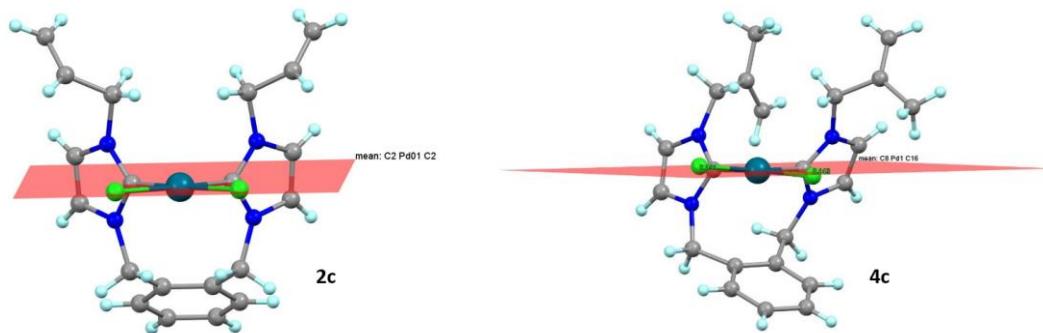


Figura 2.27. Representación del plano que contiene al centro metálico y los carbonos carbénicos para **2c** y **4c**

En el empaquetamiento cristalino de la estructura mostrado en la figura 2.28, se observan interacciones C-H···Cl intermoleculares entre Cl1 y los hidrógenos H3 y H17 con distancias de 2.730 Å y 2.672 Å respectivamente, menores a la suma de radios de van der Waals Cl–H (2.95 Å) y mayores a la suma de radios covalentes (1.33 Å) por lo que se consideran interacciones no covalentes fuerte y en conjunto con la intención Cl2···H19A con distancia de 2.761 Å determinan la estructura en el estado sólido.

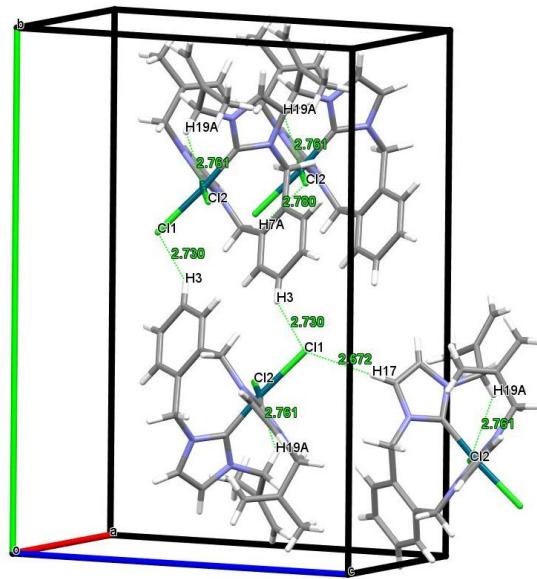


Figura 2.28. Interacciones intra e intermoleculares Cl···H en el compuesto *cis*-[PdCl₂{o-XiMeAlImil}] (**4c**).

Debido a la tensión angular y torsional, un ciclo de 9 miembros no debería ser tan estable, pero al analizar los ángulos de enlace, ver las tablas 2.7 y 2.8, se aprecia que la distorsión con respecto a los ángulos ideales en función de la hibridación de los átomos del ciclo es baja. Por otro lado, la conformación del ciclo es una especie de silla distorsionada en la que los átomos se encuentran en posición alternada, lo que disminuye significativamente la tensión torsional. Mediante una revisión en la base de datos cristalográfica de Cambridge se encontraron 5 estructuras [41, 42] correspondientes a paladiacicos de 9 miembros derivadas de sales dicatiónicas de imidazol y benzimidazol con espaciadores similares al utilizado en la síntesis de **2c**. El reporte de Danopoulos en 2003 resulta muy interesante ya que como se observa en la figura 2.29 se obtiene el isómero *trans* [43], lo que puede estar relacionado con las repulsiones estéricas provocadas por el gran volumen del grupo 2,6-2,6-bis(isopropil)fenilo, a diferencia del grupo alilo que se estudia en este trabajo. Las distancias y ángulos de enlace en torno al centro metálico son cercanos a los reportados para **2c**, con una distancia Pd2-C13 y Pd2-Cl2 de 1.976(17) y 2.352(4) Å respectivamente y ángulos de alrededor de 90°.

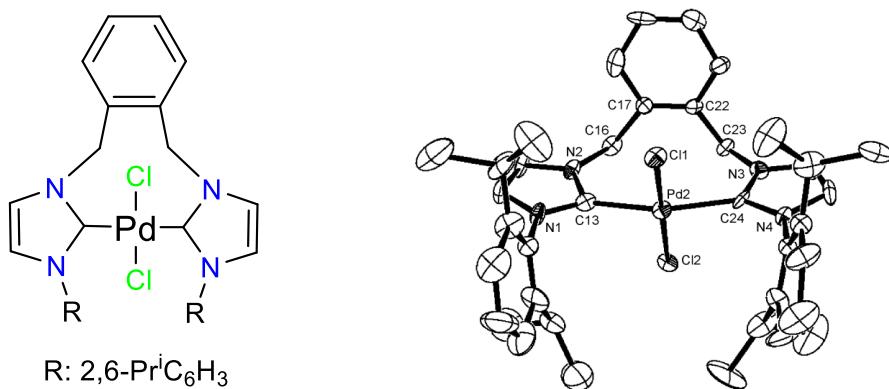


Figura 2.29. Estructura cristalina de un paladiaciclo reportada por Danopoulos [43].

II.5 Conclusiones

- Los carbenos de plata **1a** a **4a** se obtuvieron por las reacciones de las sales dicatiónicas correspondientes con óxido de plata, los rendimientos obtenidos se encuentran entre el 65% al 90%.
- Los carbenos de oro **2b** y **4b** se sinterizaron mediante reacciones de transmetalación a partir de los compuestos **2a** y **4a**, los rendimientos fueron del 99 % y 86% respectivamente. Debido a la baja reactividad de **1a** y **3a** no fue posible la transmetalación
- En las reacciones de formación de los complejos dinucleares de paladio a partir de las sales **2** y **4** se observó la formación del compuesto de coordinación $[\text{PdCl}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2]$ como subproducto.
- Mediante DRX de monocrystal se confirmó la estructura para los complejos de paladio **2c** y **4c**, ambos cristalizaron en forma del isómero *cis* con geometría cuadrada y con la formación de un metalacírculo de nueve miembros.

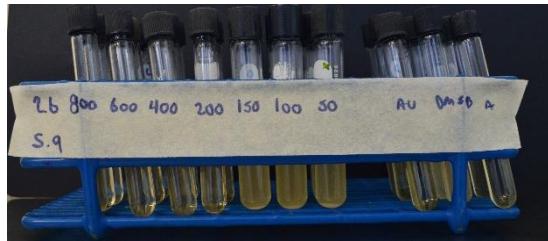
II.9. Referencias

1. Serin, S., et al., *Synthesis, characterization, computational studies and biological activities of novel NHC precursor and its silver (I) and selenium compounds*. Journal of Molecular Structure, 2025. **1339**: p. 142372.
2. Moss, G., P. Smith, and D. Tavernier, *Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995)*. Pure and applied chemistry, 1995. **67**(8-9): p. 1307-1375.
3. Munz, D., *Pushing Electrons Which Carbene Ligand for Which Application?* Organometallics, 2018. **37**(3): p. 275-289.
4. Wentrup, C., *Carbenes and nitrenes: recent developments in fundamental chemistry*. Angewandte Chemie International Edition, 2018. **57**(36): p. 11508-11521.
5. Castarlenas, R., *Carbenos y Metales de Transición: el Tándem ideal para el Diseño de Catalizadores Eficaces*. Real Academia de Ciencias. Zaragoza, 2011. **66**: p. 7-29.
6. Schrock, R.R., *Alkylidene complexes of niobium and tantalum*. Accounts of Chemical Research, 1979. **12**(3): p. 98-104.
7. Fliedel, C. and P. Braunstein, *Recent advances in S-functionalized N-heterocyclic carbene ligands: From the synthesis of azolium salts and metal complexes to applications*. Journal of Organometallic Chemistry, 2014. **751**: p. 286-300.
8. Jiang, L., et al., *Suzuki-Miyaura reactions catalyzed by C₂-symmetric Pd-Multi-Dentate N-heterocyclic carbene complexes*. Molecules, 2012. **17**(10): p. 12121-12139.
9. Oehninger, L., R. Rubbiani, and I. Ott, *N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry*. Dalton Transactions, 2013. **42**(10): p. 3269-3284.
10. Cavallo, L., et al., *Steric and electronic effects in the bonding of N-heterocyclic ligands to transition metals*. Journal of Organometallic Chemistry, 2005. **690**(24-25): p. 5407-5413.
11. Strausser, S.L. and D.M. Jenkins, *Synthesis of D10 N-Heterocyclic Carbene Complexes with a Perimidine Scaffold*. Organometallics, 2021. **40**(11): p. 1706-1712.

12. Reshi, N.U.D. and J.K. Bera, *Recent advances in annellated NHCs and their metal complexes*. Coordination Chemistry Reviews, 2020. **422**: p. 213334.
13. Budagumpi, S. and S. Endud, *Group XII metal–N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, structural diversity, intramolecular interactions, and applications*. Organometallics, 2013. **32**(6): p. 1537-1562.
14. Mercs, L. and M. Albrecht, *Beyond catalysis: N-heterocyclic carbene complexes as components for medicinal, luminescent, and functional materials applications*. Chemical Society Reviews, 2010. **39**(6): p. 1903-1912.
15. Wang, F., et al., *Chiral NHC–metal-based asymmetric catalysis*. Coordination Chemistry Reviews, 2012. **256**(9-10): p. 804-853.
16. Alanis, A.J., *Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era?* Archives of medical research, 2005. **36**(6): p. 697-705.
17. Oldfield, E. and X. Feng, *Resistance-resistant antibiotics*. Trends in pharmacological sciences, 2014. **35**(12): p. 664-674.
18. Aher, S.B., et al., *Recent developments of metal N-heterocyclic carbenes as anticancer agents*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2014. **81**: p. 408-419.
19. Ray, S., et al., *Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes*. Journal of the American Chemical Society, 2007. **129**(48): p. 15042-15053.
20. Patil, S., et al., *Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of symmetrically and non-symmetrically benzyl- or p-cyanobenzyl-substituted N-Heterocyclic carbene–silver complexes*. Applied Organometallic Chemistry, 2010. **24**(11): p. 781-793.
21. Siciliano, T.J., et al., *Synthesis and anticancer properties of gold (I) and silver (I) N-heterocyclic carbene complexes*. Journal of Organometallic Chemistry, 2011. **696**(5): p. 1066-1071.
22. Rojo-Gómez, E.G., et al., *Synthesis, structural characterization, and antibacterial activity of alkenyl functionalized imidazolium N-heterocyclic silver (I) and gold (I) carbene complexes*. Inorganica Chimica Acta, 2023. **555**: p. 121557.

23. Carpio-Granillo, M., et al., *p–Nitrobenzyl-substituted N–heterocyclic carbene in Silver (I) and Gold (I) complexes and their antibacterial activities*. Polyhedron, 2022. **217**: p. 115726.
24. Carpio-Granillo, M., et al., *Synthesis, structural determination, and antibacterial studies of Silver (I) and Gold (I) benzimidazolylidene complexes with N-tert-butylacetyl fragments*. Journal of Molecular Structure, 2025. **1324**: p. 140822.
25. Chen, Q.M., et al., *Synthesis and antitumor activity of gold (I) N-heterocyclic carbene with dithiocarbamate and alkynyl complexes*. Inorganica Chimica Acta, 2024. **568**: p. 122085.
26. Molina-Paredes, A.A., et al., *Toward elemental gold leaching: Synthesis of Au–NHC complexes from a masked NHC precursor*. Inorganica Chimica Acta, 2025. **576**: p. 122454.
27. Hamdi, R., et al., *Synthesis and characterization of gold (I) N-heterocyclic carbenes complexes bearing methacrylate moiety*. Journal of Organometallic Chemistry, 2025. **1027**: p. 123514.
28. Trivedi, M., et al., *Silver (I) and palladium (II) complexes of new pentamethylene-functionalized bis-imidazolium dication ligands and its application in Heck and Suzuki–Miyaura coupling reaction*. Inorganica Chimica Acta, 2016. **449**: p. 1-8.
29. Kascatan-Nebioglu, A., et al., *N-Heterocyclic carbene–silver complexes: A new class of antibiotics*. Coordination Chemistry Reviews, 2007. **251**(5-6): p. 884-895.
30. Roland, S., et al., *Investigation of a Series of Silver–N-Heterocyclic Carbenes as Antibacterial Agents: Activity, Synergistic Effects, and Cytotoxicity*. Chemistry–A European Journal, 2011. **17**(5): p. 1442-1446.
31. Haque, R.A., et al., *Silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes of bis-imidazol-2-ylidene having different aromatic-spacers: synthesis, crystal structure, and in vitro antimicrobial and anticancer studies*. Applied Organometallic Chemistry, 2013. **27**(8): p. 465-473.
32. Medvetz, D.A., et al., *Anticancer activity of Ag (I) N-heterocyclic carbene complexes derived from 4, 5-dichloro-1H-imidazole*. Metal-based drugs, 2008. **2008**.

33. Meek, S. and O. RV, 'Brien, J. Llaveria, RR Schrock, AH Hoveyda. *Nature*, 2011. **471**: p. 461-466.
34. Cardin, D., et al., *An electron-rich olefin as a source of co-ordinated carbene; synthesis of trans-PtCl₂[C(NPhCH₂)₂]PET₃*. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, 1971(8): p. 400-401.
35. Malan, F.P., et al., *Tandem transfer hydrogenation–epoxidation of ketone substrates catalysed by alkene-tethered Ru (ii)–NHC complexes*. *New Journal of Chemistry*, 2019. **43**(22): p. 8472-8481.
36. Lin, S.-T., et al., *Nuclear magnetic resonance spectroscopic study on ionic liquids of 1-alkyl-3-methylimidazolium salts*. *Tetrahedron*, 2004. **60**(42): p. 9441-9446.
37. Melaiye, A., et al., *Formation of water-soluble pincer silver (I)–carbene complexes: a novel antimicrobial agent*. *Journal of medicinal chemistry*, 2004. **47**(4): p. 973-977.
38. De Fremont, P., et al., *Synthesis of well-defined N-heterocyclic carbene silver (I) complexes*. *Organometallics*, 2005. **24**(26): p. 6301-6309.
39. Pazderski, L., et al., *Experimental and quantum-chemical studies of ¹⁵N NMR coordination shifts in palladium and platinum chloride complexes with pyridine, 2, 2'-bipyridine and 1, 10-phenanthroline*. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2006. **44**(2): p. 163-170.
40. Krogul, A., J. Skupińska, and G. Litwinienko, *Tuning of the catalytic properties of PdCl₂(XnPy)₂ complexes by variation of the basicity of aromatic ligands*. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2014. **385**: p. 141-148.
41. Ahrens, S., et al., *Extension of the alkane bridge in bisNHC–palladium–chloride complexes. Synthesis, structure, and catalytic activity*. *Organometallics*, 2006. **25**(22): p. 5409-5415.
42. Anezaki, S., Y. Yamaguchi, and M. Asami, *Synthesis of bis (N-heterocyclic carbene) palladium complexes derived from (S, S)-1, 2-bis (1-hydro-Xypropyl) benzene*. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2011. **696**(11-12): p. 2399-2405.
43. Danopoulos, A.A., et al., *Chelating and ‘pincer’dicarbene complexes of palladium; synthesis and structural studies*. *Dalton Transactions*, 2003(5): p. 1009-1015.



Capítulo III:

Estudio de la

Actividad

Antibacteriana de los

NHC de Ag(I) y Au(I)

Capítulo III: Estudio de la Actividad Antibacteriana de los NHC de Ag(I) y Au(I)

III.1. Introducción

El aumento de las infecciones atribuidas a bacterias resistentes a los antibióticos ha impulsado un renovado interés en aprovechar las propiedades antibacterianas de compuestos de plata para su tratamiento. Los carbenos *N*-heterocíclicos de metales de transición son ampliamente conocidos por sus aplicaciones en catálisis; sin embargo, específicamente los complejos de plata(I) exhiben también una alta actividad antibacteriana; como la que presentan los NHC-Ag(I) en bajas concentraciones contra cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*, causantes de muchas afecciones actuales [1, 2].

La actividad antimicrobiana de complejos NHC ($M = Ru, Rh, Au$ o Ag) se ha investigado contra varias cepas de bacterias y hongos [3-5]. En la figura 3.1 se muestran la estructura de compuestos con actividades significativas contra bacterias Gram-negativas y Gram-positivas con concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) inferiores a 10 $\mu\text{g/mL}$.

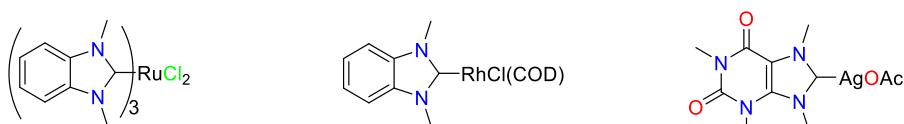


Figura 3.1. Ejemplos de NHC metálicos con probada actividad antibacteriana [1].

Otro ejemplo lo constituye una serie de complejos de Au(I) que contienen heterociclos y derivados esteroides (etinilestradiol y etisterona), los cuales se muestran en la figura 3.2. El perfil de toxicidad se estimó frente a bacterias Gram-positivas (*S. aureus*), Gram-negativas (*E. coli*) y en larvas de *Galleria mellonella*. Resultó que los esteroides libres son inactivos, pero los complejos sí son activos, por lo que el efecto del centro metálico es de importancia fundamental para la actividad antimicrobiana [6].

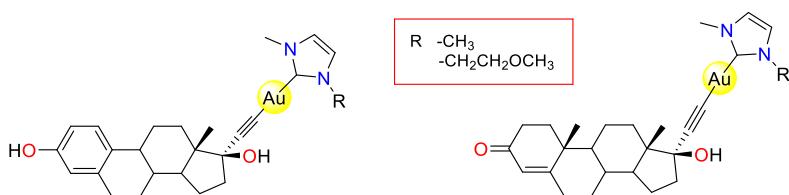
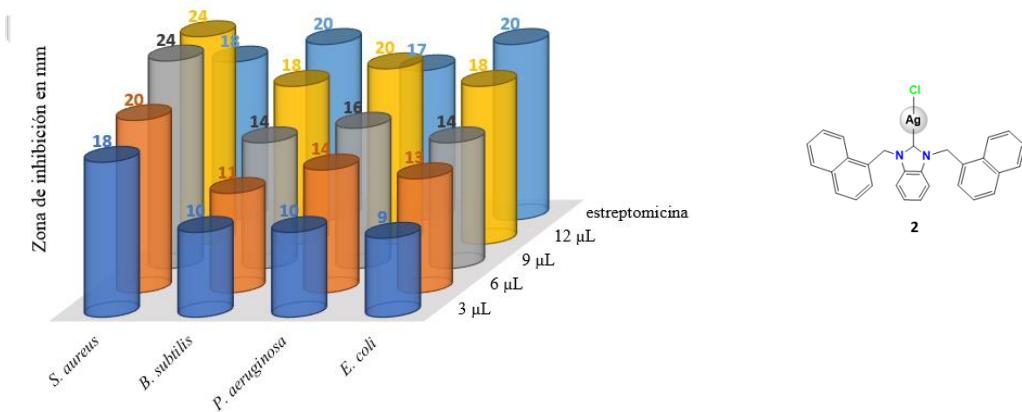


Figura 3.2. Carbenos NHC-Au(I) combinados con esteroides.

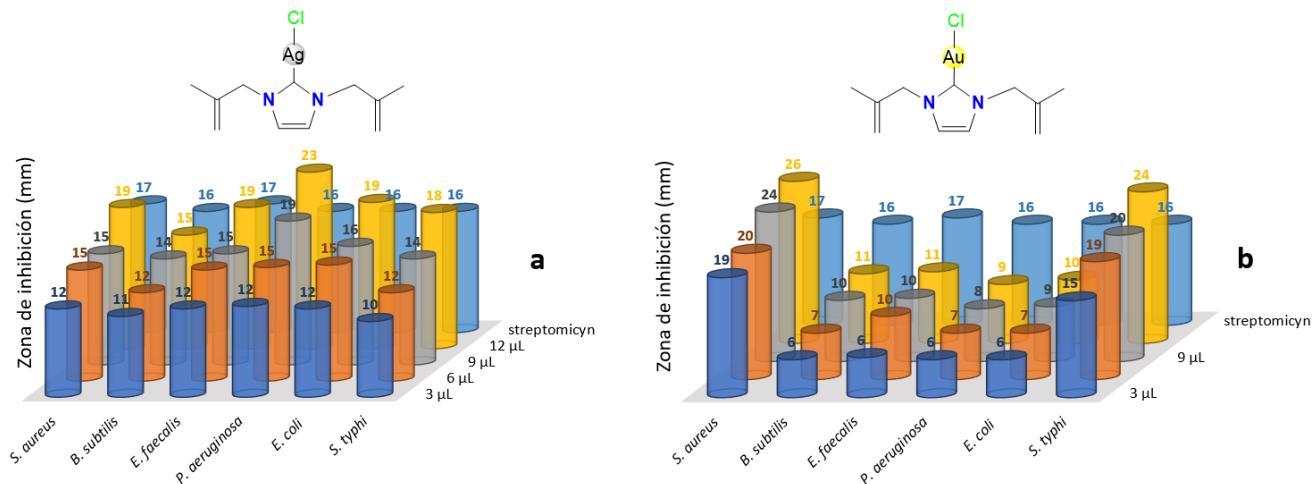
III.2 Antecedentes**III.2.1 Especies de plata(I) y oro(I) con aplicación en el tratamiento de infecciones**

El nitrato de plata fue el primer compuesto de este metal utilizado para el tratamiento de infecciones y a pesar de sus inconvenientes aún se utiliza como agente profiláctico en algunos países para prevenir la oftalmia neonatal [7]. Sin duda alguna, la sulfadiazina de plata (AgSu) es la sal de plata con mayor aplicación para prevenir la infección de heridas, principalmente asociadas a quemaduras [8]. Sin embargo tiene limitaciones; por ejemplo, la reaplicación puede requerir primero la eliminación de una pseudoescara que se puede formar al usar AgSu, lo cual es doloroso para el paciente [9]. Otro posible problema con el compuesto es que su uso puede prolongar la cicatrización de heridas, ya que retrasa la epitelización [10, 11]. Por las deficiencias antes mencionadas se trabaja en la búsqueda de nuevas especies de plata con actividad antibacteriana. Las nanopartículas de plata metálica (AgNPs) han ganado terreno en este campo pues son agentes antimicrobianos inorgánicos de amplio espectro, altamente eficaz y con poca tendencia al desarrollo de resistencia, considerándose un posible sustituto de los antibióticos tradicionales. Khorrami en 2018 encontró que la MIC de las nanopartículas de plata frente a cepas estándar de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* se encuentra en un rango de 5–30 µg/mL [12].

Sánchez y colaboradores en 2023 evaluaron la actividad antibacteriana *in vitro* de carbenos de plata y oro derivados del 1, 3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolilo frente a dos bacterias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*) y dos Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*) mediante ensayos de inhibición con el método Kirby-Bauer. Estos experimentos revelaron que los compuestos de plata tuvieron una buena actividad antibacteriana contra todas las cepas bacterianas analizadas como muestra la figura 3.3, mientras que los compuestos de oro no presentaron una actividad importante frente a las mismas bacterias [13].



En 2023, Rojo y colaboradores llevaron a cabo la evaluación biológica de una serie de carbenos de plata y oro, utilizando el método de Kirby-Bauer y las bacterias Gram-negativas *P. aeruginosa*, *E. coli* y *S. typhi*, y Gram-positivas *S. aureus*, *B. subtilis* y *E. faecalis*. Todos los compuestos presentaron actividad. En la figura 3.4 se muestran los resultados para los compuestos **a** y **b**, observándose diámetros de inhibición superiores a los valores obtenidos con el antibiótico de referencia (estreptomicina) frente a *S. aureus* y *S. typhi* [14]. En general los carbenos de plata fueron más eficaces contra un mayor número de bacterias.



III.2.2. Mecanismo de acción antibacteriana de los iones plata.

El mecanismo exacto de la acción antibacteriana de los iones de plata aún no se ha elucidado por completo, los principales mecanismos generalmente aceptados por los investigadores son los siguientes:

- **Destrucción de la pared y de la membrana celulares.** Los iones pueden reaccionar con los grupos funcionales aminos y carboxilatos del peptidoglicano de la pared celular para formar pequeñas hendiduras en ella, destruyendo la integridad de la pared celular y provocando la pérdida de su función normal. Debido a la atracción electrostática y a la afinidad por los grupos sulfhidrilo, la Ag⁺ puede adherirse a la pared y a la membrana celular. La Ag⁺ adherida puede mejorar la permeabilidad de la membrana citoplasmática, lo que provoca la ruptura de la envoltura bacteriana [12]. Se obtuvo evidencia que sugiere que el ion Ag⁺ no interfiere con el componente fosfolípido de la membrana, sino que probablemente daña las proteínas integrales de la membrana para producir un efecto antibacteriano
- **Destrucción del metabolismo bacteriano.** Los iones Ag⁺ liberados podrían reaccionar con los grupos aminos y carboxilatos de proteínas, péptidos y polisacáridos después de entrar en la bacteria, cambiando el valor de pH del entorno dentro de la bacteria y destruyendo el entorno normal de su metabolismo celular. Además, la Ag⁺ puede desnaturalizar los ribosomas e inhibir la síntesis de proteínas [15]
- **Inducción de ROS e inhibición de la generación de ATP.** Los iones Ag⁺ también pueden inactivar la deshidrogenasa de la cadena respiratoria, lo que induce que el O₂ obtenga electrones y genere iones O²⁻, que producen especies reactivas de oxígeno (ROS). Una actividad excesiva bloqueará la transferencia de electrones de la cadena respiratoria, inhibiendo así la respiración y el crecimiento celular, lo que resulta en una disminución en la producción de ATP, destruyendo sus actividades vitales y conduciendo a la muerte final de la bacteria [16, 17].

- **Inhibición de la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN).** Los iones Ag⁺ se unen al ADN, lo que impide su replicación y la proliferación celular [18]. La figura 3.4 muestra una representación simplificada de estos mecanismos.

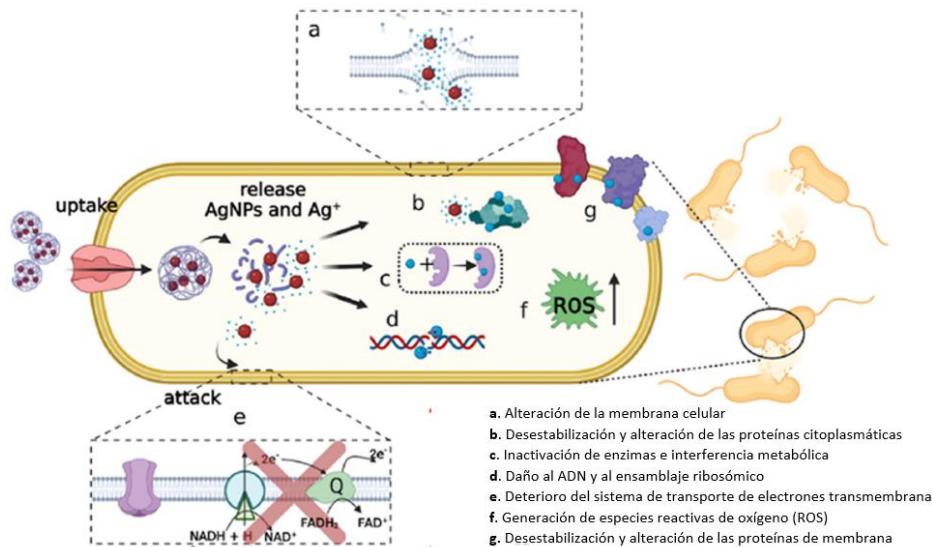


Figura 3.4. Representación del mecanismo de acción de los iones plata en las bacterias.

III.2.3. Mecanismos de resistencia de las bacterias a la toxicidad de los iones plata.

La liberación de Ag⁺ está directamente relacionada con la acción antimicrobiana de los carbenos, AgNP, el nitrato de plata u otros agentes antibacterianos a base de plata. El efecto antibacteriano aumenta al incrementar la concentración de Ag⁺ [19, 20], pero numerosos compuestos producidos por las bacterias reducen Ag⁺ a Ag⁰, lo que disminuye la actividad de la plata. Las sustancias poliméricas extracelulares (EPS) también regulan la entrada de compuestos en las células, desempeñando un papel importante en la autodefensa de las bacterias. Se ha demostrado que el EPS producido por bacterias constituye una barrera permeable que no solo evita el contacto entre la plata y las bacterias, sino que también posee un componente reductor que disminuye la acción antibacteriana de Ag⁺ mediante el grupo funcional hemiacetal de azúcares reductores [21-23].

Una vez que los iones de plata(I) atraviesan la pared celular, las bacterias pueden reducir la toxicidad mediante un mecanismo denominado bomba de eflujo, mediante el cual se bombean los iones de plata(I) fuera de la célula, atenuando la toxicidad [24, 25].

III. 3. Objetivos**III.3.1. Objetivo general**

Evaluar la actividad antibacteriana de los NHC de plata(I) y oro(I) obtenidos a partir de las sales dicatiónicas de imidazolio sintetizadas, mediante el método de difusión Kirby-Bauer y el de concentración mínima inhibitoria (MIC) hacia las bacterias *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* y *E. coli*, que permita evaluar su efectividad.

III.3.2. Objetivos específicos

- Evaluar la actividad antibacteriana de los carbenos NHC-Ag(I) [$\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{p\text{-XiAlImil}\}$] (**1a**) [$\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{o\text{-XiAlImil}\}$] (**2a**) [$\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{p\text{-XiMeAlImil}\}$] (**3a**) y [$\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{o\text{-XiMeAlImil}\}$] (**4a**) mediante el método de difusión de Kirby-Bauer y MIC.
- Evaluar la actividad antibacteriana de los carbenos [$\text{Au}_2\text{Cl}_2\{o\text{-XiAlImil}\}$] (**2b**) y [$\text{Au}_2\text{Cl}_2\{o\text{-XiMeAlImil}\}$] (**4b**) mediante el método de difusión de Kirby-Bauer y el MIC.
- Realizar un seguimiento de la estabilidad de los carbenos de plata(I) y oro(I) mediante RMN de ^1H .

III.4. Discusión de Resultados**III.4.1. Método de difusión en disco de Kirby–Bauer (KB)**

Para evaluar la actividad antimicrobiana de los carbenos de plata(I) y oro(I) obtenidos se utilizó el método de difusión en disco de Kirby-Bauer. Las cepas se ajustaron al estándar de 0.5 McFarland, equivalente a una concentración de 10^8 UFC/mL, a 460 nm utilizando un espectrofotómetro UV visible Genesys 10. Posteriormente, 100 μL de cada cultivo se sembró en agar soya tripticaseína. Se colocaron siete discos de papel Whatman de 6 mm de diámetro separados uniformemente en cada plato. La concentración inicial de los complejos fue de 800.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en DMSO. Cada placa se ensayó con un control de 3.0 μL , 6.0 μL , 9.0 μL y 12.0 μL de la solución madre. Las placas se incubaron a 37 °C durante 24 h. Los diámetros de la zona de inhibición se midieron en milímetros comparados con la estreptomicina como control positivo. [26].

La efectividad de los compuestos se evaluó frente a dos bacterias Gram-positivas (*B. subtilis* y *S. aureus*), dos Gram-negativas (*P. aeruginosa* y *E. coli*) y estreptomicina como antibiótico de referencia. En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos, se determinó que los compuestos **2a**, **4a** (M = Ag) y **2b**, **4b** (M = Au) son los que presentaron la mayor actividad antibacteriana, los derivados de plata (**2a** y **4a**) fueron más activos frente a bacterias Gram-negativas, mientras que **2b** y **4b** frente a las bacterias Gram-positivas. Es interesante resaltar que estos compuestos son derivados del grupo espaciador *o*-xileno.

Los compuestos **2a**, **2b** y **4b** fueron los más activos frente a bacterias Gram positivas, con halos de inhibición de alrededor de 19 mm al aplicar 12 μL de solución en el caso de *B. subtilis*; sin embargo, estos son menores que el halo presentado por el antibiótico. Mientras que el compuesto **4b** dio los mejores resultados frente a *S. aureus* con un halo de inhibición de 18 ± 0 mm al aplicar 12 μL de solución, halo similar al antibiótico.

Frente a bacterias Gram-negativas, los compuestos **2a** y **4a** resultaron ser los más efectivos frente a *P. aeruginosa* con un halo de 15 ± 1 mm al aplicar 12 μL de solución, halos superiores al antibiótico. Estos valores se consideran buenos, aunque en el grupo de investigación se han descrito halos de inhibición mayores para esta bacteria con otros derivados de

Capítulo III

Discusión de Resultados

NHC-Ag(I)[14]. Por otro lado, frente a *E. Coli* los compuestos **2a** y **4a** presentaron halos de inhibición similares que los obtenidos para *P. aeruginosa*, pero menores que el antibiótico de referencia.

Tabla 3.1 Actividad antibacteriana de los complejos mediante el método de KB

Compuesto	Volumen de prueba (μL)	Metal (M) (μg)	Halos de inhibición en mm			
			Bacterias Gram positivas		Bacterias Gram negativas	
			<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
1a	3	2.40	6 \pm 01	7 \pm 0	6 \pm 0	5 \pm 0
	6	4.80	8 \pm 0	8 \pm 0	9 \pm 1	6 \pm 0
	9	7.20	9 \pm 1	8 \pm 0	10 \pm 1	7 \pm 1
	12	9.60	10 \pm 1	9 \pm 0	11 \pm 1	8 \pm 0
2a	3	2.40	9 \pm 1	11 \pm 0	10 \pm 1	10 \pm 1
	6	4.80	11 \pm 1	14 \pm 1	11 \pm 1	11 \pm 1
	9	7.20	12 \pm 1	15 \pm 1	13 \pm 1	12 \pm 1
	12	9.60	14 \pm 1	18 \pm 1	15 \pm 1	14 \pm 1
M = Ag	3	2.40	-	10 \pm 0	6 \pm 0	6 \pm 0
	6	4.80	-	11 \pm 1	8 \pm 1	8 \pm 1
	9	7.20	-	13 \pm 1	9 \pm 1	9 \pm 0
	12	9.60	-	15 \pm 1	10 \pm 1	10 \pm 0
4a	3	2.40	8 \pm 0	10 \pm 1	10 \pm 1	9 \pm 0
	6	4.80	9 \pm 0	11 \pm 1	11 \pm 1	11 \pm 0
	9	7.20	11 \pm 1	13 \pm 1	13 \pm 1	13 \pm 0
	12	9.60	12 \pm 1	15 \pm 0	15 \pm 1	15 \pm 0
2b	3	2.40	-	12 \pm 1	9 \pm 1	9 \pm 1
	6	4.80	7 \pm 1	14 \pm 1	10 \pm 1	9 \pm 1
	9	7.20	10 \pm 1	15 \pm 1	11 \pm 1	10 \pm 1
	12	9.60	15 \pm 1	19 \pm 1	14 \pm 0	11 \pm 1
M = Au	3	2.40	9 \pm 1	12 \pm 1	7 \pm 1	-
	6	4.80	12 \pm 1	15 \pm 1	9 \pm 1	-
	9	7.20	14 \pm 1	17 \pm 1	10 \pm 1	7 \pm 0
	12	9.60	18 \pm 0	19 \pm 1	11 \pm 1	8 \pm 1
Estreptomicina (S10)	-	10	18 \pm 0	26 \pm 1	13 \pm 1	18 \pm 0
AgNO_3	6	4.80	9 \pm 1	10 \pm 1	10 \pm 1	10 \pm 0
$[\text{AuCl}(\text{SMMe}_2)]$	6	3.21	6 \pm 1	7 \pm 1	9 \pm 1	11 \pm 1
DMSO	6	-	-	-	-	-

Los complejos **1a** y **3a** presentaron la efectividad más baja, con halos de inhibición muy por debajo del antibiótico y cercanos a los valores del nitrato de plata en las cuatro bacterias.

Este resultado puede estar relacionado con la baja solubilidad en DMSO y con una pobre liberación de iones plata en solución debido a la estabilidad de los compuestos. En la figura 3.5 se presenta la evidencia de la actividad antibacteriana de algunos de estos compuestos.

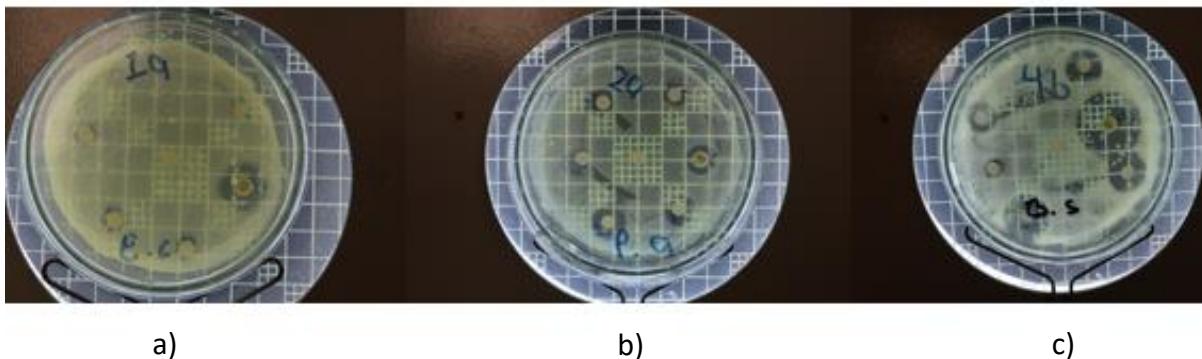


Figura 3.5. Halos de inhibición de los compuestos **1a**, **2a** y **4b** en cultivos de a) *E. coli*, b) *P. aeruginosa* y c) *B. subtilis* respectivamente.

III.4.2. Método de Concentración Mínima Inhibitoria

La evaluación antibacteriana por el método de la concentración mínima inhibitoria (MIC), se realizó en un caldo nutritivo soya tripticaseína[7]; en este estudio se utilizó una concentración inicial del compuesto a evaluar de 800, 600, 400 y 200 µg/mL en DMSO, según la actividad de los compuestos el rango se puede ampliar por encima de 800 µg/mL o por debajo de 200 µg/mL. Las pruebas por este método se realizaron en tubos de ensayo con 4.8 mL de caldo nutritivo, seguidos de una adición de 100 µL de la bacteria ajustada a un McFarlane de 0.5, equivalente a 10^8 UFC/mL, y 100 µL del compuesto a evaluar, del antibiótico, del DMSO o de la fuente comparativa del metal, según sea el caso. Después de la adición, se homogeneizó la mezcla y luego los tubos se incubaron por 24 h a 37 °C. Los resultados se evaluaron mediante el análisis de la turbidez de la solución, si la solución fue transparente significa que el compuesto estudiado presentó inhibición antibacteriana y alrededor de ese punto se determinó la concentración mínima inhibitoria; mientras que, cuando fue turbia hay crecimiento bacteriano y la concentración del compuesto utilizado no es suficiente para inhibir y por tanto no se ha alcanzado la MIC[27]. Para esta metodología se usaron las mismas bacterias Gram-positivas (*B. subtilis* y *S. aureus*) y Gram-

Capítulo III

Discusión de Resultados

negativas (*P. aeruginosa* y *E. coli*) y una solución de 64 µg/mL de estreptomicina como antibiótico de referencia. En la tabla 3.2 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 3.2. Concentración mínima inhibitoria (µg/mL) de los compuestos **1a-4b**.

Compuesto	Bacterias Gram positivas		Bacterias Gram negativas	
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
1a	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
2a	> 1000	950-1000	750-800 (80 µg)*	750-800 (80 µg)*
3a	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
4a	950-1000	650-700 (70 µg)*	> 1000	750-800 (80 µg)*
2b	150-200 (20 µg)*	100-150 (15 µg)*	700-750 (75 µg)*	> 1000
4b	50-100 (10 µg)*	< 50 (5 µg)*	600-650 (65 µg)*	> 1000

*Microgramos de metal aplicados. Para valores >1000 los microgramos de metal aplicado fueron >100 µg

Los mejores resultados se obtuvieron con los compuestos **2b** y **4b** frente a las bacterias Gram positivas, lo que está en concordancia con el método de difusión en disco evaluado anteriormente. La menor MIC correspondió para al compuesto **4b** con valores por debajo de 50 µg/mL en el caso de *B. subtilis*. Los compuestos de plata **2a** mostraron una mejor actividad hacia *P. aeruginosa* y *E. coli*, y **4a** frente a *P. aeruginosa*, que el resto de los complejos, lo cual está de acuerdo con lo reportado en la literatura[13]. La actividad de los compuestos **1a** y **3a** fue baja debido a que no hubo inhibición a concentraciones superiores a los 1000 µg/mL en todas las bacterias utilizadas, lo que confirmó la escasa liberación de iones plata(I) de estas especies en solución. En la figura 5 se muestra la mayor efectividad de los carbenos de oro(I) para el caso de *B. subtilis*.

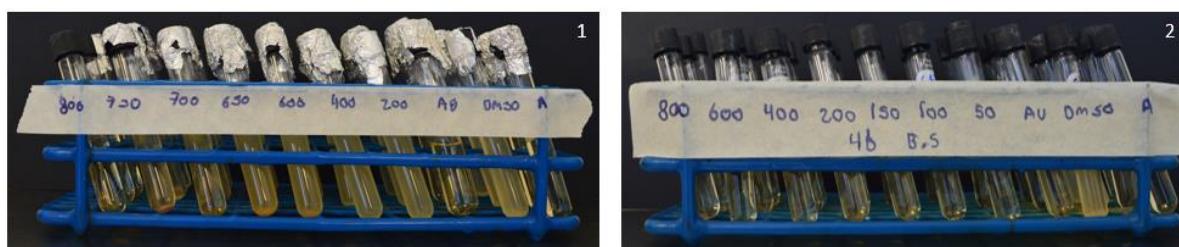


Figura 3.6. Resultados del método MIC de los compuestos **4a** (1) y **4b** (2) para *B. subtilis*.

III.4.4. Seguimiento de la estabilidad de los carbenos metálicos por RMN ^1H .

La estabilidad en solución de los compuestos **1a-4a**, **2b** y **4b**, se evaluó por RMN de ^1H en DMSO-d₆ a 0, 1, 3, 5, 12 y 24 horas en el primer día y luego diariamente hasta completar 15 días de observación.

El análisis de la estabilidad de los compuestos en solución es una herramienta útil para explicar la baja actividad antibacteriana observada, ya que se produce poca liberación de iones metálicos en solución y estos son, en mayor medida, los responsables de la actividad biológica. Desde el punto vista estructural puede inferirse que el enlace metal-carbono es fuerte provocando que a pesar de existir dos sitios activos para la liberación de metal la concentración de iones libres en solución sea pequeña en comparación con otros carbenos metálicos reportados en literatura[28].

Al realizar los estudios de estabilidad de todos los NHC-M en un tubo de RMN en DMSO-d₆ se observó que para ambas series de compuestos (*ortho* y *para*) tanto de plata como de oro no sufren descomposición durante el periodo de seguimiento de 15 días, lo que indica una alta estabilidad de los compuestos bajo estas condiciones. En las figuras 3.7 y 3.8 se muestran los seguimientos realizados para los compuestos **2a** y **2b** respectivamente.

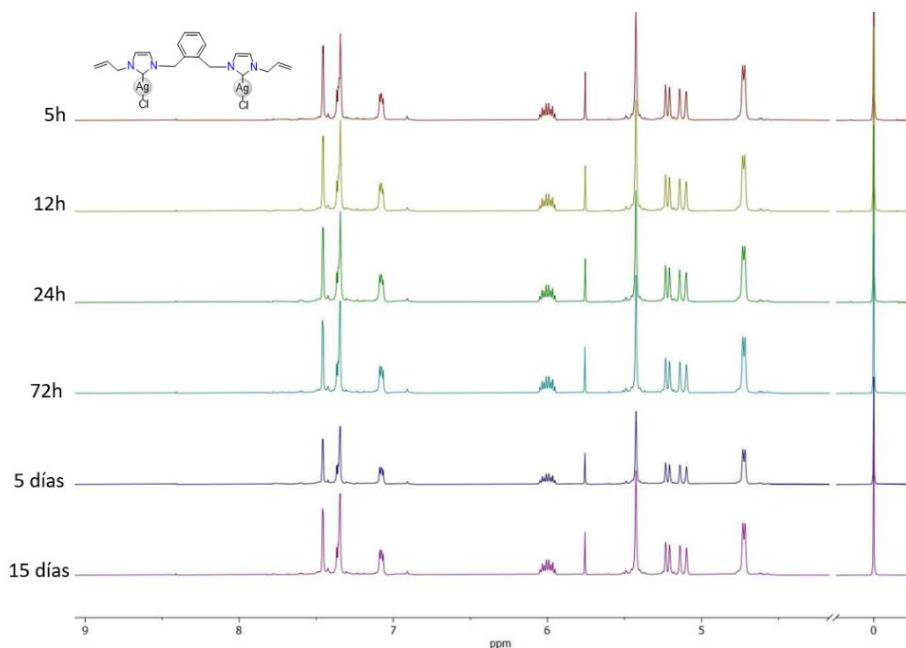


Figura 3.7. Espectros de RMN de ^1H (δ en ppm, t.a., DMSO-d₆) para **2a**.

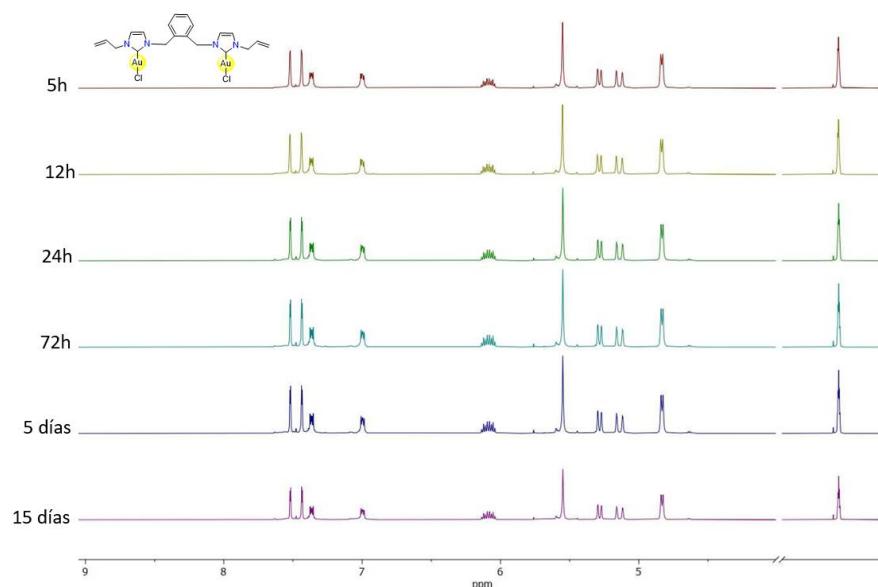


Figura 3.8. Espectros de RMN de ^1H (δ en ppm, t.a., DMSO- d_6) para **2b**.

III.5. Conclusiones

- Las especies de plata **2a** y **4a** de la serie *ortho*-sustituidas fueron más efectivas frente a bacterias Gram-negativas especialmente en el caso de las *P. aeruginosa* con diámetros de halos superiores al antibiótico.
- Los compuestos **1a** y **3a** de la serie *para*-sustituidas mostraron un potencial antibacteriano muy bajo para las cepas evaluadas.
- Los compuestos de oro **2b** y **4b** fueron los más activos frente a bacterias Gram-positivas, con inhibición en el rango de 50–100 mg/mL y halos de mayor diámetro que los de la estreptomicina para *S. aureus*.
- Los compuestos de oro **2b** y **4b** fueron los más activos hacia bacterias Gram-positivas
- De las bacterias utilizadas, la menos resistente a los compuestos estudiados es *B. subtilis*.
- El seguimiento de la estabilidad de los compuestos por RMN mostró alta estabilidad de los compuestos, lo que podría indicar que hay poca liberación de iones metálicos en solución, lo que afecta su eficiencia en la actividad antibacteriana.

Capítulo III

Referencias

III.6. Referencias

1. Roland, S., et al., *Investigation of a Series of Silver–N-Heterocyclic Carbenes as Antibacterial Agents: Activity, Synergistic Effects, and Cytotoxicity*. Chemistry–A European Journal, 2011. **17**(5): p. 1442-1446.
2. Hindi, K.M., et al., *The Medicinal applications of imidazolium carbene– metal complexes*. Chemical reviews, 2009. **109**(8): p. 3859-3884.
3. Özdemir, İ., et al., *Synthetic and antimicrobial studies on new gold (I) complexes of imidazolidin-2-ylidenes*. Applied organometallic chemistry, 2004. **18**(7): p. 318-322.
4. Jothibasu, R., H.V. Huynh, and L.L. Koh, *Au(I) and Au(III) complexes of a sterically bulky benzimidazole-derived N-heterocyclic carbene*. Journal of Organometallic Chemistry, 2008. **693**(3): p. 374-380.
5. Jakob, C.H., et al., *Anticancer and antibacterial properties of trinuclear Cu (I), Ag (I) and Au (I) macrocyclic NHC/urea complexes*. Journal of Organometallic Chemistry, 2021. **932**: p. 121643.
6. Vellé, A., et al., *Steroid–aul–NHC complexes: Synthesis and antibacterial activity*. ChemMedChem, 2017. **12**(11): p. 841-844.
7. Mullick, S., et al., *Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries*. Sexually transmitted infections, 2005. **81**(4): p. 294-302.
8. Atiyeh, B.S., et al., *Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature*. burns, 2007. **33**(2): p. 139-148.
9. Dunn, K. and V. Edwards-Jones, *The role of Acticoat™ with nanocrystalline silver in the management of burns*. Burns, 2004. **30**: p. S1-S9.
10. Maghsoudi, H., S. Monshizadeh, and M. Mesgari, *A comparative study of the burn wound healing properties of saline-soaked dressing and silver sulfadiazine in rats*. Indian Journal of Surgery, 2011. **73**(1): p. 24-27.
11. Lee, A.-R.C., et al., *Reversal of silver sulfadiazine-impaired wound healing by epidermal growth factor*. Biomaterials, 2005. **26**(22): p. 4670-4676.

12. Khorrami, S., et al., *Selective cytotoxicity of green synthesized silver nanoparticles against the MCF-7 tumor cell line and their enhanced antioxidant and antimicrobial properties*. International journal of nanomedicine, 2018: p. 8013-8024.
13. Sánchez-Cabrera, G., et al., *Carbenos N-heterocílicos bencimidazólicos de Ag y Au con propiedades antibacterianas*. Pädi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingeniería del ICBI, 2023.
14. Rojo-Gómez, E.G., et al., *Synthesis, structural characterization, and antibacterial activity of alkenyl functionalized imidazolium N-heterocyclic silver(I) and gold(I) carbene complexes*. Inorganica Chimica Acta, 2023. **555**: p. 121557.
15. Yin, I.X., et al., *The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry*. International journal of nanomedicine, 2020: p. 2555-2562.
16. Khalandi, B., et al., *A review on potential role of silver nanoparticles and possible mechanisms of their actions on bacteria*. Drug research, 2017. **11**(02): p. 70-76.
17. Quinteros, M., et al., *Oxidative stress generation of silver nanoparticles in three bacterial genera and its relationship with the antimicrobial activity*. Toxicology in vitro, 2016. **36**: p. 216-223.
18. Durán, N., et al., *Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity*. Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine, 2016. **12**(3): p. 789-799.
19. Xiu, Z.-m., et al., *Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles*. Nano letters, 2012. **12**(8): p. 4271-4275.
20. Wu, J., et al., *Release of silver from nanoparticle-based filter paper and the impacts to mouse gut microbiota*. Environmental Science: Nano, 2020. **7**(5): p. 1554-1565.
21. Kang, F., P.J. Alvarez, and D. Zhu, *Microbial extracellular polymeric substances reduce Ag⁺ to silver nanoparticles and antagonize bactericidal activity*. Environmental science & technology, 2014. **48**(1): p. 316-322.
22. Fu, Q.-L., et al., *Effects of extracellular polymeric substances on silver nanoparticle bioaccumulation and toxicity to Triticum aestivum L*. Chemosphere, 2021. **280**: p. 130863.

Capítulo III

Referencias

23. Junaid, M. and J. Wang, *Interaction of nanoplastics with extracellular polymeric substances (EPS) in the aquatic environment: A special reference to eco-corona formation and associated impacts.* Water research, 2021. **201**: p. 117319.
24. Hobman, J.L. and L.C. Crossman, *Bacterial antimicrobial metal ion resistance.* Journal of medical microbiology, 2015. **64**(5): p. 471-497.
25. Blanco Massani, M., et al., *Chromosomal Sil system contributes to silver resistance in E. coli ATCC 8739.* Biometals, 2018. **31**: p. 1101-1114.
26. Carpio-Granillo, M., et al., *p–Nitrobenzyl-substituted N–heterocyclic carbene in Silver (I) and Gold (I) complexes and their antibacterial activities.* Polyhedron, 2022. **217**: p. 115726.
27. Vargas Hernández, E., *Carbenos n-heterocílicos de plata(I) y oro(I) derivados de teofilinas con sustituyentes Insaturados como precursores en la obtención de polímeros.* 2023.
28. Medvetz, D.A., et al., *Anticancer activity of Ag (I) N-heterocyclic carbene complexes derived from 4, 5-dichloro-1H-imidazole.* Metal-based drugs, 2008. **2008**.

CAPÍTULO IV: Parte

Experimental



CAPÍTULO IV. Parte experimental

IV.1. Material y reactivos

Las reacciones de obtención de **L1** y **L2** se realizaron en atmósfera inerte de nitrógeno empleando técnicas Schlenk; los demás compuestos se obtuvieron en sistemas abierto. Todo el material de vidrio se secó previamente en una estufa a la temperatura de 110 °C por al menos 12 horas.

La evaporación del disolvente de reacción se realizó a presión reducida en una línea doble vacío-nitrógeno. Los disolventes utilizados fueron THF, acetonitrilo, 1,4-dioxano, metanol etanol y diclorometano, los cuales se purificaron previamente siguiendo la metodología descrita en la literatura [1]. Para secar THF y el 1,4-dioxano se utilizó sodio metálico con benzofenona, para el secado de acetonitrilo se utilizó pentóxido de fosforo y para el caso del diclorometano se utilizó hidruro de calcio. Disolventes usados en los lavados como DMSO, éter etílico, pentano y etanol son grado reactivo marca Aldrich.

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

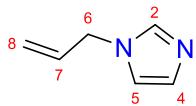
IV.2. Equipos

Los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas como resonancia magnética nuclear (RMN) espectroscopía infrarroja (IR), y difracción de rayos X de monocristal en algunos casos. Los experimentos de RMN para los núcleos de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se realizaron en un equipo Bruker 400 MHz, con frecuencia de precesión de 400, 100 y 162 MHz respectivamente. Se usaron los disolventes CDCl_3 o DMSO-d_6 a temperatura ambiente. Para los compuestos **1** y **2c** fue posible el análisis en estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal empleando un difractómetro O-Xford Diffraction CCD Xcalibur, Atlas, Gemini con radiación de $\text{Mo-K}\alpha$ monocromática. Usando Olex2 [2], la

estructura fue resuelta con el programa de solución estructural SHELXT [3] utilizando métodos directos y se refinó con el paquete de refinamiento SHELXL [4] mediante la diferencia de mínimos cuadrados. El análisis ESI-HRMS se realizó en modo positivo. La calibración se realizó mediante infusión directa de la solución estándar trifluoroacetato de sodio en metanol grado HPLC. El voltaje del orifice 1 [V]: 40, la temperatura del orifice 1 [°C]: 80, ring lens [V]: 10, orifice 2 [V]: 5, ion guide RF [V]: 700, ion guide bias [V]: 27, focus [V]: 10.0, detector [V]: 2200, needle [V]: 2000, cámara de desolvatación [°C]: 250. Se usó nitrógeno de alta pureza como gas de secado y de nebulización. Los datos se adquirieron en el modo de adquisición de 70 a 3000 m/z. Como método general de preparación, las muestras se disolvieron en metanol grado HPLC a un nivel de concentración de 1 mg mL⁻¹. Se filtró cada solución con un acrodisco de membrana PTFE 0.25 µm y se diluyó 1:100 dos veces con el respectivo eluyente. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas mediante inyección manual, utilizando una microjerlinga Hamilton de 25 µL, para su infusión directa de las muestras diluidas en la cámara ESI. La adquisición de los datos se realizó mediante el software msAxel@LP Version 2.2 (2.2.3.1), mientras que el procesamiento de estos se llevó a cabo utilizando el software msAxel Data Processing LP Version 2.2 (2.2.3.1) JEOL.

IV.3. Síntesis de las especies monosustituidas (AlImH) (L1**) y (MeAlImH) (**L2**).**

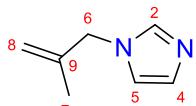
La síntesis 1-alilimidazol (**L1**) y 1-(2-metilalil)imidazol (**L2**) se realizó en un matraz pera de 100 mL, en el cual se colocaron 1.0000 g (14.7 mmol) de 1H-imidazol y 0.7056 (29.4 mmol) de hidruro de sodio, para una estequiometría 1:2 y 7 mL de acetonitrilo, se agitó durante 30 min en un baño de hielo y posteriormente dos horas a temperatura ambiente. A la mezcla se adicionó una cantidad equimolar de 3-cloroprop-1-eno o de 3-cloro-2-metilprop-1-eno y se dejó en reflujo durante 24 h. Luego se filtró con cánula, se añadió THF (2×5 mL) para precipitar impurezas y posteriormente se lavó con pentano (2×3 mL). El líquido viscoso remanente de color amarillo-naranja se secó a vacío para obtener a **L1** en 80 % (1.2626 g) y **L2** en 77 % (1.3718g). Solubles en acetonitrilo, THF, DMSO y 1,4-dioxano.

Datos espectroscópicos L1

RMN de ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.60 (1H, H², s), 7.10 (1H, H⁵, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.2$, $^4\text{J}_{\text{H-H}}$ = 1.2 Hz), 6.91 (1H, H⁴, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.2$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz), 6.00 (H, H⁷, ddt, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5.7$, 10.2, 17.0 Hz), 5.18(1H, H^{8b} ,ddd, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.5$, $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 2.5$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 10.2$ Hz), 5.08 (1H, H^{8a}, ddd, $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 1.5$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 2.5$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 17.0$ Hz), 4.61 (2H, H⁶, dt, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.5$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz).

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 136.8 (C²) 134.9 (C⁷), 128.9 (C⁴), 119.8 (C⁵), 116.9 (C⁸), 47.9 (C⁶).

IR (CHCl₃) ν (cm⁻¹): 3195-3113 (f, st, C-H_{Ar}), 3086-2929 (f, st, C-H), 1670 (f, st, C=CH₂), 1509 (f, st, (γ) C=C), 1233 (st, (γ) C=N), 820 (m, fp, C=CH₂).

Datos espectroscópicos L2

RMN de ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.58 (1H, H², s), 7.06 (1H, H⁵, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.2$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz), 6.91 (1H, H⁴, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.2$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz), 4.88 (1H, H^{8b}, m), 4.66 (1H, H^{8a}, m), 4.54 (2H, H⁶, s), 1.61 (3H, H⁷, s)

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 141.7 (C⁹), 137.5 (C²), 128.2 (C⁴), 119.5 (C⁵), 112.1 (C⁸), 51.5 (C⁶), 19.3 (C⁷).

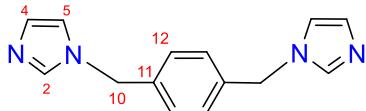
IR (CHCl₃) ν (cm⁻¹): 3180-3100 (f, st, C-H_{Ar}), 3080-2935(f, st, C-H), 1668 (f, st, C=CH₂), 1516 (f, st, (γ) C=C), 1227 (st, (γ) C=N), 822 (m, fp, C=CH₂).

IV.4 Síntesis 1,4-bis((1*H*-imidazol-1-il)metil)benceno (L3) y 1,2-bis((1*H*-imidazol-1-il)metil)benceno (L4)

La síntesis de **L3** y **L4** se realizó en un matraz de 25 mL, en el cual se añadieron 1.0000 g (14.6 mmol) de 1*H*-imidazol, 1.2264 (21.6 mmol) de hidróxido de potasio triturado, 7 mL de DMSO y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó gota a gota a la mezcla de reacción 7 mL de una disolución que contiene 1.2774 g (7.30 mmol) de α,α' -dicloro-*p*-xileno para obtener **L3** y 1.2774 g (7.30 mmol) de α,α' -dicloro-*o*-xileno

para el caso de **L4**, se mantiene la agitación por 3.5 h. Luego se añaden 50 mL de agua helada y se homogeniza, y se mantiene a 8 °C por 24 h. Una vez obtenido el precipitado se extrae la fase acuosa con cánula, el sólido se lava con agua (3x5 mL) y se secó cerca de la chimenea de la estufa por 24 h para un rendimiento del 40 % (0.7105 g) y 69 % (0.1043 g) para **L3** y **L4** respectivamente. Ambos compuestos son solubles en DMSO, THF y 1,4-dioxano.

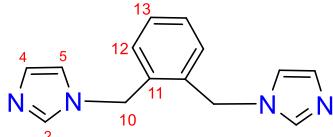
Datos espectroscópicos de L3



RMN de ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.73 (1H, H², s), 7.23 (2H, H¹², s), 7.14 (1H, H⁴, s), 6.89 (1H, H⁵, s), 5.16 (2H, H¹⁰, s)

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 137.8 (C²) 137.7 (C¹¹), 129.1 (C⁴), 128.2 (C¹²), 119.9 (C⁵), 49.5 (C¹⁰).

Datos espectroscópicos de L4



RMN de ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.72 (1H, H², s), 7.30 (2H, H¹³, AA', $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5.8$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3.0$ Hz), 7.10 (1H, H⁴, d, $^3\text{J} = 1.5$ Hz), 6.98 (2H, H¹³, BB', $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5.8$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3.0$ Hz), 6.95 (1H, H⁵, s), 5.33 (2H, H¹⁰, s),

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 138.1 (C²), 135.7 (C¹¹), 129.2 (C⁴), 128.6 (C¹³), 128.4 (C¹²), 120.2 (C⁵), 46.9.9 (C¹⁰), 51.5 (C⁶).

IV.4 Síntesis de sales [p-XiAlImo]Cl₂ (1), [o-XiAlImo]Cl₂ (2), [p-XiMeAlImo]Cl₂ (3) y [o-XiMeAlImo]Cl₂ (4)

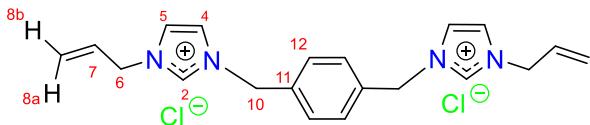
La síntesis de **1** a **4** se realizó en un matraz Schlenk de 25 mL, 1-alilimidazol (**L1**) o 1-(2-metilalil)imidazol (**L2**) se hicieron reaccionar con α,α' -dicloro-p-xileno o α,α' -dicloro-o-xileno con una estequiometría 2:1 monosustituido:espaciador en 2.5 mL de 1,4-dioxano a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se lavó con THF (2x2 ml) y posteriormente con

acetato de etilo (2×2 mL) y por último se secaron a vacío. Todas las sales son solubles en DMSO, metanol, etanol y agua

IV.4.1. Síntesis de dicloruro 3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-alil-1H-imidazol-3-ilo) [*p*-XiAllmo]Cl₂ (1)

A partir de 0.1000 g [*p*-XiAllmo]Cl₂ (**L1**) y 0.0809 g (0.462 mmol) de α,α' -dicloro-*p*-xileno se obtuvo un sólido blanco que corresponde al compuesto **1** con un rendimiento del 84 % (0.1519 g). Este compuesto se descompone entre 177-178 °C.

Datos espectroscópicos



RMN de ¹H (DMSO d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.28 (1H, H², s), 7.80 (1H, H⁴, dd, ³J_{H-H} = 1.5, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz), 7.74 (1H, H⁵, a), 7.46 (2H, H¹², s), 6.04 (1H, H⁷, ddt, ³J_{H-H} = 6.1, 10.3, 16.5 Hz), 5.43 (2H, H¹⁰, s), 5.37 (1H, H^{8b}, d, ³J_{H-H} = 10.3 Hz), 5.29 (1H, H^{8a}, d, ³J_{H-H} = 17.2 Hz), 4.83 (2H, H⁶, d, ³J_{H-H} = 5.7 Hz).

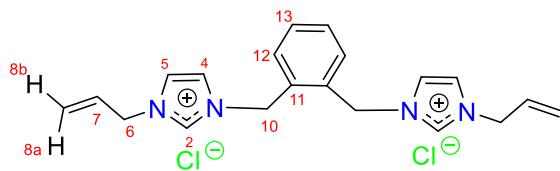
RMN de ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 136.9 (C²), 135.9 (C¹¹), 132.2 (C⁷), 129.5 (C¹²), 123.5 (C⁵), 123.1 (C⁴), 120.9 (C⁸), 51.9 (C¹⁰), 51.5 (C⁶).

IR ν(cm⁻¹): 3150-3070 (f, st, C-H_{Ar}), 2975-2833 (f, st, C-H), 1648 (bd, st, C=CH₂), 1450-1405 (m, st (γ), C=C), 1159 (m, st, N-C=N+), 930 (m, st, C=C), 750 (dp δ (γ) C=C, C=N).

IV.4.2. Síntesis de dicloruro 3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-alil-1H-imidazol-3-ilo) [*o*-XiAllmo]Cl₂ (2)

0.1000 g [*o*-XiAllmo]Cl₂ (**L2**) y 0.0809 g (0.462 mmol) de α,α' -dicloro-*o*-xileno se hicieron reaccionar para obtener un líquido viscoso de color amarillo claro que corresponde al compuesto **2** con un rendimiento del 95 % (0.1718 g). Este compuesto se descompone entre 190-192 °C.

Datos espectroscópicos



RMN de ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.63 (1H, H², s), 7.92 (1H, H⁴, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 7.84 (1H, H⁵, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 7.47 (1H, H¹³, AA', $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.0$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3.3$ Hz), 7.34 (1H, H¹², BB', $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.0$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3.3$ Hz), 6.06 (1H, H⁷, ddt, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6.1$, 10.3, 16.5 Hz) 5.79 (2H, H¹⁰, s), 5.38 (1H, H^{8b}, s), 4.31 (1H, H^{8a}, s), 4.91 (2H, H⁶, d, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz)

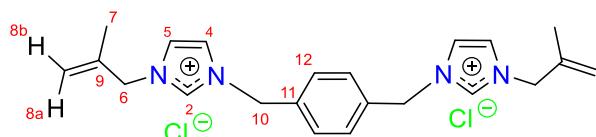
RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 139.8 (C⁹), 137.6 (C²), 133.6 (C¹¹), 130.0 (C¹³), 129.9 (C¹²), 123.5 (C⁵), 122.4 (C⁴), 115.4 (C⁸), 54.6 (C⁶), 49.5 (C¹⁰), 20.0 (C⁷).

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3125-3082 (f, st, C-H_{Ar}), 2975-2837 (f, st, C-H), 1665 (f, st, C=CH₂), 1558 (f, st, C=C), 1448 (m, st (γ), C=C), 1156 (dm, st, N-C=N⁺), 932 (bm, st, C=CH₂), 752 (dp, $\delta(\gamma)$ C=C).

IV.4.3. Síntesis de dicloruro 3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-(2-metilalil) 1H-imidazol-3-ilo) [*p*-XiMeAllmo]Cl₂ (3)

A partir de 0.5000 g (4.09 mmol) de 1-(2-metilalil)imidazol y 0.3582 g (2.05 mmol) de α,α' -dicloro-*p*-xileno se obtuvo el compuesto **3** en forma de polvo color blanco con un rendimiento del 77% (0.6572 g). Este compuesto se descompone entre 197-198 °C.

Datos espectroscópicos



RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.57 (1H, H², s), 7.90 (1H, H⁴, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 7.75 (1H, H⁵, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 7.51 (2H, H¹², s) 5.50 (2H, H¹⁰, s), 5.04 (1H, H^{8b}, s), 4.83 (3H, H⁶ y H^{8a}, s), 1.68 (3H, H⁷, s).

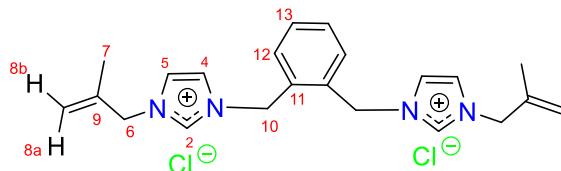
RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 139.8 (C⁹), 137.1 (C²), 135.9 (C¹¹), 129.4 (C¹²), 123.6 (C⁵), 123.2 (C⁴), 115.3 (C⁸), 54.5 (C⁶), 51.9 (C¹⁰), 19.9 (C⁷).

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3131-3066 (f, st, C-H_{Ar}), 2975-2858 (f, st, C-H), 1643 (f, st, C=CH₂), (f, st, C=C,), 1433 (m, st (γ) C=C), 1153 (m, st, N-C=N+), 930 (m, st, C=CH₂), 750 (dp δ (γ) C=C).

IV.4.4. Síntesis de dicloruro 3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-(2-metilalil)-1H-imidazol-3-io) [*o*-XiMeAllmo]Cl₂ (4)

0.5000 g (4.09 mmol) de 1-(2-metilalil)imidazol (**L2**) y 0.0716 g (2.05 mmol) de α,α' -dicloro-*o*-xileno se hicieron reaccionar para obtener un líquido viscoso (**4**), con un rendimiento del 96 % (0.8230 g). Este compuesto se descompone entre 220-221 °C.

Datos espectroscópicos



RMN de ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.72 (1H, H², s), 7.99 (1H, H⁴, dd, $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 1.8$, $^4\text{J}_{\text{H}-\text{H}}$ = 1.8 Hz), 7.84 (1H, H⁵, dd, $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 1.8$, $^4\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 1.8$ Hz), 7.46 (1H, H¹³, AA', $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 7.0$, $^4\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 3.3$ Hz), 7.33 (1H, H¹², BB', $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 7.0$, $^4\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 3.3$ Hz), 5.84 (2H, H¹⁰, s), 4.03 (1H, H^{8b}, s), 4.88 (2H, H⁶, s), 4.85 (1H, H^{8a}, s), 1.69 (3H, H⁷, s)

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 139.6 (C⁹), 137.3 (C²), 133.4 (C¹¹), 129.7 (C¹²), 129.6 (C¹³), 123.3 (C⁵), 122.2 (C⁴), 115.1 (C⁸), 54.3 (C⁶), 49.3 (C¹⁰), 19.7 (C⁷).

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3125-3082 (f, st, C-H_{Ar}), 2975-2837 (f, st, C-H), 1665 (f, st, C=CH₂), 1558 (f, st, C=C), 1436, 1448 (m, st (γ), C=C), 1150 (dm, st, N-C=N⁺), 932 (bm, st, C=CH₂), 752 (dp, δ (γ) C=C).

IV.5. Síntesis alternativa de las sales [p-XiAllmo]Cl₂ (1), [o-XiAllmo]Cl₂ (2), [p-XiMeAllmo]Cl₂ (3) y [o-XiMeAllmo]Cl₂ (4)

IV.5.1. Síntesis de [p-XiAllmo]Cl₂ (1), [p-XiMeAllmo]Cl₂ (3) a partir de (L3)

La síntesis alternativa de 3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazol-3-*io*) y 3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazol-3-*io*) a partir de **L3**, se realizó en matraz Schlenk de 50 mL, en donde se colocaron 0.1000 g (0.4180 mmol) de **L3** con 0.0600 g (0.8370 mmol) de 3-

cloroprop-1-eno y 0.0750 g (0.8370 mmol) de 3-cloro-2-metilprop-1-eno respectivamente, para ambas reacciones se emplearon 2.5 mL de 1,4-dioxano y 24 h de reacción a 80 °C. El producto de reacción se lavó con THF (5×2 mL) y posteriormente con pentano (2×2 mL), el disolvente se extrajo con pipeta. Como resultado de todo el proceso se obtuvo a **1** y **3** con un rendimiento del 53 % y 49 % respectivamente.

IV.5.2. Síntesis de $[p\text{-XiAllmo}]Cl_2$ (2), $[p\text{-XiMeAllmo}]Cl_2$ (4) a partir de (L4)

La síntesis alternativa de 3,3'-1,4-[fenilenbis(metilen)]bis(1-(2-metilalil)imidazol-3-io) y 3,3'-[1,2-fenilenbis(metilen)]bis(1-(2-metilalil)imidazol-3-io) a partir de **L4**, se realizó en matraz Schlenk de 50 mL, en donde se añadieron 0.1000 g (0.4180 mmol) de **L4** con 0.0600 g (0.8370 mmol) de 3-cloroprop-1-eno y 0.0750 g (0.8370 mmol) de 3-cloro-2-metilprop-1-eno respectivamente; para ambas reacciones se emplearon 2.5 mL de 1,4-dioxano y 24 h de reacción a 80 °C. El producto de reacción se lavó con THF (5×2 mL) y posteriormente con pentano (2×2 mL), el disolvente se extrajo con pipeta. Como resultado de todo el proceso se obtuvo a **2** y **4** con un rendimiento del 44 % y 66 % respectivamente.

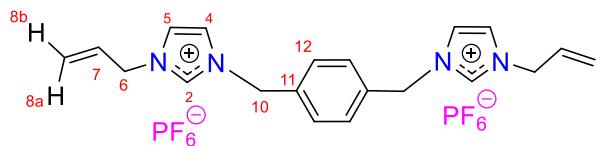
IV.6. Reacciones de cambio de anión para la formación de los compuestos $[p\text{-XiAllmo}]PF_6$ (5), $[o\text{-XiAllmo}]PF_6$ (6), $[p\text{-XiMeAllmo}]PF_6$ (7) y $[o\text{-XiMeAllmo}]PF_6$ (8)

La síntesis de **5** a **8** se realizó en un matraz de 50 mL a partir a partir de las sales **1** a **4** y dos equivalentes de KPF₆ en 3 mL de agua desionizada bajo a agitación a temperatura ambiente por 5 horas. El producto de reacción se lavó con H₂O (3×2 mL) para eliminar los subproductos inorgánicos y se dejó secar cerca de la chimenea de la estufa por 72 h. Las cuatro sales son solubles en DMSO.

IV.6.1. Síntesis de la sal dihexafluorofosfato 3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazol-3-io) $[p\text{-XiAllmo}]PF_6$ (5)

0.0500 g (0.128 mmol) de $[p\text{-XiAllmo}]Cl_2$ (**1**) y 0.0470 g (0.256 mmol) de hexafluorofosfato de potasio reaccionaron para obtener un sólido blanco (**5**) con un rendimiento del 54 % (0.0422 g).

Datos espectroscópicos



RMN de ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.28 (1H, H², s), 7.80 (1H, H⁴, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 7.74 (1H, H⁵, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 7.47 (2H, H¹¹, s) 6.05 (1H, H⁷, ddt, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6.0$, 10.2, 16.5 Hz), 5.43 (2H, H⁹, s), 5.39 (1H, H^{8b}, m), 5.30 (1H, H^{8a}, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.6$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 16.5$ Hz), 4.80 (2H, H⁶, dd, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.6$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz).

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 139.8 (C⁹), 137.2 (C²), 135.9 (C¹¹), 129.4 (C¹²), 123.6.2 (C⁵), 123.2 (C⁴), 122.5 (C⁵), 115.4 (C⁸), 54.6 (C⁶), 51.9 (C¹⁰), 19.9 (C⁷).

RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 376 MHz) δ (ppm): -70.1 (F¹, d)

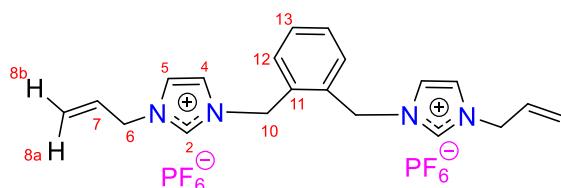
RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 162 MHz) δ (ppm): -145.3 (P¹, sp)

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3158-3081 (f, st, C-H_{Ar}), 2972-2857 (f, st, C-H), 1656 (bd, st, C=CH₂), 1566 (f, st, C=N) 1447 (m, st (γ), C=C), 1157 (m, st, N-C=N+), 829 (f, δ (γ) C=C). 747 (f, st, P-F), 555 (f, δ (γ), =CH₂ vinílico)

IV.6.2. Síntesis de la sal dihexafluorofosfato 3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazol-3-io) [o-XiAlimo](PF₆)₂ (6)

0.0500 g (0.128 mmol) de [o-XiAlimo]Cl₂ (**2**) y 0.0470 g (0.256 mmol) de hexafluorofosfato de potasio reaccionaron para obtener un líquido de alta viscosidad (**6**) con un rendimiento del 73 % (0.0567 g).

Datos espectroscópicos



RMN de ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.17 (1H, H², s), 7.78 (1H, H⁵, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 7.73 (1H, H⁴, dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 7.51 (1H, H¹², AA', $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5.7$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3.4$ Hz), 7.33 (1H, H¹¹, BB', $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5.7$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3.4$ Hz), 6.05 (1H, H⁷, ddt, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6.0$, 10.3, 16.4 Hz),

5.58 (2H, H⁹, s), 5.40 (1H, H^{8b}, ddd, ²J_{H-H} = 1.2, ⁴J_{H-H} = 1.5, ³J_{H-H} = 10.3 Hz), 5.32 (1H, H^{8a}, ddd, ²J_{H-H} = 1.2, ⁴J_{H-H} = 1.5, ³J_{H-H} = 16.4 Hz), 4.85 (2H, H⁶, d, ³J_{H-H} = 6.0 Hz)

RMN de ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 139.8 (C²), 137.6 (C²), 133.6 (C¹¹), 130.0 (C¹³), 129.9 (C¹²), 123.5 (C⁵), 122.4 (C⁴), 115.4 (C⁸), 54.6 (C⁶), 49.5 (C¹⁰), 20.0 (C⁷).

RMN de ¹⁹F{¹H} (DMSO-d₆, 376 MHz) δ (ppm): -70.1 (F¹, d)

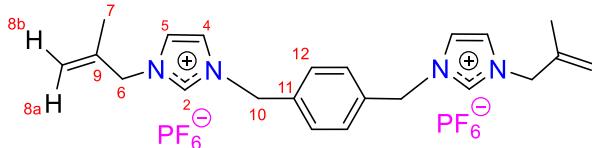
RMN de ³¹P{¹H} (DMSO-d₆, 162 MHz) δ (ppm): -144.0 (P¹, sp)

IR ν(cm⁻¹): 3160-3080 (f, st, C-H_{Ar}), 2973-2859 (f, st, C-H), 1657 (bd, st, C=CH₂), 1450 (m, st (γ), C=C y C=N), 1154 (m, st, N-C=N+), 826 (f, δ (γ) C=C). 752 (f, st, P-F), 556 (f, δ (γ) , =CH₂ vinílico)

IV.6.3. Síntesis de la sal dihexafluorofosfato 3,3'-(1,4-fenileno)bis(1-(metilalil)imidazol-3-io) [p-XiMeAllmo](PF₆)₂ (7).

La reacción de 0.0192 g (0.0461 mmol) de [p-XiMeAllmo]Cl₂ (**3**) y 0.0170 g (0.0923 mmol) de hexafluorofosfato formó un sólido blanco (**7**) con un rendimiento del 50 % (0.0146 g)

Datos espectroscópicos



RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 9.30 (1H, H², s), 7.81 (1H, H⁴, dd, ³J_{H-H} = 1.8, ⁴J_{H-H} = 1.8 Hz), 7.72 (1H, H⁵, dd, ³J_{H-H} = 1.8, ⁴J_{H-H} = 1.8 Hz), 7.47 (1H, H¹², s) 5.84 (2H, H¹⁰, s), 5.07 (1H, H^{8b}, s), 4.83 (1H, H^{8a}, s), 4.79 (2H, H⁶, s), 1.68 (3H, H⁷, dd, ³J_{H-H} = 1.2, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz)

RMN de ¹³C{¹H} (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 139.7 (C⁹), 137.1 (C²), 135.9 (C¹¹), 129.3 (C¹²), 123.8 (C⁵), 123.2 (C⁴), 115.4 (C⁸), 54.6 (C⁶), 42.1 (C¹⁰), 19.9 (C⁷).

RMN de ¹⁹F{¹H} (DMSO-d₆, 376 MHz) δ (ppm): -70.0 (F¹, d)

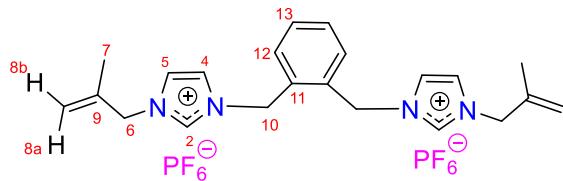
RMN de ³¹P{¹H} (DMSO-d₆, 162 MHz) δ (ppm): -144.3 (P¹, sp)

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3161-3080 (f, st, C-H_{Ar}), 2974-2855 (f, st, C-H), 1656 (bd, st, C=CH₂), 1447 (m, st (γ), C=C y C=N) 1230 (bd, C-N), 1157 (m, st, N-C=N+), 822 (f, δ (γ) C=C). 750 (f, st, P-F), 554 (f, δ (γ), =CH₂ vinílico)

IV.6.4. Síntesis de la sal dihexafluorofosfato 3,3'-(1,2-fenileno)bis(1-metilalil)imidazol-3-ilo) [o-XiMeAllmo](PF₆)₂ (8)

0.0500 g (0.119 mmol) de [o-XiMeAllmo]Cl₂ (4) y 0.0439 g (0.238 mmol) de hexafluorofosfato de potasio reaccionaron para obtener un líquido de elevada viscosidad (8) con un rendimiento del 72 % (0.0545 g).

Datos espectroscópicos



RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 9.21 (1H, H², s), 7.77 (2H, H⁴ y H⁵, s), 5.60 (1H, H¹³, AA', $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 5.8$, $^4\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 3.4$ Hz), 7.32 (1H, H¹², BB', $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 5.8$, $^4\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 3.3$ Hz), 5.84 (2H, H¹⁰, s), 5.09 (1H, H^{8b}, s), 4.85 (1H, H^{8a}, s), 4.81 (2H, H⁶, s), 1.71 (3H, H⁷, s)

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d6, 100 MHz) δ (ppm): 139.7 (C⁹), 137.4 (C²), 133.2 (C¹¹), 130.2 (C¹³), 130.0 (C¹²), 123.8 (C⁵), 123.5 (C⁴), 115.4 (C⁸), 54.7 (C⁶), 49.6 (C¹⁰), 19.9 (C⁷).

RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d6, 376 MHz) δ (ppm): -70.0 (F¹, d)

RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d6, 162 MHz) δ (ppm): -144.2 (P¹, sp)

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3163-3085 (f, st, C-H_{Ar}), 2984-2855 (f, st, C-H), 1658 (bd, st, C=CH₂), 1447 (m, st (γ), C=C), 1159 (m, st, N-C=N+), 825 (f, δ (γ) C=C, C=N). 747 (f, st, P-F) 554 (f, δ (γ), =CH₂ vinílico)

RMN de ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) δ (ppm): 7.72 (1H, H², s), 7.30 (2H, H¹³, AA', $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 5.8$, $^4\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 3.0$ Hz), 7.10 (1H, H⁴, d, $^3\text{J} = 1.5$ Hz), 6.98 (2H, H¹², BB', $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 5.8$, $^4\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 3.0$ Hz), 6.95 (1H, H⁵, s), 5.33 (2H, H¹⁰, s).

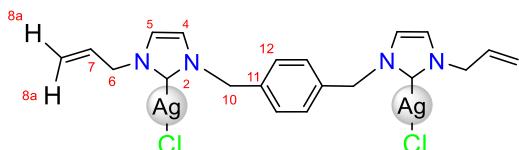
IV.7. Síntesis de los carbenos de plata $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{p\text{-XiAlimil}\}]$ (1a), $\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{o\text{-XiAlimil}\}$ (2a) $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{p\text{-XiMeAlimil}\}]$ (3a) y $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{o\text{-XiMeAlimil}\}]$ (4a)

La sal correspondiente (**1 a 4**) y Ag_2O en una estequiométría 1:1 se hicieron reaccionar en una mezcla metanol/diclorometano 1:5 a 40 °C por 24 h. La mezcla resultante se extrajo con pipeta y se percoló usando celita como material filtrante. A la disolución obtenida en el paso anterior se añadió THF (2 mL) para precipitar la sal que no reaccionó, el sobrenadante se extrajo con pipeta y se secó a presión reducida. Los complejos **2a** y **4a** son solubles en diclorometano, cloroformo, metanol y DMSO, mientras que **1a** y **3a** son parcialmente soluble en DMSO.

IV.7.1. Síntesis de dicloro{3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazoliliden)} diplata(I) $[\text{Ag}_2\text{Cl}_2\{p\text{-XiAlimil}\}]$ (1a)

La reacción de 0.0500 g (0.128 mmol) de $[p\text{-XiAlimo}]\text{Cl}_2$ (**1**) con 0.0296 (0.128 mmol) de óxido de plata produjo un sólido blanco (**1a**) con un rendimiento del 65 % (0.0504 g). Este compuesto se descompone entre 183-184 °C.

Datos espectroscópicos



RMN de ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.55 (1H, H⁴, d, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz), 7.45 (1H, H⁵, d, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz), 7.20 (2H, H¹², s), 6.03 (1H, H⁷, ddt, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6.1, 10.3, 16.5$ Hz), 5.30 (2H, H¹⁰, s), 5.23 (1H, H^{8b}, s), 5.10 (1H, H^{8a}, s), 4.76 (2H, H⁶, s).

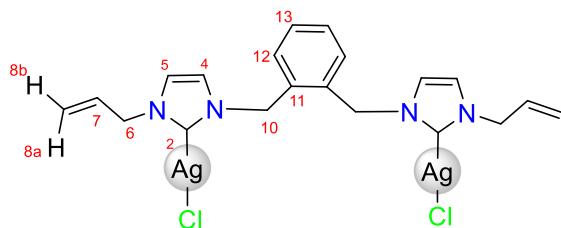
RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 179.8 (C²), 137.9 (C¹¹), 134.8 (C⁷), 128.3 (C¹²), 123.1 (C⁵), 122.8 (C⁴), 116.1 (C⁸), 54.1 (C¹⁰). 53.4 (C⁶).

IR ν(cm⁻¹): 3148-3086 (f, st, C-H_{Ar}), 2979-2855 (f, st, C-H), 1636 (bd, st, C=CH₂), 1561 (m, st (γ), C=C) 1169 (bd, C-N), 936 (m, st, C=C), 755 (dp δ (γ) C=C).

IV.7.2. Síntesis de dicloro{3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazoliliden)} diplata(I) [Ag₂Cl₂{*o*-XiAlimo}] (2a).

La reacción de 0.0500 g (0.128 mmol) de [*o*-XiAlimo]Cl₂ (**2**) y 0.0296 (0.128 mmol) de óxido de plata produjo un sólido blanco (**2a**) con un rendimiento del 65 % (0.0699 g). Este compuesto se descompone entre 140-142 °C.

Datos espectroscópicos



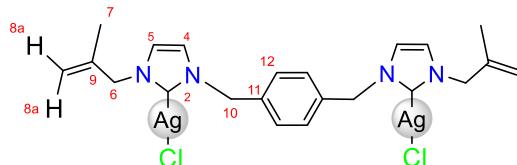
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.42 (1H, H¹³, AA', ³J_{H-H} = 5.7, ⁴J_{H-H} = 3.3 Hz), 7.18 (1H, H¹², BB', ³J_{H-H} = 5.7, ⁴J_{H-H} = 3.3 Hz), 7.02 (1H, H⁵, d, ³J_{H-H} = 1.8 Hz) 6.83 (1H, H⁴, d, ³J_{H-H} = 1.8 Hz), 5.96 (1H, H⁷, ddt, ³J_{H-H} = 5.9, 10.2, 16.2 Hz), 5.27 (1H, H^{8b}, s), 5.25 (1H, H^{8a}, s), 5.21 (2H, H¹⁰, s), 4.82 (2H, H⁶, m).

RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 Mz) δ (ppm): 182.9 (C²), 134.7 (C¹¹), 133.2 (C⁷) 129.3 (C¹²), 128.9 (C¹³), 121.6 (C⁵), 121.1 (C⁴), 119.2(C⁸), 54.3 (C⁶), 52.7 (C¹⁰).

IR ν(cm⁻¹): 3160-3081 (f, st, C-H_{Ar}), 2974-2849 (f, st, C-H), 1648 (bd, st, C=CH₂), 1566 (m, st (γ), C=C) 1172 (bd, C-N), 919 (m, st, C=C), 740 (dp δ (γ) C=C), 554 (f, δ (γ) , =CH₂ , vinílico).

IV.7.3. Síntesis de dicloro{3,3'-(1,4-fenilenbis(metilen))bis(1-(2-metilalil)imidazoliliden)} diplata(I) [Ag₂Cl₂{*p*-XiMeAlimo}] (3a)

La reacción de 0.0500 g (0.119 mmol) de [*p*-XiMeAlimo]Cl₂ (**3**) con 0.0279 g (0.119 mmol) de óxido de plata dio un sólido blanco (**3a**) con un rendimiento del 75 % (0.0502 g). Este compuesto se descompone entre 186-188 °C.

Datos espectroscópicos

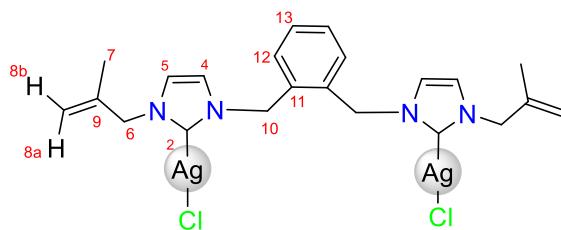
RMN de ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 7.56 (1H, H⁴, d, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz), 7.44 (1H, H⁵, d, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz), 7.09 (2H, H¹², s), 5.29 (2H, H¹⁰, s), 5.89 (1H, H^{8b}, s), 4.68 (1H, H^{8a}, s), 4.73 (2H, H⁶, s), 1.62 (3H, H⁷, s)

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm): 180.1 (C²), 142.0 (C⁹), 137.5 (C¹¹), 128.2 (C¹²), 123.5 (C⁵), 122.7 (C⁴), 113.9 (C⁸), 56.9 (C⁶), 54.3 (C¹⁰). 20.2 (C⁷).

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3169-3083 (f, st, C-H_{Ar}), 2979-2855 (f, st, C-H), 1636 (bd, st, C=CH₂), 1564 (m, st (γ), C=C) 1160 (bd, C-N), 936 (m, st, C=C), 755 (dp δ (γ) C=C).

IV.7.4. Síntesis de dicloro {3,3'-(1,2-fenilenbis(metileno))bis(1-(2-metilalil)imidazoliliden)} diplata(II) [Ag₂Cl₂{o-XiMeAlmo}] (4a).

La reacción de 0.0500 g (0.119 mmol) de [o-XiMeAlmo]Cl₂ (**4**) con 0.0279 (0.119mmol) de óxido de plata formó un sólido blanco (**4a**) con un rendimiento del 85 % (0.0642 g). Este compuesto se descompone entre 150-151 °C.

Datos espectroscópicos

RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.39 (1H, H¹³, AA', $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5.7$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3.3$ Hz), 7.09 (1H, H¹², BB', $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5.7$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 3.3$ Hz), 7.01 (1H, H⁵, d, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz) 6.90 (1H, H⁴, d, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 5.28 (2H, H¹⁰,s), 5.00 (1H, H^{8b}, s), 4.87 (1H, H^{8a},s), 4.71 (2H, H⁶, m), 1.69 (3H, H⁷, s)

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 100 Mz) δ (ppm): 181.6 (C²), 140.6 (C⁹), 134.1 (C¹¹), 130.3 (C¹²), 130.1 (C¹³), 122.6 (C⁵), 121.5 (C⁴), 115.8 (C⁸), 58.6 (C⁶), 53.6 (C¹⁰). 20.4 (C⁷).

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3148-3086 (f, st, C-H_{Ar}), 2978-2855 (f, st, C-H), 1636 (bd, st, C=CH₂), 1561 (m, st (γ), C=C) 1269 (bd, C-N), 919 (m, st, C=C), 738 (dp δ (γ) C=C).

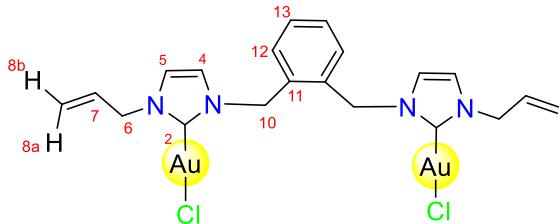
IV.8. Síntesis de los complejos de oro [Au₂Cl₂{o-XiAlimil}] (2b) y [Au₂Cl₂{o-XiMeAlimil}] (4b).

Los compuestos **2a** y **4a** se hicieron reaccionar con dos equivalentes de [AuCl(SMe₂)] en diclorometano por 5 horas a 0 °C. El crudo de reacción se extrajo con pipeta y se percoló usando celita como material filtrante, se secó a vacío y luego se lavó con pentano (3x2 mL) y se extrajo con pipeta. Como resultado de las etapas anteriores, se obtienen los complejos **2a** y **4a**, que son solubles en diclorometano, cloroformo, metanol y DMSO.

IV.8.1. Síntesis de dicloro{3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-alilimidazoliliden)}dioro(I) [Au₂Cl₂{o-XiAlimil}] (2b).

0.0100 g (0.0165mmol) de [Ag₂Cl₂{oAlimil}] (**2a**) y 0.0097 (0.0336mmol) de [AuCl(SMe₂)] reaccionaron para obtener un sólido blanco (**2b**) con un rendimiento del 99 % (0.0129 g). Este compuesto se descompone entre 157-158 °C.

Datos espectroscópicos



RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.41 (1H, H¹³, AA', $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 5.7$, $^4\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 3.3$ Hz), 7.12 (1H, H¹², BB', $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 5.7$, $^4\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 3.3$ Hz), 6.83 (1H, H⁵, d, $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 1.8$ Hz) 6.83 (1H, H⁴, d, $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 1.8$ Hz), 6.02 (1H, H⁷, ddt, $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}} = 5.9$, 10.2, 16.2 Hz), 5.36 (1H, H^{8b}, s), 5.33 (1H, H^{8a}, s), 5.31 (2H, H¹⁰, s), 4.90 (2H, H⁶, m).

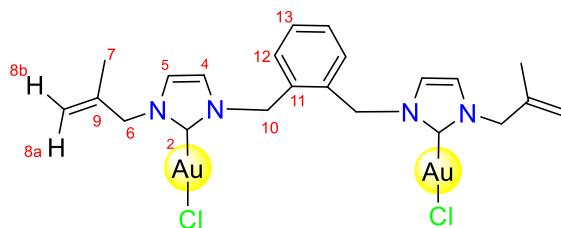
RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 100 Mz) δ (ppm): 171.9 (C²), 133.0 (C¹¹), 131.9 (C⁷) 129.9 (C¹³), 129.7 (C¹²), 121.4 (C⁵), 120.3 (C⁴), 120.2 (C⁸), 54.2 (C⁶), 52.9 (C¹⁰).

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3160-3100 (f, st, C-H_{Ar}), 2972-2848 (f, st, C-H), 1656 (bd, st, C=CH₂), 1555 (m, st (γ), C=C) 1167 (bd, C-N), 924 (m, st, C=C), 744(dp δ (γ) C=C), 556 (f, δ (γ), =CH₂, vinílico).

IV.8.2. Síntesis de dicloro {3,3'-(1,2-fenilenbis(metilen))bis(1-(2-metilalil)imidazoliliden)}dioro(I) [Au₂Cl₂{o-XiMeAllmil}] (4b)

La reacción de 0.0100 g (0.0157 mmol) de [Ag₂Cl₂{oMeAllmil}] (**4a**) con 0.0093 (0.0315 mmol) de [AuCl(SMe₂)] produjo un sólido de color blanco (**4b**) con un rendimiento del 95 % (0.0121 g). Este compuesto se descompone entre 168-170 °C.

Datos espectroscópicos



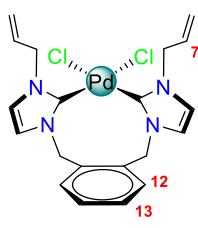
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.33 (1H, H¹³, AA', ³J_{H-H} = 5.7, ⁴J_{H-H} = 3.3 Hz), 7.00 (1H, H¹², BB', ³J_{H-H} = 5.7, ⁴J_{H-H} = 3.3 Hz), 6.96 (1H, H⁵, d, ³J_{H-H} = 1.8 Hz) 6.83 (1H, H⁴, d, ³J_{H-H} = 1.8 Hz), 6.29 (2H, H¹⁰, s), 4.97 (1H, H^{8b}, s), 4.84 (1H, H^{8a}, s), 4.76 (2H, H⁶, m), 1.69 (3H, H⁷, s)

RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 Mz) δ (ppm): 172.2 (C²), 139.6 (C⁹), 133.1 (C¹¹), 129.6 (C¹³), 129.4 (C¹²), 121.7 (C⁵), 120.7 (C⁴), 115.6 (C⁸), 57.6 (C⁶), 52.7 (C¹⁰). 20.0 (C⁷).

IR ν(cm⁻¹): 3153-3102 (f, st, C-H_{Ar}), 2974-2849 (f, st, C-H), 1648 (bd, st, C=CH₂), 1553 (m, st (γ), C=C) 1164 (bd, C-N), 921 (m, st, C=C), 742 (dp δ (γ) C=C).

IV.9. Síntesis del complejo de paladio *cis*-[PdCl₂(o-XiAllmil)] (2c).

En un matraz de 50 mL se agregaron 0.0100 g (0.056 mmol) de cloruro de paladio(II), 3 mL de acetonitrilo y se mantuvo a temperatura de reflujo durante dos horas. Luego se agregan 0.0220 g de [o-XiAllmo]Cl₂ (**2**) y se dejó en reflujo con agitación por 24 horas. La disolución obtenida se secó a vacío. El sólido marrón claro resultante se lavó con pentano, que es soluble en DMSO, CDCl₃ y acetonitrilo caliente.



(2c)

IV.10. Referencias

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

Anexos

A. Anexos

A.1. Datos cristalográficos de los compuestos 1, 3, 2c y 4c

Tabla A.1. Datos cristalográficos y parámetros de colección de los compuestos 1 y 3.



Compuesto	1	3
Formula	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄	C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ ·2H ₂ O
M _r	391.3	438.21
Sistema cristalino	Ortorrombico	Monoclinico
Grupo espacial	Pca2 ₁	P2 ₁ /c
Temperatura (K)	100(2)	100(2)
a (Å)	10.2551(2)	9.7721(5)
b (Å)	11.2426(2)	11.3073(6)
c (Å)	16.9922(4)	10.3440(6)
V (Å ³)	1959.10(7)	1117.94(10)
Z	4	2
F(000)	824	465
Densidad (Mg m ⁻³)	1.279	1.302
Mo K α radiación, λ	0.71073	0.71073
μ (mm ⁻¹)	0.343	0.311
Tamaño de cristal (mm)	0.507 x 0.404 x 0.361	0.127 x 0.113 x 0.053
Índice R final [I±2σ (I)]	R1 = 0.0268, wR2 = 0.0693	R1 = 0.0329, wR2 = 0.0814
Índice R final	R1 = 0.0268, wR2 = 0.0693	R1 = 0.0375, wR2 = 0.0849
(GOF) en F ²	1.047	1.045
No. de reflexiones	26949	21576
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.298/-0.164	0.423/-0.520

Anexos

Tabla A.2. Datos cristalográficos y parámetros de colección de los compuestos **2c** y **4c**.

Compuesto	2c ·CH ₂ Cl ₂	4c
Formula	C ₂₄ H ₂₄ Cl ₄ N ₄ Pd·CH ₂ Cl ₂	C ₂₂ H ₂₈ Cl ₄ N ₄ Pd·
M _r	580.64	523.77
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /m	P2 ₁ /m
Temperatura (K)	293	100
a (Å)	8.1268(6)	a = 8.0501(10)
b (Å)	14.1023(9)	b = 19.613(2)
c (Å)	11.0153(7)	14.2250(17)
V (Å ³)	1206.65(15)	2244.6(5)
Z	2	4
F(000)	584.0	1064
Densidad (Mg m ⁻³)	1.598	1.550
Mo K α radiación, λ	0.71073	0.71073
μ (mm ⁻¹)	1.228	
Tamaño de cristal (mm)	0.131 x 0.102 x 0.047	0.128 x 0.071 x 0.053
Índice R final [$I \pm 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0404, wR ₂ = 0.0868	R1 = 0.0872, wR2 = 0.2059
Índice R final	R ₁ = 0.0601, wR ₂ = 0.0993	R1 = 0.1272, wR2 = 0.2259
(GOF) en F ²	1.032	1.091
No. de reflexiones	22612	32338
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	1.19/-1.08	2.612/-1.302

Anexos

A.2. Espectro de gHMBC de los compuestos 2a, 3a 4a y 4b.

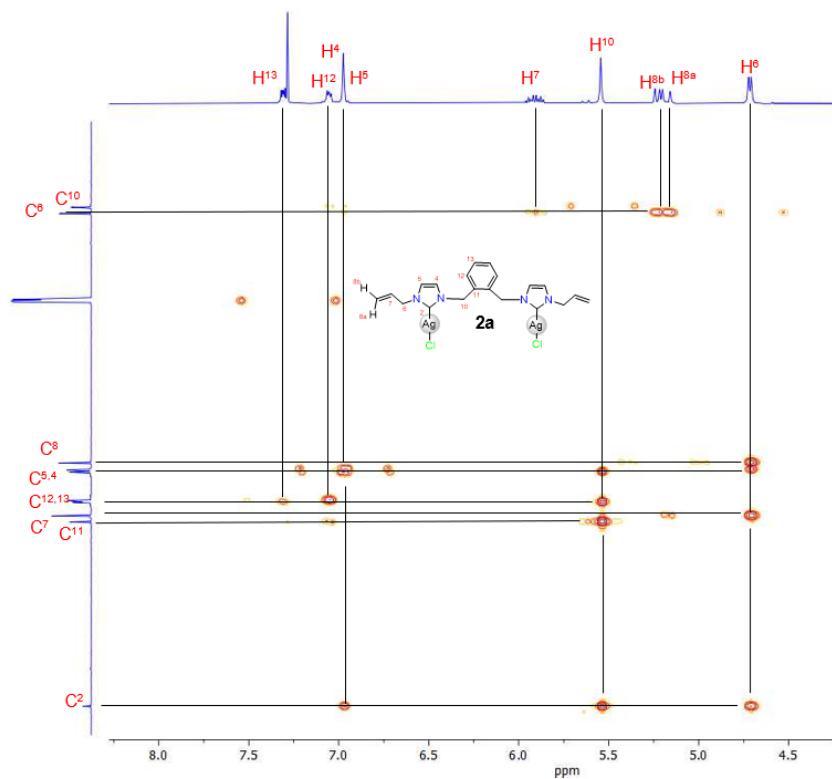


Figura A.1. Espectro de gHMBC de **2a** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

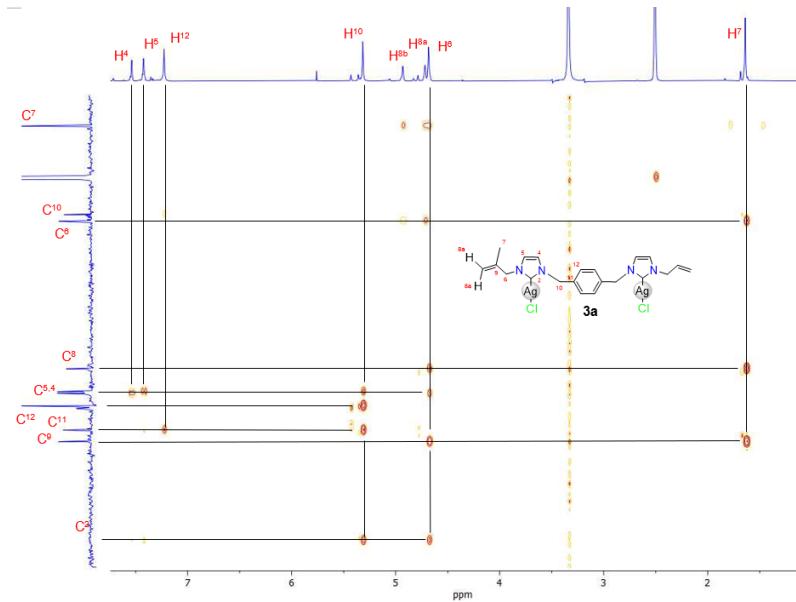


Figura A.2. Espectro de gHMBC de **3a** en DMSO-d_6 a temperatura ambiente.

Anexos

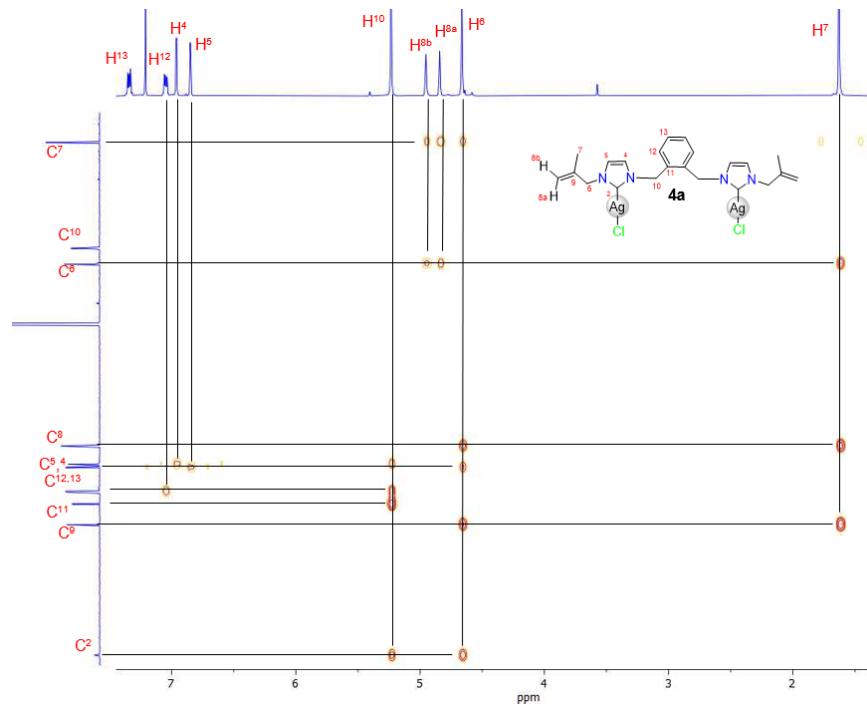


Figura A.3. Espectro de gHMBC de **4a** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

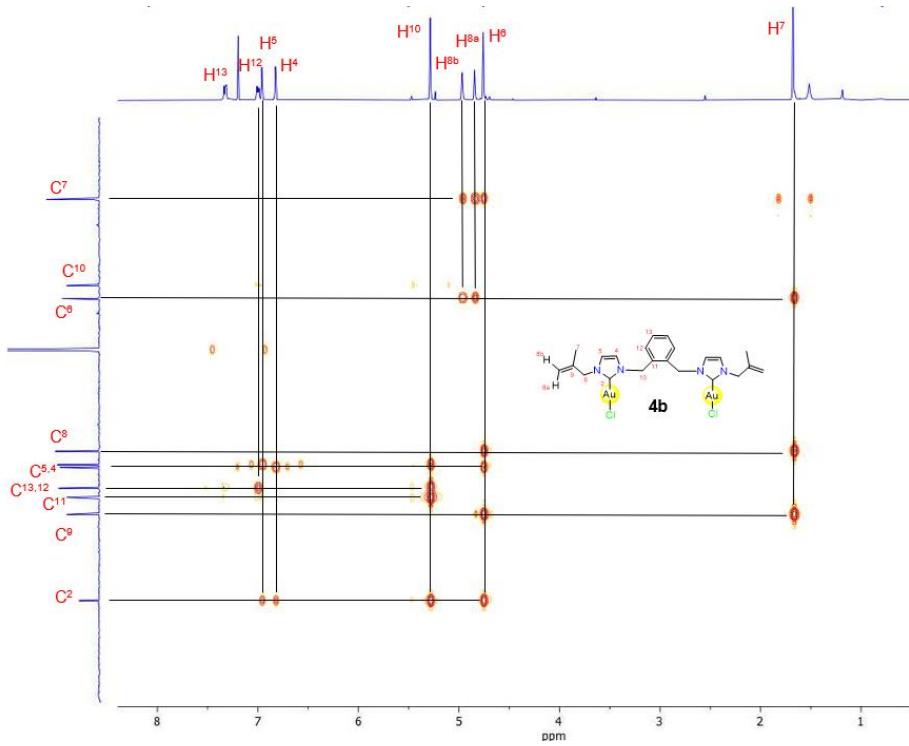


Figura A.4. Espectro de gHMBC de **4b** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

Anexos

A.3. Imágenes de algunos resultados de actividad antibacteriana de 2a y 4b.

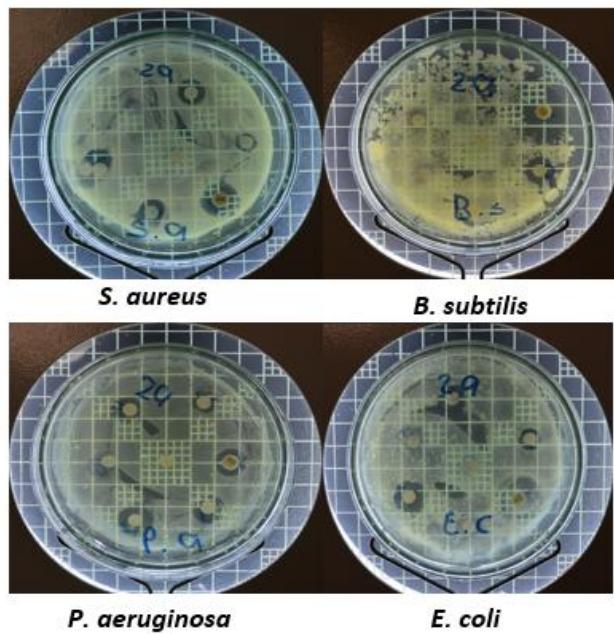


Figura A.5. Zona de inhibición del compuesto 2a

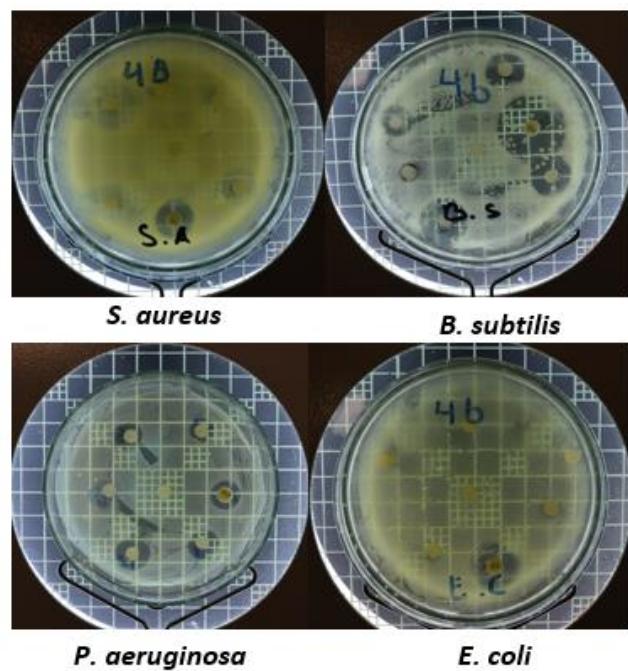


Figura A.6. Zona de inhibición del compuesto 4b

Anexos

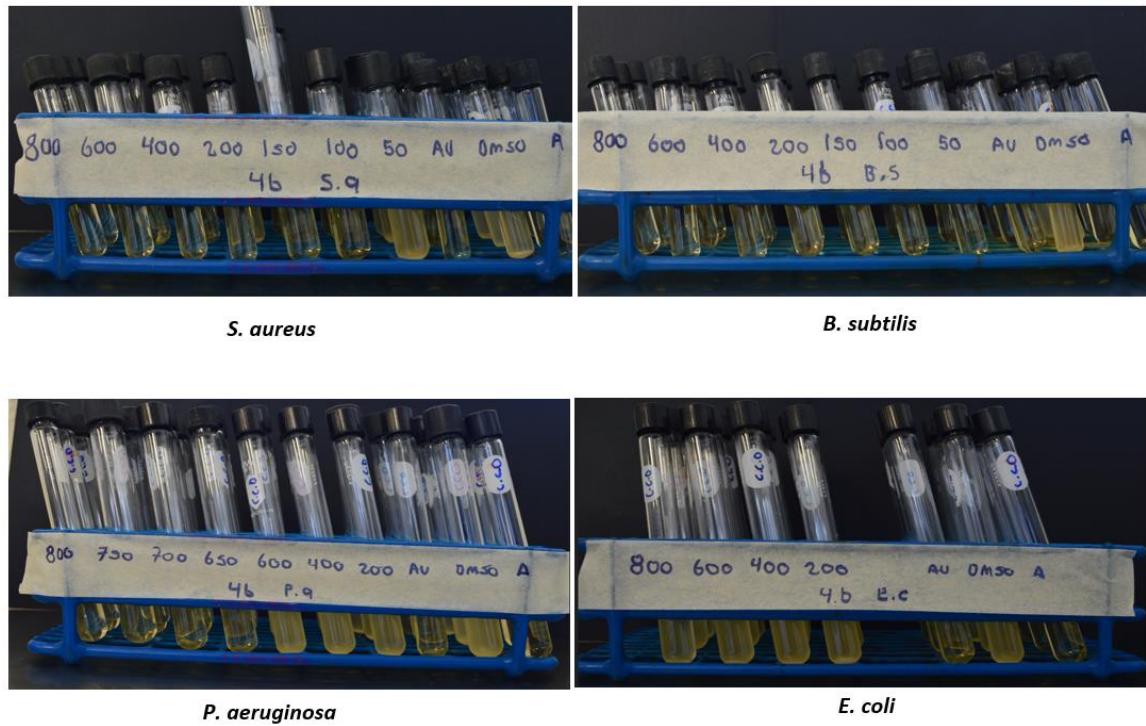


Figura A.7. Resultados del MIC del compuesto **4b**