



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

DOCTORADO EN QUÍMICA

TESIS

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS DE PLATA
Y ORO DERIVADOS DE CLORUROS DE AZOLIO N-ACETIL SUSTITUIDOS.
EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA.**

Para obtener el grado de

Doctora en Química

PRESENTA

M. en Q. Mariana Carpio Granillo

Directora:

Dra. Gloria Sánchez Cabrera

Codirector:

Dr. Francisco Javier Zuno Cruz

Comité Tutorial:

Dra. Noemí Andrade López

Dr. Salvador Pérez Estrada

Mineral de la Reforma, Hgo., México, junio 2024



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Área Académica de Química

Department of Chemistry

Número de control: ICBI-AAQ/684/2024

Asunto: Autorización de impresión

Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar de la UAEH

El Comité Tutorial del trabajo de tesis titulado **“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS DE PLATA Y ORO DERIVADOS DE CLORUROS DE AZOLIO N-ACETIL SUSTITUIDOS. EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA”**, realizado por la sustentante **MARIANA CARPIO GRANILLO** con número de cuenta **170300** perteneciente al programa del **DOCTORADO EN QUÍMICA**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo con lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

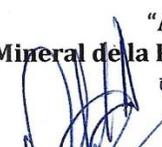
Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente

“Amor, Orden y Progreso”

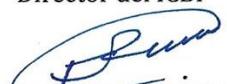
Mineral de la Reforma, Hidalgo a 6 de junio de 2024

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO


Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
Director del ICBI

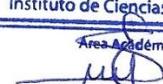



Dra. Gloria Sánchez Cabrera
Directora de tesis


Dr. Francisco Javier Zuno Cruz
Codirector de tesis


Dra. Noemí Andrade López
Miembro del Comité Tutorial

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área Académica de Química


Dr. Salvador Pérez Estrada
Miembro del Comité Tutorial

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



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

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

Y con apoyo de la beca de doctorado otorgada por CONAHCYT, con número de apoyo 588357.

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

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

“LatinXChem,” con el trabajo titulado “Síntesis y estudio antibacterial de carbenos N-heterocíclicos de Ag y Au”. Mariana Carpio Granillo, Francisco J. Zuno Cruz, Gloria Sánchez Cabrera, Erik G. Rojo Gómez, Daniel O. González Ábrego, Miguel F. Caviedes, Alfredo Molina Pérez, Claudia Coronel Olivares y Noemí Andrade López. Twitter Conference, 7 de septiembre, 2020.

“XI Encuentro de Química Inorgánica 2023” con el trabajo titulado “Carbenos N-heterocíclicos de Ag y Au derivados de bencimidazolio: Síntesis, caracterización y actividad antibacteriana”. Carpio-Granillo, Mariana; Sánchez-Cabrera, Gloria; Zuno-Cruz, Francisco Javier; Coronel-Olivares, Claudia. Universidad Tecnológica de San Juan del Río, San Juan del Río, Querétaro. Del 14 al 17 de agosto de 2023.

Se generaron los siguientes artículos de investigación científica:

p-Nitrobenzyl-substituted N-heterocyclic carbene in Silver(I) and Gold(I) complexes and their antibacterial activities.

Mariana Carpio-Granillo, Francisco J. Zuno-Cruz, Gloria Sánchez-Cabrera, Erik G. Rojo-Gómez, Daniel O. González-Ábrego, Claudia Coronel-Olivares, Miguel F. Caviedes, Noemí Andrade-López a, María J. Rosales-Hoz, Marco A. Leyva. Polyhedron, (2022). <https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.115726>

Carbenos N-heterocíclicos bencimidazólicos de Ag y Au con propiedades antibacterianas (Bencimidazolic N-heterocyclic carbenes of Ag and Au with antibacterial properties)

M. Carpio-Granillo, P. Vargas-Islas, G. Sánchez-Cabrera, F. J. Zuno-Cruz, C. Coronel-Olivares, M. J. Rosales-Hoz, Pádi (2023). <https://doi.org/10.29057/icbi.v10i20.10092>

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la persona que me ha inspirado y apoyado a seguir preparándome, a continuar haciendo química, quien desde que nos conocimos siempre me ha tomado de la mano, a mi mejor amigo, compañero de locuras, confidente, el amor de mi vida y ahora esposo. Gracias por permanecer a mi lado y siempre motivarme a seguir adelante. TE AMO Freddy (Sr. F).

A mi familia, Mamá, Papá y Hermanas, por estar presentes y brindarme apoyo cuando lo necesito.

Dra. Gloria y Dr. Francisco, les agradezco por haberme permitido compartir con ustedes este tiempo, por permitirme formar parte de su equipo para seguir aprendiendo y crecer como persona; pero sobre todo les agradezco por abrirme las puertas de su corazón y dejarme formar parte de su familia llamada Lab 4. Gracias por confiar en mí y darme las herramientas necesarias para desarrollar mi proyecto y fomentar mi aprendizaje.

Agradezco a la Dra. Claudia Coronel, por permitirme estar en su laboratorio y enseñarme un poco sobre el mundo de las bacterias. Doctora, usted es una gran persona, siempre apoyándonos; gracias por la confianza y la amistad. También quiero agradecer a los chicos del laboratorio de Biotecnología II. Bri y Rosangel, gracias por todo el apoyo, por salvarme cuando tenía dudas. Bri, gracias por siempre ayudarme con el material. A la Dra. Icela y al Dr. Lucho, gracias por siempre compartir buenas pláticas y su conocimiento sobre plantas, a sus alumnos, Moni, Andrés y Ari, gracias por recibirme, por esas tardes de charla y por compartirme parte de su laboratorio.

Gracias a la Dra. Noemi y al Dr. Salvador por aceptar ser parte de mi comité, gracias por esas preguntas que me hacían pensar, gracias por las opiniones, los puntos de vista y sus comentarios sobre mi proyecto.

Gracias a los chicos del laboratorio 4, sin ustedes habría sido muy aburrido este proceso. Paola y Fer, gracias por permitirme formar parte de sus proyectos y poder ayudarlos a crecer. A Nora y Jharet, por esos saludos tan efusivos y animados, y por esas tardes de música. Erick Vargas, gracias por el apoyo, la confianza y la convivencia, que a pesar de cómo nos conocimos hemos formado una gran amistad. Niño Fer, gracias por confiar en mí y permitirme compartir lo poco que se de química y de la vida. Dr. Taquito y Oscarín, chicos sin ustedes las tardes de chismecito no existirían, han sido muy buenos compañeros y amigos, gracias por el apoyo y por siempre compartir su conocimiento.

A todos los compañeros del laboratorio 4. Gracias.

Dr. Pepe (padrinito), gracias por el apoyo, por prestarme su autoclave última generación y su mini reactor para intentar hacer MOF, gracias por los pasteles.

AGRADECIMIENTOS.....	i
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	v
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	vii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
Capítulo I	1
I.1. INTRODUCCIÓN	1
I.2. ANTECEDENTES	2
I.2.1. Sales cuaternarias de imidazolio	2
I.2.2. Sales cuaternarias de bencimidazolio.....	5
I.3. OBJETIVOS	8
I.3.1. Objetivo general	8
I.3.2. Objetivos específicos	8
I.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	9
I.4.1. Síntesis de las sales cuaternarias de imidazolio 1-4.....	9
I.4.1.1. Caracterización por espectroscopía de IR de 1-4	10
I.4.1.2. Caracterización por RMN de ¹ H y ¹³ C{ ¹ H} de 1-4.....	11
I.4.1.3. Análisis estructural de 3	14
I.4.2. Síntesis de sales cuaternarias de bencimidazolio 5-6	15
I.4.2.1. Caracterización por espectroscopía de IR de 5 y 6	16
I.4.2.2. Caracterización por RMN de ¹ H y ¹³ C{ ¹ H} de 5 y 6	17
I.4.2.3. Análisis estructural de 6	19
I.5. CONCLUSIONES	21
I.6. PARTE EXPERIMENTAL	22
I.6.1. Instrumentación y reactivos.....	22
I.6.2. Equipos	22
I.6.3. Preparación de compuestos.....	23
I.6.3.1. Síntesis de carboximetiloato de 3-(carboximetil)-1H-imidazolio-3-io [(AcO-H)(CH ₂ -CO ₂)Im] (1) ^[10,33]	23
I.6.3.2. Síntesis de cloruro de 1,3-bis(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-io [(AcO-Me) ₂ Im]Cl (2) ^[9,10]	24

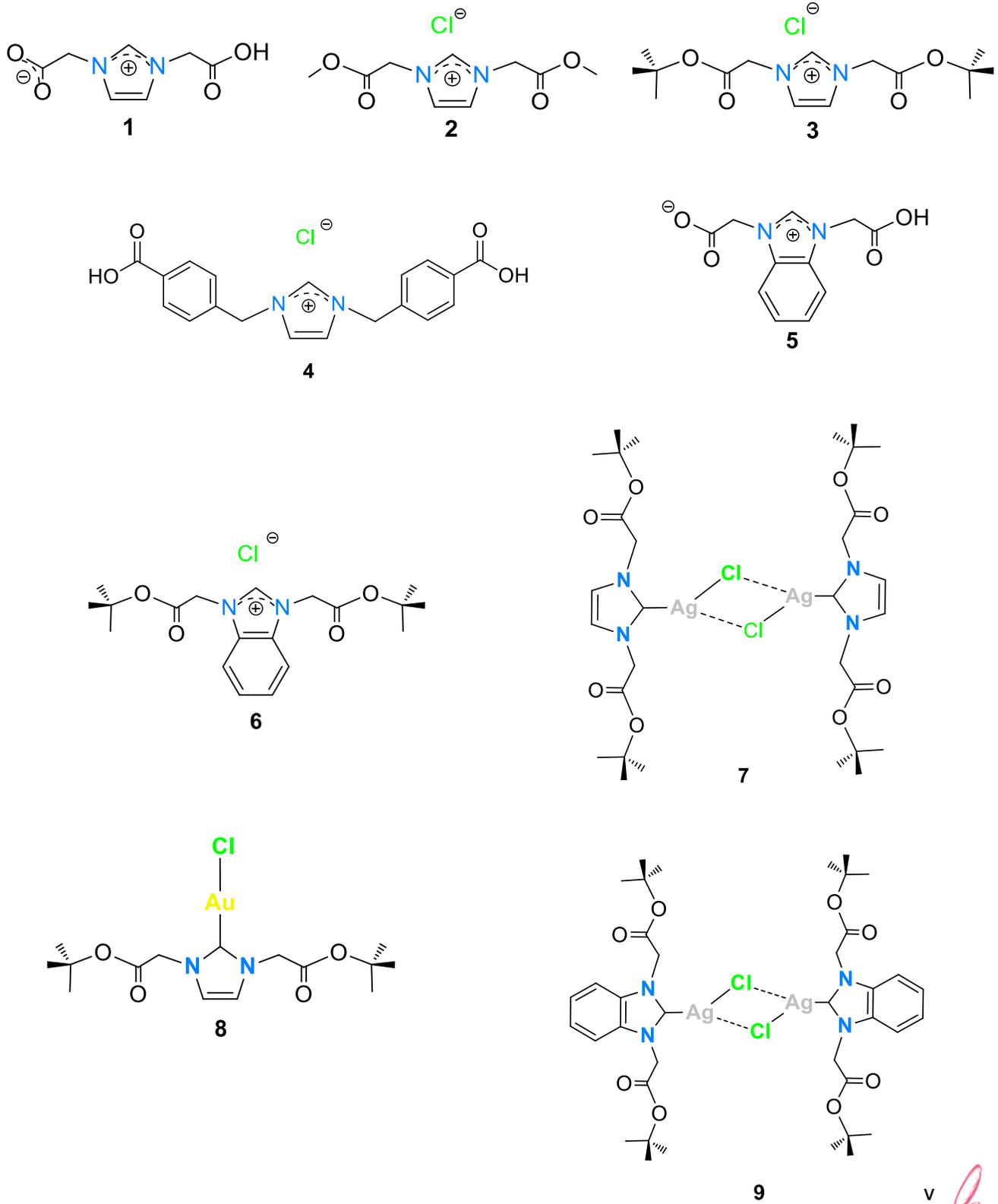
I.6.3.3. Síntesis de cloruro de 1,3-bis(2- <i>terc</i> -butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-io [(AcO- <i>t</i> -Bu) ₂ Im]Cl (3).....	25
I.6.3.4. Síntesis de cloruro de 1,3-bis(4-carboxibencil)-1H-imidazol-3-io [(<i>p</i> -CO ₂ H-Bc) ₂ Im]Cl (4)26	26
I.6.3.5. Síntesis de carboximetiloato de 3-(carboximetil)-1H-bencimidazolio-3-io [(AcO-H)(CH ₂ -CO ₂)BzIm] (5) ^[35]	27
I.6.3.6. Síntesis de cloruro de 1,3-bis(2- <i>terc</i> -butoxi-2-oxoetil)-1H-bencimidazol-3-io [(AcO- <i>t</i> -Bu) ₂ BzIm]Cl (6).....	28
I.7. REFERENCIAS.....	29
Capítulo II.....	32
II.1. INTRODUCCIÓN.....	32
II.2. ANTECEDENTES.....	34
II.2.1. Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos de plata.....	34
II.2.2. Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos de oro.....	37
II.3. OBJETIVOS.....	40
II.3.1. Objetivo general.....	40
II.3.2. Objetivos específicos.....	40
II.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	41
II.4.1. Síntesis de los carbenos <i>N</i> -heterocíclicos de plata y oro derivados de 3.....	41
II.4.1.1. Caracterización por espectroscopía de IR de 7 y 8.....	41
II.4.1.2. Caracterización por RMN de ¹ H y ¹³ C{ ¹ H} de 7 y 8.....	42
II.4.1.3. Análisis estructural de 7.....	44
II.4.1.4. Análisis estructural de 8.....	47
II.4.2. Síntesis de los carbenos <i>N</i> -heterocíclicos de plata y oro derivados de 6.....	48
II.4.2.1. Análisis de masas de alta resolución HR-MS (ESI-TOF) de 9 y 10.....	50
II.4.2.2. Caracterización por espectroscopía de IR de 9, 10 y 11.....	52
II.4.2.3. Caracterización por RMN de ¹ H y ¹³ C{ ¹ H} de 9, 10 y 11.....	52
II.4.2.4. Análisis estructural de 9.....	55
II.4.2.5. Análisis estructural de 10.....	57
II.4.2.6. Análisis estructural de 11.....	58
II.5. CONCLUSIONES.....	60
II.6. PARTE EXPERIMENTAL.....	61
II.6.1. Instrumentación y reactivos.....	61
II.6.2. Equipos.....	61
II.6.3. Preparación de compuestos.....	63

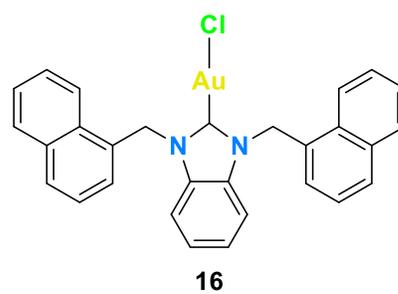
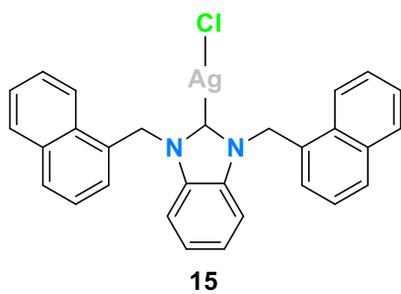
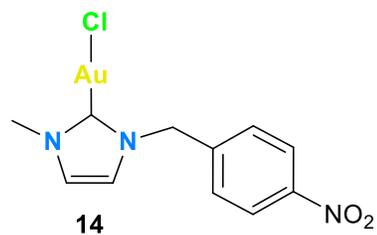
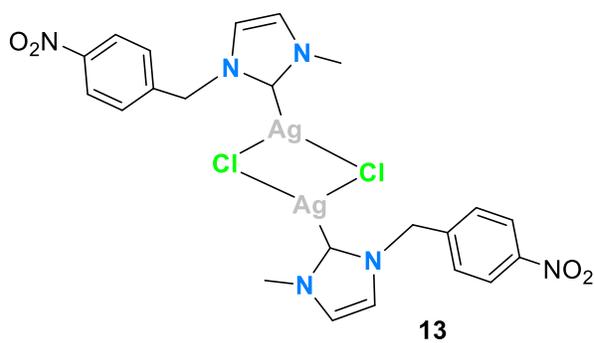
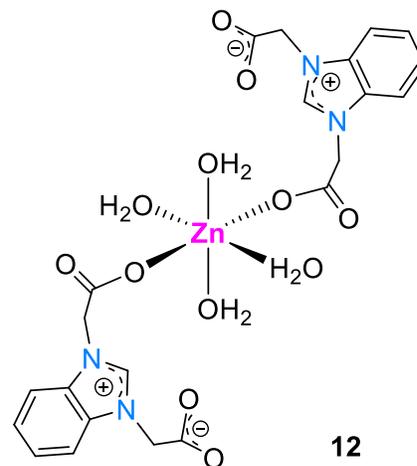
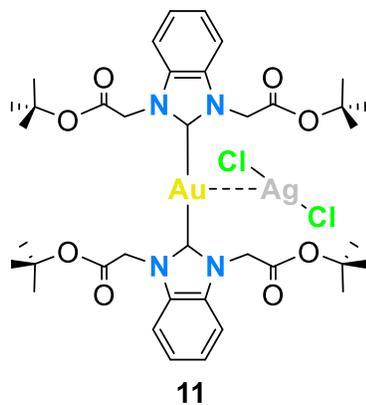
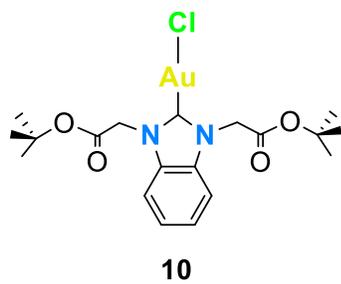
II.6.3.1. Síntesis de di- μ -clorobis{1,3-bis(2- <i>terc</i> -butoxi-2-oxoil)imidazolilplata(I)}, [$\text{Ag}\{1,3\text{-AcO-}t\text{-Bu}\}_2\text{Im}\}_2(\mu\text{-Cl})_2$] (7).....	63
II.6.3.2. Síntesis de cloro{1,3-bis(2- <i>terc</i> -butoxi-2-oxoil)imidazolil}oro(I) [$\text{Au}\{(\text{AcO-}t\text{-Bu})_2\text{Im}\}\text{Cl}$] (8)	64
II.6.3.3. Síntesis de di- μ -clorobis{1,3-bis(2- <i>terc</i> -butoxi-2-oxoil)benzimidazolilplata(I)}, [$\text{Ag}\{1,3\text{-AcO-}t\text{-Bu}\}_2\text{BzIm}\}_2(\mu\text{-Cl})_2$] (9).....	65
II.6.3.4. Síntesis de cloro{1,3-bis(2- <i>terc</i> -butoxi-2-oxoil)benzimidazolil}oro(I), [$\text{Au}\{(\text{AcO-}t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2\text{Cl}$] (10)	66
II.6.3.5. Síntesis de dicloroargentato de cloro{1,3-bis(2- <i>terc</i> -butoxi-2-oxoil)benzimidazolil}oro(I), [$\text{Au}\{(\text{AcO-}t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2[\text{AgCl}_2$] (11).....	67
II.7. REFERENCIAS	69
Capítulo III	74
III.1. INTRODUCCIÓN	74
III.2. ANTECEDENTES.....	76
III.2.1. Método de difusión de disco (Kirby-Bauer)	76
III.2.2. Método de concentración mínima inhibitoria (MIC)	79
III.2.3. Mecanismo de acción de la plata sobre las bacterias	80
III.3. OBJETIVOS	82
III.3.1. Objetivo general.....	82
III.3.2. Objetivos específicos.....	82
III.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	83
III.4.1. Método de difusión de disco: Kirby-Bauer	83
III.4.2. Método de concentración mínima inhibitoria: MIC.....	89
III.5. CONCLUSIONES.....	95
III.6. METODOLOGÍA.....	96
III.6.3.1. Método de difusión de disco: Kirby-Bauer ^[27,57]	96
III.6.3.2. Método de concentración mínima inhibitoria (MIC) ^[58]	96
III.7. REFERENCIAS	98
A. APÉNDICE	102
A.1. Síntesis del compuesto tetraaquabis(1,3-benzimidazol-3-ilo-1,3-diacetato)zinc(I) [$\text{Zn}\{(\text{CH}_2\text{-CO}_2)\text{BzIm}\}_2(\text{H}_2\text{O})_4$] (12).....	102
A.2. Caracterización por espectroscopía de IR de 12	103
A.3. Análisis estructural de 12.....	103
A.4. Referencias.....	104
B. ANEXOS	105

.....

B.1. Espectros de IR de 1-11	105
B.2. Espectros de RMN de ¹ H de 1-11	109
B.3. Datos cristalográficos.....	113
B.4. Pruebas biológicas empleando el método Kirby-Bauer	117
B.5. Publicaciones	119

ÍNDICE DE COMPUESTOS





ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Å	Angstrom
AcO	Acetil
Ar	Sustituyente arilo
ar	Señal correspondiente al grupo aromático (IR)
as	Banda asimétrica (IR)
Bn	Benceno
Bu	Butilo
Bz	Bencimidazolio
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
cm	Centímetros
Δ	Calentamiento
δ	Desplazamiento químico (RMN), vibración de deformación (IR)
d	Señal doble (RMN)
D ₂ O	Agua deuterada
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfoxido
DRX	Difracción de rayos X
Et	Etilo
γ	Vibración del esqueleto del anillo (IR)
gCOSY	Gradient Correlation Spectroscopy (RMN)
gHMBC	Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation (RMN)
gHSQC	Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence (RMN)
h	Hora
HR-MS	Análisis de masas de alta resolución
Hz	Hertz
Im	Imidazolio
IR	Espectroscopía de infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple (RMN), banda media (IR)
M	Átomo metálico
m/z	Relación masa-carga
Me	Metilo
Me ₃ Si	Trimetilsilano
Mes	Grupo mesitilo
mg	Miligramos
MIC	Concentración mínima inhibitoria
μL	Microlitro
mL	Mililitro
mmol	Milimol
ν	Número de onda
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico

OMe	Sustituyente metoxilo
oop	Flexión fuera del plano (IR)
ORTEP	Programa de gráficos de elipsoide térmico de Oak Ridge
π	Enlace pi
<i>p</i>	para
Ph	Grupo fenilo
pH	Potencial de hidrógeno
PM	Peso molecular
ppm	Partes por millón
R	Sustituyente
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	Resonancia magnética nuclear de ^{13}C desacoplado de protón
RMN de ^1H	Resonancia magnética nuclear de ^1H
σ	Enlace sigma
s	Señal simple (RMN), banda fuerte (IR)
SN ₂	Sustitución nucleofílica bimolecular
st	Banda de estiramiento (IR)
st as	Banda de estiramiento asimétrica
st sy	Banda de estiramiento simétrica
sy	Vibración simétrica (IR)
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butoxi
uma	Unidad de masa atómica
w	Banda débil (IR)
X ⁻	Sustituyente halogenuro de alquilo



RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis y caracterización de tres nuevas sales de cloruros derivados de imidazolio y bencimidazolio, así como sus estudios de reactividad hacia Ag_2O y $[\text{Au}\{\text{SME}_2\}\text{Cl}]$ para la formación de cinco nuevos carbenos *N*-heterocíclicos de plata y oro. Además, se presentan los resultados de los estudios antibacteriales de los complejos metálicos obtenidos.

En el capítulo I se describe la síntesis y caracterización espectroscópica de los compuestos simétricos de imidazolio: carboximetiloato de 3-(carboximetil)-1H-imidazolio-3-io $[(\text{AcO-H})(\text{CH}_2\text{-CO}_2)\text{Im}]$ (**1**), cloruro de 1,3-bis(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-io $[(\text{AcO-Me})_2\text{Im}]\text{Cl}$ (**2**), cloruro de 1,3-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-io $[(\text{AcO-}t\text{-Bu})_2\text{Im}]\text{Cl}$ (**3**), cloruro de 1,3-bis(4-carboxibencil)-1H-imidazol-3-io $[(p\text{-CO}_2\text{H-Bc})_2\text{Im}]\text{Cl}$ (**4**) y bencimidazolio: carboximetiloato de 3-(carboximetil)-1H-bencimidazolio-3-io $[(\text{AcO-H})(\text{CH}_2\text{-CO}_2)\text{BzIm}]$ (**5**) y cloruro de 1,3-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1H-bencimidazol-3-io $[(\text{AcO-}t\text{-Bu})_2\text{BzIm}]\text{Cl}$ (**6**).

En el capítulo II se describen los estudios de reactividad de los compuestos **3** y **6** con Ag_2O , lo que permitió obtener a los complejos de plata di- μ -clorobis{1,3-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoil)imidazolilplata(I)}, $[\{\text{Ag}(1,3\text{-AcO-}t\text{-Bu})_2\text{Im}\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (**7**) y di- μ -clorobis{1,3-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoil)benzimidazolilplata(I)}, $[\{\text{Ag}(1,3\text{-AcO-}t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (**9**). Asimismo, los NHC de plata **7** y **9** se emplearon como agentes de transmetalación en presencia de $[\text{Au}(\text{SME}_2)\text{Cl}]$ para la síntesis de los carbenos de oro cloro{1,3-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoil)imidazolil}oro(I), $[\text{Au}\{(\text{AcO-}t\text{-Bu})_2\text{Im}\}\text{Cl}]$ (**8**), cloro{1,3-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoil)benzimidazolil}oro(I), $[\text{Au}\{(\text{AcO-}t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2\text{Cl}]$ (**10**) y dicloroargentato de cloro{1,3-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoil)benzimidazolil}oro(I), $[\text{Au}\{(\text{AcO-}t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2][\text{AgCl}_2]$ (**11**), respectivamente.

En ambos capítulos se analiza la caracterización espectroscópica completa para los compuestos sintetizados mediante RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, IR y espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Además, las estructuras moleculares de los compuestos **3**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10** y **11** se determinaron mediante estudios de difracción de rayos X de monocristal y su discusión se lleva a cabo en sus respectivos capítulos.

El capítulo III está dedicado a los estudios antibacteriales de los carbenos metálicos $[\{\text{Ag}(1,3\text{-AcO-}t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (**9**), $[\text{Au}\{(\text{AcO-}t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2\text{Cl}]$ (**10**), $[\text{Ag}(\text{NBMIM})\text{Cl}]_2$ (**13**), $[\text{Au}(\text{NBMIM})\text{Cl}]$ (**14**), $[\text{Ag}\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}]$ (**15**) y $[\text{Au}\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}]$ (**16**). La actividad antibacteriana fue evaluada empleando el método de difusión de disco Kirby-Bauer y el método de concentración mínima inhibitoria (MIC) contra las bacterias Gram positivo: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) y *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) y las bacterias Gram negativo: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Salmonella typhi* (*S. typhi*).



ABSTRACT

This work describes the synthesis and characterization of imidazolium and benzimidazolium chloride salts and their *N*-heterocyclic silver and gold carbenes. In addition, the results of antibacterial studies of NHC metal complexes are presented here in.

Chapter I is dedicated to the synthetic methodology and spectroscopic characterization of symmetric imidazolium salts: 3-(carboxymethyl)-1H-imidazolium-3-ium carboxymethyloate [(AcO-H)(CH₂-CO₂)Im] (1), 1,3-bis(2-methoxy-2-oxoethyl)-1H-imidazole-3-ium chloride [(AcO-Me)₂Im]Cl (2), 1,3-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-1H-imidazol-3-ium chloride [(AcO-*t*-Bu)₂Im]Cl (3), 1,3-bis(4-carboxybenzyl)-1H-imidazol-3-ium chloride [(*p*-CO₂H-Bc)₂Im]Cl (4), and benzimidazolium: 3-(carboxymethyl)-1H-benzimidazolium-3-ium carboxymethyloate [(AcO-H)(CH₂-CO₂)BzIm] (5) and 1,3-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-1H-benzimidazol-3-ium chloride [(AcO-*t*-Bu)₂BzIm]Cl (6).

In Chapter II the reactivity of compounds 3 and 6 with Ag₂O is presented, the reactions carried out allowed to obtain silver complexes di- μ -chlorobis{1,3-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoyl)imidazolylsilver(I)}, [Ag(1,3-AcO-*t*-Bu)₂Im]₂(μ -Cl)₂ (7) and di- μ -chlorobis{1,3-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoyl)benzimidazolylsilver(I)}, [Ag(1,3-AcO-*t*-Bu)₂BzIm]₂(μ -Cl)₂ (9). Additionally, NHC-Ag complexes 7 and 9 were employed as transmetallation agents in the presence of [Au(SMe₂)Cl] to synthesize the gold carbenes chloro{1,3-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoyl)imidazolyl}gold(I), [Au{(AcO-*t*-Bu)₂Im}Cl] (8), and chloro{1,3-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoyl)benzimidazolyl}gold(I), [Au{(AcO-*t*-Bu)₂BzIm}₂Cl] (10) and chlorodichloroargentate {1,3-bis(2-*tert*-butoxy-2-oxoyl)benzimidazolyl}gold(I), [Au{(AcO-*t*-Bu)₂BzIm}₂][AgCl₂] (11), respectively.

The spectroscopic characterization by ¹H and ¹³C{¹H} NMR, IR, and high-resolution mass spectrometry (HRMS) for the synthesized compounds is discussed in both chapters. Furthermore, the molecular structures of compounds 3, 6, 7, 8, 9, 10, and 11 were determined by single-crystal X-ray diffraction, and their discussion is carried out in their respective chapters.

Chapter III is dedicated to the antibacterial studies of carbenes [Ag(1,3-AcO-*t*-Bu)₂BzIm]₂(μ -Cl)₂ (9), [Au{(AcO-*t*-Bu)₂BzIm}₂Cl] (10), [Ag(NBMIM)Cl]₂ (13), [Au(NBMIM)Cl] (14), [Ag{BzNf₂}Cl] (15) and [Au{BzNf₂}Cl] (16). Their antibacterial activity was evaluated using the Kirby-Bauer disk diffusion method and the minimum inhibitory concentration (MIC) method, against Gram-positive bacteria: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*), and *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), and Gram-negative bacteria: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Escherichia coli* (*E. coli*), and *Salmonella typhi* (*S. typhi*).



Capítulo I

Síntesis de cloruros de imidazolio y bencimidazolio N-acetil sustituidos

I.1. INTRODUCCIÓN

Las sales cuaternarias de azolio han sido ampliamente estudiadas, principalmente los compuestos derivados de imidazol, triazol y bencimidazol debido a su amplia gama de propiedades farmacológicas que incluyen anticancerígenas, antitumorales, antimicrobianas, antivirales, antiinflamatorias y anticoagulantes^[1,2].

También han sido utilizadas como precursores de carbenos *N*-heterocíclicos (NHC), los cuales son empleados como ligantes para la síntesis de una gran variedad de complejos metálicos y también han mostrado actividades antimicrobianas, antibacterianas y antitumorales^[3,4]. Existe una gran variedad de anillos heterocíclicos que pueden ser utilizados en la síntesis de sales de azolio, en la Figura 1, se pueden observar algunas de estas estructuras.

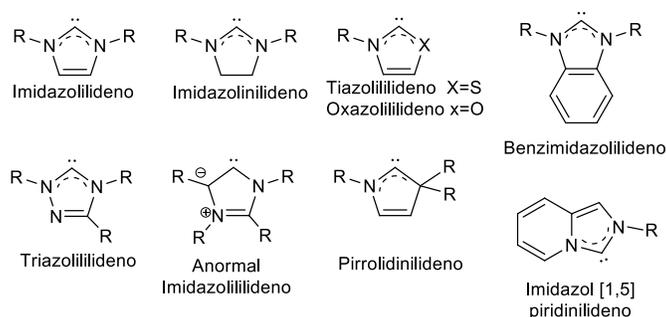


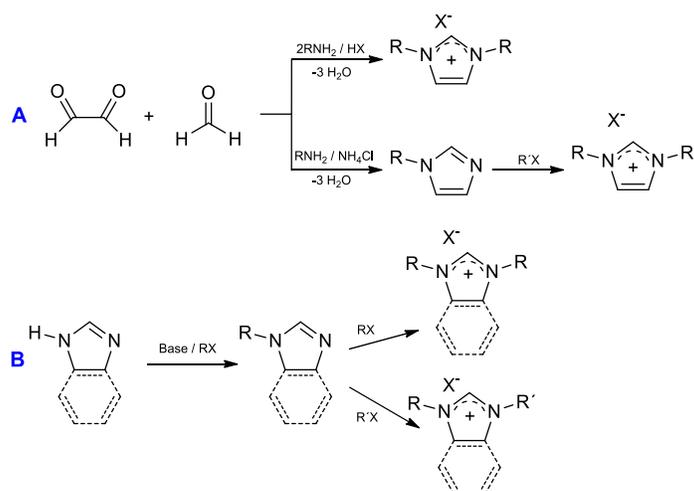
Figura 1. Estructuras más comunes de heterociclos usadas para la formación de NHC.

Las sales de azolio derivadas de imidazol y bencimidazol se forman mediante la *N*-alquilación de ambos átomos de nitrógeno. Asimismo, la formación de sales simétricas o

asimétricas se ha descrito por diversas rutas, por ejemplo, se puede partir de glioxal y hacerse reaccionar con formaldehído y con aminas primarias para obtener sales simétricas o a partir de una amina primaria con cloruro de amonio, para obtener el compuesto monosustituido y posteriormente hacerla reaccionar con un halogenuro de alquilo para obtener sales simétricas o asimétricas, ver Esquema 1-A^[5].

Otra ruta propuesta es partir de 1*H*-imidazol o 1*H*-bencimidazol, según sea el caso, y hacer uso de una base y un halogenuro de alquilo para formar el compuesto monosustituido, para posteriormente hacerla reaccionar con el halogenuro de interés y obtener una sal simétrica o asimétrica, ver Esquema 1-B^[6,7].

Lo más relevante y atractivo de las sales de imidazolio y benzimidazolio son sus propiedades físicas, químicas y biológicas, las cuales pueden ser modificadas y dependen de la estructura del anión y catión. Por tal motivo, en este capítulo se presenta la síntesis de sales de imidazolio y benzimidazolio.



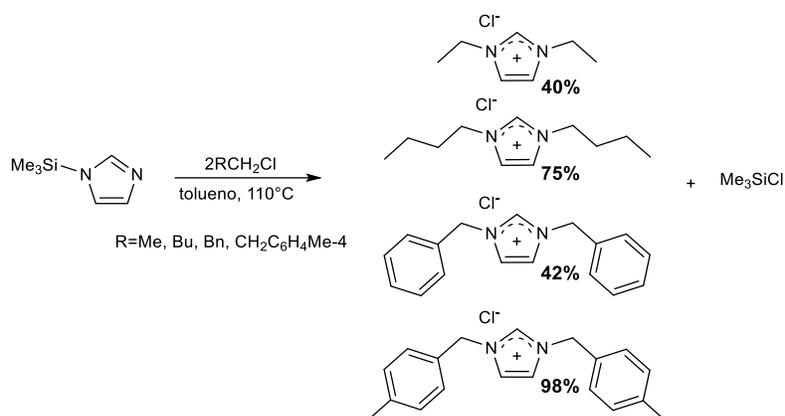
Esquema 1. Rutas de síntesis de sales de imidazolio y bencimidazolio simétricas y asimétricas.

I.2. ANTECEDENTES

I.2.1. Sales cuaternarias de imidazolio

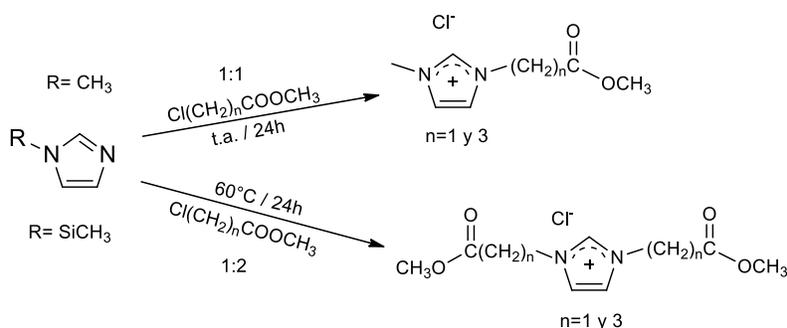
A lo largo de los años se han descrito distintas rutas para la síntesis de sales cuaternarias de azolio, desde el uso de glioxal y aminas primarias, el uso de 1*H*-imidazol, y hasta el uso de productos naturales^[3,8].

Se ha estudiado la síntesis de sales de imidazolio, a partir de un compuesto monosustituido como es el caso del *N*-trimetilsililimidazol con dos equivalentes del halogenuro de alquilo, a reflujo de tolueno por 24h^[9]. Estas reacciones se llevan a cabo bajo condiciones de reacción anhidras, favoreciendo la formación de sales simétricas de imidazolio, ver Esquema 2.



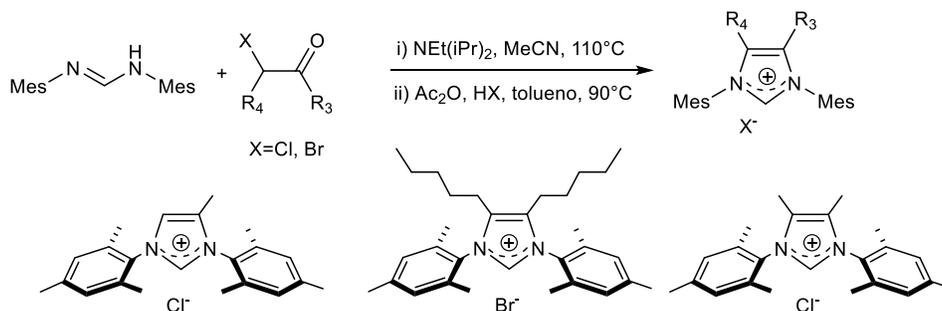
Esquema 2. Síntesis de sales de imidazolio simétricas.

Este método también se ha utilizado para la síntesis de sales de imidazolio asimétricas con ácidos carboxílicos y ésteres como sustituyentes, ver Esquema 3^[10]. Compuestos de este tipo han sido utilizados para la formación de polímeros funcionalizados, así como la síntesis de complejos metálicos solubles en agua^[41].



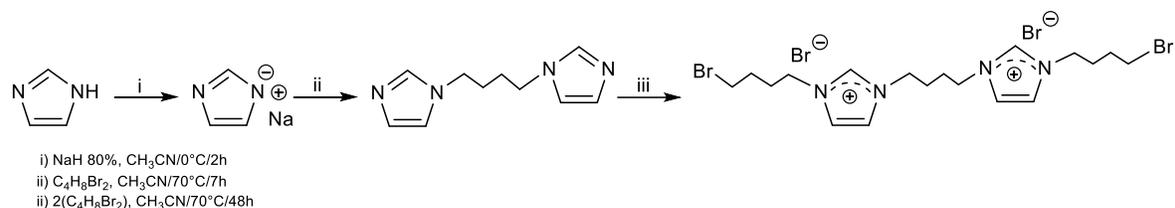
Esquema 3. Síntesis de sales de imidazolio simétricas y asimétricas con sustituyentes de ácido carboxílico.

La síntesis de sales de imidazolio se ha descrito mediante reacciones de alquilación/ciclación partiendo de 1,2-diiminas y cetonas α -halogenadas, ver Esquema 4^[11,12,13]. Este tipo de reacción permite la formación compuestos con sustituyentes diferentes de hidrógeno en los carbonos 4 y 5 del anillo de imidazol.



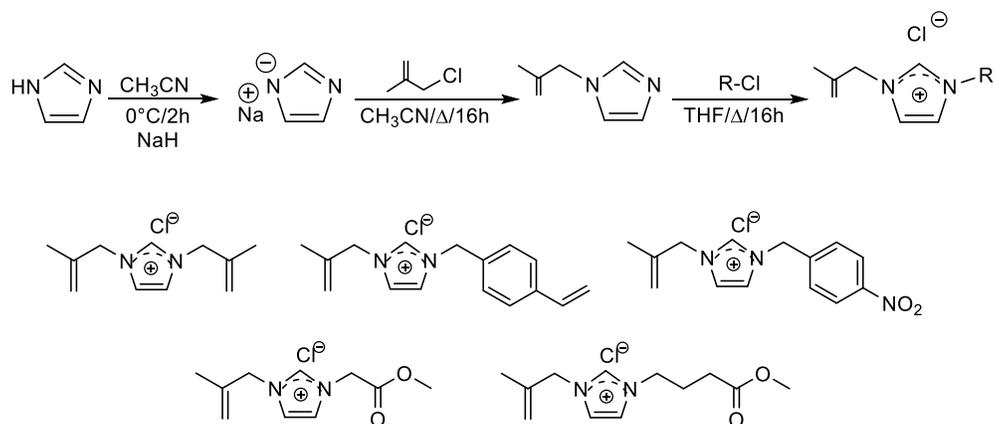
Esquema 4. Síntesis de sales de imidazolio a partir de 1,2-bisiminas.

La síntesis de las sales de imidazolio también se ha estudiado mediante la desprotonación del átomo de nitrógeno utilizando una base y posteriormente agregar uno o dos equivalentes de halogenuro de alquilo si lo que se busca es una sal simétrica o asimétrica. Taheri y colaboradores^[14] reportaron la síntesis de una sal simétrica di-catiónica de imidazolio, empleando hidruro de sodio como base para la desprotonación del imidazolio y posteriormente adicionar el halogenuro, este proceso se lleva a cabo en dos pasos, como se observa en el Esquema 5. Este compuesto fue utilizado para la preparación de catalizadores.



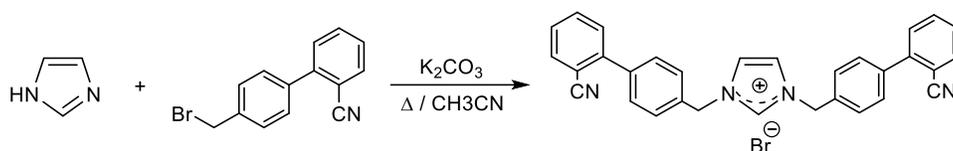
Esquema 5. Síntesis de la sal 1,1'-(butano-1,4-diil)bis(3-(4-bromobutil)-1H-imidazol-3-io).

Por otra parte, Rojo-Gómez y colaboradores^[15] reportaron la síntesis de sales simétricas y asimétricas de imidazolio empleando como base el hidruro de sodio, ver Esquema 6. Las sales de imidazolio obtenidas fueron utilizadas como precursores para la síntesis de carbenos *N*-heterocíclicos de plata y oro.



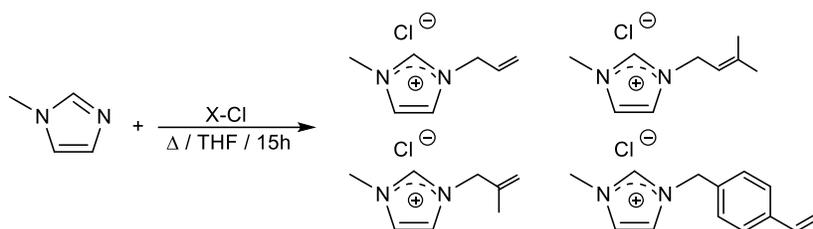
Esquema 6. Sales cuaternarias de imidazolio.

El K₂CO₃ también es utilizado como base para la desprotonación del átomo de nitrógeno del anillo de imidazol^[16]. Anher y colaboradores^[17] propusieron la síntesis de sales de azolio partiendo de imidazol y el correspondiente halogenuro, utilizando K₂CO₃ como base, ver Esquema 7. Estos compuestos fueron empleados para la formación de carbenos de plata, con aplicaciones antibacterianas.



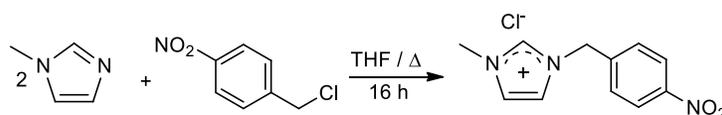
Esquema 7. Síntesis de la sal bromuro de 1,3-bis((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-yl)metil)-1H-imidazol-3-io.

El uso de metilimidazol es otra ruta ampliamente utilizada para la síntesis de sales asimétricas de imidazol, debido a que bajo las condiciones adecuadas se puede llevar a cabo la cuaternarización del átomo de nitrógeno de manera sencilla. En este caso, se sintetizaron sales cuaternarias de imidazol con sustituyentes insaturados partiendo de metilimidazol y los halogenuros de alquilo correspondientes en presencia de THF, ver Esquema 8. Las sales obtenidas fueron utilizadas como precursores para la síntesis de carbenos *N*-heterocíclicos de plata y oro^[18].



Esquema 8. Síntesis de sales cuaternarias de imidazol derivadas de metilimidazol.

Carpio-Granillo y colaboradores^[19] también reportaron la síntesis de sales asimétricas de imidazol a partir de metilimidazol bajo las condiciones de reacción descritas en el Esquema 9. Estos compuestos fueron empleados para la formación de carbenos de plata y oro, con aplicaciones antibacterianas.



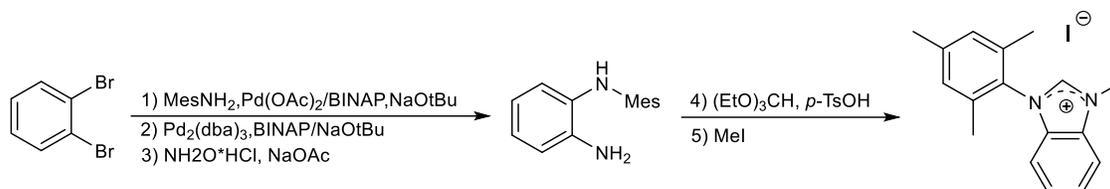
Esquema 9. Síntesis del cloruro de 1-metil-3-(4-nitrobenzil)-1H-imidazol-3-io.

I.2.2. Sales cuaternarias de bencimidazol

Los bencimidazoles, son heterociclos compuestos por un anillo de 6 miembros fusionado con un anillo de imidazol en las posiciones 4 y 5^[2]. La síntesis de sales de bencimidazol ha sido ampliamente estudiada, sobre todo en el área de la farmacología por sus propiedades anticancerígenas, antitumorales, antiinflamatorias, anticoagulantes^[1,20] y antimicrobianas^[21,22].

La síntesis de las sales cuaternarias de bencimidazol es muy similar a las descritas para los compuestos de imidazol, también se pueden sintetizar partiendo de glicoxal y aminas

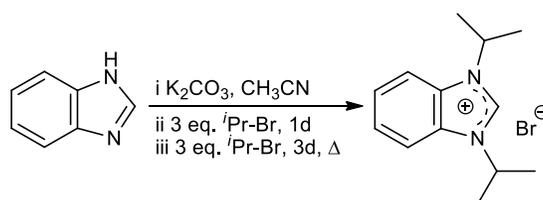
primarias, el uso de 1*H*-imidazol, y hasta el uso de productos naturales^[3,8]. Para la síntesis de sales de bencimidazolio también se han descrito reacciones de ciclación partiendo de 2-nitro-4-metilacetanilida^[23], y 1,2-dibromobenceno en presencia de un catalizador^[12]. Siguiendo esta metodología, Gravel y colaboradores^[22] llevaron a cabo la síntesis de sales asimétricas de bencimidazolio mediante la formación de una diamina, la cual se obtuvo después de dos acoplamientos cruzados C-N en presencia de Pd como catalizador, para posteriormente hacerlo reaccionar con ortoformiato de trietilo en presencia de yoduro de metilo para obtener la correspondiente sal, ver Esquema 10.



Esquema 10. Síntesis de sales de bencimidazolio utilizando un catalizador de Pd.

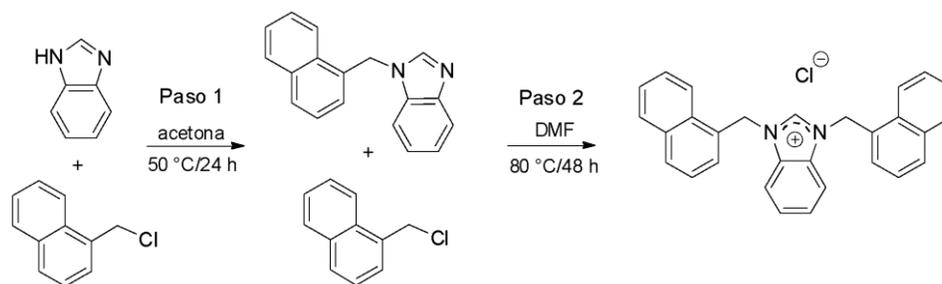
La síntesis de las sales de bencimidazolio también se han llevado a cabo mediante la desprotonación del átomo de nitrógeno utilizando una base, las más exploradas son KOH^[7,24], K₂CO₃^[25], NaH^[26-29] y NaOH^[30], para posteriormente agregar uno o dos equivalentes de halogenuro de alquilo si lo que se busca es una sal asimétrica o simétrica respectivamente. Este tipo de reacciones suelen emplear AcOEt, DMSO, DMF y CH₃CN^[31] como disolvente. También es posible obtener sales mono o dicatiónicas.

En el trabajo realizado por Vinh Huynh y colaboradores^[25] describieron la síntesis de una sal de bencimidazolio simétrica empleando como base K₂CO₃ y CH₃CN como disolvente, ver Esquema 11. Este compuesto se utilizó como precursor para la formación de carbenos *N*-heterocíclicos de paladio, dichos complejos fueron utilizados como catalizadores.



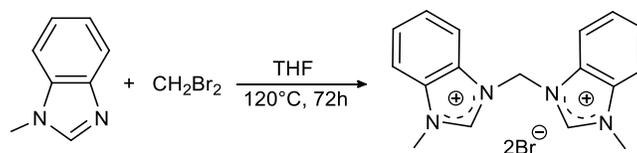
Esquema 11. Síntesis del bromuro de 1,3-diisopropilbencimidazolio.

Por otra parte, Carpio-Granillo y colaboradores^[40] también describieron la síntesis de sales de bencimidazolio simétricas empleando como base K₂CO₃ y acetona como disolvente, ver Esquema 12. La sal sintetizada se utilizó como precursor para la formación de carbenos *N*-heterocíclicos de plata y oro, los cuales fueron utilizados en pruebas antibacterianas.



Esquema 12. Condiciones de reacción para la síntesis de cloruro de 1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)benzimidazolio.

El uso de metilbenzimidazol es otra ruta ampliamente utilizada para la síntesis de sales asimétricas de benzimidazolio, debido a que bajo las condiciones adecuadas de reacción se puede llevar a cabo la cuaternarización del átomo de nitrógeno de manera sencilla. En este caso, se sintetizaron sales cuaternarias de benzimidazolio con sustituyentes insaturados partiendo de metilbenzimidazol y los halogenuros de alquilo correspondientes, en presencia de THF o CH_3CN , ver Esquema 13^[32].



Esquema 13. Síntesis de una sal dicatiónica de benzimidazolio.

I.3. OBJETIVOS

I.3.1. Objetivo general

Sintetizar y caracterizar sales simétricas de imidazolio y bencimidazolio con grupos carboxílicos y acetato, que permitan su estudio estructural y como ligantes precursores para la formación de carbenos *N*-heterocíclicos de plata y oro.

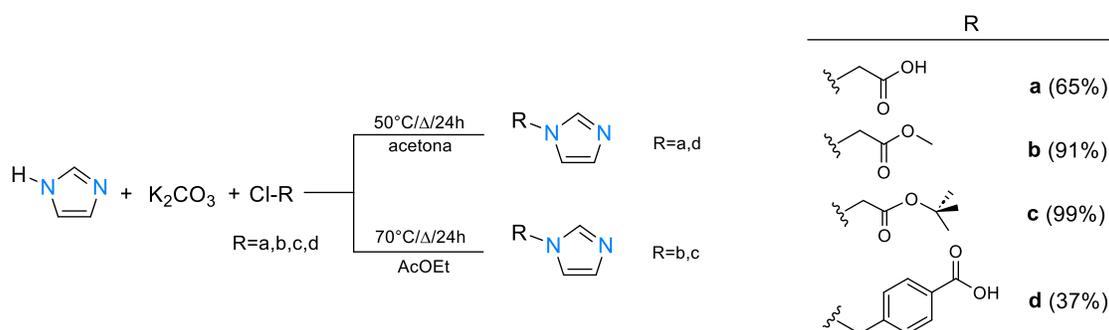
I.3.2. Objetivos específicos

- Sintetizar sales simétricas de imidazolio derivados de ácido cloroacético, cloroacetato de metilo, cloroacetato de *terc*-butilo y ácido 4-(clorometil)benzoico.
- Sintetizar sales simétricas de bencimidazolio derivados de ácido cloroacético y cloroacetato de *terc*-butilo.
- Caracterizar las sales cuaternarias de imidazolio y bencimidazolio sintetizadas empleando técnicas espectroscópicas convencionales en solución y en estado sólido, como IR, RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y DRX.

I.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

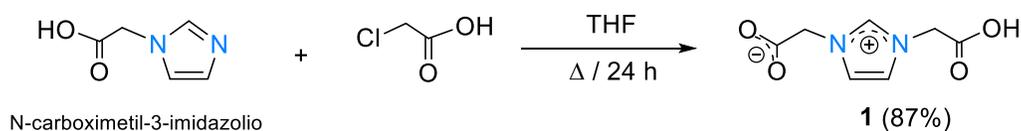
I.4.1. Síntesis de las sales cuaternarias de imidazolio 1-4

La síntesis de las sales cuaternarias de imidazolio [(AcO-H)(CH₂-CO₂)Im] (**1**), [(AcO-Me)₂Im]Cl (**2**), [(AcO-*t*-Bu)₂Im]Cl (**3**) y [(*p*-CO₂H-Bc)₂Im]Cl (**4**) se llevó a cabo mediante reacciones de sustitución nucleofílica S_N2. Como primer paso se llevó a cabo la formación del intermediario monosustituido mediante la desprotonación del 1*H*-imidazol empleando K₂CO₃ como base, para posteriormente agregar el correspondiente sustituyente: ácido cloroacético (**a**), cloroacetato de metilo (**b**), cloroacetato de *terc*-butilo (**c**) y ácido 4-(clorometil)benzoico (**d**) en una estequiometría 1:1.2 (imidazol/halogenuro)^[16], bajo las condiciones de reacción que se observan en el Esquema 14.



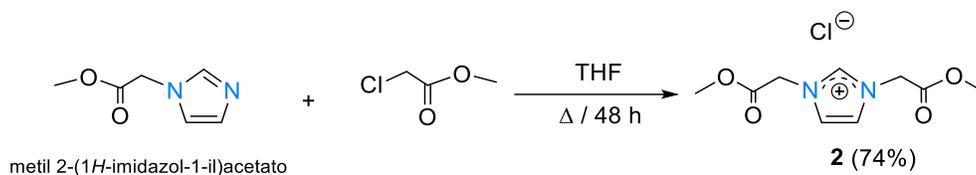
Esquema 14. Síntesis de imidazoles monosustituidos **a-d**.

Una vez que se obtuvo el imidazol monosustituido, el *N*-carboximetil-3-imidazolio (**a**), se hizo reaccionar una vez más con ácido cloroacético, en una estequiometría 1:1.1 en THF a reflujo por 24h, se obtuvo un sólido blanco, correspondiente al compuesto [(AcO-H)(CH₂-CO₂)Im] (**1**), Esquema 15. Bajo estas condiciones de reacción no fue posible obtener la sal simétrica de imidazolio; sin embargo, se obtuvo un zwitterión estabilizada por la deslocalización de la carga en el átomo de oxígeno como ya lo habían descrito Kratochvíl y colaboradores^[33].

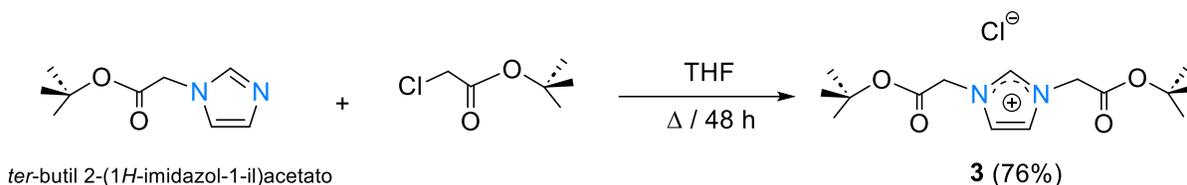


Esquema 15. Síntesis de [(AcO-H)(CH₂-CO₂)Im] (**1**).

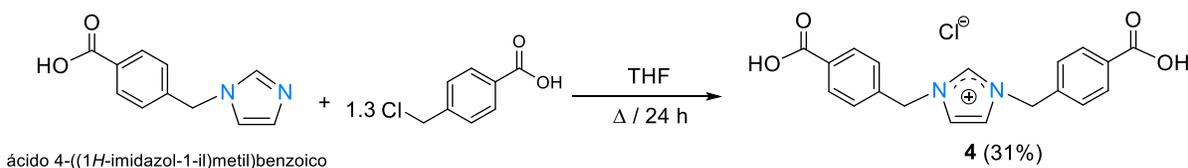
El metil 2-(1*H*-imidazol-1-il)acetato (**b**), se hizo reaccionar con cloro acetato de metilo, en una estequiometría 1:1 en THF a reflujo por 48h. Se obtuvo un sólido blanco correspondiente al compuesto [(AcO-Me)₂Im]Cl (**2**), ver Esquema 16. Este compuesto ya había sido sintetizada por Fei y colaboradores^[10] utilizaron *N*-trimetilsililimidazol con dos equivalentes del halogenuro de alquilo, para obtener la sal de imidazolio simétrica con un rendimiento del 99%.

Esquema 16. Síntesis de [(AcO-Me)₂Im]Cl (**2**).

El compuesto monosustituido *terc*-butil 2-(1*H*-imidazol-1-il)acetato (**c**), se hizo reaccionar con cloroacetato de *terc*-butilo, en una estequiometría 1:1 en THF a reflujo por 48h. Se obtuvo un sólido blanco correspondiente al compuesto [(AcO-*t*-Bu)₂Im]Cl (**3**), ver Esquema 17^[15,18].

Esquema 17. Síntesis de [(AcO-*t*-Bu)₂Im]Cl (**3**).

El compuesto monosustituido ácido 4-((1*H*-imidazol-1-il)metil)benzoico (**d**), se hizo reaccionar con el ácido 4-(clorometil)benzoico, en una estequiometría 1:1.3 en THF a reflujo por 24h; se obtuvo un sólido blanco correspondiente al compuesto [(*p*-CO₂H-Bc)₂Im]Cl (**4**), ver Esquema 18.

Esquema 18. Síntesis de [(*p*-CO₂H-Bc)₂Im]Cl (**4**).

Todos los compuestos descritos anteriormente se caracterizaron por espectroscopía de infrarrojo y en solución mediante resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C{¹H} en una y dos dimensiones, y en el caso del compuesto **3**, fue posible obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X de monocristal.

I.4.1.1. Caracterización por espectroscopía de IR de 1-4

Los espectros de IR para los compuestos **1-4** se obtuvieron en KBr. Al ser compuestos similares, es posible observar similitudes en los espectros, lo cual permite describir las bandas de vibración para los grupos funcionales de los cuatro compuestos. En los espectros se observan las bandas de vibración características para el anillo de imidazol C-H_{ar} en un rango de 3160-3119 cm⁻¹. Entre 1292-1105 cm⁻¹ la banda de estiramiento la cual se atribuye a la vibración N-C=N⁺ y se asocia a la deslocalización de la carga dentro del anillo de



imidazolio, característica en la formación de las sales cuaternarias. Entre 1751-1614 cm^{-1} se encontró la banda de estiramiento característica del grupo C=O. Para el compuesto **3**, se observan dos bandas en 1751 y 1738 cm^{-1} correspondientes al grupo C=O. Para el compuesto **1**, se observa una banda en 1387 cm^{-1} la cual se atribuye a una vibración $\text{O}=\text{C}=\text{O}^-$ y se asocia con la deslocalización de la carga, característica de compuestos zwitteriónicos. En la Tabla 1 se muestran algunas de las frecuencias de vibración más importantes de los compuestos sintetizados.

Tabla 1. Bandas de vibración $\nu(\text{cm}^{-1})$ representativas de **1-4**.

Compuesto	$\nu(\text{cm}^{-1})$
1	3415 (s, st, COO-H), 3131 (m, st, C-H _{ar}), 2994 (m, st, CH ₂), 2849 (w, st, C-H), 1614 (s, st, C=O), 1587 (s, st, C=C, C=N), 1387 (s, st _{sy} , COO ⁻), 1292 (m, st, N-C=N ⁺), 1053 (m, st, C-O-C _{sym}), 861 (m, δ , CH ₂), 780 (m, st γ , O-C=O)
2	3160-3113 (s, st, C-H _{ar}), 3020-3002 (m, st, C-H), 2962 (m, st _{as} , CH ₂), 1740 (s, st, C=O), 1574-1564 (m, st, C=C, C=N), 1334-1335 (s, st, C-O-C), 1171 (s, st, N-C=N ⁺), 887 (m, δ , CH ₂), 751 (s, st γ , C=C _{ar})
3	3431 (m, st, C=O _{ot}), 3119 (m, st, C-H _{ar}), 2982 (m, st, CH ₂), 1751-1739 (s, st, C=O), 1567 (m, st, C=C, C=N), 1376-1368 (m, γ , t-Bu), 1241 (s, st, C-O-C _{antisym}), 1177 (s, st, N-C=N ⁺), 1159 (s, st, C-O-C _{sym}), 857 (w, δ , CH ₂), 748 (m, st γ , C=C _{ar})
4	3138-3125 (w, st, C-H _{ar}), 2962 (w, st, CH ₂), 1694 (m, st, C=O), 1519 (w, st, C=C, C=N), 1294 (m, st, C-O-C _{antisym}), 1233 (w, δ , C-H _{ar}), 1105 (m, st, N-C=N ⁺), 1086 (m, st, C-O-C _{sym}), 863-831 (w, δ , CH ₂), 755 (w, δ , C-H _{oop}), 729 (w, st γ , C=C _{ar})

I.4.1.2. Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **1-4**

Los compuestos antes descritos se caracterizaron mediante RMN de ^1H empleando como disolvente D_2O para **1**, **2** y **4** y CDCl_3 para **3**. En los cuatro compuestos fue posible observar la señal correspondiente al protón H^2 . En la Tabla 2 se muestran algunos desplazamientos químicos (δ) para los átomos similares dentro de la estructura base, ver Figura 2.

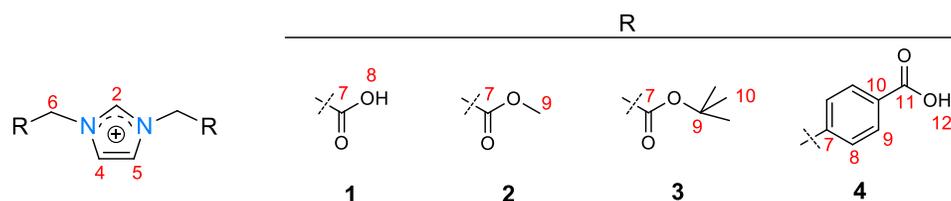


Figura 2. Estructura base de los compuestos de imidazolio sintetizados **1-4**.

Cabe mencionar que para el caso de los compuestos **1** y **2** su síntesis y caracterización ya se encuentra reportada^[9,10,33], observando que los desplazamientos químicos obtenidos presentan una variación de 0.1 ppm con respecto a los valores reportados, y ya que ambos



experimentos fueron realizados en D₂O, la variación en los valores de desplazamiento podría atribuirse a la concentración utilizada al momento de adquirir el análisis de RMN, ya que se ha descrito que para compuestos de imidazolio la concentración de la muestra afecta ligeramente los valores en el desplazamiento de las señales^[34].

Tabla 2. Desplazamientos químicos de ¹H (δ ppm) de **1-4**.

Compuesto	H ²	H ⁴⁻⁵	H ⁶	Disolvente
1	8.71	7.45	4.87	D ₂ O
2	9.02	7.64-7.63	5.27	D ₂ O
3	10.97	7.35	5.19	CDCl ₃
4	8.76	7.48-7.46	5.47	D ₂ O

Es posible observar que las señales correspondientes al protón H² para los compuestos **1**, **2** y **4** muestran desplazamientos similares, mientras que **3** muestra un desplazamiento mayor a 10 ppm, estos valores de desplazamiento químico suelen ser característicos para compuestos orgánicos^[15,19].

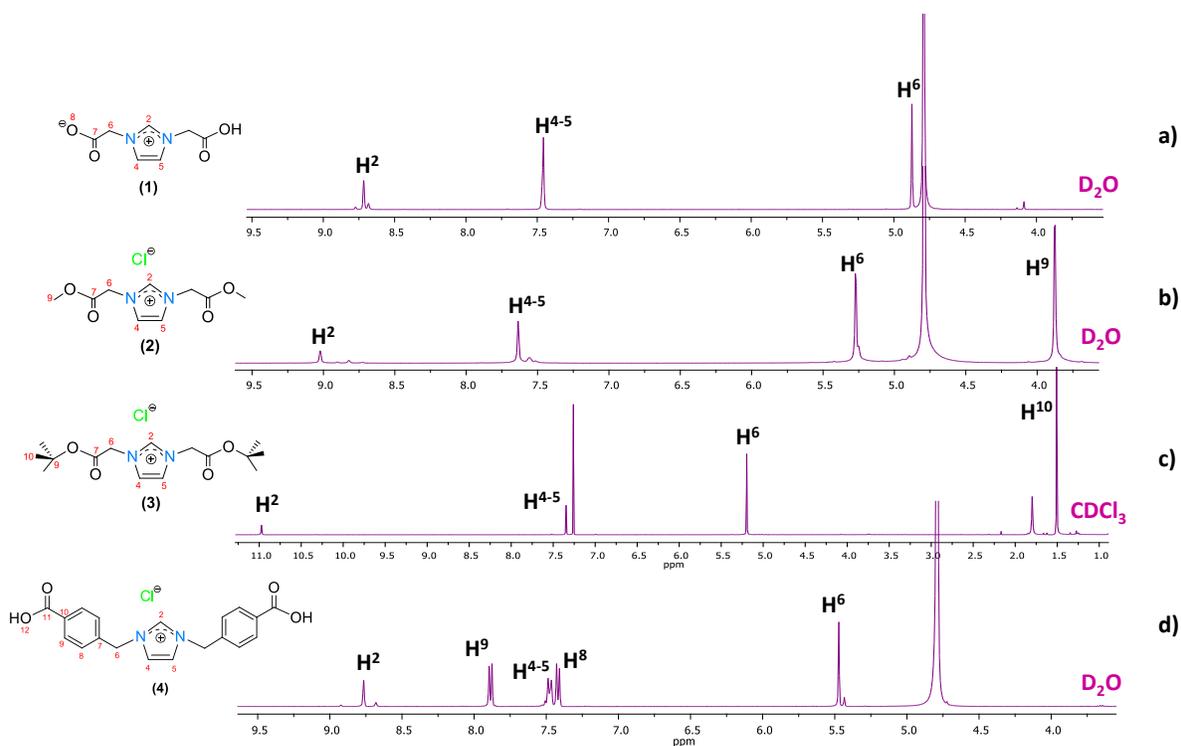


Figura 3. RMN de ¹H (δ ppm) de **1** (a), **2** (b) y **4** (d) en D₂O y del compuesto **3** (c) en CDCl₃, a 400 MHz.

En el espectro de RMN de ¹H para el compuesto **3** (Figura 3-c), se observan cuatro señales simples, en 10.97 ppm que integra para un protón (H²), en 7.35 ppm que integra para dos



protones (H^4 y H^5), en 5.19 ppm que integra para cuatro protones (H^6) y en 1.50 ppm que integra para dieciocho protones (H^{10}).

En el espectro de RMN de 1H para el compuesto **4** (Figura 3-d), en 8.76 ppm se observa una señal simple que integra para un protón (H^2), en 7.89 ppm se observa una señal doble que integra para cuatro protones (H_A^9 , $^3J_{H-H}=8.1$ Hz) y en 7.42 ppm se observa una señal doble que integra para cuatro protones (H_A^8 , $^3J_{H-H}=8.1$ Hz), estas señales corresponden a los hidrógenos del anillo aromático. En 7.48 y 7.46 ppm se observan dos señales simples que integran para un protón cada una y corresponden a H^4 y H^5 , respectivamente. En 5.47 ppm se observa una señal simple que integra para cuatro protones que fue asignada a H^6 .

Por otra parte, en el espectro de RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (Figura 4), también es posible observar en 164.6 ppm y 174.8 ppm las señales para el carbono del grupo carbonilo de los compuestos **3** y **4** respectivamente. Estos valores de desplazamiento obtenidos son comunes para estos compuestos^[15].

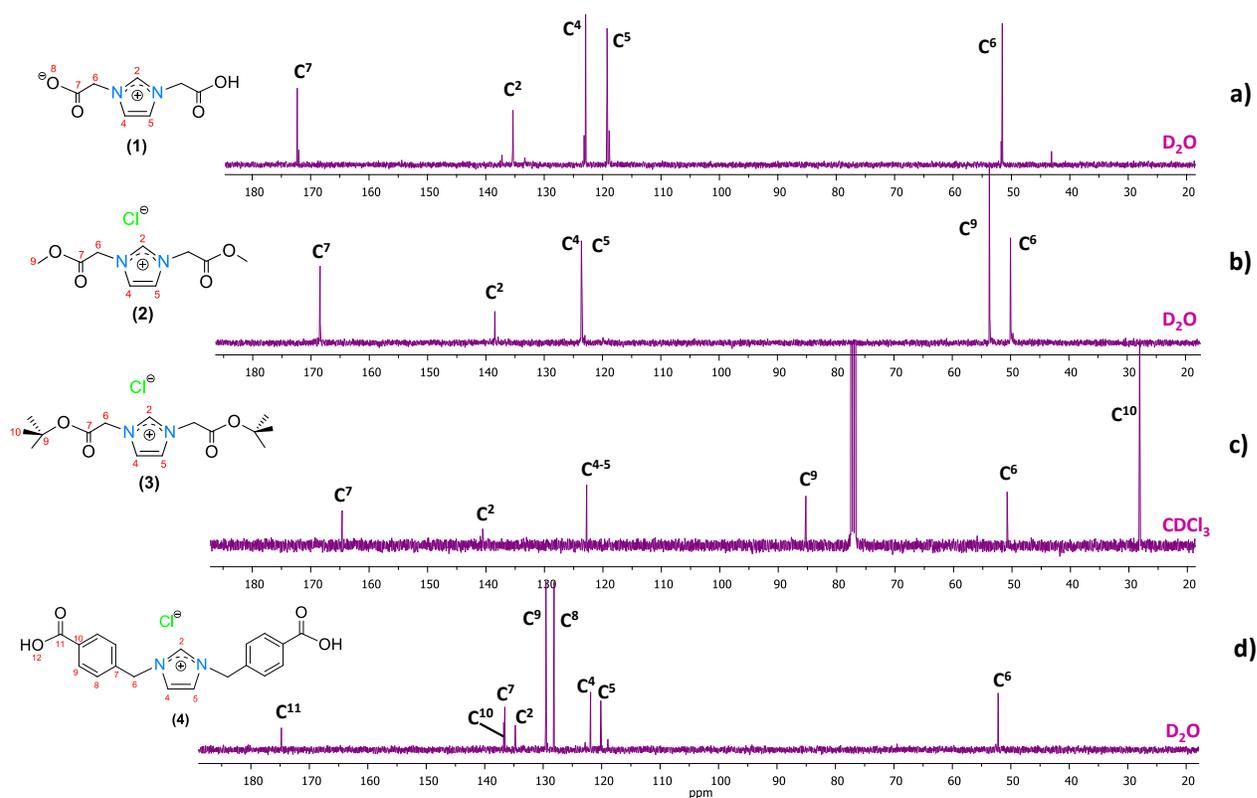


Figura 4. RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (δ ppm) de **1** (a), **2** (b) y **4** (d) en D_2O y del compuesto **3** (c) en $CDCl_3$ a 400 MHz.

En la Tabla 4 se muestran algunos de los desplazamientos químicos relevantes de $^{13}C\{^1H\}$ de los compuestos **1-4**. Como se puede observar el rango de desplazamiento para los carbonos de la estructura base C^2 , C^4 , C^5 y C^6 son similares entre sí, lo que nos indica que estos valores se ven ligeramente afectados con el cambio de sustituyente.



Tabla 4. Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ ppm) de los compuestos **1-4**.

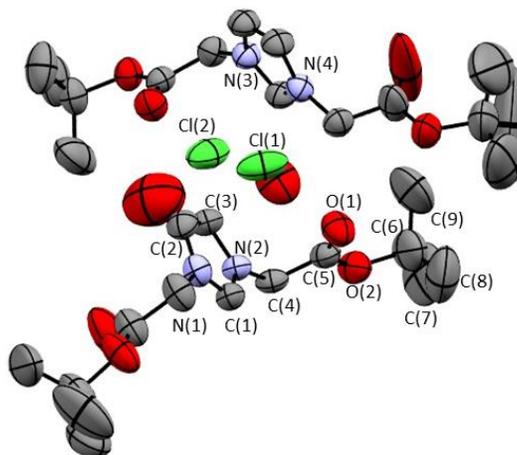
Compuesto	C ²	C ⁴⁻⁵	C ⁶	Disolvente
1	135.4	122.9-119.2	51.6	D ₂ O
2	138.5	123.6	50.0	D ₂ O
3	140.5	122.7	50.8	CDCl ₃
4	134.7	121.9-120.1	52.2	D ₂ O

La asignación del espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se corroboró a partir de los espectros de dos dimensiones heteronuclear gHSQC, mediante la correlación a un enlace carbono-hidrógeno y por espectros heteronucleares gHMBC, mediante la correlación carbono-hidrógeno a más de un enlace.

Con la caracterización espectroscópica realizada se pudo observar que el H² del compuesto **3**, es el que se encuentra más desplazado a frecuencias altas y ya que se ha podido relacionar la zona de desplazamiento químico con la acidez de este hidrógeno, se puede decir que la presencia de los sustituyentes *terc*-butilo en los átomos de nitrógeno contribuyen a la mayor acidez de dicho protón en comparación de los demás compuestos.

I.4.1.3. Análisis estructural de **3**

Del compuesto **3** se obtuvieron cristales adecuados para su estudio en el estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal. Los cristales se obtuvieron por evaporación lenta a temperatura ambiente en una mezcla 1:1 CH₂Cl₂/THF, los cuales cristalizaron en el sistema cristalino monoclinico en el grupo espacial $P2_1/c$. En la Figura 5 se muestra la estructura ORTEP del compuesto, en donde se observa que la unidad asimétrica consta de 2 moléculas, cada una estabilizada por un anión cloruro, así como la presencia de dos moléculas de agua de cristalización. Ambos iones de imidazolio presentan desorden molecular en los átomos de carbono del grupo *terc*-butilo y en los oxígenos del fragmento carbonilo.

**Figura 5.** Estructura molecular ORTEP de **3**, con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 30%.

En la Tabla 5, se muestran algunas distancias de enlace relevantes en la molécula, como los enlaces C1-N1 de 1.329 (5) Å, C1-N2 de 1.316 (5) Å, C16-N3 1.323 (5) Å y C16-N4 1.336 (5) Å, los cuales presentan valores intermedios entre el valor conocido del enlace C-N (1.47 Å) y el enlace C=N (1.29 Å), lo cual indica que no se lleva a cabo la formación de un enlace doble C=N, si no, que la carga se encuentra deslocalizada entre los átomos C-N-C.

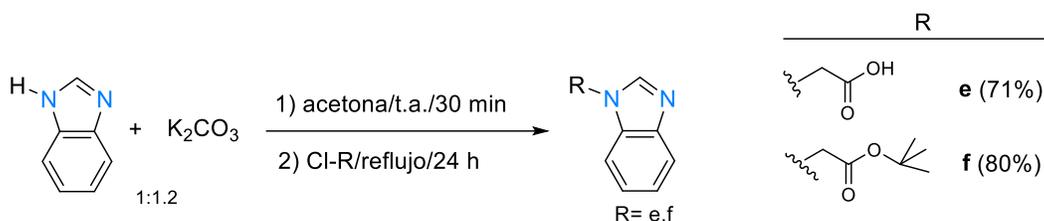
Tabla 5. Distancias y ángulos de enlace seleccionados de **3**.

Distancias de enlace (Å)			
C1-N1	1.329 (5)	C16-N3	1.323 (5)
C1-N2	1.316 (5)	C16-N4	1.336 (5)
C3-C2	1.329 (6)	C18-C17	1.334 (6)
C3-N1	1.355 (6)	C18-N4	1.381 (5)
N1-C4	1.460 (6)	C17-N3	1.378 (5)
N2-C10	1.454 (5)	C19-N5	1.462 (5)
C5-O2	1.193 (7)	C25-N3	1.456 (5)
N2-C2	1.378 (5)	C20-O7	1.335 (4)
C5-O1	1.327 (6)	C20-O8	1.206 (5)
C11-O4	1.211 (6)	C26-O6	1.158 (9)
C11-O3	1.317 (6)	C26-O5	1.366 (6)
Ángulos de enlace (°)			
N1-C1-N2	108.2 (3)	N3-C16-N4	108.2 (3)
C1-N1-C4	123.0 (3)	C16-N3-C25	125.5 (3)
C1-N2-C10	125.4 (3)	C16-N4-C19	125.2 (3)
O1-C5-O2	126.1 (5)	O5-C26-O6	124.5 (6)
O4-C11-O3	127.5 (4)	O7-C20-O8	126.5 (3)

I.4.2. Síntesis de sales cuaternarias de bencimidazolio 5-6

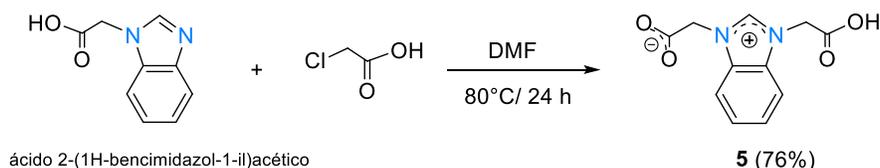
La síntesis de las sales cuaternarias de [(AcO-H)(CH₂-CO₂)BzIm] (**5**) y [(AcO-*t*-Bu)₂BzIm]Cl (**6**) se realizó mediante reacciones de sustitución nucleofílica S_N2. Como primer paso se llevó a cabo la formación del compuesto monosustituido mediante la desprotonación del 1*H*-bencimidazol empleando K₂CO₃ como base, posteriormente se agregó el ácido cloroacético (**e**) o cloroacetato de *terc*-butil (**f**) en una estequiometría 1:1.2 (imidazol/halogenuro)^[25] bajo las condiciones que se observan en el Esquema 19.





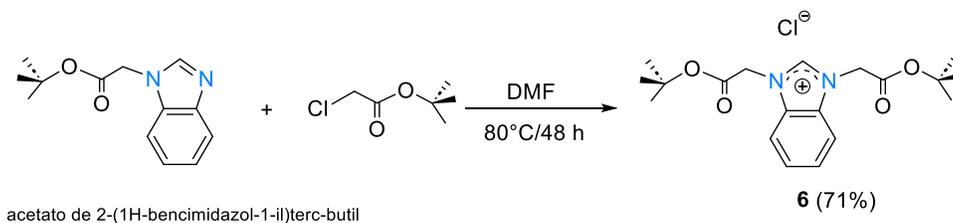
Esquema 19. Síntesis de los benzimidazoles monosustituidos **e** y **f**.

El compuesto mono-sustituido 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)acético (**e**) se hizo reaccionar con ácido cloroacético, en una estequiometría 1:1 en DMF a 80°C por 24h, se obtuvo un sólido blanco correspondiente al compuesto [(AcO-H)(CH₂-CO₂)BzIm] (**5**), ver Esquema 20. Bajo estas condiciones de reacción no fue posible obtener la sal simétrica de imidazolio, sin embargo, también se obtuvo un compuesto zwitterión estabilizado por la deslocalización de la carga en el átomo de oxígeno como ya lo habían descrito Miao y colaboradores^[35].



Esquema 20. Síntesis de [(AcO-H)(CH₂-CO₂)BzIm] (**5**).

El compuesto monosustituido de acetato de 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-*tert*-butil (**f**), se hizo reaccionar con cloroacetato de *tert*-butilo, en una estequiometría 1:1 en DMF a 80°C por 48h. Se obtuvo un sólido blanco correspondiente a la sal simétrica de [(AcO-*t*-Bu)₂BzIm]Cl (**6**), ver Esquema 21.



Esquema 21. Síntesis de [(AcO-*t*-Bu)₂BzIm]Cl (**6**).

Ambos compuestos descritos anteriormente se caracterizaron por espectroscopía de infrarrojo y en solución mediante resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C{¹H}, además, de obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X de monocristal.

I.4.2.1. Caracterización por espectroscopía de IR de **5** y **6**

Los espectros de IR para los compuestos **5** y **6** se obtuvieron en KBr. En ambos espectros es posible observar las bandas características del anillo de benzimidazolio en 1491 cm⁻¹ para **5** y 1490 cm⁻¹ para **6**, en 1199 cm⁻¹ la banda de estiramiento la cual se atribuye al enlace N-



$C=N^+$ y se asocia a la deslocalización de la carga dentro del anillo de bencimidazolio, característica en la formación de las sales cuaternarias, así como los sustituyentes unidos a los átomos de nitrógeno. Para el compuesto **5**, se observa una banda de estiramiento en 1370 cm^{-1} la cual se atribuye a una vibración $O=C=O^-$ y se asocia con la deslocalización de la carga, característica en zwitterión. Para el compuesto **6**, es posible observar dos bandas de estiramiento en 1749 y 1734 cm^{-1} para al grupo $C=O$. En la Tabla 6 se muestran las frecuencias de vibración características de los compuestos **5** y **6**.

Tabla 6. Bandas de vibración ν (cm^{-1}) representativas de **5** y **6**.

Compuesto	ν (cm^{-1})
5	3404 (s, st, COO-H), 3146-3113 (s, st, C-H _{ar}), 2982 (s, st _{as} , CH ₂), 2950 (s, st _{sy} , CH ₂), 1739-1677 (s, st, C=O), 1568 (s, st, C=C, C=N), 1491 (m, st, C=C _{Bz}), 1444-1430 (m, δ , CH ₂), 1370 (s, st _{sy} , COO ⁻), 1336 (m, st C-N), 1287 (s, st, C-O-C _{antisym}), 1199 (s, st, N-C=N ⁺), 1146 (m, st, C-O-C _{sym}), 871 (m, δ , CH ₂), 755 (m, st γ , C=C _{ar}).
6	3483-3433 (m, st, C=O _{ot}), 3131-3003 (m, st, C-H _{ar}), 2982 (m, st _{as} , CH ₂), 2932 (m, st _{sy} , CH ₂), 1749, 1734 (s, st, C=O), 1564 (f, st, C=C, C=N), 1490 (s, st, C=C _{Bz}), 1436 (m, δ , CH ₂), 1383 (w, γ , t-Bu), 1367 (s, γ , t-Bu), 1242 (s, st, C-O-C _{antisym}), 1192 (w, st, N-C=N ⁺), 1160 (s, st, C-O-C _{sym}), 853 (m, δ , CH ₂), 756 (m, st γ , C=C _{ar}).

I.4.2.2. Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **5** y **6**

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **5** (Figura 6), en 9.38 ppm se observa una señal simple que integra para un protón y corresponde a H². En 7.77 ppm se observa una señal múltiple que integra para cuatro protones y corresponde a H⁵ y H⁶. En 5.28 ppm se observa una señal simple que integra para cuatro protones y corresponde a H⁷.

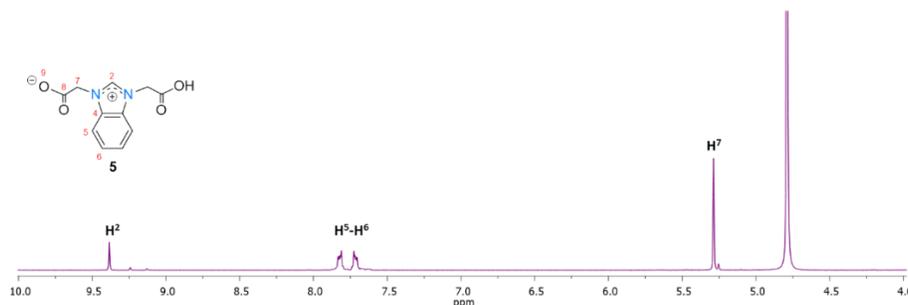


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (δ ppm) de **5**, obtenido en D_2O a 400 MHz.

En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **5** (Figura 7), en 142.7 ppm se observa la señal para el carbono C², así como las señales correspondientes a los carbonos del anillo de benzimidazol 131.3 ppm (C⁴) y 127.3-113.1 ppm (C⁵ y C⁶), en 170.8 ppm se observa la señal para el carbono de carbonilo C⁸ y en 48.7 ppm el carbono de metileno C⁷.



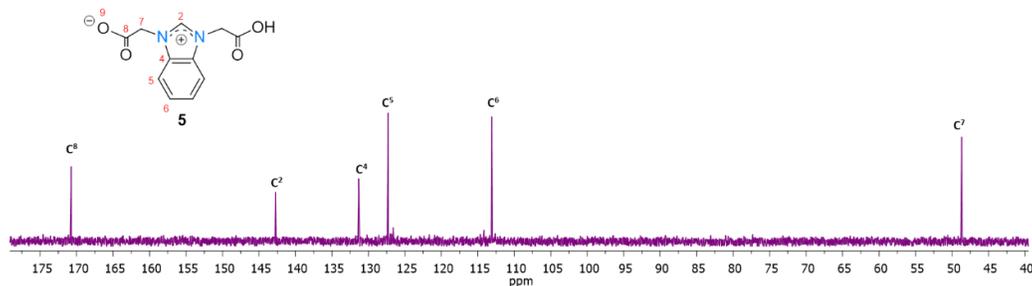


Figura 7. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ ppm) de **5**, obtenido en D_2O a 400 MHz.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **6** (Figura 8), en 11.48 ppm se observa una señal simple que integra para un protón y corresponde a H^2 . En 7.58 ppm se observa una señal múltiple que integra para cuatro protones y corresponde a H^5 y H^6 . En 5.45 ppm se observa una señal simple que integra para cuatro protones y corresponde a H^7 y en 1.44 ppm una señal simple que integra para dieciocho protones y corresponde al fragmento *tert*-butilo H^{10} .

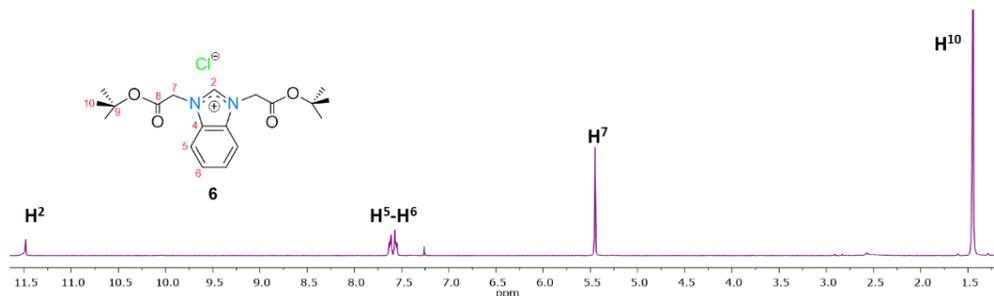


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (δ ppm) de **6**, obtenido en CDCl_3 a 400 MHz.

En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 9), en 145.5 ppm se observa la señal para el carbono C^2 , las señales correspondientes a los carbonos del anillo de benzimidazol 131.4 ppm (C^4) y 127.5-113.1 ppm (C^5 y C^6), en 164.1 ppm se observa la señal para el carbono de carbonilo (C^8), en 48.8 ppm el carbono de metileno (C^7). En 85.0 ppm (C^9) y 28.0 ppm (C^{10}) las señales correspondientes al grupo *tert*-butilo.

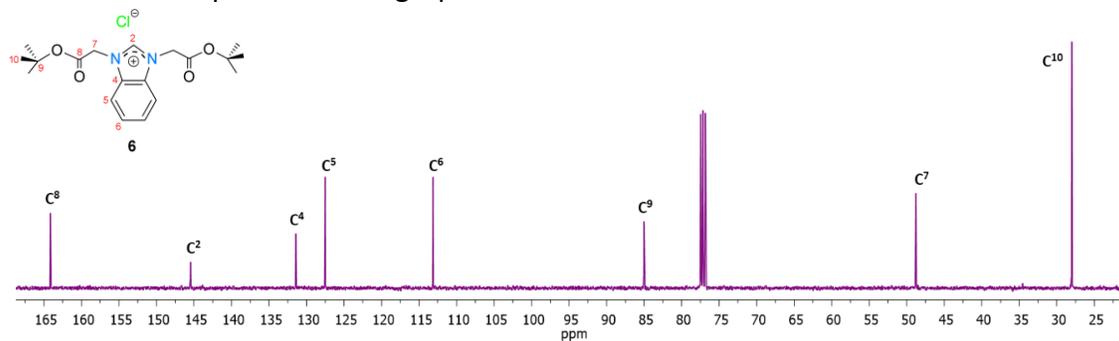


Figura 9. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ ppm) de **6**, obtenido en CDCl_3 a 400 MHz.



La asignación del espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se corroboró a partir de los espectros de dos dimensiones heteronuclear gHSQC, mediante la correlación a un enlace carbono-hidrógeno y espectros heteronucleares gHMBC, mediante la correlación carbono-hidrógeno a más de un enlace.

Para el compuesto **6** se realizó un análisis de masas de alta resolución HR-MS (ESI-TOF) (Figura 10) En este espectro se puede observar el pico correspondiente al aducto $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ en m/z 347.197006 que confirma la composición elemental $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$.

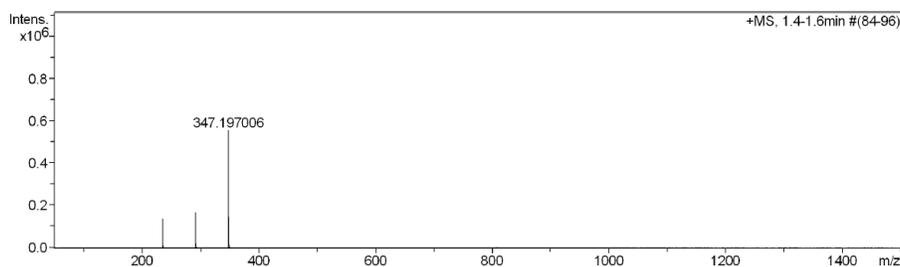


Figura 10. Espectro de masas de alta resolución de **6**.

I.4.2.3. Análisis estructural de **6**

Para los compuestos **5** y **6** se obtuvieron cristales adecuados para su estudio en el estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal. Para el caso del compuesto **5**, la estructura obtenida es igual a la descrita por Miao y colaboradores^[35].

Los cristales de **6** se obtuvieron por evaporación lenta a temperatura ambiente en una mezcla 2:1:1 (CH_2Cl_2 -tolueno/hexano), los cuales cristalizaron con un sistema cristalino triclinico en el grupo espacial *P*-1. En la Figura 11, se observa que la unidad asimétrica consta de una molécula, la cual coincide con lo propuesto por el análisis en solución y que se encuentra estabilizada por un anión cloruro y una molécula de agua de cristalización.

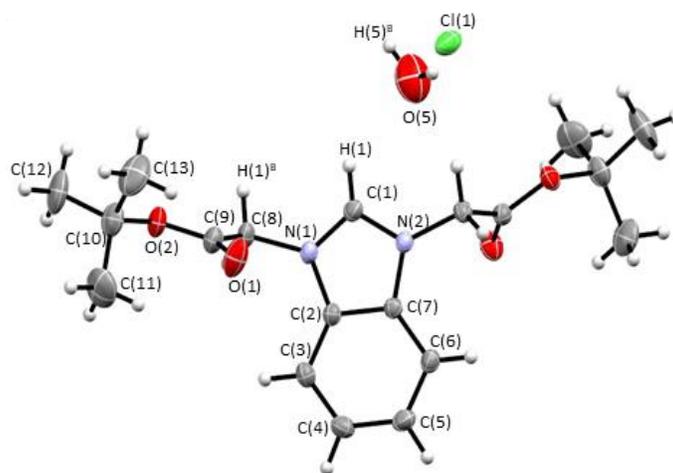


Figura 11. Estructura ORTEP de **6**, con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 30%.



En la Tabla 7, se muestran algunas distancias de enlace relevantes en la molécula, como los enlaces C1-N1 de 1.324 (3) Å y C1-N2 de 1.328 (3) Å, los cuales presentan valores similares que son intermedios entre el valor conocido del enlace C-N (1.47 Å) y el enlace C=N (1.29 Å), lo cual indica que no se lleva a cabo la formación de un enlace doble C=N, sino que la carga se encuentra deslocalizada entre los átomos C-N-C.

Tabla 7. Distancias y ángulos de enlace seleccionados de 6.

Distancias de enlace (Å)			
C1-N1	1.324 (3)	N1-C8	1.457 (3)
C1-N2	1.328 (3)	C8-C9	1.505 (3)
N1-C2	1.390 (4)	C9-O1	1.192 (3)
N2-C7	1.393 (3)	C9-O2	1.323 (3)
C2-C3	1.384 (4)	O2-C10	1.484 (4)
C3-C4	1.367 (5)	C10-C11	1.507 (7)
C4-C5	1.399 (4)	C10-C12	1.528 (6)
C5-C6	1.364 (5)	C10-C13	1.504 (6)
C6-C7	1.388 (4)	N2-C14	1.461 (3)
Ángulos de enlace (°)			
N1-C1-N2	110.3 (2)	C1-N2-C14	125.6 (2)
C1-N1-C2	108.5 (2)	O1-C9-O2	127.4 (3)
N1-C2-C3	131.9 (2)	O3-C15-O4	127.0 (2)
C1-N2-C7	108.3 (2)	C11-C10-C12	111.9 (4)
N2-C7-C6	131.8 (2)	C12-C10-C13	111.5 (4)
C1-N1-C8	125.0 (2)	C11-C10-C13	112.9 (4)

En el empaquetamiento cristalino se pueden observar interacciones H \cdots Cl entre H1 \cdots Cl1 de 2.77 Å, H8^B \cdots Cl1 de 2.62 Å y H5^B \cdots Cl1 de 2.80 Å, las cuales son mayores a la suma de los radios covalentes (H-Cl = 1.33 Å) pero menores a la suma de los radios de Van der Waals (H-Cl = 2.95 Å).



I.5. CONCLUSIONES

Los compuestos **1** y **5** se sintetizaron con un buen rendimiento, bajo una ruta de síntesis diferente a la ya reportada. Sin embargo, no fue posible obtener las sales simétricas de interés, en su lugar se obtuvieron zwitteriones. Mientras que **2** se sintetizó con un buen rendimiento, bajo una ruta de síntesis diferente a la ya reportada. Se sintetizaron tres nuevas sales simétricas de azolio **3**, **4** y **6** en rendimientos de moderados a buenos.

Todos los compuestos se obtuvieron como sólidos blancos y se caracterizaron en solución mediante RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ lo cual permitió confirmar la formación de los enlaces C-N sobre los átomos de nitrógeno de los anillos de imidazolio y benzimidazolio, mediante el cambio de desplazamiento químico las señales de H^2 y C^2 .

La asignación del espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se corroboró a partir de los espectros de dos dimensiones heteronuclear gHSQC, mediante la correlación a un enlace carbono-hidrógeno y un espectro heteronuclear gHMBC, mediante la correlación carbono-hidrógeno a más de un enlace.

Todos los compuestos también se caracterizaron por espectroscopía de IR utilizando KBr. Los compuestos **3** y **6** se caracterizaron en estado sólido por difracción de rayos X de monocristal, mediante lo cual fue posible confirmar la estructura de las sales de imidazolio y benzimidazolio respectivamente, las cuales corroboran la asignación realizada por RMN.



I.6. PARTE EXPERIMENTAL

I.6.1. Instrumentación y reactivos

Todas las reacciones descritas se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno empleando la técnica de Schlenk. El material de vidrio y cánulas se usaron en condiciones anhidras, por lo que se secaron previamente en una estufa a temperatura de 110°C durante al menos 12 horas. Todos los disolventes de reacción se evaporaron a presión reducida usando una línea doble de vacío.

Los disolventes empleados acetato de etilo, tetracloruro de carbono, éter de petróleo, diclorometano, dimetilformamida, acetona y éter etílico, se secaron y purificaron previamente utilizando las técnicas descritas en la literatura^[36]. La acetona se secó con carbonato de potasio; el diclorometano se secó con hidruro de calcio. Todos los reactivos utilizados fueron grado reactivo marca Sigma Aldrich® y se usaron sin previa purificación.

1.6.2. Equipos

Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas convencionales como: espectroscopía infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear (RMN), análisis elemental (AE) y difracción de rayos X de monocristal (DRX).

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrómetro GX Perkin Elmer FT-IR system y se realizaron en KBr. Los espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se obtuvieron en un espectrómetro marca Bruker de 400 MHz, utilizando CDCl_3 y D_2O como disolvente a temperatura ambiente. Los datos obtenidos para AE se realizaron en un analizador Perkin Elmer Series II CHNS/O 2400.

El análisis de la estructura de los compuestos **3** y **6** en estado sólido se realizó por difracción de rayos X de monocristal. Los datos fueron colectados en un difractómetro Oxford Diffraction CCD Gemini utilizando la radiación de $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) monocromática con grafito, los datos se integraron, escalaron, ordenaron y promediaron mediante el paquete de software CrysAlis. La estructura de resolución se obtuvo con el programa SHELXT^[37] utilizando métodos directos y se refinó con el paquete de refinamiento SHELXL^[38] mediante la minimización de mínimos cuadrados con Olex2^[39]. La posición de los átomos de hidrógeno se calculó con un parámetro fijo de desplazamiento isotrópico común.

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

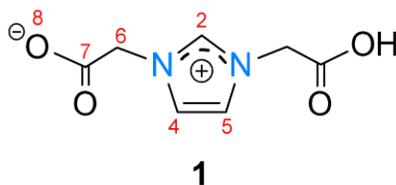


I.6.3. Preparación de compuestos

I.6.3.1. Síntesis de carboximetilato de 3-(carboximetil)-1H-imidazolio-3-ilo [(AcO-H)(CH₂-CO₂)Im] (**1**)^[10,33]

La reacción se realizó en dos pasos. Paso 1: en un matraz balón de 100 mL se coloraron 0.10 g (1.5 mmol) de imidazolio y 0.24 g (1.8 mmol) de K₂CO₃ en 10 mL de acetona y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido el tiempo, se agregaron 0.17 g (1.8 mmol) de ácido cloroacético y se dejó a 50°C durante 24 horas. Finalizado el tiempo de reacción se filtró con cánula y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un sólido blanco correspondiente al compuesto monosustituido con un rendimiento del 65% (0.97 mmol).

Paso 2: en un matraz Schlenck se coloraron 0.12 g (0.97 mmol) del compuesto monosustituido y 0.1 g (1.1 mmol) de ácido cloroacético en 2 mL de THF y se dejó en agitación a 60°C durante 24 horas. Finalizado el tiempo de reacción se filtró con cánula y el disolvente se evaporó a vacío, se obtuvo un sólido blanco que corresponde al compuesto **1** con un rendimiento del 87% (4.7 mmol). Solubilidad: muy soluble en agua, poco soluble en cloroformo.

Datos espectroscópicos

IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3415 (s, st, COO-H), 3131 (m, st, C-H_{ar}), 2994 (m, st, CH₂), 2849 (w, st, C-H), 1614 (s, st, C=O), 1587 (s, st, C=C, C=N), 1387 (s, st_{sy}, COO⁻), 1292 (m, st, N-C=N⁺), 1053 (m, st, C-O-C_{sym}), 861 (m, δ , CH₂), 780 (m, st γ , O-C=O).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz, 25°C) δ (ppm): 8.71 (1H, s, H²), 7.45 (2H, s, H^{4,5}), 4.87 (4H, s, H⁶).

RMN ¹³C{¹H} (D₂O, 100 MHz, 25°C) δ (ppm): 172.3 (C⁷), 135.4 (C²), 122.9-119.2 (C⁴⁻⁵), 51.6 (C⁶).

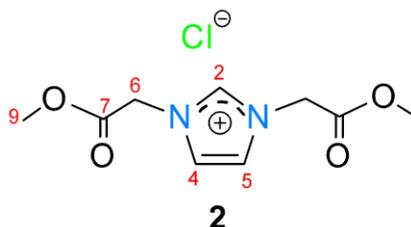


I.6.3.2. Síntesis de cloruro de 1,3-bis(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-ilo [(AcO-Me)₂Im]Cl (**2**)^[9,10]

La reacción se realizó en dos pasos. Paso 1: en un matraz balón de 100 mL se coloraron 0.10 g (1.5 mmol) de imidazolio y 0.24 g (1.8 mmol) de K₂CO₃ en 10 mL de acetato de etilo y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido el tiempo, se agregaron 0.14 mL (1.5 mmol) de cloroacetato de metilo y se dejó a 70°C durante 24 horas. Finalizado el tiempo de reacción se filtró con cánula y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un líquido viscoso amarillo al cual se realizan lavados con tetracloruro de carbono (5x5 mL) obteniendo un sólido blanco, el cual se filtró y evaporó a vacío; correspondiente al compuesto monosustituido con un rendimiento del 91% (1.3 mmol).

Paso 2: en un matraz redondo de 100 mL se coloraron 0.18 g (1.3 mmol) del compuesto monosustituido y 0.11 mL (1.3 mmol) de cloroacetato de metilo en 10 mL de THF y se dejó en agitación a reflujo durante 48 horas. Finalizado el tiempo de reacción se obtuvo un líquido color amarillo al cual se realizaron lavados con éter de petróleo (3x5 mL), obtenido un sólido color blanco que corresponde al compuesto **2** con un rendimiento del 74% (0.54 mmol). Solubilidad: muy soluble en agua, poco soluble en cloroformo.

Datos espectroscópicos



IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3160-3113 (s, st, C-H_{ar}), 3020-3002 (m, st, C-H), 2962 (m, st_{as}, CH₂), 1740 (s, st, C=O), 1574-1564 (m, st, C=C, C=N), 1334-1335 (s, st, C-O-C), 1171 (s, st, N-C=N⁺), 887 (m, δ , CH₂), 751 (s, st γ , C=C_{ar}).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz, 25°C) δ (ppm): 9.02 (1H, s, H²), 7.64 (1H, s, H⁴), 7.63 (1H, s, H⁵), 5.27 (4H, s, H⁶), 3.88 (6H, s, H⁹).

RMN ¹³C{¹H} (D₂O, 100 MHz, 25°C) δ (ppm): 168.4 (C⁷), 138.5 (C²), 123.6 (C⁴), 123.6 (C⁵), 53.6 (C⁹), 50.0 (C⁶).

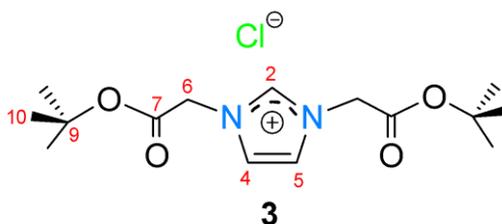


I.6.3.3. Síntesis de cloruro de 1,3-bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-ilo [(AcO-*t*-Bu)₂Im]⁺Cl⁻ (**3**)

La reacción se realizó en dos pasos. Paso 1: en un matraz balón de 100 mL se coloraron 0.10 g (1.5 mmol) de imidazolio y 0.24 g (1.8 mmol) de K₂CO₃ en 10 mL de acetato de etilo y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido el tiempo, se agregaron 0.22 mL (1.5 mmol) de cloroacetato de *tert*-butilo y se dejó a 70°C durante 24 horas. Finalizado el tiempo de reacción se filtró con cánula y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un sólido blanco; correspondiente al compuesto monosustituido con un rendimiento del 99% (1.4 mmol).

Paso 2: en un matraz redondo de 100 mL se coloraron 0.26 g (1.4 mmol) del compuesto monosustituido y 0.20 mL (1.4 mmol) de cloroacetato de *tert*-butilo en 10 mL de THF y se dejó en agitación a reflujo durante 48 horas. Finalizado el tiempo de reacción se obtuvo un líquido color amarillo al cual se realizaron lavados con THF (3x5 mL), obtenido un sólido color blanco que corresponde al compuesto **3** con un rendimiento del 76% (0.94 mmol). Solubilidad: muy soluble en cloroformo, poco soluble en THF.

Datos espectroscópicos



IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3431 (m, st, C=O_{ot}), 3119 (m, st, C-H_{ar}), 2982 (m, st, CH₂), 1751-1739 (s, st, C=O), 1567 (m, st, C=C, C=N), 1422 (w, δ , CH₂), 1376-1368 (m, γ , *t*-Bu), 1241 (s, st, C-O-C_{antisym}), 1177 (s, st, N-C=N⁺), 1159 (s, st, C-O-C_{sym}), 857 (w, δ , CH₂), 748 (m, st γ , C=C_{ar}).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ (ppm): 10.97 (1H, s, H²), 7.35 (2H, s, H^{4,5}), 5.19 (4H, s, H⁶), 1.50 (18H, s, H¹⁰).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz, 25°C) δ (ppm): 164.6 (C⁷), 140.5 (C²), 122.7 (C^{4,5}), 85.2 (C⁹), 50.8 (C⁶), 28.2 (C¹⁰).

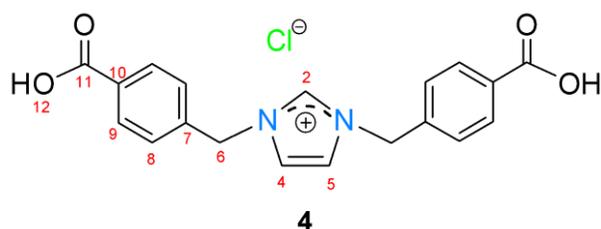


I.6.3.4. Síntesis de cloruro de 1,3-bis(4-carboxibencil)-1H-imidazol-3-io [(*p*-CO₂H-Bc)₂Im]Cl (4)

La reacción se realizó en dos pasos. Paso 1: en un matraz balón de 100 mL se coloraron 0.20 g (3 mmol) de imidazolio y 0.49 g (3.6 mmol) de K₂CO₃ en 10 mL de acetona y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido el tiempo, se agregaron 0.61 g (3.6 mmol) del ácido 4-(clorometil)benzoico y se dejó a 50°C durante 24 horas. Finalizado el tiempo de reacción se filtró con cánula y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un sólido blanco; correspondiente al compuesto monosustituido con un rendimiento del 37% (1.0 mmol).

Paso 2: en un matraz Schlenk se coloraron 0.21 g (1.0 mmol) del compuesto monosustituido y 0.22 g (1.3 mmol) del ácido 4-(clorometil)benzoico en 3 mL de THF y se dejó en agitación a reflujo durante 24 horas. Finalizado el tiempo de reacción se obtuvo un sólido color blanco que corresponde al compuesto **4** con un rendimiento del 31% (0.12 mmol). Solubilidad: muy soluble en agua, poco soluble en cloroformo.

Datos espectroscópicos



IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3138-3125 (w, st, C-H_{ar}), 2962 (w, st, CH₂), 1694(m, st, C=O), 1519 (w, st, C=C, C=N), 1451-1417 (w, δ , CH₂), 1294 (m, st, C-O-C_{antisym}), 1233 (w, δ , C-H_{ar}), 1105 (m, st, N-C=N⁺), 1086 (m, st, C-O-C_{sym}), 863-831 (w, δ , CH₂), 755 (w, δ , C-H_{oop}), 729 (w, st γ , C=C_{ar})

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz, 25°C) δ (ppm): 8.76 (1H, s, H²), 7.89 (4H, AB, H_A⁹, ³J_{H-¹H}=8.1 Hz), 7.48 (1H, s, H⁴), 7.46 (1H, s, H⁵), 7.42 (4H, AB, H_B⁸, ³J_{H-¹H}=8.1 Hz), 5.47 (4H, s, H⁶).

RMN ¹³C{¹H} (D₂O, 100 MHz, 25°C) δ (ppm): 174.8 (C¹¹), 136.7 (C¹⁰), 136.6 (C⁷), 134.7 (C²), 129.8 (C⁹), 128.2 (C⁸), 121.9 (C⁴), 120.1 (C⁵), 52.2 (C⁶).

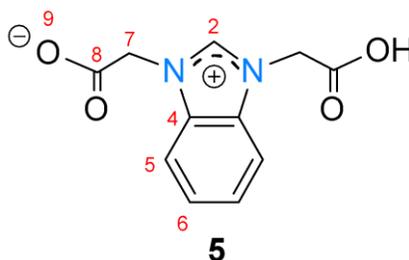


I.6.3.5. Síntesis de carboximetilato de 3-(carboximetil)-1H-benzimidazolio-3-ilo [(AcO-H)(CH₂-CO₂)BzIm] (**5**)^[35]

La reacción se realizó en dos pasos. Paso 1: en un matraz balón de 100 mL se coloraron 0.20 g (1.6 mmol) de benzimidazolio y 0.26 g (2.0 mmol) de K₂CO₃ en 10 mL de acetona y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido el tiempo, se agregaron 0.20 g (2.0 mmol) de ácido cloroacético y se dejó a 50°C durante 24 horas^[25]. Finalizado el tiempo de reacción se filtró con cánula y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un sólido blanco correspondiente al compuesto monosustituido con un rendimiento del 71% (1.19 mmol).

Paso 2: en un matraz Schlenk se coloraron 0.21 g (1.2 mmol) del compuesto monosustituido y 0.11 g (1.2 mmol) de ácido cloroacético en 5 mL de DMF y se dejó en agitación a 80°C durante 24 horas. Finalizado el tiempo de reacción se filtró con cánula y el disolvente se evaporó a vacío, se obtuvo un sólido blanco que corresponde al compuesto **5** con un rendimiento del 76% (0.91 mmol). Solubilidad: muy soluble en agua, poco soluble en cloroformo.

Datos espectroscópicos



IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3404 (s, st, COO-H), 3146-3113 (s, st, C-H_{ar}), 2982 (s, st_{as}, CH₂), 2950 (s, st_{sy}, CH₂), 1739-1677 (s, st, C=O), 1568 (s, st, C=C, C=N), 1491 (m, st, C=C_{Bz}), 1444-1430 (m, δ , CH₂), 1370 (s, st_{sy}, COO⁻), 1336 (m, st C-N), 1287 (s, st, C-O-C_{antisym}), 1199 (s, st, N-C=N⁺), 1146 (m, st, C-O-C_{sym}), 871 (m, δ , CH₂), 755 (m, st γ , C=C_{ar}).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz, 25°C) δ (ppm): 9.38 (1H, s, H²), 7.77 (4H, m, H⁵-H⁶), 5.28 (4H, s, H⁷).

RMN ¹³C{¹H} (D₂O, 100 MHz, 25°C) δ (ppm): 170.8 (C⁸), 142.7 (C²), 131.3 (C⁴), 127.3-113.1 (C⁵-C⁶), 48.7 (C⁷).

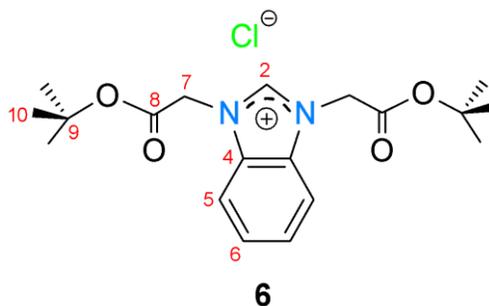


I.6.3.6. Síntesis de cloruro de 1,3-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1H-bencimidazol-3-ilo [(AcO-*t*-Bu)₂BzIm]Cl (**6**)

La reacción se realizó en dos pasos. Paso 1: en un matraz balón de 100 mL se coloraron 0.10 g (0.84 mmol) de becimidazolío y 0.20 g (1 mmol) de K₂CO₃ en 10 mL de acetona y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido el tiempo, se agregaron 0.14 mL (1 mmol) de cloroacetato de *terc*-butilo y se dejó a 50°C durante 24 horas. Finalizado el tiempo de reacción se filtró con cánula y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un líquido viscoso incoloro, correspondiente al compuesto monosustituido con un rendimiento del 80% (0.41 mmol).

Paso 2: en un matraz Schlenk se coloraron 0.16 g (0.67 mmol) del compuesto monosustituido y 0.10 mL (0.67 mmol) de cloroacetato de *terc*-butilo en 4 mL de DMF y se dejó en agitación a 80°C durante 48 horas. Finalizado el tiempo de reacción se obtuvo un líquido viscoso de color amarillo al cual se realizaron lavados con éter (3x5 mL), obtenido un polvo color blanco que corresponde al compuesto **6** con un rendimiento del 71% (0.42 mmol). Solubilidad: muy soluble en cloroformo, poco soluble en éter.

Datos espectroscópicos



IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3483-3433 (m, st, C=O_{ot}), 3131-3003 (m, st, C-H_{ar}), 2982 (m, st_{as}, CH₂), 2932 (m, st_{sy}, CH₂), 1749, 1734 (s, st, C=O), 1564 (f, st, C=C, C=N), 1490 (s, st, C=C_{Bz}), 1436 (m, δ , CH₂), 1383 (w, γ , t-Bu), 1367 (s, γ , t-Bu), 1242 (s, st, C-O-C_{antisym}), 1192 (w, st, N-C=N⁺), 1160 (s, st, C-O-C_{sym}), 853 (m, δ , CH₂), 756 (m, st γ , C=C_{ar}).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ (ppm): 11.48 (1H, s, H²), 7.58 (4H, m, H⁵-H⁶), 5.45 (4H, s, H⁷), 1.44 (18H, s, H¹⁰).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz, 25°C) δ (ppm): 164.1 (C⁸), 145.5 (C²), 131.4 (C⁴), 127.5-113.1 (C⁵-C⁶), 85.0 (C⁹), 48.8 (C⁷), 28.0 (C¹⁰).

HR-MS (ESI-TOF): [M-Cl]⁺ C₁₉H₂₇N₂O₄, peso teórico 347.196534 m/z, peso experimental 347.197006, error -1.4 ppm.



I.7. REFERENCIAS

- [1] Karatas M. O., Uslu H., Alıcı B., Gökçe B., Gencer N., Arslan O., Arslan N. B., Özdemir N., *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, 24, 1392-1401.
- [2] Gaba M., Mohan C., *Med. Chem. Res.*, 2016, 25, 173–210.
- [3] Riduan S. N., Zhang Y., *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, 9055-9071.
- [4] Scattolin T., Nolan S. P., *Trends Chem.*, 2020, 2, 721-736.
- [5] Frémont P., Marion N, Nolan S. P., *Coord. Chem. Rev.*, 2009, 253, 862–892.
- [6] Glorius F., *Top Organomet Chem.*, 2007, 21, 1-20.
- [7] Lukevics E., Arsenyan P., Shestakova I., Domracheva I., Nesterova A., Pudova O., *Eur. J. Med. Chem.*, 2001, 36, 507-515.
- [8] Benhamou L., Chardon E., Lavigne G., Bellemin-Laponnaz E., César V., *Chem. Rev.*, 2011, 111, 2705-2733.
- [9] Harlow K. J., Hill A. F., Welton T., *Synthesis*, 1996, 697-698.
- [10] Fei Z., Zhao D., Geldbach T. J., Scopelliti R., Dyson P. J., *Chem. Eur. J.*, 2004, 10, 4886-4893.
- [11] Hirano K., Urban S., Wang C., Glorius F., *Org. Lett.*, 2009, 11, 1019-1022.
- [12] Boiani M., González M., *Mini-Rev. in Med. Chem.*, 2005, 5, 409-424.
- [13] Fleckenstein C., Roy S., Leuthäuser S., Plenio H., *Chem. Commun.*, 2007, 2870-2872.
- [14] Taheri M., Ghiacia M., Shchukarev A., *New. J. Chem.*, 2018, 42, 587-597.
- [15] Rojo-Gómez E. G., Zuno-Cruz F. J., Sánchez-Cabrera G., Carpio-Granillo M., González-Ábrego D. O., Coronel-Olivares C., Alvarado-Rodríguez J. G., Rosales-Hoz M. J., *Polyhedron* 2023, 555, 121557-121571.
- [16] Gupta N., Pathak D. P., *Indian J. Pharm Sci.*, 2011, 73, 674–678.
- [17] Aher S., Das A., Muskawar P., Osborne J., Bhagat P., *J. Mol. Liq.*, 2017, 231, 396-403.
- [18] González-Abrego D. O., Zuno-Cruz F. J., Carpio-Granillo M., Andrade-López N., Cruz-Borbolla J., Martínez-Macias C., Mendoza-Espinosa D., Rosales-Hoz M. J., Leyva M. A.,



Torres-Lubián J. R., López-Jiménez J. A., Jancik V., Sánchez-Cabrera G., *Polyhedron*, 2017, 137, 97–111.

[19] Carpio-Granillo M., Zuno-Cruz F. J., Sánchez-Cabrera G., Rojo-Gómez E. G., González-Ábrego D. O., Coronel-Olivares C., Caviedes M. F., Andrade-López N., Rosales-Hoz M. J., Leyva M. A., *Polyhedron*, 2022, 217, 115726-115736.

[20] Gokce B., Gencer N., Arslan O., Karatas M. O., Alici B., *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 2015, 31, 534-537.

[21] La Cognata S., Armentano D., Marchesi N., Grisoli P., Pascale A., Kieffer M., Taglietti A., Davis A. P., Amendola V., *Chemistry*, 2022, 4, 855-864.

[22] Gravel J., Schmitzer A. R., *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 1051-1071.

[23] Wright J. B., *Chem. Rev.*, 1951, 48, 397-541.

[24] Hussaini S. Y., Haque R. A., Haziz U. F.M., Amirul A. A., Razali M. R., *J. Mol. Struct.*, 2021, 1246, 131187-131198.

[25] A) Huynh H. V., Han Y., Hui Hui Ho J., Kheng Tan G., *Organometallics*, 2006, 25, 3267-3274. B) Wanegaonkar A. M., Bhitre M. J., *Technological Innovation in Pharmaceutical Research*, Vol. 10, 2021, B. P. International, 88-95.

[26] Sahin N., *J. Mol. Struct.*, 2019, 1177, 193-198.

[27] Şahin-Bölükbaşı S., Şahin N., Tahirf M. N., Arıcı C., Çevik E., Gürbüz N., Özdemir I., Cummings B. S., *Inorg. Chem. Acta*, 2019, 486, 711-718.

[28] Atlı D. D., Gülle S., *J. Mol. Struct.*, 2019, 1179, 576-580.

[29] Serdaroglu G., Sahin N., *J. Mol. Struct.*, 2019, 1178, 212-221.

[30] Van Thong P., Hien N., Son Ha N, Thi Thanh Chi N., *Vietnam J. Chem.*, 2017, 55, 248-253.

[31] Denisov M. S., Usatykh I. S., Gorbunov A. A., Maiorova O. A, Glushkov V. A., 2014, 50, 705-710.

[32] Scattolin T., Piccin A., Mauceri M., Rizzolio F., Demitri N., Canzonieri V., Visentin F., *Polyhedron*, 2021, 207, 115381-115391.

[33] Kratochvil B., Ondracek J., Velisek J., Hasek J., *Acta Crystallogr. Sect. C.*, 1988, 44, 1579-1582.



- [34] Lin S.-T., Ding M.-F., Chang C.-W., Lue S.-S., *Tetrahedron*, 2004, 60, 9441–9446.
- [35] Miao J., Nie Y., Chen H., Li J., Wang D., *Acta Cryst.*, 2009, E65, o2005.
- [36] Perrin, D.D., Armarengo, L.F., *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ed., Pergamon, 1988.
- [37] Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography*, 64(1), 112-122.
- [38] Kim H., Kim H., Kim K., Lee E., (2019), *Inorg. Chem.*, 58, 6619-6627.
- [39] Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea, R. J., Howard J. A. K., Puchmann H., *J. Appl. Cryst.*, 42, 2009, 339-341.
- [40] Carpio-Granillo M., Vargas-Islas P., Sánchez-Cabrera G., Zuno-Cruz F. J., Coronel-Olivares C., Rosales-Hoz M. J., *Pädi*, 2021, 10, 1-3.
- [41] Herrmann W. A., GooBen L. J., Spiegler M., *J. Organomet. Chem.*, 1997, 547, 357-366.



Capítulo II

Reactividad de sales de azolio para la formación de carbenos *N*-heterocíclicos de plata(I) y oro(I)

II.1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, la química organometálica se ha centrado en el estudio de estructuras moleculares que contengan enlaces metal-carbono. Siendo la parte orgánica (como ligante) crucial, ya que cumple la función de estabilizar a los metales y determinan las propiedades de los compuestos organometálicos.^[1] Existe una gran diversidad de ligantes utilizados en síntesis organometálica, un ejemplo de ellos son los ligantes carbenos. Compuestos que tienen un átomo de carbono divalente con seis electrones en su capa de valencia, los cuales presentan una estructura metilénica $\text{-}\ddot{\text{C}}\text{-}$ con un par de electrones libres, que pueden ser distribuidos hasta en dos orbitales híbridos o puros, esta característica permite que los carbenos se puedan considerar como compuestos intermediarios muy reactivos^[2].

Los carbenos se han clasificado en dos tipos dependiendo de la configuración electrónica de sus espines (Figura 1). Los carbenos de configuración singulete ($\uparrow\downarrow$) o también conocidos como carbenos de Fischer tienen el par de electrones de no enlace apareados y se encuentran en un orbital pz o en un orbital sp^2 , esta última es la más estable dejando el orbital pz vacío; este tipo de carbenos tienen como característica grupos que donan densidad electrónica π al carbeno (e.g. -Me , -NMe_2 , -OR). Y carbenos de configuración triplete ($\uparrow\uparrow$) o también conocidos como carbenos de Schrock los cuales presentan el par de electrones desapareados, en donde un electrón se localiza en el orbital sp^2 y el segundo se localiza en el orbital pz, este tipo de carbenos se caracteriza por tener grupos con poco carácter aceptor π como sustituyentes (-H , -CMe_3 , alquilos o arilos)^[2,3].

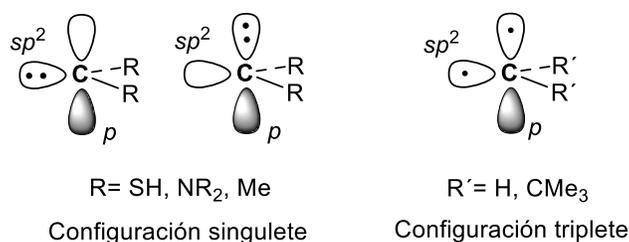


Figura 1. Tipos configuración: singulete o Fischer y triplete o Schrock.

Los carbenos de Schrock son considerados compuestos nucleofílicos que poseen una carga parcial negativa (δ^-) sobre el átomo de carbono y pueden coordinarse a metales de transición con estados de oxidación altos, teniendo un comportamiento como ligantes donador π y con poco carácter aceptor π . Los carbenos de Fischer son considerados electrofílicos que tienen una carga parcial positiva (δ^+) sobre el átomo de carbono y pueden formar enlaces con metales de transición en estados de oxidación bajos, teniendo un comportamiento como ligantes donadores σ y aceptores π , Figura 2^[4].

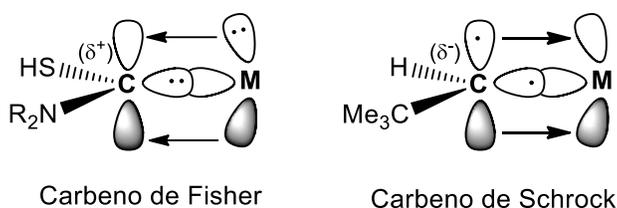


Figura 2. Ejemplos de enlace metal-carbono.

Una tercera clasificación de carbenos ha surgido en años recientes debido al número y tipo de ejemplos estudiados, estos son los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC por sus siglas en inglés), que a su vez también pueden ser clasificados como carbenos singulete o Fischer, que presentan una estructura cíclica en la cual uno o dos átomos de nitrógeno se encuentran unidos al carbono que formará el carbeno (Figura 3), por tal motivo los cambios estructurales y la cantidad de sustituyentes R que pueden utilizarse, genera una gran diversidad de compuestos, permitiendo modular sus propiedades físicas y químicas, incrementando su campo de aplicación^[5].

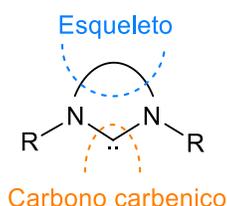


Figura 3. Estructura base de los carbenos *N*-heterocíclicos.

Existen distintas clases de NHC, los cuales difieren por la cantidad y el número de átomos que forman el anillo y a su vez, el tipo de sustituyentes^[5]. Generando un gran número de estructuras y compuestos, y un amplio campo de aplicación^[6-17]. En este capítulo se describe la síntesis y caracterización estructural de carbenos *N*-heterocíclicos de plata y oro provenientes de sales cuaternarias de imidazolio y bencimidazolio.

II.2. ANTECEDENTES

Los complejos metálicos sintetizados a partir de carbenos *N*-heterocíclicos han tenido un gran impacto en la química organometálica, por sus propiedades electrónicas y estéricas las cuales proporcionan estabilidad al unirse con centros metálicos, por la diversificación estructural que pueden presentar y por sus aplicaciones en el área biológica. Por tal razón, la síntesis, caracterización y aplicaciones de complejos metálicos con NHC como ligantes ha sido ampliamente estudiado en las últimas décadas^[18].

II.2.1. Carbenos *N*-heterocíclicos de plata

Derivado de años de estudio en la síntesis y caracterización de NHC, se han descrito distintas rutas de síntesis para la obtención de complejos carbénicos, los cuales se pueden clasificar de acuerdo con la naturaleza del precursor NHC y el método de activación empleado. En general, se pueden describir cinco rutas de síntesis. 1) Mediante la inserción del metal en el enlace C=C de olefinas. 2) La reacción del carbeno libre con un precursor metálico. 3) La desprotonación de una sal de azolio (imidazolio, triazolío, tetrazolio, pirazolío o benzimidazolío) con una base fuerte (NaH, *t*BuOK, BuLi). 4) A partir de una reacción de transmetalación utilizando NHC-Ag. 5) Mediante adición oxidativa a través de la activación del enlace C2-X (X=Me, halógeno, H)^[2,4,19].

La mayoría de los complejos NHC-metal son sintetizados *in situ* mediante la metalación directa partiendo de una sal de azolio o mediante una reacción de transmetalación a partir de un NHC-Ag^[20].

Para la síntesis de carbenos de plata, la ruta más utilizada para llevar a cabo la desprotonación del carbono en posición 2 (C²) de las sales de azolio es el uso de compuestos de plata (Ag₂O, Ag₂CO₃ o Ag(OAc))^[3]. El Ag₂O ha sido el compuesto más utilizado, debido a que actúa como fuente metálica, no necesita condiciones de reacción especiales, es fácil de purificar y sus reacciones pueden realizarse en disolventes como CH₂Cl₂, DMSO, DMF, acetona, metanol, acetonitrilo o agua, además de funcionar como agente de transmetalación para la formación de otro NHC-M^[21].

De acuerdo con lo reportado, los carbenos *N*-heterocíclicos de plata formados a partir de sales de azolio pueden presentar diversas estructuras (Figura 4), las cuales han sido confirmadas mediante estudios de rayos X. Sin embargo, en solución estos compuestos han mostrados que pueden cambiar su estructura, presentando un comportamiento dinámico (fluxional)^[21,22], favoreciendo la formación de compuestos diméricos y bis-carbénicos^[59].

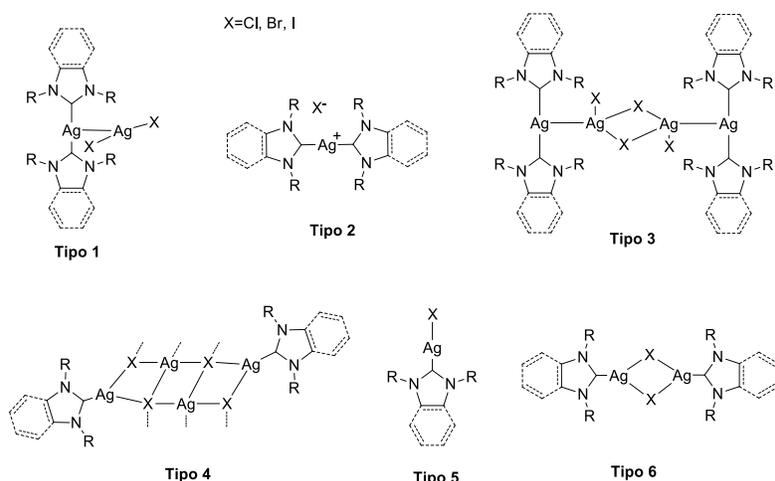


Figura 4. Estructuras comunes para NHC-Ag(I) obtenidas de sales de azolio.

Wang y colaboradores^[23] en su búsqueda por la síntesis de nuevos carbenos, sintetizados a partir de carbenos *N*-heterocíclico de plata, describen el comportamiento fluxional que presentan los NHC de plata, atribuido a la labilidad del enlace Ag-C en solución, en este comportamiento fluxional las estructuras mono-NHC neutras y bis-NHC iónicas se encuentran en equilibrio, favorecidas por el uso de disolventes como CH₂Cl₂ o DMSO, Figura 5, razón por la que en algunos compuestos la señal del C² en RMN de ¹³C no es posible de observarse.

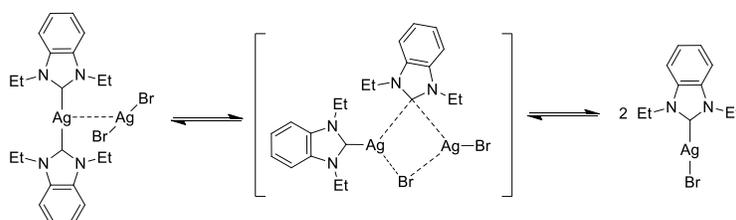


Figura 5. Equilibrio en solución propuesto entre los mono-NHC neutros y los bi-NHC iónicos.

La eficiencia del uso de Ag₂O para la formación de carbenos *N*-heterocíclicos de plata se estudió por Hayes y colaboradores^[24] mediante el uso de cálculos teóricos DFT, en la Figura 6 se describe el mecanismo de reacción propuesto a partir de la sal de yoduro de *N,N*-dimetil imidazolio en CH₂Cl₂.

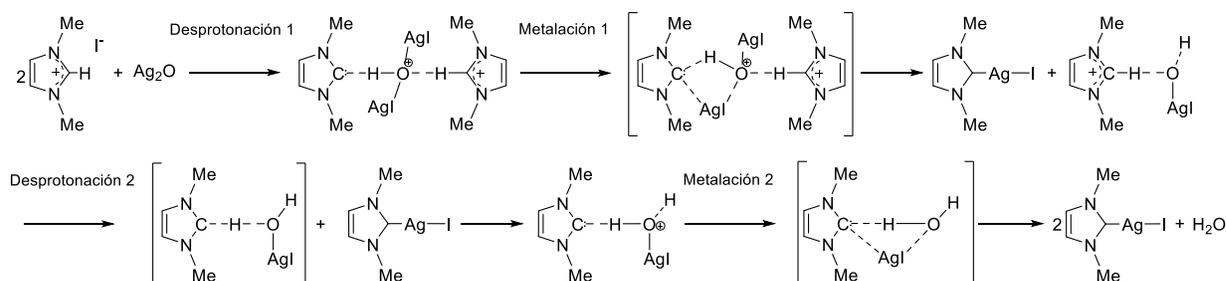


Figura 6. Mecanismo de reacción de Ag₂O con sales de azolio.

En la actualidad el uso de Ag_2O para la síntesis de NHC-Ag ha sido ampliamente explorado, González-Abrego y colaboradores^[25] reportaron la síntesis de una serie de carbenos de plata utilizando sales de imidazolio asimétricas en presencia de Ag_2O , obtenido compuesto con estructuras biscarbénicas a excepción de un compuesto con estructura monocarbénica, para el cual proponen la existencia de un equilibrio, Figura 7.

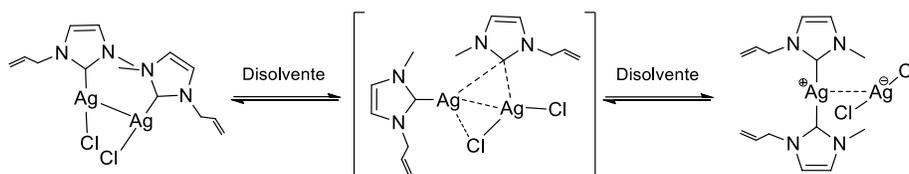


Figura 7. Propuesta de mecanismo para la obtención de $[[(\kappa\text{C-C}_7\text{N}_2\text{H}_{10})\text{AgCl}]_2]$.

La síntesis de carbenos de plata ha incrementado su popularidad por su eficiencia como agentes antibacterianos debido a su baja toxicidad, lo cual ha favorecido su estudio explorando diferentes propiedades, cambiando la naturaleza del metal, el sistema heterocíclico central, los halogenuros y el tipo de grupos sustituyentes en los nitrógenos^[26] En la Figura 8, se observa la síntesis de carbenos de plata, los cuales se usaron en pruebas antibacterianas.

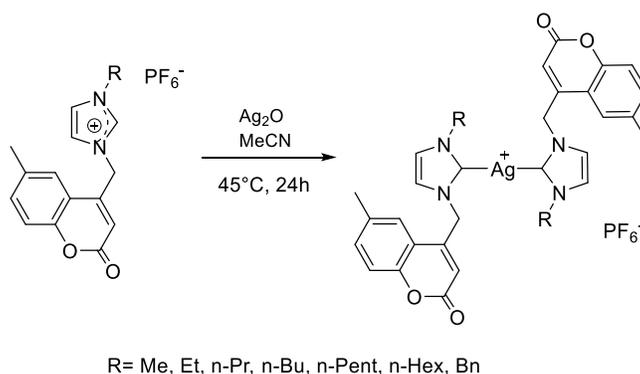


Figura 8. Síntesis de hexafluorofosfato de bis-NHC de Ag(I).

Rojo-Gómez y colaboradores^[27] reportaron la síntesis y caracterización de una serie de carbenos *N*-heterocíclicos de plata (Figura 9), a partir de sales de imidazolio con sustituyentes insaturados, los compuestos se emplearon como agentes antibacterianos frente a bacterias Gram-positivo y Gram-negativo, obteniendo buenos resultados.

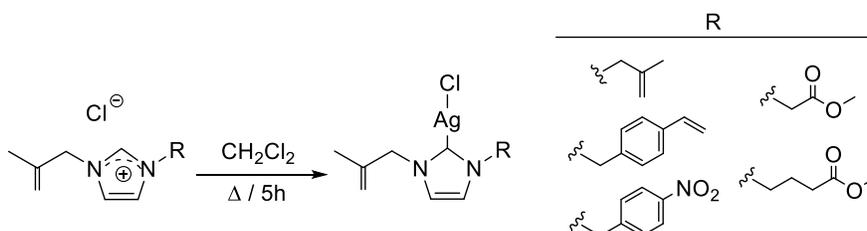


Figura 9. Síntesis de cloro monocarbenos de Ag(I).

Akkoc y colaboradores^[28] sintetizaron una serie de carbenos HNC-Ag a partir de una sal de bencimidazolio y Ag_2O , bajo las condiciones descritas en la Figura 10. A los compuestos obtenidos se les evaluó su toxicidad frente a bacterias (*S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*) empleando el método MIC.

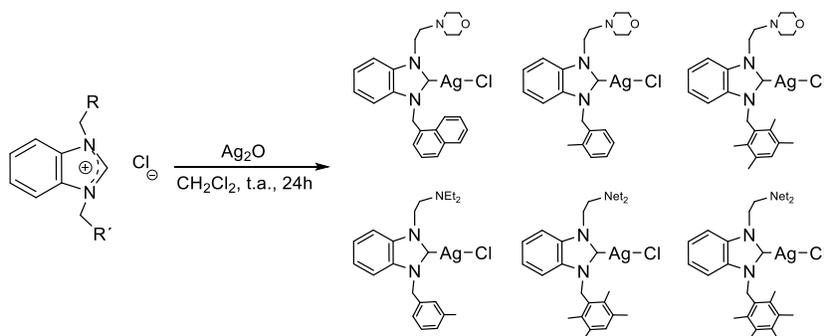


Figura 10. Síntesis de cloro NHC de Ag (I) derivados de bencimidazolio.

Otro compuesto de plata utilizado para la síntesis de carbenos de plata es AgOAc , en la Figura 11 se observa la síntesis de un NHC-Ag de bencimidazol que presenta una estructura dimérica, a este compuesto se le realizaron pruebas para medir su actividad biológica, frente a bacterias Gram-positivo y Gram-negativo y su citotoxicidad para obtener el valor de IC_{50} ^[29].

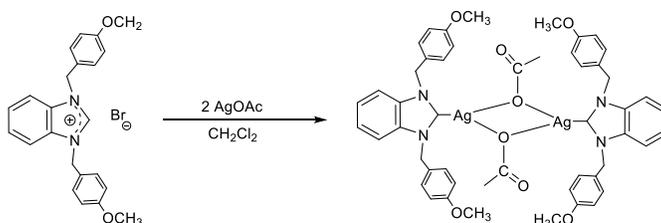


Figura 11. Síntesis de acetil-NHC de Ag(I) derivados de bencimidazolio.

II.2.2. Carbenos *N*-heterocíclicos de oro

Los carbenos *N*-heterocíclicos de oro han mostrado tener una gran variedad de aplicaciones; estos compuestos son utilizados como catalizadores, en la activación de enlaces múltiples C-C^[30], por sus interacciones aurofílicas, las cuales favorecen la formación de estructuras supramoleculares con propiedades luminiscentes^[31,32], en la formación de nanomateriales^[33] y la aplicación que se ha estudiado recientemente, es su actividad biológica^[20], por su capacidad antimicrobiana^[34], antibacteriana^[27,35,36], antitumoral^[37] y anticancerígena^[38,39].

Las rutas de síntesis para la obtención de NHC de oro, se pueden clasificar en 3 rutas: 1) generar el NHC libre y hacerlo reaccionar con $[\text{Au}(\text{DMS})\text{Cl}]$, 2) Formar el NHC-Ag a partir del Ag_2O , para utilizarlo como agente de transmetalación en presencia de $[\text{Au}(\text{DMS})\text{Cl}]$ y 3) mediante la reacción de la sal de azolio y una sal de oro ($\text{MAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{M}=\text{K}, \text{Na}$)^[40]. La ruta 2 ha sido la más utilizada para la formación de NHC-M (Au, Cu, Ni, Pd, Pt, Rh, Ir, Ru)^[21].



En el grupo de trabajo^[35] se ha reportado la síntesis de carbenos de oro, a partir de un carbeno de plata mediante una reacción de transmetalación, bajo las condiciones de reacción que se observan en la Figura 12.

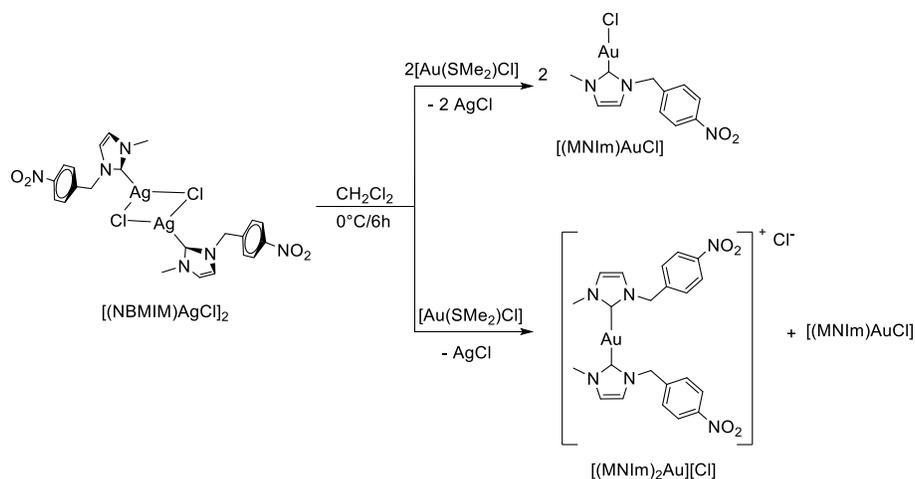


Figura 12. Síntesis de mono y bis carbenos de Au(I).

Asimismo, en nuestro grupo de investigación^[36] se ha sintetizado el carbeno *N*-heterocíclico de oro, (Figura 13) a partir de un NHC de plata en presencia de Ag_2O .

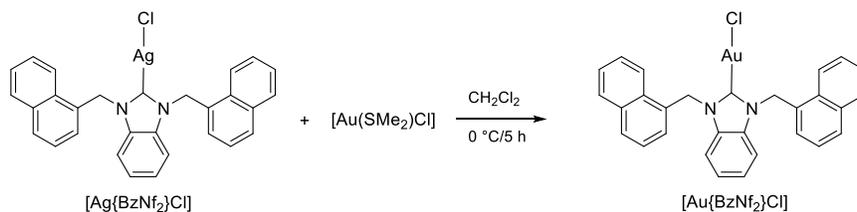


Figura 13. Síntesis del NHC-Au $[\text{Au}\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}]$.

Schmidt y colaboradores^[37] sintetizaron una serie de NHC-Au derivados de sales de imidazolio y bencimidazolio con sustituyentes insaturados, los cuales presentan actividad antitumoral, anticancerígena y antibacteriana, con buenos resultados. En la Figura 14, se observan las estructuras de los compuestos de oro sintetizados a partir del correspondiente NHC-Ag y $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$.

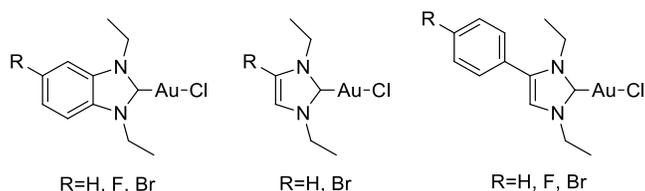


Figura 14. Síntesis de nuevos NHC-Au de imidazol y bencimidazol.

Ghdhayed y colaboradores^[41] reportaron la síntesis de bis-carbenos de oro, bajo las condiciones de reacción que muestran en la Figura 15. Estos compuestos se caracterizaron en solución y en estado sólido.

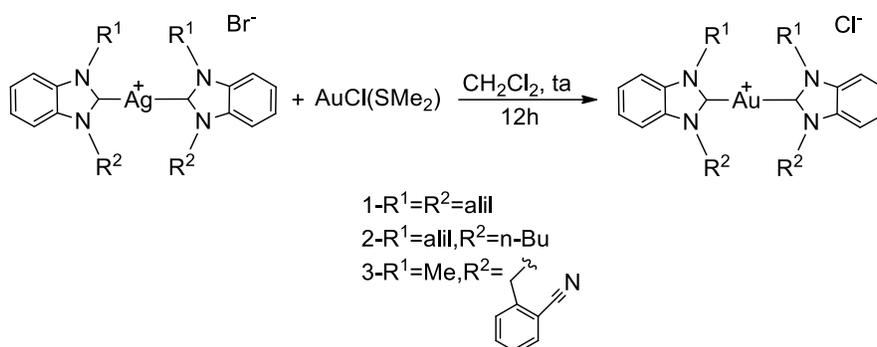


Figura 15. Síntesis de bis-carbenos de Au(I).

También se ha descrito que los NHC de oro presentan interacciones en solución, lo que lleva a un equilibrio entre estructuras mono-NHC neutras y bis-NHC iónicas, debido a posibles interacciones aurofílicas entre dos unidades de NHC-Au. Goetzfried y colaboradores^[60] describieron el mecanismo de reacción mediante el uso de cálculos teóricos usando la teoría del funcional de la densidad (DFT), en la Figura 16 se describe el mecanismo propuesto.

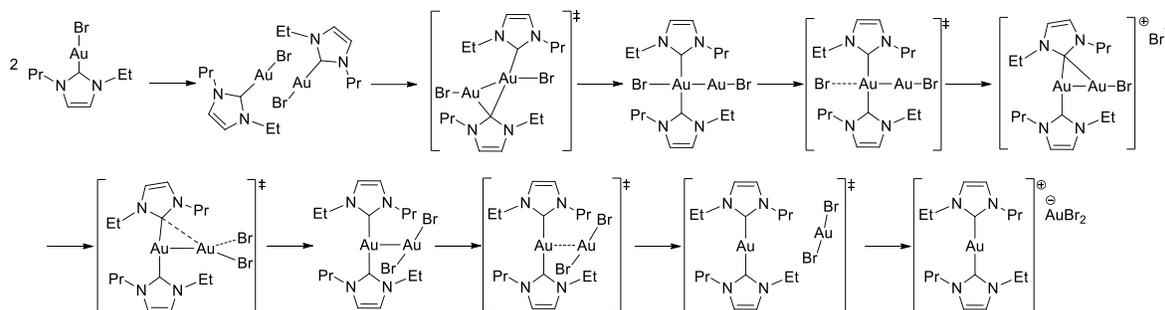


Figura 16. Propuesta del mecanismo de reacción en NHC-Au.

II.3. OBJETIVOS

II.3.1. Objetivo general

Sintetizar y caracterizar carbenos *N*-heterocíclicos de plata y oro a partir de las sales cuaternarias de imidazolio y benzimidazolio para estudiar su potencial actividad antibacteriana.

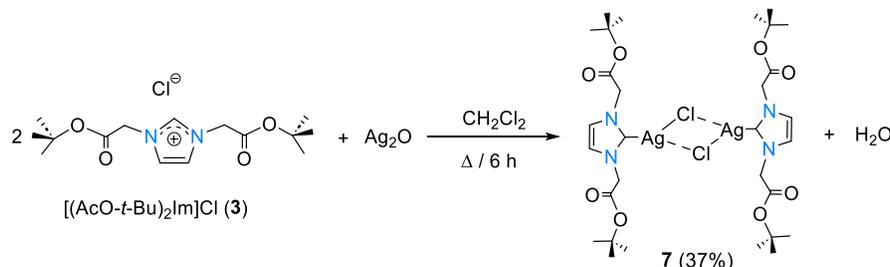
II.3.2. Objetivos específicos

- Sintetizar carbenos *N*-heterocíclico de plata y oro derivados de la sal de imidazolio [(AcO-*t*-Bu)₂Im]Cl (**3**).
- Sintetizar carbenos *N*-heterocíclico de plata y oro derivados de la sal de bencimidazolio [(AcO-*t*-Bu)₂BzIm]Cl (**6**).
- Caracterizar los carbenos *N*-heterocíclicos de plata y oro obtenidos de las sales cuaternarias de imidazolio y bencimidazolio sintetizadas empleando técnicas espectroscópicas convencionales en solución y el estado sólido, IR, RMN de ¹H y ¹³C{¹H} y DRX.

II.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

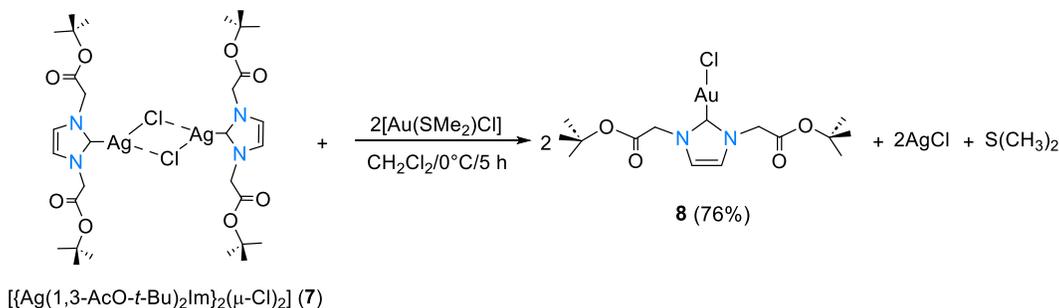
II.4.1. Síntesis de los carbenos N-heterocíclicos de plata y oro derivados de **3**

La síntesis del compuesto metálico de plata $[\{Ag(1,3-AcO-t-Bu)_2Im\}_2(\mu-Cl)_2]$ (**7**), se realizó *in situ*, mediante la desprotonación de la sal de imidazolio **3** en presencia de Ag_2O en una estequiometría 2:1 respectivamente^[35], Esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de $[\{Ag(1,3-AcO-t-Bu)_2Im\}_2(\mu-Cl)_2]$ (**7**).

La síntesis del compuesto metálico de oro $[Au\{(AcO-t-Bu)_2Im\}Cl]$ (**8**), se llevó a cabo mediante una reacción de transmetalación^[27], partiendo del carbeno N-heterocíclico de plata **7** en presencia de $[Au(SMe_2)Cl]$ en una estequiometría 1:2 respectivamente, bajo las condiciones que se observan en el Esquema 2.



Esquema 2. Síntesis de $[Au\{(AcO-t-Bu)_2Im\}Cl]$ (**8**).

Los compuestos descritos anteriormente se caracterizaron por espectroscopía de infrarrojo en solución, mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y en el estado sólido, para ambos compuestos, fue posible obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X de monocristal.

II.4.1.1. Caracterización por espectroscopía de IR de **7** y **8**

El espectro de IR para el compuesto **7** se obtuvo en CsI y el espectro del compuesto **8** en KBr. En la Tabla 1 se muestran las frecuencias de vibración características para ambos compuestos. Al ser compuestos provenientes de la sal de imidazolio **3**, es posible observar semejanza en los espectros, lo cual permite describir las bandas de vibración para los grupos funcionales de los dos carbenos metálicos. En ambos espectros se observan las bandas de



vibración características para el anillo de imidazol C-H_{ar} en un rango de 3173-3065 cm⁻¹. Entre 2959-2918 cm⁻¹ la banda de estiramiento C-H. En 1753-1728 cm⁻¹ se encontró la banda de estiramiento característica del grupo C=O. En comparación con los datos de IR del compuesto **3**, para los compuestos **7** y **8** no se puede observar la banda de vibración N-C=N⁺, la cual se asocia a la deslocalización de la carga dentro del anillo de imidazol, lo que permite proponer que se ha llevado a cabo la coordinación del carbono (C²) con el átomo metálico Ag (**7**) u Au (**8**).

Tabla 1. Bandas de vibración ν (cm⁻¹) representativas de **7** y **8**.

Compuesto	ν (cm ⁻¹)
7	3121-3065 (m, st, C-H _{ar}), 2957-2918 (m, st, C-H), 1746 (s, st, C=O), 1514 (m, st, C=C, C=N), 1455 (m, δ , CH ₂), 1369 (m, γ , t-Bu), 1237 (s, st, C-O-C _{antisym}), 1156 (s, st, C-O-C _{sym}), 853 (w, δ , CH ₂), 746 (m, st γ , C=C _{ar})
8	3173-3083 (w, st, C-H _{ar}), 2925 (s, st, C-H), 1753-1728 (m, st, C=O), 1459 (m, st, C=C, C=N), 1366 (m, γ , t-Bu), 1237 (m, st, C-O-C _{antisym}), 1157 (m, st, C-O-C _{sym}), 857 (w, δ , CH ₂), 739 (m, st γ , C=C _{ar})

II.4.1.2. Caracterización por RMN de ¹H y ¹³C{¹H} de **7** y **8**

Los compuestos antes descritos se caracterizaron mediante RMN de ¹H empleando como disolvente CDCl₃. A pesar de que el compuesto **7** presenta una estructura dimérica, mientras que el compuesto **8** presenta una estructura monomérica; es posible comparar sus desplazamientos químicos ya que contienen la misma estructura base (Figura 17).

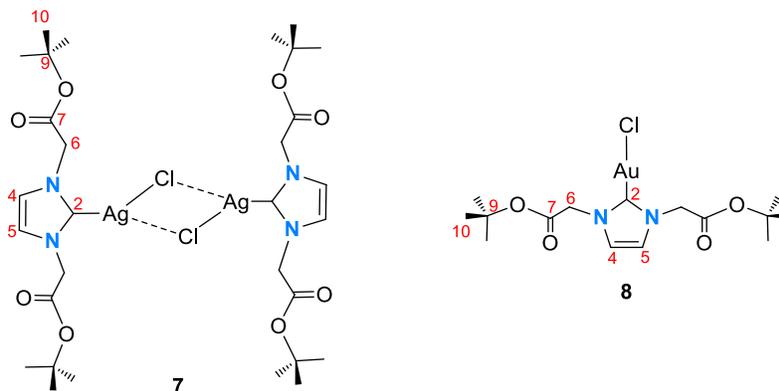


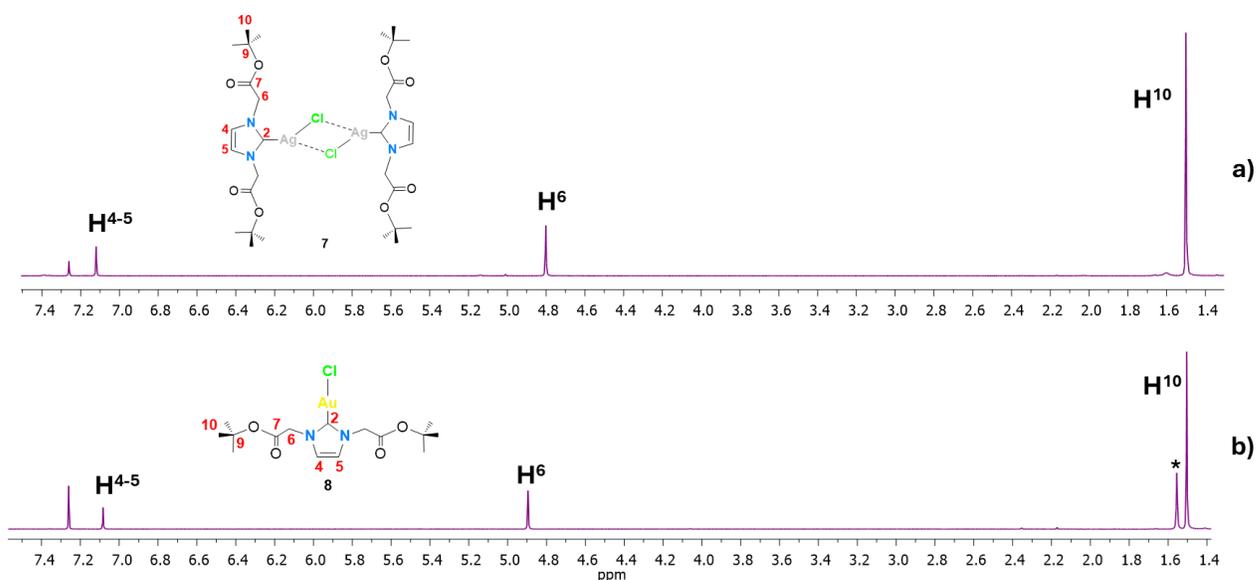
Figura 17. Estructura de los complejos metálicos **7** y **8**.

En la Tabla 2 se encuentran los desplazamientos químicos (δ) para los átomos de hidrógeno. Para ambos carbenos metálicos ya no se observó la señal correspondiente al protón H², lo cual también apoya la desprotonación y por consiguiente la formación del enlace carbénico M-C.

Tabla 2. Desplazamientos químicos de ^1H (δ ppm) de **7** y **8**.

Compuesto	H ²	H ⁴⁻⁵	H ⁶	H ¹⁰
7	-	7.12	4.80	1.50
8	-	7.08	4.90	1.50

En la Figura 18, es posible observar las señales correspondientes a los protones, H⁶ y H¹⁰, para el caso de los protones del anillo de imidazol (H⁴⁻⁵) en ambos compuestos presentan una diferencia mínima entre los desplazamientos entre Ag y Au, sin embargo, estos datos se encuentran dentro de los valores reportados para el caso del carbeno de plata (7.02-6.93)^[35] y el carbeno de oro (7.07, 7.02, 7.09)^[25,27,35].

**Figura 18.** RMN de ^1H (δ ppm) de **7** (a) y **8** (b) en CDCl_3 a 400 MHz.

En la Tabla 3 se muestran algunos de los desplazamientos relevantes de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **7** y **8**, como se puede observar el rango de desplazamiento para los carbonos de la estructura base C⁴⁻⁵, C⁶ y C¹⁰ son similares entre sí, lo que nos indica que estos valores se ven ligeramente afectados con el cambio del metal. Mientras que para el C² se observa una diferencia de $\Delta\delta = 8.4$ ppm lo cual es consistente con la coordinación hacia Ag y Au.

Tabla 3. Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ ppm) de **7** y **8**.

Compuesto	C ²	C ⁴⁻⁵	C ⁶	C ¹⁰
7	182.6	122.8	53.4	28.2
8	174.2	122.0	52.7	28.2

Cabe mencionar que en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 19), para el compuesto **7** no fue posible observar la señal característica del carbono carbénico (C^2), esto puede deberse al comportamiento dinámico de asociación/disociación que presentan en solución los NHC de plata^[31,42,43]. Por lo tanto, la señal de C^2 se identificó y asignó a partir del espectro de dos dimensiones heteronuclear gHMBC, la cual es posible observar a frecuencias altas en 182.6 ppm, este desplazamiento concuerda con lo reportado en la literatura (172-208 ppm)^[25,27,35,44]. Mientras que, el compuesto **8** la señal del carbono carbénico se observa en 174.2 ppm^[25,27,35]. En comparación con el valor obtenido para la sal de imidazolio **3** el valor para C^2 se encuentra en 140.5 ppm, observando un cambio significativo en el desplazamiento a frecuencias altas para el carbeno **7** 182.6 ppm, lo cual se atribuye a que la formación del enlace Ag-C genera una mayor desprotección del C^2 , ya que la plata atrae la densidad electrónica del carbeno, dejándolo electrodeficiente^[31]. Para el caso del compuesto **8**, el valor de desplazamiento del carbeno C^2 , también se encuentra a frecuencias altas 174.2 ppm, pero menores al valor del carbeno de plata; debido a las interacciones σ y π generadas en el enlace Au-C, ocasionando un traslape más efectivo en los orbitales metal carbono, favoreciendo un acortamiento en la distancia Au-C, por tal motivo, la desprotección del C^2 , es menor que la observada para los NHC-Ag^[45].

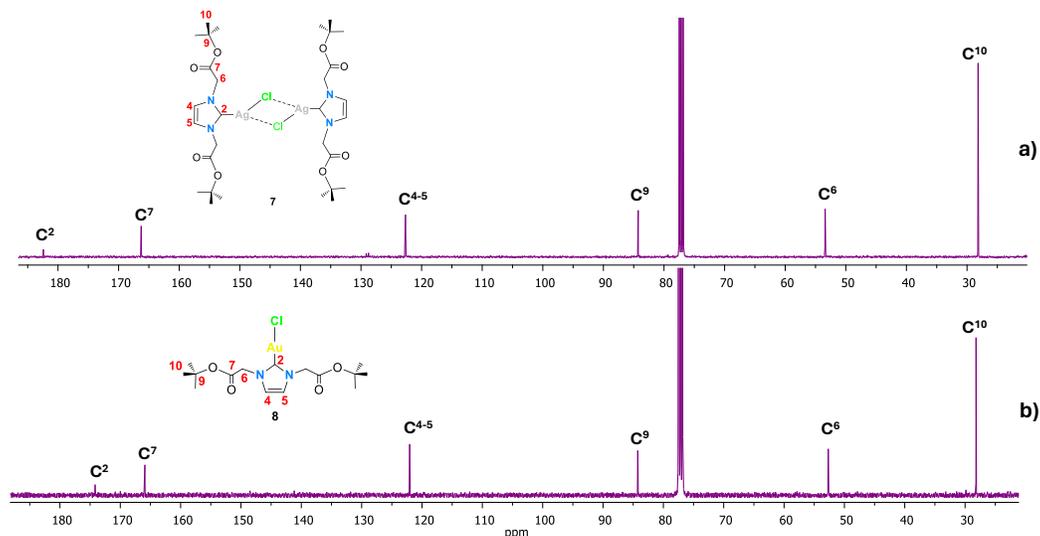


Figura 19. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ ppm) de **7** (a) y **8** (b) en CDCl_3 a 400 MHz.

La completa asignación del espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se corroboró a partir del análisis de los espectros de dos dimensiones heteronuclear gHSQC, mediante la correlación a un enlace carbono-hidrógeno y un espectro heteronuclear gHMBC, mediante la correlación carbono-hidrógeno a más de un enlace.

II.4.1.3. Análisis estructural de **7**

Del compuesto **7**, se obtuvieron cristales adecuados para su estudio en estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal. Los cristales se obtuvieron por evaporación

lenta a temperatura ambiente en una mezcla 2:1 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$), los cuales cristalizaron en un sistema cristalino triclinico en el grupo espacial $P-1$. En la Figura 20, se muestran los ORTEP de las moléculas presentes en la unidad asimétrica del compuesto, donde se observa la formación del carbeno de plata.

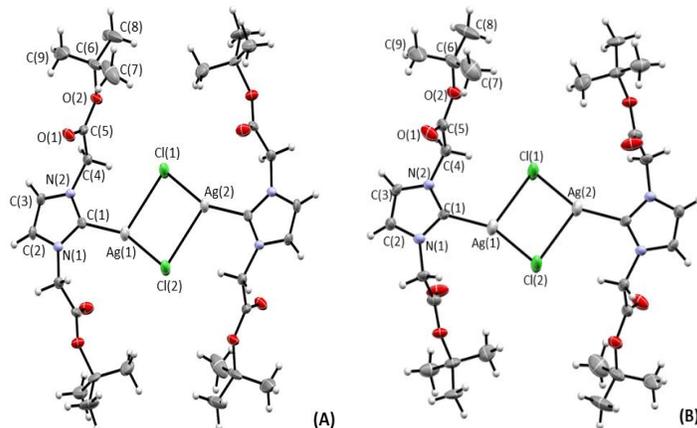


Figura 20. Estructuras moleculares ORTEP de **7** (donde el ángulo $\text{C}(1)\text{-Ag}(1)\text{-Cl}(1)$ es de 109.47° (**A**) y 155.89° (**B**)), con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 30%.

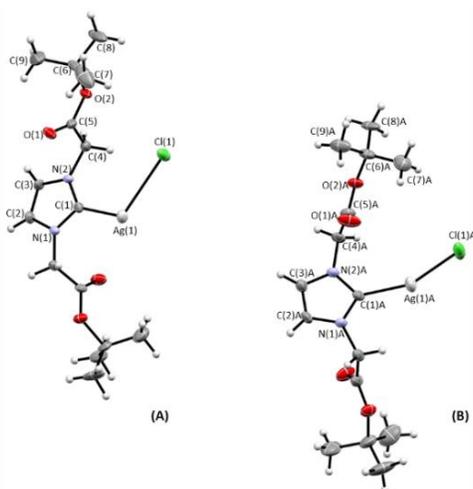


Figura 21. Estructuras moleculares ORTEP monocarbénicas para **A** y **B** (Figura 20), con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 30%.

Como se puede observar, en el análisis de los datos de rayos X, la unidad mínima mostró dos estructuras independientes de monocarbena de plata (Figura 21), las cuales no presentan una geometría lineal común, debido a que el ángulo entre $\text{C}(1)\text{-Ag}(1)\text{-Cl}(1)$ es de 109.47° (**A**) y 155.89° (**B**) respectivamente, estos valores son similares a los ángulos característico para especies diméricas (168.3° y 165.3° ^[46], 168.91° y 159.48° ^[27], 118.0° ^[35]); cada unidad molecular está relacionada por simetría lo que genera las estructuras diméricas.

En la Tabla 4, se muestran algunas distancias de enlace relevantes para ambas moléculas **A** y **B**, donde la distancia de enlace C(1)-Ag(1) es de 2.074 Å (**A**) y 2.089 Å (**B**), las cuales coinciden con los valores reportados para estas estructuras (2.056, 2.111)^[25,27,35,47]. La distancia de enlace Ag(1)-Cl(1) es de 2.903 Å (**A**) y 2.385 Å (**B**) siendo similares a lo reportado para estos compuestos (2.3627, 2.8685, 2.9529)^[27,44,47]. La distancia de no enlace Ag...Ag' para ambas estructuras es de 3.684 Å (**A**) y 3.592 Å (**B**), que son mayores al valor de la suma de los radios de Van der Waals (3.44 Å)^[48], lo cual indica que no hay interacciones argentofílicas entre los átomos de plata.

Tabla 4. Distancias y ángulos de enlace seleccionados de **7 (A y B)**.

Distancias de enlace (Å)			
	A		B
C1-Ag1	2.074 (9)	C1-Ag1	2.089 (9)
C1'-Ag1'	2.074 (9)	C1'-Ag1'	2.089 (9)
N1-C1	1.35(1)	N1-C1	1.35 (1)
N1'-C1'	1.35 (1)	N1'-C1'	1.35 (1)
N2-C1	1.38 (1)	N2-C1	1.36 (1)
N2'-C1'	1.38 (1)	N2'-C1'	1.36 (1)
Ag1-Cl1	2.903 (4)	Ag1-Cl1	2.385 (4)
Ag1'-Cl1'	2.903 (4)	Ag1'-Cl1'	2.385 (4)
Ag...Cl'	2.388 (3)	Ag...Cl'	2.903 (5)
Ag'...Cl	2.388 (3)	Ag'...Cl	2.903 (5)
Cl...Cl	3.832 (6)	Cl...Cl	3.915 (7)
Ángulos de enlace (°)			
	A		B
C1-Ag1-Cl1	109.5 (3)	C1-Ag1-Cl1	155.9 (3)
C1'-Ag1'-Cl1'	109.5 (3)	C1'-Ag1'-Cl1'	155.9 (3)
Cl1-Ag1-Cl1'	92.3 (1)	Cl1-Ag1-Cl1'	95.0 (2)
Cl1-Ag1'-Cl1'	92.3 (1)	Cl1-Ag1'-Cl1'	95.0 (2)
C1-Ag1-Cl1'	158.1 (3)	C1-Ag1-Cl1'	108.9 (3)
C1-Ag1-Cl1	158.1 (3)	C1-Ag1-Cl1	108.9 (3)
Ag1-Cl1-Ag1'	87.7 (1)	Ag1-Cl1-Ag1'	85.0 (1)
Ag1-Cl1-Ag1'	87.7 (1)	Ag1-Cl1-Ag1'	85.0 (1)
N1-C1-N2	101.9 (8)	N1-C1-N2	102.1 (8)
N1'-C1'-N2'	101.9 (8)	N1'-C1'-N2'	102.1 (8)
C1-N2-C4	122.5 (8)	C1-N2-C4	124.4 (8)
C1'-N2'-C4'	122.5 (8)	C1'-N2'-C4'	124.4 (8)
C1-N1-C10	123.7 (8)	C1-N1-C10	121.6 (8)
C1'-N1'-C10'	123.7 (8)	C1'-N1'-C10'	121.6 (8)

II.4.1.4. Análisis estructural de **8**

Del compuesto **8** se obtuvieron cristales adecuados para su estudio en estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal. Los cristales se obtuvieron por evaporación lenta a temperatura ambiente en una mezcla 2:1:1 (CH₂Cl₂-tolueno/hexano), los cuales cristalizaron con un sistema cristalino monoclinico en el grupo espacial $P2_1/n$. En la Figura 22, se muestra la estructura ORTEP del compuesto, se observa que la unidad asimétrica consta de dos moléculas de monocarbeno de oro, las cuales coinciden con lo propuesto por el análisis en solución y se encuentran estabilizadas por una molécula de tolueno, proveniente de la mezcla de cristalización. Una de las moléculas presenta desorden en el fragmento Au-Cl.

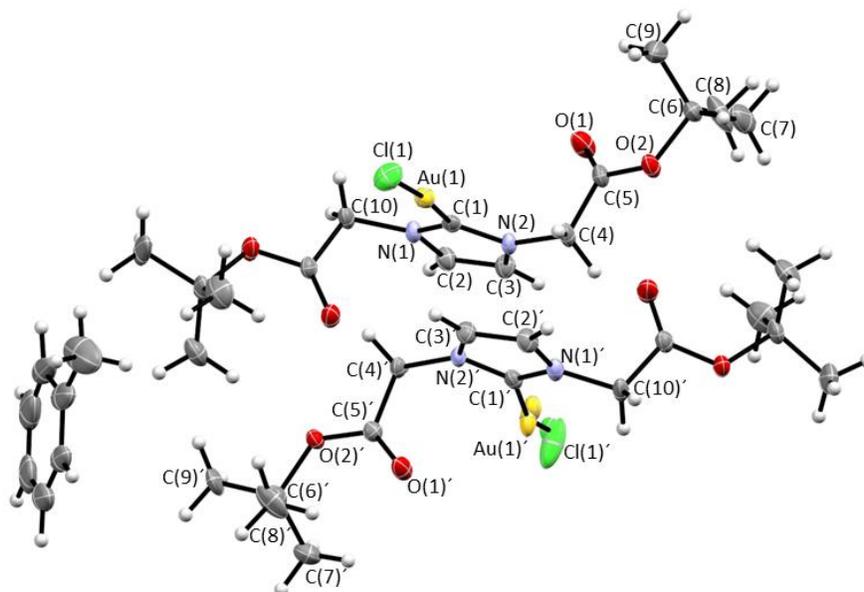


Figura 22. Estructura molecular ORTEP de **8**, con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 30%.

En la Tabla 5, se muestran algunas distancias y ángulos de enlace relevantes en la molécula. La distancia de enlace C(1)-Au(1) es de 1.987 (5) Å, Au(1)-Cl(1) es de 2.268 (2) Å, estas distancias de enlace son similares a las reportadas para compuestos monocarbénicos de oro C-Au (1.978)^[27] y Au-Cl (2.2830)^[35]. La distancia Au...Au es de 5.088 Å, este valor es mayor a la suma de los radios de Van der Waals (3.32 Å)^[48], por lo que se descarta alguna interacción aurofílica^[49]. La estructura presenta una geometría lineal distorsionada ligeramente con un ángulo de enlace C(1)-Au(1)-Cl(1) es de 174.6° (2).

Tabla 5. Distancias y ángulos de enlace seleccionados de **7 (A y B)**.

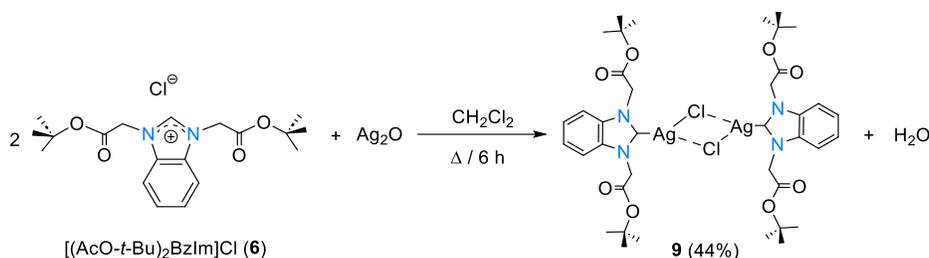
Distancias de enlace (Å)			
C1-Au1	1.987 (2)	C1'-Au1'	1.969 (6)
Au1-Cl1	2.268 (2)	Au1'-Cl1'	2.30 (2)
C1-N1	1.337 (7)	C1'-N1'	1.339 (7)



C1-N2	1.354 (8)	C1'-N2'	1.346 (7)
N1-C10	1.456 (8)	N1'-C10'	1.455 (8)
N1-C2	1.384 (9)	N1'-C2'	1.372 (9)
N2-C4	1.451 (8)	N2'-C4'	1.444 (7)
N2-C3	1.388 (8)	N2'-C3'	1.377 (8)
Ángulos de enlace (°)			
C1-Au1-Cl1	174.6 (2)	C1'-Au1'-Cl1'	173.6 (5)
N1-C1-N2	105.7 (5)	N1'-C1'-N2'	105.5 (5)
C1-N2-C4	125.3 (5)	C1'-N2'-C4'	124.6 (5)
C1-N1-C10	124.2 (5)	C1'-N1'-C10'	124.5 (5)

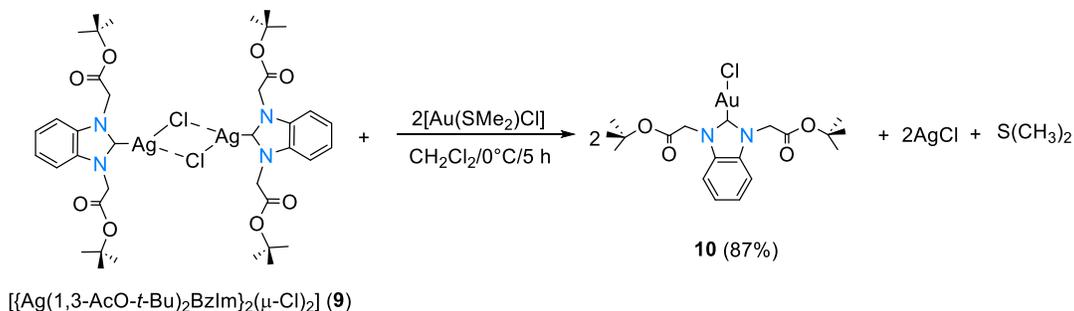
II.4.2. Síntesis de los carbenos N-heterocíclicos de plata y oro derivados de **6**

La síntesis del compuesto metálico de plata **9**, se llevó a cabo *in situ*, mediante la desprotonación de la sal de imidazolio [(AcO-*t*-Bu)₂BzIm]⁺Cl⁻ (**6**) en presencia de Ag₂O en una estequiometría 2:1 respectivamente^[35], bajo las condiciones que se observan en el Esquema 3.



Esquema 3. Síntesis de $[\{\text{Ag}(1,3\text{-AcO-}t\text{-Bu)}_2\text{BzIm}\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (**9**).

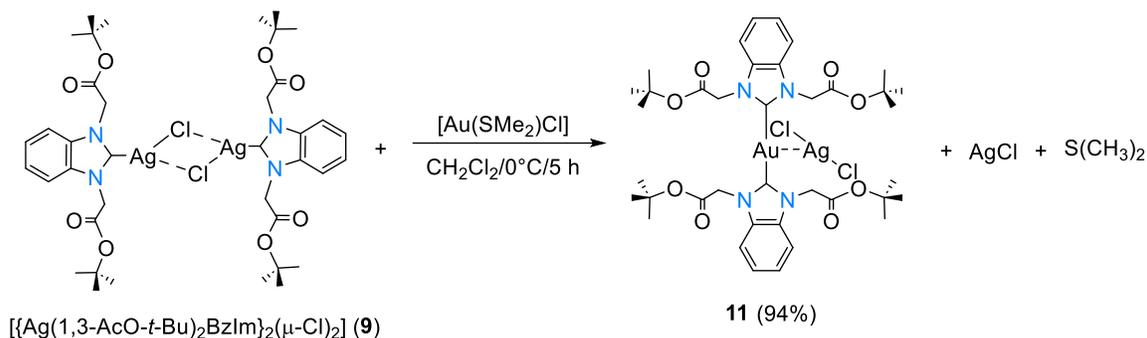
La síntesis del compuesto metálico de oro **10** se llevó a cabo mediante una reacción de transmetalación^[27], partiendo del carbeno N-heterocíclico de plata $[\{\text{Ag}(1,3\text{-AcO-}t\text{-Bu)}_2\text{BzIm}\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (**9**) en presencia de $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$ en una estequiometría 1:2, bajo las condiciones que se muestran en el Esquema 4.



Esquema 4. Síntesis de $[\text{Au}\{\{\text{AcO-}t\text{-Bu)}_2\text{BzIm}\}_2\text{Cl}]$ (**10**).

Se llevaron a cabo cambios en la estequiometría de la reacción y se observó que a una relación estequiométrica 1:1 de **9**: $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$ se genera la formación de un compuesto

biscarbénico de oro $[\text{Au}\{(\text{AcO}-t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2][\text{AgCl}_2]$ (**11**), bajo las condiciones de reacción del Esquema 5.



Esquema 5. Síntesis de $[\text{Au}\{(\text{AcO}-t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2][\text{AgCl}_2]$ (**11**).

El compuesto **11** sólo se pudo caracterizar en estado sólido por espectroscopía de infrarrojo y por difracción de rayos X de monocristal, debido a que en solución de CHCl_3 , CH_2Cl_2 y DMSO se transforma al compuesto **10**. La formación del compuesto biscarbénico **11** fue posible confirmarla mediante un análisis de masas de alta resolución HR-MS (ESI-TOF), el espectro se obtuvo en acetonitrilo (Figura 23), y se puede observar el pico en m/z 889.350824 que corresponde al fragmento $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{AuN}_4\text{O}_8$.

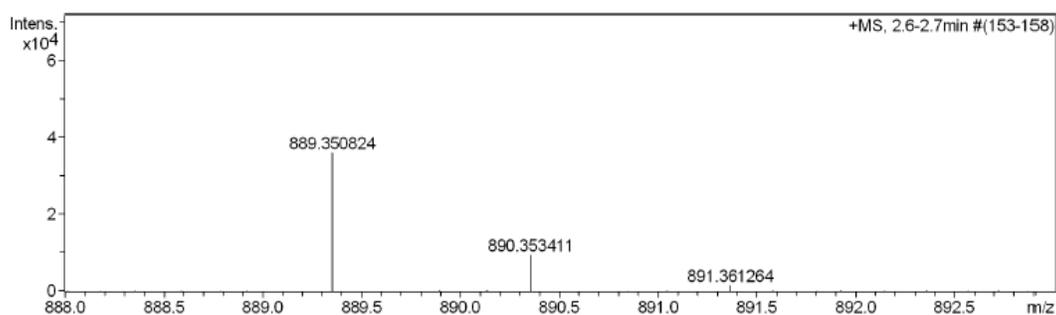
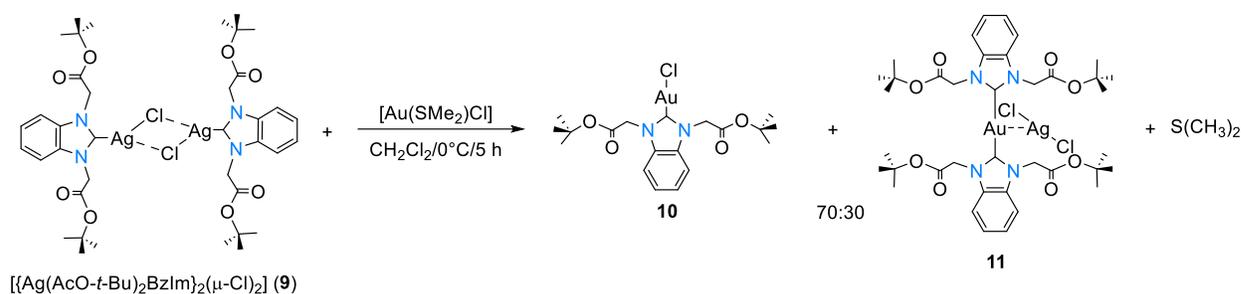


Figura 23. Espectros de masas de alta resolución de **11**.

Mientras que con una relación estequiométrica 2:1 de **9**: $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$ se observó la formación de ambos compuestos de oro **10** y **11** en solución, en una proporción 70:30 respectivamente como se muestran en el Esquema 6. Sin embargo, no fue posible aislar el compuesto **11**, ya que en solución el compuesto que predomina es el compuesto monosustituido **10**, por lo que su caracterización en solución mediante RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se realizó en mezcla, Figura 24.



Esquema 6. Síntesis de los carbenos de oro **10** y **11**.

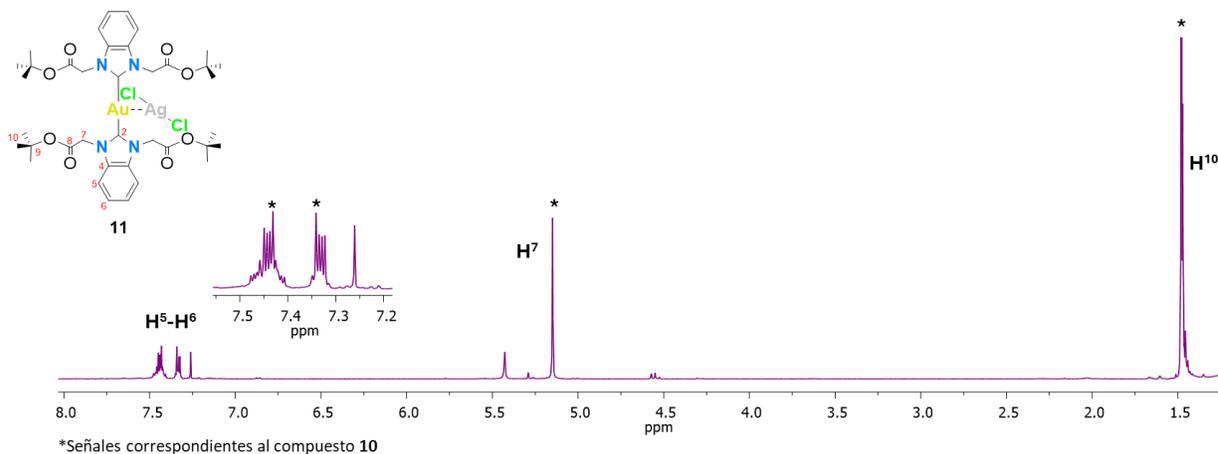


Figura 24. RMN de ¹H (δ ppm) de la mezcla de los compuestos **10** y **11** en CDCl₃ a 400 MHz.

II.4.2.1. Análisis de masas de alta resolución HR-MS (ESI-TOF) de **9** y **10**

La formación de los compuestos antes descritos se confirmó mediante un análisis de masas de alta resolución HR-MS (ESI-TOF). Para el compuesto **9**, en el espectro (Figura 25a) se puede observar el pico en *m/z* 943.162251 que confirma la composición elemental C₃₈H₅₂Ag₂N₄O₈Cl el fragmento indica la formación de un compuesto dimérico de plata. Sin embargo, también es posible observar el pico en *m/z* 801.286839 que confirma la composición elemental C₃₈H₅₂AgN₄O₈ el fragmento indica la formación de un compuesto biscarbénico de plata (Figura 25b).



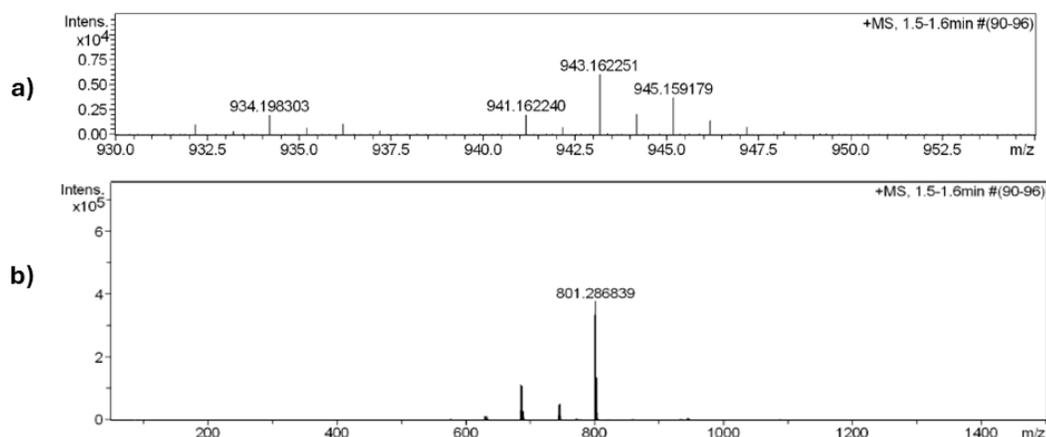


Figura 25. Espectros de masas de alta resolución de **9**.

Para la síntesis de NHC de plata, en solución se ha observado en la mayoría de los complejos un comportamiento fluxional entre $[\text{NHC}]\text{-AgX}$ y $[(\text{NHC})_2\text{-Ag}]^+[\text{AgX}_2]^-$ ^[28,44,53,54]. Esto, concuerda con el mecanismo de formación de los carbenos *N*-heterocíclicos de plata en presencia de Ag_2O propuesto por Hayes y colaboradores^[24]. De acuerdo con los resultados obtenidos, el compuesto **9** $[\{\text{Ag}(1,3\text{-AcO-}t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2(\mu\text{-Cl})_2]/([\text{NHC}]\text{-AgX})_2$ (Figura 26) es el compuesto favorecido en solución de CH_2Cl_2 .

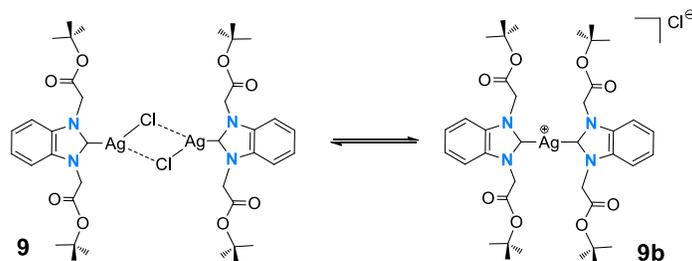


Figura 26. Posibles estructuras de plata en equilibrio presentes en solución de **9** (dímero) y **9b** (biscarbénio).

Para el compuesto **10**, en el espectro (Figura 27) se puede observar el pico en m/z 347.193802 que confirma la composición elemental $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$, el fragmento indica un compuesto monocarbénico.

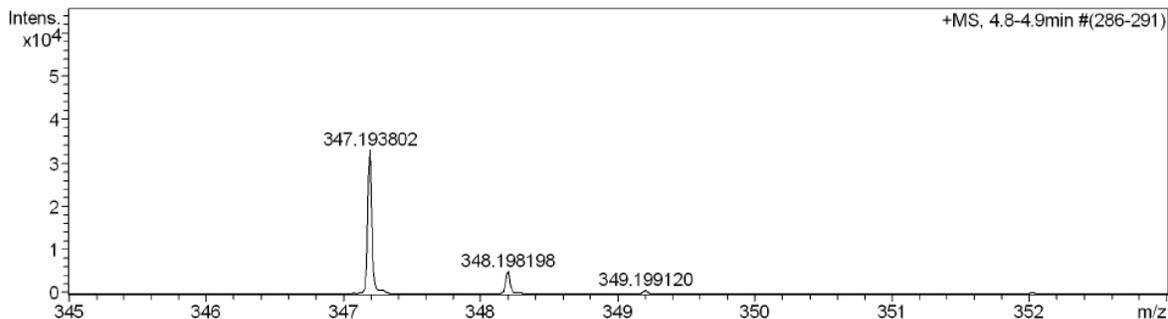


Figura 27. Espectro de masas de alta resolución de **10**.

II.4.2.2. Caracterización por espectroscopía de IR de **9**, **10** y **11**

Los espectros de IR para los compuestos **9**, **10** y **11** se obtuvieron KBr. En la Tabla 6 se muestran las frecuencias de vibración características para los compuestos. Al ser compuestos provenientes de la sal de bencimidazolio **6**, es posible observar semejanza en los espectros, lo cual permite describir las bandas de vibración para los grupos funcionales de los tres carbenos metálicos. En los espectros se observan las bandas de vibración características para el anillo de bencimidazol C-H_{ar} en un rango de 3107-2985 cm⁻¹. Entre 2983-2972 cm⁻¹ la banda de estiramiento C-H. En 1748-1732 cm⁻¹ se encuentran las bandas de estiramiento característica del grupo C=O. En 1486-1483 cm⁻¹ las bandas características del anillo de bencimidazol. En comparación con los datos de IR de la sal **6**, para los compuestos **9**, **10** y **11** no se observa la banda de vibración N-C=N⁺, la cual se asocia a la deslocalización de la carga dentro del anillo de imidazol, esto se atribuye a la coordinación del carbono (C²) con el átomo metálico Ag (**9**) y Au (**10** y **11**).

Tabla 6. Bandas de vibración ν (cm⁻¹) representativas de **9-11**.

Compuesto	ν (cm ⁻¹)
9	3452 (vw, st, C=O _{ot}), 3073-3000 (m, st, C-H _{ar}), 2983 (m, st _{as} , CH ₂), 2928 (m, st _{sy} , CH ₂), 1748, 1732 (s, st, C=O), 1483 (s, st, C=C _{Bz}), 1434 (m, δ , CH ₂), 1377 (m, γ , t-Bu), 1368 (s, γ , t-Bu), 1234 (s, st, C-O-C _{antisym}), 1157 (s, st, C-O-C _{sym}), 858 (m, δ , CH ₂), 759 (m, st γ , C=C _{ar})
10	3455 (vw, st, C=O _{ot}), 3107-2985 (m, st, C-H _{ar}), 2973 (m, st _{as} , CH ₂), 2930 (m, st _{sy} , CH ₂), 1735 (s, st, C=O), 1486 (s, st, C=C _{Bz}), 1433 (m, δ , CH ₂), 1372 (m, γ , t-Bu), 1358 (s, γ , t-Bu), 1238 (s, st, C-O-C _{antisym}), 1162 (s, st, C-O-C _{sym}), 848 (m, δ , CH ₂), 752 (m, st γ , C=C _{ar})
11	3454 (m, st, C=O _{ot}), 3105-2985 (m, st, C-H _{ar}), 2972 (m, st _{as} , CH ₂), 2931 (m, st _{sy} , CH ₂), 1735 (s, st, C=O), 1486 (s, st, C=C _{Bz}), 1432 (m, δ , CH ₂), 1371 (m, γ , t-Bu), 1359 (s, γ , t-Bu), 1238 (s, st, C-O-C _{antisym}), 1161 (s, st, C-O-C _{sym}), 848 (m, δ , CH ₂), 759 (m, st γ , C=C _{ar})

II.4.2.3. Caracterización por RMN de ¹H y ¹³C{¹H} de **9**, **10** y **11**

Los compuestos antes descritos se caracterizaron mediante RMN de ¹H empleando como disolvente CDCl₃. A pesar de que los compuestos presentan estructuras diferentes, es posible comparar sus desplazamientos químicos ya que contienen la misma estructura base (Figura 28).

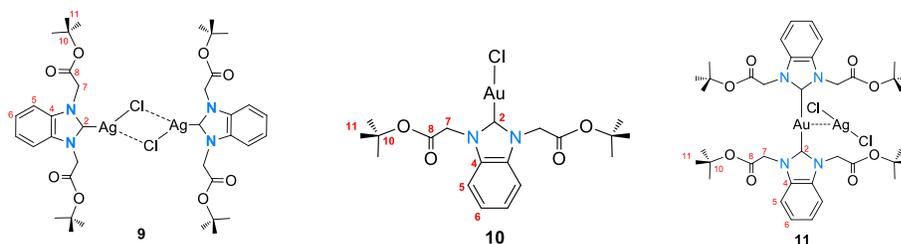


Figura 28. Estructura de los complejos metálicos **9**, **10** y **11**.

En la Tabla 7 se encuentran los desplazamientos químicos (δ) para los átomos de hidrógeno. Para los tres carbenos metálicos es posible observar la ausencia de la señal correspondiente al protón H², lo cual sugiere la desprotonación y por consiguiente la formación del enlace M-C.

Tabla 7. Desplazamientos químicos de ¹H (δ ppm) de **9**, **10** y **11**.

Compuesto	H ²	H ⁵⁻⁶	H ⁷	H ¹¹
9	-	7.39	5.07	1.49
10	-	7.40	5.17	1.49
11	-	7.43	5.43	1.47

En la Figura 29, es posible observar las señales correspondientes a los protones, H⁷ y H¹¹, para el caso de los protones del anillo de benzimidazol (H⁵⁻⁶) en ambos compuestos presentan una diferencia mínima entre los desplazamientos entre Ag y Au; sin embargo, estos datos se encuentran dentro de los valores descritos para carbenos de plata (7.89-6.61)^[29,36,46,50] y carbenos de oro (7.51-6.80)^[36,51].

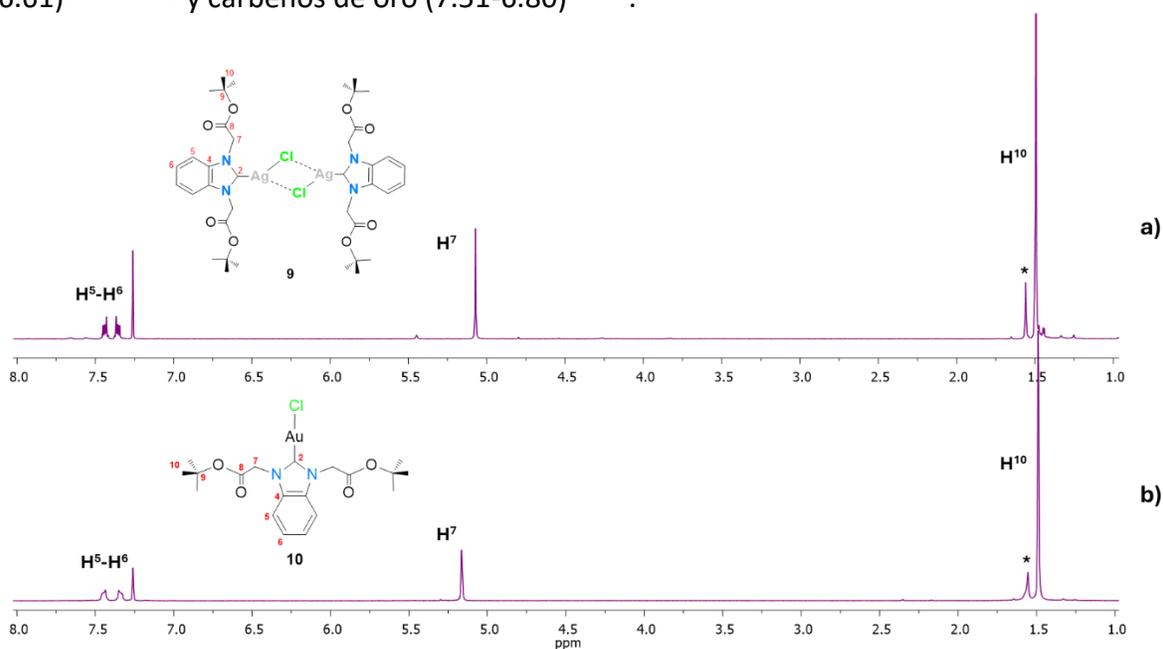


Figura 29. RMN de ¹H (δ ppm) de **9** (a) y **10** (b) en CDCl₃ a 400 MHz.

En la Tabla 8 se muestran algunos de los desplazamientos relevantes de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **9**, **10** y **11**, como se puede observar el rango de desplazamiento para los carbonos de la estructura base C^{5-6} , C^7 y C^{10} son similares entre sí, lo que nos indica que estos valores se ven sólo ligeramente afectados con el cambio del metal.

Tabla 8. Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ ppm) de **9**, **10** y **11**.

Compuesto	C^2	C^{5-6}	C^7	C^{10}
9	190.0	124.9-111.7	51.4	28.2
10	181.6	125.2-111.6	50.6	28.2
11	192.8	111.8-111.6	51.1	29.8

En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 30a), para **9** no es posible observar la señal característica del carbono carbénico (C^2), esto puede deberse al comportamiento dinámico de asociación/disociación que presentan en solución los NHC de plata^[31,42,43]. Por lo tanto, la señal de C^2 se corroboró a partir del espectro de dos dimensiones heteronuclear gHMBC en 190.0 ppm, este desplazamiento concuerda con lo descrito en la literatura (178.9-191.4 ppm)^[29,31,52]. Para **10** (Figura 30b), la señal del carbono carbénico se observa en 181.6 ppm, este desplazamiento concuerda con lo reportado en la literatura para compuestos monocarbénicos (173-195 ppm)^[36,51]. Para **11** (Figura 30c), es posible observar a frecuencias altas la señal característica del carbono carbénico (C^2) en 192.8 ppm, este desplazamiento concuerda con lo descrito para compuestos biscarbénicos (178.3-191.50)^[20,41]. Para el C^2 se observa una diferencia de desplazamientos $\Delta\delta = 8.6$ ppm lo cual es consistente con la coordinación hacia Ag y Au y una $\Delta\delta = 11.6$ ppm para los compuestos de Au, en donde el compuesto biscarbénico es la que aparece a frecuencias mayores.

En comparación con el valor obtenido para la sal de bencimidazolío **6** el valor para C^2 se encuentra en 142.7 ppm, observando con cambio significativo en el desplazamiento a frecuencias altas para el carbeno de plata **9** en 190.0 ppm, lo cual podría atribuirse a que la presencia del enlace Ag-C genera una mayor desprotección en el C^2 , ya que la plata atrae la densidad electrónica del carbeno, dejándolo electrodeficiente^[31]. Mientras que el valor de desplazamiento para el C^2 del compuesto **11** se observa en 192.8 ppm lo cual podría deberse a un comportamiento más electropositivo del centro metálico (oro (I)), característicos en compuestos biscarbénicos^[41].

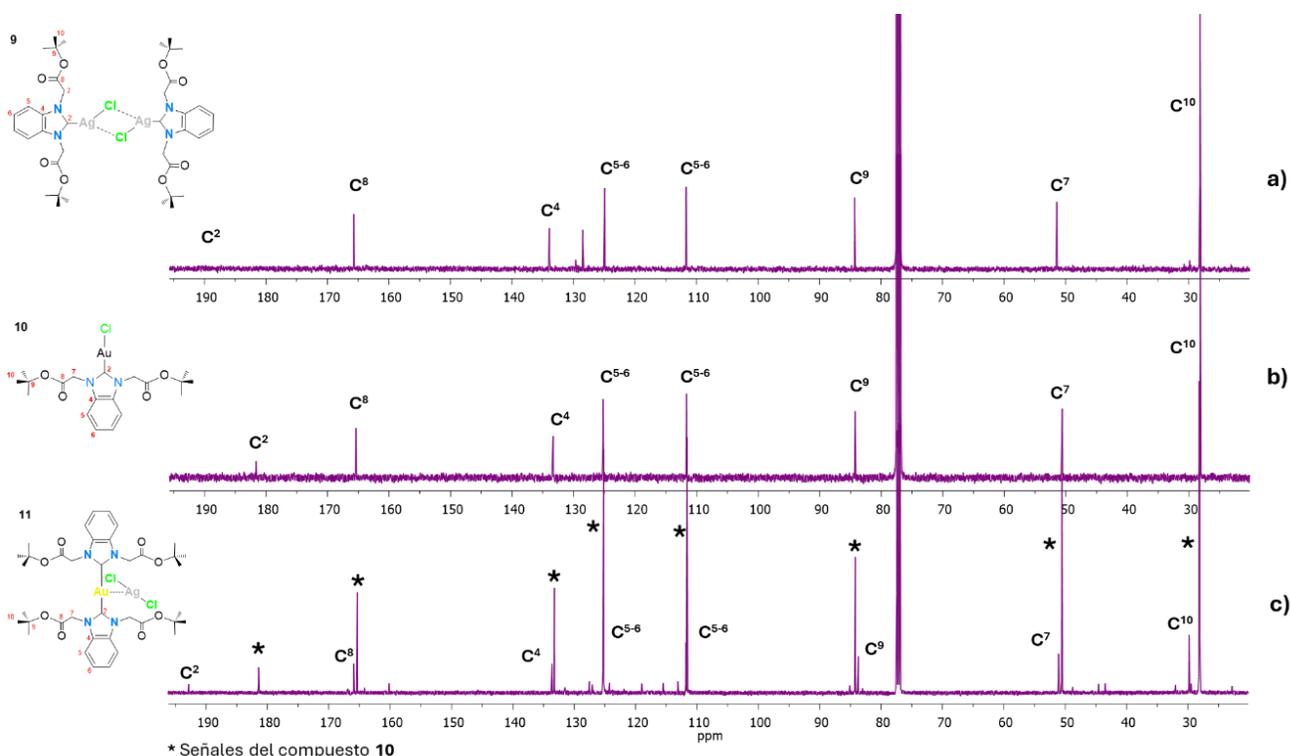


Figura 30. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ ppm) de **9** (a), **10** (b) y **11** (c) en CDCl_3 a 400 MHz.

La completa asignación de los espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se corroboró a partir de los experimentos de dos dimensiones heteronuclear gHSQC, mediante la correlación a un enlace carbono-hidrógeno y heteronuclear gHMBC, mediante la correlación carbono-hidrógeno a más de un enlace.

Para los compuestos **9**, **10** y **11** fue posible obtener cristales adecuados para su estudio en estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal.

II.4.2.4. Análisis estructural de **9**

Los cristales del compuesto **9** se obtuvieron por evaporación lenta a temperatura ambiente en una mezcla 2:1:1 (CH_2Cl_2 -tolueno/hexano), los cuales cristalizaron en un sistema cristalino triclinico en el grupo espacial *P*-1. En la Figura 31, se muestra la estructura ORTEP del compuesto, la cual coincide con lo propuesto por el análisis en solución; la unidad asimétrica está compuesta de una molécula del compuesto.

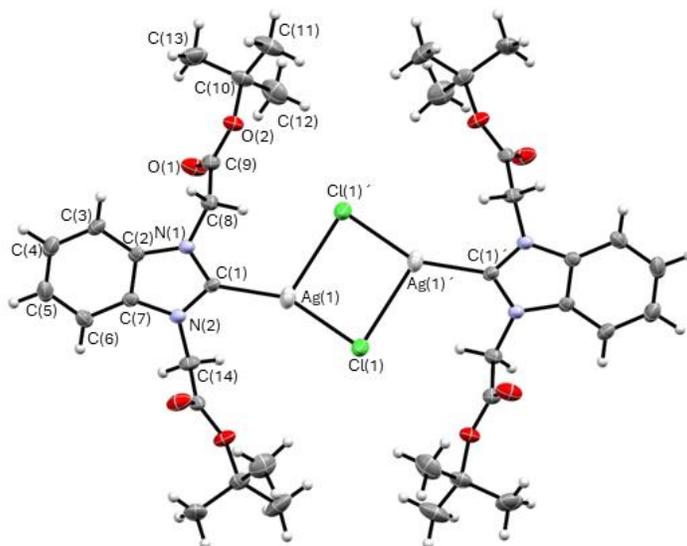


Figura 31. Estructura molecular ORTEP de **9**, con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 30%.

Como se puede observar en la Figura 31, el carbeno de plata, no presentan una geometría lineal común, debido a que el ángulo entre C(1)-Ag(1)-Cl(1) es de $154.8(1)^\circ$, este valor es similar a los datos reportados para compuestos diméricos, (112° - 177°)^[29,31,55]. En la Tabla 9, se muestran algunas distancias y ángulos de enlace relevantes para la molécula. La distancia de enlace C(1)-Ag(1) es de $2.092(4) \text{ \AA}$ y Ag(1)-Cl(1) es de $2.398(2) \text{ \AA}$, estas distancias son consistentes con los valores reportados para NHC-Ag-Cl^[29,31,55]. La distancia de no enlace Ag(1)⋯Ag(1') es de 3.6193 \AA , la cual es mayor a la suma de los radios de Van der Waals (3.44 \AA)^[48], lo cual indica que no hay interacción argentofílica entre los átomos de plata.

Tabla 9. Distancias y ángulos de enlace seleccionados de **9**.

Distancias de enlace (Å)			
C1-Ag1	2.092 (4)	N2-C14	1.453 (8)
Ag1-Cl1	2.398 (2)	C2-C3	1.387 (7)
N1-C1	1.364 (7)	C3-C4	1.380 (9)
N1-C2	1.389 (6)	C4-C5	1.380 (1)
N1-C8	1.445 (8)	C5-C6	1.372 (9)
N2-C1	1.334 (7)	C6-C7	1.387 (7)
N2-C7	1.395 (5)	C7-C2	1.387 (9)
Ángulos de enlace (°)			
C1-Ag1-Cl1	154.8 (1)	Ag1-Cl1-Ag1'	88.00 (7)
C1-Ag1-Cl1'	113.2 (1)	N1-C1-N2	105.5 (4)
Cl1-Ag1-Cl1'	92.00 (7)	C1-N1-C8	124.2 (4)
Cl1-Ag1'-Cl1'	92.00 (7)	C1-N2-C14	123.1 (4)

II.4.2.5. Análisis estructural de **10**

Los cristales de **10** se obtuvieron por evaporación lenta a temperatura ambiente en una mezcla 2:1:1 (CH₂Cl₂-tolueno/hexano), los cuales cristalizaron en un sistema cristalino triclinico en el grupo espacial *P*-1. En la Figura 32, se muestra la estructura molecular ORTEP del compuesto, la cual coincide con lo propuesto por el análisis en solución y se encuentra estabilizada por una molécula de tolueno, la cual se omite para mejor claridad de la estructura.

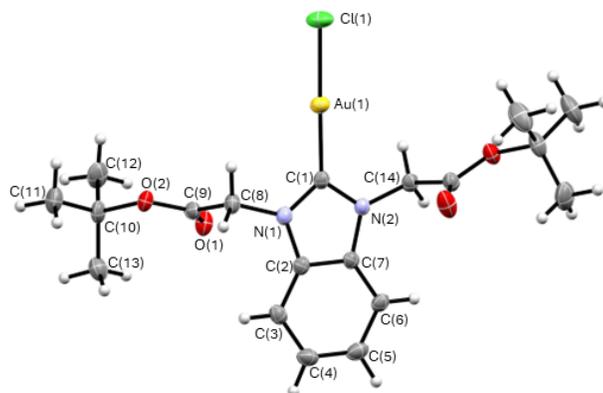


Figura 32. Estructura molecular ORTEP de **10**, con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 30%.

En la Tabla 10, se muestran algunas distancias y ángulos de enlace relevantes en la molécula. La distancia de enlace C(1)-Au(1) es de 1.981 (3) Å, Au(1)-Cl(1) es de 2.2768 (9) Å, estas distancias de enlace son similares a las reportadas para compuestos monocarbénicos de oro C-Au (1.973-1.985) y Au-Cl (2.275-2.338)^[31,39,56,57]. La estructura presenta una geometría lineal con un ángulo de enlace C(1)-Au(1)-Cl(1) es de 176.5° (1).

Tabla 10. Distancias y ángulos de enlace seleccionados de **10**.

Distancias de enlace (Å)			
C1-Au1	1.981 (4)	N2-C14	1.444 (5)
Au1-Cl1	2.2768 (9)	C2-C3	1.393 (5)
N1-C1	1.354 (5)	C3-C4	1.389 (6)
N1-C2	1.392 (4)	C4-C5	1.399 (7)
N1-C8	1.443 (6)	C5-C6	1.288 (5)
N2-C1	1.354 (5)	C6-C7	1.391 (5)
N2-C7	1.393 (4)	C7-C2	1.392 (6)
Ángulos de enlace (°)			
C1-Au1-Cl1	176.5 (1)	C1-N1-C8	125.0 (3)
N1-C1-N2	106.4 (3)	C1-N2-C14	123.6 (3)

II.4.2.6. Análisis estructural de **11**

Los cristales de **11** se obtuvieron por evaporación lenta a temperatura ambiente en una mezcla 2:1:1 (CH₂Cl₂-tolueno/hexano), los cuales cristalizaron en un sistema cristalino triclinico en el grupo espacial *P*-1. En la Figura 33, se muestra la estructura ORTEP del compuesto, donde se puede observar una estructura lineal bis-carbénica de oro(I) con una interacción Au···Ag con el ion [AgCl₂]⁻.

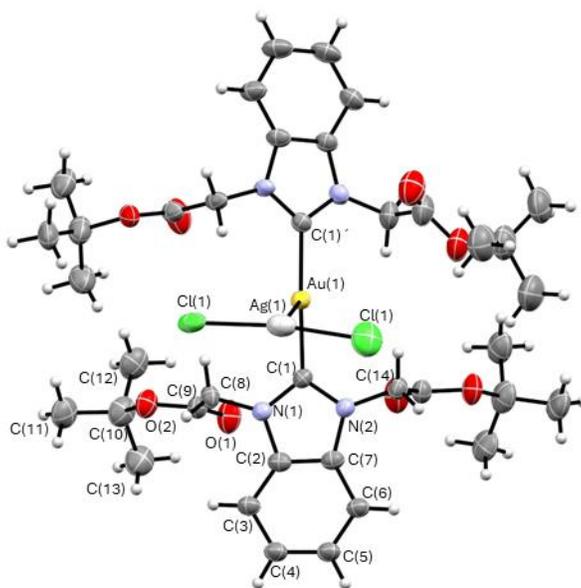


Figura 33. Estructura molecular ORTEP de **11**, con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 30%.

En la Tabla 11, se muestran algunas distancias y ángulos de enlace relevantes en la molécula. La distancia de enlace C(1)-Au(1) es de 2.024 (5) Å y C(1')-Au(1) es de 2.013 (5) Å, estas distancias son similares a las reportadas para compuestos bis-carbénicos de oro (2.018-2.048)^[41,56,58,32]. La interacción Au···Ag con el ion [AgCl₂]⁻, es inusual para compuestos bis-carbénicos de oro derivadas de sales de bencimidazolio, sin embargo, estas interacciones son más comunes de observar en compuestos derivados de sales de imidazolio (Au···Ag)^[25] o en sales de bencimidazolio, pero entre Ag···Ag^[23]. La distancia Au···Ag de la interacción con el ion [AgCl₂]⁻ es de 3.0385 (6) Å, la cual es ligeramente mayor que la suma de radios covalentes de Ag y Au (2.81Å)^[25] pero menor que la suma de sus radios de Van der Waals (3.38Å), lo cual indica la interacción significativa entre los dos centros metálicos^[48]. Esta distancia es mucho más corta que la reportada para un bis-carbeno de oro con una interacción Au···Ag con el ion [Ag(CN)₂]⁻ de un compuesto bencimidazólico (3.357 Å)^[65].

Se realizó la búsqueda de estructuras similares a la obtenida aquí en la base de datos de The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) y no fue posible encontrar ninguna estructura similar, por lo que la estructura del compuesto **11** es única.

Tabla 11. Distancias y ángulos de enlace seleccionados de 11.

Distancias de enlace (Å)			
C1-Au1	2.024 (5)	N2-C1	1.346 (6)
C1'-Au1	2.013 (5)	N2-C7	1.394 (9)
Au1...Ag1	3.0385 (6)	N2-C14	1.444 (6)
Ag1-Cl1	2.348 (2)	C2-C3	1.38 (1)
Ag1-Cl2	2.310 (2)	C3-C4	1.39 (1)
N1-C1	1.350 (5)	C4-C5	1.37 (1)
N1-C2	1.394 (6)	C5-C6	1.37 (1)
N1-C8	1.429 (6)	C6-C7	1.41 (1)
Ángulos de enlace (°)			
C1-Au1-C1'	176.9 (2)	Au1-Ag1-Cl1'	97.99 (6)
Cl1-Ag1-Cl2	171.06 (7)	N1-C1-N2	106.8 (4)
C1-Au1-Ag1	76.1 (1)	N1'-C1'-N2'	106.8 (4)
C1'-Au1-Ag1	106.6 (1)	C1-N1-C8	125.9 (4)
Au1-Ag1-Cl1	89.08 (5)	C1-N2-C14	125.0 (4)



II.5. CONCLUSIONES

Los compuestos **7**, **8**, **9**, **10** y **11**, son compuestos nuevos que se obtuvieron fácilmente y con buenos rendimientos debido a que la ruta de síntesis es sencilla y no requiere condiciones de reacción específicas.

Los carbenos de plata **7** y **9** provenientes de la sal de imidazolio y bencimidazolio respectivamente, presentaron una estructura dimérica, este comportamiento es comunes en NHC-Ag y están favorecidos por ángulos C-Ag-Cl menores a 180°C.

El carbeno de oro **8** presentó una estructura monocarbénica, al igual que la estructura del compuesto **10**, lo cual concuerda con al estequiometría 1:1 (Ag-Au) utilizada en la reacción de transmetalación.

El compuesto **11** se aisló y caracterizo en estado sólido, ya que en solución solo pudo caracterizarse en mezcla. Además, la formación de los compuestos **9-11** se corroboraron mediante espectrometría de masas de alta resolución (HRMS).

Todos los compuestos se obtuvieron como sólidos y se caracterizaron por técnicas espectroscópicas convencionales. El estudio por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en una y dos dimensiones permitió identificar los desplazamientos químicos característicos en cada compuesto y su asignación inequívoca. Asimismo, fue posible realizar el estudio por difracción de rayos X de monocristal de todos los compuestos descritos en este capítulo, lo cual permitió en cada caso obtener un modelo estructural en el estado sólido que concuerda con la propuesta en solución.

II.6. PARTE EXPERIMENTAL

II.6.1. Instrumentación y reactivos

Todas las reacciones descritas se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno empleando la técnica de Schlenk. El material de vidrio y cánulas se usaron en condiciones anhidras, por lo que se secaron previamente en una estufa a temperatura de 110°C durante al menos 12 horas. Todos los disolventes de reacción se evaporaron a presión reducida usando una línea doble de vacío-nitrógeno.

Todos los disolventes empleados diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno y hexano, se secaron y purificaron previamente utilizando la técnica por Perrin y Armarengo^[61]. El diclorometano se secó con hidruro de calcio. Todos los reactivos utilizados fueron grado reactivo marca Sigma Aldrich® y se usaron sin previa purificación.

II.6.2. Equipos

Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas convencionales como: espectroscopía infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear (RMN), análisis de masas (HR-TOF) y difracción de rayos X de monocristal (DRX).

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrómetro GX Perkin Elmer FT-IR y se realizaron en CsI para **7** y en KBr para **8-11**. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C{¹H} se obtuvieron en un espectrómetro marca Bruker de 400 y 100 MHz, utilizando CDCl₃, como disolvente a temperatura ambiente.

Los datos de DRX de los compuestos **7**, **8** y **9** fueron colectados en un difractómetro Oxford Diffraction CCD Gemini con radiación de Mo-K α monocromática con grafito. Los datos se integraron, escalaron, ordenaron y promediaron mediante el paquete de software CrysAlis. La estructura de resolución con el programa de soluciones de estructura SHELXT^[62] utilizando métodos directos y se refinó con el paquete de refinamiento SHELXL^[63] mediante la minimización de mínimos cuadrados con Olex2^[64].

Los datos de DRX del compuesto **10** fueron colectados en un difractómetro Bruker D8 Venture utilizando la radiación de MoK α ($\lambda=0,71073$ Å). La recopilación de datos, la determinación de la celda unitaria y la integración de marcos para este compuesto se llevaron a cabo utilizando el software Bruker APEX3^[66,67]. Se aplicó un método de corrección de absorción semiempírico (SADABS)^[68]. La estructura se resolvió mediante métodos directos, se completó mediante la subsiguiente síntesis de diferencias de Fourier y se refinó mediante mínimos cuadrados de matriz completa en procedimientos F2 utilizando el paquete SHELX-2014-7^[69]. Se utilizaron programas cristalográficos bajo la suite WINGX^[70].

Los datos de DRX del compuesto **11** fueron colectados en un difractómetro CCD Bruker APEX II a 100 K, utilizando la radiación de Cu-K α ($k = 1,54178$ Å). Los cristales adecuados se recubrieron con aceite de hidrocarburo, se recogieron con un asa de nailon y se montaron

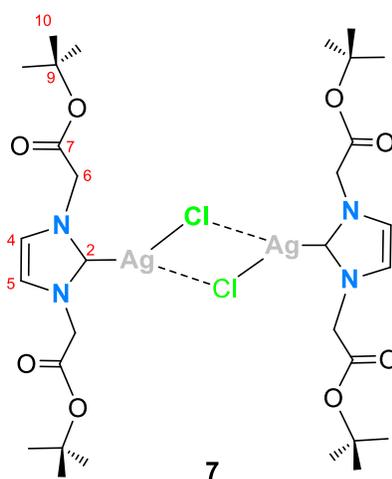
en la corriente fría de nitrógeno del difractómetro. Los fotogramas se recopilaron mediante escaneos ω y se integraron con SAINT^[71]. Se aplicó la corrección de absorción de escaneo múltiple (SADABS)^[71]. Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos y se refinaron utilizando mínimos cuadrados de matriz completa en F2 con SHELXL-2018^[72] usando la GUI de SHELXLE^[73]. El desorden ocupacional y posicional se modeló usando instrucciones EADP, SADI e ISOR implementadas en SHELXLE GUI^[73], y las ocupaciones se refinaron usando una variable libre. Los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Las posiciones de los átomos de hidrógeno se mantuvieron fijas con un parámetro de desplazamiento isotrópico común.

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

II.6.3. Preparación de compuestos

II.6.3.1. Síntesis de di- μ -clorobis{1,3-bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoil)imidazolilplata(I)}, [$\text{Ag}(1,3\text{-AcO-}t\text{-Bu})_2\text{Im}$] $_2(\mu\text{-Cl})_2$ (**7**)

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 0.10 g (0.15 mmol) del compuesto **3** y 0.05 g (0.21 mmol) de Ag_2O en 10 mL de CH_2Cl_2 y se dejó en agitación a una temperatura de 40 °C durante 6 horas. Finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló a través de celita y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un sólido blanco, correspondiente al compuesto **7** con un rendimiento del 37% (0.06 mmol). Solubilidad: muy soluble en cloroformo, poco soluble en THF.

Datos espectroscópicos

IR(CSI) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3121-3065 (m, st, C-H_{ar}), 2957-2918 (m, st, C-H), 1746 (s, st, C=O), 1514 (m, st, C=C, C=N), 1455 (m, δ , CH₂), 1369 (m, γ , t-Bu), 1237 (s, st, C-O-C_{antisym}), 1156 (s, st, C-O-C_{sym}), 853 (w, δ , CH₂), 746 (m, st γ , C=C_{ar}).

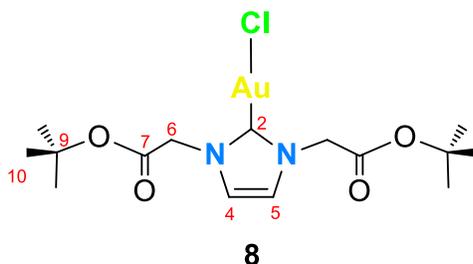
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ (ppm): 7.12 (4H, s, H^{4,5}), 4.80 (8H, s, H⁶), 1.50 (36H, s, H¹⁰).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ (ppm): 182.6 (C²), 166.3 (C⁷), 122.8 (C^{4,5}), 84.3 (C⁹), 53.4 (C⁶), 28.2 (C¹⁰).

II.6.3.2. Síntesis de cloro{1,3-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoil)imidazolil}oro(I) [Au{(AcO-*t*-Bu)₂Im}Cl] (8)

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 0.05 g (0.06 mmol) del compuesto **7** y 0.03 g (0.11 mmol) de [Au(SMe₂)Cl] en 8 mL de CH₂Cl₂ y se dejó en agitación en baño de hielo durante 5 horas. Finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló a través de celita y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un sólido blanco, correspondiente al compuesto **8** con un rendimiento del 76% (0.02 mmol). Solubilidad: muy soluble en cloroformo, poco soluble en THF.

Datos espectroscópicos



IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3173-3083 (w, st, C-H_{ar}), 2925 (s, st, C-H), 1753-1728 (m, st, C=O), 1459 (m, st, C=C, C=N), 1366 (m, γ , *t*-Bu), 1237 (m, st, C-O-C_{antisym}), 1157 (m, st, C-O-C_{sym}), 857 (w, δ , CH₂), 739 (m, st γ , C=C_{ar}).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ (ppm): 7.08 (2H, s, H^{4,5}), 4.90 (4H, s, H⁶), 1.50 (18H, s, H¹⁰).

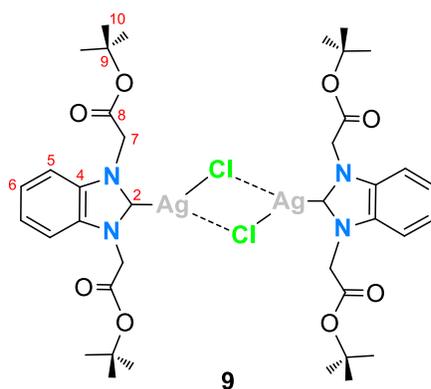
RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz, 25°C) δ (ppm): 174.2 (C²), 165.9 (C⁷), 122.0 (C^{4,5}), 84.3 (C⁹), 52.7 (C⁶), 28.2 (C¹⁰).

II.6.3.3. Síntesis de di- μ -clorobis{1,3-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoil)benzimidazolilplata(I)},
[Ag(1,3-AcO-*t*-Bu)₂BzIm]₂(μ -Cl)₂ (9)

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 0.03 g (0.08 mmol) del compuesto **6** y 0.01 g (0.04 mmol) de Ag₂O en 8 mL de CH₂Cl₂ y se dejó en agitación a una temperatura de 40 °C durante 24 horas. Finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló a través de celita y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un sólido beige, correspondiente al compuesto **9** con un rendimiento del 44% (0.03 mmol). Solubilidad: muy soluble en cloroformo, poco soluble en THF.

Punto de fusión: 185-193 °C

Datos espectroscópicos



IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3452 (vw, st, C=O_{ot}), 3073-3000 (m, st, C-H_{ar}), 2983 (m, st_{as}, CH₂), 2928 (m, st_{sy}, CH₂), 1748, 1732 (s, st, C=O), 1483 (s, st, C=C_{Bz}), 1434 (m, δ , CH₂), 1377 (m, γ , t-Bu), 1368 (s, γ , t-Bu), 1234 (s, st, C-O-C_{antisym}), 1157 (s, st, C-O-C_{sym}), 858 (m, δ , CH₂), 759 (m, st γ , C=C_{ar}).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ (ppm): 7.39 (4H, m, H⁵-H⁶), 5.07 (4H, s, H⁷), 1.49 (18H, s, H¹⁰).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ (ppm): 190.0 (C²), 165.7 (C⁸), 133.9 (C⁴), 124.9-111.7 (C⁵⁻⁶), 84.3 (C⁹), 51.4 (C⁷), 28.2 (C¹⁰).

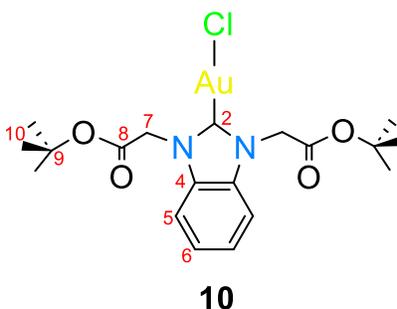
HR-MS (ESI-TOF): m/z 943.162251 que confirma C₃₈H₅₂Ag₂N₄O₈Cl. m/z 801.286839 que confirma C₃₈H₅₂AgN₄O₈, error -3.7 ppm.

II.6.3.4. Síntesis de cloro{1,3-bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoil)benzimidazolil}oro(I), [Au{(AcO-*t*-Bu)₂BzIm}₂Cl] (**10**)

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 0.04 g (0.04 mmol) del compuesto **9** y 0.02 g (0.07 mmol) de [Au(SMe₂)Cl] en 8 mL de CH₂Cl₂ y se dejó en agitación en baño de hielo durante 5 horas. Finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló a través de celita y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un sólido beige, correspondiente al compuesto **10** con un rendimiento del 87% (0.03 mmol). Solubilidad: muy soluble en cloroformo, poco soluble en THF.

Punto de descomposición: 123-125 °C

Datos espectroscópicos



IR (KBr) ν (cm⁻¹) 3455 (vw, st, C=O_{ot}), 3107-2985 (m, st, C-H_{ar}), 2973 (m, st_{as}, CH₂), 2930 (m, st_{sy}, CH₂), 1735 (s, st, C=O), 1486 (s, st, C=C_{Bz}), 1433 (m, δ , CH₂), 1372 (m, γ , *t*-Bu), 1358 (s, γ , *t*-Bu), 1238 (s, st, C-O-C_{antisym}), 1162 (s, st, C-O-C_{sym}), 848 (m, δ , CH₂), 752 (m, st γ , C=C_{ar}).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ (ppm): 7.40 (4H, m, H⁵-H⁶), 5.17 (4H, s, H⁷), 1.49 (18H, s, H¹⁰).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ (ppm): 181.6 (C²), 165.4 (C⁸), 133.3 (C⁴), 125.2-111.6 (C⁵⁻⁶), 84.3 (C⁹), 50.6 (C⁷), 28.2 (C¹⁰).

HR-MS (ESI-TOF): [M-Cl-Au+H]⁺ C₁₉H₂₇N₂O₄, peso teórico 347.196534 m/z, peso experimental 347.196462, error -0.2 ppm.

II.6.3.5. Síntesis de dicloroargentato de cloro{1,3-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoil)benzimidazolil}oro(I), $[\text{Au}\{(\text{AcO}-t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2][\text{AgCl}_2]$ (**11**)

Estequiometria 1:1

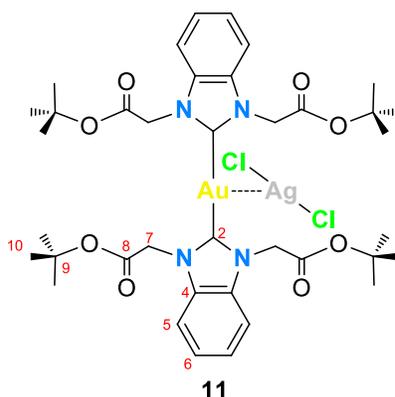
En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 0.02 g (0.02 mmol) del compuesto **9** y 0.02 g (0.02 mmol) de $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$ en 8 mL de CH_2Cl_2 y se dejó en agitación en baño de hielo durante 5 horas. Finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló a través de celita y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un sólido beige, correspondiente al compuesto **11** con un rendimiento del 94% (0.02 mmol).

Estequiometria 2:1

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 0.03 g (0.03 mmol) del compuesto **9** y 0.0047 g (0.016 mmol) de $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$ en 8 mL de CH_2Cl_2 y se dejó en agitación en baño de hielo durante 5 horas. Finalizado el tiempo de reacción, la solución se percoló a través de celita y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un sólido beige. La solución se analizó mediante RMN de ^1H , y se observó que ambos compuestos de oro **10** y **11** se encuentran en mezcla en una proporción 70:30 (**10**:**11**), obteniendo 0.021 g del compuesto **10** y 0.009 g del compuesto **11**. La proporción 3:1 se determinó por la integración de las señales del H^7 espectro de RMN de ^1H . Solubilidad: muy soluble en cloroformo, poco soluble en THF.

Descomposición: 159-160 °C

Datos espectroscópicos



IR (KBr) ν (cm^{-1}) 3454 (m, st, $\text{C}=\text{O}_{\text{ot}}$), 3105-2985 (m, st, $\text{C}-\text{H}_{\text{ar}}$), 2972 (m, st_{as} , CH_2), 2931 (m, st_{sy} , CH_2), 1735 (s, st, $\text{C}=\text{O}$), 1486 (s, st, $\text{C}=\text{C}_{\text{Bz}}$), 1432 (m, δ , CH_2), 1371 (m, γ , t-Bu), 1359 (s, γ , t-Bu), 1238 (s, st, $\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{antisym}}$), 1161 (s, st, $\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{sym}}$), 848 (m, δ , CH_2), 759 (m, st γ , $\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ (ppm): 7.43 (4H, m, $\text{H}^5\text{-H}^6$), 5.43 (4H, s, H^7), 1.47 (18H, s, H^{10}).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ (ppm): 192.8 (C^2), 165.9 (C^8), 133.6 (C^4), 125.3-111.8 (C^{5-6}), 83.7 (C^9), 51.1 (C^7), 29.8 (C^{10}).

HR-MS (ESI-TOF): $[\text{M-Ag-2Cl}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{AuN}_4\text{O}_8$, peso teórico 889.344518 m/z, peso experimental 889.344974, error -0.5 ppm.

II.7. REFERENCIAS

- [1] Crabtree R. H., the organometallic chemistry of the transition metals, 2005, John Wiley & Sons., Hoboken, New Jersey, 539.
- [2] Bourissou D., Guerret O., Gabbai F. P., Bertrand G., Chem. Rev. 2000, 100, 39-91.
- [3] Hopkinson M. N., Richter C., Schedler M., Glorius F., NATURE, Vol 510, 485.
- [4] Herrmann W. A., Köcher C., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1997, 36, 2162-2187
- [5] Benhamou L., Chardon E., Lavigne G., Bellemin-Laponnaz S., Cesar V., Chem. Rev. 2011, 111, 2705-2733.
- [6] Thapa R., Kilyanek S. M., J. Name., 2012, 00, 1-3.
- [7] Sommer W. J., Weck M., Coord. Chem. Rev., 251, 2007, 860-873.
- [8] Butorac R. R., Al-Deyab S. S., Cowley A. H., Molecules, 2011, 16, 2285-2292.
- [9] Mericsa L., Albrecht M., Chem. Soc. Rev., 2010, 39, 1903–1912.
- [10] Soto A., Arce A., Khoshkbarchi M. K., Sep. Purif. Technol., 44, 2005, 242-246.
- [11] Eloy L., Jarrousse A., Teyssot M. L., Gautier A., Morel L., Jolivald C., Cresteil T., Roland S., Chem. Med. Chem., 2012, 7, 805-814.
- [12] Kunz P. C., Wetzel C., Kogel S., Kassack M. U., Spingler B., Dalton Trans., 2011, 40, 35-37.
- [13] Teyssot M. L., Jarrousse A. S., Chevry A., De Haze A., Beaudoin C., Manin M., Nolan S. P., Dez-González S., Morel L., Gautier A., Chem. Eur. J., 2009, 15, 314-318.
- [14] Teyssot M. L., Jarrousse A. S., Manin M., Chevry A., Roche S., Norre F., Beaudoin C., Morel L., Boyer D., Mahioue R., Gautier A., Dalton Trans., 2009, 6894-6902.
- [15] Powell A. B., Bielawski C. W., Cowley A. H., Comments Inorg. Chem., 2010, 31, 75-82.
- [16] Lee H. J., Kwon H., Sim J., Song D., Kim Y., Kim J., Kim K., Lee E., Cryst. Eng. Comm., 2017, 19, 1528-1534.
- [17] Crees R. S., Cole M. L., Hanton L. R., C. J. Sumby, Inorg. Chem., 2010, 49, 1712-1719.
- [18] Meres L., Albrecht M., Chem. Soc. Rev., 2010, 39, 1903–1912.

- [19] Peris E., *Top. Organomet. Chem.*, 2007, 21, 83–116.
- [20] Hussaini S. Y., Haque R. A., Razali M. R., *J. Organom. Chem.*, 2019, 882, 96-111.
- [21] Lin I. J. B., Vasam C. S., *Coord. Chem. Rev.*, 2007, 251, 642–670.
- [22] Lee C. K., Vasam C. S., Huang T. W., Wang H. M. J., Yang R. Y., Lee C. S., Lin I. J. B., *Organometallics*, 2006, 25, 3768-3775.
- [23] Wang H. M. J., Lin I. J. B., *Organometallics*, 1998, 17, 972-975.
- [24] Hayes J. M., Viciano M., Peris E., Ujaque G., Lledós A., *Organometallics*, 2007, 26, 6170-6183.
- [25] González-Abrego D. O., Zuno-Cruz F. J., Carpio-Granillo M., Andrade-López N., Cruz-Borbolla J., Martínez-Macias C., Mendoza-Espinosa D., Rosales-Hoz M. J., Leyva M. A., Torres-Lubián J. R., López-Jiménez J. A., Jancik V., Sánchez-Cabrera G., *Polyhedron*, 2017, 137, 97–111.
- [26] Achar G., Shahini C. R., Patil S. A., Budagumpi S., *J. Organomet. Chem.*, 2017, 833, 28-42.
- [27] Rojo-Gómez E. G., Zuno-Cruz F. J., Sánchez-Cabrera G., Carpio-Granillo M., González-Ábrego D. O., Coronel-Olivares C., Alvarado-Rodríguez J. G., Rosales-Hoz M. J., *Polyhedron* 2023, 555, 121557-121571.
- [28] Akkoc S., Gök Y., Özdemir I., Günal S., *J. Chin. Adv. Mater. Soc.*, 2014, 2, 20-30.
- [29] Patil S., Claffey J., Deally A., Hogan M., Gleeson B., Menéndez-Méndez L. M., Müller-Bunz H., Paradisi F., Tacke M., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2010, 1020–1031.
- [30] Matsumoto Y., Selim K. B., Nakanishi H., Yamada K.-i., Yamamoto Y., Tomioka K., *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 404–406.
- [31] Zhang X., Gu S., Xia Q., Chen W., *J. Organomet. Chem.*, 2009, 694, 2359-2367.
- [32] Haziz U. F. M., Haque R. A., Zhan S.-Z., Razali M. R., *J. Organomet. Chem.*, 2020, 910, 121137-121141.
- [33] Rodríguez-Castillo M., Lugo-Preciado G., Laurencin D., Tielens F., Lee A., Clément S., Guari Y., López-de-Luzuriaga J. M., Monge M., Remacle F., Richeter S., *Chem. Eur. J.*, 2016, 22, 10446–10458.
- [34] Özdemir İ., Temelli N., Günal S., Demir S., *Molecules*, 2010, 15, 2203-2210.

- [35] Carpio-Granillo M., Zuno-Cruz F. J., Sánchez-Cabrera G., Rojo-Gómez E. G., González-Ábrego D. O., Coronel-Olivares C., Caviedes M. F., Andrade-López N., Rosales-Hoz M. J., Leyva M. A., *Polyhedron*, 2022, 217, 115726-115736.
- [36] Carpio-Granillo M., Vargas-Islas P., Sánchez-Cabrera G., Zuno-Cruz F. J., Coronel-Olivares C., Rosales-Hoz M. J., *Pädi*, 2021, 10, 101-109.
- [37] Schmidt C., Karge B., Misgeld R., Prokop A., Franke R., Brönstrup M., Ott I., *Chem. Eur. J.*, 2017, 23, 1869-1880.
- [38] Haque R. A., Ghdhayeb M. Z., Budagumpi S., Salman A. W., Ahamed M. B. K., Majid A. M. S. A., *Inor. Chim. Acta*, 2013, 394, 519-525.
- [39] Kapitzka P., Grabher P., Scherfler A., Wurst K., Kircher B., Gust R., Varbanov H. P., *Inorganics*, 2023, 11, 293-313.
- [40] Zhu S., Liang R., Chen L., Wang C., Ren Y., Jiang H., *Tetrahedron Letters*, 2012, 53, 815-818.
- [41] Ghdhayeb M. Z., Haque R. A., Budagumpi S., *J. Organomet. Chem.*, 2014, 757, 42-50.
- [42] Kaloğlu N., Özdemir I., Günal S., Özdemir İ., *Appl Organometal Chem*, 2017, 3803, 1-10.
- [43] Gök Y., Akkoc S., Celikal Ö. Ö., Özdemir I., *Arab. J. Chem.*, 2015, 1-6.
- [44] Frémont P., Scott N.M., Stevens E.D., Ramnial T., Lightbody O.C., Macdonald C.L.B., Clyburne J.A.C., Abernethy C.D., Nolan S.P., *Organometallics*, 2005, 24, 6301-6309.
- [45] Batiste L., Chen P., *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 9296-9307.
- [46] Kishore R., Das S. K., *J. Mol. Struct.*, 2013, 1053, 38-47.
- [47] Liao C.Y., Chan K.T., Chiu P.L., Chen C.Y., Lee H.M., *Inorg. Chim. Acta.*, 2008, 361, 2973-2978.
- [48] Bondi A., *J. Phys. Chem.*, 1964, 68, 441.
- [49] Guo S., Bernhammer J. C., Huynh H. V., *Dalton Trans*, 2015, 44, 15157-15165.
- [50] Isbel S. R., Patil S. A., Bugarin A., *Inorg. Chim. Acta*, 2024, 563, 121899-121912.
- [51] Kızrak Ü., Çiftçi O., Özdemir I., Gürbüz N., Düsünceli S.D., Kaloglu M., Mansour L., Zaghrouba F., Hamdi N., Özdemir I., *J. Organom. Chem.*, 2019, 882, 26-32.



- [52] Gök Y., Akkoc S., Erdogan H., Albayrak S., J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 2016, 31, 1322-1327.
- [53] Chiu P. L., Chen C. Y., Lee C.-C., Hsieh M.-H., Chuang C.H., Lee H. M., Inorg. Chem., 2006, 45, 2520-2530.
- [54] Lin I. J. B., Vasam C. S., Inorg. Chem., 2004, 25, 75-129.
- [55] Rojo-Gómez E. G., Tesis Doctorado, "Síntesis de carbenos N-heterociclicos de plata, oro y paladio a partir de sales cuaternarias derivadas de azolio", 2023, AAQ, UAEH, Mineral de la Reforma, Hgo.
- [56] Jothibasur R., Huynh H. V., Koh L. L., J. Organomet. Chem., 2008, 693, 374-380.
- [57] Wang H. M. J., Chen C. Y. L., Lin I. J. B., Organometallics, 1999, 18, 1216-1223.
- [58] Sivaram H., Tan J., Huynh H. V., Organometallics, 2012, 31, 5875-5883.
- [59] Su H.-L., Pérez L. M., Lee S.-J., Reibenspies J. H., Bazzi H. S., Bergbreiter D. E., Organometallics, 2012, 31, 4063-4071.
- [60] Goetzfried S. K., Gallati C. M., Cziferszky M., Talmazan R. A., Wurst K., Liedl K. R., Podewitz M., Gust R., Inorg. Chem., 2020, 59, 15312-15323.
- [61] Perrin, D.D., Armarengo, L.F., Purification of Laboratory Chemicals, 3ed., Pergamon, 1988.
- [62] Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography, 64(1), 112-122.
- [63] Kim H., Kim H., Kim K., Lee E., (2019), Inorg. Chem., 58, 6619-6627.
- [64] Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea, R. J., Howard J. A. K., Puchmann H., J. Appl. Cryst., 42, 2009, 339-341.
- [65] Chen Y., Cheng G., Li K., Shelar D. P., Lu W., Che C.-M., Chem. Sci., 2014, 5, 1348-1354.
- [66] Bruker; APEX3 (Version 2016.1), 2015, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [67] Bruker; SAINT (version 8.27B), 2015, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [68] Bruker; SADABS (version 2012/1), 2015, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [69] G.M. Sheldrick, Acta Crystallogr. A 64 (2008) 112.

- [70] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 32 (1999) 837.
- [71] Bruker SAINT and SADABS, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2007.
- [72] A short history of SHELX: G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* 2008, 64, 112–122.
- [73] ShelXle: Hübschle, C. B.; Sheldrick, G. M.; Dittrich, B. *J. Appl. Crystallogr.*, 2011, 44, 1281–1284.

Capítulo III

Estudio de la actividad antibacteriana de seis NHC metálicos mediante Kirby-Bauer y MIC

III.1. INTRODUCCIÓN

Compuestos heterocíclicos que contienen átomos de nitrógeno en su esqueleto han demostrado presentar un gran número de aplicaciones biológicas, principalmente los compuestos con anillos imidazólicos y bencimidazólicos los cuales se han empleado como antihistamínicos, antiparasitarios, antifúngicos, antibacterianos, anticancerígenos, antitumorales, etc^[1,2].

La actividad biológica observada del anillo de imidazol es posible gracias a su capacidad para unirse a metales y para formar enlaces de hidrógeno con fármacos y proteínas, además de ser capaces de formar interacciones de manera electrostática con sistemas biológicos^[3].

La búsqueda de nuevos compuestos sintetizados a partir de compuestos heterocíclicos (imidazol y bencimidazol) se ha incrementado en los últimos años. Principalmente, la síntesis de sales de imidazolio y bencimidazolio debido a la gran variedad de compuestos que se pueden sintetizar, con un gran número de análogos estructurales con propiedades físicas y químicas únicas^[4].

Existe un gran número de compuestos derivados de sales de azolio sintetizados, la Figura 1, muestra algunos ejemplos de sales de imidazolio y bencimidazolio sintetizados, los cuales han sido utilizados como agentes antibacterianos y fúngicos. Su actividad ha sido probada frente a bacterias Gram (+) como *S. aureus*, Gram (-) como *E. coli*, *P. aeruginosa* y frente a la cepa *C. albicans*^[3-11].

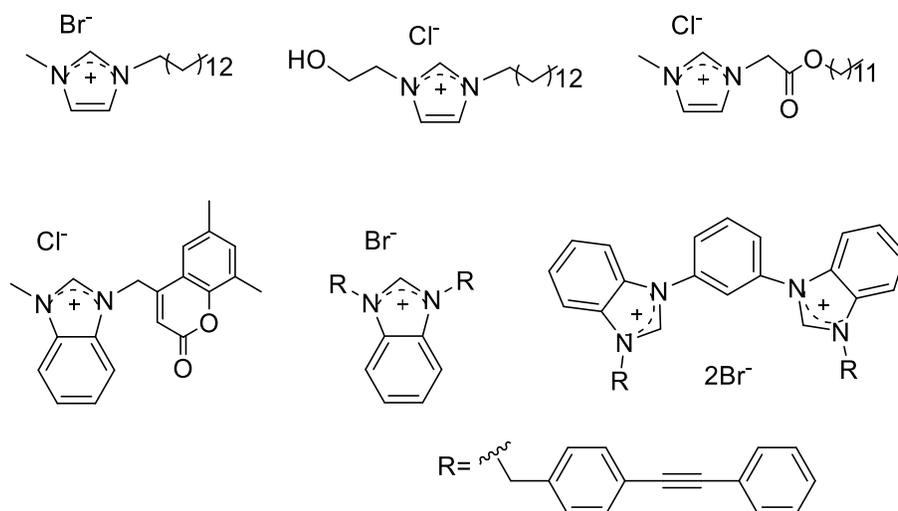


Figura 1. Sales de azolio con actividad antibacteriana.

La plata es un metal que ha sido utilizado y reconocido por sus propiedades como agente antimicrobiano, presentando efectos citotóxicos en bacterias Gram-positivo y Gram-negativo. Esto debido a la disponibilidad de los cationes de plata (Ag^+)^[12,13,14]. Sin embargo, no todos los compuestos que contienen plata son tan eficientes en esta tarea. Por lo cual, surge la búsqueda de nuevas estructuras que permitan la liberación de cationes de plata eficientemente.

Garrison y colaboradores^[15] reportaron la síntesis de biscalenos de plata asimétricos con potencial aplicación como agentes antibacterianos hacia bacterias *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Estos complejos en comparación con nitrato de plata exhibieron una mayor actividad en concentraciones menores. Lo anterior se atribuyó a que los NHC generan una mayor estabilidad en la plata controlando así la liberación de iones Ag^+ en el medio de cultivo.

El oro es otro de los metales que ha demostrado tener propiedades antibacterianas y antitumorales y en complejos NHC-Au su actividad antibacteriana y antitumoral ha sido evaluada hacia bacterias Gram-positivo (*S. epidermidis*, *S. aureus* y *E. faecalis*) and Gram-negativo (*P. aeruginosa*)^[16,17].

III.2. ANTECEDENTES

Existen distintos métodos para la determinación de actividad antibacteriana, pero los más utilizados para el análisis biológico de los carbenos *N*-heterocíclicos son dos: el método de difusión de disco (Kirby-Bauer) en el que se mide el halo de inhibición en antibiogramas y el método de concentración mínima inhibitoria (MIC) que consiste en encontrar la concentración mínima necesaria para inhibir el crecimiento bacteriológico^[11].

III.2.1. Método de difusión de disco (Kirby-Bauer)

Patil y colaboradores^[18-22] sintetizaron una serie de carbenos *N*-heterocíclicos de acetato de plata (Figura 2), con actividad antibacteriana empleando el método Kirby-Bauer y hacia *S. aureus* (Gram+) y *E. coli* (Gram-). En estos estudios se estableció que los NHC-Ag de imidazol y bencimidazol presentaron mejor actividad para *S. aureus*, sin embargo, la mayoría presentó una actividad moderada. Para los NHC-Ag O-metilados sus diámetros de inhibición fueron de 3-7 mm, mientras que para los carbenos p-NO₂ y p-CN sus diámetros de inhibición fueron de 4-7 mm y 6-10 mm respectivamente.

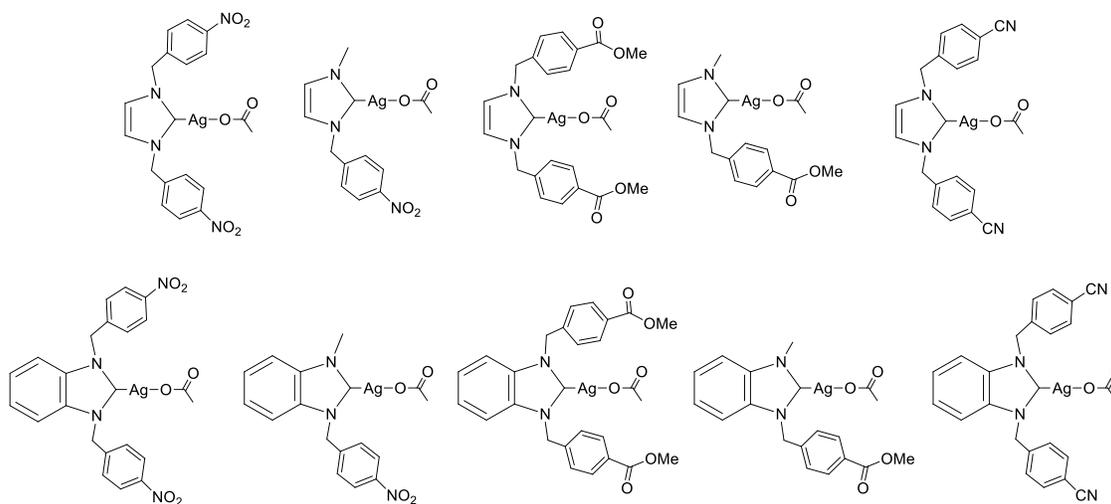


Figura 2. Carbenos NHC de Ag(I) con actividad antibacteriana.

Asekunowo y colaboradores^[23] sintetizaron una serie de carbenos *N*-heterocíclicos de plata a partir de sales de bencimidazol y Ag₂O, obteniendo estructuras mono-carbénicas y bis-carbénicas de plata, Figura 3. A los compuestos obtenidos se le realizaron pruebas biológicas empleando el método de difusión de disco Kirby-Bauer con ciprofloxacina como antibiótico, obteniendo muy buenos resultados tanto para *E. coli* y *S. aureus*. Por otra parte, también emplearon el método de concentración mínima inhibitoria, observando que sus compuestos pueden presentar inhibición a partir de los 25 µg/mL, mientras que el antibiótico inhibe a partir de 6.25 µg/mL.

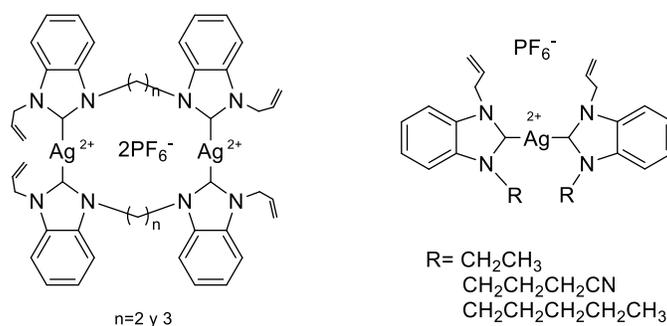


Figura 3. NHC-Ag de bencimidazol con actividad antibacteriana.

Haques y colaboradores^[24] sintetizaron, caracterizaron y estudiaron la actividad antibacteriana de una serie de compuestos funcionalizadas con el grupo CN, Figura 4. Todos los compuestos presentaron un rango de inhibición similar; sin embargo, observaron que la sensibilidad para ambas bacterias (*E. coli* y *S. aureus*) aumentaba a medida que aumentaba el volumen de las soluciones stock de los compuestos. La concentración de las soluciones stock utilizadas fueron 3, 6, 9 y 12 μ L, en donde la concentración de 12 μ L mostraron inhibiciones de 11-13 mm para *E. coli* y de 9-14 mm para *S. aureus*.

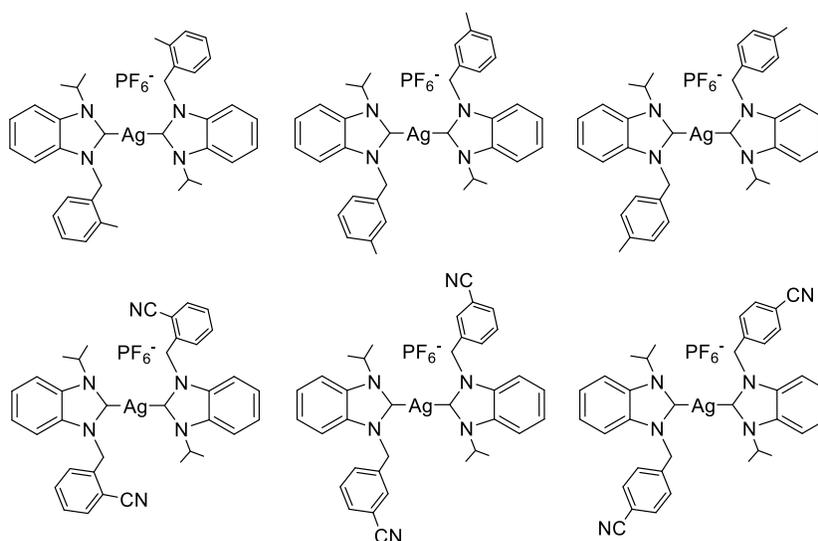


Figura 4. Carbenos de plata, con actividad antibacteriana moderada.

Shahini y colaboradores^[25] sintetizaron y estudiaron las propiedades antibacterianas y anticancerígenas de carbenos *N*-heterocíclicos de plata asimétricos con sustituyentes *p*-nitrobencilo (Figura 5). Emplearon el método Kirby-Bauer y MIC para medir la actividad antibacteriana en dos bacterias Gram-positivo (*Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*) y dos bacterias Gram-negativo (*Escherichia coli* y *Salmonella typhi*). Tanto los compuestos mono- y bis- carbenos presentaron buena actividad; sin embargo, los mejores resultados se observaron para la bacteria *E. coli* con halos de inhibición de entre 24-22 mm para la mayoría de los compuestos bis- y mono- NHC-Ag.

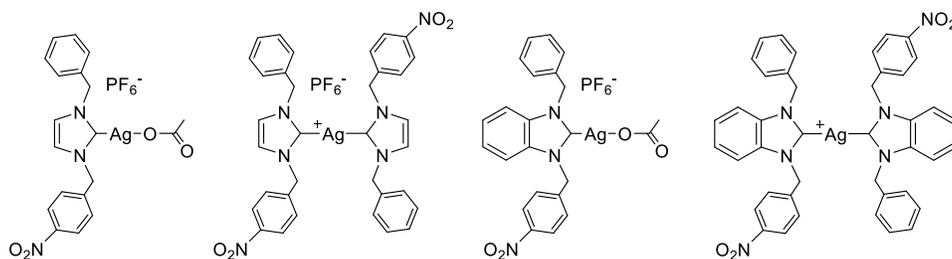


Figura 5. Carbenos de plata con sustituyentes *p*-nitrobencilo.

Haziz y colaboradores^[26] sintetizaron compuestos biscarbénicos de plata (Ag1-10) y Hussaini y colaboradores^[27] también sintetizaron compuestos biscarbénicos de plata (Ag1-5) y oro (Au6-10), Figura 6. Ambos investigadores realizaron pruebas biológicas a los compuestos sintetizados. Los compuestos Ag1-10 presentaron una inhibición de 20-15 mm, mientras que los compuestos 1-10 presentaron una inhibición de 20-16 mm comparada con la zona de inhibición de la ampicilina de 18 mm para las bacterias *S. aureus* y *E. coli*.

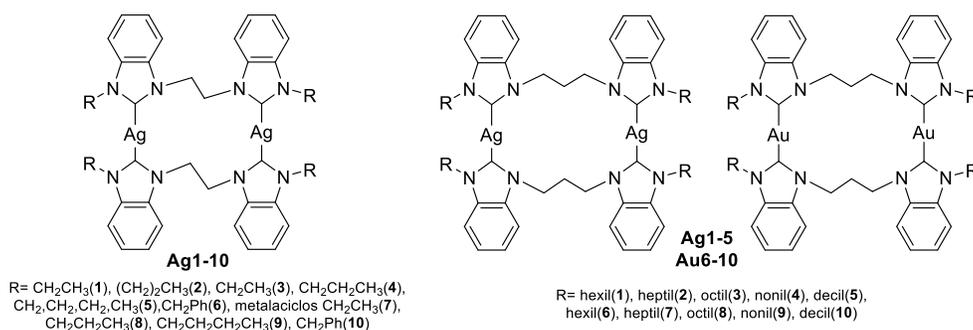


Figura 6. Carbenos de plata y oro, con buena actividad antibacteriana.

Rojo-Gómez y colaboradores^[28] reportaron la síntesis y evaluación biológica de una serie de diez compuestos (Figura 7), empleando el método Kirby-Bauer y analizando 6 bacterias *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. faecalis*, (Gram+), *P. aeruginosa*, *E. coli* y *S. typhi*, (Gram-). La mayoría de los compuestos presentaron buena actividad, sin embargo, los compuestos 1a, 1d, 2a-2e presentaron los mejores resultados frente a las 6 bacterias estudiadas con valores de 26-15 mm de diámetro de inhibición, mayores a los obtenidos para el antibiótico estreptomycinina.

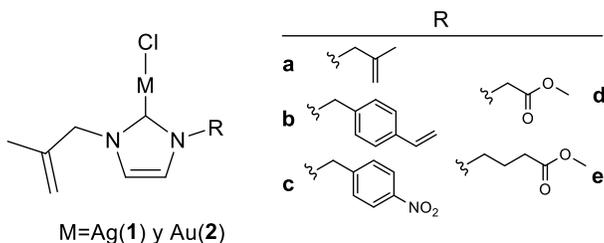


Figura 7. Carbenos *N*-heterocíclicos de plata y oro.

III.2.2. Método de concentración mínima inhibitoria (MIC)

A lo largo de la historia, se han sintetizado y caracterizado un gran número de estructuras de carbenos *N*-heterocíclicos de plata (Figura 8) y oro (Figura 9) *N*-sustituídos derivados de imidazol y benzimidazo^[13,14].

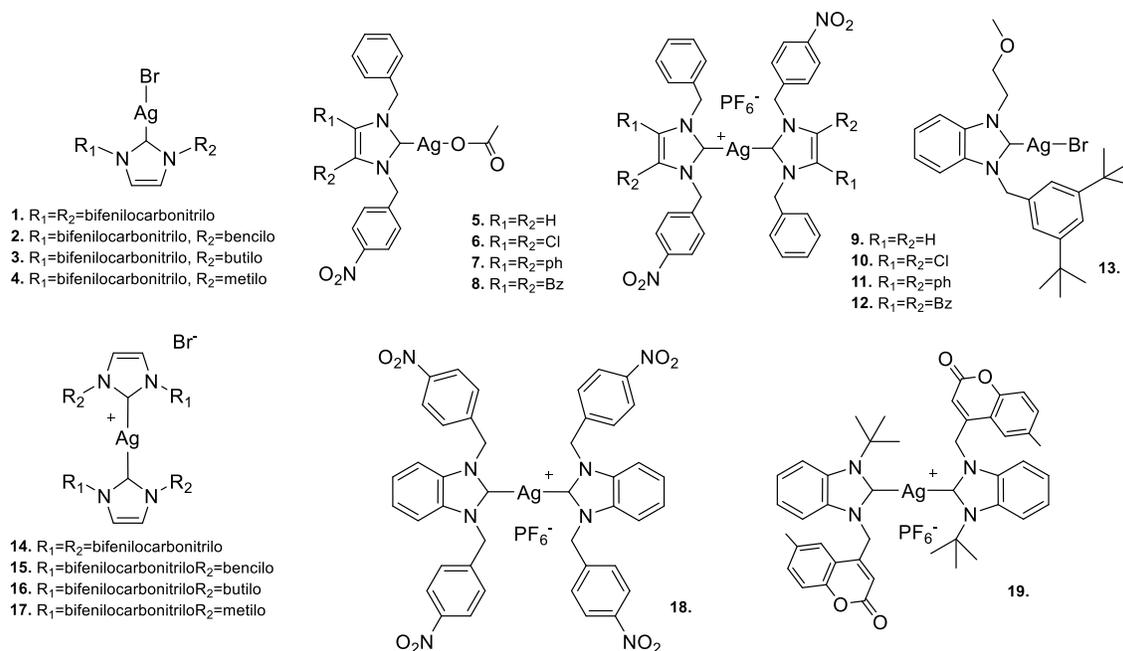


Figura 8. Carbenos *N*-heterocíclicos de plata con actividad antibacteriana.

Los carbenos de plata y oro se han evaluado por su actividad antibacteriana, antimicrobiana y anticancerígena. Para medir su actividad biológica se ha empleado el método de concentración mínima inhibitoria (MIC), utilizando bacterias como *S. aureus*, *E. coli*, *S. typhi*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* entre otras. En la Tabla 1 se muestran los valores en µg/mL de alguno de algunos compuestos de plata^[25,29-31], mientras que en la Tabla 2 se muestran los valores en µg/mL de algunos compuestos de oro^[32-34].

Tabla 1. NHC-Ag con actividad antibacteriana, medida utilizando en método MIC en µg/mL.

Compuestos	Bacterias					
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. typhi</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>
5 ^[25]	16	32	128	128	-	-
8 ^[25]	8	8	128	128	-	-
13 ^[29]	50	100	-	-	100	50
14 ^[30]	6.25	100	-	-	-	-
18 ^[31]	100	100	-	-	-	-

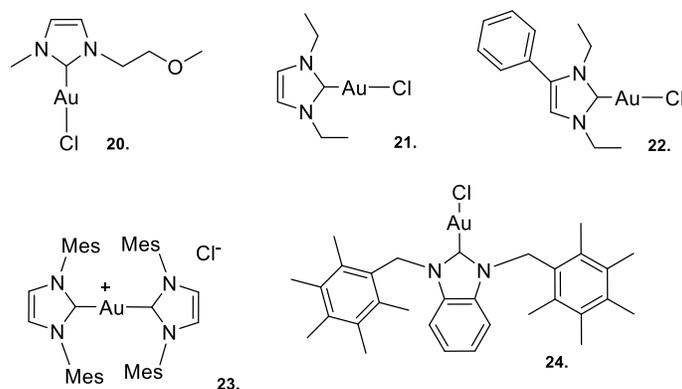


Figura 9. Carbenos *N*-heterocíclicos de oro con actividad antibacteriana.

Tabla 2. NHC-Au con actividad antibacteriana, medida utilizando en método MIC en $\mu\text{g/mL}$

Compuestos	Bacterias					
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. typhi</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>
20 ^[32]	7.02	4.68	-	-	-	-
21 ^[33]	2.55	37.49	-	-	>100	-
22 ^[33]	5.20	>100	-	-	>100	-
23 ^[16]	800	800	-	-	1600	800
24 ^[34]	200	400	-	-	800	200

III.2.3. Mecanismo de acción de la plata sobre las bacterias

Los efectos citotóxicos de la plata sobre bacterias Gram positivo y Gram negativo se ha estudiado desde hace algún tiempo; sin embargo, el mecanismo de acción no ha sido completamente determinado. Algunos estudios con *E. coli* y *S. aureus* sugieren que los iones Ag^+ provocan cambios morfológicos en las células bacterianas, ocasionando que las bacterias pierdan su capacidad de replicarse^[35].

Fox y Modak^[36] proponen que la plata se disocia y se adhiere a componentes dentro de la célula, ocasionando así la inhibición del crecimiento bacteriano, esto se atribuyó a la cantidad de plata unida al ADN bacteriano. De los estudios realizados con *P. aeruginosa* y sulfadiazina de plata, se observó que la sulfadiazina de plata presentó una mayor actividad atribuida a la lenta disociación de los iones Ag^+ .

Hand y colaboradores^[37] sugieren que la aplicación biológica de los compuestos que contienen plata se ve favorecida por los iones Ag^+ que libera; ya que la plata es absorbida por la membrana desactivando el ATP y la replicación del ADN favoreciendo la supresión y el control de crecimiento bacteriológico. Cuando los iones de plata (Ag^+) entran en contacto con la pared de la bacteria y atraviesan la pared celular se unen a la membrana plasmática provocando la inactivación de las proteínas.

El peptidoglicano tiene la función de dar rigidez, consistencia y forma a la pared celular, está formado por azúcares y aminoácidos y es de gran importancia para las bacterias, por su resistencia a la presión celular. La pared celular, es la responsable de: (1) selectivamente intercambiar las sustancias en la célula, (2) aislar el contenido celular y (3) el control de las reacciones bioquímicas dentro de la célula^[39]. Las bacterias Gram positivo y Gram negativo se diferencian principalmente por la composición de su pared celular (Figura 10).

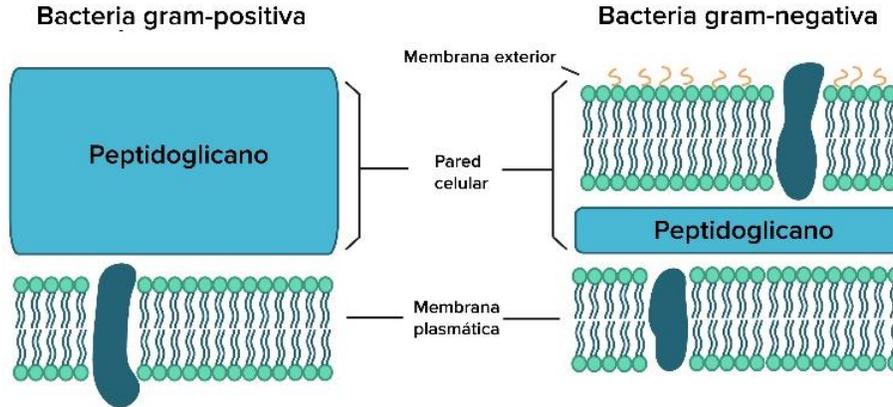


Figura 10. Estructura de la pared celular de las bacterias Gram + y Gram -.

Para las bacterias Gram positivo el peptidoglicano ocupa hasta el 90% de la pared celular mientras que en las bacterias Gram negativo el peptidoglicano ocupa un 10% de la pared celular y está situada entre la membrana externa y la membrana interna^[39]. Lo anterior implica que la plata puede ingresar más fácilmente a la membrana plasmática de una bacteria Gram-positivo que al de una bacteria Gram-negativo (Figura 11)^[40].

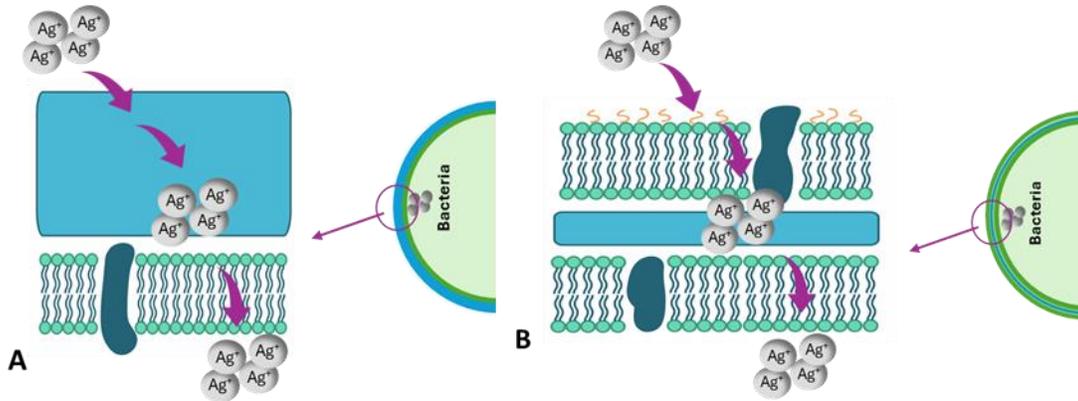


Figura 11. Iones Ag+ a travessando la pared celular de las bacterias Gram + (A) y Gram - (B).

III.3. OBJETIVOS

III.3.1. Objetivo general

Evaluar la actividad antibacteriana de los NHC de plata (I) derivados de imidazolio y bencimidazolio empleando el método de difusión Kirby-Bauer y de concentración mínima inhibitoria (MIC) hacia las bacterias *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) y *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Salmonella typhi* (*S. typhi*).

III.3.2. Objetivos específicos

- Analizar la actividad antibacteriana de los derivados de imidazol $[\text{Ag}(\text{NBMIM})\text{Cl}]_2$ (**13**) y $[\text{Au}(\text{NBMIM})\text{Cl}]$ (**14**) (NBMIM= p-nitrobencilmetilimidazolil) así como de los derivados de bencimidazol $[\text{Ag}\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}]$ (**15**) y $[\text{Au}\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}]$ (**16**), (BzNf = binaftilbencimidazolil) empleando el método Kirby-Bauer hacia las bacterias *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* y *E. coli*.
- Analizar la actividad antibacteriana de los compuestos $[\{\text{Ag}(1,3\text{-AcO-}t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (**9**) y $[\text{Au}\{\text{AcO-}t\text{-Bu}\}_2\text{BzIm}_2\text{Cl}]$ (**10**), empleando el método Kirby-Bauer hacia las bacterias *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *S. typhi*.
- Analizar la actividad antibacteriana de los compuestos $[\{\text{Ag}(1,3\text{-AcO-}t\text{-Bu})_2\text{BzIm}\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (**9**) y $[\text{Au}\{\text{AcO-}t\text{-Bu}\}_2\text{BzIm}_2\text{Cl}]$ (**10**), empleando el método MIC hacia las bacterias *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *S. typhi*.

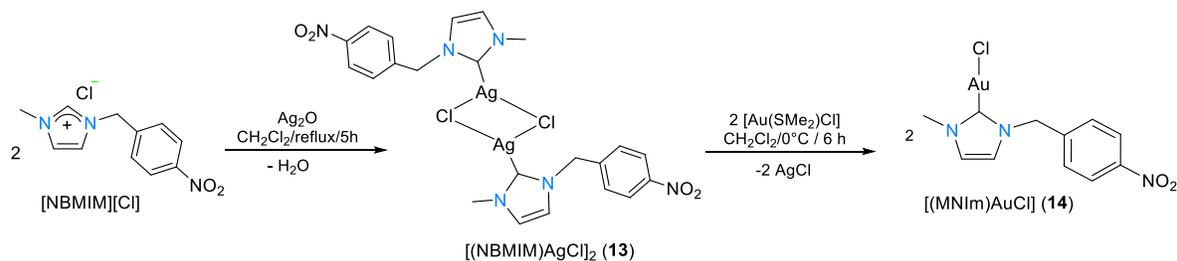


III.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

III.4.1. Método de difusión de disco: Kirby-Bauer

Para este método se ocuparon 100 μL de cada cultivo bacteriológico, el cual se sembró sobre agar Müller-Hinton, posteriormente se colocaron 6 discos distribuidos uniformemente, y se colocó el disco que contiene el antibiótico (S10). Sobre cada disco se inyectaron 3, 6, 9 y 12 μL de la solución stock que contenía el NHC de interés. Adicionalmente se prepararon soluciones de 800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de los compuestos AgNO_3 y $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$ como muestra de referencia estándar, para poder comparar la inhibición del metal y se inyectaron 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, de DMSO se inyectaron 6 μL . Cada experimento se realizó por triplicado. Las cajas se incubaron por 48h a 37°C, finalizado el tiempo de incubación se miden los diámetros de los halos de inhibición en milímetros, reportando el promedio de los valores obtenidos.

En el grupo de trabajo se realizó la síntesis de los carbenos *N*-heterocíclicos de plata $[\text{Ag}(\text{NBMIM})\text{Cl}]_2$ (**13**) y oro $[\text{Au}(\text{NBMIM})\text{Cl}]$ (**14**), se llevó a cabo bajo las condiciones de reacción que se observan en el Esquema 1^[41].



Esquema 1. Síntesis de los NHC **13** y **14**.

Los carbenos *N*-heterocíclicos **13** y **14** tienen en su estructura sustituyentes *p*-nitrobencilo. Shahini y colaboradores^[25] reportaron que carbenos *N*-heterocíclicos que contienen este tipo de sustituyentes en su estructura presentan buena actividad antibacteriana. Por tal motivo, se realizó el estudio bacteriológico de **13** y **14** empleando el método Kirby-Bauer hacia bacterias Gram positivo: *S. aureus* y *B. subtilis*, y Gram negativo: *E. coli* y *P. aeruginosa*. En la Tabla 3 se observan los resultados obtenidos.

La actividad antibacteriana de **13** y **14** en DMSO se midió con respecto al halo de inhibición que se obtuvo para cada concentración utilizada (3, 6, 9 y 12 μL). La solución stock de **13** se preparó a 800 $\mu\text{g}/\text{mL}$, los resultados obtenidos muestran que el biscalbéno **13** presenta una actividad moderada frente a las cuatro bacterias utilizadas. Sin embargo, para el caso de *P. aeruginosa* en 12 μL presenta una inhibición similar a la del antibiótico. La actividad antibacteriana moderada también se ha observado en otros carbenos de plata con sustituyentes *p*-nitrobencilo^[25,42].



Tabla 3. Actividad antibacteriana de **13** y **14**.

Compuestos	Volumen de prueba (μL)	Metal (μg)	Bacterias Gram-positivo		Bacterias Gram-negativo		
			<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	
NHC-Ag (13)	3	1.44	9±0	8±1	9±0	7±0	
	6	2.87	11±1	8±1	9±0	8±1	
	9	4.31	12±0	9±1	11±1	9±1	
	12	5.74	12±0	10±1	12±1	11±1	
AgNO ₃	6	12.19	11±0	8±0	10±0	8±1	
	3	2.10	13±1	10±1	12±1	7±1	
	6	4.21	15±1	12±1	14±1	9±1	
	9	6.31	18±1	13±0	15±1	10±1	
NHC-Au (14)	12	8.41	20±1	14±1	16±1	10±0	
	[Au(SMe ₂)Cl]	6	6.42	10±0	10±1	10±0	10±0
	Estreptomicina (S10)	-	-	17	26	13	16

El monocarbena de oro **14** presentó una actividad menor a la de **13**, a una concentración de 800 μg/mL, lo cual indica que la plata presenta un mayor efecto antibacteriano al contener dos átomos de metal en su estructura. Considerando esto, se realizó la prueba de incrementar al doble la concentración de **14** y analizar su actividad antibacteriana. La solución stock de **14** se preparó a 1600 μg/mL, los resultados obtenidos muestran que **14** presenta buena actividad hacia las bacterias *S. aureus* y *P. aeruginosa* a partir de los 9 μL.

En ambos compuestos **13** y **14**, los mejores resultados se observaron hacia *S. aureus* y *P. aeruginosa* que fue donde mostraron igual o mayor inhibición en comparación con el antibiótico. En la Figura 12 y 13 se muestran las gráficas para ambos NHC **13** y **14**, en las que visualmente se puede identificar las bacterias hacia las que presentan una mejor inhibición. En la sección de Anexos, se encuentran las fotos tomadas a las cajas Petri de los experimentos para cada bacteria.



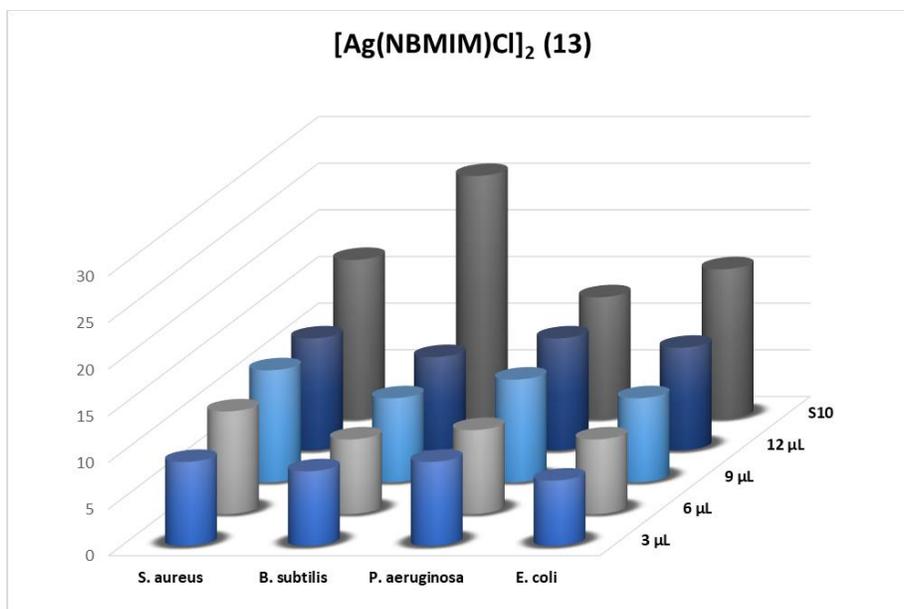


Figura 12. Resultados antibacteriales de 13 en términos de zona de inhibición.

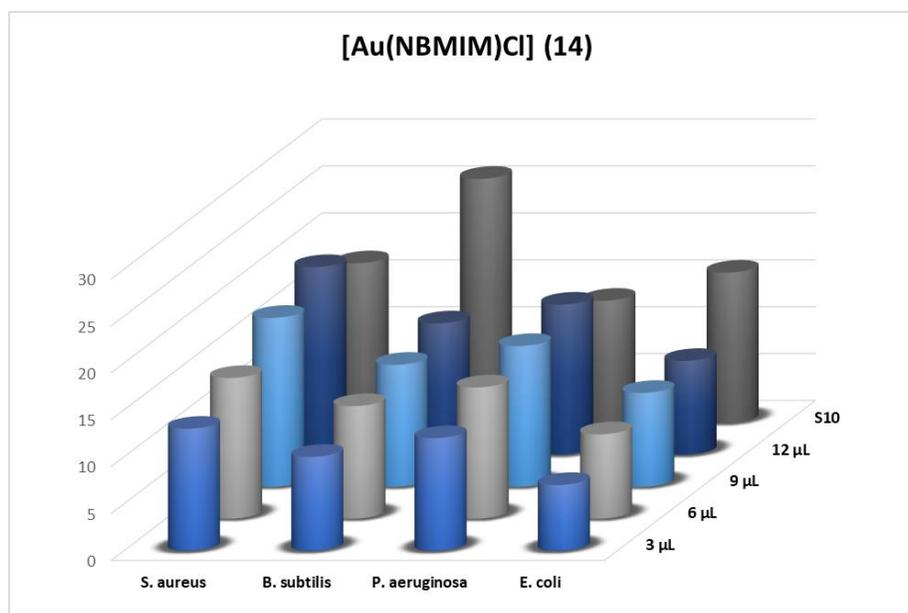
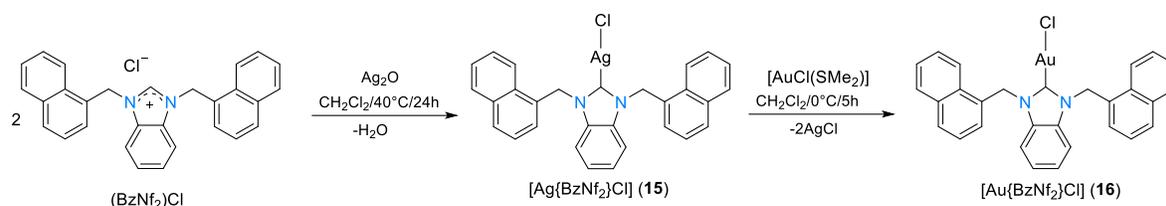


Figura 13. Resultados antibacteriales de 14 en términos de zona de inhibición.

Por otra parte, los carbenos *N*-heterocíclicos de bencimidazolio han sido ampliamente estudiados como agentes antibacterianos, debido a la buena actividad que presentan hacia las bacterias Gram + y Gram -. Por esta razón se utilizaron los compuestos de plata [Ag{BzNf₂}Cl] (15) y oro [Au{BzNf₂}Cl] (16), los cuales se sintetizaron en el grupo de trabajo bajo las condiciones de reacción que se observan en el Esquema 2^[43].



Esquema 2. Síntesis de los NHC **15** y **16**.

Para los carbenos *N*-heterocíclicos **15** y **16** se realizaron pruebas para medir su actividad antibacteriana empleando el método Kirby-Bauer hacia bacterias Gram positivo: *S. aureus* y *B. subtilis*, y Gram negativo: *E. coli* y *P. aeruginosa*. En la Tabla 4 se observan los resultados.

La actividad antibacteriana de **15** y **16** se midió con respecto al halo de inhibición que se obtuvo para cada concentración utilizada (3, 6, 9, y 12 μL). Las soluciones stock de **15** y **16** se prepararon a una concentración de 800 μg/mL. En los datos se puede observar que **15** mostró buena actividad hacia las bacterias. Principalmente con *S. aureus* que a partir de los 3 μL muestra un halo de inhibición igual al del antibiótico de referencia, observando que conforme se aumenta el volumen también es mayor el diámetro de inhibición. El carbeno **16** hacia *S. aureus* en los 12 μL presenta una inhibición de 9mm, siendo un valor menor al observado en el antibiótico.

Tabla 4. Actividad antibacteriana de los NHC **15** y **16**.

Compuestos	Volumen de prueba (μL)	Metal (μg)	Bacterias Gram-positivo		Bacterias Gram-negativo	
			<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
NHC-Ag (15)	3	0.48	18±1	10±1	10±1	9±1
	6	0.96	20±1	11±1	14±0	13±0
	9	1.43	24±1	14±1	16±0	14±0
	12	1.91	24±1	18±0	20±0	18±0
AgNO ₃	6	12.19	10±1	9±1	9±1	9±1
NHC-Au (16)	3	0.75	6±0	6±0	6±0	6±0
	6	1.50	6±0	6±0	6±0	6±0
	9	2.25	6±0	6±0	6±0	6±0
	12	3.00	9±1	6±0	6±0	6±1
[Au(SMe ₂)Cl]	6	6.42	10±0	10±1	9±0	10±0
Estreptomina (S10)	-	-	18	20	17	20

En la Figura 14 y 15 se muestran las gráficas para ambos carbenos **15** y **16**, en las que visualmente se puede identificar las bacterias sobre las que los NHC presentan una mayor inhibición. En la sección de Anexos, se encuentran las fotos tomadas a las cajas Petri de los experimentos para cada bacteria.

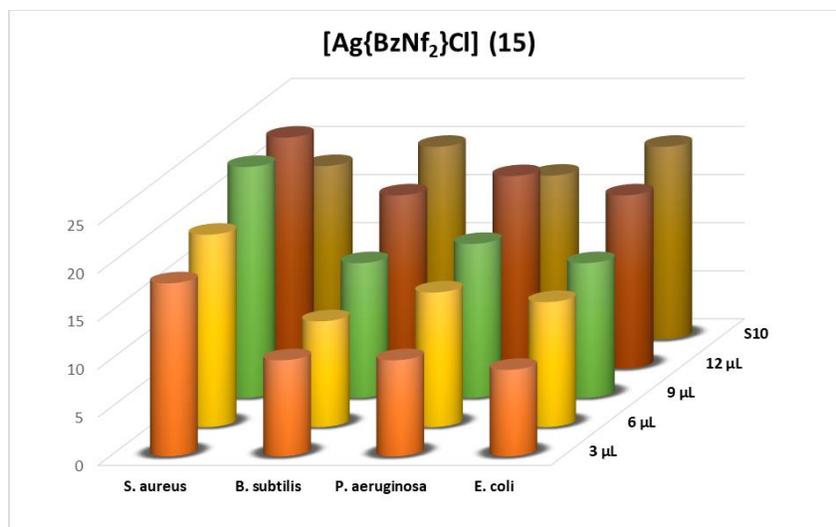


Figura 14. Resultados antibacteriales de 15 en términos de zona de inhibición.

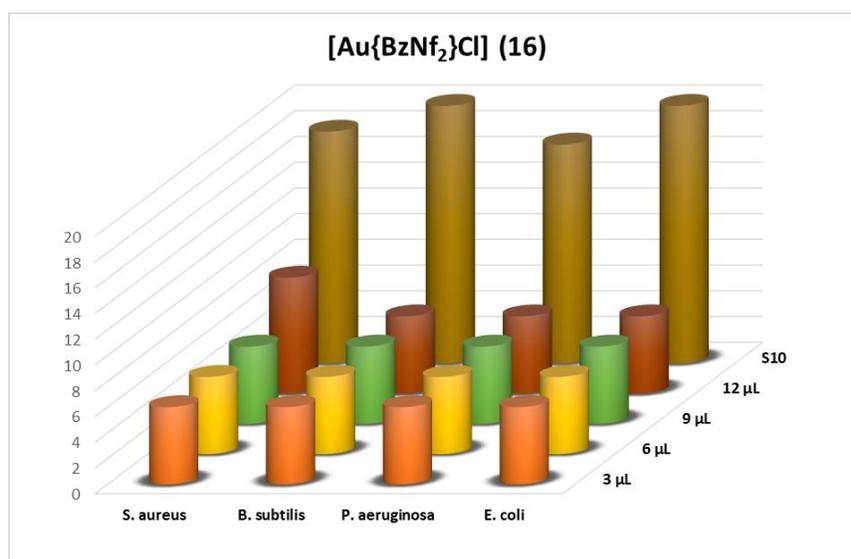


Figura 15. Resultados antibacteriales de 16 en términos de zona de inhibición.

Por otro lado, se evaluó la actividad antibacteriana de los compuestos 9 y 10 (Figura 16), empleando el método Kirby-Bauer hacia bacterias Gram positivo: *S. aureus*, *B. subtilis* y *E. faecalis* y Gram negativo: *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. typhi*. En la Tabla 5 se observan los resultados obtenidos. Para estos compuestos se agregó el estudio dos bacterias *E. faecalis* y *S. typhi*, debido a que en estudios recientes realizados por el grupo de trabajo^[28] se observaron buenos resultados de compuestos NHC-Metal hacia estas bacterias.

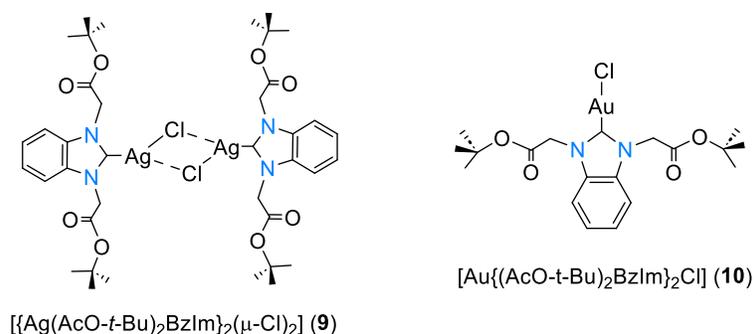


Figura 16. Carbenos N-heterocíclicos 9 y 10.

La actividad antibacteriana de 9 y 10 se midió con respecto al halo de inhibición que se obtuvo para cada concentración utilizada (3, 6, 9 y 12 μL. Las soluciones stock de 9 y 10 se prepararon a una concentración de 800 μg/mL. En los datos de la Tabla 5 se puede observar que el carbeno 9 mostró una moderada actividad hacia todas las bacterias. Para el caso de *E. fecalis* se puede observar que muestra un halo de inhibición mayor al del antibiótico a partir de los 9 μL y para *S. typhi* a partir de los 3 μL, observando que conforme incrementa el volumen también incrementa el diámetro de inhibición. El carbeno 10 mostró buena actividad hacia *S. aureus* a partir de los 9 μL con un halo de inhibición igual al del antibiótico, mientras que para *E. fecalis* y *S. typhi* a partir de los 3 μL iguala el halo de inhibición del antibiótico.

Tabla 5. Actividad antibacteriana de los NHC 9 y 10.

Compuesto	Volumen de prueba (μL)	Metal (μg)	Bacterias Gram-positivo			Bacterias Gram-negativo		
			<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. fecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. typhi</i>
NHC-Ag (9)	3	1.06	8±0	7±0	9±0	7±1	8±1	12±1
	6	2.11	10±0	9±0	10±0	10±0	9±0	14±1
	9	3.17	12±0	10±0	14±0	11±1	10±0	14±0
	12	4.23	14±0	12±0	14±1	12±0	10±0	14±1
AgNO ₃	6	12.19	10±0	10±0	10±1	10±0	10±0	10±0
NHC-Au (10)	3	0.82	14±0	6±0	14±0	6±1	6±0	14±0
	6	1.63	16±0	6±0	16±0	6±1	6±0	14±0
	9	2.45	18±1	8±1	16±0	7±0	6±0	14±0
	12	3.27	21±0	10±0	16±0	8±0	6±0	14±0
[Au(SMe ₂)Cl]	6	3.21	9±0	9±0	10±1	9±1	9±1	9±1
Estreptomicina	-	-	18	18	10	17	18	10

En la Figura 17 y 18 se muestran las gráficas para ambos carbenos 9 y 10, en las que visualmente se puede identificar las bacterias sobre las que los NHC presentan una mejor inhibición.

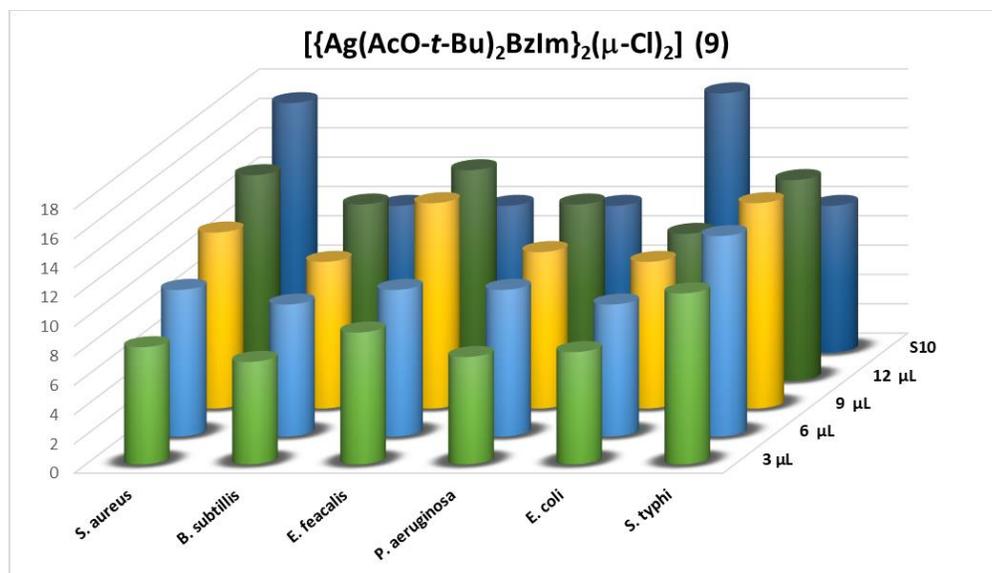


Figura 17. Resultados antibacteriales de 9 en términos de zona de inhibición.

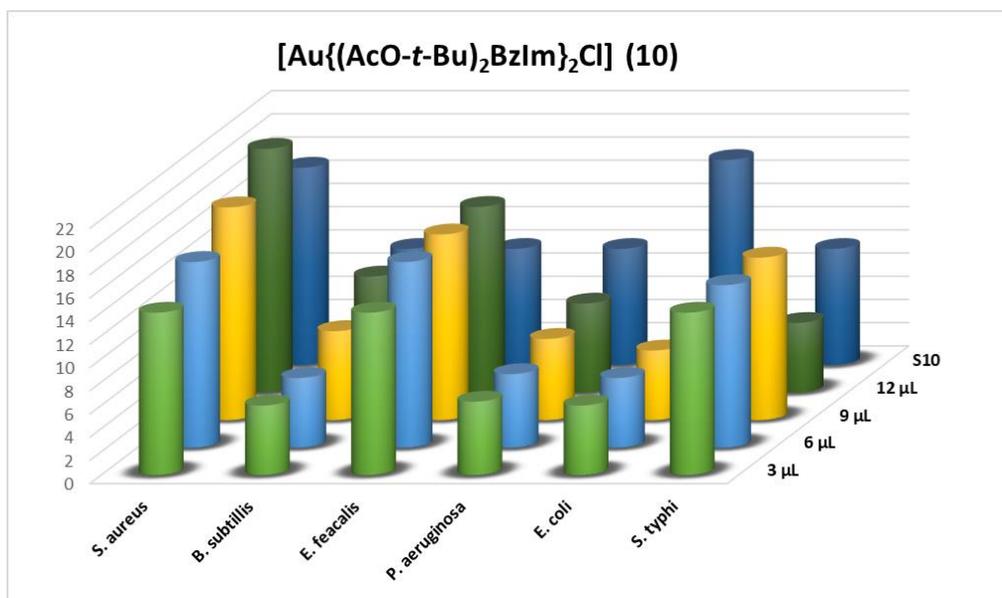


Figura 18. Resultados antibacteriales de 10 en términos de zona de inhibición.

El estudio de la actividad antibacteriana del carbeno **11**, no se realizó debido a que en solución el compuesto se transforma en **10**, como ya se discutió en el Capítulo II, por lo cual, el análisis biológico usando este compuesto no daría resultados confiables.

III.4.2. Método de concentración mínima inhibitoria: MIC

Para este método se ocuparon 100 µL de cada cultivo bacteriológico, el cual se colocó sobre caldo nutritivo Müller-Hinton dispuesto en tubos de ensayo y se adicionaron 100 µL de los compuestos **9** y **10** (Figura 15). Se colocaron 100 µL de antibiótico (estreptomicina).

Adicional se prepararon soluciones de 800 $\mu\text{g/mL}$ de AgNO_3 y $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$ como muestras de referencia estándar para poder comparar la inhibición del metal. Los tubos fueron incubados por 24h a 37°C. La evaluación de resultados consiste en analizar visualmente si las soluciones se observan turbias o transparentes, es decir, si la solución se observa transparente significa que el compuesto estudiado ha presentado inhibición antibacteriana y se ha alcanzado o sobrepasado la MIC, mientras que, si se observa turbia indica el crecimiento bacteriano y con la concentración utilizada del compuesto no presenta actividad inhibitoria o todavía no se ha alcanzado la MIC.

En la Tabla 6 se observan los resultados obtenidos. Para el compuesto **9** se realizaron dos experimentos, en el primero se utilizaron soluciones con concentraciones de 200, 400, 600 y 800 $\mu\text{g/mL}$, a partir de la concentración de 400 y 600 $\mu\text{g/mL}$ se observó inhibición, por lo que se realizó el segundo experimento. Para este caso se partió de soluciones con concentraciones de 300, 350, 450, 500, 550, 650 y 700 $\mu\text{g/mL}$, dando como resultado una MIC de 400 $\mu\text{g/mL}$ en *S. aureus*, 600 $\mu\text{g/mL}$ para *E. feacalis*, *P. aeruginosa* y *S. typhi* y de 650 $\mu\text{g/mL}$ para *B. subtilis* y *E. coli*.

Tabla 6. Concentración mínima inhibitoria de los NHC **9** y **10**.

Bacterias	Plata $\mu\text{g/mL}$	Metal (M) μg	Oro $\mu\text{g/mL}$	Metal (M) μg	Estreptomicina ¹ $\mu\text{g/mL}$	AgNO_3 $\mu\text{g/mL}$	$[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$ $\mu\text{g/mL}$	
Gram positivo	<i>S. aureus</i>	400	8	450	9	64	800	800
	<i>B. subtilis</i>	650	13	550	11	64	800	800
	<i>E. feacalis</i>	600	12	450	9	64	800	800
Gram negativo	<i>P. aeruginosa</i>	600	12	800	16	64	800	800
	<i>E. coli</i>	650	13	800	16	64	800	800
	<i>S. typhi</i>	600	12	450	9	64	800	800

*Todas las soluciones se prepararon en DMSO. ¹Centers for Disease Control and Prevention (NARMS)

Para el carbeno **10** se realizaron dos experimentos, en el primero se utilizaron soluciones con concentraciones de 200, 400, 600 y 800 $\mu\text{g/mL}$ en el que se observó inhibición a partir de 400 $\mu\text{g/mL}$, por lo que se realizó el segundo experimento. Para este caso se utilizaron soluciones con concentraciones de 450, 500, 550, 650 y 700 $\mu\text{g/mL}$, dando como resultado un MIC de 450 $\mu\text{g/mL}$ en *S. aureus*, *E. feacalis* y *S. typhi*, de 550 $\mu\text{g/mL}$ para *B. subtilis* y de 800 $\mu\text{g/mL}$ para *P. aeruginosa* y *E. coli*.

El método de concentración mínima inhibitoria (MIC), es un método visual que nos permite observar la concentración más baja a la que un compuesto inhibe el crecimiento bacteriológico. Mientras que, el método kirby-Bauer nos permite medir los diámetros de inhibición de los compuestos a una concentración conocida (800 $\mu\text{g/mL}$). Ambos métodos

nos aportan información complementaria, que ayuda a entender el comportamiento de los compuestos analizados en las bacterias de interés.

Para el compuesto **9** se puede ver en el método MIC que presenta inhibición a partir de los 400 a 650 $\mu\text{g/mL}$, mientras que en Kirby-Bauer presenta diámetros de inhibición moderados de 14-12 mm. Esto es posible debido a que las concentraciones mínimas de inhibición de las bacterias se encuentran por debajo de los 800 $\mu\text{g/mL}$.

Para el compuesto **10** se puede ver en el método MIC que presenta inhibición a partir de los 450 $\mu\text{g/mL}$ para *S. aureus*, *E. fecalis*, y *S. typhi*, y de los 550 $\mu\text{g/mL}$ para *B. subtilis*; mientras que en Kirby-Bauer presenta diámetros de inhibición moderados de 16-10 mm. Esto es posible ya que las concentraciones mínimas de inhibición de las bacterias se encuentran por debajo de los 800 $\mu\text{g/mL}$. Por otra parte, para el caso de *P. aeruginosa* y *E. coli*, en MIC ambas bacterias comienzan a presentar inhibición a partir de los 800 $\mu\text{g/mL}$, por esta razón no es posible observar buenos diámetros de inhibición en el método Kirby-Bauer.

Los carbenos *N*-heterocíclicos derivados de sales de azolio unidos a metales de transición recientemente han tenido un gran auge en aplicaciones biológicas. Derivado de las propiedades antibacterianas que han demostrado, las cuales se han visto favorecidas por la presencia de metales como Ag y Au en la estructura, ya que estos metales han demostrado presentar mejores características antimicrobianas y anticancerígena^[13,14,44-46]. Sin embargo, es importante resaltar que los ligantes *N,N'*-sustituidos también juegan un papel importante, ya que favorecen la estabilidad y mejoran las propiedades físicas y químicas de los compuestos. En la Tabla 7 y Tabla 8 se muestran algunos de los compuestos reportados tanto en nuestro grupo de trabajo, como en la literatura con actividad antibacteriana.

Tabla 7. Actividad antibacteriana de complejos NHC de Ag y Au con diferentes estructuras, empleando el método Kirby-Bauer.

No.	Compuesto	Característica	Metal (μg)	Bacterias Gram-positivo			Bacterias Gram-negativo		
				<i>S.a.</i>	<i>B.s.</i>	<i>E.f.</i>	<i>P.a.</i>	<i>E.c.</i>	<i>S.t.</i>
a1 ^[47]	[Ag ₂ (Im)Br ₂]	E. metoxibenceno N-metilo	10	13±1	12±1	17±1	14±1	17±1	11±1
a2 ^[47]	[Au ₂ (Im)Br ₂]	E. metoxibenceno N-metilo	10	19±1	20±1	19±1	19±1	20±1	12±1
a3 ^[48]	[Ag(BzIm)Cl]	N-metilacetato N-metilo	-	19±1	14±0	16±0	15±0	13±1	17±1
a4 ^[48]	[Ag(BzIm)Cl]	N-metilpropeno N-metilo	-	12±0	13±1	15±1	14±0	14±0	15±1
a5 ^[48]	[Ag(BzIm)Cl]	N-metil-4-vinilbenceno N-metilo	-	16±0	14±0	16±0	14±0	14±0	16±0
a6 ^[48]	[Au(BzIm)Cl]	N-metilacetato N-metilo	-	24±1	19±1	22±1	20±1	25±1	10±1
a7 ^[48]	[Au(BzIm)Cl]	N-metilpropeno N-metilo	-	24±2	23±1	23±2	21±1	25±1	9±1
a8 ^[48]	[Au(BzIm)Cl]	N-metil-4-vinilbenceno	-	12±1	10±1	10±0	10±1	10±0	10±0



		N-metilo							
a9 ^[49]	[Ag(BzIm) ₂][PF ₆]	N-Bencil N-Hexil	50	20±3	-	-	-	20±1	-
a10 ^[50]	[Ag(BzIm)Cl]	N-4-vinilbencil N-2-etoxietil	10	17.0	-	-	17.0	16.0	-
a11 ^[42]	[Ag(BzIm) ₂][PF ₆]	N- <i>p</i> -nitrobencil N-etilo	-	16±1	9±1	-	16±1	17±1	15±1
a12 ^[24]	[Ag(BzIm) ₂][PF ₆]	N-metilbencil N-2-propil	-	12±0	-	-	-	11±0	-
a13 ^[27]	[Au(BzIm) ₂][PF ₆] ₂	N-propileno N-decil	-	14±1	-	-	-	14±1	-
a14	[Ag(BzIm)Cl] ₂ (9)	N-AcOt-terbutilo	4.23	14±0	12±0	14±1	12±0	10±0	14±1
a15	[Au(BzIm)Cl] (10)	N-AcOt-terbutilo	3.27	21±0	10±0	16±0	8±0	6±0	14±0
a16	AgNO ₃	-	12.19	10±0	10±0	10±1	10±0	10±0	10±0
a17	[Au(SMe ₂)Cl]	-	3.21	9±0	9±0	10±1	9±1	9±1	9±1

ZOI: zona de inhibición (mm), Im=imidazol, BzIm=Bencimidazol

En la Tabla 7 se muestran los resultados observados para carbenos *N*-heterocíclicos con metales como plata y oro. La mayoría de las estructuras empleadas para análisis biológico son compuestos monocarbénicos estabilizados con grupos acetato^[14], seguido de compuestos biscarbénicos estabilizados por iones PF₆⁻, Br⁻, y Cl⁻^[45]. También se ha observado que las bacterias más estudiadas empleando el método Kirby-Bauer son *S. aureus* y *E. coli*. Aunque la mayoría utiliza una concentración de 800 µg/mL, no todos expresan la cantidad de metal utilizada. Todos los compuestos que se observaron presentan estructuras moleculares simétricas o asimétricas únicas, con diferentes grupos funcionales en los átomos de nitrógeno.

Tsyba^[51] sugirió que el objetivo de crear nuevos NHC con metales como Ag y Au con potencial actividad antibacteriana, es la formación de compuestos liposolubles con sustituyentes voluminosos y que sean compuestos estables, que permitan dar estabilidad al metal para favorecer su liberación por tiempo prolongado para garantizar una lipofiliidad suficiente. Ya que esto permitirá el paso del complejo dentro y a través de la membrana celular.

Por esa razón se observa la síntesis, caracterización y el análisis de la actividad antibacteriana de un gran número de NHC metálicos, sin embargo, el hecho de incluir grupos voluminosos en su estructura no significa que la actividad antibacteriana sea mayor, como se observa en los compuestos **a10-a13** de la Tabla 7, los cuales presentan una actividad moderada para las bacterias de interés.

Sin embargo, para el caso de los compuestos **a3** al **a8** (Tabla 7), los NHC con sustituyentes menos voluminosos y presenta una mejor actividad los NHC con sustituyentes *N*-metilacetato vs *N*-metil-4-vinilbenceno, tanto para Ag y Au. Sin embargo, los compuestos de oro **a6** y **a7** fueron los que presentaron mejor actividad frente a la mayoría de las bacterias analizadas.



Observando los datos reportados en la literatura^[13,14] y en nuestro grupo de trabajo^[28,47-48], para que un carbeno *N*-heterocíclico presente buena actividad antibacteriana, debe favorecerse la liberación prolongada de los metales (Ag y Au). Con lo cual se podría pensar, que el punto de interés se encuentra en el carácter electrónico el cual influye en la labilidad del enlace M-C y no tanto en las características estéricas como lo ha descrito Tsyba^[51].

En la Tabla 8 se muestran algunos de los resultados observados para carbenos *N*-heterocíclicos simétricos y asimétricos con metales como plata y oro, se analizó la actividad antibacteriana empleando el método de concentración mínima inhibitoria. Para el análisis antibacteriano, los compuestos se preparan a partir de una concentración inicial de 800 µg/mL y esta va disminuyendo hasta obtener la concentración mínima inhibitoria.

Los compuestos de oro **a18-a20** [Au(BzIm)Cl], son NHC con ambos sustituyentes voluminosos en los átomos de nitrógeno los compuestos **a18** y **a20** presentan inhibición a partir de 12.5 µg/mL para *S. aureus* y *E. fecalis* y mayor a los 200 µg/mL para la *P. aeruginosa* y *E. coli*. Mientras que el compuesto **a19** su inhibición se observa a partir de los 200 µg/mL para *S. aureus* y *E. fecalis* y 800 y 400 µg/mL para *P. aeruginosa* y *E. coli*.

Para el caso de los carbenos simétricos de oro **a21** y **a22** ([Au(Im)₂Cl]), el compuesto con el sustituyente más voluminoso (**a22**) es el que a partir de los 3.12 µg/mL presenta inhibición para la mayoría de las bacterias excepto para *E. coli*, mientras que el compuesto **a21** presenta la mejor inhibición para *S. aureus* a partir de los 3.12 µg/mL.

Tabla 8. Actividad antibacteriana de complejos NHC de Ag y Au con diferentes estructuras, empleando el método de concentración mínima inhibitoria.

No.	Compuesto	Característica	Metal (µg)	Bacterias Gram-positivo			Bacterias Gram-negativo		
				<i>S.a.</i>	<i>B.s.</i>	<i>E.f.</i>	<i>P.a.</i>	<i>E.c.</i>	<i>S.t.</i>
a18 ^[34]	[Au(BzIm)Cl]	N-3,4,5-trimetoxibencil	-	12.5	-	12.5	400	400	-
a19 ^[34]	[Au(BzIm)Cl]	N-2,3,4,5,6-pentametilbencil	-	200	-	200	800	400	-
a20 ^[34]	[Au(BzIm)Cl]	N-3,4,5-trimetoxibencil N-3- <i>terc</i> -butilbencil	-	12.5	-	12.5	400	200	-
a21 ^[16]	[Au(Im) ₂ Cl]	N-Mes	-	3.12	-	800	1600	800	-
a22 ^[16]	[Au(Im) ₂ Cl]	N-CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃	-	3.12	-	3.12	3.12	1600	-
a23 ^[42]	[Ag(BzIm) ₂ PF ₆]	N- <i>p</i> -nitrobutil N-butyl	-	32	128	-	64	32	128
a24 ^[49]	[Ag(BzIm) ₂ PF ₆]	N-bencil N-hexil	-	12.5	-	-	-	50	-
a25 ^[29]	[Ag(BzIm)Br]	N-2-netoximetil N-3,5-di- <i>terc</i> -butilbencil	-	50	-	50	100	100	-
a26 ^[52]	[Ag(BzIm) ₂][PF ₆]	N-oxobutil N-bencil	-	31.25	-	-	-	31.25	-
a27 ^[53]	[Ag(BzIm)Cl]	N-2,4,6-trimetilbencil N-metoxietil	-	50	-	50	50	25	-
a28 ^[54]	[Ag(BzIm)Cl]	N-naftaleno-metil N-bencil	-	6.25	-	12.5	200	200	-
a29 ^[55]	[Ag(BzIm)Cl]	N-butyl	-	50	-	50	50	50	-



		N-metilbencil							
a30 ^[56]	[Au(BzIm)] ₂ [PF ₆] ₂	N-propileno N-decil	-	6.25	-	6.25	25	25	-
a31	[Ag(BzIm)Cl] ₂ (9)	N-AcOt- <i>terc</i> -butilo	-	400	650	600	600	650	600
a32	[Au(BzIm)Cl] (10)	N-AcOt- <i>terc</i> -butilo	-	450	550	450	800	800	450
a16	AgNO ₃	-	-	800	800	800	800	800	800
a17	[Au(SMe ₂)Cl]	-	-	800	800	800	800	800	800

MIC: concentración mínima inhibitoria (mg/mL), Im=imidazol, BzIm=Bencimidazol

Para los demás compuestos (**a23-a30**) se puede observar que su concentración de inhibición es a partir de los 12.5 µg/mL.

Comparando estos datos con los datos obtenidos para los compuestos **9** y **10** sintetizados en el Capítulo II, la MIC para las bacterias estudiadas es a partir de los 400 µg/mL. Aunque no es el mejor valor hasta ahora reportado para el caso de NHC de imidazolio y bencimidazolio, presentan resultados interesantes para continuar con su estudio.

III.5. CONCLUSIONES

Se evaluó la actividad antibacteriana empleando el método Kirby-Bauer para los compuestos **13** y **14**, ambos exhiben una moderada actividad frente a las bacterias evaluadas.

El compuesto **13** tuvo buena actividad contra *S. aureus* y *P. aeruginosa* a partir de los 9 μL (4.31 μg de Ag), mientras que el compuesto **14** mostró mejor actividad frente a *S. aureus* y *P. aeruginosa* a partir de los 12 μL (8.41 μg de Ag).

Se evaluó la actividad antibacteriana empleando el método Kirby-Bauer para los compuestos **15** y **16**, mostrando que el compuesto **15** presenta una buena actividad antibacteriana contra todas las cepas bacteriana utilizadas.

El compuesto **15** tuvo una alta eficiencia frente a *S. aureus* y *P. aeruginosa* a partir de los 9 y 12 μL (1.43 y 1.91 μg de Ag respectivamente), su inhibición es mayor a la observada por el antibiótico, mientras que el compuesto **16** no presenta una actividad importante frente a las bacterias empleadas.

Se evaluó la actividad antibacteriana empleando el método Kirby-Bauer para los compuestos **9** y **10**, ambos exhiben una moderada actividad frente a las bacterias evaluadas.

El compuesto **9** tuvo una alta eficiencia frente a *E. feacalis* y *S. typhi* a partir de los 9 y 3 μL (3.17 y 1.06 μg de Ag respectivamente), en donde su inhibición es mayor a la observada por el antibiótico.

El compuesto **10** tuvo una alta eficiencia frente a *S. aureus* a partir de los 12 μL (3.27 μg de Au) y frente a *E. feacalis* y *S. typhi* a partir de los 3 μL (0.82 μg de Au), también su inhibición es mayor a la observada por el antibiótico.

Se evaluó la actividad antibacteriana empleando el método MIC para los compuestos **9** y **10**, ambos exhiben una inhibición moderada frente a las bacterias evaluadas.

En el método MIC se observó que el compuesto **10** presenta mejor inhibición frente a *S. aureus*, *E. feacalis* y *S. typhi* a partir de los 450 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (9 μg de Au), mientras que el compuesto **9** presenta mejor inhibición para *S. aureus* a partir de los 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (8 μg de Ag).

III.6. METODOLOGÍA

Para este método se utilizaron cepas bacterianas certificadas (*Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Bacillus subtilis* CDBB-1009, *Enterococcus faecalis* CDBB-B-1086, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-10145, *Escherichia coli* CDBB-B-1010 y *Salmonella typhi* ATCC-14028), las cuales se cultivaron individualmente a partir de una sola unidad formadora de colonias por mililitro (UFC) bajo condiciones estériles en agar nutritivo (BD Bioxon, México) durante la noche a 37°C. Se seleccionó una sola UFC, la cual se suspendió en caldo nutritivo (Müller-Hinton) dentro de un tubo para centrifuga y se incubó a 37°C por 24h. Cada tubo fue centrifugado por 10 min a 3000 rpm y resuspendido en agua destilada. Para cada bacteria se ajustó la turbidez con el estándar de 0.5 McFarland, equivalente a una concentración de 10⁸ UFC/mL.

III.6.3.1. Método de difusión de disco: Kirby-Bauer^[27,57]

Sobre agar Müller-Hinton (BD, BBL, Francia) colocado en cajas de Petri, se sembraron 100 µL de cada bacteria. Posteriormente se colocan siete discos de papel Whatman (6 mm de diámetro) uniformemente separados en cada placa, Figura 19. Las soluciones stock para los compuestos **9**, **10**, **13**, **15** y **16** se prepararon a 800 µg/mL y para **14** se preparó a 1600 µg/mL en DMSO. En cada caja se colocaron 3.0, 6.0, 9.0 y 12.0 µL de las soluciones stock, se utilizó DMSO como blanco y el antibiótico S10 (estreptomomicina, Becton-Dikinson). Se utilizaron soluciones de AgNO₃ y [Au(SMe₂)Cl] como referencias estándar para analizar la actividad del metal a partir de otras fuentes de Ag y Au. Las cajas se incubaron a 37°C durante 48h. El diámetro de la zona de inhibición se midió en milímetros. Todos los experimentos se realizaron por triplicado, reportando el promedio de los datos.

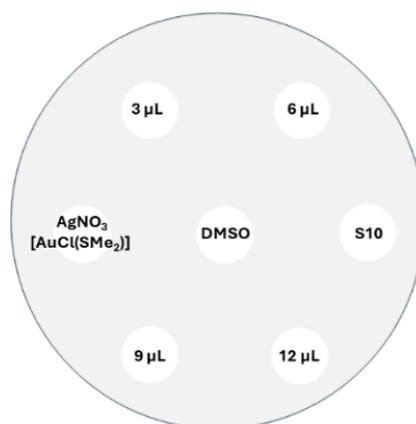


Figura 19. Distribución de los discos sobre el agar.

III.6.3.2. Método de concentración mínima inhibitoria (MIC)^[58]

Sobre un tubo con caldo Müller-Hinton (BD, BBL, Francia) se sembraron 100 µL de cada bacteria. Las soluciones stock para los compuestos **9** y **10** se prepararon a 800, 750, 700,

650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150 y 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en DMSO. En cada tubo se colocaron 100 μL de las soluciones stock. El antibiótico estreptomina (Becton-Dickinson) se preparó con una concentración de 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y se agregaron 100 μL . Los tubos se incubaron a 37°C durante 24h. Todos los experimentos se realizaron por triplicado. Los resultados se observan a simple vista, con respecto a la turbidez presente en el caldo, tomando como inhibición del crecimiento bacteriano la concentración que no presentó turbidez.

III.7. REFERENCIAS

- [1] Gaba M., Mohan C., *Med. Chem. Res.*, 2016, 25, 173–210.
- [2] Shalini K., Sharma P. K., Kumar N., *Der Chemica Sinica*, 2010, 1, 36-47.
- [3] Riduan S. N., Zhang Y., *Chem. Soc. Rev.*, 2013.
- [4] Gravel J., Schmitzer A. R., *J. Name.*, 2013, 00, 1-3.
- [5] Boiani M., González M., *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2005, 5, 409-424.
- [6] Demberelemnba D., Kim K.-S., Choi S., Park S.-Y., Lee H., Kim C.-J., Yoo I.-D., *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12, 853–857.
- [7] Pernak J., Sobaszekiewicz K., Mirska H., *Green Chem.*, 2003, 5, 52–56.
- [8] Elie C. R., David G., Schmitzer A. R., *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 2358-2366.
- [9] Vidal M., Elie C.-R., Campbell S., Claing A., Schmitzer A. R., *Med. Chem. Commun.*, 2014, 5, 436-440.
- [10] Gravel J., Elie C. R., Khayat M., Schmitzer A., *Med. Chem. Commun.*, 2016, 7, 1128-1131.
- [11] Zunita M., Batara B., *Case Stud. Chem. Environ. Eng.*, 2023, 7, 100341-100354.
- [12] Hindi K. M., Panzner M. J., Tessier C. A., Cannon C. L., Youngs W. J., *Chem. Rev.* 2009, 109, 3859–3884.
- [13] Ronga L., Varcamonti M., Tesauro D., *Molecules*, 2023, 28, 4435-4465.
- [14] Budagumpi S., Haque R. A., Endud S., Rehman G. U., Salman A. W., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2013, 4367–4388.
- [15] Garrison J. C., Youngs W. J., *Chem. Rev.*, 2005, 105, 3978–4008.
- [16] Özdemir I., Denizci A., Öztürk T. H., Cetinkaya B., *Appl. Organo. Chem.*, 2004, 18, 318–322.
- [17] Meres L., Albrecht M., *Chem. Soc. Rev.*, 2010, 39, 1903–1912.
- [18] Patil S., Deally A., Gleeson B., Hackenberg F., Müller-Bunz H., Paradisi F., Tacke M., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2011, 637, 386–396.

- [19] Patil S., Dietrich K., Deally A., Gleeson B., Müller-Bunz H., Paradisi F., Tacke M., *Helv. Chim. Acta*, 2010, 93, 2347-2365.
- [20] Patil S., Deally A., Gleeson B., Müller-Bunz H., Paradisi F., Tacke M., *Appl. Organometal. Chem.* 2010, 24, 781–793.
- [21] Patil S., Claffey J., Deally A., Hogan M., Gleeson B., Mendez-Mendez L. M., Müller-Bunz H., Paradisi F., Tacke M., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2010, 1020–1031.
- [22] Patil S., Deally A., Gleeson B., Müller-Bunz H., Paradisi F., Tacke M. *Metallomics*, 2011, 3, 74–88.
- [23] Asekunowo P. O., Haque R. A., Razali M. R., Budagumpi S., *Appl. Organometal. Chem.*, 2015, 29, 126-137.
- [24] Haque R. A., Haziz U. F. M., Abdullah A. A.-A., Shaheeda N., Razali M. R., *Polyhedron*, 2016, 109, 208-217.
- [25] Shahini C. R., Achar G., Budagumpi S., Tacke M., Patil S. A., *Appl. Organometal. Chem.*, 2017, 31, 3819-3834.
- [26] Haziz U. F. M., Haque R. A., Amirul A. A., Razali M. R., *J. Mol. Struct.*, 2021, 1236, 130301-130314.
- [27] Hussaini S. Y., Haque R. A., Haziz U. F. M., Amirul A. A., Razali M. R., *J. Mol. Struct.*, 2021, 1246, 131187-131198.
- [28] Rojo-Gómez, E., Zuno-Cruz, F., Sánchez-Cabrera, G., Carpio-Granillo, M., González-Abrego, D., Coronel-Olivares, C., Alvarado-Rodríguez, J. & Rosales-Hoz, M., *Inorg. Chim. Acta.*, 2023, 555, 121557-121571.
- [29] Kaloglu N., Özdemir I., Günal S., Özdemir I., *Appl. Organometal., Chem.*, 2017,31, e3803-e3813.
- [30] Aher S., Das A., Muskawar P., Osborne J., Bhagat P., *J. Mol. Liq.*, 2017, 231, 396-403.
- [31] Asekunowo P. O., Haque R. A., Razali M. R., Avicor S. W., Wajidi M. F., *J. Med. Chem.*, 2018, 150, 601-615.
- [32] Karaca O.Z., Scalcon V., Meier-Menches S.M., Bonsignore R., Brouwer J.M., Tonolo F., Folda A., Rigobello M.P., Kühn F.E., Casini A., *Inorg. Chem.*, 2017, 56, 14237-14250.
- [33] Schmidt C., Karge B., Misgeld R., Prokop A., Franke R, Brönstrup M., *Chem. Eur. J.*, 2016, 23, 1869-1880.

- [34] Özdemir I., Temelli N., Günal S., Demir S., *Molecules*, 2010, 15, 2203-2210.
- [35] Feng, Q. L.; Wu, J.; Chen, G. Q.; Cui, F. Z.; Kim, T. N.; Kim, J. O., *J. Biomed. Mater. Res.*, 2000, 52, 662–668.
- [36] Fox, C.; Modak, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974, 5, 582–588.
- [37] Hamad A., Khashan K. S., Hadi A., *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 2020, 30, 4811-4828.
- [38] García-Rojas L. M., Huerta-Aguilar C. A., Tecuapa-Flores E. D., Huerta-José D. S., Thangarasu P., Sidhu J. S., Singh N., Corea-Téllez M. L., *J. Mol. Liq.*, 2020, 319, 114107-114121.
- [39] Vollmer W., Blanot D., de Pedro M. A., *FEMS Microbiol. Rev.*, 2008, 32(2), 149-167.
- [40] Ivakovic T., Turk H., Hrenovic J., Schauerl Z., Ivankovic M., Ressler A., *J. Hazar. Mater.*, 2023, 458, 131867-131878.
- [41] Caviedes-Téllez M. F., Tesis de licenciatura, “Síntesis de compuestos N,N-imidazólicos y su uso como ligantes en complejos metálicos de Cu(I), Ag(I), Au(I), Pd(I) y como precursores de materiales macromoleculares”, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, 2018.
- [42] Shahini C.R., Achar G., Budagumpi S., Tacke M., Patil S. A., *Inorg. Chem. Acta*, 2017, 466, 432-441.
- [43] Vargas-Islas P., Tesis de licenciatura, “Síntesis, caracterización y actividad antibacteriana de carbenos N-heterocíclicos bencimidazólicos simétricos de Ag(I) y Au(I)”, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, 2023.
- [44] Patil S. A., Hoagland A. P., Patil S. A., Bugarin A., *Future Med. Chem.*, 2015-2020, 12(24), 2239-2275.
- [45] Hussaini S. Y., Haque R. A., Razali M. R., *J. Organomet. Chem.*, 2019, 882, 96-11.
- [46] Isabel S. R., Patil S. A., Bugarin A., *Inorganic. Chem. Acta*, 2024, 563, 121899-121912.
- [47] González-Abrego D. O., Tesis de doctorado, “Síntesis y reactividad de ligantes donadores polidentados y sus complejos metálicos de los grupos 10 y 11”, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, 2021.



- [48] Rojo-Gómez E. G., Tesis de doctorado, “Síntesis de carbenos *N*-heterocíclicos de plata, oro y paladio a partir de sales cuaternarias derivadas de azolio”, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, 2023.
- [49] Asekunowo P. O., Haque R. A., Razali M. R., *Transit. Met. Chem.*, 2015, 40(1), 79–88.
- [50] Gök Y., Akkoc S., Erdogan H., Albayrak S., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2016, 31(6), 1322–1327.
- [51] Tsyba I., Bun-kit Mui B., Bau R., Noguchi R., Nomiya K., *Inorg. Chem.*, 2003, 42, 8028–8032.
- [52] Haque R. A., Iqbal M. A., Mohamad F., Razali M.R., *J. Mol. Struct.*, 2018, 1155, 362–370.
- [53] Özdemir I., Demir S., Günal S., Özdemir I., Arıcı C., Ülkü D., *Inorg. Chim. Acta.*, 2010, 363(14), 3803–3808.
- [54] Gök Y., Akkoc S., Celikal Ö. Ö., Özdemir I., Günal S., *Arab. J. Chem.*, 2019, 12, 2513-2518.
- [55] Günal S., Kaloglu N., Özdemir I., Demir S., Özdemir I., *Inorg. Chem. Commun.*, 2012, 21, 142-146.
- [56] Karataş M. O., Günal S., Mansur A., Alici B., Çetinkaya E., *Heterocycl. Commun.*, 2016, 22(6), 357–361.
- [57] Carpio-Granillo M., Zuno-Cruz F. J., Sánchez-Cabrera G., Rojo-Gómez E. G., González-Ábrego D. O., Coronel-Olivares C., Caviedes M. F., Andrade-López N., Rosales-Hoz M. J., Leyva M. A., *Polyhedron*, 2022, 217, 115726-115736.
- [58] Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard Seventh Edition, CLSI Document M7-A7, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2003.

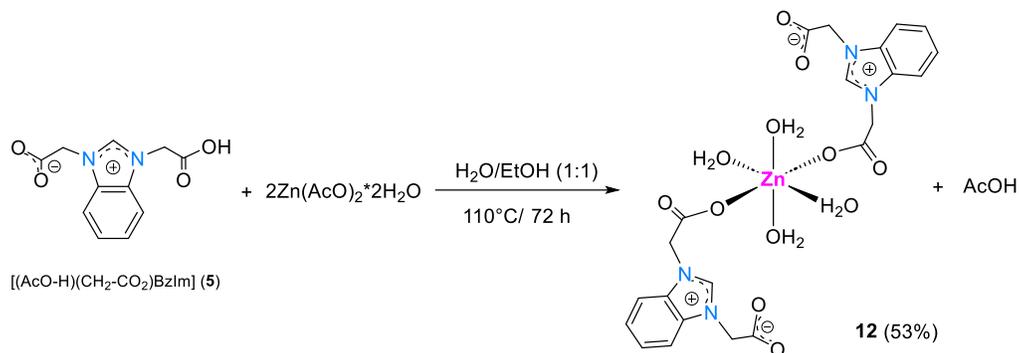


A. APÉNDICE

A.1. Síntesis del compuesto tetraaquabis(1,3-benzimidazol-3-ilo-1,3-diacetato)zinc(I)



La síntesis del compuesto metálico de zinc $[\text{Zn}\{(\text{CH}_2\text{-CO}_2)\text{BzIm}\}_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ (**12**), se llevó a cabo mediante una reacción solvo-térmica, entre el compuesto zwitteriónico **5** y $\text{Zn}(\text{AcO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, en una estequiometría 1:2 en una mezcla de 2 mL de $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (1:1) a 110°C por 72 h; se obtuvo un sólido cristalino incoloro correspondiente al compuesto zwitteriónico **12**, ver Esquema 1. El compuesto **12** se caracterizó por espectroscopía de infrarrojo y de estado sólido, fue posible obtener cristales incoloros adecuados para su análisis por difracción de rayos X de monocristal, cuya estructura ya ha sido reportada previamente^[1]. No fue posible realizar su caracterización en solución mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, debido a la baja solubilidad en disolventes como cloroformo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, etc.



Esquema 1. Síntesis del compuesto zwitteriónico **12**.

Shen^[1] propuso la síntesis del compuesto **12**, a partir de $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y el ligante 1,3-benzimidazol-1,3-diacetato con NaOH en agua, la mezcla de reacción se colocó en un contenedor de acero revestido de teflón a 110°C por una semana. Filtraron la solución y obtuvieron cristales incoloros. El compuesto fue caracterizado por difracción de rayos X, en donde se encontró una molécula de agua de cristalización $[\text{Zn}(\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Lian y colaboradores^[2] plantearon la síntesis de un compuesto de zinc análogo pero metilado en la posición dos del anillo de benzimidazol, el compuesto tiene una estructura similar a **12**. Se obtuvo a partir de $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y el ligante 1,3-benzimidazol-1,3-diacetato y se ajustó el pH a 7 con amoníaco, la solución se colocó en un contenedor de acero revestido de teflón a 150°C por tres días, de donde se obtuvieron cristales incoloros, cuyo estudio por difracción de rayos X de monocristal determinó que el compuesto de fórmula $[\text{Zn}(\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ tiene cuatro moléculas de agua de cristalización.



A.2. Caracterización por espectroscopía de IR de **12**

El espectro de IR del compuesto **12** se obtuvo en KBr. En el espectro es posible observar una banda de estiramiento en 3166 cm^{-1} para C-H del anillo aromático. En 1612 cm^{-1} se observa la banda de estiramiento característica del grupo C=O, pero también se observa una banda de estiramiento en 1389 cm^{-1} la cual se atribuye a la vibración $\text{O}=\text{C}=\text{O}^-$ y se asocia con la deslocalización de la carga, característica en un compuesto zwitteriónico. En 1488 cm^{-1} , se encuentra la banda característica del anillo de bencimidazol. En la Tabla 1. se muestran las frecuencias de vibración características del compuesto **12**.

Tabla 1. Bandas de vibración ν (cm^{-1}) representativas de **12**.

Compuesto	ν (cm^{-1})
12	3315 (s, st, COO-H), 3166 (s, st, C-H _{ar}), 3105-3014 (s, st _{as} , CH ₂), 2932 (s, st _{sy} , CH ₂), 1618 (s, st, C=O), 1564 (s, st, C=C, C=N), 1488 (m, st, C=C _{Bz}), 1452-1418 (m, δ , CH ₂), 1389 (s, st _{sy} , COO ⁻), 1304 (m, st C-N), 1274 (m, st, C-O-C _{antisym}), 1191 (m, st, N-C=N ⁺), 1036 (m, st, C-O-C _{sym}), 985 (m, δ , CH ₂), 758 (m, st γ , C=C _{ar}).

A.3. Análisis estructural de **12**

Del compuesto **12**, se obtuvieron cristales adecuado para su estudio en estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal. El compuesto se obtiene en estado cristalino, por lo que los cristales se obtuvieron al finalizar el tiempo de reacción en una mezcla 1:1 H₂O/EtOH. Los cristales presentan un sistema cristalino triclinico en el grupo espacial P-1. En la Figura 1, se muestra la estructura ORTEP del compuesto, se observa que la unidad asimétrica consta de una molécula donde el átomo de Zn presenta una geometría octaédrica con dos ligantes **5** en posición trans y con cuatro moléculas de H₂O unidas al metal.

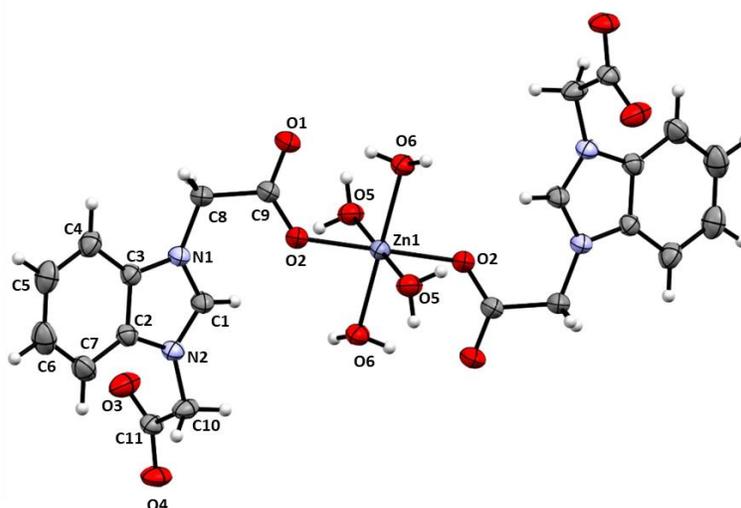


Figura 1. Estructura molecular ORTEP de **12**, con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 30%.



Los datos de DRX de **12** fueron colectados en un difractorómetro Bruker D8 Venture utilizando radiación $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0,71073 \text{ \AA}$). La recopilación de datos, la determinación de la celda unitaria y la integración de marcos para este compuesto se llevaron a cabo utilizando el software Bruker APEX3^[3,4]. Se aplicó un método de corrección de absorción semiempírico (SADABS)^[5]. La estructura se resolvió mediante métodos directos, se completó mediante la subsiguiente síntesis de diferencias de Fourier y se refinó mediante mínimos cuadrados de matriz completa en procedimientos F2 utilizando el paquete SHELX-2014-7^[6]. Se utilizaron programas cristalográficos bajo la suite WINGX^[7].

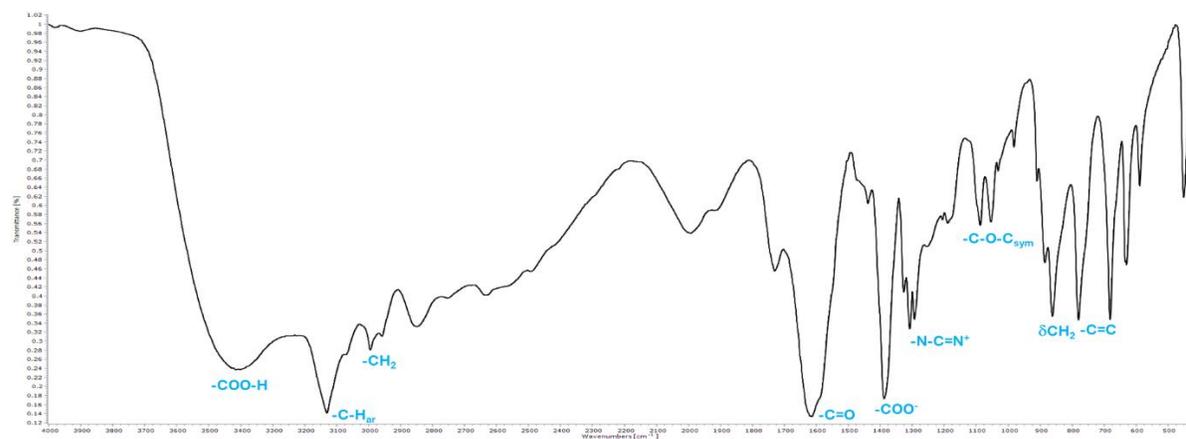
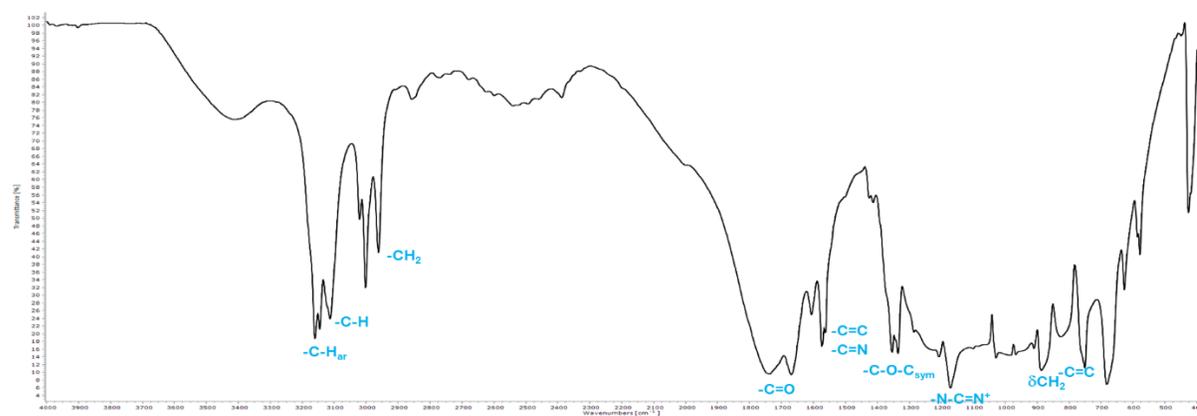
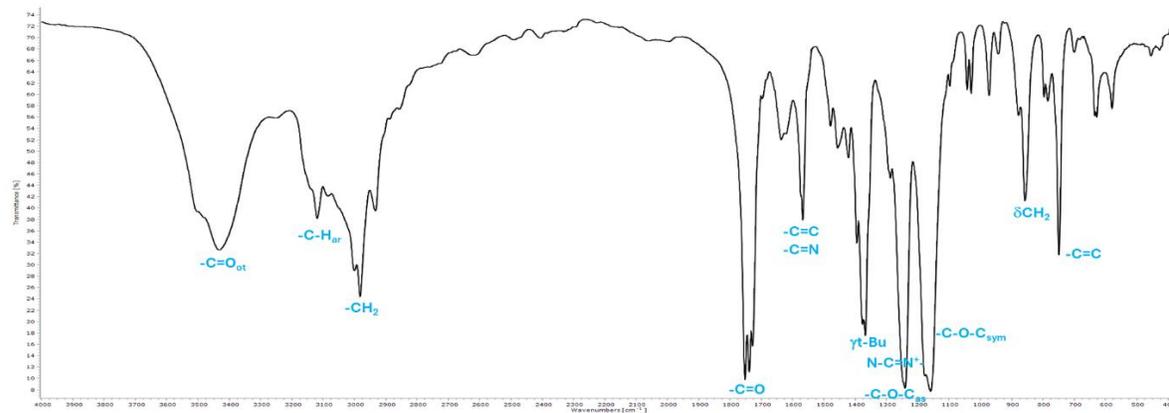
A.4. Referencias

- [1] Shen Y., Qiu D., Z. Kristallogr. NCS, 2012, 227, 121-122.
- [2] Lian H.-C., Ni Q.-L., Jiang X.-F., Cen Z.-M., Lin J.-H., Acta Cryst. 2009, E65, m1091.
- [3] Bruker; APEX3 (Version 2016.1), 2015, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [4] Bruker; SAINT (version 8.27B), 2015, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [5] Bruker; SADABS (version 2012/1), 2015, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [6] G.M. Sheldrick, Acta Crystallogr., 2008, A 64, 112.
- [7] L.J. Farrugia, J. Appl. Cryst., 1999, 32, 837.



B. ANEXOS

B.1. Espectros de IR de 1-11

Figura 1. Espectro de IR (KBr, $\nu=\text{cm}^{-1}$) de 1.Figura 2. Espectro de IR (KBr, $\nu=\text{cm}^{-1}$) de 2.Figura 3. Espectro de IR (KBr, $\nu=\text{cm}^{-1}$) de 3.

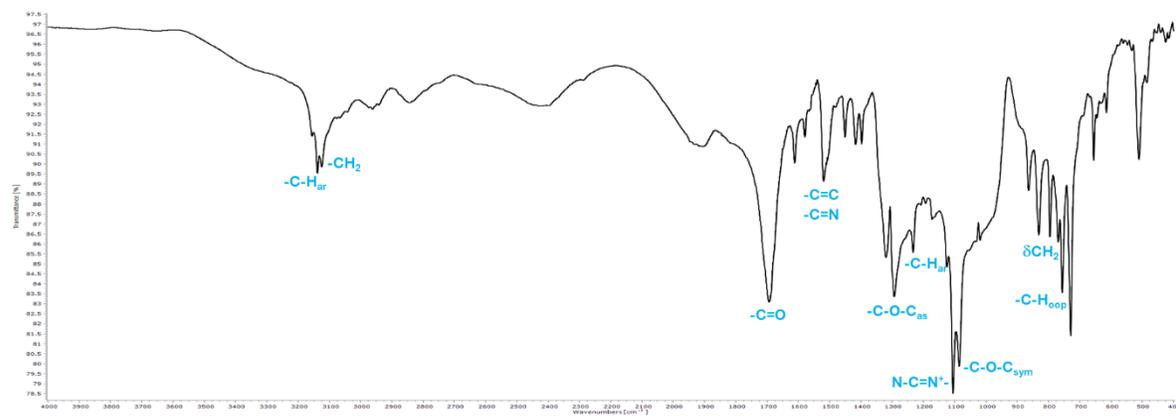


Figura 4. Espectro de IR (KBr, $\nu=\text{cm}^{-1}$) de 4.

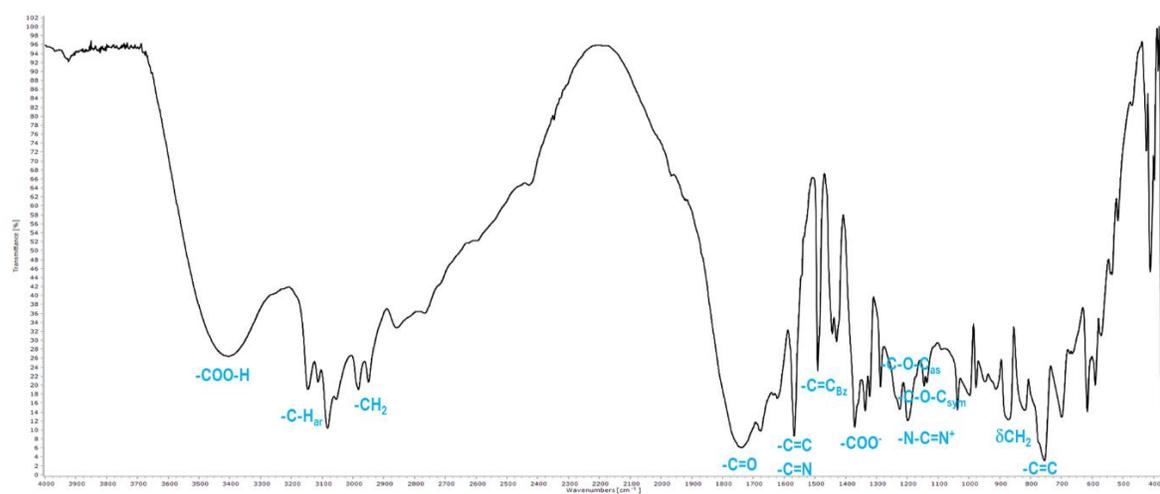


Figura 5. Espectro de IR (KBr, $\nu=\text{cm}^{-1}$) de 5.

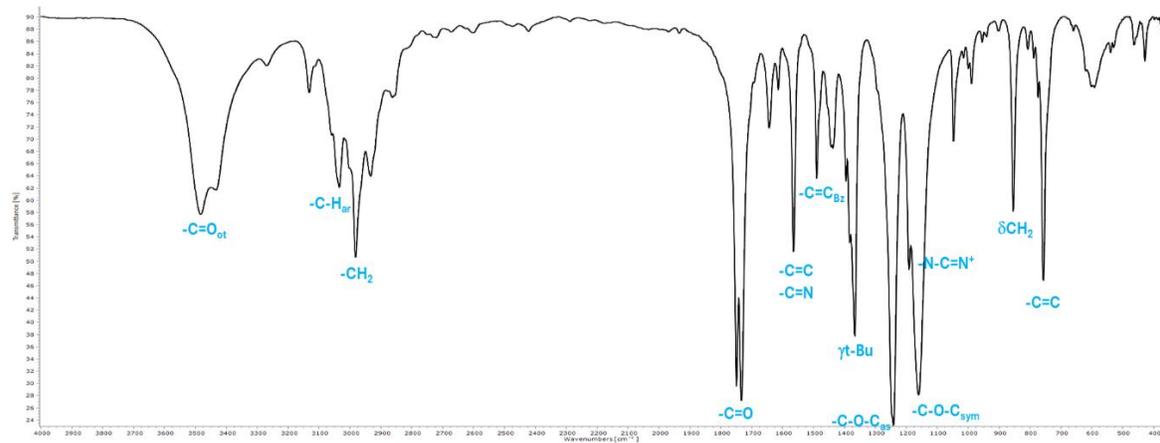


Figura 6. Espectro de IR (KBr, $\nu=\text{cm}^{-1}$) de 6.



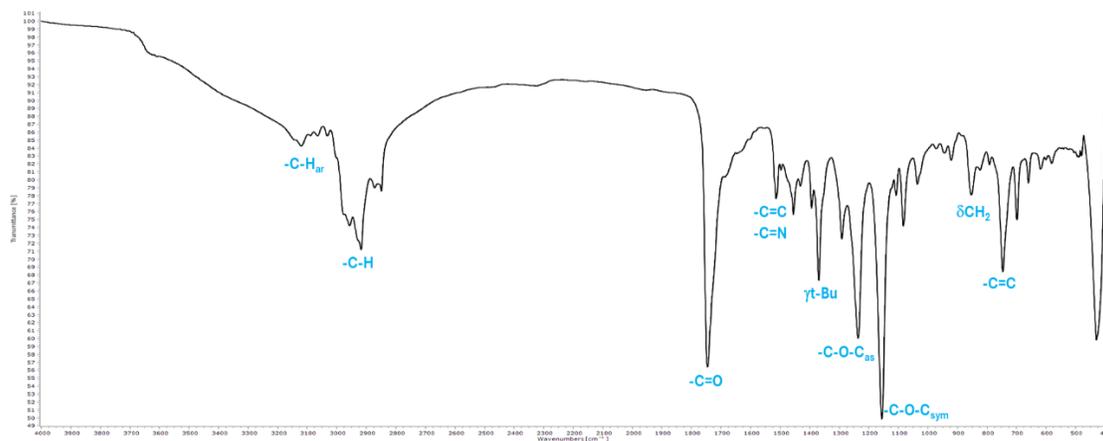


Figura 7. Espectro de IR (CsI, ν =cm⁻¹) de 7.

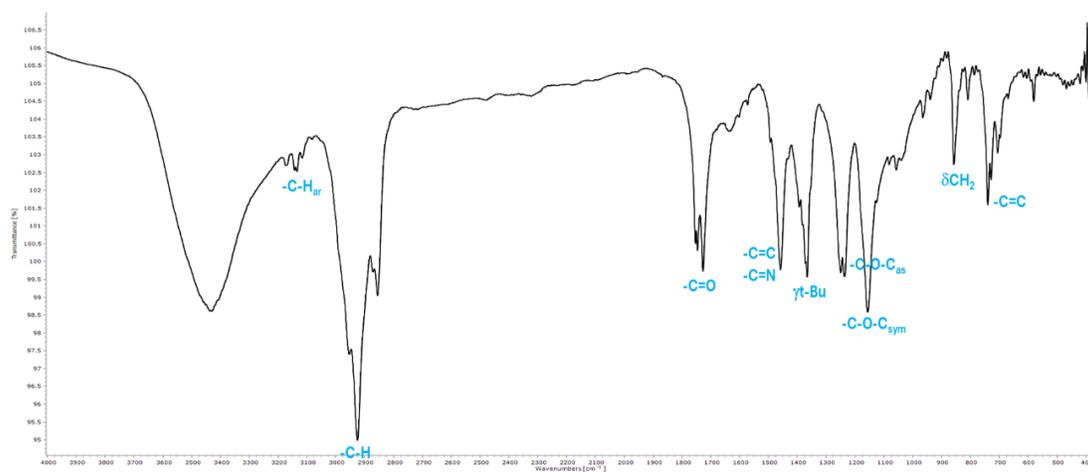


Figura 8. Espectro de IR (KBr, ν =cm⁻¹) de 8.

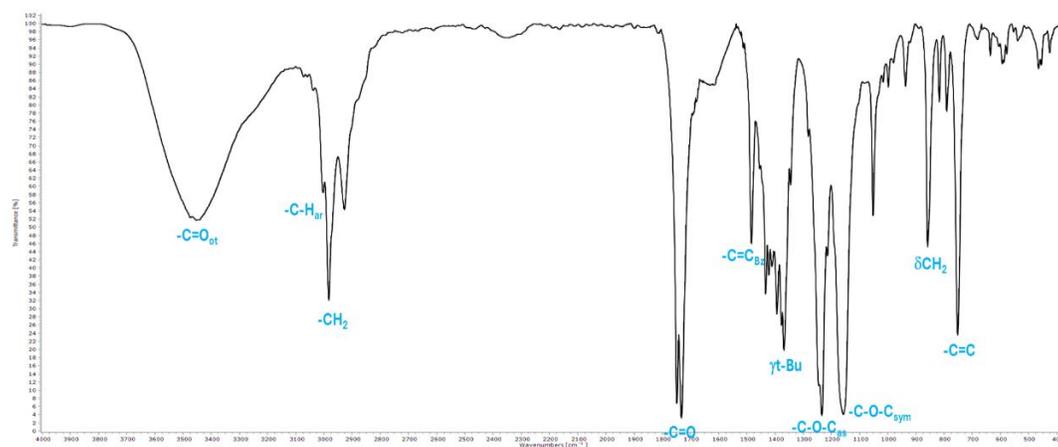


Figura 9. Espectro de IR (KBr, ν =cm⁻¹) de 9.



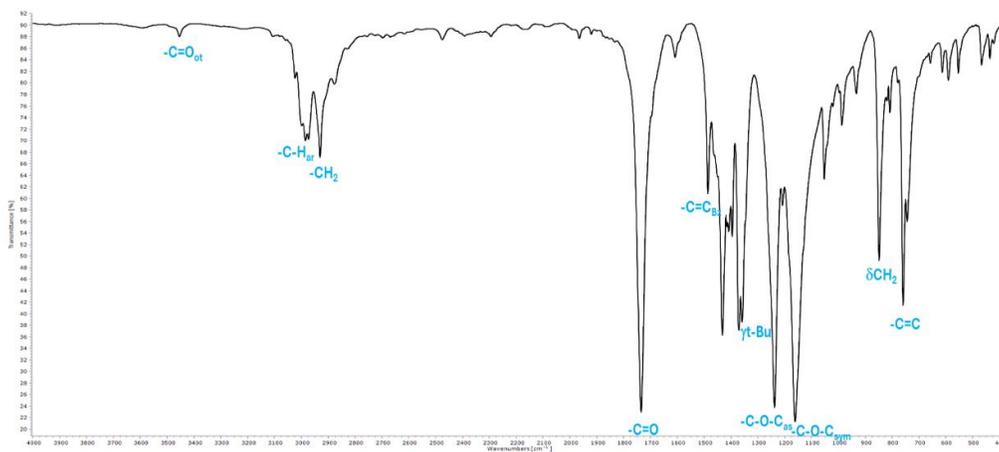


Figura 10. Espectro de IR (KBr, $\nu=\text{cm}^{-1}$) de 10.

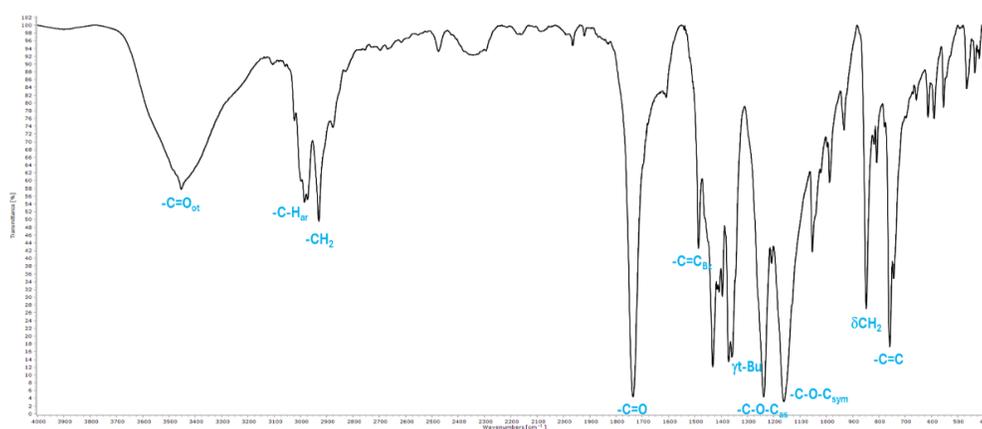


Figura 11. Espectro de IR (KBr, $\nu=\text{cm}^{-1}$) de 11.

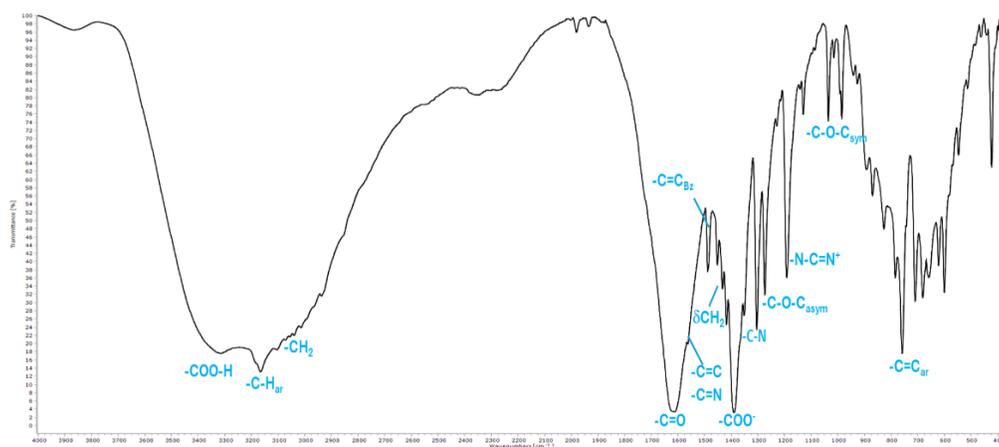
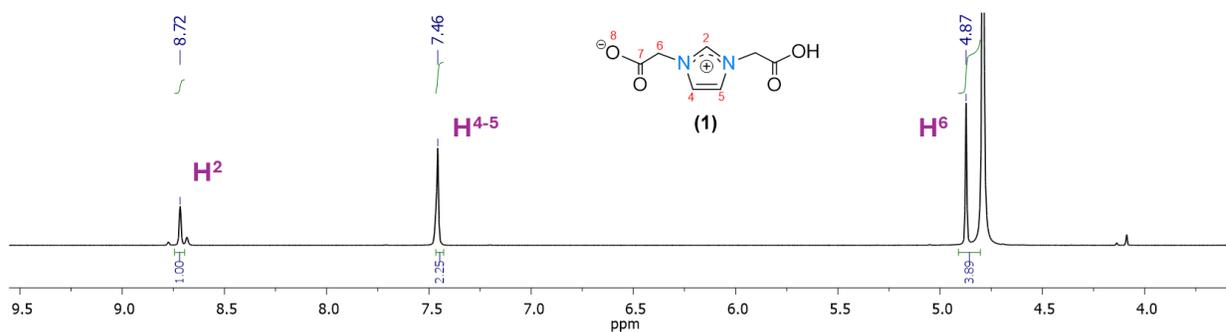
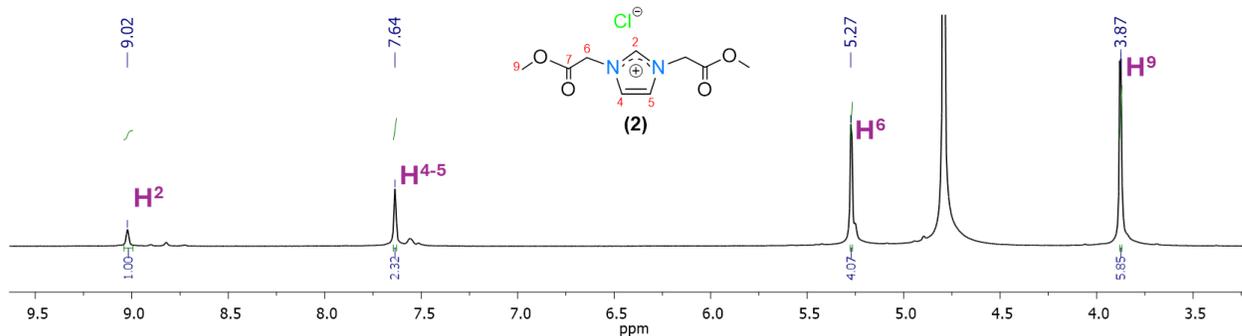
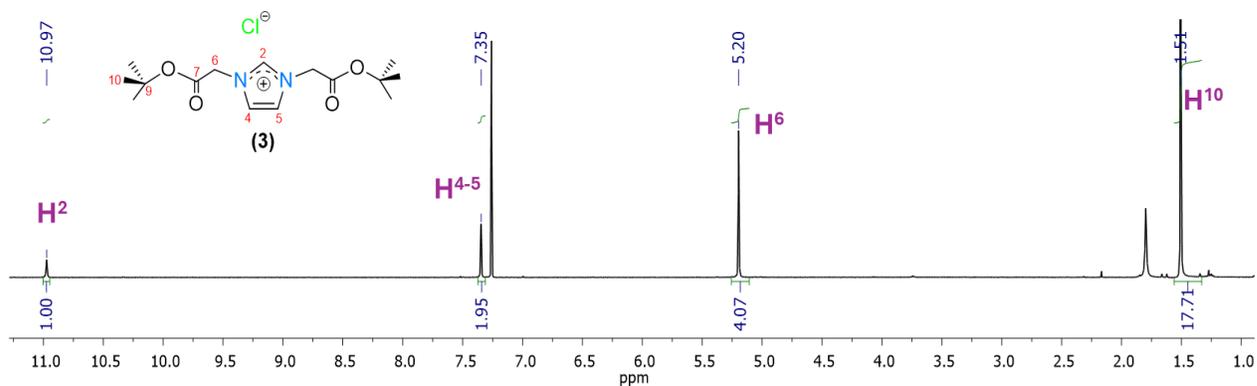


Figura 12. Espectro de IR (KBr, $\nu=\text{cm}^{-1}$) de 12.



B.2. Espectros de RMN de ^1H de 1-11Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm) de **1** en D_2O a 400 MHz.Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm) de **2** en D_2O a 400 MHz.Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm) de **3** en CDCl_3 a 400 MHz.

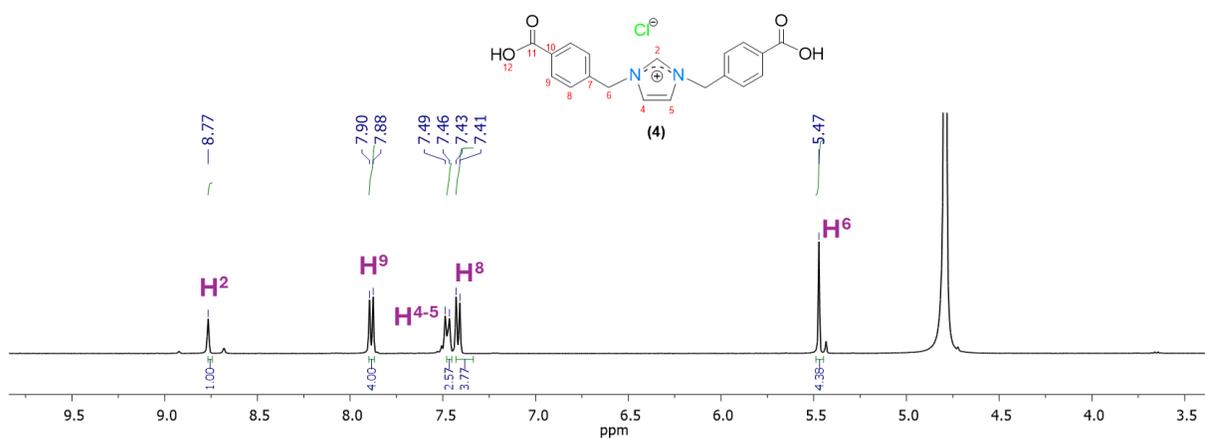


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm) de **4** en D_2O a 400 MHz.

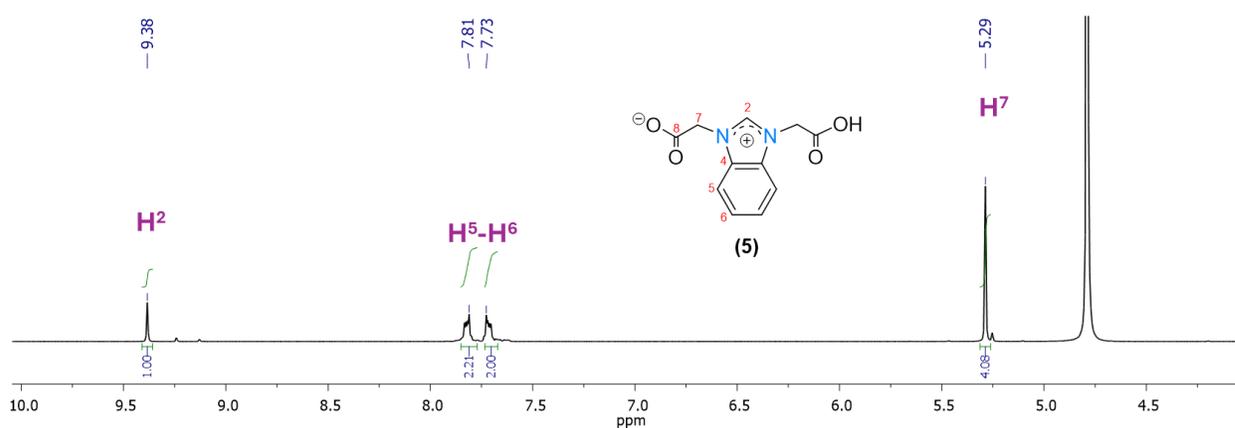


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm) de **5** en D_2O a 400 MHz.

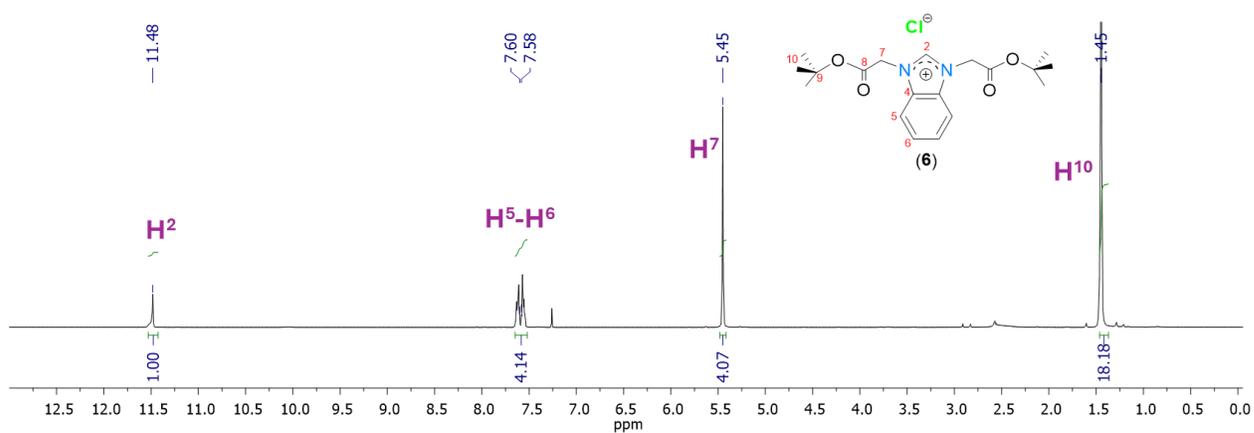


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm) de **6** en CDCl_3 a 400 MHz.



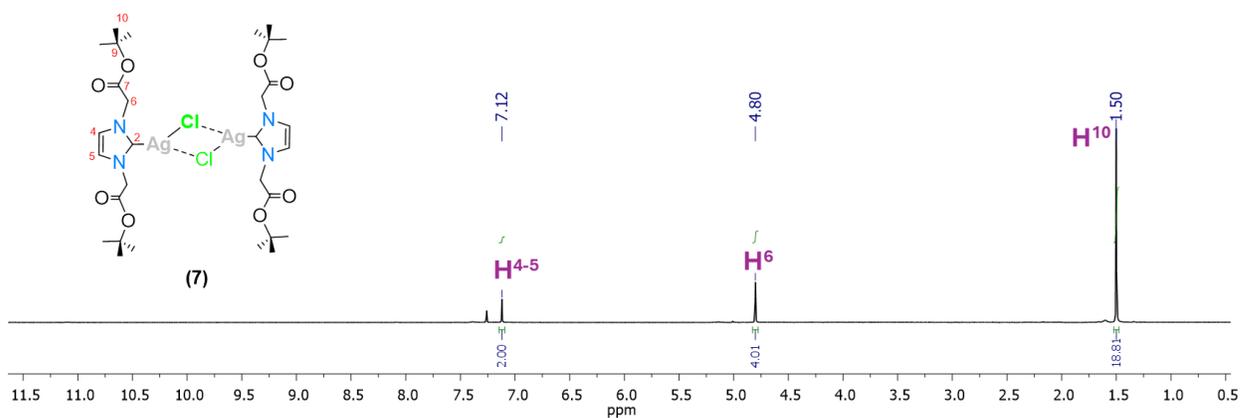


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm) de **7** en CDCl_3 a 400 MHz.

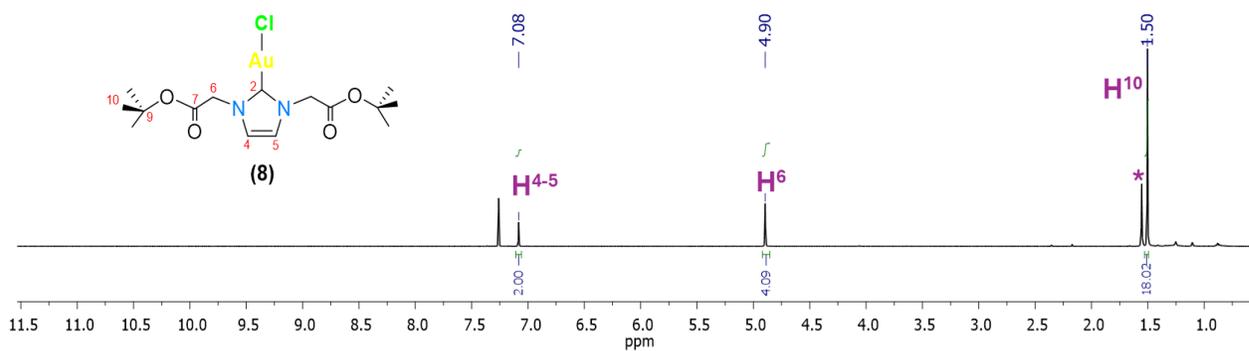


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm) de **8** en CDCl_3 a 400 MHz.

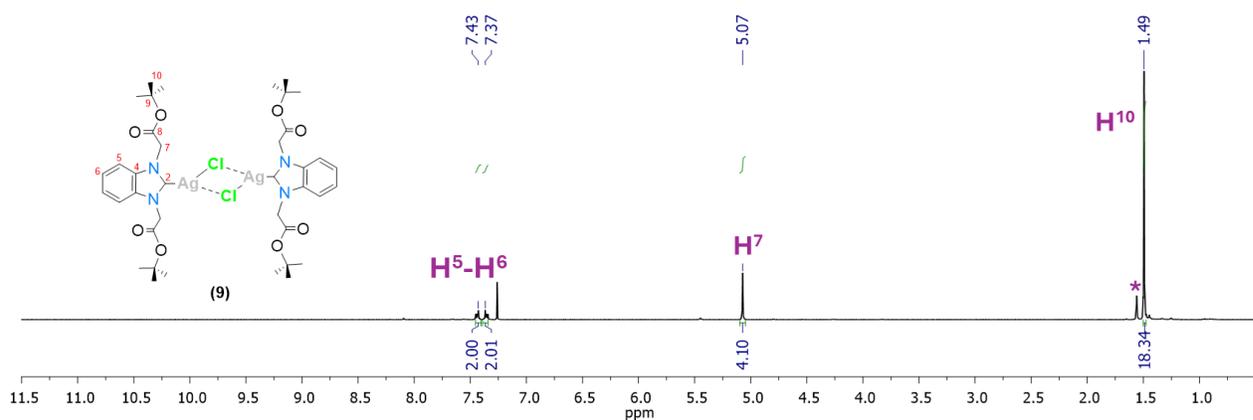


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm) de **9** en CDCl_3 a 400 MHz.



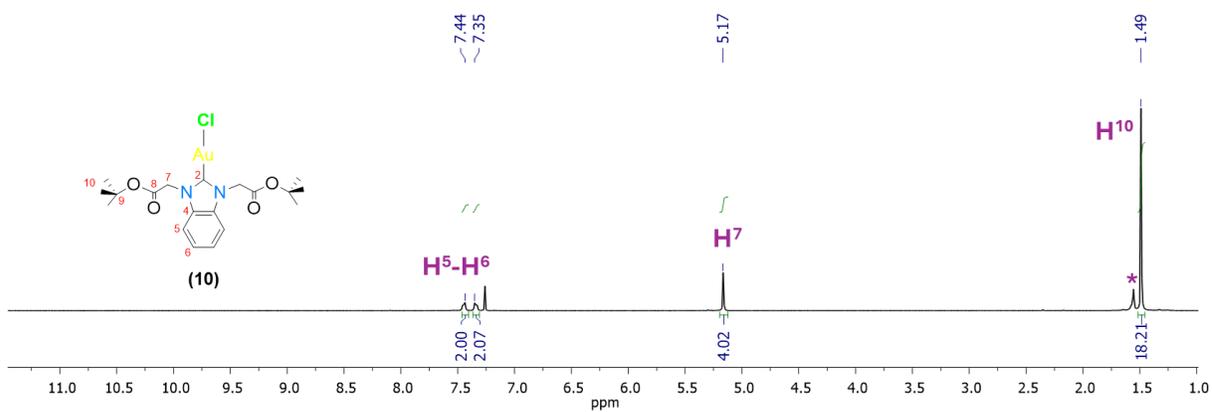
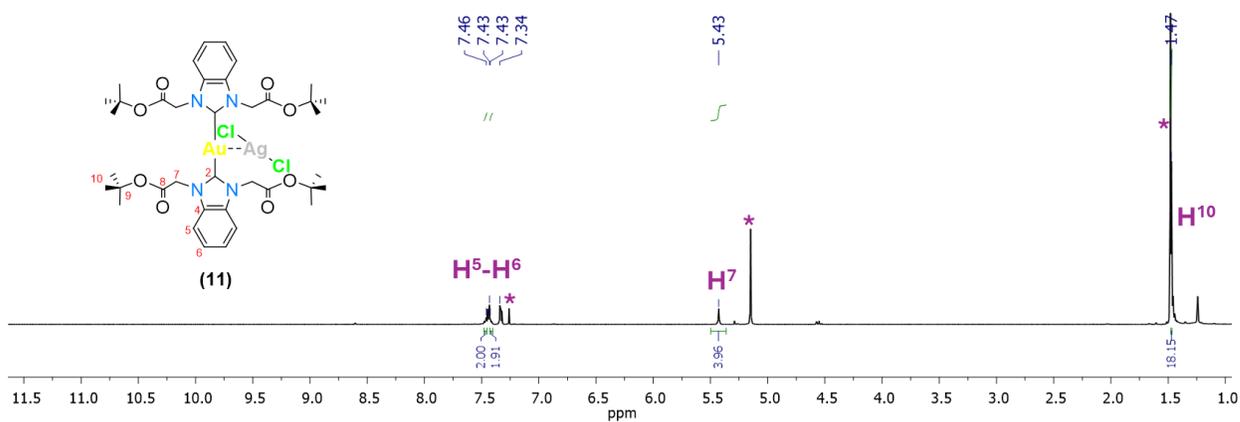


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm) de **10** en CDCl_3 a 400 MHz.



*Señales del compuesto **10**

Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (δ en ppm) de **11** en CDCl_3 a 400 MHz.



B.3. Datos cristalográficos

Tabla 1. Datos cristalográficos y parámetros de colección del compuesto 3 y 6.

Compuesto	3	6
Fórmula empírica	C ₁₅ H ₂₇ ClN ₂ O ₅	C ₁₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₅
Peso molecular	350.83	400.89
Temperatura/K	293 (2)	293
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	P-1
a/Å	28.706(3)	8.9486(4)
b/Å	11.3411(11)	11.1178(7)
c/Å	12.6624(12)	12.2386(7)
α/°	90	91.650(5)
β/°	93.394(10)	100.419(4)
γ/°	90	108.895(5)
Volumen/Å ³	4115.2(7)	1127.99(11)
Z	8	2
ρ _{calc} /g/cm ³	1.133	1.180
μ(mm ⁻¹)	0.208	0.198
F (000)	1504.0	428.0
Tamaño del cristal (mm ³)	-	0.441 × 0.204 × 0.054
Rango de 2θ (°)	6.314 a 59.144	6.502 a 52.74
Rango de índices	-38 ≤ h ≤ 39, -15 ≤ k ≤ 15, -17 ≤ l ≤ 16	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 15
Reflexiones colectadas	74833	25583
Reflexiones independientes	10723 [R _{int} =0.1474, R _{sigma} =0.1454]	4596 [R _{int} =0.0625, R _{sigma} =0.0521]
Restricciones/parámetros	10723/0/433	4596/0/253
Índice R final [I±2σ (I)]	R ₁ = 0.0978, wR ₂ = 0.2296	R ₁ =0.0533, wR ₂ =0.1132
Índice R final (GOF) en F ²	R ₁ = 0.2650, wR ₂ = 0.3102	R ₁ =0.1166, wR ₂ =0.1428
Picos Max, min. (e Å ⁻³)	0.42/-0.37	0.39/-0.38



Tabla 2. Datos cristalográficos y parámetros de colección del compuesto 7 y 8.

Compuesto	7	8
Fórmula empírica	C ₃₀ H ₄₈ Ag ₂ Cl ₂ N ₄ O ₈	C ₃₅ H ₅₄ Au ₂ Cl ₂ N ₄ O ₈
Peso molecular	879.36	1126.65
Temperatura/K	297	298
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> /Å	12.306 (3)	9.6771(3)
<i>b</i> /Å	12.353 (3)	23.9804(7)
<i>c</i> /Å	14.558 (3)	19.7046(6)
α /°	71.70 (3)	90
β /°	88.61 (3)	98.462(3)
γ /°	77.83 (3)	90
Volumen/Å ³	2051.9 (8)	4522.9(2)
<i>Z</i>	2	4
ρ_{calc} /cm ³	1.423	1.655
μ (mm ⁻¹)	1.13	6.645
<i>F</i> (000)	896	2198.0
Tamaño del cristal (mm ³)	0.36 × 0.26 × 0.1	0.09 × 0.01 × 0
Rango de 2 θ (°)	23.3	6.054 a 52.738
Rango de índices	0.568 a 0.746	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -29 ≤ <i>k</i> ≤ 29, -24 ≤ <i>l</i> ≤ 24
Reflexiones colectadas	5903	65076
Reflexiones independientes	$w = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.0517\text{P})^2 + 12.0041\text{P}]$ where $\text{P} = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$	9234 [<i>R</i> _{int} =0.0934, <i>R</i> _{sigma} =0.0640]
Restricciones/parámetros	428	9234/139/510
Índice <i>R</i> final [<i>I</i> ±2 σ (<i>I</i>)]	5903, 5903, 3543	<i>R</i> ₁ =0.0424, <i>wR</i> ₂ =0.0808
Índice <i>R</i> final (GOF) en <i>F</i> ²	-	<i>R</i> ₁ =0.0785, <i>wR</i> ₂ =0.0923
(GOF) en <i>F</i> ²	0.073, 0.182, 1.07	0.989
Picos Max, min. (e Å ⁻³)	0.60, -0.66	1.44/-1.28



Tabla 3. Datos cristalográficos y parámetros de colección del compuesto 9 y 10.

Compuesto	9	10
Fórmula empírica	C ₁₉ H ₂₆ AgClN ₂ O ₄	C ₂₆ H ₃₄ AuClN ₂ O ₄
Peso molecular	489.74	670.97
Temperatura/K	293(2)	100
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1
a/Å	8.9512(3)	11.3392 (19)
b/Å	11.3804(4)	11.4732 (18)
c/Å	12.0136(3)	11.862 (2)
α/°	83.284(2)	95.575 (5)
β/°	79.609(2)	92.985 (5)
γ/°	67.061(3)	116.708 (4)
Volumen/Å ³	1107.07(7)	1364.1 (4)
Z	2	2
ρ _{calc} /g/cm ³	1.469	
μ(mm ⁻¹)	1.055	5.52
F (000)	500.0	664
Tamaño del cristal (mm ³)	0.251 × 0.199 × 0.106	0.14 × 0.12 × 0.08
Rango de 2θ (°)	6.478 a 52.744	0.457 a 0.746
Rango de índices	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -15 ≤ l ≤ 15	-
Reflexiones colectadas	76046	84522
Reflexiones independientes	4505 [R _{int} =0.0576, R _{sigma} =0.0226]	8154 [R _{int} =0.062, [R _{sigma} =0.713]
Restricciones/parámetros	4505/174/290	314
Índice R final [I±2σ (I)]	R ₁ =0.0539, wR ₂ =0.1302	84522, 8154, 7244
Índice R final (GOF) en F ²	R ₁ =0.0799, wR ₂ =0.1483	-
Picos Max, min. (e Å ⁻³)	1.88/-1.08	2.33, -3.05



Tabla 4. Datos cristalográficos y parámetros de colección del compuesto **11** y **12**.

Compuesto	11	12
Fórmula empírica	C ₄₂ H ₆₀ AgAuCl ₂ N ₄ O ₉	C ₂₂ H ₂₇ N ₄ O ₁₂ Zn
Peso molecular	1140.67	615.28
Temperatura/K	293(2)	293.15
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1
a/Å	12.2838(6)	7.4044(5)
b/Å	13.5590(7)	9.4183(6)
c/Å	16.3909(8)	9.6764(6)
α/°	87.828(4)	81.553(3)
β/°	81.730(4)	76.016(2)
γ/°	75.260(4)	78.171(2)
Volumen/Å ³	2612.7(2)	637.52(7)
Z	2	1
ρ _{calc} /cm ³	1.450	1.603
μ(mm ⁻¹)	3.330	1.038
F (000)	1144.0	318.0
Tamaño del cristal (mm ³)	-	-
Rango de 2θ (°)	5.91 a 52.746	4.36 a 88.79
Rango de índices	-15 ≤ h ≤ 15, -16 ≤ k ≤ 16, -20 ≤ l ≤ 20	-14 ≤ h ≤ 14, -18 ≤ k ≤ 18, -19 ≤ l ≤ 18
Reflexiones colectadas	42266	68441
Reflexiones independientes	10623 [R _{int} =0.0584, R _{sigma} =0.0568]	10135 [R _{int} =0.0398, R _{sigma} =0.0308]
Restricciones/parámetros	10623/0/534	10135/99/238
Índice R final [I±2σ (I)]	R ₁ =0.0443, wR ₂ =0.0973	R ₁ =0.0342, wR ₂ =0.0826
Índice R final (GOF) en F ²	R ₁ =0.0685, wR ₂ =0.1112	R ₁ =0.0671, wR ₂ =0.0947
Picos Max, min. (e Å ⁻³)	1.21/-0.81	0.40/-0.72



B.4. Pruebas biológicas empleando el método Kirby-Bauer

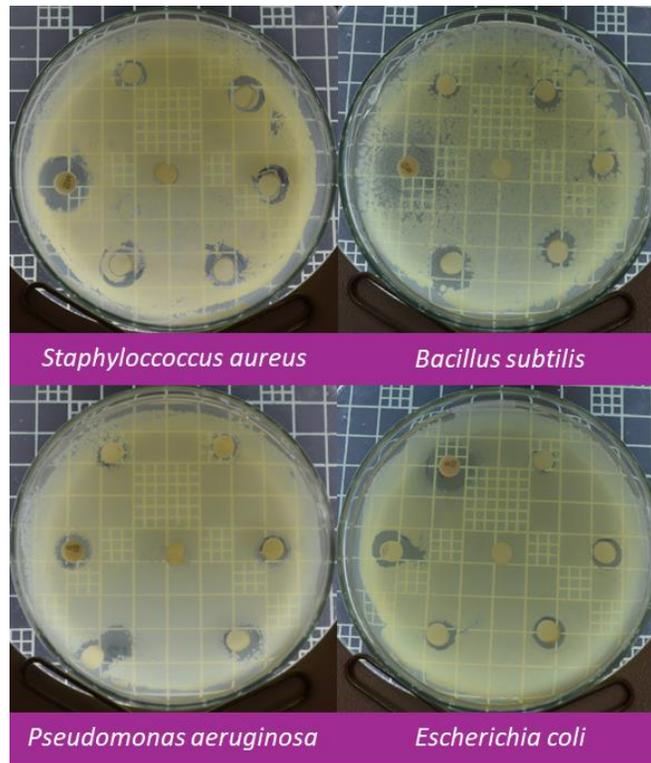


Figura 27. Pruebas de la zona de inhibición del compuesto de plata 13.

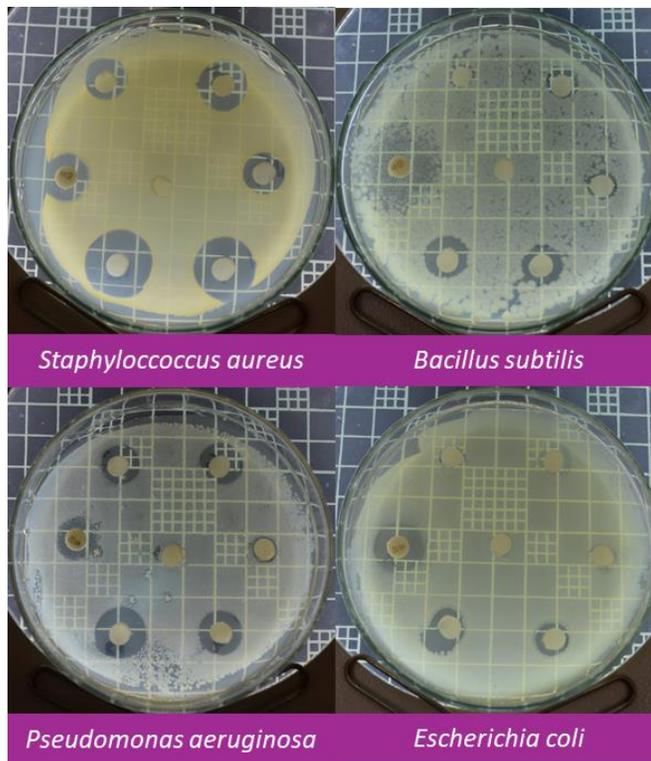


Figura 28. Pruebas de la zona de inhibición del compuesto de oro 14.

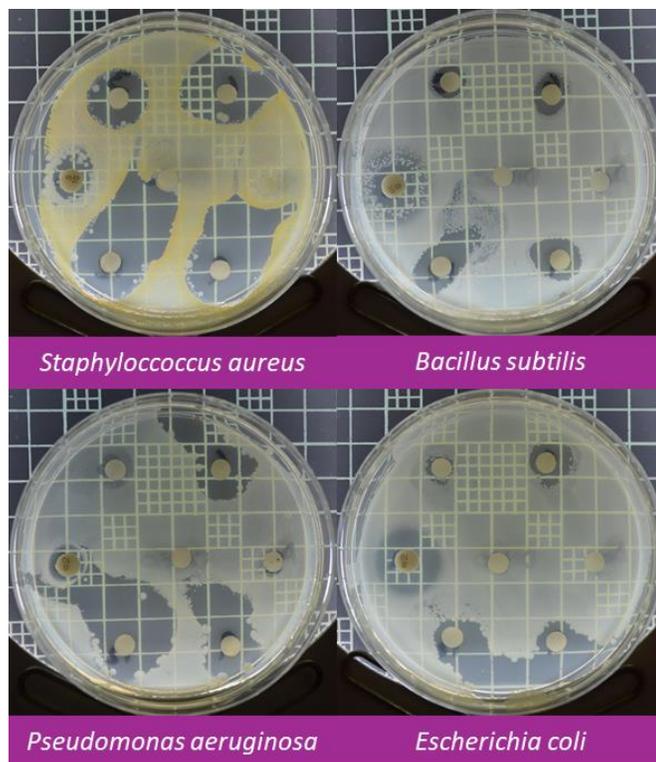


Figura 29. Pruebas de la zona de inhibición del compuesto de plata 15.

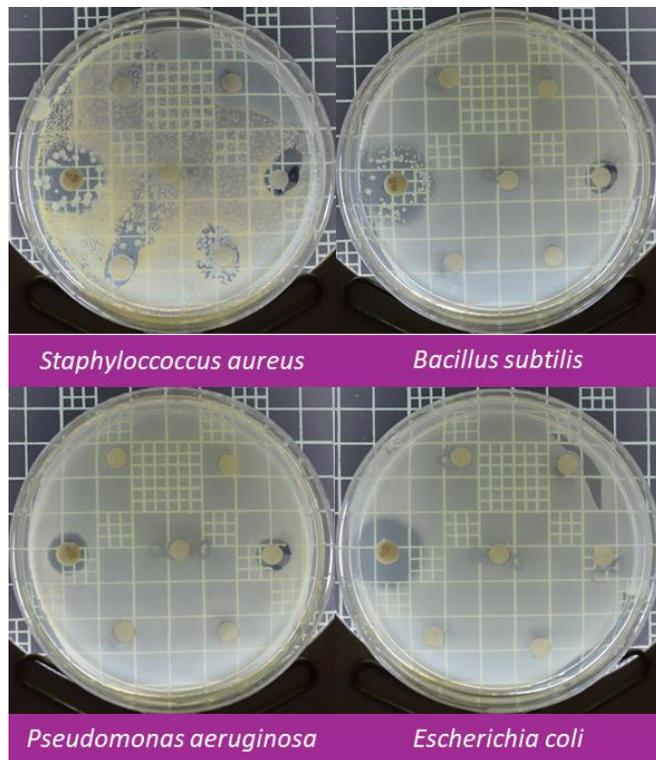


Figura 30. Pruebas de la zona de inhibición del compuesto de oro 16.



B.5. Publicaciones

Polyhedron 217 (2022) 115726



p-Nitrobenzyl-substituted *N*-heterocyclic carbene in Silver(I) and Gold(I) complexes and their antibacterial activities

Mariana Carpio-Granillo^a, Francisco J. Zuno-Cruz^{a,*}, Gloria Sánchez-Cabrera^{a,*}, Erik G. Rojo-Gómez^a, Daniel O. González-Ábrego^a, Claudia Coronel-Olivares^a, Miguel F. Caviedes^a, Noemí Andrade-López^a, María J. Rosales-Hoz^b, Marco A. Leyva^b

^a Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Carr. Pachuca-Tulancingo km 4.5, Mineral de la Reforma, Hidalgo 42184, México

^b Departamento de Química, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN Apdo, postal 14-740, Ciudad de México 07000 México

ARTICLE INFO

Keywords:
N-Nitrobenzyl NHC
 Silver
 Gold
 Antibacterial activity

ABSTRACT

The synthesis of the silver(I) *N*-heterocyclic carbene [Ag(NBMIM)Cl]₂ (**2**) from the reaction of imidazolium salt {NBMIM}Cl (**1a**) (NBMIM = 1-methyl-3-(4-nitrobenzyl)-1*H*-imidazol-3-ium) and silver(I) oxide was achieved. Compound {NBMIM}PF₆ (**1b**) was also obtained by a counteranion exchange reaction. Compound **2** was used as a transmetalation agent to form Au(I) monocarbene complex (**3a**) and biscarbene complex (**3b**), by using [AuCl(SMe₂)]. All compounds were characterized in solution by infrared spectroscopy and by ¹H and ¹³C{¹H} NMR. The molecular structures of compounds {NBMIM}PF₆ (**1b**), [Ag(NBMIM)Cl]₂ (**2**), and [Au(NBMIM)Cl] (**3a**) were also determined by single crystal X-ray diffraction studies. The molecular structure of silver complex **2** showed a 1D-staircase structure with Ag...Ag and Ag...Cl intermolecular interactions. Compounds **2** and **3a** were also characterized by elemental analysis, powder X-ray diffraction (PXRD), Thermogravimetric Analysis (TGA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC) measurement. In preliminary *in vitro* antibacterial assays, compounds **2** and **3a** were tested against four bacterial strains: two Gram positive (*S. aureus* and *B. subtilis*) and two Gram negative species (*P. aeruginosa* and *E. coli*) by Kirby-Bauer's disk diffusion method. Compound **2** exhibited moderate antibacterial activity against both types of bacteria. Both silver(I) and gold(I) *N*-heterocyclic carbenes showed from good to high antibacterial activity against *S. aureus* and *P. aeruginosa* and moderate activity against *B. subtilis* and *E. coli* strains.

1. Introduction

N-heterocyclic carbenes of coinage metals have been widely studied for their multiple structural arrangements, their intrinsic physico-chemical properties, and applications [1]. NHC–Ag(I) have become the most studied among these NHC–metal complexes due to: a) their feasible synthetic methods; for example, by using Ag₂O [2], b) they turn into the starting material in transmetalation reactions [3] and, c) their promising applications in medicine [4,5]. On the other hand, the interest in NHC–Au(I) complexes has increased due to their diverse properties [6] and their current applications as promising catalysts [7,8] as well as their use as metallopharmaceutical agents [9–11].

For a long time, silver metal and certain compounds have been used as antimicrobial agents to purify drinking water, or in wounds treatment

[2,12], being the NHC–Ag(I) complexes recent promising antibacterial agents [13–15]. In general, silver and its compounds have been found to be nontoxic to mammalian cells in its common forms [2]. For instance, silver nitrate has been used in the treatment of wounds and infectious diseases, and its use with other compounds such as silver sulfadiazine, quickly kill bacteria in the wound. However, their effects diminish relatively fast, allowing the possibility to be reinfected [2,15]. For that reason, the quest for new silver compounds able to gradually release silver (mainly as Ag⁺ ions) has been subject of interest among scientists in the medicinal community [15].

On the other hand, gold complexes have biomedical applications and some compounds have been used as rheumatoid anti-arthritis substances [16,17]. In addition, it has been reported that some gold *N*-heterocyclic carbenes prevent the growth of cancer cells and

* Corresponding authors.

E-mail addresses: fjzuno@uaeh.edu.mx (F.J. Zuno-Cruz), gloriosa@uaeh.edu.mx (G. Sánchez-Cabrera).

<https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.115726>

Received 17 December 2021; Accepted 10 February 2022

Available online 13 February 2022

0277-5387/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.





DESDE 2013
<https://repositorio.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/ficbi/issue/archivo>
 Pádi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICB



ISSN: 2007-6363

Publicación Semestral Pádi Vol. 10 No. 20 (2023) 101-109

Carbenos *N*-heterocíclicos bencimidazólicos de Ag y Au con propiedades antibacterianas

Bencimidazolic *N*-heterocyclic carbenes of Ag and Au with antibacterial properties

Mariana Carpio-Granillo ¹, Paola Vargas-Islas ², Gloria Sánchez-Cabrera ^{1*}, Francisco Javier Zuno-Cruz ^{1*}, Claudia Coronel-Olivares ², María del Jesús Rosales-Hoz ²

¹ Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México

² Departamento de Química, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN. Apdo. postal 14-740. Ciudad de México. 07000. México.

Resumen

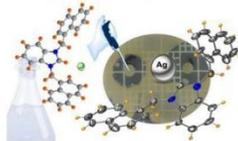
Los compuestos químicos conocidos como carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) se conocen desde hace algunos años; sin embargo, el auge por su estudio deriva de sus diversos campos de aplicación como la medicina. El uso de metales nobles como la plata (Ag) y el oro (Au) ha permitido potenciar las propiedades de especies químicas de compuestos de tipo bencimidazólico como agentes antibacterianos o anticancerígenos. En este trabajo se presentan los estudios realizados en la síntesis y caracterización estructural de los compuestos cloro(1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolil)plata(I), [AgCl{BzNf₂}] (2) y cloro(1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolil)oro(I), [AuCl{BzNf₂}] (3), derivados del 1,3-bis(naftalenilmetil)bencimidazol y su potencial aplicación en metalofarmacéutica a través de los ensayos preliminares *in vitro* de los compuestos sintetizados como antimicrobianos en cuatro bacterias: dos 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. La estructura en estado sólido de la sal precursora cloruro de 1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolil {BzNf₂}Cl (1) fue confirmada mediante un estudio de difracción de rayos X de monocristal.

Palabras Clave: Bencimidazol, Carbenos *N*-heterocíclicos, Plata, Oro, Antibacterianos.

Abstract

Chemical compounds known as *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) have been known for some years; however, the boom in its study in recent years derives from its various fields of application such as medicine. The use of noble metals such as silver (Ag) and gold (Au) has allowed enhancing the properties of these chemical species as antibacterial or anticancer agents. This paper presents the studies carried out on the synthesis and characterization of compounds chloro(1,3-bis(naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazolyl)silver(I), [AgCl{BzNf₂}] (2) and chloro(1,3-bis(naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazolyl)gold(I), [AuCl{BzNf₂}] (3) derived from 1,3-bis(naphthalenylmethyl)benzimidazole and their potential application in metallopharmaceuticals through preliminary tests *in vitro* of the compounds synthesized as antimicrobials in four bacteria: two Gram positive (*Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*) and two Gram negative (*Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*) by means of inhibition tests with the Kirby-Bauer method. The solid-state structure of the precursor salt 1,3-bis(naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazolium chloride {BzNf₂}Cl (1) was confirmed by a single crystal X-ray diffraction study

Keywords: Benzimidazole, *N*-heterocyclic Carbenes, Silver, Gold, Antibacterial.



* Autor para la correspondencia: gloriasa@uaeh.edu.mx, fjzuno@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: ca170300@uaeh.edu.mx (Mariana Carpio-Granillo), va399164@uaeh.edu.mx (Paola Vargas-Islas), gloriasa@uaeh.edu.mx (Gloria Sánchez-Cabrera), fjzuno@uaeh.edu.mx (Francisco Javier Zuno-Cruz), ccoronel@uaeh.edu.mx (Claudia Coronel-Olivares), mrosales@cinvestav.mx (María del Jesús Rosales-Hoz)

Historial del manuscrito: recibido el 18/10/2022, última versión-revisada recibida el 06/12/2022, aceptado el 08/12/2022, en línea (postprint) desde el 09/10/2022, publicado el 05/01/2023. DOI: <https://doi.org/10.29057/ficbi.v10i20.10092>

