



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO**

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

**“Síntesis y aplicaciones catalíticas de los complejos
de oro(I) con 1,2,3-triazolilidenos fusionados a
derivados de benzoxazina”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN QUÍMICA**

PRESENTA:

EMMANUEL CAMPOS DOMINGUEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. DANIEL MENDOZA ESPINOSA

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO. 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Mineral de la Reforma, Hgo., a 7 de enero de 2021

Número de control: ICBI-D/020/2021

Asunto: Autorización de impresión.

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

Por este medio le comunico que el Jurado asignado al Pasante de la Licenciatura en Química Emmanuel Campos Dominguez, quien presenta el trabajo de titulación "Síntesis y aplicaciones catalíticas de los complejos de oro(I) con 1,2,3-triazolilidenos fusionados a derivados de benzoxazina" después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

PRESIDENTE: Dra. Verónica Salazar Pereda

PRIMER VOCAL: Dr. Daniel Mendoza Espinosa

SECRETARIO: Dr. Heraclio López Ruiz

SUPLENTE: Dr. Salvador Pérez Estrada

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

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
Director del ICBI



OAAS/SEPC



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. 2231 Fax 2109
direccion_icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

Este trabajo se realizó en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, dirigido por el Dr. Daniel Mendoza Espinosa y desarrollado con una beca otorgada por el Proyecto de Ciencia-Básica CONACyT A1-S-8892 “Preparación de Ciclofanos Integrando Carbenos Heterocíclicos y su uso como Ligandos para Metales de Transición y Estabilización de Especies Reactivas”.

Este trabajo genero la siguiente publicación:

- ☞ Campos-Dominguez, E.; Vasquez-Perez, J.; Rojas-Lima, S.; Lopez-Ruiz, H.; Mendoza-Espinosa, D.* **“Gold(I) complexes bearing ring-fused benzoxazine derived triazolyliidenes and their use in C-N bond forming”**. *Applied Organometallic Chemistry* 2020, 34.

Esta tesis está especialmente dedicada a la memoria de mi madre, quien durante años estuvo a mi lado siempre al pendiente de mí. Me animó a realizar las cosas que me apasionaban en todo el trayecto de mi vida y de quien a pesar de los desacuerdos deseé siempre escuchar su sabio consejo. Porque me enseñó a ser un mejor hijo, alumno y persona, y sin duda dejó una parte de ella en mí. Que con su fé y valores me enseñó a ver el mejor lado de la vida. Por todas esas palabras, abrazos, besos y ánimos que me ayudaron a no darme por vencido, siempre mirar hacia adelante y ser fuerte ante cualquier circunstancia. No son suficientes las palabras para describir lo agradecido que estoy con ella y que a pesar de que ya no sigue en este mundo seguirá siendo mi ejemplo y la persona a la que más amo. Y sin duda alguna es una mujer que merece ser recordada siempre.

"Dora Dominguez Espindola"

(1972-2018)

Es difícil no extrañarte madre mía, te amo mucho.

Emmanuel Campos Dominguez

Una dedicatoria especial en memoria de mi padre, quién durante años estuvo al pendiente de nuestra familia, trabajando y esforzándose para darnos el sustento de cada día. Y nos enseñó a invertir nuestro tiempo sabiamente siendo disciplinados, constantes y perseverantes, además de no dejarse vencer por el miedo y los malos momentos que la vida nos presenta. Que igualmente estos dos últimos años nos estuvo apoyando a mi hermano y a mí, sobrellevando la muerte de mi querida madre, sin saber que serían los últimos de su vida sobre esta tierra.

Una persona especial con quien pude contar en todo momento, que llevaré en mi corazón y mente siempre

"Roman Campos Corona"

(1975-2020)

Para un padre y amigo maravilloso.

Emmanuel Campos Dominguez

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres Dora Dominguez Espindola y Roman Campos Corona por su todo su amor, trabajo y sacrificio durante todos mis años de vida, pues gracias a ellos y su guía he logrado llegar hasta este lugar. Asimismo, agradezco a mi hermano Jesús Campos Dominguez que con su compañerismo y amistad me enseñó a que la familia es lo más importante y es con quienes siempre puedo contar.

Agradezco la formación impartida por todos los profesores de la Licenciatura en el Área Académica de Química que, con su sabiduría, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme como persona y profesionista dentro de esta institución, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

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

Y especialmente no puedo dejar de agradecer a mi compañero de universidad, de corazón y vida, Francisco Javier Ruiz Mendoza, quien ha estado a mi lado durante estos 5 años, ha sido mi apoyo sentimental e intelectualmente. Te amo.

INDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	xvi
ÍNDICE DE TABLAS	xviii
ÍNDICE DE COMPUESTOS	xix
ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS.....	xxi
1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 CARBENOS	1
1.2 CLASIFICACIÓN DE CARBENOS	2
1.2.1 CARBENOS CLÁSICOS (NHCs).....	2
1.2.2 CARBENOS ANORMALES (aNHCs)	4
2 ANTECEDENTES	6
2.1 QUÍMICA CLICK Y SU UTILIZACIÓN PARA LA SÍNTESIS DE 1,2,3- TRIAZOLES.....	6
2.2 SALES DE 1,2,3-TRIAZOLIO Y SU UTILIZACIÓN PARA LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS	11
3 JUSTIFICACIÓN	16
4 OBJETIVOS	17
4.1 OBJETIVO GENERAL	17
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17

CAPÍTULO 1

5 SÍNTESIS DE SALES DE TRIAZOLIO FUSIONADAS A DERIVADOS DE BENZOXAZINA Y SU USO PARA LA FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE ORO [Au(I)-MIC].....	19
5.1 INTRODUCCIÓN. BENZOXAZINAS	19
5.2 PARTE EXPERIMENTAL.....	20

5.2.1	SÍNTESIS DE SALES DE TRIAZOLIO FUSIONADAS A DERIVADOS DE BENZOXAZINA.....	21
5.2.2	SÍNTESIS DE COMPLEJOS METÁLICOS DE TIPO [Au(I)-MIC] FUSIONADOS A DERIVADOS DE BENZOXAZINA.....	23
5.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	25
5.3.1	SÍNTESIS DE SALES DE TRIAZOLIO FUSIONADAS A DERIVADOS DE BENZOXAZINA.....	25
5.3.2	SÍNTESIS DE COMPLEJOS METÁLICOS DE TIPO (Au(I)-MIC) FUSIONADOS A DERIVADOS DE BENZOXAZINA.....	27
6	APLICACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE ORO(I) 4-6 EN LA HIDROHIDRAZINACIÓN E HIDROAMINACIÓN DE ALQUINOS TERMINALES.....	36
6.1	INTRODUCCIÓN. IMINAS.....	36
6.2	PARTE EXPERIMENTAL.....	38
6.2.1	PROCESO CATALÍTICO PARA LA HIDROHIDRAZINACIÓN DE ALQUINOS TERMINALES EMPLEANDO HIDRAZINA.....	39
6.2.2	PROCESO CATALÍTICO PARA LA HIDROAMINACIÓN DE FENILACETILENO EMPLEANDO ANILINAS SUSTITUIDAS.....	41
6.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	45
6.3.1	PROCESO CATALÍTICO PARA LAS HIDROHIDRAZINACIÓN DE ALQUINOS TERMINALES EMPLEANDO HIDRAZINA.....	45
6.3.2	PROCESO CATALÍTICO PARA LA HIDROAMINACIÓN DE FENILACETILENO EMPLEANDO ANILINAS SUSTITUIDAS.....	47

CAPÍTULO 2

7	SÍNTESIS DE CALIXARENOS INTEGRANDO SALES DE 1,2,3-TRIAZOLIO Y SU USO PARA LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS DE ORO [Au(I)-MIC].....	52
7.1	INTRODUCCIÓN. CALIXARENOS.....	52

7.2	PARTE EXPERIMENTAL.....	55
7.2.1	SÍNTESIS DE SALES DE 1,2,3-TRIAZOLIO INTEGRADAS A CALIX[4]ARENOS	55
7.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	58
7.3.1	SÍNTESIS DE SALES DE 1,2,3-TRIAZOLIO INTEGRADAS A CALIX[4]ARENOS	58
7.1	PERSPECTIVAS	60
8	CONCLUSIÓN.....	63
9	REFERENCIAS	65
10	ANEXOS. ESPECTROS DE RMN DE ^1H Y ^{13}C	78

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Primeros carbenos estabilizados y aislados.....</i>	<i>1</i>
<i>Figura 2. Principales configuraciones electrónica de un carbeno.</i>	<i>2</i>
<i>Figura 3. Ligantes de carbeno clásicos reportados en la literatura.</i>	<i>2</i>
<i>Figura 4. Ligantes de carbenos mesoiónicos reportados en la literatura.</i>	<i>4</i>
<i>Figura 5. Primer complejo (K) reportado por Crabtree y respectivos complejos de Huynh (L) y Albrecht (M).</i>	<i>5</i>
<i>Figura 6. Sales bicíclicas de 1,2,3-triazolio.....</i>	<i>12</i>
<i>Figura 7. Ligantes de carbenos bicíclicos reportados en la literatura.</i>	<i>12</i>
<i>Figura 8. Complejos metálicos de Pd(II) derivados del N-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-ilideno.</i>	<i>13</i>
<i>Figura 9. Isómeros de benzoxazinas.</i>	<i>19</i>
<i>Figura 10. 2H-benzo[b][1,4]oxazina.</i>	<i>20</i>
<i>Figura 11. Estructuras moleculares de sal de triazolio 1 (izquierda) y 2 (derecha).</i>	<i>27</i>
<i>Figura 12. Espectros de RMN de ¹H de sal de triazolio 1 (izquierda) y complejo 4 (derecha) de tipo [Au(I)-MIC] fusionado a derivado benzoxazina.</i>	<i>29</i>
<i>Figura 13. Espectros de RMN de ¹³C de sal de triazolio 1 (izquierda) y complejo 4 (derecha) de tipo [Au(I)-MIC] fusionado a derivado de benzoxazina.</i>	<i>30</i>
<i>Figura 14. Espectros de RMN de ¹H de sal de triazolio 2 (izquierda) y complejo 5 (derecha) de tipo [Au(I)-MIC] fusionado a derivado benzoxazina.</i>	<i>31</i>

Figura 15. Espectros de RMN de ^{13}C de sal de triazolio 2 (izquierda) y complejo 5 (derecha) de tipo $[\text{Au(I)}\text{-MIC}]$ fusionado a derivado de benzoxazina.	32
Figura 16. Espectros de RMN de ^1H de sal de triazolio 3 (izquierda) y complejo 6 (derecha) de tipo $[\text{Au(I)}\text{-MIC}]$ fusionado a derivado benzoxazina.	33
Figura 17. Espectros de RMN de ^{13}C de sal de triazolio 3 (izquierda) y complejo 6 (derecha) de tipo $[\text{Au(I)}\text{-MIC}]$ fusionado a derivado de benzoxazina.	34
Figura 18. Geometrías optimizadas por TFD de los complejos 4 (izquierda), 5 (centro) y 6 (derecha).	35
Figura 19. Estructura de imina.	36
Figura 20. Catalizadores de Au(I) basados en 1,2,4-triazol-5-ilidenos (izquierda), y catalizadores monocarbena y carbena mixto de Au(I) y Au(III) (derecha).	38
Figura 21. Complejos 4 , 5 y 6 del tipo $[\text{Au(I)}\text{-MIC}]$	38
Figura 22. Reacción de hidrohidrazinación de alquinos terminales con hidrazina..	39
Figura 23. Estructuras moleculares de hidrazonas 7a-f	39
Figura 24. Reacción de hidrohidrazinación de alquinos terminales con hidrazina..	42
Figura 25. Estructuras moleculares de iminas 8a-h	42
Figura 26. Pruebas de envenenamiento por mercurio en diferentes tiempos de reacción para la hidroaminación de fenilacetileno con anilina catalizada por el complejo 5	50
Figura 27. Estructura general de calix[n]arenos.	52
Figura 28. Clasificación general y tipos de ciclofanos.	53

<i>Figura 29. Estructura y conformaciones del p-ter-butilcalix[4]areno.</i>	54
<i>Figura 30. Espectro de RMN de ^1H del derivado bis-propargilado de p-ter-butilcalix[4]areno 9.</i>	59
<i>Figura 31. Espectro de RMN de ^1H del derivado bis-alquilado de p-ter-butilcalix[4]areno 11.</i>	60

ÍNDICE DE ESQUEMAS

<i>Esquema 1. Síntesis de los complejos metal-carbeno de Wanzlick y Öfele.....</i>	<i>3</i>
<i>Esquema 2. Preparación del primer NHC aislado y caracterizado.</i>	<i>3</i>
<i>Esquema 3. Reacción general de cicloadición mediante tratamiento térmico.</i>	<i>7</i>
<i>Esquema 4. Reacción general de cicloadición mediante la utilización de un catalizador de Cu(I).</i>	<i>7</i>
<i>Esquema 5. Ciclo catalítico de cicloadición de azida-alquino catalizada por Cu(I)..</i>	<i>8</i>
<i>Esquema 6. Reacción de ciclización mediante la formación sal de diazonio a partir de o-fenilendiamina para la obtención de 1H-benzotriazoles.....</i>	<i>8</i>
<i>Esquema 7. Reacción de ciclización oxidativa catalizada por cobre (I) a partir de 2-benzoilpiridina hidrazona para la obtención de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.....</i>	<i>9</i>
<i>Esquema 8. Reacción y ciclo catalítico propuesto de la cicloadición intramolecular de alquino-azida de 1-azido-2-(prop-2-inilo)benzenos con yoduros de arilo catalizada por Pd(II)/Cu(I).</i>	<i>10</i>
<i>Esquema 9. Reacción de cicloadición térmica intramolecular alquino-azida de o-aminofenoles.</i>	<i>11</i>
<i>Esquema 10. Estructura de Lewis de un carbeno mesoiónico de 1,2,3-triazol-5-ilideno.</i>	<i>11</i>
<i>Esquema 11. Adición intermolecular de aminas y ácidos carboxílicos a alquinos terminales y ciclización domino/adición nucleofílica de 1,6-eninos catalizada por derivado de imidazolo[1,5-a]piridin-3-ilideno de Au(I).</i>	<i>14</i>
<i>Esquema 12. Cicloadición [2+2+2] enantioselectiva de alenamidas, arilaldehídos y estirenos α-sustituídos catalizada por derivado de imidazolo[1,5-a]piridin-3-ilideno de Au(I).</i>	<i>15</i>

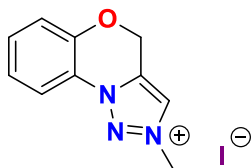
<i>Esquema 13. Hidroarilación intramolecular de propargilaril éter catalizada por derivado de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilideno de Au(I).</i>	15
<i>Esquema 14. Síntesis de sal de triazolio fusionada a derivado de benzoxazina 1.</i>	21
<i>Esquema 15. Síntesis de sal de triazolio fusionada a derivado de benzoxazina 2.</i>	22
<i>Esquema 16. Síntesis de sal de triazolio fusionada a derivado de benzoxazina 3.</i>	23
<i>Esquema 17. Síntesis de complejo de tipo (Au(I)-MIC) fusionado a derivado de benzoxazina 4.</i>	24
<i>Esquema 18. Síntesis de complejo de tipo (Au(I)-MIC) fusionado a derivado de benzoxazina 5.</i>	24
<i>Esquema 19. Síntesis de complejo de tipo (Au(I)-MIC) fusionado a derivado de benzoxazina 6.</i>	25
<i>Esquema 20. Síntesis de derivado bis-propargilado de p-ter-butilcalix[4]areno 9...</i>	56
<i>Esquema 21. Síntesis de bis-1,2,3-triazol integrado a p-ter-butilcalix[4]areno 10...</i>	57
<i>Esquema 22. Síntesis de derivado bis-alquildo de p-ter-butilcalix[4]areno 11.....</i>	58
<i>Esquema 23. Proceso general para la síntesis de bis-1,2,3-triazolio integrado a p-ter-butilcalix[4]areno.</i>	61
<i>Esquema 24. Proceso general para la síntesis de sales de bis-1,2,3-triazolio, sales mixtas y sus respectivos complejos metálicos integrados a p-ter-butilcalix[4]areno.</i>	62

ÍNDICE DE TABLAS

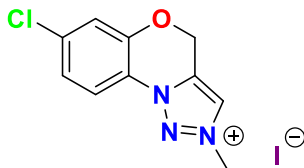
<i>Tabla 1. Datos relevantes de espectroscopia de RMN de sales de triazolio 2, 4 y 6 fusionadas a derivados de benzoxazina.</i>	26
<i>Tabla 2. Datos relevantes de espectroscopia de RMN de complejos metálicos 4, 5 y 6 del tipo (Au(I)-MIC) fusionados a derivados de benzoxazina.</i>	28
<i>Tabla 3. Optimización en la reacción modelo: Hidrohidrazinación de fenilacetileno con hidrazina empleando precatalizadores 4, 5 y 6.</i>	46
<i>Tabla 4. Estudio de la hidrohidrazinación de alquinos terminales con hidrazina empleando precatalizadores 5 y 6.</i>	47
<i>Tabla 5. Optimización en la reacción modelo: Hidroaminación de fenilacetileno con anilina empleando precatalizadores 4, 5 y 6.</i>	48
<i>Tabla 6. Estudio de la hidroaminación de fenilacetileno con anilinas sustituidas empleando precatalizadores 5 y 6.</i>	49

ÍNDICE DE COMPUESTOS

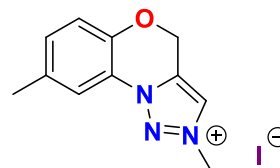
CAPITULO 1



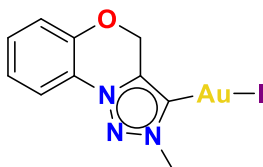
1



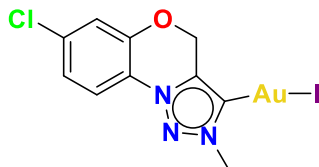
2



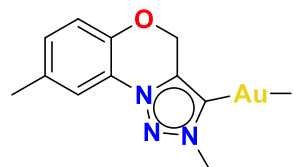
3



4



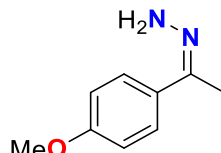
5



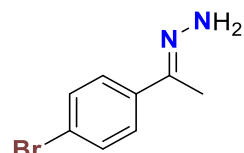
6



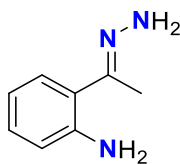
7a



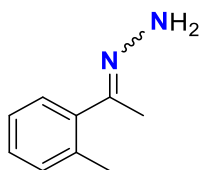
7b



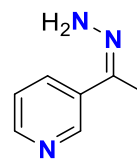
7c



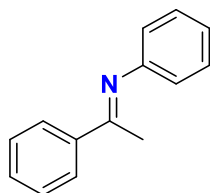
7d



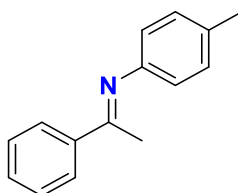
7e



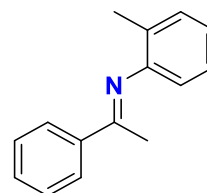
7f



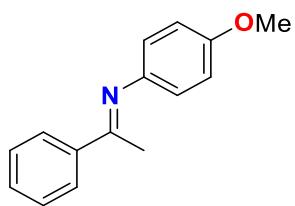
8a



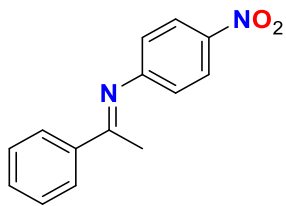
8b



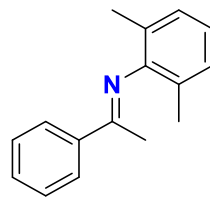
8c



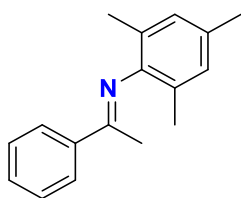
8d



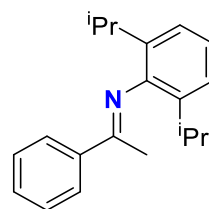
8e



8f

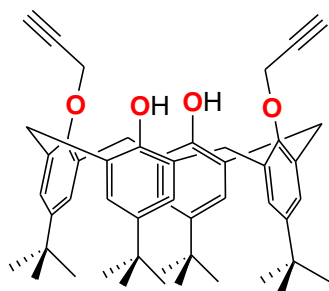


8g

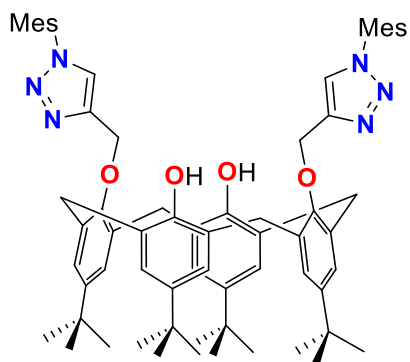


8h

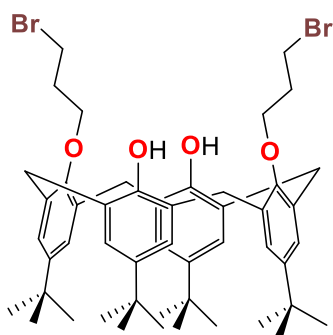
CAPITULO 2



9



10



11

ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

Dipp	2,6-diisopropilfenil
AcO	acetato
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre
Hg(OAc) ₂	acetato de mercurio
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
MeCN	acetonitrilo
CD ₃ CN	acetonitrilo deuterado
AcOH	ácido acético
HCl	ácido clorhídrico
Å	angstrom
Ar	arilo o aromático
NaN ₃	azida de sodio
C ₆ D ₆	benceno deuterado
PPN	bis(trifenilfosfin)iminio
KHDMS	bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
PSC	carbeno (fosfino)(silil)
MIC	carbeno mesoiónico
NHC	carbeno <i>N</i> -heterocíclico clásico
aNHC	carbeno <i>N</i> -heterocíclico anormal
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
¹³ C	carbono trece
Cat	catalizador
CuAAC	cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida catalizada por Cu(I)
Cy	ciclohexilo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
AuCl(Me ₂)	cloro(dimetilsulfuro) de oro(I)
SiMe ₃ Cl	clorotrimetilsilano
<i>J</i>	constante de acoplamiento
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución

δ	desplazamiento
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
dd	doble doblete
d	doblete
dt	doble triplete
Dur	durilo
E	electrófilo
Et	etilo
eq	equivalente(s)
Ph	fenilo
°C	grados Celsius
g	gramo(s)
X	halógeno
Hz	hertz
AgSbF ₆	hexafluoroantimonato de plata
NaH	hidruro de sodio
h	hora(s)
ⁱ Pr	isopropilo
IPy	imidazo[1,5-a]piridin-3-ilideno
Na(asc)	<i>L</i> -ascorbato de sodio
L	ligante
MHz	megahertz
Mes	mesitilo
Mes-N ₃	mesitilazida
Me	metilo
MeO	metóxido
mg	miligramo(s)
mL	mililitro(s)
mmol	milimol(s)
min	minuto(s)

m	multiplete
NaNO ₂	nitrito de sodio
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
Nu	nucleófilo
HOMO	orbital ocupado de más alta energía
LUMO	orbital ocupado de más baja energía
ppm	partes por millón
pH	potencial de hidrógeno
¹ H	protón
q	quintuplete
RMN	resonancia magnética nuclear
sept	septuplete
s	singulete
sa	singulete ancho
R	sustituyente
t.a.	temperatura ambiente
TFD	teoría del funcional de la densidad
^t Bu	<i>ter</i> -butilo
BF ₄	tetrafluoroborato
THF	tetrahidrofurano
NaBArF ₄	tetraquis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato de sodio
PPh ₃	trifenilfosfina
OTf	triflato
AgOTf	triflato de plata
NTf	triflimiduro
AgNTf	triflimiduro de plata
SiMe ₃	trimetilsilano
t	triplete
v/v	volumen/volumen
CH ₃ I	yodometano
CuI	yoduro de cobre

1 INTRODUCCIÓN

1.1 CARBENOS

Los carbenos son especies de carbono divalentes que contienen un par de electrones no enlazados y son descritos con la fórmula general (R_2C).¹ En función a su distribución electrónica, estas especies reactivas pueden existir en estado singlete o estado triplete y su participación como intermediarios de reacción data de 1830. El primer carbeno estable fue reportado en 1988 por el grupo de Bertrand y colaboradores al descubrir que los (fosfino)(silil)carbenos tales como **PSC₁** (Figura 1) podrían ser aislados mediante destilación flash.² Sin embargo, el primer reporte de un carbeno cristalino **NHC₁** a temperatura ambiente data de 1991 por Arduengo y colaboradores.³

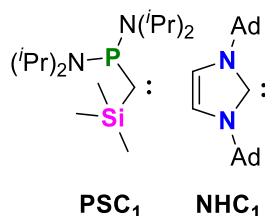


Figura 1. Primeros carbenos estabilizados y aislados.^{2,3}

Los carbenos adoptan distintas geometrías; esto en función del tipo de hibridación siendo posible encontrar especies angulares (hibridación sp^2) o lineares (hibridación sp). Además, las dos principales configuraciones electrónicas de los orbitales no enlazantes son: estado triplete y estado singlete, es decir, de capa abierta con un electrón en cada orbital con espines paralelos o de capa cerrada con dos electrones apareados en el nivel de más baja energía (σ) dejando un orbital vacío ($p\pi$), como se mencionan respectivamente (Figura 2).⁴

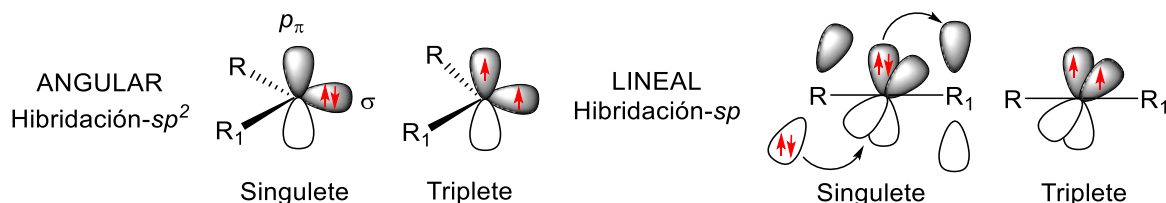


Figura 2. Principales configuraciones electrónicas de un carbeno.⁴

1.2 CLASIFICACIÓN DE CARBENOS

1.2.1 Carbenos clásicos (NHCs)

Los carbenos *N*-heterocíclicos clásicos (NHCs) son una categoría de carbenos que están integrados a un heterociclo, encontrándose el átomo de carbono enlazado a dos heteroátomos (nitrógeno, oxígeno o azufre). Se han reportado ligantes tales como imidazol-2-ilidenos (**A**)³ y sus derivados saturados imidazolidin-2-ilidenos (**B**)⁵, 1,2,4-triazol-5-ilidenos (**C**)⁶, tiazol-2-ilidenos (**D**)⁷ y 1,3-oxazol-2-ilidenos (**E**)⁸ (Figura 3), entre otros.

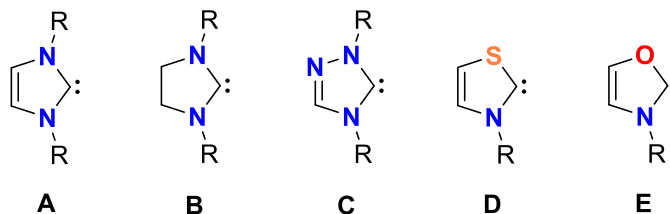
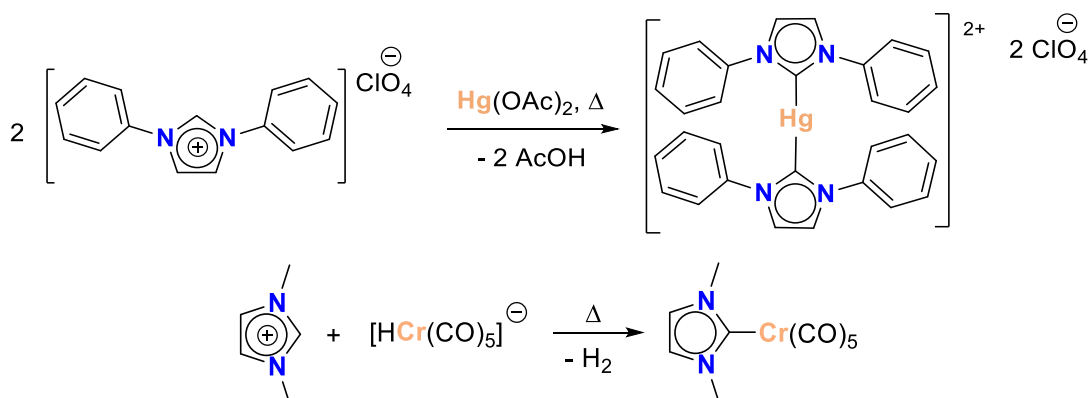


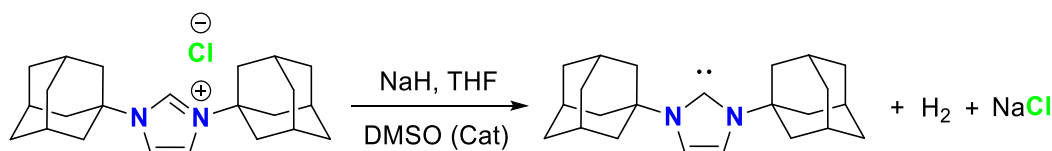
Figura 3. Ligantes de carbeno clásicos reportados en la literatura.

El primer reporte de complejos metálicos empleando como ligantes carbenos *N*-heterocíclicos clásicos data de 1968 por Wanzlick⁹ y Öfele¹⁰ empleando centros metálicos de Hg(II) y Cr(0), respectivamente (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de los complejos metal-carbeno de Wanzlick⁹ y Öfele¹⁰.

La primera hipótesis realizada por el profesor Wanzlick,⁹ describe que el carbono en la posición 2 del anillo en estos sistemas podría ser estabilizado por los nitrógenos adyacentes debido un efecto electrodonador. Sin embargo, esto se comprobó hasta 1991, cuando se logró aislar y cristalizar el primer carbeno *N*-heterocíclico libre: el 1,3-di(1-adamantil)-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilideno obtenido por la desprotonación de la sal de cloruro de 1,3-bis(1-adamantil)-imidazol con hidruro de sodio (Esquema 2).



Esquema 2. Preparación del primer NHC aislado y caracterizado.³

Este tipo de carbenos *N*-heterocíclicos presentan gran estabilidad debido a los factores electrónicos y estéricos que en ellos prevalecen. El efecto electrodonador de los átomos de nitrógeno adyacentes al carbono carbénico provoca que los compuestos NHCs sean ricos en electrones, pudiendo actuar como nucleófilos.¹¹

En la actualidad los NHCs son ampliamente empleados en el campo de la química organometálica y las síntesis asociadas a esta como una alternativa a las limitaciones de los ligantes monodentados de tipo fosfina o amina.^{12,13}

1.2.2 Carbenos anormales (aNHCs)

Los carbenos *N*-heterocíclicos anormales (aNHCs) o actualmente conocidos como carbenos mesoiónicos (MICs), son especies en las cuales el centro carbénico no está enlazado por heteroátomos adyacentes (nitrógeno, oxígeno o azufre) dentro de un heterociclo. La denominación de carbeno mesoiónico se debe a que su estructura solo es posible de representar como zwitterion y no en su forma canónica neutra.¹⁴

Una cualidad a destacar de estos ligantes, es que han mostrado una mayor donación sigma hacia el centro metálico en comparación con los análogos clásicos, por lo cual han atraído gran atención.¹⁵ Entre los tipos de carbenos mesoiónicos reportados en la literatura (Figura 4) que incluyen pirazol-4-ilidenos (**F**)¹⁶, imidazol-5-ilidenos (**G**)¹⁷, tiazol-5-ilidenos (**H**)¹⁸ y oxazol-4-ilidenos (**I**)¹⁹, la química de coordinación de 1,2,3-triazol-5-ilidenos (**J**) ha encontrado una amplia gama de aplicaciones como ligantes para metales de transición, típicamente empleados en una variedad de procesos en catálisis homogénea.

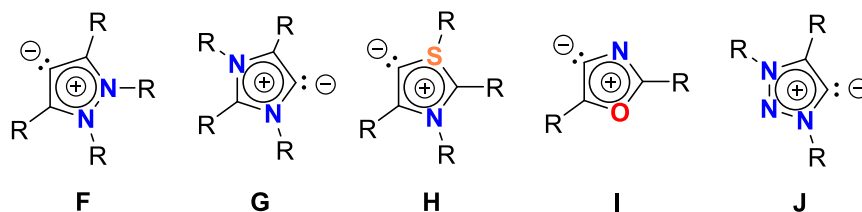


Figura 4. Ligantes de carbenos mesoiónicos reportados en la literatura.

El primer complejo metálico formado por un carbeno mesoiónico de tipo **K** fue sintetizado por el grupo de Crabtree²⁰ en 2001 (Figura 5), en el cual el anillo de imidazol (**G**) coordina al centro metálico de iridio a través de la posición C5, y no en C2 como se observa en los carbenos clásicos. Posteriormente, Huynh²¹ y Albrecht²² demostraron que las sales de pirazolio y 1,2,3-triazolio pueden funcionar como precursores de complejos metálicos (**L** y **M**) (Figura 5) que cuentan con pirazolin-4-ilidenos (**F**) y 1,2,3-triazol-5-ilidenos (**J**).

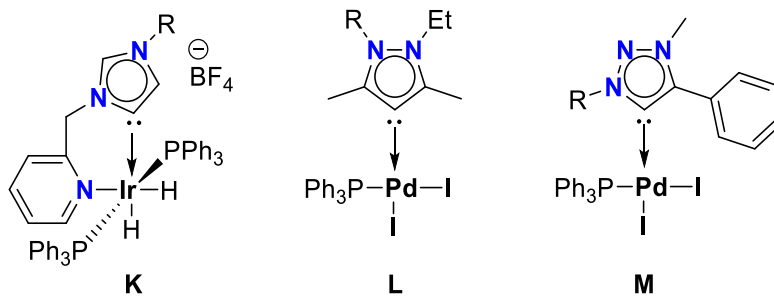


Figura 5. Primer complejo (**K**) reportado por Crabtree²⁰ y respectivos complejos de Huynh²¹ (**L**) y Albrecht²² (**M**).

2 ANTECEDENTES

El inicio de la “química click” fue establecido por K. Barry Sharpless al comienzo del siglo XIX, introduciéndose como una metodología que expone el modo de realizar síntesis a la medida para obtener compuestos de manera rápida y eficaz al acoplar pequeñas unidades entre sí, tal como la naturaleza produce compuestos complejos al ensamblar pequeñas unidades modulares.²³

En general, la “química click” tiene como objetivo la búsqueda de vías sintéticas bajo condiciones estándar, empleando sustratos de fácil acceso, de bajo impacto ambiental y alta economía atómica. Propone la utilización de medios acuosos u otros disolventes compatibles no tóxicos y su posterior proceso de aislamiento y purificación en forma simplificada sin el requerimiento de un equipamiento complejo.²⁴

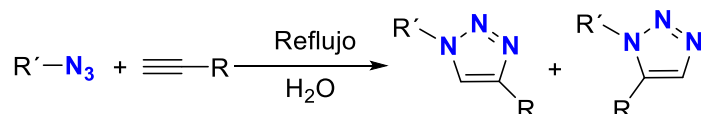
2.1 QUÍMICA CLICK Y SU UTILIZACIÓN PARA LA SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLES

Un ejemplo importante de la química click es la cicloadición 1,3-dipolar de alquinos y azidas para formar 1,2,3-triazoles. Dicha reacción puede llevarse a cabo en condiciones térmicas o catalizada por sales de Cu(I):

a) Cicloadición térmica 1,3-dipolar de azida-alquino. Esta metodología fue desarrollada por Huisgen²⁵ (Esquema 3) y en ella se lleva a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar a alta temperatura sin el uso de un catalizador. Aunque esta reacción es altamente exotérmica, la barrera de activación alta es responsable de que la velocidad de reacción sea muy baja, incluso a temperaturas elevadas.

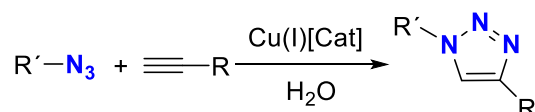
La regioselectividad de la reacción depende de los efectos electrónicos y estéricos y es algo predecible. Cuando se utilizan alquinos monosustituídos y azidas funcionalizadas pueden obtenerse 1,2,3-triazoles de forma selectiva, principalmente el regioisómero 1,4-disustituído. Desafortunadamente cuando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

debido a que las dos interacciones posibles HOMO-LUMO de los sustratos están cercanas energía. Por lo tanto, la reacción térmica a menudo da mezclas 1:1 tanto de los regioisómeros sustituidos en 1,4 como en los sustituidos en 1,5.²⁵



Esquema 3. Reacción general de cicloadición mediante tratamiento térmico.²⁵

b) Cicloadición 1,3-dipolar de azida-alquino catalizada por Cu(I) (CuAAC). Esta metodología fue desarrollada por Sharpless y Fokin²⁶ (Esquema 4) y se caracteriza por aumentar la velocidad de reacción de manera considerable, entre 10^7 a 10^8 en comparación con la cicloadición 1,3-dipolar no catalizada. Tiene éxito en un amplio rango de temperatura, tolera agua como disolvente y una amplia gama de grupos funcionales y se favorece en un rango de pH de 4 a 12. En estas reacciones se favorece el regioisómero sustituido 1,4 que se puede aislar por simple filtración o extracción sin necesidad de cromatografía o recristalización.²⁶

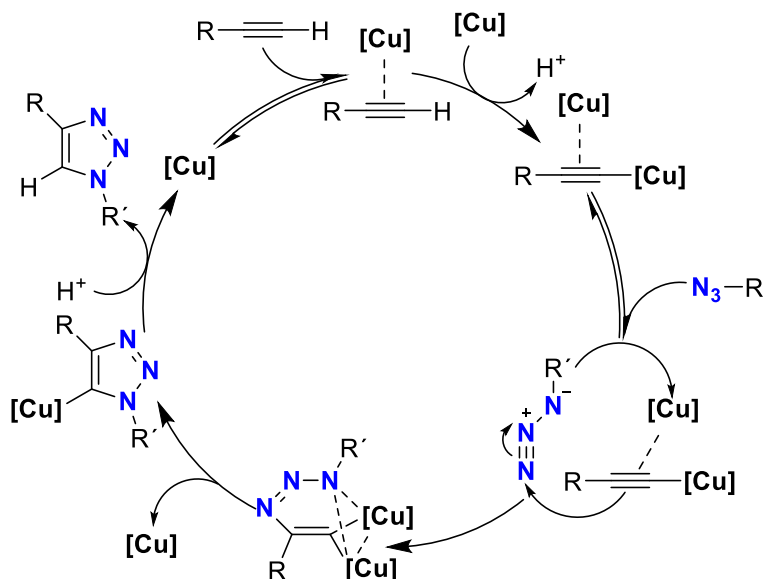


Esquema 4. Reacción general de cicloadición mediante la utilización de un catalizador de Cu(I).²⁶

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

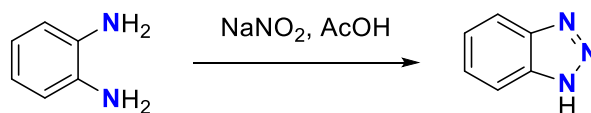
La reacción catalizada por Cu(I) procede formando un complejo pi con el triple enlace de un alquino terminal. En presencia de una base, el hidrógeno terminal, que es el más ácido, se desprotona primero para dar un acetiluro de cobre intermediario. Entonces, se forma un metalociclo inusual de cobre de seis miembros. Se ha sugerido que el estado de transición involucra un segundo átomo de cobre que actúan como ligante del primero y estabiliza donando densidad electrónica. Así, un

átomo de cobre está unido al acetiluro mientras que el otro átomo sirve para activar la azida. La contracción del anillo da un derivado de triazolil-cobre seguida por una protonólisis que resulta el producto de triazol y completa el ciclo catalítico (Esquema 5).²⁷

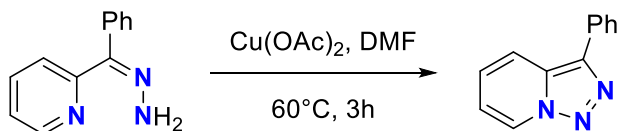


Esquema 5. Ciclo catalítico de cicloadición de azida-alquino catalizada por Cu(I).²⁷

En la actualidad el proceso de síntesis de triazoles para la generación de carbenos es una vertiente de innovación puesto que la búsqueda de sistemas donde se integren sustituyentes que aporten densidad electrónica vecinales al carbono precursor a un centro carbénico es altamente deseable. Se han reportado en la literatura ejemplos de 1,2,3-triazoles incluidos en estructuras bicíclicas basados en 1*H*-benzotriazol y [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina, sin embargo, estos se han obtenido mediante reacciones distintas al proceso de química click anteriormente mencionado además de no ser factibles para la generación de carbenos (Esquemas 6 y 7).²⁸



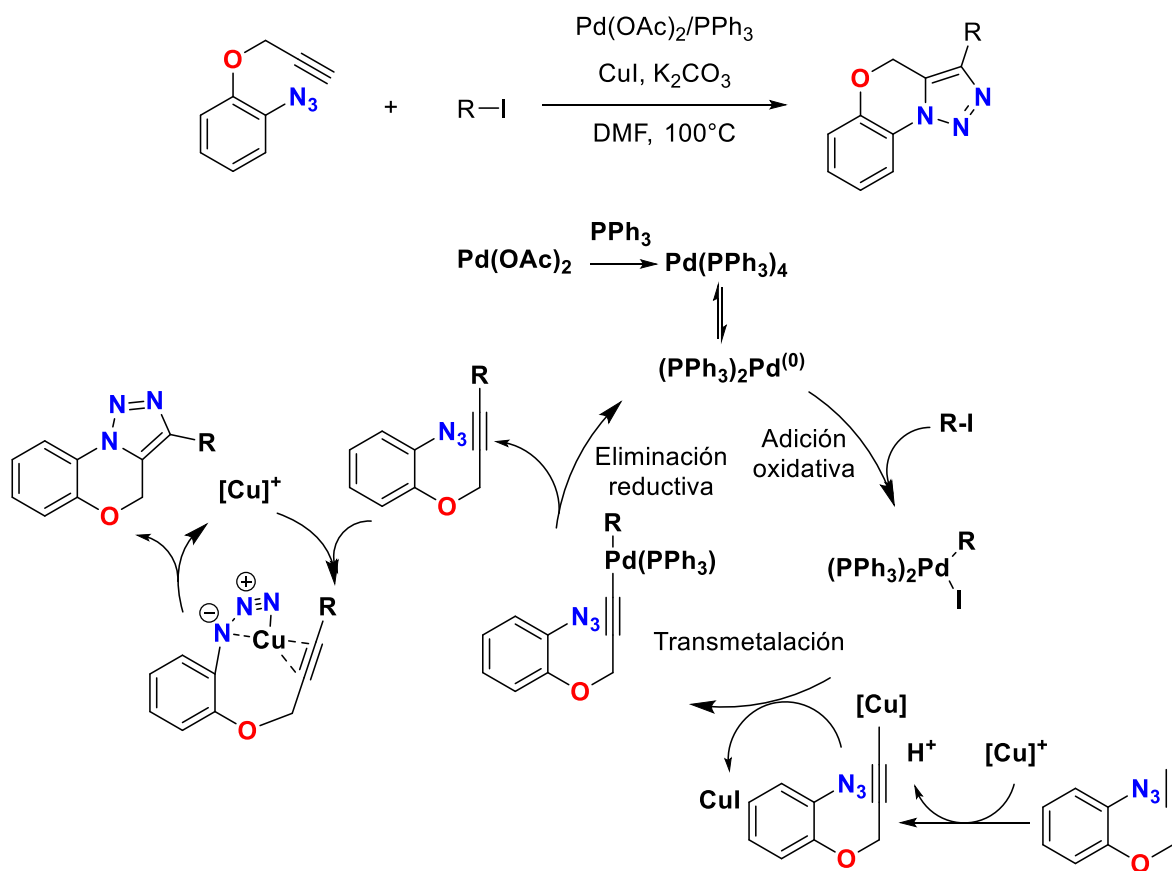
Esquema 6. Reacción de ciclización mediante la formación sal de diazonio a partir de *o*-fenilendiamina para la obtención de 1*H*-benzotriazoles.²⁸



Esquema 7. Reacción de ciclización oxidativa catalizada por cobre(II) a partir de 2-benzoylpiridina hidrazona para la obtención de 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.²⁸

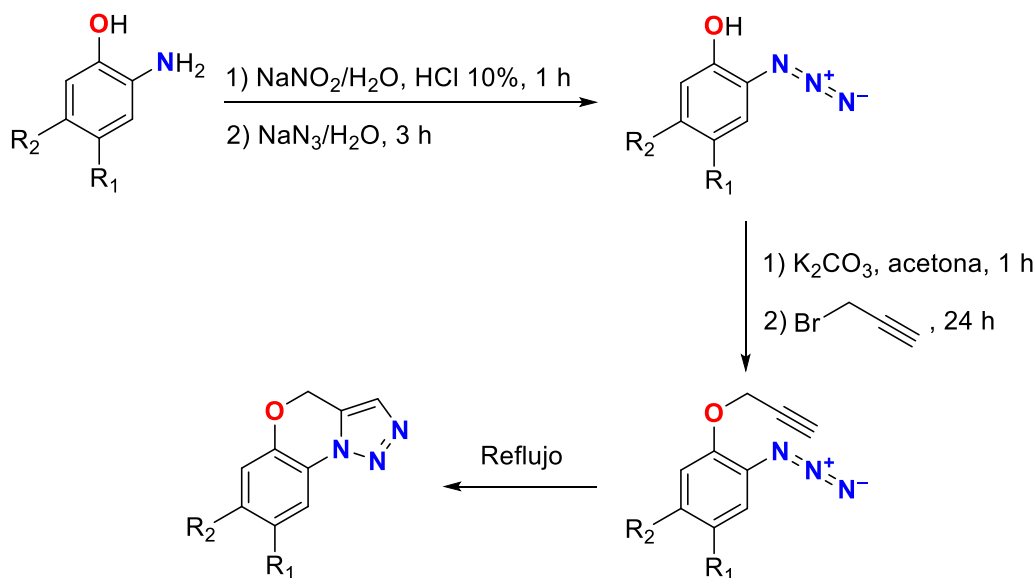
Como se observa en la cicloadición térmica intermolecular alquino-azida se puede obtener una mezcla de regioisómeros, sin embargo la cicloadición intramolecular permite que se forme por el impedimento estérico sólo el regioisómero sustituido 1, 5. De esta forma, se han sintetizado una serie de [1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]benzoxazinas mediante la cicloadición intramolecular alquino-azida catalizada por paladio-cobre a partir de la reacción de 1-azido-2-(prop-2-iniloxi)bencenos con yoduros de arilo.²⁹

No obstante, en la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira, el paso de eliminación reductiva donde participa el centro metálico de paladio forma un nuevo enlace carbono-carbono y no permite la presencia del hidrógeno en la posición 5 del 1,2,3-triazol quedando así impedida la posibilidad de formar un carbeno anormal.²⁹



Esquema 8. Reacción y ciclo catalítico propuesto de la cicloadición intramolecular de alquino-azida de 1-azido-2-(prop-2-iniloxy)bencenos con yoduros de arilo catalizada por $Pd(II)/Cu(I)$.²⁹

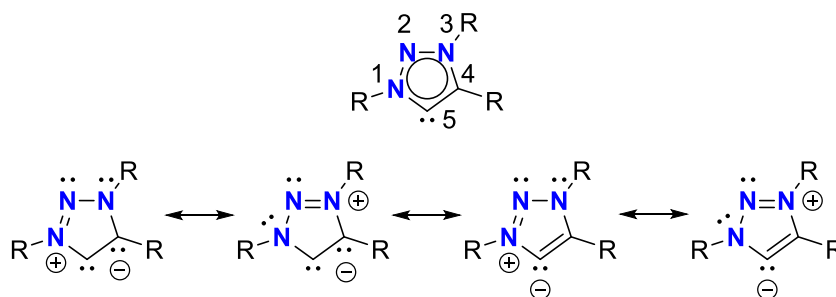
Por otra parte, se ha reportado una ruta sintética para la generación de [1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]benzoxazinas mediante la cicloadición térmica intramolecular alquino-azida a partir de *o*-aminofenoles de fácil disponibilidad. Esta reacción da pauta a la formación de 1,2,3-triazoles, y su posterior *N*-cuaternarización generara precursores para la formación de carbenos anormales, cabe destacar que esta vía de síntesis permite realizar las funcionalizaciones en un único sustrato que posteriormente se emplea en la cicloadición alquino ácida sin la necesidad de un catalizador, siendo así un menor número de etapas en la síntesis del producto deseado.³⁰



Esquema 9. Reacción de cicloadición térmica intramolecular alquino-azida de o-aminofenoles.³⁰

2.2 SALES DE 1,2,3-TRIAZOLIO Y SU UTILIZACIÓN PARA LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS

La obtención de las sales de 1,2,3-triazolio reside comúnmente en la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC), y la posterior *N*-cuaternarización de los 1,2,3-triazoles resultantes. Sin embargo, es viable la modificación de los sustratos, es decir, el alquino, la azida, el agente alquilante y el contraión aniónico para ajustar las propiedades de la sal resultante. A diferencia de las sales de 1,3-imidazolio, las sales de 1,2,3-triazolio no tienen un protón ácido en la posición 2.³¹ Sin embargo, la disponibilidad conveniente de un protón con carácter ácido en la posición 5 da lugar a la formación de un carbeno mesoiónico de 1,2,3-triazol-5-ilideno (Esquema 10) que posteriormente, puede propiciar complejos metálicos.



Esquema 10. Estructura de Lewis de un carbeno mesoiónico de 1,2,3-triazol-5-ilideno.³¹

Es interesante que, a pesar del fácil acceso a las plataformas de ligantes de este tipo con diversos niveles de sustitución y modificación, sólo se han notificado en la bibliografía pocos ejemplos de sales bicíclicas de 1,2,3-triazolio y su uso se limita a su aplicación como líquidos iónicos (Figura 6).³²

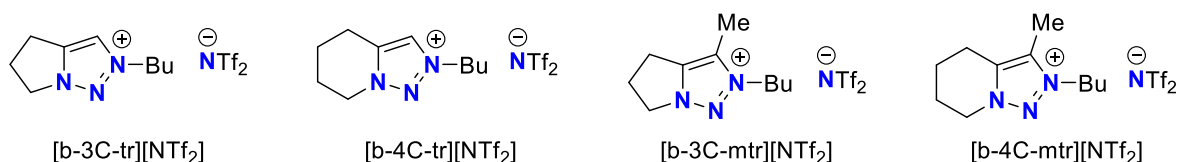


Figura 6. Sales bicíclicas de 1,2,3-triazolio.³²

En la última década, la exploración de nuevas plataformas estructurales, ha permitido el desarrollo de nuevas aplicaciones para los carbenos *N*-heterocíclicos. Entre los carbenos bicíclicos utilizados como ligantes reportados en la literatura incluyen benzimidazol-2-ilidenos (**N**),³³ imidazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilideno (**O**),³⁴ [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-ilideno (**P**),³⁵ imidazolo[1,2-*a*]piridin-2-ilideno (**Q**),³⁶ [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilideno (**R**),³⁷ entre otros (Figura 7). En primer lugar, los sistemas de NHC fundidas a un anillo son muy deseables (Figura 8), ya que se ha demostrado que la capacidad de rotación del carbeno puede influir en gran medida en el comportamiento y la dinámica del complejo metálico unido al NHC.³⁷

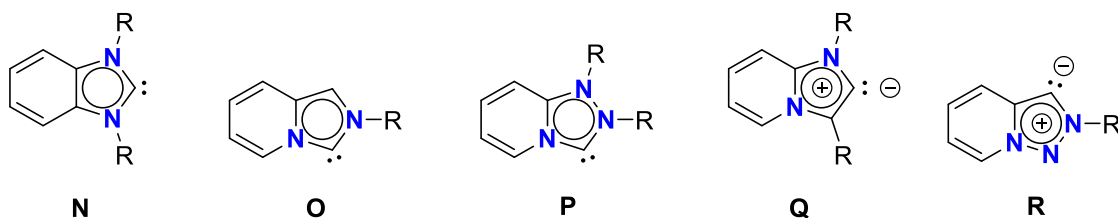


Figura 7. Ligantes de carbenos bicíclicos reportados en la literatura.

La formación de complejos metálicos soportados por carbenos mesoiónicos del tipo 1,2,3-triazol-5-ilidenos (**J**) es un campo poco estudiado. A pesar de ello, hay un número limitado de complejos metálicos reportados que contengan en su estructura 1,2,3-triazol-5-ilidenos policíclicos, tal es el caso de la serie de complejos metálicos de paladio(II) derivados del *N*-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilideno (Figura 7).³⁷

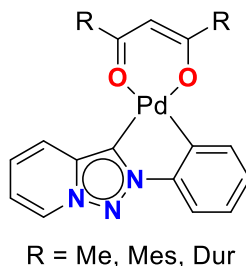
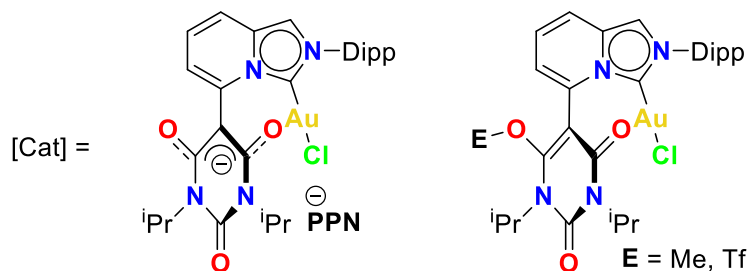


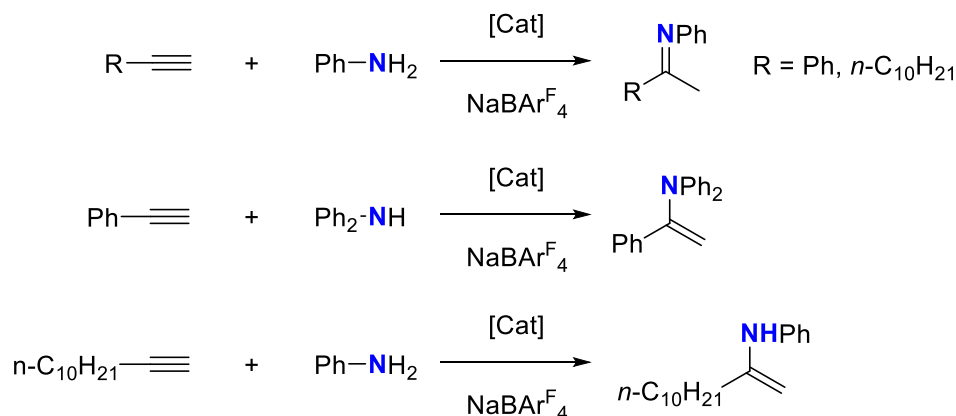
Figura 8. Complejos metálicos de Pd(II) derivados del *N*-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilideno.³⁷

Los ligantes de carbeno *N*-heterocíclicos son especialmente prometedores, debido a su utilidad como precursores catalíticos activos para una gran variedad de transformaciones en síntesis orgánicas. De hecho, los NHC fusionados a un anillo han encontrado aplicación como organocatalizadores, ligandos para la estabilización de especies de baja valencia, y cuando contienen quiralidad axial, sus complejos metálicos son catalizadores excepcionales para una variedad de transformaciones asimétricas.³⁸

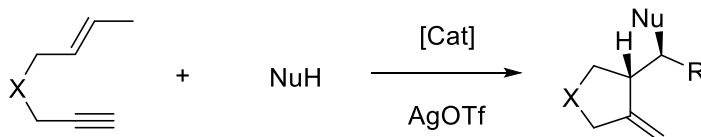
Algunos de los ejemplos reportados de esta clase de complejos y sus aplicaciones, son los complejos de oro(I) utilizados en la adición intermolecular de aminas y ácidos carboxílicos a alquinos terminales y la ciclización domino/adición nucleofílica de 1,6-eninos realizado por Tang y colaboradores (Esquema 11).³⁹



Adición intermolecular

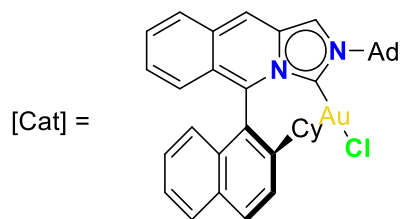


Ciclización domino / adición nucleofílica

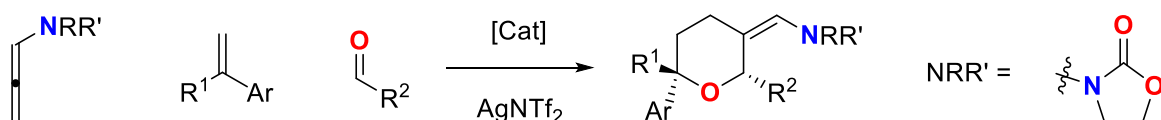


Esquema 11. Adición intermolecular de aminas y ácidos carboxílicos a alquinos terminales y ciclización domino/adición nucleofílica de 1,6-eninos catalizada por derivado de imidazolo[1,5-a]piridin-3-ilideno de Au(I).³⁹

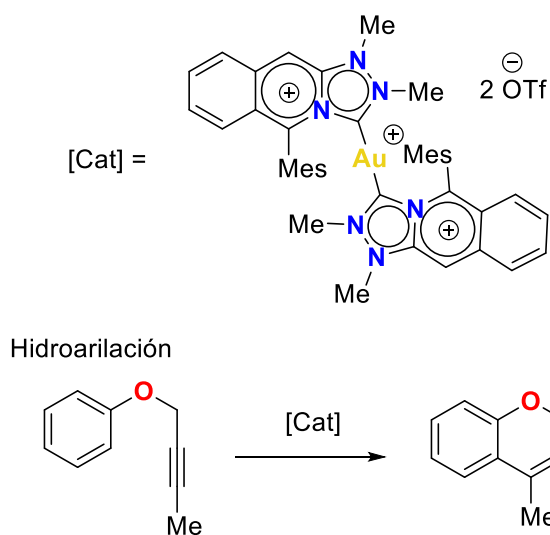
Otros ejemplos son el complejo de oro(I) utilizado en la cicloadición [2+2+2] de alenamidas, arilaldehidos y estirenos α -sustituidos reportado por Varela y colaboradores (Esquema 12),⁴⁰ y el complejo de oro(I) utilizado en la hidroarilación intramolecular de un propargilaril éter reportado por Iglesias y colaboradores (Esquema 13).⁴¹



Cicloadición [2+2+2]



Esquema 12. Cicloadición [2+2+2] enantioselectiva de alenamidas, arilaldehidos y estirenos α -sustituidos catalizada por derivado de imidazolo[1,5-a]piridin-3-ilideno de Au(I).⁴⁰



Esquema 13. Hidroarilación intramolecular de propargilaril éter catalizada por derivado de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-ilideno de Au(I).⁴¹

3 JUSTIFICACIÓN

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

Las especies propuestas han sido elegidas debido a la posibilidad de realizar distintas funcionalizaciones, ya que se utiliza como base distintos *o*-aminofenoles con los cuales se puede realizar la conversión del grupo amina a azida y la posterior adición de un alquino terminal en la posición fenólica del sustrato. Con los nuevos grupos funcionales es viable realizar la cicloadición térmica 1,3-dipolar de azida-alquino generando el regioisómero sustituido en 1,5 del triazol fusionado a derivado de benzoxazina, y después de la *N*-cuaternarización del triazol se obtienen las sales correspondientes. Además, los complejos organometálicos obtenidos pueden llevar a aplicaciones químicas importantes en catálisis.

Por otra parte, el diseño y síntesis de sales de triazolio integradas a calix[4]arenos es factible debido a las posiciones fenólicas disponibles que proporcionan la posibilidad de generar especies multidentadas, es decir derivados de bis- y tetra-triazolio, los cuales podrán ser utilizados como ligantes para coordinar metales de transición, así como para la estabilización de especies altamente reactivas.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar, sintetizar y caracterizar una serie de carbenos mesoionicos (MICs) que contengan diversos grupos funcionales en las posiciones vecinales al centro carbénico para utilizarlos como ligantes en la formación de complejos metálicos de oro(I) y estudiar su capacidad catalítica en reacciones de hidrohidrazinación e hidroaminación.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ∞ Sintetizar y desprotonar una nueva serie de sales de 1,2,3-triazolio fusionados a derivados de benzoxazinas, para la generación de carbenos mesoiónicos (MICs).
- ∞ Caracterizar los ligantes derivados de 1,2,3-triazol-5-ilidenos fusionados a derivados de benzoxazinas mediante RMN de ^1H y ^{13}C .
- ∞ Analizar la estructura y evaluar la capacidad coordinante de derivados de 1,2,3-triazol-5-ilidenos hacia el centro metálico de oro(I).
- ∞ Caracterizar los complejos metálicos de oro(I) mediante RMN de ^1H y ^{13}C .
- ∞ Estudiar la actividad catalítica de los complejos derivados de 1,2,3-triazol-5-ilidenos fusionados a derivados de benzoxazinas en reacciones de hidrohidrazinación e hidroaminación de alquinos terminales.
- ∞ Sintetizar y desprotonar una nueva serie de sales de 1,2,3-triazolio integrados a calix[4]arenos, para la generación de carbenos mesoiónicos (MICs).
- ∞ Caracterizar los ligantes derivados de 1,2,3-triazol-5-ilidenos integrados a calix[4]arenos mediante RMN de ^1H y ^{13}C .
- ∞ Analizar la estructura y evaluar la capacidad coordinante de derivados de 1,2,3-triazol-5-ilidenos integrados a calix[4]arenos hacia distintos centros metálicos.
- ∞ Realizar la caracterización completa de los complejos metálicos.

Capítulo

1

5 SÍNTESIS DE SALES DE TRIAZOLIO FUSIONADAS A DERIVADOS DE BENZOXAZINA Y SU USO PARA LA FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE ORO [Au(I)-MIC]

5.1 INTRODUCCIÓN. BENZOXAZINAS

Las benzoxazinas conforman un grupo de compuestos heterocíclicos que consisten en un anillo de benceno fusionado a un anillo de seis miembros conteniendo un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno. En 1944 se publicó el primer trabajo sobre la síntesis de benzoxazinas por Holly y Cope.⁴² Las benzoxazinas especialmente las 1,3-benzoxazinas se utilizan para producir resinas termoestables o polímeros termoendurecibles.⁴³

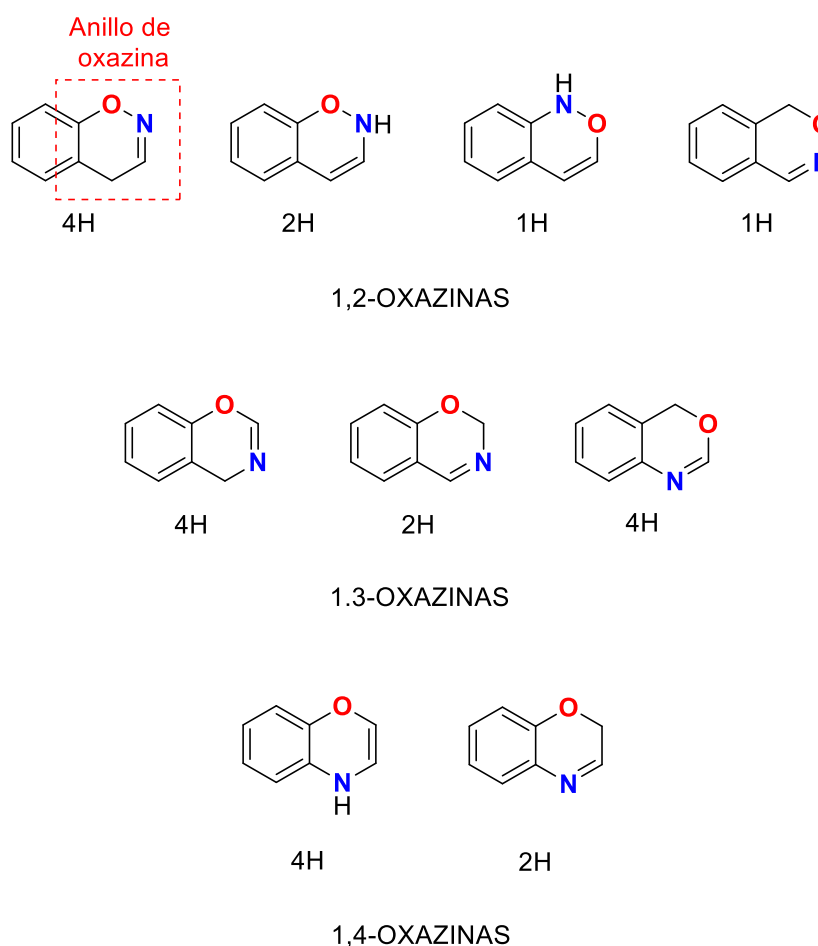


Figura 9. Isómeros de benzoxazinas.

Existen distintos isómeros de benzoxazina dependiendo de la posición del oxígeno y el nitrógeno en el anillo de oxazina, además de la posición relativa del enlace doble (Figura 9).⁴⁴

Un derivado de este grupo de compuestos es la 2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina (Figura 10), el cual es un isómero 1,4 de benzoxazina.

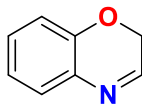


Figura 10. 2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina.

Esta clase de moléculas es de interés de investigación debido a sus propiedades biológicas y rigidez estructural. Algunos derivados C3 sustituidos de 2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina han sido estudiados para el tratamiento de la hipoxia tumoral,⁴⁵ otros como algunos análogos del producto natural cefalandol A han mostrado actividad antimicrobiana y antiplaquetaria.⁴⁶ Además, se han encontrado un limitado número de complejos metálicos que contienen un fragmento de 1,4-benzoxazina en su estructura, de los cuales complejos de Re(I) y Mn(I) basados en una estructura de 1,4-dihidro-2*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina se han estudiado por su actividad biológica en el tratamiento de cáncer, la enfermedad de Chagas y la inhibición de *Trypanosoma Cruzi*.⁴⁷ Complejos de 3-ferrocenil-2-ferrocenilmetil-2-morfolino-2*H*-areno[1,4]oxazinas han presentado actividad citotóxica y antitumoral,⁴⁸ mientras que complejos de Co(II), Ni(II), Zn(II) y Cu(II) soportados por ligantes de tipo Base de Schiff tetradentadas (ONNO) derivadas de hidrazinobenzoxazinas han sido estudiados también.⁴⁹

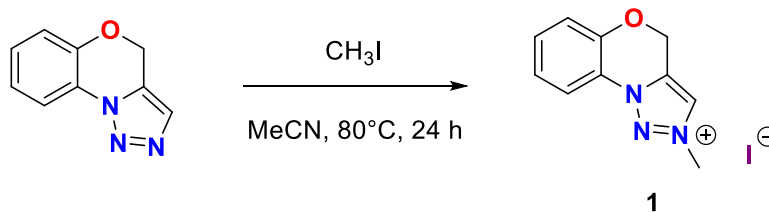
5.2 PARTE EXPERIMENTAL

En este trabajo se utilizaron reactivos y solventes comercialmente disponibles. Los espectros de RMN fueron obtenidos con un espectrómetro Bruker Ascend (400 MHz) y los estudios de difracción de rayos X fueron realizados con un difractómetro Agilent Gemini. Los datos fueron integrados, escalados, ordenados y promediados usando el paquete de software CrysAlisPro.

5.2.1 Síntesis de sales de triazolio fusionadas a derivados de benzoxazina

5.2.1.1 Síntesis de sal de triazolio fusionada a derivado de benzoxazina 1:

Se añadieron 14 eq de yoduro de metilo (141.94 g/mol, 1.5 mL, 24.22 mmol) a una disolución de 15 mL de acetonitrilo y 1 eq de 4*H*-benzo[*b*][1,2,3]triazolo[1,5-*d*][1,4]oxazina (173.18 g/mol, 300 mg, 1.73 mmol); la solución transparente resultante se sometió a reflujo de 80 °C en un matraz Schlenk durante 24 h. Después de alcanzar la temperatura ambiente, el disolvente se redujo a 2/3 del volumen original y se añadió dietil éter hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por decantación y se lavó con éter etílico. El producto **1** puro en forma de cristales ligeramente amarillos se obtiene con un rendimiento del 84% (yoduro de 2-metil-4*H*-benzo[*b*][1,2,3]triazolo[1,5-*d*][1,4]oxazin-2-io, 315.11 g/mol, 458 mg, 1.45 mmol) después de la recristalización con acetonitrilo/éter etílico (1:3). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 8.90 (s, 1H, *CH*_{tr}), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *CH*_{ar}), 7.60 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, *CH*_{ar}), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, *CH*_{ar}), 5.71 (s, 2H, OCH₂), 4.46 (s, 3H, NCH₃). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO) δ: 147.57, 133.21, 128.68, 124.28, 121.79, 119.14, 117.93, 61.18, 41.05.

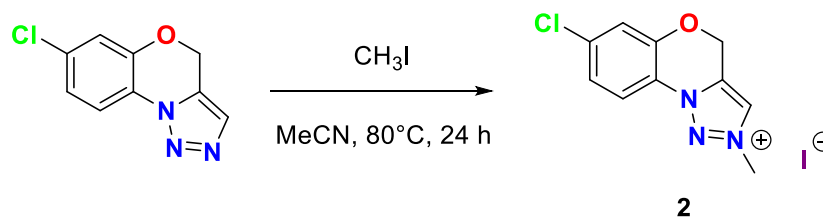


Esquema 14. Síntesis de sal de triazolio fusionada a derivado de benzoxazina 1.

5.2.1.2 Síntesis de sal de triazolio fusionada a derivado de benzoxazina 2:

Se añadieron 14 eq de yoduro de metilo (141.94 g/mol, 1.3 mL, 20.16 mmol) a una disolución de 15 mL de acetonitrilo y 1 eq de 7-cloro-4*H*-benzo[*b*][1,2,3]triazol[1,5-

d][1,4]oxazina (207.62 g/mol, 300 mg, 1.44 mmol); la solución transparente resultante se sometió a reflujo de 80 °C en un matraz Schlenk durante 24 h. Después de alcanzar la temperatura ambiente, el disolvente se redujo a 2/3 del volumen original y se añadió dietil éter hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por decantación y se lavó con éter etílico. El producto **2** puro en forma de cristales ligeramente amarillos se obtiene con un rendimiento del 80% (yoduro de 7-cloro-2-metil-4*H*-benzo[b][1,2,3]triazol[1,5-d][1,4]oxazin-2-io, 349.56 g/mol, 404 mg, 1.16 mmol) después de la recristalización con acetonitrilo/éter etílico (1:3). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ: 8.87 (s, 1H, CH_{tr}), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.41 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.73 (d, J = 0.6 Hz, 2H, OCH₂), 4.44 (s, 3H, NCH₃). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO) δ: 148.40, 136.98, 132.97, 128.77, 124.25, 120.86, 119.27, 118.55, 61.56, 41.01.

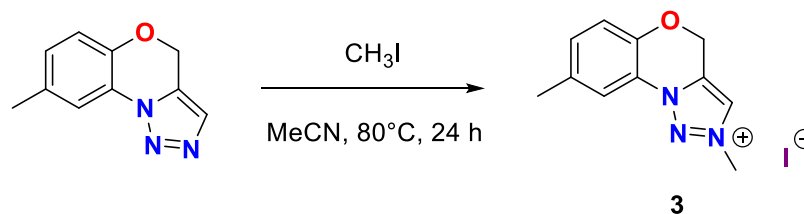


Esquema 15. Síntesis de sal de triazolio fusionada a derivado de benzoxazina **2**.

5.2.1.3 Síntesis de sal de triazolio fusionada a derivado de benzoxazina **3**:

Se añadieron 14 eq de yoduro de metilo (141.94 g/mol, 1.4 mL, 22.40 mmol) a una disolución de 15 mL de acetonitrilo y 1 eq de 8-metil-4*H*-benzo[b][1,2,3]triazol[1,5-d][1,4]oxazina (187.20 g/mol, 300 mg, 1.60 mmol); la solución transparente resultante se sometió a reflujo de 80 °C en un matraz Schlenk durante 24 h. Después de alcanzar la temperatura ambiente, el disolvente se redujo a 2/3 del volumen original y se añadió dietil éter hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por decantación y se lavó con éter etílico. El producto **3** puro en forma de cristales ligeramente amarillos se obtiene con un rendimiento del 89% (yoduro de 2,8-dimetil-4*H*-benzo[b][1,2,3]triazol[1,5-d][1,4]oxazin-2-io, 329.14 g/mol, 469 mg, 1.43 mmol) después de la recristalización con acetonitrilo/éter etílico (1:3). RMN de ¹H (400

MHz, CDCl_3) δ : 9.90 (s, 1H, CH_{tr}), 7.74 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.33 (ddd, $J = 8.5$, 2.0, 0.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.74 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H, OCH_2), 4.68 (s, 3H, NCH_3), 2.44 (s, 3H, ArCH_3). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 145.27, 134.36, 133.94, 132.34, 130.19, 120.88, 118.85, 117.57, 61.54, 42.07, 20.82.

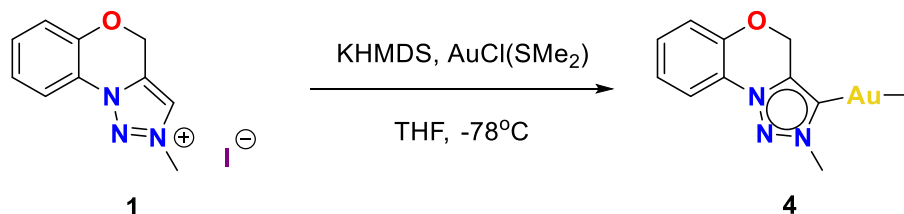


Esquema 16. Síntesis de sal de triazolio fusionada a derivado de benzoxazina **3**.

5.2.2 Síntesis de complejos metálicos de tipo [Au(I)-MIC] fusionados a derivados de benzoxazina

5.2.2.1 Síntesis del complejo de tipo [Au(I)-MIC] fusionado a derivado de benzoxazina **4**:

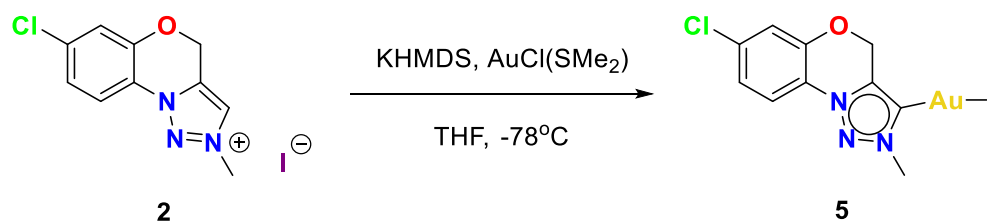
Se combinaron en un matraz Schlenk en ausencia de luz y atmósfera inerte de N_2 , 1 eq de sal de triazolio **1** (315.12 g/mol, 101 mg, 0.32 mmol), 1.4 eq de hexametildisililamida de potasio (199.45 g/mol, 90 mg, 0.45 mmol) y 1 eq de cloro(sulfuro de dimetilo) de oro(I) (294.55 g/mol, 94 mg, 0.32 mmol), y disolvieron en 10 mL de tetrahidrofurano a -78°C . La mezcla resultante se agita durante 24 h. La suspensión violeta final se seca al vacío y se extrae con benceno (6 mL). Se procede a la filtración mediante cánula y la eliminación del disolvente al vacío hasta sequedad, dando lugar al producto **4** como un sólido blanco con un rendimiento del 88% (511.07 g/mol, 144 mg, 0.28 mmol). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ : 7.96 (dd, $J = 8.1$, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.35-7.26 (m, 2H, CH_{ar}), 5.69 (s, 1H, OCH_2), 4.43 (s, 1H, NCH_3). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ : 168.58, 147.78, 138.03, 132.26, 128.79, 123.88, 118.95, 117.95, 62.32, 42.99.



Esquema 17. Síntesis de complejo de tipo (Au(I)-MIC) fusionado a derivado de benzoxazina **4**.

5.2.2.2 Síntesis del complejo de tipo [Au(I)-MIC] fusionado a derivado de benzoxazina **5**:

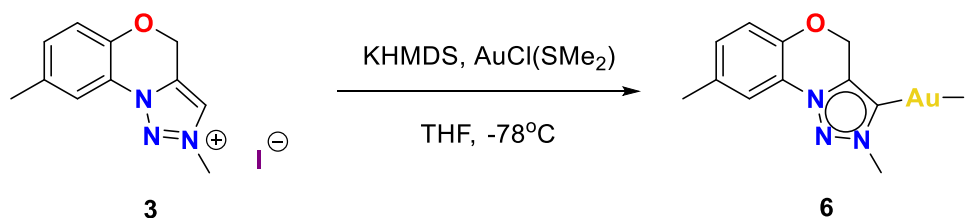
Se combinaron en un matraz Schlenk en ausencia de luz y atmósfera inerte de N_2 , 1 eq de sal de triazolio **2** (349.56 g/mol, 101 mg, 0.29 mmol), 1.4 eq de hexametildisilazano de potasio (199.45 g/mol, 81 mg, 0.40 mmol) y 1 eq de cloro(sulfuro de dimetilo) de oro(I) (294.55 g/mol, 85 mg, 0.29 mmol), y disolvieron en 10 mL de tetrahidrofurano a -78°C . La mezcla resultante se agita durante 24 h. La suspensión violeta final se seca al vacío y se extrae con benceno (6 mL). Se procede a la filtración mediante cánula y la eliminación del disolvente al vacío hasta sequedad, dando lugar al producto **5** como un sólido blanco amarillento con un rendimiento del 82% (545.52 g/mol, 130 mg, 0.24 mmol). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ : 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.37 (s, 1H, CH_{ar}), 5.60 (s, 2H, OCH_2), 4.29 (s, 2H, NCH_3). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ : 164.42, 148.51, 136.03, 128.79, 123.85, 121.24, 119.33, 119.05, 62.70, 42.74.



Esquema 18. Síntesis de complejo de tipo (Au(I)-MIC) fusionado a derivado de benzoxazina **5**.

5.2.2.3 Síntesis del complejo de tipo [Au(I)-MIC] fusionado a derivado de benzoxazina 6:

Se combinaron en un matraz Schlenk en ausencia de luz y atmósfera inerte de N₂, 1 eq de sal de triazolio **3** (329.14 g/mol, 101 mg, 0.31 mmol), 1 eq de hexametildisilazano de potasio (199.45 g/mol, 86 mg, 0.43 mmol) y 1.4 eq de cloro(sulfuro de dimetilo) de oro(I) (294.55 g/mol, 91 mg, 0.31 mmol), y disolvieron en 10 mL de tetrahidrofurano a -78 °C. La mezcla resultante se agita durante 24 h. La suspensión violeta final se seca al vacío y se extrae con benceno (6 mL). Se procede a la filtración mediante cánula y la eliminación del disolvente al vacío hasta sequedad, dando lugar al producto **6** como un sólido blanco amarillento con un rendimiento del 92% (525.10 g/mol, 150 mg, 0.28 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.26 (dd, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.40 (s, 2H, OCH₂), 4.34 (s, 3H, NCH₃), 2.43 (s, 3H, ArCH₃). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.67, 145.42, 135.55, 133.70, 132.68, 128.34, 118.65, 117.42, 62.03, 42.18, 20.80.



Esquema 19. Síntesis de complejo de tipo (Au(I)-MIC) fusionado a derivado de benzoxazina **6**.

5.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.3.1 Síntesis de sales de triazolio fusionadas a derivados de benzoxazina

La preparación de las sales de triazolio **1**, **2** y **3** se efectúa mediante el tratamiento de los triazoles precursores con exceso de yoduro de metilo en acetonitrilo. Esto resulta en los productos deseados, obtenidos con 84, 80 y 89% de rendimiento

respectivamente, después de la purificación mediante recristalización con acetonitrilo/éter etílico.

La identidad de las sales de triazolio fue convenientemente evaluada mediante espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C . La formación de dichas sales de triazolio fue monitoreada fácilmente por la aparición de una nueva señal en el espectro de RMN de ^1H en el rango de $\delta = 4.44\text{-}4.68$ ppm, lo que indica la metilación de la fracción de triazol (NCH_3). Además, la presencia del singulete característico en RMN de ^1H debido a los ahora ácidos protones del triazolio en la región de $\delta = 8.87\text{-}9.90$, y los picos a $\delta = 133.2\text{-}136.9$ en RMN de ^{13}C pertenecientes al átomo C4, confirman la estructura de los anillos catiónicos. Los multipletes representativos en el área aromática ($7.13\text{-}8.06$ ppm) pertenecientes a los fragmentos de arilo también son consistentes con la construcción exitosa de los triazolios fusionados a los núcleos de benzoxazina.

Tabla 1. Datos relevantes de espectroscopia de RMN de sales de triazolio **1-3** fusionadas a derivados de benzoxazina.

	COMPUESTO	RENDIMIENTO (%)	δ ^1H (ppm)	δ ^{13}C (ppm)
SALES DE TRIAZOLIO	1	84	8.90	147.57
	2	80	8.87	148.40
	3	89	9.90	145.27

La caracterización inequívoca de las sales de triazolio **1** y **2** también se logró mediante difracción de rayos X de monocristal obteniendo las estructuras moleculares mostradas en la Figura 10.

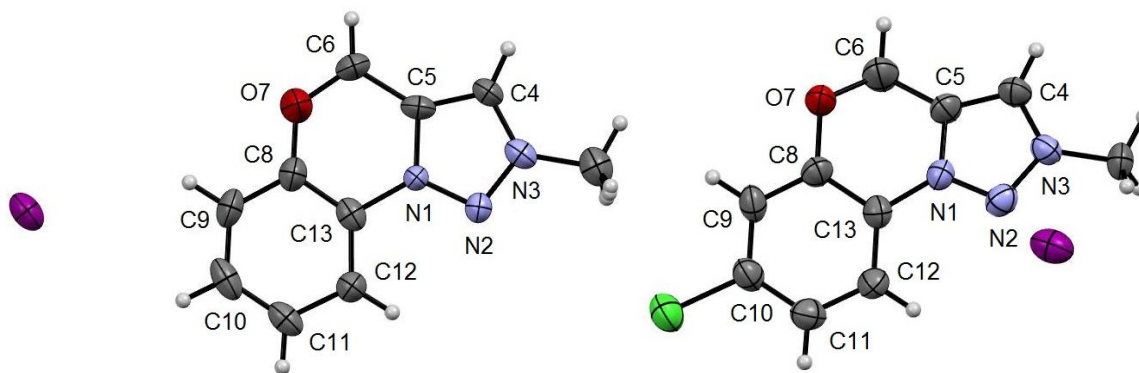


Figura 11. Estructuras moleculares de sal de triazolio **1** (izquierda) y **2** (derecha). Las elipsoides se muestran con una probabilidad del 50%. Ángulos seleccionados (°): **1**: N3-C4-C5 106.0(10), **2**: N3-C4-C5 105.4(3).

Los triazolios **1** y **2** cristalizaron en los grupos espaciales monoclinico $P2_1/m$ y triclínico $P1$, respectivamente. La unidad asimétrica en ambas estructuras contiene una sola unidad de yoduro de triazolio con distancias de enlace carbono-carbono, carbono-nitrógeno y ángulos carbono-carbono-nitrógeno similares a los de otros análogos catiónicos.^{15,20,22} En ambas estructuras cristalinas, el triazolio y el anillo fenilo son casi coplanares con ángulos de torsión máximos N2, N1, C13, C12 de 12.6°. Como era de esperar, debido a la presencia de los grupos metileno y éter, el anillo central de seis miembros en **1** y **2** muestra una marcada desviación de la coplanaridad con respecto a los anillos de triazolio y fenilo que presentan ángulos de torsión C5, C6, O7, C8 en el rango de 35.9-45.5°.

5.3.2 Síntesis de complejos metálicos de tipo (Au(I)-MIC) fusionados a derivados de benzoxazina

Para explorar las capacidades de coordinación de las nuevas sales de triazolio **1-3**, se probó su reactividad con bis(trimetilsilil)amiduro de potasio en presencia de cloro(dimetilsulfuro) de oro(I) en ausencia de luz. Después del tratamiento y la purificación, los productos **4-6** se obtuvieron como polvos cristalinos con rendimientos del 86, 82 y 92%.

La metalación satisfactoria de las sales de triazolio se indicó claramente con la desaparición de las señales de los protones de triazolio de campo bajo (situada

alrededor de 9 ppm) en espectroscopia de RMN de ^1H y un ligero desplazamiento del grupo metilo (NCH_3) hacia desplazamientos altos. El nuevo pico correspondiente al enlace carbeno-oro aparece en el rango de 164-168 ppm en la RMN de ^{13}C , lo que concuerda con los complejos de 1,2,3-triazol-5-ilideno de oro(I) previamente reportados en la literatura.⁵⁰

Tabla 2. Datos relevantes de espectroscopia de RMN de complejos metálicos **4-6** del tipo $[\text{Au(I)}\text{-MIC}]$ fusionados a derivados de benzoxazina.

	COMPUESTO	RENDIMIENTO (%)	$\delta\ ^1\text{H}$ (ppm)	$\delta\ ^{13}\text{C}$ (ppm)
COMPLEJOS METÁLICOS	4	86	-	168.58
	5	82	-	164.42
	6	92	-	166.67

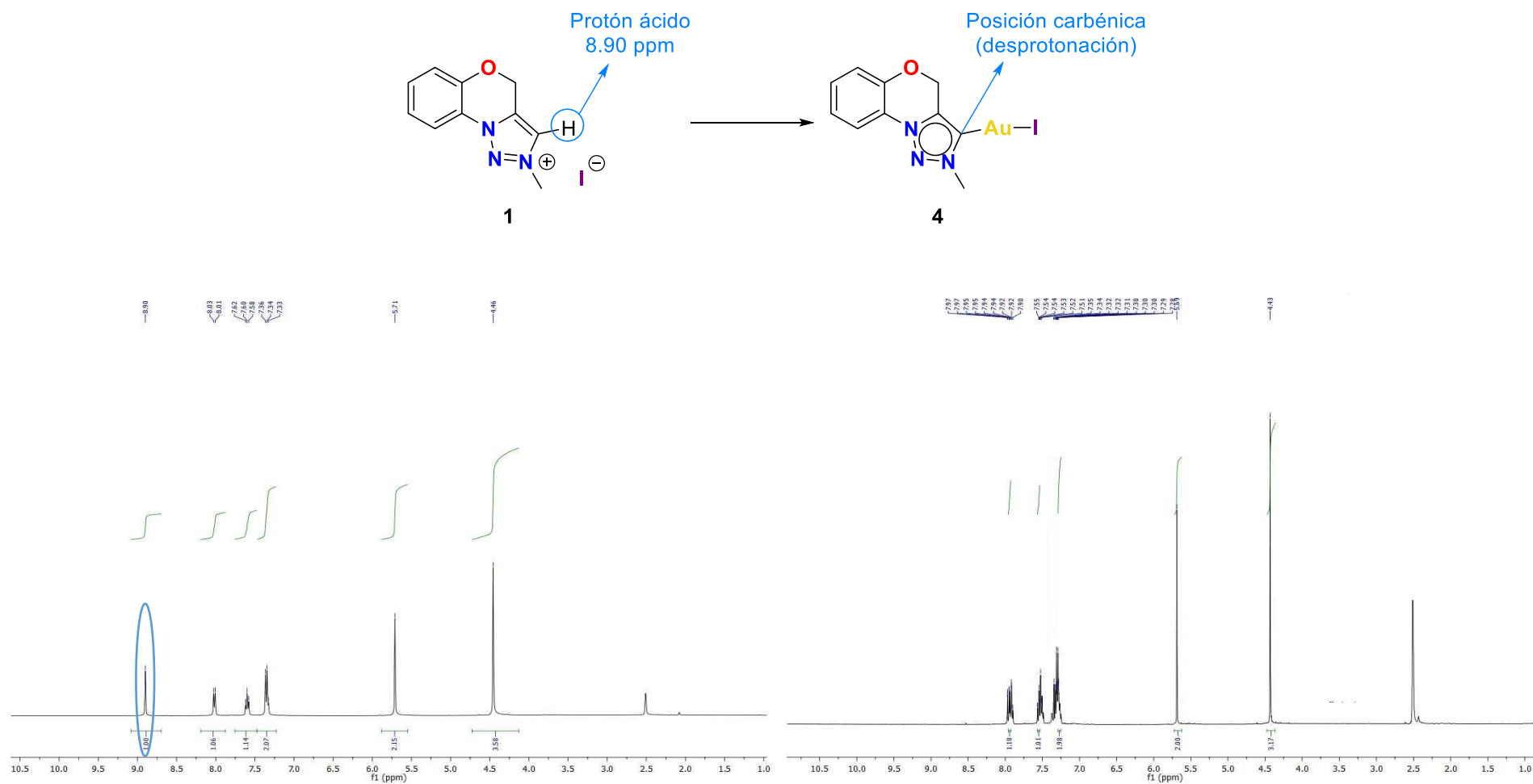


Figura 12. Espectros de RMN de ^1H de sal de triazolio **1** (izquierda) y complejo **4** (derecha) de tipo $[\text{Au(I)}\text{-MIC}]$ fusionado a derivado benzoxazina.

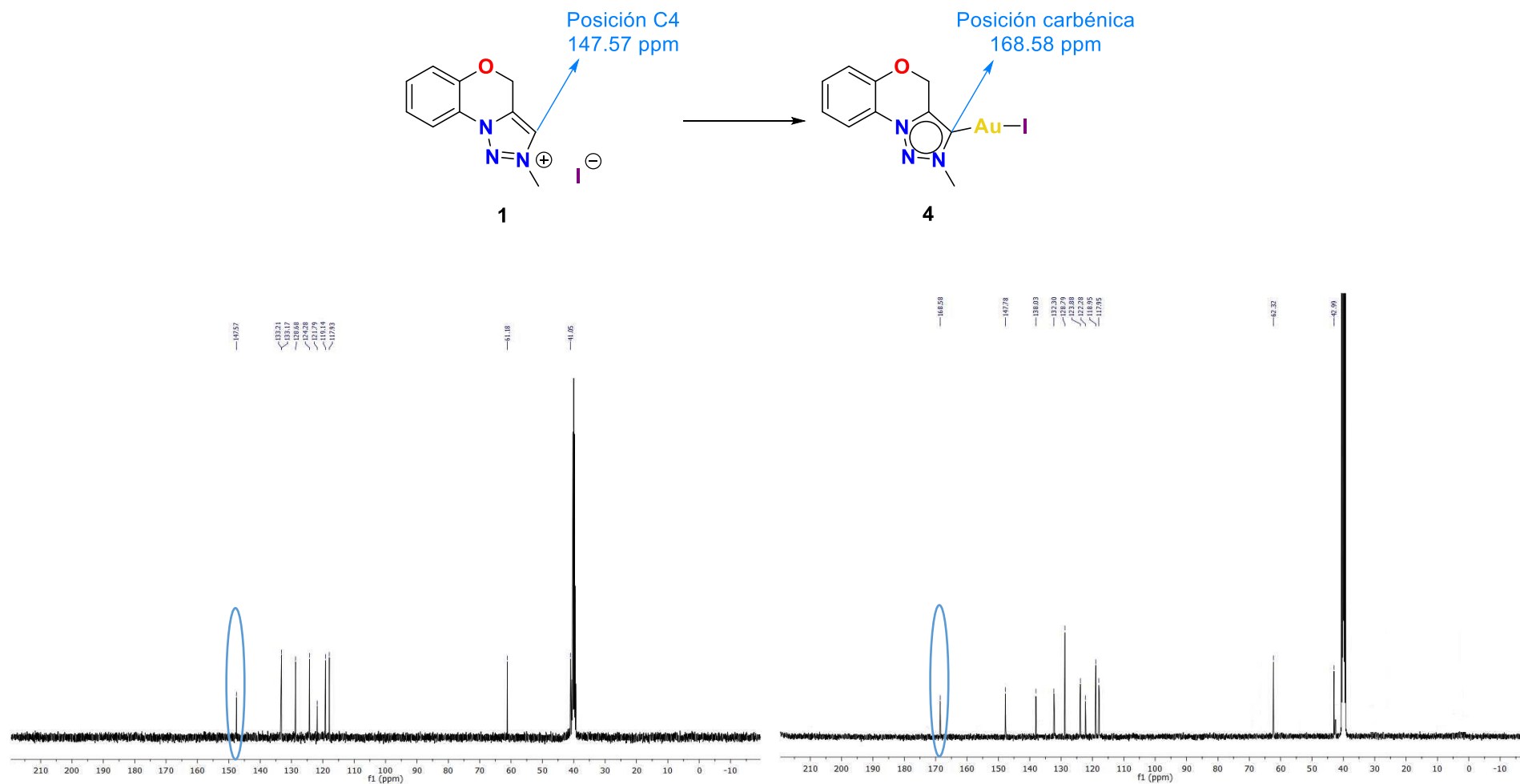


Figura 13. Espectros de RMN de ^{13}C de sal de triazolío **1** (izquierda) y complejo **4** (derecha) de tipo $[\text{Au}(\text{I})\text{-MIC}]$ fusionado a derivado de benzoxazina.

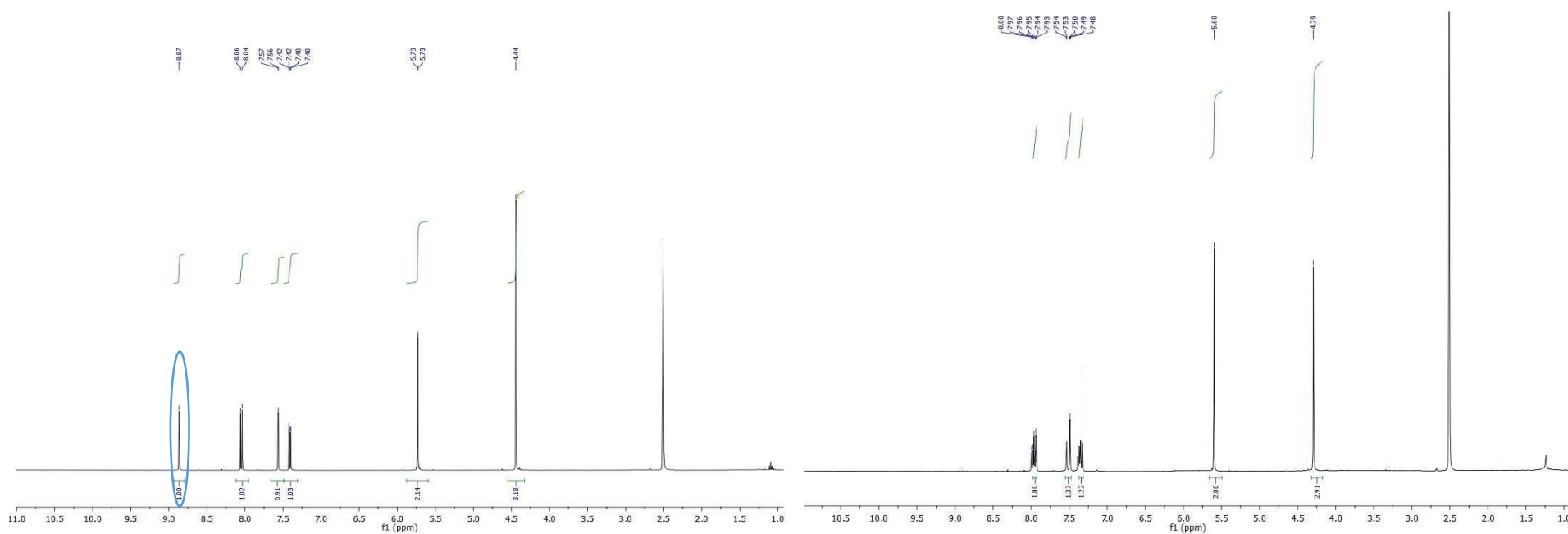
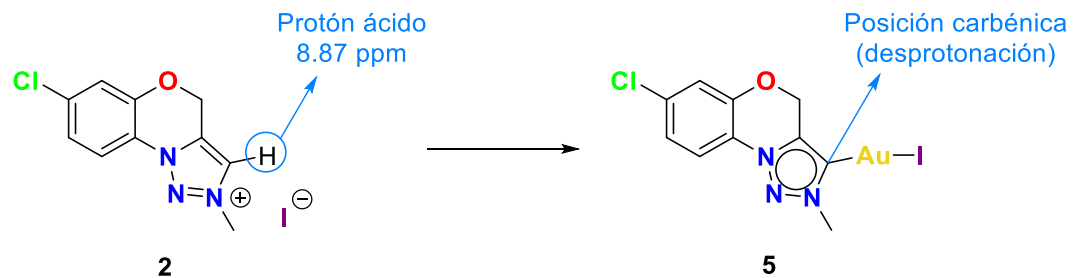


Figura 14. Espectros de RMN de ^1H de sal de triazolio **2** (izquierda) y complejo **5** (derecha) de tipo $[\text{Au}(\text{I})\text{-MIC}]$ fusionado a derivado benzoxazina.

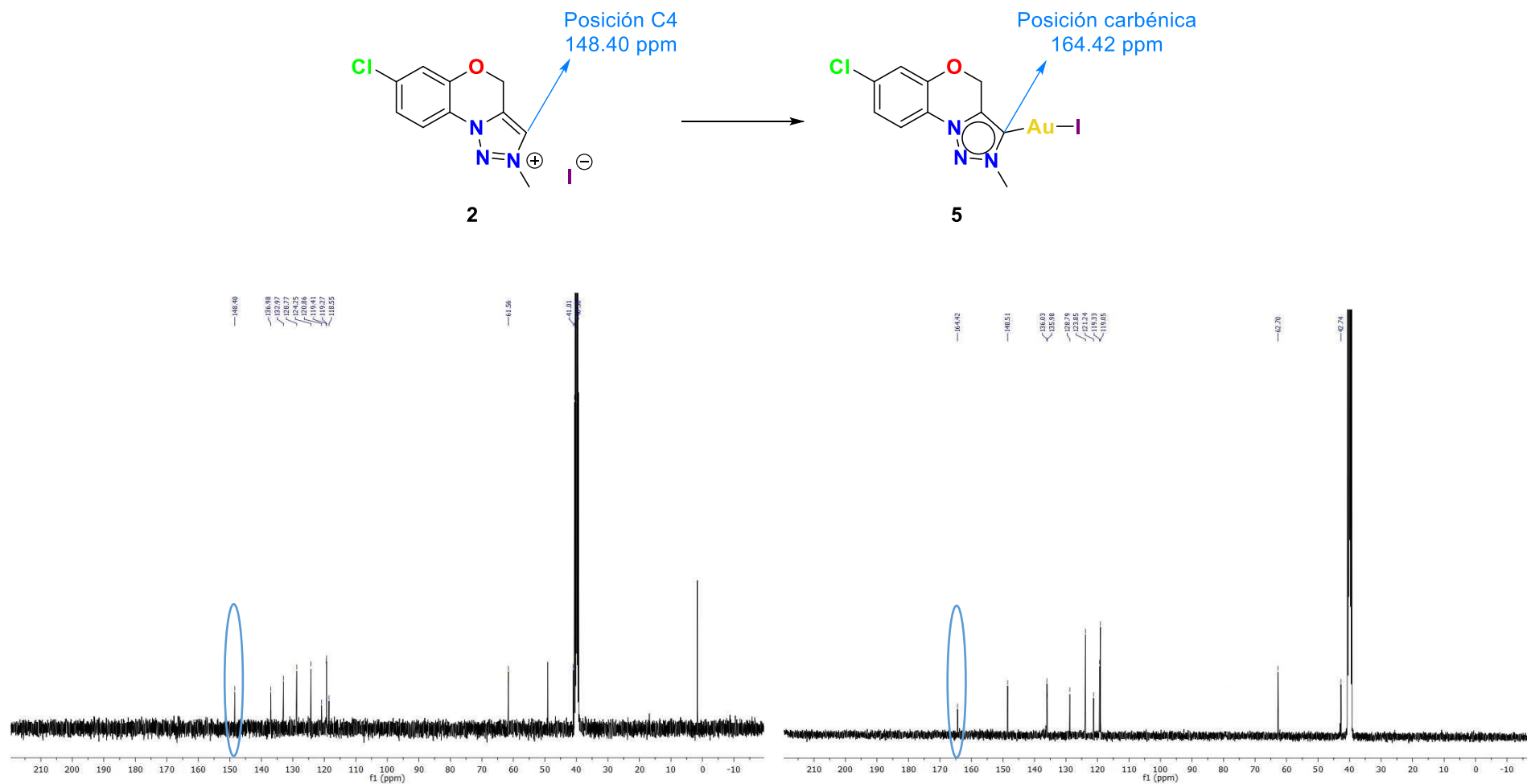


Figura 15. Espectros de RMN de ^{13}C de sal de triazolio **2** (izquierda) y complejo **5** (derecha) de tipo $[\text{Au(I)}\text{-MIC}]$ fusionado a derivado de benzoxazina.

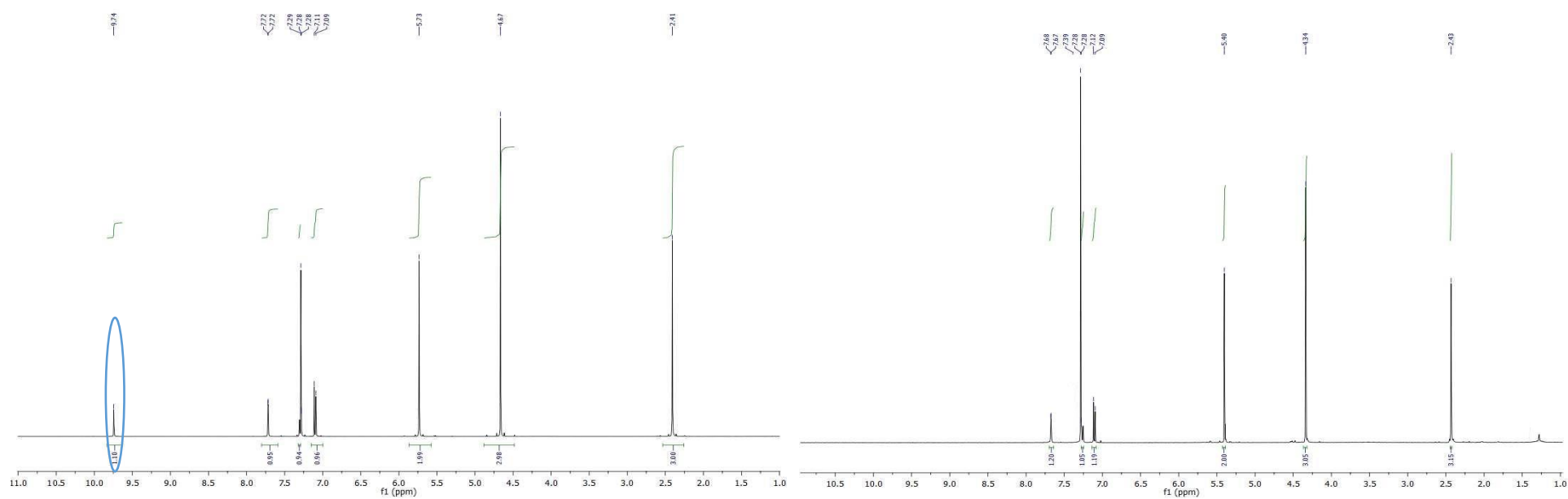
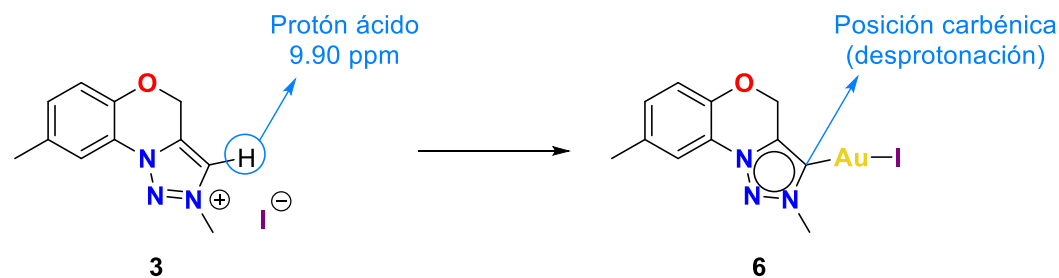


Figura 16. Espectros de RMN de ^1H de sal de triazolio **3** (izquierda) y complejo **6** (derecha) de tipo [Au(I)-MIC] fusionado a derivado benzoxazina.

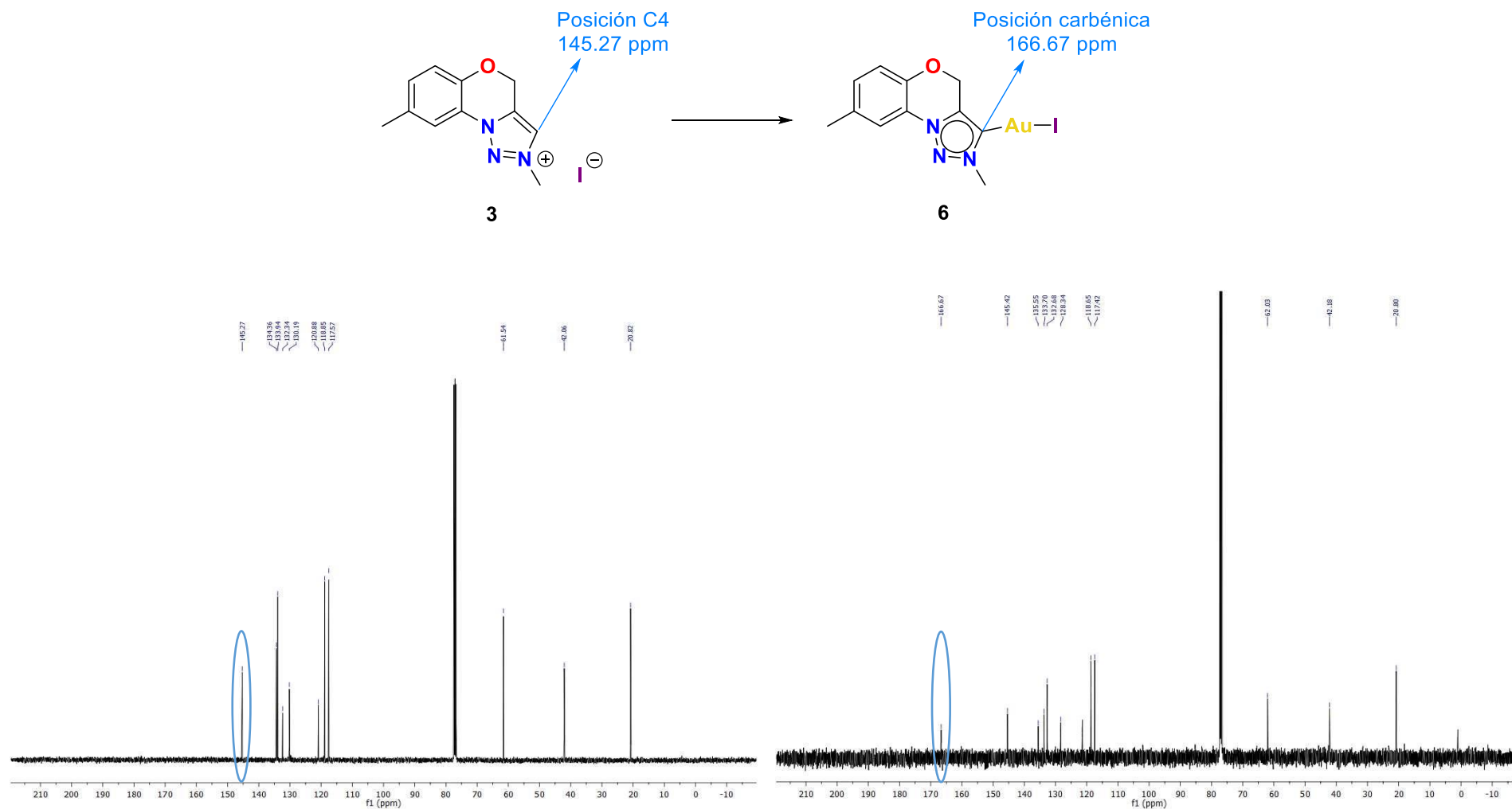


Figura 17. Espectros de RMN de ^{13}C de sal de triazolío **3** (izquierda) y complejo **6** (derecha) de tipo $[\text{Au}(\text{I})\text{-MIC}]$ fusionado a derivado de benzoxazina.

A pesar de nuestros numerosos esfuerzos por cristalizar los complejos monometálicos **4-6**, no tuvimos éxito en la obtención de muestras de calidad para rayos X. Así pues, con el fin de obtener una mayor comprensión de las características estructurales de los nuevos complejos de oro, realizamos cálculos de la Teoría del Funcional de la Densidad (TFD), a nivel de la teoría B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ con la corrección D3 de Grimme,⁵¹ utilizando los pseudopotenciales de LANL2DZ⁵² sólo para los átomos de metales de transición. Como se ilustra en la Figura 13, los centros de oro en todos los complejos están cerca de las geometrías lineales esperadas que son comunes para los fragmentos de Au(X) coordinados a un solo carbeno. Las distancias de enlace calculadas para los fragmentos Au-MIC (2.027 Å, promedio) y Au-I (2.672 Å, promedio) también caen dentro de los parámetros normales para los complejos de oro monodentado MIC reportados en la literatura.⁵⁰

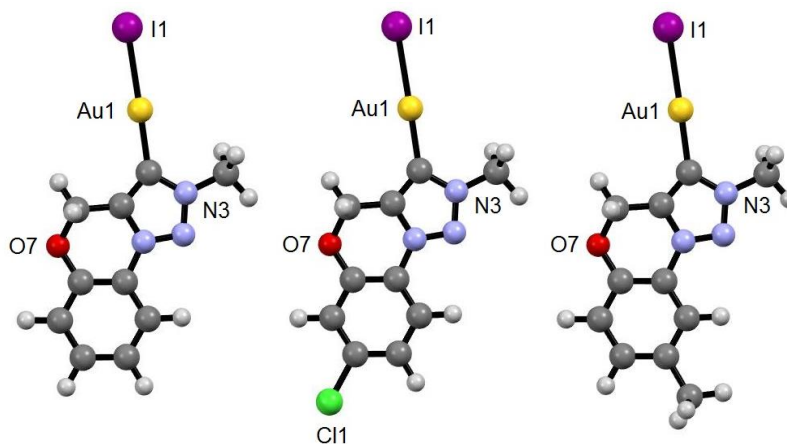


Figura 18. Geometrías optimizadas por TFD de los complejos **4** (izquierda), **5** (centro) y **6** (derecha).

6 APLICACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE ORO(I) 4-6 EN LA HIDROHIDRAZINACIÓN E HIDROAMINACIÓN DE ALQUINOS TERMINALES

6.1 INTRODUCCIÓN. IMINAS

Las iminas son un grupo de compuestos orgánicos con estructura general $RR'C=NR''$, donde R'' puede ser un H o un grupo alquilo/arilo, siendo en este último caso conocidas también como bases de Schiff (Figura 20).⁵³ Las iminas se obtienen de la condensación de aminas primarias con aldehídos o cetonas, aunque igualmente existen reacciones análogas que consisten en la reacción de nitrilos o compuestos con un enlace doble carbono-nitrógeno con compuestos organometálicos, deshidrogenación de aminas, reacción entre fenoles o feniléteres y nitrilos, reducción de enlaces múltiples carbono-nitrógeno, reacción entre compuestos nitro y compuestos de hidrógeno activo, reacción de amidas metálicas, etc.⁵⁴



Figura 19. Estructura de imina.

Dichas iminas son aplicables como intermediarios de reacción para numerosas síntesis de heterociclos como indoles, pirroles, piridinas, piridonas, quinoxalinas, quinolinas e isoquinolinas.⁵⁵ No es sorprendente que algunos de estos heterociclos sean bloques de construcción clave en numerosos productos farmacéuticos por su actividad farmacológica: antihipertensiva, antiproliferativa, antivírica, antitumoral, analgésica, antiinflamatoria, antimicrobiana, antifúngica, etc.⁵⁶

Además, las bases de Schiff han mostrado su principal uso como ligantes para distintos metales, ya que el nitrógeno de la imina tiene carácter básico y presenta propiedades de aceptor π ; algunas bases quirales de Schiff se han utilizado en la síntesis asimétrica.⁵⁷

Un punto a considerar es la regioselectividad en la obtención de estos compuestos, puesto que algunas rutas sintéticas podrían favorecer a la obtención de una mezcla de isómeros estructurales ya sea debido a factores estéricos o electrónicos. Para la mejora de dicho inconveniente se ha optado por el uso de catalizadores en reacciones de adición de una amina primaria o una hidrazina a un enlace insaturado carbono-carbono (alquino o aleno) estas se conocen como hidroaminación^{58,59} e hidroazinación (formación de análogos de imina llamados hidrazonas)⁶⁰ respectivamente.

Es conocido que este tipo de reacciones son respetuosas con el medio ambiente. Cumplen con el principio de economía atómica, es decir, cada átomo del material de partida está presente en el producto y no se pueden formar subproductos. Además, las olefinas, los alquinos seleccionados y las aminas son materias primas baratas y fácilmente disponibles.⁶¹

Muchos de los catalizadores utilizados en estos procesos son compuestos organometálicos que incluyen metales de transición como paladio, platino, níquel, oro, plata, cobre, zinc, rodio, rutenio, zirconio, iridio y titanio.⁶² El desarrollo de catalizadores para la hidroaminación sigue siendo un área activa, la innovación consiste en la utilización de ligantes del tipo carbeno que no ha sido ampliamente estudiada, encontrándose principalmente en uso carbenos del tipo clásico. Por ejemplo, una serie de complejos de Au(I) con ligantes basados en 1,2,4-triazol-5-ilidenos,⁶³ complejos monocarbeno y carbeno mixto de Au(I) y Au(III)⁶⁴ (Figura 20) y algunos complejos de Au(I) con ligantes basados en imidazolo[1,5-a]piridin-3-ilidenos (IPy) (Esquema 11), para la hidroaminación de alquinos terminales, entre otras reacciones.³⁹

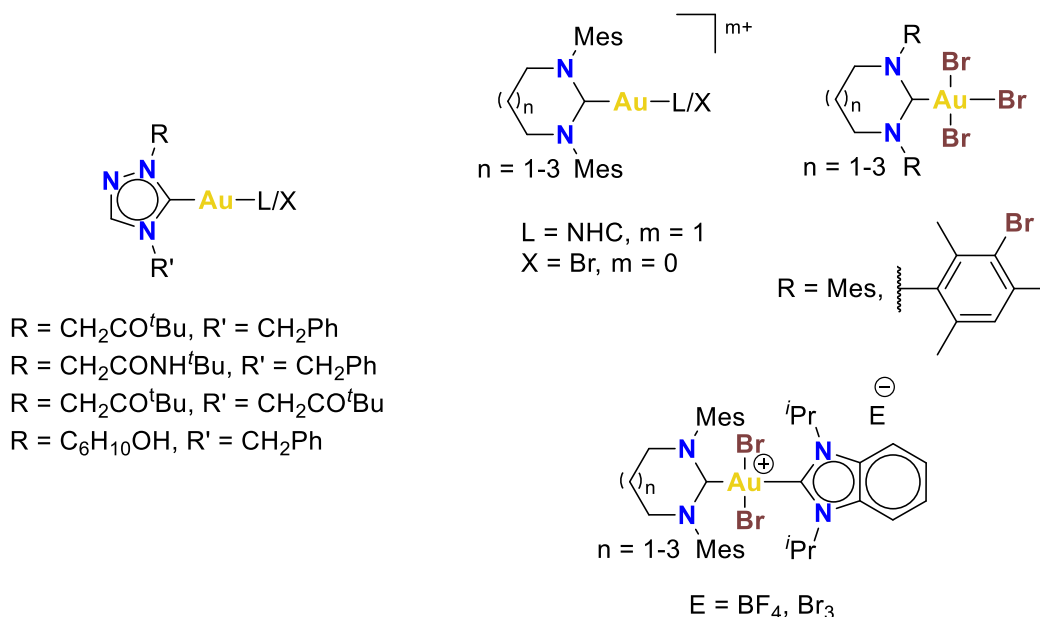


Figura 20. Catalizadores de Au(I) basados en 1,2,4-triazol-5-ilidenos⁶³ (izquierda), y catalizadores monocarbena y carbena mixto de Au(I) y Au(III)⁶⁴ (derecha).

6.2 PARTE EXPERIMENTAL

Se decidió investigar el rendimiento catalítico de los complejos **4-6** en dos importantes procesos de formación de enlaces carbono-nitrógeno. El primero implica la hidrohidraminación de alquinos terminales empleando la hidrazina como fuente de nitrógeno, y el segundo se refiere a la hidroaminación de fenilacetileno, un proceso para el que varios catalizadores basados en Au(I) han mostrado una buena actividad.⁶⁵

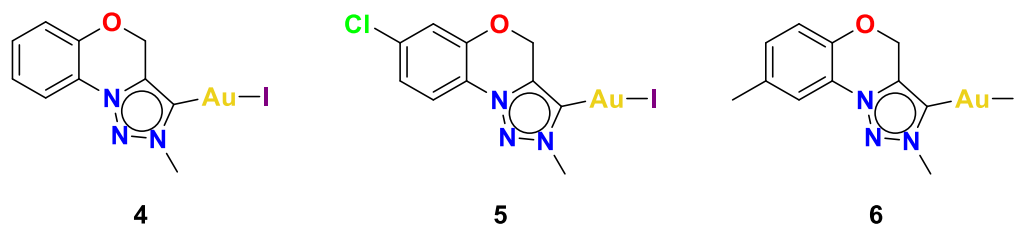


Figura 21. Complejos **4**, **5** y **6** del tipo [Au(I)-MIC].

6.2.1 Proceso catalítico para la hidrohidrazinación de alquinos terminales empleando hidrazina

Bajo atmósfera de nitrógeno, el precatalizador (0.5 mol%) y AgSbF_6 (0.5 mol%) se cargaron en un frasco de 5 mL con tapón de rosca equipado con una barra magnética. Se añadieron 3 mL de tolueno anhidro, y la mezcla se agitó durante 5 min seguida de la adición del alquino (1.0 mmol) y la hidrazina anhidra (1.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el sobrenadante se concentró en el vacío. Los productos se purificaron directamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando benceno/hexano (5:95) como eluyente. Los datos de RMN de todos los productos catalíticos son coherentes con los valores notificados en la bibliografía.⁶⁶

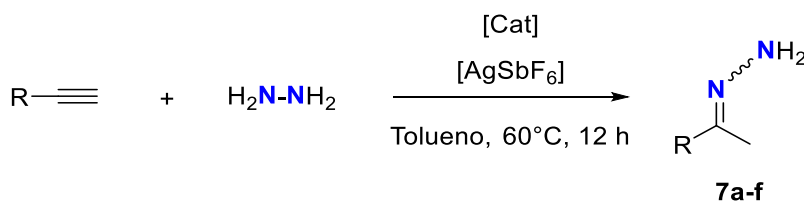


Figura 22. Reacción de hidrohidrazinación de alquinos terminales con hidrazina

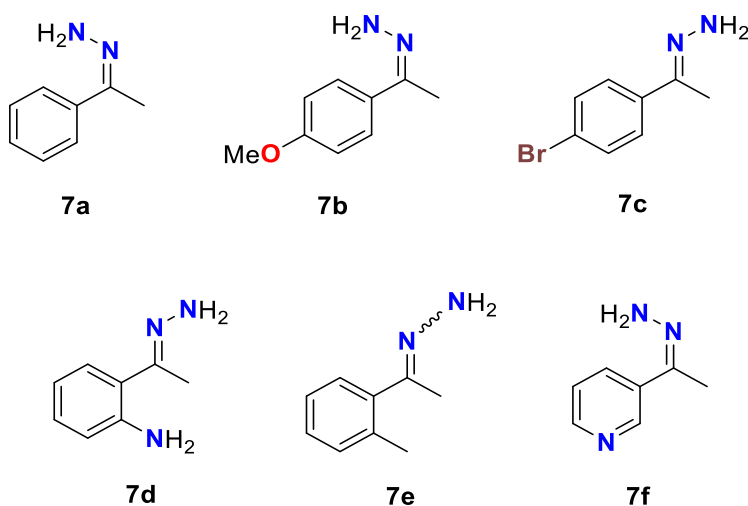


Figura 23. Estructuras moleculares de hidrazonas **7a-f**.

De acuerdo a la metodología anteriormente descrita para las reacciones de hidrohidrazinación se enuncian los resultados obtenidos para cada hidrazona sintetizada:

- ∞ (1-feniletilideno)hidrazina (**7a**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto con los precatalizadores **5** y **6** en un 99% y 97% de rendimiento aislado (132 y 129 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 2.14 (s, 3H, CH_3), 5.35 (sa, 2H, NH_2), 7.37-7.32 (m, 3H, CH_{ar}), 7.48-7.51 (m, 2H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ = 11.8, 126.5, 126.6, 128.3, 139.6, 147.9.
- ∞ (1-(4-metoxifenil)etilideno)hidrazina (**7b**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto con los precatalizadores **5** y **6** en un 91% de rendimiento aislado (150 mg) en ambos casos, después de su purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.60 (s, 3H, CH_3), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 4.72 (sa, 2H, NH_2), 6.80 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.72 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ = 10.8, 54.8, 113.9, 127.1, 133.0, 145.3, 160.1.
- ∞ (1-(4-bromofenil)etilideno)hidrazina (**7c**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto con los precatalizadores **5** y **6** en un 92% y 84% de rendimiento aislado (197 y 180 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 2.10 (s, 3H, CH_3), 5.39 (sa, 2H, NH_2), 7.45-7.59 (m, 4H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ = 11.6, 122.3, 127.5, 131.3, 138.4, 146.1.
- ∞ 2-(1-hidrazina-ilidenoetil)anilina (**7d**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto con los precatalizadores **5** y **6** en un 89% y 83% de rendimiento aislado (130 y 121 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.59 (s, 3H, CH_3), 4.47 (sa, 2H, NH_2), 5.68 (sa, 2H, NNH_2), 6.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.64 (t, J = 6.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.05 (t, J = 6.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H,

CH_{ar}). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ = 11.6, 122.3, 127.5, 128.6, 131.3, 138.4, 146.1.

∞ (1-(2-metilfenil)etilideno)hidrazina (**7e**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto con los precatalizadores **5** y **6** en un 99% y 94% de rendimiento aislado (148 y 140 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.49 (s, 3H, CH_3), 2.54 (s, 3H, CH_3), 4.86 (sa, 2H, NH_2), 5.32 (sa, 2H, NH_2), 6.80-7.02 (m, 2H, CH_{ar}), 7.08-7.16 (m, 5H, CH_{ar}), 7.28-7.30 (m, 1H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ = 15.7, 19.1, 20.3, 24.5, 125.5, 129.9, 130.0, 130.2, 130.4, 130.7, 130.9, 132.4, 136.2, 140.8, 150.0, 150.1.

∞ (1-(3-piridinil)etilideno)hidrazina (**7e**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto con los precatalizadores **5** y **6** en un 96% y 94% de rendimiento aislado (131 y 128 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.14 (s, 3H, CH_3), 5.49 (sa, 2H, NH_2), 7.38 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.93 (dt, J = 1.2 y 4.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.51 (dd, J = 1.2 y 4.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 8.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ = 11.5, 123.3, 132.7, 134.9, 144.2, 147.3, 149.1.

6.2.2 Proceso catalítico para la hidroaminación de fenilacetileno empleando anilinas sustituidas

Un tubo de RMN con válvula de J-Young se cargó con el precatalizador (0.5 mol% basado en metal) y $AgSbF_6$ (0.5 mol%). El tubo fue entonces desecado y llenado con nitrógeno tres veces. Después, se añadió 1 mL de CD_3CN y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Posteriormente se añadieron la arilamina (0.55 mmol) y el fenilacetileno (0.5 mmol) correspondientes. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 6 h. El porcentaje de conversión se determinó mediante espectroscopia de RMN de 1H basada en la cantidad de fenilacetileno en solución.

La mezcla de reacción final se filtró a través de celita y el sobrenadante se concentró al vacío. Los productos se purificaron directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando mezclas apropiadas de éter de petróleo/éter dietílico (98:2) como eluyente. Los datos de RMN de todos los productos catalíticos son coherentes con los valores notificados en la literatura.⁶⁷

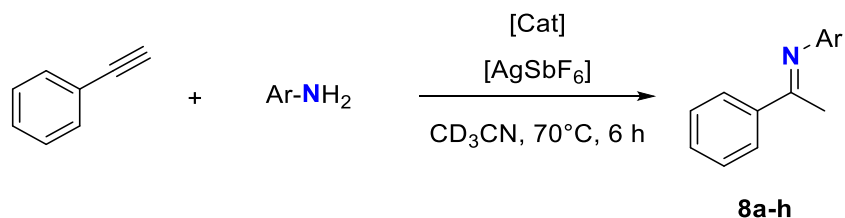


Figura 24. Reacción de hidrohidrazinación de alquinos terminales con hidrazina

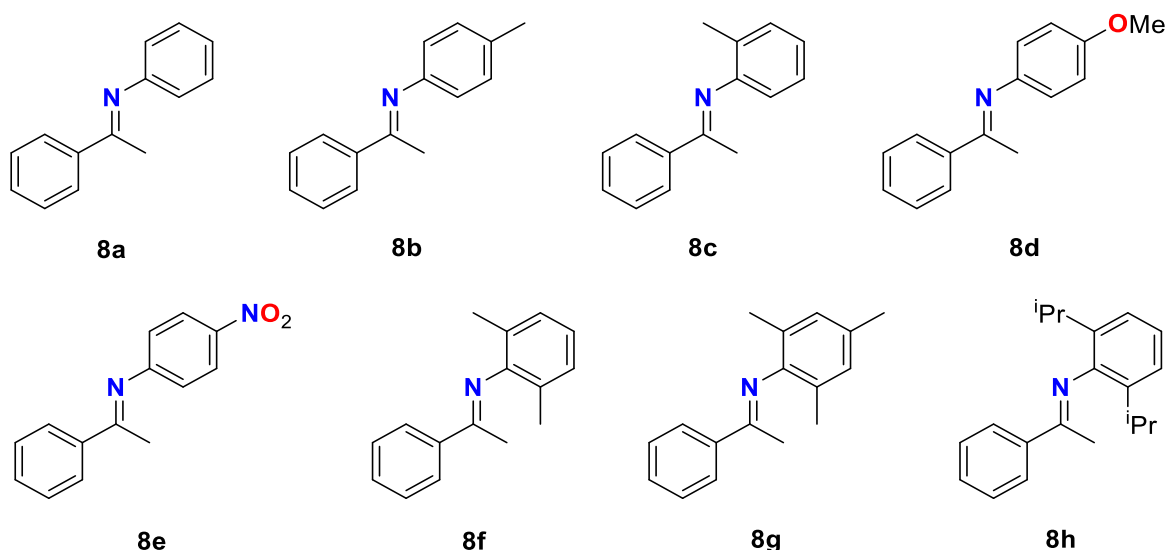


Figura 25. Estructuras moleculares de iminas **8a-h**.

De acuerdo a la metodología anteriormente descrita para las reacciones de hidroaminación se enuncian los resultados obtenidos para cada imina sintetizada, así como la prueba de envenenamiento por mercurio:

- ∞ *N*,1-difeniletan-1-imina (**8a**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto como un aceite amarillo pálido con los precatalizadores **5** y **6** en un 95% y 92% de rendimiento aislado (92 y 89 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de ¹H (C₆D₆, 400 MHz): δ = 1.82 (s, 3H,

CH_3), 6.72-6.77 (m, 2H, CH_{ar}), 6.70-6.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.13-7.21 (m, 5H, CH_{ar}), 7.94-7.98 (m, 2H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 100.6 MHz): $\delta = 16.7, 119.6, 123.2, 127.5, 128.3, 129.1, 130.4, 139.7, 152.5, 164.3$.

- ∞ 1-fenil-*N*-(*p*-tolil)etan-1-imina (**8b**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto como un polvo amarillo con los precatalizadores **5** y **6** en un 97% y 98% de rendimiento aislado (101 y 103 mg respectivamente, después de su purificación. RMN de ^1H (C_6D_6 , 400 MHz): $\delta = 1.98$ (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.42-7.48 (m, 3H, CH_{ar}), 7.96-7.99 (m, 2H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 100.6 MHz): $\delta = 17.9, 18.1, 118.9, 123.7, 127.1, 127.2, 127.7, 129.0, 130.9, 131.2, 139.5, 150.7, 165.4$.
- ∞ 1-fenil-*N*-(*o*-tolil)etan-1-imina (**8c**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto como un aceite claro con los precatalizadores **5** y **6** en un 95% y 91% de rendimiento aislado (101 y 97 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de ^1H (C_6D_6 , 400 MHz): $\delta = 2.22$ (s, 3H, CH_3), 2.60 (s, 3H, CH_3), 7.20-7.59 (m, 7H, CH_{ar}), 7.99-8.03 (m, 2H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 100.6 MHz): $\delta = 18.8, 21.7, 121.9, 128.4, 128.8, 129.2, 130.1, 136.7, 139.7, 149.5, 165.4$.
- ∞ *N*-(4-metoxifenil)-1-feniletan-1-imina (**8d**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto como un sólido amarillo con los precatalizadores **5** y **6** en un 90% y 86% de rendimiento aislado (102 y 98 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de ^1H (C_6D_6 , 400 MHz): $\delta = 2.21$ (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH_{ar}), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.51-7.53 (m, 3H, CH_{ar}), 8.03-8.05 (m, 2H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 100.6 MHz): $\delta = 17.6, 55.8, 115.0, 121.4, 127.8, 129.0, 131.1, 139.9, 144.9, 156.2, 165.7$.
- ∞ *N*-(4-nitrofenil)-1-feniletan-1-imina (**8e**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto como un aceite amarillo con los precatalizadores **5** y **6**

en un 89% y 91% de rendimiento aislado (103 y 105 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de ^1H (C_6D_6 , 400 MHz): δ = 2.55 (s, 3H, CH_3), 7.13-7.48 (m, 7H, CH_{ar}), 7.88-7.91 (m, 2H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 100.6 MHz): δ = 18.4, 124.1, 126.0, 128.2, 128.8, 130.8, 139.6, 146.5, 156.6, 165.4.

∞ *N*-(2,6-dimetilfenil)-1-feniletan-1-imina (**8f**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto como un sólido amarillo con los precatalizadores **5** y **6** en un 93% y 89% de rendimiento aislado (104 y 100 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 2.05 (s, 6H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 6.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.49-7.51 (m, 3H, CH_{ar}), 8.03-8.09 (m, 2H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ = 17.7, 18.2, 122.9, 125.9, 127.3, 128.0, 128.6, 130.7, 139.4, 149.2, 165.5.

∞ *N*-mesitil-1-feniletan-1-imina (**8g**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto como un aceite amarillo con los precatalizadores **5** y **6** en un 87% y 90% de rendimiento aislado (103 y 107 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de ^1H (C_6D_6 , 400 MHz): δ = 2.00 (s, 6H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 6.88 (s, 2H, CH_{ar}), 7.41-7.48 (m, 3H, CH_{ar}), 7.99-8.03 (m, 2H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 100.6 MHz): δ = 16.9, 18.1, 20.9, 125.6, 127.6, 128.5, 129.1, 130.6, 131.9, 139.7, 147.5, 164.8.

∞ *N*-(2,6-diisopropilfenil)-1-feniletan-1-imina (**8h**): El procedimiento general permitió obtener el compuesto como un aceite amarillo pálido con los precatalizadores **5** y **6** en un 86% y 88% de rendimiento aislado (119 y 122 mg) respectivamente, después de su purificación. RMN de ^1H (C_6D_6 , 400 MHz): δ = 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H, CH_3), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 6H, CH_3), 1.80 (s, 3H, CH_3), 2.84 (sept, J = 6.8 Hz, 2H, CH), 7.09-7.20 (m, 6H, CH_{ar}), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_{ar}). RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 100.6 MHz): δ = 17.7, 22.9, 23.5, 28.8, 123.5, 124.0, 127.5, 128.6, 130.6, 136.2, 139.4, 147.5, 164.5.

∞ Prueba de envenenamiento por mercurio: Un tubo de RMN con válvula J-Young se cargó con el catalizador (0.5 mol%) y AgBF_4 (0.5 mol %). El tubo fue entonces desecado y llenado con nitrógeno tres veces. Después, se añadió 1 mL de CD_3CN y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió una cantidad excesiva de Hg (5 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Tras la adición de anilina (0.55 mmol) y fenilacetileno (0.5 mmol), la mezcla resultante final se agitó a 70 °C. Se realizaron controles de reacción mediante espectroscopia de RMN de ^1H cada 15 min en un período de 2 h. El compuesto **8a** se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando éter de petróleo/éter dietílico (98:2) como eluyente.

6.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

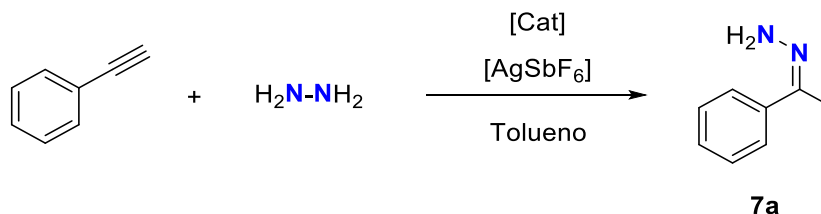
6.3.1 Proceso catalítico para las hidrohidrazinación de alquinos terminales empleando hidrazina

Inicialmente se seleccionaron las condiciones óptimas para el proceso de hidrohidrazinación. Se tomó como modelo la reacción estequiométrica de fenilacetileno con hidrazina a 80 °C en tolueno como disolvente, una carga de precatalizador de 3 mol% y empleando AgSbF_6 (como agente deshalogenante) en proporción equimolar a los moles de centro metálico en el catalizador.

Como se observa en la tabla 3, los complejos de Au(I) basados en MIC **5** y **6**, proporcionan conversiones similares en estas condiciones catalíticas, siendo el complejo **4** el menos activo de la serie (entradas 1-3). A fin de evaluar la capacidad catalítica de los precatalizadores de oro, se modificaron varias condiciones de reacción, entre ellas la carga del catalizador y las temperaturas de reacción. Puede observarse que la disminución gradual de la carga de catalizador hasta el 0.5 mol% no afecta a los porcentajes de conversión de los complejos **5** y **6**; sin embargo, el complejo **4** disminuye significativamente su rendimiento catalítico (conversión del

70%). Interessantemente, el proceso de temperatura puede disminuirse hasta 60 °C sin pérdida de la eficiencia catalítica para los complejos **5** y **6** (entradas 11 y 12).

Tabla 3. Optimización en la reacción modelo: Hidrohidrazinación de fenilacetileno con hidrazina empleando precatalizadores **4**, **5** y **6**.

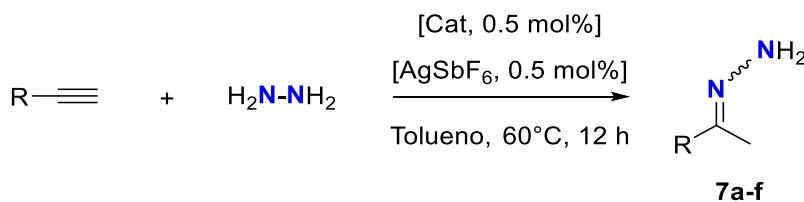


ENTRADA	[Cat]	[Cat] y [AgSbF ₆] (mol%)	TEMPERATURA (°C)	CONVERSIÓN (%) ^a
1	4	3	80	99
2	5	3	80	99
3	6	3	80	88
4	4	1	80	99
5	5	1	80	99
6	6	1	80	70
7	5	0.5	80	99
8	6	0.5	80	98
9	5	0.5	70	98
10	6	0.5	70	96
11	5	0.5	60	97
12	6	0.5	60	95
13	5	0.5	25	84
14	6	0.5	25	80

Condiciones de reacción: Fenilacetileno (1.0 mmol), hidrazina (1.2 mmol), tolueno (3 mL). ^aLos rendimientos aislados como el promedio de dos corridas.

Con las condiciones optimizadas, según la tabla 4, las hidrazonas correspondientes se obtuvieron en rendimientos de buenos a excelentes, con el catalizador **5** mostrando resultados ligeramente mejores.

Tabla 4. Estudio de la hidrohidrazinación de alquinos terminales con hidrazina empleando precatalizadores **5** y **6**.



ENTRADA	[Cat]	R	RENDIMIENTO (%) ^a
1	5	Ph	99
2	6	Ph	97
3	5	4-(OMe)Ph	91
4	6	4-(OMe)Ph	91
5	5	4-(Br)Ph	92
6	6	4-(Br)Ph	84
7	5	2-(NH ₂)Ph	89
8	6	2-(NH ₂)Ph	83
9	5	2-(Me)Ph	99
10	6	2-(Me)Ph	94
11	5	3-piridil	96
12	6	3-piridil	94

Condiciones de reacción: Alquino (1.0 mmol), hidrazina (1.2 mmol), tolueno (3 mL). ^aLos rendimientos aislados como el promedio de dos corridas.

6.3.2 Proceso catalítico para la hidroaminación de fenilacetileno empleando anilinas sustituidas

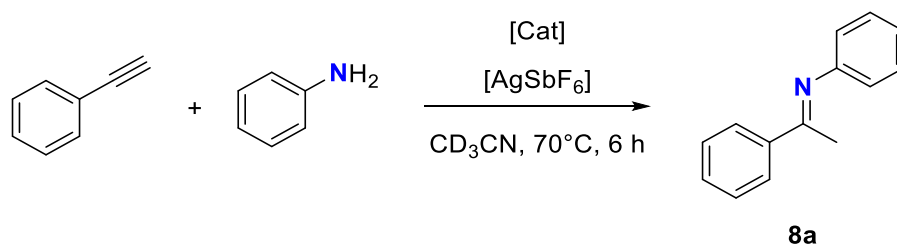
Para explorar más a fondo su capacidad catalítica, se probaron los complejos **4-6** en la hidroaminación de fenilacetileno con anilina como modelo. Las reacciones se llevaron a cabo inicialmente en CD₃CN como disolvente a 70 °C, con cargas de precatalizador y AgSbF₆ del 5 mol%. Los resultados catalíticos se supervisaron mediante espectroscopia RMN de ¹H durante 6 h (Tabla 5).

Interesantemente, los complejos **4-6** produjeron exclusivamente el compuesto **8** que es el resultado de una adición de Markovnikov a la anilina con la subsecuente

tautomerización de la enamina. Este resultado sugiere que la rigidez que proporciona la arquitectura de anillos fusionados en los ligandos de triazolilideno beneficia la selectividad en este proceso. Según la tabla 5 y como se observa en el proceso de hidrohidrazinación, los complejos **5** y **6** presentan conversiones catalíticas ligeramente mejores en las condiciones de reacción iniciales (entradas 1-3).

Una evaluación adicional de los parámetros catalíticos optimizados demuestra que la carga del catalizador para **5** y **6** puede reducirse 10 veces (0.5 mol %) sin una pérdida significativa de las conversiones (entradas 11 y 12). Asimismo, como en la reacción de hidrohidrazinación, la disminución de la carga del complejo **4** (0.1 mol%) disminuye gradualmente la conversión hasta el 77% (entrada 13).

Tabla 5. Optimización en la reacción modelo: Hidroaminación de fenilacetileno con anilina empleando precatalizadores **4**, **5** y **6**.



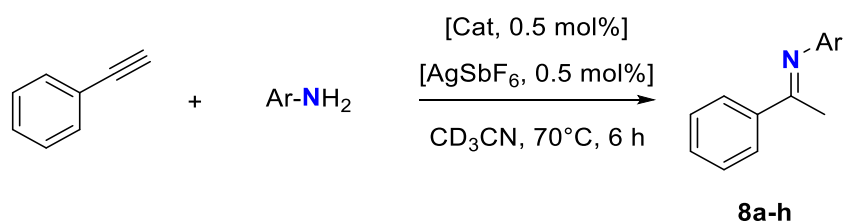
ENTRADA	[Cat]	[Cat] y [AgSbF ₆] (mol%)	RENDIMIENTO (%) ^a
1	4	5	92
2	5	5	99
3	6	5	98
4	4	3	86
5	5	3	99
6	6	3	96
7	4	1	84
8	5	1	98
9	6	1	94
10	4	0.5	81
11	5	0.5	98
12	6	0.5	92
13	4	0.1	77

14	5	0.1	91
15	6	0.1	88

Condiciones de reacción: Fenilacetileno (0.5 mmol), anilina (0.55 mmol), CD₃CN (1 mL). ^aLos rendimientos aislados como el promedio de dos corridas.

Considerando las buenas conversiones de los complejos **5** y **6** bajo bajas cargas de catalizador, decidimos explorar el efecto de la electrónica de anilina y de la electrónica estérica en el rendimiento catalítico. En la tabla 6 se revisan los resultados más relevantes. Los complejos **5** y **6** proporcionaron conversiones superiores al 90% independientemente de la presencia de sustitutos que donan o retiran electrones en el sustrato de anilina. Además, el impedimento estérico no afecta al rendimiento catalítico, ya que las anilinas voluminosas que llevan los grupos 2,4,6-trimetilmetilfenilo (**8g**) y 2,6-diisopropilfenilo (**8h**) se convirtieron con éxito en productos de buen rendimiento (entradas 13-16).

Tabla 6. Estudio de la hidroaminación de fenilacetileno con anilinas sustituidas empleando precatalizadores **5** y **6**.



ENTRADA	[Cat]	Ar	CONVERSIÓN (%) ^a	RENDIMIENTO (%) ^b
1	5	Ph	98	95
2	6	Ph	97	92
3	5	2-(Me)Ph	99	97
4	6	2-(Me)Ph	99	98
5	5	4-(Me)Ph	97	95
6	6	4-(Me)Ph	95	91
7	5	4-(OMe)Ph	92	90
8	6	4-(OMe)Ph	90	86
9	5	4-(NO ₂)Ph	91	89
10	6	4-(NO ₂)Ph	93	91
11	5	2,6-(Me ₂)Ph	94	93

12	6	2,6-(Me ₂)Ph	92	89
13	5	2,4,6-(Me ₃)Ph	90	87
14	6	2,4,6-(Me ₃)Ph	91	90
15	5	2,6-(ⁱ Pr) ₂ Ph	89	86
16	6	2,6-(ⁱ Pr) ₂ Ph	93	88

Condiciones de reacción: Fenilacetileno (0.5 mmol), anilina sustituida (0.55 mmol), CD₃CN (1 mL).

^aLas conversiones porcentuales se determinaron mediante espectroscopia de RMN de ¹H en base a la cantidad de fenilacetileno que quedaba en la solución. ^bLos rendimientos aislados como el promedio de dos corridas.

Para descartar la formación de partículas de oro coloidal como catalizador activo, la hidroaminación de fenilacetileno con anilina utilizando el complejo **5** como catalizador fue perturbada por la adición de mercurio elemental en diferentes tiempos de reacción (t = 0, 15, 30 y 60 min).⁶⁸

Como se muestra en la figura 26, independientemente del tiempo de adición del mercurio, las conversiones no se ven afectadas de manera significativa. Por ejemplo, la adición de mercurio a t = 0 min y 30 min, disminuye las conversiones en sólo 6% y 4%, respectivamente. El pequeño cambio en las conversiones sugiere firmemente que, incluso a 70 °C, las conversiones catalíticas del complejo **5** se realizan esencialmente por especies moleculares.

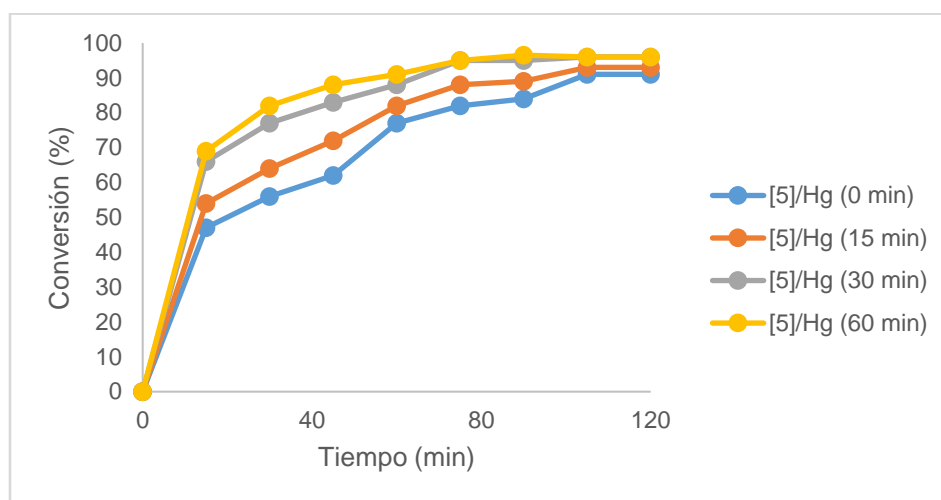


Figura 26. Pruebas de envenenamiento por mercurio en diferentes tiempos de reacción para la hidroaminación de fenilacetileno con anilina catalizada por el complejo **5**. Condiciones de reacción: Fenilacetileno (0.5 mmol), anilina (0.55 mmol), catalizador (0.5 mol%), AgSbF₆ (0.5 mol%).

Capítulo

2

7 SÍNTESIS DE CALIXARENOS INTEGRANDO SALES DE 1,2,3-TRIAZOLIO Y SU USO PARA LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS DE ORO [Au(I)-MIC]

7.1 INTRODUCCIÓN. CALIXARENOS

Los calixarenos o calix[n]arenos (Figura 27) son compuestos macrocíclicos u oligómeros cíclicos pertenecientes a la familia de los ciclofanos, que poseen cuatro a 20 unidades oligoméricas (representado por el valor de n) formadas por la hidroxialquilación de *p*-hidrocarbilsfenoles y formaldehído, capaces de asumir una conformación en forma de “canasta” o “cáliz”.⁶⁹ En 1942, Alois Zinke introduce la reacción de *p*-alquilfenoles y formaldehído para la formación de tetrámeros cíclicos que fue una vertiente de los trabajos publicados en 1872 y 1907 por Johann Friedrich Wilhelm Adolph von Baeyer y Leo Hendrik respectivamente. Pero no fue hasta principios de la década de los 70's que Carl David Gutsche reconoció la forma cáliz del tetrámero cíclico e introdujo el nombre calixareno que se compone de las raíces: "calix" proveniente del nombre griego para cáliz, y "areno" que denota la presencia de grupos arilo en la matriz cíclica.⁷⁰

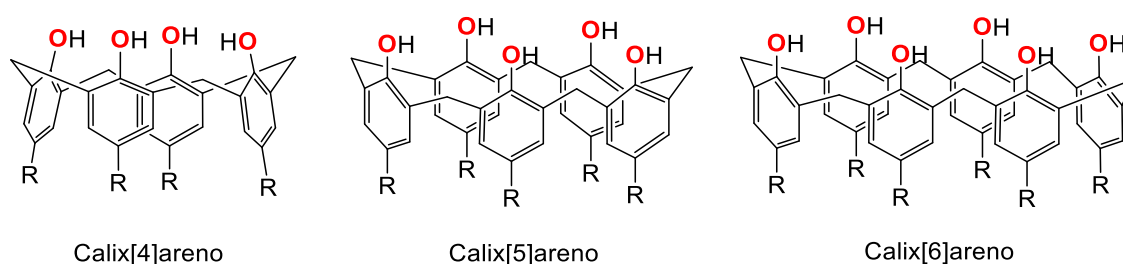


Figura 27. Estructura general de calix[n]arenos.

Los ciclofanos comprenden una familia de hidrocarburos macrocíclicos que contienen en su estructura anillos aromáticos (principalmente núcleos de benceno, así como de piridina, furano, tiofeno, pirrol, pirimidina, triazol, imidazol, entre otros) que otorgan rigidez, conectados por puentes comprendidos de unidades alifáticas (sean saturadas o insaturadas) que aportan flexibilidad a la misma.⁷¹

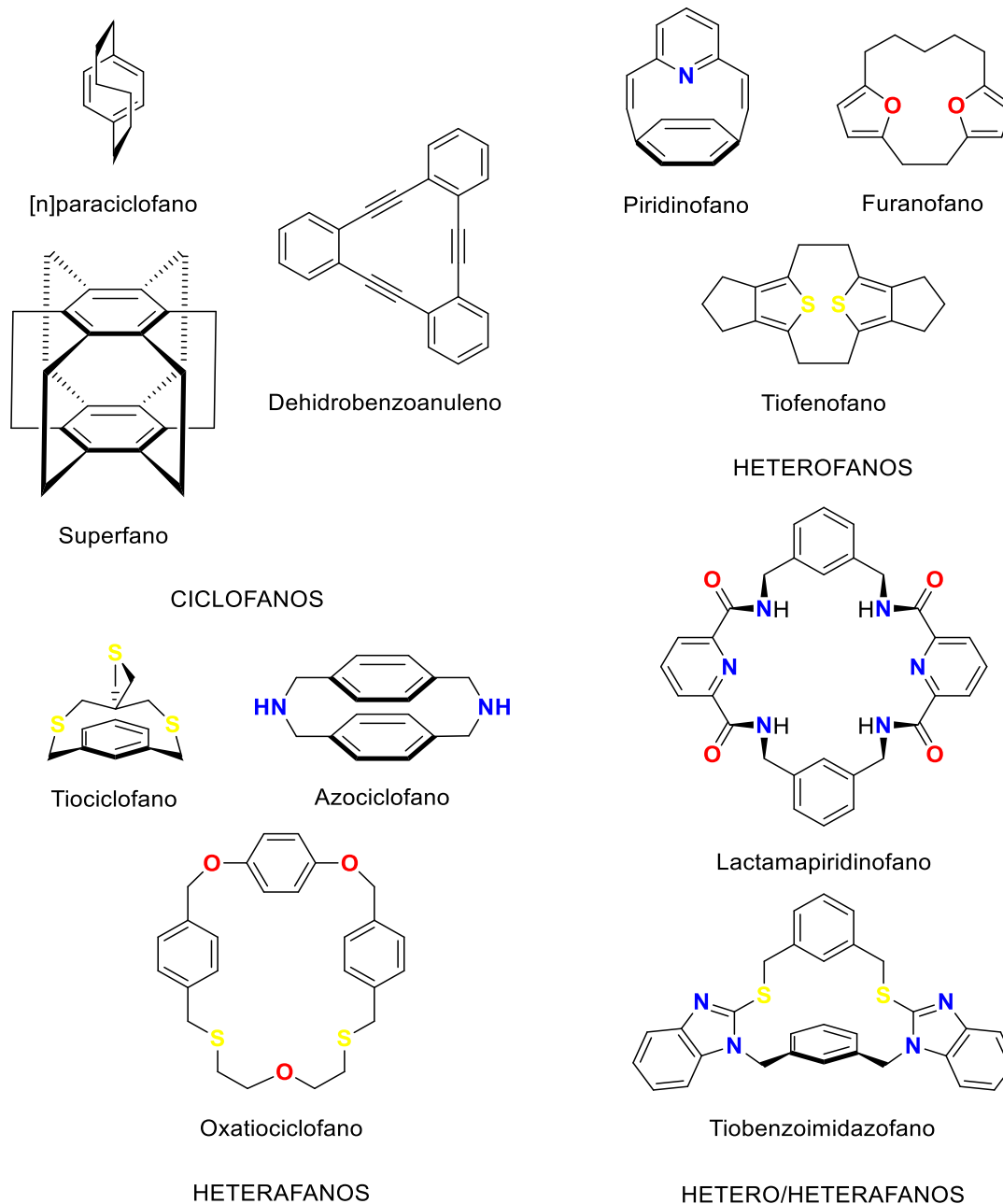


Figura 28. Clasificación general y tipos de ciclofanos.

Existe una gran variedad de ciclofanos de acuerdo a la complejidad de los sistemas macrocíclicos, pudiendo clasificarse fácilmente de acuerdo a la presencia o ausencia de heteroátomos en su estructura en cuatro categorías (Figura 28):

- Ciclofanos: Macrocíclcos formados por anillos de benceno y cadenas alifáticas hidrocarbonadas.

- b) Heterofanos: Macrocíclos formados por heterocíclos aromáticos y cadenas alifáticas hidrocarbonadas.
- c) Heterafanos: Macrocíclos formados por anillos de benceno y cadenas heteroalifáticas.
- d) Hetero/heterafanos: Macrocíclos formados por heterocíclos aromáticos y cadenas heteroalifáticas.⁷¹

Un derivado de este grupo de compuestos es el *p-ter*-butilcalix[4]areno, el cual pertenece a la categoría de ciclofano con un grupo *ter*-butilo en posición para al fenol. Debido a su flexibilidad por las cadenas de metileno y el efecto estérico provocado por las *o*-sustituciones del grupo fenólico puede adoptar cuatro conformaciones del anillo: cono, cono parcial, 1,3-alternado y 1,2-alternado (Figura 29).⁷²

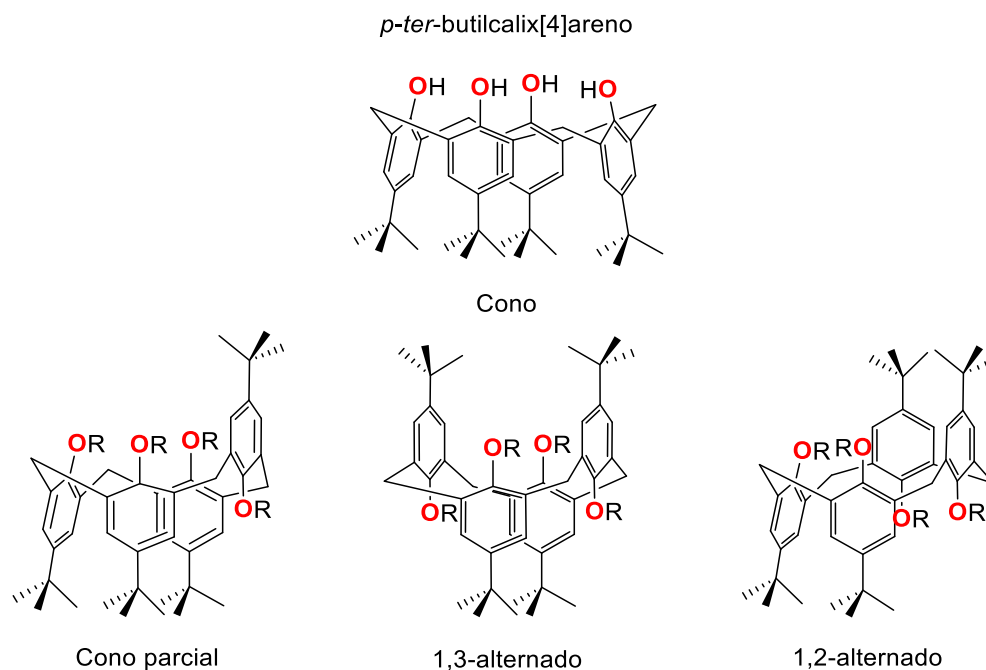


Figura 29. Estructura y conformaciones del *p-ter*-butilcalix[4]areno.

Los ciclofanos tales como los calix[*n*]arenos adquieren un papel importante en la arquitectura química, como en el ensamblaje supramolecular y el reconocimiento molecular "huésped-anfitrión". Se han reportado múltiples complejos metálicos

basados en calix[n]arenos con iones de metales alcalinos, alcalino-térreos, de transición y tierras raras.⁷³

Debido a ello dichos macrocíclos pueden ser utilizados como sensores electroquímicos (electrodos ionselectivos), sensores ópticos (optodos), dispositivos de reconocimiento quiral, fase de extracción en fase sólida, fase estacionaria en cromatografía selectiva y modificadores formando complejos "huésped-anfitrión" en estudios de HPLC.⁷⁴

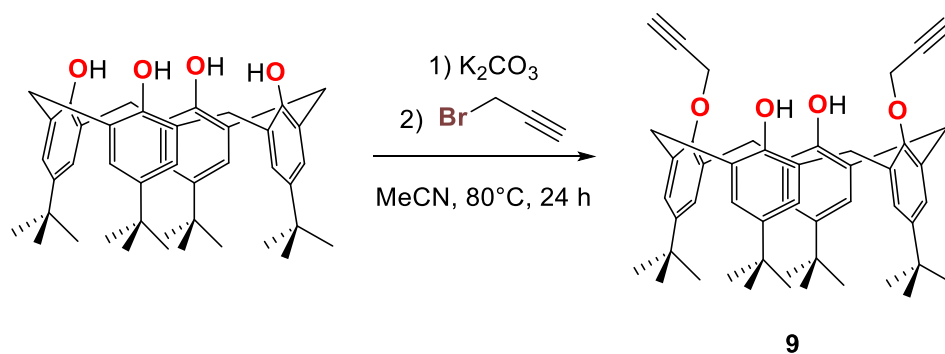
7.2 PARTE EXPERIMENTAL

En este trabajo se utilizaron reactivos y solventes comercialmente disponibles. Los espectros de RMN fueron obtenidos con un espectrómetro Bruker Ascend (400 MHz).

7.2.1 Síntesis de sales de 1,2,3-triazolio integradas a calix[4]arenos

7.2.1.1 Síntesis de derivado bis-propargilado de *p*-ter-butilcalix[4]areno 9:

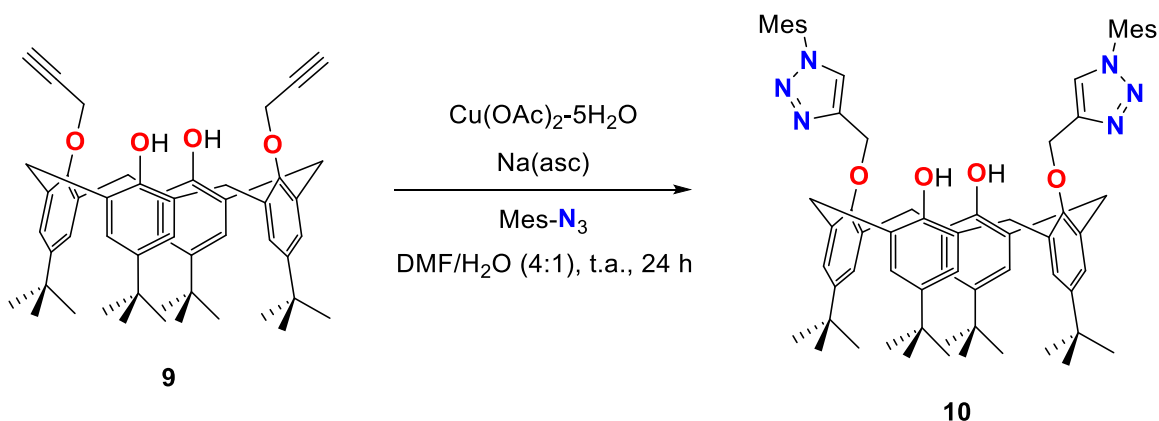
Se hizo reaccionar en un matraz Schlenk, 1 eq de *p*-ter-butilcalix[4]areno (648.91 g/mol, 500 mg, 0.77 mmol) con 5 eq de carbonato de potasio (138.21 g/mol, 532 mg, 3.85 mmol) en 20 mL de acetonitrilo a 80 °C por 1 h. Posteriormente se adicionó 4 eq de bromuro de propargilo (118.96 g/mol, 0.3 mL, 2.80 mmol) en las mismas condiciones. La mezcla resultante se sometió a reflujo por 48 h. El sólido fue filtrado mediante cánula y lavado con metanol; se redisolvió en diclorometano, adicionó metanol, agitó vigorosamente por 30 min y dejó sedimentar. Después de la filtración por cánula y evaporación al vacío, el producto **9** se obtuvo como un polvo blanco con un rendimiento del 92% (725.03 g/mol, 514 mg, 0.71 mmol). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.10 (s, 4H, CH_{ar}), 6.75 (s, 4H, CH_{ar}), 6.50 (s, 2H, Ar-OH), 4.77 (d, J = 2.4 Hz, 4H, ArOCH₂C≡CH), 4.40 (d, J = 13.3 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 3.36 (d, J = 13.4 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 2.56 (t, J = 2.4 Hz, 2H, ArOCH₂C≡CH), 1.30 (s, 18H, ^tBu : C(CH₃)₃), 0.90 (s, 18H, ^tBu : C(CH₃)₃).



Esquema 20. Síntesis de derivado bis-propargilado de *p*-ter-butilcalix[4]areno **9**.

7.2.1.2 Síntesis de bis-1,2,3-triazol integrado a *p*-ter-butilcalix[4]areno **10**:

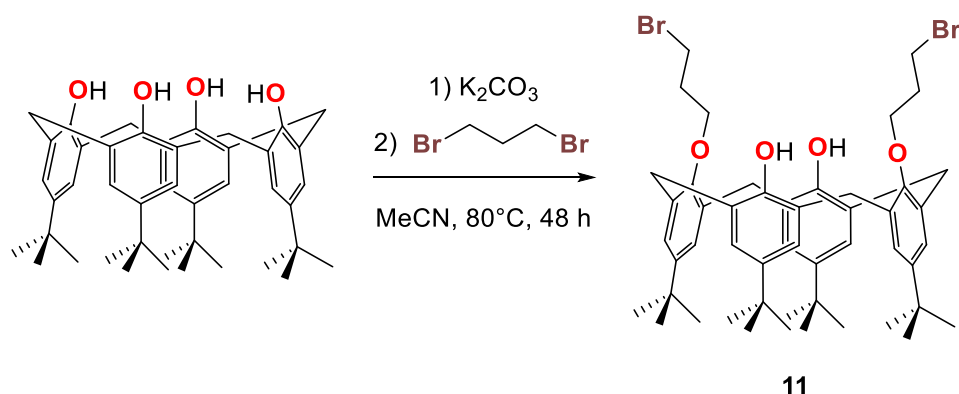
En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, se adicionó 10 mol% de acetato de cobre pentahidratado (212.66 g/mol, 3 mg, 0.014 mmol), 10 mol% de 1,10-fenantrolina monohidratada (180.2 g/mol, 3 mg, 0.014 mmol) y 1 eq de *L*-ascorbato de sodio (198.11 g/mol, 28 mg, 0.14 mmol). Después de la adición de 25 mL de una mezcla de dimetilformamida/agua (4:1 v/v), la suspensión resultante se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó 1 eq del derivado bis-propargilado **9** (725.03 g/mol, 100 mg, 0.14 mmol) y 2 eq de mesitil azida (161.20 g/mol, 45 mg, 0.28 mmol) a la mezcla de reacción, se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La fase orgánica se extrajo con 70 mL de diclorometano, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la evaporación al vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM/EtOH 1:1 v/v) obteniendo el producto **4** como un polvo blanco con un rendimiento del 39% (442 mg, 0.77 mmol).



Esquema 21. Síntesis de bis-1,2,3-triazol integrado a *p*-ter-butylcalix[4]areno **10**.

7.2.1.3 Síntesis de derivado bis-alquilado de *p*-ter-butylcalix[4]areno **11**:

Se hizo reaccionar en un matraz Schlenk, 1 eq de *p*-ter-butylcalix[4]areno (648.91 g/mol, 500 mg, 0.77 mmol) con 3 eq de carbonato de potasio (138.21 g/mol, 319.5 mg, 2.31 mmol) en 10 mL de acetonitrilo a 80 °C por 1 h. Después se prosiguió a adicionar 2 eq de 1,3-dibromopropano (201.89 g/mol, 0.2 mL, 2.31 mmol) en las mismas condiciones. La mezcla resultante se sometió a reflujo por 48 h. El sólido fue filtrado mediante cánula y lavado con metanol. Se redisolvió el sólido en diclorometano y se adicionó metanol; se agitó vigorosamente por 30 min y dejó sedimentar. Después de la filtración por cánula y evaporación al vacío, el producto **9** se obtuvo como un polvo blanco con un rendimiento del 92% (725.03 g/mol, 514 mg, 0.71 mmol). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.77 (s, 2H, Ar-OH), 7.15 (s, 4H, CH_{ar}), 7.13 (s, 4H, CH_{ar}), 4.42 (t, 4H, J = 7.6 Hz, OCH_2), 4.32 (d, 4H, J = 13.7 Hz, ArCH_2Ar), 3.57 (t, 4H, J = 7.6 Hz, CH_2Br), 3.48 (d, 4H, J = 13.8 Hz, ArCH_2Ar), 2.37 (q, 4H, J = 5.7 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 1.33 (s, 18H, ^tBu : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.22 (s, 18H, ^tBu : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).



Esquema 22. Síntesis de derivado bis-alcuido de *p-ter*-butilcalix[4]areno **11**.

7.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7.3.1 Síntesis de sales de 1,2,3-triazolio integradas a calix[4]arenos

La presencia de las cuatro posiciones fenólicas en el *p-ter*-butilcalix[4]areno permite la formación de derivados de bis- y tetra-1,2,3-triazolio realizando procesos de desprotonación selectiva.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **9** (Figura 30) se muestran nuevas señales características, las cuales pertenecen al fragmento de propargilo adicionado a dos de los grupos fenólicos, la señal doble en 4.77 ppm ($J = 2.4$ Hz) corresponde a los H-1'' del metileno adyacente al átomo de oxígeno ($\text{ArOCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) y la señal triple observada en 2.56 ppm ($J = 2.4$ Hz) corresponde al H-3'' del alquino terminal ($\text{ArOCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$). Además, uno de los cambios más notables es la señal simple de los protones de grupo *ter*-butilo que se encuentra con un desplazamiento de 1.18 ppm en el espectro del *p-ter*-butilcalix[4]areno, y comparado con el compuesto **9** se obtienen dos señales simples en 0.90 y 1.30 ppm respectivamente.

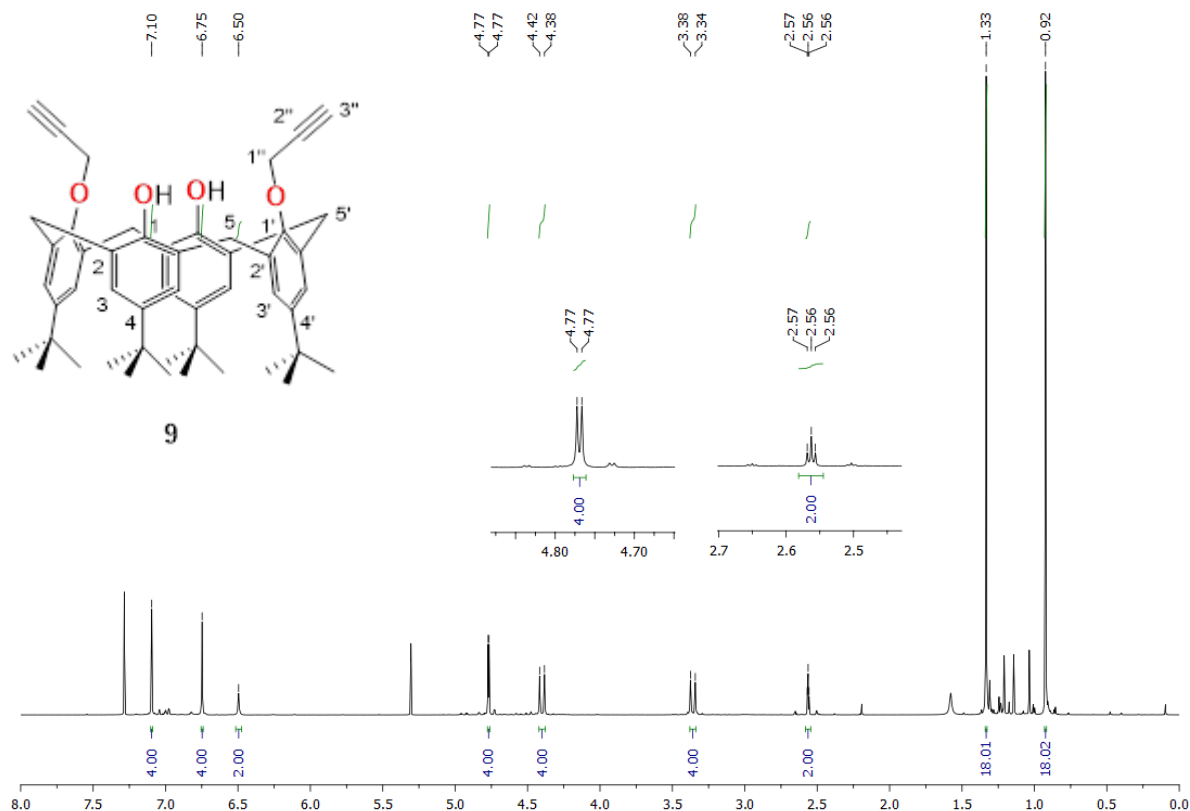


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H del derivado bis-propargilado de *p*-ter-butilcalix[4]areno **9**.

Con respecto a la formación del bis-1,2,3-triazol **10** utilizando el compuesto **9** se descartó, debido al bajo rendimiento de la reacción asociado a la baja solubilidad del derivado bis-propargilado. Por ello se optó en llevar a cabo una reacción de alquilación como etapa inicial que consta de la protección de dos grupos fenólicos con el uso de 1,3-dibromopropano para la formación de un derivado bis-alquilado

En el espectro de RMN de protón del compuesto **11** (Figura 31) se muestra nuevas señales características, las cuales pertenecen al fragmento de 3-bromopropil adicionado a dos de los grupos fenólicos, la señal quintuple en 2.37 ppm ($J = 5.7$ Hz) corresponde a los H-2'' del metileno intermedio de dicho fragmento ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), la señal triple observada en 4.42 ppm ($J = 7.6$ Hz) corresponde al H-1'' del metileno adyacente al átomo de oxígeno (OCH_2) y la segunda señal triple observada en 3.57 ppm ($J = 7.6$ Hz) corresponde al H-3'' del metileno adyacente al átomo de Br (CH_2Br). Además, uno de los cambios más notables es la señal simple de los protones de grupo *ter*-butilo que se encuentra en 1.18 ppm en

el espectro de la materia de partida, y comparado con el compuesto **9** se obtienen dos señales simples en 1.22 y 1.33 ppm respectivamente.

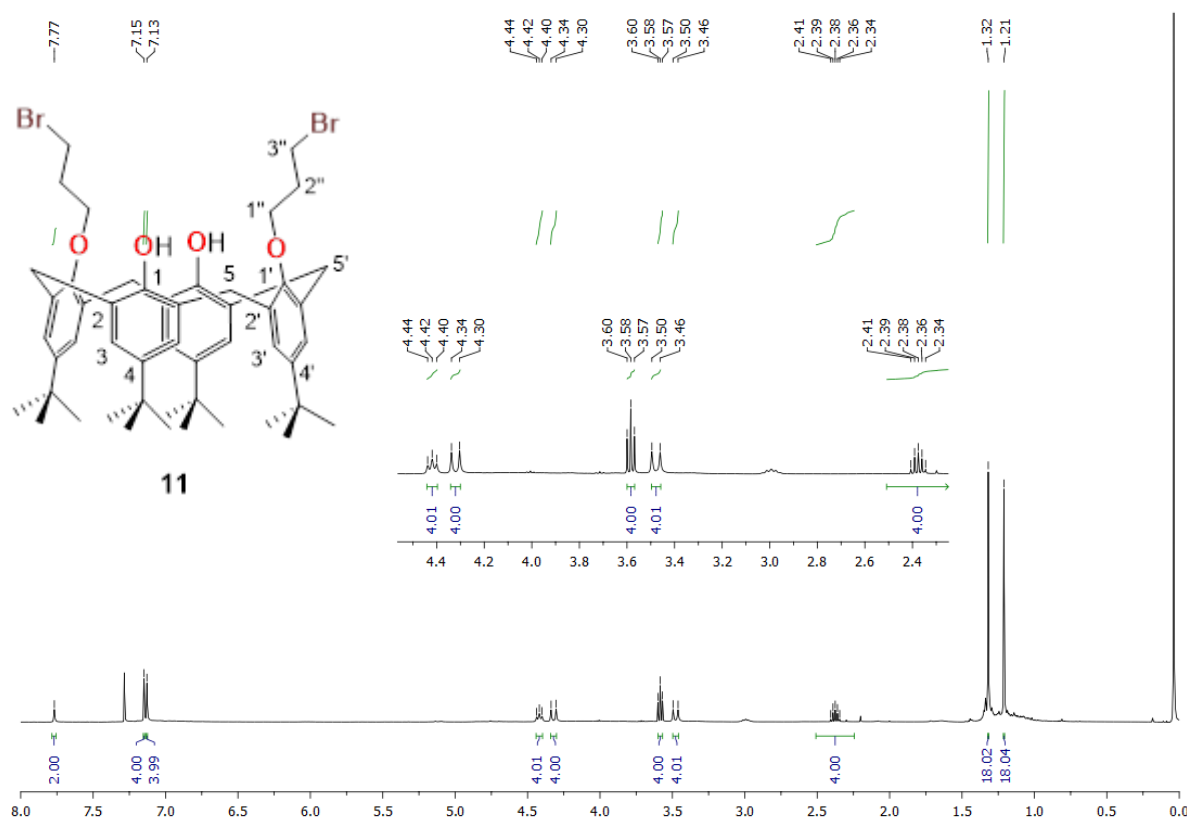
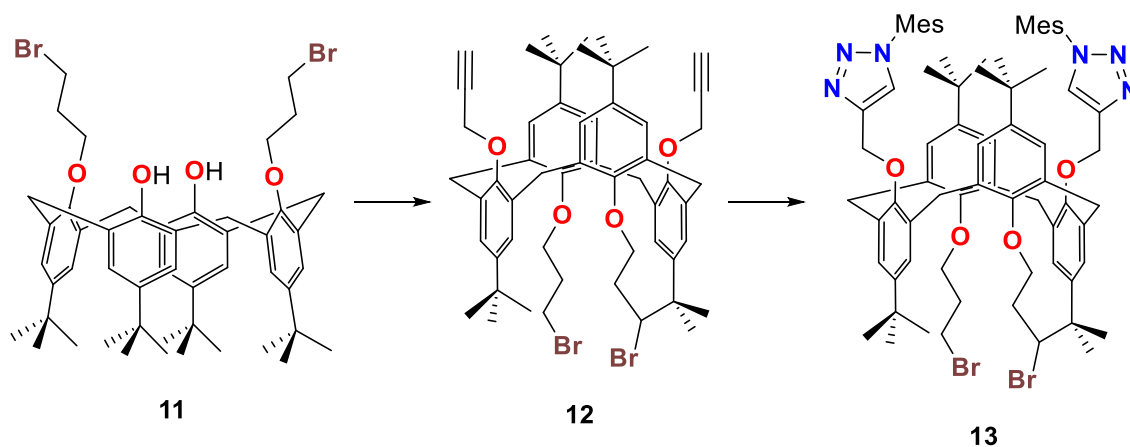


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H del derivado bis-alkilado de *p*-ter-butylcalix[4]areno **11**.

7.1 PERSPECTIVAS

El producto **11** presenta mayor solubilidad en comparación al compuesto **9**, por lo cual se procederá a realizar la desprotonación de los dos grupos fenólicos restantes del calix[4]areno con carbonato de potasio, seguido de la adición de bromuro de propargilo, el derivado bis-propargilado (**12**) será útil para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de alquinos y azidas para formar el bis-1,2,3-triazol (**13**) correspondiente (Esquema 23).

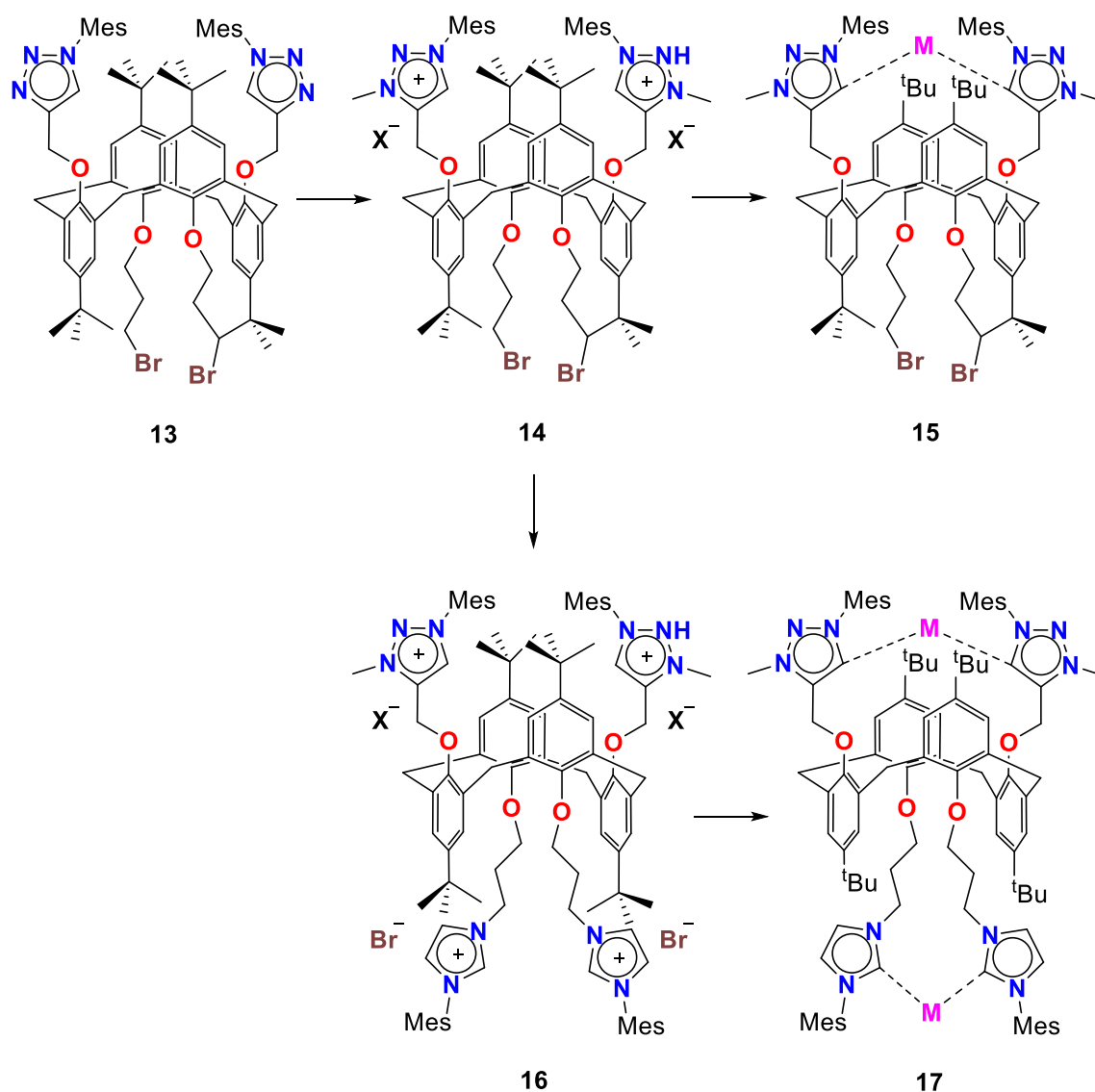


Esquema 23. Proceso general para la síntesis de bis-1,2,3-triazolio integrado a p-ter-butylcalix[4]areno.

Después de la formación de los 1,2,3-triazoles (**13**) se proseguirá a obtener las sales de 1,2,3-triazolio (**14**) mediante la *N*-cuaternarización con Mel o MeOTf. Una vez formadas las sales de 1,2,3-triazolio se procederá a la síntesis *in situ* del complejo metálico (**15**) a través de la adición de la sal de bis-1,2,3-triazolio, con una base inorgánica y el precursor metálico en un solo paso. Este método necesitara de condiciones de reacción a baja temperatura y monitoreo constante (Esquema 24).

Además, a partir de la sal de bis-1,2,3-triazolio (**14**) cabe la posibilidad de ser utilizada para generar sales mixtas, es decir, sales de 1,2,3-triazolio e imidazolio (**16**), esto asociado a la disponibilidad de sustituir el halógeno (Br) por el *N*-mesitilimidazol. Este último precursor puede dar pauta a la introducción de dos centros metálicos distintos, debido a la diferencia de pK_a de los protones ácidos de las sales de 1,2,3-triazolio e imidazolio. Mediante una desprotonación estequiométrica, donde como primer paso se hace le reaccionar con una base inorgánica y un precursor metálico, después dicho producto se hacer reaccionar en un segundo paso con una base inorgánica y otro precursor metálico, obteniéndose el complejo dimetálico (**17**) correspondiente (Esquema 24).

Todos estos productos serán analizados mediante métodos espectroscópicos, ya sea por RMN de 1H y ^{13}C o difracción de rayos X de monocristal según sea el caso.



Esquema 24. Proceso general para la síntesis de sales de bis-1,2,3-triazolio, sales mixtas y sus respectivos complejos metálicos integrados a *p*-ter-butylcalix[4]areno.

8 CONCLUSIÓN

En este trabajo se realizó la síntesis de una serie de sales de 1,2,3-triazolio fusionadas a derivados de benzoxazina (**1-3**) mediante procedimientos de cicloadición térmica alquino-azida y *N*-alquilación utilizando *o*-aminofenoles como materiales de partida. Las mismas fueron utilizadas como precursores de ligantes para la preparación de los respectivos complejos metálicos mono-nucleares de Au(I) derivados de 1,2,3-triazolilideno (**4-6**) a través de su deprotonación con KHMDS en presencia de AuCl(SMe₂) obteniéndose en altos rendimientos.

La metodología general utilizada amplía la gama de sustratos disponibles para la funcionalización de carbenos *N*-heterocíclicos y podría abrir una nueva puerta para la síntesis de carbenos anormales con patrones de sustitución diseñados. Todos los compuestos nuevos se han caracterizado correctamente por espectroscopía de RMN de ¹H y ¹³C, en el caso de **1** y **2** por difracción de rayos X de monocristal.

El potencial catalítico de los nuevos complejos de 1,2,3-triazolilidenos **4-6** se exploró en reacciones de hidrohidrazinación e hidroaminación de alquinos terminales empleando hidrazina y derivados de anilina como fuentes de nitrógeno, respectivamente. Los ensayos catalíticos establecieron que los compuestos **5** y **6** fueron los mejores catalizadores de la serie en comparación al complejo **4**, lo que sugiere que la sustitución en el anillo fenílico del ligante tricíclico de 1,2,3-triazol-5-ilideno es beneficiosa para el rendimiento catalítico. Las pruebas de envenenamiento por mercurio evaluadas en la hidroaminación del fenilacetileno indican que, incluso a 70 °C, las conversiones catalíticas son realizadas por especies moleculares homogéneas, lo que expone la estabilidad de los nuevos complejos de oro. La exploración adicional del potencial catalítico de los complejos **4-6** en los procesos de formación de enlaces C-N actualmente es un tema de investigación en nuestro laboratorio.

Es importante destacar el beneficio que tiene la hidroaminación catalizada por dichos complejos metálicos para la formación de iminas sobre el proceso convencional de condensación entre aminas y aldehídos o cetonas, ya que se evita

la formación de agua como subproducto la cual causa la reversibilidad de esta última reacción provocando la hidrólisis del producto.

Además, hemos informado sobre la síntesis de los derivados bis-propargilado (**9**) y bis-alquilado (**11**) de *p-ter*-butilcalix[4]areno para la formación de 1,2,3-triazoles integrados a este tipo de estructuras y que posteriormente serán utilizados en la generación de sus respectivas sales de 1,2,3-triazolio y complejos metálicos. Ambos derivados fueron debidamente caracterizados mediante RMN de ^1H .

Debido a la obtención de un bajo rendimiento y una mezcla de reacción difícil de separar respecto a la primera ruta de síntesis del bis-1,2,3-triazol (**10**) se siguen investigando distintas vías sintéticas en la generación de 1,2,3-triazoles, con el fin de realizar avances novedosos y atractivos para una nueva serie de ligantes que puedan ser utilizados tanto en la formación de complejos metálicos, así como para la estabilización de especies reactivas.

9 REFERENCIAS

1. Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F.; Bertrand, G. Stable Carbenes. *Chemical Reviews* 2000, 100 (1), 39-92.
2. Igau, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. Analogous .alpha.,.alpha.'-Bis-Carbenoid, Triply Bonded Species: Synthesis Of A Stable .Lambda.3-Phosphino Carbene-.Lambda.5-Phosphaacetylene. *Journal of the American Chemical Society* 1988, 110 (19), 6463-6466.
3. Arduengo, A.; Harlow, R.; Kline, M. A Stable Crystalline Carbene. *Journal of the American Chemical Society* 1991, 113 (1), 361-363.
4. Castarlenas, R. Carbenos Y Metales De Transición: El Tándem Ideal Para El Diseño De Catalizadores Eficaces. *Rev. R. Acad. Cienc. Exactas Fís. Quím. Nat. Zaragoza* 2011, 66, 7-29.
5. Wanzlick, H.; Schikora, E. Ein Nucleophiles Carben. *Chemische Berichte* 1961, 94 (9), 2389-2393.
6. Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J.; Melder, J.; Ebel, K.; Brode, S. Preparation, Structure, And Reactivity Of 1,3,4-Triphenyl-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-Ylidene, A New Stable Carbene. *Angewandte Chemie International Edition in English* 1995, 34 (9), 1021-1023.
7. Maier, G.; Endres, J.; Reisenauer, H. 2,3-Dihydrothiazol-2-Ylidene. *Angewandte Chemie International Edition in English* 1997, 36 (16), 1709-1712.
8. Grundy, K.; Roper, W. Synthesis Of Transition Metal—Heterocyclic Carbene Complexes. Oxazol-2-Ylidene And Oxazolidin-2-Ylidene Complexes Of Osmium(II) Derived From Coordinated Tosylmethylisocyanide. *Journal of Organometallic Chemistry* 1975, 91 (3), C61-C64.

9. Wanzlick, H.; Schönherr, H. Direct Synthesis of A Mercury Salt-Carbene Complex. *Angewandte Chemie International Edition in English* 1968, 7 (2), 141-142.
10. Öfele, K., 3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex. *Journal of Organometallic Chemistry* 1968, 12 (3), 42-43.
11. (a) Dröge, T.; Glorius, F. The Measure of All Rings-*N*-Heterocyclic Carbenes. *Angewandte Chemie International Edition* 2010, 49 (39), 6940-6952. (b) Köhl, O. The Chemistry of Functionalised *N*-Heterocyclic Carbenes. *Chemical Society Reviews* 2007, 36 (4), 592-607. (c) Kirmse, W. The Beginnings Of *N*-Heterocyclic Carbenes. *Angewandte Chemie International Edition* 2010, 49 (47), 8798-8801.
12. Douthwaite, R. Metal-Mediated Asymmetric Alkylation Using Chiral *N*-Heterocyclic Carbenes Derived from Chiral Amines. *Coordination Chemistry Reviews* 2007, 251 (5-6), 702-717.
13. de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. Carbenes: Synthesis, Properties, And Organometallic Chemistry. *Coordination Chemistry Reviews* 2009, 253 (7-8), 862-892.
14. McNaught, A.; Wilkinson, A. *Compendium of chemical terminology: IUPAC recommendations*, 2da ed.; Blackwell: Oxford, 1997.
15. Guisado-Barrios, G.; Bouffard, J.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. Crystalline 1*H*-1,2,3-Triazol-5-Ylidenes: New Stable Mesoionic Carbenes (MICs). *Angewandte Chemie International Edition* 2010, 49 (28), 4759-4762.
16. (a) Arnold, P.; Pearson, S. Abnormal *N*-Heterocyclic Carbenes. *Coordination Chemistry Reviews* 2007, 251 (5-6), 596-609. (b) Karthikeyan, T.; Sankararaman, S. New Pyrrolidine-Triazole-Based C2 Symmetric Organocatalysts And Their Utility in The Asymmetric Michael

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

- Derived Remote Dicarbenes: Versatile Ligands for Di- And Tetranuclear Complexes. *Chemistry: A European Journal* 2009, 16 (3), 771-773.
22. Mathew, P.; Neels, A.; Albrecht, M. 1,2,3-Triazolylienes As Versatile Abnormal Carbene Ligands for Late Transition Metals. *Journal of the American Chemical Society* 2008, 130 (41), 13534-13535.
 23. Kolb, H.; Finn, M.; Sharpless, K. Click Chemistry: Diverse Chemical Function From A Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* 2001, 40 (11), 2004-2021.
 24. Kolb, H.; Sharpless, K. The Growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery. *Drug Discovery Today* 2003, 8 (24), 1128-1137.
 25. Rostovtsev, V.; Green, L.; Fokin, V.; Sharpless, K. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" Of Azides And Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition* 2002, 41 (14), 2596-2599.
 26. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.; Fokin, V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *Journal of the American Chemical Society* 2005, 127 (1), 210-216.
 27. Worrell, B.; Malik, J.; Fokin, V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science* 2013, 340 (6131), 457-460.
 28. (a) Katritzky, A.; Rees, C.; Bird, C.; Cheeseman, G. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. V, 1ra ed.; Pergamon Press: Oxford, 1984; pp 722-723. (b) Hirayama, T.; Ueda, S.; Okada, T.; Tsurue, N.; Okuda, K.; Nagasawa, H. Facile One-Pot Synthesis Of [1, 2, 3]Triazolo[1, 5-A]Pyridines From 2-Acylpyridines By Copper(II)-Catalyzed Oxidative N-N

- Bond Formation. *Chemistry - A European Journal* 2014, 20 (14), 4156-4162.
29. Chowdhury, C.; Sasmal, A.; Dutta, P. Efficient Synthesis Of [1,2,3]Triazolo[5,1-C][1,4]Benzoxazines Through Palladium–Copper Catalysis. *Tetrahedron Letters* 2009, 50 (22), 2678-2681.
 30. de la Cerda, J., Lopez-Ruiz, H., y Rojas-Lima, S. (2012). Síntesis eficiente y práctica de [1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]Benzoxazinas. *Catedra Nacional De Química Dr. Mario Molina*, 242-243. Revisado de <https://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/handle/123456789/11475>
 31. Yacob, Z., & Liebscher, J. Chemistry of 1,2,3-Triazolium Salts. *Topics in Heterocyclic Chemistry* 2014, 40, 167-210.
 32. Tseng, M.; Cheng, H.; Shen, M.; Chu, Y. Bicyclic 1,2,3-Triazolium Ionic Liquids: Synthesis, Characterization, And Application To Rutaecarpine Synthesis. *Organic Letters* 2011, 13 (16), 4434-4437.
 33. Gök, Y.; Akkoç, S.; Özeroğlu Çelikal, Ö.; Özdemir, İ.; Günal, S.; Sayin, E. N-Functionalized Benzimidazol-2-Ylidene Silver Complexes: Synthesis, Characterization, And Antimicrobial Studies. *Turkish Journal of Chemistry* 2013, 37, 1007-1013.
 34. Alcarazo, M.; Roseblade, S.; Cowley, A.; Fernández, R.; Brown, J.; Lassaletta, J. Imidazo[1,5-a]Pyridine: A Versatile Architecture For Stable N-Heterocyclic Carbenes. *Journal of the American Chemical Society* 2005, 127 (10), 3290-3291.
 35. Iglesias-Sigüenza, J.; Ros, A.; Díez, E.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. Synthesis, Structure And Properties Of [1,2,4]Triazolo[4,3-a]Pyridin-3-Ylidene Rhodium And Palladium Complexes. *Dalton Transactions* 2009, No. 35, 7113.

36. Song, G.; Zhang, Y.; Li, X. Rhodium And Iridium Complexes Of Abnormal N-Heterocyclic Carbenes Derived From Imidazo[1,2-a]Pyridine. *Organometallics* 2008, 27 (8), 1936-1943.
37. Soellner, J.; Strassner, T. Mesoionic 1,2,3-Triazolo[1,5-a]Pyridine-3-Ylidenes In Phosphorescent Platinum(II) Complexes. *ChemPhotoChem* 2019, 3 (10), 1000-1003.
38. Referencias selectas: (a) Kim, Y.; Kim, Y.; Hur, M.; Lee, E. Efficient Synthesis Of Bulky N-Heterocyclic Carbene Ligands For Coinage Metal Complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* 2016, 820, 1-7. (b) Grande-Carmona, F.; Iglesias-Sigüenza, J.; Álvarez, E.; Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. Synthesis And Characterization Of Axially Chiral Imidazoisquinolin-2-Ylidene Silver And Gold Complexes. *Organometallics* 2015, 34 (20), 5073-5080. (c) Francos, J.; Grande-Carmona, F.; Faustino, H.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Alonso, I.; Fernández, R.; Lassaletta, J.; López, F.; Mascareñas, J. Axially Chiral Triazoloisoquinolin-3-Ylidene Ligands In Gold(I)-Catalyzed Asymmetric Intermolecular (4+2) Cycloadditions Of Allenamides And Dienes. *Journal of the American Chemical Society* 2012, 134 (35), 14322-14325. (d) Alcarazo, M.; Stork, T.; Anoop, A.; Thiel, W.; Fürstner, A. Steering The Surprisingly Modular Π -Acceptor Properties Of N-Heterocyclic Carbenes: Implications For Gold Catalysis. *Angewandte Chemie* 2010, 122 (14), 2596-2600.
39. Tang, Y.; Benaissa, I.; Huynh, M.; Vendier, L.; Lugan, N.; Bastin, S.; Belmont, P.; César, V.; Michelet, V. An Original L-Shape, Tunable N-Heterocyclic Carbene Platform For Efficient Gold(I) Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* 2019, 58 (24), 7977-7981.
40. Varela, I.; Faustino, H.; Díez, E.; Iglesias-Sigüenza, J.; Grande-Carmona, F.; Fernández, R.; Lassaletta, J.; Mascareñas, J.; López, F. Gold(I)-

- Catalyzed Enantioselective [2+2+2] Cycloadditions: An Expedient Entry To Enantioenriched Tetrahydropyran Scaffolds. *ACS Catalysis* 2017, 7 (4), 2397-2402.
41. Iglesias-Sigüenza, J.; Izquierdo, C.; Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. N-Heterotricyclic Cationic Carbene Ligands. Synthesis, Reactivity And Coordination Chemistry. *Dalton Transactions* 2018, 47 (15), 5196-5206.
 42. Holly, F.; Cope, A. Condensation Products Of Aldehydes And Ketones With O-Aminobenzyl Alcohol And O-Hydroxybenzylamine. *Journal of the American Chemical Society* 1944, 66 (11), 1875-1879.
 43. Ohashi, S.; Ishida, H. *Advanced and Emerging Polybenzoxazine Science and Technology*, 1ra ed.; Elsevier: Amsterdam, 2017; p 3-8.
 44. Ishida, H.; Agag, T. *Handbook of Benzoxazine Resins*, 1ra ed.; Elsevier: Amsterdam, 2011; p 3.
 45. Das, B.; Madhukumar, A.; Anguiano, J.; Mani, S. Design, Synthesis And Biological Evaluation Of 2*H*-Benzo[B][1,4] Oxazine Derivatives As Hypoxia Targeted Compounds For Cancer Therapeutics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009, 19 (15), 4204-4206.
 46. Sharma, V.; Jaiswal, P.; Kumar, K.; Saran, M.; Mathur, M.; Swami, A.; Chaudhary, S. An Efficient Synthesis And Biological Evaluation Of Novel Analogues Of Natural Product Cephalandole A: A New Class Of Antimicrobial And Antiplatelet Agents. *Fitoterapia* 2018, 129, 13-19.
 47. Oyarzo, J.; Bosque, R.; Toro, P.; Silva, C.; Arancibia, R.; Font-Bardía, M.; Artigas, V.; Calvis, C.; Messeguer, R.; Klahn, A.; López, C. A Novel Type Of Organometallic 2-R-2,4-Dihydro-1*H*-3,1-Benzoxazine With R = [M(H5-C5H4)(CO)3] (M = Re Or Mn) Units. Experimental And Computational Studies Of The Effect Of Substituent R On Ring-Chain Tautomerism. *Dalton Transactions* 2019, 48 (3), 1023-1039.

48. Sánchez-García, J.; Flores-Álamo, M.; Martínez-Klimova, E.; Ramírez Apan, T.; Klimova, E. Diferrocenyl(Areno)Oxazoles, Spiro(Arenooxazole)Cyclopropenes, Quinolines And Areno[1,4-]Oxazines: Synthesis, Characterization And Study Of Their Antitumor Activity. *Journal of Organometallic Chemistry* 2018, 867 (1), 312-322.
49. Kavitha, N.; Anantha Lakshmi, P. Synthesis, Characterization And Thermogravimetric Analysis Of Co(II), Ni(II), Cu(II) And Zn(II) Complexes Supported By ONNO Tetradentate Schiff Base Ligand Derived From Hydrazino Benzoxazine. *Journal of Saudi Chemical Society* 2017, 21, S457-S466.
50. Ver por ejemplo: (a) Mendoza-Espinosa, D.; González-Olvera, R.; Osornio, C.; Negrón-Silva, G.; Santillan, R. Versatile O- And S-Functionalized 1,2,3-Triazoliums: Ionic Liquids For The Baylis–Hillman Reaction And Ligand Precursors For Stable MIC-Transition Metal Complexes. *New Journal of Chemistry* 2015, 39 (3), 1587-1591. (b) Mendoza-Espinosa, D.; González-Olvera, R.; Negrón-Silva, G.; Angeles-Beltrán, D.; Suárez-Castillo, O.; Álvarez-Hernández, A.; Santillan, R. Phenoxy-Linked Mesoionic Triazol-5-Ylidenes As Platforms For Multinuclear Transition Metal Complexes. *Organometallics* 2015, 34 (18), 4529-4542. (c) Pretorius, R.; Fructos, M.; Müller-Bunz, H.; Gossage, R.; Pérez, P.; Albrecht, M. Synthesis And Catalytic Applications Of 1,2,3-Triazolylidene Gold(I) Complexes In Silver-Free Oxazoline Syntheses And C–H Bond Activation. *Dalton Transactions* 2016, 45 (37), 14591-14602. (d) Wright, J.; Young, P.; Lucas, N.; Lee, A.; Crowley, J. Gold(I) And Palladium(II) Complexes Of 1,3,4-Trisubstituted 1,2,3-Triazol-5-Ylidene “Click” Carbenes: Systematic Study Of The Electronic And Steric Influence On Catalytic Activity. *Organometallics* 2013, 32 (23), 7065-7076. (e) Schaper, L.; Wei, X.; Hock, S.; Pöthig, A.; Öfele, K.; Cokoja, M.; Herrmann, W.; Kühn, F. Gold(I) Complexes With “Normal” 1,2,3-Triazolylidene Ligands: Synthesis And Catalytic Properties. *Organometallics* 2013, 32 (11), 3376-3384. (f)

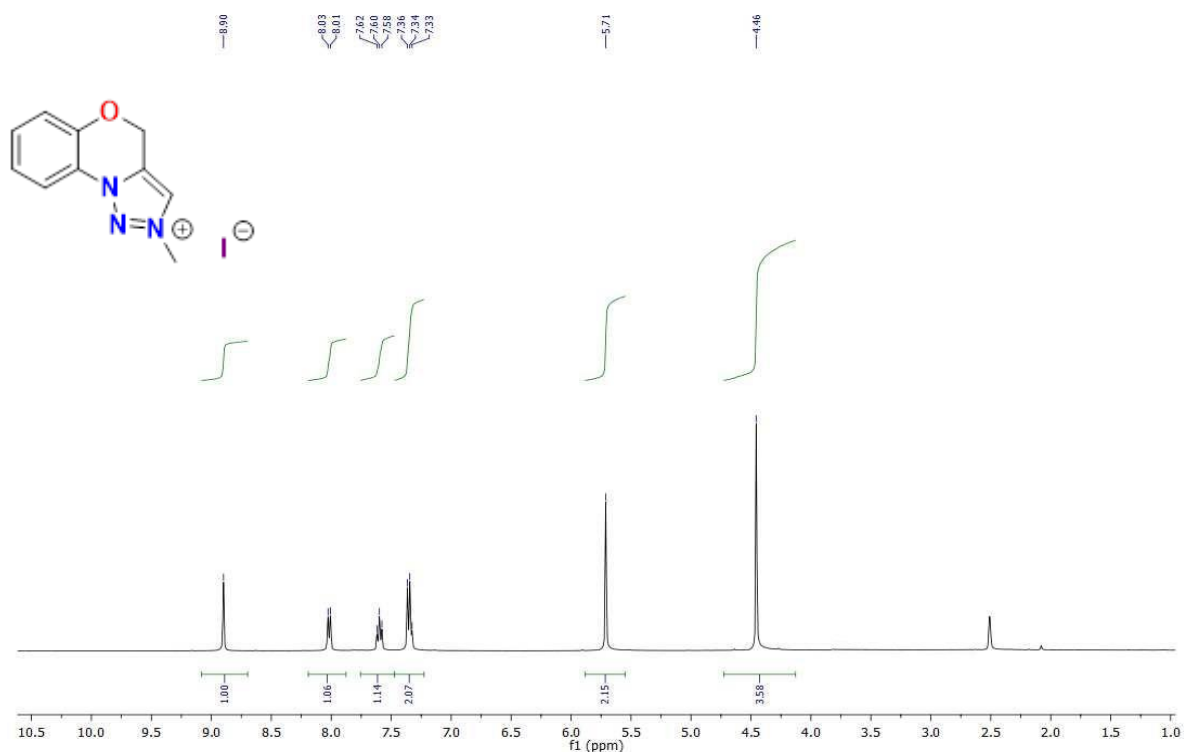
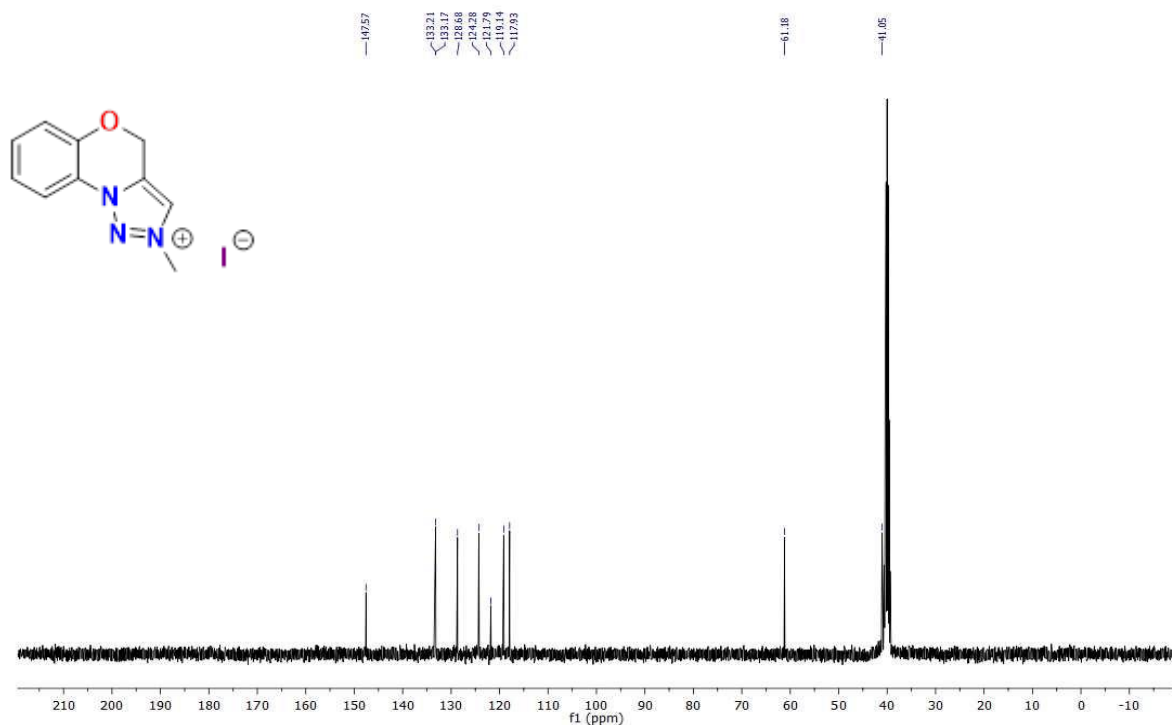
- Hettmanczyk, L.; Schulze, D.; Suntrup, L.; Sarkar, B. Mono- And Digold(I) Complexes With Mesoionic Carbenes: Structural Characterization And Use In Catalytic Silver-Free Oxazoline Formation. *Organometallics* 2016, 35 (22), 3828-3836. (g) Hettmanczyk, L.; Spall, S.; Klenk, S.; van der Meer, M.; Hohloch, S.; Weinstein, J.; Sarkar, B. Structural, Electrochemical, And Photochemical Properties Of Mono- And Digold(I) Complexes Containing Mesoionic Carbenes. *European Journal of Inorganic Chemistry* 2017, 2017 (14), 2112-2121. (h) Mendoza-Espinosa, D.; Rendón-Nava, D.; Alvarez-Hernández, A.; Angeles-Beltrán, D.; Negrón-Silva, G.; Suárez-Castillo, O. Inside Cover: Visible-Light-Promoted Aui To Au^{III} Oxidation In Triazol-5-Ylidene Complexes (Chem. Asian J. 2/2017). *Chemistry - An Asian Journal* 2016, 12 (2), 175-175. (i) Hettmanczyk, L.; Suntrup, L.; Klenk, S.; Hoyer, C.; Sarkar, B. Heteromultimetallic Complexes With Redox-Active Mesoionic Carbenes: Control Of Donor Properties And Redox-Induced Catalysis. *Chemistry - A European Journal* 2016, 23 (3), 576-585. (j) Klenk, S.; Rupf, S.; Suntrup, L.; van der Meer, M.; Sarkar, B. The Power Of Ferrocene, Mesoionic Carbenes, And Gold: Redox-Switchable Catalysis. *Organometallics* 2017, 36 (10), 2026-2035. (k) Flores-Jarillo, M.; Mendoza-Espinosa, D.; Salazar-Pereda, V.; González-Montiel, S. Synthesis And Catalytic Benefits Of Tetranuclear Gold(I) Complexes With A C₄-Symmetric Tetratriazol-5-Ylidene. *Organometallics* 2017, 36 (21), 4305-4312. (l) Kleinhans, G.; Chan, A.; Leung, M.; Liles, D.; Fernandes, M.; Yam, V.; Fernández, I.; Bezuidenhout, D. Synthesis And Photophysical Properties Of T-Shaped Coinage-Metal Complexes. *Chemistry – A European Journal* 2020, 26 (31), 6993-6998.
51. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent And Accurate Ab Initio Parametrization Of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) For The 94 Elements H-Pu. *The Journal of Chemical Physics* 2010, 132 (15), 154104.

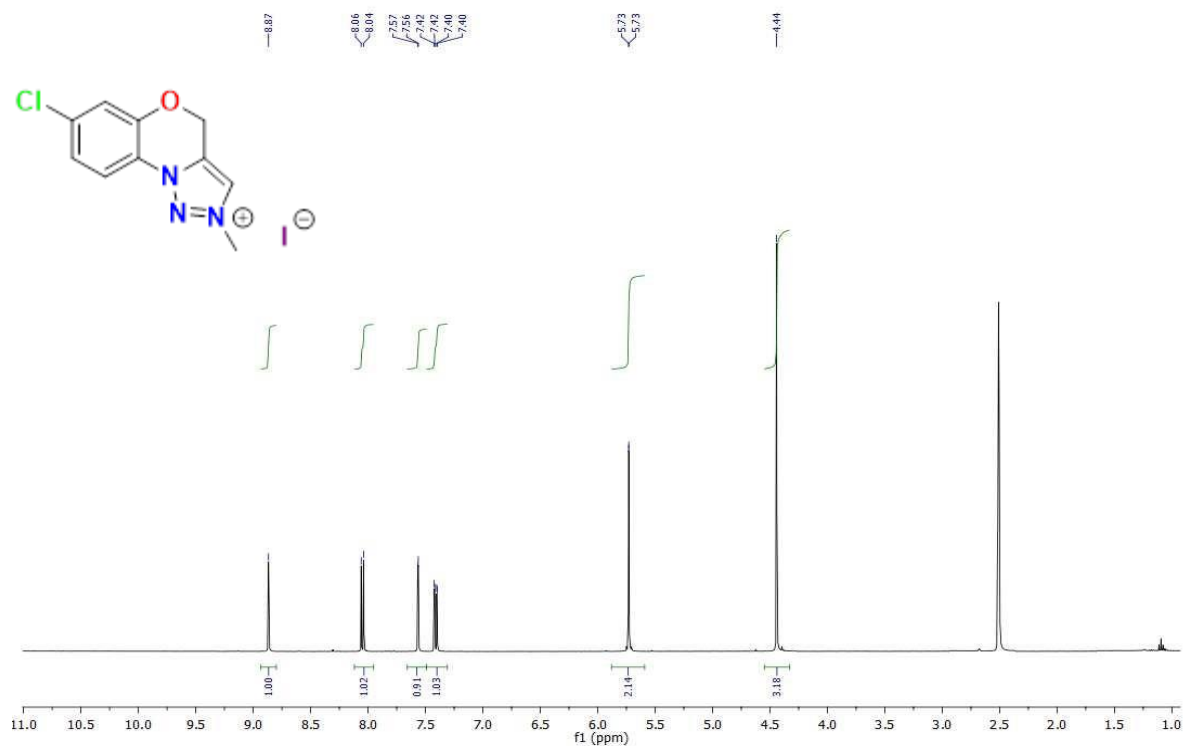
52. (a) Hay, P.; Wadt, W. Ab Initio Effective Core Potentials For Molecular Calculations. Potentials For The Transition Metal Atoms Sc To Hg. *The Journal of Chemical Physics* 1985, 82 (1), 270-283. (b) Wadt, W.; Hay, P. Ab Initio Effective Core Potentials For Molecular Calculations. Potentials For Main Group Elements Na To Bi. *The Journal of Chemical Physics* 1985, 82 (1), 284-298. (c) Hay, P.; Wadt, W. Ab Initio Effective Core Potentials For Molecular Calculations. Potentials For K To Au Including The Outermost Core Orbitals. *The Journal of Chemical Physics* 1985, 82 (1), 299-310.
53. Moss, G.; Smith, P.; Tavernier, D. Glossary Of Class Names Of Organic Compounds And Reactivity Intermediates Based On Structure (IUPAC Recommendations 1995). *Pure and Applied Chemistry* 1995, 67 (8-9), 1307-1375.
54. Layer, R. The Chemistry Of Imines. *Chemical Reviews* 1963, 63 (5), 489-510.
55. Li, J. *Name Reactions A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, 4ta ed.; Springer: Berlin, 2009.
56. Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H.; Wadhwa, D. Importance Of Heterocyclic Chemistry: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2012, 3 (9), 2947-2954.
57. McCleverty, J.; Meyer, T.; Constable, E.; Dilworth, J. *Comprehensive Coordination Chemistry II, Vol. 1*, 2da ed.; Elsevier: Amsterdam, 2003; pp 411-446.
58. Pohlki, F.; Doye, S. The Catalytic Hydroamination Of Alkynes. *Chemical Society Reviews* 2003, 32 (2), 104-114.
59. Denmark, S. *Organic Reactions, Vol. 88*, 1st ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, 2016; pp 37-41.

60. Cao, C.; Shi, Y.; Odom, A. Intermolecular Alkyne Hydroaminations Involving 1,1-Disubstituted Hydrazines. *Organic Letters* 2002, 4 (17), 2853-2856.
61. Beller, M.; Bolm, C. *Transition Metals for Organic Synthesis, Vol. 1*, 2da ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; pp 403-404.
62. Beller, M.; Bolm, C. *Transition Metals for Organic Synthesis, Vol. 1*, 2da ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; pp 406-409
63. Dash, C.; Shaikh, M.; Butcher, R.; Ghosh, P. Highly Convenient Regioselective Intermolecular Hydroamination Of Alkynes Yielding Ketimines Catalyzed By Gold(I) Complexes Of 1,2,4-Triazole Based N-Heterocyclic Carbenes. *Inorganic Chemistry* 2010, 49 (11), 4972-4983.
64. Kumar, A.; Singh, C.; Tinnermann, H.; Huynh, H. Gold(I) And Gold(III) Complexes Of Expanded-Ring N-Heterocyclic Carbenes: Structure, Reactivity, And Catalytic Applications. *Organometallics* 2019, 39 (1), 172-181.
65. (a) Peltier, J.; Jazzar, R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Ancillary Ligand-Free Copper Catalysed Hydrohydrazination Of Terminal Alkynes With NH_2NH_2 . *Chemical Communications* 2016, 52 (13), 2733-2735. (b) Tolentino, D.; Jin, L.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Mesoionic Carbene-Gold(I) Catalyzed Bis-Hydrohydrazination Of Alkynes With Parent Hydrazine. *Chemistry - An Asian Journal* 2015, 10 (10), 2139-2142. (c) Manzano, R.; Wurm, T.; Rominger, F.; Hashmi, A. Room-Temperature Hydrohydrazination Of Terminal Alkynes Catalyzed By Saturated Abnormal N-Heterocyclic Carbene-Gold(I) Complexes. *Chemistry - A European Journal* 2014, 20 (23), 6844-6848. (d) López-Gómez, M.; Martin, D.; Bertrand, G. Anti-Bredt N-Heterocyclic Carbene: An Efficient Ligand For The Gold(I)-Catalyzed Hydroamination Of Terminal Alkynes With Parent Hydrazine. *Chemical Communications* 2013, 49 (40), 4483. (e) Hashmi, A.; Riedel, D.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Oeser, T. Regioselective Formation Of

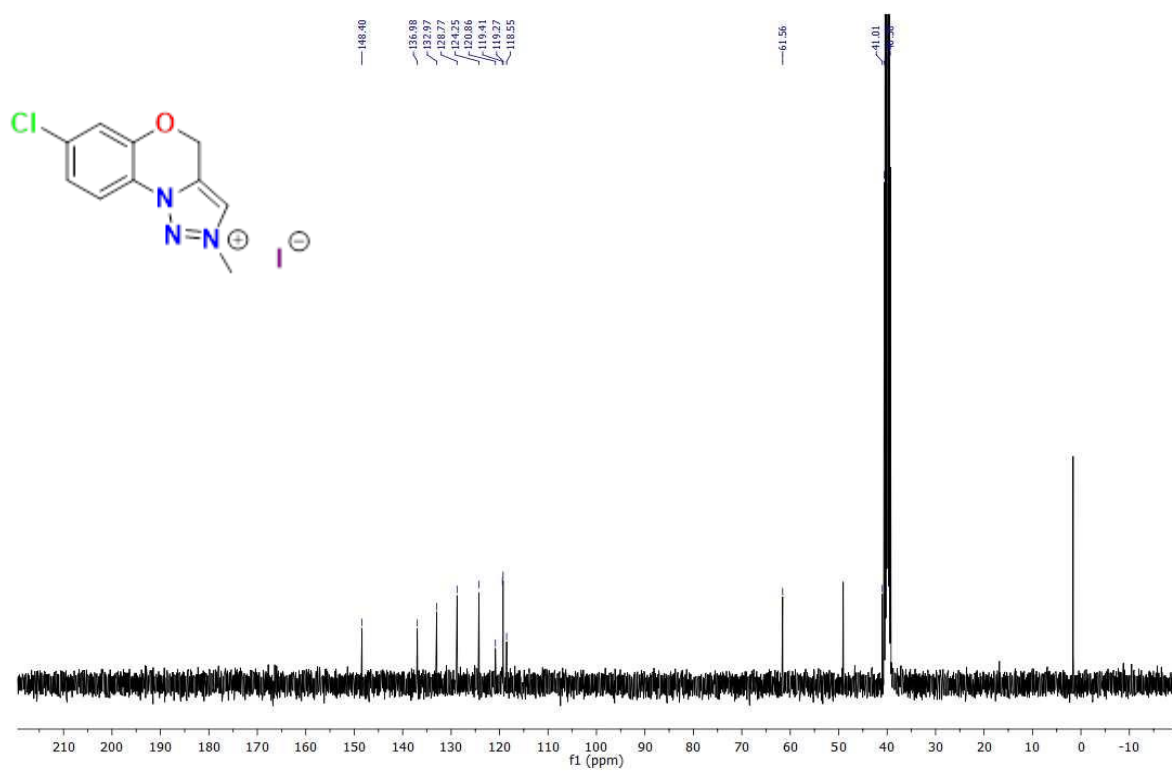
- Saturated Abnormal NHC-Gold(I) Complexes By [3+2] Cycloaddition Of Azomethine Ylides And Isonitrile Gold(I) Complexes. *Chemistry - A European Journal* 2012, 18 (13), 3827-3830. (f) Kinjo, R.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. Gold-Catalyzed Hydroamination Of Alkynes And Allenes With Parent Hydrazine. *Angewandte Chemie International Edition* 2011, 50 (24), 5560-5563.
66. (a) Tran, D.; Battilocchio, C.; Lou, S.; Hawkins, J.; Ley, S. Flow Chemistry As A Discovery Tool To Access Sp²–Sp³ Cross-Coupling Reactions Via Diazo Compounds. *Chemical Science* 2015, 6 (2), 1120-1125. (b) Friscourt, F.; Fahrni, C.; Boons, G. Fluorogenic Strain-Promoted Alkyne–Diazo Cycloadditions. *Chemistry – A European Journal* 2015, 21 (40), 13996-14001.
67. (a) Alvarado, E.; Badaj, A.; Larocque, T.; Lavoie, G. N-Heterocyclic Carbenes And Imidazole-2-Thiones As Ligands For The Gold(I)-Catalysed Hydroamination Of Phenylacetylene. *Chemistry - A European Journal* 2012, 18 (38), 12112-12121. (b) Erken, C.; Hindemith, C.; Weyhermüller, T.; Hölscher, M.; Werlé, C.; Leitner, W. Hydroamination Of Aromatic Alkynes To Imines Catalyzed By Pd(II)–Anthrphos Complexes. *ACS Omega* 2020, 5 (15), 8912-8918.
68. (a) Webb, J.; MacQuarrie, S.; McEleney, K.; Crudden, C. Mesoporous Silica-Supported Pd Catalysts: An Investigation Into Structure, Activity, Leaching And Heterogeneity. *Journal of Catalysis* 2007, 252 (1), 97-109. (b) Jaska, C.; Manners, I. Heterogeneous Or Homogeneous Catalysis? Mechanistic Studies Of The Rhodium-Catalyzed Dehydrocoupling Of Amine-Borane And Phosphine-Borane Adducts. *Journal of the American Chemical Society* 2004, 126 (31), 9776-9785. (c) Pun, D.; Diao, T.; Stahl, S. Aerobic Dehydrogenation Of Cyclohexanone To Phenol Catalyzed By Pd(TFA)₂/2-Dimethylaminopyridine: Evidence For The Role Of Pd Nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society* 2013, 135 (22), 8213-8221.

69. Gutsche, C. *Calixarenes: An Introduction*, 2da ed.; RSC Publishing: Cambridge, 2008; pp 24-26.
70. Gutsche, C. *Calixarenes: An Introduction*, 2nd ed.; RSC Publishing: Cambridge, 2008; pp 1-20.
71. Kotha, S.; Shirbhate, M.; Waghule, G. Selected Synthetic Strategies To Cyclophanes. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 2015, 11, 1274-1331.
72. Gutsche, C.; Dhawan, B.; Levine, J.; Hyun No, K.; Bauer, L. Calixarenes 9. *Tetrahedron* 1983, 39 (3), 409-426.
73. Sliwa, W.; Girek, T. Calixarene Complexes With Metal Ions. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 2009, 66 (1-2), 15-41.
74. McMahon, G.; O'Malley, S.; Nolan, K.; Diamond, D. Important Calixarene Derivatives – Their Synthesis And Applications. *Arkivoc* 2003, 2003 (7), 23.

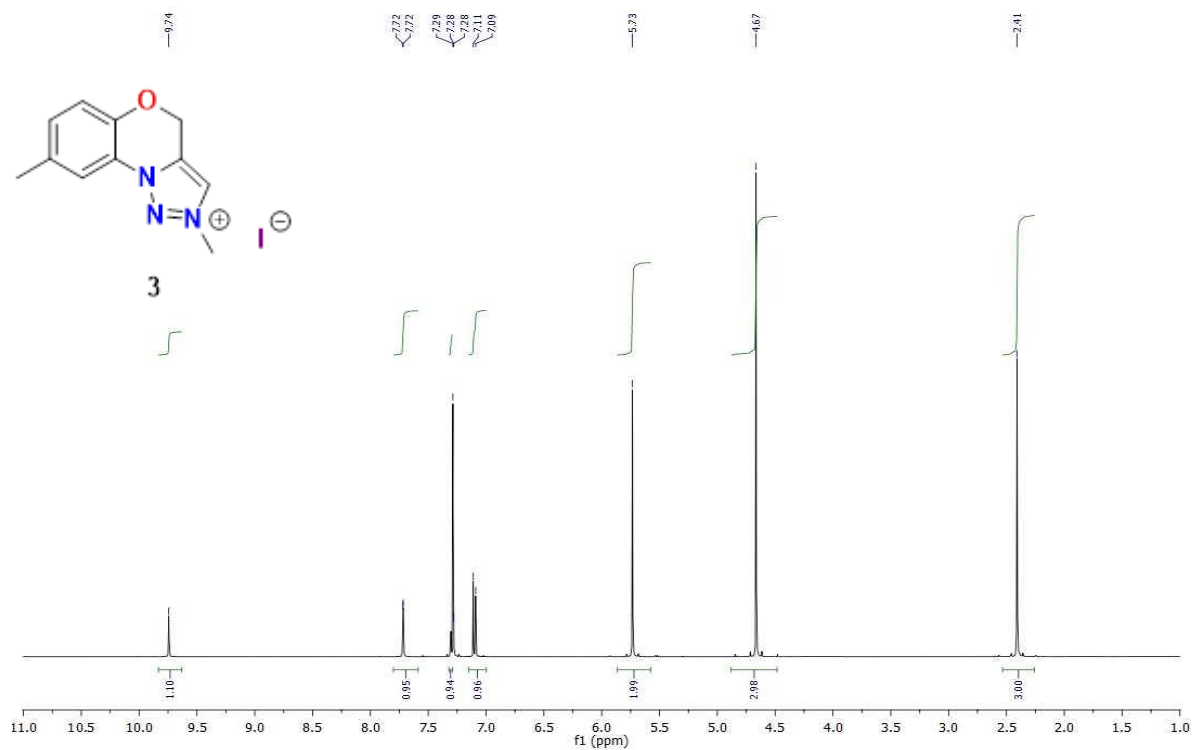
10 ANEXOS. ESPECTROS DE RMN DE ^1H Y ^{13}C Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la sal **1** en DMSO-d_6 .Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la sal **1** en DMSO-d_6 .



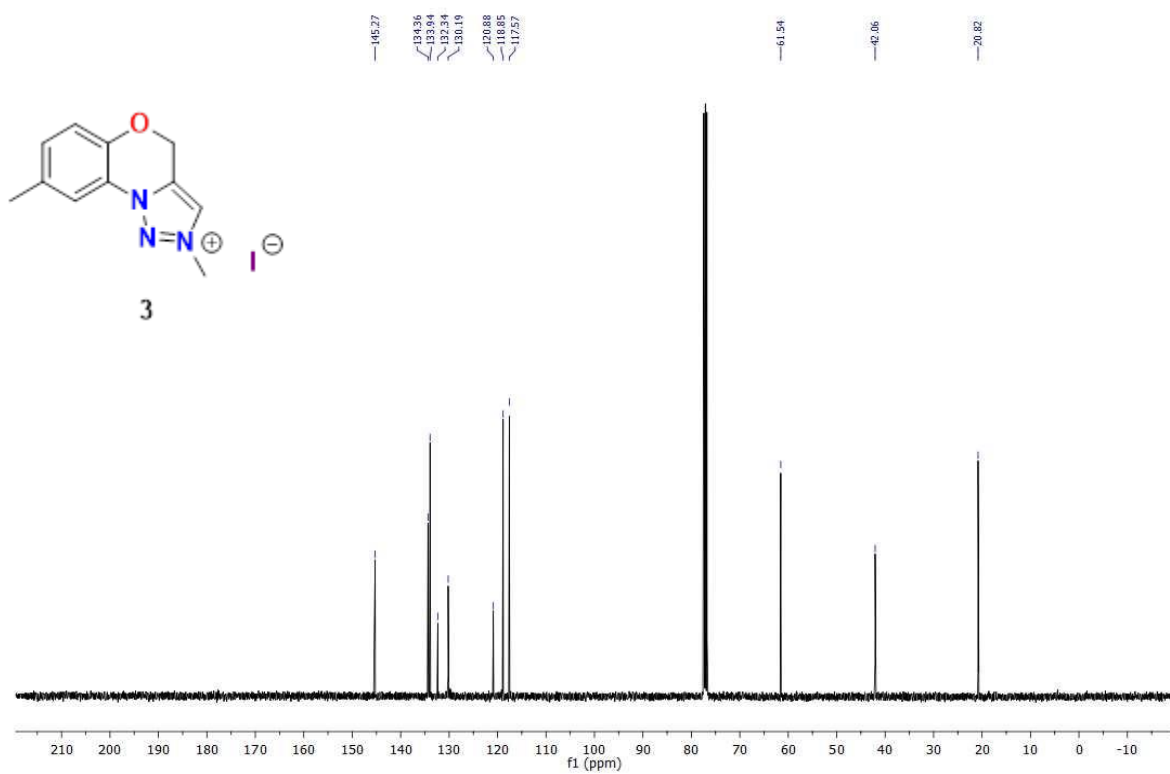
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la sal **2** en DMSO-d_6 .



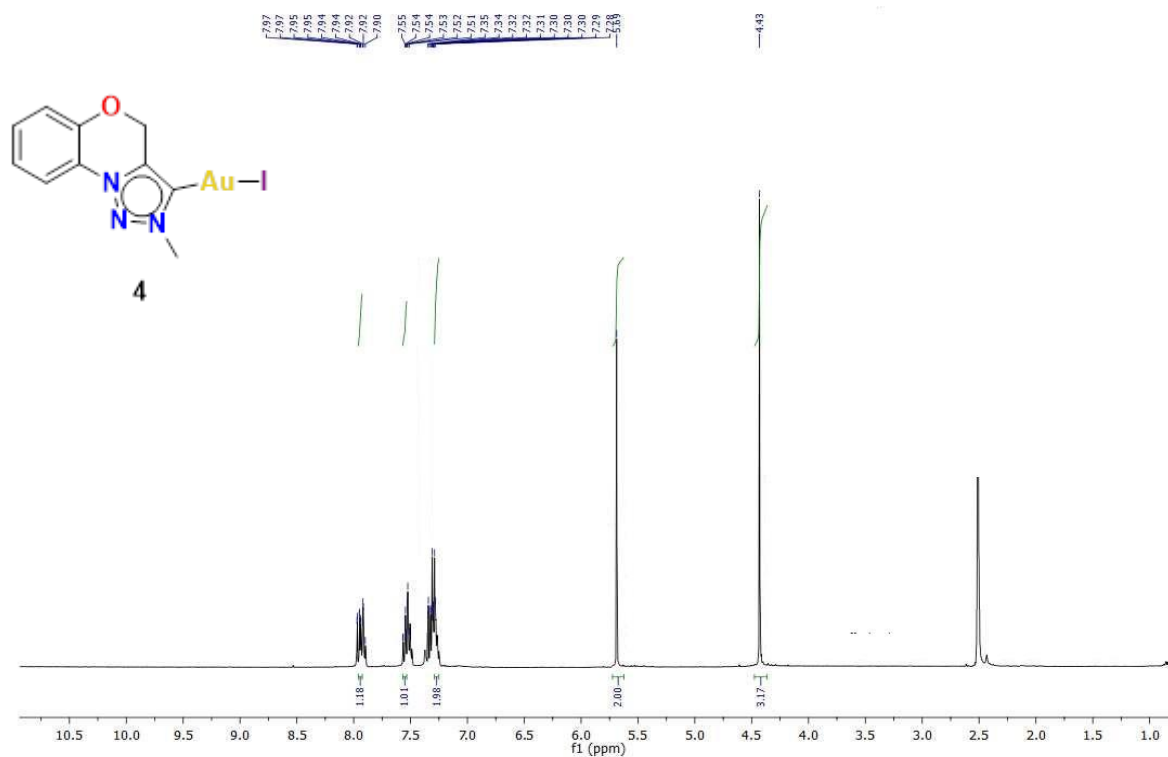
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la sal **2** en DMSO-d_6 .



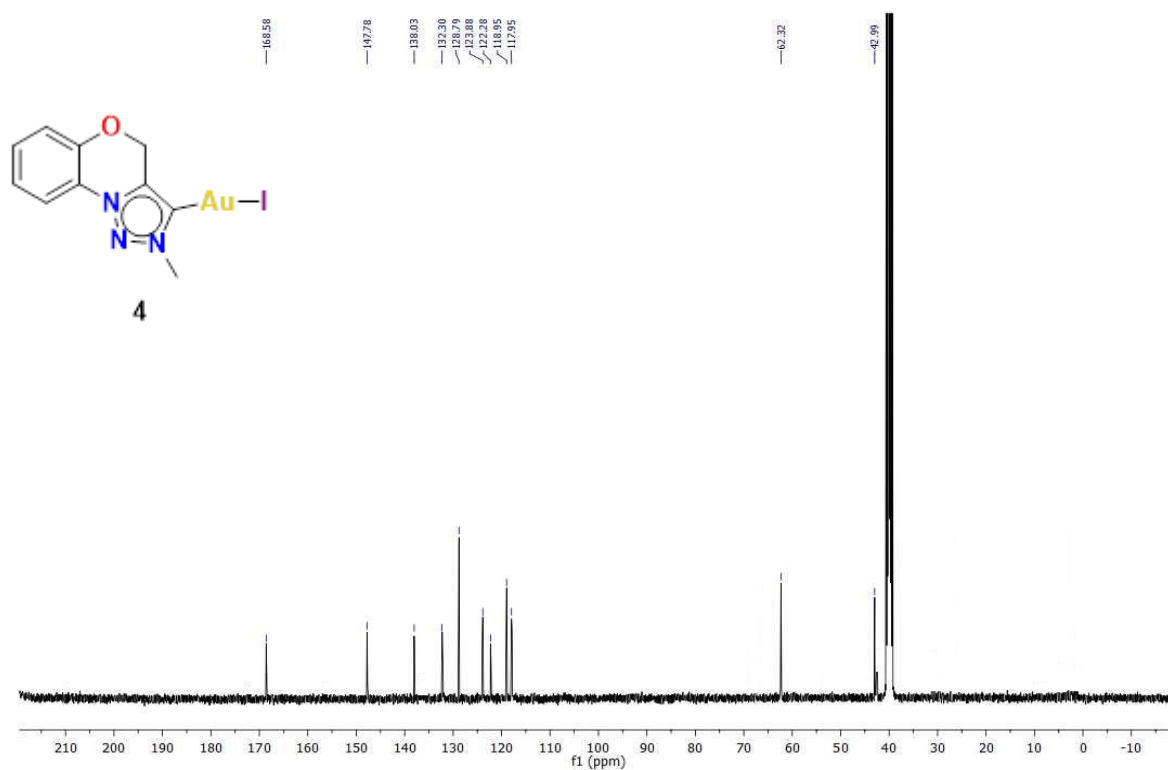
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de la sal **3** en CDCl_3 .



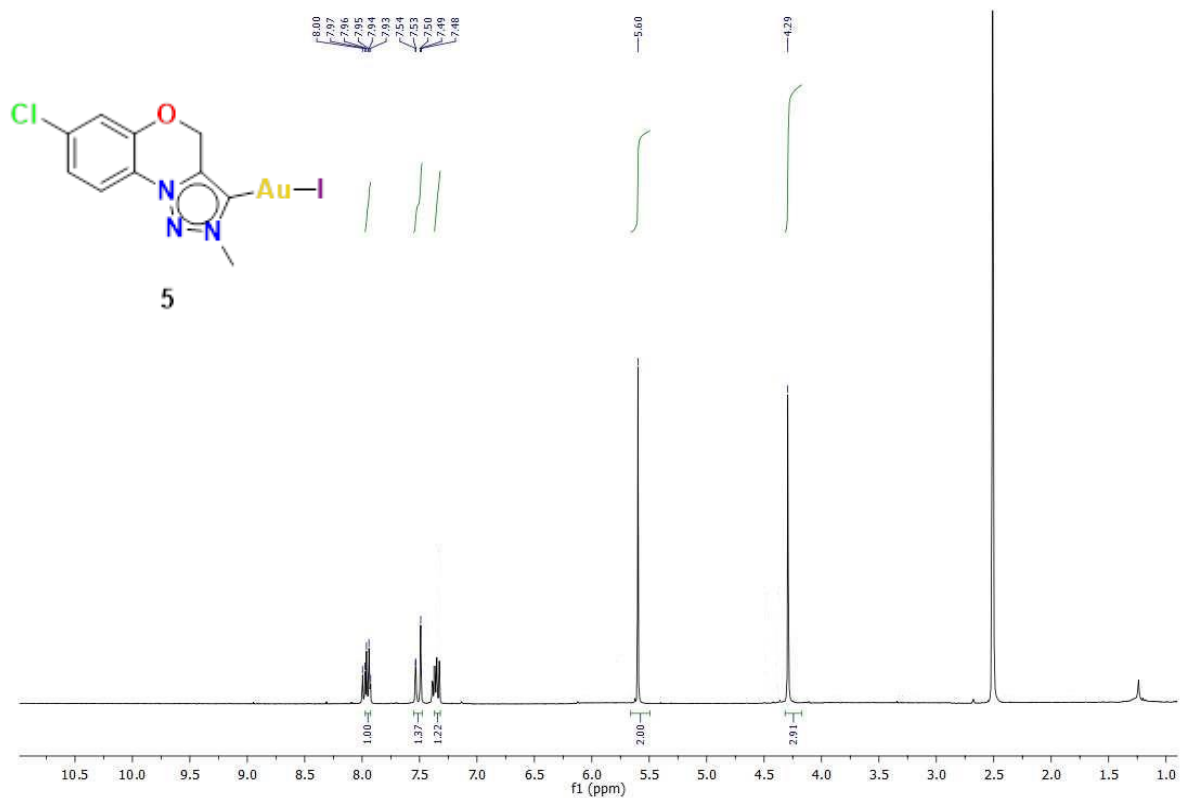
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de la sal **3** en CDCl_3 .



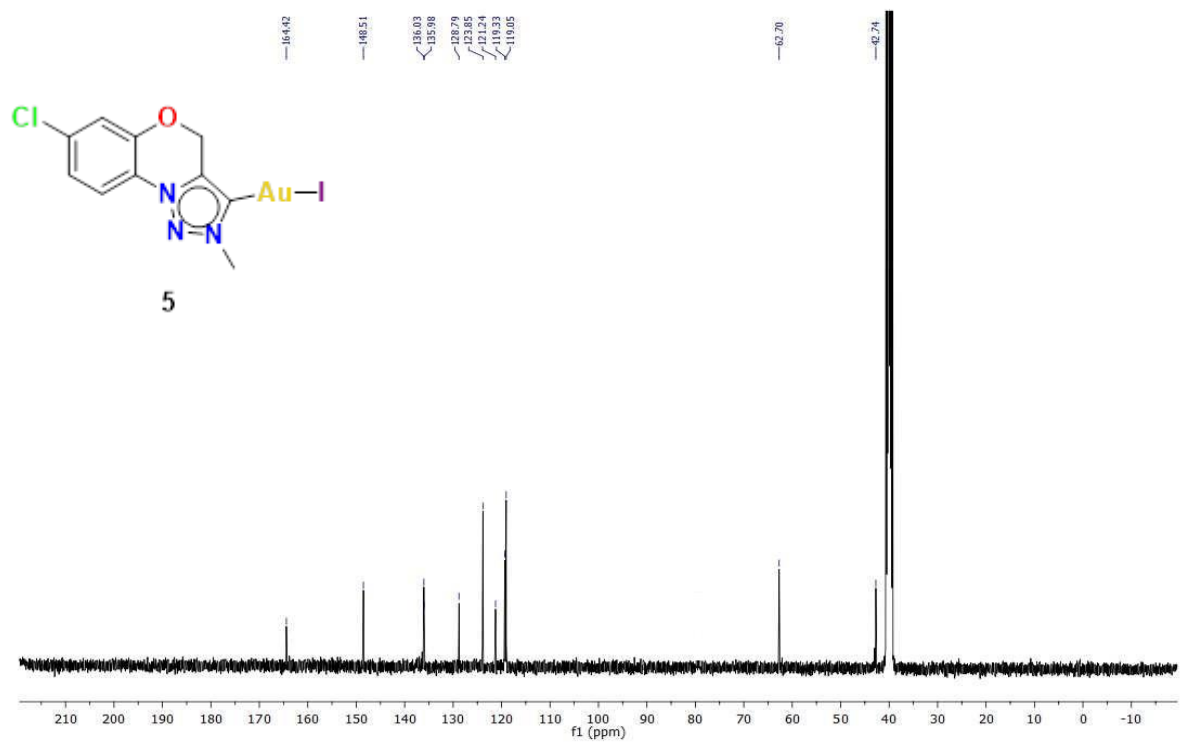
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del complejo **4** en DMSO-d₆.



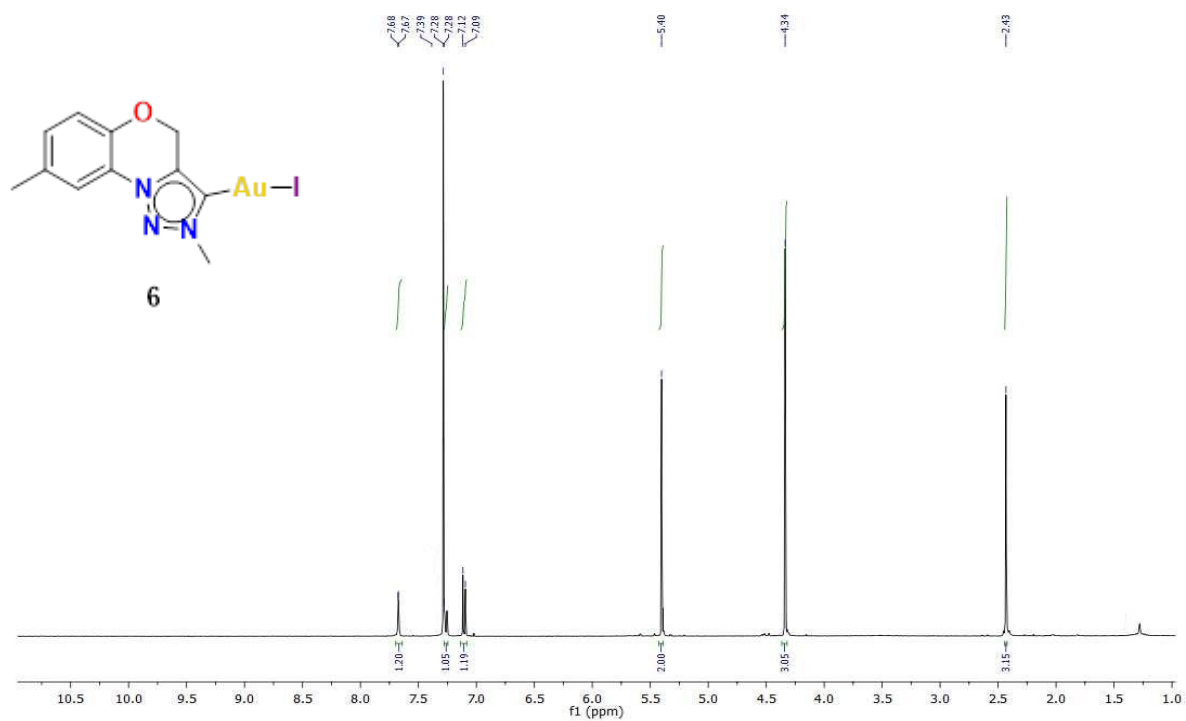
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) del complejo **4** en DMSO-d₆.



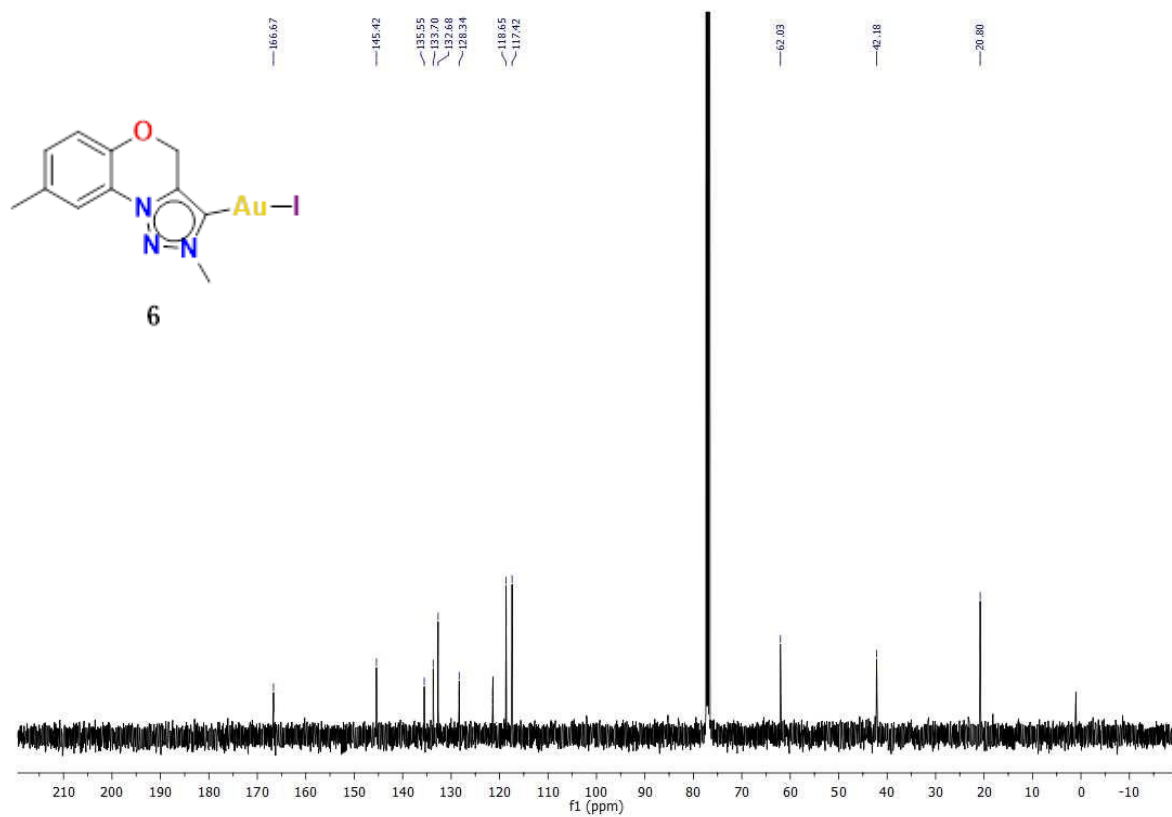
*Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del complejo **5** en DMSO-d_6 .*



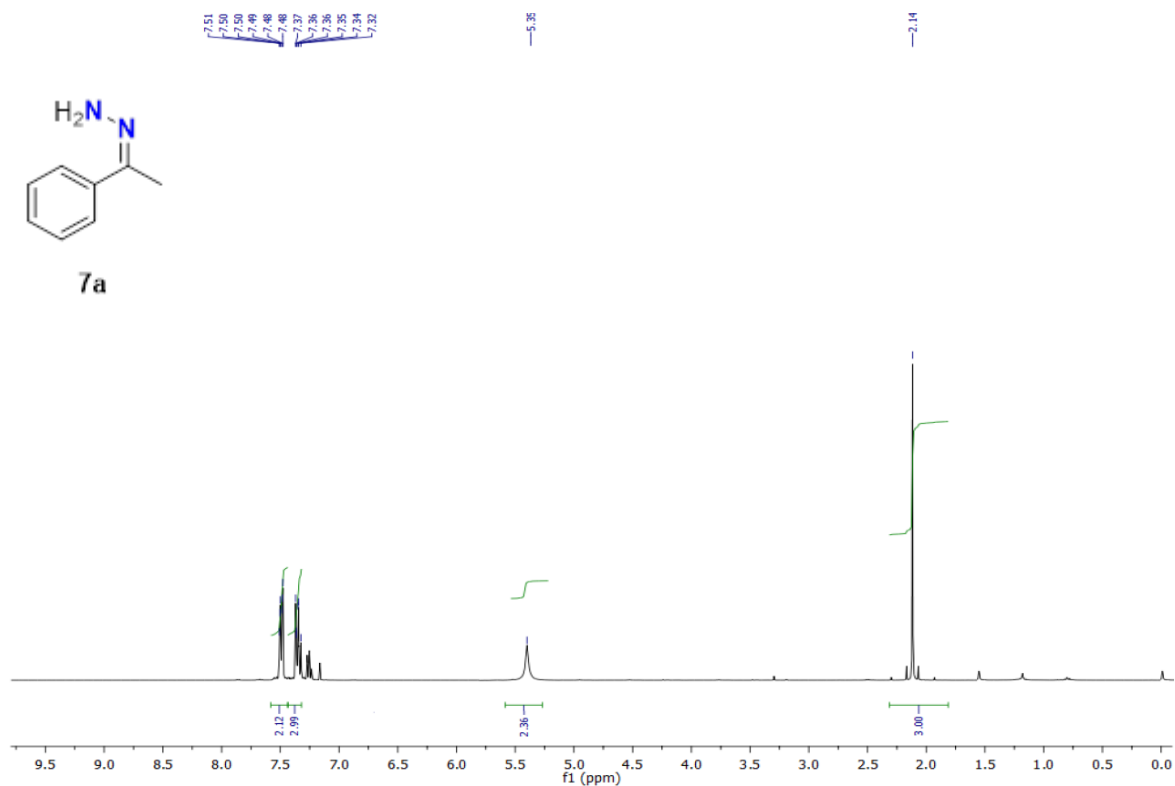
*Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del complejo **5** en DMSO-d_6 .*



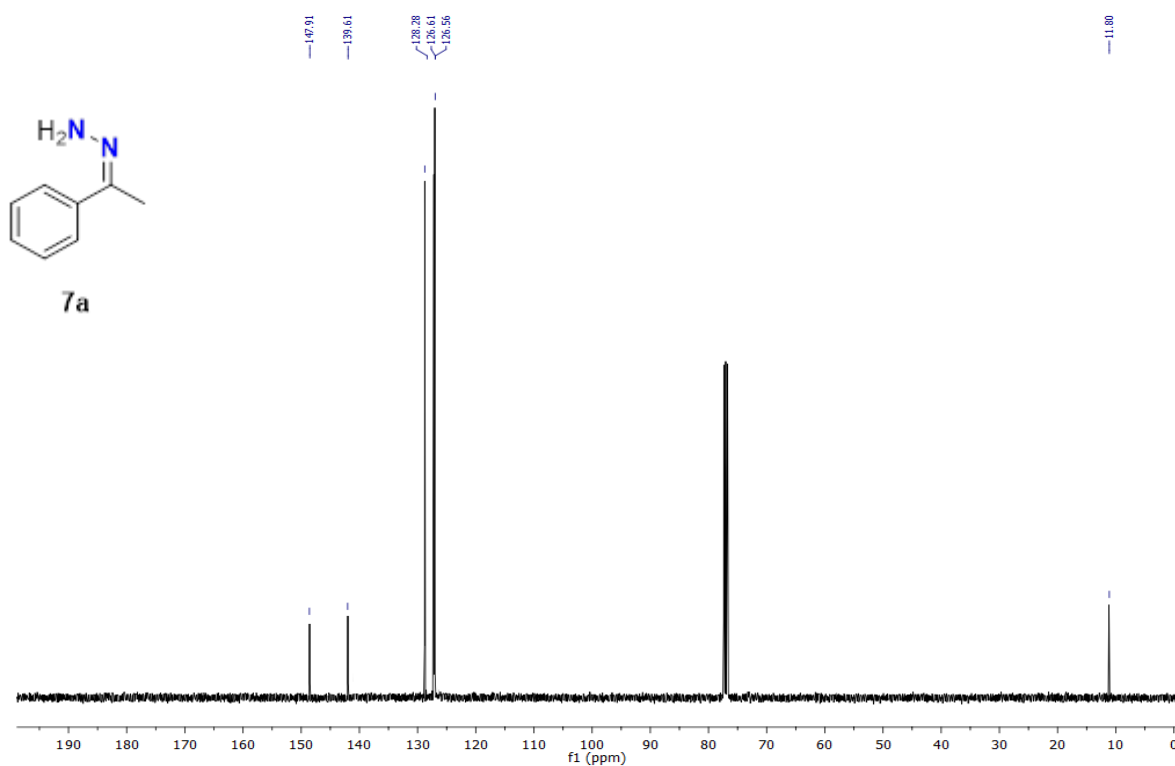
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del complejo **6** en CDCl₃.



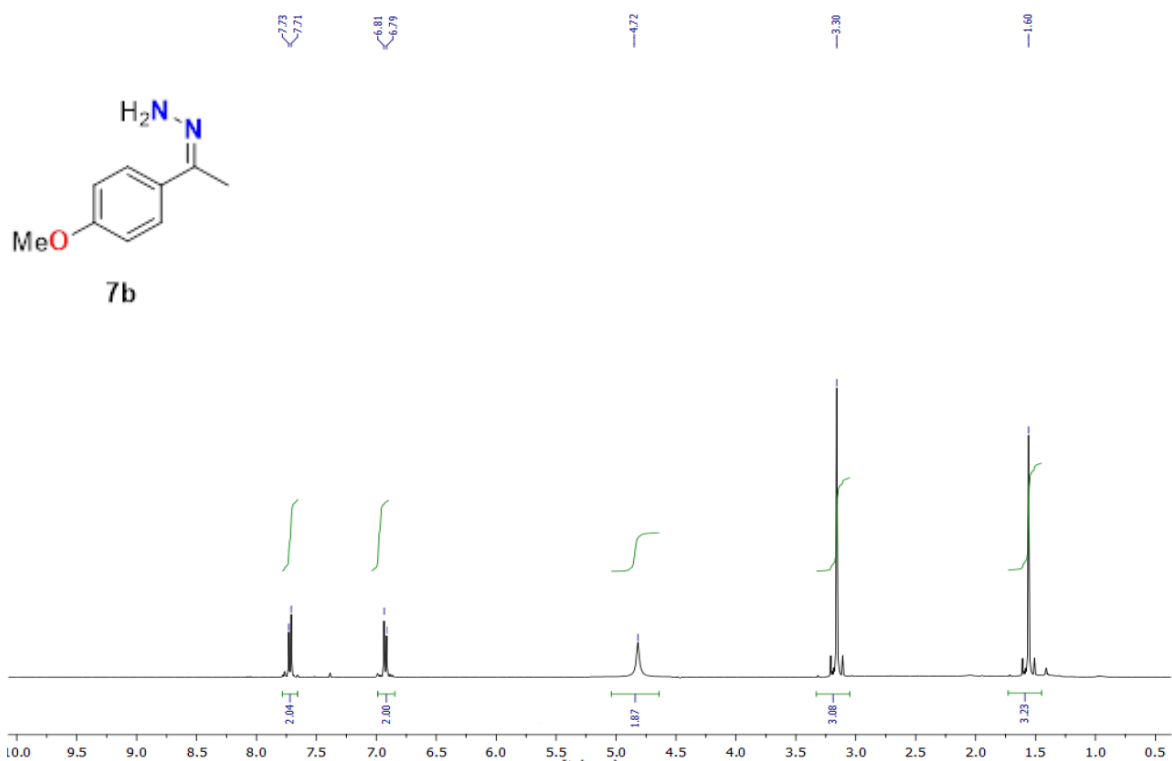
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) del complejo **6** en CDCl₃.



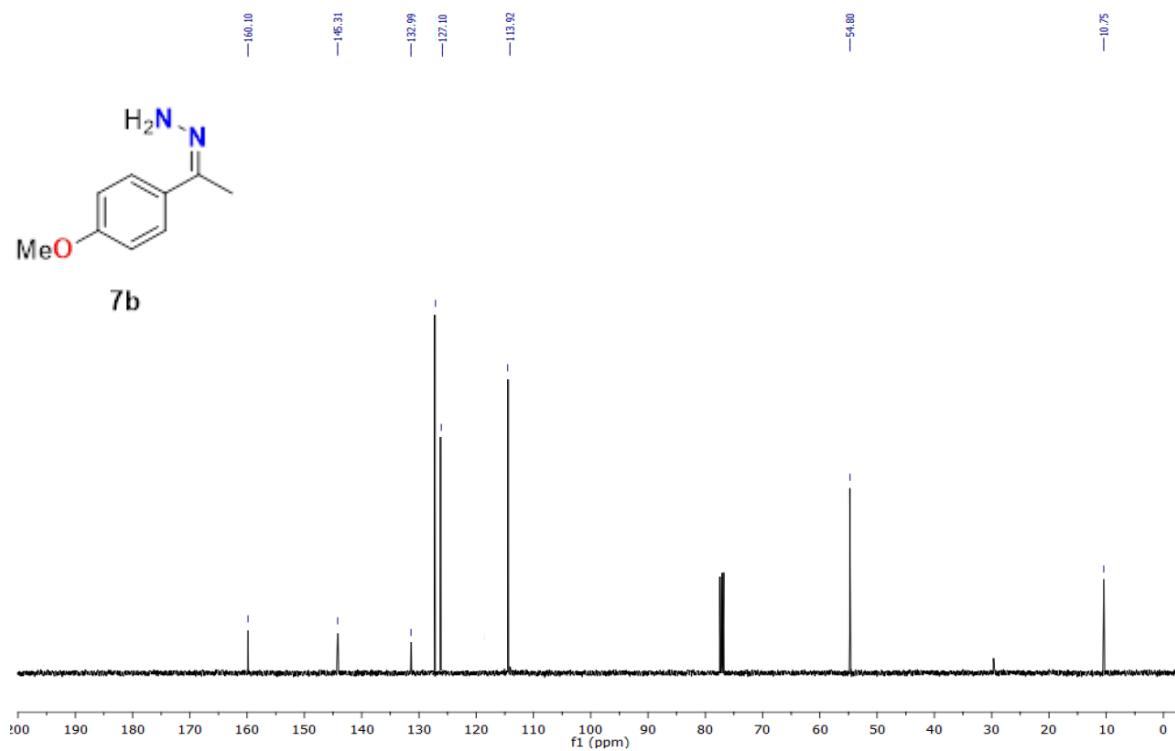
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la hidrazona **7a** en CDCl₃.



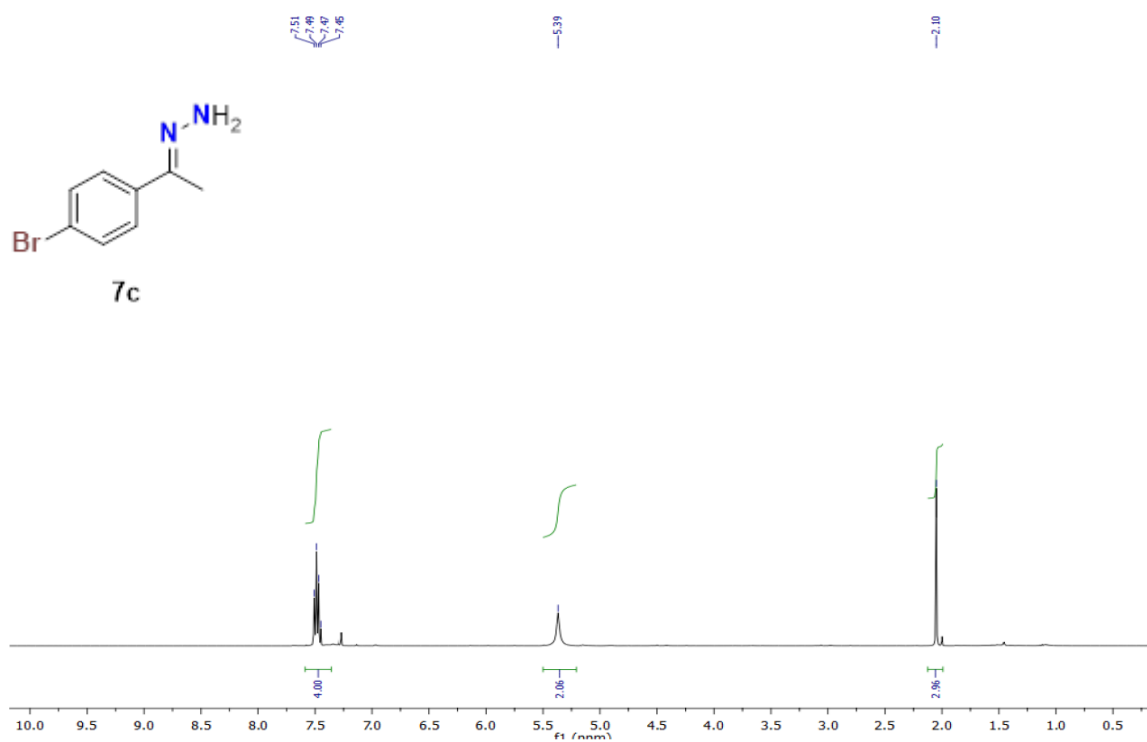
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de la hidrazona **7a** en CDCl₃.



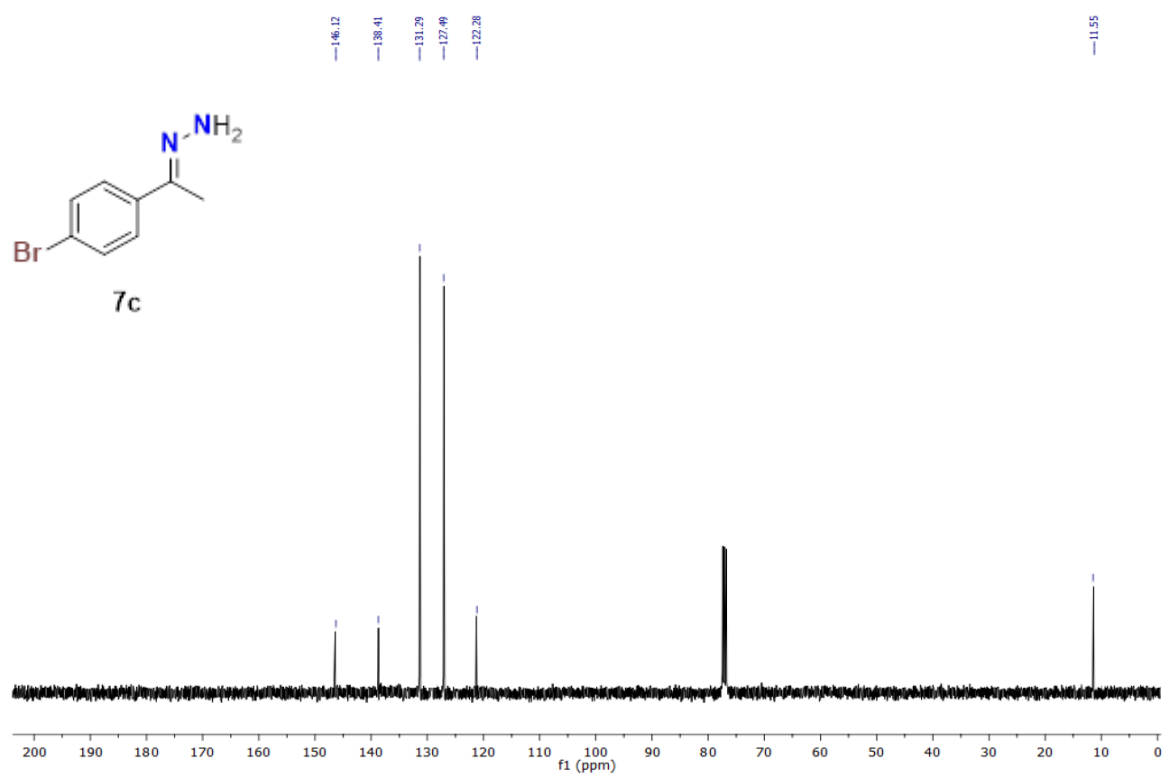
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la hidrazona **7b** en CDCl₃.



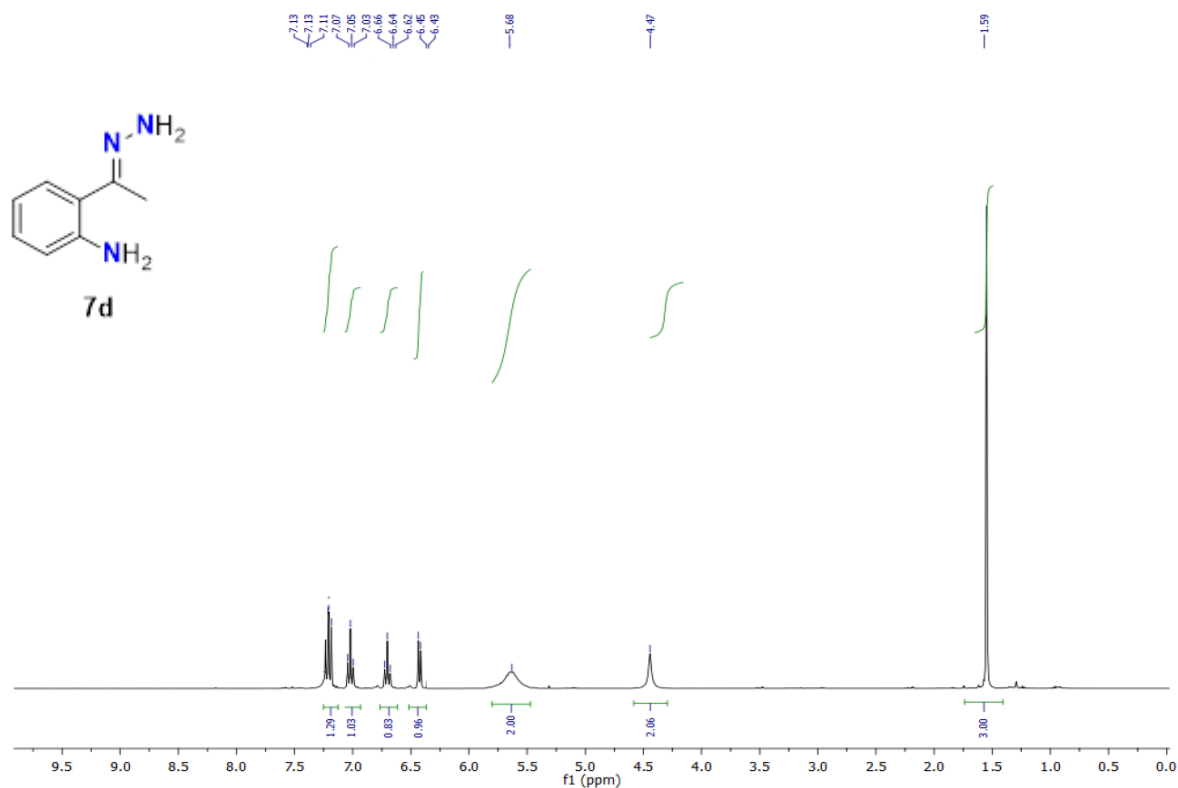
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de la hidrazona **7b** en CDCl₃.



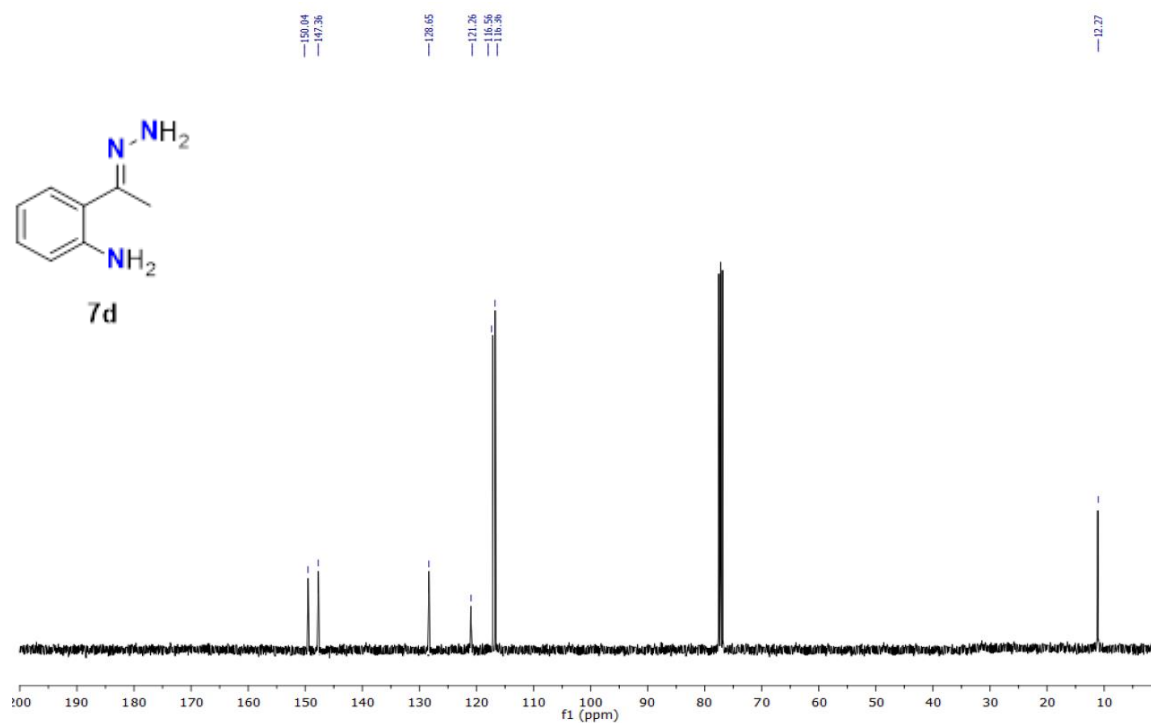
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la hidrazona **7c** en CDCl₃.



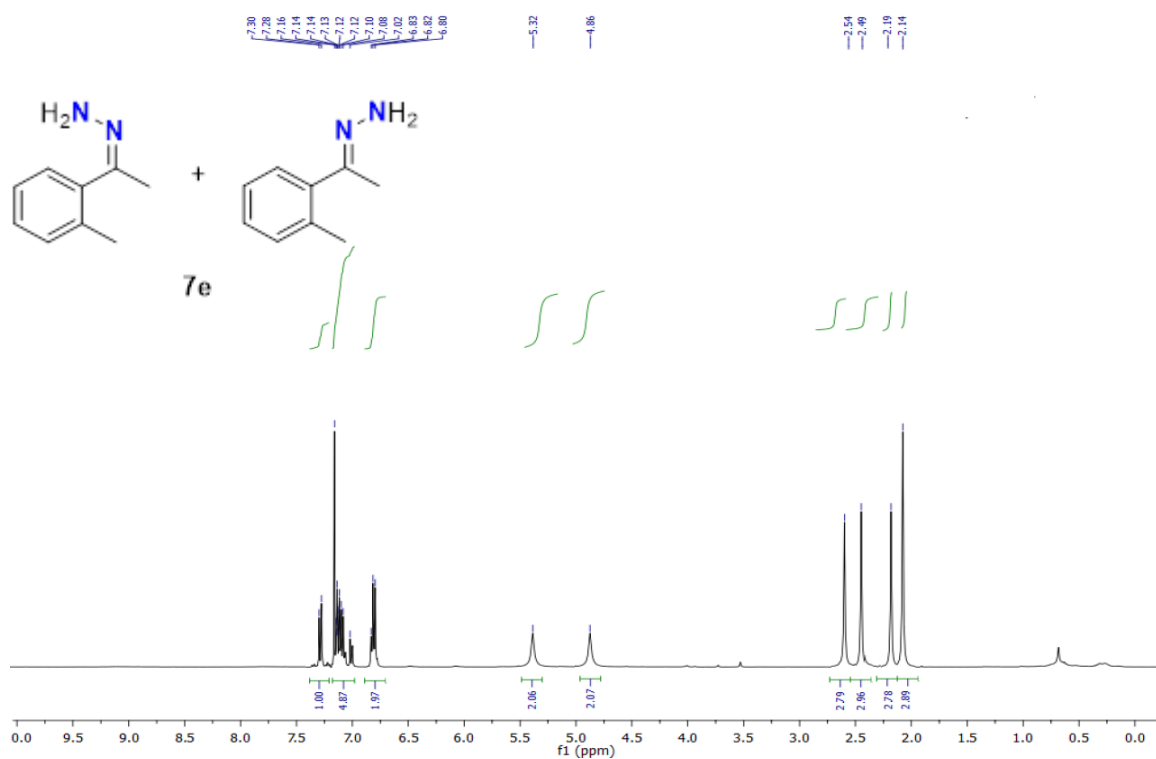
Espectro RMN de ¹³C (100 MHz) de la hidrazona **7c** en CDCl₃.



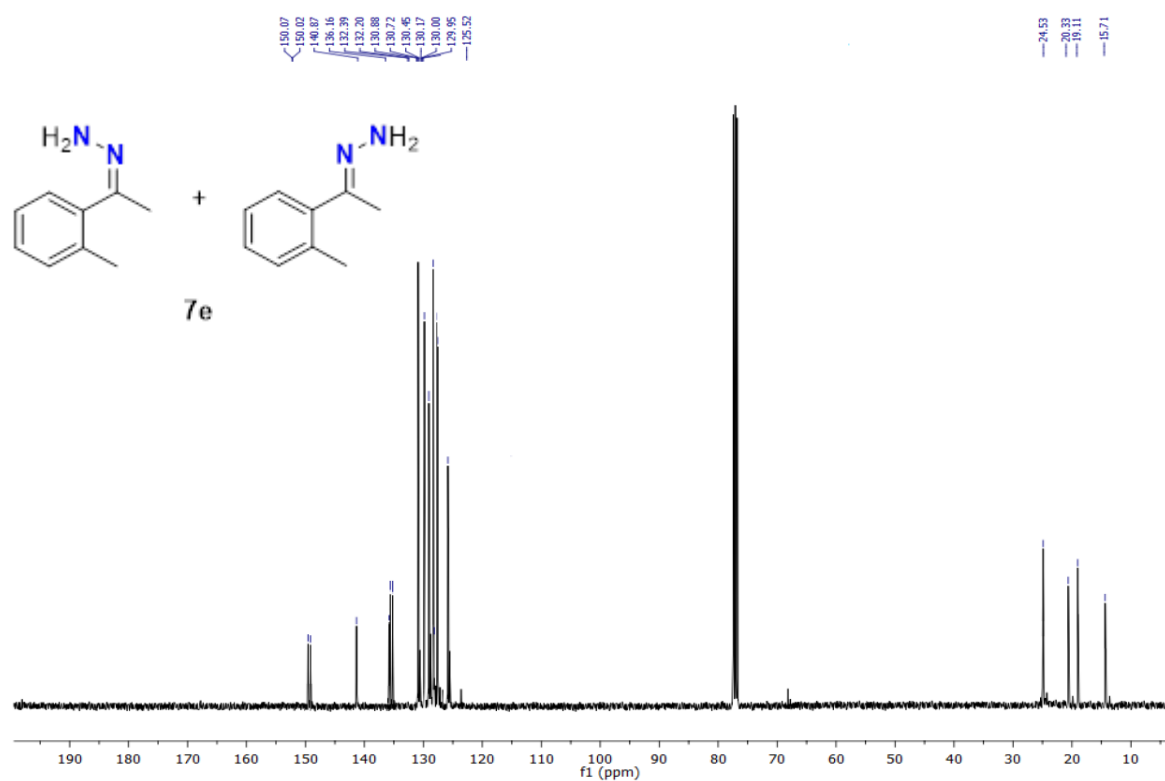
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la hidrazona **7d** en CDCl₃.



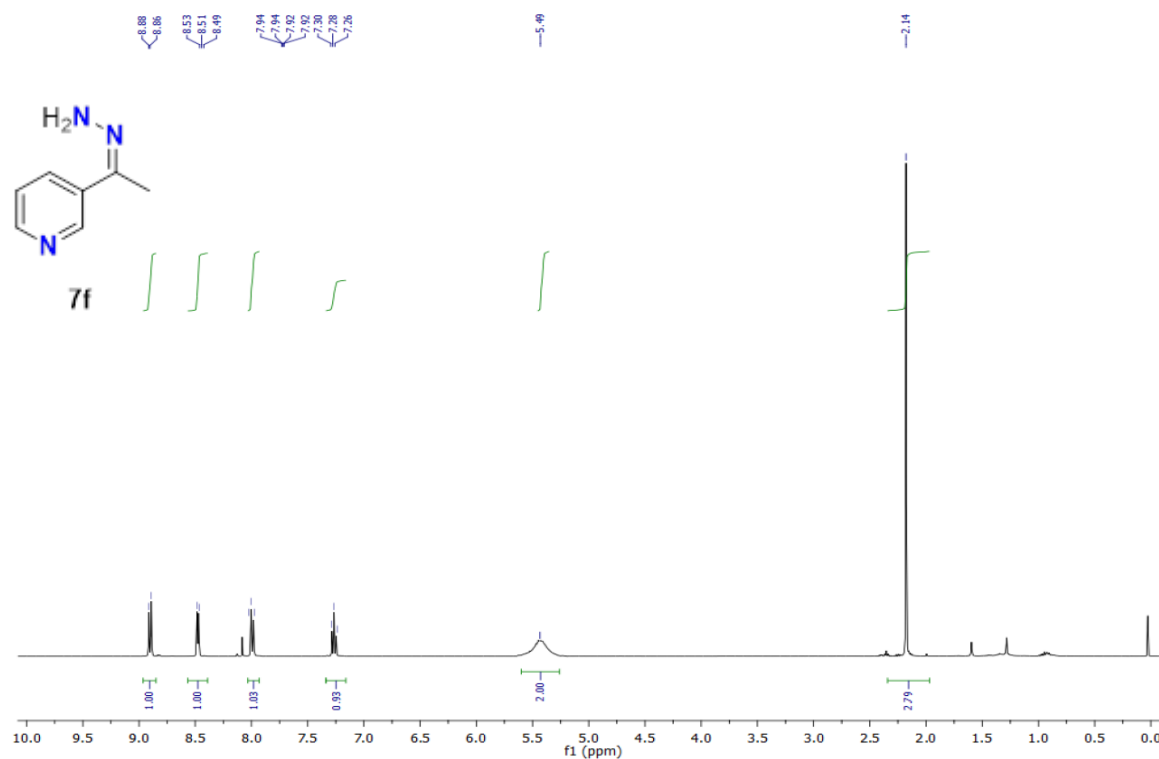
Espectro RMN de ¹³C (100 MHz) de la hidrazona **7d** en CDCl₃.



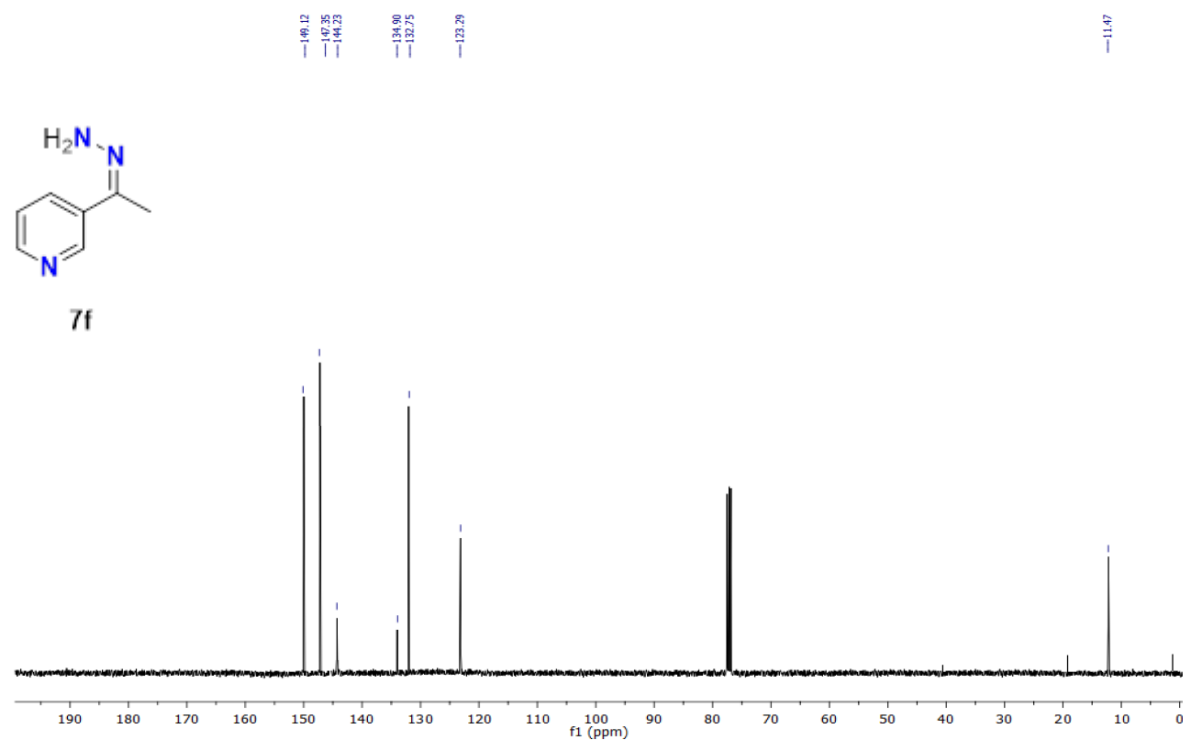
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la hidrazona **7e** en CDCl₃.



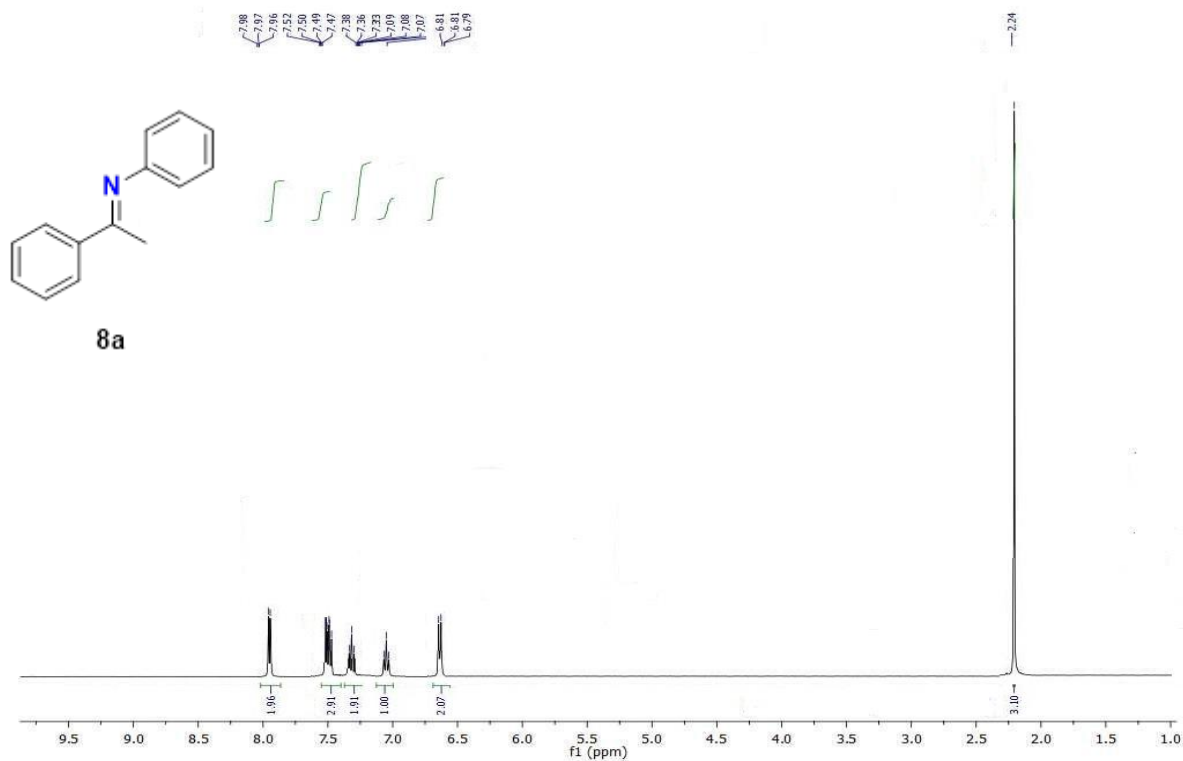
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de la hidrazona **7e** en CD₃CN.



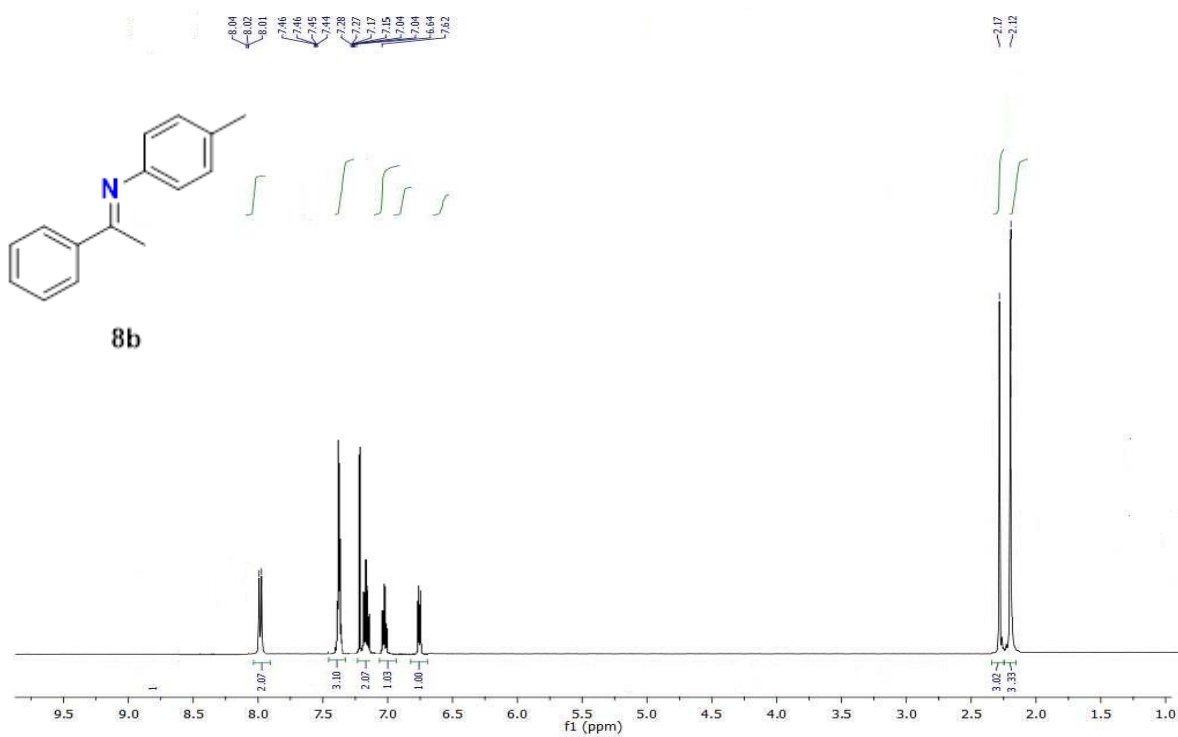
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la hidrazona **7f** en CDCl₃.



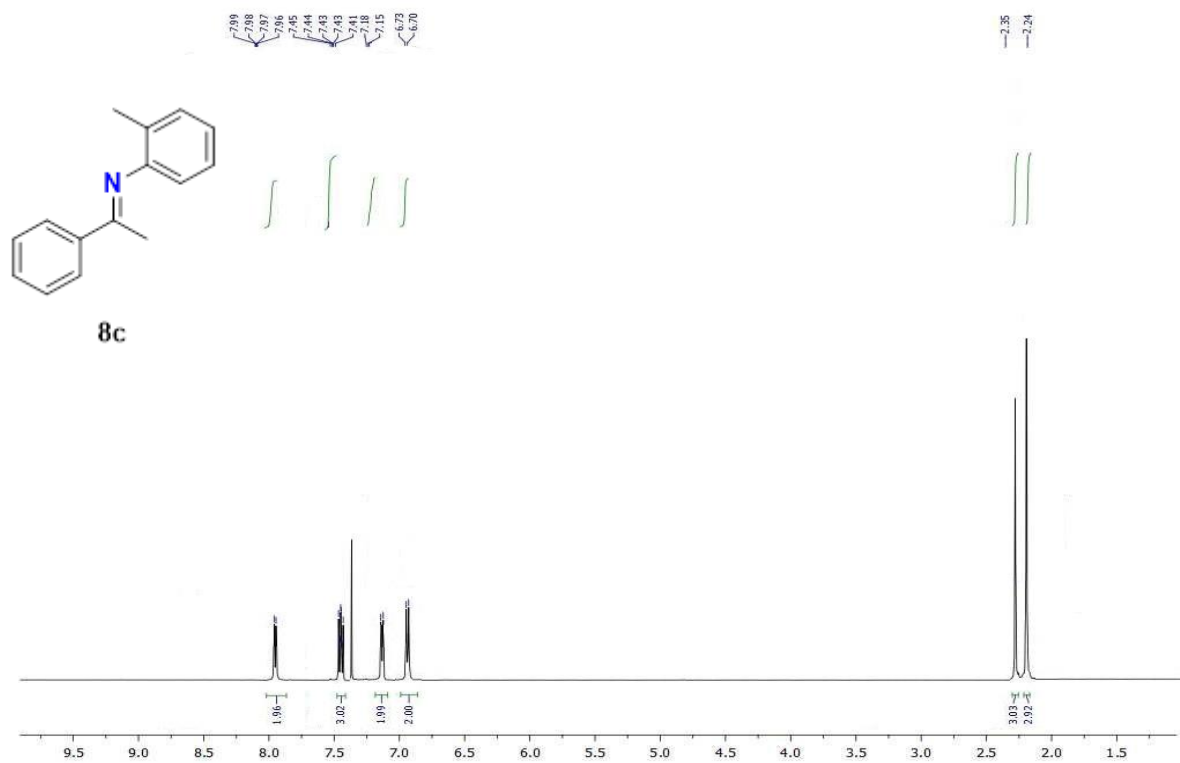
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de la hidrazona **7f** en CDCl₃.



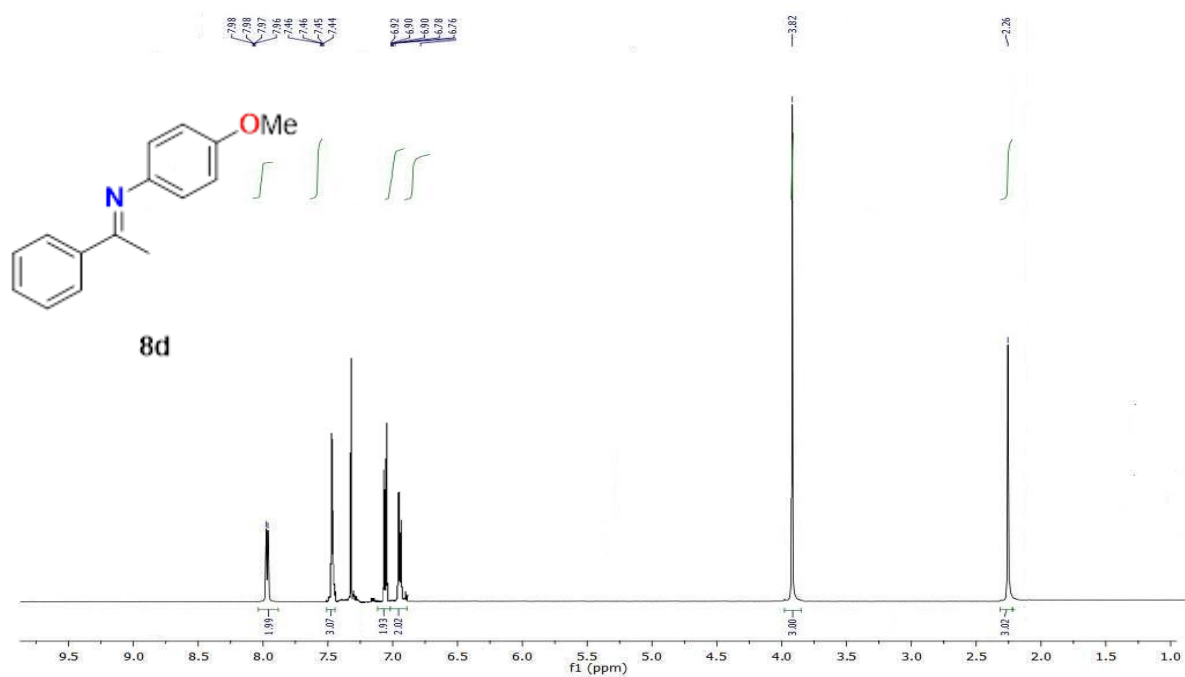
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la imina **8a** en CDCl₃.



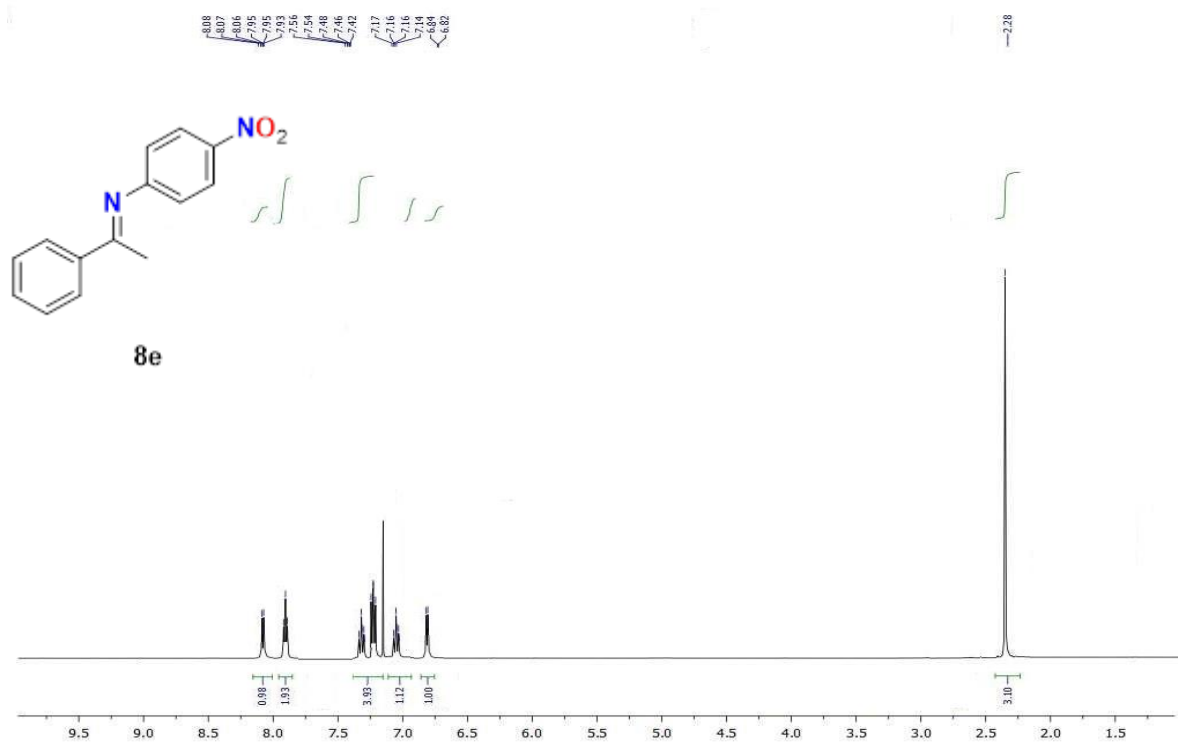
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la imina **8b** en CDCl₃.



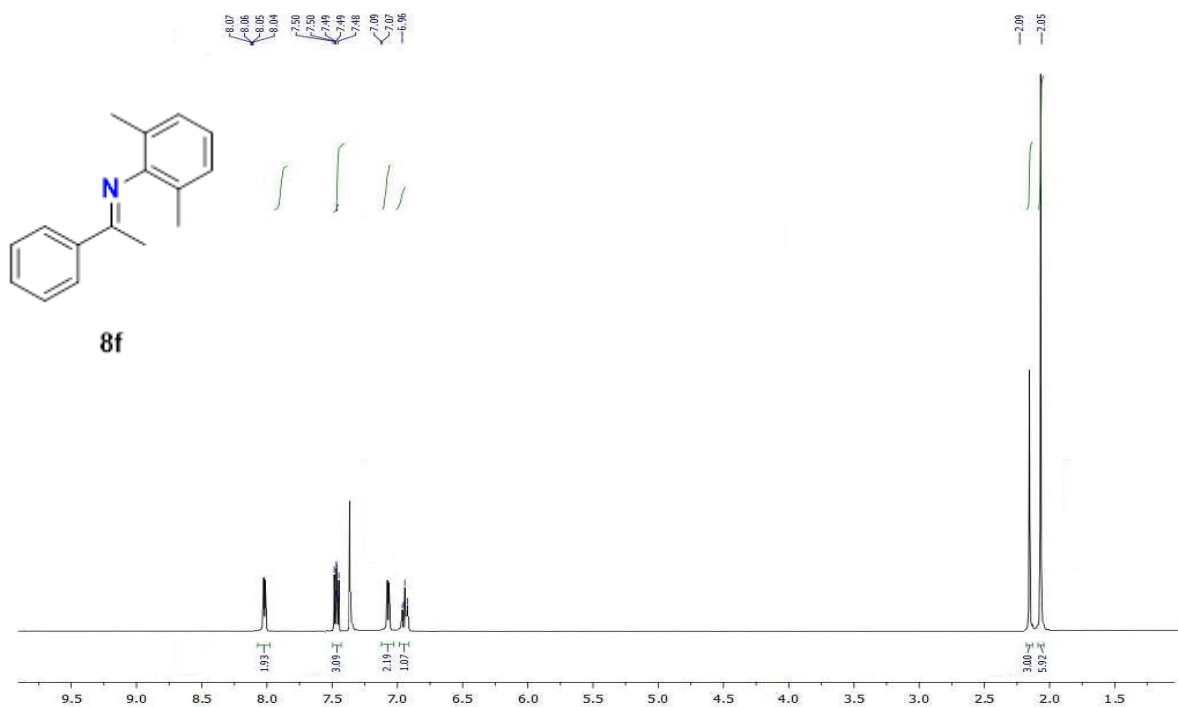
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la imina **8c** en CDCl₃.



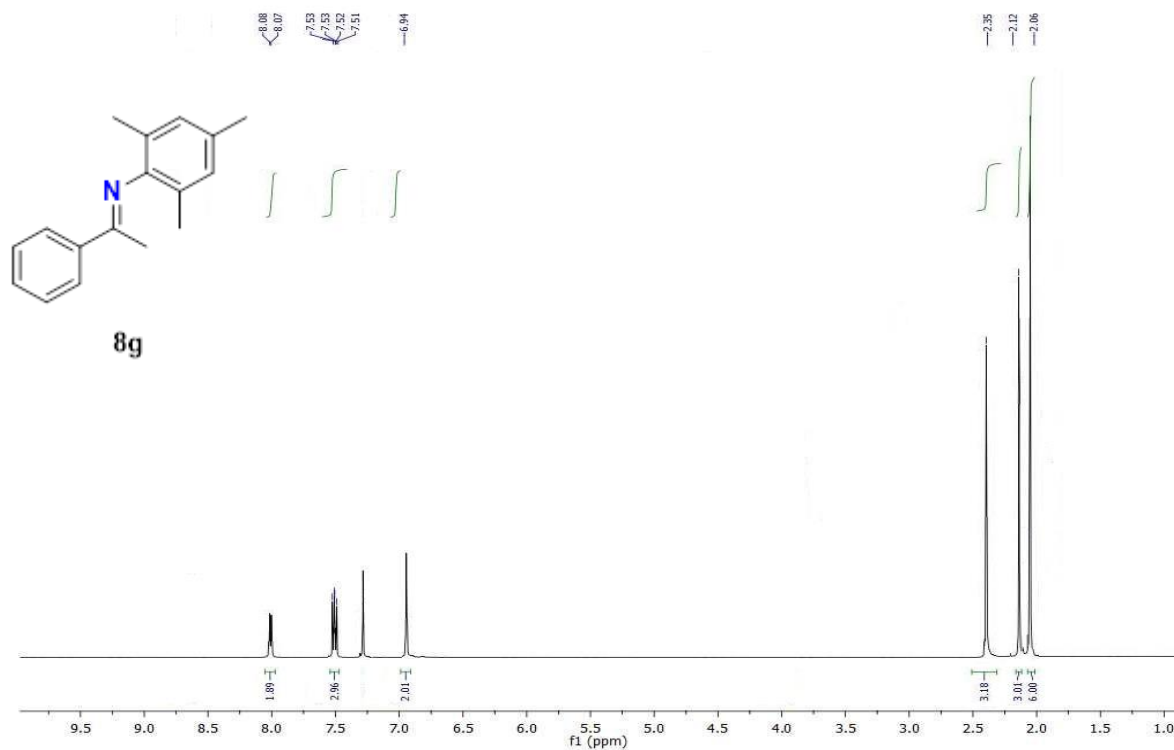
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la imina **8d** en CDCl₃.



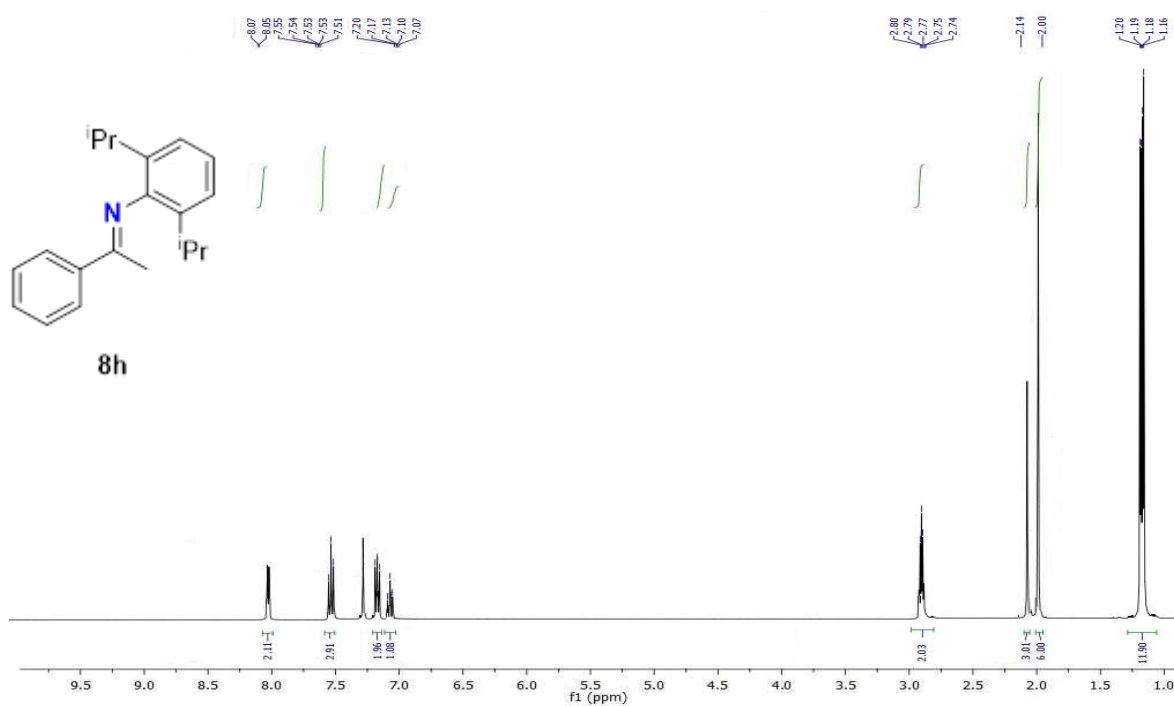
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la imina **8e** en CDCl₃.



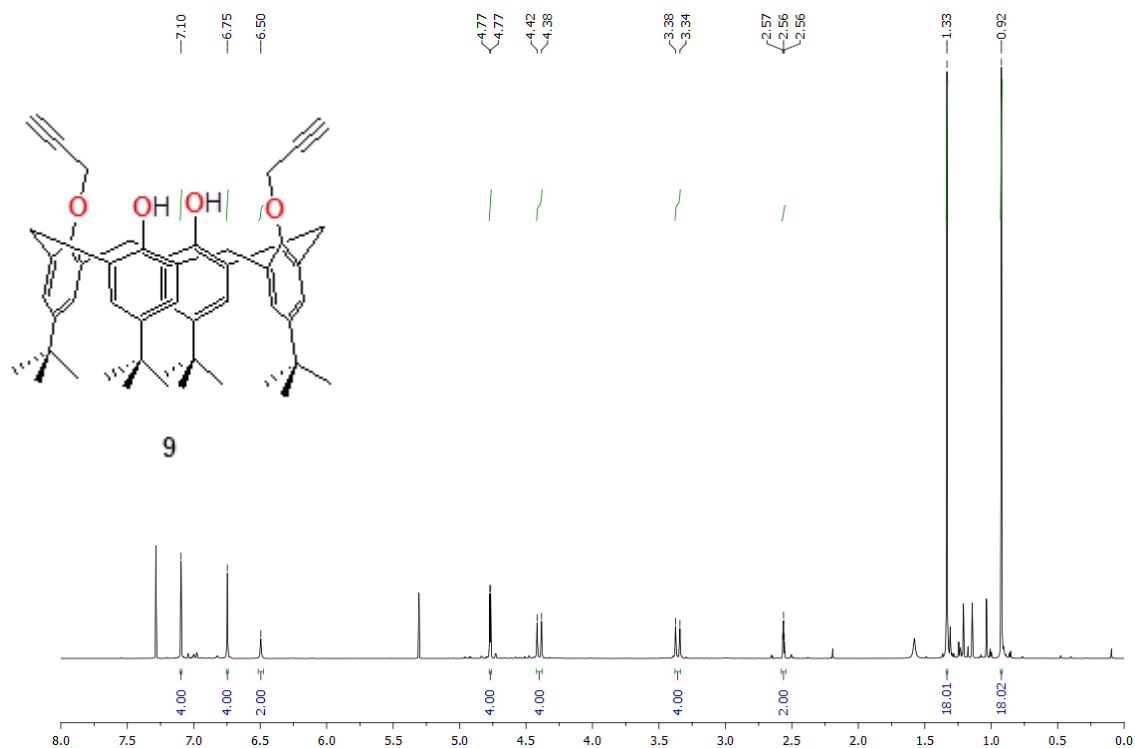
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la imina **8f** en CDCl₃.



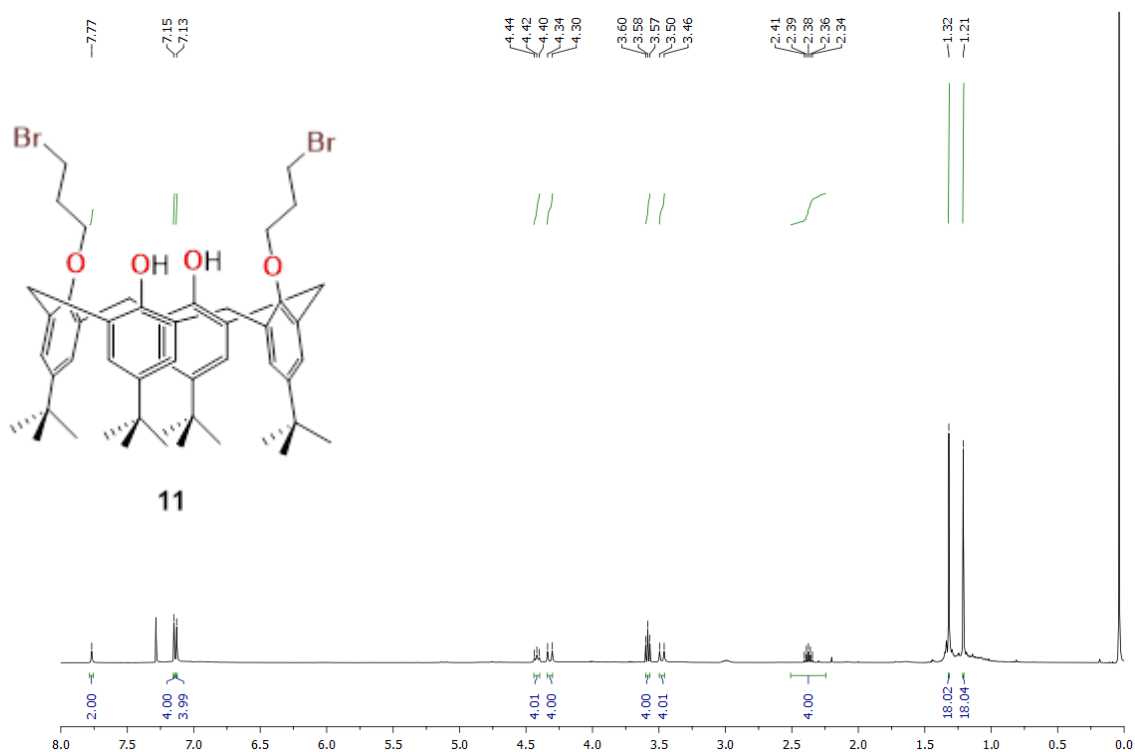
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la imina **8g** en CDCl₃.



Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de la imina **8h** en CDCl₃.



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del derivado **9** en CDCl_3 .



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del derivado **11** en CDCl_3 .