



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DE DOCTORADO EN QUÍMICA

Síntesis de complejos carbeno *N*-heterocíclicos metálicos
conteniendo carbohidratos. Estudio de su aplicación biológica
y/o habilidad catalítica

Lic. Ariana Wanda Hobsteter

BAHIA BLANCA

ARGENTINA

2024

PREFACIO

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctora en Química, de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito del Departamento de Química durante el período comprendido entre el 4 de junio de 2019 y el 3 de abril de 2024, bajo la dirección del Dr. Gustavo Fabián Silbestri y la codirección del Dr. Marcos Jacinto Lo Fiego.

Ariana Wanda Hobsteter



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

Subsecretaría de Posgrado

La presente tesis ha sido aprobada el .../.../.....,
mereciendo la calificación de(.....)

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer a la Universidad Nacional del Sur, por abrirme sus puertas por segunda vez y permitirme realizar el doctorado y tareas de docencia. Como así también al Departamento de Química, por su gestión, al personal de apoyo y a cada colega con los que compartí un aula o un pasillo del instituto.

A CONICET, por darme la oportunidad de poder realizar el doctorado y lograr este objetivo tan deseado. Recordaré la ilusión y la felicidad que tenía el día que me otorgaron la beca.

A mis directores, Gustavo Silbestri y Marcos Lo Fiego, por recibirme y confiar en mi para transitar este camino. Por todos los conocimientos que me brindaron tanto en investigación como en docencia. Me llevo de cada uno lo mejor. Gracias por transmitirme la pasión y el querer ser mejor cada día.

A mis compañeras de laboratorio, Diana, Marcela y Ayelén, por compartir el día a día y estar en momentos difíciles y en los que festejamos las alegrías. Fue muy lindo compartir con ustedes.

Quiero agradecer a mi familia que sin ellos esto no hubiera sido posible, apoyándome desde lejos pero siempre cerca. A mi mamá y a mi abuela por estar siempre y escucharme. A mi abuelo que estuvo guiándome en el último tramo. A Pablo, por nunca dejarme bajar los brazos y por acompañarme con su apoyo incondicional.

A mis amigas y amigos, que estuvieron escuchándome por cinco años, por las reiteradas charlas doctorales que disfrutamos. Quiero agradecerles especialmente a Mai y a Cachi, por estar desde el comienzo hasta el final. A Fany, por siempre contagiarme de su buena energía para resolver los problemas que surgían.

Por último, a cada persona que me ayudó, me acompañó, me transmitió tranquilidad y sabiduría. Gracias por ayudarme a crecer y a ser mejor persona.

Solo quiero decir: ¡Lo logramos, GRACIAS!

RESUMEN

La preocupación por alcanzar la sustentabilidad ambiental y química ha impulsado el interés por el desarrollo de rutas sintéticas en medios acuosos. Sin embargo, muchos de los complejos utilizados en catálisis homogénea presentan poca solubilidad en agua o hidrofobicidad, lo que limita su aplicación. La obtención de complejos metálicos solubles en agua brinda la oportunidad de reciclarlos y reutilizarlos durante los procesos catalíticos. Asimismo, considerando la necesidad constante de nuevos blancos terapéuticos, es de gran interés contar con complejos metálicos hidrosolubles cuya evaluación biológica en ambientes fisiológicos se ve favorecida. Teniendo en cuenta la solubilidad en agua y la compatibilidad biológica de los carbohidratos, emergen como candidatos para ser usados en la construcción de complejos metálicos carbeno *N*-heterocíclicos (NHC).

Esta Tesis, estructurada en cuatro capítulos, aborda la síntesis de precursores glicosídicos y sus correspondientes complejos NHC metálicos, así como su exploración catalítica y/o biológica.

El Capítulo 1, contiene la síntesis y caracterización de sales de D-galactosilimidazolio, las cuales se emplearon como precursores NHC en los capítulos posteriores. Se describe la síntesis de precursores glicosídicos en escala de gramos y tres rutas, basadas en la disponibilidad de estructuras imidazólicas preformadas, para la obtención de diferentes sales.

En el Capítulo 2, se describe la síntesis de nuevos complejos NHC de oro(I) conteniendo D-galactosa. Los mismo fueron obtenidos por transmetalación del correspondiente complejo de plata(I). Además, se incluye el primer reporte de un complejo NHC sustituido por un azúcar furanosa a través del C1. Un análisis exhaustivo por RMN mostró que los complejos no son estables cuando los grupos hidroxilo de la porción glicosídica están libres. Los estudios catalíticos, empleando la hidratación de alquinos como reacción modelo, indican que los complejos son activos y reutilizables.

Por otro lado, en el Capítulo 3, se presenta la síntesis de cuatro complejos NHC de plata(I) basados en D-galactopiranososa. A través de RMN se confirmó que la unidad de azúcar en los complejos posee configuración β y por medio de espectroscopía de fotoelectrones de rayos X se estableció que se trata de especies monocarbeno. También, se evaluaron los efectos biológicos de estos complejos en líneas celulares de rhabdomiosarcoma humano, RD. Estos resultados proporcionaron información sobre la utilidad de los complejos Ag(I)-NHC conteniendo carbohidratos como nuevos agentes en la terapia del cáncer.

Finalmente, en el Capítulo 4, aplicando un diseño racional se desarrolló la síntesis de tres nuevos complejos Pd(II)-NHC conteniendo D-galactopiranososa, utilizando la transmetalación de derivados de plata(I). Los estudios catalíticos, utilizando reacciones de Stille y Suzuki-Miyaura como modelo de acoplamiento C-C, revelan que los complejos son

activos y reutilizables. Este trabajo representa el primer estudio sobre el empleo de complejos Pd(II)–NHC con unidades glicosídicas en transformaciones tipo Stille.

Todos los complejos sintetizados fueron exhaustivamente caracterizados empleando RMN, FT-IR y análisis elemental, y su estabilidad se determinó utilizando UV-Vis y/o RMN.

Los resultados obtenidos permiten ahondar sobre las ventajas de incorporar un carbohidrato al anillo NHC para la estabilización de metales nobles, dando lugar a la obtención de complejos con interesantes habilidades catalíticas en medios acuosos o con propiedades prometedoras como agentes anticancerígenos.

ABSTRACT

The growing concern for achieving environmental and chemical sustainability has sparked interest in developing synthetic routes in aqueous media. However, many of the complexes used in homogeneous catalysis exhibit poor water solubility or hydrophobicity, which restricts their applicability. Water-soluble metal complexes offer the potential to be recycled and reused during catalytic processes. Similarly, given the constant demand for novel therapeutic targets, there is significant interest in water-soluble metal complexes that enable their biological evaluation in physiological environments. Considering the water solubility and biological compatibility of carbohydrates, they emerge as potential candidates as substituents in *N*-heterocyclic carbene metal complexes (NHC).

This Thesis is divided into four chapters and discusses the synthesis of glycosidic precursors and their corresponding metallic NHC complexes. It also explores their catalytic and/or biological properties.

Chapter 1 describes the synthesis and characterization of D-galactosylimidazolium salts, which were used as NHC precursors in subsequent chapters. The synthesis of glycosidic precursors is elaborated on gram scale and three routes were used to obtain different salts, based on the availability of preformed imidazole structures.

In Chapter 2, the synthesis of new gold(I) NHC complexes containing D-galactose is described. They were obtained by transmetalation of the corresponding silver(I) complex. Additionally, the first report of an NHC complex substituted by a furanose sugar through C1 is included. Extensive NMR analysis revealed that the complexes are unstable when the hydroxyl groups of the glycosidic moiety are free. Catalytic studies, using alkyne hydration as a model reaction, indicate that the complexes are active and reusable.

On the other hand, Chapter 3 describes the synthesis of four silver(I) NHC complexes based on D-galactopyranose. NMR analysis confirmed the β configuration of the sugar unit in the complexes, while X-ray photoelectron spectroscopy established them as monocarbene species. Furthermore, the biological effects of these complexes were evaluated in human rhabdomyosarcoma, RD cell lines. These results provide evidence for the potential use of carbohydrate-containing Ag(I)–NHC complexes as new agents in cancer therapy.

Finally, in Chapter 4, applying a rational design, the synthesis of three new Pd(II)–NHC complexes containing D-galactopyranose was developed, using the transmetalation of silver(I) derivatives. Catalytic studies using Stille and Suzuki-Miyaura reactions as a C–C coupling model, show that the complexes are active and reusable. This study is the first exploration of Pd(II)–NHC complexes with glycosidic unit in Stille-type transformations.

All synthesized complexes were exhaustively characterized using NMR, FT-IR and elemental analysis. Additionally, their stability was assessed using UV-Vis and/or NMR techniques.

The obtained results provide insight into the advantages of incorporating a carbohydrate within the NHC ring to stabilize noble metal, resulting in the synthesis of complexes with intriguing catalytic abilities in aqueous media or promising properties as anticancer agents.

ÍNDICE

Índice de compuestos.....	i
Abreviaturas.....	ii

Capítulo 1: Síntesis de sales imidazólicas conteniendo unidades glicosídicas como precursores carbeno *N*-heterocíclicos

1.1. Introducción.....	2
1.1.1. Carbenos <i>N</i> -Heterocíclicos.....	2
1.1.1.1. Síntesis de carbenos <i>N</i> -heterocíclicos.....	4
1.1.2. Complejos metal–NHC.....	6
1.1.2.1. Síntesis de complejos metal–NHC.....	8
1.1.3. Complejos metal–NHC hidrosolubles.....	11
1.1.4. Ligandos NHCs glicosídicos.....	13
1.1.4.1. Hidratos de carbono.....	13
1.1.4.2. Complejos metal–NHC conteniendo carbohidratos.....	15
1.2. Objetivos.....	16
1.3. Resultados y discusión.....	16
1.3.1. Sales de imidazolio conteniendo D-galactosa.....	17
1.3.1.1. Precursores acetilados y benzoilados derivados de D-galactosa.....	17
1.3.1.2. Bromuros per- <i>O</i> -acetilados y per- <i>O</i> -benzoilados derivados de D-galactosa.....	18
1.3.1.3. Sales de imidazolio conteniendo D-galactopiranososa.....	20
1.3.1.4. Sal de imidazolio conteniendo D-galactofuranosa.....	22
1.4. Parte experimental.....	22
1.4.1. Generalidades.....	22
1.4.2. Síntesis de precursores glicosídico.....	23
1.4.3. Síntesis de sales de imidazolio a partir de alquil o aril imidazoles.....	25
1.4.4. Procedimiento general para la preparación de D-galactosilimidazol.....	26
1.4.5. Síntesis de sales de imidazolio a partir de β -D-galactosilimidazol.....	27
1.4.6. Procedimiento para la síntesis de una sal con dos unidades glicosídicas.....	28
1.5. Conclusiones.....	29
Anexo I.....	31

Capítulo 2: Síntesis y exploración catalítica de complejos Au(I)–NHC conteniendo carbohidratos

2.1. Introducción.....	49
2.1.1. Oro.....	49
2.1.2. Complejos Au(I)–NHC.....	50

2.1.2.1. Síntesis de NHC–Au(I)–Cl	50
2.1.3. Complejos de Au(I)–NHC conteniendo carbohidratos	56
2.2. Objetivos	59
2.3. Resultados y discusión	59
2.3.1. Síntesis de complejos Au(I)–NHC conteniendo carbohidratos	60
2.3.2. Desprotección del resto glicosídico de los complejos Au(I)–NHC	63
2.3.3. Estudio catalítico de la hidratación de fenilacetileno	66
2.3.3.1. Estudio cinético de la hidratación de fenilacetileno empleando AgOTs	71
2.3.3.2. Recuperación y reutilización de los catalizadores	72
2.3.3.3. Alcance de la reacción de hidratación de alquinos	73
2.4. Parte experimental	74
2.4.1. Generalidades	74
2.4.2. Síntesis y caracterización de los complejos Au(I)–NHC	75
2.4.2.1 Procedimiento general “ <i>two-step one-pot</i> ” para la síntesis de complejos vía Ag ₂ O	75
2.4.2.2. Procedimiento general “ <i>two-step one-pot</i> ” para la síntesis de complejos vía NaOt-Bu	77
2.4.2.3. Procedimiento para el intercambio de contraanión del complejo	78
2.4.3. Desprotección de los complejos Au(I)–NHC	78
2.4.3.1 Procedimiento general para la desprotección de los complejos Au(I)–NHC	78
2.4.4. Hidratación de fenilacetileno empleando los complejos Au(I)–NHC	79
2.4.4.1. Método general para las reacciones de hidratación de alquinos	79
2.4.4.2. Procedimiento para la hidratación de alquinos con agregado de K ₂ CO ₃	80
2.4.4.3. Procedimiento para el reciclado de los complejos	80
2.5. Conclusiones	80
Anexo II	82

Capítulo 3: Síntesis y evaluación biológica de complejos Ag(I)–NHC conteniendo carbohidratos

3.1. Introducción	101
3.1.1. Plata	101
3.1.2. Complejos de Ag(I)–NHC	101
3.1.2.1. Complejos de Ag(I)–NHC conteniendo carbohidratos	104
3.1.3. Actividad biológica de compuestos metálicos	107
3.1.3.1. Actividad biológica de complejos metal–NHC	109
3.1.3.1.1. Actividad biológica de complejos metal–NHC conteniendo carbohidratos ...	110
3.2. Objetivos	112
3.3. Resultados y discusión	112
3.3.1. Síntesis y caracterización de complejos Ag(I)–NHC	112

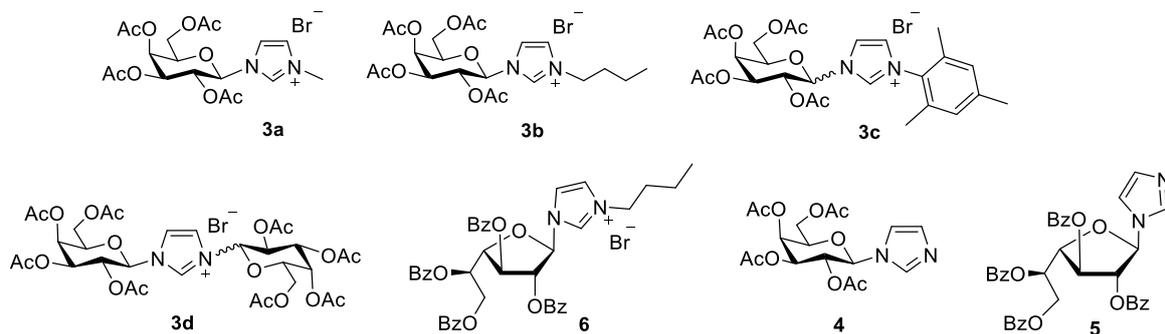
3.3.1.1. Caracterización de complejos Ag(I)–NHC por XPS	116
3.3.2. Estudio de estabilidad por UV-Vis.....	118
3.3.3. Ensayos biológicos de los complejos Ag(I)–NHC	119
3.3.3.1. Efectos sobre el crecimiento celular	120
3.3.3.2. Efectos sobre la distribución mitocondrial.....	121
3.4. Parte experimental	123
3.4.1. Generalidades	123
3.4.2. Síntesis y caracterización de los complejos Ag(I)–NHC.....	124
3.4.2.1 Procedimiento general para la síntesis de complejos de Ag(I)–NHC	124
3.5. Conclusiones.....	125
Anexo III.....	127

Capítulo 4: Síntesis y exploración catalítica de complejos Pd(II)–NHC conteniendo carbohidratos

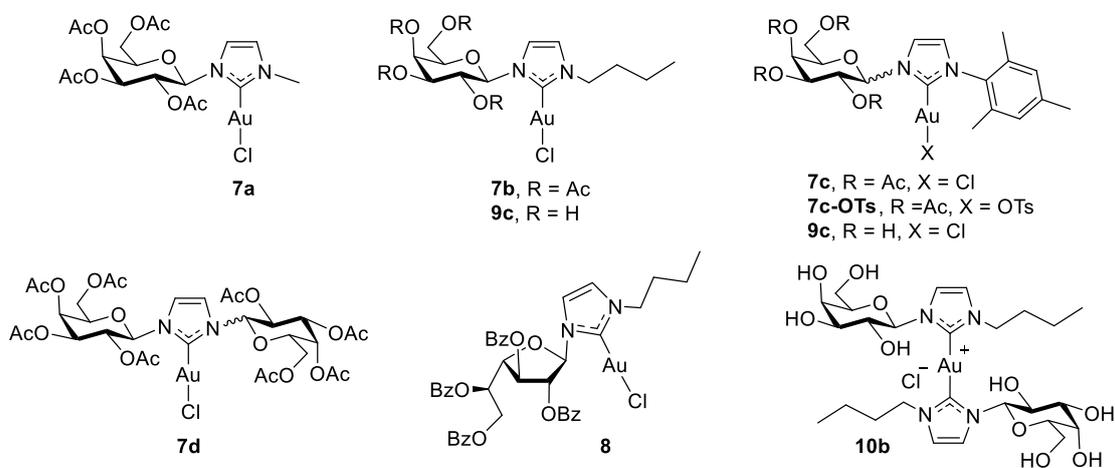
4.1. Introducción.....	135
4.1.1. Paladio	135
4.1.2. Complejos de Pd(II)–NHC	138
4.1.3. Complejos de paladio solubles en agua.....	140
4.1.3.1. Complejos de Pd(II)–NHC solubles en agua.....	141
4.1.3.1.1. Complejos de Pd(II)–NHC conteniendo carbohidratos.....	142
4.2. Objetivos	148
4.3. Resultados y discusión.....	149
4.4. Parte experimental	157
4.4.1. Generalidades	157
4.4.2. Síntesis y caracterización de los complejos Pd(II)–NHC.....	158
4.4.2.1 Procedimiento general para la síntesis de complejos de Pd(II)–NHC conteniendo D-galactopiranosas.....	158
4.4.2.2. Procedimiento para la desacetilación de 12b	160
4.4.3. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de Pd(II)–NHC.....	161
4.4.3.1. Procedimiento general para la reacción de Stille	161
4.4.3.2. Procedimiento para la reacción de Suzuki-Miyaura	161
4.4.3.3. Caracterización de los productos del acoplamiento cruzado.....	161
4.5. Conclusiones.....	163
Anexo IV.....	165
Anexo V: Producción científica.....	181

ÍNDICE DE COMPUESTOS

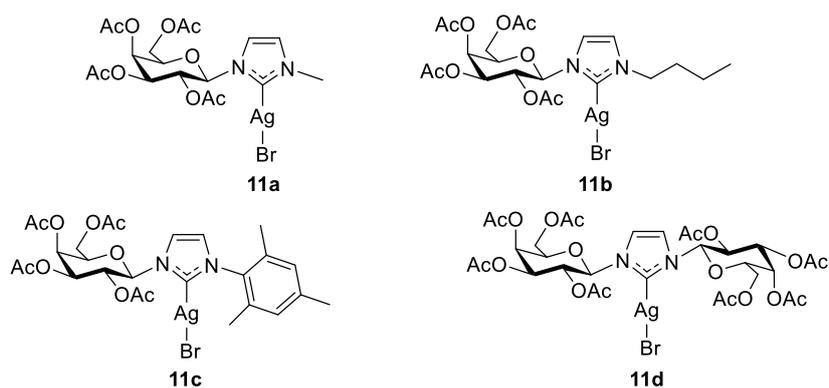
Capítulo 1: Sales de imidazolio y galactosilimidazoles



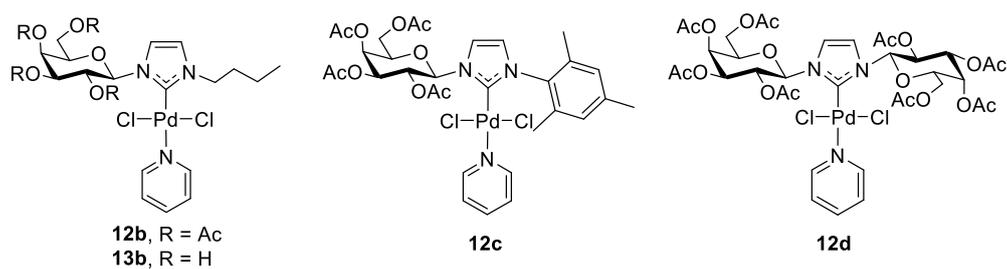
Capítulo 2: Complejos de Au(I)-NHC



Capítulo 3: Complejos de Ag(I)-NHC



Capítulo 4: Complejos de Pd(II)-NHC



ABREVIATURAS

Ac	:	Acetilo
AcOEt	:	Acetato de etilo
AcOH	:	Ácido acético
ADN	:	Ácido desoxirribonucleico
AgOTf	:	Trifluorometanosulfonato de plata
AgOTs	:	<i>p</i> -Toluensulfonato de plata
Ar	:	Arilo
Bz	:	Benzoilo
br s	:	<i>Broad singlet</i> , singulete ancho
Bu	:	Butilo
CGL	:	Cromatografía Gas-Líquido
CG-EM	:	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
d	:	Doblete
DCM	:	Diclorometano
dd	:	Doble doblete
DMF	:	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
dms	:	Dimetilsulfuro
DMSO	:	Dimetilsulfóxido
equiv.	:	Equivalentes
FT-IR	:	Infrarrojo con transformada de Fourier
IC ₅₀	:	Concentración inhibitoria media
IE	:	Ionización electrónica
Imi	:	Imidazol
m	:	Multiplete
m/z	:	Relación masa/carga
Me	:	Metilo
MeCN	:	Acetonitrilo
MeOH	:	Metanol
p.f.	:	Punto de fusión

Ph	:	Fenilo
Py	:	Piridina
R	:	Resto carbonado
RMN	:	Resonancia Magnética Nuclear
s	:	Singulete
S _N 2	:	Sustitución nucleofílica bimolecular
t	:	Triplete
t. amb.	:	Temperatura ambiente
TLC	:	<i>Thin layer chromatography</i> , cromatografía en capa fina
THF	:	Tetrahidrofurano
tht	:	Tetrahidrotiofeno
TON	:	<i>Turnover number</i> , número de recambio
UV-Vis	:	Ultravioleta-Visible

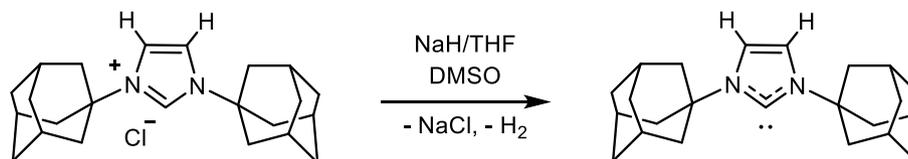
Capítulo 1:

Síntesis de sales imidazólicas conteniendo unidades glicosídicas como precursores carbeno *N*-heterocíclicos

1.1. Introducción

1.1.1. Carbenos *N*-Heterocíclicos

Los carbenos son especies neutras divalentes que poseen su octeto incompleto. Inicialmente se las consideraron especies transitorias debido a su elevada reactividad y al hecho de que no se había logrado aislarlas. En 1968, Wanzlick¹ y Öfele,² reportaron por primera vez y de manera independiente, la síntesis de complejos de mercurio(II) y cromo(0), conteniendo ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (NHC), aunque sin conseguir aislar la especie carbénica. Recién en 1991, Arduengo y colaboradores,³ lograron aislar y caracterizar el primer NHC libre, el 1,3-bis(adamantil)imidazol-2-ilideno (**Esquema 1.1**). A partir de ese acontecimiento y como resultado de posteriores estudios se estableció un nuevo campo de investigación. En la actualidad, los NHCs son considerados especies promisorias con múltiples aplicaciones en transformaciones catalíticas en la industria química.



Esquema 1.1. Síntesis del primer NHC estable.

Los NHCs presentan un átomo de carbono carbénico con 6 electrones en su capa de valencia y al menos un átomo de nitrógeno en el arreglo cíclico. Los mismos se clasifican en subclases dependiendo la estructura del anillo que lo conforme, siendo las más utilizadas las representadas en la **Figura 1.1**.⁴



Figura 1.1. Representación de diferentes NHCs.

Como se ilustró en la **Figura 1.1**, existen varias estructuras que cumplen con los requisitos mínimos de un NHC, siendo los más comunes los diamino carbenos cíclicos de

¹ Wanzlick, H.-W.; Schönherr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, 7, 141-142.

² (a) Öfele, K.J. *Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42-43. (b) Öfele, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 739-740. (c) Öfele, K.J. *Organomet. Chem.* **1970**, 22, 9-11.

³ Arduengo, A.J.; Harlow, R.L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361-363.

⁴ Silvia Diez-Gonzalez. *N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools*. RSC Catalysis Series N° 27, 2016. ISSN: 1757-6725.

cinco miembros. Estos carbenos pueden clasificarse en cuatro tipos, que incluyen saturados (imidazolin-2-ilideno), insaturados (imidazol-2-ilideno, pirazol-3-ilideno), benzanulados (benzimidazol-2-ilideno) o aquellos que contienen un tercer átomo de nitrógeno (triazol-3-ilideno).

En 1995, Arduengo logró aislar y caracterizar el primer NHC saturado con un anillo de imidazolidin-2-ilideno estable (**Figura 1.2**). Con este resultado, demostró que la insaturación entre los átomos de carbono C4–C5 en los anillos de imidazol-2-ilidenos no era una característica estructural necesaria para la estabilidad de los carbenos libres. La saturación del doble enlace en el anillo de imidazol apenas modifica la estructura del NHC y los cambios estructurales notables son un aumento en el ángulo N–C–N y un ligero alargamiento del enlace C–N.⁵

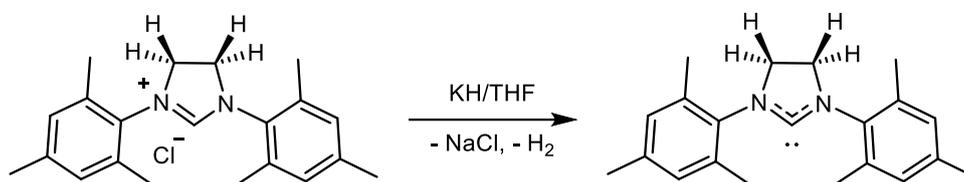


Figura 1.2. Primer NHC saturado con un anillo de imidazolidin-2-ilideno estable.

Los ligandos NHCs más empleados son los derivados de imidazol, los cuales presentan una configuración electrónica singulete en el estado fundamental. La estructura electrónica del estado fundamental brinda información crucial para entender su reactividad. En el orbital molecular más alto ocupado (HOMO), un orbital híbrido sp^2 del carbono carbénico, se encuentra el par de electrones apareados, y el orbital más bajo desocupado (LUMO), es un orbital p vacío ortogonal al plano del heterociclo. Los átomos de nitrógeno logran estabilizar la estructura del carbeno a través de un efecto σ -electroatractor del orbital σ no enlazante que contiene el par de electrones (efecto inductivo) y la donación π al orbital p vacío del carbeno por parte de los pares de electrones libres de los nitrógenos (efecto mesomérico) (**Figura 1.3**).⁶ La naturaleza cíclica del NHC también contribuye a favorecer el estado singulete al inducir al átomo de carbono carbénico a adoptar una disposición curvada, que se asemeja más a una hibridación sp^2 .⁷

⁵ Arduengo A.J., Goerlich J.R., Marshall W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027-11028.

⁶ (a) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F.P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91. (b) Nelson, D.J.; Nolan, S.P. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6723-6753.

⁷ Hopkinson, M.N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *485*, 485-496.

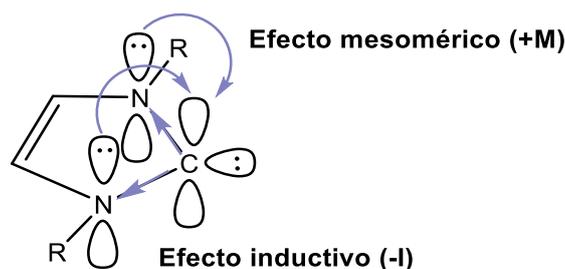


Figura 1.3. Estabilización mediante efecto inductivo y mesomérico.

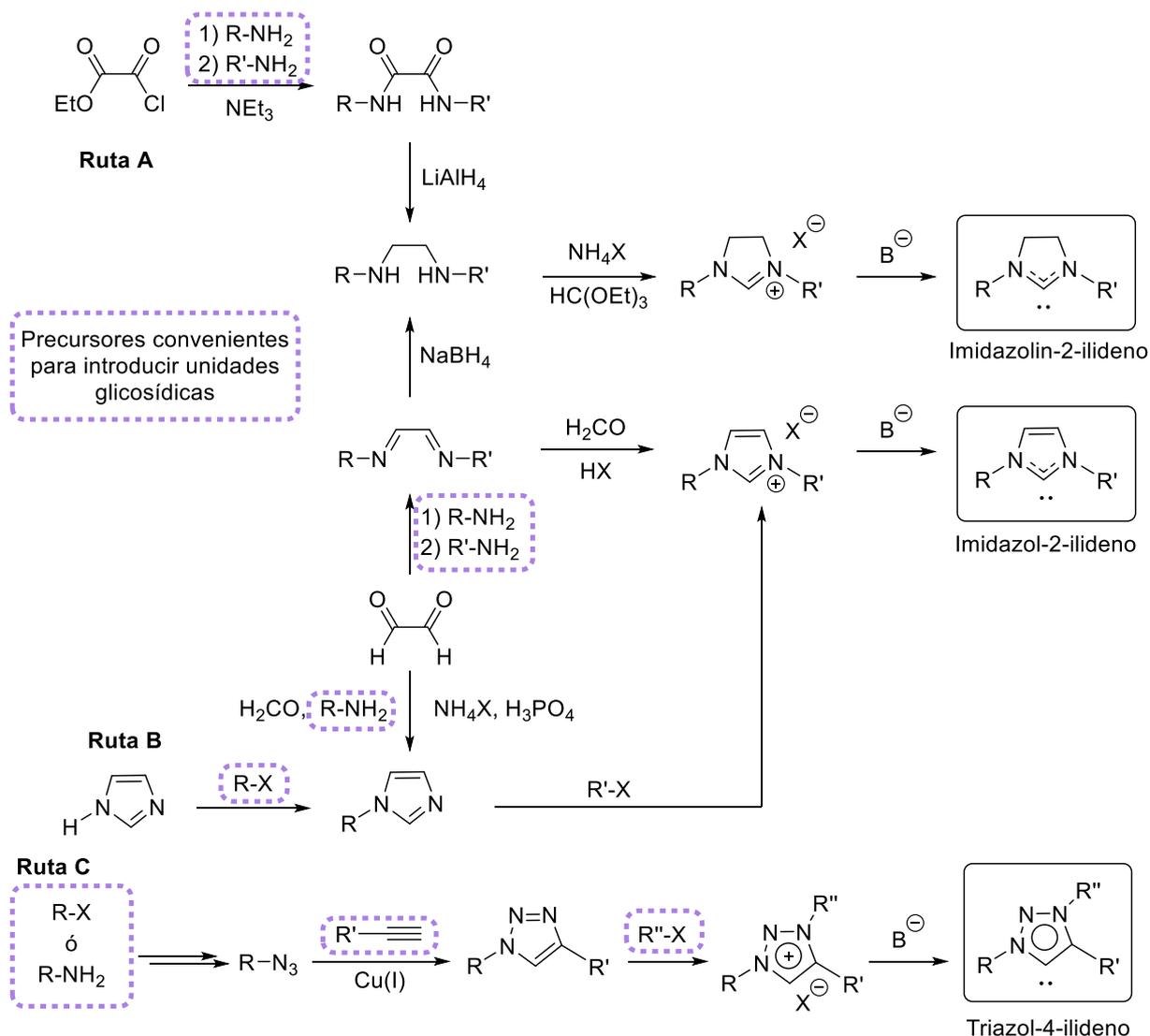
Otro factor importante que influye en la estabilidad de los NHCs es el efecto estérico, cuanto más voluminosos sean los sustituyentes unidos a los átomos de nitrógeno, más protegido se encontrará el carbeno y mayor será el efecto de estabilización. Un ejemplo que ilustra este fenómeno es el primer carbeno aislado por Arduengo (**Esquema 1.1**). En este caso, los dos grupos adamantilo unidos a los átomos de nitrógeno desempeñan un papel clave al estabilizar cinéticamente la especie, al mismo tiempo que desfavorecen estéricamente su dimerización hacia la olefina correspondiente. Esto se conoce como el equilibrio de Wanzlick.^{6b}

1.1.1.1. Síntesis de carbenos *N*-heterocíclicos

Los NHCs, al ser empleados como ligandos, presentan como ventaja su relativa facilidad de síntesis y la posibilidad de generar bibliotecas que abarcan una amplia variedad de análogos estructurales. La ruta más común y sencilla para obtener un NHC implica la desprotonación de las correspondientes sales de azolio, así como sus sales análogas parcialmente saturadas. Estas sales pueden ser de origen comercial o sintético, y su desprotonación puede llevarse a cabo utilizando una gran variedad de metodologías disponibles.⁸ Por ejemplo, a través del tratamiento de las sales con una base de Brønsted fuerte, como KH, NaH, BuLi, KO^t-Bu, se puede remover el protón ácido unido al C2 del heterociclo, en el caso de una sal de imidazolidinio o de imidazolio, o el protón del C5, en el caso de una sal de 1,2,3-triazolio, lo que nos permite acceder al carbeno libre.⁹ Las rutas sintéticas más comunes para acceder a estos precursores se resumen en el **Esquema 1.2**.

⁸ (a) Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Lapponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705-2733. (b) Hahn, F.E.; Jahnke, M.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122-3172. (c) Hashmi, A.S.K.; Lothschütz, C.; Böhlring, C.; Hengst, T.; Hubbert, C.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3001-3012. (d) Riedel, D.; Wurm, T.; Graf, K.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A.S.K. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1515-1523. (e) Wurm, T.; Mulks, F.; Böhlring, C.R.N.; Riedel, D.; Zargarán, P.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hasjmi, A.S.K. *Organometallics* **2016**, *35*, 1070-1078.

⁹ Hahn, F.E.; Jahnke, M.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122-3172.



Esquema 1.2. Rutas sintéticas de NHCs.¹⁰

Cuando se necesita introducir un sustituyente arilo o *t*-butilo en el átomo de nitrógeno de un NHC, es posible hacerlo a partir de aminas que contengan dichos grupos, utilizando rutas adecuadas para la formación de anillos (**Esquema 1.2, Ruta A**).¹¹ Cuando la síntesis de un NHC se lleva a cabo a partir de un heterociclo preexistente, los nuevos sustituyentes que se incorporen en el átomo de nitrógeno no sustituido son generalmente grupos alquilo primarios o secundarios, incluyendo grupos bencílicos y alílicos, dado que la reacción transcurre vía un mecanismo S_N2 (**Esquema 1.2, Ruta B**).¹² Por otra parte, la reacción de

¹⁰ Cavallo L.; Cazin, C.S.J. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*, Springer, New York, 2011.

¹¹ (a) Arduengo, A.J. III; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H.A.; Goerlich, J.R.; Marshall, W.J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523-14534. (b) Hahn, F.E.; Jahnke, M.C.; Pape, T. *Organometallics* **2006**, *25*, 5927-5936. (c) Lee, H.M.; Zeng, J.Y.; Hu, C.H.; Lee, M.T. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6822-6829.

¹² (a) Yang, C.T.; Lee, H.M.; Nolan, S.P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1511-1514. (b) Chiu, P.L.; Lee, H.M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1692-1702.

cicloadición dipolar 1,3 de Huisgen, catalizada por cobre(I), ofrece un acceso conveniente para sintetizar regioselectivamente una amplia gama de triazoles (**Esquema 1.2, Ruta C**).¹³ También es posible obtener NHCs que contengan sustituyentes arilo en el átomo de nitrógeno, a través de rutas que involucran la *N*-arilación de un heterociclo preexistente, como las reacciones catalizadas por cobre o paladio.¹⁴

En el **Esquema 1.2**, empleando cuadros de líneas puntuadas, se destacan los compuestos, halogenuros, aminas o alquinos, que pueden ser previamente funcionalizados con unidades glicosídicas para dar lugar a la formación de NHCs conteniendo carbohidratos en su estructura.¹⁵

1.1.2. Complejos metal–NHC

Los carbenos *N*-heterocíclicos presentan similitudes electrónicas con las fosfinas,¹⁶ pero se destacan debido a la formación de enlaces más fuertes con metales y en la obtención de complejos metálicos con una mayor estabilidad. Son blancos muy prometedores y sus principales aplicaciones son como ligandos de complejos metálicos o como organocatalizadores en transformaciones orgánicas.^{17,18}

Debido a su particular modo de coordinación, estos ligandos poseen la capacidad de estabilizar y activar los centros metálicos, debido a que el metal posee orbitales ocupados y vacantes con la simetría apropiada para interactuar con los orbitales frontera del carbeno. Se determinó que en los enlaces metal–NHC existe una contribución significativa por un enlace σ donador del ligando al metal (**Figura 1.4-a**) y de un enlace π , que se establece por retrodonación (**Figura 1.4-b**), desde un orbital *d* ocupado del metal hacia el orbital *p* vacío del ligando NHC o por donación del ligando carbeno a metales electrodeficientes (**Figura 1.4-c**).¹⁰

¹³ (a) Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021. (b) Tornøe, C.W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

¹⁴ (a) Chen, H.; Wang, D.; Wang, X.; Huang, W.; Cai, Q.; Ding, K. *Synthesis* **2010**, 1505-1511. (b) Altman, R.A.; Koval, E.D.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6190-6199. (c) Sandtorv, A.H.; Leitch, C.; Bedringaas, S.L.; Gjertsen, B.T.; Bjørsvik, H.-R. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 1522-1527.

¹⁵ Stick, R.V.; Williams, S.J. *Carbohydrates: The Essential Molecules of Life*, 2nd Ed., Elsevier Science, Amsterdam, 2009.

¹⁶ Crabtree, R.H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5451-5457.

¹⁷ Revisiones sobre catálisis organometálica mediadas por metal–NHC: (a) Crudden, C.M.; Allen, D.P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247. (b) Peris, E.; Crabtree, R.H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247. (c) Cesar, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L.H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619. (d) Hahn, F.E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1384. (e) Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S.P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874. (e) Glorius, F. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*. Springer, **2007**. (f) Jacobsen, H.; Correa, A.; Poater, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 687-703. (g) Peris, E. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9988-10031.

¹⁸ Revisiones sobre organocatálisis mediadas por NHC: (a) Marion, N.; Diez Gonzalez, S.; Nolan, S.P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988. (b) Nolan, S.P. *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006. (c) Chen, X.; Wang, H.; Jin, Z.; Chi, Y.R. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1167-1202.

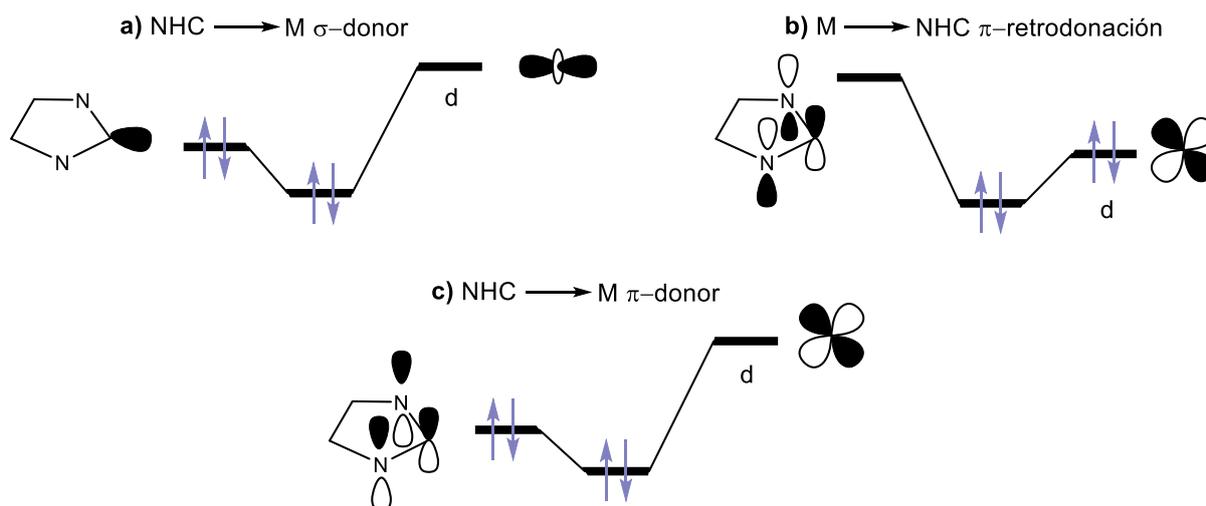


Figura 1.4. Contribución de los orbitales moleculares al enlace metal–NHC.

Los NHCs también pueden ser comparados con los ligandos fosfinas en términos de sus características estéricas. Los NHCs se disponen en el espacio en forma de “paraguas”, de esta manera se protegen las posiciones axiales del complejo y ejercen mayor influencia sobre la especie catalítica activa. Este efecto es distinto al de las fosfinas en las cuales, debido a su hibridación sp^3 , los sustituyentes adquieren una disposición en forma cónica sin poder ejercer efecto alguno sobre el metal (**Figura 1.5**).⁴ Las características mencionadas han llevado a una reducción en la utilización de los ligandos fosfina, a pesar de su larga trayectoria como estabilizadores de diversos estados de oxidación en metales de transición.

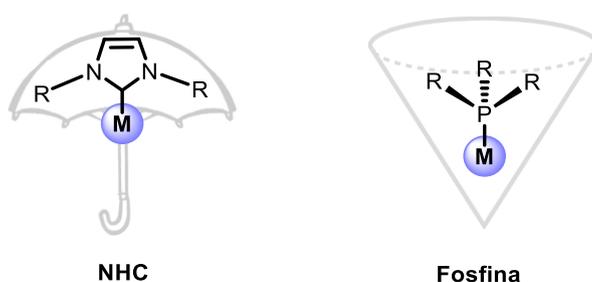


Figura 1.5. Disposición estérica de los sustituyentes en ligandos: NHC y fosfina.

En términos generales, una interacción más robusta en la coordinación metal–NHC resulta en una mayor estabilidad de los complejos, en comparación con la unión metal–fosfina, que tiende a ser más lábil.¹⁹ Hasta el momento, según los reportes bibliográficos, las reacciones en las que se sustituyeron los ligandos fosfina por ligandos NHC han demostrado

¹⁹ Crudden, C.M.; Allen, D.P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247-2273.

una mayor actividad catalítica, así como también una mejora en la estabilidad térmica del complejo organometálico resultante.²⁰

En base a lo mencionado, los NHCs se han destacado en la química organometálica por sus propiedades únicas como ligandos de una amplia variedad de metales de transición accediendo a una gran diversidad de complejos metálicos. En la **Figura 1.6** se muestran las aplicaciones más importantes como son la obtención de nuevos materiales,²¹ y metalofármacos,²² aunque también se destacan como catalizadores organometálicos en numerosas transformaciones de elevado interés sintético (catálisis homogénea).⁹

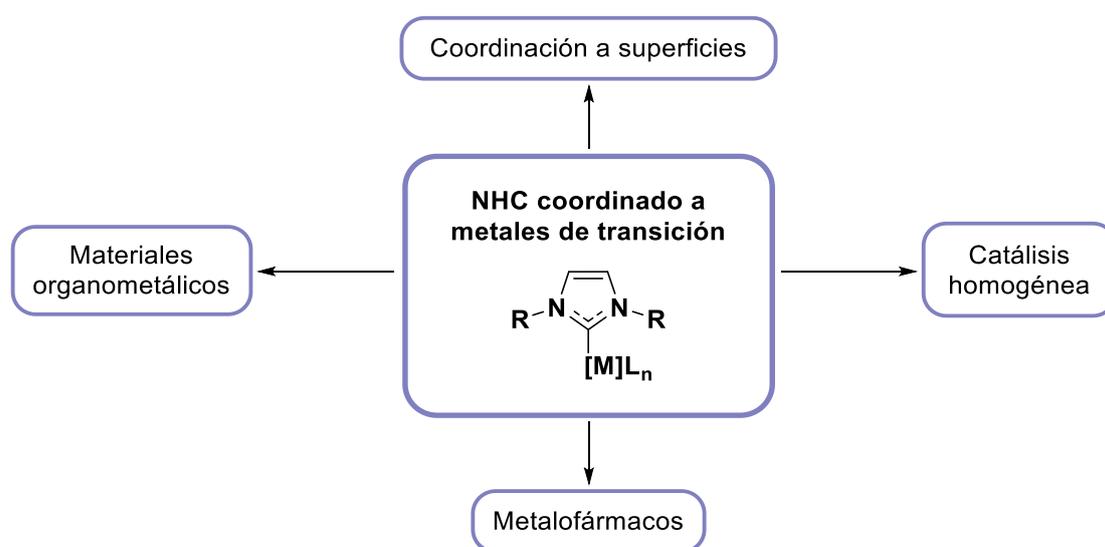


Figura 1.6. Aplicaciones de los complejos metal–NHCs.

1.1.2.1. Síntesis de complejos metal–NHC

Los métodos para la preparación de complejos metal–NHC se pueden clasificar en función de la naturaleza del precursor NHC y del método de activación empleado. A continuación, se detallan las estrategias más comúnmente empleadas.

a) *Desprotonación in situ de sales de azolio con una base:*

²⁰ (a) Hillier, A.C.; Sommer, W.J.; Yong, B.S.; Peterson, J.L.; Cavallo, L.; Nolan, S.P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322-4326. (b) Dorta, R.; Stevens, E.D.; Hoff, C.D.; Nolan, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10490-10491. (c) Dorta, R.; Stevens, E.D.; Scott, N.M.; Costabile, C.; Hanh, L.; Hoff, C.D.; Nolan, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485-2495.

²¹ (a) Mercks, L.; Albrecht, M. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1903-1912. (b) Oisaki, K., Li, Q., Furukawa, H., Czaja, A. U.; Yaghi, O.M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9262-9264. (c) Boydston, A.J., Williams, K.A.; Bielawski, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12496-12497. (d) Visbal, R.; Gimeno, M.C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3551-3574. (e) Ranganath, K.V.S.; Kloesges, J., Schafer, A.H.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Edn.* **2010**, *49*, 7786-7789. (f) Lara, P.; Rivada-Wheelaghan, O.; Conejero, S.; Poteau, R.; Philippot, K.; Chaudret, B. *Angew. Chem. Int. Edn.* **2011**, *50*, 12080-12084. (g) Zhukhovitskiy, A.V.; Mavros, M.G.; Van Voorhis, T.; Johnson, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7418-7421.

²² Hindi, K.M.; Panzner, M.J.; Tessier, C.A.; Cannon, C.L.; Youngs, W.J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3859-3884.

- i) Desprotonación con una base externa: para este tipo de estrategia se han utilizado varias bases fuertes para generar carbenos libres previo a la adición del precursor metálico. Su elección es crucial para obtener los resultados deseados, dado que un cambio puede variar los productos de la reacción o sufrir activaciones no deseadas del ligando o del complejo metálico. Las bases más utilizadas son NaH,²³ LiBu,²⁴ Li^t-Bu,²⁵ LiO^t-Bu o KO^t-Bu,²⁶ NaOEt,²⁷ y KN(SiMe₃)₂.²⁸ El uso de bases fuertes requiere de solventes secos para la reacción y de bajas temperaturas. También se ha reportado el empleo de bases combinadas como KO^t-Bu y NaH en THF para generar el NHC y coordinarse, por ejemplo, a Cr(CO)₆ y W(CO)₆.²⁹ En esta metodología es esencial considerar la sensibilidad de los grupos funcionales presentes ante las bases fuertes.
- ii) Desprotonación con una base ligando de un complejo metálico: la desprotonación *in situ* de la sal de azolio para la obtención del ligando NHC puede alcanzarse mediante el uso de ligandos con carácter básico unidos a un complejo metálico precursor. En muchos casos, se opta por emplear complejos accesibles comercialmente o simples de preparar, que incorporan ligandos como acetatos,³⁰ alcóxidos,³¹ o acetilacetatos.³² Es importante remarcar que la obtención del complejo final será más eficiente, si la sal de azolio de partida tiene como contraión un anión coordinante como es el bromuro o el yoduro, que luego se comportarán como ligandos del metal junto con el NHC.

En el **Esquema 1.3** se puede observar cómo los productos de reacción varían en función de los métodos de desprotonación empleados. Rajanbabu y colaboradores,³³ lograron sintetizar biscarbenos *N*-heterocíclicos quirales de paladio(II) a partir de una sal de binaftil bisimidazolio como precursor. La desprotonación *in situ* de la sal de bisimidazolio con KO^t-Bu, antes de añadir el precursor Pd(OAc)₂, produce exclusivamente el isómero *trans* (**Método**

²³ (a) Douthwaite, R.E.; Houghton, J.; Kariuki, B.M. *Chem. Commun.* **2004**, 6, 698-699. (b) Alcarazo, M.; Roseblade, S.J.; Cowley, A.R.; Fernandez, R.; Brown, J.M.; Lassaletta, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3290-3291.

²⁴ (a) Fehlhammer, W.P.; Bliss, T.; Kernbach, U.; Brudgam, I. *Organomet. Chem.* **1995**, 490, 149-153. (b) Kernbach, U.; Ramm, M.; Luger, P.; Fehlhammer, W.P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 310-312.

²⁵ Herrmann, W.A.; Goossen, L.J.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 547, 357-366.

²⁶ (a) Baker, M.V.; Brayshaw, S.K.; Skelton, B.W.; White, A.H.; Williams, C.C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2312-2322. (b) Herrmann, W.A.; Goossen, L.J.; Spiegler, M. *Organometallics* **1998**, 17, 2162-2168.

²⁷ (a) Burling, S.; Field, L.D.; Li, H.L.; Messerle, B.A.; Turner, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 17, 3179-3184. (b) Köcher, C.; Herrmann, W.A. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 532, 261-265.

²⁸ Coleman, K.S.; Turberville, S.; Pascu, S.I.; Green, M.L.H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 653-658.

²⁹ Öfele, K.; Herrmann, W.A.; Mihalios, D.; Elison, M.; Herdtweck, E.; Scherer, W.; Mink, J. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 459, 177-184.

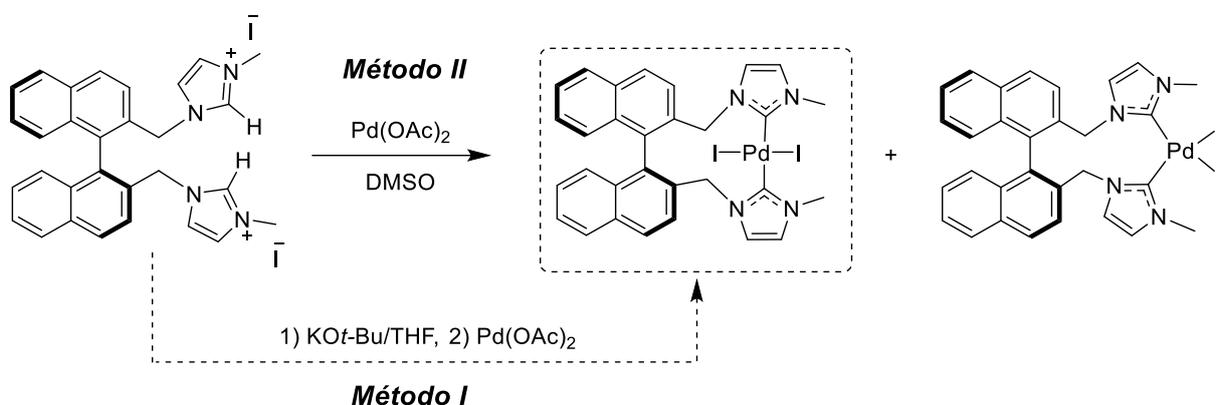
³⁰ (a) Herrmann, W.A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G.R.J. *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2602-2605. (b) Enders, D.; Gielen, H.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J.H. *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1483-1488.

³¹ Herrmann, W.A.; Köcher, J. *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2256-2282.

³² (a) Marion, N.; De Fremont, P.; Puijk, I.M.; Ecarnot, E.C.; Amoroso, D.; Bell, A.; Nolan, S.P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2380-2384. (b) Ahrens, S.; Herdtweck, E.; Goutal, S.; Strassner, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1268-1274.

³³ Clyne, D.S.; Jin, J.; Genest, E.; Gallucci, J.C.; Rajanbabu, T.V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1125-1128.

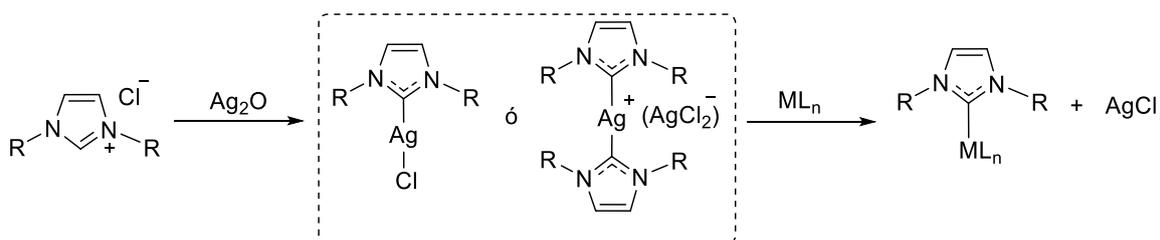
I, Esquema 1.3), mientras que la reacción directa de la sal con Pd(OAc)₂ en DMSO da una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* (**Método II, Esquema 1.3**).



Esquema 1.3. Síntesis de complejos de Pd(II) binaftil bisimidazolio.

b) *Transmetalación de complejos de Ag–NHC:*

Al emplear la metodología propuesta por Lin,³⁴ una sal de azolio reacciona con Ag₂O para proporcionar un complejo mono- o bis-NHC de plata(I). La fuerza impulsora de la reacción es la labilidad del enlace Ag(I)–NHC que puede ser reemplazado con facilidad por otro metal, por lo que se los conoce como *agentes de transferencia de carbeno* (**Esquema 1.4**).³⁵ En la mayoría de los casos, dicha transferencia puede realizarse en condiciones aeróbicas, y este proceso ha demostrado tener éxito con una amplia gama de metales, incluyendo oro, cobre, paladio, platino, níquel, iridio, rutenio y rodio.³⁶ El uso de complejos Ag(I)–NHC proporciona una manera conveniente de superar las dificultades que surgen del uso de bases fuertes o atmósferas inertes.



Esquema 1.4. Transmetalación de complejo Ag(I)–NHC.

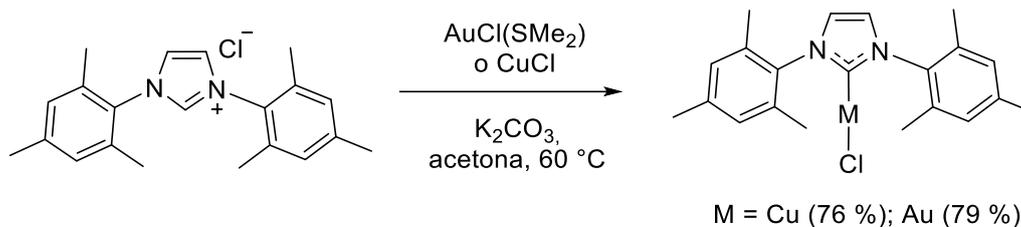
³⁴ (a) Wang, H.M.J.; Lin, I.J.B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972-975. (b) Lin, I.J.B.; Vasam, C.S. *Commun. Inorg. Chem.* **2004**, *25*, 75-129. (c) Hayes, J.M.; Viciano, M.; Peris, E.; Ujaque, G.; Lleds, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 6170-6183.

³⁵ Liu, S.-T.; Reddy, K.R. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 315-322.

³⁶ Lin, I.J.B.; Vasam, C.S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 642-670.

c) *Desprotonación de una sal de azolio con una base suave:*

En esta metodología, ocurre la desprotonación de la sal de imidazolio, empleando bases débiles como son Na_2CO_3 ,³⁷ K_2CO_3 ,³⁸ Cs_2CO_3 ,³⁹ NEt_3 ,⁴⁰ y NaOAc ,⁴¹ generando el carbeno *in situ* en solución con posterior coordinación al metal (**Esquema 1.5**). Estas vías sintéticas resultan valiosas ya que posibilitan la preparación de complejos metálicos que incorporan NHCs sin requerir el aislamiento o manipulación de carbenos libres.



Esquema 1.5. Empleo de una base débil para la formación de complejos de Au(I) y Cu(I).

1.1.3. Complejos metal–NHC hidrosolubles

En los últimos años, hemos presenciado un notable aumento en la utilización de agua como solvente en diversas reacciones químicas, gracias a los avances en el campo de la química verde. Este incremento es particularmente notable en la síntesis orgánica, donde se presenta un desafío significativo debido a que la mayoría de las transformaciones se realizan en solventes orgánicos. Aunque los solventes orgánicos poseen características atractivas, como su afinidad por los reactivos y productos, su volatilidad y facilidad de remoción, también presentan desventajas, como su potencial toxicidad, su inflamabilidad, su baja capacidad calorífica y el hecho de no ser renovables.⁴² En contraste, el agua presenta características sumamente interesantes, destacándose su inocuidad y no inflamabilidad, lo que permite su empleo en grandes cantidades sin riesgos asociados y a un costo reducido. Además, el agua presenta una alta capacidad calorífica y conductividad térmica, brindando un medio para homogeneizar reacciones y evitando la formación de puntos calientes. Las propiedades únicas del agua brindan a la síntesis orgánica un amplio espectro de condiciones experimentales, convirtiéndola en una opción sumamente atractiva como solvente en

³⁷ Legault, C.Y.; Kendall, C.; Charette, A.B. *Chem. Commun.* **2005**, 3826-3828.

³⁸ (a) Winkelmann, O.; Näther, C.; Lüning, U. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 923-932. (b) Liao, C.-Y.; Chan, K.-T.; Zeng, J.-Y.; Hu, C.-H.; Tu, C.-Y.; Lee, H.M. *Organometallics* **2007**, 26, 1692-1702. (c) Santoro, O.; Collado, A.; Slawin, A.M.Z.; Nolan, S.P.; Cazin, C.S.J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10483-10485. (d) Collado, A.; Gomez-Suarez, A.; Martin, A.R.; Slawin, A.M.Z.; Nolan, S.P. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5541-5543.

³⁹ Wang, A.-E.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 259-266.

⁴⁰ (a) Mas-Marzá, E.; Sanaú, M.; Peris, E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5576-5580. (b) Wilson, J.M.; Sunley, G.J.; Adams, H.; Haynes, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 6089-6095.

⁴¹ (a) Baker, M.V.; Skelton, B.W.; White, A.H.; Williams, C.C. *Organometallics* **2002**, 21, 2674-2678. (b) Lee, H.M.; Chiu, P.L.; Zeng, J.Y. *Inorg. Chim. Acta.* **2004**, 357, 4313-4321.

⁴² (a) Li, C.J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 68-82. (b) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095-3165.

procesos químicos. Además, debido a su naturaleza polar, el agua ofrece la posibilidad de emplear cosolventes o sistemas de reacción bifásicos, facilitando así su separación de solventes no polares. Es crucial resaltar que estos sistemas recién mencionados desempeñan un papel fundamental en el proceso de aislar los productos de reacción.^{41a}

Siguiendo los principios de la química verde, los complejos solubles en agua pueden mejorar la eficiencia catalítica y permiten el reciclaje y la reutilización del catalizador.⁴³ Desde los primeros trabajos publicados por Herrmann y colaboradores en 1997,²⁵ que incluyeron complejos de metales de transición con ligandos NHC solubles en agua, el interés de esta temática se ha incrementado, especialmente en la última década.⁴⁴ A pesar de que en bibliografía se encuentran reportados la mayoría de los metales de transición coordinados a ligandos NHC, únicamente han sido empleados en catálisis de fase acuosa,^{44c, 45} metales como rutenio,⁴⁶ paladio,⁴⁷ plata,⁴⁸ oro,⁴⁹ platino,⁵⁰ cobre,⁵¹ rodio,^{52, 26} e iridio^{46c, 53}.

Es importante mencionar que para obtener complejos solubles en agua es necesario que sus ligandos aporten esta característica. Por lo general, las sales de imidazolio, son solubles en agua y, al coordinarse con centros metálicos, forman ligandos NHC neutros. Sin embargo, la presencia de sustituyentes aromáticos o alifáticos les confiere hidrofobicidad. De todas maneras, es posible aumentar la solubilidad en agua de los ligandos mediante la incorporación de grupos iónicos o grupos neutros fuertemente polares.⁵⁴ La **Figura 1.7** muestra algunos ejemplos de complejos NHC metálicos conteniendo sustituyentes que le

⁴³ Cornils, B.; Herrmann W.A. *Aqueous-phase organometallic catalysis: concepts and applications*. 2nd Ed. Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 2004.

⁴⁴ (a) Schaper, L.A.; Hock, S.J.; Herrmann, W.A.; Kühn, F.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 270-289. (b) Velazquez, H.D.; Verpoort, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7032-7060. (c) Flores, J.C.; Silbestri, G.F.; de Jesús, E. in *Adv. Organomet. Chem.*, Vol. 77, Pérez, P.J. (Ed.), Academic Press, 2022, pp. 169-242.

⁴⁵ Levin, E.; Ivry, E.; Diesendruck, C. E.; Lemcoff, N. G. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4607-4692.

⁴⁶ (a) Gulajski, L.; Michrowska, A.; Bujok, R.; Grela, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *254*, 118-123. (b) Michrowska, A.; Mennecke, K.; Kunz, U.; Kirschning, A.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13261-13262. (c) Pretorius, R.; Olguín, J.; Albrecht, M. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 20, 12410-12420. (d) Byrne, J. P.; Musembi, P.; Albrecht, M. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 11838-11847. (e) Özdemir, I.; Yiğit, B.; Çetinkaya, B.; Ülkü, D.; Tahir, M.N.; Arıcı, C. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *633*, 27-32. (f) Azua, A.; Sanz, S.; Peris, E. *Organometallics* **2010**, *29*, 3661-3664.

⁴⁷ (a) Moore, L.R.; Cooks, S.M.; Anderson, M.S.; Schanz, H.-J.; Griffin, S.T.; Rogers, R.D.; Kirk, M.C., Shaughnessy, K.H. *Organometallics* **2006**, *25*, 5151-5158. (b) Plenio, H.; Roy, S. *Chem. Commun.* **2007**, 2870-2872. (c) Peris, E.; Maracena, P.; Candela, S.; Fernando, G. *Organometallics* **2011**, *30*, 684-688. (d) Bhattacharyya, B.; Kalita, A.J.; Guha, A.K.; Gogoi, N. *J. Organomet. Chem.* **2021**, *953*, 122067. (e) Nguyen, V.H.; Ibrahim, M.B.; Mansour, W.W.; El Ali, B.M.; Huynh, H.V. *Organometallics* **2017**, *36*, 2345-2353.

⁴⁸ Baquero, E.; Silbestri, G.F.; Gómez-Sal, P.; Flores, J.C.; de Jesús, E. *Organometallics*, **2013**, *32*, 2814-2826.

⁴⁹ (a) Fernández, G.A. *Tesis Doctoral: Complejos hidrosolubles de oro con ligandos carbeno N-heterocíclico. Su aplicación como catalizadores reciclables en síntesis orgánica*, Universidad Nacional del Sur, Argentina, **2016**. (b) Fernández, G.A.; Picco, A.S.; Ceolín, M.R.; Chopra, A.B.; Silbestri, G.F. *Organometallics* **2013**, *32* (21), 6315-6323. (c) Fernández, G.A.; Chopra, A.B.; Silbestri, G.F. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 1921-1929 (d) Czegeni, C.E.; Papp, G.; Katho, A.; Joó, F. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2011**, *340*, 1-8.

⁵⁰ (a) Silbestri, G.F.; Flores, J.C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2012**, *31*, 3355-3360. (b) Baquero, E.A.; Flores, J.C.; Perles, J.; Gómez-Sal, P.; de Jesús, E. *Organometallics* **2014**, *33*, 5470-5482.

⁵¹ Li, F.; Xia, C.; Wu, J.; Wang, W. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3440-3445.

⁵² Zarka, M.T.; Bortenschlager, M.; Wurst, K.; Nuyken, O.; Weberskirch, R. *Organometallics* **2004**, *23*, 4817-4820.

⁵³ Fernandes, A.; Royo, B. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 3912-3917.

⁵⁴ Shaughnessy, K.H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2, 643-710.

confieren hidrofiliidad tales como: restos glicosídicos (a) o ácidos fosfónicos (b), grupos sulfonados (c), carboxilatos (d) y amonios (e).

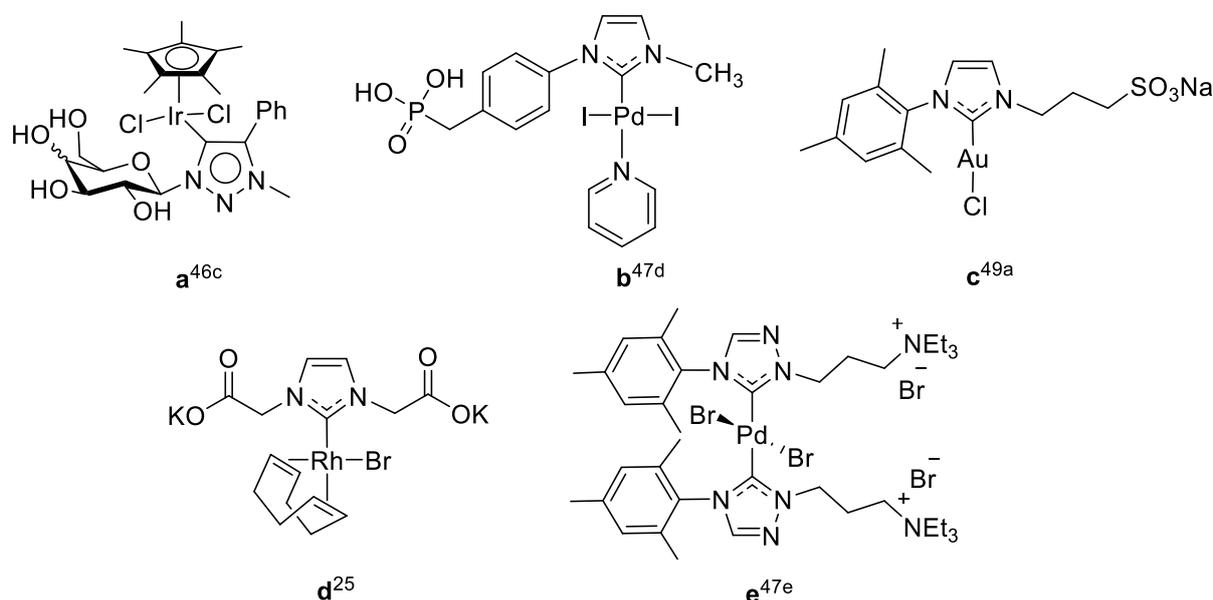


Figura 1.7. Ejemplos de complejos metal–NHC con grupos hidrofílicos.

1.1.4. Ligandos NHCs glicosídicos

1.1.4.1. Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono y sus derivados son las biomoléculas más abundantes del planeta, y desempeñan importantes funciones en el organismo como la producción y almacenamiento de energía, al mismo tiempo que poseen funciones estructurales.⁵⁵ Se encuentran presentes en la superficie celular asociados en complejos con proteínas o lípidos, modulando una amplia gama de procesos de señalización y reconocimiento celular, siendo cruciales para el buen funcionamiento del sistema inmunológico, la fertilización, la patogenicidad, la coagulación y el crecimiento.⁵⁶

Los hidratos de carbono más comunes en la naturaleza son D-glucosa, D-galactosa y D-fructosa. Los mismos pueden adoptar, principalmente, las disposiciones espaciales representadas en la **Figura 1.8**.

⁵⁵ (a) Osborn, H.; Khan, T. *Oligosaccharides, Their Synthesis and Biological Roles*, Oxford University Press, 2000. (b) Holemann, A.; Seeberger, P.H. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2004**, *15*, 615-622. (c) Murrey, H.E.; Hsieh-Wilson, L.C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1708-1731.

⁵⁶ (a) Rexach, J.E.; Clark, P.M.; Hsieh-Wilson, L.C. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 97-106. (b) Marth, J.D.; Grewal, P. K. *Nat. Rev. Immunol.* **2008**, *8*, 874-887. (c) Kiessling, L.L.; Splain, R.A. *Annu. Rev. Biochem.* **2010**, *79*, 619-653. (d) Ghazarian, H.; Idoni, B.; Oppenheimer, S.B. *Acta Histochem.* **2011**, *113*, 236-247.

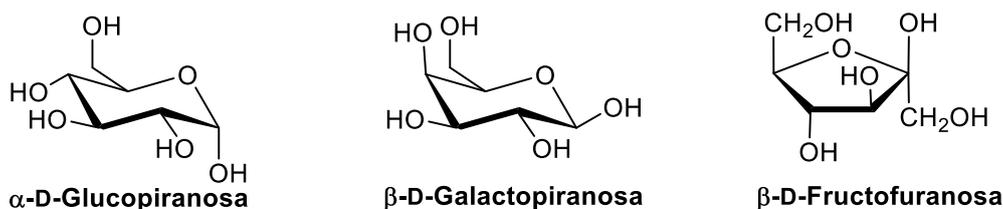


Figura 1.8. Algunos carbohidratos encontrados en la naturaleza.

La D-galactosa posee la misma composición química que la D-glucosa ($C_6H_{12}O_6$), pero es epímero en C4, presentando propiedades diferentes.⁵⁷ Es un monosacárido esencial para el metabolismo celular, representando una fuente de carbono para la producción de energía anaeróbica; además, de formar parte de glicoproteínas y glicolípidos de las membranas celulares. Este carbohidrato puede presentarse en dos conformaciones: en los mamíferos, se encuentra en su forma cíclica de seis carbonos denominada D-galactopiranososa. Mientras que, en organismos como bacterias, protozoos y hongos, se encuentra en su forma cíclica de cinco carbonos denominada D-galactofuranosa. Ambas conformaciones pueden presentar dos configuraciones anoméricas posibles, α o β (Figura 1.9).

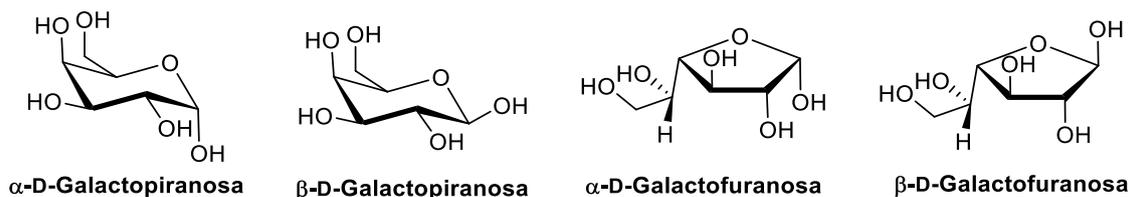


Figura 1.9. D-galactosa en sus diferentes conformaciones y configuraciones.

Debido a su accesibilidad, alta funcionabilidad y a la presencia de centros estereogénicos, los hidratos de carbono han recibido particular interés en la síntesis orgánica como componentes básicos en la construcción de compuestos biológicamente activos y como auxiliares quirales en la síntesis asimétrica.⁵⁸ Teniendo en cuenta su solubilidad en agua y su capacidad para funcionar como sitio de reconocimiento o anclaje de moléculas a través de un puente de hidrógeno,⁵⁹ se convierten en sustratos atractivos y versátiles.⁶⁰

⁵⁷ Conte, F.; van Buuringen, N.; Voermans, N.C.; Lefeber, D.J. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **2021**, *1865*, 129898-129916.

⁵⁸ (a) Boons, G.-J.; Hale, K.J. *Organic Synthesis with Carbohydrates*; Sheffield Academic Press: England, 2000. (b) Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, *12*, 1899-1930. (c) Diéguez, M.; Claver, C.; Pàmies, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4621-4634.

⁵⁹ (a) Taylor, M.S.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543. (b) Fujimoto, Y.K.; Green, D.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19639-19651.

⁶⁰ (a) Benessere, V.; Del Litto, R.; De Roma, A.; Ruffo, F. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 390-401. (b) Henderson, A.S.; Bower, J.F.; Galan, M.C. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4008-4017.

1.1.4.2. Complejos metal–NHC conteniendo carbohidratos

La incorporación de unidades de hidratos de carbono en la estructura del complejo metal–NHC brinda propiedades únicas tales como hidrofiliidad, quiralidad y biocompatibilidad, lo que resulta relevante para aplicaciones en catálisis y en el campo de la biomedicina.⁶¹ A pesar de esto, los ejemplos de su uso unidos a complejos NHC son recientes.

En 2007 los grupos de Kinoshita⁶² y Glorius,⁶³ sintetizaron de forma independiente los primeros ejemplos de sales de imidazolio con carbohidratos y sus correspondientes complejos. Desde entonces se han sintetizado complejos con diferentes metales de transición y ligandos NHCs conteniendo unidades glicosídicas unidas a través del carbono anomérico o de los carbonos C2, C3 y C6. Algunos ejemplos son: N–C1 de plata, paladio, níquel, iridio, rutenio o rodio,⁶¹⁻⁶⁴ N–C2 de rutenio,⁶⁵ N–C3 de rodio,⁶⁶ o N–C6 de plata o paladio.⁶⁷ En la mayoría de los trabajos publicados se ha empleado D-glucopiranososa como carbohidrato modelo (**Figura 1.10**).⁶⁸

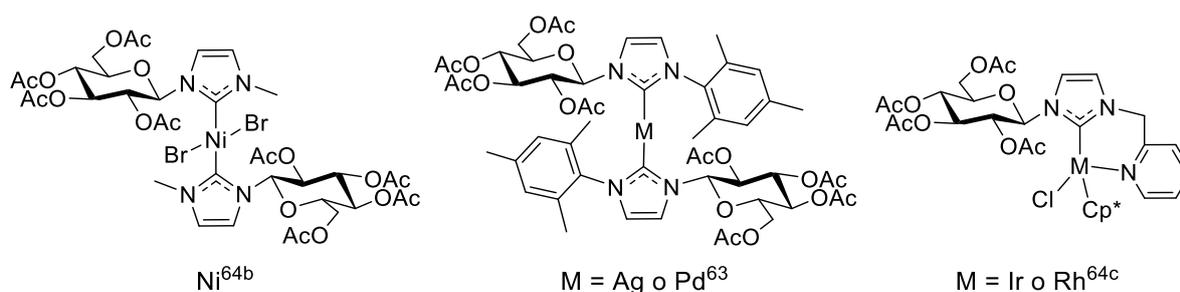


Figura 1.10. Complejos de metales de transición conteniendo D-glucosa.

Por otro lado, las sales de imidazolio conteniendo carbohidratos han sido utilizadas por el grupo de Ling,⁶⁹ para la obtención de las especies carbénicas *in situ*. Esta alternativa permite superar las limitaciones de los carbenos imidazol-2-ilideno, especies considerablemente menos estables al aire y a la humedad que sus correspondientes sales de imidazolio. En lugar de formar un complejo propiamente dicho, generaron el carbeno

⁶¹ Zhao, W.; Ferro, V.; Baker, M.V. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *339*, 1-16.

⁶² Nishioka, T.; Shibata, T.; Kinoshita, I. *Organometallics*, **2007**, *26*, 1126-1128.

⁶³ Tewes, F.; Schlecker, A.; Harms, K.; Glorius, F. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4593-4602.

⁶⁴ (a) Keitz, B.K.; Grubbs, R.H. *Organometallics*, **2010**, *29*, 403-408. (b) Shibata, T.; Ito, S.; Doe, M.; Tanaka, R.; Hashimoto, H.; Kinoshita, I.; Yanod, S.; Nishioka, T. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 6778-6784. (c) Shibata, T.; Hashimoto, H.; Kinoshita, I.; Yanod, S.; Nishioka, T. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 4826-4829. (d) Zhou, Z.; Qiu, J.; Xie, L.; Du, F.; Xu, G.; Xie, Y.; Ling, Q. *Catal. Lett.* **2014**, *144*, 1911-1918. (e) Zhou, Z.; Zhao, Y.; Zhen, H.; Lin, Z.; Ling, Q. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, *30*, 924-931.

⁶⁵ Henderson, A.S.; Bower, J.F.; Galan, M.C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9180-9183.

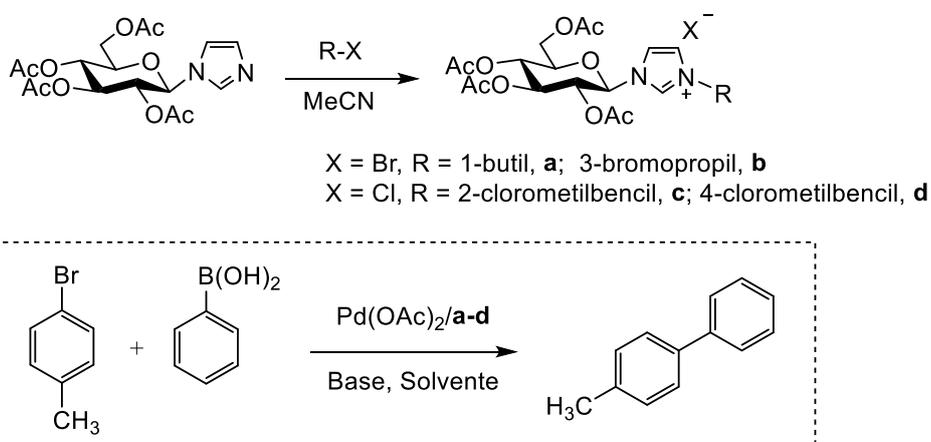
⁶⁶ Shi, J.C.; Lei, N.; Tong, Q.; Peng, Y.; Wei, J.; Jia, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 2221-2224.

⁶⁷ Yang, C.C.; Lin, P.S.; Liu, F.C.; Lin, I.J.B.; Lee, G.H.; Peng, S. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 5959-5971.

⁶⁸ de Frémont, P.; Stevens, E.D.; Eelman, M.D.; Fogg, D.E.; Nolan, S.P. *Organometallics* **2006**, *25*, 5824-5828.

⁶⁹ Zhou, Z.; Qiu, J.; Xie, L.; Du, F.; Xu, G.; Xie, Y.; Ling, Q. *Catal. Lett.* **2014**, *144*, 1911-1918.

empleando una base, para combinarla con una fuente de paladio, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, y así, evaluar la actividad catalítica de la combinación de ambas especies (**Esquema 1.6**).



Esquema 1.6. Generación *in situ* del NHC en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

1.2. Objetivos

En este capítulo se propone como objetivo la síntesis de sales de imidazolio conteniendo unidades glicosídicas, a partir de D-galactosa comercial vía sustitución nucleofílica, como precursores para la obtención de complejos metálicos NHC hidrosolubles.

Los objetivos específicos del presente capítulo son:

- Sintetizar en escala de gramo los precursores glicosídicos derivados de D-galactosa.
- Optimizar la síntesis de los bromuros glicosídicos necesarios para acceder a las sales correspondientes.
- Obtener una biblioteca de sales de imidazolio basadas en D-galactosa.

1.3. Resultados y discusión

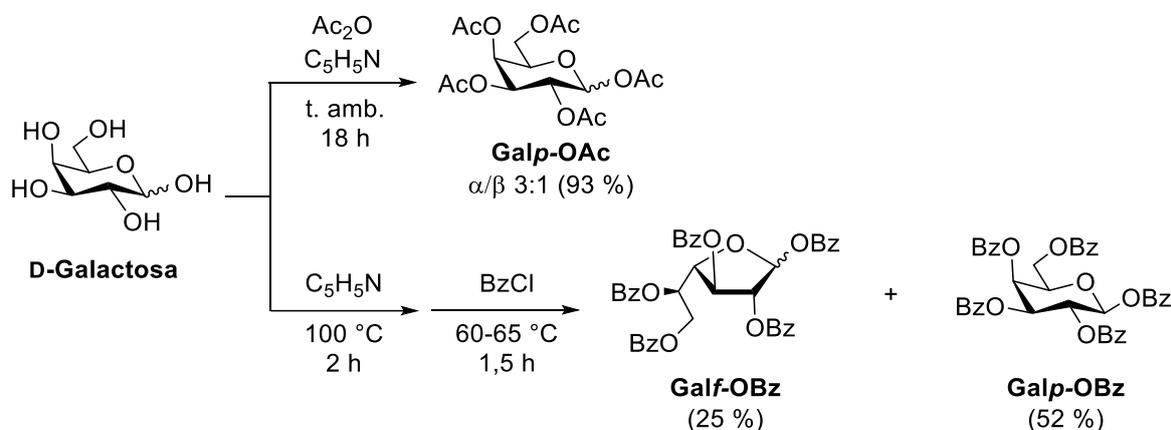
Durante el desarrollo de este apartado, nos enfocaremos en los resultados obtenidos en la síntesis y caracterización de una serie de derivados per-acetilados piranósicos y per-benzoilados furanósicos empleando D-galactosa comercial como sustrato de partida, sus respectivos bromuros de glicosilo y las sales de imidazolio correspondientes.

1.3.1. Sales de imidazolio conteniendo D-galactosa

1.3.1.1. Precursores acetilados y benzoilados derivados de D-galactosa

La elección de D-galactosa como potencial sustituyente en los complejos NHC se basó en la disponibilidad comercial y, principalmente, debido a que existen escasos reportes sobre sus aplicaciones dentro del área de interés, a diferencia de la D-glucosa. Por otro lado, al momento de elegir el grupo protector empleado para llevar adelante las modificaciones químicas de los precursores glicosídicos, optamos por grupos acetilos y benzoilos dado que permiten, a través de la participación del grupo vecino o asistencia anquimérica, un mayor control de la estereoquímica de la reacción, favoreciendo, en este caso, la formación de anómeros β .⁷⁰

Para la síntesis en escala de gramo de 1,2,3,5,6-penta-O-acetil-D-galactopiranososa (**Galp-OAc**), se empleó una reacción de acetilación clásica empleando piridina y anhídrido acético a temperatura ambiente, durante 18 h (**Esquema 1.7**).⁷¹ El producto deseado, luego de su purificación por columna cromatográfica, se obtuvo como una mezcla de anómeros α/β (3:1), en forma de aceite incoloro, con un rendimiento del 93 %. Para una mejor manipulación del compuesto se procedió a su cristalización empleando etanol. De esta manera se obtuvo un sólido de color blanco.



Esquema 1.7. Síntesis de D-galactosa acetilada y benzoilada desde D-galactosa comercial.

Por otro lado, se llevó a cabo la síntesis de 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil-D-galactofuranosa (**Galf-OBz**) aplicando la metodología desarrollada por Marino y colaboradores (**Esquema 1.7**).⁷² Si bien, el derivado piranososa posee acetilos como grupos

⁷⁰ (a) Volbeda, A.G.; van der Marel, G.A.; Codée, J.D.C. Protecting Group Strategies in Carbohydrate Chemistry, en *Protecting Groups: Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry*, Vidal, S. (Ed.), Cap. 1, 2018. (b) Guo, J.; Ye, X.S. *Molecules* **2010**, *15*, 7235-7265.

⁷¹ Descroix, K.; Wagner, G.K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1855-1863.

⁷² Marino, C.; Gandolfi-Donadio, L.; Gallo-Rodriguez, C.; Bai, Y.; Lederkremer, R.M. *Carbohydrate Chemistry: Proven Methods Vol. 1*, CRC Press, **2011**, 227-235.

protectores, decidimos enfocarnos en la síntesis de este derivado benzoilado teniendo en cuenta que la obtención del análogo acetilado de la D-galactofuranosa requeriría una ruta sintética de al menos tres pasos de reacción seguido de la correspondiente purificación.⁷³

La síntesis de **Galf-OBz** consistió en una reacción en dos pasos a partir de D-galactosa comercial. En una primera instancia, la D-galactosa se disolvió en piridina a 100 °C durante 2 h. Posteriormente, se enfrió la solución hasta 60-65 °C y se añadió cloruro de benzoílo. Luego de aproximadamente 1,5 h de reacción, se agregaron lentamente 10 mL de H₂O y se continuó la agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 0,5 h. El crudo de reacción se volcó sobre una mezcla H₂O/hielo, obteniéndose un sólido amorfo pegajoso. Se dejó decantar el sólido, se filtró y se sometió a un proceso de cristalización en etanol. Así, se obtuvo el producto deseado **Galf-OBz** como una mezcla de anómeros α/β , con un rendimiento del 25 %. La solución etanólica generada durante la purificación, se concentró en rotaevaporador y dio lugar a la obtención del compuesto 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- β -D-galactopiranososa (**Galp-OBz**) anoméricamente puro, con un rendimiento del 52 % (**Esquema 1.6**).

Si bien, el compuesto **Galp-OBz**, obtenido como subproducto, fue aislado y caracterizado, se almacenó para ser empleado en futuras investigaciones. Para la síntesis de los derivados de D-galactopiranososa se empleó el monosacárido acetilado.

1.3.1.2. Bromuros per-O-acetilados y per-O-benzoilados derivados de D-galactosa

Obtenidos los precursores glicosídicos se inició la optimización de la síntesis de los bromuros correspondientes (**Figura 1.11**). Es importante señalar que, a diferencia de sus precursores, los bromuros de glicosilo no son estables y deben ser sintetizados al momento de su uso. Su almacenamiento se limita a 2-4 días en congelador bajo atmósfera de nitrógeno.

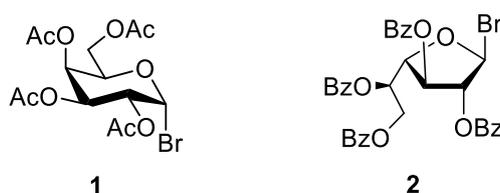


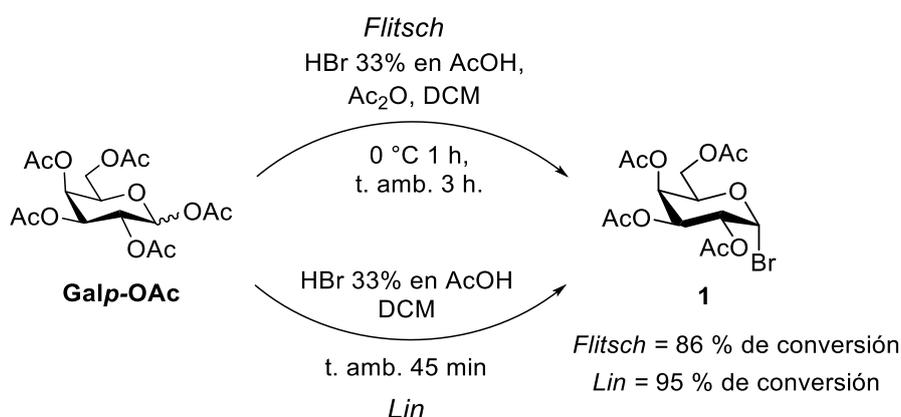
Figura 1.11. Bromuros de galactosilo.

Para la síntesis del bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-galactopiranososa (**1**), se emplearon dos técnicas descritas en la literatura (**Esquema 1.8**). En primer lugar, se aplicó la metodología desarrollada por el grupo de Flitsch y colaboradores.⁷⁴ Esta técnica, utiliza una solución de HBr al 33 % en AcOH, anhídrido acético y DCM como solvente, durante 1 h a 0

⁷³ Baldoni, L.; Marino, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1994-2003.

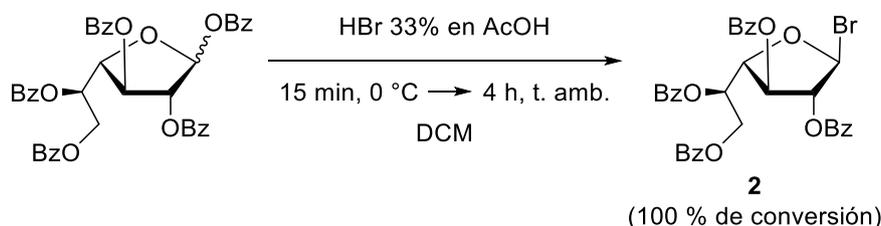
⁷⁴ Šardžik, R.; Noble, G.T.; Weissenborn, M.J.; Martin, A.; Webb, S.J.; Flitsch, S.L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 699-703.

°C, seguida de 3 h a temperatura ambiente. Esta metodología se extrapoló a la D-galactosa per-acetilada, logrando una conversión del 86 %. La conversión de la reacción fue determinada por ¹H RMN eligiendo dos señales características y su relación de áreas. Por otro lado, se aplicó la técnica desarrollada por Lin,⁷⁵ en la cual se emplea una solución de HBr al 33 % en AcOH con un tiempo de reacción de 45 min, a temperatura ambiente. Con estas condiciones se logró obtener un mayor porcentaje de conversión, alcanzando un 95 %. Las condiciones de Lin, fueron seleccionadas como óptimas para la síntesis del bromuro **1**, debido a que requiere de menos tiempo, menos cantidad de reactivos y permite acceder a un mayor porcentaje de conversión.



Esquema 1.8. Síntesis de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosilo (**1**).

Condiciones de reacción similares, se aplicaron para la síntesis del bromuro derivado de D-galactofuranosa (**2**) (**Esquema 1.9**). Para esta reacción se empleó una solución de HBr al 33 % en AcOH, con DCM como solvente y se dejó en agitación a 0 °C durante 15 min, y luego a temperatura ambiente durante 4 h. Por TLC pudo evidenciarse la desaparición del compuesto de partida. Luego de la elaboración, el compuesto deseado se obtuvo con una conversión del 100 %, calculada por ¹H RMN.



Esquema 1.9. Síntesis de bromuro de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil- β -D-galactofuranosilo (**2**).

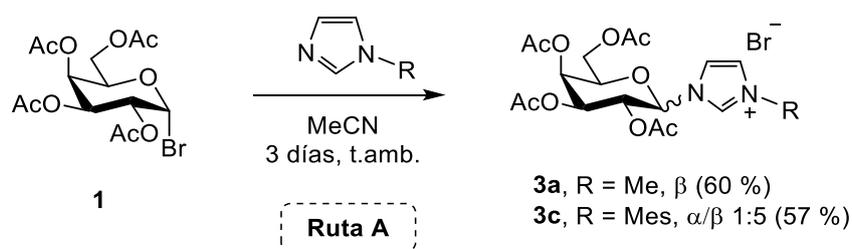
⁷⁵ Chen, Y.-J.; Chen, S.-H.; Chien, Y.-Y.; Chang, Y.-W.; Liao, H.-K.; Chang, C.-Y.; Jan, M.-D.; Wang, K.-T.; Lin, C.-C. *ChemBioChem* **2005**, 6, 1169-1173.

Teniendo en cuenta la estabilidad de los bromuros de glicosilo, **1** y **2**, se utilizaron sin purificación adicional siendo sintetizados a demanda, debido a que no fue posible sintetizarlos en gran escala para su almacenamiento.

1.3.1.3. Sales de imidazolio conteniendo D-galactopiranososa

Seguidamente, se procedió a la optimización de los pasos de reacción para sintetizar las sales precursoras de NHC sustituidas con unidades D-galactopiranososa. Se siguieron dos rutas de síntesis para obtener diferentes sustituyentes (Me, Mes, Bu, Galp-OAc) unidos al otro átomo de nitrógeno del anillo imidazólico.

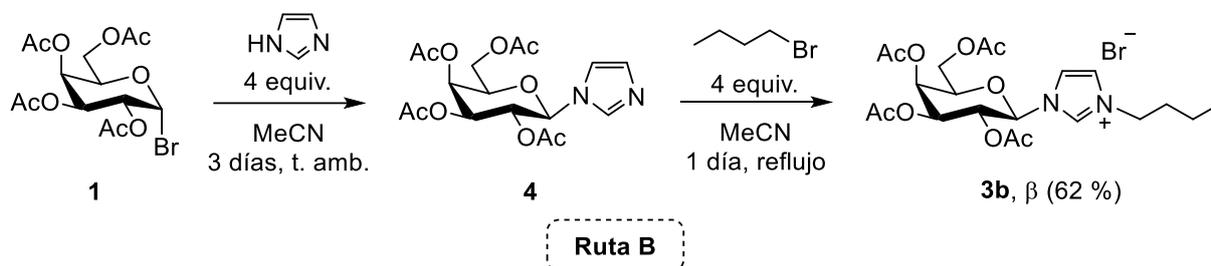
En primer lugar, adaptando la estrategia sintética reportada por Grubbs,^{64a} (**Esquema 1.10, Ruta A**) llevamos a cabo la síntesis de **3a** y **3c**, a partir de metilimidazol comercial o mesitimidazol sintetizado previamente en nuestro grupo de trabajo,^{49a} empleando al bromuro **1** en MeCN como solvente, a temperatura ambiente durante 3 días.



Esquema 1.10. Síntesis de las sales de imidazolio **3a** y **3c**.

Es relevante destacar que la síntesis de **3c** fue previamente reportada por Grubbs,^{64a} utilizando los mismos sustratos y AgOTf, trabajando a 50 °C durante un periodo de 16 h. En esa oportunidad reportaron la obtención de la sal como una mezcla de anómeros α/β en una relación 1:1,3, con un rendimiento de producto aislado del 47 %. Teniendo en cuenta este reporte y considerando la importancia de contar con rutas sintéticas que permitan obtener precursores anoméricamente puros, durante la optimización de nuestra propuesta decidimos evaluar el rol de la temperatura. Para ello llevamos a cabo la síntesis de **3a** a temperatura ambiente. El tiempo de reacción se determinó por TLC evidenciando la desaparición del bromuro de glicosilo. Una vez finalizada la reacción, los crudos fueron sometidos a un proceso de extracción con ácido cítrico al 10 %, eliminando los restos de los derivados imidazólicos sin reaccionar. Luego, por columna cromatográfica se obtuvo la sal **3a** como anómero β puro con un rendimiento del 60 %. Por otro lado, la sal **3c** se purificó de la misma manera y se obtuvo con un rendimiento del 57 % como una mezcla de anómeros α y β (α/β 1:5). Si bien, el empleo de temperatura ambiente conlleva a reacciones de mayor duración que las reportadas, mejora sustancialmente la estereoquímica de la reacción.

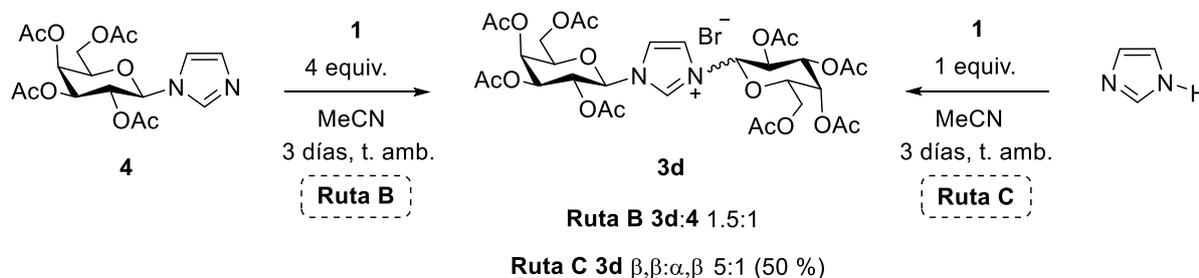
Para la síntesis de la sal de imidazolio **3b**, adaptamos el método descrito por Zhou.^{64d} En esta ruta sintética (**Ruta B**), a partir de β -D-galactopiranosilimidazol (**4**) y bromuro de butilo se obtuvo **3b** como anómero β puro, con un rendimiento del 62 % (**Esquema 1.11**).



Esquema 1.11. Síntesis de la sal de imidazolio **3b**.

La **Ruta B** supone la formación del β -D-galactopiranosilimidazol. La obtención de este precursor permite incorporar diferentes grupos alquílicos, a través de los correspondientes bromuros, dando la posibilidad de obtener una gran variedad de sales de imidazolio a través de una reacción S_N2 . Resultado una ruta versátil y económica, considerando que existe una mayor diversidad de bromuros de alquilo comerciales y a menor costo que los derivados imidazólicos.

Con el objetivo de obtener un derivado conteniendo dos unidades glicosídicas, la sal **3d** se sintetizó mediante dos rutas diferentes (**Esquema 1.12**).



Esquema 1.12. Procedimientos para la síntesis de sales de imidazolio con dos unidades glicosídicas.

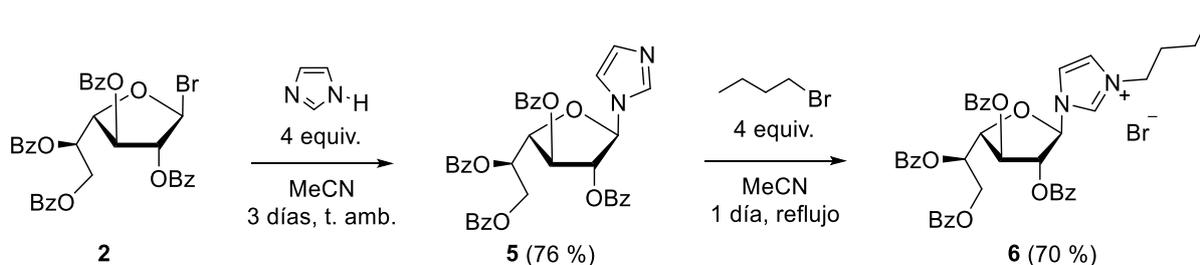
A través de la adaptación de la **Ruta B**, utilizando los compuestos **4** y **1** en una relación 1:4 luego de 3 días y a temperatura ambiente, la reacción resultó en una mezcla inseparable de dos anómeros de **3d** (β,β y α,β) y de **4** (**Esquema 1.12 - Ruta B**). Un experimento llevado a cabo durante 5 días, para lograr una mayor conversión de **4** en la sal **3d**, arrojó resultados similares. Además, se evaluó emplear calentamiento a reflujo durante 24 h para favorecer la formación de la sal y, lamentablemente, se obtuvieron resultados similares.

Teniendo en cuenta que la **Ruta B**, no nos permitió obtener el producto deseado de manera pura, llevamos a cabo una reacción empleando el bromuro **1** e imidazol en

proporciones equimolares, a temperatura ambiente. Luego de 3 días, se eliminó del crudo de reacción los restos de imidazol sin reaccionar por lavados con ácido cítrico al 10 %, resultando en **3d** como una mezcla de anómeros β,β y α,β (5:1) con un rendimiento del 50 % (**Esquema 1.12 - Ruta C**). De esta manera, la **Ruta C**, nos permitió obtener una sal conteniendo dos unidades glicosídicas con buenos rendimientos, sin necesidad de pasos de purificación adicionales.

1.3.1.4. Sal de imidazolio conteniendo D-galactofuranosa

Para llevar a cabo la síntesis del derivado de D-galactofuranosa adaptamos la **Ruta B**. Así, sintetizamos el correspondiente β -galactofuranosilimidazol (**5**) a partir de imidazol y bromuro de 2,3,5,6-tetra-O-benzoílo- β -D-galactofuranosilo, con un rendimiento del 76 %. Posteriormente, utilizando **5** y bromuro de butilo, se obtuvo la sal **6**, como anómero β puro, con un rendimiento del 70 % (**Esquema 1.13**).



Esquema 1.13. Síntesis de la sal de imidazolio **6**.

Para todas las sales sintetizadas, la configuración de la posición anomérica se determinó utilizando ^1H RMN, a través del análisis del desplazamiento químico y los valores de las constantes de acoplamiento.

1.4. Parte experimental

1.4.1. Generalidades

A menos que se indique lo contrario, los reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron tal como se recibieron. Los solventes utilizados fueron destilados, secados y almacenados según procedimientos estandarizados.⁷⁶ Los solventes anhidros se analizaron por FT-IR. Los tamices moleculares (4Å, MS) se activaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a 300 °C con corriente de nitrógeno, en una columna de vidrio recubierta con cintas calefactoras. Se empleo MgSO_4 comercial como agente desecante.

⁷⁶ Perrin, D.D.; Amarego, W.L.; Perrin, D.R., *Purification of Laboratory Chemicals*, 2da Ed. Pergamon Press, 1990.

Las reacciones se monitorearon por TLC. Se utilizaron trozos de cromatofolios de 20 x 20 cm de área y 0,2 mm de espesor de gel de sílice 60 GF₂₅₄ sobre soporte de aluminio. El revelado de los cromatogramas se realizó con solución de ácido sulfúrico en etanol.

La evaporación de solventes se realizó en un evaporador rotatorio Büchi a presión reducida.

La cromatografía en columna se realizó en columnas de vidrio, empleando como fase estacionaria gel de sílice Merck 60, con un tamaño de partícula de 0,040-0,063 mm.

La identificación de los compuestos obtenidos se realizó por ¹H, ¹³C y/o 2D RMN, Espectroscopia FT-IR y análisis elemental. Los espectros de RMN fueron registrados a temperatura ambiente con un equipo Bruker ARX-300 de 300 MHz operando a 300,1 MHz para ¹H y 75,5 MHz para ¹³C. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm con la señal residual de resonancia del solvente: δ H/C 7,27/77,2 para CDCl₃. Las constantes de acoplamiento (J) se informan en Hertz (Hz). Los espectros infrarrojos se recogieron en un espectrómetro FT-IR Nicolet Nexus-470. Los datos microanalíticos se obtuvieron utilizando un microanalizador Exeter Analytical Inc. CE-440.

1.4.2. Síntesis de precursores glicosídico

1.4.2.1. 1,2,3,4,6-Penta-O-acetil- α/β -D-galactopiranososa (Galp-OAc)

En un balón de una boca equipado con septum y agitador magnético, se colocaron 2 g (11 mmol) de D-galactosa comercial y 12 mL de piridina anhidra. Se agitó hasta lograr una solución homogénea y, posteriormente, se colocaron 12 mL de anhídrido acético. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Pasado este tiempo, se realizó una TLC observándose un único producto con R_f 0,58 (hexano/AcOEt 1:1). Se agregaron 20 mL de DCM, y la mezcla se volcó en una ampolla de decantación. Se realizaron lavados con una solución 0,5 M de HCl (4 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) y con H₂O (1 x 20 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el solvente en rotaevaporador. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt 3:2), obteniéndose 4 g (10,2 mmol, α/β 3:1, 93 %) de **Galp-OAc**, como un aceite incoloro. Luego se realizó la cristalización del producto empleando etanol como solvente. Las características físicas y espectroscópicas coinciden con las detalladas en bibliografía.⁷⁰

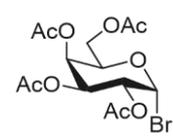
1.4.2.2. 1,2,3,5,6-Penta-O-benzoil- α/β -D-galactofuranosa (Galf-OBz)

En un balón de 2 bocas de 250 mL equipado con agitador magnético, ampolla igualadora, refrigerante con un adaptador en forma de "T" para nitrógeno, y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 5 g (28 mmol) de D-galactosa comercial y 70 mL de piridina anhidra.

La solución se mantuvo en agitación a 100 °C en baño de aceite, durante 2 h. Posteriormente, se removió el baño de aceite a 100 °C, sin frenar la agitación, para llevar, a 60-65 °C en un nuevo baño de aceite. Desde ampolla igualadora, se agregaron lentamente 20 mL (170 mmol) de cloruro de benzoilo, y se mantuvo en agitación vigorosa durante 1,5 h. Luego, se agregaron lentamente 10 mL de H₂O y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se colocó en un vaso de precipitado conteniendo aproximadamente 400 mL de H₂O/hielo, obteniéndose un sólido amorfo pegajoso. Una vez que el hielo se derritió completamente se dejó decantar el sólido y se evacuó el líquido. Posteriormente, se realizaron lavados con H₂O fría (3 x 400 mL). El sólido se filtró, se lavó con H₂O fría (100 mL) y se transfirió a un Erlenmeyer de 1 L de capacidad. Finalmente, se agregaron aproximadamente 800 mL de etanol caliente. La solución obtenida se almacenó durante 8 días a temperatura ambiente para lograr la cristalización del producto deseado. Se realizaron raspados frecuentes con una varilla contra el vidrio para favorecer la cristalización. Se obtuvieron 4,8 g (6,86 mmol; 25 %) de 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil- α/β -D-galactofuranosa (**Gal-fOBz**) como un sólido blanco, con R_f 0,61 para el anómero β y 0,56 para el anómero α (tolueno/AcOEt 9:1). Las características físicas y espectroscópicas coinciden con las detalladas en bibliografía.⁷¹

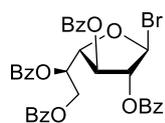
1.4.2.3. Bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosilo (1)

En un balón de una boca equipado con septum, agitador magnético y en atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0,6 g (1,54 mmol) de **Galp-OAc** y 4 mL de una solución de HBr al 33 % en AcOH. La mezcla se dejó agitando durante 45 min. La TLC mostró un producto mayoritario con R_f 0,74 (hexano/AcOEt 1:1) correspondiente al bromuro de glicosilo y dos subproductos minoritarios de R_f 0,20 y 0,28 que corresponden a 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-galactopiranosil. Se agregaron 20 mL de DCM y se realizaron lavados con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL), H₂O (1 x 10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el solvente en rotaevaporador.

 Espuma blanca. Conversión 95 %. ¹H RMN (300 MHz, CCl₃D) δ 6,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H, H-1); 5,38 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H-4); 5,26 (dd, J = 10,6 Hz, 3,4 Hz, 1H, H-3); 4,91 (dd, J = 10,6 Hz, 4,0 Hz, 1H, H-2); 4,36 (t, J = 6,6 Hz, 1H, H-5); 4,02 (qd, J = 11,5 Hz, 6,5 Hz, 2H, H-6a,b); 2,02 (s, 3H, CH₃); 1,98 (s, 3H, CH₃); 1,93 (s, 3H, CH₃); 1,88 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CCl₃D) δ 170,3 (CO); 170,0 (CO); 169,9 (CO); 169,7 (CO); 88,2 (C-1); 71,0 (C-5); 67,9 (C-3); 67,7 (C-4); 66,9 (C-2); 60,8 (C-6); 20,7 (CH₃), 20,6 (CH₃); 20,5 (CH₃); 20,5 (CH₃).

1.4.2.4. Bromuro de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosilo (2)

En un balón de una boca equipado con septum, agitador magnético y en atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0,15 g (0,214 mmol) de **Galf-OBz** y 1 mL de DCM anhidro. Se colocó un baño de hielo a 0 °C, y se agregaron 0,19 mL de una solución de HBr al 33 % en AcOH. Se dejó en agitación a 0 °C durante 15 min, y luego, a temperatura ambiente durante 4 h. La TLC mostró un producto de R_f 0,24 (tolueno/AcOEt 9:1). Se agregaron 10 mL de DCM y se realizaron lavados con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL) y H₂O (1 x 10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el solvente en rotaevaporador.



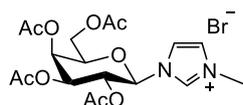
Espuma blanca. Conversión 100 %. ¹H RMN (300 MHz, CCl₃D) δ 8,05-7,14 (20 H-aromáticos); 6,59 (s, 1H, H-1); 6,15 (q, J = 5.4 Hz, 1H, H-5); 5,84 (s, 1H, H-2); 5,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-3); 4,91 (t, J = 4,2 Hz, 1H, H-4); 4,68 (m, 2H, H-6a,b). ¹³C RMN (75 MHz, CCl₃D) δ 166,1 (CH); 165,7 (CH); 165,7 (CH); 165,2 (CH); 133,8 (CH); 133,7 (CH); 133,5 (CH); 133,2 (CH); 130,3 (CH); 130,1 (CH); 130,1 (CH); 130,0 (CH); 129,8 (CH); 129,5 (C); 129,4 (C); 129,3 (C); 128,7 (C); 128,6 (CH); 128,4 (CH); 128,3 (CH); 88,5 (C-1); 85,7 (C-4); 85,0 (C-2); 76,6 (C-3); 69,7 (C-5); 63,5 (C-6).

1.4.3. Síntesis de sales de imidazolio a partir de alquil o aril imidazoles

En un balón de 25 mL, equipado con atmosfera de nitrógeno y agitador magnético se agregó bromuro de D-galactosilo (1 mmol) y MeCN anhidro (9 mL), se añadió el precursor de imidazol (1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y, luego, se concentró en vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (5 mL). La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH 94:6) y se concentró en vacío para obtener la sal de imidazolio deseada.

1.4.3.1. Bromuro de 1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazolio (3a)

Preparado a partir de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-galactopiranosilo y 1-metilimidazol.

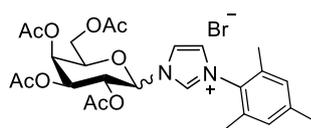


Espuma blanca. Rendimiento: 60 %. R_f = 0,72 (DCM/MeOH 9:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,85 (br s, 1H, H₂Imi); 7,57 (br s; 1H, H₄Imi); 7,39 (br s, 1H, H₅Imi); 6,47 (s, J = 6.7 Hz, 1H, H₁); 5,56 (br s, 1H, H₄); 5,38-5,36 (m, 2H, H_{2,3}); 4,50 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H₅); 4,22-4,09 (m, 5H, H₆, CH₃N); 2,19, 2,10, 2,05, 1,98 (4s, 12H, CH₃CO). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170,5, 170,4, 169,8, 169,4 (CO); 138,4 (C₂Imi); 123,8 (C₄Imi); 119,6 (C₅Imi); 84,6 (C₁); 74,4 (C₅); 70,5 (C₃); 68,2 (C₂); 67,1 (C₄); 61,1 (C₆); 37,6 (CH₃N); 21,1, 20,9, 20,8, 20,5 (CH₃CO). FT-IR (neat): 3162,3; 3101,0; 1748,5; 1643,5;

1578,0; 1552,3; 1437,9; 1360,3; 1221,3; 1057,9; 956,3; 914,9. Anal. Elemental, Calc. para $C_{18}H_{25}BrN_2O_9$: C: 43,83; H: 5,11; N: 5,68; Enc.: C: 43,80, H: 5,09, N: 5,70.

1.4.3.2. Bromuro de 1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil)imidazolio (3c)

Preparado a partir de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosilo y 1-mesitilimidazol.



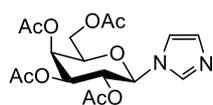
Espuma marrón. Rendimiento: 57 % (α/β 1:5). R_f = 0,56 (DCM/MeOH 9:1). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,71 (br s, 5H, $H_{2Imi\beta}$); 10,62 (s, 1 H, $H_{2Imi\alpha}$); 7,91 (t, J = 1,8 Hz, 5H, $H_{5Imi\beta}$); 7,8 (t, J = 1,8 Hz, 1H, $H_{5Imi\alpha}$); 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H, $H_{1\alpha}$); 7,29 (t, J = 1,8 Hz, 5H, $H_{4Imi\beta}$); 7,27 (t, J = 1,8 Hz, 1H, debajo de la señal $CDCl_3$, $H_{4Imi\alpha}$); 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 5H, $H_{1\beta}$); 6,97 (s, 10H, H_{Ar}); 6,95 (s, 2H, H_{Ar}); 5,56 (dd, 5,55; J = 5,1 Hz, 2,4 Hz; 1H, $H_{2\alpha}$); (dd, J = 2,9 Hz, 1,2 Hz, 5H, $H_{4\beta}$), 5,49 (m, 1H, $H_{3\alpha}$); 5,41-5,34 (m, 10H, $H_{2,3\beta}$); 4,60 (m, 1H, $H_{5\alpha}$); 4,51 (t, J = 6,8 Hz, 5H, $H_{5\beta}$); 4,16 (m, 10H, $H_{6\beta}$); 4,01 (m, 2H, $H_{6\alpha}$); 2,30 (s, $CH_{3Ar\beta}$); 2,26 (s, $CH_{3Ar\alpha}$); 2,16 (2s, $CH_3CO\beta$); 2,06 (s, $CH_{3Ar\beta}$); 2,01 (2s, $CH_3CO\beta$); 1,98 (s, $CH_{3Ar\beta}$); 1,94 (s, $CH_3CO\beta$); otras señales de hidrógeno de $CH_{3Ar\alpha}$ y $CH_3CO\alpha$ no pueden individualizarse. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170,6 ($CO\alpha$); 170,4 ($CO\alpha$); 170,3 ($CO\beta$); 170,2 ($CO\beta$); 169,8 ($CO\alpha$); 169,7 ($CO\beta$); 169,2 ($CO\beta$); 168,5 ($CO\alpha$); 141,7 ($C_{Ar\beta}$); 141,4 ($C_{Ar\alpha}$); 137,7 ($C_{2Imi\beta}$); 137,6 ($C_{2Imi\alpha}$); 135,0 ($C_{Ar\alpha}$); 134,2 ($C_{Ar\beta}$); 133,7 ($C_{Ar\beta}$); 130,4 ($C_{Ar\alpha}$); 130,2 ($C_{Ar\beta}$); 130,1 ($CH_{Ar\beta}$); 129,9 ($CH_{Ar\beta}$); 129,2 ($CH_{Ar\alpha}$); 124,0 ($C_{5Imi\beta}$); 123,2 ($C_{5Imi\alpha}$); 120,9 ($C_{4Imi\alpha}$); 120,5 ($C_{4Imi\beta}$); 84,1 ($C_{1\beta}$); 79,4 ($C_{1\alpha}$); 74,3 ($C_{5\alpha}$); 74,1 ($C_{5\beta}$); 70,2 ($C_{2\beta}$); 68,7 ($C_{3\beta}$); 68,5 ($C_{2\alpha}$); 67,3 ($C_{3\alpha}$); 66,9 ($C_{4\beta}$); 64,6 ($C_{4\alpha}$); 60,9 ($C_{6\beta}$); 60,2 ($C_{6\alpha}$); 21,5-20,4 ($CH_3CO\alpha/\beta$, $CH_{3Ar\alpha/\beta}$); 17,7 ($CH_{3Ar\beta}$); 17,5 ($CH_{3Ar\alpha}$); 17,3 ($CH_{3Ar\alpha}$); 17,2 ($CH_{3Ar\beta}$). FT-IR (neat): 2959,1; 2917,3; 2847,8; 1749,1; 1540,8; 1491,7; 1442,7; 1365,1; 1214,0; 1066,9; 1013,8; 919,9; 801,4; 730,9. Anal. Elemental, Calc. para $C_{26}H_{33}BrN_2O_9$: C: 52,27; H: 5,57; N: 4,69; Enc.: C: 52,13; H: 5,08; N: 4,63.

1.4.4. Procedimiento general para la preparación de D-galactosilimidazol

En un balón de 25 mL, equipado con un agitador magnético, septum y atmosfera de nitrógeno, que contenía bromuro de glicosilo (1 mmol) disuelto en MeCN seco (8 mL), se añadió imidazol (4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y, luego, se concentró en vacío. Se procedió a su purificación por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt 1:4) para dar el D-galactosilimidazol deseado.

1.4.4.1. 1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)imidazol (4)

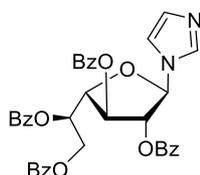
Preparado a partir de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosilo.



Espuma blanca. Rendimiento: 68 %. $R_f = 0,30$ (AcOEt). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H, $\text{H}_{2\text{Imi}}$); 7,12 (s, 1 H, $\text{H}_{4\text{Imi}}$); 7,09 (s, 1H, $\text{H}_{5\text{Imi}}$); 5,55-5,49 (m, 2H, $\text{H}_{2,4}$); 5,26 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, H_1); 5,17 (dd, $J = 10,3, 3,3$, 1H, H_3); 4,18-4,12 (m, 3H, $\text{H}_{5,6}$); 2,21; 2,04; 2,00; 1,88 (4s, 12H, CH_3CO). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170,5; 170,2; 170,0; 168,9 (CO); 136,8 ($\text{C}_{2\text{Imi}}$); 130,3 ($\text{C}_{5\text{Imi}}$); 117,1 ($\text{C}_{4\text{Imi}}$); 84,3 (C_1); 73,8 (C_5); 71,2 (C_3); 68,3 (C_2); 67,1 (C_4); 61,4 (C_6); 20,8 (x2); 20,6; 20,4 (CH_3CO). FT-IR (neat): 3117,4; 2962,1; 2921,2; 1744,4; 1495,1; 1425,6; 1368,4; 1229,5; 1057,9; 947,6; 923,0; 800,4; 735,1. Anal. Elemental, Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_9$: C: 51,26; H: 5,57; N: 7,03; Enc.: C: 51,19; H: 5,54; N: 7,06.

1.4.4.2. 1-(2,3,5,6-Tetra-O-benzoil-beta-D-galactofuranosil)imidazol (5)

Preparado a partir de bromuro de 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-beta-D-galactofuranosilo.



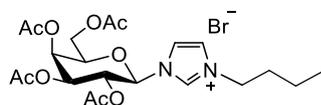
Espuma blanca. Rendimiento: 76 %. $R_f = 0,70$ (AcOEt). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,89-7,83 (m, 6H, $\text{H}_{2\text{Imi}}/\text{H}_{\text{Ar}}$); 7,55-7,43 (m, 4H, H_{Ar}); 7,40-7,19 (m, 10H, $\text{H}_{5\text{Imi}}/\text{H}_{\text{Ar}}$); 7,12 (s, 1H, $\text{H}_{4\text{Imi}}$); 6,13 (s, 1H, H_1); 6,01 (td, $J = 6,3$ Hz, 4,0 Hz, 1H, H_5); 5,83 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H, H_2); 5,73 (s, 1H, H_3); 4,86-4,78 (m, 2H, $\text{H}_{4,6\text{a}}$); 4,67 (dd, $J = 12,1$ Hz, 6,6 Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{b}}$). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166,2; 165,9; 165,6; 165,5 (CO); 135,8 ($\text{C}_{2\text{Imi}}$); 134,1; 134,0; 133,6; 133,4 (CH_{Ar}); 130,5 ($\text{C}_{4\text{Imi}}$); 130,1; 130,0; 129,9; 129,8 (CH_{Ar}); 129,4; 129,3 (C_{Ar}); 128,8; 128,7; 128,6; 128,5 (CH_{Ar}); 128,4; 128,2 (C_{Ar}); 116,8 ($\text{C}_{5\text{Imi}}$); 91,3 (C_1); 84,6 (C_4); 82,7 (C_2); 78,1 (C_3); 70,7 (C_5); 63,4 (C_6). FT-IR (neat): 2953,9; 2921,2; 2839,5; 1719,9; 1450,2; 1311,2; 1258,1; 1311,2; 1258,1; 1176,4; 1102,8; 1090,6; 1070,2; 1017,0; 702,4. Anal. Elemental, Calc. para $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9$: C: 68,72; H: 4,68; N: 4,33; Enc.: C: 68,61; H: 4,72; N: 4,36.

1.4.5. Síntesis de sales de imidazolio a partir de beta-D-galactosilimidazol

En un balón de 25 mL, equipado con nitrógeno y un agitador magnético cargado con beta-D-galactosilimidazol (1 mmol) y MeCN anhidro (11 mL), se añadió bromuro de butilo (4 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 24 h y, luego, se concentró en vacío. Se procedió a su purificación por cromatografía con sílica gel (DCM/MeOH 9:1) para dar la sal de imidazolio deseada.

1.4.5.1. Bromuro de 1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-galactopiranosil)imidazolio (3b)

Preparado a partir de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-galactopiranosil)imidazol.

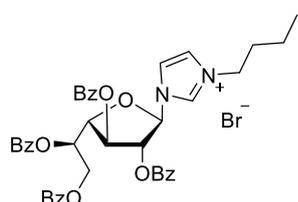


Espuma blanca. Rendimiento: 62 %. $R_f = 0,50$ (DCM/MeOH 9:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,57 (br, 1H, $\text{H}_{2\text{Imi}}$); 7,71 (s, 1H, $\text{H}_{4\text{Imi}}$); 7,56 (s, 1H, $\text{H}_{5\text{Imi}}$); 6,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H_1); 5,46 (d, $J =$

1,6 Hz, 1H, H4); 5,33-5,23 (m, 2H, H2,3); 4,44 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H, H5); 4,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, NCH₂); 4,08 (qd, $J = 11,5$ Hz, 6,3 Hz, 2H, H6); 2,12, 1,96 (x2), 1,89 (4s, 12H, CH₃CO); 1,83 (m, 2H, NCH₂CH₂); 1,27 (qd, $J = 7,9$ Hz, 4,0 Hz, 2H, CH₂CH₃); 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170,3; 169,9; 169,8; 169,4 (CO); 136,8 (C₂lmi); 123,1 (C₄lmi); 119,6 (C₅lmi); 84,2 (C1); 74,0 (C5); 70,2 (C3); 68,3 (C2); 66,9 (C4); 61,0 (C6); 50,2 (NCH₂); 32,0 (NCH₂CH₂); 20,7; 20,6 (x2); 20,4 (CH₃CO); 19,2 (CH₂CH₃); 13,4 (CH₃). FT-IR (neat): 3374,8; 2962,2; 2925,4; 2851,9; 1749,1; 1553,0; 1463,1; 1438,6; 1369,2; 1214,0; 1160,9; 1062,8; 1017,9; 919,9; 797,3. Anal. Elemental, Calc. para C₂₁H₃₁BrN₂O₉: C: 47,11; H: 5,84; N: 5,23; Enc.: C: 46,98; H: 6,01; N: 5,24.

1.4.5.2. Bromuro de 1-butil-3-(2,3,5,6-tetra-O-benzoil- β -D-galactofuranosil)imidazolio (6)

Preparado a partir de 1-(2,3,5,6-tetra-O-benzoil- β -D-galactofuranosil)imidazol.

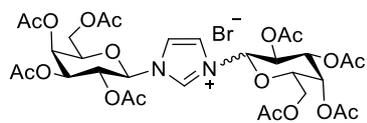


Espuma blanca. Rendimiento: 70 %. $R_f = 0,76$ (DCM/MeOH 9:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,98 (s, 1H, H₂lmi); 8,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H_{Ar}); 8,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,80-7,75 (m, 4 H, H_{4,5}lmi/H_{Ar}); 7,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H_{Ar}); 7,52-7,41 (m, 6H, H_{Ar}); 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, H_{Ar}); 7,21 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H_{Ar}); 6,56 (s, 1H, H1); 6,12 (dt, $J = 7,7$ Hz, 3,8 Hz, 1H, H5); 5,90 (br s, 1H, H3); 5,72 (s, 1H, H2); 5,65 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H, H4); 5,02 (dd, $J = 12,2$ Hz, 3,7 Hz, 1H, H6a); 4,82 (dd, $J = 12,1$ Hz, 7,6 Hz, 1H, H6b); 4,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, NCH₂); 1,89 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H, NCH₂CH₂); 1,35 (m, 2H, CH₂CH₃); 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166,3; 166,2; 166,0; 165,5 (CO); 136,8 (C₂lmi); 134,1 (x2); 133,6; 133,3; 130,2 (x2); 130,1; 129,8 (CH_{Ar}); 129,4; 128,9 (C_{Ar}); 128,8; 128,7; 128,6; 128,5 (CH_{Ar}); 128,1; 127,5 (C_{Ar}); 123,5 (C₄lmi); 119,2 (C₅lmi); 93,2 (C1); 86,0 (C4); 83,5 (C2); 77,9 (C3); 70,9 (C5); 63,7 (C6); 50,3 (NCH₂); 32,3 (NCH₂CH₂); 19,5 (CH₂CH₃); 13,6 (CH₃). FT-IR (neat): 2958,1; 2921,4; 2843,8; 1720,5; 1446,8; 1316,1; 1254,8; 1181,3; 1099,6; 1066,9; 1022,0; 707,5. Anal. Elemental, Calc. para C₄₁H₃₉BrN₂O₉: C: 62,84; H: 5,02; N: 3,57; Enc.: C: 62,76; H: 5,06; N: 3,49.

1.4.6. Procedimiento para la síntesis de una sal con dos unidades glicosídicas

En un balón de 25 mL, equipado con un agitador magnético y atmosfera de nitrógeno, que contenía bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosilo (1 mmol) disuelto en MeCN seco (5 mL), se añadió imidazol (1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y luego se concentró en vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (5 mL). La sal se purificó por cromatografía de sílica gel (DCM/MeOH 9:1).

1.4.6.1. Bromuro de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α/β-D-galactopiranosil)imidazolio (3d)⁷⁷



Espuma blanca. Rendimiento: 50 % ($\beta,\beta/\alpha,\beta$ 5:1). $R_f = 0,54$ (DCM/MeOH 9:1). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,92 (s, 1H, $\text{H}_{2\text{Imi-}\alpha,\beta}$); 10,84 (s, 5H, $\text{H}_{2\text{Imi-}\beta,\beta}$); 7,64 (d, $J = 1,3$ Hz, 11H, $\text{H}_{4,5\text{Imi-}\beta,\beta}$, $\text{H}_{4\text{Imi-}\alpha,\beta}$); 7,59 (s, 1H, $\text{H}_{5\text{Imi-}\alpha,\beta}$); 7,07 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\alpha-\alpha,\beta}$); 6,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 10H, $\text{H}_{1\beta-\beta,\beta}$); 6,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\beta-\alpha,\beta}$); 5,55-5,53 (m, 1H, $\text{H}_{2-\alpha,\beta}$); 5,50 (dd, $J = 3,2$ Hz, 1,2 Hz, 10H, $\text{H}_{4-\beta,\beta}$); 5,43-5,29 (m, $\text{H}_{4,3,2-\alpha,\beta/3,2-\beta,\beta}$); 4,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 10H, $\text{H}_{5-\beta,\beta}$); 4,54-4,05 (m, $\text{H}_{5,6-\alpha,\beta/6-\beta,\beta}$); 2,20 (s, $\text{CH}_3\text{CO-}\alpha,\beta$); 2,16 (s, $\text{CH}_3\text{CO-}\beta,\beta$); 2,14 (s, $\text{CH}_3\text{CO-}\alpha,\beta$); 2,11 (s, $\text{CH}_3\text{CO-}\alpha,\beta$); 2,06 (s, $\text{CH}_3\text{CO-}\alpha,\beta$); 2,03 (s, $\text{CH}_3\text{CO-}\beta,\beta$); 2,01 (s, $\text{CH}_3\text{CO-}\alpha,\beta$); 2,00 (x2, s, $\text{CH}_3\text{CO-}\alpha,\beta$); 1,99 (s, $\text{CH}_3\text{CO-}\beta,\beta$); 1,93 (s, $\text{CH}_3\text{CO-}\beta,\beta$). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173,5; 170,7; 170,6 (CO- α,β); 170,4; 170,1; 170,0 (CO- β,β); 169,8 (x2); 169,6 (CO- α,β); 169,5 (CO- β,β); 169,4, 168,9 (CO- α,β); 137,7 ($\text{C}_{2\text{Imi-}\beta,\beta}$); 136,9 ($\text{C}_{2\text{Imi-}\alpha,\beta}$); 121,2 ($\text{C}_{4\text{Imi-}\alpha,\beta}$); 120,1 ($\text{C}_{4,5\text{Imi-}\beta,\beta}$); 119,1 ($\text{C}_{5\text{Imi-}\alpha,\beta}$); 84,7 ($\text{C}_{1\beta-\alpha,\beta}$); 84,6 ($\text{C}_{1\beta-\beta,\beta}$); 80,2 ($\text{C}_{1\alpha-\alpha,\beta}$); 74,2 ($\text{C}_{5-\beta,\beta}$); 73,6 ($\text{C}_{5-\alpha,\beta}$); 70,2 ($\text{C}_{3-\beta,\beta}$); 70,2 ($\text{C}_{3-\alpha,\beta}$); 68,3 ($\text{C}_{2-\alpha,\beta}$); 68,2 ($\text{C}_{2-\beta,\beta}$); 68,0 ($\text{C}_{2-\alpha,\beta}$); 67,0 ($\text{C}_{4-\beta,\beta}$); 64,9 ($\text{C}_{4-\alpha,\beta}$); 61,1 ($\text{C}_{6-\alpha,\beta}$); 61,0 ($\text{C}_{6-\beta,\beta}$); 60,0 ($\text{C}_{6-\alpha,\beta}$); 21,3-20,5 (CH_3CO). FT-IR (neat): 2970,4; 2925,4; 1753,2; 1548,9; 1430,4; 1369,2; 1214,0; 1062,8; 944,4; 915,8. Anal. Elemental, Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{BrN}_2\text{O}_{18}$: C: 45,99; H: 5,10; N: 3,46; Enc.: C: 45,91; H: 5,14; N: 3,39.

1.5. Conclusiones

En este capítulo se logró la optimización de la síntesis y purificación en escala de gramo de los precursores acetilados y benzoilados derivados de D-galactosa. Los derivados piranósicos acetilados se obtuvieron con rendimientos excelentes (93 %), mientras que el derivado furanósico benzoilado se obtuvieron con rendimientos aceptables (25 %) teniendo en cuenta la dificultad que representa contar con este tipo de azúcares. Asimismo, se establecieron protocolos para la síntesis de los bromuros de glicosilo, **1** y **2**, con porcentajes de conversión casi cuantitativos y con alta pureza espectroscópica. Si bien, no pudieron sintetizarse en escala de gramo debido a su baja estabilidad, contar con protocolos optimizados facilita su obtención.

Se logró la síntesis de tres sales de imidazolio derivadas de D-galactopiranososa (**3a-c**), una sal conteniendo dos unidades galactosídicas (**3d**) y una sal derivada de D-galactofuranosa (**6**) empleando diferentes rutas sintéticas, en función de la existencia de derivados

⁷⁷ NOTA: las señales de las dos unidades de azúcar del anómero α,β se estimaron en función de la interpretación de las señales del anómero β,β y utilizando COSY y HSQC.

imidazólicos comerciales o presintetizados, con muy buenos rendimientos y elevada estereoselectividad. Las sales **3a** y **3b**, se obtuvieron como anómeros β puros, con 60 y 57 % de rendimiento aislado, respectivamente. Por otra parte, las sales **3c** y **3d** fueron obtenidas como mezclas de anómeros, siendo el anómero β el predominante. La sal **3c** se obtuvo como una mezcla α/β 1:6, con un rendimiento aislado del 57 %. Por su parte, **3d** resultó una mezcla de anómero $\beta, \beta/\alpha, \beta$, en una relación 5:1, con un rendimiento aislado del 50 %. Finalmente, la sal **6**, se obtuvo como anómero β , en un rendimiento aislado del 70 %.

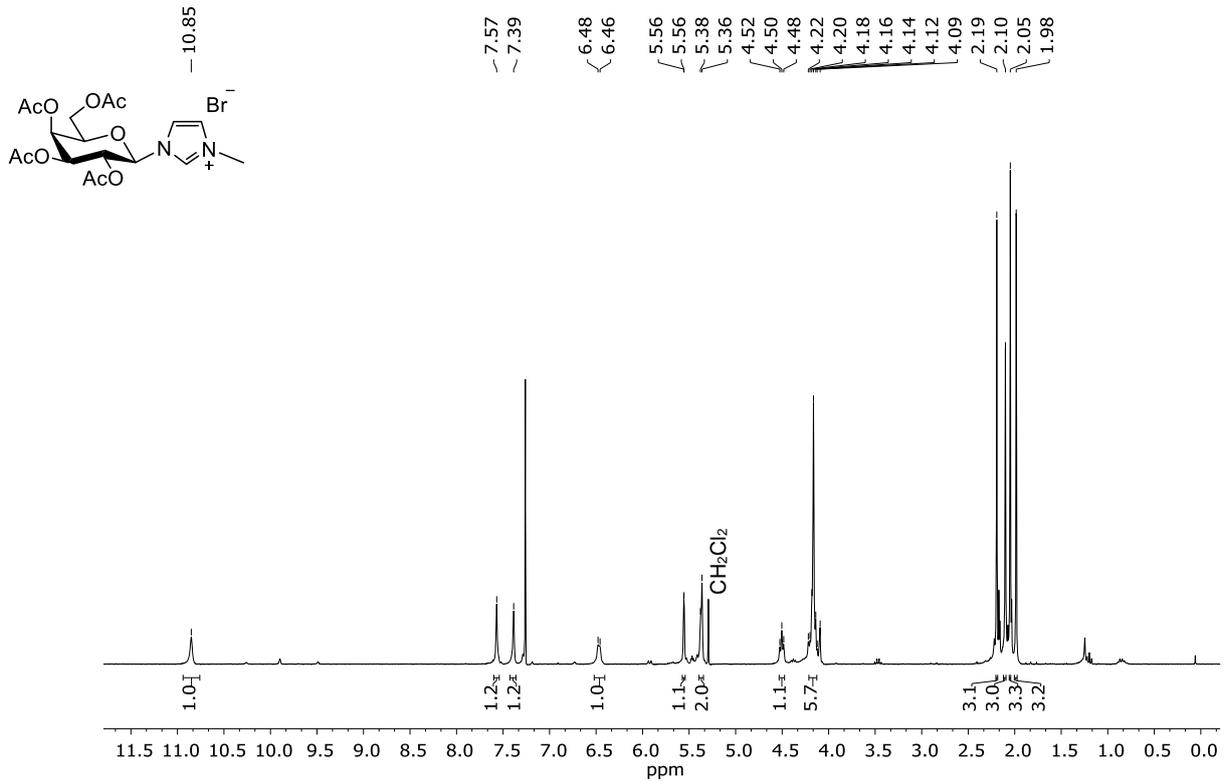
El desarrollo de una ruta sintética para la obtención de β -D-galactosilimidazoles permite acceder a una variedad de sales imidazólicas a partir de bromuros alquílicos, bencílicos o alílicos comerciales y con un costo menor que los derivados imidazólicos comerciales.

Anexo I

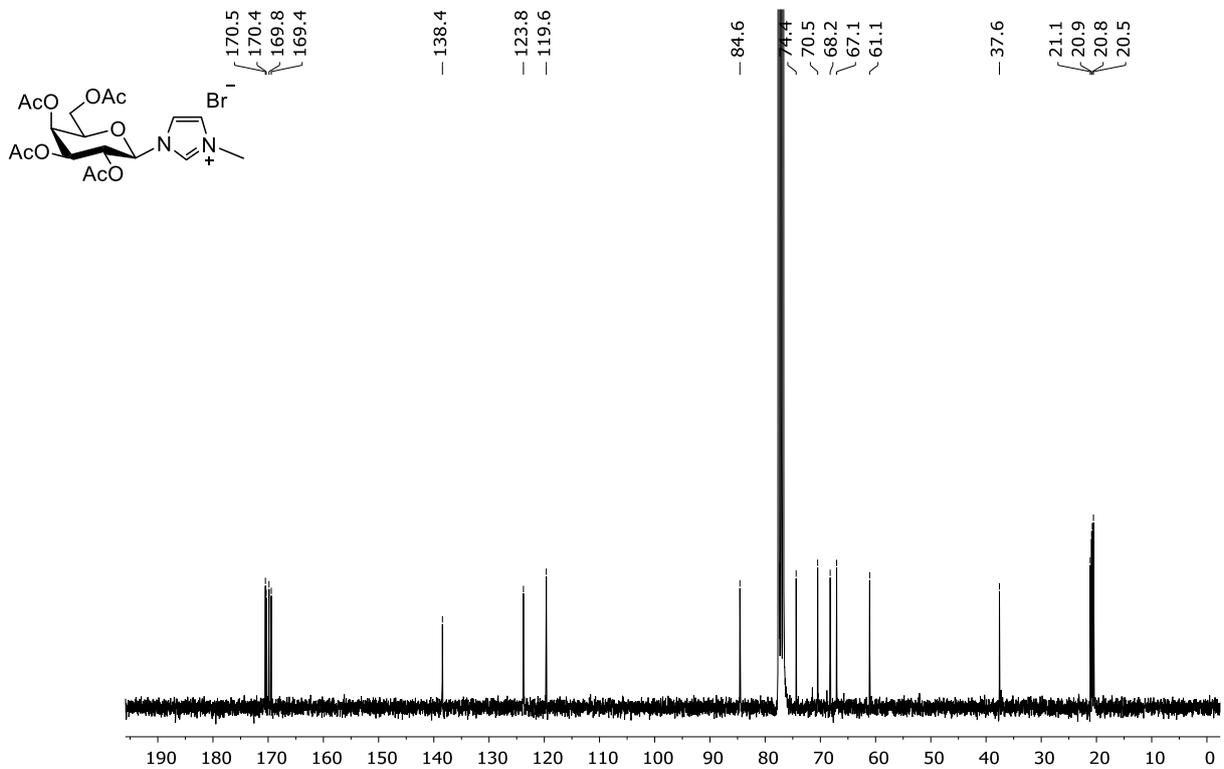
Tabla de contenidos

^1H y ^{13}C RMN de 3a	32
FT-IR de 3a	33
^1H y ^{13}C RMN de 3b	34
FT-IR de 3b	35
^1H RMN de 3c - anómero β y α	36
COSY y ^{13}C RMN de 3c - mezcla de anómeros α/β	37
^{13}C RMN de 3c - anómero β y FT-IR de 3c	38
^1H RMN de 3d - anómeros β,β y α,β	39
HSQC y COSY de 3d - anómero α/β	40
^{13}C RMN de 3d - mezcla de anómeros $\alpha,\beta/\beta,\beta$ y FT-IR de 3d	41
^1H y ^{13}C RMN de 4	42
FT-IR de 4	43
^1H y ^{13}C RMN de 5	44
HSQC y FT-IR de 5	45
^1H y ^{13}C RMN de 6	46
HSQC y FT-IR de 6	47

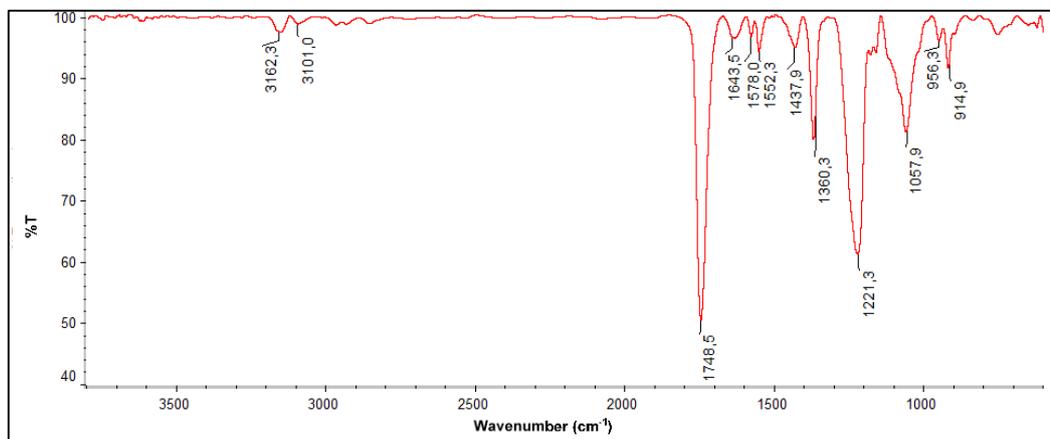
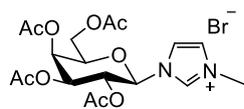
Bromuro de 1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil) imidazolio (3a, ¹H RMN, CDCl₃)



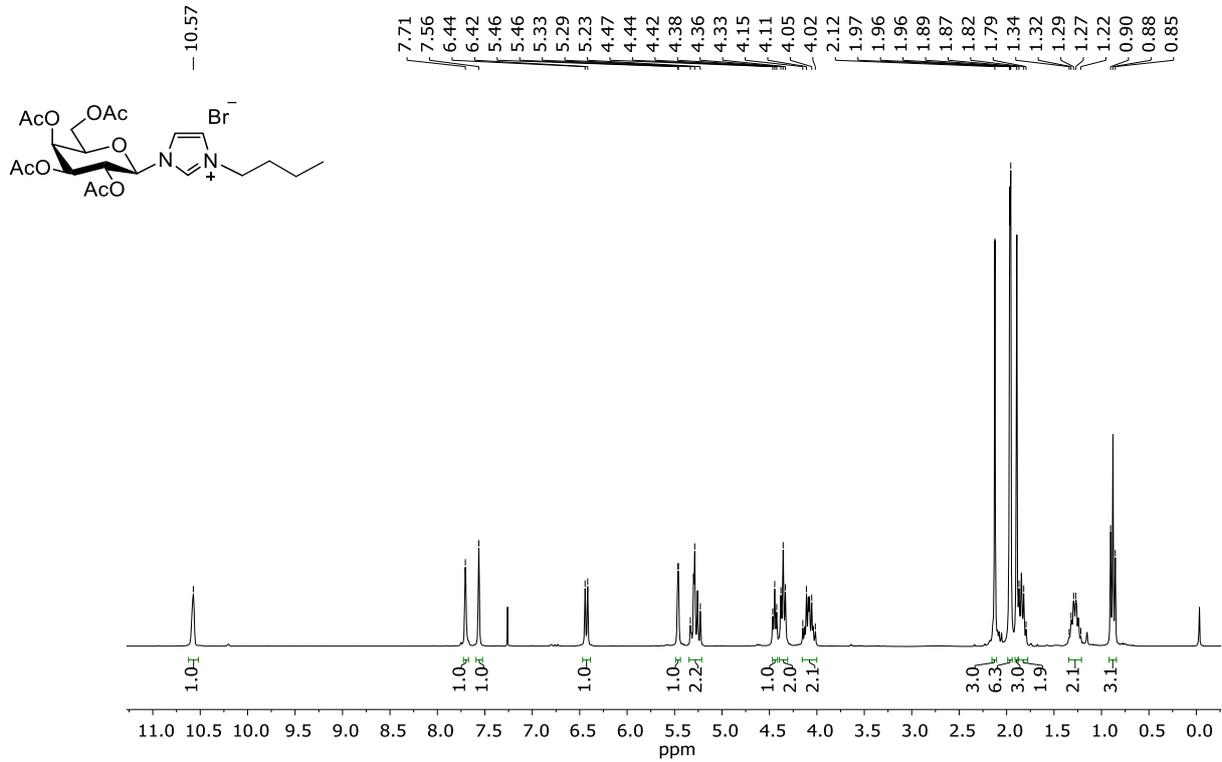
Bromuro de 1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil) imidazolio (3a, ¹³C RMN, CDCl₃)



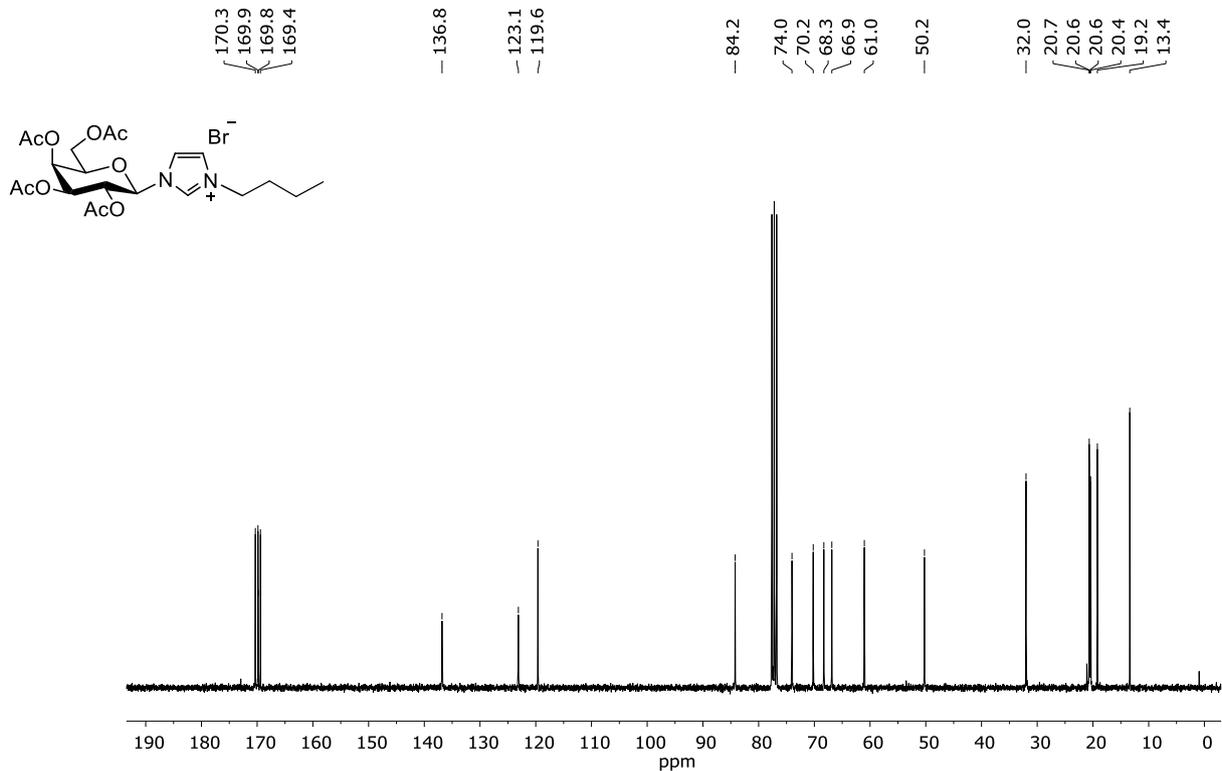
Bromuro de 1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil) imidazolio (3a, FT-IR, neat)



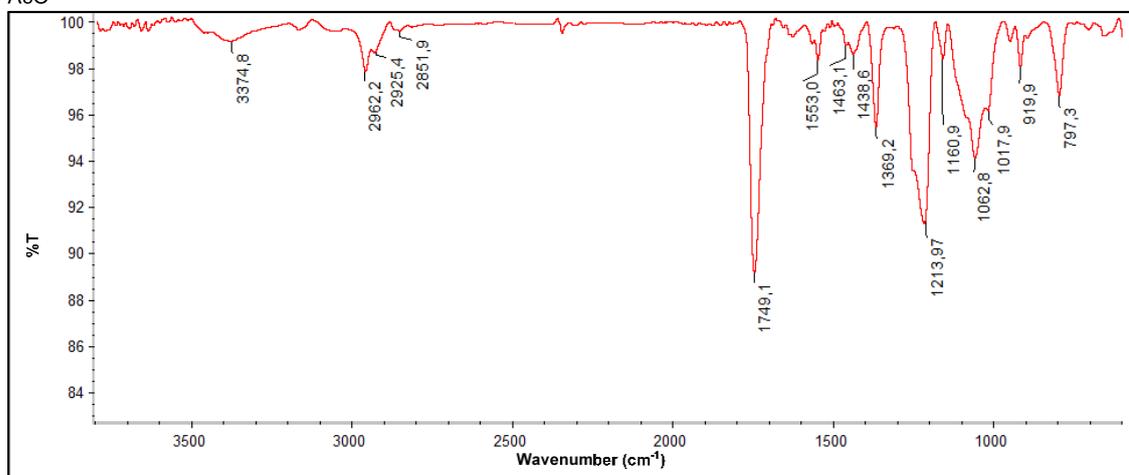
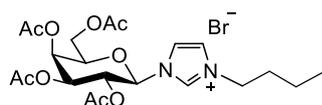
Bromuro de 1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil) imidazolio (3b, ¹H RMN, CDCl₃)



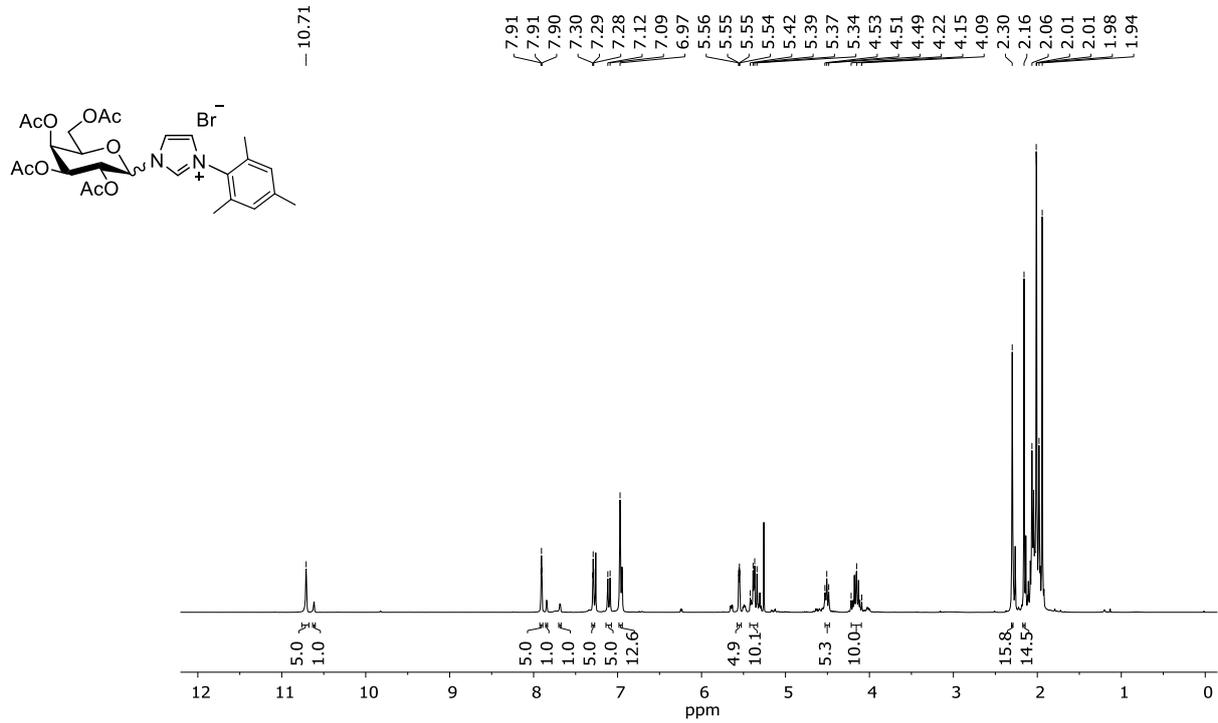
Bromuro de 1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil) imidazolio (3b, ¹³C RMN, CDCl₃)



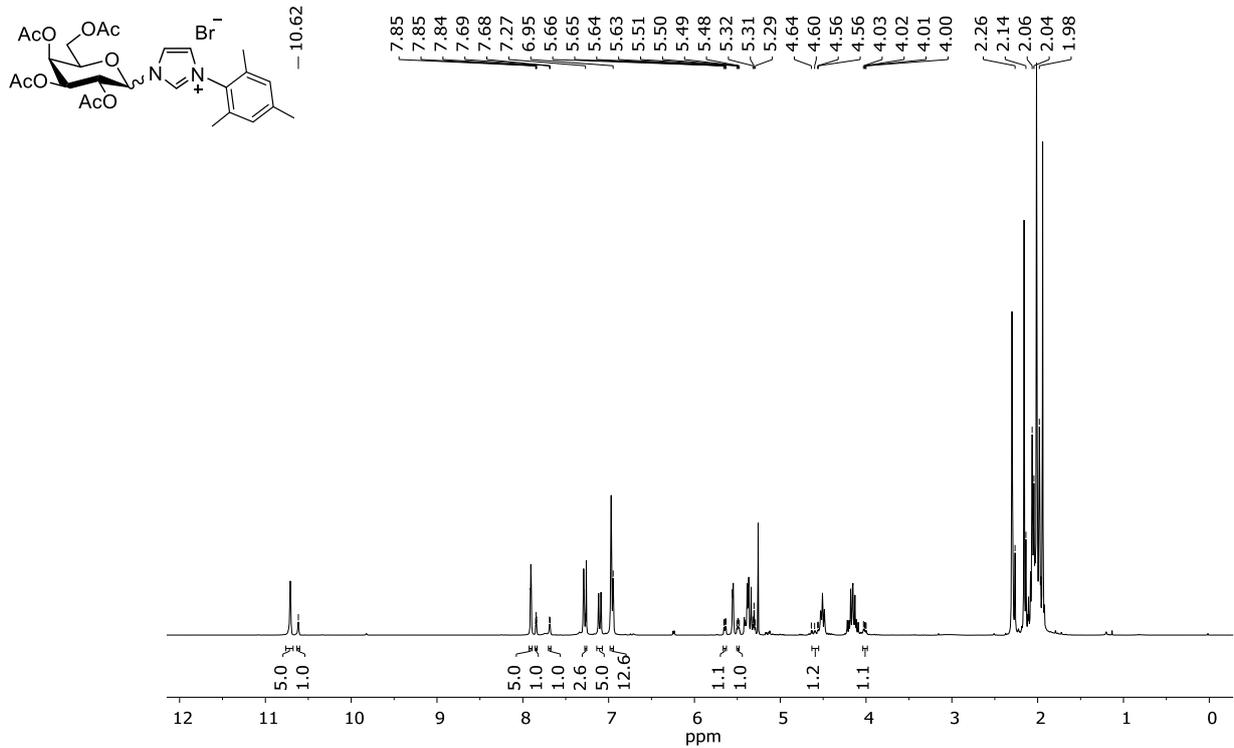
Bromuro de 1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil) imidazolio (3b, FT-IR, neat)



Bromuro de 1-mesitol-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil) imidazolío (3c, ^1H RMN, CDCl_3) (Se indican las señales del anómero β)

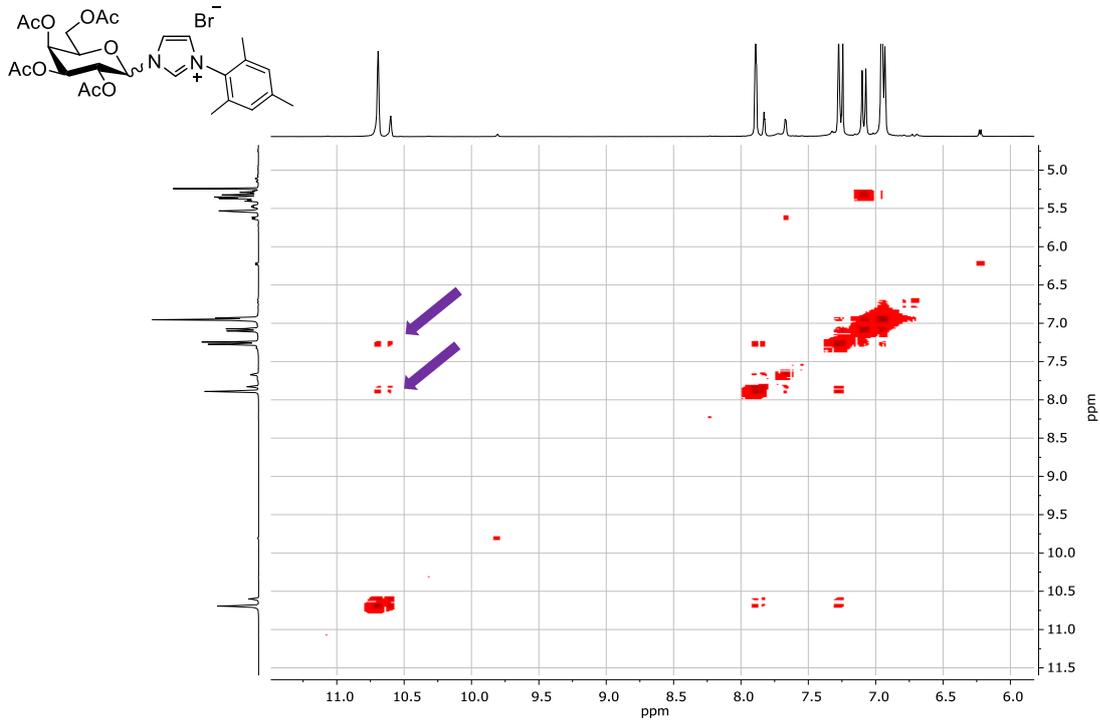


Bromuro de 1-mesitol-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil) imidazolío (3c, ^1H RMN, CDCl_3) (Se indican las señales del anómero α)

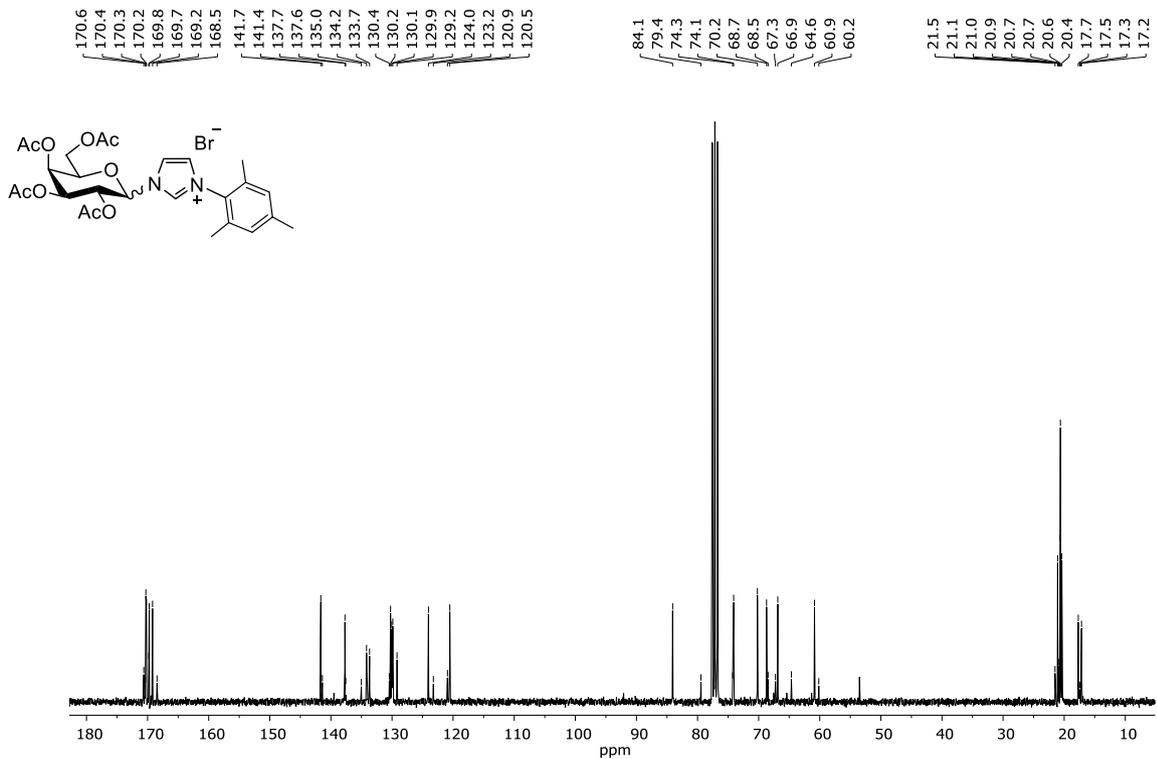


Bromuro de 1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil) imidazolio (3c, COSY, CDCl_3)

Se indica la señal de ^1H del anómero α debajo de CDCl_3

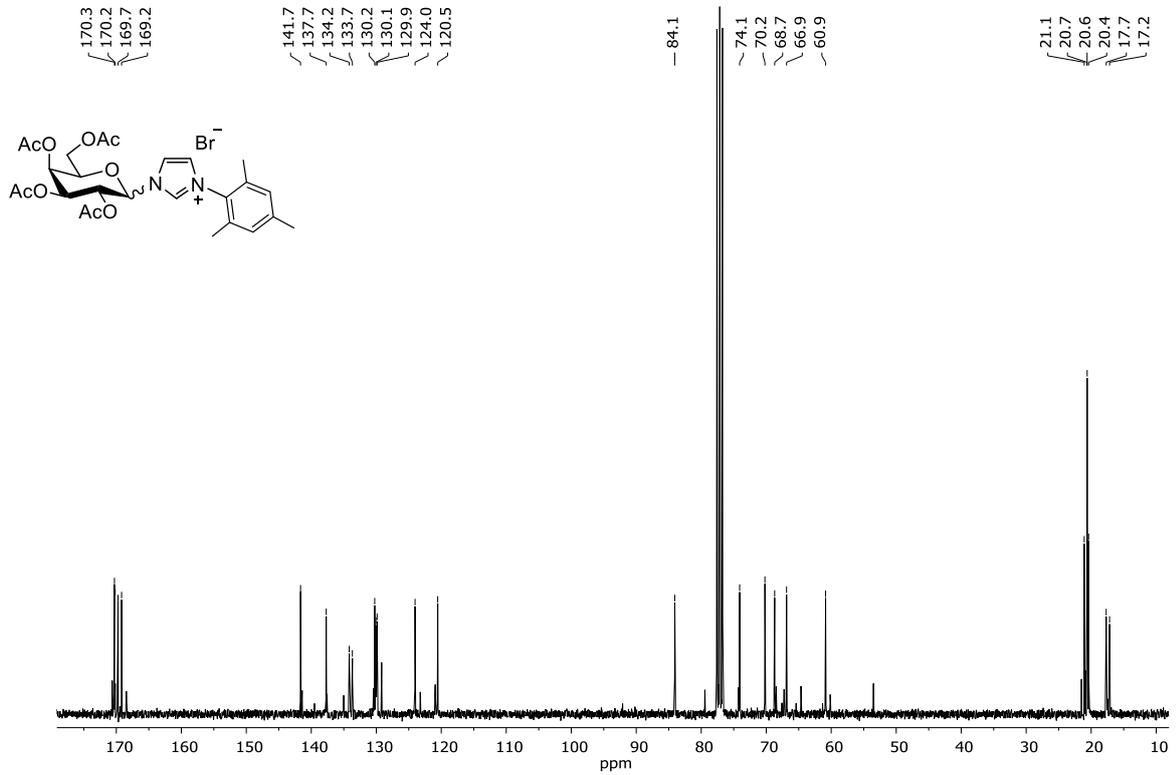


Bromuro de 1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil) imidazolio (3c, ^{13}C RMN, CDCl_3)

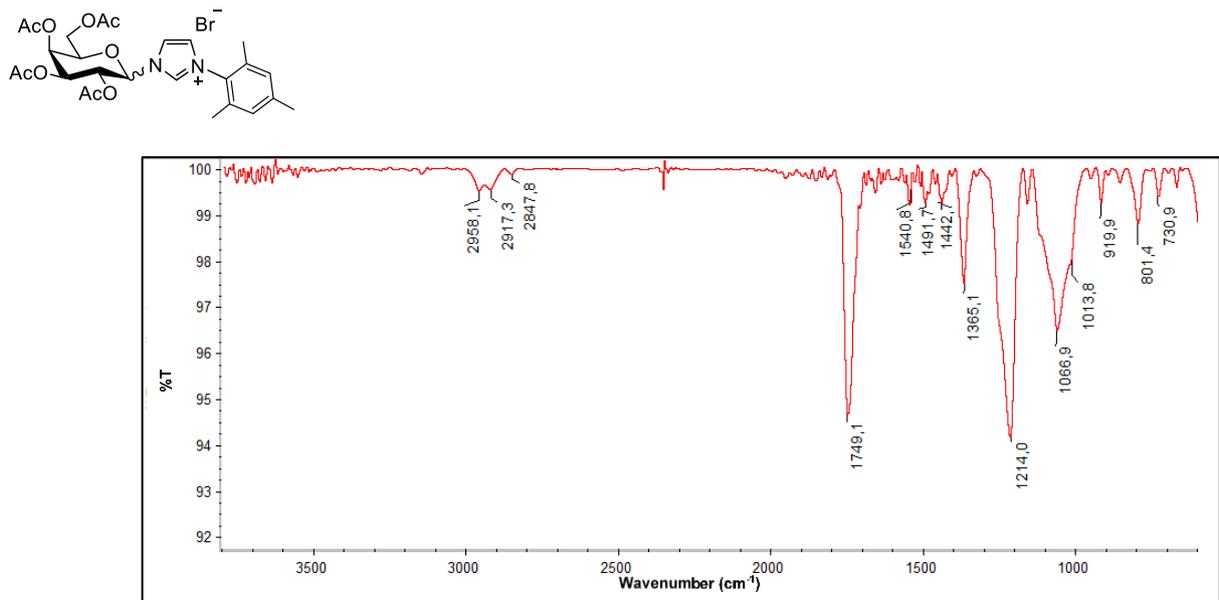


Bromuro de 1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil) imidazolio (3c, ^{13}C RMN, CDCl_3)

Sólo se indican las señales del anómero β

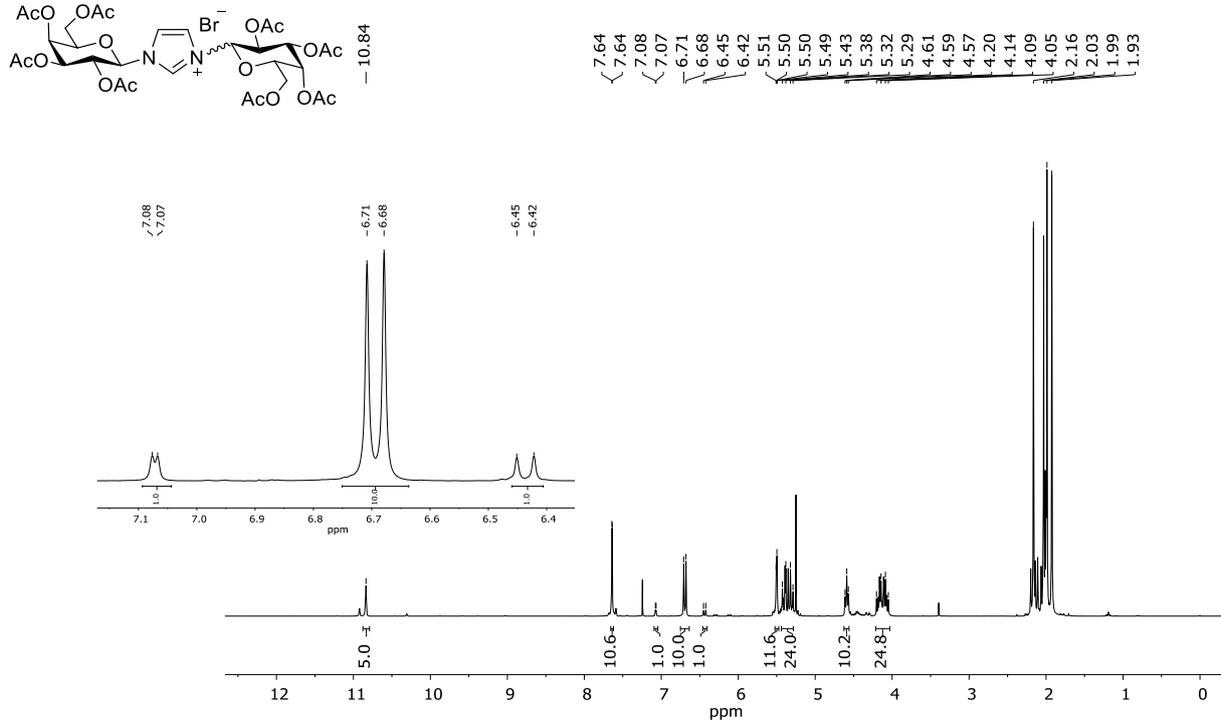


Bromuro de 1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil) imidazolio (3c, FT-IR, neat)



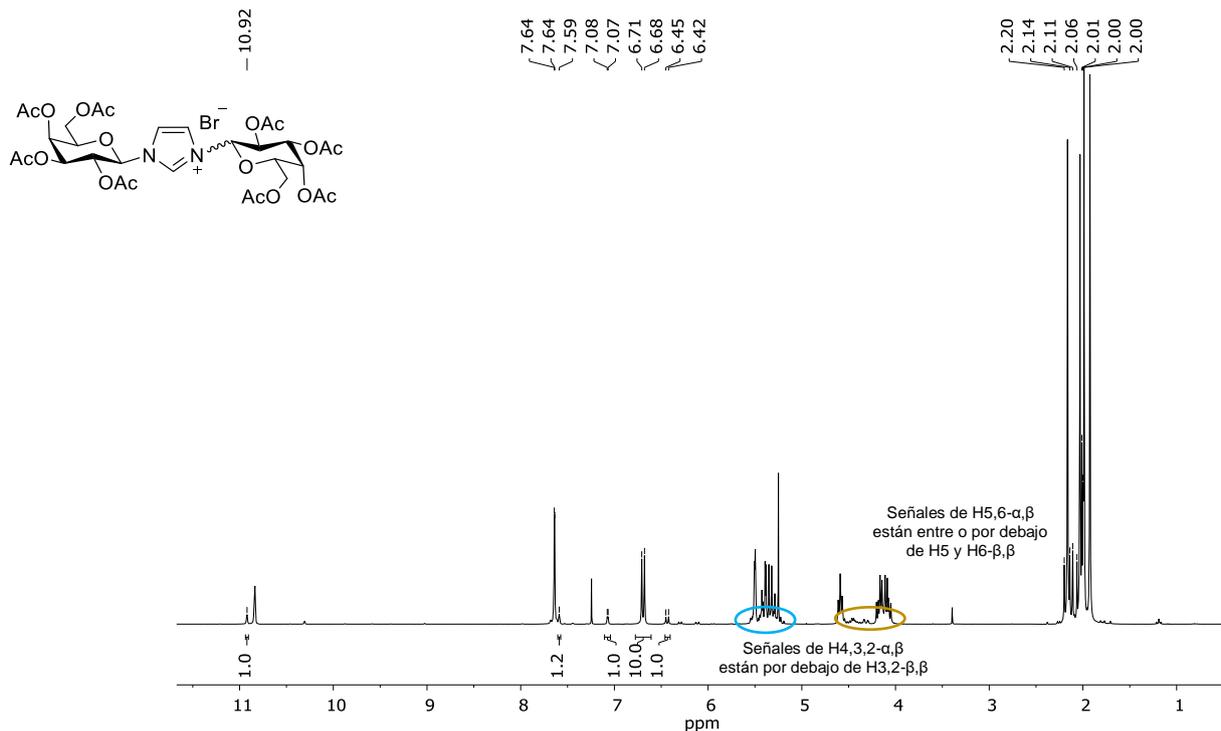
Bromuro de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α/β-D-galactopiranosil) imidazolio (3d, ¹H RMN, CDCl₃)

Se indican las señales ¹H y las integrales aproximadas del anómero β,β y las señales anoméricas del anómero α,β.



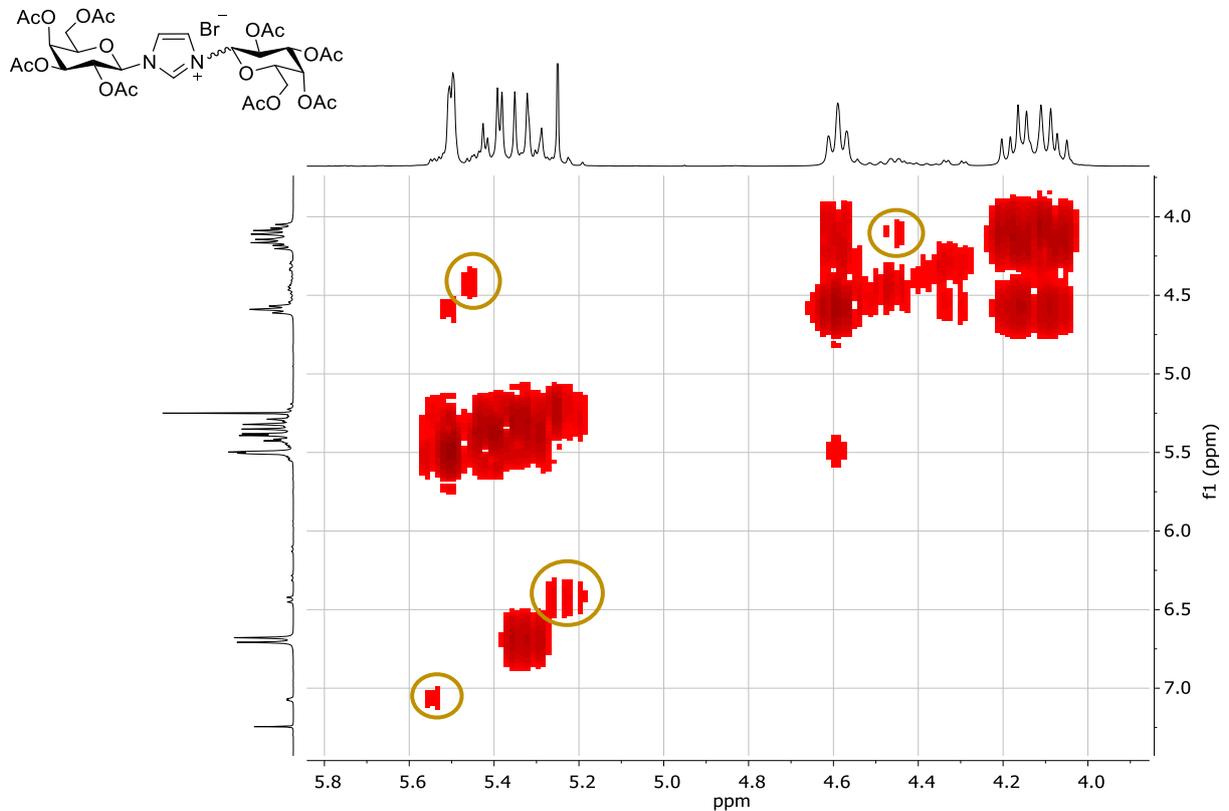
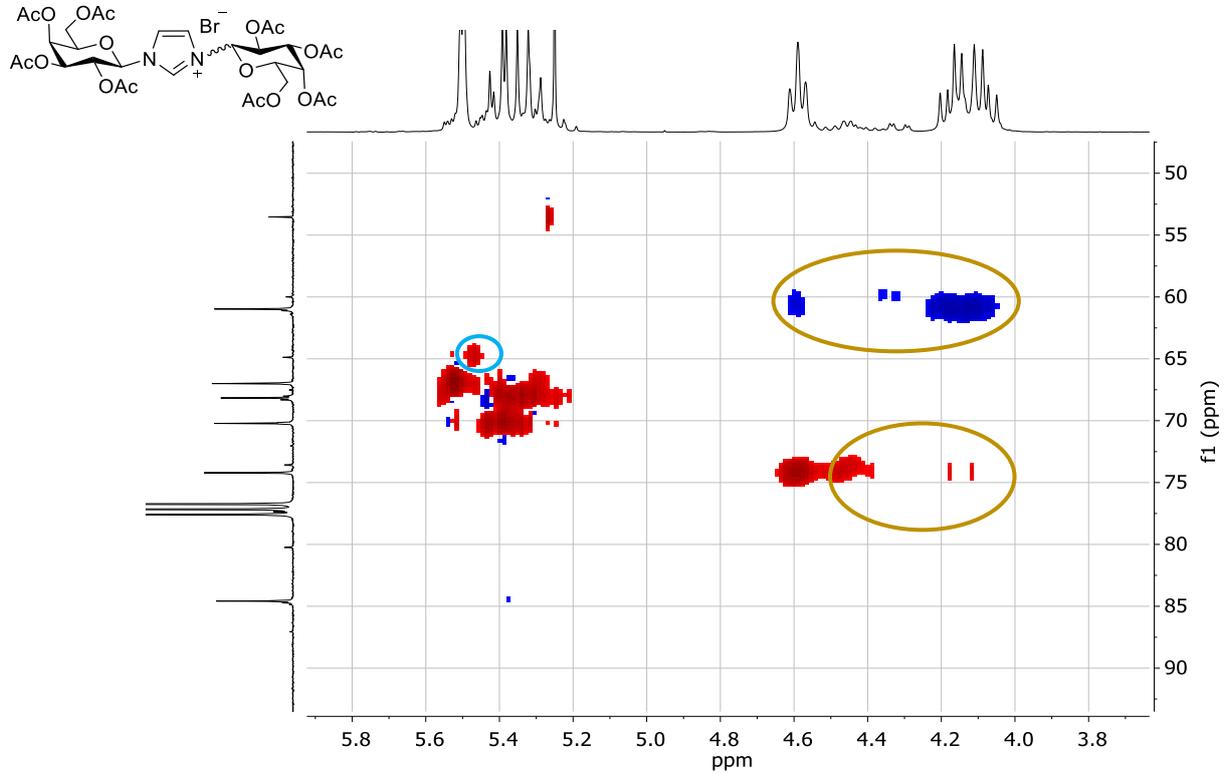
Bromuro de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α/β-D-galactopiranosil) imidazolio (3d, ¹H RMN, CDCl₃)

Se indican señales de ¹H inequívocas del anómero α,β y señales anoméricas del anómero β,β.

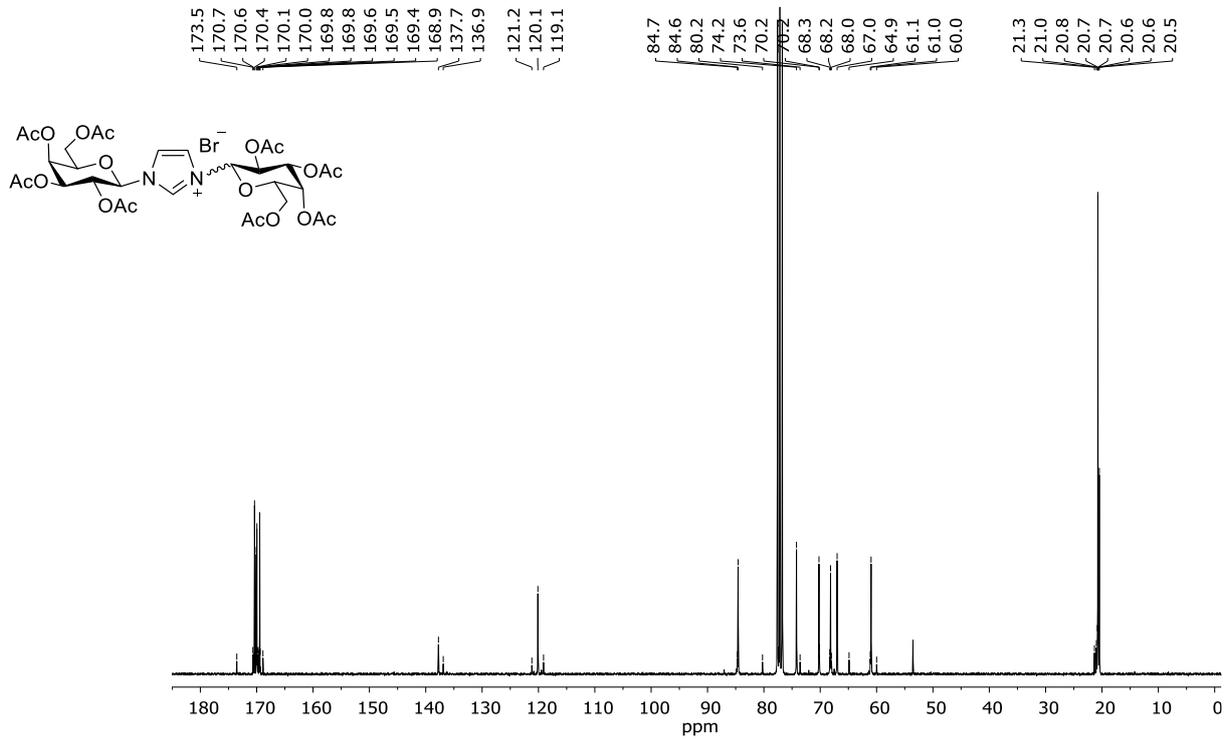


Bromuro de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α/β-D-galactopiranosil) imidazolio (3d, HSQC y COSY, CDCl₃)

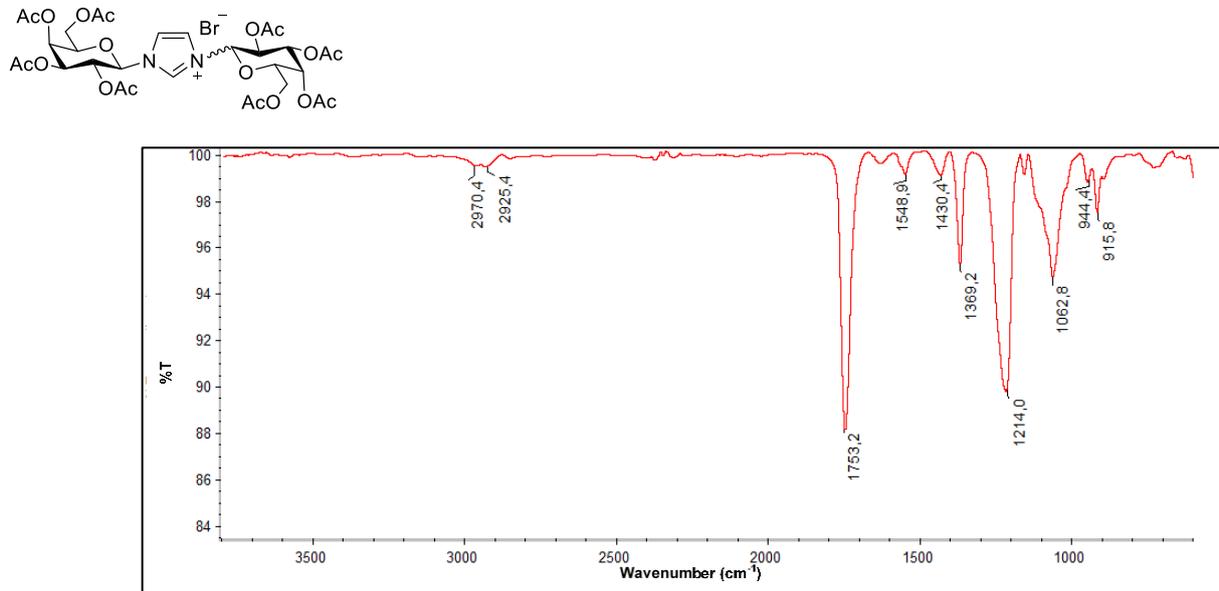
Las señales de ¹H de H2, 3, 4, 5 y 6 del anómero α,β se determinaron en comparación con el anómero β,β usando HSQC y COSY.



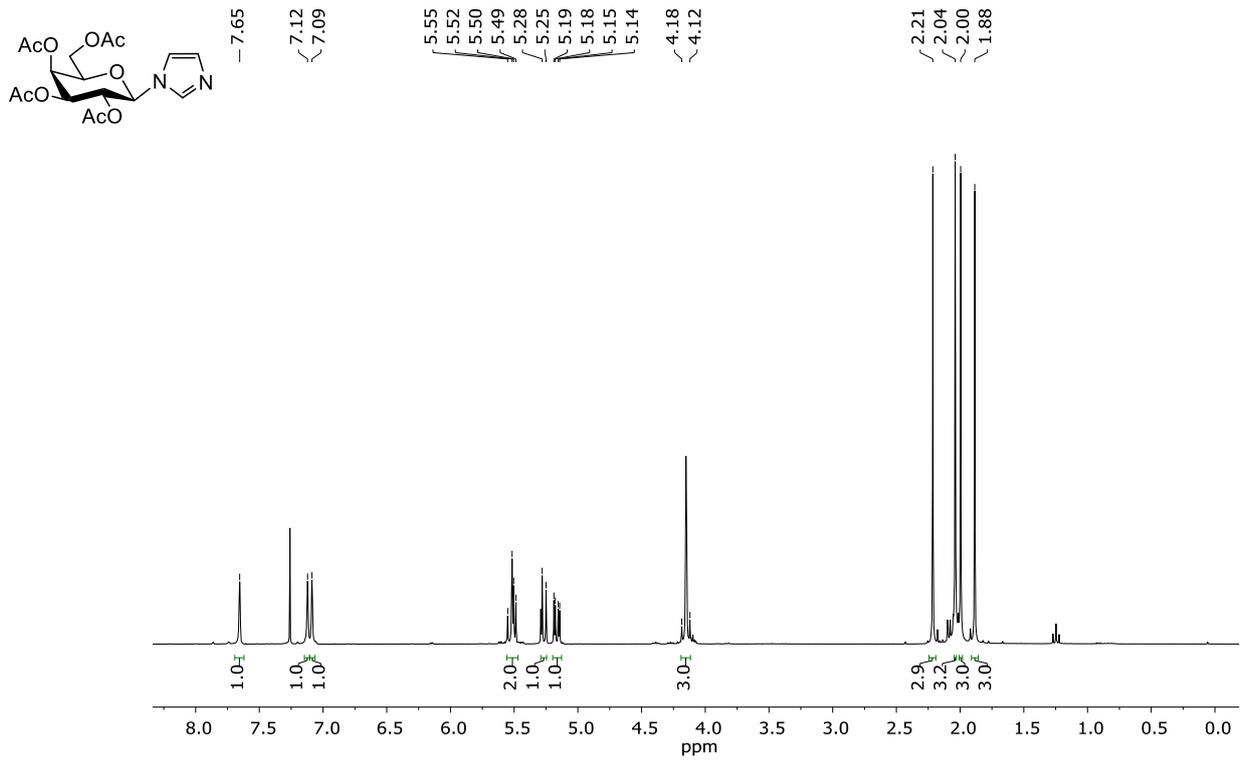
Bromuro de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α/β-D-galactopiranosil)imidazolio (3d, ¹³C RMN, CDCl₃)



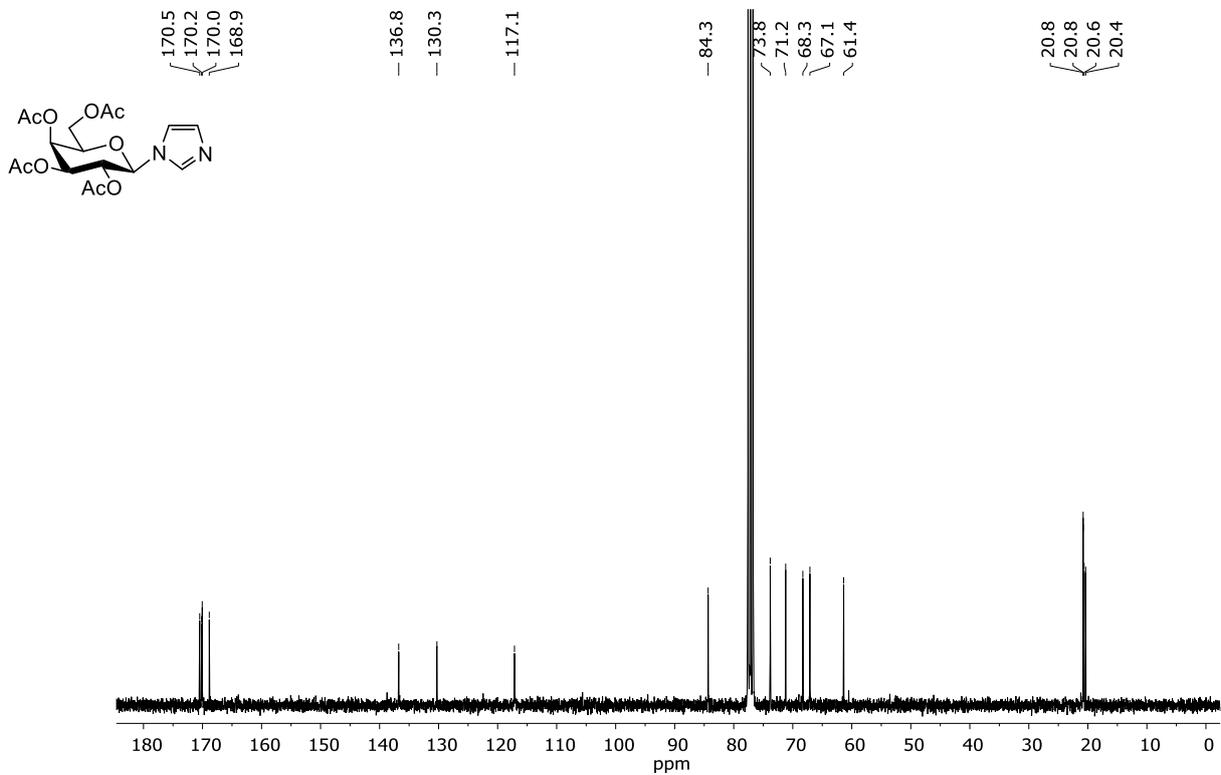
Bromuro de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α/β-D-galactopiranosil)imidazolio (3d, FT-IR, neat)



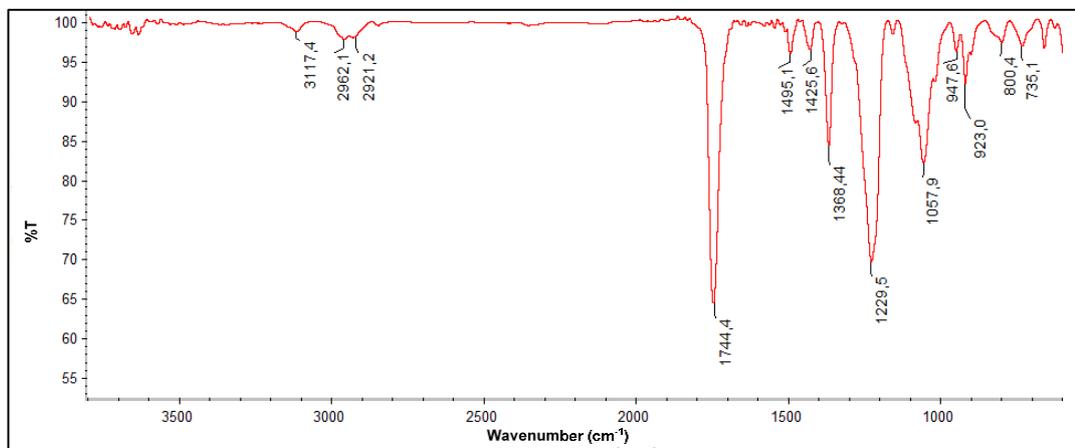
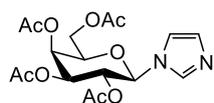
1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol (4, ¹H RMN, CDCl₃)



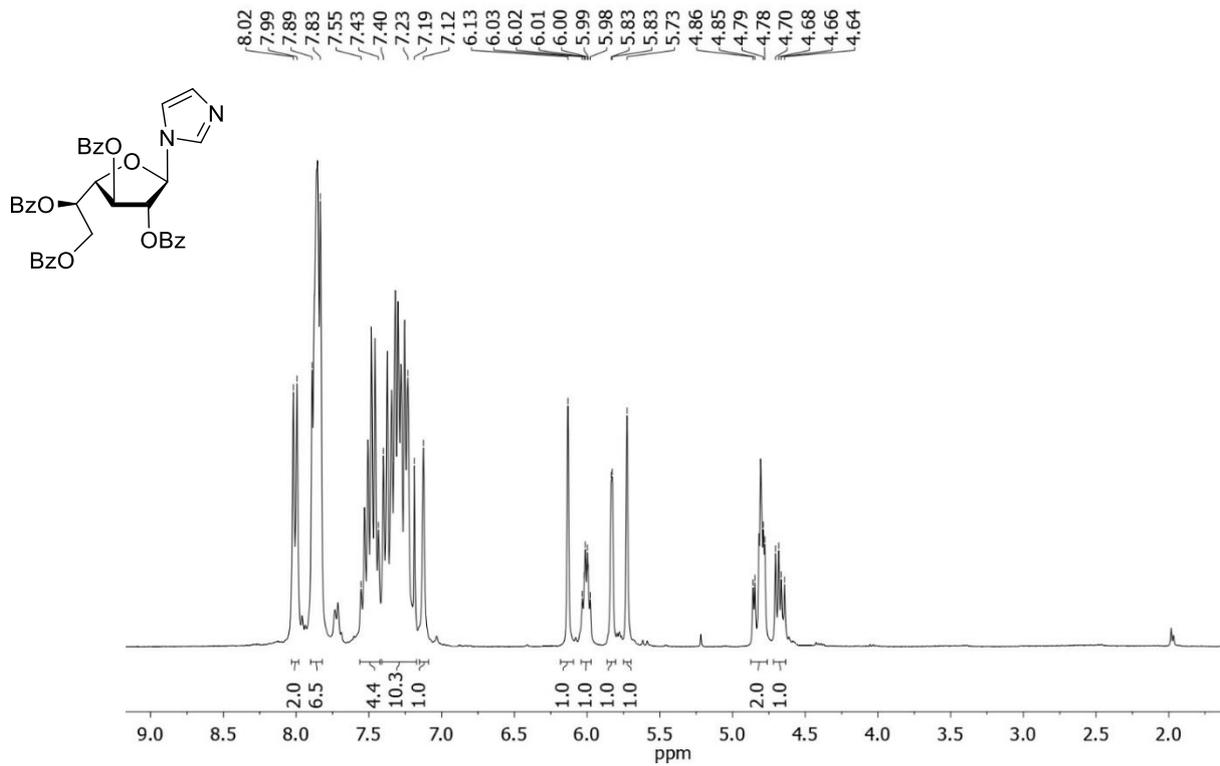
1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol (4, ¹³C RMN, CDCl₃)



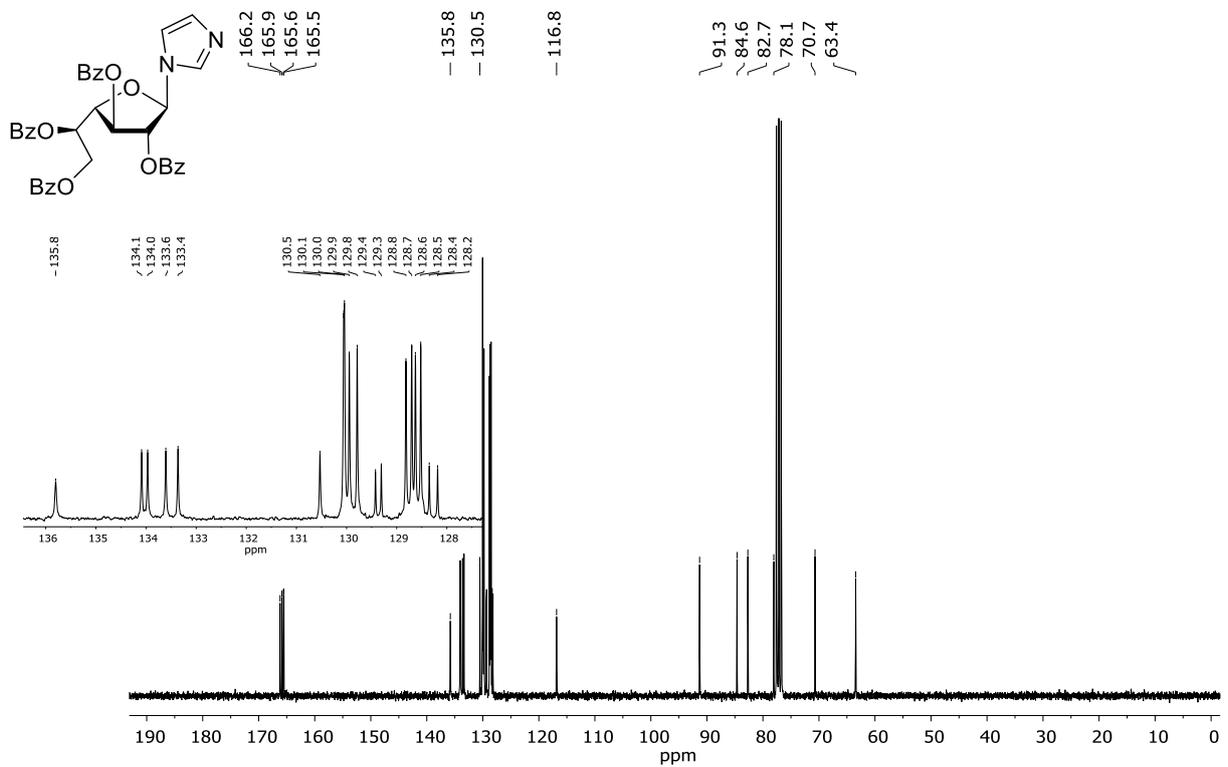
1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol (4, FT-IR, neat)



1-(2,3,5,6-Tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil)imidazol (5, ¹H RMN, CDCl₃)

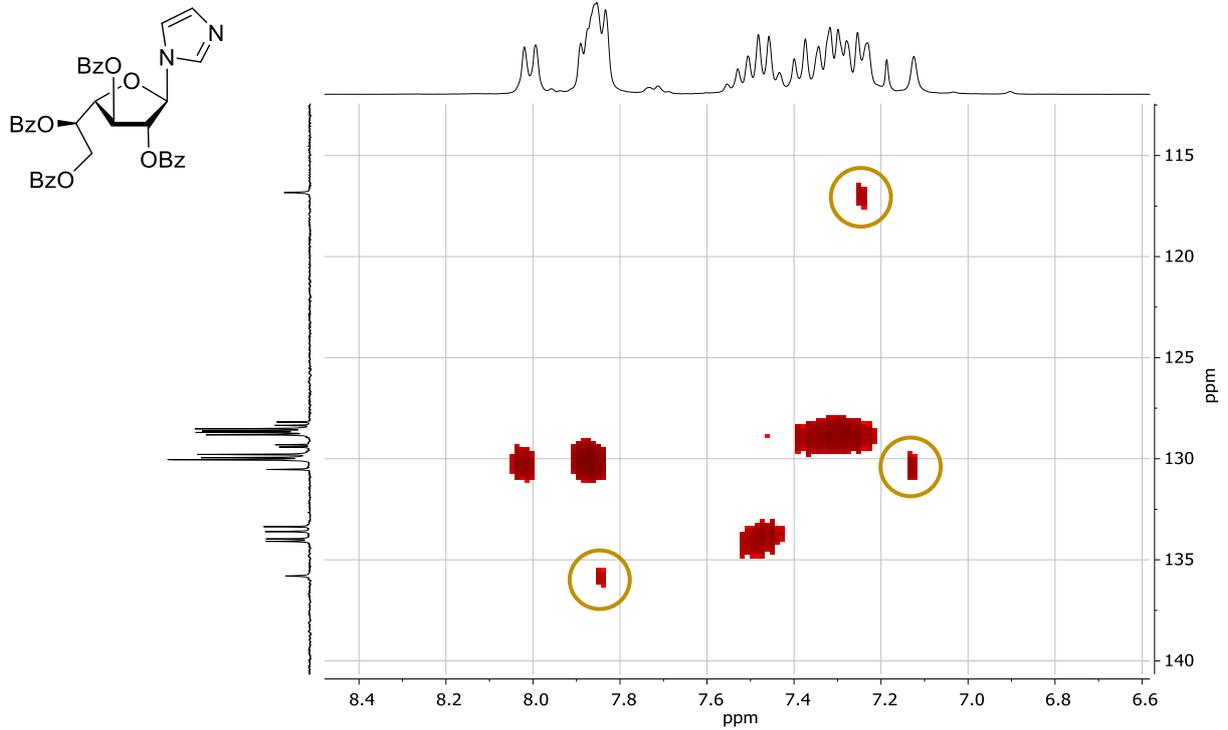


1-(2,3,5,6-Tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil)imidazol (5, ¹³C RMN, CDCl₃)

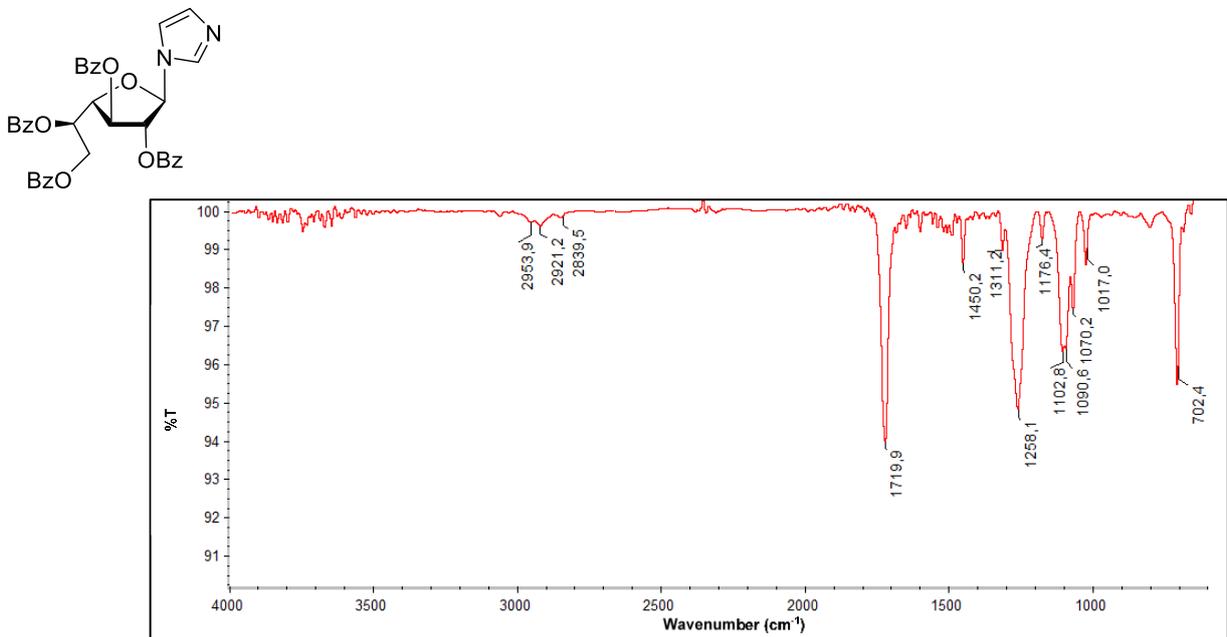


1-(2,3,5,6-Tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil)imidazol (5, HSQC, CDCl₃)

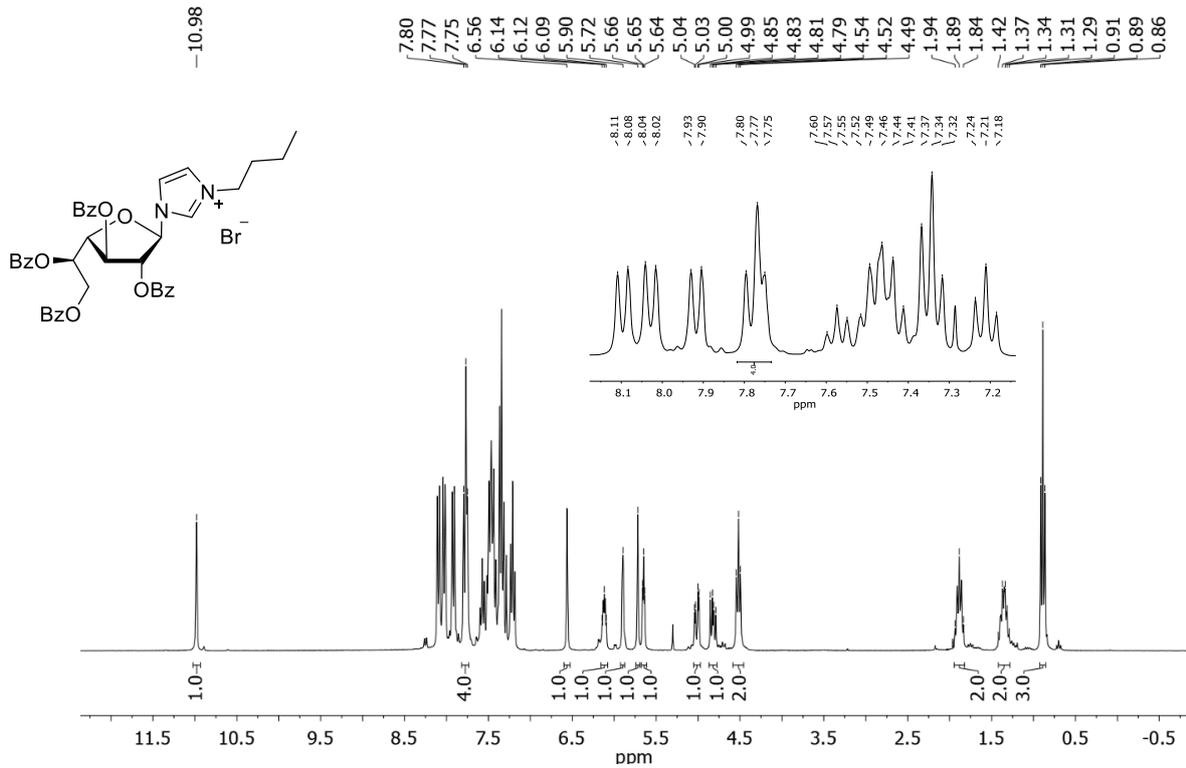
Se indica la correlación entre las señales de los restos de imidazolio.



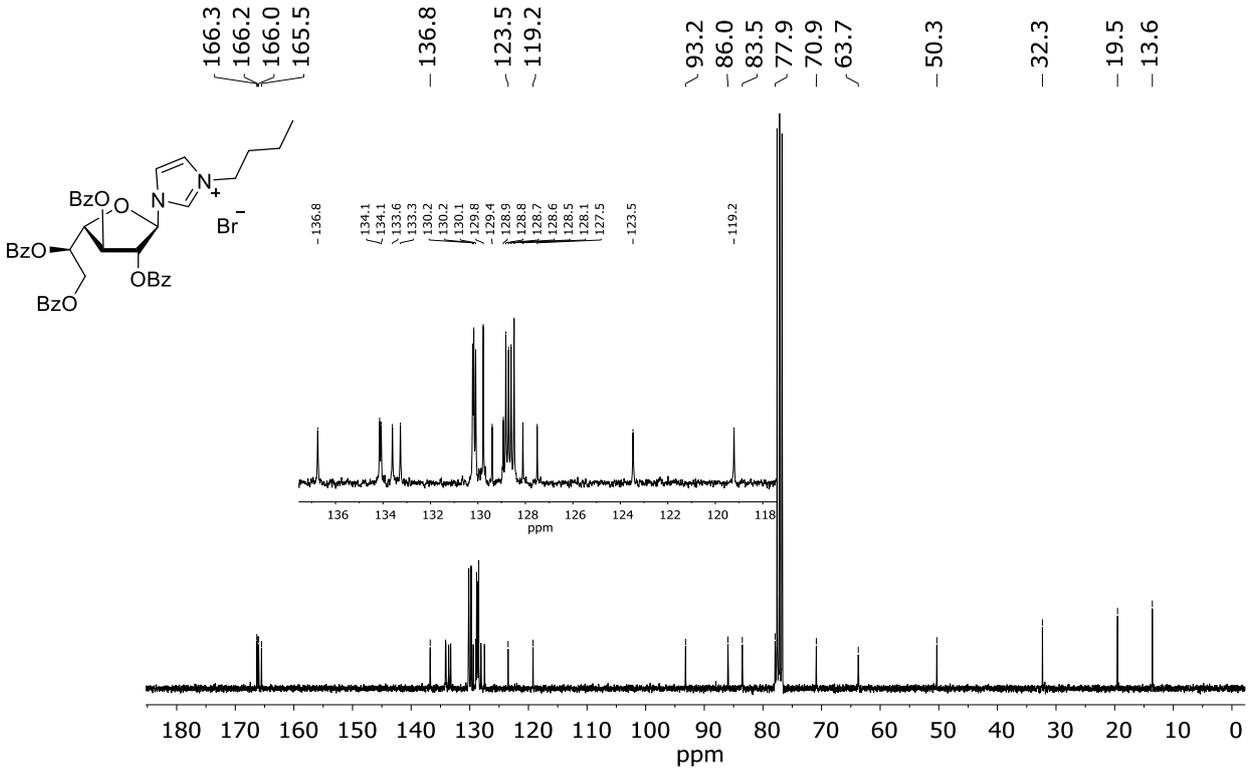
1-(2,3,5,6-Tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil)imidazol (5, FT-IR, neat)



Bromuro de 1-butil-3-(2,3,5,6-tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil) imidazolio (6, ¹H RMN, CDCl₃)

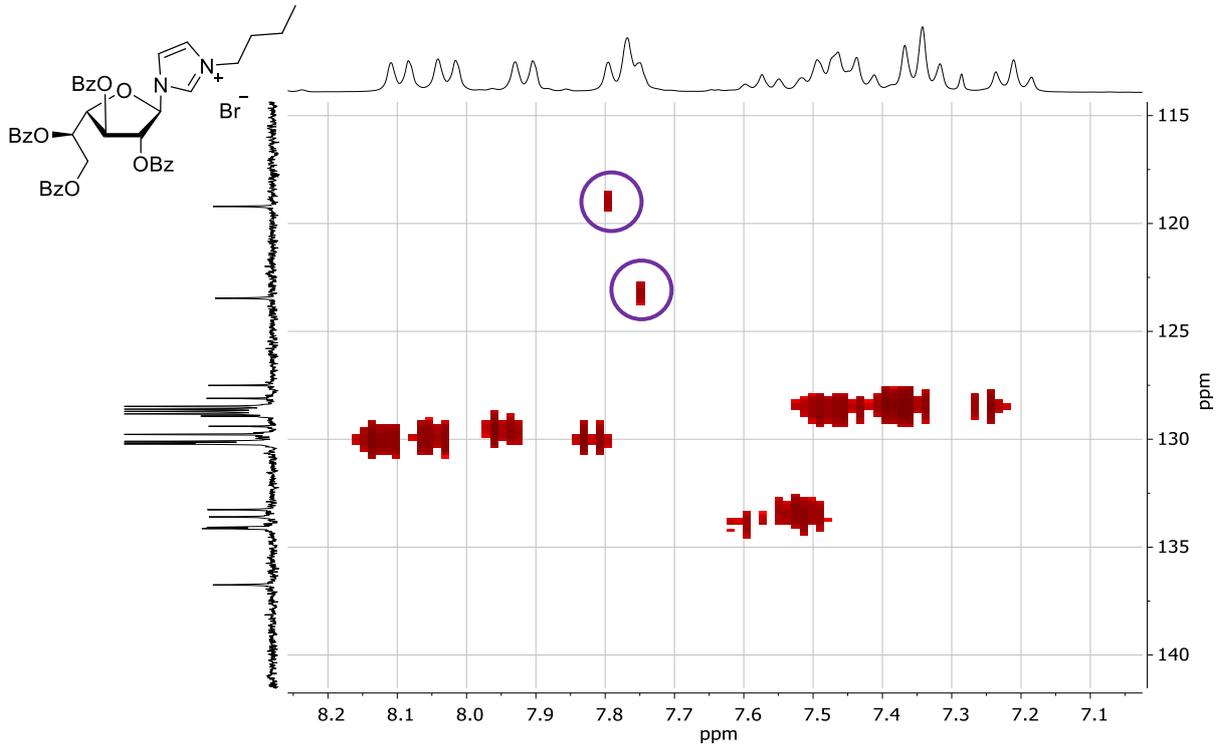


Bromuro de 1-butil-3-(2,3,5,6-tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil) imidazolio (6, ¹³C RMN, CDCl₃)

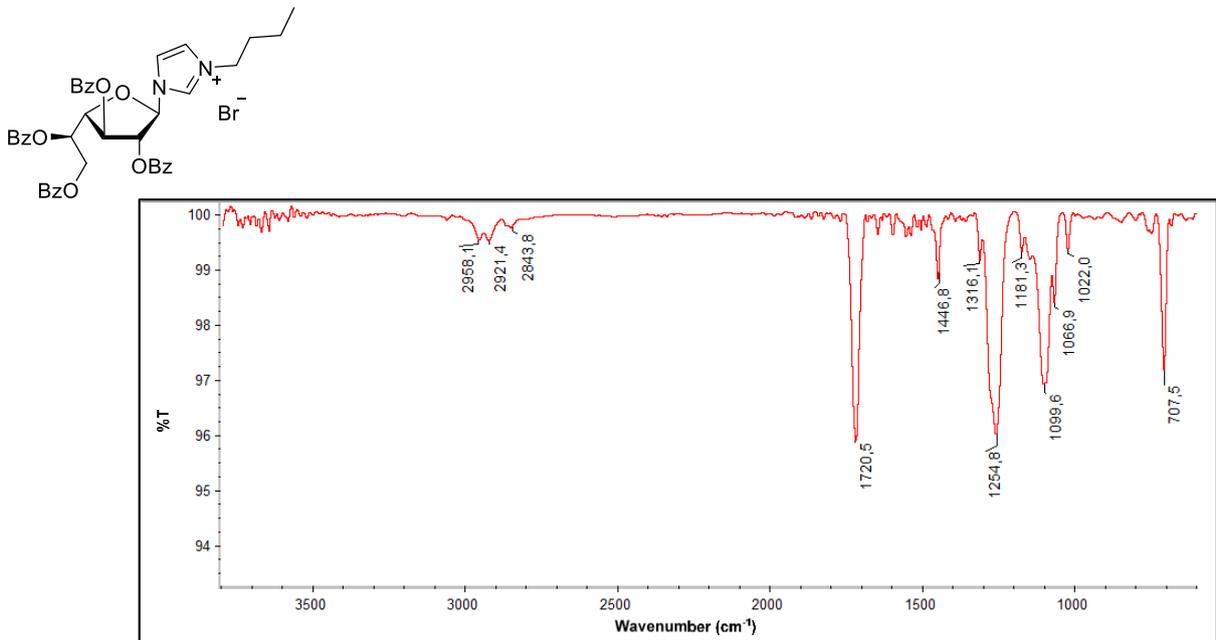


Bromuro de 1-butil-3-(2,3,5,6-tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil) imidazolio (6, HSCQ, CDCl₃)

Se indica la correlación entre las señales de los restos de imidazolio.



Bromuro de 1-butil-3-(2,3,5,6-tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil) imidazolio (6, FT-IR, neat)



Capítulo 2:
Síntesis y exploración catalítica de complejos Au(I)–NHC
conteniendo carbohidratos

2.1. Introducción

2.1.1. Oro

A lo largo de la historia, el oro ha cautivado a la humanidad por sus notables propiedades físicas y su distintiva apariencia metálica. En las últimas décadas, este metal noble ha ganado gran relevancia en los campos de la química organometálica y la catálisis con aplicaciones privilegiadas en síntesis orgánica.¹ Por otro lado, su afinidad con las biomoléculas ha desencadenado una amplia gama de aplicaciones en química medicinal,² mientras que la exploración de sus propiedades electrónicas y ópticas, han servido para el desarrollo de investigaciones en la ciencia de los nanomateriales.³

Durante un tiempo los complejos de oro fueron considerados inertes y catalíticamente inactivos. Sin embargo, a fines de la década de 1990, se descubrió su afinidad por especies ricas en electrones, transformándolos en catalizadores de gran valor para la activación y funcionalización de enlaces π C–C. Desde entonces, la catálisis homogénea de oro ha experimentado un crecimiento constante (**Figura 2.1**), posicionándose como una herramienta eficiente en la síntesis orgánica, facilitando la construcción de moléculas complejas y altamente funcionalizadas.⁴

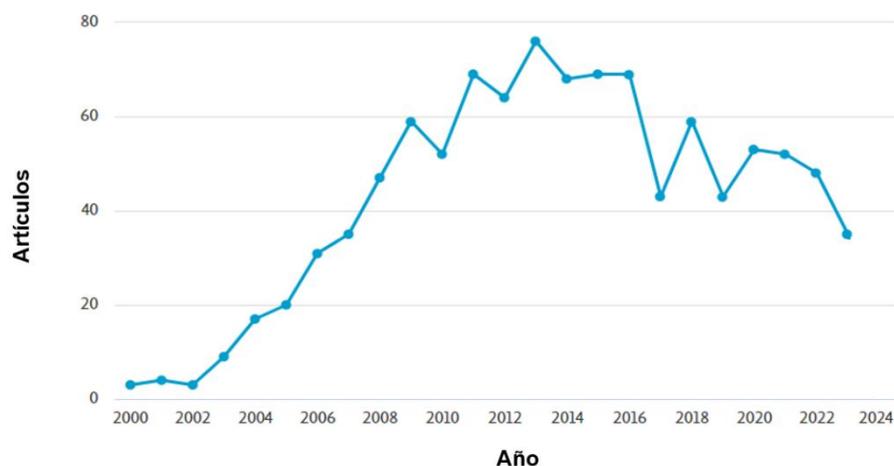


Figura 2.1. Catálisis homogénea mediada por oro en el período 2000-2023.⁵

¹ (a) Hashmi, A.S.K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211. (b) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265. (c) Joost, M.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15022-15045. (d) Qian, D.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 677-698. (e) Ciriminna, R.; Falletta, E.; Della Pina, C.; Teles, J.H.; Pagliaro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14210-14217. (f) Praveen, C. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *392*, 1-34. (g) Praveen, C. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *392*, 1-34. (h) Hashmi, A.S.K. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8309-8310.

² (a) Sharma, R.P.; Smillie, J.; Palmer, D.G. *Pharmacology* **1985**, *30*, 115-120. (b) Pujadas, M.; Rodríguez, L. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *408*, 213179. (c) Berners-Price, S.J.; Filipovska, *Metallomics* **2011**, *3*, 863-873. (d) Yeo, C.I.; Ooi, K.K.; Tiekink, E.R.T. *Molecules* **2018**, *23*, 1410-1435. (e) Nobili, S.; Mini, E.; Landini, I.; Gabbiani, C.; Casini, A.; Messori, L. *Med. Res. Rev.* **2010**, *30*, 550-1128.

³ (a) He, X.; Yam, V.-W. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2111-2123. (b) White-Morris, R.L.; Olmstead, M.M.; Balch, A.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1033-1040.

⁴ Stylianakis, I.; Kolocouris, A. *Catalysts* **2023**, *13*, 921-974.

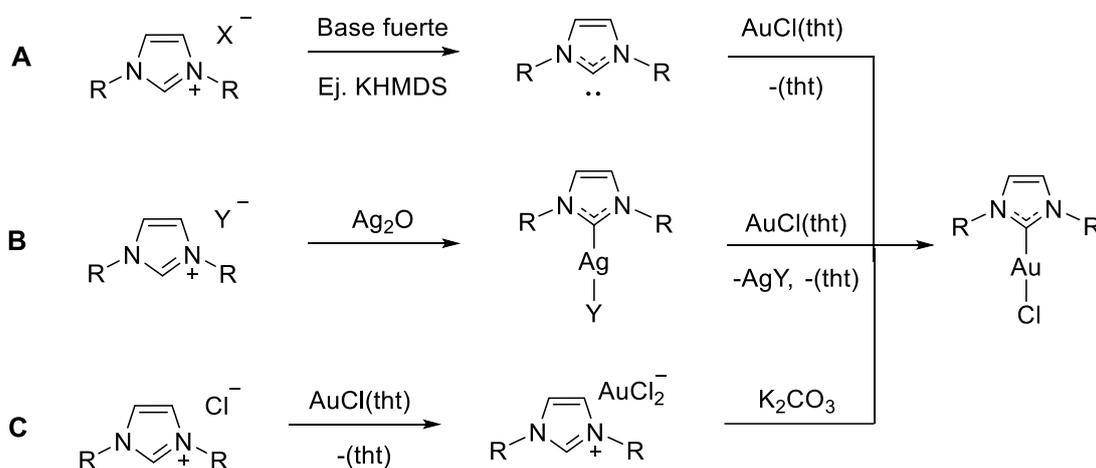
⁵ Fuente: Scopus.

2.1.2. Complejos Au(I)–NHC

En los inicios de la catálisis con oro, los precursores más comunes incluían sales simples como AuCl, AuCl₃ o NaAuCl₄, además de complejos neutros de oro(I), como AuCl(PPh₃). Estos últimos destacaban por su estructura lineal y di-coordinada, con un haluro y un ligando de fosfina terciaria monodentado.⁶ En el contexto de la catálisis homogénea, después del descubrimiento del primer carbeno *N*-heterocíclico libre en 1991,⁷ los NHC se incorporaron rápidamente como ligandos auxiliares en la catálisis asistida por oro. Desde entonces, gracias a sus propiedades electrónicas y estéricas excepcionales, su elevada tolerancia a la humedad y al aire, así como su estabilidad térmica superior en comparación con los complejos de fosfina convencionales, los complejos Au(I)–NHC se han establecido como una serie alternativa y altamente prometedora.⁸

2.1.2.1. Síntesis de NHC–Au(I)–Cl

La ruta de síntesis más empleada para obtener complejos del tipo NHC–Au(I)–Cl implica el uso de un complejo de oro(I) precursor como AuCl(dms) o AuCl(tht) con el consecuente desplazamiento del ligando de tioéter. La síntesis de estos complejos puede ocurrir a través de tres vías: i) mediante el empleo de un NHC preformado (**Esquema 2.1 A**), ii) mediante la transmetalación de un complejo de plata(I) (**Esquema 2.1 B**) o iii) a través de la generación *in situ* (**Esquema 2.1 C**).⁹



R = alquilo, arilo; X = Cl, Br, I, BF₄, PF₆, OTs, etc.; Y = Cl, Br, I

Esquema 2.1. Rutas para la síntesis de cloruros de Au(I)–NHC.

⁶ Wurm, T.; Asiri, A.M.; Hashmi, A.S.K. *N-Heterocyclic Carbenes*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014, pp. 243-270.

⁷ Arduengo, A.J.; Harlow, R.L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.

⁸ Marion, N.; Nolan, S.P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776-1782.

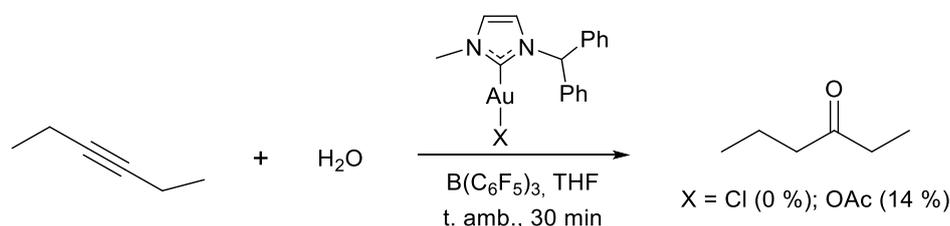
⁹ (a) Lin, J.C.Y.; Huang, R.T.W.; Lee, C.S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W.S.; Lin, I.J.B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561-3598. (b) Collado, A.; Gomez-Suarez, A.; Martin, A.R.; Slawin, A.M.Z.; Nolan, S.P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5541-5543. (c) Visbal, R.; Laguna, A.; Gimeno, M.C. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5642-5644.

Es importante destacar que los esfuerzos necesarios para llevar a cabo la síntesis disminuyen considerablemente desde la ruta **A** hacia la ruta **C**. En la primera, debido a la reactividad del NHC libre y de las bases utilizadas, se requiere la utilización de solventes y material cuidadosamente secados, además de una atmósfera inerte. La ruta **B**, generalmente más accesible, no demanda, en la mayoría de los casos, el uso de solventes secos, aunque los rendimientos obtenidos dependen en gran medida de la calidad del Ag₂O utilizado. Por otro lado, la ruta **C**, se destaca por su sencillez al emplear materiales de partida simples, ser tolerante a solventes no secos y no requerir una atmósfera de gas inerte, convirtiéndola en una vía muy fácil de utilizar.

2.1.2.2. Aplicación catalítica de complejos Au(I)–NHC: hidratación de alquinos

La catálisis homogénea mediada por oro es ampliamente utilizada en síntesis orgánica para la activación de enlaces π favoreciendo el ataque nucleofílico. Dentro de este tipo de transformaciones la adición de una molécula de agua a enlaces π C–C y/o C–N surge como una de las más ampliamente utilizadas. Las reacciones de hidratación de alquinos, nitrilos y alenos son reconocidas como métodos económicamente eficientes y respetuosos con el medio ambiente para transformar materiales sencillos en productos de alto valor, como carbonilos, amidas y alcoholes. Es interesante mencionar que estas reacciones se llevan a cabo principalmente en solventes orgánicos (THF, MeOH, MeCN) o en medios parcialmente acuosos utilizando MeOH o acetona como cosolventes, mejorando las solubilidades del catalizador y del alquino.¹⁰

En 2003, Herrmann y colaboradores,¹¹ sintetizaron y reportaron, por primera vez, dos complejos NHC–Au(I)–X conteniendo ligandos cloruro y acetato, y su uso en la hidratación de alquinos (**Esquema 2.2**). El complejo conteniendo el ligando acetato resultó ser activo en presencia del ácido de Lewis B(C₆F₅)₃, empleado como cocatalizador.



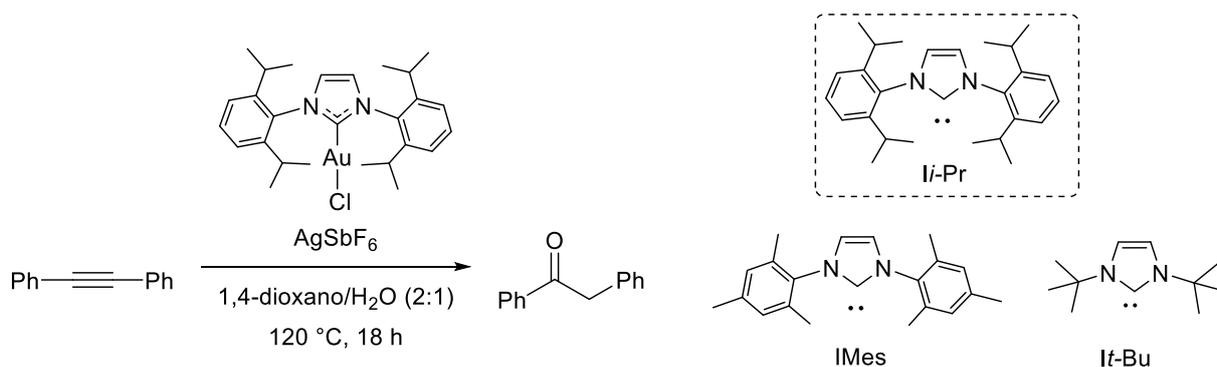
Esquema 2.2. Primer ejemplo de hidratación de alquinos catalizada por un complejo Au(I)–NHC.

¹⁰ (a) Pflasterer, D.; Hashmi, A.S.K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331-1367. (b) Bandini, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1358-1367. (c) Sengupta, S.; Shi, X. *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 609-619. (e) Shapiro, N.D.; Toste, F.D. *Synlett* **2010**, *2010*, 675-691.

¹¹ Schneider, S.K.; Herrmann, W.A.; Herdtweck, E. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2003**, *629*, 2363-2370.

Herrmann determinó que el complejo con ligando cloruro era poco reactivo, lo que indicaba que se requería un anión débilmente coordinante para formar el catión activo $[\text{Au}(\text{I})\text{-NHC}]^+$. Sin embargo, en ese momento, la eficiencia catalítica del complejo con el ligando acetato era inferior a la de los complejos de oro(I) con fosfina previamente informados.

En 2009, Nolan,¹² reportó la optimización de la hidratación, empleando difenilacetileno (**Esquema 2.3**). Se examinaron varios parámetros, tales como temperatura, concentración, solvente, relación agua/sustrato y diferentes sales de plata. Encontraron que el sistema $\text{AuCl}(\text{Ii-Pr})/\text{AgSbF}_6$ en la mezcla de solventes 1,4-dioxano/ H_2O 2:1, era eficiente. Durante los estudios de optimización de la reacción, los autores demostraron que el ligando NHC desempeñaba un papel importante. Curiosamente, el ligando IMes menos voluminoso no mostró reactividad, mientras que *I*t-Bu fue menos reactivo que *I*i-Pr. El sistema catalítico desarrollado se estudió con una amplia gama de alquinos, empleando cargas de catalizador baja, en el orden de ppm, y condiciones libres de ácido.

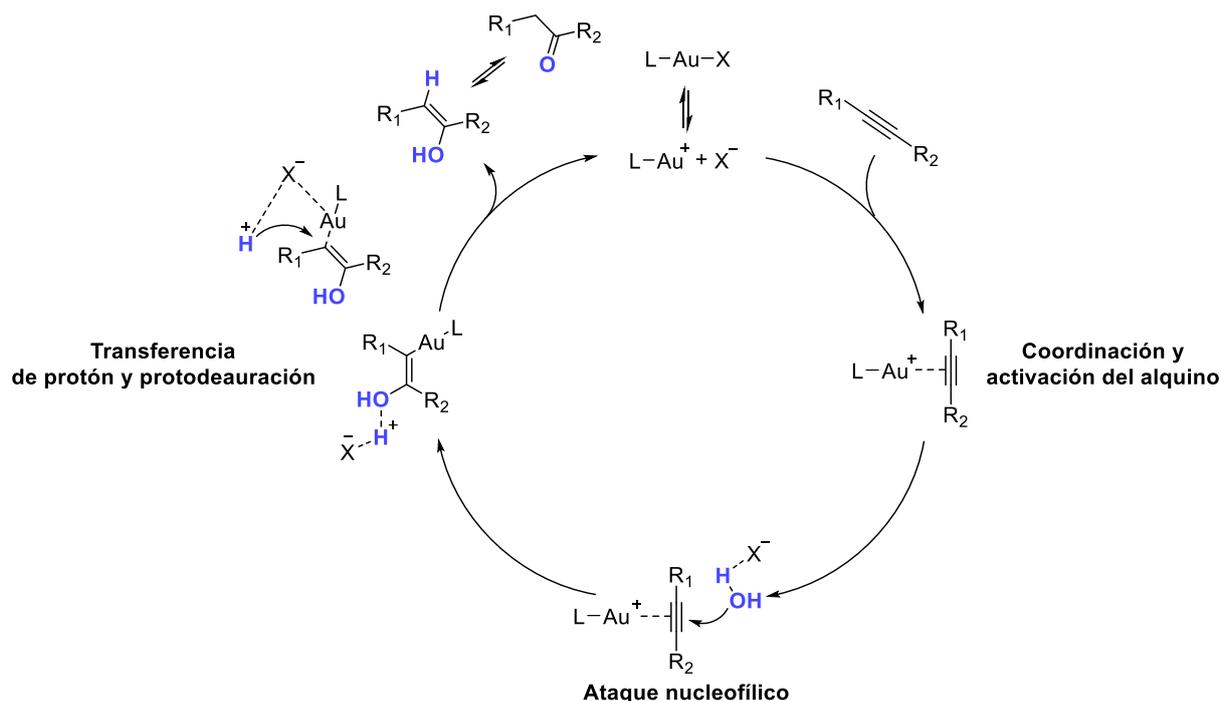


Esquema 2.3. Hidratación de alquinos empleando $\text{AuCl}(\text{Ii-Pr})/\text{AgSbF}_6$.

Las etapas claves del mecanismo de reacción, generalmente aceptado para la hidratación alquinos, se resumen en el **Esquema 2.4**. Desde el punto de vista mecanístico, la especie activa es considerada como un catión $[\text{NHC-Au}]^+$, obtenida mediante la remoción del contraanión de un complejo del tipo NHC-Au-X . Los tres pasos principales en las reacciones de hidratación de alquinos son: 1) coordinación y activación del alquino, 2) ataque nucleofílico y 3) transferencia de protón y protodeauración.¹³ Los ligandos NHCs, como se mencionó en el Capítulo 1, proporcionan un enlace metal-NHC fuerte, evitando la descomposición del catalizador y la formación de un estado de reposo, al aumentar la estabilidad y vida útil de la especie activa.

¹² Marion, N.; Ramón, R.S.; Nolan, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448-449.

¹³ (a) Gao, P.C.; Szostak, M. *Coord. Chem. Rev.* **2023**, *485*, 215110-215139. (b) Wang, W.; Hammond, G.B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697-5705. (c) Zuccaccia, D.; Del Zotto, A.; Baratta, W. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *396*, 103-116. (d) Sciortino, G.; Muñoz-López, S.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Organometallics* **2020**, *39*, 3469-3479.



Esquema 2.4. Ciclo catalítico de la hidratación de alquinos catalizada por Au.

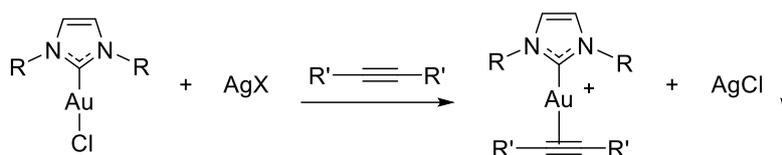
Es importante mencionar que, se ha desarrollado la síntesis de complejos de varios metales de transición con NHC, como oro, platino, plata, osmio, níquel, rutenio o rodio, para reacciones de hidratación.¹⁴ Sin embargo, los complejos de Au(I)–NHC se han destacado del resto debido a que resultaron ser los más eficientes.

2.1.2.2.1. Activación de cloruros de Au(I)–NHC

En la actualidad, el método más común para la síntesis de $[NHC-Au]^+$ implica el tratamiento del complejo $NHC-Au-Cl$ con una sal de plata que contiene un anión no coordinante, por ejemplo, BF_4^- , PF_6^- , TsO^- , TfO^- o SbF_6^- , para formar el cloruro de plata(I) insoluble (**Esquema 2.5**). Debido a la naturaleza del anión no coordinante, la especie de oro formada puede coordinar una molécula de solvente o al sustrato real, si ya está presente, e iniciar la conversión catalizada por oro.¹⁵

¹⁴ Ejemplos de reacciones de hidratación catalizadas por complejos metal–NHC: (a) Lee, J.; Kim, M.; Chang, S.; Lee, H.Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5598-5601. (b) Buil, M.L.; Cadierno, V.; Esteruelas, M.A.; Gimeno, J.; Herrero, J.; Izquierdo, S.; Oñate, E. *Organometallics* **2012**, *31*, 6861-6867. (c) Baquero, E.A.; Silbestri, G.F.; Gómez-Sal, P.; Flores, J.C.; De Jesús, E. *Organometallics* **2013**, *32*, 2814-2826. (d) Nirmala, M.; Saranya, G.; Viswanathamurthi, P. *Inorganica Chim. Acta* **2016**, *442*, 134-144. (e) Singh, K.; Sarbajna, A.; Dutta, I.; Pandey, P.; Bera, J. K. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7761-7771. (f) Thirukovela, N.S.; Balaboina, R.; Kankala, S.; Vadde, R.; Vasam, C.S. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2637-2641.

¹⁵ Zhdanko, A.; Maier, M.E. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5994-6004.



R = arilo, alquilo; X = BF₄, PF₆, TsO, TfO o SbF₆

Esquema 2.5. Activación de cloruros de Au(I)–NHC por sales de Ag con aniones no coordinantes.

Si bien este método de activación es el más empleado, la verdadera naturaleza del catalizador aún no está completamente esclarecida. Además, es aconsejable evaluar la capacidad catalítica propia de la sal de plata utilizada; en algunas ocasiones resulta un catalizador muy eficiente o incluso mejor que la combinación con el complejo de oro.¹⁶ No obstante, durante mucho tiempo se ha planteado la hipótesis sobre el rol no inocente de la plata en este tipo de transformaciones, llegando al punto de acuñarse el término "efecto plata" y su existencia ha sido objeto de constante debate.¹⁷

2.1.2.3. Complejos Au(I)–NHC solubles en agua y su aplicación catalítica

La preocupación por el cuidado del medio ambiente y la sustentabilidad de los procesos, explica el interés por el desarrollo de reacciones químicas orgánicas en agua.¹⁸ Además, la catálisis organometálica en agua o en medios bifásicos acuosos ofrece ventajas adicionales en comparación con los procesos clásicos realizados en solventes orgánicos, como la simplificación de la separación del catalizador hidrosoluble de los productos, favoreciendo así el reciclaje, la mejora de las velocidades de reacción (efectos hidrofóbicos, de enlace de hidrógeno y de polaridad) y, en algunos casos, la observación de selectividades diferentes a las mostradas en entornos puramente orgánicos.¹⁹ La mayoría de los complejos y ligandos utilizados en catálisis homogénea son escasamente solubles en agua o hidrófobos. Como se mencionó en el apartado 1.1.3 (página 11), la estrategia más común utilizada para transformarlos en moléculas hidrosolubles, consiste en introducir en su estructura grupos funcionales hidrofílicos iónicos como, por ejemplo, sulfonatos, amonios, carboxilatos, etc., o neutros capaces de establecer enlaces de hidrógeno con el agua.²⁰

¹⁶ Veguillas, M.; Rosair, G. M.; Bebbington, M.W.P.; Lee, A.-L. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2552-2557.

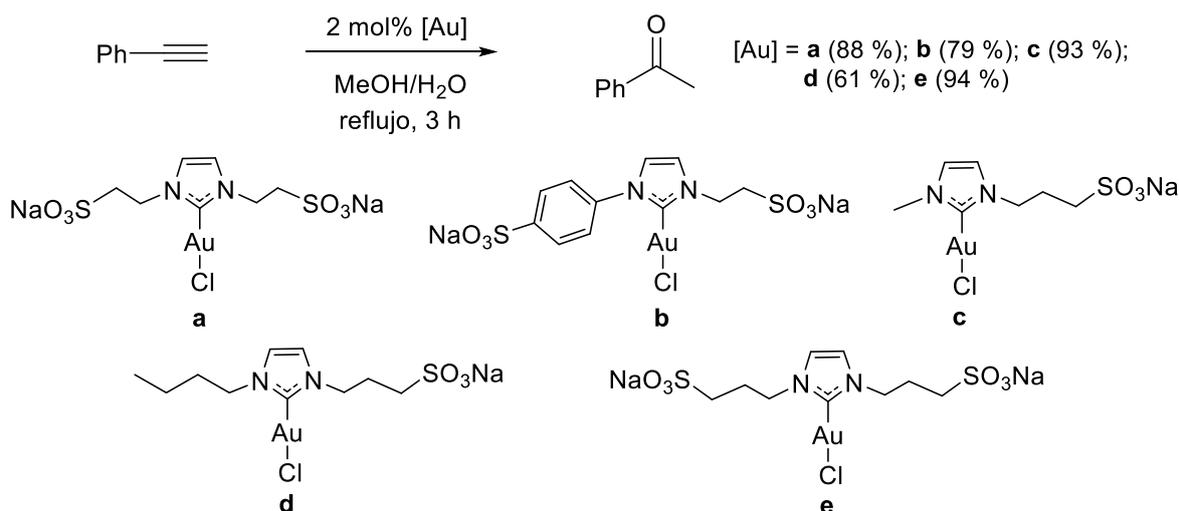
¹⁷ (a) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S.K.; Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J.L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012-9019. (b) Homs, A.; Escofet, I.; Echavarren, A.M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5782-5785.

¹⁸ (a) Kitanosono, T.; Masuda, K.; Xu, P.; Kobayashi, S. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 679-746. (b) Lindström, U.M. *Organic reactions in water: principles, strategies and applications*, John Wiley & Sons, 2008. (c) Chanda, A.; Fokin, V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725-748.

¹⁹ Butler, R.N.; Coyne, A.G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302-6337.

²⁰ (a) Velazquez, H.D.; Verpoort, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7032-7060; (b) Flores, J.C.; Silbestri, G.F.; de Jesús, E. in *Adv. Organomet. Chem.*, Vol. 77, Pérez, P.J. (Ed.), Academic Press, 2022, pp. 169-242. (c) Crochet, P.; Cadierno, V. *Catalysts* **2023**, *13*, 436-463.

La introducción de grupos sulfonatos es la estrategia más habitual para la preparación de complejos solubles en agua. En 2010, Joó y colaboradores,²¹ reportaron la síntesis de una serie de nuevos complejos de oro(I) con NHCs sulfonados. Los complejos mostraron buena actividad en la hidratación de alquinos terminales, empleando una mezcla de H₂O/MeOH a reflujo (**Esquema 2.6**). El complejo **a**, se empleó como modelo para explorar la reactividad de diferentes alquinos y el agregado de diferentes aditivos. Sorprendentemente, el agregado de la sal AgOTf, un cocatalizador común en las reacciones de hidratación, disminuyó la actividad del catalizador, debido a que se vio favorecida la descomposición del mismo. Además, se estudió el efecto de los solventes para elucidar el mecanismo de la reacción propuesta, dado que no evidenciaban la formación de ningún intermediario de éteres enólicos y cetales. Para ello, evaluaron el efecto del H₂O como solvente, a reflujo, obteniéndose un 17 % de producto. Por otro lado, al llevar a cabo la reacción en MeOH sin secar, a reflujo, el producto deseado se obtuvo en un 2,7 %. Teniendo en cuenta estos resultados, los autores concluyen que la hidratación se produce mediante la adición directa de agua.

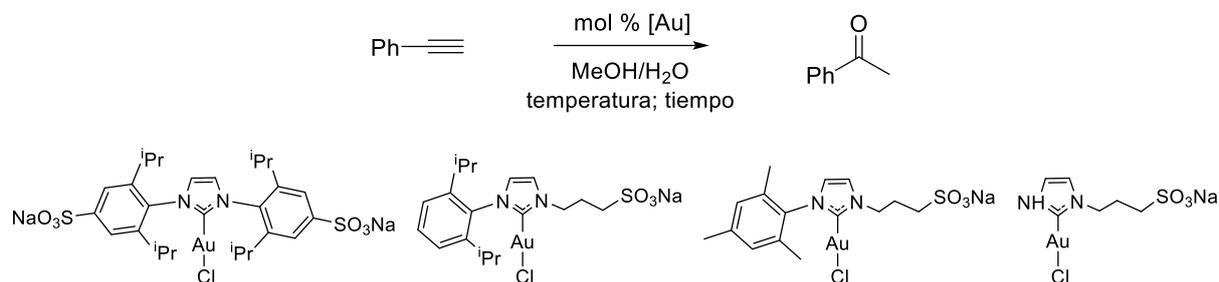


Esquema 2.6. Hidratación de fenilacetileno catalizada por complejos sulfonados.

En nuestro grupo de investigación, se sintetizó una serie de complejos de Au(I)–NHC, conteniendo al menos un grupo sulfonato en su estructura (**Esquema 2.7**). Estudios sobre el estado de oxidación y la naturaleza de enlace del oro, permitieron discriminar entre especies mono- y biscarbena. Se realizó un estudio exhaustivo sobre la hidratación de alquinos, en H₂O o H₂O/MeOH (1:1). De ello se concluyó que todos los complejos resultaron activos y reutilizables empleando H₂O/MeOH, siendo el complejo más voluminoso el que presentó mayor eficiencia catalítica. Un estudio cinético permitió establecer una relación estructura/actividad catalítica para la conversión total de fenilacetileno en acetofenona. Por

²¹ Almássy, A.; Nagy, C.E.; Bényei, A.C.; Joó, F. *Organometallics* **2010**, *29*, 2484-2490.

otro lado, se confirmó que la adición de MeOH como cosolvente acorta los tiempos de reacción y permite estabilizar los complejos menos voluminosos.²²



Esquema 2.7. Complejos Au(I)–NHC sulfonados sintetizados en el grupo de investigación.

2.1.3. Complejos de Au(I)–NHC conteniendo carbohidratos

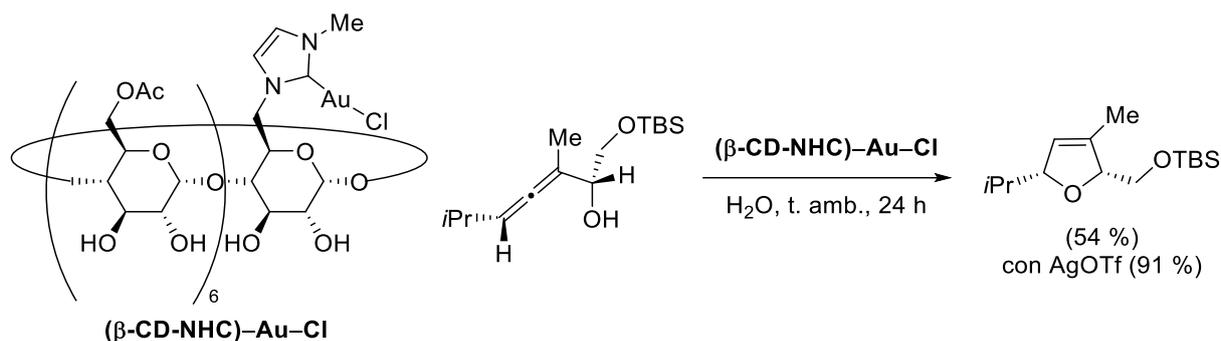
Como se explicó en el Capítulo 1 (apartado 1.1.4.1, página 13), los hidratos de carbono presentan características fisicoquímicas y biológicas que los convierten en blancos muy interesantes para ser empleados en la síntesis de complejos NHCs. Los complejos de Au(I)–NHC que incorporan estas unidades muestran prometedores usos tanto en catálisis acuosa, beneficiándose de su hidrofiliidad, como en el desarrollo de metalofármacos con potencial actividad anticancerígena.

Al realizar una búsqueda bibliográfica sobre la síntesis y posterior aplicación catalítica de complejos Au(I)–NHC conteniendo unidades glicosídicas, nos encontramos con que los reportes publicados son sorprendentemente escasos. Hasta donde nuestro conocimiento alcanza, solo existe un reporte sobre el empleo de β -ciclodextrinas como sustituyentes en complejos NHC.

En ese trabajo, Krause y colaboradores,²³ reportaron la síntesis de una serie diversa de complejos de Au(I)–NHC hidrosolubles conteniendo β -ciclodextrina y su aplicación catalítica en reacciones de ciclización en medio acuoso. En el **Esquema 2.8** se detalla uno de los complejos sintetizados y la cicloisomerización del α -hidroxialeno a 2,5-dihidrofurano. Como puede observarse, el agregado de sales de plata mejora contundentemente los resultados obtenidos.

²² (a) Fernández, G.A.; Picco, A.S.; Ceolín, M.R.; Chopa, A.B.; Silbestri, G.F. *Organometallics* **2013**, *32*, 6315-6323. (b) Fernández, G.A.; Chopa, A.B.; Silbestri, G.F. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 1921-1929. (c) Fernández, G.A.; Dorn, V.B.; Chopa, A.B.; Silbestri, G.F. *J. Organometal. Chem.* **2017**, *852*, 20-26.

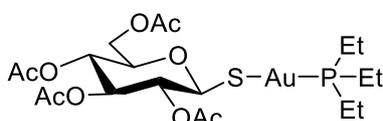
²³ Sak, H.; Mawick, M.; Krause, N. *ChemCatChem*. **2019**, *11*, 5821-5829.



Esquema 2.8. Complejo (β-CD-NHC)-Au-Cl hidrosoluble y su aplicación catalítica.

Si bien existe un creciente interés en el uso de complejos metálicos NHC funcionalizados con monosacáridos para la catálisis,²⁴ hasta la fecha no se han reportado ejemplos que involucren al oro en este área de investigación.

Por otra parte, los compuestos de oro, debido a su rol en el tratamiento de la artritis reumatoide, han encontrado en la química medicinal un área de constante aplicación.²⁵ La Auranofina, inicialmente explorada como un fármaco antiartrítico eficaz, ha demostrado un desempeño privilegiado en diferentes estudios como potencial agente anticancerígeno.²⁶ Este compuesto contiene en su estructura un sustituyente glicosídico unido al átomo de oro a través de una unión tiolato (**Figura 2.2**).



Auranofina

Figura 2.2. Auranofina empleada en el tratamiento de artritis reumatoidea.

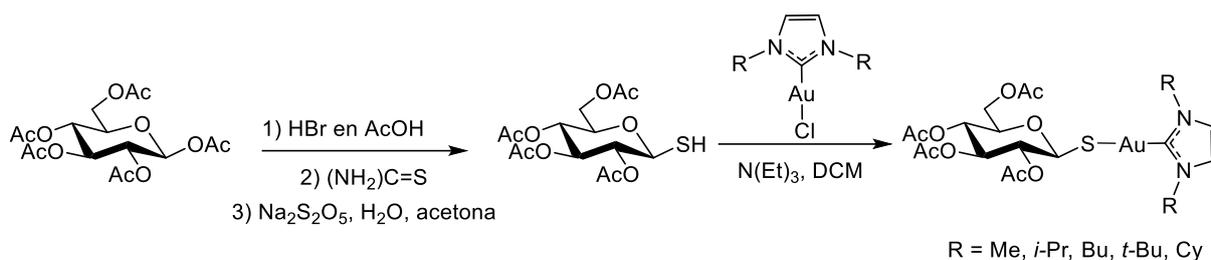
Baker y colaboradores,²⁷ fueron los pioneros en la síntesis de análogos de Auranofina, al reemplazar el ligando trietilfosfina por ligandos NHC conteniendo diferentes sustituyentes (**Esquema 2.9**). El propósito de este estudio fue la obtención de complejos capaces de imitar a la Auranofina debido a la semejanza entre los ligandos NHC y las fosfinas en su capacidad de unirse a metales. Simultáneamente, en función de la relativa facilidad de síntesis de las sales de imidazolio, permite acceder a complejos con diversidad de ligandos NHC con distintas propiedades estéricas y lipofílicas.

²⁴ Zhao, W.; Ferro, V.; Baker, M. V. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 339, 1-16.

²⁵ Kean, W.F.; Forestier, F.; Kassam, Y.; Buchanan W.W.; Rooney, P.J. *Semin. Arthritis Rheum.* **1985**, 14, 180-186.

²⁶ Tiekink, E.R.T. *Inflammopharmacology* **2008**, 16, 138-142.

²⁷ Baker, M.V.; Berners-Price, S.J.; Barnard, P.J.; Brayshaw, S.K. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5625-5633.



Esquema 2.9. Síntesis reportada por Baker para análogos de la Auranofina.

En 2006, Nolan y colaboradores,²⁸ reportaron la síntesis del complejo *l*-i-Pr–Au(I)–NHC, análogo de la Auranofina, empleando una ruta de síntesis diferente a la empleada por Baker. En el 2011, presentaron una nueva serie de complejos de Au(I)–NHC, formada por complejos neutros y catiónicos, y los evaluaron en líneas celulares humanas de cáncer de mama y de próstata. El complejo análogo de la Auranofina y un complejo catiónico biscarbénico resultaron potenciales agentes anticancerígenos, exhibiendo los menores valores de IC₅₀ (**Figura 2.3**). En comparación con los ligandos neutros estudiados, los análogos catiónicos fueron los que exhibieron menores valores de IC₅₀ en ambas líneas celulares. Estos resultados reflejan que los cationes lipófilos se acumulen en las mitocondrias, generando apoptosis mitocondrial.²⁹

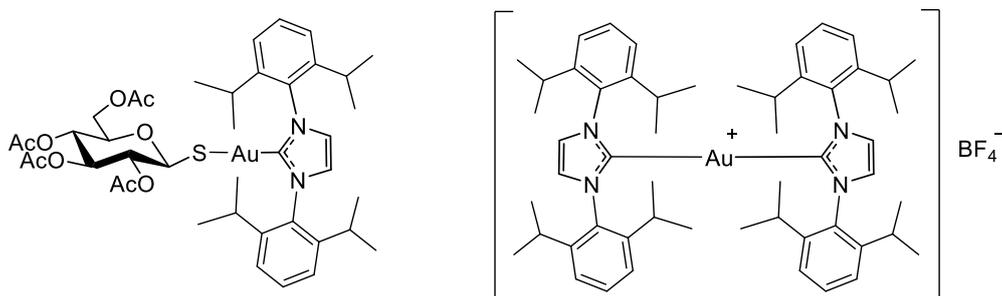


Figura 2.3. Complejos activos en líneas celulares de cáncer de mama y próstata.

Como se mencionó previamente, los ejemplos de complejos de Au(I)–NHC conteniendo monosacáridos no son frecuentes. El primer reporte lo realizó D'Amora y colaboradores,³⁰ presentando un nuevo complejo neutro del tipo NHC–Au(I)–Cl conteniendo β-D-glucopiranososa (**a**, **Figura 2.4**), junto con tres complejos de oro(I) catiónicos: el biscarbénico (**b**) y dos complejos conteniendo ligandos fosfinas (**c**, **d**). Se evaluó el efecto antiproliferativo de los compuestos en un panel de líneas celulares de tumores humanos. Los resultados obtenidos para los complejos **c** y **d** fueron comparables con la actividad del cisplatino, mientras que los complejos **a** y **b** resultaron inactivos en los ensayos evaluados.

²⁸ de Frémont, P.; Stevens, E.D.; Eelman, M.D.; Fogg, D.E.; Nolan, S.P. *Organometallics* **2006**, *25*, 5824-5828.

²⁹ Weaver, J.; Gaillard, S.; Toye, C.; Macpherson, S.; Nolan, S.P.; Riches, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6620-6624.

³⁰ Cucciolito, M.E.; Trinchillo, M.; Iannitti, R.; Palumbo, R.; Tesauro, D.; Tuzi, A.; Ruffo, F.; D'Amora, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017*, 4955-4961.

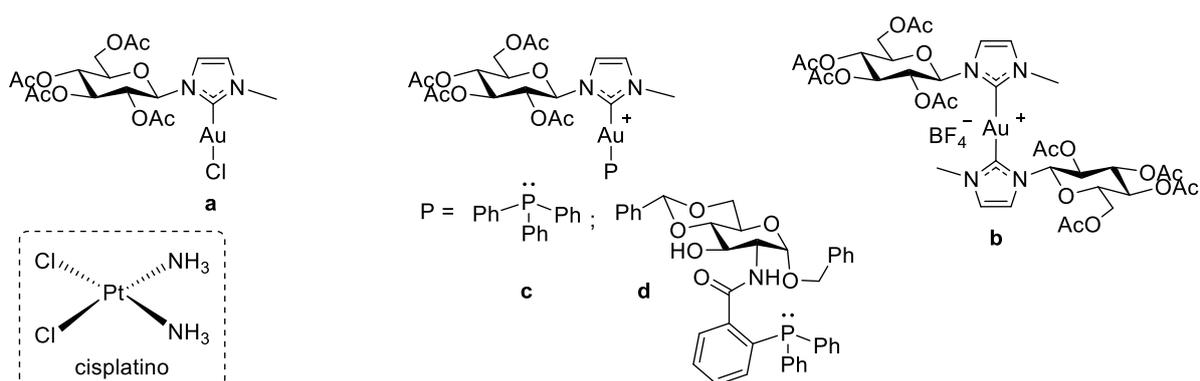


Figura 2.4. Complejos Au(I)–NHC conteniendo β -D-glucopiranososa.

2.2. Objetivos

El objetivo general de este capítulo consiste en desarrollar nuevas estrategias para la síntesis de complejos NHC de oro(I) conteniendo carbohidratos. Debido a la solubilidad en agua de los hidratos de carbono, su incorporación permitiría el mejoramiento de las propiedades de los NHC al ser empleados como catalizadores en medio acuoso.

Los objetivos específicos propuestos para el presente capítulo son:

- Desarrollar un método simple para la síntesis de nuevos complejos Au(I)–NHC, empleando las sales imidazólicas presentadas en el Capítulo 1.
- Desproteger la unidad glicosídica de los complejos metálicos y estudiar su solubilidad, estabilidad y reactividad en agua.
- Estudiar la habilidad catalítica de los complejos Au(I)–NHC en la hidratación de alquinos en medio acuoso.
- Evaluar la reutilización y reciclaje de los complejos sintetizados.

2.3. Resultados y discusión

En el Capítulo 1 se desarrolló la síntesis y caracterización de sales derivadas de imidazol conteniendo unidades D-galactopiranososa y furanosa (**Figura 2.5**). En este capítulo presentaremos los resultados obtenidos en la síntesis de complejos NHC de oro(I) a partir de las sales **3a-d** y **6**.

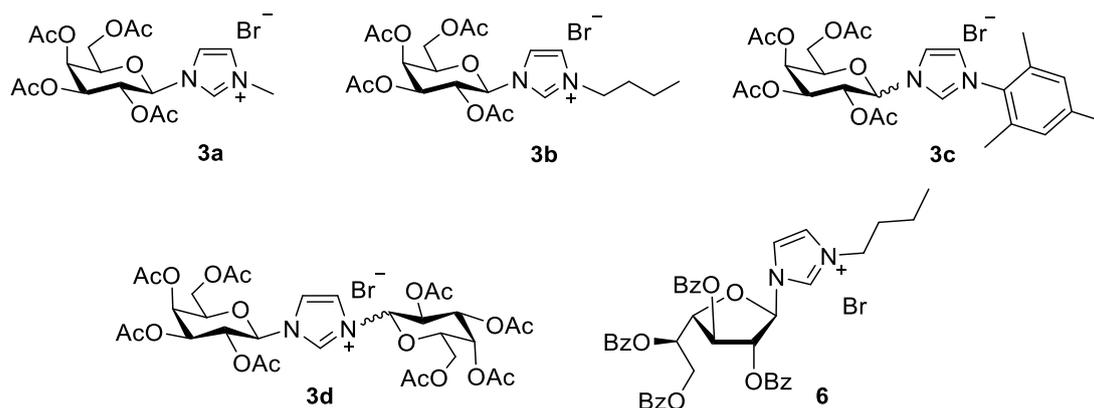
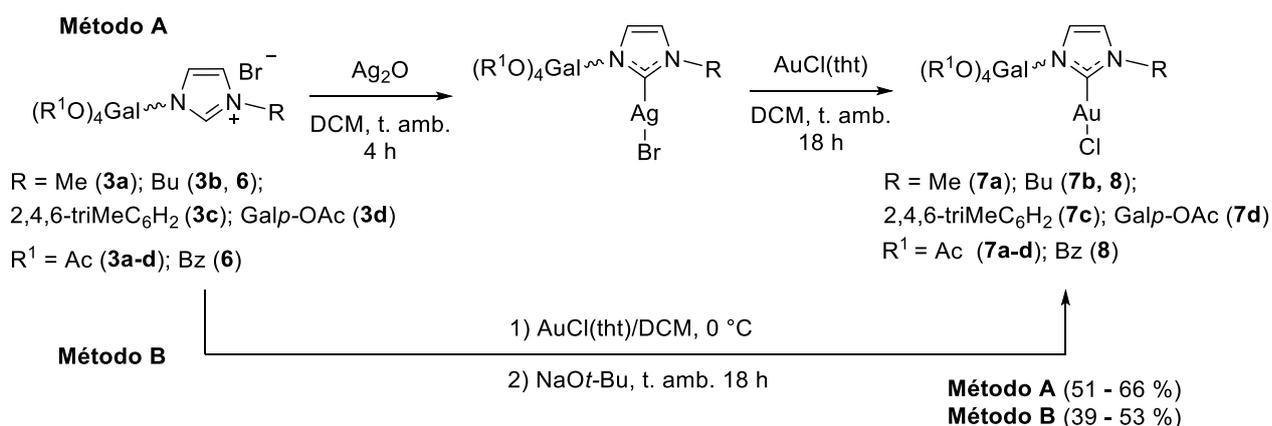


Figura 2.5. Sales de imidazolio previamente sintetizadas.

2.3.1. Síntesis de complejos Au(I)–NHC conteniendo carbohidratos

En base a la experiencia de nuestro grupo de investigación,²² iniciamos la síntesis de los complejos de Au(I)–NHC, a partir de sales de imidazolio, empleando la ruta desarrollada por Lin y colaboradores.^{9a} Esta metodología se basa en preformar un complejo NHC de plata(I), desde la sal de imidazolio correspondiente, usando Ag₂O. Posteriormente, el complejo NHC–Ag(I)–Cl, en presencia de un precursor de oro, actuará como agente de transferencia de NHC. Este tipo de transformaciones fueron descritas en el apartado 2.1.2.1 (página 50). Para nuestras investigaciones decidimos emplear AuCl(tht) como precursor de oro debido a que ha sido sintetizado y utilizado previamente en nuestro grupo. De esta manera empleando las sales **3a-d** y **6**, pudimos sintetizar cinco nuevos complejos de oro(I) con rendimientos de producto aislado muy buenos, 51 a 66 % (**Esquema 2.10 - Método A**). Todos los complejos de oro(I) fueron caracterizados mediante RMN, FT-IR y análisis elemental.



Esquema 2.10. Procedimiento general para la preparación de complejos Au(I)–NHC.

Por otro lado, decidimos evaluar una segunda ruta para la síntesis de los complejos de oro(I) evitando la generación del complejo de plata. Para ello empleamos un método directo,

en el cual a partir de una sal de imidazolio y una base fuerte, como es el NaO *t*-Bu, se forma el NHC *in situ*. Posteriormente, la especie carbénica se coordina con el precursor metálico (ver apartado 2.1.2.1, página 50). A través de esta metodología pudimos acceder a los complejos deseados, pero en esta oportunidad los rendimientos fueron menores, 39 a 53 % (**Esquema 2.10 - Método B**). Además, durante el transcurso de la reacción pudo visualizarse la formación de un precipitado violeta, que podría corresponder con la descomposición del precursor sin reaccionar. Esto provocó que se dificultara el paso de filtración durante el proceso de purificación.

Es importante remarcar que en ninguno de los métodos evaluados se observó la formación de biscarbena [(NHC)₂-Au(I)]⁺, ni de subproductos conteniendo oro. Ambos métodos nos permitieron sintetizar los complejos de oro(I), siendo el **método A** más eficiente en términos de rendimiento de producto aislado y más sencillo durante el proceso de purificación.

Debido a que la formación del complejo de oro(I) no implica mecanismos que involucren al carbono anomérico del resto glicosídico, es de esperar que la configuración de las sales de partida se conserve en los complejos correspondientes (**Figura 2.6**). Esto pudo ser corroborado por RMN.

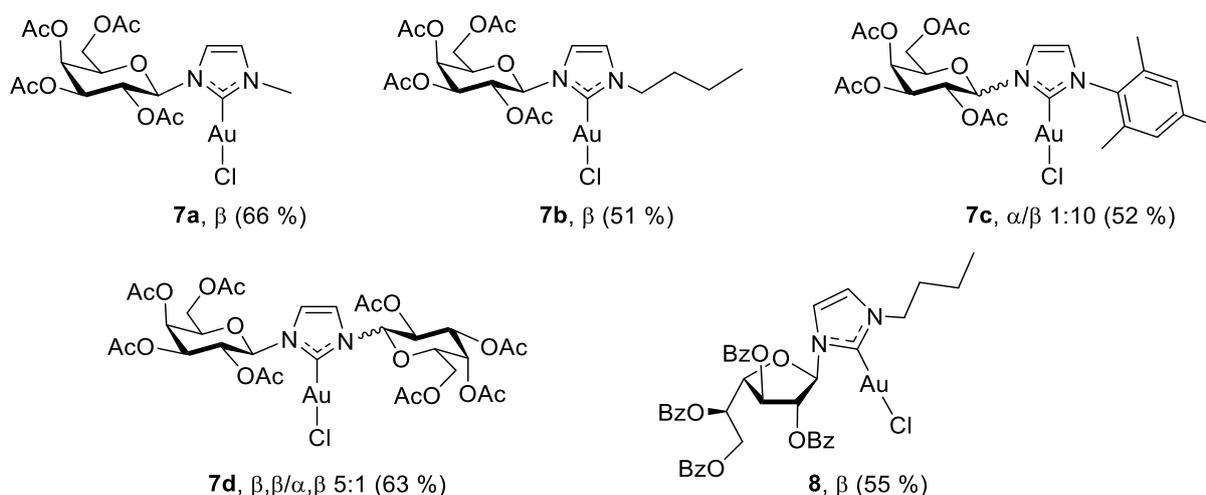


Figura 2.6. Complejos de Au(I)-NHC conteniendo carbohidratos.

El análisis de los espectros de ¹H RMN permite evidenciar inequívocamente la coordinación del metal mediante la desaparición de la señal del protón H2 de la sal imidazólica, el cuál aparece como un singulete en la región entre δ 10,98-10,57 ppm, dependiendo la sal involucrada. En la **Figura 2.7** se ejemplifica con la sal **3a** y el complejo correspondiente **7a**.

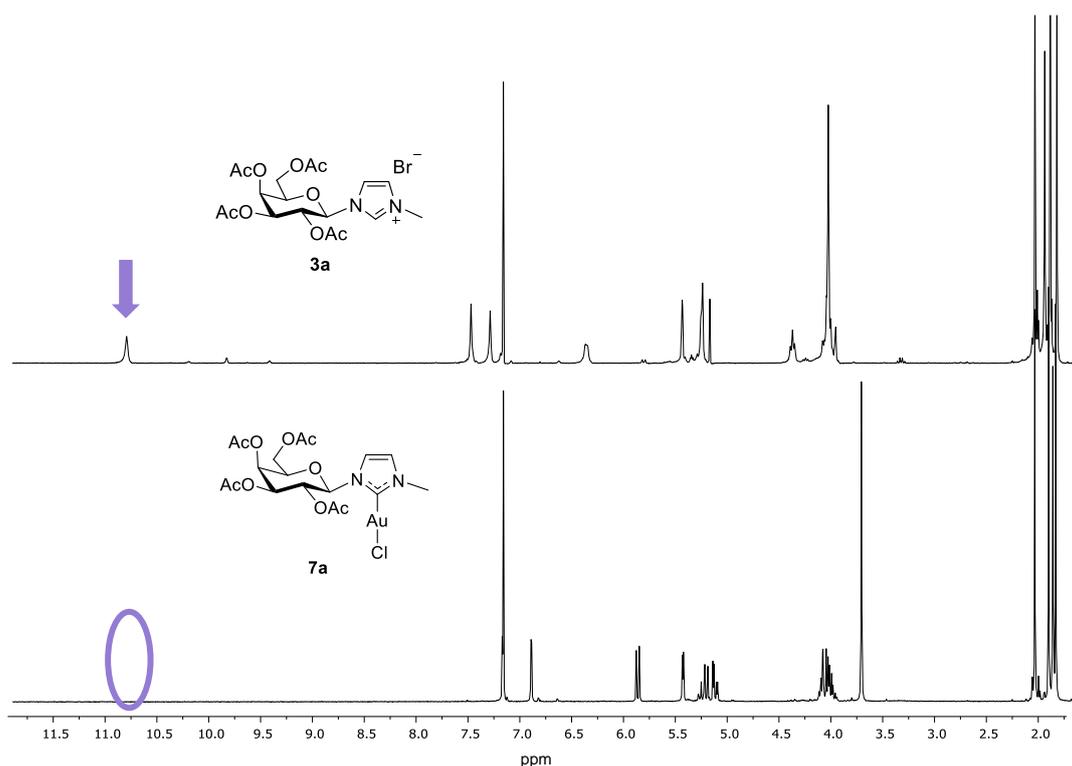


Figura 2.7. Espectros de ^1H RMN de **3a** vs. **7a**.

Asimismo, en los espectros de ^{13}C RMN se evidencia la señal característica del $\text{C}_{2\text{Carbena}}$ unido al metal, con valores alrededor de 171,0-175,0 ppm. Estas señales se encuentran desplazados a campos más bajos en comparación con las sales de partida, 136,4-138,4 ppm (**Figura 2.8**)

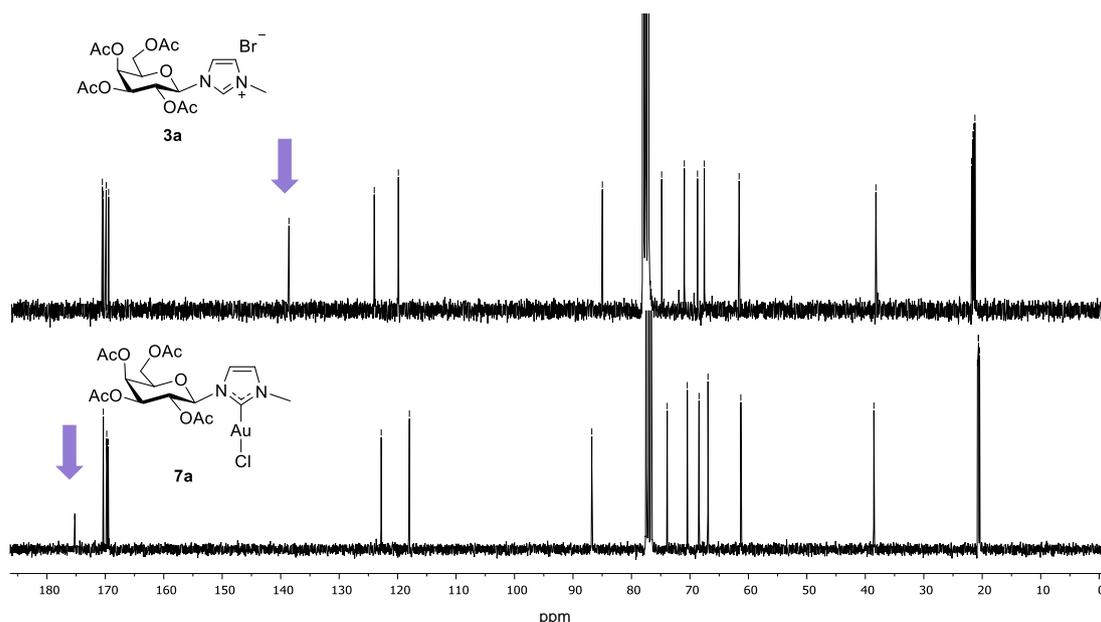


Figura 2.8. Espectros de ^{13}C RMN de **3a** vs. **7a**.

A través de RMN y UV-Vis se confirmó que los complejos de oro(I) son estables al aire, pudiendo ser almacenados durante períodos prolongados protegidos de la luz. Incluso, luego de 9 meses, período sin acceder al laboratorio debido a las restricciones asociadas a la pandemia COVID-19, los complejos conservaron sus propiedades. Además, resultaron estables hasta 3 días en solución a 100 °C.

Para cada complejo se llevó a cabo un análisis por UV-Vis inmediatamente después de la síntesis (tiempo 0) y a los 7 días. En la comparación de estos espectros puede apreciarse la ausencia de la banda de resonancia de plasmón superficial característica de nanopartículas de oro (Au-NPs $\lambda_{\text{máx.}} = 545 \text{ nm}$). Esto da indicios de la robustez del enlace C–Au. En la **Figura 2.9** se muestra, a modo de ejemplo, la comparación de los espectros UV-Vis del complejo **7a** a distintos tiempos.

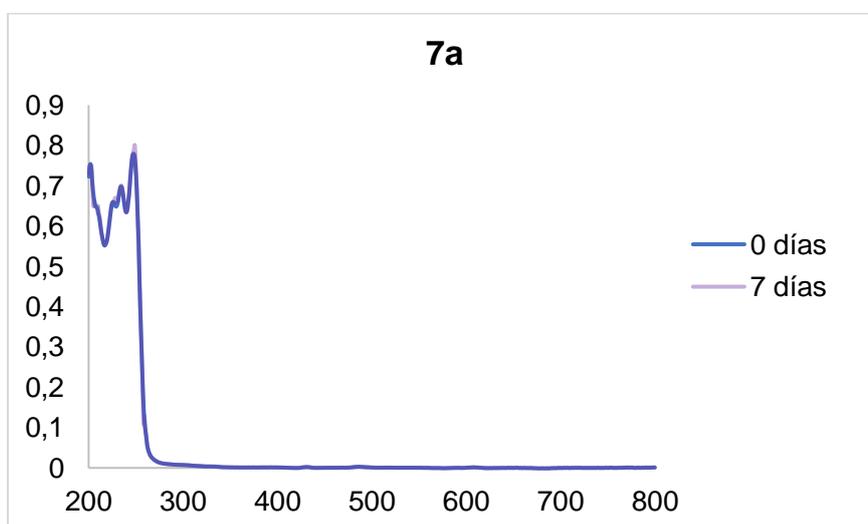


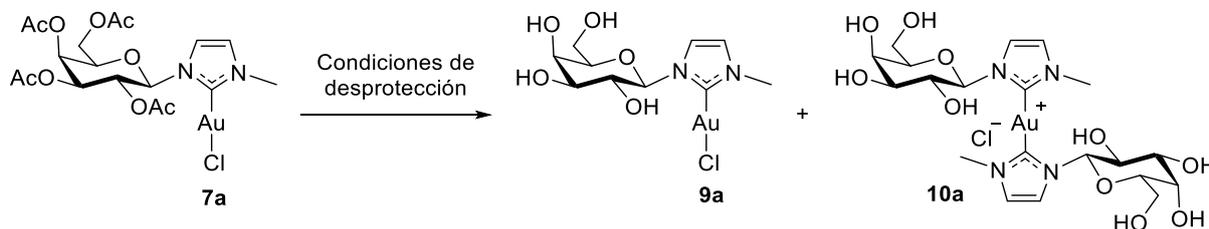
Figura 2.9. Espectros de UV-Vis de **7a** a los 0 y 7 días.

De manera similar, al comparar espectros de ^1H y ^{13}C RMN de los complejos a tiempo 0 y luego de varios días, no se observan diferencias considerables descartando la descomposición de los mismos. Incluso, no se observaron diferencias considerables cuando los tubos de RMN conteniendo los complejos se sometieron a calentamiento (100 °C) durante 3 días.

2.3.2. Desprotección del resto glicosídico de los complejos Au(I)–NHC

Para favorecer la solubilidad en agua de los complejos se realizó un estudio de desprotección de la unidad glicosídica. El estudio se comenzó con **7a**, como complejo modelo, bajo tres condiciones diferentes de desprotección, a temperatura ambiente: i)

Et₃N/H₂O/MeOH, 30 min;³¹ *ii*) NaOMe/MeOH/DCM, 1 h;³² *iii*) K₂CO₃/MeOH/DCM, 1h.³³ Todos los intentos de desprotección condujeron a una mezcla, evidenciada por RMN, del correspondiente complejo **9a** y el biscarbeno **10a**, ambos desprotegidos (**Esquema 2.11**).



Esquema 2.11. Desprotección del complejo **7a**.

La composición de la mezcla fue determinada analizando el patrón de señales correspondientes a la porción imidazólica y a los carbonos anoméricos en los espectros de ¹³C RMN en D₂O (**Figura 2.10**). La condición de desprotección *iii*) permitió obtener una mezcla en donde el complejo **9a** resultó ser la especie mayoritaria, pudiendo observarse la señal a 173 ppm del C₂^{Carbeno}. Para la condición *ii*) puede verse una única especie con un C₂^{Carbeno} a 184 ppm, atribuible al complejo **10a**. Por último, para la condición *i*) se identificaron las dos especies junto con acetato de metilo. Aquí, la señal marcada (a) corresponde al CO del acetato, mientras que las cuatro señales indicadas como (b) y (c) corresponden a los C₄^{Imi} y C₅^{Imi} y, finalmente, las señales (d) corresponden a dos señales anoméricas.

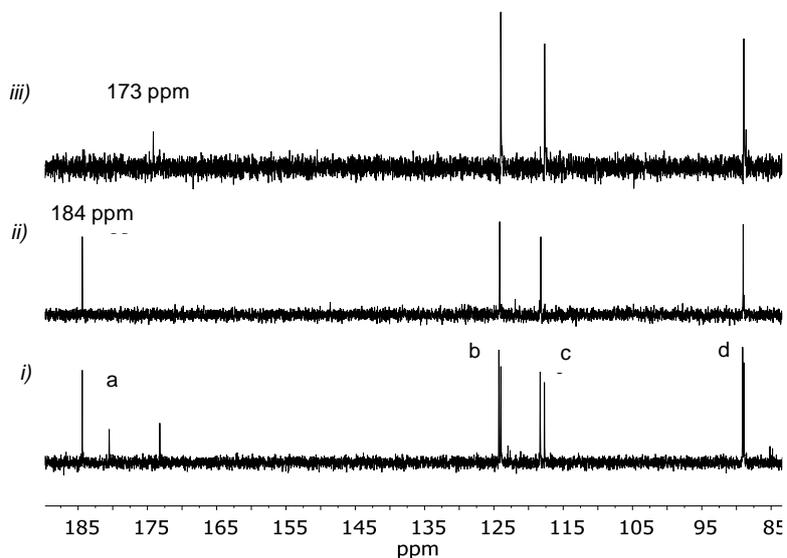


Figura 2.10. Espectros de ¹³C RMN de **9a/10a** obtenidos en las condiciones *i*, *ii* y *iii*.

³¹ Meier, L.; Monteiro, G.C.; Baldissera, R.A.M.; Mandolesi Sá, M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 859–866.

³² Lo Fiego, M.J.; Marino, C.; Varela, O. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 45631–45640.

³³ Wang, B.; McClosky, D.D.; Anderson, C.T.; Chen, G. *Carbohydr. Res.* **2016**, *433*, 54–62.

En la **Figura 2.11**, puede observarse la comparación de los espectros de ^1H RMN en D_2O . Para la condición *iii*) puede visualizarse un patrón de señales correspondientes al monocarbano **9a**, con un porcentaje minoritario de una segunda especie correspondiente al biscarbano **10a**. Para la condición *ii*) se ve un solo patrón de señales correspondientes al complejo biscarbano determinado en el análisis del espectro de ^{13}C , y por último en la condición *i*) se observan las dos especies en iguales proporciones.

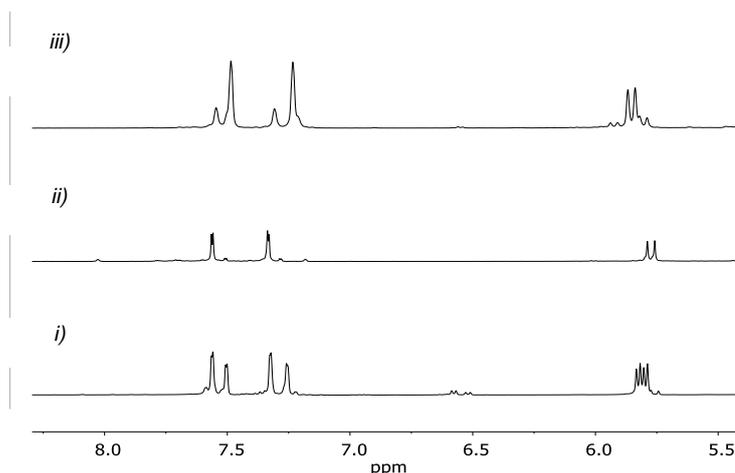


Figura 2.11. Espectros de ^1H RMN de **9a/10a** obtenidos en las condiciones *i*, *ii* y *iii*.

Las condiciones *ii*) y *iii*), se aplicaron sobre **7b** y **7c** obteniendo resultados similares a **7a**. Por otro lado, cuando se aplicaron las metodologías en **7d** y **8** solo se obtuvieron **10d** y **11**, respectivamente. La identificación de **9b**, **c**, **10b-d** y **11** se realizó con los mismos criterios explicados anteriormente (**Figura 2.12**). Es importante señalar que, para **9c**, fue necesario cambiar el solvente deuterado, debido a que en D_2O la señal $\text{C}2_{\text{Imi}}$ no pudo ser identificada.

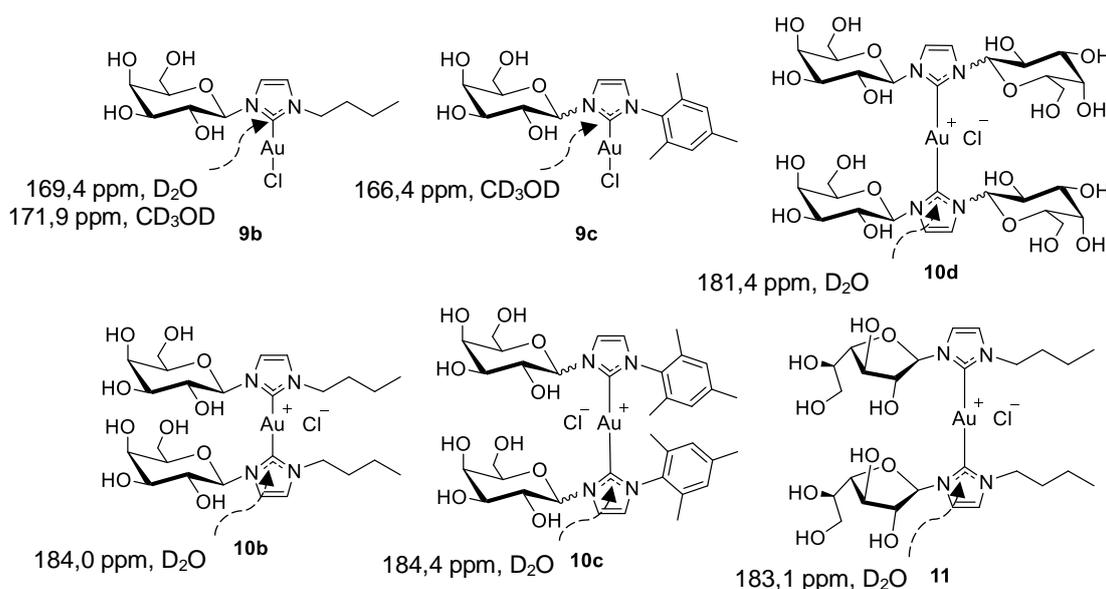


Figura 2.12. Identificación de $\text{C}2_{\text{Imi}}$ de complejos mono- y biscarbano por ^{13}C RMN.

A pesar de que **9b** y **9c** pudieron ser aislados, ambos resultaron inestables. Los experimentos realizados en tubo de RMN a temperatura ambiente evidenciaron, luego de 48 h, la formación de las especies biscarbena (**10b** y **10c** respectivamente) junto con una coloración violeta y, posteriormente, se identificó la formación de un espejo de oro (**Figura 2.13**). Al realizar un estudio a 100 °C, al cabo de 5 h, se identificó la señal característica del biscarbena; siendo la única especie presente a las 10 h.

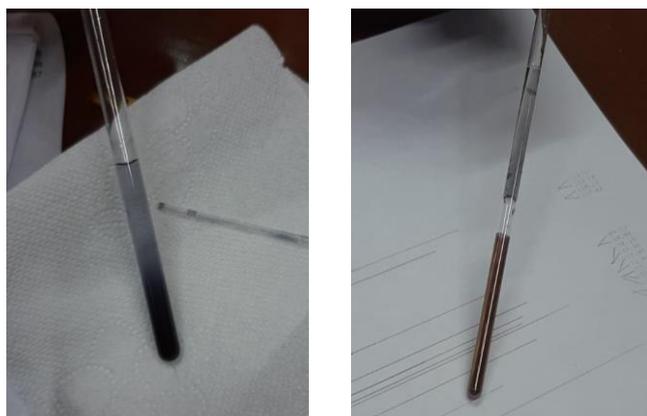


Figura 2.13. Tubos de RMN luego de una reacción de desprotección: descomposición del complejo a las 48 h (izquierda) y formación del espejo de oro (derecha).

2.3.3. Estudio catalítico de la hidratación de fenilacetileno

Considerando el trabajo previo realizado por el grupo de investigación sobre la aplicación catalítica de complejos Au(I)–NHC sulfonados,²² decidimos llevar a cabo el primer estudio catalítico aplicando complejos Au(I)–NHC conteniendo unidades glicosídicas. Todos los complejos de oro(I) protegidos (**7a-d** y **8**) y sus respectivas sales de imidazolio (**3a-d** y **6**) se estudiaron frente a la hidratación de fenilacetileno, empleando H₂O, MeOH o una mezcla de H₂O/MeOH. Los resultados se resumen en la **Tabla 2.1**.

Considerando la estabilidad de los complejos protegidos, decidimos iniciar el estudio catalítico en H₂O, a 100 °C con 1 mol% de catalizador. Sin embargo, luego de 20 h, no se obtuvo el producto carbonílico con ninguno de los complejos evaluados (**Tabla 2.1**, entrada 1). Con este resultado y conscientes de que nuestros catalizadores no son solubles en agua, consideramos aumentar su solubilidad a través de la desprotección *in situ* por el agregado de K₂CO₃. Para ello llevamos adelante una serie de ensayos, evaluando la desprotección en distintos solventes con los diferentes complejos (**Tabla 2.1**, entrada 2). Lamentablemente, en todos los casos obtuvimos resultados negativos. En los viales de reacción pudo observarse la presencia de un precipitado violeta indicando la descomposición del catalizador, probablemente, debido a la formación de nanopartículas de oro.

En simultáneo se evaluó la capacidad catalítica de las distintas sales precursoras, en diferentes solventes (**Tabla 2.1**, entrada 3). En todos los casos no se identificó el producto deseado ni cambios macroscópicos relevantes.

Tabla 2.1. Estudio inicial de la hidratación de fenilacetileno.^a



Entrada	[Au]	Solvente	Base	AgX (1 mol%)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	7a-d y 8	H ₂ O	-	-	100	20	0
2	7a-d y 8	H ₂ O, H ₂ O/MeOH o MeOH ^c	K ₂ CO ₃	-	100	20	0
3	3a-d y 6	H ₂ O, H ₂ O/MeOH o MeOH ^c	-	-	100	20	0
4		H ₂ O/MeOH	-	-	80	20	64
5		H ₂ O/MeOH	-	-	100	20	17
6		MeOH ^c	-	-	80	20	82
7		MeOH ^c	-	-	100	20	100
8		MeOH ^c	-	SCN	100	4	21
9		MeOH ^c	-	NO ₃	100	4	40
10	7c	MeOH ^c	-	OTs	100	1	100
11		MeOH ^c	-	OTs	80	1	10
12		MeOH ^c	-	OTs	30	20	0
13 ^d		MeOH ^c	-	-	100	20	60
14 ^d		MeOH ^c	-	OTs	100	1	23
15 ^e		MeOH ^c	-	-	100	20	86
16 ^e		MeOH ^c	-	OTs	100	1	50
17	-	MeOH ^c	-	OTs	100	20	0

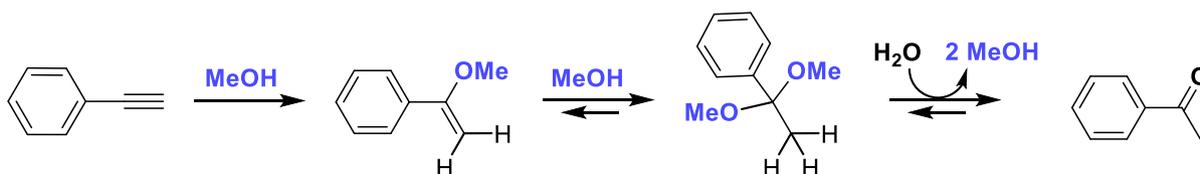
18	7c-OTs	MeOH ^c	-	OTs	100	1	96
19	9c	H ₂ O	-	-	80	20	0

^aCondiciones generales: 0,5 mmol de fenilacetileno, 1 mol% de [Au] (1,66 mM), H₂O o MeOH (3 mL) o H₂O/MeOH (1,5 mL/1,5 mL). ^bDeterminado por CGL. ^cCantidad estequiométrica de H₂O. ^d0,25 mol% [Au] (0,42 mM). ^e0,25 mol% [Au] (1,66 mM).

Decidimos avanzar en el estudio catalítico utilizando como modelo al complejo **7c**, dado que había arrojado los mejores resultados durante el estudio de estabilidad. Para ello, planteamos un experimento empleando H₂O/MeOH como solvente, a 80 °C con 1 mol% de catalizador. En estas condiciones de reacción, logramos obtener acetofenona con un rendimiento del 64 %, luego de 20 h (**Tabla 2.1**, entrada 4). Cabe destacar que un aumento de la temperatura a 100 °C, no resultó beneficioso para la reacción; al contrario, se evidenció una importante disminución en la actividad catalítica (**Tabla 2.1**, entrada 5).

Los experimentos diseñados para evaluar el H₂O como solvente resultaron negativos o, posiblemente, más lentos que en una mezcla de H₂O/MeOH. Esto nos impulsó a llevar a cabo una reacción en MeOH, adicionando una cantidad estequiométrica de H₂O. Esta reacción resultó más eficiente que en H₂O/MeOH, obteniéndose rendimientos del 82 % y 100 % después de 20 h a 80 °C y 100 °C, respectivamente (**Tabla 2.1**, entradas 6 y 7). Estos resultados satisfactorios pueden deberse a la solubilidad del catalizador en el medio de reacción.

Con el objetivo de evaluar el mecanismo por el cual transcurre la hidratación, se llevaron a cabo dos experimentos a 2 y 5 h. En el análisis por CG-EM de ambos ensayos fue posible evidenciar la presencia de la cetona producto y de una segunda especie, la cual fue identificada como el correspondiente acetal. Estos resultados nos permiten proponer que la generación de la cetona ocurre mediante la hidrólisis de un intermediario acetal (**Esquema 2.12**).^{22b,34} Es importante destacar la formación del intermediario acetal, dado que una vez que el triple enlace se coordina a la especie activa de oro, se vuelve susceptible al ataque de nucleófilos.



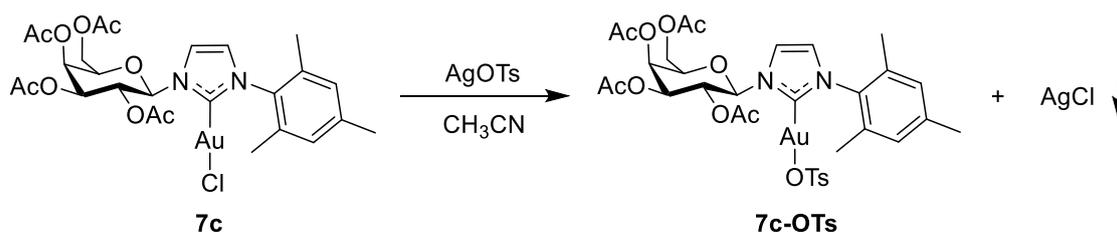
Esquema 2.12. Hidratación de fenilacetileno en MeOH con cantidad estequiométrica de H₂O.

³⁴ (a) Leyva, A.; Corma, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067-2074. (b) Biasiolo, L.; Trinchillo, M.; Belanzoni, P.; Belpassi, L.; Busico, V.; Ciancaleoni, G.; D'Amora, A.; Macchioni, A.; Tarantelli, F.; Zuccaccia, D. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14594-14598.

A continuación, con el objetivo principal de reducir el tiempo de reacción, estudiamos el efecto de la adición de sales de plata. El tratamiento de complejos del tipo NHC–Au(I)–Cl con una sal de plata, provoca la precipitación de AgCl y la formación de un nuevo complejo con un anión no coordinante, lo que hace que el centro catalítico de oro(I) sea suficientemente ácido para llevar a cabo la reacción sin aditivos.¹⁵

Para estos ensayos utilizamos: AgSCN, AgNO₃ y AgOTs. Los resultados resumidos en la **Tabla 2.1**, entradas 8 a 10, revelaron que la adición de 1 mol% de sal de plata resultó efectiva, siendo AgOTs la sal más eficiente, incluso en un tiempo de reacción más corto. Sin embargo, la adición de 1 mol% de AgOTs no generó beneficios en la reacción llevada a cabo a 80 °C, durante 20 h, obteniéndose el producto deseado con un rendimiento del 10 % (**Tabla 2.1**, entrada 11). Además, en un experimento realizado a 30 °C, se recuperó cuantitativamente fenilacetileno (**Tabla 2.1**, entrada 12). Estos resultados confirman que existe un efecto cooperativo entre la adición de sal de plata y la temperatura. Es importante mencionar que, en un experimento llevado a cabo en ausencia del complejo de oro, la sal de plata no catalizó la reacción (**Tabla 2.1**, entrada 17). Este resultado indica que la especie activa es un complejo del tipo NHC–Au(I)–OTs.

Para corroborar la especie activa propuesta, realizamos la reacción de intercambio de ligando que ocurre *in situ* en la catálisis en el medio de reacción (**Esquema 2.13**). El complejo **7c-OTs** fue aislado y caracterizado y, luego, utilizado como catalizador en la hidratación de fenilacetileno (para detalles ver Parte Experimental). Los resultados de la reacción de catálisis empleando **7c-OTs** arrojaron el mismo valor que la reacción *in situ* (**Tabla 2.1**, entrada 10), confirmando así la especie activa propuesta (**Tabla 2.1**, entrada 18).



Esquema 2.13. Intercambio de ligando utilizando sal de AgOTs.

Finalmente, se realizaron una serie de experimentos empleando 0,25 mol% de catalizador, a dos concentraciones diferentes. Los experimentos se realizaron en MeOH con cantidades estequiométricas de H₂O, en presencia y ausencia de AgOTs, a 100 °C, en tiempos de reacción de 1 y 20 h. Si bien el catalizador demostró ser activo en todos los casos, se observa una clara influencia de la concentración en los rendimientos obtenidos. De esta manera, se consigue un mayor rendimiento al trabajar con una concentración de 1,66 mM (**Tabla 2.1**, entradas 15 y 16), en comparación con 0,42 mM (**Tabla 2.1**, entradas 13 y 14).

Por otro lado, a pesar de la limitada estabilidad del complejo desprotegido **9c**, realizamos un experimento en H₂O, a 80 °C y el resultado no fue satisfactorio (**Tabla 2.1**, entrada 19). Esto concuerda con los resultados obtenidos para las reacciones de desprotección *in situ* con K₂CO₃ (**Tabla 2.1**, entrada 2). Por lo tanto, los complejos desprotegidos en el medio de reacción no son activos y se descomponen durante el proceso.

Luego del exhaustivo estudio de la reacción de hidratación empleando **7c**, nos enfocamos en evaluar el impacto de los sustituyentes unidos al anillo imidazólico sobre la actividad catalítica de los complejos. Todas las reacciones se realizaron en MeOH, con cantidades estequiométricas de H₂O, a 100 °C, con o sin la adición de sal de plata. La **Tabla 2.2** resume los resultados más relevantes obtenidos.

Tabla 2.2. Hidratación de fenilacetileno catalizada por **7a**, **b**, **d** y **8** en condiciones óptimas.^a

Entrada	[Au]	AgX (1 mol%)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	7a	-	20	70
2		OTs	1	87
3	7b	-	20	61
4		OTs	1	63
5	7d	-	20	89
6		OTs	1	90
7	8	-	20	68
8		OTs	1	85

^aCondiciones generales: 0,5 mmol de fenilacetileno, 1 mol% de [Au] (1,66 mM), MeOH (3 mL), cantidad estequiométrica de H₂O. ^bDeterminado por CGL.

Como puede observarse, todos los complejos resultaron ser activos en ambas condiciones de reacción. El complejo que contiene el sustituyente más voluminoso (**7d**) proporciona los mejores rendimientos en comparación a los derivados de metilo (**7a**) y butilo (**7b** y **8**). En relación a los complejos análogos de butilo, la unidad D-galactofuranosa no ejerce un efecto diferente a su análogo de piranosa, mostrando en ambas conformaciones la mayor eficiencia a 1 hora de reacción con la adición de sal de plata (**Tabla 2.2**, entradas 2 y 8). En

resumen, los complejos muestran una tendencia en la actividad catalítica, dependiendo de los sustituyentes unidos al nitrógeno del anillo imidazólico, siguiendo el siguiente orden: Mes > Galp-OAc > Bu > Me.

2.3.3.1. Estudio cinético de la hidratación de fenilacetileno empleando AgOTs

Con la finalidad de obtener información cinética acerca de la influencia en el volumen estérico de los sustituyentes en torno al centro metálico, se estudió la reacción en función del tiempo, en presencia de AgOTs y en MeOH con cantidad estequiométrica de H₂O a 100 °C (**Figura 2.14**).

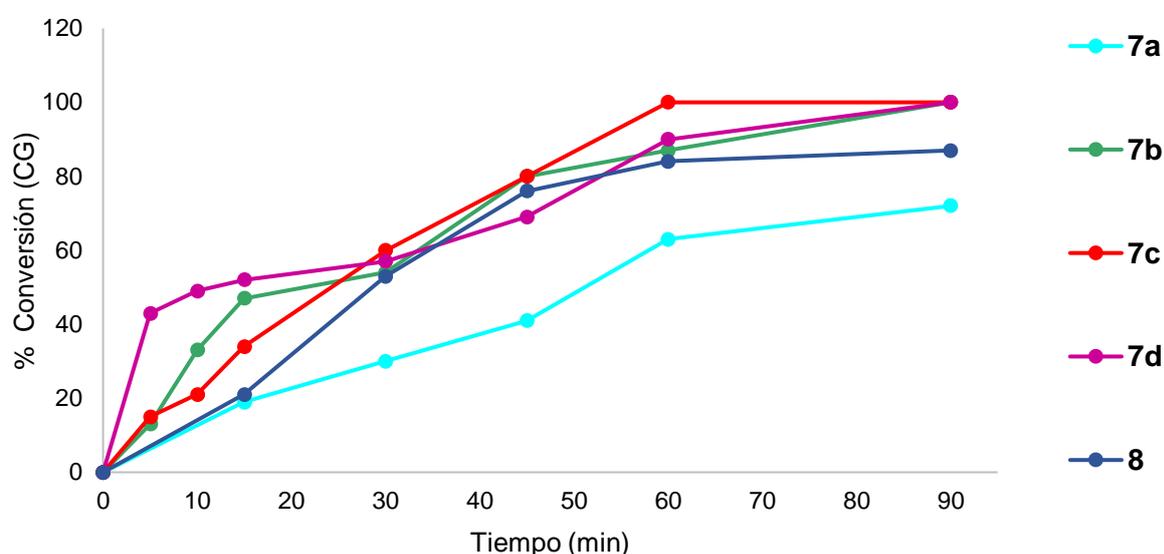


Figura 2.14. Curvas de cinética de los complejos **7a-d** y **8**.

Como puede observarse en la **Figura 2.14**, las curvas muestran que cada complejo estudiado presenta un perfil cinético diferente, probablemente, asociadas a las modificaciones que se realizaron al esqueleto NHC. El complejo **7d** presenta un periodo de inducción corto, es decir, rápidamente libera en solución al ligando Cl para comenzar el ciclo catalítico, siendo la especie más activa en un lapso de 15 minutos. Los complejos **7b** y **7c** muestran periodos de inducción muy similares, aunque menos activos que el complejo **7d**. El complejo **8** posee un periodo de inducción mayor, al igual que el complejo **7a** que es la especie menos activa. Los resultados obtenidos nos demuestran que la inducción está menos favorecida al disminuir el tamaño de los sustituyentes que se encuentran unidos al NHC, confirmando que el volumen estérico es un factor determinante tanto en la estabilidad como en la actividad de los complejos.

2.3.3.2. Recuperación y reutilización de los catalizadores

Posteriormente, nos enfocamos en estudiar la recuperación y reutilización de los catalizadores. Para abordar este objetivo, diseñamos un experimento de reciclaje usando **7a** y **7c**, ya que estos complejos representan los dos casos extremos en términos de volumen estérico y habilidad catalítica.

Implementamos las condiciones óptimas de hidratación, utilizando AgOTs a una temperatura de 100 °C durante 1 h. Pasado este tiempo, se realizó la extracción del producto deseado y la recarga de fenilacetileno a la solución resultante (ver Parte Experimental para más detalles). Cada experimento se repitió hasta que el catalizador se mostró prácticamente inactivo. Estos ensayos mostraron que **7c** sufrió pérdidas de actividad significativas después de los ciclos iniciales (1er ciclo 100 %, 2do ciclo 20 %, 3er ciclo 7 % de rendimiento). Mientras que **7a** no pudo ser recuperado, indicando que el grupo metilo como sustituyente afecta la posibilidad de recuperación y reciclaje del complejo.

Dado que los complejos son solubles en medios orgánicos, existe la posibilidad de pérdidas durante los procesos de extracción, debido a que el éter etílico puede arrastrar metanol y, por ende, al complejo. Este fenómeno afecta la correcta evaluación de la capacidad de reutilización de los complejos. Por ello, con el objetivo de mejorar la reutilización de los complejos, implementamos un sistema de recargas del sustrato a la solución, sin realizar extracciones de producto. Para llevar a delante los experimentos se empleó el complejo **7c** como catalizador modelo. Los resultados indican que este complejo se mantuvo activo durante cinco ciclos (1er ciclo 100 %, 2do ciclo 92 %, 3er ciclo 80 %, 4to ciclo 71 % y 5to ciclo 57 %), disminuyendo la actividad de forma notable después del quinto ciclo (**Figura 2.15**).

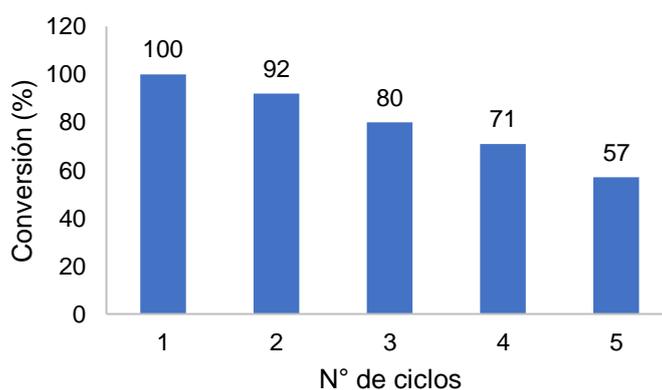
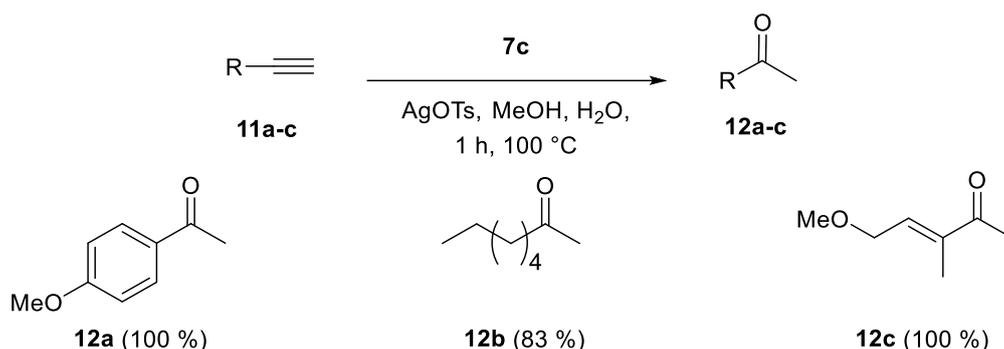


Figura 2.15. Porcentaje de conversión vs. número de ciclos empleando **7c**.

2.3.3.3. Alcance de la reacción de hidratación de alquinos

A continuación, considerando la mejor actividad catalítica y estabilidad mostrada por el complejo **7c**, estudiamos la reactividad de distintos alquinos terminales, empleando MeOH a 100 °C en presencia de AgOTs (**Esquema 2.14**). Todos los alquinos terminales se oxidaron a la cetona correspondiente con rendimientos excelentes o cuantitativos, según la regla de Markovnikov.



Esquema 2.14. Hidratación de alquinos catalizada por **7c**.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con los complejos protegidos en la hidratación de alquinos, se lograron valores de TON menores a 100, lo que es marcadamente inferior a los mejores valores informados en la literatura.^{35,36}

Los resultados obtenidos hasta el momento son prometedores, lo que nos motiva a continuar con nuestros estudios y a explorar otros métodos de activación, por ejemplo, el uso de irradiación por microondas, con el objetivo de disminuir los valores de TON.³⁷ Además, nos impulsan a desarrollar nuevos complejos metálicos, estables e hidrosolubles. Esta investigación nos brinda nuevas oportunidades para avanzar en el entendimiento y desarrollo de catalizadores eficientes en medios acuosos.

³⁵ NOTA: el valor TOF más alto reportado para esta reacción es 1060 h⁻¹. Sanz, S.; Jones, L.A.; Mohr, F.; Laguna, M. *Organometallics* **2007**, *26*, 952-957.

³⁶ Catalizadores de Au con TON elevado: (a) Hashmi, A.S.K. *Nature* **2007**, *449*, 292-293. (b) Blanco Jaimes, M. C.; Böhring, C.R.N.; Serrano-Becerra, J.M.; Hashmi, A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7963-7966. (c) Blanco Jaimes, M.C.; Rominger, F.; Pereira, M.M.; Carrilho, R.M.B.; Carabineiro, S.A.C.; Hashmi, A.S.K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4937-4940.

³⁷ (a) Dallinger, D.; Kappe, C.O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563-2591. (b) Rathi, A.K.; Gawande, M.B.; Zboril, R.; Varma, R.S. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *291*, 68-94. (c) Cravotto, G.; Borretto, E.; Oliverio, M.; Procopio, A.; Penoni, A. *Catal. Commun.* **2015**, *63*, 2-9. (d) Fernández, G.A.; Schiel, M.A.; Silbestri, G.F. *J. Organometal. Chem.* **2020**, *923*, 121452-121459.

2.4. Parte experimental

2.4.1. Generalidades

A menos que se indique lo contrario, los reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron tal como se recibieron. Los solventes utilizados fueron destilados, secados y almacenados según procedimientos estandarizados.³⁸ Los solventes anhidros se analizaron por FT-IR. Los tamices moleculares de 4Å, se activaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a 300 °C con corriente de nitrógeno, en una columna de vidrio recubierta con cintas calefactoras. Se empleo MgSO₄ comercial como agente desecante. El precursor de oro AuCl(tht) fue sintetizado empleando procedimientos reportados.³⁹

Las reacciones se monitorearon por TLC. Se utilizaron trozos de cromatofolios de 20 x 20 cm de área y 0,2 mm de espesor de gel de sílice 60 GF₂₅₄ sobre soporte de aluminio. El revelado de los cromatogramas se realizó con solución de ácido sulfúrico en etanol.

La evaporación de solventes se realizó en un evaporador rotatorio Büchi a presión reducida.

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio con platina calefactora Reichert-Kofler y se informan sin corregir.

La identificación de los compuestos obtenidos se realizó por ¹H, ¹³C y/o 2D RMN, Espectroscopia FT-IR y análisis elemental. Los espectros de RMN se registraron con un espectrómetro Bruker Advance 300. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm con la señal de resonancia del solvente residual: δ H/C 7,27/77,2 para CDCl₃, δ H 4,79 para D₂O y δ H/C para CD₃OD 4,87/49. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz (Hz). Los espectros infrarrojos se recogieron en un espectrómetro FT-IR Nicolet Nexus-470. Los datos microanalíticos se obtuvieron utilizando un microanalizador Exeter Analytical Inc. CE-440.

Los espectros UV-Vis se registraron en un instrumento Carey 60 versión 2.0 con una celda de cuarzo de 5 mL.

Las mezclas de reacción provenientes de la hidratación de alquinos se analizaron mediante CGL en un cromatógrafo Shimadzu Modelo GC-14B equipado con un detector de ionización de llama y una columna capilar HP5 (30 mx 0,25 mm x 0,25 μ m). Se empleó nitrógeno 5.0 como gas portador, 12 psi de presión en el inyector, 250 °C de temperatura en los bloques de inyección y detección, 1 μ L de volumen de inyección y una velocidad de registro de 2 m/min. El integrador es un equipo Shimadzu Chromatopac C-RGA. El programa de temperatura seleccionado fue de 50 °C como temperatura inicial, luego una rampa o velocidad de calentamiento de 15 °C/min y 280 °C de temperatura final, durante 10 minutos.

³⁸ Perrin, D.D.; Amarego, W.L.; Perrin, D.R., *Purification of Laboratory Chemicals*, 2da Ed. Pergamon Press, **1990**.

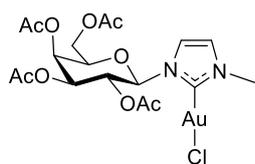
³⁹ Usón, R.; Laguna, A.; Laguna, M.; Briggs, D.A.; Murray, H.H.; Fackler Jr., J.P. *Inorg. Synth.* **1989**, 26, 85-91.

2.4.2. Síntesis y caracterización de los complejos Au(I)–NHC

2.4.2.1 Procedimiento general “two-step one-pot” para la síntesis de complejos vía Ag₂O

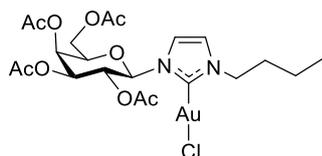
En un balón de 25 mL, equipado con septum, imán y atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución de NHC–Ag(I)–Br, a partir de sal de imidazolio (0,4 mmol) y Ag₂O (0,2 mmol), en DCM seco (4 mL). A la mezcla de reacción se realizaron ciclos de vacío/nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h en oscuridad. Luego se añadió AuCl(tht) (0,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se filtró a través de una capa de Celite y, luego, el solvente se eliminó parcialmente en vacío hasta un volumen restante de 1 mL. El complejo de oro se precipitó con éter etílico (**5a**) o hexano (**5b-d**, **6**), se separó el sobrenadante y se secó en vacío.

2.4.2.1.1. Cloruro de [1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (**7a**)



Sólido blanco, p.f.: 73-74 °C. Rendimiento: 66 %. $R_f = 0,18$ (hexano/acetato de etilo 1:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, 1H, debajo de la señal de CDCl₃, H_{4Imi}); 6,99 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H_{5Imi}); 5,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H₁); 5,55 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H, H₄); 5,36 (m, 1H, H₂); 5,24 (dd, $J = 10,3, 3,3$ Hz, 1H, H₃); 4,25-4,10 (m, 3H, H_{5,6}); 3,85 (s, 3H, CH₃); 2,20; 2,06; 2,02; 2,00 (4s, 12H, CH₃CO). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175,2 (C_{2Carb}); 170,3; 169,8; 169,7; 169,5 (CO); 122,8 (C_{5Imi}); 118,0 (C_{4Imi}); 86,8 (C₁); 73,9 (C₅); 70,4 (C₃); 68,4 (C₂); 66,9 (C₄); 61,3 (C₆); 38,5 (CH₃N); 20,8; 20,7; 20,6; 20,5 (CH₃CO). FT-IR (neat): 3121,5; 2937,7; 1745,0; 1455,0; 1361,0; 1218,1; 1120,0; 1058,8; 915,8; 732,0. UV-Vis (DCM, nm): 248, 243, 231, 208. Anal. Elemental, Calc. para C₁₈H₂₄AuClN₂O₉: C: 33,53; H: 3,75; N: 4,34; Enc.: C: 33,59; H: 3,77; N: 4,40.

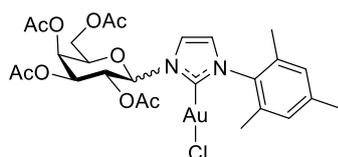
2.4.2.1.2. Cloruro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (**7b**)



Sólido blanco, p.f.: 70-72 °C. Rendimiento: 51 %. $R_f = 0,30$ (hexano/acetato de etilo 1:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H_{4Imi}); 7,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H_{5Imi}); 5,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H₁); 5,53 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, H₄); 5,35-5,19 (m, 2H); 4,38-3,93 (m, 5H); 2,18; 2,05; 1,98; 1,98 (4s, 12H, CH₃CO); 1,79 (dt, $J = 13,9$ Hz, 6,9 Hz, 2H, NCH₂CH₂); 1,30 (tt, $J = 11,8$ Hz, 6,0 Hz, 2H, CH₂CH₃); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170,8 (C_{2Carb}); 170,5; 169,9; 169,6 (x2) (CO); 121,7 (C_{5Imi}); 118,1 (C_{4Imi});

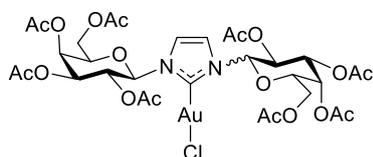
87,1 (C1); 74,0 (C5); 70,4 (C3); 68,6 (C2); 67,0 (C4); 61,4 (C6); 51,7 (NCH₂); 33,0 (NCH₂CH₂); 20,9; 20,8; 20,7; 20,6 (CH₃CO); 19,5 (CH₂CH₃); 13,7 (CH₃). FT-IR (neat): 2954,0; 2921,4; 2856,0; 1749,1; 1467,2; 1430,5; 1373,3; 1226,2; 1124,1; 1095,5; 1058,8; 919,9; 801,4; 740,2. UV-Vis (DCM, nm): 245, 234, 225, 210. Anal. Elemental, Calc. para C₂₁H₃₀AuCIN₂O₉: C: 36,72; H: 4,40; N: 4,08; Enc.: C: 36,80; H: 4,47; N: 4,12.

2.4.2.1.3. Cloruro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7c)⁴⁰



Sólido amarillo claro, p.f.: 110-112 °C. Rendimiento: 52 % (α/β 1:10). R_f = 0,60 (hexano/acetato de etilo 1:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H_{4Imi} β); 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 0,1 H, H_{4Imi} α); 7,01 (s, 0,1H, H_{Ar} α); 6,95 (s, 2H, H_{Ar} β); 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H_{5Imi} β); 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 0,1 H, H_{5Imi} α); 6,83 (d, J = 2,8 Hz, 0,1 H, H₁ α); 6,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H₁ β); 5,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H, H₄ β); 5,41 (t, J = 9,5 Hz, 1H, H₂ β); 5,28 (dd, J = 10,3 Hz, 3,2 Hz, 1H, H₃ β); 5,16 (dd, J = 10,5 Hz, 3,4 Hz, 0,1H, H₃ α); 4,29-4,13 (m, 3H, H_{5,6} β); 2,32 (s, 3H, CH_{3Ar}); 2,21; 2,08; 2,03; 2,02 (4s, 12H, CH₃CO); 2,01 (s, 3H, CH_{3Ar}); 1,96 (s, 3H, CH_{3Ar}). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172,3 (C_{2Carb}eno); 170,5; 169,9; 169,7; 169,6 (CO); 140,1; 134,8; 134,5 (x2) (C_{Ar}); 129,7; 129,6 (CH_{Ar}); 123,5 (C_{5Imi}); 118,2 (C_{4Imi}); 87,2 (C1); 74,0 (C5); 70,5 (C3); 68,7 (C2); 67,0 (C4); 61,3 (C6); 21,2 (CH_{3Ar}); 21,0; 20,8; 20,7; 20,6 (CH₃CO); 18,0; 17,6 (CH_{3Ar}). FT-IR (neat): 2962,2; 2917,3; 2843,8; 1749,1; 1365,1; 1218,1; 1120,0; 1062,8; 919,9; 740,2. UV-Vis (DCM, nm): 249, 234, 204. Anal. Elemental, Calc. para C₂₆H₃₂AuCIN₂O₉: C: 41,70; H: 4,31; N: 3,74; Enc.: C: 41,79; H: 4,36; N: 3,67.

2.4.2.1.4. Cloruro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7d)⁴⁰

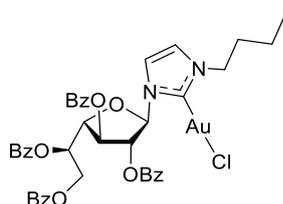


Sólido blanco, p.f.: 119-121 °C. Rendimiento: 63 % ($\beta,\beta/\alpha,\beta$ 5:1). R_f = 0,47 (hexano/acetato de etilo 3:7). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 12H, H_{4,5Imi}- β,β ; H_{4,5Imi}- α,β está debajo); 6,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H, H₁ α - α,β); 5,91 (d, J = 9,0 Hz, 11H, H₁ β - β,β ; H₁ β - α,β está debajo); 5,54 (d, J = 3,2 Hz, 10H, H₄- β,β), 5,49-5,45 (m, 2H, H₄- α,β); 5,42 (t, J = 9,7 Hz, 12H, H₂- β,β ; H_{2,3}- α,β están debajo); 5,22 (dd, J = 10,2 Hz, 3,3 Hz, 12H, H₃- β,β ; H_{2,3}- α,β están debajo); 4,59 (dd, J = 12,2 Hz, 8,7 Hz, 1H, H₆ α - α,β), 4,53-4,44 (m, 1H, H₅ α - α,β), 4,30 (dd, J = 12,3 Hz, 3,1 Hz, 1H, H₆ α - α,β); 4,22-4,07 (m, H_{5,6}- β,β /H_{5,6} β - α,β); 2,22 (s, CH₃CO- α,β); 2,21 (s, CH₃CO- β,β), 2,18; 2,13 (s, CH₃CO- α,β), 2,05 (s, CH₃CO- β,β); 2,00 (s, CH₃CO- α,β); 1,99; 1,98 (s, CH₃CO- β,β). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172,6 (C_{2Imi}- α,β); 172,6

⁴⁰ NOTA: debido a la relación isomérica solo se indican algunas señales del anómero α .

(C2_{Imi}-β,β); 170,7; 170,5 (CO-α,β); 170,4 (CO-β,β); 170,1 (CO-α,β); 170,0 (CO-β,β); 169,8, 169,7 (CO-α,β); 169,6; 169,5 (CO-β,β); 169,3; 168,5 (CO-α,β); 120,2 (C4_{Imi}-α,β); 119,2 (C4,5_{Imi}-β,β); 117,7 (C5_{Imi}-α,β); 87,6 (C1β-β,β); 87,5 (C1β-α,β); 80,8 (C1α-α,β); 74,1 (C5-β,β); 74,1; 73,5 (C5-α,β); 70,6 (C3-β,β); 70,4; 69,7 (C3-α,β); 68,2 (C2-α,β); 68,1 (C2-β,β); 67,6 (C2-α,β); 67,0 (C4-α,β); 66,9 (C4-β,β); 64,9 (C4-α,β); 61,5 (C6-α,β); 61,3 (C6-β,β); 59,5 (C6-α,β); 21,0-20,4 (CH₃CO). FT-IR (neat): 2970,3; 2925,3; 1744,4; 1437,9; 1368,4; 1217,2; 1127,4; 1062,0; 919,0; 735,1. UV-Vis (DCM, nm): 250, 237, 202. Anal. Elemental, Calc. para C₃₁H₄₀AuClN₂O₁₈: C: 38,74; H: 4,20; N: 2,91; Enc.: C: 38,80; H: 4,26; N: 2,88.

2.4.2.1.5. Cloruro de [1-butil-3-(2,3,5,6-tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (8)



Sólido blanco, p.f.: 68-70 °C. Rendimiento: 55 %. $R_f = 0,30$ (Tolueno/acetato de etilo 9:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23-8,20 (m, 2H, H_{Ar}); 8,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,97 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,70 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,68-7,55 (m, 3H, H_{Ar}); 7,59-7,40 (m, 3H, H_{Ar}); 7,41-7,36 (m, 3H, H_{Imi}/H_{Ar}); 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,11-7,02 (m, 2H, H_{Imi}/H₁); 6,16 (ddd, $J = 7,2$ Hz, 5,2 Hz, 2,6 Hz, 1H, H₅); 5,85 (dd, $J = 5,3$ Hz, 3,1 Hz, 1H, H₂); 5,66 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H, H₃); 4,94 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H, H₄); 4,78 (dd, $J = 11,8$ Hz, 5,2 Hz, 1H, H₆); 4,70 (dd, $J = 11,8$ Hz, 6,9 Hz, 1H, H₆); 4,19 (m, 2H, NCH₂); 1,85 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, NCH₂CH₂); 1,38 (m, 2H, CH₂CH₃); 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171,6 (C2_{Carbena}); 166,2; 165,9; 165,8; 165,6 (CO); 134,1; 133,9; 133,8; 133,3; 130,2; 130,1; 130,0; 129,9 (CH_{Ar}); 129,5 (C_{Ar}); 129,4, 128,8 (CH_{Ar}); 128,6 (x2, C_{Ar}); 128,6 (x2, CH_{Ar}); 127,8 (C_{Ar}); 122,1 (C4_{Imi}); 117,2 (C5_{Imi}); 93,9 (C1); 84,0 (C4); 81,7 (C2); 79,5 (C3); 72,0 (C5); 63,0 (C6); 52,0 (NCH₂); 33,0 (NCH₂CH₂); 19,7 (CH₂CH₃); 13,7 (CH₃). FT-IR (neat): 2958,1; 2917,3; 2847,8; 1720,5; 1597,9; 1581,6; 1446,8; 1312,0; 1267,1; 1173,1; 1087,4; 1066,9; 1022,0; 711,6. UV-Vis (DCM, nm): 281, 277, 228, 203. Anal. Elemental, Calc. para C₄₁H₃₈AuClN₂O₉: C: 52,66; H: 4,10; N: 3,00; Enc.: C: 52,71; H: 4,14; N: 3,04.

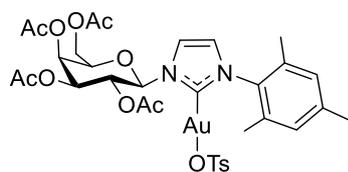
2.4.2.2. Procedimiento general “two-step one-pot” para la síntesis de complejos vía NaOt-Bu

En un balón de 25 mL, equipado con una entrada de nitrógeno, septum y agitador magnético, la sal de imidazolio (0,4 mmol) y el precursor AuCl(tht) (0,4 mmol) se disolvieron en DCM seco (4 mL) a 0 °C en baño de hielo. El sistema fue purgado, mediante tres ciclos de vacío/nitrógeno. Luego se añadió NaOt-Bu (0,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. En este punto la mezcla se procesó en las condiciones descriptas en el apartado 2.4.2.1 (página 75).

2.4.2.3. Procedimiento para el intercambio de contraanión del complejo

En un balón de 10 mL de una boca provisto con un agitador magnético, se agregaron 0,060 g (0,080 mmol) de **7c**, en 2,4 mL de MeCN y 0,095 mmol de AgOTs (relación 1:1,25). Se dejó en agitación durante 4,5 horas a temperatura ambiente. Para su purificación se filtró la solución final a través de una capa de Celite, luego se hicieron lavados con MeCN. El solvente se evaporó y se secó en bomba de vacío.

2.4.2.3.1. *p*-Toluensulfonato de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (**7c-OTs**)



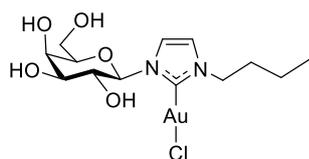
Sólido blanco, bajo punto de fusión. Rendimiento: 98 %. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,48 (s, 1H, H_{Ar}), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H_{Ar} , $\text{H}_{4\text{Imi}}$), 6,97 (s, 3H, H_{Ar} , $\text{H}_{5\text{Imi}}$), 5,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H_4), 5,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H_2), 5,42-5,27 (m, 2H), 4,30-4,16 (m, 3H, $\text{H}_{5,6}$), 2,36 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ar}}$), 2,34 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ar}}$), 2,20 (s, 3H, CH_3CO), 2,09 (s, 3H, CH_3CO), 2,03 (s, 3H, CH_3CO), 2,02 (s, 3H, CH_3CO), 1,99 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ar}}$), 1,94 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{Ar}}$). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170,54 (C=O), 169,96 (C=O), 169,90 (C=O), 169,61 (C=O), 141,16 (C_{OTs}), 140,30 (C_{Ar}), 134,80 (C_{Ar}), 134,55 (C_{Ar}), 134,28 (C_{Ar}), 129,71 (C_{OTs}), 129,66 (C_{OTs}), 129,05 (C_{OTs}), 126,51 (C_{OTs}), 123,84 ($\text{C}_{5\text{Imi}}$), 118,77 ($\text{C}_{4\text{Imi}}$), 87,28 ($\text{C}_{1\beta}$), 73,98 ($\text{C}_{5\beta}$), 70,50 ($\text{C}_{3\beta}$), 68,77 ($\text{C}_{2\beta}$), 66,96 ($\text{C}_{4\beta}$), 61,25 ($\text{C}_{6\beta}$), 21,50 ($\text{CH}_{3\text{OTs}}$), 21,25 ($\text{CH}_{3\text{Ar}}$), 20,97 (CH_3CO), 20,86 (CH_3CO), 20,75 (CH_3CO), 20,61 (CH_3CO), 17,98 ($\text{CH}_{3\text{Ar}}$), 17,55 ($\text{CH}_{3\text{Ar}}$).

2.4.3. Desprotección de los complejos Au(I)-NHC

2.4.3.1 Procedimiento general para la desprotección de los complejos Au(I)-NHC

En un balón de 25 mL, se disolvieron 0,1 mmol de complejo de oro(I) en DCM (2 mL) y MeOH (2 mL). Luego, se añadieron 6 mg de K_2CO_3 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se concentró en vacío para obtener el complejo desprotegido deseado.

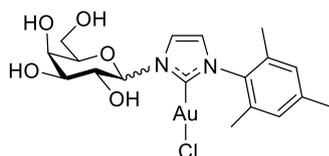
2.4.3.1.1. Cloruro de [1-butil-3-(β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (**9b**)



Sólido marrón claro. ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 7,47 (s, 1H, $\text{H}_{4\text{Imi}}$); 7,30 (s, 1H, $\text{H}_{5\text{Imi}}$); 5,78 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 4,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, NCH_2); 4,05 (br s, 1H, H_4); 4,02-3,92 (m, 2H, $\text{H}_{2,5}$); 3,84 (dd, $J = 9,5$ Hz, 2,4 Hz, 1H, H_3); 3,74 (m, 2H, H_6); 1,79 (p, $J = 7,2$ Hz, 6,6 Hz, 2H, NCH_2CH_2); 1,28 (h, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2CH_3); 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ 168,9 ($\text{C}_{2\text{Carbano}}$); 122,8 ($\text{C}_{5\text{Imi}}$); 117,9 ($\text{C}_{4\text{Imi}}$); 89,2 (C_1); 77,8 (C_5); 73,1 (C_3); 70,2

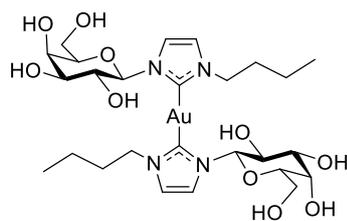
(C2); 68,6 (C4); 60,7 (C6); 51,3 (NCH₂); 32,5 (NCH₂CH₂); 19,1 (CH₂CH₃); 13,1 (CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 171,9 (C2_{Carbena}); 123,0 (C5_{Imi}); 119,4 (C4_{Imi}); 91,5 (C1); 79,8 (C5); 75,1 (C3); 71,7 (C2); 70,4 (C4); 62,4 (C6); 52,3 (NCH₂); 34,2 (NCH₂CH₂); 20,6 (CH₂CH₃); 14,0 (CH₃).

2.4.3.1.2. Cloruro de [1-mesitil-3-(α/β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (9c)⁴¹



Sólido marrón claro. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,89 (s, 2H, H_{Ar}); 5,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H1); 4,31 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H, H2); 3,92 (br s, 1H, H4); 3,84-3,65 (m, 3H, H5,6); 3,59 (dd, *J* = 9,1 Hz, 3,1 Hz, 1H, H3); 2,20 (s, 3H, CH₃); 1,94 (br s, 6H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 166,4 (C2_{Carbena}); 140,7; 137,0; 136,7; 136,2 (C_{Ar}); 130,1 (CH_{Ar}); 124,6 (C5_{Imi}); 119,6 (C4_{Imi}); 94,4 (C1); 80,9 (C5); 80,2 (C3); 77,3 (C2); 70,6 (C4); 62,9 (C6); 21,1; 18,7; 17,9 (CH_{3Ar}).

2.4.2.1.3. Bis-[1-butil-3-(β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (10b)



¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 7,54 (s, 1H, H4_{Imi}); 7,36 (s, 1H, H5_{Imi}); 5,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H1); 4,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, NCH₂); 4,13-4,04 (m, 2H, H2,5); 4,04 (br s, 1H, H4); 3,86-3,77 (m, 1H, H3); 3,74 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, H6); 1,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, NCH₂CH₂); 1,32 (q, *J* = 9,5, 8,4 Hz, 2H, CH₂CH₃); 0,89 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, D₂O) δ 184,02 (C2_{Carbena}); 123,22 (C5_{Imi}); 118,33 (C4_{Imi}); 89,47 (C1); 78,39 (C5); 73,25 (C3); 70,12 (C2); 68,69 (C4); 60,93 (C6); 51,27 (NCH₂); 32,87 (NCH₂CH₂); 19,26 (CH₂CH₃); 13,12 (CH₃).

2.4.4. Hidratación de fenilacetileno empleando los complejos Au(I)-NHC

2.4.4.1. Método general para las reacciones de hidratación de alquinos

A un vial de 5 mL con tapa a rosca y septum, equipado con un agitador magnético, conteniendo una solución de fenilacetileno (0,5 mmol, 55 μL) en MeOH (3 mL) y H₂O (100 μL) se añadió 1 mol% de catalizador. En el caso de la metodología de la sal de plata, junto con el catalizador, se añadió 1 mol% de AgOTs. La mezcla se agitó a 100 °C en baño de aceite, durante 20 h. Para el empleo de sal de plata se agitó 1 h protegida de la luz. Luego, se realizaron extracciones con éter etílico (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro y se inyectaron en un CGL para determinar la conversión de la reacción.

⁴¹ NOTA: debido a problemas de descomposición, solo se indican los espectros RMN del anómero β. Las trazas del anómero α se indican en los espectros RMN en el Anexo II.

2.4.4.2. Procedimiento para la hidratación de alquinos con agregado de K_2CO_3

A un vial de 5 mL con tapa a rosca y septum, equipado con un agitador magnético, conteniendo una solución de fenilacetileno (0,5 mmol, 55 μ L) en MeOH (3 mL) y H_2O (100 μ L) se añadieron 1 mol% de catalizador y 0,03 mmol de K_2CO_3 . La mezcla se agitó a 100 °C en baño de aceite, durante 20 h. Luego, se hicieron extracciones con éter etílico (3 x 5 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se inyectaron en un CGL para determinar la conversión de la reacción.

2.4.4.3. Procedimiento para el reciclado de los complejos

En un vial de 5 mL con tapa a rosca y septum, equipado con un agitador magnético se colocaron 1 mol% del catalizador en MeOH (3 mL), 1 mol% de AgOTs, H_2O (100 μ L) y 0,5 mmol (55 μ L) de fenilacetileno. La mezcla fue calentada a 100 °C con agitación, protegida de la luz durante 1 hora. Una vez finalizada la reacción, se hicieron extracciones con éter etílico (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se inyectaron en un CGL para determinar la conversión de la reacción. Sobre la fase metanólica resultante se realizó un nuevo agregado de fenilacetileno (0,5 mmol), se dejó 1 hora protegida de la luz y nuevamente se realizó el procedimiento de extracción. La fase orgánica se analizó a través de CGL. El proceso se repitió hasta pérdida de actividad del catalizador.

2.5. Conclusiones

En el presente capítulo se sintetizó una serie de complejos NHC de oro(I) conteniendo unidades de D-galactopiranosas acetiladas (**7a-d**) y D-galactofuranosa benzoilada (**8**), con muy buenos rendimientos (51-66 %). La síntesis se logró a través de la transmetalación de los correspondientes complejos de plata(I), utilizando $AuCl(tht)$ como fuente de oro. Una ruta alternativa, mediante la formación *in situ* del NHC, también permitió acceder a los complejos de oro(I) pero con bajos rendimientos y con un protocolo de purificación dificultoso.

Los complejos se caracterizaron de manera exhaustiva empleando RMN, FT-IR y análisis elemental. El análisis por RMN confirmó que la configuración anomérica establecida en las sales de partida se conserva en los complejos. De esta manera, los complejos **7a-b** y **8**, se obtuvieron como anómeros β ; mientras que **7c**, se obtuvo como mezclas de anómeros α/β en relación 1:10. Por otro lado, el complejo conteniendo dos unidades galactosídicas, **7d**, se obtuvo como una mezcla de anómeros $\beta, \beta/\alpha, \beta$ 5:1. A través, de RMN y UV-Vis, se encontró que todos los complejos de oro(I) protegidos son estables al aire por tiempos prolongados y hasta tres días a 100 °C en solución.

Todos los intentos para lograr hidrolizar los grupos protectores del azúcar de los complejos dieron como resultados mezclas complejas entre el correspondiente complejo desprotegido y la especie biscarbena. Se pudo demostrar que en todos los casos los complejos desprotegidos resultaron ser inestables, migrando hacia el correspondiente biscarbena.

Los estudios catalíticos indican que los complejos protegidos son activos en la reacción de hidratación de fenilacetileno, utilizando MeOH con cantidades estequiométricas de H₂O, a 100 °C durante 20 h, con 1 mol% de carga de catalizador. El agregado de la sal de plata AgOTs, permitió mejorar los resultados obtenidos y disminuir considerablemente el tiempo de reacción, a 1 h. Al mismo tiempo, se confirmó que en presencia de AgOTs, la especie activa es del tipo NHC–Au(I)–OTs.

Resultados satisfactorios se obtuvieron al trabajar con menores cargas de catalizador, 0,25 mol%. Asimismo, pudo demostrarse una clara dependencia entre la eficiencia del catalizador y la concentración de trabajo. De esta manera, trabajar con altas concentraciones mejora el desempeño catalítico.

Los complejos resultaron ser reutilizables hasta por cinco ciclos consecutivos y activos frente a diferentes alquinos internos.

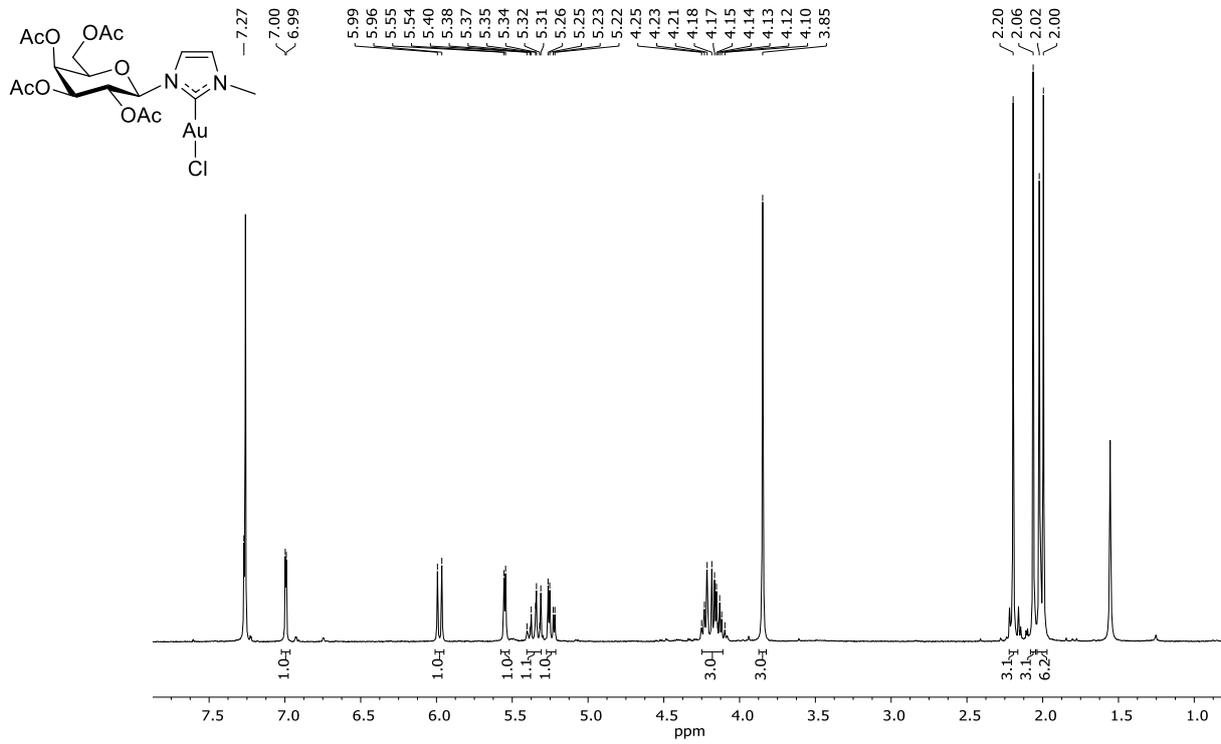
Lamentablemente, los intentos de emplear los catalizadores desprotegidos o lograr la desacetilación *in situ*, empleando K₂CO₃, fueron negativos.

Anexo II

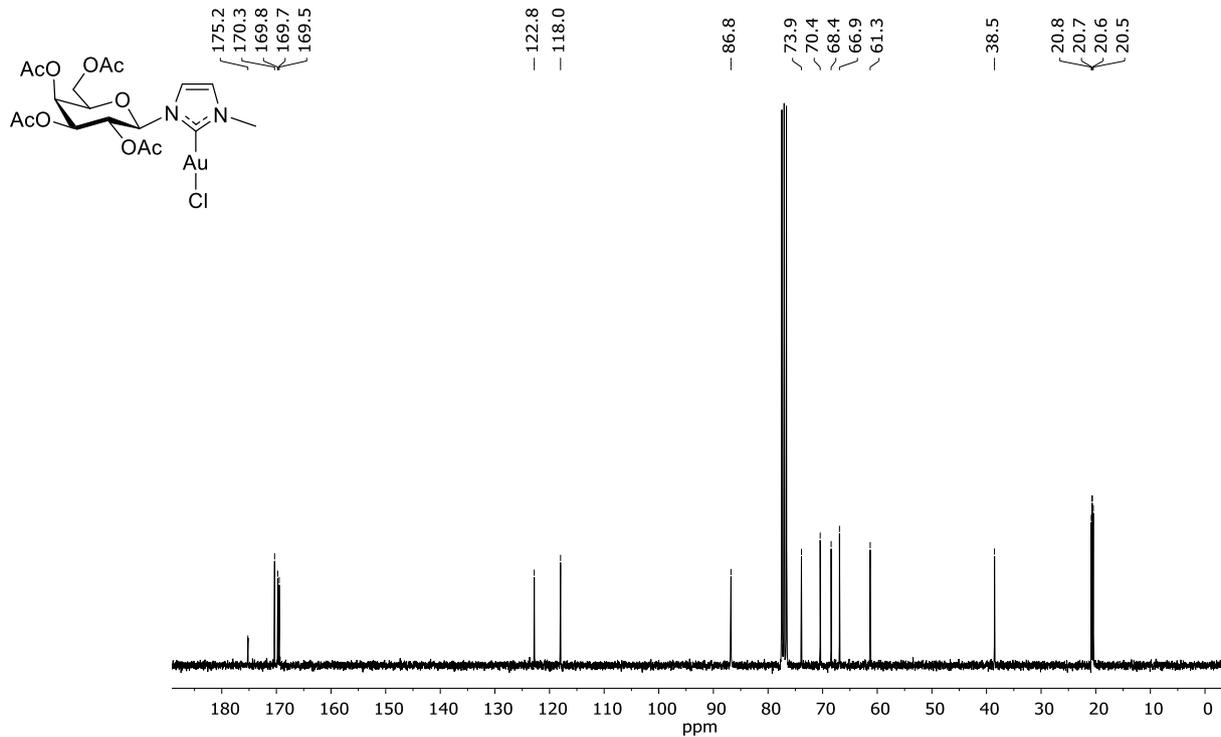
Tabla de contenidos

¹ H y ¹³ C RMN de 7a	83
HSQC y FT-IR de 7a	84
¹ H y ¹³ C RMN de 7b	85
FT-IR de 7b	86
¹ H y ¹³ C RMN de 7c	87
HSQC y FT-IR de 7c	88
¹ H RMN de 7d - anómero β,β y anómero α,β	89
HSQC y COSY de 7d	90
¹³ C RMN de 7d - mezcla de anómero α,β/β,β y FT-IR de 7d	91
¹ H y ¹³ C RMN de 8	92
HSQC y FT-IR de 8	93
UV-Vis de 7a-d y 8	94
¹ H y ¹³ C RMN (D ₂ O) de 9b	95
¹³ C RMN (MeOD) de 9b	96
¹ H y ¹³ C RMN de 9c	97
¹ H y ¹³ C RMN de 10b	98
¹ H y ¹³ C RMN de 7c-OTs	99

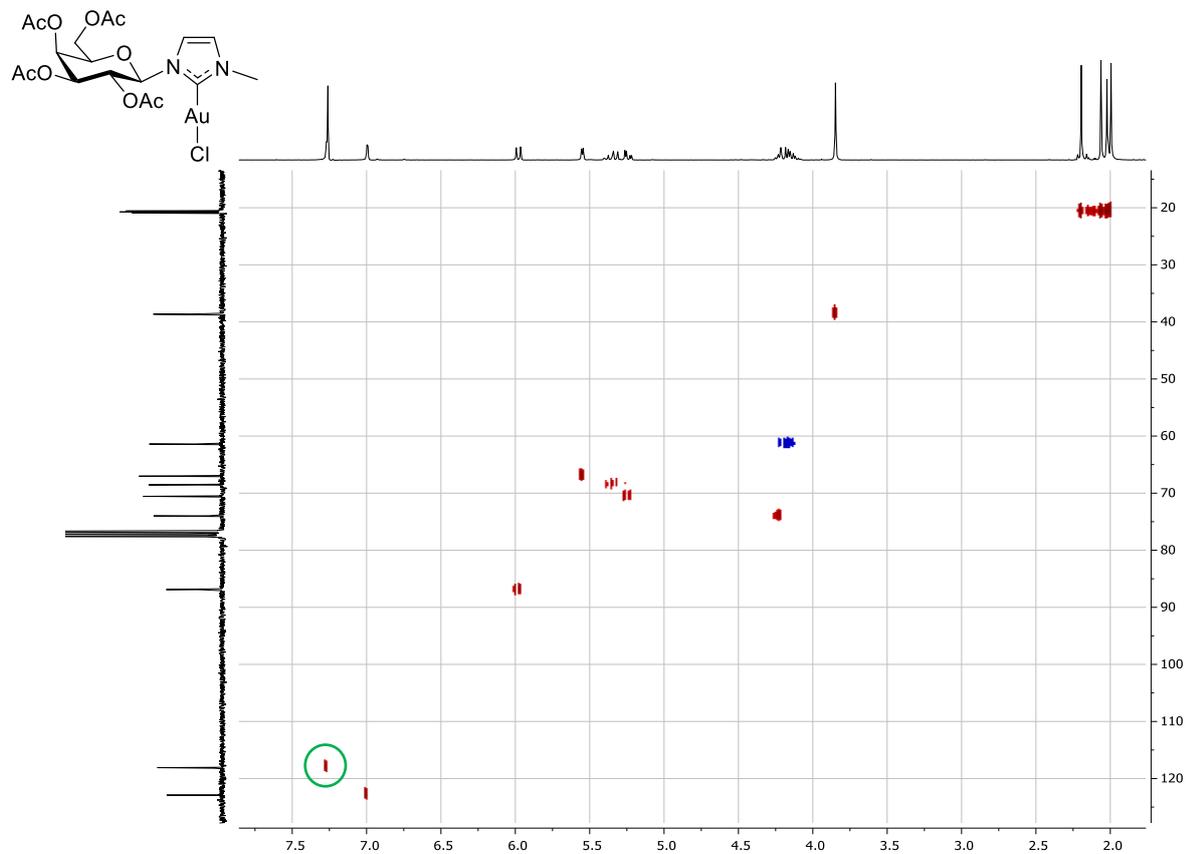
Cloruro de [1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7a,
¹H RMN, CDCl₃)



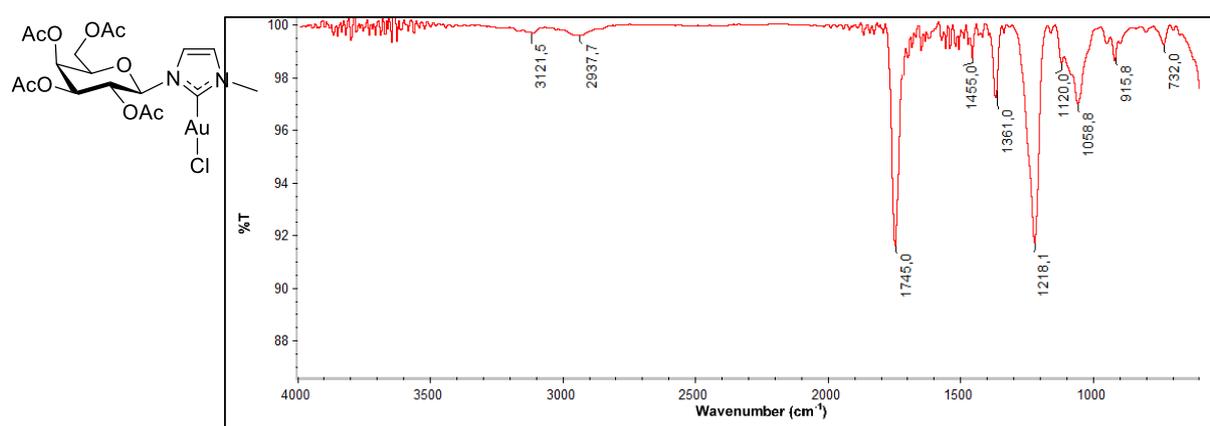
Cloruro de [1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7a,
¹³C RMN, CDCl₃)



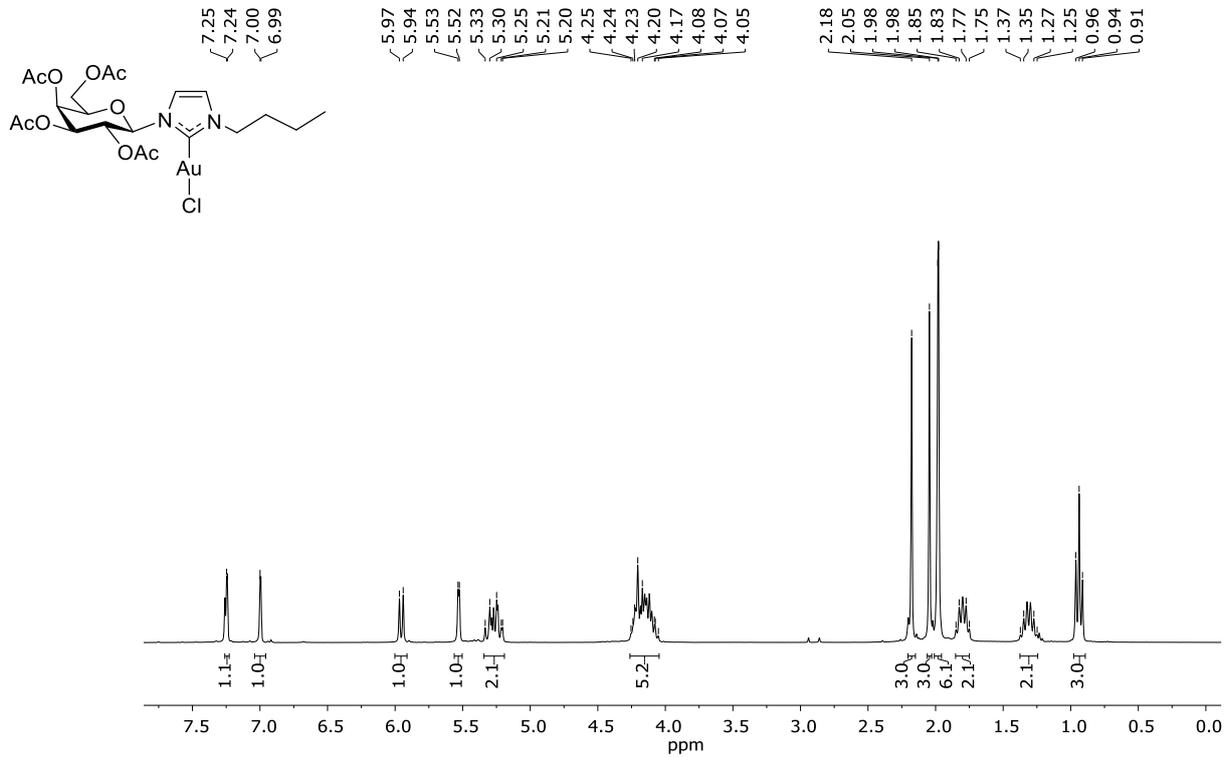
Cloruro de [1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7a,
 HSQC, CDCl₃) Se indica la señal de H4_{Imi} por debajo de CDCl₃.



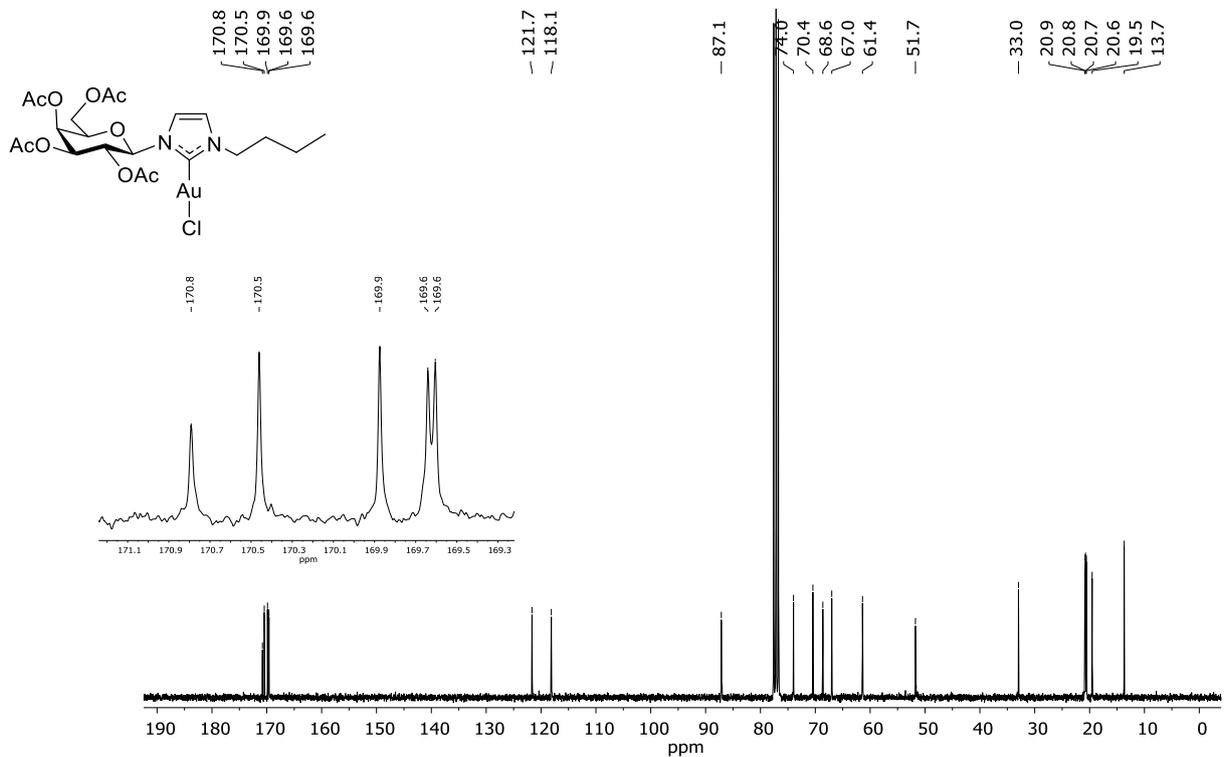
Cloruro de [1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7a,
 FT-IR, neat)



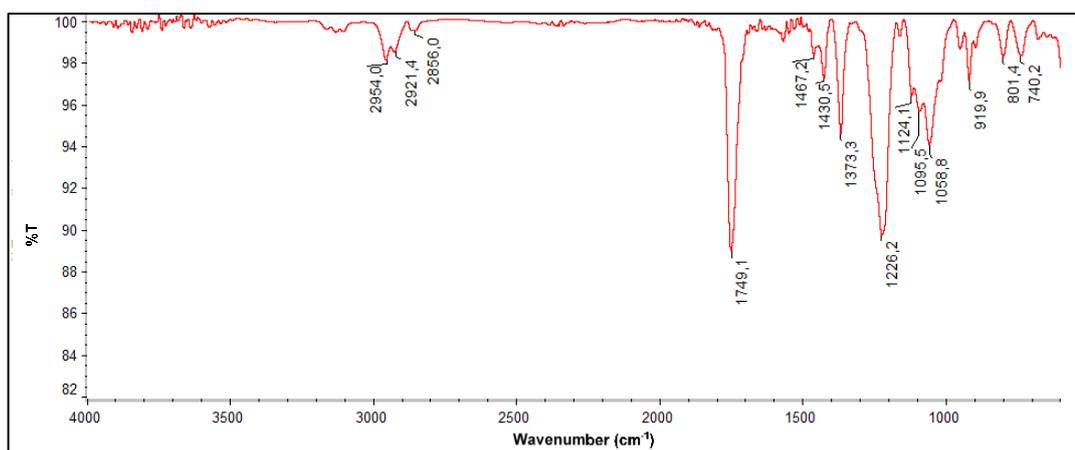
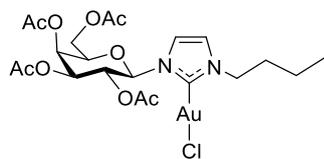
Cloruro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7b,
¹H RMN, CDCl₃)



Cloruro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7b,
¹³C RMN, CDCl₃)

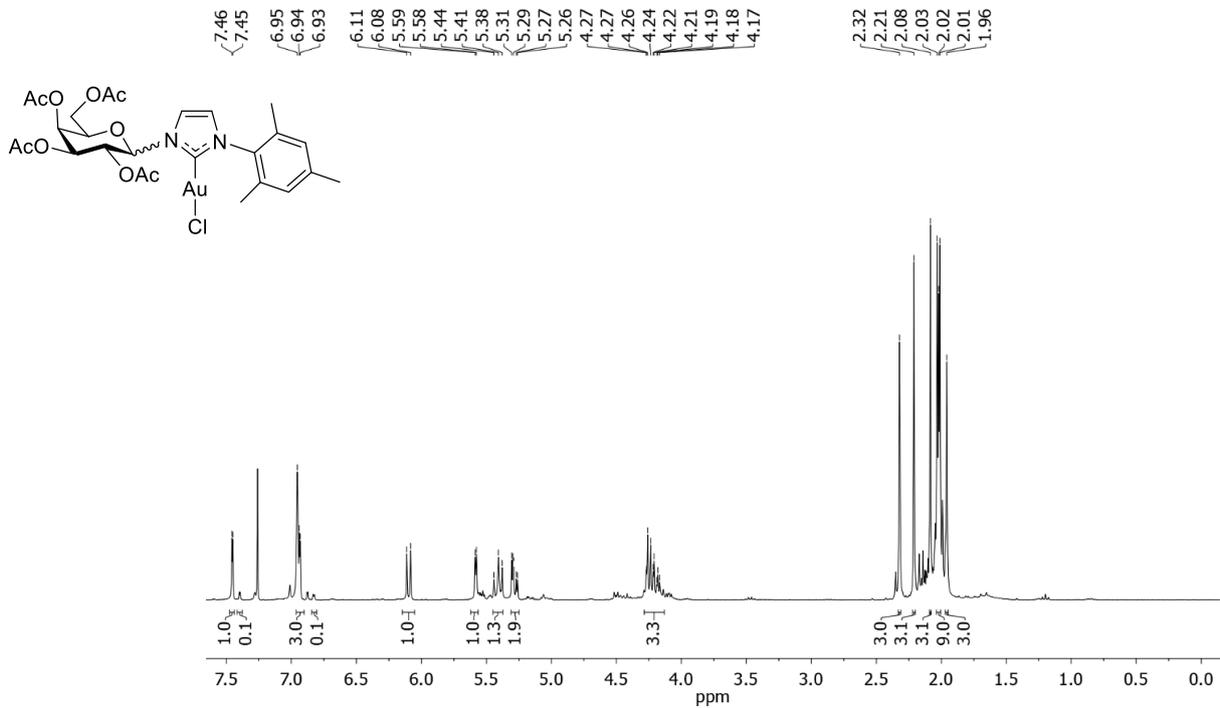


Cloruro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7b, FT-IR, neat)



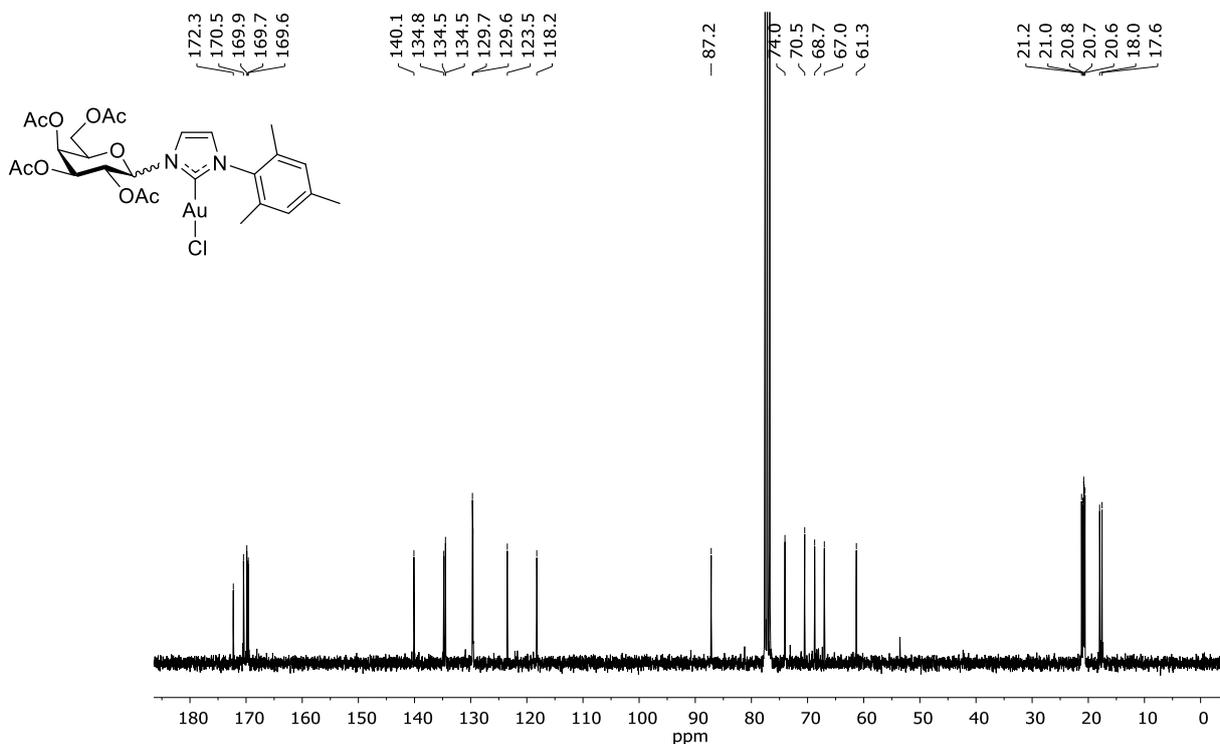
Cloruro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I)
(7c, ^1H RMN, CDCl_3)

Se indican las señales de ^1H y las integrales del anómero β y las integrales del anómero α .



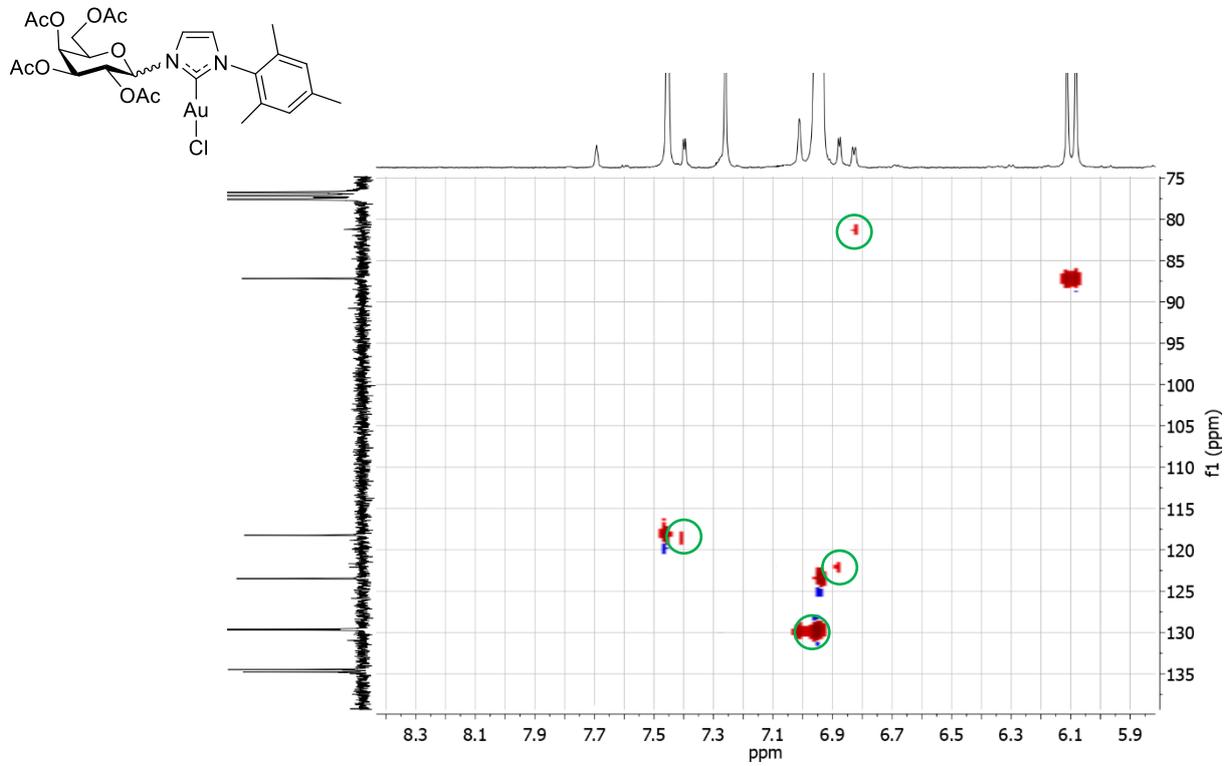
Cloruro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I)
(7c, ^{13}C RMN, CDCl_3)

Sólo se indican las señales del anómero β .

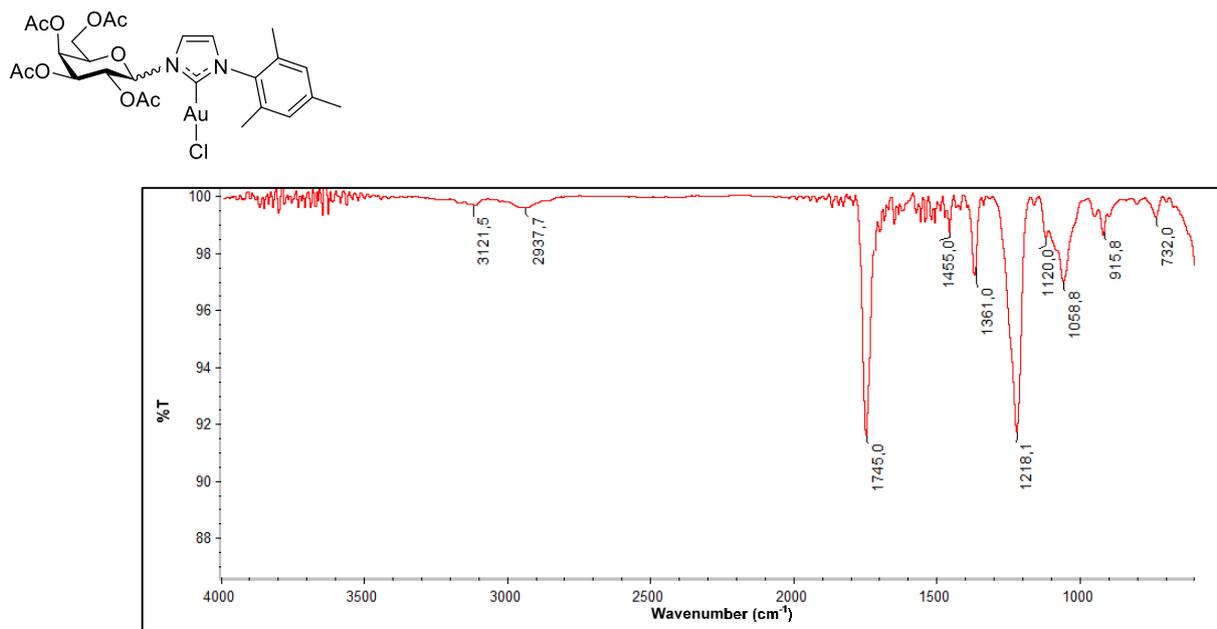


Cloruro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I)
(7c, HSQC, CDCl₃)

Se indican las señales relevantes del anómero α .

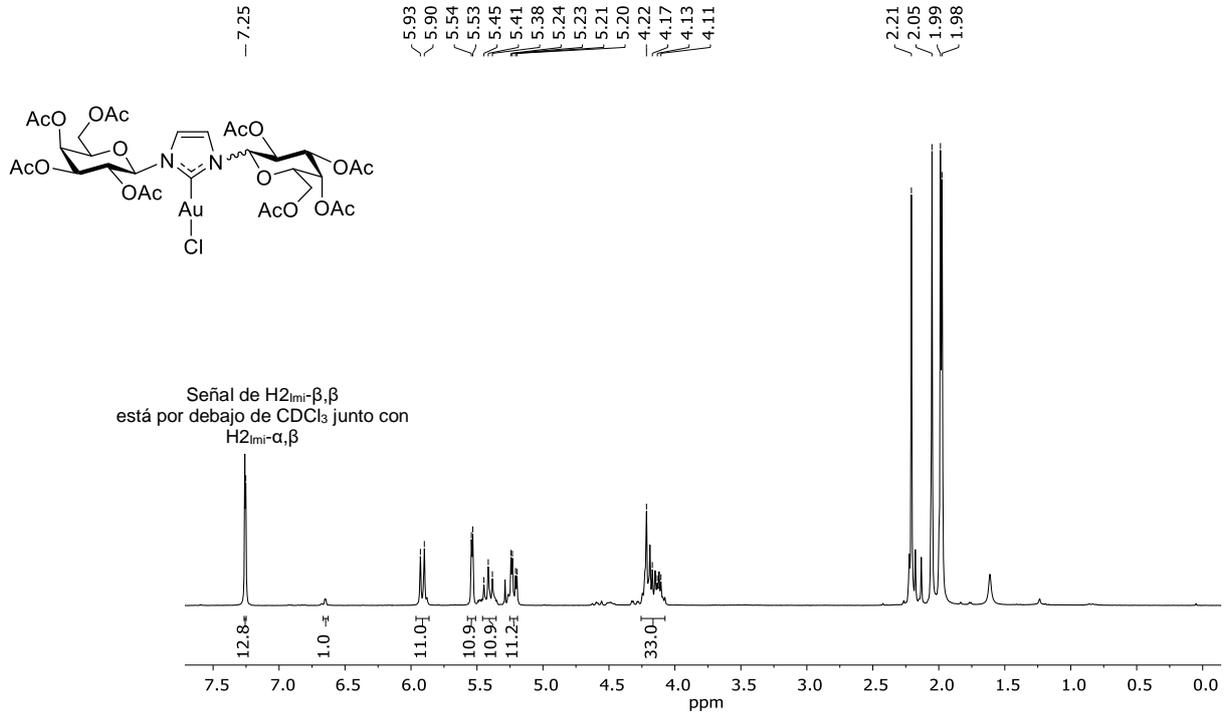


Cloruro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α/β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I)
(7c, FT-IR, neat)



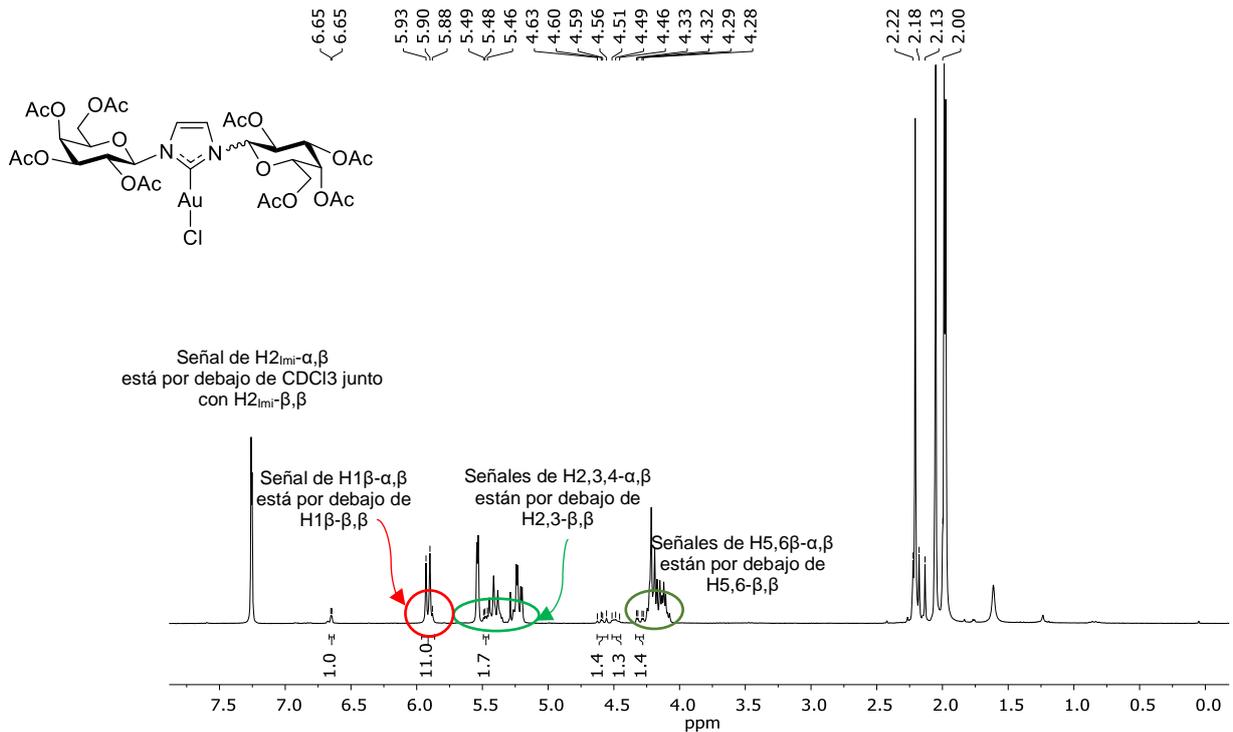
Cloruro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α/β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7d, ¹H RMN, CDCl₃)

Se indican las señales ¹H y las integrales aproximadas del anómero β,β y las señales anoméricas del anómero α,β.



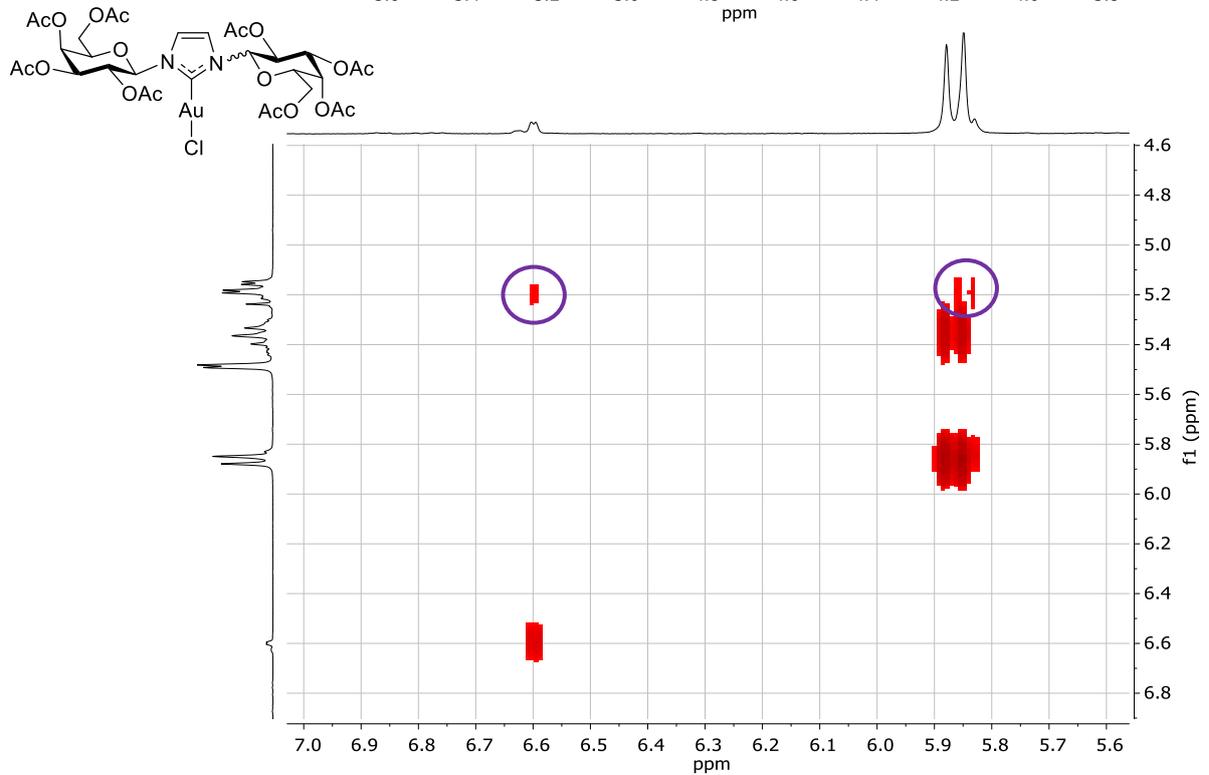
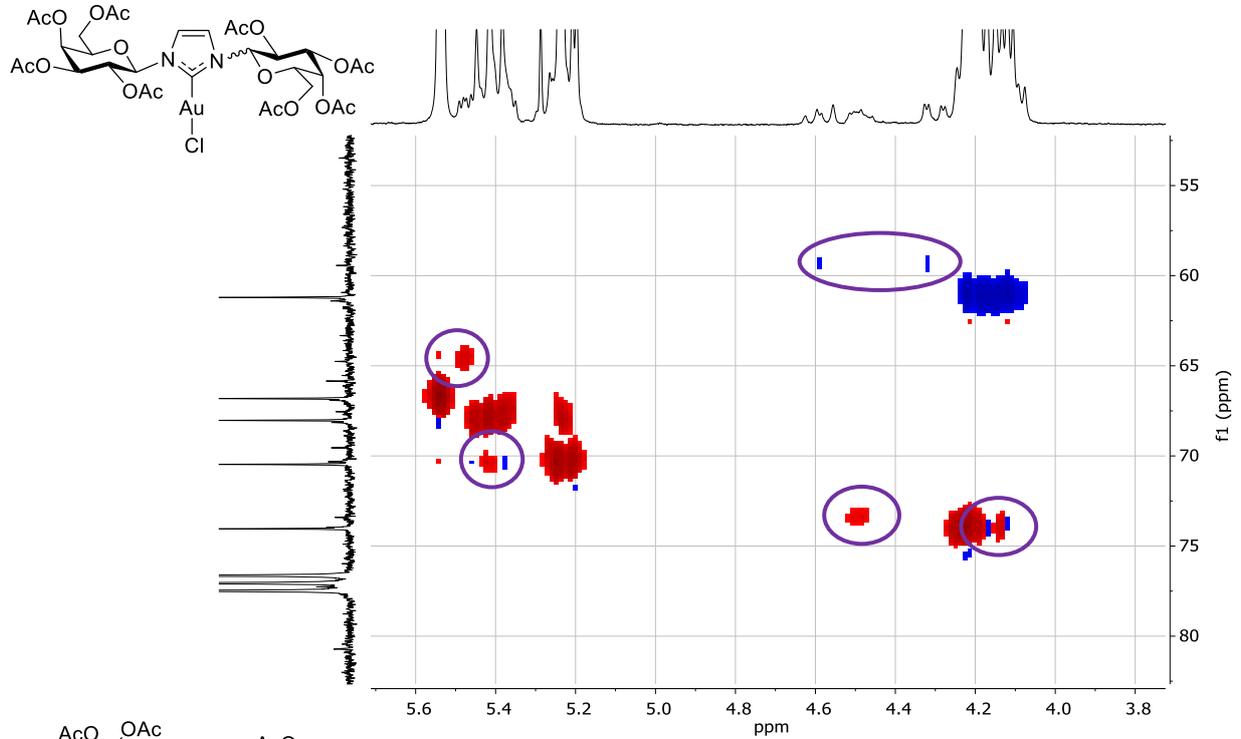
Cloruro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α/β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7d, ¹H RMN, CDCl₃)

Se indican señales ¹H inequívocas del anómero α,β y señales anoméricas del anómero β,β.

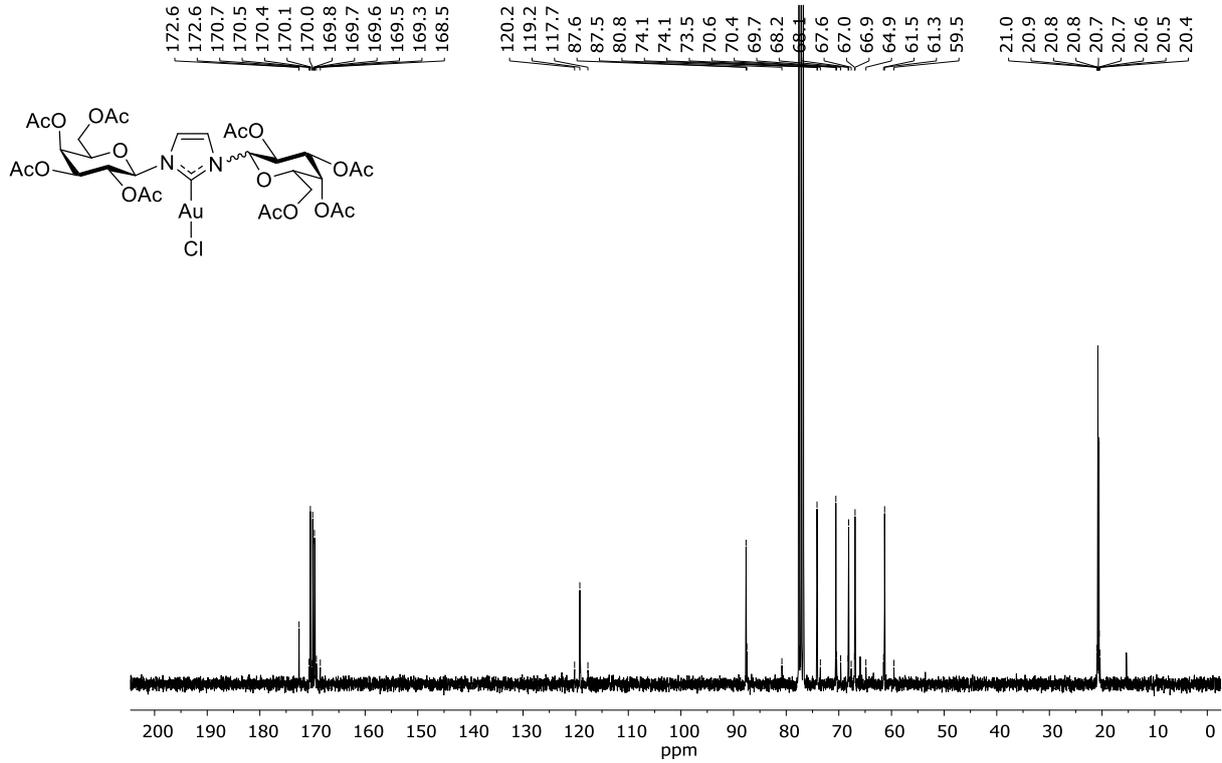


Cloruro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α/β-D-galactopiranosil) imidazol-2-ilideno]oro(I) (7d, HSQC y COSY, CDCl₃)

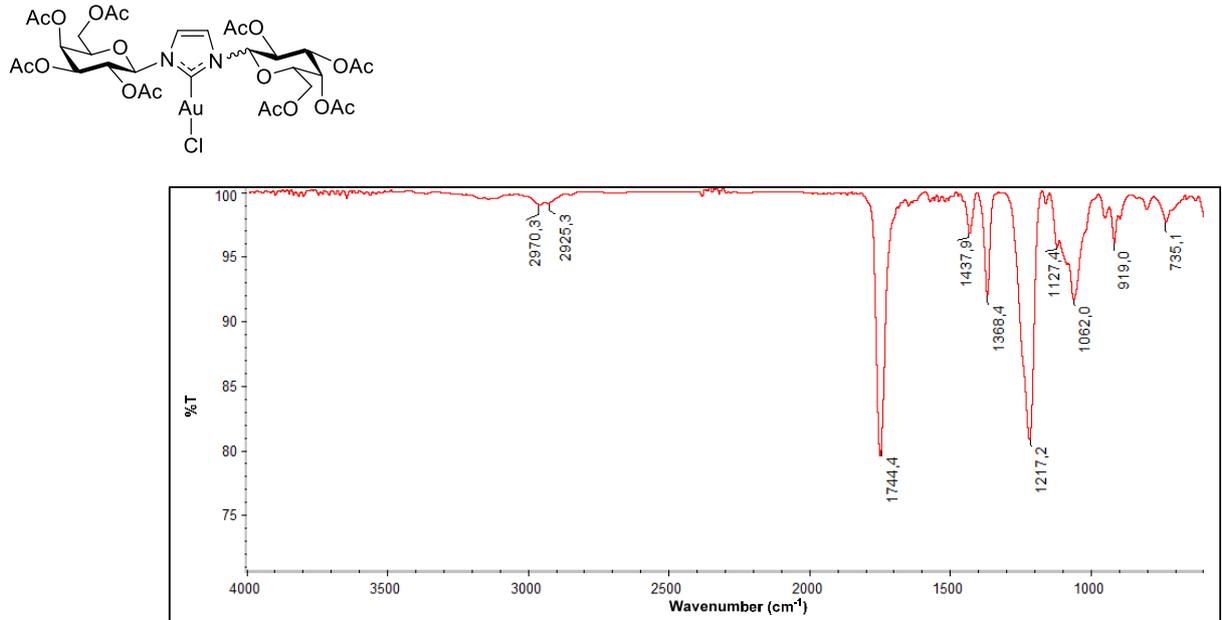
Las señales de ¹H de H1, 2,3,4,5 y 6 del anómero α,β se determinaron en comparación con el anómero β,β usando HSQC y COSY.



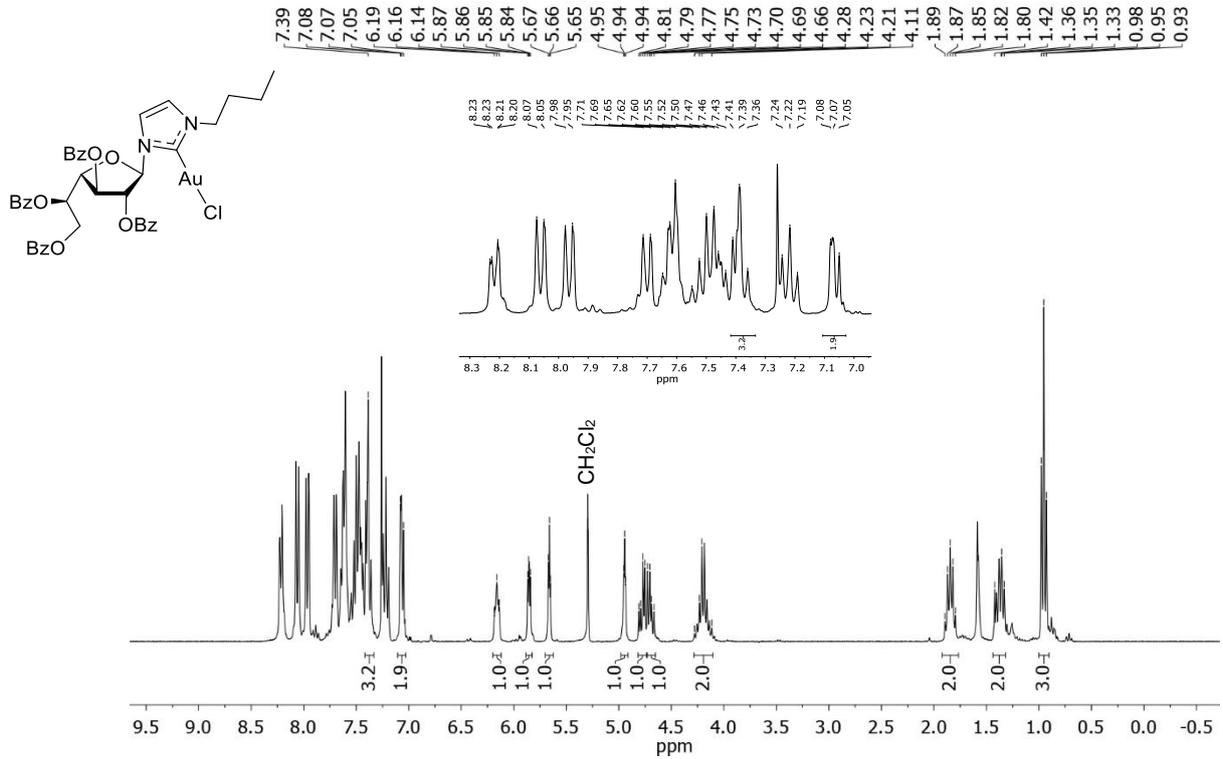
Cloruro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α/β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7d, ¹³C RMN, CDCl₃)



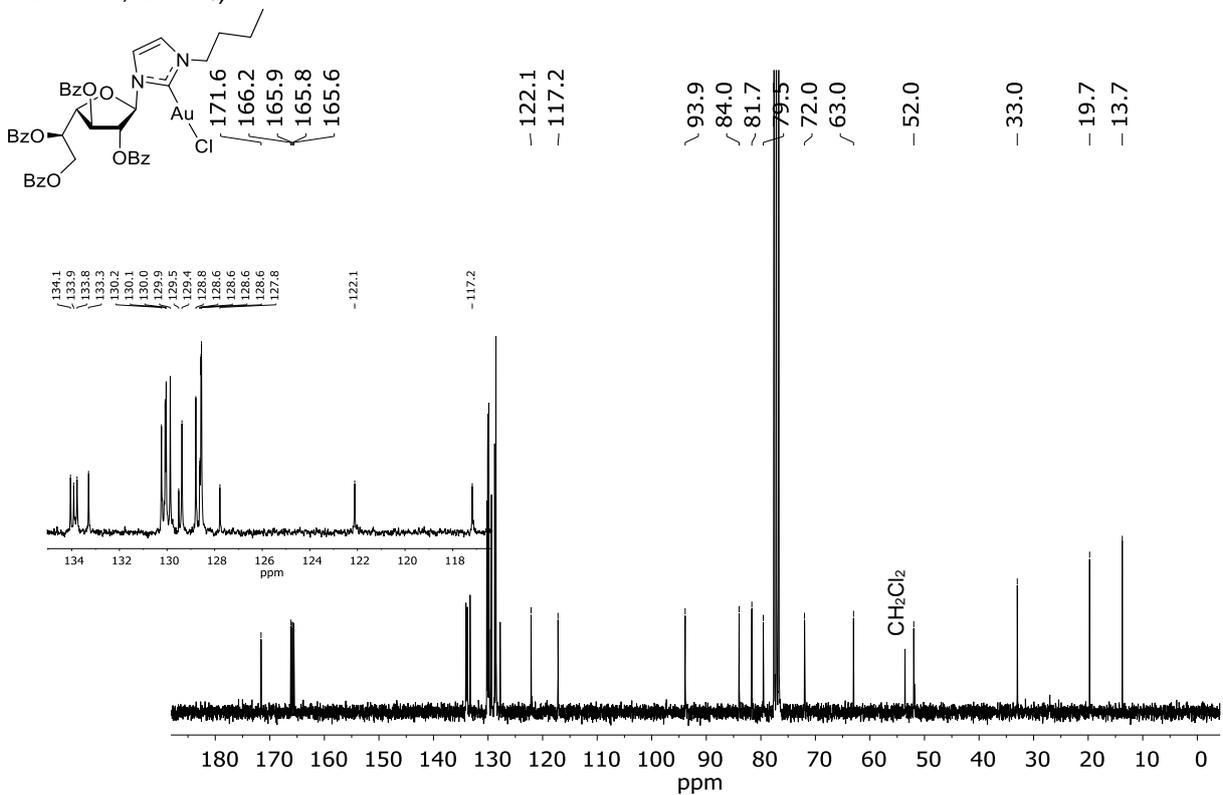
Cloruro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α/β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7d, FT-IR, neat)



Cloruro de [1-butil-3-(2,3,5,6-tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil)imidazol-2-ilideno]pro(I) (8,
¹H RMN, CDCl₃)

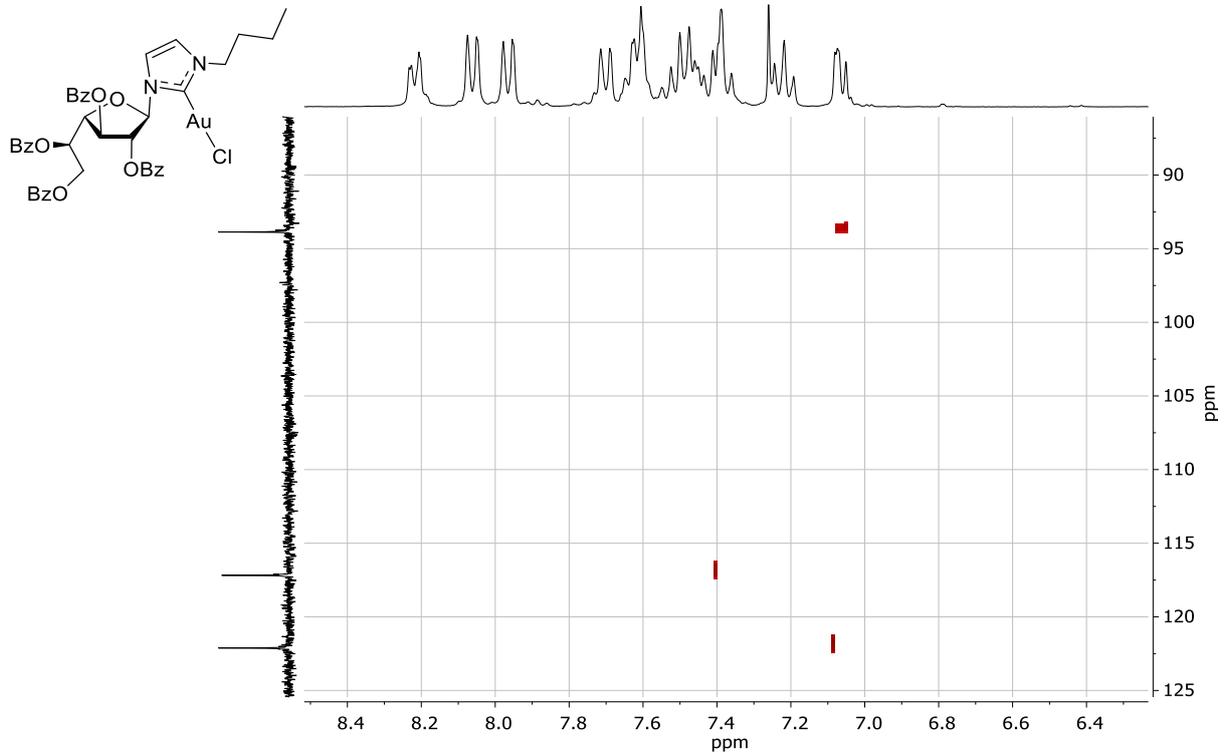


Cloruro de [1-butil-3-(2,3,5,6-tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil)imidazol-2-ilideno]pro(I) (8,
¹³C RMN, CDCl₃)

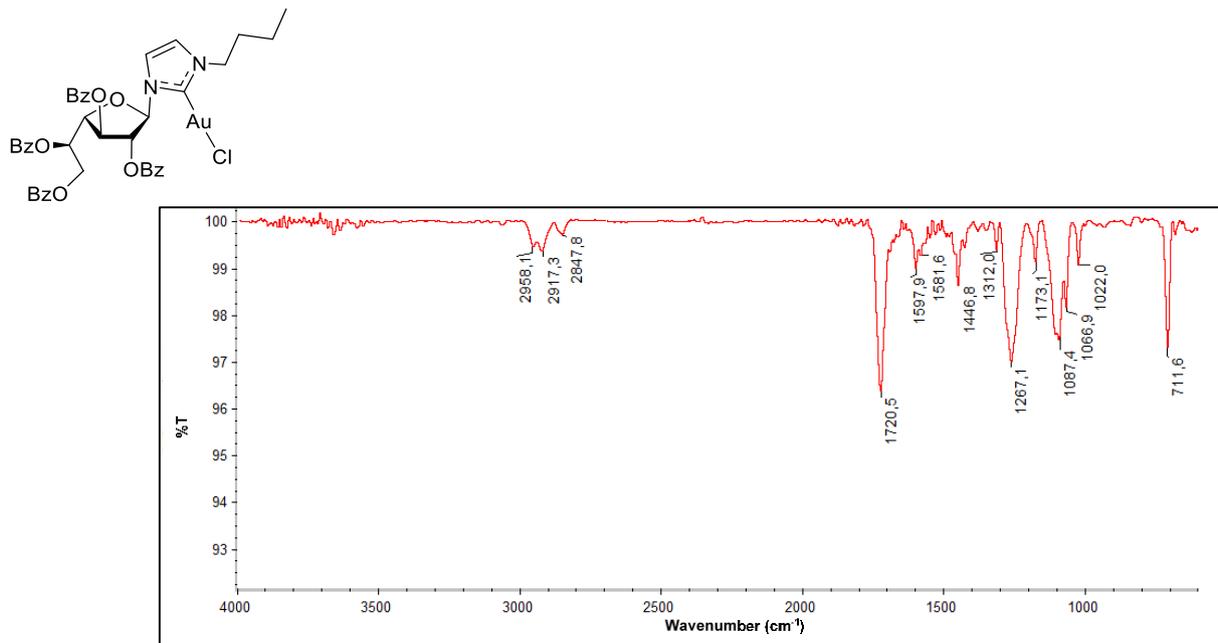


Cloruro de [1-butil-3-(2,3,5,6-tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil)imidazol-2-ilideno]pro(I) (8, HSQC, CDCl₃)

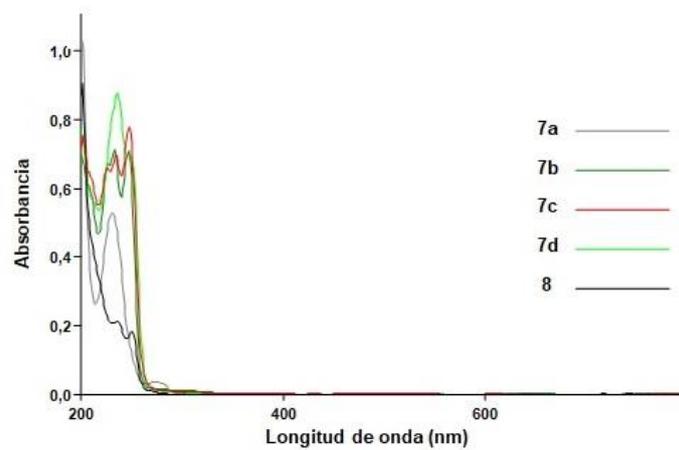
Se indica la correlación entre las señales de los restos de imidazolio.



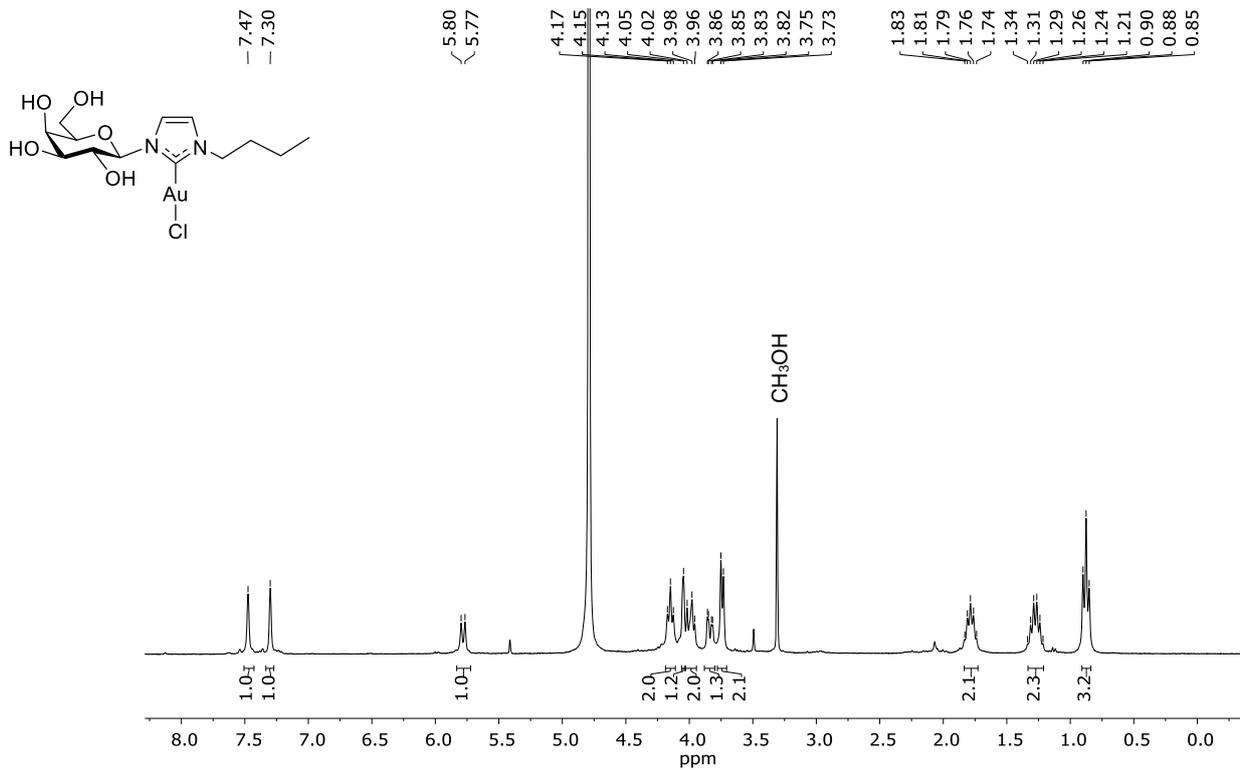
Cloruro de [1-butil-3-(2,3,5,6-tetra-O-benzoil-β-D-galactofuranosil)imidazol-2-ilideno]pro(I) (8, FT-IR, neat)



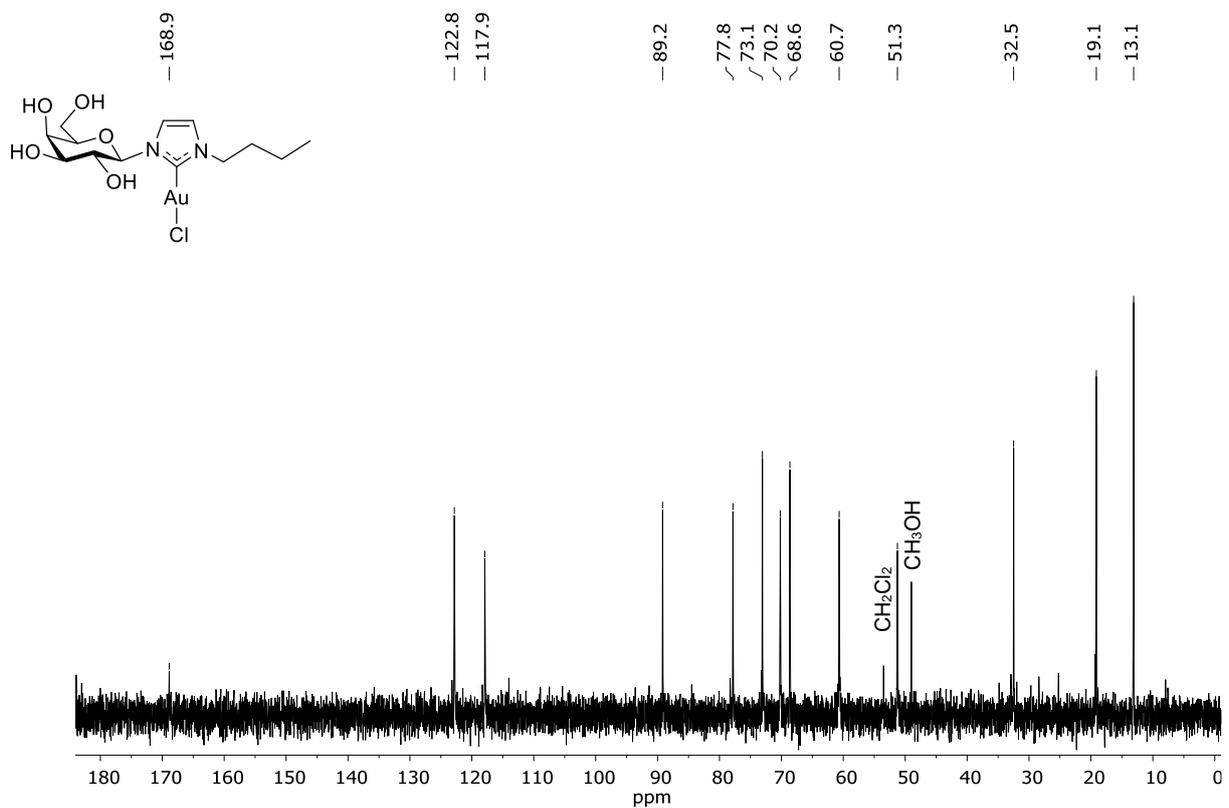
Espectros de UV-Vis de 7a-d y 8



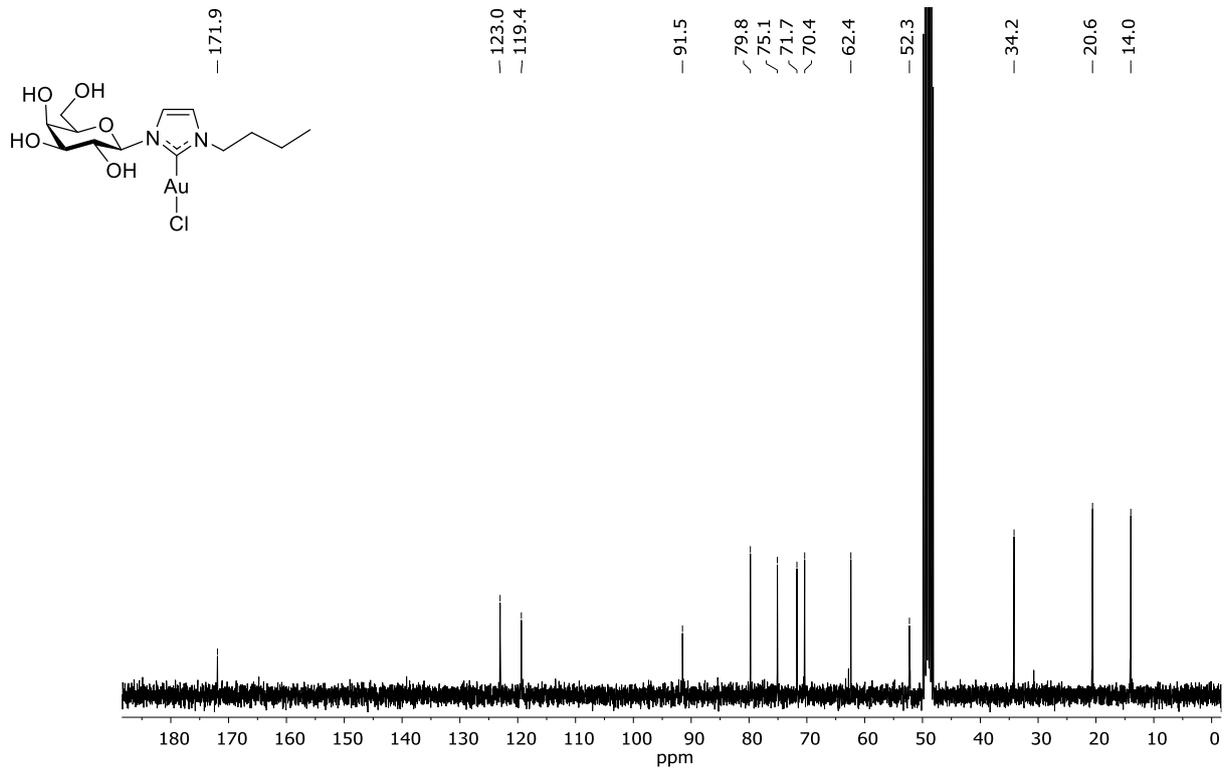
Cloruro de [1-butil-3-(β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (9b, ¹H RMN, D₂O)



Cloruro de [1-butil-3-(β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (9b, ¹³C RMN, D₂O)

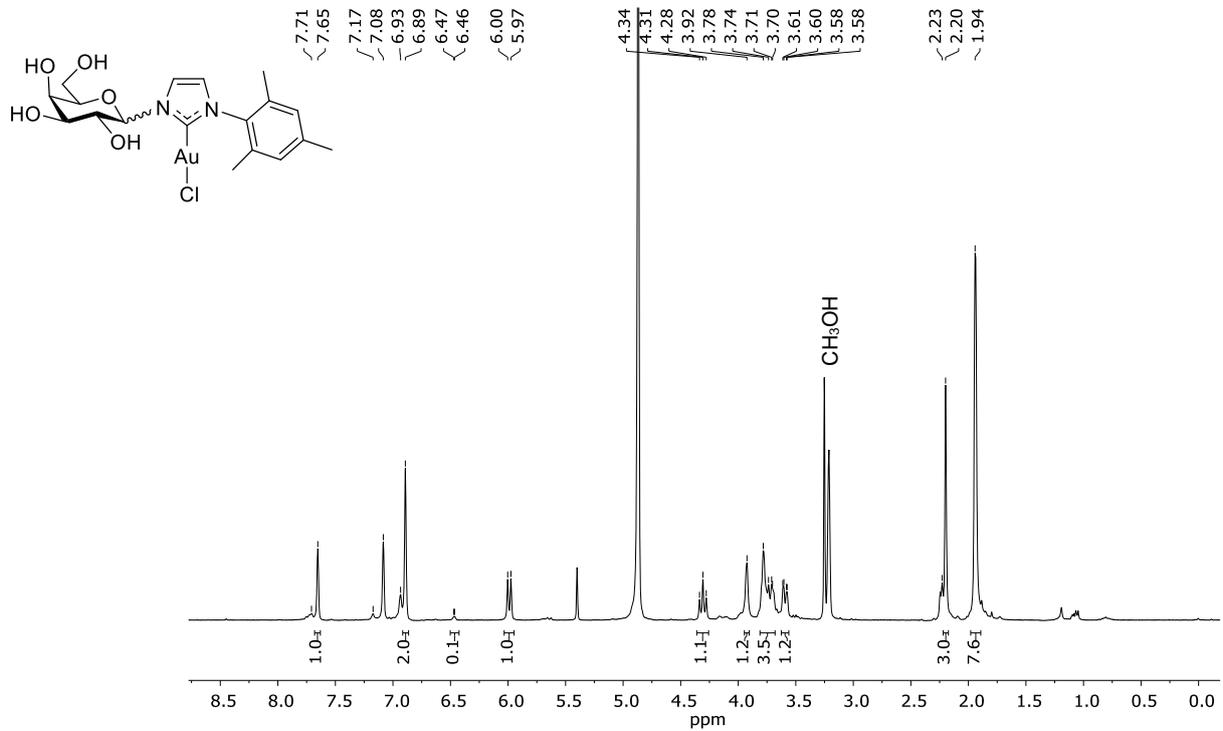


Cloruro de [1-butil-3-(β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (9b, ¹³C RMN, CD₃OD)



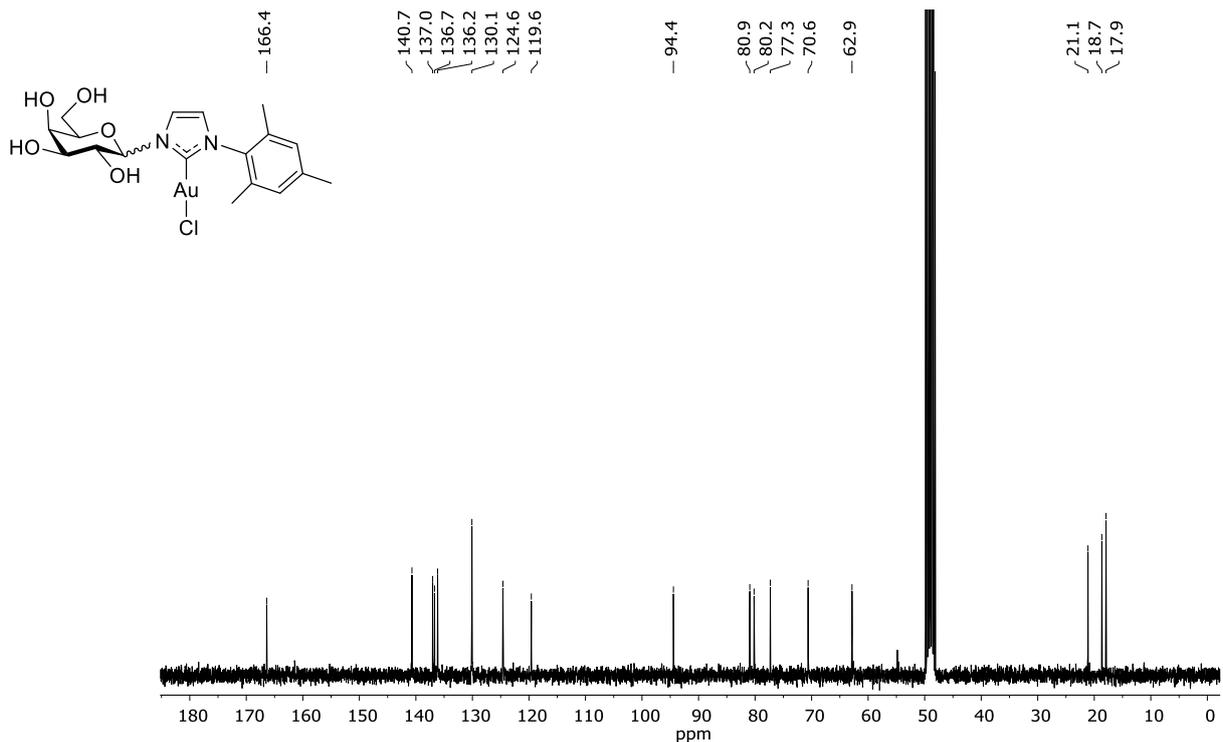
Cloruro de [1-mesitil-3-(α/β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (9c, ^1H RMN, CD_3OD)

Se indican señales de ^1H e integrales del anómero β y señales seleccionadas o integrales del anómero α .

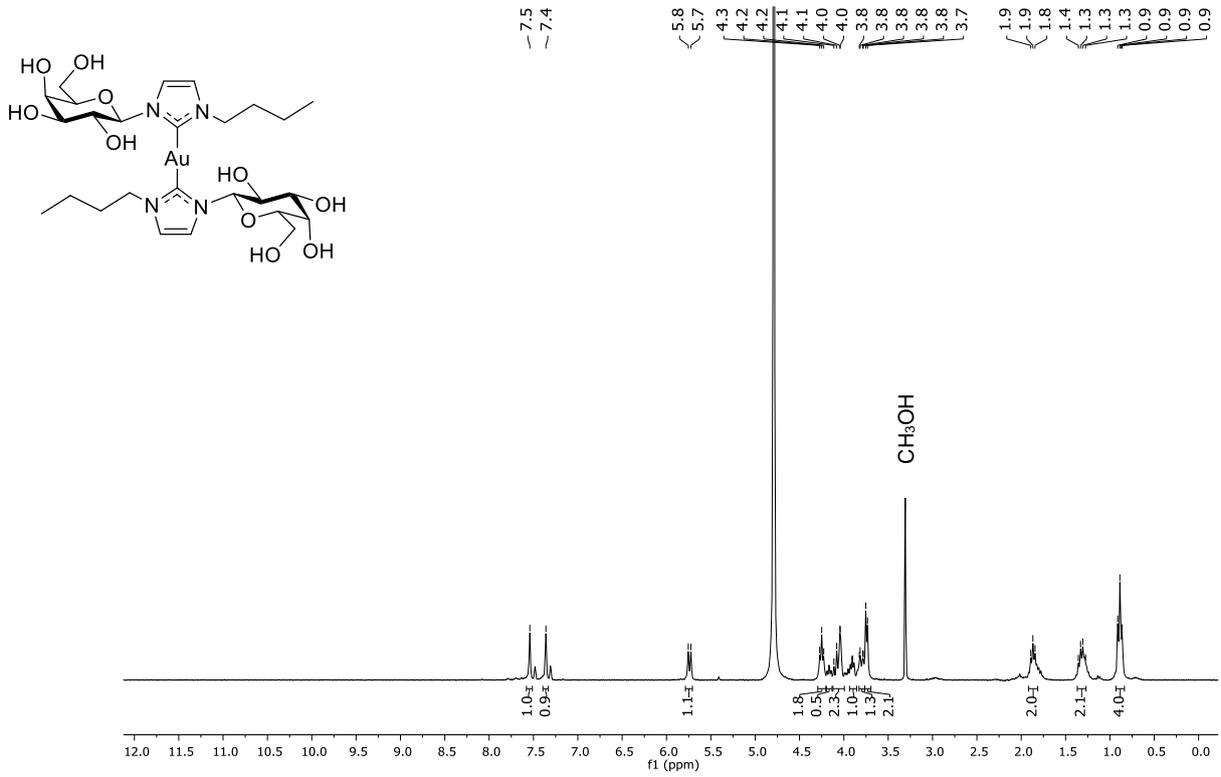


Cloruro de [1-mesitil-3-(α/β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (9c, ^{13}C RMN, CD_3OD)

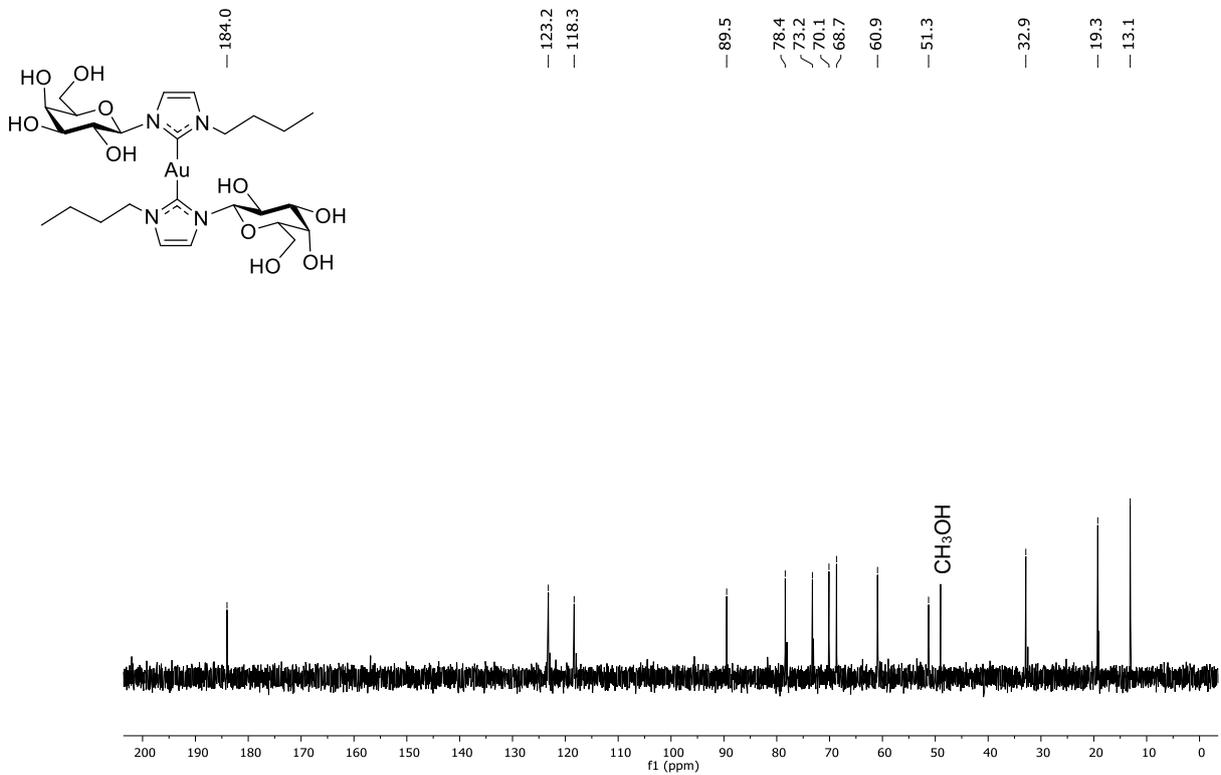
Sólo se detectaron señales del anómero β .



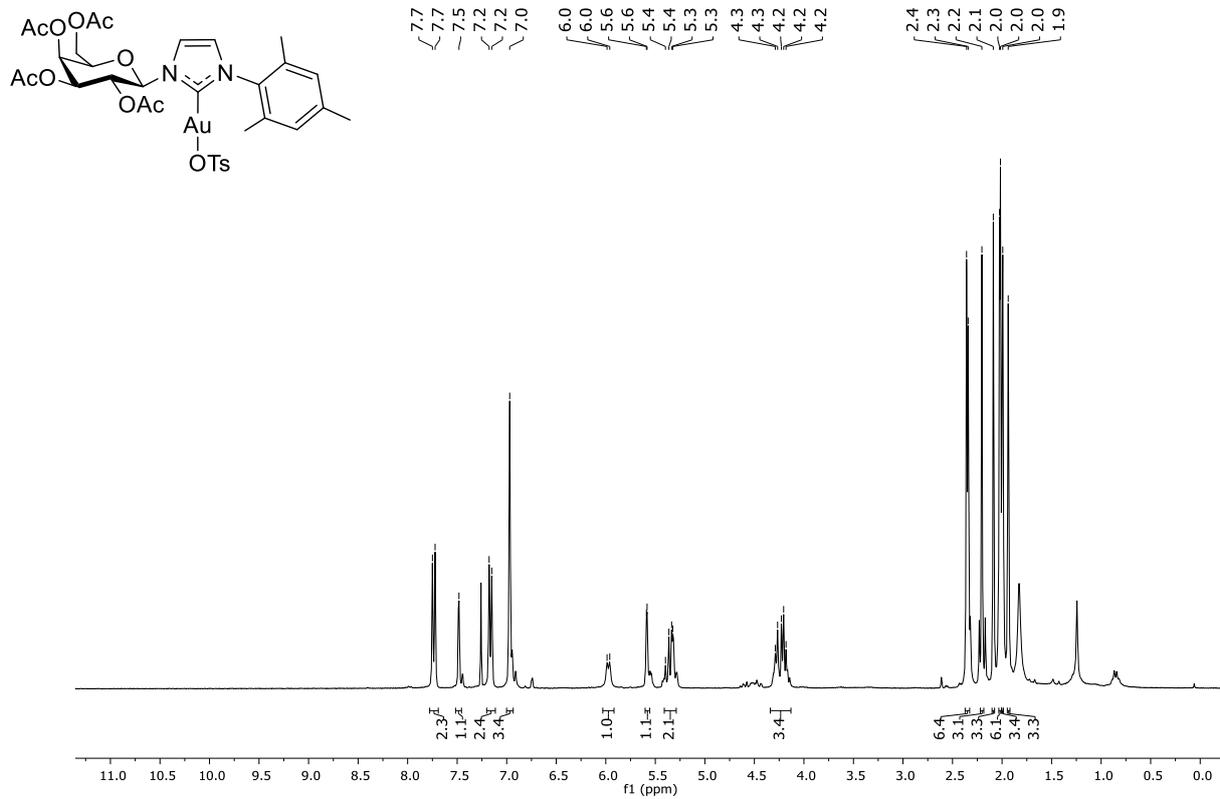
Bis-[1-butil-3-(β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (10b, ¹H RMN, D₂O)



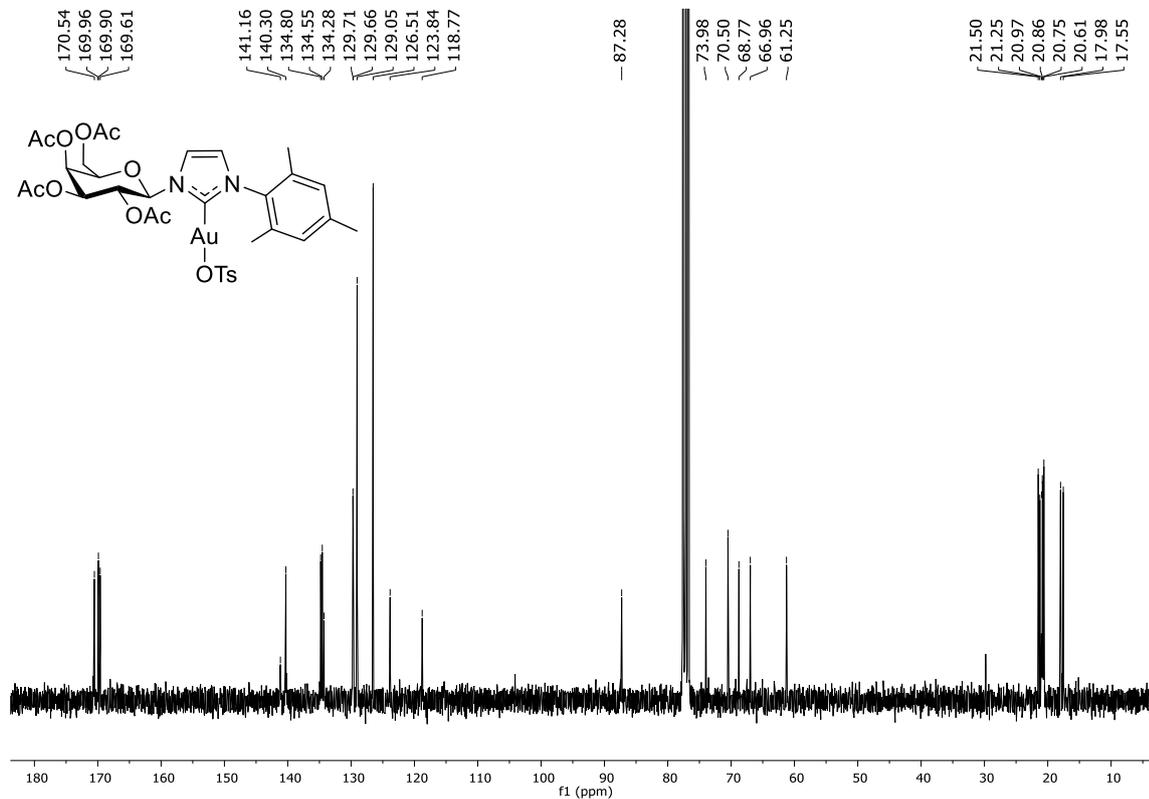
Bis-[1-butil-3-(β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (10b, ¹³C RMN, D₂O)



***p*-Toluensulfonato de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7c-OTs, ^1H RMN, CDCl_3)**



***p*-Toluensulfonato de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (7c-OTs, ^{13}C RMN, CDCl_3)**



Capítulo 3:
Síntesis y evaluación biológica de complejos Ag(I)-NHC
conteniendo carbohidratos

3.1. Introducción

3.1.1. Plata

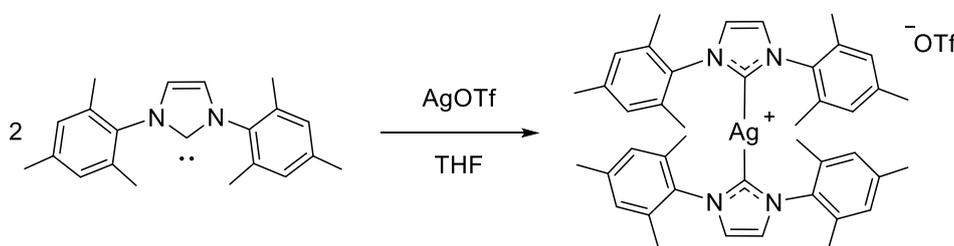
La plata es un metal noble que se conoce desde la antigüedad, aproximadamente desde el año 5000 a. C. Este metal posee importancia histórica y cultural, dado que ha sido empleado para la fabricación de monedas, joyas y objetos decorativos. En la era contemporánea, la plata presenta un extenso campo de aplicaciones, como es la química inorgánica, la química de materiales, la síntesis orgánica y la biomedicina.¹

La plata es un metal de transición con una configuración electrónica $[\text{Kr}]4d^{10}5s^1$, y con una configuración externa igual al cobre ($[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$) y al oro ($[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$). Se compone de dos isótopos naturales estables, ^{107}Ag y ^{109}Ag , en proporciones similares, siendo el primero ligeramente más abundante. La configuración electrónica del orbital externo $5s^1$ le permite formar numerosas sales y complejos con una amplia variedad de contraiones, siendo los estados de oxidación más comunes 0 y +1.

3.1.2. Complejos de Ag(I)–NHC

La estructura de los complejos Ag(I)–NHC contiene un enlace de coordinación formado por la interacción entre el par de electrones del carbono carbénico y el orbital vacío del átomo de plata. Sin embargo, debido a la baja capacidad de retrodonación π desde la plata al carbono carbénico, notablemente inferior en comparación con otros metales de transición, la fuerza del enlace Ag–C disminuye. Estas características les permiten actuar como agentes de transmetalación en la síntesis de otros complejos metal–NHC.

En 1993, Arduengo y colaboradores,² lograron sintetizar y aislar por primera vez un complejo biscarbénico de Ag(I)–NHC, a partir de un NHC y AgOTf (**Esquema 3.1**). A pesar de esto, la obtención de NHC libres presenta grandes desafíos debido a que son altamente sensibles al aire, la humedad y la temperatura, lo que limita su aplicabilidad.

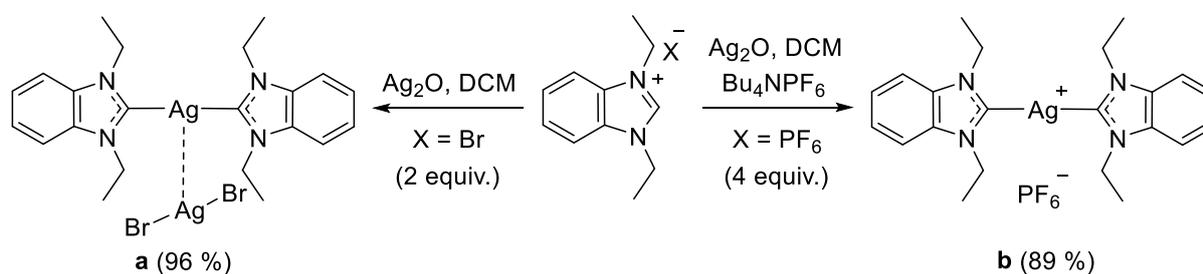


Esquema 3.1. Síntesis del primer complejo de Ag(I)–NHC.

¹ (a) Gad, S.C.; Pham, T. Silver in Encyclopedia of Toxicology, Wexler, P. (Ed.), 3th Edition, Academic Press, 2014, pp. 273-275. (b) Barillo, D.J.; Marx, D.E. *Burns* **2014**, *40*, 3-8. (c) Li, C.; Bi, X. Silver Catalysis in Organic Synthesis, Wiley-VCH, 2019.

² Arduengo III, A.J.; Rasika Dias, H.V.; Calabrese, J.C.; Davidson, F. *Organometallics* **1993**, *12*, 9, 3405-3409.

En 1998, Lin y Wang,³ contrarrestando las limitaciones en la síntesis de complejos NHC metálicos, a partir de carbenos libres, desarrollaron un método sencillo para la síntesis de complejos de Ag(I)-NHC, con altos rendimientos (**Esquema 3.2**). Además, demostraron su excelente habilidad como agentes de transferencia para la síntesis de otros complejos metálicos de transición. El trabajo presenta la síntesis del complejo **a** mediante la adición de la sal de bromuro de benzimidazol sobre una suspensión de Ag₂O en DCM, en una relación 2:1. Luego de 2 horas de reacción, el complejo fue obtenido con un rendimiento del 96 %. Asimismo, empleando la sal de hexafluorofosfato de benzimidazol y Ag₂O (4:1), en presencia de Bu₄NPF₆, como catalizador de transferencia de fase, informan la obtención del complejo **b** con un rendimiento del 89 %.

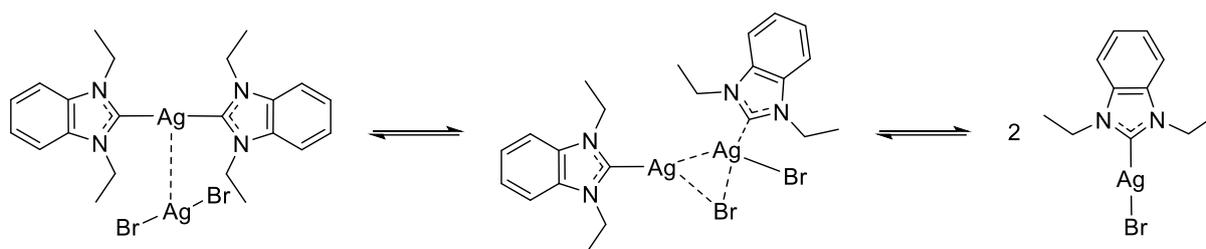


Esquema 3.2. Síntesis de complejos de Ag(I)-NHC.

En este estudio los autores resaltan la labilidad del enlace Ag-C en solución, comparando el comportamiento de ambos complejos mediante el análisis de los desplazamientos químicos y sus constantes de acoplamiento por ¹³C RMN. El complejo **a** muestra una única señal nítida correspondiente al C₂_{Carbena} en CDCl₃ o DMSO-*d*₆ (sin acoplamiento ¹³C-¹⁰⁷Ag y ¹³C-¹⁰⁹Ag). En contraste, para el complejo **b** informan las constantes de acoplamiento ¹³C-¹⁰⁷Ag y ¹³C-¹⁰⁹Ag de 180 y 204 Hz respectivamente, arrojando valores comparables a los observados por Arduengo (188 y 209 Hz).² La falta de acoplamiento Ag-C en **a**, la atribuyen al comportamiento fluxional que permite la formación de dos especies neutras de NHC-Ag(I)-Br como se muestra en el **Esquema 3.3**. Este comportamiento dinámico en solución, ha sido reportado en otros complejos de plata(I),⁴ y junto con la labilidad del enlace Ag-C, permitiría explicar la habilidad de estos complejos como agentes de transferencia de carbeno.

³ Wang, H.M.J.; Lin, I.J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 5, 972-975.

⁴ (a) Chianese, A.R.; Li, X.; Janzen, M.C.; Faller, J.W.; Crabtree, R.H. *Organometallics* **2003**, *22*, 1663-1667. (b) Simons, R.S.; Custer, P.; Tessier, C.A.; Youngs, W.J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1979-1982. (c) Kascatan-Nebioglu, A.; Panzer, M.J.; Garrison, J.C.; Tessier, C.A.; Youngs, W.J. *Organometallics* **2004**, *23*, 1928-1931.



Esquema 3.3. Equilibrio fluxional del complejo de Ag–NHC en solución.

En 2005, Nolan y colaboradores,⁵ reportaron la síntesis de diez complejos monocarbena del tipo NHC–Ag(I)–Cl y dos complejos biscarbena, empleando NHC saturados e insaturados, como se muestra en la **Figura 3.1**. La síntesis de estos complejos se logró mediante la reacción de la correspondiente sal de imidazolio con Ag₂O o empleando un NHC libre y AgCl. La especiación de los complejos obtenidos dependió del solvente y del haluro utilizado para la síntesis. El empleo de solventes de mayor polaridad puede favorecer la formación de biscarbenos, una tendencia que se acentúa con el empleo de yoduros, debido a que estos son más fácilmente polarizables que el cloruro. Los autores, a través, de un análisis exhaustivo empleando RMN y cristalografía pudieron confirmar la estructura de cada complejo. Los valores del desplazamiento químico del C₂^{Carbena} o las constantes de acoplamiento entre Ag–C, no les permitió determinar diferencias electrónicas entre los distintos restos alquílicos o arílicos estudiados. Por otro lado, del análisis por ¹³C RMN concluyen que existe un equilibrio dinámico entre las especies NHC–Ag–Cl y [(NHC)₂–Ag]⁺[AgCl₂][–] en solución.

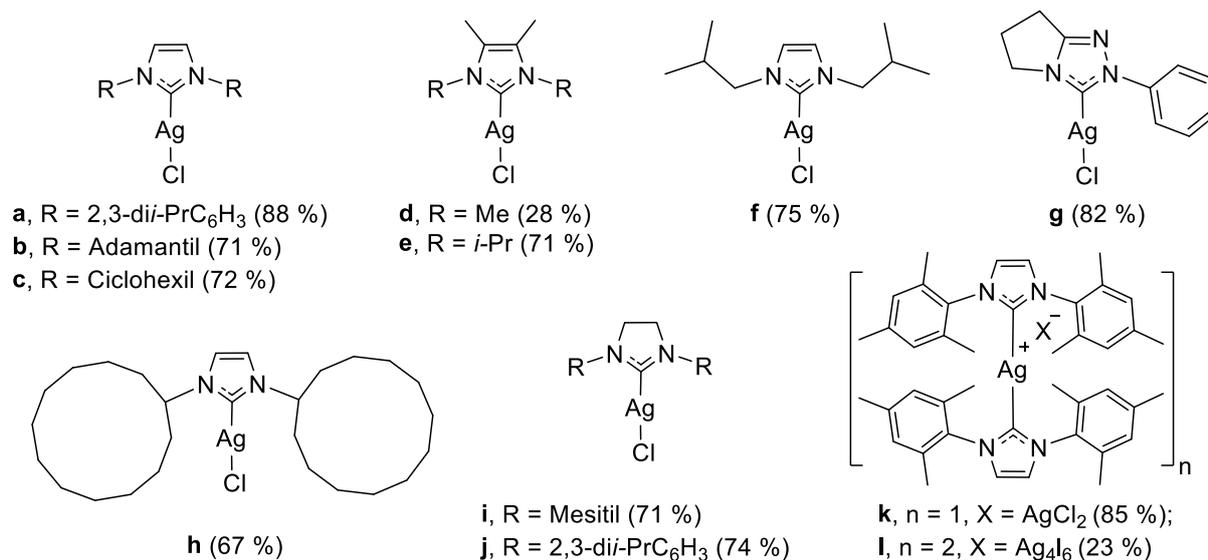


Figura 3.1. Complejos NHC de Ag(I).

⁵ de Frémont, P.; Scott, N.M.; Stevens, E.D.; Ramnial, T.; Lightbody, O.C. Macdonald, C.L.B.; Clyburne, J.A.C.; Abernethy, C.D.; Nolan, S.P. *Organometallics* **2005**, *24*, 6301-6309.

Como se destaca a lo largo de esta introducción, debido a sus características fisicoquímicas, los complejos de Ag–NHC son herramientas valiosas para la síntesis de nuevos complejos conteniendo diferentes metales, como oro, paladio, platino, iridio y rutenio.⁶ Además, debido a la diversidad estructural que puede lograrse alrededor del anillo carbénico se han explorado exhaustivamente sus capacidades catalíticas y sus propiedades biológicas.⁷

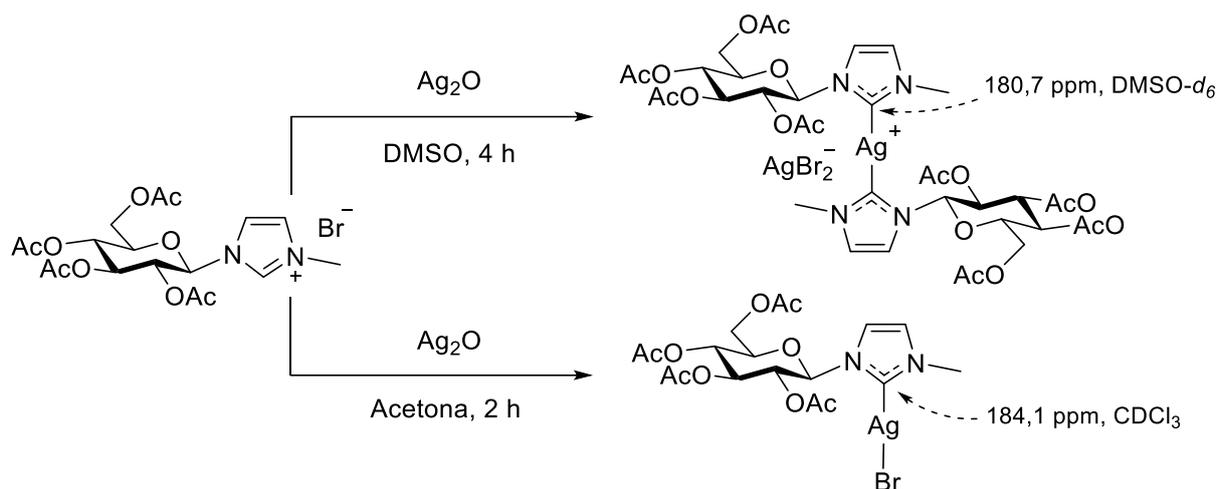
3.1.2.1. Complejos de Ag(I)–NHC conteniendo carbohidratos

Nishioka y colaboradores,⁸ en 2007 reportaron por primera vez la incorporación de carbohidratos, específicamente D-glucosa acetilada, al esqueleto precursor del NHC, y su empleo en la obtención de complejos de plata para, posteriormente, por transmetalación acceder a complejos de iridio. En la comunicación informan dos rutas para la síntesis de complejos Ag(I)–NHC, que les permitiría obtener la especie biscarbénico o monocarbénico (**Esquema 3.4**). Las rutas difieren en el tipo de solvente, la relación sal de imidazolio/Ag₂O y el tiempo de reacción. Para sintetizar el biscarbénico emplearon DMSO como solvente, una relación sal/Ag₂O de 1:0,5 y 4 horas. Por otro lado, para acceder al monocarbénico emplearon acetona como solvente, una relación sal/Ag₂O de 1:2,5 y 2 horas. Ambos complejos fueron caracterizados por RMN, sin embargo, debido a las características de solubilidad de cada uno de ellos, los valores de los desplazamientos químicos de las señales correspondientes a Ag–C no son comparables. Asimismo, los autores indican que el complejo monocarbénico resultó estable pudiéndose caracterizar por análisis elemental, mientras que el biscarbénico se descomponía durante el proceso de purificación.

⁶ (a) Lin, I.J.B.; Vasam, C.S. *Comments Inorg. Chem.* **2004**, *25*, 75-129. (b) Garrison, J.C.; Youngs, W.J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978-4008. (c) Lin, I.J.B.; Vasam, C.S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 642-670. (d) Wang, Z.; Tzouras, N.V.; Nolan, S.P.; Bi, X. *Trends. Chem.* **2021**, *8*, 674-685.

⁷ Artículos seleccionados: Catálisis (a) Cervantes-Reyes, A.; Saxl, T.; Stein, P.M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Asiri, A.M.; Hashmi, A.S.K. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 2367-2374. (b) Wang, Z.; Tzouras, N.V.; Nolan, S.P.; Bi, X. *Trends Chem.* **2021**, *3*, 674-685. (c) Yang, S.; Zhou, T.; Yu, X.; Szostak, M. *Molecules* **2023**, *28*, 950-970. Ensayos Biológicos (d) Prencipe, F.; Zanfardino, A.; Di Napoli, M.; Rossi, F.; D'Errico, S.; Piccialli, G.; Mangiatordi, G.F.; Saviano, M.; Ronga, L.; Varcamonti, M.; Tesauero, D. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 2497-2501. (e) Mariconda, A.; Iacopetta, D.; Sirignano, M.; Ceramella, J.; Costabile, C.; Pellegrino, M.; Rosano, C.; Catalano, A.; Saturnino, C.; El-Kashef, H.; Aquaro, S.; Sinicropi, M.S.; Longo, P. *ChemMedChem* **2022**, *17*, e202200345-202200357. (f) Ronga, L.; Varcamonti, M.; Tesauero, D. *Molecules* **2023**, *28*, 4435-4464. Incluyen ambos (g) Mnasri, A.; Mejri, A.; Al-Hazmy, S.M.; Arfaoui, Y.; Özdemir, I.; Gürbüz, N.; Hamdi, N. *Arch. Pharm.* **2021**, *354*, e2100111-2100126. (h) Sirignano, M.; Mariconda, A.; Vigliotta, G.; Ceramella, J.; Iacopetta, D.; Sinicropi, M.S.; Longo, P. *Catalysts* **2022**, *12*, 18-31.

⁸ Nishioka, T.; Shibata, T.; Kinoshita, I. *Organometallics* **2007**, *26*, 1126-1128.



Esquema 3.4. Complejo Ag(I)–NHC conteniendo D-glucopiranos.

Glorius y colaboradores,⁹ reportaron en 2007, la síntesis de una serie de sales de imidazolio y el empleo de una de ellas en la construcción de los correspondientes complejos de plata y de paladio. El complejo de plata se sintetizó a partir del tratamiento de una solución de la sal de imidazolio en THF con AgOTf y DBU como base, dando como resultado la formación del complejo Ag(I)–(NHC)₂ con un excelente rendimiento, 99 % (**Figura 3.2**). El complejo fue caracterizado por RMN y en función del análisis realizado por los autores, se hace evidente que la señal correspondiente al C2_{Carbena} no está presente en el espectro. Si bien los autores no remarcan esta peculiaridad, otros autores, han dejado constancia de la ausencia de la señal de manera explícita al describir la caracterización de complejos Ag(I)–NHC.¹⁰ En los trabajos publicados no se discute una posible explicación para este fenómeno.

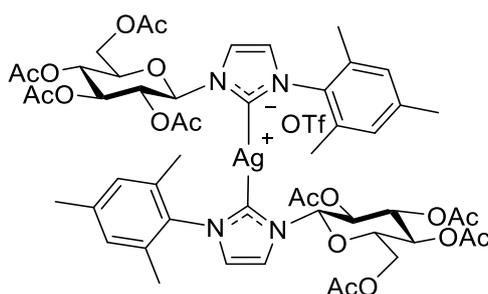


Figura 3.2. Complejo biscarbena de Ag(I) conteniendo D-glucopiranos.

⁹ Tewes, F.; Schlecker, A.; Harms, K.; Glorius, F. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4593-4602.

¹⁰ (a) Coleman, K.S.; Chamberlayne, H.T.; Turberville, S.; Green, M.L.H.; Cowley, A.R. *Dalton Trans.* **2003**, *14*, 2917-2922. (b) Paas, M.; Wibbeling, B.; Fröhlich, R.; Hahn, F.E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *1*, 158-162. (c) Bensalah, D.; Gurbuz, N.; Özdemir, I.; Gatri, R.; Mansour, L.; Hamdi, N. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2023**, *2023*, 1-15.

Lin y colaboradores,¹¹ sintetizaron tres complejos de Pd(II)–(NHC)₂ conteniendo D-glucopiranososa unida, a través del C6, al esqueleto NHC. Nuevamente, la obtención de estos complejos se realizó mediante la transmetalación del intermediario de plata. Los complejos de plata se sintetizaron a partir de las sales de imidazolio correspondientes utilizando Ag₂O en una relación sal/Ag₂O de 1:0,5, en DCM seco. Luego de 3 horas y al resguardo de la luz, los complejos fueron obtenidos en rendimientos cuantitativos. Los mismos fueron caracterizados por RMN y los desplazamientos para los C₂^{Carbénico} reportados en CDCl₃ fueron: **a**, 184,0 ppm; **b**, 172,5 ppm y **c**, 172,9 ppm (**Figura 3.3**). Informaron que los complejos se descomponían gradualmente en solución, formando un precipitado negro. Por la misma razón no pudieron realizar el análisis elemental correspondiente, aunque mediante espectroscopia de masas MALDI-TOF pudieron detectar cationes [(NHC)₂Ag]⁺.

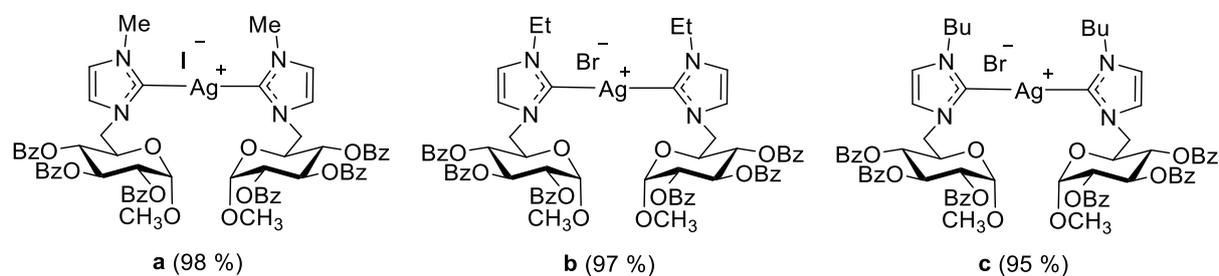


Figura 3.3. Complejos biscalbénico Ag(I)–NHC unido a través del C6 del azúcar.

Hussain Ali y colaboradores,¹² reportaron la síntesis y caracterización de cuatro nuevos complejos biscalbénico de plata para emplearlos como agentes de transferencia en la construcción de complejos de paladio. Los complejos de NHC–Ag(I)–Br se sintetizaron a partir de sales de imidazolio y de benzimidazolio con Ag₂O, en una relación 1:1. La síntesis se llevó a cabo en MeOH como solvente, a 40 °C por 18 h, obteniéndose los complejos desprotegidos (**Figura 3.4**). Los compuestos fueron caracterizados por RMN y los desplazamientos que se reportaron para los carbonos carbénicos en MeOH-*d*₄ fueron: **a**, 164,0 ppm; **b**, 159,8 ppm; **c**, 170,4 ppm y **d**, 169,3 ppm.

¹¹ Yang, C.C.; Lin, P.S.; Liu, F.C.; Lin, I.J.B.; Lee, G.H.; Peng, S.M. *Organometallics* **2010**, *29*, 5959-5971.

¹² Hussain Ali, T.; Salman, A.W.; Abdulhussein, R.S.; Persoons, L.; Daelemans, D.; Dehaen, W.; Meervelt, L.V. *J. Mol. Liq.* **2024**, *393*, 123618-123627.

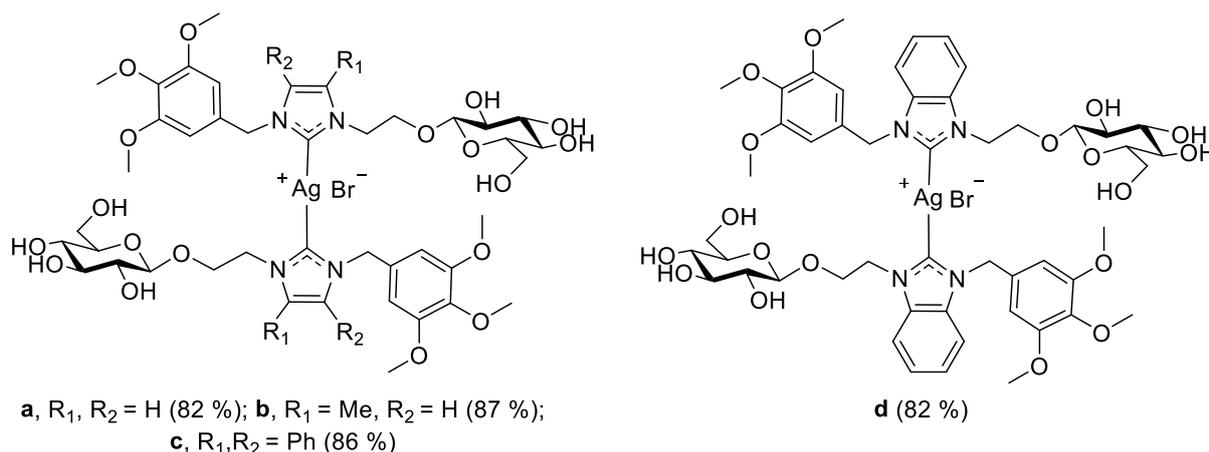


Figura 3.4. Complejos biscarbena de Ag(I) conteniendo D-glucopiranososa.

3.1.3. Actividad biológica de compuestos metálicos

Desde el descubrimiento del Cisplatino como fármaco anticancerígeno, a finales de la década de 1960,¹³ comenzó una nueva era de investigación en química organometálica. Esto ha llevado al desarrollo de numerosos fármacos exitosos y aprobados en todo el mundo, basados en platino, como el Carboplatino¹⁴ y el Oxaliplatino,¹⁵ enfocados en el tratamiento del cáncer (Figura 3.5).¹⁶ No obstante, los efectos secundarios graves, la selectividad limitada y el progreso de resistencia han limitado su uso en la aplicación clínica.¹⁷ Por lo tanto, como estrategia para superar estas desventajas, se han evaluado otros metales nobles como potenciales agentes anticancerígenos.¹⁸

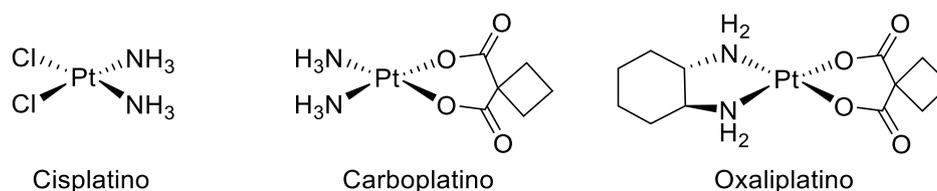


Figura 3.5. Fármacos de platino aprobados para el tratamiento del cáncer.

Los complejos conteniendo rutenio se han convertido en candidatos prometedores en quimioterapia, y varios de ellos se encuentran actualmente en ensayos clínicos (Figura 3.6).

¹³ Rosenberg, B., Van Camp, L.; Krigas, T. *Nature* **1965**, *205*, 698-699.

¹⁴ Eisenberger, M.; Hornedo, J.; Silva, H.; Spaulding, M.; van Echo, D. *J. Clin. Oncol.* **1986**, *4*, 1506-1509.

¹⁵ Extra, J.M.; Espie, M.; Calvo, F.; Ferme, C.; Mignot, L.; Marty, M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1990**, *25*, 299-303.

¹⁶ Kelland, L. *Nat. Rev. Cancer* **2007**, *7*, 573-584.

¹⁷ (a) Brabec, V.; Kasparkova, J. *Drug Resist. Updat.* **2005**, *8*, 131-146. (b) Zhang, C.; Xu, C.; Gao, X.; Yao, Q. *Theranostics* **2022**, *12*, 2115-2132.

¹⁸ (a) Ott, I.; Gust, R. *Arch. Pharm.* **2007**, *340*, 117-126. (b) Suárez-Moreno, G.V.; Hernández-Romero, D.; García-Barradas, Ó.; Vázquez-Vera, Ó.; Rosete-Luna, S.; Cruz-Cruz, C.A.; López-Monteon, A.; Carrillo-Ahumada, J.; Morales-Morales, D.; Colorado-Peralta, R. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *472*, 214790-214859. (c) Ndagi, U.; Mhlongo, N.; Soliman, M.E. *Drug Des. Devel. Ther.* **2017**, *3*, 599-616.

Estos complejos mostraron ventajas en términos de toxicidad y selectividad en comparación con los complejos basados en platino.¹⁹

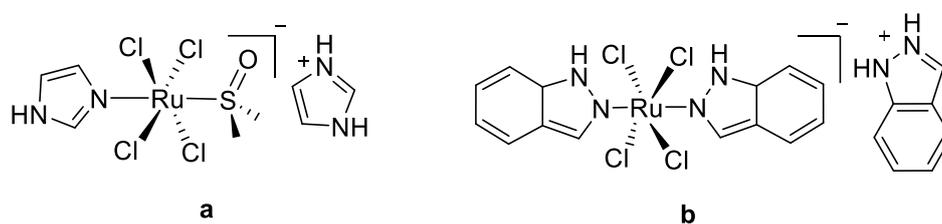


Figura 3.6. Complejos de Ru con actividad anticancerígenas bajo ensayos clínicos.

Como se mencionó en el Capítulo 2 (ver apartado 2.1.3, página 56), entre los muchos metales utilizados en el desarrollo de agentes anticancerígenos, los basados en oro han ganado relevancia debido a sus efectos antiproliferativos.²⁰ En este campo, la Auranofina, un complejo de oro originalmente desarrollado como agente antirreumático surgió como un candidato prometedor para la terapia del cáncer.²¹

En los últimos años, se ha demostrado que los compuestos de plata tienen numerosas aplicaciones medicinales como antisépticos,²² antibacterianos,²³ y antiinflamatorios,²⁴ ya sea formando sales, complejos o nanopartículas.²⁵ Una de las principales ventajas de estos compuestos en el uso clínico es la baja toxicidad para los seres humanos, lo que justifica el creciente interés en el desarrollo de nuevos medicamentos basados en este metal.²⁶ Recientemente, también se ha demostrado que los complejos de plata poseen actividad anticancerígena.²⁷ Los complejos a base de plata desempeñan un papel vital en la eliminación de células tumorales al afectar su ADN, al unirse o escindir secuencias, interactuar o inhibir enzimas o activar vías de apoptosis. La actividad antiproliferativa de los complejos de plata está estrictamente relacionada con su estabilidad hídrica, su equilibrio lipofílico y la velocidad de liberación de iones de plata.²⁸

¹⁹ Lee, S.Y.; Kim, C.Y.; Nam, T. *Drug Des. Devel. Ther.* **2020**, *14*, 5375-5392.

²⁰ (a) Kim, J.H.; Reeder, E.; Parkin, S.; Awuah, S.G. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 12335-12352. (b) Ielo, I.; Iacopetta, D.; Saturnino, C.; Longo, P.; Galletta, M.; Drommi, D.; Rosace, G.; Sinicropi, M.S.; Plutino, M.R. *Appl. Sci.* **2021**, *11*, 2089-2103.

²¹ Abdalbari, F.H.; Telleria, C.M. *Discov. Oncol.* **2021**, *12*, 42-59.

²² McDonnell, G.; Russell, A.D. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 147-179.

²³ Jung, W.K.; Koo, H.C.; Kim, K. W.; Shin, S.; Kim, S.H.; Park, Y.H. *Appl. Environ. Microbiol.* **2008**, *74*, 2171-2178.

²⁴ Atiyeh, B.S.; Costagliola, M.; Hayek, S.N.; Dibo, S.A. *Burns* **2007**, *33*, 139-148.

²⁵ Medici, S.; Peana, M.; Crisponi, G.; Nurchi, V.M.; Lachowicz, J.I.; Remelli, M.; Zoroddu, M.A. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *327-328*, 349-359.

²⁶ Ronga, L.; Varcamonti, M.; Tesauro, D. *Molecules* **2023**, *28*, 4435-4464.

²⁷ (a) Raju, S.K.; Karunakaran, A.; Kumar, S.; Sekar, P.; Murugesan, M.; Karthikeyan, M. *German J. Pharm. Biomaterials* **2022**, *1*, 6-28. (b) Gil-Moles, M.; Olmos, M.E.; Monge, M.; Beltrán-Visiedo, M.; Marzo, I.; López-de-Luzuriaga, J.M.; Gimeno, M.C. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202300116.

²⁸ (a) Banti, C.N.; Hadjidakou, S.K. *Metallomics* **2013**, *5*, 569-596. (b) Dammak, K.; Porchia, M.; De Franco, M.; Zancato, M.; Naili, H.; Gandin, V.; Marzano, C. *Molecules* **2020**, *25*, 5484-5506.

3.1.3.1. Actividad biológica de complejos metal–NHC

Como se mencionó en el Capítulo 1 (ver apartado 1.1.1.1, página 4), los NHC se han destacado por su fácil accesibilidad en pocos pasos, y su versatilidad como ligandos. Sus sustituyentes pueden variarse fácilmente, lo que permite ajustar tanto las propiedades fisicoquímicas como la reactividad en el medio biológico de los complejos metal–NHC finales. Esto los convierte en candidatos prometedores para el desarrollo de fármacos contra el cáncer.²⁹ Los NHCs se han convertido en el foco de atención y constituyen un campo de investigación reciente y de muy rápido crecimiento como ligandos transportadores para complejos metálicos citotóxicos.³⁰ Debido a su capacidad para interferir en procesos celulares críticos, incluida la activación de la apoptosis o la replicación y reparación del ADN, los ha hecho eficaces para inhibir el crecimiento de células cancerosas.³¹

Por otro lado, el desafío con la mayoría de los fármacos basados en plata es que pierden rápidamente su actividad debido a la rápida liberación de iones Ag^+ . Estas limitaciones podrían superarse mediante el empleo de ligandos NHC, que pueden estabilizar al metal. Esto justifica el potencial de los complejos Ag –NHC como posibles fármacos anticancerígenos.³²

Aunque el mecanismo de acción de los complejos no se ha dilucidado completamente, muchos estudios documentados revelaron que la plata(I) es la especie bioactiva y su selectividad por las células cancerosas las convierten en un área convincente de investigación.³³

Ghosh y colaboradores,³⁴ en 2007 publicaron un artículo donde sintetizaron complejos de plata, oro y paladio con ligandos NHC y realizaron estudios biomédicos (**Figura 3.7**). De manera significativa, los complejos de paladio exhibieron notables propiedades anticancerígenas sobre líneas celulares de cáncer cervical (HeLa), de mama (MCF-7) y de

²⁹ (a) Teyssot, M.-L.; Jarrousse, A.-S.; Manin, M.; Chevy, A.; Roche, S.; Norre, F.; Beaudoin, C.; Morel, L.; Boyer, D.; Mahiou, R.; Gautier, A. *Dalton Trans.* **2009**, 6894-6902. (b) Gautier, A.; Cisnetti, F. *Metallomics* **2012**, *4*, 23-32. (c) Liu, W.; Gust, R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 755-773.

³⁰ (a) Lord, R.M.; Holmes, J.; Singer, F.N.; Frith, A.; Willans, C.E. *J. Organomet. Chem.* **2020**, *907*, 121062-121073. (b) Lenis-Rojas, O.A.; Cordeiro, S.; Horta-Meireles, M.; Fernández, J.A.A.; Fernández Vila, S.; Rubiolo, J.A.; Cabezas-Sainz, P.; Sanchez, L.; Fernandes, A.R.; Royo, B. *Molecules* **2021**, *26*, 5535-5548. (c) Zhao, S.; Yang, Z.; Jiang, G.; Huang, S.; Bian, M.; Lu, Y.; Liu, W. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *449*, 214217-214236. (d) Tikhonov, S.; Morozova, N.; Plutinskaya, A.; Plotnikova, E.; Pankratov, A.; Abramova, O.; Diachkova, E.; Vasilev, Y.; Grin, M. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 15776-15791.

³¹ (a) Tialiou, A.; Chin, J.; Keppler, B.K.; Reithofer, M.R. *Biomedicines* **2022**, *10*, 1417-1442. (b) Kapitza, P.; Grabher, P.; Scherfler, A.; Wurst, K.; Kircher, B.; Gust, R.; Varbanov, H.P. *Inorganics* **2023**, *11*, 293-312.

³² Liu, W.; Gust, R. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *329*, 191-213.

³³ (a) Iacopetta, D.; Mariconda, A.; Saturnino, C.; Caruso, A.; Palma, G.; Ceramella, J.; Muià, N.; Perri, M.; Sinicropi, M.S.; Caroleo, M.C.; Longo, P. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 2054-2065. (b) Kankala, S.; Thota, N.; Björkling, F.; Taylor, M.K.; Vadde, R.; Balusu, R. *Drug Dev. Res.* **2019**, *80*, 188-199. (c) Mohamed, H.A.; Shepherd, S.; William, N.; Blundell, H.A.; Das, M.; Pask, C.M.; Lake, B.R.M.; Phillips, R.M.; Nelson, A.; Willans, C.E. *Organometallics* **2020**, *39*, 1318-1331. (d) Akkoç, M.; Khan, S.; Yüce, H.; Türkmen, N.B.; Yaşar, Ş.; Yaşar, S.; Özdemir, I. *Heliyon* **2022**, *8*, e10133-10143. (e) Quintana, M.; Rodríguez-Rius, A.; Vellé, A.; Vives, S.; Sanz Miguel, P.J.; Triola, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, *67*, 116814-116821. (f) Md Zin, N.F.H.; Ooi, S.Y.S.; Khor, B.-K.; Chear, N.J.-Y.; Tang, W.K.; Siu, C.-K.; Razali, M.R.; Haque, R.A.; Yam, W. *J. Organomet. Chem.* **2022**, *976*, 1-10.

³⁴ Ray, S.; Mohan, R.; Singh, J.K.; Samantaray, M.K.; Shaikh, M.M.; Panda, D.; Ghosh, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 48, 15042-15053.

colón (HCT 116) a bajas concentración micromolares, incluso con valores de IC₅₀ mejores a los obtenidos con cisplatino, empleado como fármaco de referencia. Por otro lado, los complejos de oro y plata demostraron una destacada actividad antimicrobiana sobre *Bacillus subtilis*.

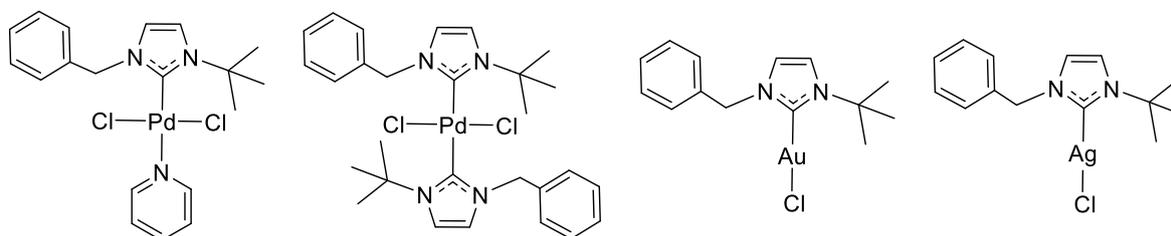


Figura 3.7. Complejos de Pd, Au y Ag–NHC estudiados en células anticancerígenas.

En 2008, Youngs y colaboradores,³⁵ reportaron por primera vez la actividad anticancerígena de una serie de complejos de Ag(I)–NHC derivados del 4,5-dicloroimidazol (**Figura 3.8**). Los mismos fueron evaluados in vitro en líneas celulares de cáncer cervical (HeLa), de ovario (OVCAR-3) y de mama (MB157). Los complejos mostraron una buena actividad frente a las líneas celulares OVCAR-3 y MB157, aunque revelaron muy poco efecto sobre HeLa. Por otro lado, los tres compuestos resultaron ser más activos contra la línea celular de cáncer de mama en comparación con el Cisplatino utilizado como referencia. Los autores reportan que los complejos son estables, convirtiéndolos en candidatos viables para su uso como agentes quimioterapéuticos.

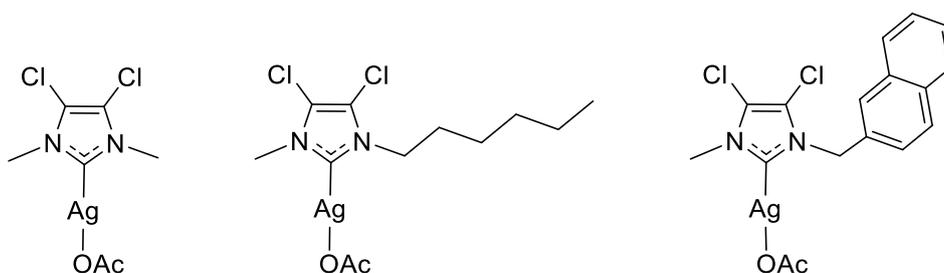


Figura 3.8. Primeros complejos de Ag(I)–NHC con actividad anticancerígena.

3.1.3.1.1. Actividad biológica de complejos metal–NHC conteniendo carbohidratos

La incorporación de carbohidratos como sustituyentes en los complejos NHC proporciona ventajas como hidrofiliidad y biocompatibilidad. Los carbohidratos pueden servir como *targets*, permitiendo el reconocimiento específico de células cancerosas que sobreexpresan receptores de carbohidratos. Esta selectividad minimiza el impacto sobre las

³⁵ Medvetz, D.A.; Hindi, K.M.; Panzner, M.J.; Ditto, A.J.; Yun, Y.H.; Youngs, W.J. *Met. Based Drugs*. **2008**, *2008*, 1-7.

células sanas, reduciendo los efectos secundarios asociados a la quimioterapia convencional. Además, su versatilidad permite modificar la estructura del azúcar de manera de adaptar al complejo portador hacia un subtipo de cáncer específico.³⁶

En los últimos años, los complejos NHC metálicos conteniendo carbohidratos se han mostrado prometedores en aplicaciones biomédicas. Se evaluaron una gran diversidad de complejos de oro, paladio y rutenio con unidades azúcar unidas al anillo de imidazol en ensayos antiproliferativos mostrando resultados que fueron desde excelente actividad a nula. En la **Figura 3.9** se representan algunos de los complejos descritos en estos trabajos.³⁷ El complejo **a** se evaluó frente a un panel de líneas celulares tumorales, entre ellas cáncer de próstata (PC-3). El complejo **b** fue estudiado en líneas celulares de queratinocitos humanos inmortalizados (HaCaT), fibroblastos murinos inmortalizados (BALB/c 3T3) y mutantes (BALB/c-3T3 SV40 y SVT2) y en células de carcinoma epidermoide (A431). El complejo **c** se evaluó en un panel de cinco líneas celulares: células de cáncer de ovario (OVCAR5 y A2780), su clon resistente al cisplatino (A2780cis), célula de cáncer de pulmón (A549) y melanoma maligno (A375) y fibroblastos humanos normales (MRC-5). El complejo **d** se evaluó en células de carcinoma de ovario humano (A2780) y resistentes a cisplatino (A2780cis) y en células de riñón embrionario humano (HEK293T).

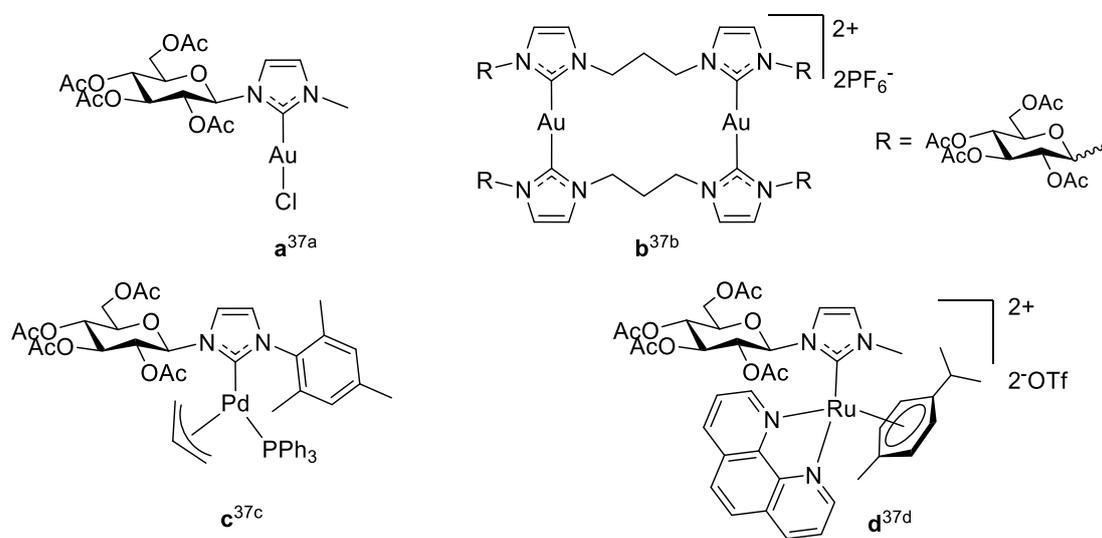


Figura 3.9. Complejos de Au, Pd y Ru conteniendo azúcares evaluados como anticancerígenos.

³⁶ Zhao, W.; Ferro, V.; Baker, M.V. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 339, 1-16.

³⁷ (a) Cucciolito, M.E.; Trinchillo, M.; Iannitti, R.; Palumbo, R.; Tesauro, D.; Tuzi, A.; Ruffo, F.; D'Amora, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 42, 4955-4961. (b) Tresin, F.; Stoppa, V.; Baron, M.; Biffis, A.; Annunziata, A.; D'Elia, L.; Monti, D.M.; Ruffo, F.; Roverso, M.; Sgarbossa, P.; Bogialli, S.; Tubaro, C. *Molecules* **2020**, 25, 3850-3861. (c) Scattolin, T.; Bortolamiol, E.; Rizzolio, F.; Demitri, N.; Visentin, F. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, 34, e5876-5893. (d) Anunziata, A.; Cucciolito, M.E.; Di Ronza, M.; Ferraro, G.; Hadji, M.; Merlino, A.; Ortiz, D.; Scopelliti, R.; Tirani, F. F.; Dyson, P.J.; Ruffo, F. *Organometallics* **2023**, 42, 952-964.

Es imprescindible remarcar que hasta donde nuestro conocimiento alcanza no hemos encontrado reportes que utilicen complejos NHC de plata conteniendo azúcares en ensayos anticancerígenos o con alcances similares.

3.2. Objetivos

El objetivo general de este capítulo es evaluar el impacto biológico sobre células de rhabdomiosarcoma humano de los complejos Ag(I)–NHC previamente empleados como agentes de transmetalación para la síntesis de complejos de oro(I) en el Capítulo 2.

Los objetivos específicos son:

- Sintetizar complejos Ag(I)–NHC, empleando las sales imidazólicas presentadas en el Capítulo 1.
- Caracterizar exhaustivamente los complejos sintetizados y establecer su especiación química.
- Estudiar la estabilidad de los complejos sintetizados.
- Evaluar la actividad biológica de los complejos sintetizados sobre líneas celulares de rhabdomiosarcoma humano, RD.

3.3. Resultados y discusión

A partir de los antecedentes mencionados, las ventajas reconocidas de los sistemas metálicos NHCs como agentes anticancerígenos y considerando la falta de información sobre complejos glicosídicos de plata(I) en la temática, nos propusimos evaluar la actividad biológica de una serie de complejos Ag(I)–NHC.

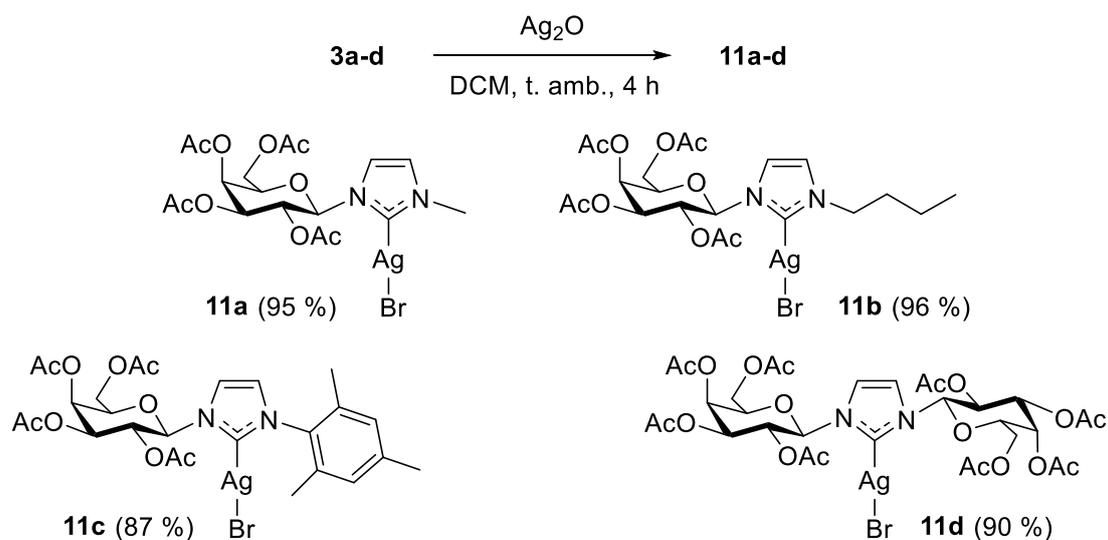
Es importante remarcar que los ensayos biológicos han sido desarrollados en colaboración con el grupo de la Dra. Claudia Buitrago (INBIOSUR-UNS-CONICET, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia) por esta razón haremos mención a la interpretación de los resultados y no a detalles de los procesos experimentales. Asimismo, los ensayos y la interpretación de los resultados obtenidos por XPS fueron realizados en colaboración con el Dr. Agustín Picco (INIFTA, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-CONICET).

3.3.1. Síntesis y caracterización de complejos Ag(I)–NHC

Si bien, en el Capítulo 2 se describió la síntesis de los complejos Ag(I)–NHC, estos no fueron aislados ni caracterizados debido a que se emplearon en la reacción de

transmetalación para acceder a los correspondientes complejos de oro(I). Por esta razón, se repitió la síntesis de los mismos con el objetivo de optimizar los procesos de aislamiento purificación y caracterizarlos de manera exhaustiva.

Los complejos de plata(I) se sintetizaron a partir de las sales derivadas de D-galactopiranosas **3a-d**, empleando 0,5 equivalentes de Ag_2O , en DCM como solvente (**Esquema 3.5**). Las reacciones se llevaron a cabo en oscuridad a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez finalizadas, se procedió a filtrar para remover sólidos insolubles, se evaporó el solvente y se obtuvieron los complejos deseados **11a-d**.



Esquema 3.5. Síntesis de los complejos **11a-d**.

Los complejos se caracterizaron mediante espectroscopía de RMN, análisis elemental y espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS) (ver Anexo III).

Los datos de ^1H RMN confirmaron la coordinación del metal mediante la desaparición de la señal del protón H2 de la sal imidazólica (singulete en δ 10,98-10,57 ppm). En la **Figura 3.10** se ejemplifica el fenómeno comparando **3b** con **11b**. Como es de esperar las demás señales presentan desplazamientos asociados a la coordinación del metal.

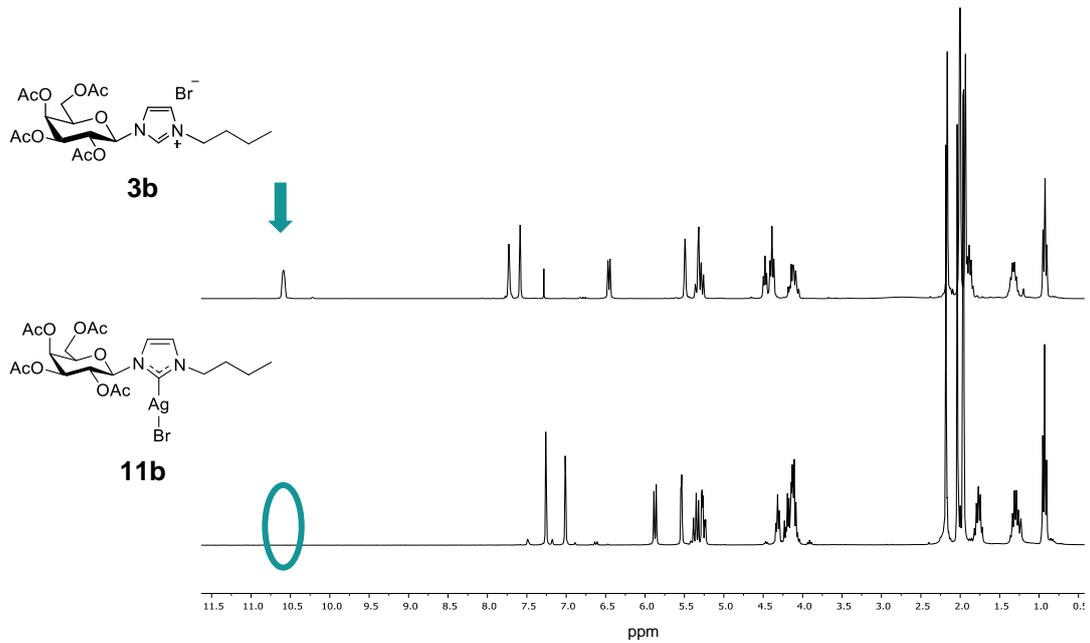


Figura 3.10. Espectros de ^1H RMN de **3b** vs. **11b**

Al analizar los espectros de ^{13}C RMN de **3b** y **11b**, como era previsible, observamos que la señal correspondiente al C2 de **3b** (136,8 ppm) desaparece en el espectro del complejo (**Figura 3.11**). Sin embargo, en el espectro de **11b** no se encuentra una señal atribuible al $\text{C2}_{\text{Carbénico}}$. Según los datos de bibliografía, la señal correspondiente a $\text{C2}_{\text{Carbénico}}$ se ubica en una zona de 170-210 ppm, dependiendo de los sustituyentes, las características intrínsecas del anillo carbénico y la especiación del complejo. Pese a eso, existen reportes publicados en donde esta señal no se observa.^{9,10} Este fenómeno se repite en los espectros de los complejos **11c** y **11d**; mientras que para **11a**, es posible visualizar la señal a 183,8 ppm (ver Anexo III)

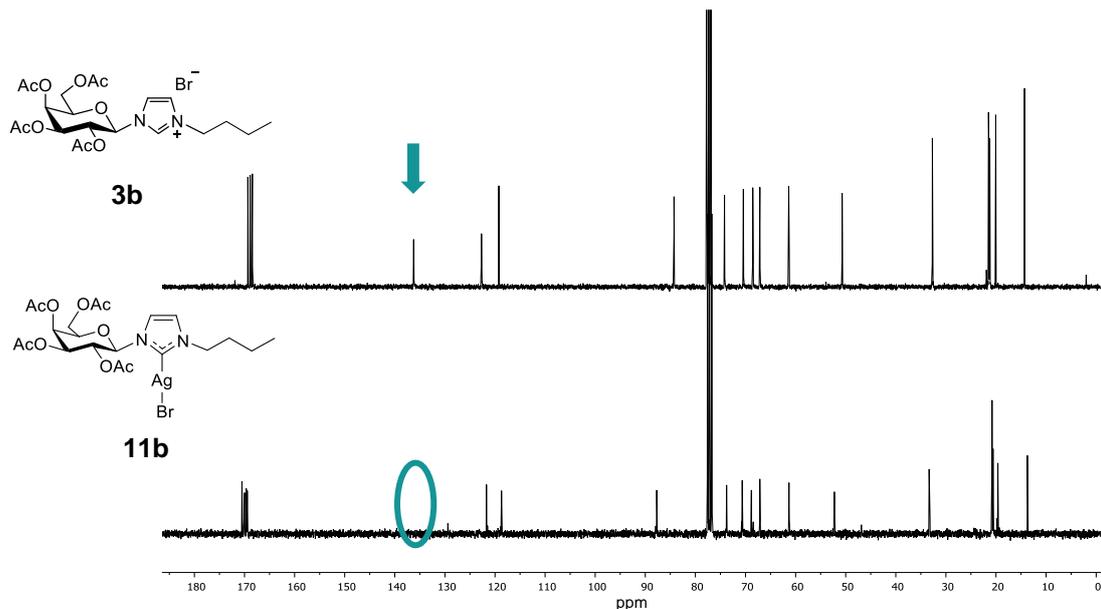


Figura 3.11. Espectros de ^{13}C RMN de **3b** vs. **11b**

Un punto crítico durante la elucidación estructural es conocer la especiación química de los complejos, para determinar si se trata de especies mono o biscarbena (**Figura 3.12**). Esta información es fundamental, especialmente si los compuestos se emplean en ensayos biológicos, dado que la cantidad de plata(I) incorporada, principal responsable de la actividad biológica, varía según la especie.

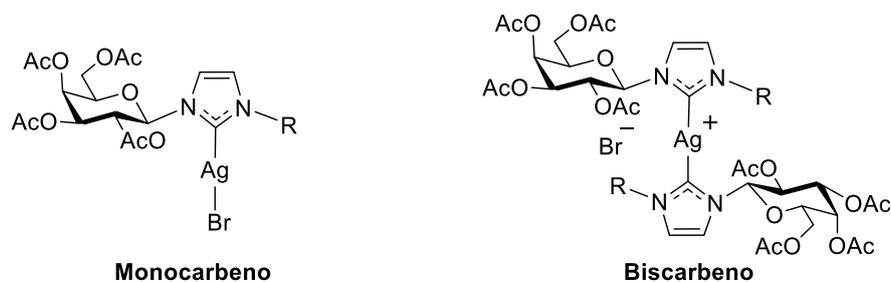


Figura 3.12. Posibles especies de los complejos sintetizados.

Durante el estudio de los complejos de oro(I) discutido en el Capítulo 2, la especiación podía confirmarse empleando RMN. Esto debido a que el desplazamiento químico de las señales del C₂_{Carbena} en monocarbena, era alrededor de 170 ppm, mientras que para biscabena era 180 ppm. Sin embargo, esta correlación no se observa en los complejos de Ag(I)–NHC, donde se han encontrado desplazamientos entre 170-210 ppm para ambas especies, haciendo imposible la diferenciación.³⁸

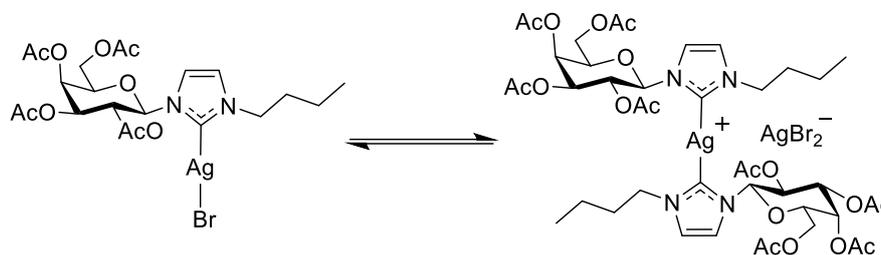
Asimismo, en la literatura diferentes autores describen a complejos de plata(I), obtenidos en condiciones similares a las desarrolladas en este trabajo, como especies monocarbena, mientras otros lo hacen como biscarbena, por lo que emplear sus datos espectroscópicos como control tampoco nos resultó una manera adecuada para la caracterización.³⁹

Una discusión necesaria al momento de conocer la especiación de los complejos es el comportamiento fluxional descrito por Lin.³ El comportamiento fluxional que los complejos de plata(I) pueden presentar, dan como resultado un equilibrio entre la especie neutra NHC–Ag(I)–X y la especie iónica [(NHC)₂Ag]⁺[AgX₂]⁻, en donde ambas estructuras tienen la misma composición. Empleando como ejemplo a **11b**, este equilibrio puede representarse como se muestra en el **Esquema 3.6**. En relación con este comportamiento, otros estudios sugieren que la especie iónica [(NHC)₂Ag]⁺[AgX₂]⁻ pierde AgBr durante los procesos de filtración, lo que resulta en una mezcla de especies.^{33c} En función de esta información, llevamos a cabo el RMN del crudo de una reacción antes y después de filtrar, y ambos resultados fueron comparables, es decir, no se visualizaba la formación de una nueva especie, indicándonos que no existiría

³⁸ Baquero, E.A.; Silbestri, G.F.; Gómez Sal, P.; Flores, J.C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2013**, *32*, 2814-2826.

³⁹ Monocarbena: (a) Necol, M.R.; Vela Gurovic, M.S.; Ruiz Díaz, S.; Silbestri, G.F. *Carbohydr. Res.* **2019**, *471*, 6-12. (b) Ref. 8. Biscarbena: (c) Ref. 9. (d) Ref. 10.

una pérdida de AgBr durante el proceso. Con estos resultados la especie antes y después de filtrar sería la misma, pero aún no podíamos confirmar de que especie se trataba.



Esquema 3.6. Equilibrio fluxional posible de **11b**.

3.3.1.1. Caracterización de complejos Ag(I)–NHC por XPS

La técnica de XPS, es una herramienta analítica de gran utilidad para la identificación de los elementos presentes en la superficie de una muestra, excluyendo al hidrógeno y al helio. Además, ofrece información cuantitativa sobre la composición elemental de la superficie y detalles sobre el entorno molecular, como el estado de oxidación, los átomos enlazantes y los orbitales moleculares.

En la caracterización de complejos orgánicos, el análisis de difracción de rayos X es una técnica ampliamente reconocida. Sin embargo, la obtención de un cristal para este tipo de análisis es un proceso laborioso, lento y que requiere de personal capacitado. Por ello, decidimos emplear la técnica de XPS, que ofrece una alternativa rápida y efectiva para obtener información sobre la estequiometría y la especiación química de los complejos estudiados.

De esta manera, pudimos llevar adelante un estudio exhaustivo de los complejos **11a-d**, permitiendo una caracterización detallada y precisa de su composición y estructura molecular.

A continuación, discutimos la interpretación de los resultados obtenidos por XPS para el complejo **11a**, dado que los datos obtenidos con los otros complejos son similares. Para visualizar los resultados de los otros complejos ver Anexo III.

La **Figura 3.13** muestra las señales de espectroscopia fotoelectrónica para diferentes regiones del complejo **11a**. En el recuadro **A**, podemos observar las regiones de estudio del átomo de plata, Ag3d y AgMNN (inserto en **A**). En **B**, observamos la región correspondiente al bromo, Br3d, y en **C**, el espectro correspondiente al carbono, C1s.

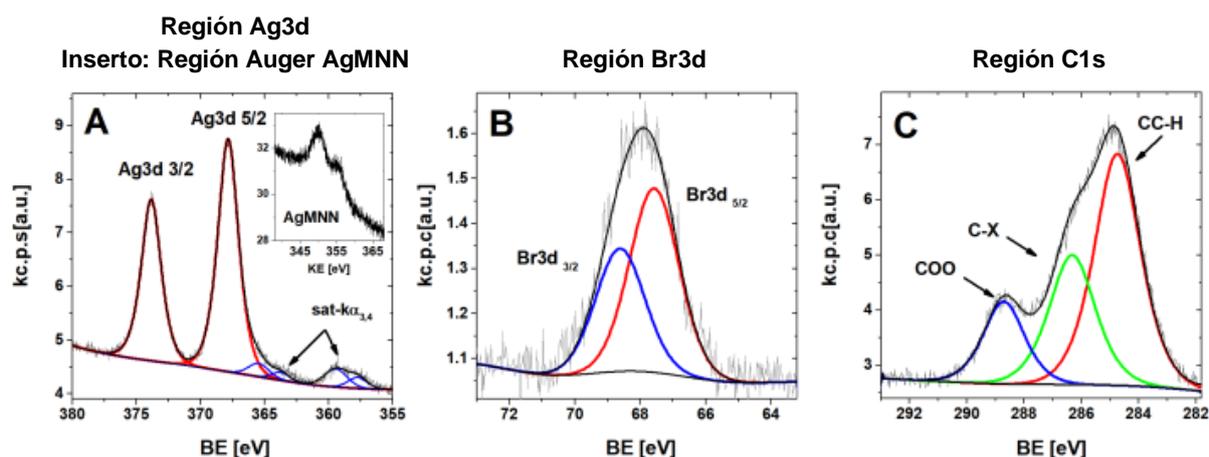


Figura 3.13. Datos de XPS para 11a.

En la **Figura 3.13-A**, se evidencia la presencia de plata a través del doblete característico con energías de enlace (*binding energies*, BE) de 367,8 eV para la señal 3d $_{5/2}$ y 373,8 eV para 3d $_{3/2}$. En el inserto de la figura, se muestra la región de transiciones Auger correspondientes a las señales AgMNN. En la **Figura 3.13-B** se muestra la región Br3d, con una separación de tipo doblete de 1,1 eV y una señal 3d $_{5/2}$ con energía de enlace cercana a 67,7 eV, lo que evidencia la presencia de especies de bromuro. Finalmente, en la **Figura 3.13-C**, correspondiente a la región C1, se evidencian tres componentes principales denominados C–C–H, C–X y COO con 284,7, 286,5 y 288,8 eV respectivamente. La región C–C–H suele corresponder a compuestos con presencia de enlaces C–C y C–H. La región C–X, es ancha y resulta característica de compuestos con heteroátomos como el oxígeno o el nitrógeno, unidos a carbono. La región denominada COO corresponde al grupo carboxilo.⁴⁰ Como se mencionó, **11b**, **11c** y **11d** exhiben datos similares, observándose las principales diferencias cuando se comparan los porcentajes atómicos (**Tabla 3.1**).

En la **Tabla 3.1** se muestran las relaciones atómicas N/Ag, COO/Ag y Ag/Br así como el parámetro Auger para la plata en cada una de las muestras analizadas. En relación a los estados de oxidación de la plata, existe un amplio acuerdo en considerar los parámetros Auger más adecuados que la energía de enlace de Ag 3d $_{5/2}$. En este trabajo se realizaron cálculos de los parámetro Auger con las transiciones 3d $_{5/2}$ y M4N45N45 y en todas las muestras se encontró un valor muy cercano al reportado para plata(I) (723.5 eV),⁴¹ confirmando la presencia de este estado oxidado en los cuatro complejos. La relación N/Ag se sitúa en todos los casos en torno a 1,6-1,7, muy próxima a 2, valor que corresponde a la estequiometría del monocarbono. En línea con estos resultados, se obtuvo una relación COO/Ag entre 3-4 para **11a**, **11b** y **11c**. El valor que surge al calcular la relación COO/Ag empleando como modelo

⁴⁰ Gelius, U.; Hedén, P.F.; Hedman, J.; Lindberg, B.J.; Manne, R.; Nordberg, R.; Nordling, C.; Siegbahn, K. *Molecular Spectroscopy by Means of ESCA III. Carbon compounds*, Phys. Scr. 2, 1970, pp. 70-80.

⁴¹ Kaushik, V.K. J. *Electron Spectrosc. Relat. Phenom.* **1991**, 56, 273-277.

las estructuras de monocarbena es 4. Por lo tanto, la observada es cercana a la calculada. Asimismo, la relación observada en **11d**, es 10,7; próxima a la relación calculada, considerándolo un monocarbena, que es 8.

Los valores de la relación Ag/Br evidencian un defecto de bromo en comparación con la estructura ideal del monocarbena. Esto podría deberse a una radiación de impacto de rayos X, un efecto común observado en varios compuestos halogenados.⁴²

Tabla 3.1. Relaciones atómicas y parámetro Auger obtenidos por XPS.

Complejos	N/Ag	COO/Ag	Ag/Br	Parámetro Auger (eV) ^a
11a	1,70	4,24	1,44	723,3
11b	1,56	3,25	1,68	723,8
11c	1,70	3,06	1,68	722,8
11d	1,74	10,73	1,72	723,4

^a Parámetro Auger de referencia para Ag(I) = 723,5 y Ag(0) = 726,09 eV.

La interpretación de los resultados nos permite confirmar que los complejos obtenidos son especies monocarbena. Este trabajo resulta ser el primer estudio aplicando XPS para determinar la especiación de complejos de plata(I).

3.3.2. Estudio de estabilidad por UV-Vis

Los complejos **11a-d** fueron sometidos a un estudio de estabilidad por UV-Vis, un paso esencial previo a su evaluación en ensayos biológicos. Para ello, se disolvieron los complejos en DMSO a temperatura ambiente, en una concentración entre 31 y 48 μM y se realizaron espectros UV-Vis. La concentración seleccionada para realizar los espectros se ajustó en función de la empleada en los ensayos biológicos.

Los espectros UV-Vis mostraron una banda intensa entre 249 y 251 nm y una banda menos intensa alrededor de 320 nm. La banda de absorción a 249-251 nm puede atribuirse a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en el anillo de imidazolio y la otra banda alrededor de 320 nm puede relacionarse con transiciones del tipo TCML (transferencia de carga metal-ligando) desde Ag^+ al ligando NHC.⁴³

La **Figura 3.14** presenta una comparación entre las soluciones de los complejos a tiempo 0, es decir, inmediatamente después de su síntesis, y después de 7 días almacenados a temperatura ambiente. En todos los casos se observa que las bandas no han sufrido

⁴² Melo, L.D.; Palombo, R.R.; Petri, D.F.S.; Bruns, M.; Pereira, E.M.A.; Carmona-Ribeiro, A.M. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, 3, 1933-1939.

⁴³ Aktas, A.; Celepci, D.B.; Gok, Y.; Taslimi, P.; Akincioglu, H.; Gulcin, I. *Crystals* **2020**, 10, 171-185.

modificaciones significativas. Las soluciones en DMSO no presentaron la aparición de precipitados ni cambios de color en el tiempo.

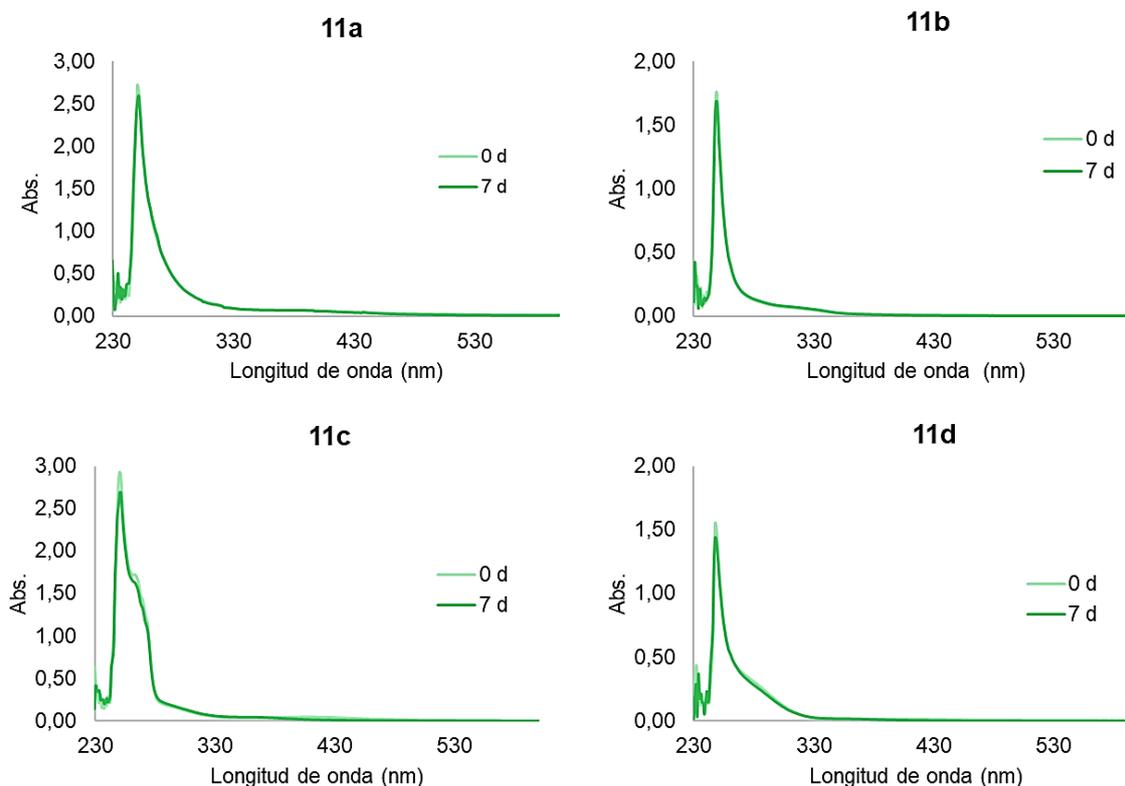


Figura 3.14. Ensayo de estabilidad por UV-Vis.

3.3.3. Ensayos biológicos de los complejos Ag(I)-NHC

El rhabdomyosarcoma (RMS) es una forma muy agresiva de cáncer que se desarrolla a partir de células mesenquimales que no han logrado diferenciarse completamente en miocitos del músculo esquelético.⁴⁴ El RMS es el sarcoma de tejidos blandos más común en niños y representa aproximadamente el 3 % de los casos de cáncer en infantes. Si bien la mayoría de los casos de RMS ocurren de forma espontánea, alrededor del 5-10 % pueden estar asociados con síndromes de predisposición al cáncer.⁴⁵ El tratamiento para el RMS se adapta al individuo según la evaluación de riesgos y, generalmente, implica un enfoque multidisciplinario, que incluye quimioterapia y medidas de control local como cirugía y/o radioterapia. Estos tratamientos pueden tener un impacto significativo en las perspectivas y la calidad de vida de los pacientes. Debido a que el RMS es un cáncer con baja incidencia, no es una prioridad para la industria farmacéutica. En consecuencia, todavía no existe un

⁴⁴ Dagher, R.; Helman, L. *Oncologist* **1999**, *4*, 34-44.

⁴⁵ Li, H.; Sisoudiya, S.D.; Martin-Giacalone, B.A.; Khayat, M.M.; Dugan-Perez, S.; Marquez-Do, D.A.; Scheurer, M. E.; Muzny, D.; Boerwinkle, E.; Gibbs, R.A.; Chi, Y.-Y.; Barkauskas, D.A.; Lo, T.; Hall, D.; Stewart, D.R.; Schiffman, J.D.; Skapek, S.X.; Hawkins, D.S.; Plon, S.E.; Sabo, A.; Lupo, P.J. *J. Natl. Cancer Inst.* **2021**, *113*, 875-883.

tratamiento eficaz y específico para su tratamiento.⁴⁶ Por estas razones, se considera de relevancia llevar adelante investigaciones para encontrar nuevas terapias que permitan mejorar la calidad de vida y aumentar las expectativas de supervivencia de los pacientes con rhabdomioma.

Teniendo en cuenta estos antecedentes y considerando las ventajas potenciales de los complejos de plata(I) para ser evaluados como agentes anticancerígenos, se decidió estudiar su acción antiproliferativa en líneas celulares humanas de RMS, RD.

3.3.3.1. Efectos sobre el crecimiento celular

En este estudio, evaluamos el efecto de **11a-d** en este tipo de células, a diferentes concentraciones (0-70 μM) durante 72 horas (**Figura 3.15**).

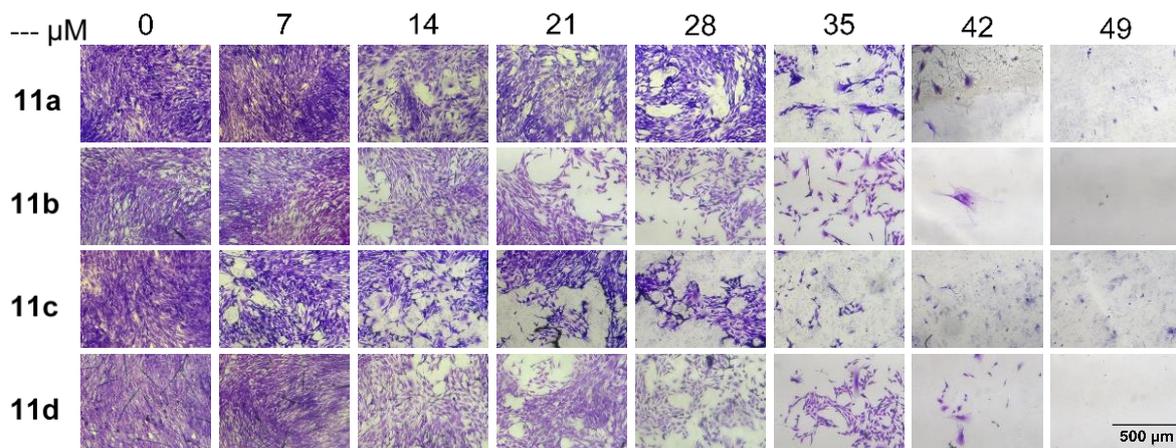


Figura 3.15. Efecto de **11a-d** sobre líneas celulares de RMS.

El crecimiento celular se evidenció empleando la técnica de tinción con violeta cristal. Los resultados mostraron que los complejos exhiben efectos antiproliferativos dependientes de la concentración. Los cuatro complejos provocaron un alto porcentaje de muerte celular en concentraciones iguales o mayores a 35 μM . Asimismo, todos provocaron la muerte total de células con concentraciones de 49 μM o mayores (no se muestran en la figura). El complejo **11c** es el único que muestra indicios de muerte celular al trabajar con concentraciones de 7 μM , los demás comienzan a mostrar indicios significativos a partir de 14 o 21 μM .

Por otro lado, llevamos a cabo la determinación de absorbancia para establecer la IC_{50} necesaria para inhibir el crecimiento celular durante un período de tratamiento de 72 horas (**Figura 3.16**). De esta manera podemos evidenciar la potencia de inhibición de los complejos.

⁴⁶ (a) Sun, X.; Guo, W.; Shen, J.K.; Mankin, H.J.; Hornicek, F.J.; Duan, Z. *Sarcoma* **2015**, *2015*, 232010-23223. (b) Chen, C.; Dorado Garcia, H.; Scheer, M.; Henssen, A.G. *Front. Oncol.* **2019**, *9*, 1458-1475.

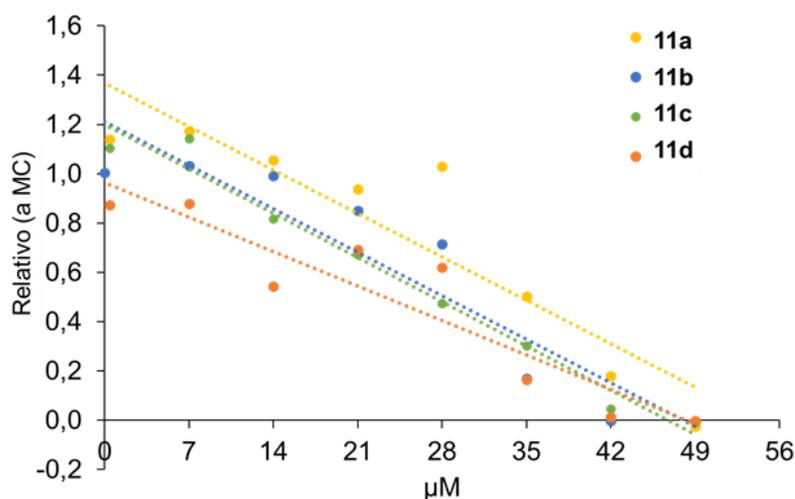


Figura 3.16. Determinación de IC₅₀ de **11a-d**. MC = medio de cultivo.

El complejo **11a** exhibió un valor de IC₅₀ de 34,5 µM ($R^2 = 0,89$), lo que indica la concentración precisa a la que se produjo una reducción del 50 % en el crecimiento celular y confirma su eficacia. Los valores para los demás complejos fueron: **11b**, 28,2 µM ($R^2 = 0,88$); **11c**, 26,7 µM ($R^2 = 0,98$) y **11d**, 20,4 µM ($R^2 = 0,87$). Si bien, todos los complejos resultan inhibidores del crecimiento celular, el complejo **11d** es el que presenta una actividad más potente. Además, la precisión de las determinaciones de IC₅₀ está validada por los coeficientes de correlación (R^2), lo que subraya la solidez y confiabilidad de estos resultados.⁴⁷

La exposición a los complejos de plata(I) produjo efectos variados sobre la densidad celular. Se observaron efectos notables en concentraciones más bajas, mientras que se observaron reducciones sustanciales en concentraciones más altas. Estos hallazgos son consistentes con el informe de Mohamed y colaboradores,^{33c} que muestra la pronunciada citotoxicidad de los compuestos que contienen imidazol unidos a plata en varias líneas celulares cancerosas. Además, otros compuestos conteniendo plata, incluidos los complejos de tiosulfato de plata, han mostrado efectos citotóxicos similares en líneas celulares de cáncer de mama.⁴⁸

3.3.3.2. Efectos sobre la distribución mitocondrial

En la fisiología celular normal, las mitocondrias participan en ciclos continuos de división y fusión, formando una red dinámica interconectada. Esta red desempeña un papel fundamental en la preservación de la integridad mitocondrial, contribuyendo potencialmente

⁴⁷ (a) Kalliokoski, T.; Kramer, C.; Vulpetti, A.; Gedeck, P. *PLoS One* **2013**, *8*, e61007-61018, (b) Shipley, B. *Cause and Correlation in Biology: A User's Guide to Path Analysis, Structural Equations and Causal Inference with R*, 2nd Ed., Cambridge University Press, Cambridge, 2016.

⁴⁸ Ota, A.; Tajima, M.; Mori, K.; Sugiyama, E.; Sato, V.H.; Sato, H. *Pharmacol. Reports.* **2021**, *73*, 847-857.

al mantenimiento del ADN o de los mecanismos de control de calidad de las proteínas.⁴⁹ Sin embargo, durante el proceso de apoptosis, esta red mitocondrial se desintegra simultáneamente con la liberación del citocromo c, precediendo a la activación de la caspasa, lo que resulta en la aparición de numerosas mitocondrias más pequeñas. Existen pruebas convincentes que respaldan la participación activa de la maquinaria de fisión mitocondrial en la muerte celular programada.⁵⁰

Se evaluaron los efectos de diferentes concentraciones de **11a-d** (0-70 μM) en la distribución mitocondrial en células RD, después de un tratamiento de 24 horas. Se realizaron micrografías de fluorescencia para visualizar los cambios inducidos por los complejos, utilizando MitoTracker (rojo) y DAPI (azul) para el etiquetado mitocondrial y nuclear, respectivamente (**Figura 3.17**). Esta técnica de tinción permitió el examen de la red mitocondrial.

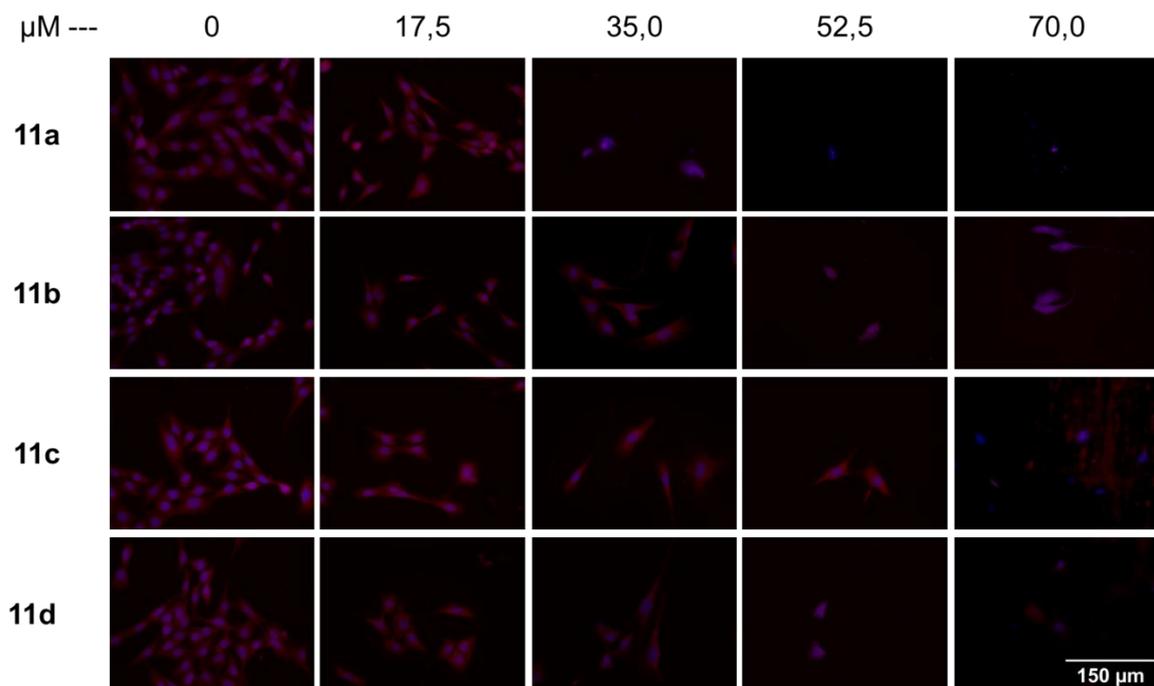


Figura 3.17. Impacto de **11a-d** en la distribución mitocondrial.

El tratamiento con **11a** no alteró la forma característica y la integridad de la red mitocondrial, aunque se observó una reducción en el tamaño y en el recuento de células a 17,5 μM . El efecto se intensificó a 35 μM , lo que provocó la pérdida de la red mitocondrial y, en concentraciones más altas, resultó en la ausencia total de células viables. Asimismo, el tratamiento con **11b** provocó una marcada disminución de las mitocondrias viables y cambios en su morfología a concentraciones más altas, con una disminución significativa en el

⁴⁹ Suen, D.-F.; Norris, K.L.; Youle, R.J. *Genes Dev.* **2008**, *22*, 1577-1590.

⁵⁰ Youle, R.J.; Karbowski, M. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2005**, *6*, 657-663.

recuento de células a partir de 17,5 μM . Las células tratadas con **11c** mantuvieron su forma característica y la integridad de la red mitocondrial, excepto a 70 μM , donde la red mitocondrial se perdió. El complejo **11d** provocó una pérdida completa de la red mitocondrial a partir de 52,5 μM . Nuevamente, con **11c** y **11d**, la disminución significativa en el recuento celular se visualiza a partir de 17,5 μM . Estos resultados sobre la distribución y el estado mitocondrial revelan una fuerte influencia de la concentración.

Nuestro estudio proporciona un examen exhaustivo del impacto de los complejos en la dinámica mitocondrial en células RD en diferentes concentraciones, dilucidando la inhibición del crecimiento y, en última instancia, provocando una disminución notable en la viabilidad celular. Estos resultados tienen implicaciones significativas para nuestra comprensión de los mecanismos involucrados en este proceso.

3.4. Parte experimental

3.4.1. Generalidades

A menos que se indique lo contrario, los reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron tal como se recibieron. Los solventes utilizados fueron destilados, secados y almacenados según procedimientos estandarizados.⁵¹ Los solventes anhidros se analizaron por FT-IR. Los tamices moleculares de 4Å, se activaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a 300 °C con corriente de nitrógeno, en una columna de vidrio recubierta con cintas calefactoras. Se empleó MgSO_4 comercial como agente desecante.

La evaporación de solventes se realizó en un evaporador rotatorio Büchi a presión reducida.

La identificación de los compuestos obtenidos se realizó por ^1H , ^{13}C y/o 2D RMN y análisis elemental. Los espectros de RMN se registraron con un espectrómetro Bruker Advance 300. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm con la señal de resonancia del solvente residual: δ H/C 7,27/77,2 para CDCl_3 . Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz (Hz). Los datos microanalíticos se obtuvieron utilizando un microanalizador Exeter Analytical Inc. CE-440.

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio con platina calefactora Reichert-Kofler y se informan sin corregir.

Los espectros UV-Visible se registraron en un instrumento Carey 60 versión 2.0 con una celda de cuarzo de 500 μL .

⁵¹ Perrin, D.D.; Amarego, W.L.; Perrin, D.R., *Purification of Laboratory Chemicals*, 2da Ed. Pergamon Press, 1990.

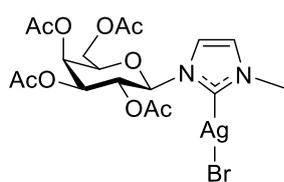
Las mediciones de XPS se llevaron a cabo utilizando una fuente de Mg K α no monocromática (XR50, Specs GmbH) y un analizador de energía de electrones hemisférico (PHOIBOS 100, Specs GmbH) que opera en modo de análisis de transmisión fija con energías de paso de 40 y 10 eV.

3.4.2. Síntesis y caracterización de los complejos Ag(I)-NHC

3.4.2.1 Procedimiento general para la síntesis de complejos de Ag(I)-NHC

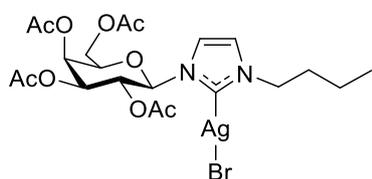
En un balón de 25 mL, con atmosfera de nitrógeno, se añadieron sal de imidazolio **3a-d** (0,4 mmol) y Ag₂O (0,2 mmol) en DCM seco (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en oscuridad. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite y el solvente se eliminó en vacío para obtener los correspondientes complejos **11a-d**.

3.4.2.1.1. Bromuro de [1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I) (**11a**)



Sólido blanco, p.f.: 95-97 °C. Rendimiento: 95 %; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H, H4_{Imi}); 7,01 (s, 1H, H5_{Imi}); 6,00 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H1); 5,53 (s, 1H, H4); 5,39 (t, 1H, H2); 5,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H3); 4,37 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, H5); 4,23-4,05 (m, 2H, H6); 3,86 (s, 3H, CH₃N); 2,18; 2,03 (2s, 6H, CH₃CO); 1,97 (s, 6H, CH₃CO). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 183,8 (C2_{Carbena}); 170,5; 170,0; 169,7; 169,6 (CO); 122,9 (C5_{Imi}); 118,6 (C4_{Imi}); 87,3 (C1); 73,6 (C5); 70,8 (C3); 68,6 (C2); 67,2 (C4); 61,2 (C6); 39,3 (CH₃N); 20,9, 20,8, 20,8, 20,6 (CH₃CO). Anal. Elemental, Calc. para C₁₈H₂₄AgBrN₂O₉: C 36,02; H 4,03; N 4,67; Enc.: C 36,17; H 4,03; N 4,70.

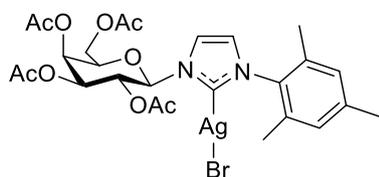
3.4.2.1.2. Bromuro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I) (**11b**)



Sólido amarillo claro, p.f.: 77-79 °C. Rendimiento: 96 %. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H, H4_{Imi}); 7,01 (s, 1H, H5_{Imi}); 5,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H1); 5,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, H4); 5,41-5,31 (m, 1H, H2); 5,30-5,20 (m, 2H, H3); 4,32 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, H5); 4,25-4,05 (m, 4H, H6, NCH₂); 2,18; 2,04; 1,97; 1,96 (4s, 12H, CH₃CO); 1,83-1,68 (m, 2H, NCH₂CH₂); 1,39-1,24 (m, 2H, CH₂CH₃); 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170,5; 170,0; 169,6; 169,4 (CO); 121,7 (C5_{Imi}); 118,7 (C4_{Imi}); 87,7 (C1); 73,8 (C5); 70,6 (C3); 68,8 (C2); 67,1 (C4); 61,3 (C6); 52,3 (NCH₂); 33,3 (NCH₂CH₂); 20,8 (x 2), 20,8, 20,6

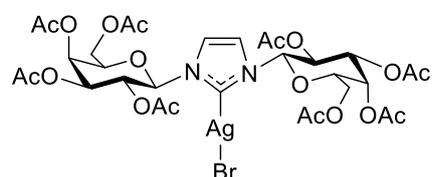
(CH₃CO); 19,6 (CH₂CH₃); 13,7 (CH₃). Anal. Elemental, Calc. para C₂₁H₃₀AgBrN₂O₉: C 39,27; H 4,71; N 4,36; Enc.: C 39,44; H 4,73; N 4,39.

3.4.2.1.3. Bromuro de [1-mesitol-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I) (11c)



Sólido amarillo claro, p.f.: 109-111 °C. Rendimiento: 87 %. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (s, 1H, H_{4Imi}); 7,01 (s, 1H, H_{5Imi}); 6,96 (s, 2H, H_{Ar}); 5,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H₁); 5,59 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H₄); 5,51-5,37 (t, 1H, H₂); 5,25 (dd, *J* = 10,3; 3,2 Hz, 1H, H₃); 4,36-4,11 (m, 3H, H_{5,6}); 2,33; 2,22; 2,09; 2,01 (4s, 12H, CH₃CO); 1,99 (s, 6H, CH₃); 1,92 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170,5; 170,0; 169,6; 169,3 (CO); 139,9; 135,0; 134,7; 134,3 (C_{Ar}); 129,7; 129,6 (CH_{Ar}); 123,8 (C_{5Imi}); 118,8 (C_{4Imi}); 88,0 (C₁); 73,9 (C₅); 70,6 (C₃); 68,8 (C₂); 67,0 (C₄); 61,2 (C₆); 21,1; 20,8; 20,8; 20,6 (CH₃CO); 17,9 (CH₃ ×2); 17,4 (CH₃). Anal. Elemental, Calc. para C₂₆H₃₂AgBrN₂O₉: C 44,34; H 4,58; N 3,98; Enc.: C 44,52; H 4,56; N 3,99.

3.4.2.1.4. Bromuro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I) (11d)



Sólido blanco, p.f.: 136-138 °C. Rendimiento: 90 %. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (s, 2H, H_{4Imi}, H_{5Imi}); 5,85 (bs, 2H, H₁); 5,54 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H, H₄); 5,43 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H, H₂); 5,25 (s, 2H, H₃); 4,34 (s, 2H, H₅); 4,27-3,97 (m, 4H, H₆); 2,21; 2,04 (2s, 12H, CH₃); 1,97 (s, 12H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170,5; 170,1; 169,7; 169,5 (CO); 119,4 (C_{4Imi}, C_{5Imi}); 87,9 (C₁); 73,9 (C₅); 70,8 (C₃); 68,4 (C₂); 67,1 (C₄); 61,2 (C₆); 20,9; 20,8; 20,8; 20,6 (CH₃). Anal. Elemental, Calc. para C₃₁H₄₀AgBrN₂O₁₈: C 40,63; H 4,40; N 3,06; Enc.: C 40,46; H 4,42; N 3,04.

3.5. Conclusiones

Se sintetizaron en forma eficiente cuatro nuevos complejos monocarbena Ag(I)-NHC conteniendo β-D-galactopiranosas, con rendimientos excelentes (87-96 %). Al tratarse de especies monocarbena la disponibilidad de plata por moles de compuesto es mayor que sus análogos biscarbena.

Los complejos se caracterizaron exhaustivamente a través de RMN, análisis elemental y XPS. A través, de RMN se confirmó la configuración de la unidad glicosídica. La especiación

química fue confirmada por XPS. Por UV-Vis, se confirmó que los complejos son estables hasta 7 días, en solución, almacenados a temperatura ambiente y protegidos de la luz.

El estudio biológico empleando células de la línea RD de RSM humano, arrojó como resultado que los cuatro complejos presentan actividad antiproliferativa. Se evaluó exhaustivamente como los complejos afectan la proliferación celular y la distribución mitocondrial, demostrándose claros efectos dependientes de la concentración.

Los resultados obtenidos mediante la técnica de tinción con violeta cristal y la determinación de la IC_{50} indicaron que los complejos mostraron signos de actividad antiproliferativa empleando concentraciones cercanas 14 μM , y demostraron muerte celular total a partir de 49 μM . El complejo **11d**, resulto ser el más potente presentando un valor de IC_{50} de 20,4 μM ($R^2 = 0,87$).

Por otro lado, el análisis de micrografías de fluorescencia proporcionó una visualización de los cambios en la distribución mitocondrial en las células RD, enriqueciendo nuestra comprensión de los mecanismos implicados en este proceso. Los tratamientos con **11a** y **11b**, indujeron marcadas alteraciones en la morfología de la red mitocondrial a partir del empleo de una concentración de 35 μM , culminando en la pérdida mitocondrial en concentraciones más elevadas. Por el contrario, la exposición a **11c** preservó la integridad de la red mitocondrial en concentraciones más bajas, pero la perturbó a partir de 70 μM . De manera similar, **11d** indujo la pérdida de redes mitocondriales a partir de 52,5 μM . Todos los complejos mostraron disminución del conteo o del tamaño celular a partir de 17,5 μM .

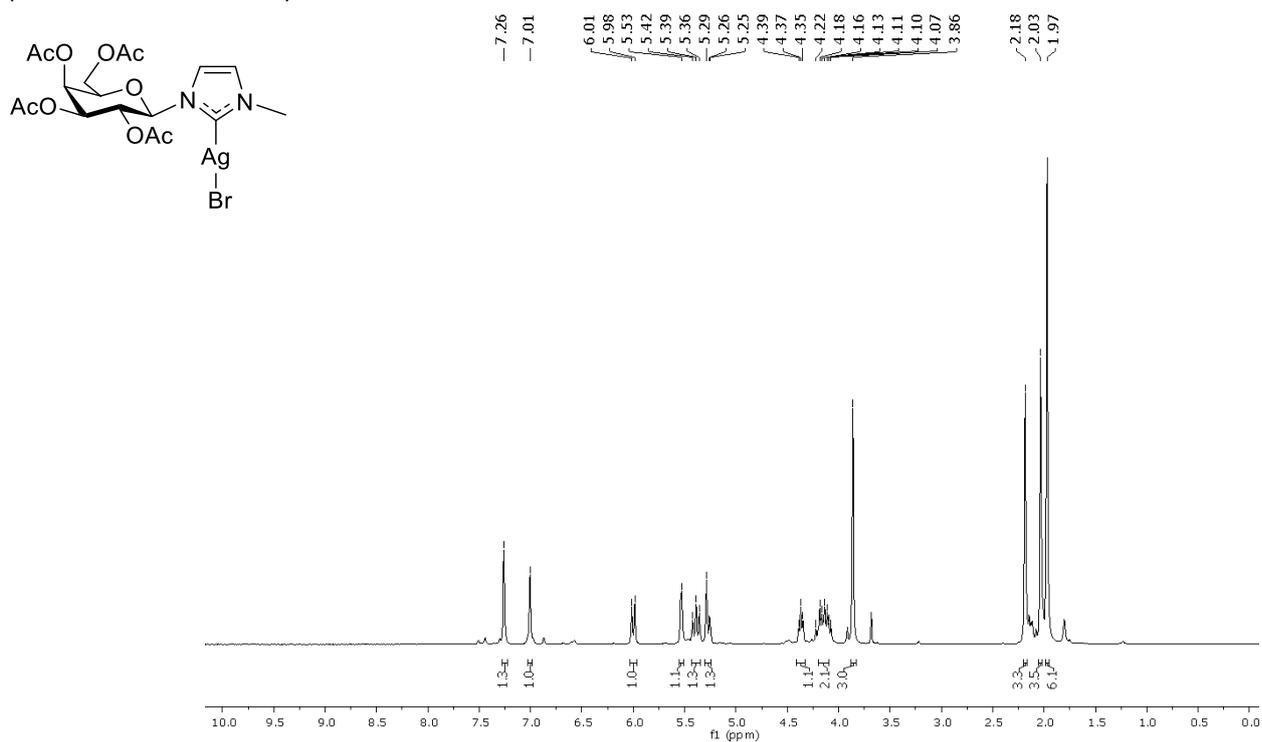
Estudios biológicos adicionales, como su toxicidad en células no patológicas, permitirá validar estos complejos como potenciales blancos para el desarrollo de terapias en el tratamiento de RMS.

Anexo III

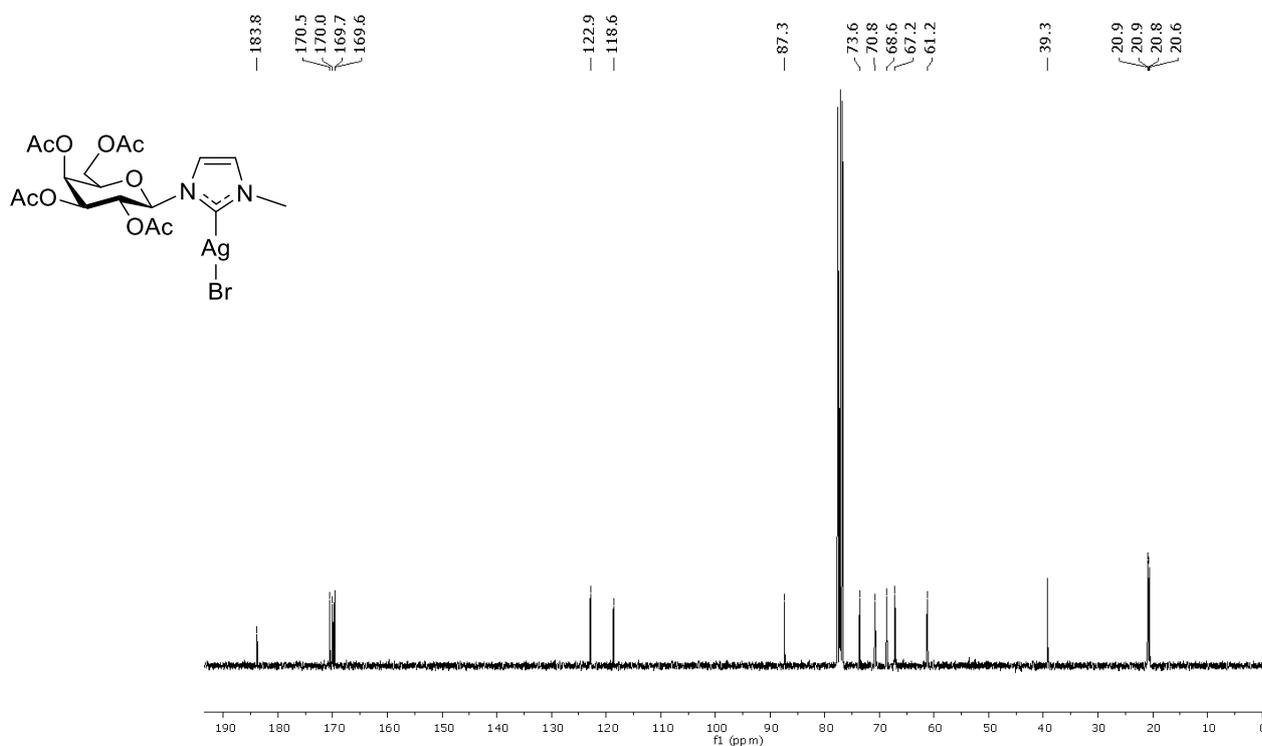
Tabla de contenidos

^1H y ^{13}C RMN de 11a	128
^1H y ^{13}C RMN de 11b	129
^1H y ^{13}C RMN de 11c	130
^1H y ^{13}C RMN de 11d	131
HSQC de 11d	132
XPS de 11a-d	133

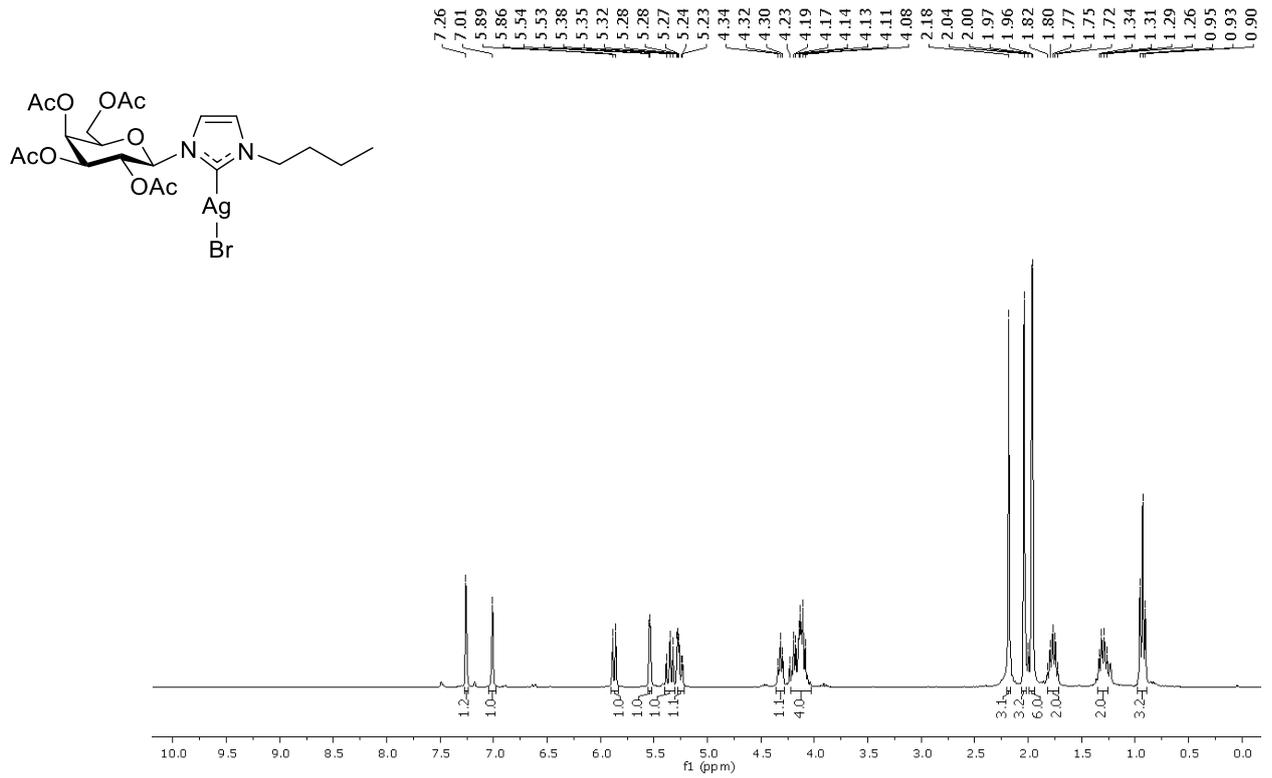
Bromuro de [1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I)
(11a, ¹H RMN, CDCl₃)



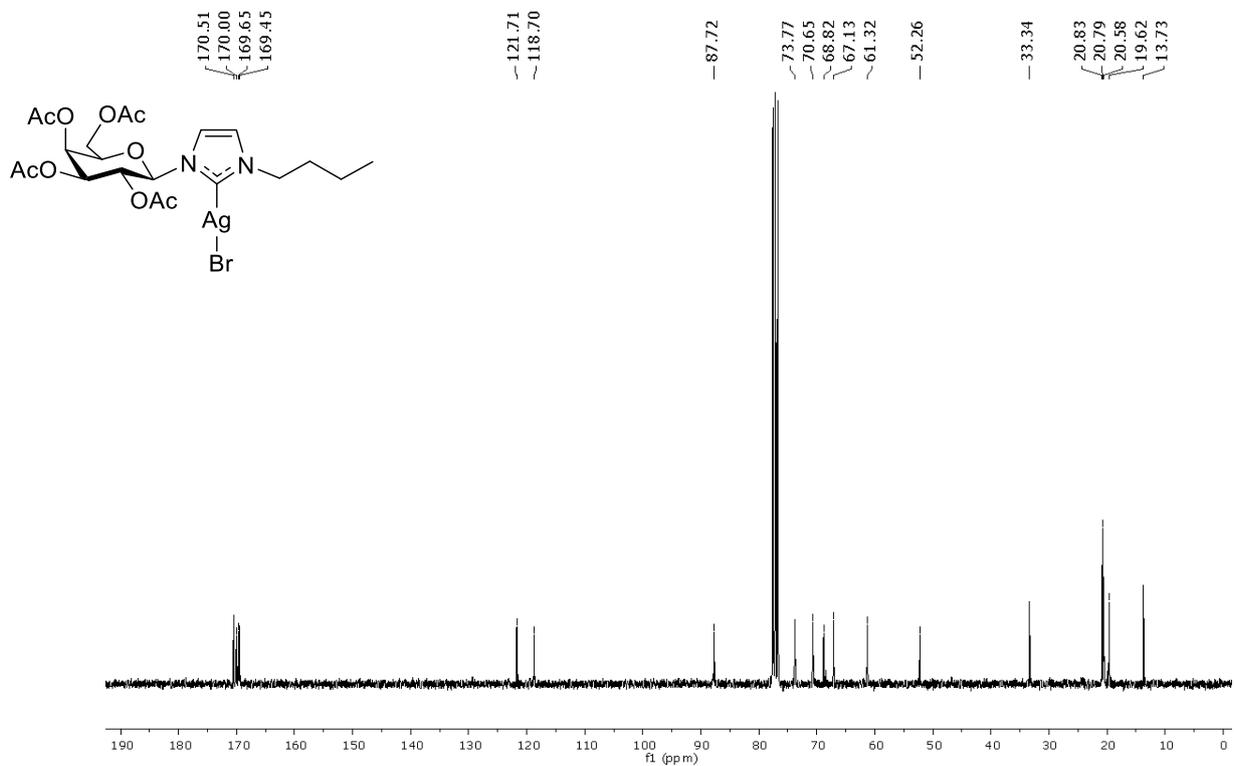
Bromuro de [1-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I)
(11a, ¹³C RMN, CDCl₃)



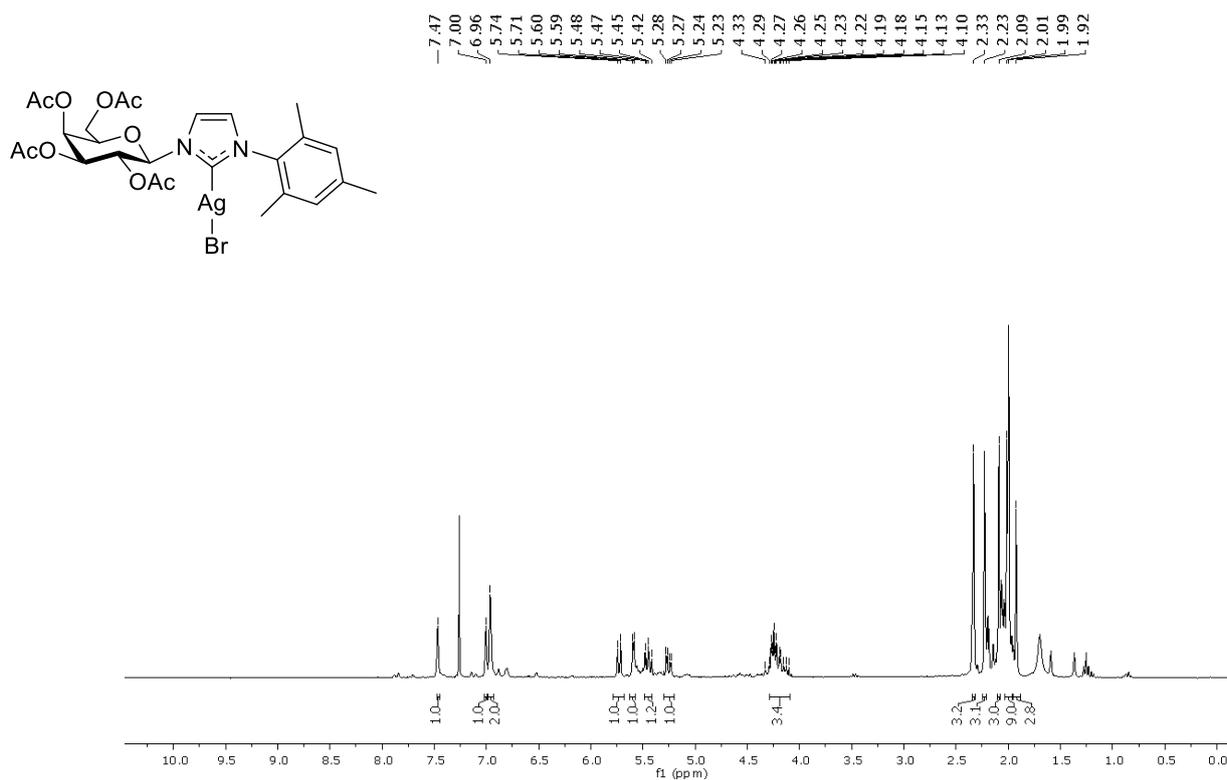
Bromuro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I)
(11b, ¹H RMN, CDCl₃)



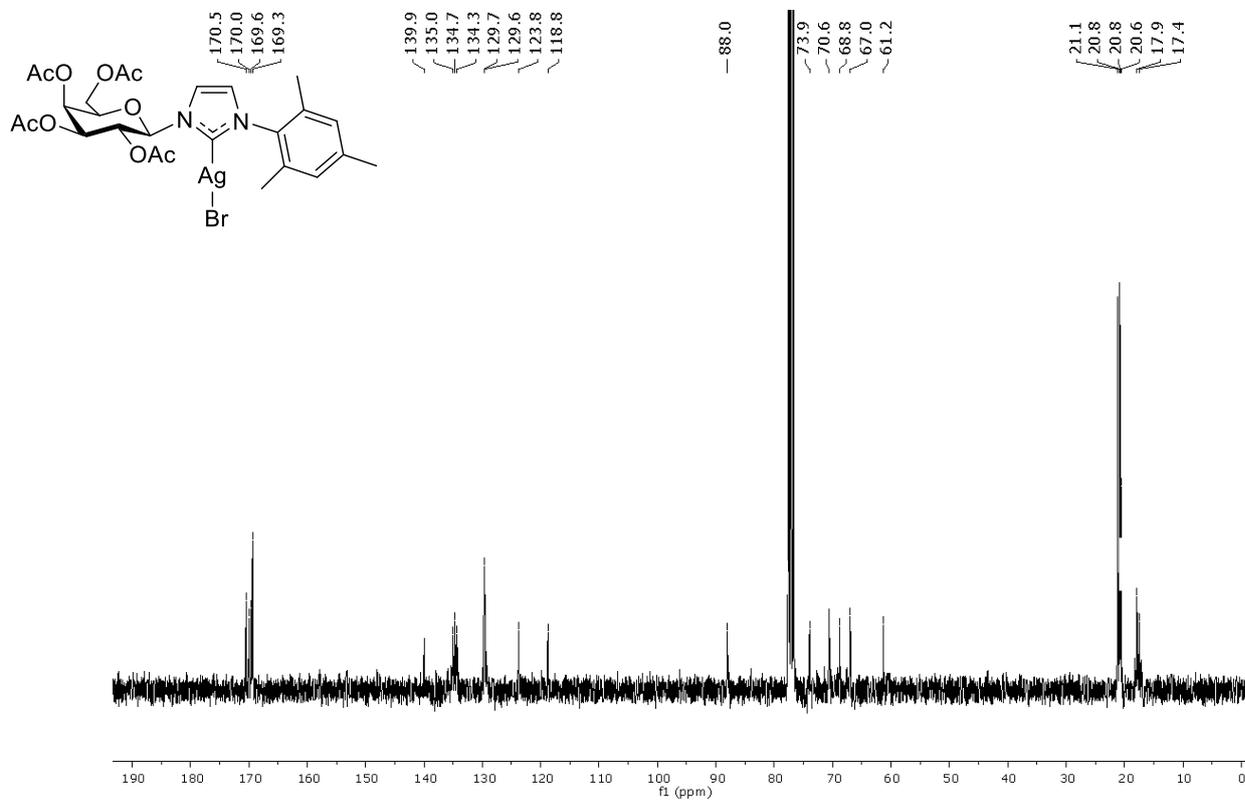
Bromuro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I)
(11b, ¹³C RMN, CDCl₃)



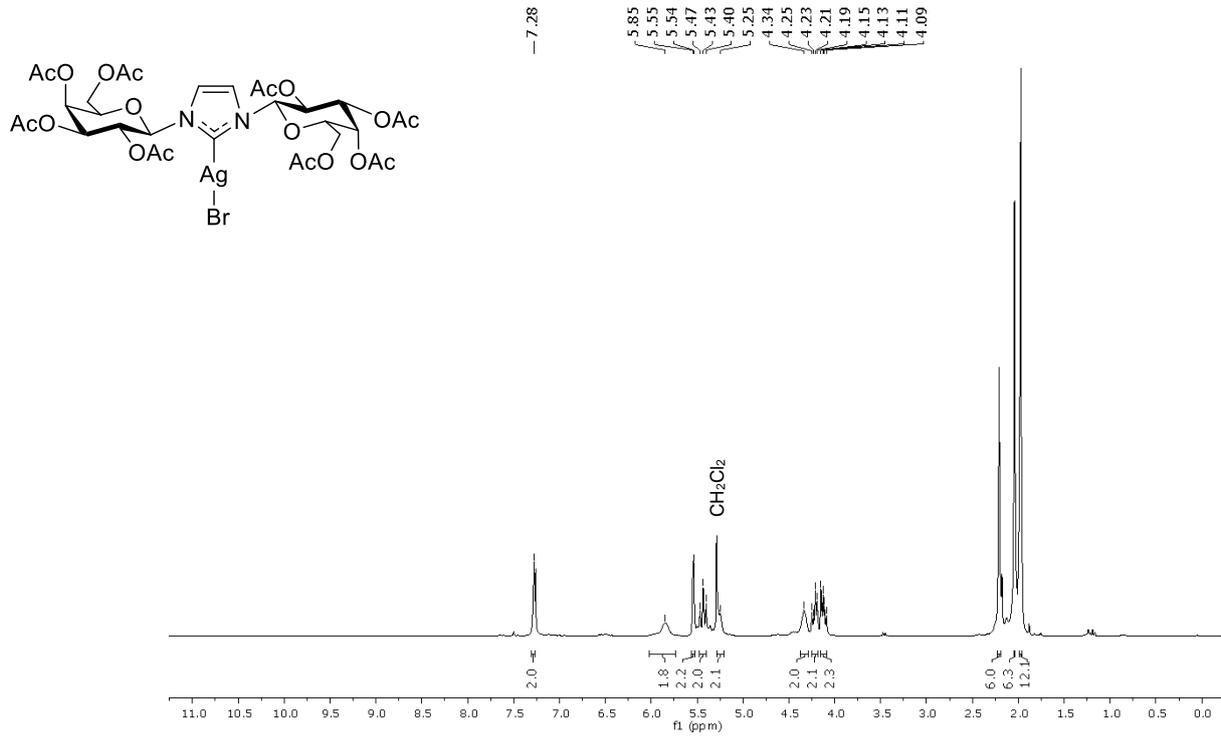
Bromuro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I)
(11c, ¹H RMN, CDCl₃)



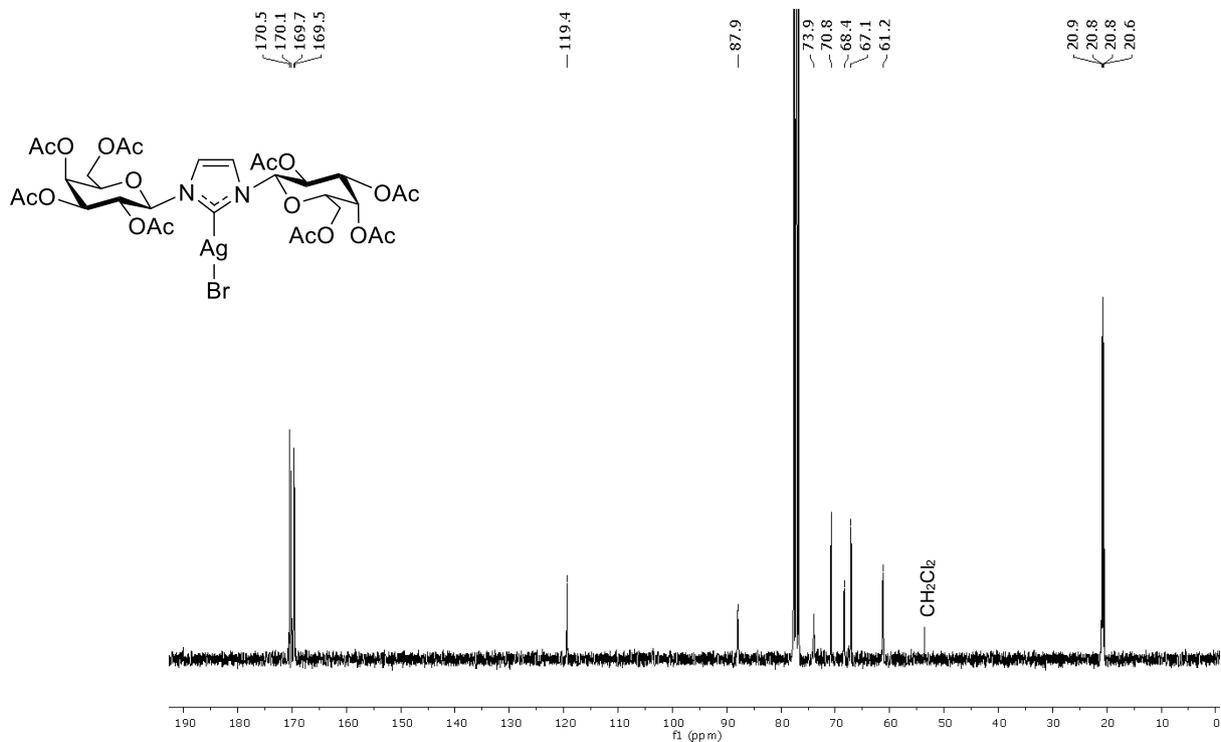
Bromuro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I)
(11c, ¹³C RMN, CDCl₃)



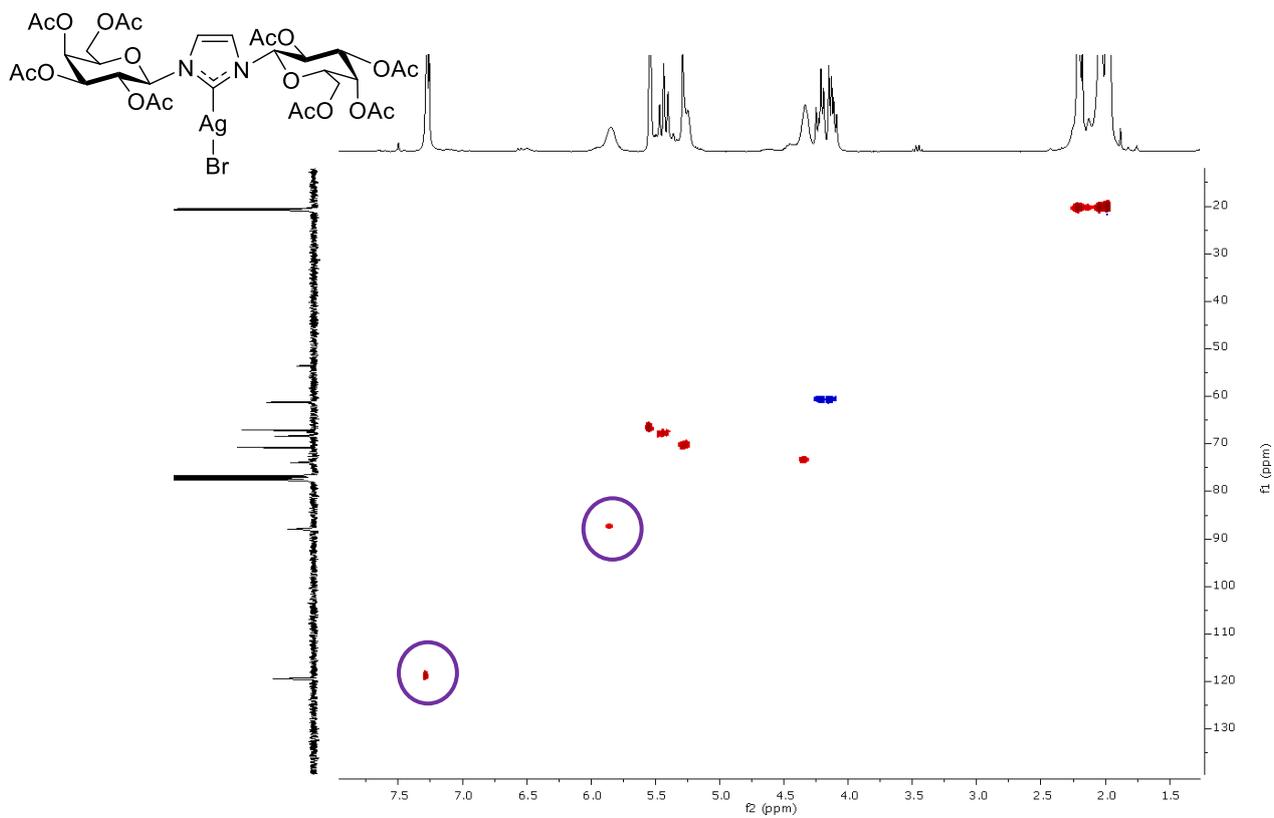
Bromuro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I) (11d, ¹H RMN, CDCl₃)



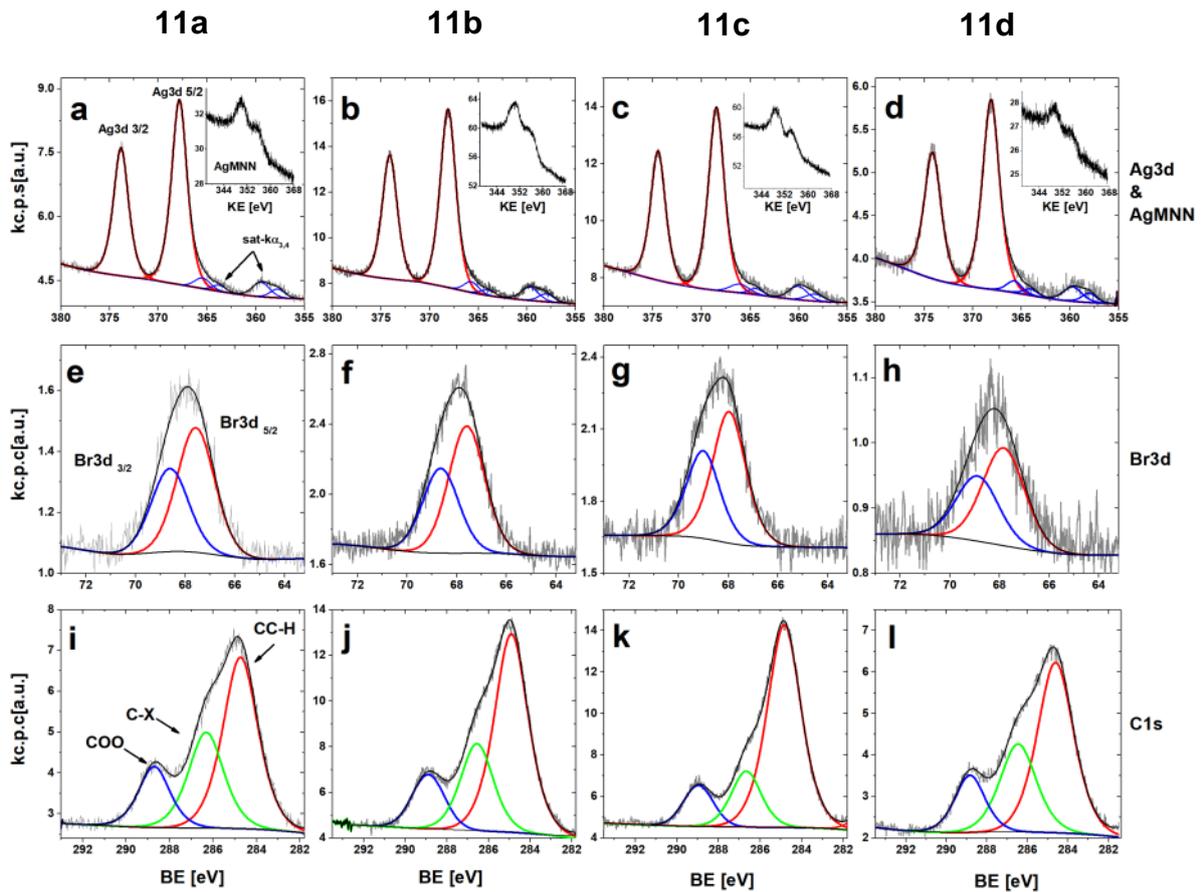
Bromuro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I) (11d, ¹³C RMN, CDCl₃)



Bromuro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno]plata(I) (11d, HSQC, CDCl₃)



Espectroscopia fotoelectrónica de rayos X. Datos XPS de **11a (a, e, i)**, **11b (b, f, j)**, **11c (c, g, k)** y **11d (d, h, l)** en las regiones Ag3d (**a-d**), Br3d (**e-h**) y C1s (**i-l**). El recuadro en las figuras **a-d** se refiere a datos Auger en la región AgMNN. Las contribuciones de XPS utilizadas para deconvolucionar cada espectro se muestran en la primera columna (**a, e, i**, datos de **11a**). CC-H se refiere a carbono unido a especies de carbono o hidrógeno, correspondiente a un enlace simple. C-X se refiere al carbono unido a especies N u O, correspondiente a un enlace simple.



Capítulo 4:
Síntesis y exploración catalítica de complejos Pd(II)–NHC
conteniendo carbohidratos

4.1. Introducción

4.1.1. Paladio

Durante más de 40 años, la química de coordinación del paladio ha atraído especial interés en el campo de la catálisis y la síntesis orgánica, siendo las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por este metal métodos de trascendental relevancia para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.¹ Es importante destacar que estas reacciones representan una herramienta fundamental en el campo de la síntesis orgánica tanto en el ámbito industrial como académico,² como lo demuestra el crecimiento exponencial en la actualidad (**Figura 4.1**).

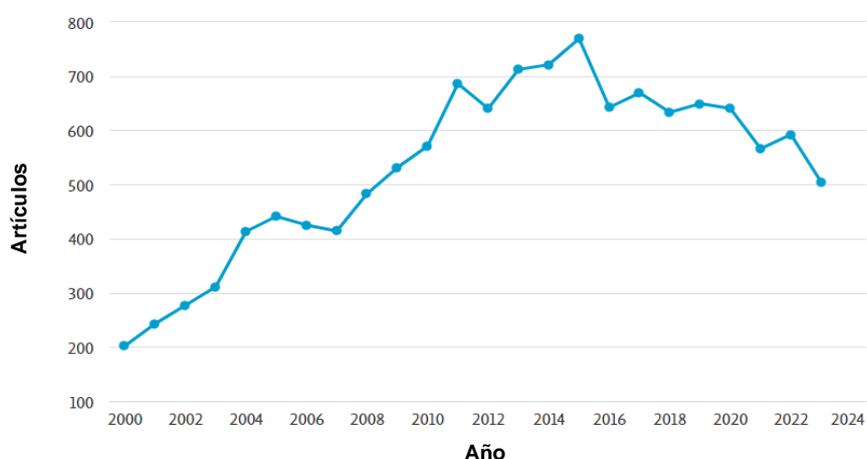
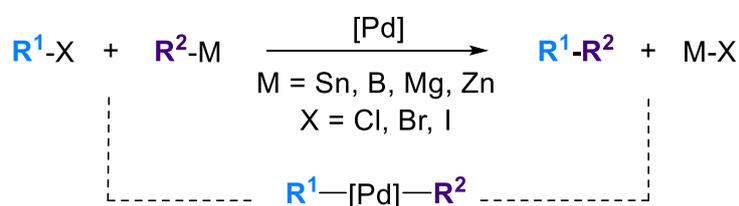


Figura 4.1. Número de artículos de acoplamiento cruzado catalizado por Pd desde 2000.³

El fundamento general del acoplamiento cruzado radica en la unión de dos moléculas a un átomo de paladio, mediante la formación de enlaces metal-C. En una etapa siguiente, estos átomos de carbono se conectan entre sí, posibilitando la creación de un nuevo enlace simple C-C (**Esquema 4.1**).



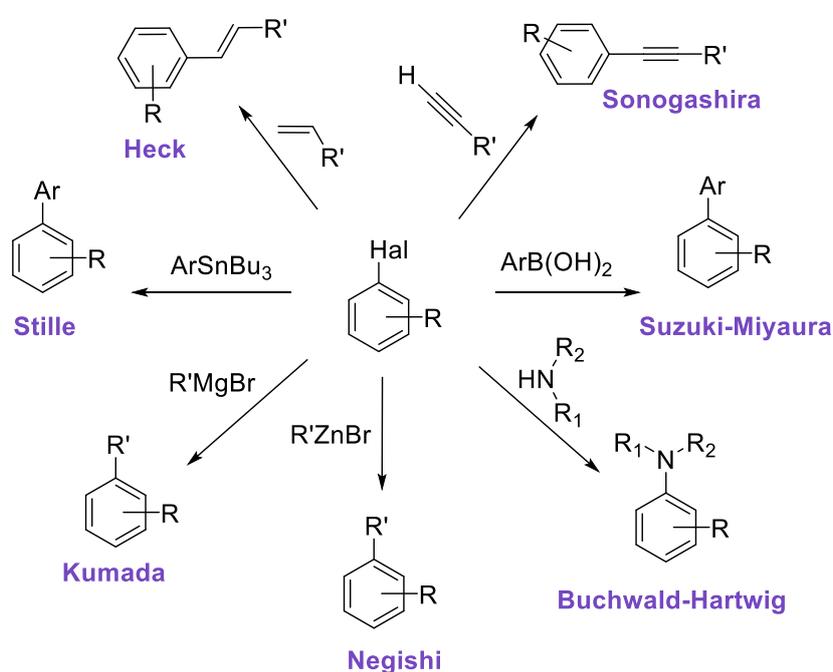
Esquema 4.1. Fundamento general del acoplamiento cruzado catalizado por Pd.

¹ (a) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737. (b) Miyaura, N. *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, Series Topics in Current Chemistry, N° 219, Springer, Berlin, 2002.

² (a) Hiyama, T.; Shirawara, E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, 2002, vol. 1, pp. 285-309. (b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469. (c) Littke, F.A.; Fu, G.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211.

³ Fuente: Scopus.

Los procesos más estudiados y consolidados se centran en la formación de enlaces Csp^2-Csp^2 . Estas transformaciones involucran la interacción de un halogenuro o pseudo-halogenuro, por ejemplo, triflato, como especie electrofílica con una especie nucleofílica organometálica. Así, se han realizado esfuerzos significativos para sintetizar unidades biarílicas empleando reacciones tipo Negishi,⁴ Hiyama,⁵ Kumada,⁶ Stille,⁷ y Suzuki-Miyaura (Esquema 4.2).⁸ Asimismo, se han sintetizado alquenos sustituidos mediante la reacción de Heck,⁹ y aminas aromáticas empleando la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig (Esquema 4.2).¹⁰ Por otro lado, se reportan metodologías eficientes para la formación de enlaces Csp^2-Csp , Csp^2-Csp^3 , e incluso se han desarrollado técnicas que permiten la formación de enlaces Csp^3-Csp^3 .¹¹



Esquema 4.2. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd.

⁴ (a) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2017. (b) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.

⁵ (a) Denmark, S.E.; Sweis, R.F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835-846. (b) Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471-1478. c) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett*, **1991**, 845-853.

⁶ (a) Limmert, M.E.; Roy, A.H.; Hartwig, J.F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9364-9370. (b) Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, 39-42. (c) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.

⁷ (a) Espinet, P.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734. (b) Stille, J.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524.

⁸ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

⁹ (a) Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066. (b) Trzeciak, A.M.; Ziolkowski, J.J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2308-2322.

¹⁰ (a) Cawley, M.J.; Cloke, F.G.N.; Fitzmaurice, R.J.; Pearson, S.E.; Scott, J.S.; Caddick, S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2820-2825. (b) Dorel, R.; Grugel, C.P.; Haydl, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17118-17129

¹¹ Frisch, A.C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674-688.

La reacción de Stille, en la cual ocurre un acoplamiento cruzado entre compuestos orgánicos de estaño y haluros aromáticos o vinílicos, ha demostrado ser un método accesible y eficaz para la síntesis orgánica.¹² Las principales ventajas incluyen la estabilidad y la tolerancia a los grupos funcionales de los compuestos organoestánicos para transformaciones de moléculas altamente funcionalizadas evitando reacciones de protección y desprotección. Además, los compuestos organoestánicos son relativamente poco sensibles a la humedad y al oxígeno, lo que permite condiciones de reacción más severas.⁷

^{12b} La reacción de Stille transcurre en solventes orgánicos y, generalmente, bajo condiciones de catálisis homogénea, resultando difícil o costoso recuperar el catalizador de la mezcla de reacción.

Por otro lado, la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, entre un ácido borónico y un haluro de arilo o vinilo, ha demostrado ser una metodología efectiva y versátil para la formación de enlaces C–C, en la síntesis de biarilos.¹³ Su popularidad se basa en la disponibilidad de los reactivos y la baja toxicidad de los ácidos borónicos. Al igual que la reacción de Stille, la reacción de Suzuki-Miyaura emplea condiciones de reacción suaves, y posee amplia tolerancia a los grupos funcionales. Por otro lado, presenta la ventaja de poder emplear solventes ecológicos, como el agua. En este medio los ácidos borónicos pueden ser parcialmente solubles, permitiendo una fácil separación del producto del medio de reacción.¹⁴

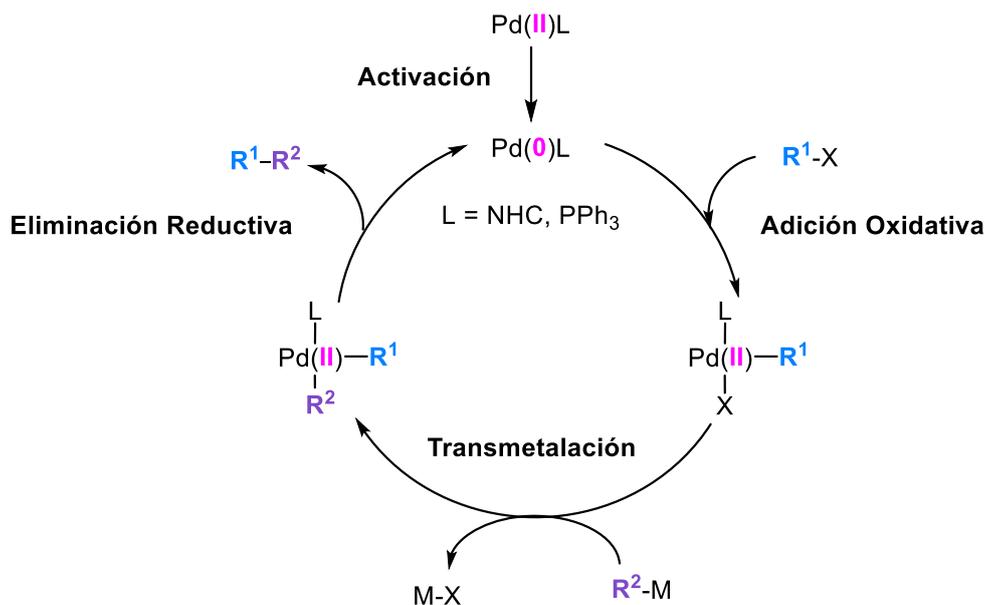
Las reacciones de acoplamiento cruzado pueden emplear complejos de paladio(II) que son estables al aire, a la humedad y a la temperatura, y pueden ser almacenados por tiempos prolongados a diferencia de los complejos de paladio(0). Esto hace que los primeros sean blancos altamente deseables para ser usados como precatalizadores, generando la especie activa *in situ* en las condiciones de reacción empleadas.

Una vez agregada o generada en el medio de reacción, la especie de paladio(0) comienza el ciclo catalítico que se compone de tres pasos fundamentales (**Esquema 4.3**). El paso inicial corresponde a la *adición oxidativa* de un halogenuro o pseudo-halogenuro de arilo al centro metálico generando un complejo de paladio(II). Luego ocurre una reacción de *transmetalación* con el reactivo organometálico presente en el medio, generando una nueva especie de paladio(II) que contiene los dos grupos a acoplar enlazados al metal. Por último, ocurre un proceso de *eliminación reductiva* que libera el producto y que regenera simultáneamente el catalizador activo de paladio(0).

¹² (a) Kosugi, M.; Fugami, K. *J. Organometal. Chem.* **2002**, 653, 50-53. (b) Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Illarduya, J.M.; Espinet, P. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3040-3053.

¹³ (a) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147-168. (b) Miyaura, N. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11-59. (c) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633-9695.

¹⁴ (a) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722-6737. (b) Suzuki, A.; Yamamoto, Y. *Chem. Lett.* **2011**, 40, 894-901.



Esquema 4.3. Ciclo catalítico del acoplamiento cruzado catalizado por Pd.

EL uso de complejos de paladio con ligandos NHCs o fosfinas estéricamente impedidos ha permitido mejorar ampliamente los alcances de este tipo de metodologías. El éxito de estos ligandos podría atribuirse a varios factores: en primer lugar, su naturaleza rica en electrones y su capacidad de donación facilitan el paso de la *adición oxidativa* de los enlaces carbono–halogenuro o pseudo–halogenuro de los sustratos, característica importante para sustratos con enlaces C–Cl resistentes a ese paso de reacción. En segundo lugar, el volumen de los ligandos y su gran influencia estérica e impedimento, resulta en un paso de *eliminación reductiva* favorable. Por último, ambos factores establecen una coordinación estrecha con el paladio desempeñando un papel de estabilización del catalizador activo, desfavoreciendo la formación de paladio "desnudo", y la formación de material heterogéneo de paladio negro, a menudo un problema importante en estas reacciones.¹⁵

4.1.2. Complejos de Pd(II)–NHC

Durante muchos años, una amplia variedad de catalizadores de paladio promovió eficientemente acoplamientos empleando combinaciones de sales o complejos de paladio que contenían ligandos fosfina.¹⁶ Estos catalizadores suelen ser muy sensibles al aire y la humedad por lo que sufren una degradación significativa del enlace P–C a temperaturas elevadas y requieren una manipulación cuidadosa para minimizar la oxidación del ligando. Con el empleo de los NHCs como ligandos se han sintetizado catalizadores metálicos más

¹⁵ (a) Grasa, G.A.; Viciu, M.S.; Huang, J.; Zhang, C.; Trudell, M.L.; Nolan, S.P. *Organometallics* **2002**, *21*, 2866–2873. (b) Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C.W.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3690–3693.

¹⁶ (a) Wolfe, J.P.; Singer, R.A.; Yang, B.H.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550–9561. (b) Zapf, A.; Ehrentaut, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *22*, 4153–4155.

estables y altamente reactivos, especialmente en aquellas reacciones donde los complejos análogos de fosfina fueron menos efectivos o ineficaces.¹⁷

Los primeros reportes sobre las reacciones de acoplamiento cruzado que incluían al paladio y a los ligandos NHCs comenzaron con la generación *in situ* del complejo en el medio de reacción, con el empleo de diferentes fuentes del metal, por ejemplo, Pd(OAc)₂ y Pd₂(dba)₃. Se han observado variaciones significativas en los rendimientos de reacción dependiendo del complejo seleccionado ya que la generación del catalizador *in situ* carece de control sobre la composición química y la cantidad del catalizador activo producido. Por lo tanto, la coordinación entre el paladio y el NHC no es un proceso trivial, y se presenta como un desafío en las aplicaciones catalíticas. El ligando NHC puede ocupar uno de los cuatro sitios de coordinación del átomo de paladio, ya sea en sus estados de oxidación 0 o 2, y quedar disponibles hasta tres sitios para ser ocupados por ligandos "lábil" apropiados, que son aquellos ligandos unidos al metal con menor energía que permiten vacantes para los procesos catalíticos. La naturaleza de los ligandos, junto con el estado de oxidación del átomo de paladio, influye en la estabilidad y facilidad de activación del precatalizador.¹⁸ Por lo mencionado, la síntesis de complejos Pd–NHC bien definidos ha sido objeto de extensos estudios.¹⁹

En la **Figura 4.2**, se representan los tipos de complejos de paladio conteniendo ligandos NHC reportados hasta la fecha: bis-NHC,²⁰ tipo pinza,²¹ tipo alilo,²² y tipo PEPPSI (Preparación, Estabilización e Iniciación de Precatalizadores mejorados con Piridina).²³

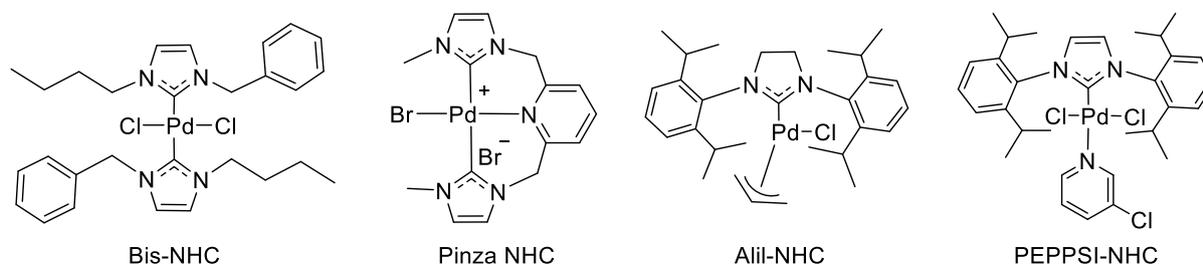


Figura 4.2. Diferentes tipos de complejos de Pd(II)–NHC.

¹⁷ (a) Huang, J.; Stevens, E.D.; Nolan, S.P.; Petersen, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678. (b) Herrmann, W.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309.

¹⁸ Kantchev, E.A.B.; O'Brien, C.J.; Organ, M.G. *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 97-111.

¹⁹ (a) Kantchev, E.A.B.; O'Brien, C.J.; Organ, M.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768-2813. (b) Marion, N.; Nolan, S.P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 11, 1440-1449. (c) Hazari, N.; Melvin, P.; Beromi, M. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 1-16.

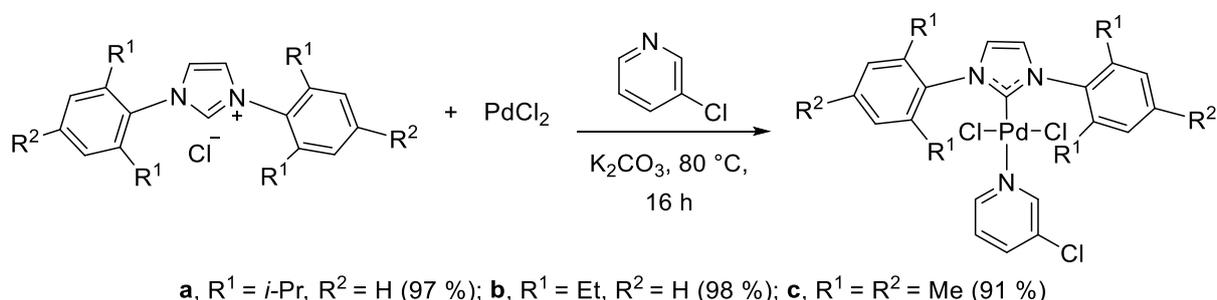
²⁰ Haque, R.A.; Salman, A.W.; Budagumpi, S.; Abdullah, A.A.; Majid, A.M.S.A. *Metallomics* **2013**, *5*, 760-769.

²¹ Gründemann, S.; Albrecht, M.; Loch, J.A.; Faller, J.W.; Crabtree, R.H. *Organometallics* **2001**, *20*, 5485-5488.

²² Viciu, M.S.; Germaine, R.F.; Nolan, S.P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 23, 4053-4056.

²³ Lei, P.; Meng, G.; Ling, Y.; An, J.; Szostak, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6638-6646.

En 2006, Organ y colaboradores,²⁴ desarrollaron una nueva síntesis de precatalizadores de paladio(II) llamados PEPPSI, utilizando 3-cloropiridina como ligando auxiliar (**Esquema 4.4**). Este ligando es lo suficientemente lábil para permitir o incluso promover la reducción inicial de paladio(II) a paladio(0). Estos complejos son estables al aire, pueden sintetizarse a partir de materiales fácilmente disponibles a gran escala y son menos tóxicos que los reportados anteriormente. Estos catalizadores han desempeñado un papel crucial en las reacciones de acoplamiento cruzado como Suzuki-Miyaura, Kumada-Tamao-Corriu y Negishi. En el citado trabajo, el complejo **a** fue el más activo y permitió la síntesis sin complicaciones de una amplia variedad de compuestos biarílicos y hetero-aromáticos, muchos de los cuales son análogos a compuestos farmacéuticos de interés.²⁵



Esquema 4.4. Síntesis de complejos NHC–Pd(II)–PEPPSI.

4.1.3. Complejos de paladio solubles en agua

En 1990, Casalnuovo y Calabrese,²⁶ informaron el primer ejemplo de acoplamiento cruzado en fase acuosa entre haluros de arilo y reactivos de boro en agua, empleando un complejo hidrosoluble de paladio(0) con ligandos fosfina sulfonados (**Figura 4.3**).

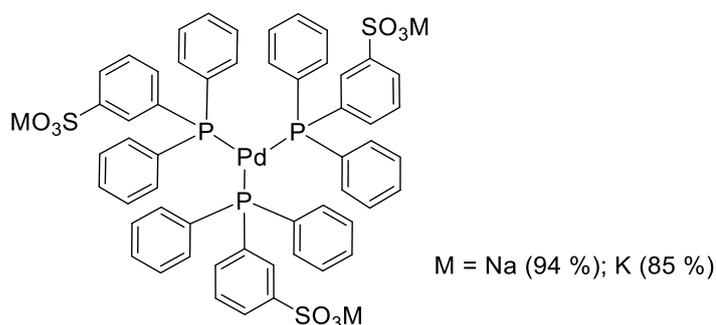


Figura 4.3. Primer ejemplo de un complejo de Pd(0) soluble en agua.

²⁴ (a) O'Brien, C.J.; Kantchev, E.A.B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G.A.; Lough, A.; Hopkinson, A.C.; Organ, M.G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743-4748. (b) Organ, M.G.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E.A.B.; O'Brien, C.J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749-4755. (c) Organ, M.G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O'Brien, C.J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 150-157.

²⁵ Organ, M.G.; Chass, G.A.; Fang, D.; Hopkinson, A.C.; Valente, C. *Synthesis* **2008**, *17*, 2776-2797.

²⁶ Casalnuovo, A.L.; Calabrese, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324-4330.

Las reacciones de acoplamiento cruzado llevadas a cabo en agua aprovechan la baja solubilidad de los compuestos biarílicos que provoca la precipitación o cristalización de los mismos en las mezclas de reacción acuosa, simplificando el aislamiento de las moléculas deseadas a través de un paso simple de filtración. Este reporte ha sido crucial en los avances de las reacciones de acoplamiento cruzado en fase acuosa. En consecuencia, el desarrollo de un catalizador soluble en agua que además sea reciclable y reutilizable es valioso en términos de química verde y aplicación práctica.²⁷

4.1.3.1. Complejos de Pd(II)–NHC solubles en agua

Luego del reporte de Casalnuovo, Herrmann y colaboradores,²⁸ informaron sobre los primeros ejemplos de complejos NHC metálicos, con sustituyentes hidrofílicos incluyendo un ejemplo de paladio(II) (**Figura 4.4**). Este trabajo pionero ha llevado al desarrollo de numerosos catalizadores capaces de promover el acoplamiento cruzado en H₂O o en combinación con cosolventes, generando un creciente interés en la síntesis de nuevos complejos hidrosolubles y ampliando la gama de aplicaciones catalíticas en los últimos años.²⁹

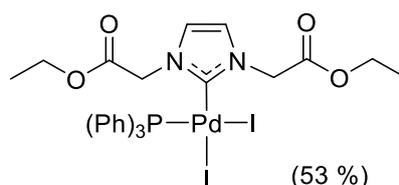


Figura 4.4. Primer complejo Pd(II)–NHC con sustituyentes hidrofílicos.

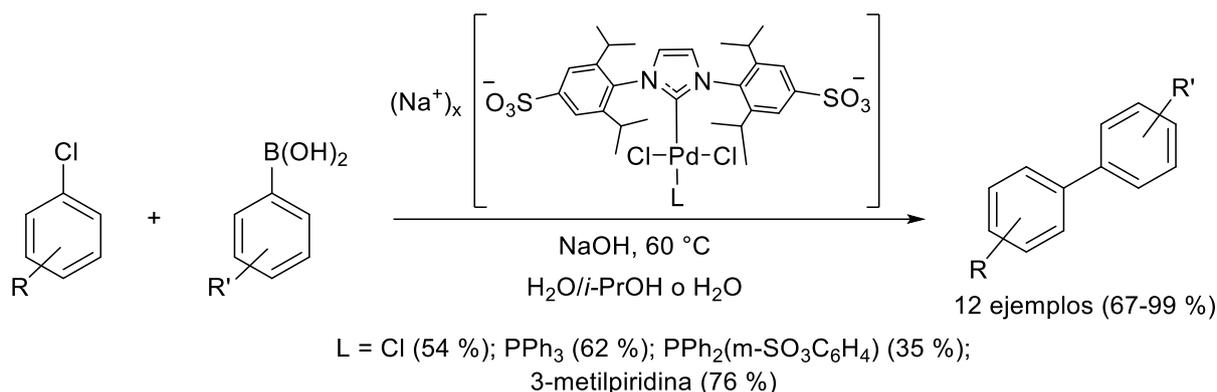
En 2015, de Jesús y colaboradores,³⁰ reportaron la síntesis y caracterización de nuevos complejos hidrosolubles de paladio(II) sulfonados del tipo Na_x[(NHC)PdCl₂L] y su aplicación catalítica, en reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura (**Esquema 4.5**) y en la hidrodeshalogenación de cloroarenos. El complejo con L = Cl, resultó ser el catalizador más efectivo, proponiendo que este comportamiento refleja la coordinación más débil y la solvatación más fuerte del ligando cloruro en solventes próticos.

²⁷ (a) Leadbeater, N.E. *Chem. Commun.* **2005**, 2881-2902. (b) Polshettiwar, V.; Decottignies, A.; Len, C.; Fihri, A. *ChemSusChem* **2010**, *3*, 502-522. (c) Shaughnessy, K.H. in *Metal-Catalyzed Reactions in Water*, Dixneuf, P.H., Cadierno, V., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2013, pp 1-46. (d) Shaughnessy, K.; DeVasher, R. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 585-604. (e) Flores, J.C.; Silvestri, G.F.; de Jesús, E. in *Adv. Organomet. Chem.*, Vol. 77, Pérez, P.J. (Ed.), Academic Press, 2022, pp. 169-242.

²⁸ Herrmann, W.A.; Goossen L. J.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 357-366.

²⁹ (a) Velazquez, H.D.; Verpoort, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7032-7060. (b) Schaper, L.-A.; Hock, S.J.; Herrmann, W.A.; Kuhn, F.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 270-289. (c) Levin, E.; Ivry, E.; Diesendruck, C.E.; Lemcoff, N.G. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4607-4692. (d) Chatterjee, A.; Ward, T.R. *Catal. Lett.* **2016**, *146*, 820-840.

³⁰ Garrido, R.; Hernández-Montes, P.S.; Gordillo, A.; Gómez-Sal, P.; López-Mardomingo, C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2015**, *34*, 1855-1863.



Esquema 4.5. Complejos Pd(II)–NHC sulfonados en acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura.

En 2017, el mismo grupo llevo a cabo la síntesis y caracterización de nuevos complejos conteniendo ligandos quelantes NHC con puentes de metileno y etileno, funcionalizados con grupos sulfonatos, carboxilatos y aminos.³¹ En la **Figura 4.5** se muestran ejemplos de complejos con puentes metileno. Estos complejos fueron evaluados en la oxidación aeróbica del 1-feniletanol, donde se encontró que el complejo **a** fue el más efectivo. En el trabajo, los autores sugieren que la diferencia en las reactividades podría relacionarse con el grupo ionizante en el ciclo catalítico.

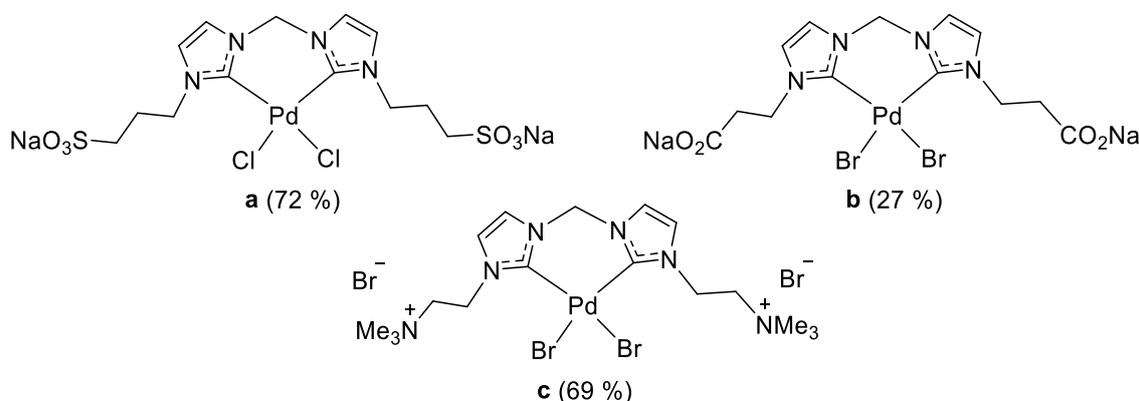


Figura 4.5. Complejos quelantes NHC hidrosolubles con diferentes funcionalizaciones.

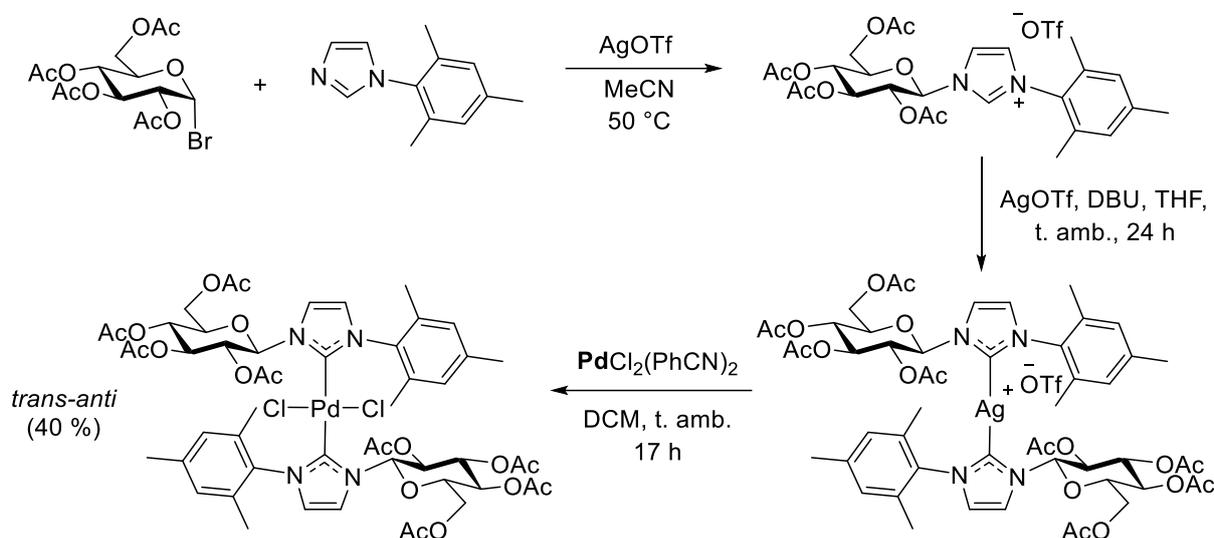
4.1.3.1.1. Complejos de Pd(II)–NHC conteniendo carbohidratos

En relación a la síntesis de complejos Pd(II)–NHC conteniendo carbohidratos, Glorius y colaboradores,³² reportaron en 2007 la síntesis del primer Pd(II)–(NHC)₂, a partir de una sal de imidazolio y empleando la transmetalación desde el complejo de plata(I) (**Esquema 4.6**). El trabajo se enfocó, principalmente, en la caracterización estructural del biscarbano. Los autores indican que basados en el análisis de ¹H RMN definieron una estructura simétrica y,

³¹ Asensio, J.M.; Gómez-Sal, P.; Andres, R.; de Jesús, E. *Dalton Trans.* **2017**, 46, 6785-6797.

³² Tewes, F.; Schlecker, A.; Harms, K.; Glorius, F. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4593-4602.

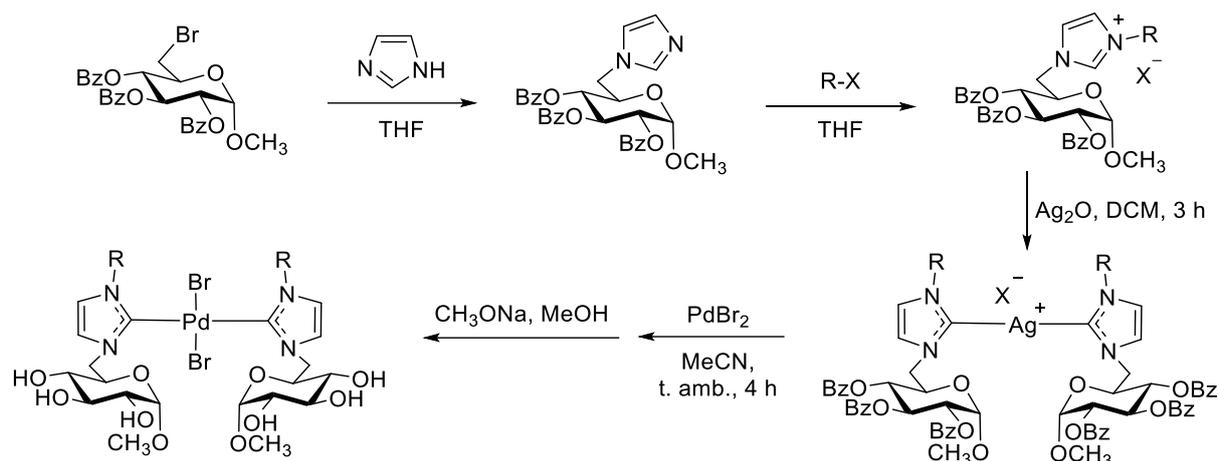
a través de cristalografía de rayos X identificaron que las unidades de mesitilo y de azúcar se ubicaban enfrentadas. La estructura del complejo es conocida como un arreglo del tipo *trans-anti*.



Esquema 4.6. Síntesis del primer complejo de Pd(II) conteniendo azúcares.

Posteriormente, Peng y colaboradores,³³ sintetizaron tres complejos de Pd(II)–(NHC)₂ conteniendo D-glucopiranososa, unida al NHC a través del C6 (**Esquema 4.7**). Las sales de imidazolio las obtuvieron preformando el glicosilimidazol correspondiente para luego enfrentarlo a diferentes bromuros alquílicos. Los complejos de paladio los obtuvieron por transmetalación del derivado de plata y posterior desbenzoilación. Con respecto a la estructura de los complejos, de manera general, representaron al isómero *trans-syn*, pero por RMN pudieron identificar dos conjuntos de señales. Este par de señales se las atribuyeron a la formación de especies *trans-syn* y *trans-anti*, teniendo en cuenta los resultados obtenidos a partir de su correspondiente difracción de rayos X, dado que el complejo con menor impedimento estérico (R = metilo) se aisló como *trans-syn* y los más impedidos (R = etilo, butilo) se aislaron como *trans-anti*. Los complejos desbenzoilados resultaron activos y reutilizables durante tres ciclos en una reacción tipo Suzuki-Miyaura, llevada a cabo en H₂O a 100 °C.

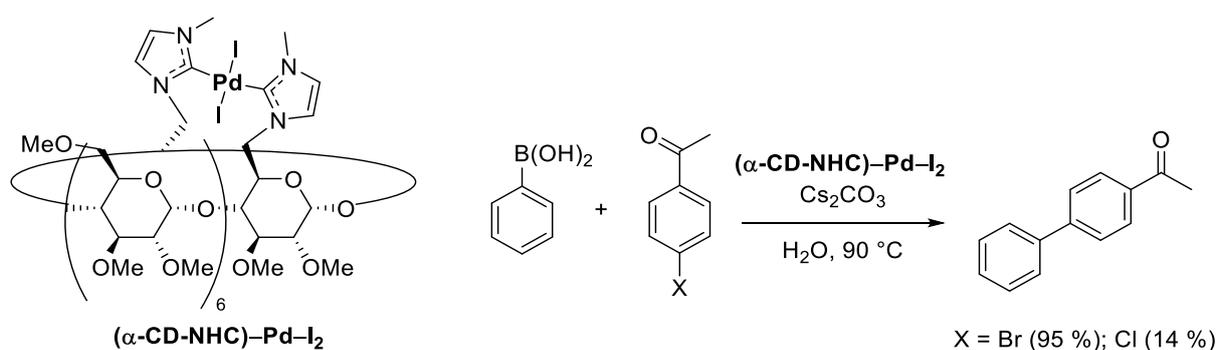
³³ Yang, C.C.; Lin, P.S.; Liu, F.C.; Lin, I.J.B.; Lee, G.H.; Peng, S.M. *Organometallics* **2010**, *29*, 5959-5971.



R = Me, *trans-syn* (72 %); Et, *trans-anti* (93 %); Bu, *trans-anti* (88 %)

Esquema 4.7. Síntesis de complejos Pd(II)-NHC conteniendo unidades glicosídicas.

En 2013, el grupo de Sollogoub,³⁴ reportó la síntesis de precursores de bis-NHC y bis-MIC (carbenos mesoiónicos), así como sus complejos de paladio(II), conteniendo α -ciclodextrinas per-benciladas y per-metiladas. En el **Esquema 4.8** se representa un complejo per-metilado y la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura en la cual se evaluó. Para este complejo, la evaluación catalítica fue realizada en medio acuoso, mientras que los complejos per-bencilados, fueron estudiados en etanol. La reacción de Suzuki-Miyaura fue estudiada empleando 4-bromoacetofenona y 4-cloroacetofenona, obteniéndose los mejores resultados con el primer sustrato.



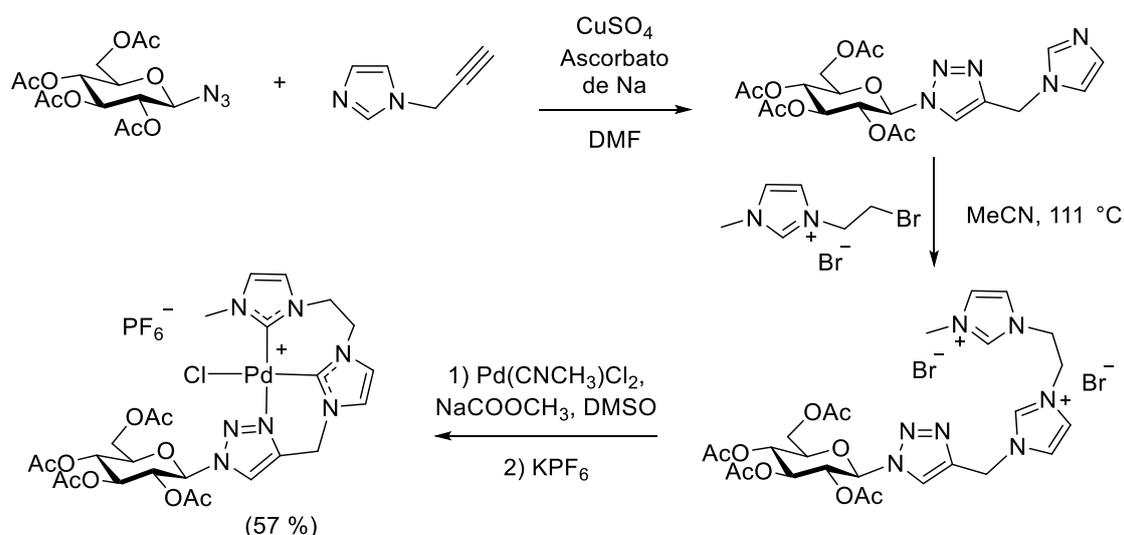
Esquema 4.8. Complejo de Pd(II) con ligando NHC y su aplicación catalítica.

Por otro lado, en 2014 Nishioka y colaboradores,³⁵ informaron acerca de los primeros complejos Pd-NHC con una estructura tipo pinza C-C-N conteniendo carbohidratos mediante una reacción de tipo *Click* (**Esquema 4.9**). Utilizando la reacción de cicloadición dipolar 1,3 de Huisgen y empleando tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil azida junto con 1-(prop-2-inil)-1*H*-

³⁴ Guitet, M.; Marcelo, F.; de Beaumais, S.A.; Zhang, Y.; Jiménez-Barbero, J.; Tilloy, S.; Monflier, E.; Ménand, M.; Sollogoub, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3691-3699.

³⁵ Imanaka, Y.; Hashimoto, H.; Kinoshita, I.; Nishioka, T. *Chem. Lett.* **2014**, 43, 687-689.

imidazol obtuvieron un glicosiltriazol que contiene una unidad de azúcar. Posteriormente, llevaron a cabo la *N*-alquilación usando una sal de imidazolio para dar lugar a la formación del precursor NHC. El complejo de paladio deseado lo obtuvieron mediante la reacción de la sal y $\text{Pd}(\text{CNCH}_3)_2\text{Cl}_2$, en DMSO, en presencia de bicarbonato de sodio. El complejo fue evaluado en la reacción de Suzuki-Miyaura empleando ácido fenilborónico y 4-bromo- o 4-cloroacetofenona como sustratos, junto con bromuro de tetrabutilamonio en H_2O . La baja solubilidad del complejo acetilado fue superada mediante la desprotección *in situ* de la unidad glicosídica empleando K_2CO_3 en H_2O .



Esquema 4.9. Complejos Pd-NHC tipo pinza C–C–N conteniendo carbohidratos.

Posteriormente, el mismo grupo de investigación sintetizó una serie de complejos similares modificando los grupos alquilo terminales en uno de los restos del NHC (**Figura 4.6**).³⁶ Estos complejos también se estudiaron como catalizadores en la reacción de Suzuki-Miyaura en medio acuoso, donde el complejo conteniendo al grupo isopropilo como sustituyente en el anillo aromático dio resultados de conversión excelentes. En esta ocasión obtuvieron un valor de TON elevado (800.000), comparable con catalizadores de comprobada eficiencia, empleados en transformaciones similares.³⁷

³⁶ Imanaka, Y.; Hashimoto, H.; Nishioka, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 1135-1143.

³⁷ Fihri, A.; Luart, D.; Len, C.; Solhy, A.; Chevrin, C.; Polshettiwar, V. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3116-3121.

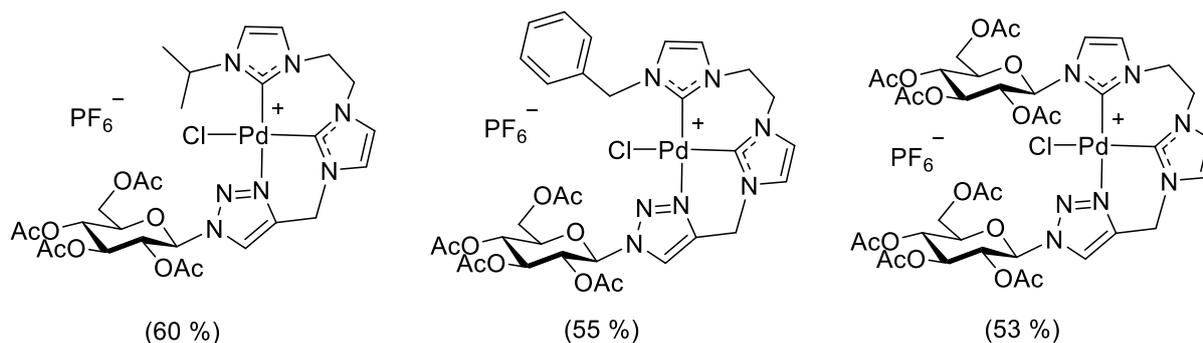
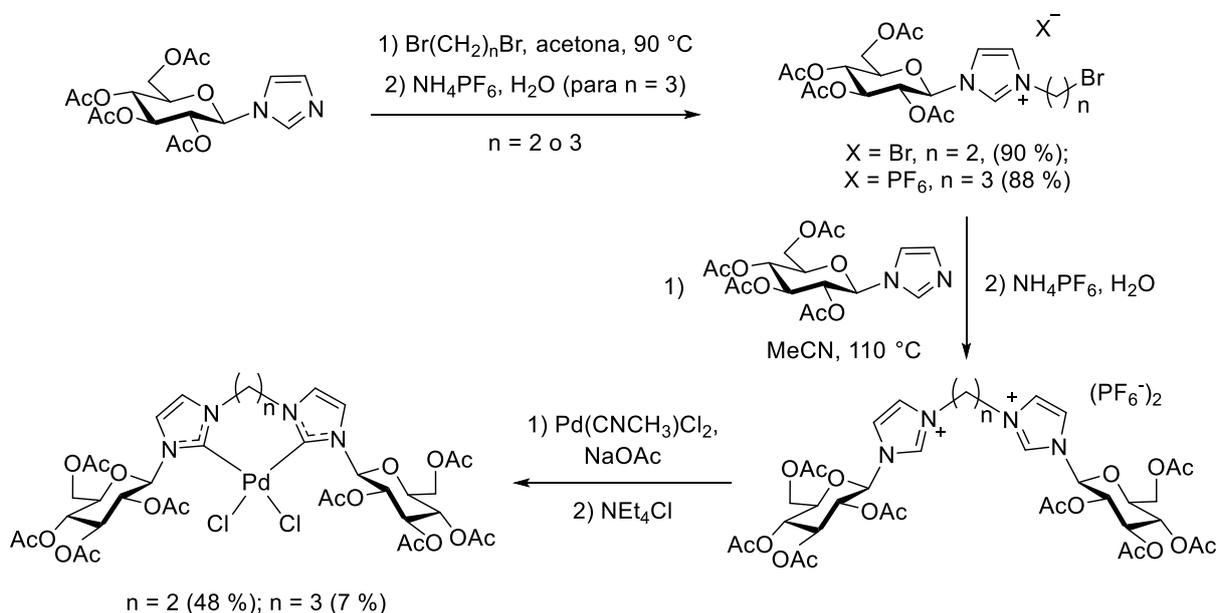


Figura 4.6. Complejos sintetizados por Nishioka *et al.*

Finalmente, el mismo grupo informó la síntesis de dos complejos de paladio(II) con ligandos NHC quelantes. Por metalación directa empleando $\text{Pd}(\text{CNCH}_3)_2\text{Cl}_2$ y NaOAc y, posterior agregado de un exceso de NEt_4Cl , obtuvieron los complejos $\text{Pd}(\text{II})-(\text{NHC})_2-\text{Cl}_2$ con muy bajos rendimientos (**Esquema 4.10**). Los autores estudiaron las habilidades catalíticas de los complejos en el acoplamiento Suzuki-Miyaura en medio acuoso, obteniendo valores de TON de 85.000 para ambos complejos. Los rendimientos de las reacciones de acoplamiento mejoraron con la adición de bromuro de tetrabutilamonio, al favorecer la solubilidad del halogenuro de arilo.³⁸



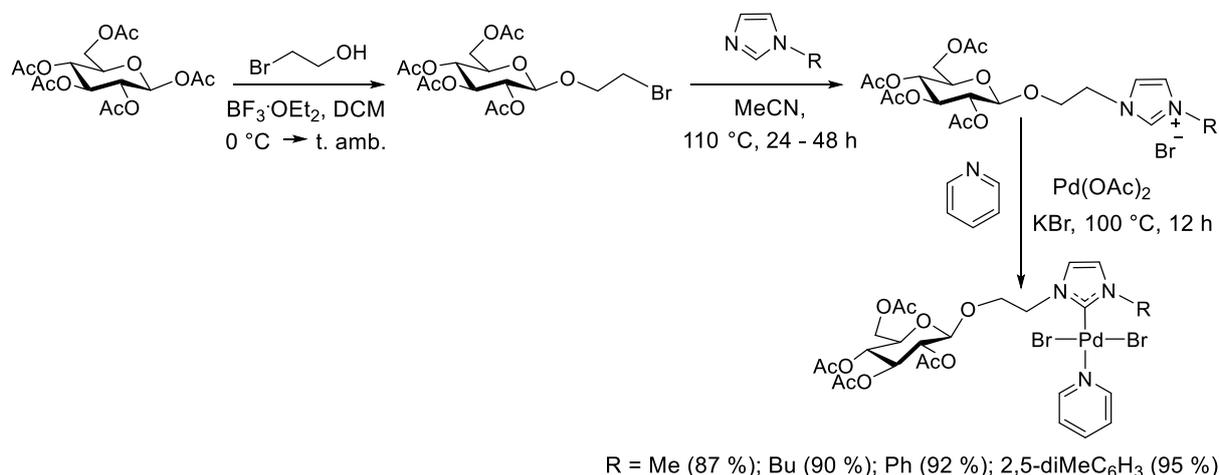
Esquema 4.10. Síntesis de complejos quelante de bis-carbenos.

Recientemente, el grupo de Zhou,³⁹ sintetizó y caracterizó cuatro complejos NHC de paladio(II) tipo PEPPSI, funcionalizados con unidades de D-glucopiranosas (**Esquema 4.11**).

³⁸ Imanaka, Y.; Nakao, K.; Maeda, Y.; Nishioka, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, *90*, 1050-1057.

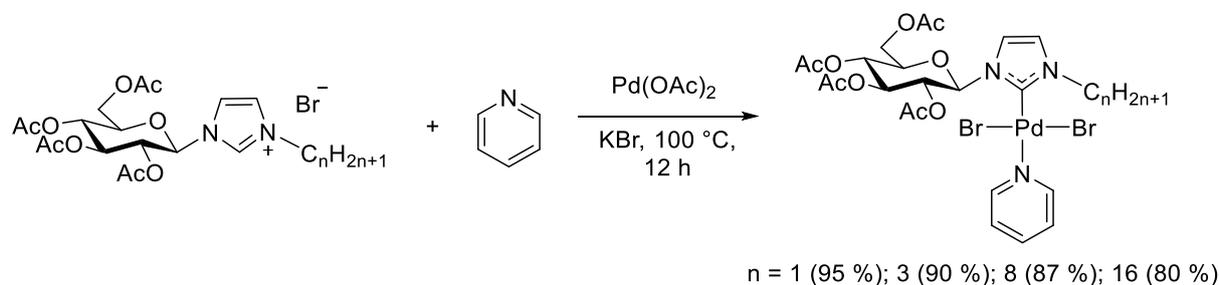
³⁹ Zhou, Z.; Xie, Q.; Li, J.; Yuan, Y.; Liu, Y.; Liu, Y.; Lu, D.; Xie, Y. *Catal. Lett.* **2022**, *152*, 838-847.

La síntesis de los precursores NHC, conteniendo diferentes sustituyentes, consta de dos pasos a partir de D-glucosa acetilada. Los complejos fueron obtenidos a partir de las respectivas sales de imidazolio mediante la combinación directa con Pd(OAc)₂ en piridina. Todos los complejos mostraron una buena actividad catalítica y pudieron ser reciclados, al emplearse la reacción de Suzuki-Miyaura, en una mezcla H₂O/EtOH.



Esquema 4.11. Síntesis de complejos Pd(II) tipo PEPPSI conteniendo D-glucopiranosas.

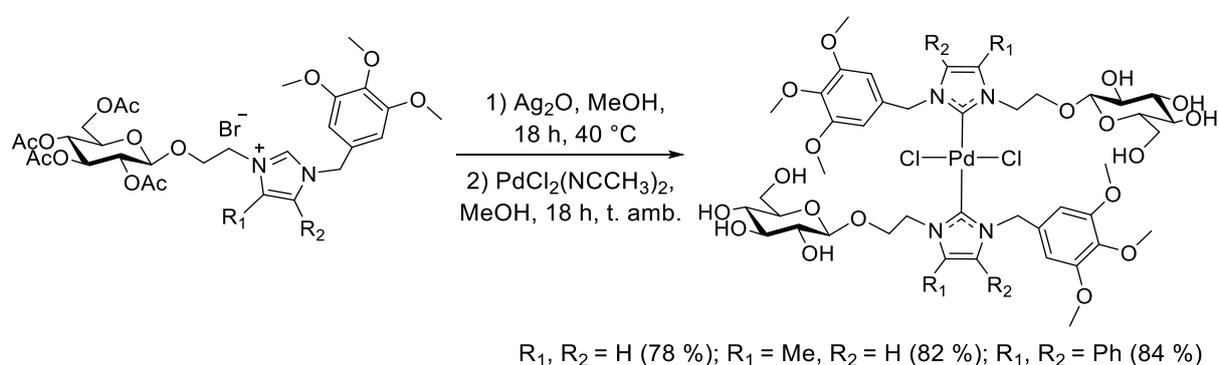
Por otro lado, el mismo grupo informó la síntesis de cuatro complejos Pd(II)-NHC-PEPPSI conteniendo diferentes cadenas alquílicas y ligandos derivados de D-glucopiranosas, unidos directamente al anillo NHC mediante el C1 (**Esquema 4.12**).⁴⁰ El complejo con la cadena alquílica más larga, n = 16, resultó ser el catalizador más eficiente en la transformación de Suzuki-Miyaura empleando como solvente una mezcla de H₂O/EtOH. Al mismo tiempo, este complejo resultó ser un catalizador bifuncional, presentando propiedades tensioactivas, dado que la larga cadena alquílica le confiere características hidrofóbicas y la porción glicosídica desprotegida cumple el rol de “cabeza” hidrofílica.



Esquema 4.12. Síntesis de complejos Pd(II) tipo PEPPSI con diferentes cadenas alquílicas.

⁴⁰ Xie, Q.; Li, J.; Wen, X.; Huang, Y.; Hu, Y.; Huang, Q.; Xu, G.; Xie, Y.; Zhou, Z. *Carbohydr. Res.* **2022**, 512, 108516-108521.

Recientemente, Hussain Ali y colaboradores,⁴¹ reportaron la síntesis y caracterización de cuatro nuevos complejos Pd–(NHC)₂. En el **Esquema 4.13** se detalla la síntesis de la serie de complejos de paladio obtenida a partir de sales de imidazolio y mediante la transmetalación de los complejos de plata(I). Los complejos fueron empleados en ensayos biológicos sobre diferentes líneas celulares tumorales, como, adenocarcinoma pancreático (Capan-1), carcinoma colorrectal (HCT-116), glioblastoma (LN229), carcinoma de pulmón (NCI-H1975), leucemia linfoblástica aguda (DND-41), leucemia mieloide aguda (HL-60), leucemia mieloide crónica (K562) y linfoma no Hodgkin (Z138). El complejo conteniendo fenilos en su estructura mostró una potente actividad contra todos los tipos de cáncer, sin embargo, estos resultados no mejoraron los resultados reportados con los fármacos de referencia.



Esquema 4.13. Síntesis de complejos Pd(II)–(NHC)₂ conteniendo D-glucopiranososa.

4.2. Objetivos

El objetivo general de este capítulo consiste en desarrollar nuevas estrategias para la obtención de complejos NHC de paladio(II) conteniendo carbohidratos y evaluarlos como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado en medios acuosos.

Los objetivos específicos propuestos son:

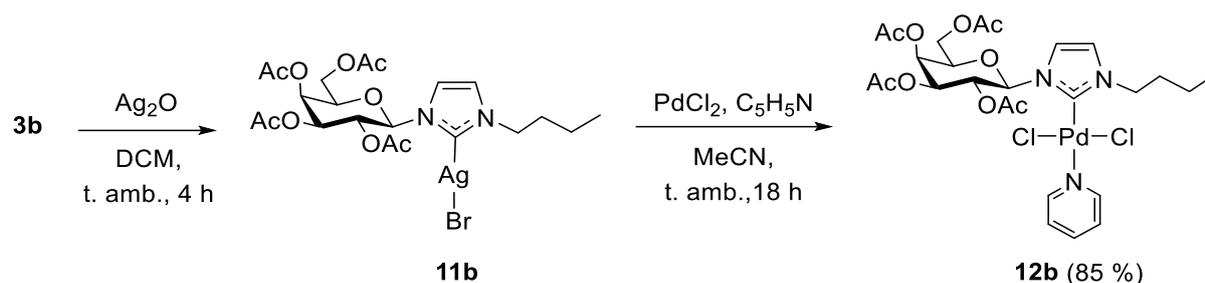
- Diseñar de manera racional la síntesis de complejos de Pd(II)–NHC del tipo PEPPSI empleando las sales de imidazolio presentadas en el Capítulo 1.
- Estudiar la habilidad catalítica de los complejos de Pd(II)–NHC en las reacciones de acoplamiento cruzado de Stille y de Suzuki-Miyaura, en medios acuosos.
- Evaluar la reutilización y reciclaje de los complejos activos.

⁴¹ Hussain Ali, T.; Salman, A.W.; Abdulhusein, R.S.; Persoons, L.; Daelemans, D.; Dehaen, W.; Meervelt, L.V. *J. Mol. Liq.* **2024**, 393, 123618-123627.

4.3. Resultados y discusión

Teniendo en cuenta los antecedentes mencionados y la experiencia adquirida durante la síntesis de complejos NHC de oro(I) desarrollada en el Capítulo 2, se procedió a realizar un diseño racional para la síntesis de complejos de paladio(II) conteniendo D-galactopiranosas.

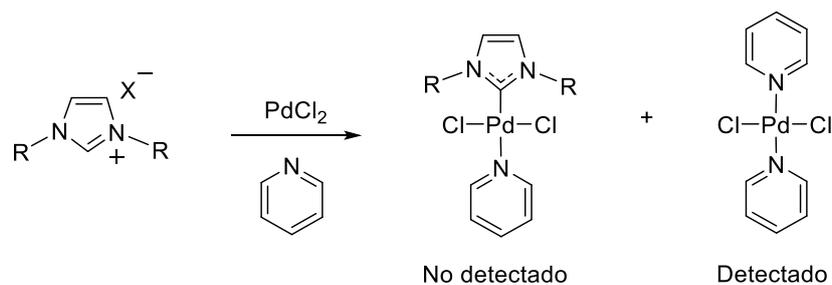
Para acceder a los complejos de paladio(II), se adaptó la ruta sintética reportada por Peng y colaboradores (**Esquema 4.7**, página 144).³³ El estudio se inició seleccionando la sal de imidazolio **3b**, la cual contiene al grupo butilo como cadena alquílica y cuya unidad glicosídica presenta configuración β . Luego, empleando Ag_2O en DCM, se obtuvo el complejo de plata **11b**, como agente de transferencia de NHC. Finalmente, para la etapa de transmetalación, se seleccionó PdCl_2 , como precursor metálico debido a su bajo costo y su accesibilidad. Además, se utilizaron cantidades estequiométricas de piridina como cuarto ligando coordinante y MeCN como solvente. De esta manera, obtuvimos al complejo **12b** con un rendimiento de producto aislado del 85 % (**Esquema 4.14**). Es importante remarcar que en las condiciones de reacción empleadas no se detectó la formación de Pd(II)-(NHC)_2 .



Esquema 4.14. Procedimiento para la síntesis del complejo **12b**.

En un trabajo reportado por Lee y Liao,⁴² durante la síntesis de complejos de paladio(II) desde sales de imidazolio, PdCl_2 y empleando piridina, como base y solvente, informaron la formación PdCl_2Py_2 , como único producto (**Esquema 4.15**). Sin embargo, en las condiciones de reacción desarrollada por nosotros, el complejo PdCl_2Py_2 se obtuvo en cantidades minoritarias. A pesar de ello, llevamos a cabo varios experimentos para evitar su formación. Se variaron las condiciones de reacción, incluyendo temperatura, estequiometría y tiempo; lamentablemente, en todos los casos no se lograron resultados favorables. No obstante, fue posible aislarlo de los crudos de reacción mediante cromatografía en columna de sílica gel (hexano/ AcOEt 1:1).

⁴² Liao, C.Y.; Lee, H.M. *Acta Crystallogr.* **2006**, 62, m680–m681.



Esquema 4.15. Formación del complejo PdCl₂Py₂.

La metodología establecida para la síntesis de **12b**, evita el uso de piridina como solvente y transcurre a temperatura ambiente, lo que representa una marcada ventaja desde el punto de vista del cuidado del medioambiente con otras estrategias reportadas para la síntesis de complejos Pd(II)–NHC conteniendo unidades glicosídicas.^{39, 40}

El complejo **12b** se obtuvo como un sólido amarillo, estable al aire que puede almacenarse durante períodos prolongados. El mismo fue caracterizado mediante RMN, espectroscopia FT-IR y análisis elemental. Los datos de ¹H RMN confirmaron inequívocamente la coordinación del metal mediante la desaparición de la señal H2 de la sal imidazólica, singlete en 10,57 ppm (**Figura 4.7**).

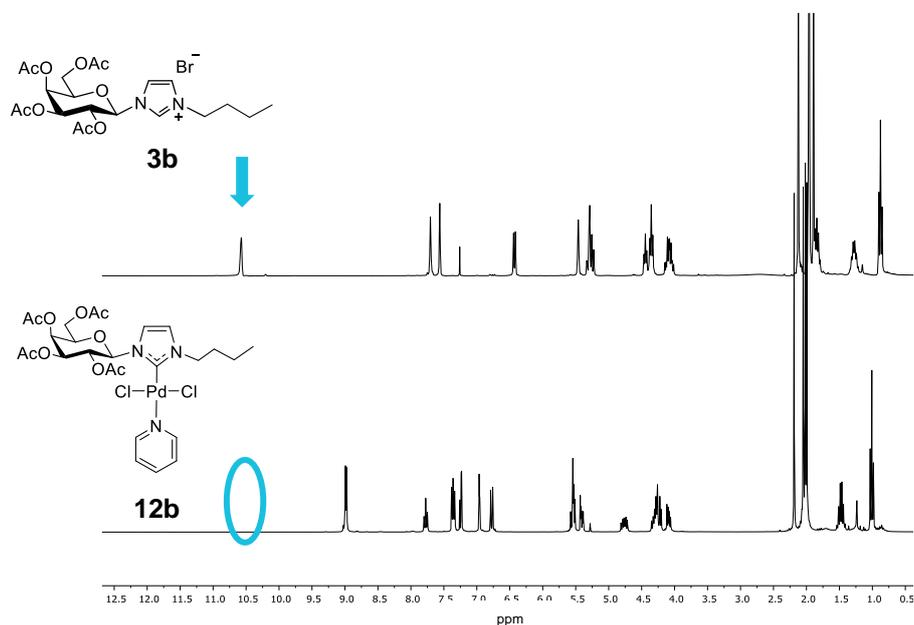


Figura 4.7. Espectros de ¹H RMN de **3b** vs. **12b**.

Asimismo, en el espectro de ¹³C RMN puede identificarse la señal característica del C unido a Pd a 151,5 ppm, desplazado a campos más bajos, en relación con su sal precursora la cual presenta una señal a 136,8 ppm (**Figura 4.8**).

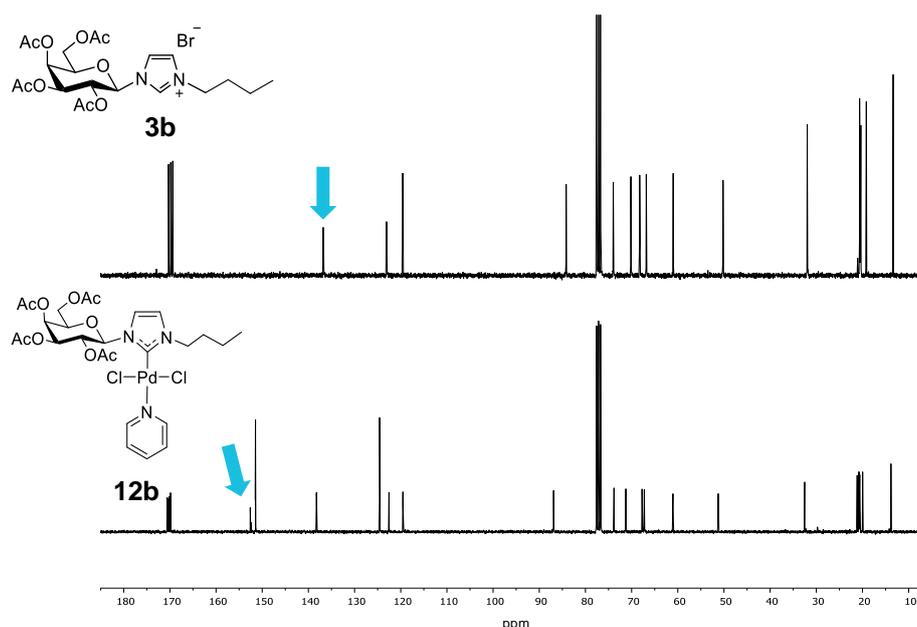


Figura 4.8. Espectros de ^{13}C RMN de **3b** vs. **12b**.

Luego de sintetizar y caracterizar el complejo **12b**, decidimos estudiar su actividad catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado de Stille, en medio acuoso. Es importante remarcar que no existían, hasta el desarrollo de esta Tesis, reportes sobre estudios de este tipo de catalizadores en reacciones de Stille. Esto nos hacía preguntarnos si se trataba de resultados negativos no publicados o estaba asociado a la polémica en torno a la toxicidad de los subproductos de estaño. En la **Tabla 4.1**, se resumen los resultados más representativos obtenidos durante el desarrollo de este objetivo.

El estudio se inició empleando (*p*-metilfenil)tributylestannano y bromobenceno como sistema modelo. El experimento se realizó en tolueno, solvente habitual en este tipo de transformaciones, a 80 °C, con la adición de 2 mol% de catalizador. En estas condiciones, luego de 18 h se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 27 % (**Tabla 4.1**, entrada 1). Un segundo experimento llevado a cabo en DMF, un solvente polar adecuado para la disolución de los reactivos y del catalizador, permitió un aumento significativo en el rendimiento, 63 % (**Tabla 4.1**, entrada 2). No obstante, un aumento del tiempo de reacción a 48 h, no provocó un cambio significativo en el rendimiento (**Tabla 4.1**, entrada 3). Resultados similares arrojó elevar la temperatura a 100 °C, incluso la modificación de esta variable se tradujo en una leve disminución de la eficiencia catalítica dando un rendimiento del 60 % (**Tabla 4.1**, entrada 4).

Con el fin de encontrar un medio de reacción acorde con los principios de la química verde, continuamos el estudio utilizando como solvente una mezcla de $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ (5:1). La adición de agua al medio se justifica teniendo en cuenta sus beneficios medioambientales y por su capacidad para simplificar los procesos de purificación al facilitar la separación de

compuestos insolubles, como puede ser el producto de acoplamiento. Lamentablemente, luego de 18 h a 80 °C, el rendimiento de la reacción se redujo significativamente a un 36 % (**Tabla 4.1**, entrada 5). Esta disminución en el rendimiento podría atribuirse a la baja solubilidad del catalizador o de los reactivos en el solvente de reacción.

A pesar del bajo rendimiento obtenido con la mezcla H₂O/DMF, el resultado era alentador, por ello, decidimos implementar una estrategia que nos permitiera mejorar la solubilidad en agua del catalizador. Así, realizamos un experimento agregando K₂CO₃ al medio de reacción para lograr la desacetilación *in situ* de la unidad glicosídica. Satisfactoriamente, en estas condiciones, se logró un rendimiento del 85 % del producto de acoplamiento (**Tabla 4.1**, entrada 6).

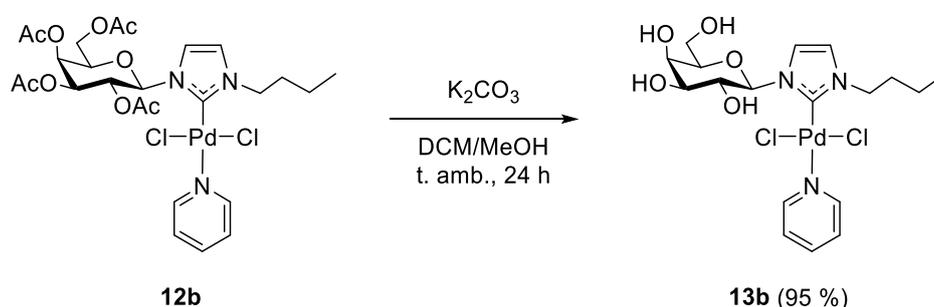
Con este resultado satisfactorio procedimos a realizar una reacción en condiciones similares, empleando H₂O como solvente. Nuevamente, se obtuvo un bajo rendimiento, 38 %, indicando que la baja solubilidad de los reactivos es determinante en el éxito de la reacción. Más aún, es probable que el agregado de K₂CO₃ en H₂O no permita la correcta desprotección del catalizador (**Tabla 4.1**, entrada 7).

Tabla 4.1. Estudio inicial de la reacción de acoplamiento cruzado de Stille.^a

Entrada	[Pd]	Solvente (1,5 mL)	Aditivo	Temperatura (°C)	Rendimiento (%) ^{b,c}
1	12b	Tolueno	-	80	27
2	12b	DMF	-	80	63
3 ^d	12b	DMF	-	80	69
4	12b	DMF	-	100	60
5 ^e	12b	H ₂ O/DMF	-	80	36
6 ^e	12b	H ₂ O/DMF	K ₂ CO ₃	80	85 ^f
7	12b	H ₂ O	K ₂ CO ₃	80	38
8 ^e	13b	H ₂ O/DMF	-	80	87 ^g
9	13b	H ₂ O	-	80	30

^aRelación ArSn/PhBr 1:1.2. ^bDeterminado por CGL, con estándar externo. ^cProducto de homocoplamiento < 10-15 %. ^d48 h. ^eH₂O/DMF = 5:1. ^fTON = 43. ^gTON = 44.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con las condiciones expuestas en la **Tabla 4.1**, entrada 6, decidimos llevar a cabo una reacción de desacetilación del complejo **12b** (**Esquema 4.16**).⁴³ De esta manera fue posible sintetizar y caracterizar el complejo **13b**. Además, llevamos a cabo un estudio de la estabilidad de **13b** por ¹H RMN. Para ello, se cargó un tubo RMN con una muestra del complejo recién sintetizado y se registró el espectro de ¹H RMN (prueba tiempo 0). Posteriormente, luego de 7 días, se cargó un nuevo tubo de RMN con una muestra del complejo almacenado a temperatura ambiente y se registró el espectro de ¹H RMN (prueba tiempo 7). Los espectros obtenidos en la prueba tiempo 0 y tiempo 7, resultaron superponibles, lo que permite concluir que **13b** es estable a temperatura ambiente al menos durante 7 días.

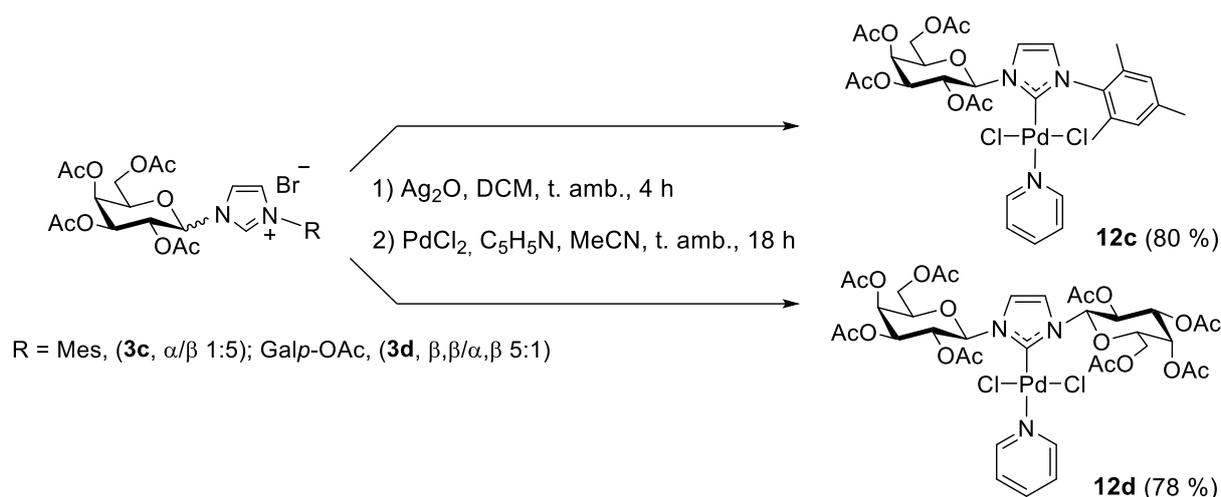


Esquema 4.16. Procedimiento para la obtención de **13b**.

La evaluación catalítica de **13b** se llevó a cabo empleando las condiciones descritas en la **Tabla 4.1**, entrada 5. En estas condiciones de reacción se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 87 % (**Tabla 4.1**, entrada 8). Al comparar las entradas 6 y 8, puede concluirse que el uso de **12b**, bajo condiciones de desprotección *in situ* con K_2CO_3 , y **13b** empleando H_2O/DMF como solvente, permiten obtener el bifenilo correspondiente con rendimientos sin diferencias apreciables. Sin embargo, al emplear **13b** en H_2O como solvente, el rendimiento disminuyó significativamente, 30 % (**Tabla 4.1**, entrada 9).

En función de los excelentes resultados obtenidos con el complejo que contiene al grupo butilo como sustituyente (**12b**), evaluamos el impacto de otros sustituyentes, en términos de estabilidad y actividad catalítica. Empleando las sales de imidazolio **3c** y **3d**, en las mismas condiciones descritas para **12b**, obtuvimos dos nuevos compuestos **12c** y **12d**, respectivamente (**Esquema 4.17**).

⁴³ Wang, B.; McClosky, D.D.; Anderson, C.T.; Chen, G. *Carbohydr. Res.* **2016**, 433, 54-62.



Esquema 4.17. Procedimiento para la síntesis de los complejos **12c** y **12d**.

Teniendo en cuenta la optimización realizada con el complejo **12b**, se procedió a evaluar la habilidad catalítica de los complejos **12c** y **12d**. Los resultados más relevantes obtenidos en la reacción de Stille se resumen en la **Tabla 4.2**.

Tabla 4.2. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por **12c** y **12d** en condiciones óptimas.^a

Entrada	[Pd] (mol%)	TON	Rendimiento (%) ^{b,c}
1	12c (2,0)	43	86
2	12d (2,0)	45	90
3	12d (1,0)	87	87
4	12d (0,2)	315	63
5	PdCl ₂ (1,0)	-	2
6	PdCl ₂ / 3d (1,0; 1:1)	-	6
7	PdCl ₂ / 3d /C ₅ H ₅ N (1,0; 1:1:1)	-	13

^aRelación ArSn/PhBr 1:1.2; H₂O/DMF (5:1). ^bDeterminado por CGL, con estándar externo. ^cProducto de homo-acoplamiento < 10-15 %.

Como puede observarse, la actividad catalítica de ambos complejos es similar en términos de rendimiento o de valores de TON, siendo ligeramente mayor para el complejo **12d** (Tabla 4.2, entradas 1 y 2).

En un experimento llevado a cabo con una carga reducida de **12d** (1,0 mol%) no se observaron cambios significativos en el rendimiento, pero sí en el valor de TON (Tabla 4.2, entrada 3). Por el contrario, se observó una disminución de la actividad catalítica al utilizar 0,2 mol% (Tabla 4.2, entrada 4). Evidentemente, el empleo de menores cargas de catalizador se traduce en bajos rendimientos, pero al analizar la eficiencia en términos de TON, puede verse una marcada mejoría. Esto es, un aumento de 7 veces en comparación con emplear 2 mol% y más de 3 veces en comparación con 1 mol%.

Por otro lado, dos experiencias llevadas a cabo con el catalizador comercial PdCl₂ y con la mezcla PdCl₂/**3d** (1:1) proporcionaron rendimientos del 2 y 6 %, respectivamente (Tabla 4.2, entradas 5 y 6). Indicando que la fuente comercial de paladio y la mezcla con la sal no son activos en las condiciones empleadas. Finalmente, un experimento llevado a cabo con los precursores necesarios en la síntesis del complejo NHC, PdCl₂/**3d**/C₅H₅N (1:1:1), rindió el bifenilo deseado en un 13 % (Tabla 4.2, entrada 7).

Teniendo en cuenta que **12d** mostró mejor desempeño catalítico, decidimos emplearlo frente a un conjunto de aril estannanos y bromuros de arilo con diferentes demandas estéricas y electrónicas.

Tabla 4.3. Reacción de Stille catalizada por **12d** en medio acuoso.^a

Entrada	Z	Y	Rendimiento (%) ^{b,c}
1	<i>m</i> -CH ₃	H	84
2	<i>m</i> -Cl	H	68
3	<i>o</i> -OCH ₃	H	70
4	<i>m</i> -OCH ₃	H	64
5	<i>p</i> -OCH ₃	H	77
6	H	<i>m</i> -CH ₃	82
7	H	<i>o</i> -OCH ₃	76

8	H	<i>m</i> -OCH ₃	85
9	H	<i>p</i> -OCH ₃	89
10	H	<i>p</i> -CN	77

^aRelación ArSn/PhBr 1:1.2; H₂O/DMF (5:1). ^bDeterminado por CGL, con estándar externo. ^cProducto de homo-acoplamiento < 10-15 %.

Como se muestra en la **Tabla 4.3**, se encontró que el catalizador resultó activo y eficiente con todos los pares de reactivos seleccionados. En general, no se encontraron correlaciones significativas entre los efectos electrónicos y estéricos de los sustituyentes del aril estannano y el resultado de las reacciones. Sin embargo, los rendimientos más altos se lograron cuando en el haluro de arilo están presentes grupos donores de electrones.

Como describimos en la introducción de este capítulo, la reacción de Suzuki-Miyaura ha sido crucial en los avances de las reacciones de acoplamiento cruzado en fase acuosa. Como consecuencia de ello, actualmente, se conocen numerosos catalizadores capaces de promover este tipo de acoplamiento en condiciones suaves empleando H₂O o combinaciones con cosolventes. Reconociendo la importancia de este tipo de transformaciones decidimos evaluar la capacidad catalítica del complejo **12d**.

Tabla 4.4. Acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura catalizada por **12d** en medio acuoso.^a

Entrada	12d (mol%)	Solvente	TON	Rendimiento (%) ^{b,c}
1	1.0	H ₂ O	73	73
2	1.0	H ₂ O/DMF	87	87
3	0.2	H ₂ O/DMF	300	60

^aRelación ArB(OH)₂/PhBr 1.5:1; H₂O/DMF (5:1). ^bDeterminado por CGL, con estándar externo.

^cProducto de homo-acoplamiento < 10-15 %.

Como se muestra en la entrada 1 de la **Tabla 4.4**, el producto de acoplamiento Suzuki-Miyaura se obtuvo con un rendimiento del 73 % en H₂O. Este resultado es similar al obtenido con el derivado de estaño homólogo en H₂O/DMF (compárese con la **Tabla 4.3**, entrada 5, 77 %). Por otro lado, al llevar a cabo la reacción en H₂O/DMF, el rendimiento aumentó al 87 %,

posiblemente debido a una mejor solubilidad del bromobenceno en la mezcla de reacción (**Tabla 4.4**, entrada 2).

De manera similar a lo observado para la reacción de Stille, una reducción en la carga de catalizador a 0,2 mol%, aumentó el valor de TON en más de 3 veces (**Tabla 4.4**, entrada 3).

Es importante mencionar que a pesar de obtener resultados alentadores empleando el complejo **12d** en este tipo de transformaciones, al comparar los resultados reportados con catalizadores de Pd–NHC similares nuestro sistema resulta en una actividad catalítica moderada.^{39, 40}

Un factor determinante durante el estudio de la habilidad catalítica de un compuesto es conocer la posibilidad de reutilizarlo. Si bien, los complejos NHC no pudieron ser recuperados pudimos estudiar su reutilización a través de su reciclaje sin aislarlos. Para ello, luego de terminada la reacción de Stille o de Suzuki-Miyaura, se extrajo el derivado bifenilo junto a otros subproductos usando lavados con éter etílico. Posteriormente, sobre la mezcla de H₂O/DMF se agregaron los reactivos correspondientes y se dejó en agitación durante 18 h a 80 °C. De esta manera, el complejo **12d** demostró ser activo hasta dos ciclos catalíticos consecutivos. Para la reacción de Stille, la actividad del complejo decayó considerablemente en el segundo ciclo, obteniéndose un rendimiento del 19 %. Por otro lado, para la reacción de Suzuki-Miyaura, la disminución de la actividad fue marcadamente menor, obteniéndose un rendimiento del 72 %. Es evidente que el catalizador podría someterse, al menos, a un ciclo catalítico más cuando es empleado en reacciones del tipo Suzuki-Miyaura. Es importante mencionar que, estos resultados sobre la reutilización dependen de la escala de trabajo, dado que existen pérdidas de catalizador en los procesos de extracción del producto deseado, por lo tanto, es de esperar que una escala mayor permita aumentar el número de ciclos.

4.4. Parte experimental

4.4.1. Generalidades

A menos que se indique lo contrario, los reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron tal como se recibieron. Los solventes utilizados fueron destilados, secados y almacenados según procedimientos estandarizados.⁴⁴ Los solventes anhidros se analizaron por FT-IR. Los tamices moleculares de 4Å, se activaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a 300 °C con corriente de nitrógeno, en una columna de vidrio recubierta con cintas calefactoras. Se empleo MgSO₄ comercial como agente desecante.

⁴⁴ Perrin, D.D.; Amarego, W.L.; Perrin, D.R., *Purification of Laboratory Chemicals*, 2da Ed. Pergamon Press, 1990.

Las reacciones se monitorearon por TLC. Se utilizaron trozos de cromatofolios de 20 x 20 cm de área y 0,2 mm de espesor de gel de sílice 60 GF₂₅₄ sobre soporte de aluminio. El revelado de los cromatogramas se realizó con solución de ácido sulfúrico en etanol.

La evaporación de solventes se realizó en un evaporador rotatorio Büchi a presión reducida.

La cromatografía en columna se realizó en columnas de vidrio, empleando como fase estacionaria gel de sílice Merck 60, con un tamaño de partícula de 0,040-0,063 mm.

La identificación de los compuestos obtenidos se realizó por ¹H, ¹³C y/o 2D RMN, Espectroscopia FT-IR y análisis elemental. Los espectros de RMN se registraron con un espectrómetro Bruker Advance 300. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm con la señal de resonancia del solvente residual: δ H/C 7,27/77,2 para CDCl₃, δ H 4,79 para D₂O. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz (Hz). Los espectros infrarrojos se recogieron en un espectrómetro FT-IR Nicolet Nexus-470. Los datos microanalíticos se obtuvieron utilizando un microanalizador Exeter Analytical Inc. CE-440.

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio con platina calefactora Reichert-Kofler y se informan sin corregir.

Las reacciones de catálisis se llevaron a cabo en placas de calentamiento provistas de termómetro de contacto y un baño de glicerina.

Las mezclas de reacción provenientes del acoplamiento cruzado de Stille y Suzuki-Miyaura, se analizaron mediante CGL en un cromatógrafo Shimadzu Modelo GC-14B equipado con un detector de ionización de llama y una columna capilar HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m). Se empleó nitrógeno 5.0 como gas portador, 12 psi de presión en el inyector, 250 °C de temperatura en los bloques de inyección y detección, 1 μ L de volumen de inyección y una velocidad de registro de 2 m/min. El integrador es un equipo Shimadzu Chromatopac C-RGA. El programa de temperatura seleccionado fue de 50 ° C como temperatura inicial, luego una rampa o velocidad de calentamiento de 10 °C/min y 250 °C de temperatura final, durante 10 minutos. Los espectros de masas (IE) se obtuvieron a 70 eV en un instrumento CG-EM Hewlett Packard HP-5890 equipado con un detector de masas selectivo HP-5972.

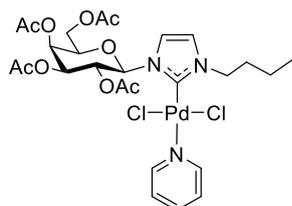
4.4.2. Síntesis y caracterización de los complejos Pd(II)–NHC

4.4.2.1 Procedimiento general para la síntesis de complejos de Pd(II)–NHC conteniendo D-galactopiranososa

En un balón de 25 mL, con atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución de Ag(I)–NHC–Br a partir de la sal de imidazolío (0,4 mmol) y Ag₂O (0,2 mmol), en DCM seco (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en oscuridad. La solución se filtró a través de una capa de Celite y el solvente se eliminó en vacío. Luego, se

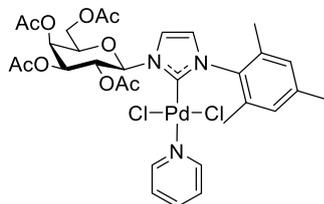
preparó una solución de Ag(I)-NHC-Br en 1 mL de MeCN bajo atmosfera de nitrógeno, se añadió PdCl₂ (0,4 mmol) y piridina (0,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la solución se filtró a través de una capa de Celite y el solvente se eliminó en vacío. Los complejos de paladio (**12b-d**) se purificaron mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1).

4.4.2.1.1. Dicloruro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno](piridina)paladio(II) (**12b**)



Sólido amarillo claro, p.f.: 82-84 °C. Rendimiento: 85 %. $R_f = 0,50$ (hexano/AcOEt 4:6). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H, H_{Py}); 7,78 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H, H_{Py}); 7,36 (t, 2H, H_{Py}); 7,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, H_{4Imi}); 6,96 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H_{5Imi}); 6,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H_{1β}); 5,63-5,48 (m, 2H, H_{4,2β}); 5,41 (dd, $J = 10,3; 3,3$ Hz, 1H, H_{3β}); 4,87-4,64 (m, 1H, NCH₂); 4,38-4,16 (m, 3H, H_{5,6β}, NCH₂); 4,09 (dd, $J = 10,6; 6,3$ Hz, 1H, H_{6β}); 2,19 (s, 3H, CH₃CO); 2,05 (s, 3H, CH₃CO); 2,02 (s, 3H, CH₃CO); 2,00 (s, 5H, CH₃CO, NCH₂CH₂); 1,48 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH₂CH₃); 1,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170,6 (CO); 170,4 (CO); 170,1 (CO); 169,9 (CO); 152,6 (C₂Carbena); 151,5 (CH_{Py}); 138,3 (CH_{Py}); 124,6 (CH_{Py}); 122,5 (C_{5Imi}); 119,5 (C_{4Imi}); 86,9 (C₁); 73,8 (C₅); 71,3 (C₃); 67,8 (C₂); 67,3 (C₄); 61,1 (C₆); 51,2 (NCH₂); 32,5 (NCH₂CH₂); 21,2 (CH₃CO); 20,8 (CH₃CO); 20,8 (CH₃CO); 20,6 (CH₃CO); 20,0 (CH₂CH₃); 13,8 (CH₃). FTIR (neat): 3053,8; 2985,6; 2962,1; 2929,4; 1751,4; 1605,6; 1444,8; 1429,6; 1370,3; 1260,6; 1227,6; 1090,2; 1065,2; 921,7; 896,4; 749,9; 700,7. Anal. Elemental, Calc. para C₂₆H₃₅Cl₂N₃O₉Pd: C 43,93; H 4,96; N 5,91; Enc.: C 43,79; H 4,87; N 5,57.

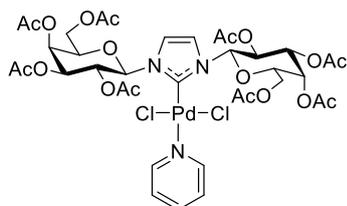
4.4.2.1.2. Dicloruro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno](piridina)paladio(II) (**12c**)



Sólido amarillo, p.f.: 122-124 °C. Rendimiento: 80 %. $R_f = 0,62$ (hexano/AcOEt 4:6). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H, H_{Py}); 7,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H_{Py}); 7,44 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, H_{4Imi}); 7,28-7,21 (m, 2H, H_{Py}); 7,03 (s, 1H, H_{Ar}); 6,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H_{1β}); 6,95 (s, 1H, H_{Ar}); 6,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H_{5Imi}); 5,67-5,53 (m, 2H, H_{4,2β}); 5,47 (dd, $J = 10,3; 3,2$ Hz, 1H, H_{3β}); 4,43-4,08 (m, 3H, H_{5,6β}); 2,38 (s, 3H, CH_{3Ar}), 2,34 (s, 3H, CH₃CO), 2,22 (s, 3H, CH₃CO), 2,12 (s, 3H, CH₃CO), 2,07 (s, 3H, CH₃CO), 2,04 (s, 3H, CH_{3Ar}), 2,03 (s, 3H, CH_{3Ar}). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170,6 (CO); 170,5 (CO); 170,2 (CO); 169,9 (CO); 154,3 (C₂Carbena); 151,6 (CH_{Py}); 139,4 (C_{Ar}); 138,3 (CH_{Py}); 136,3 (C_{Ar}); 135,9 (C_{Ar}); 134,8 (CH_{Ar}); 129,3 (CH_{Ar}); 125,2 (C_{5Imi}); 124,4 (CH_{Py}); 119,8 (C_{4Imi});

87,2 (C1); 73,9 (C5); 71,2 (C3); 68,2 (C2); 67,3 (C4); 61,0 (C6); 21,3 (CH_{3Ar}); 21,2 (CH_{3CO}); 20,9 (CH_{3CO}); 20,8 (CH_{3CO}); 20,7 (CH_{3CO}); 19,3 (CH_{3Ar}); 18,6 (CH_{3Ar}). FTIR (neat): 3054,0; 2986,8; 1752,6; 1422,3; 1370,6; 1262,7; 1224,4; 896,2; 749,7; 703,5. Anal. Elemental, Calc. para C₃₁H₃₇Cl₂N₃O₉Pd: C 48,17; H 4,83; N 5,44; Enc.: C 47,95; H 4,91; N 4,99.

4.4.2.1.3. Dicloruro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno](piridina)paladio(II) (12d)

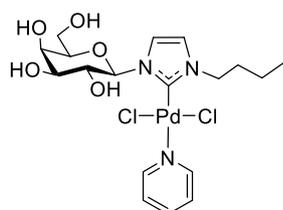


Sólido amarillo claro, p.f.: 102-124 °C. Rendimiento: 78 %. R_f = 0,40 (hexano/AcOEt 1:1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (d, J = 5,1 Hz, 2H, H_{Py}); 7,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H, H_{Py}); 7,39 (t, J = 6,9 Hz, 2H, H_{Py}); 7,26 (s, 2H, H_{4,5Imi}); 6,76 (d, J = 9,2 Hz, 2H, H1β); 5,59-5,46 (m, 4H, H_{4,2β}); 5,40 (dd, J = 10,2; 3,2 Hz, 2H, H_{3β}); 4,33-4,02 (m, 6H, H_{5,6β}); 2,20 (s, 6H, CH_{3CO}); 2,04 (s, 6H, CH_{3CO}); 1,99 (s, 12H, 2 x CH_{3CO}). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170,5 (CO); 170,3 (CO); 170,2 (CO); 169,9 (CO); 156,5 (C_{2Carb}); 151,7 (CH_{Py}); 138,4 (CH_{Py}); 124,7 (CH_{Py}); 120,3 (C_{4,5Imi}); 87,2 (C1); 74,0 (C5); 71,2 (C3); 67,9 (C2); 67,3 (C4); 61,1 (C6); 21,0 (CH_{3CO}); 20,8 (CH_{3CO}); 20,7 (CH_{3CO}); 20,6 (CH_{3CO}). FTIR (neat): 3054,5; 2985,0; 1746,2; 1437,5; 1368,0; 1263,8; 1221,3; 1094,0; 1063,1; 742,8; 704,2. Anal. Elemental, Calc. para C₃₆H₄₅Cl₂N₃O₁₈Pd: C 43,89; H 4,60; N 4,27; Enc.: C 43,40; H 4,61; N 4,12.

4.4.2.2. Procedimiento para la desacetilación de 12b

En un balón de 10 mL, se disolvieron 0,1 mmol de **12b** en 3 mL de DCM/MeOH (1:1) y se añadieron 0,03 mmol de K₂CO₃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Luego, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró en vacío para dar el complejo **13b**.

4.4.2.2.1. Dicloruro de [1-butil-3-(β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno](piridina)paladio(II) (13b)



Sólido amarillo. Rendimiento: 95 %. ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 8,87 (d, J = 5,4 Hz, 2H, H_{Py}); 7,81 (t, J = 7,6 Hz, 1H, H_{Py}); 7,34 (s, 1H, H_{4Imi}); 7,27 (s, 1H, H_{5Imi}); 7,22 (t, 2H, H_{Py}); 5,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H, H1β); 4,79 (s, 2H, NCH₂); 4,15-4,08 (m, 2H, H_{3,2β}); 4,09-4,00 (m, 1H, H_{4β}); 3,87-3,76 (m, 2H, H_{6β}); 3,48 (dd, J = 8,7; 4,0 Hz, 1H, H_{5β}); 1,99-1,86 (m, 2H, NCH₂CH₂); 1,63-1,52 (m, 2H, CH₂CH₃); 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, D₂O) δ 153,2 (C_{2Carb}); 139,0 (CH_{Py}); 126,0 (C_{5Imi}); 125,1 (CH_{Py}); 121,4 (C_{4Imi}); 89,4 (C1);

86,0 (C5); 78,0 (C3); 77,2 (C2); 72,3 (C4); 62,3 (C6); 52,0 (NCH₂); 32,2 (NCH₂CH₂); 19,5 (CH₂CH₃), 13,1 (CH₃).

4.4.3. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de Pd(II)-NHC

4.4.3.1. Procedimiento general para la reacción de Stille

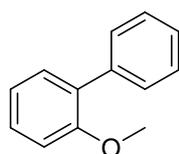
En un tubo Schlenk se agregaron 1,5 mL de H₂O/DMF (5:1), se añadieron 2 mol% del catalizador y 0,007 mmol K₂CO₃. Después de agitar durante 5 min, se añadieron 0,48 mmol de bromuro de arilo y 0,4 mmol de aril estannano. La mezcla se agitó durante 18 h a 80 °C. Luego se hicieron extracciones con éter etílico (10 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se inyectó en CGL para determinar la conversión de reacción. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dopado con 10 % de KF (hexano:EtOAc, 9:1-7:3).

4.4.3.2. Procedimiento para la reacción de Suzuki-Miyaura

En un tubo Schlenk se agregaron 1,5 mL de solvente, se añadieron 1 mol% de **12d** y 0,8 mmol K₂CO₃. Después de agitar durante 5 min, se añadieron 0,4 mmol de bromobenceno y 0,6 mmol de ácido (*p*-metoxifenil)borónico. La mezcla se agitó durante 18 h a 80 °C. Luego se hicieron extracciones con éter etílico (10 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se inyectó en CGL para determinar la conversión de reacción.

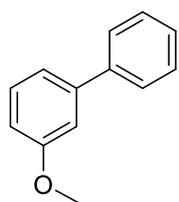
4.4.3.3. Caracterización de los productos del acoplamiento cruzado

4.4.3.3.1. *o*-Metoxibifenilo



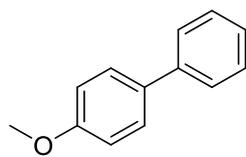
Aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,57 (m, 2H); 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,40-7,33 (m, 3H); 7,13-6,98 (m, 2H); 3,85 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156,6; 138,6; 131,0; 130,8; 129,7; 128,7; 128,1; 127,0; 120,9; 111,3; 55,7. EM (*m/z*, intensidad relativa): 184 (75, M⁺), 141 (70); 139 (30), 115 (100).

4.4.3.3.2. *m*-Metoxibifenilo



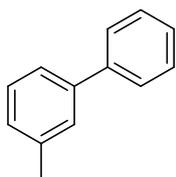
Aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,43 (m, 2H); 7,34-7,26 (m, 2H); 7,25-7,17 (m, 2H); 7,10-6,99 (m, 2H); 6,77 (m, 1H); 3,71 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160,1; 142,9; 141,2; 129,8 x 2; 127,5; 127,3; 119,8; 113,1; 112,8; 54,4. EM (*m/z*, intensidad relativa): 184 (70, M⁺), 154 (32, M⁺-30), 141 (66), 139 (36), 115 (100).

4.4.3.3.3. *p*-Metoxibifenilo



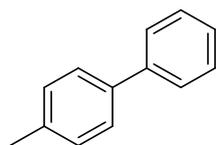
Sólido blanco, p. f. 89-91 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,52 (m, 4H); 7,47-7,39 (m, 2H); 7,35-7,26 (m, 1H); 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,86 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159,4; 141,0; 134,0; 128,9; 128,3; 126,9; 126,8; 114,4; 55,5. EM (m/z, intensidad relativa): 184 (83, M^+), 169 (51, M^+-15), 141 (98), 115 (100).

4.4.3.3.4. *m*-Metilbifenilo



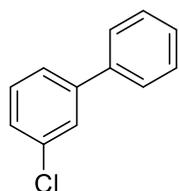
Aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,52-7,43 (m, 4H); 7,42-7,36 (m, 2H); 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 2,48 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141,5; 141,4; 138,4; 128,8 x 2; 128,1 x 2; 127,3 x 2; 124,4; 21,7. EM (m/z, intensidad relativa): 168 (100, M^+); 167 (57, M^+-1); 152 (36); 139 (20); 115 (32).

4.4.3.3.5. *p*-Metilbifenilo



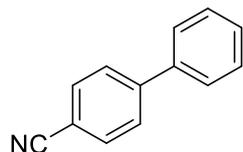
Aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,36 (m, 1H); 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,44 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141,3; 138,5; 137,2; 129,6; 128,8; 127,1 x 2; 21,3. EM (m/z, intensidad relativa): 168 (100, M^+), 167 (71, M^+-1), 165 (27), 152 (23).

4.4.3.3.6. *m*-Clorobifenilo



Aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,42 (m, 3H); 7,38-7,30 (m, 3H); 7,29-7,21 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 143,2; 139,9; 134,8; 130,1; 129,0; 128,0; 127,4; 127,3; 127,2; 125,4. EM (m/z, intensidad relativa): 188/190 (3/1, 100, M^+); 152 (95, M^+-Cl); 151 (34, M^+-HCl); 126 (20).

4.4.3.3.7. *p*-Cianobifenilo



Aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,76-7,76 (m, 4H); 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,53-7,40 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 145,9; 139,3; 132,7; 129,2; 128,8; 127,9; 127,4; 119,2; 111,0. EM (m/z, intensidad relativa): 180 (15, $\text{M}^+ +1$), 179 (100, M^+), 178 (27), 177 (11), 152 (9), 151 (17).

4.5. Conclusiones

En este capítulo se sintetizaron tres nuevos precatalizadores del tipo Pd(II)–PEPPSI conteniendo D-galactopiranososa, en excelentes rendimientos (78-85 %). La metodología desarrollada emplea PdCl₂, un catalizador accesible y económico, y cantidades estequiométricas de piridina, evitándose así su uso en exceso. No se detectó la formación de biscarbena y el subproducto PdCl₂Py₂ pudo eliminarse a través del proceso de purificación en columna cromatográfica.

Los complejos se caracterizaron de manera exhaustiva empleando RMN, FT-IR y análisis elemental. El análisis por RMN confirmó la configuración anomérica de la porción glicosídica y permitió establecer que los complejos son estables a temperatura ambiente.

Fue posible la desprotección total de la unidad glicosídica del complejo **12b**, empleando K₂CO₃ en MeOH/DCM, dando lugar a la formación de manera cuantitativa de un complejo polihidroxilado **13b**, estable hasta por 7 días.

Los estudios catalíticos indican que los complejos son activos en reacciones de acoplamiento cruzado C–C en medio acuoso.

Este estudio representa el primer reporte sobre catalizadores de Pd(II)–NHC conteniendo carbohidratos en reacciones de Stille. El mejor desempeño catalítico se logró adicionando K₂CO₃ al medio de reacción, para lograr la desprotección *in situ* de los catalizadores; además, fue necesario trabajar con una mezcla de H₂O/DMF (5:1) como solvente. Si bien, se requirió el agregado de DMF como cosolvente, se redujo en un 80 % el uso de solvente orgánico con respecto a otras metodologías reportadas.

Durante la evaluación del alcance de la reacción de Stille, no se detectaron influencias significativas por efectos electrónicos o estéricos de los sustituyentes presentes en el aril estannano. No obstante, haloarenos conteniendo sustituyentes donores de electrones permitieron obtener un mayor porcentajes de conversión.

A pesar de contar con el complejo desprotegido **13b**, su mejor desempeño catalítico se logró trabajando con H₂O/DMF como solvente, probablemente, debido a la baja solubilidad en agua de los sustratos.

Por otro lado, en la reacción de Suzuki-Miyaura se obtuvieron excelentes porcentajes de conversión, utilizando H₂O o H₂O/DMF. De todas maneras, los valores obtenidos en términos de TON son moderados para este tipo de transformaciones con respecto a los antecedentes reportados.

En ambas metodologías se lograron muy buenos porcentajes de conversión, trabajando con 0,2 mol% de catalizador. Además, los catalizadores pudieron reutilizarse hasta en dos ciclos consecutivos, limitándose su reúso debido a pérdidas durante las extracciones de los

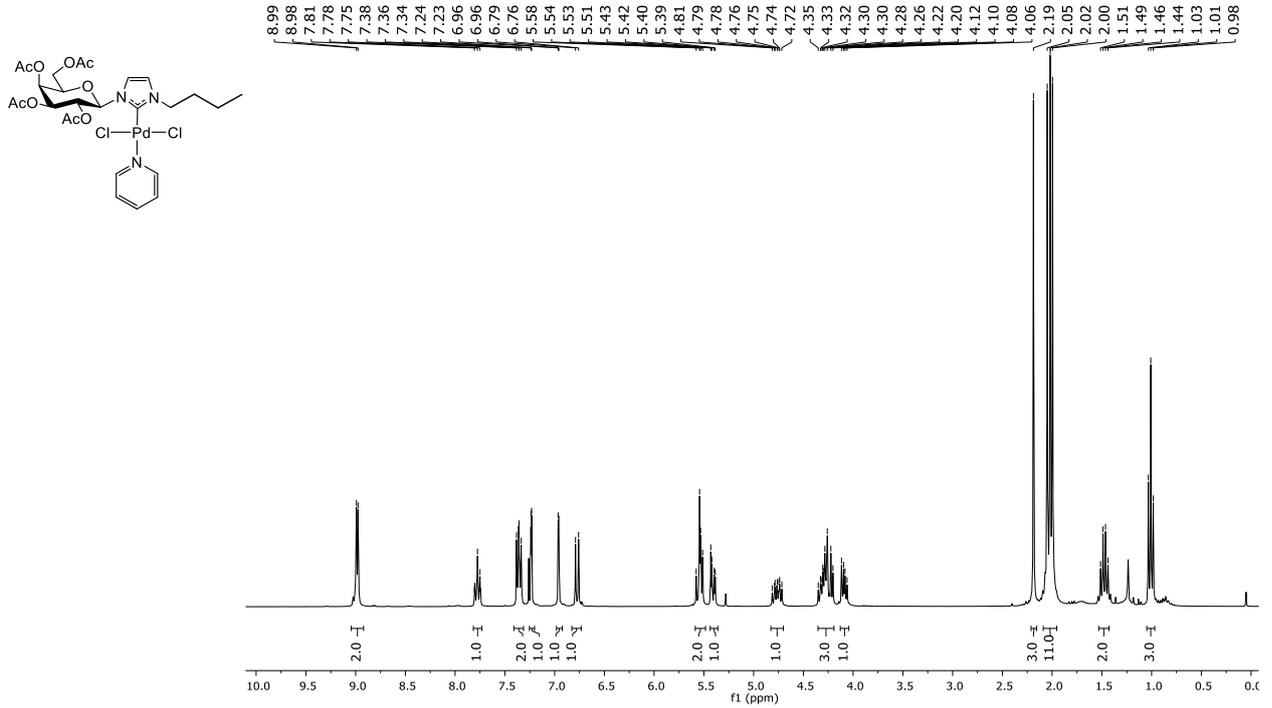
productos. El empleo de escalas de trabajo mayores probablemente permita un mayor número de ciclos de reuso.

Anexo IV

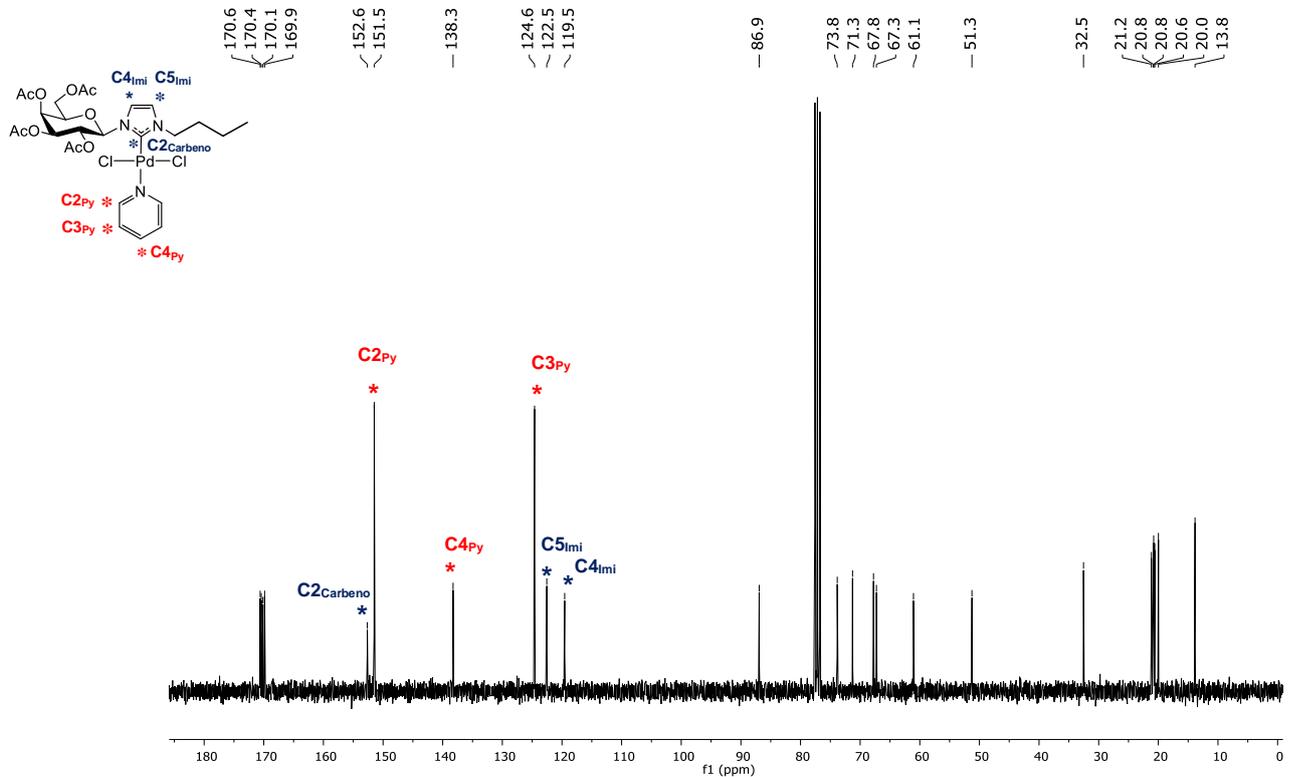
Tabla de contenidos

^1H y ^{13}C RMN de 12b	166
HSQC y FT-IR de 12b	167
^1H y ^{13}C RMN de 12c	168
HSQC y FT-IR de 12c	169
^1H y ^{13}C RMN de 12d	170
HSQC y FT-IR de 12d	171
^1H y ^{13}C RMN de 13b	172
HSQC de 13b	173
^1H y ^{13}C RMN de <i>o</i> -metoxibifenilo	174
^1H y ^{13}C RMN de <i>m</i> -metoxibifenilo	175
^1H y ^{13}C RMN de <i>p</i> -metoxibifenilo	176
^1H y ^{13}C RMN de <i>m</i> -metilbifenilo	177
^1H y ^{13}C RMN de <i>p</i> -metilbifenilo	178
^1H y ^{13}C RMN de <i>m</i> -clorobifenilo	179
^1H y ^{13}C RMN de <i>p</i> -cianobifenilo	180

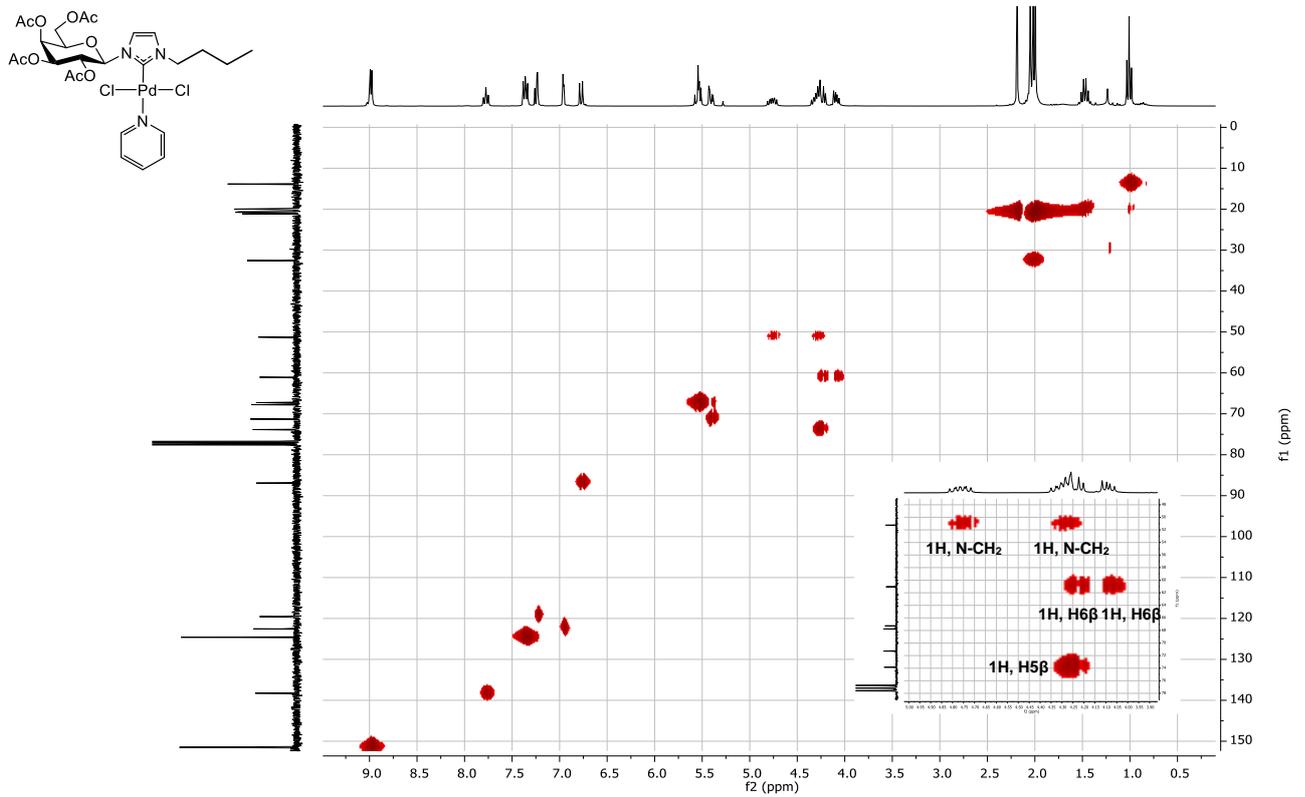
Dicloruro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno] (piridina)paladio(II) (12b, ¹H RMN, CDCl₃)



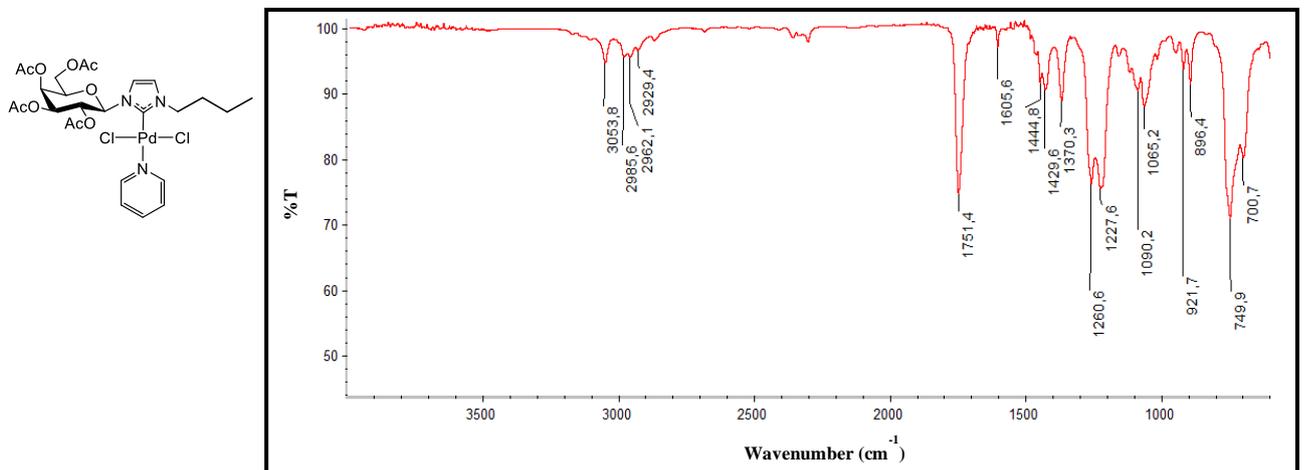
Dicloruro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno] (piridina)paladio(II) (12b, ¹³C RMN, CDCl₃)



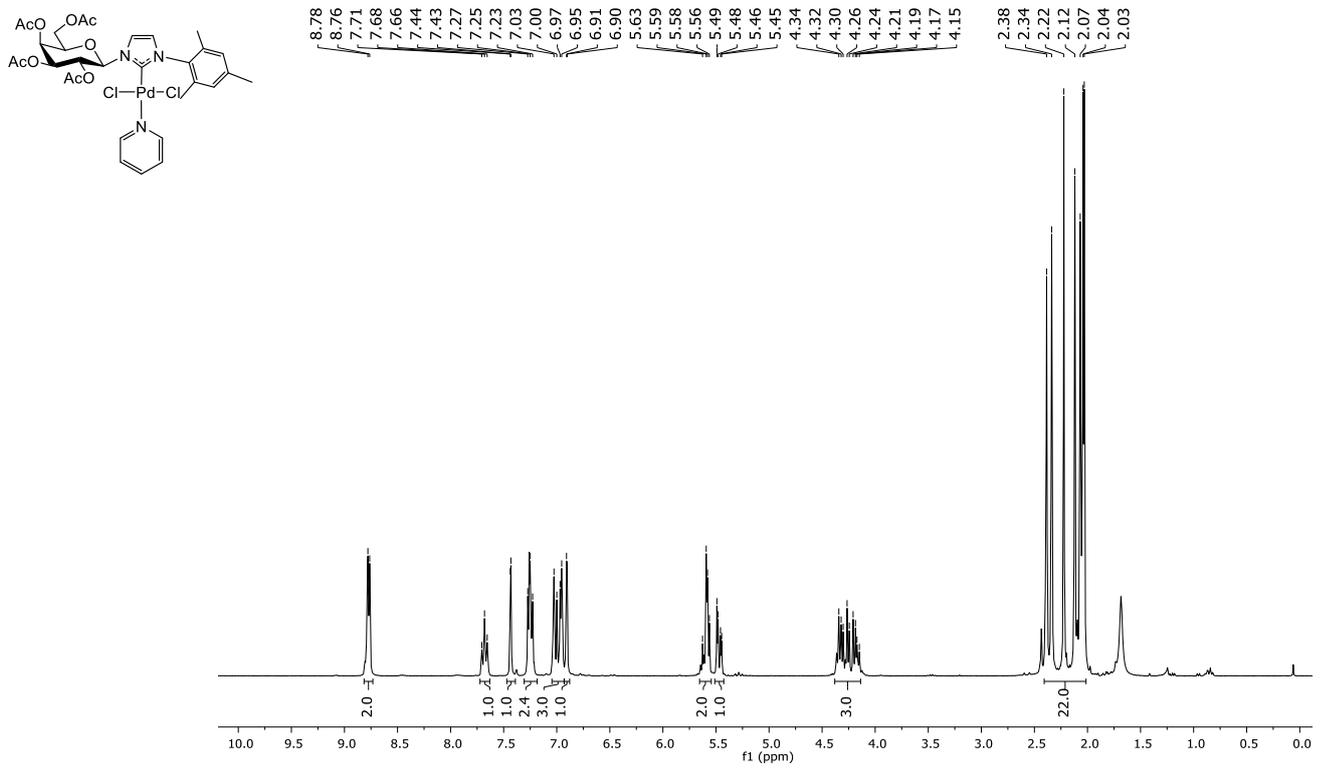
Dicloruro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno] (piridina)paladio(II) (12b, HSQC, CDCl₃)



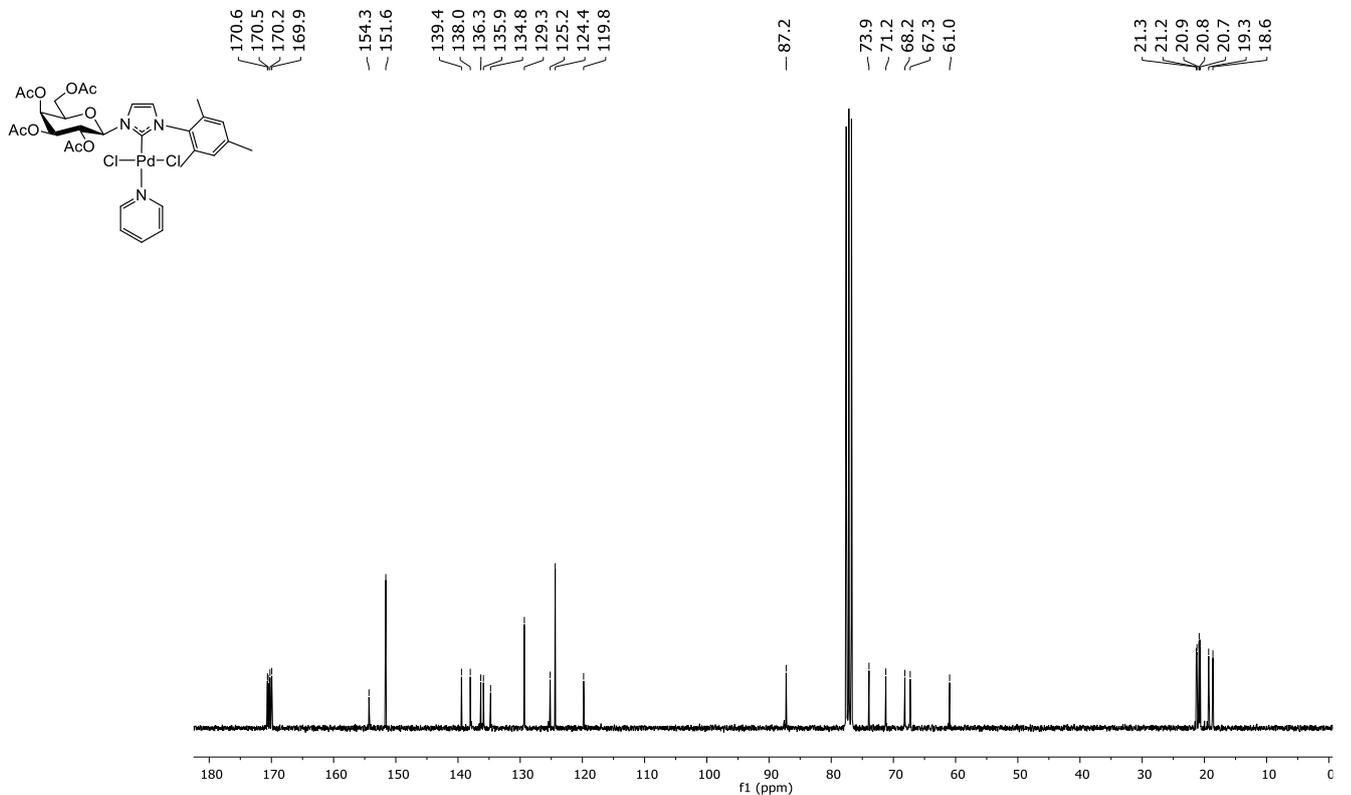
Dicloruro de [1-butil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno] (piridina)paladio(II) (12b, FT-IR, neat)



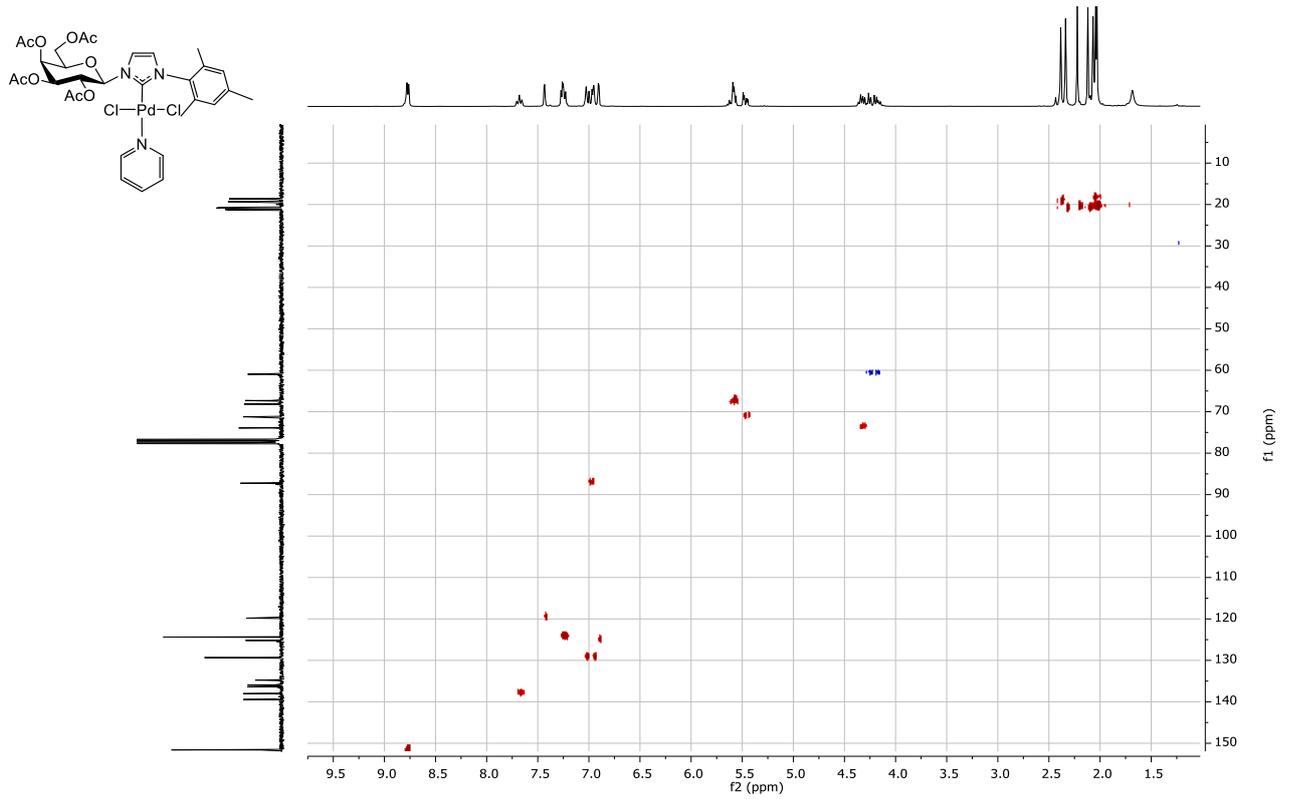
Dicloruro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno] (piridina)paladio(II) (12c, ¹H RMN, CDCl₃)



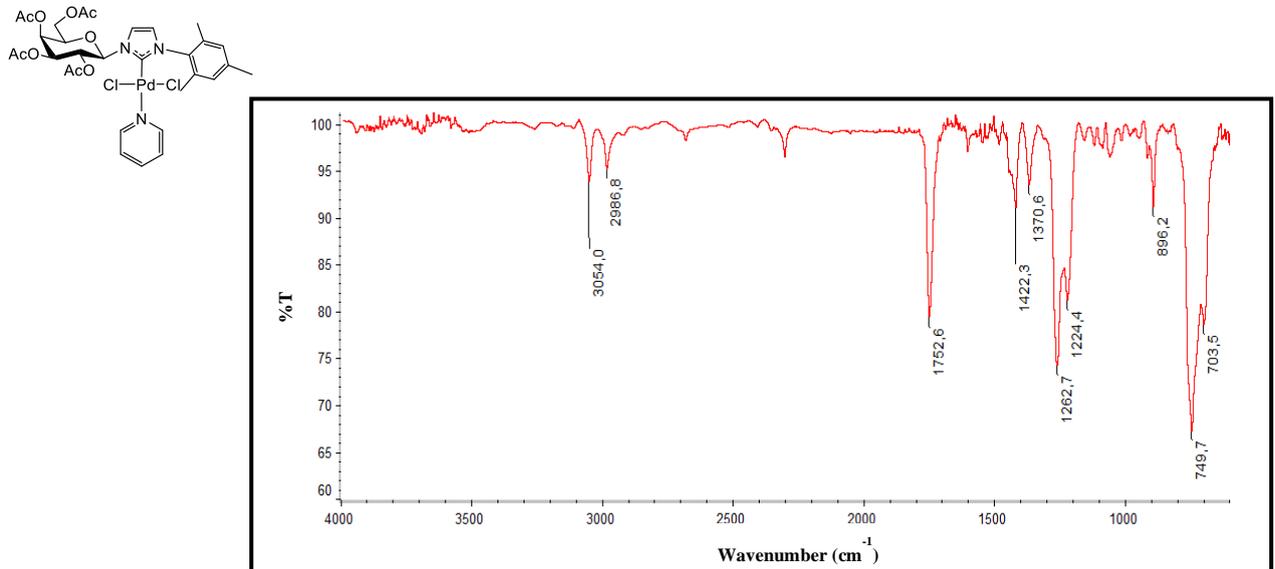
Dicloruro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno] (piridina)paladio(II) (12c, ¹³C RMN, CDCl₃)



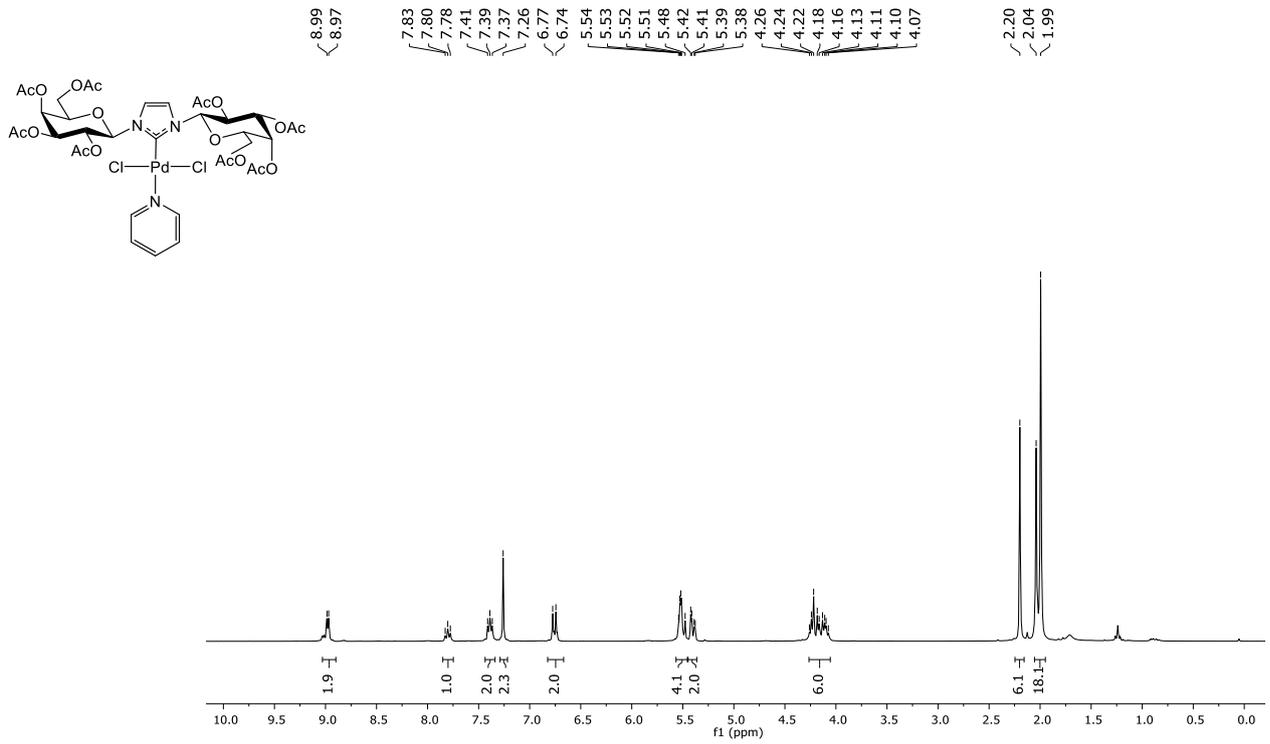
Dicloruro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno] (piridina)paladio(II) (12c, HSQC, CDCl₃)



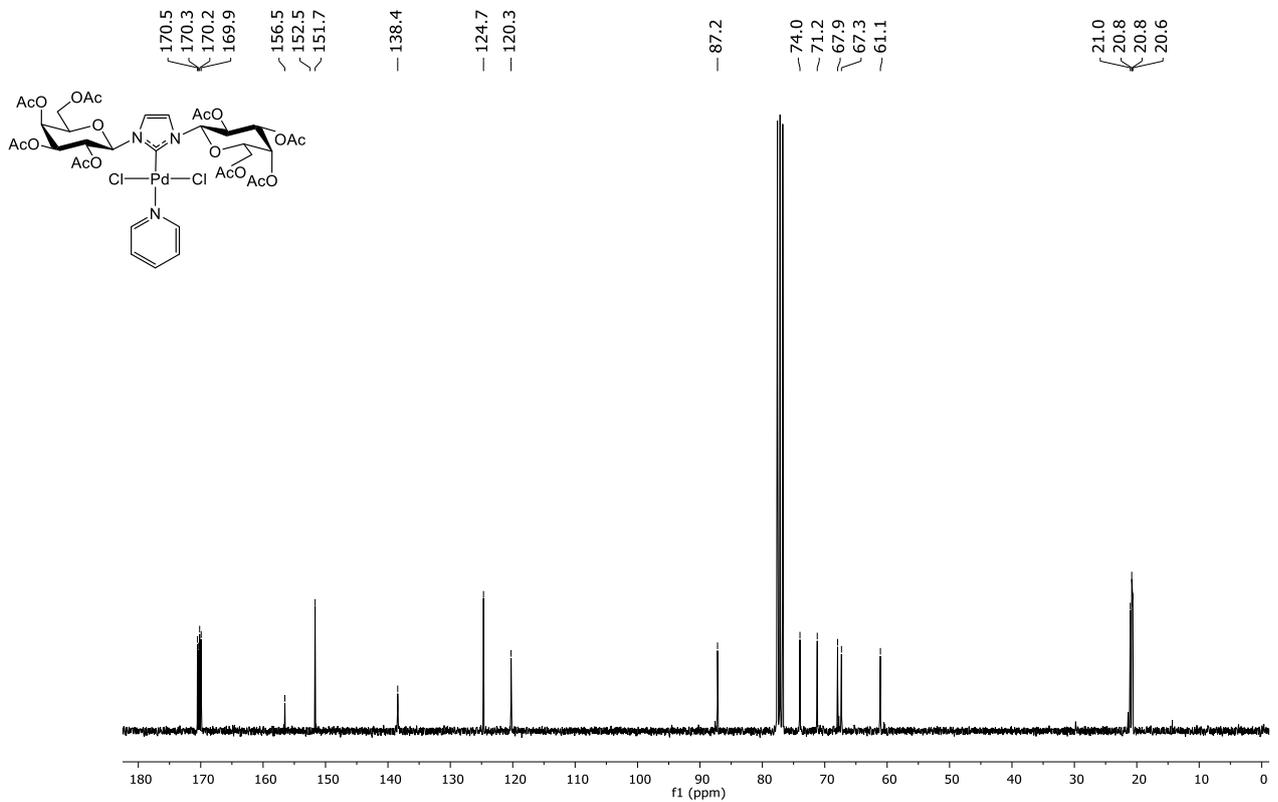
Dicloruro de [1-mesitil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno] (piridina)paladio(II) (12c, FT-IR, neat)



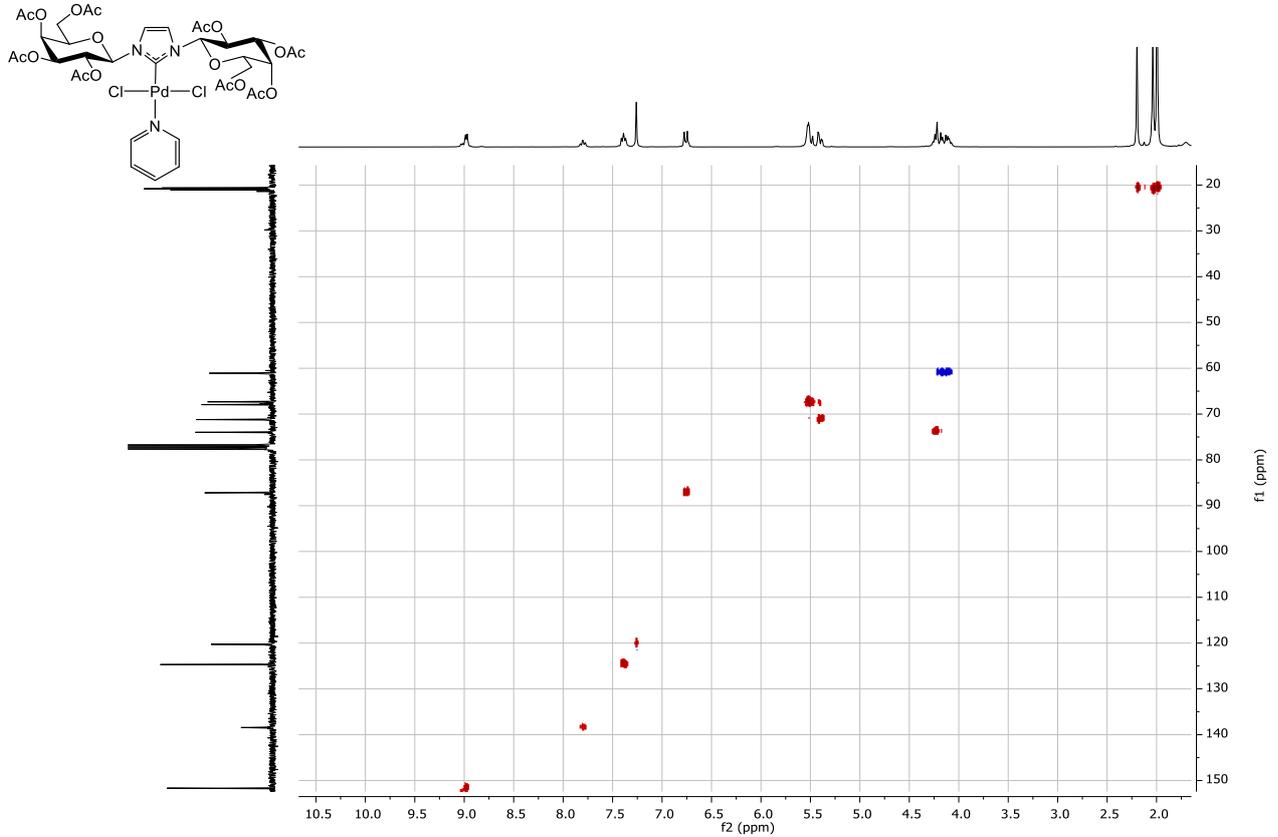
Dicloruro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno](piridina)paladio(II) (12d, ¹H RMN, CDCl₃)



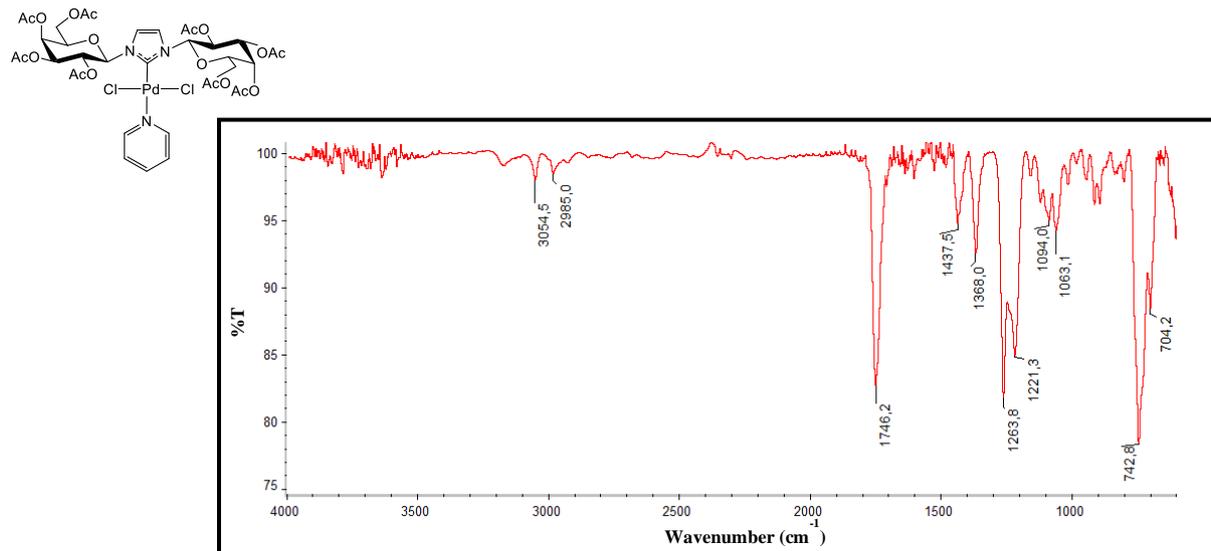
Dicloruro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno](piridina)paladio(II) (12d, ¹³C RMN, CDCl₃)



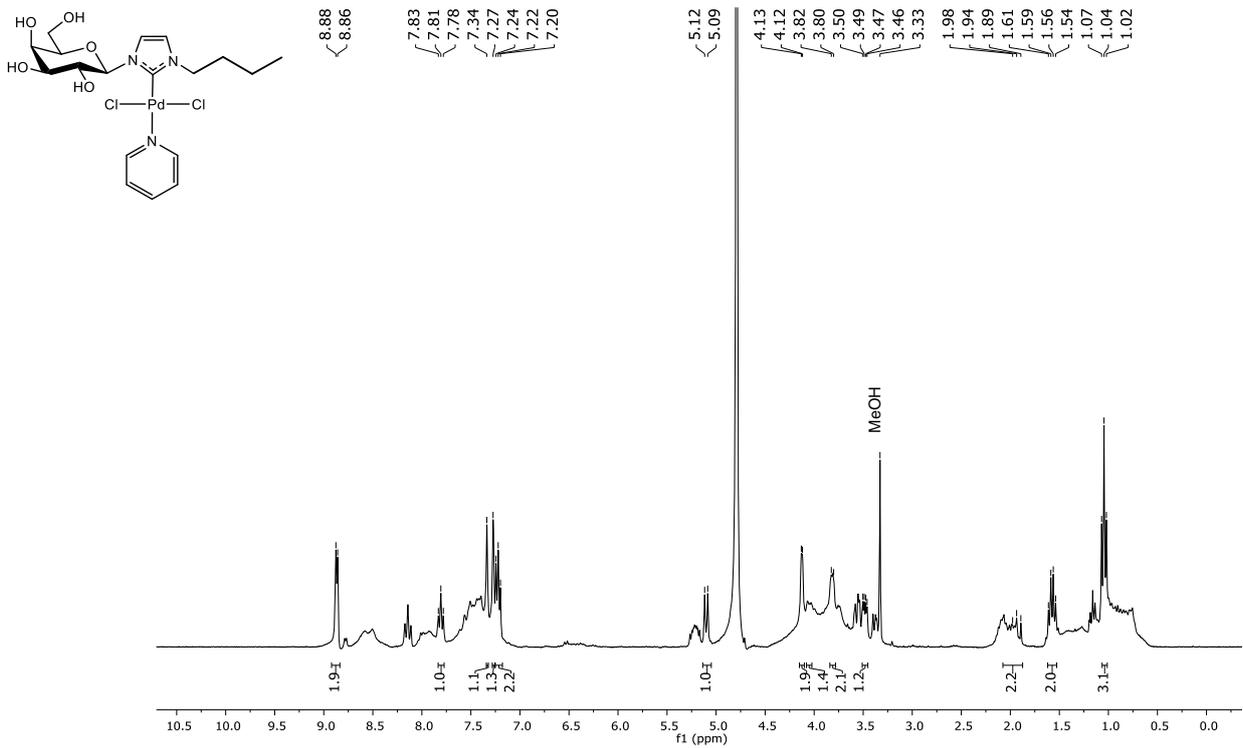
Dicloruro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno](piridina)paladio(II) (12d, HSQC, CDCl₃)



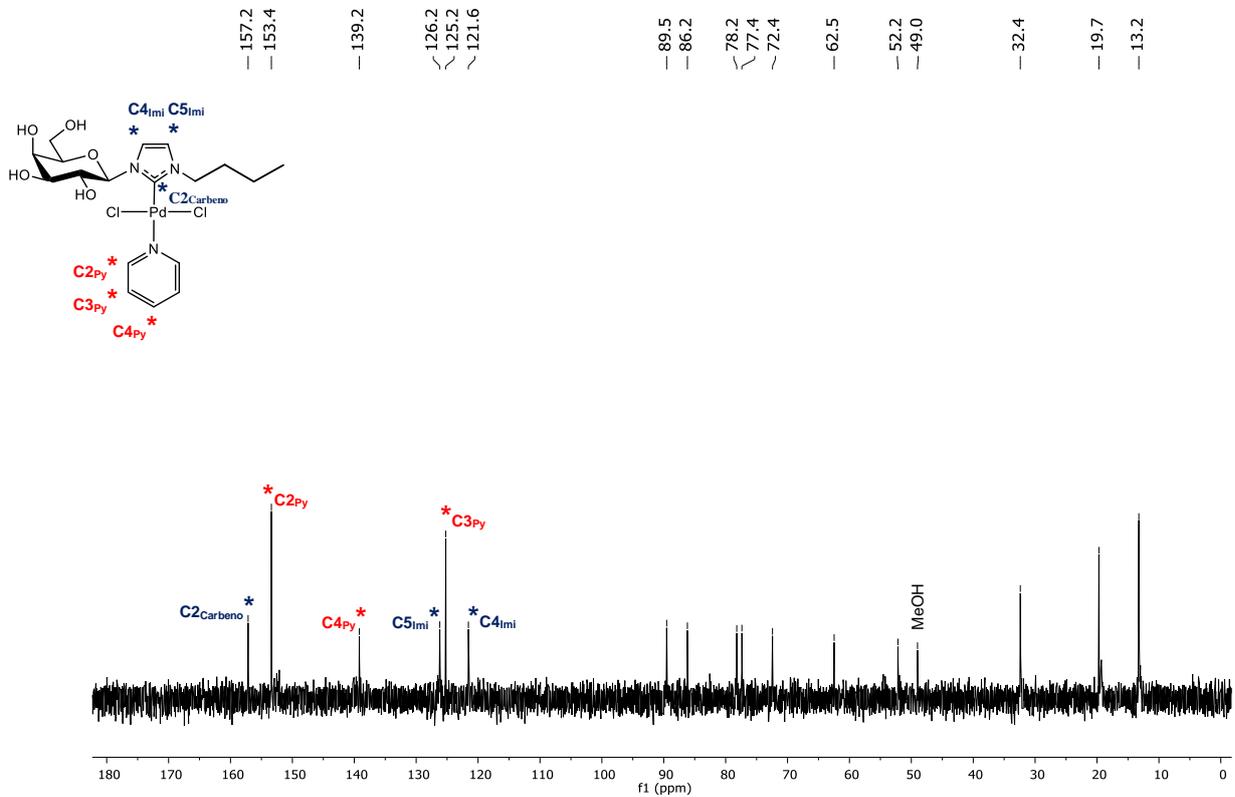
Dicloruro de [1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno](piridina)paladio(II) (12d, FT-IR, neat)



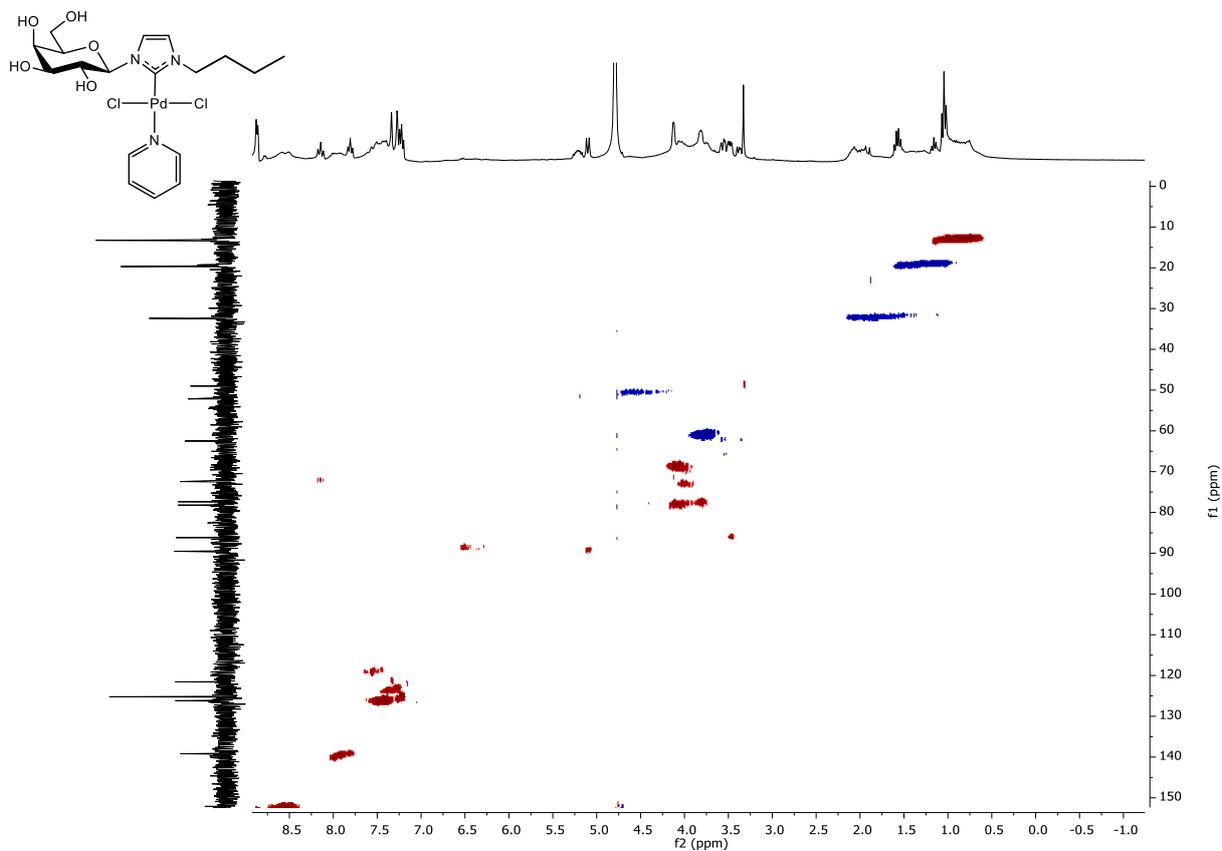
Dicloruro de [1-butil-3-(β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno](piridina)paladio(II) (13b, ¹H RMN, D₂O)



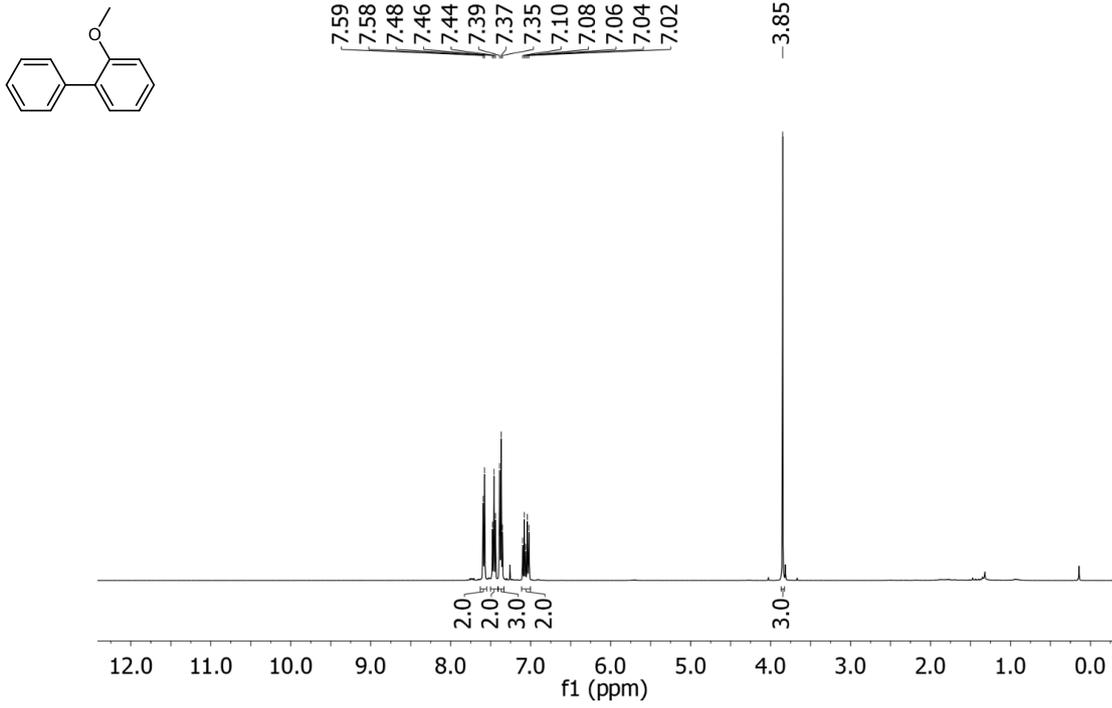
Dicloruro de [1-butil-3-(β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno](piridina)paladio(II) (13b, ¹³C RMN, D₂O)



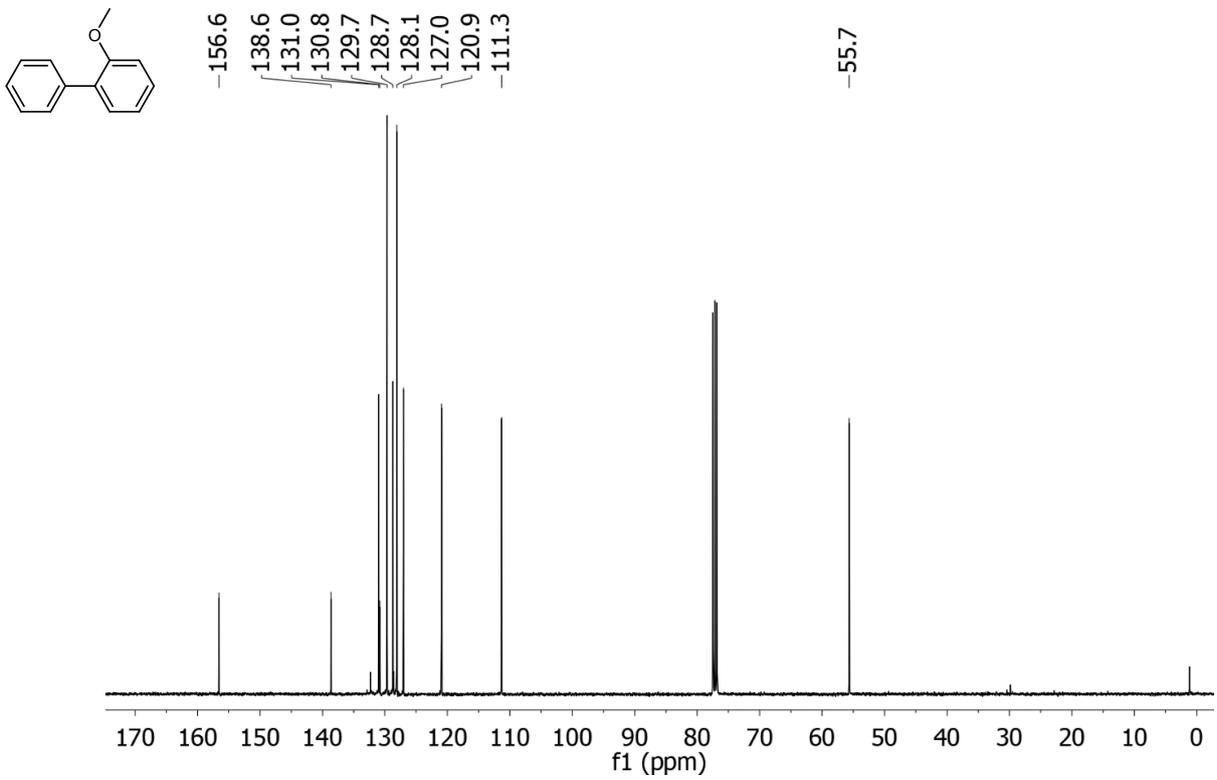
Dicloruro de [1-butil-3-(β-D-galactopiranosil)imidazol-2-ilideno](piridina)paladio(II) (13b, HSQC, D₂O)



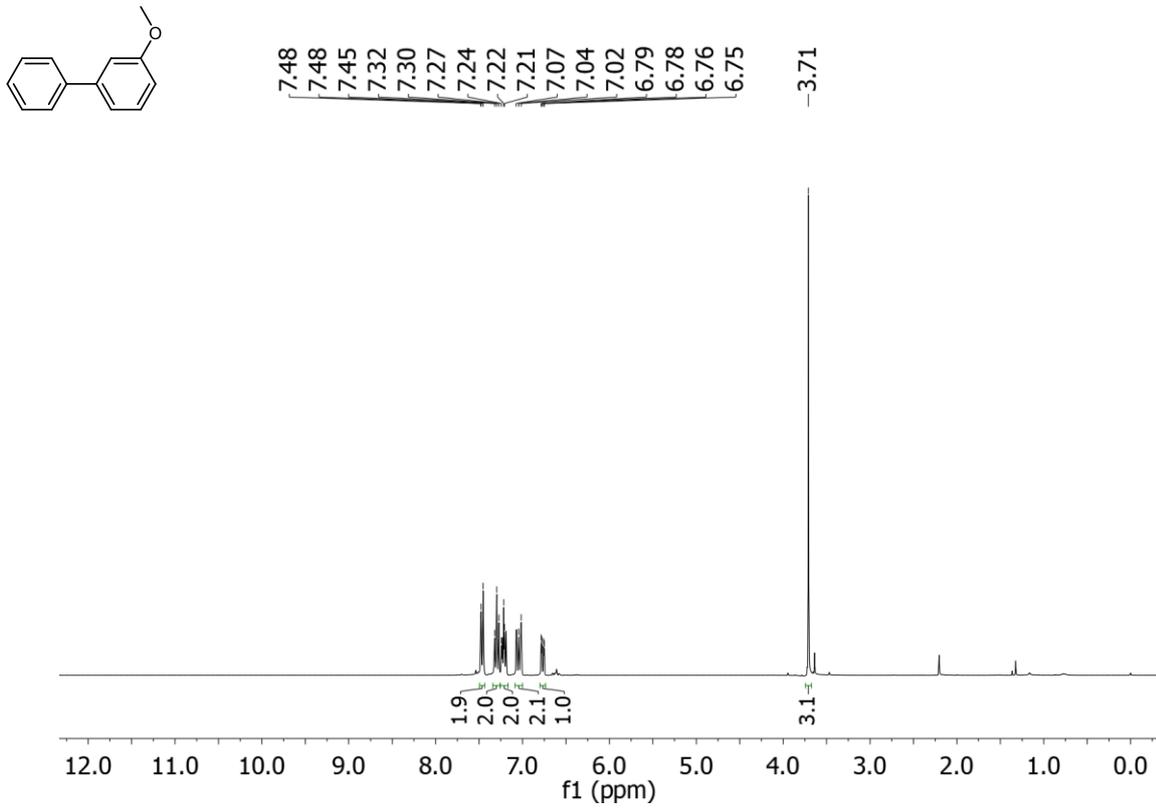
o-Metoxibifenilo (^1H RMN, CDCl_3)



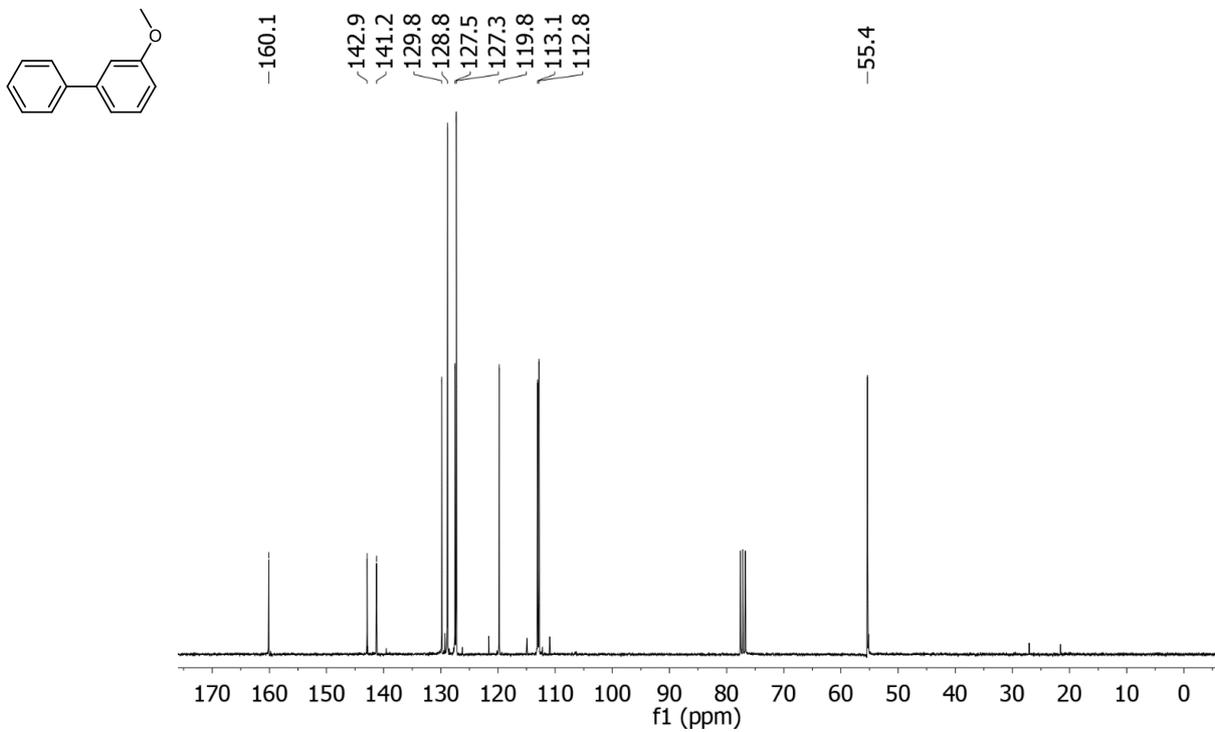
o-Metoxibifenilo (^{13}C RMN, CDCl_3)



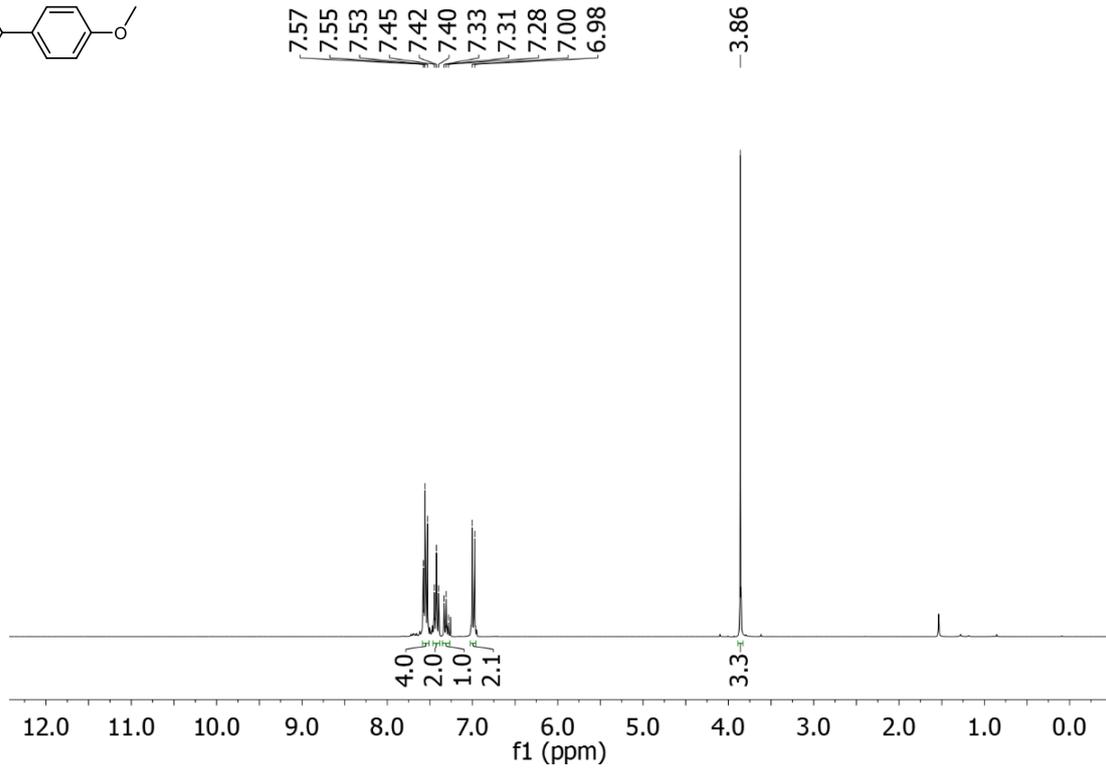
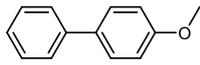
***m*-Metoxibifenilo (¹H RMN, CDCl₃)**



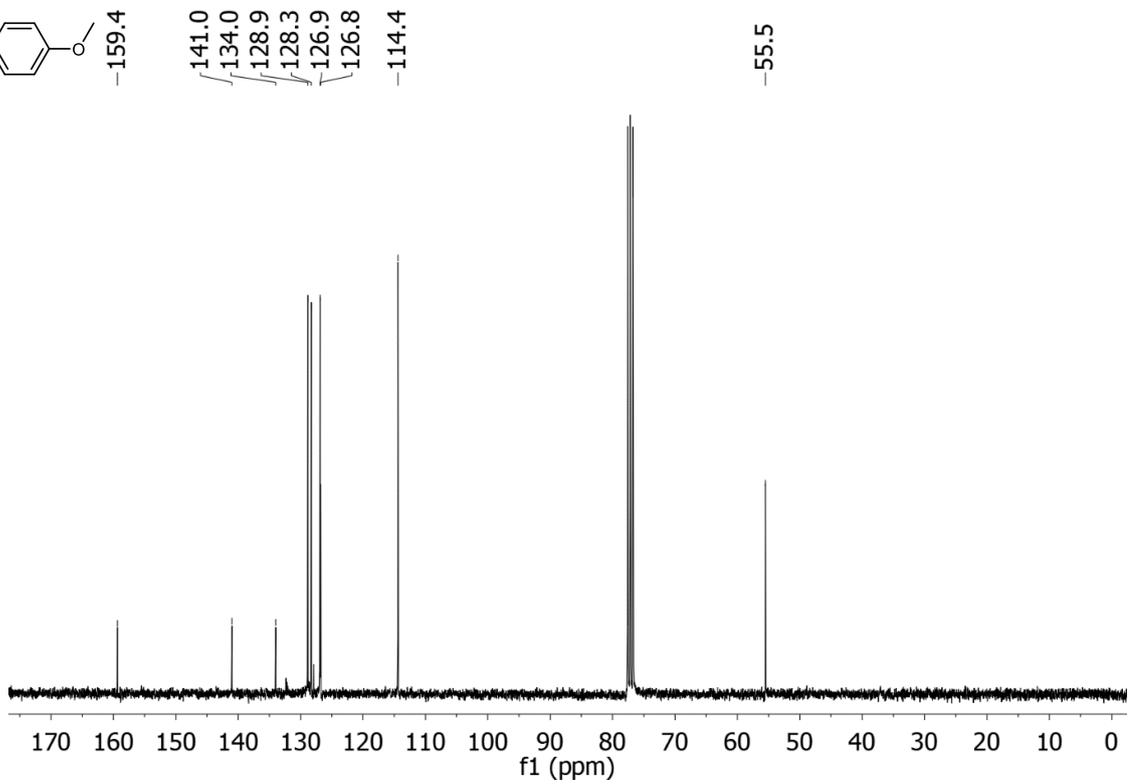
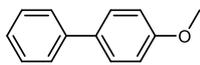
***m*-Metoxibifenilo (¹³C RMN, CDCl₃)**



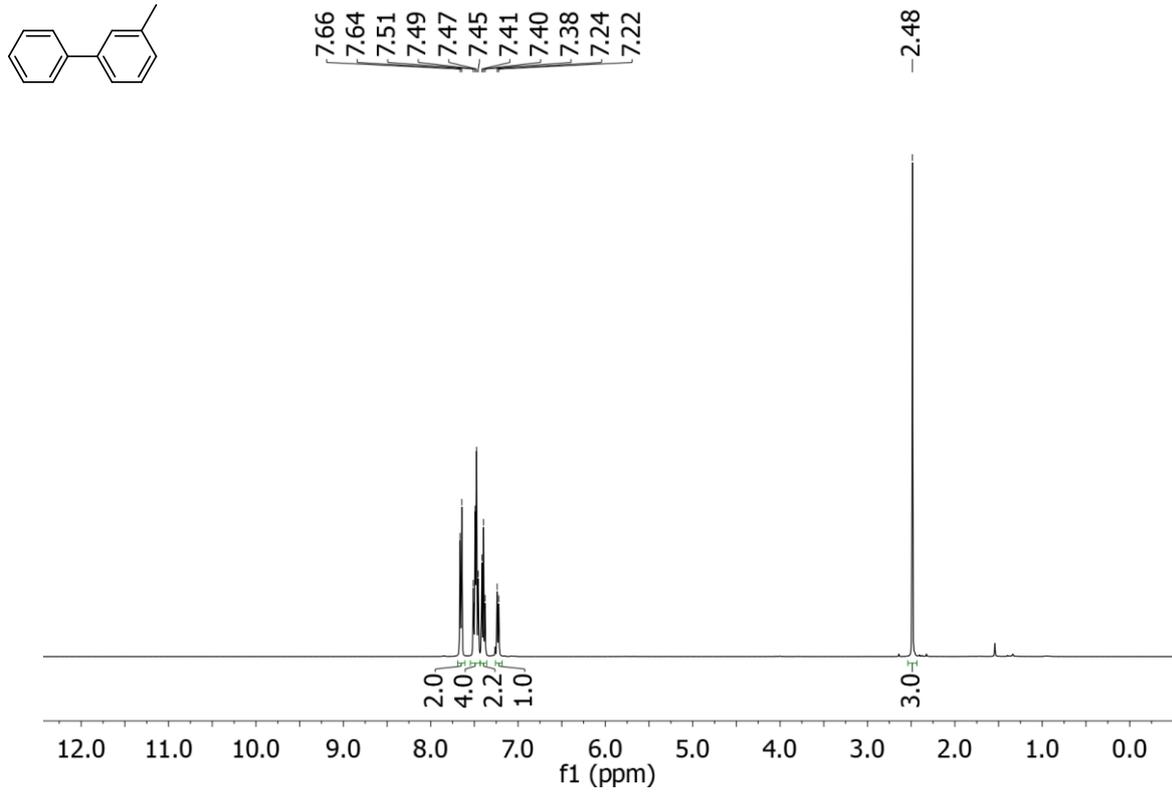
p-Metoxibifenilo (^1H RMN, CDCl_3)



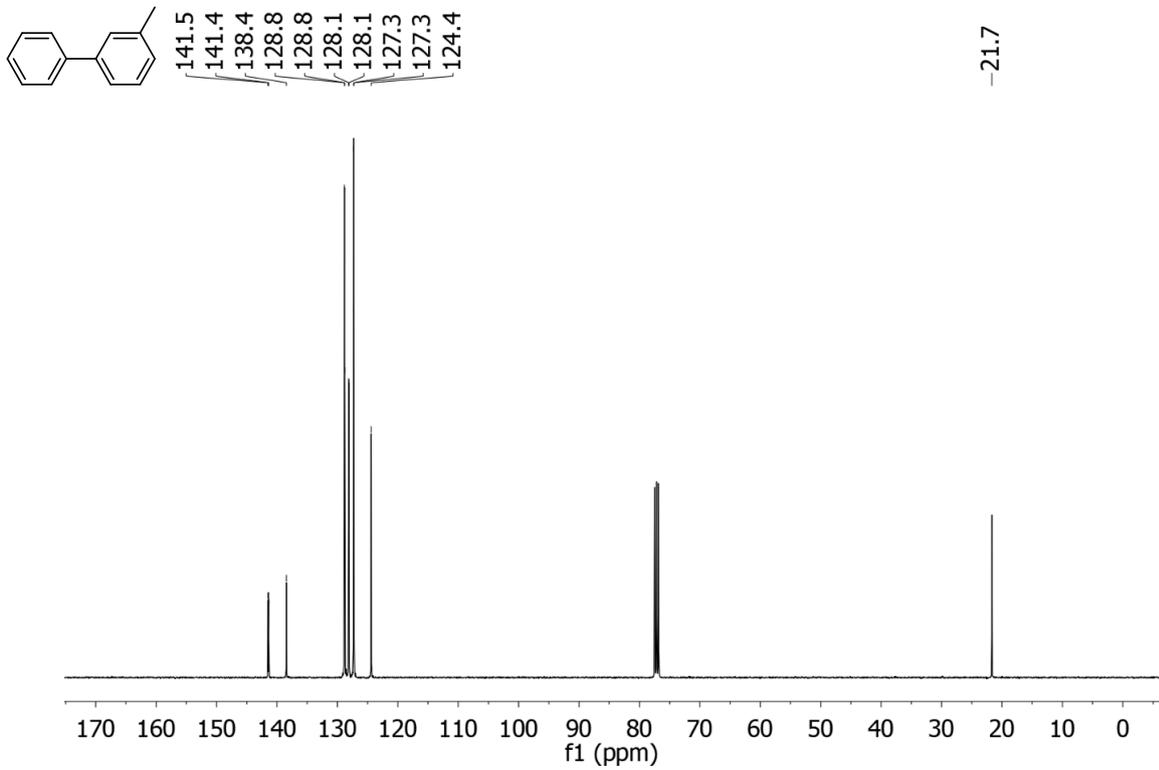
p-Metoxibifenilo (^{13}C RMN, CDCl_3)



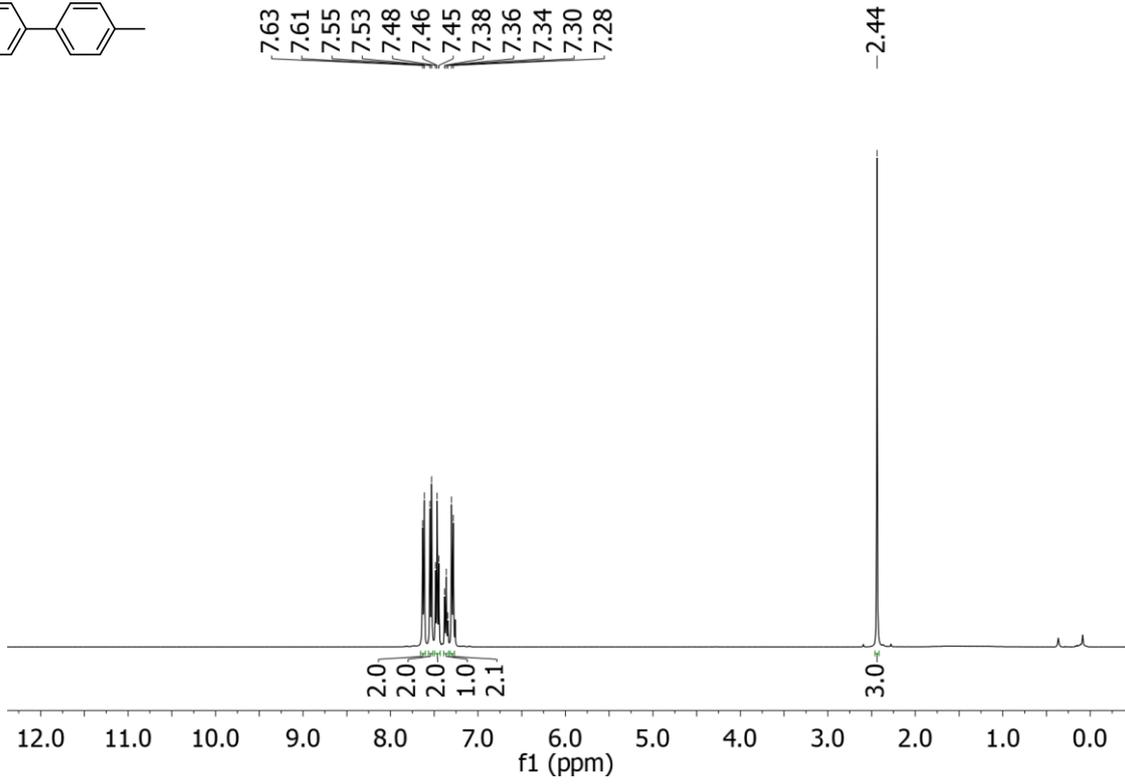
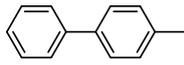
***m*-Metilbifenilo (¹H RMN, CDCl₃)**



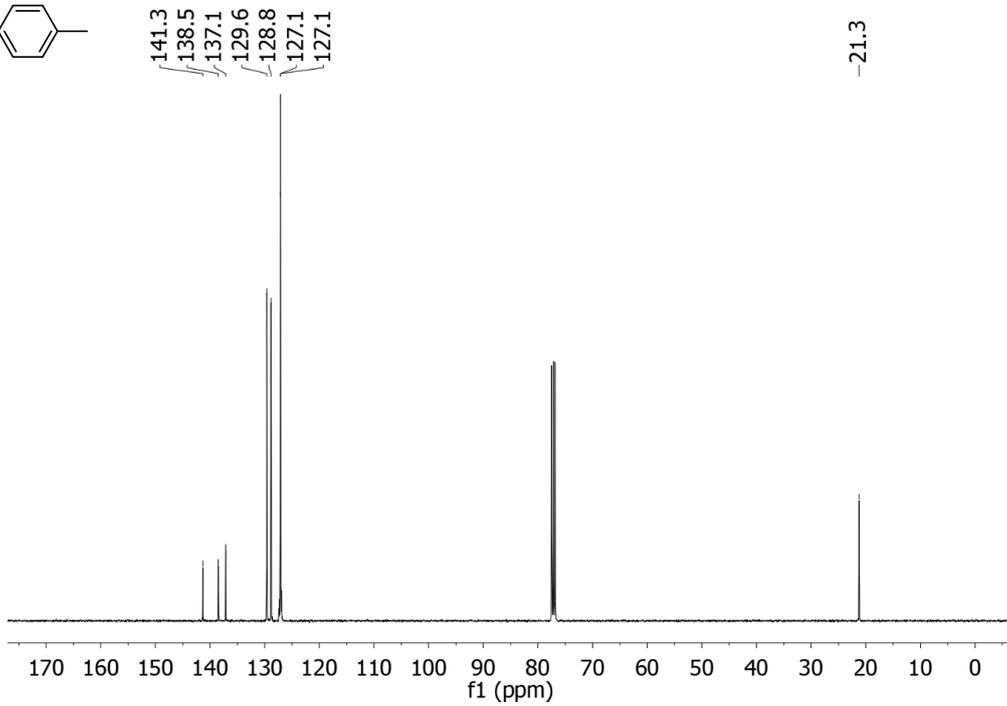
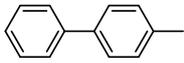
***m*-Metilbifenilo (¹³C RMN, CDCl₃)**



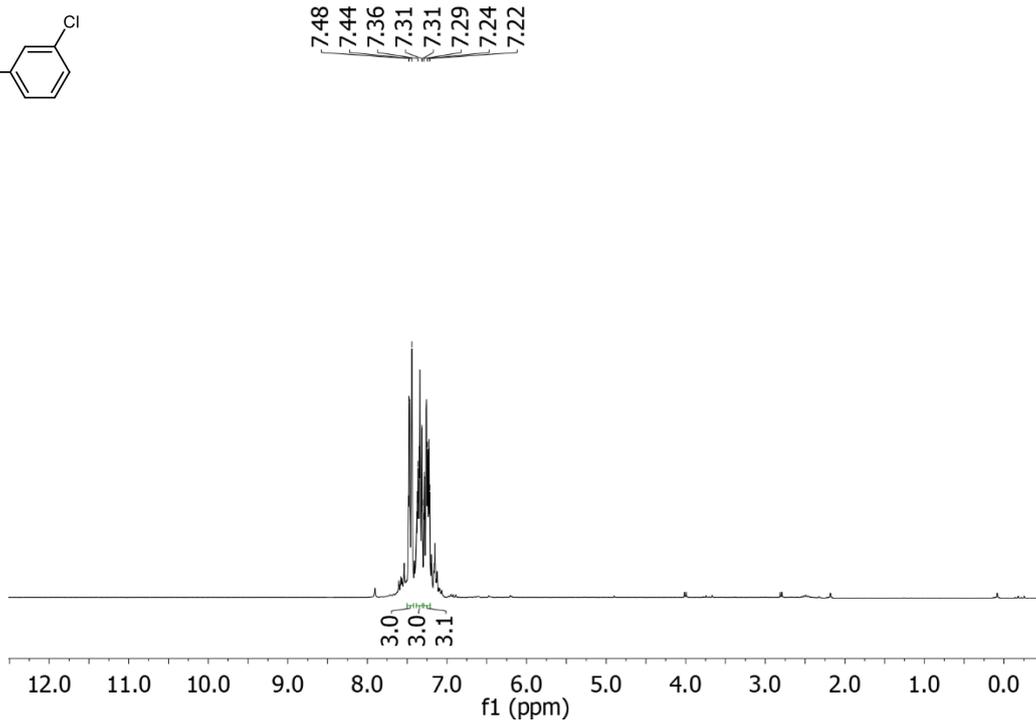
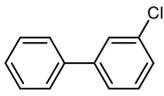
p-Metilbifenilo (^1H RMN, CDCl_3)



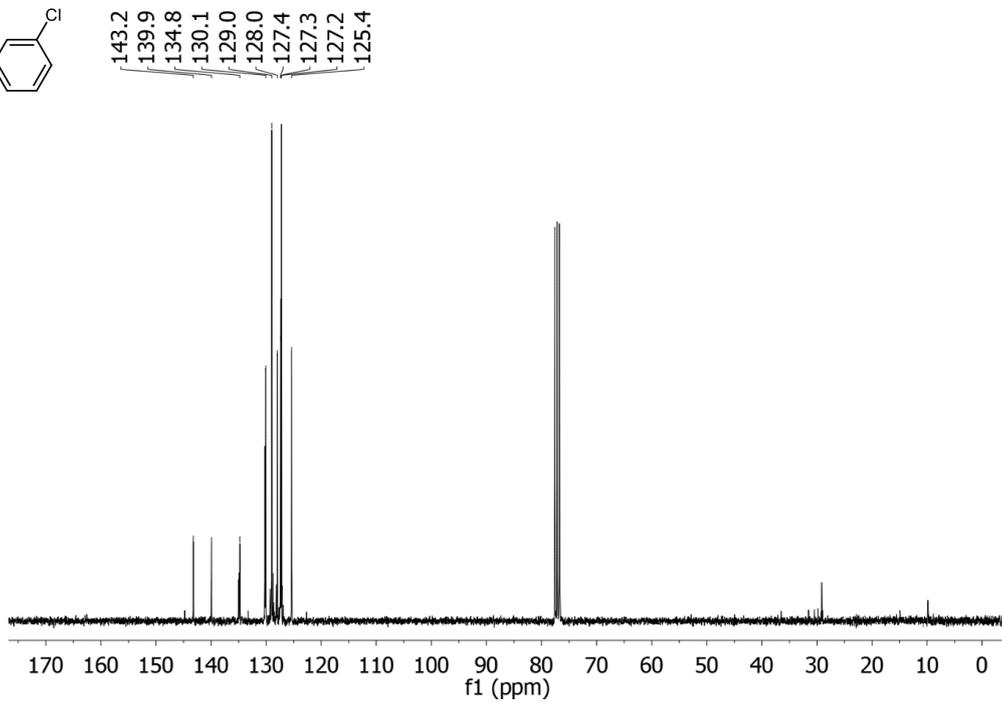
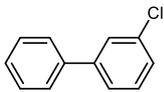
p-Metilbifenilo (^{13}C RMN, CDCl_3)



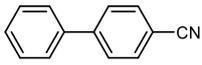
***m*-Clorobifenilo (¹H RMN, CDCl₃)**



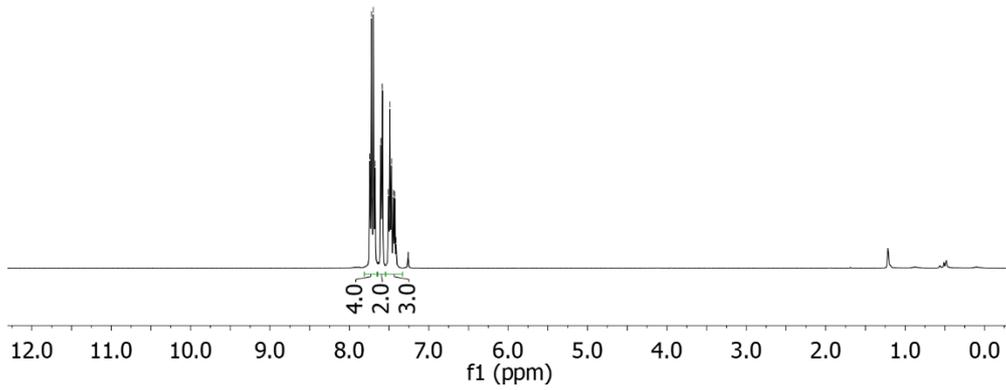
***m*-Clorobifenilo (¹³C RMN, CDCl₃)**



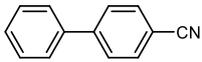
p-Cianobifenilo (^1H RMN, CDCl_3)



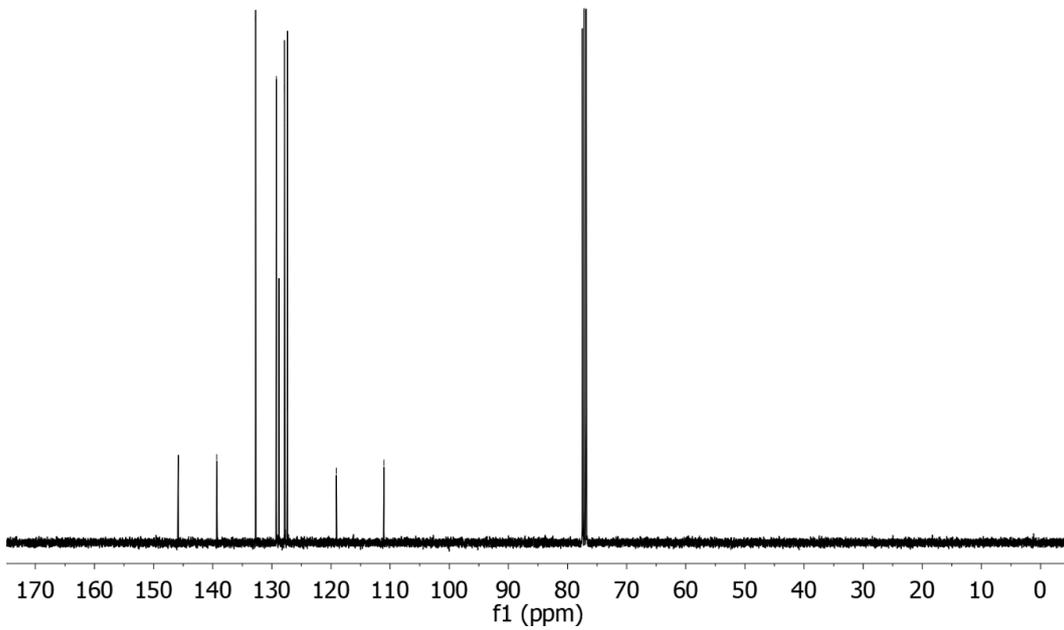
7.74
7.72
7.71
7.68
7.61
7.58
7.53
7.49
7.47
7.45
7.43
7.41



p-Cianobifenilo (^{13}C RMN, CDCl_3)



145.9
139.3
132.7
129.2
128.8
127.9
127.4
119.2
111.0



Anexo V

Producción científica