



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DE DOCTOR EN QUÍMICA

Complejos hidrosolubles de oro con ligandos carbeno *N*-heterocíclico.
Su aplicación como catalizadores reciclables en síntesis orgánica.

Gabriela Araceli Fernández

BAHIA BLANCA

ARGENTINA

2016

PREFACIO

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor 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 9 de Agosto de 2011 y el 8 de marzo de 2016, bajo la dirección del Dr. Gustavo Fabián Silbestri.

Gabriela Araceli Fernández



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR
Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

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

Ami Familia 

AGRADECIMIENTOS

- A **Dios**, por estar conmigo en cada paso que doy, por darme la voluntad y la fé necesarias para transitar ésta y cada una de las etapas de mi vida.
- A mi familia: mamá **Gloria**, papá **Víctor**, mis hermanos **Ezequiel** y **Marcos**. A **Mirta**, **Paulo** y en especial a mi esposo **Carlos**, por su amor, paciencia y confianza. Todos ellos son mi apoyo y el incentivo para avanzar día a día.
- A la Universidad Nacional del Sur, por haberme brindado la formación de grado y post-grado.
- Al Departamento de Química, y en su representación a la Sra. Decana, la Dra. Ma. Susana Rodríguez.
- Al Instituto de Química del Sur, donde desarrollé el presente trabajo, y en su representación a su Director, el Dr. Gustavo Appignanesi.
- A CONICET, por la beca doctoral.
- A los jurados, por su tiempo y predisposición para leer y corregir la tesis.
- A la Dra. **Alicia Chopa**, por su confianza y ejemplo.
- Al Dr. **Gustavo Silbestri**, por las enseñanzas, las charlas, por permitirme llevar a cabo otras actividades ajenas a la investigación. Una persona inquieta, curiosa, que pone muchas ganas en su trabajo, tanto en investigación como en docencia.
- A mis compañeros del Laboratorio "D" y a todos los orgánicos, principalmente a los de planta alta con las que he compartido el día a día todos estos años, especialmente a **Jime** y **Andre**.
- A **Olguita** por la ayuda con los IR, por sus comentarios y consejos.
- A mis compañeros de Docencia.
- A los colegas y grupos con los que trabajamos en colaboración: Dres. Marcelo Ceolín y Agustín Picco (INIFTA), Dra. Viviana Dorn (INQUISUR), al grupo del Dr. Mariano Correa (UNRC) y a las Dras. Nelda Olivera (CENPAT) y Ma. Soledad Vela Gurovic (CERZOS).
- Al Prof. Dr. **Antonio Echavarren**, por darme la oportunidad de realizar la estancia en su prestigioso grupo de investigación, así como el financiamiento económico, y a los compañeros que conocí en el ICIQ.
- Al personal de Apoyo a la Investigación del LIUC.
- Al personal administrativo del Dpto. de Química.
- A mis **amigas** de toda la vida, por entender mis tiempos.
- A todas aquellas personas que he cruzado, aunque sea por poco tiempo, a lo largo de estos años y que me han dejado alguna enseñanza para ser mejor profesional y persona.

Por el apoyo, la compañía y todos los momentos compartidos...



¡ Gracias a todos !

RESUMEN

El desarrollo de nuevos catalizadores solubles en agua, así como el estudio de su aplicación a distintas transformaciones químicas, sus propiedades fisicoquímicas y su potencial recuperación, es un aporte muy significativo a la catálisis organometálica, y a la química orgánica en general.

La presente Tesis, organizada en cinco capítulos, comprende la síntesis, caracterización y aplicaciones de 12 complejos de oro(I) con ligandos carbeno *N*-heterocíclico (NHC) derivados del imidazol (capítulos 1-4) y un resumen de los resultados obtenidos en una estancia doctoral realizada en el exterior (capítulo 5).

En el capítulo 1 se describen las metodologías sintéticas llevadas a cabo para la generación de los ligandos y sus correspondientes complejos, así como el estudio de su estabilidad en medio acuoso. De los complejos sintetizados, seis de ellos contienen grupos sulfonato en su estructura y los restantes son neutros, por lo que mediante el tratamiento con KPF_6 o $AgSCN$, rinden las correspondientes especies iónicas. La caracterización se realizó mediante técnicas complementarias (RMN, FT-IR, UV-Vis, EM) y, en el caso de los complejos, en colaboración con los Dres. Marcelo Ceolín y Agustín Picco (INIFTA-La Plata), se empleó la Espectroscopía de Absorción de Rayos X de Estructura Fina (XAFS).

El capítulo 2 trata sobre un exhaustivo estudio catalítico, en medio acuoso, de los complejos sintetizados así como su reciclaje y reutilización. La especie activa fue generada por tres vías diferentes: i) térmica; ii) empleando sales de plata; iii) mediante la asistencia de radiación de microondas o ultrasonido. En colaboración con la Dra. Viviana Dorn (INQUISUR-UNS) se realizaron cálculos teóricos que apoyan los resultados experimentales obtenidos.

Por otro lado, teniendo en cuenta la inestabilidad de ciertos complejos, en colaboración con el grupo del Dr. Mariano Correa (UNRC), se estudió la generación de Au-NPs y su estabilización con sales de imidazolio sulfonadas (capítulo 3).

En el capítulo 4, teniendo en cuenta la hidrofilia de los complejos sulfonados, se evaluó su eficacia antibacterial frente a bacterias Gram+ y Gram-, en comparación con sus respectivos ligandos. Los estudios biológicos fueron realizados en colaboración con las Dras. M. Soledad Vela Gurovic (CERZOS) y Nelda Olivera (CENPAT).

Finalmente, el capítulo 5 describe la síntesis de 5 complejos de oro(I) generados a partir de indazoles y 3 conteniendo fosfinas, junto con los resultados preliminares obtenidos en la cicloisomerización de eninos. Este trabajo fue realizado en colaboración con el Dr. Javier Carreras (ICIQ), bajo la supervisión del Dr. Antonio M. Echavarren (ICIQ).

ABSTRACT

The development of new water-soluble catalysts and the study of their application to different chemical transformations, physicochemical properties and potential recovery is a very significant contribution to organometallic catalysis, and organic chemistry in general.

This thesis, organized in five chapters, includes the synthesis, characterization and applications of 12 gold(I) complexes with imidazole-derived *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligands (Chapters 1-4) and a summary of the results obtained in a doctoral stay abroad (chapter 5).

In Chapter 1, synthetic methodologies carried out for the generation of the ligands and their corresponding complexes and the study of its stability in aqueous medium are described. Six complexes contain sulphonate groups in its structure and the rest are neutral, which by treatment with AgSCN or KPF₆, generate the corresponding ionic species. The characterization was done by complementary techniques (NMR, FT-IR, UV-Vis, MS) and, in the case of complexes, in collaboration with Dr. Marcelo Ceolín and Agustín Picco (INIFTA-La Plata), Spectroscopy X-ray absorption fine-structure (XAFS) was used.

Chapter 2 deals with a comprehensive catalytic study in aqueous medium of the complexes synthesized, and their recycling and reuse. The active species was generated by three different ways: i) heating; ii) silver salts; iii) microwave radiation or ultrasound assistance. Theoretical studies, in collaboration with Dr. Viviana Dorn, support the experimental results.

On the other hand, considering the instability of certain complexes, in collaboration with Dr. Mariano Correa (UNRC), the generation of Au-NPs and their stabilization with sulphonated imidazolium salts, was studied (Chapter 3).

In Chapter 4, considering the hydrophilicity of sulphonated complexes, its antibacterial effectiveness against Gram + and Gram- bacteria, compared to their respective ligands, was evaluated. Biological studies were conducted in collaboration with Dr. M. Soledad Vela Gurovic (CERZOS) and Nelda Olivera (CENPAT).

Finally, Chapter 5 describes the synthesis of 5 complexes of gold(I) generated from indazoles and 3 containing phosphines, as well as preliminary results obtained in cycloisomerization of enynes. This work was performed in collaboration with Dr. Javier Carreras (ICIQ), under the supervision of Dr. Antonio M. Echavarren (ICIQ).

ÍNDICE GENERAL

Capítulo 1: *Síntesis y caracterización de complejos de oro(I) con ligandos carbeno*

NHC hidrosolubles

1.1- Resumen	3
1.2- Introducción	5
1.3- Objetivo del capítulo	28
1.4- Resultados y discusión	29
1.5- Desarrollo experimental	43
1.6- Conclusiones del capítulo	73
1.7- Producción	73

Capítulo 2: *Aplicación catalítica de los complejos*

2.1- Resumen	77
2.2- Introducción	79
2.3- Objetivos	94
2.4- Resultados y discusión	95
2.5- Activación de los complejos mediante técnicas no convencionales	124
2.6- Estudios teóricos por DFT	136
2.7- Desarrollo experimental	139
2.8- Procedimientos computacionales	150
2.9- Conclusiones del capítulo	151
2.10- Producción	153

Capítulo 3: *Síntesis y estabilización de nanopartículas de oro con sales de imidazolio hidrosolubles*

3.1- Resumen	157
3.2- Introducción	159
3.3- Objetivos	167
3.4- Resultados y Discusión	168
3.5- Conclusiones	178
3.6- Producción	179

Capítulo 4: *Aplicación biológica de los complejos Au(I)-NHC*

4.1-	Resumen	183
4.2-	Introducción	185
4.3-	Objetivos	196
4.4-	Resultados y Discusión	197
4.5-	Desarrollo experimental	205
4.6-	Conclusiones del Capítulo	206
4.7-	Producción	207

Capítulo 5: *Nuevos complejos de oro(I) con ligandos NHC derivados de Indazol y fosfinas. Estudio cinético de la cicloisomerización de 1,6-eninos*

5.1-	Resumen	211
5.2-	Introducción	213
5.3-	Objetivos	222
5.4-	Resultados y discusión	222
5.5-	Desarrollo experimental	232
5.6-	Conclusiones del capítulo	253

Anexos 255

Anexo I: Caracterización de compuestos del capítulo 1 AI-1/AI-107

Anexo II: Caracterización de compuestos del capítulo 2 AII-1/AII-13

Anexo III: Caracterización de compuestos del capítulo 5 AIII-1/AIII-89

ÍNDICE DESARROLLADO

Capítulo 1: *Síntesis y caracterización de complejos de oro(I) con ligandos carbeno*

NHC hidrosolubles

1.1-	Resumen	3
1.2-	Introducción	5
1.2.1-	Carbenos N-Heterocíclicos (NHC)	5
1.2.2-	Perspectiva Histórica	5
1.2.3-	Nomenclatura	8
1.2.4-	Características estructurales	9
1.2.5-	Características electrónicas	10
1.2.6-	Estabilidad de los NHC	11
1.2.6.1-	Efecto electrónico	11
1.2.6.2-	Efecto estérico	12
1.2.6.3-	Efecto del heteroátomo	13
1.2.7-	Complejos NHC-Metal	13
1.2.7.1-	Tipos de complejos	13
1.2.7.2-	Descripción del enlace Metal-Carbeno	15
1.2.7.3-	Síntesis de complejos NHC-Metal	16
1.2.8-	El oro y sus características electrónicas	20
1.2.9-	Complejos NHC-Au	22
1.2.10-	Complejos NHC-Metal hidrosolubles	23
1.2.11-	XAFS, como herramienta complementaria de caracterización	26
1.3-	Objetivo del capítulo	28
1.4-	Resultados y discusión	29
1.4.1-	Síntesis y caracterización	29
1.4.2-	Solubilidad de ligandos y complejos	33
1.4.3-	Estabilidad en medio acuoso	33
1.4.3.1-	Equilibrios entre especies mono- y bis-carbeno	33
1.4.3.2-	Competencia de ligandos	35
1.4.4-	Complejos catiónicos [Au-NHC-L] ⁺	37
1.4.5-	Empleo de XAFS en la caracterización	38
1.5-	Desarrollo Experimental	43
1.5.1-	Generalidades	43

1.5.1.1- Reactivos y disolventes	44
1.5.1.2- Instrumentos y equipos	44
1.5.2- Síntesis de sales de imidazolio	46
1.5.2.1- Sales de imidazolio simétricas	46
1.5.2.2- Sales de imidazolio asimétricas	51
1.5.3- Síntesis del precursor de oro	60
1.5.4- Síntesis de Complejos Sulfonados [Au(I)-NHC-Cl] (C1-C6)	64
1.5.5- Síntesis de complejos neutros [Au(I)-NHC-Cl] (C7-C12)	65
1.5.6- Síntesis de complejos catiónicos	68
1.5.7- Biscarbenos de oro(I)	68
1.5.8- Evaluación de la competencia de ligandos	69
1.5.9- Síntesis del complejo (acetonitrilo) [1-(mesitil)-3-bencilimidazol-2-ilideno]oro(I) tiocianato (C16)	70
1.5.10- Caracterización por XAFS	71
1.6- Conclusiones del Capítulo	73
1.7- Producción	73

Capítulo 2: *Aplicación catalítica de los complejos*

2.1- Resumen	77
2.2- Introducción	79
2.2.1- Antecedentes de complejos NHC-M (M= metal de transición) en catálisis	79
2.2.2- Aplicación catalítica de complejos NHC-Au(I)	79
2.2.3- Métodos de activación	83
2.2.3.1- Efecto de la plata	83
2.2.3.2- Efectos del contraíón	86
2.2.4- Técnicas no convencionales para la activación de las especies catalíticas	87
2.2.4.1- Radiación de microondas	88
2.2.4.2- Ultrasonido	90
2.2.5- Hidratación de alquinos	91
2.2.6- Reacciones en agua como disolvente de reacción	93
2.3- Objetivos	94

2.4- Resultados y discusión	95
2.4.1- Ensayos catalíticos: anulación de arilaminas con alquinos terminales	95
2.4.2. Ensayos catalíticos: hidratación de alquinos	99
2.4.2.1- Empleo de complejos NHC-Au(I)-Cl hidrosolubles	99
2.4.2.2- Optimización de las condiciones de reacción con C1	100
2.4.2.3- Empleo de cosolvente	102
2.4.2.4- Efecto de los contraiones de las sales de plata	104
2.4.2.5- Carga del catalizador	105
2.4.2.6- Efecto estérico de los sustituyentes	106
2.4.2.7- Comparación de las cinéticas de reacción	112
2.4.2.8- Blancos de reacción	113
2.4.2.9- Reciclaje de los catalizadores	115
2.4.2.10- Alcance de la reacción	116
2.4.2.11- Comparación entre distintos cosolventes	118
2.4.3- Empleo de complejos NHC-Au(I)-Cl no hidrosolubles	120
2.4.3.1- Actividad de los complejos neutros en la hidratación de fenilacetileno	121
2.4.3.2- Reciclaje	123
2.5- Activación de los complejos mediante técnicas no convencionales	124
2.5.1- Empleo de Radiación de Microondas	124
2.5.1.1- Activación de los complejos hidrosolubles	124
2.5.1.2- Reciclaje de reacciones asistidas por Radiación de Microondas	129
2.5.1.3- Activación de los complejos no hidrosolubles	130
2.5.2- Empleo de Ultrasonido (US)	132
2.5.2.1- Activación de los complejos hidrosolubles	132
2.5.2.2- Reciclaje de reacciones asistidas por Ultrasonido	135
2.6- Estudios Teóricos por DFT	136
2.7- Desarrollo Experimental	139
2.7.1- Generalidades	139
2.7.1.1- Reactivos y disolventes	139
2.7.1.2- Instrumentos y equipos	140
2.7.2- Procedimientos generales de las pruebas de catálisis	141
2.7.2.1- Anulación de arilaminas con alquinos terminales	141
2.7.2.1.a- Aminación entre anilina y fenilacetileno	141
2.7.2.2- Hidratación de alquinos	142

2.7.2.2.a- Catálisis térmica convencional	142
2.7.2.2.b- Efecto de los contraiones de las sales de Ag. Obtención de curvas cinéticas	142
2.7.2.2.c- Cinéticas de reacción para los complejos C1-C5	143
2.7.2.2.d- Catálisis con C5 en medio ácido	143
2.7.2.2.e- Alcance de la reacción	144
2.7.3- Síntesis de otros complejos y/o especies catalíticas activadas (pre-catalizadores)	144
2.7.3.1- Síntesis de los complejos $[\text{NHC}(\text{Au})\text{MeOH}]^+\text{SbF}_6^-$	144
2.7.3.2- Síntesis de complejos $[\text{NHC}(\text{Ag})\text{Cl}]$ (C19-C21)	145
2.7.4- Reciclaje de los catalizadores	147
2.7.4.1- Reciclaje de los complejos hidrosolubles para las reacciones térmicas convencionales (mezcla agua:metanol)	147
2.7.4.2- Reciclaje de los complejos no hidrosolubles para las reacciones térmicas convencionales	148
2.7.4.2.a- Determinación del contenido de oro en la fase acuosa (ICP)	148
2.7.5- Activación de los complejos mediante técnicas no convencionales	148
2.7.5.1- Procedimiento general para la catálisis asistida por MW	148
2.7.5.2- Procedimiento general para la catálisis asistida por US	149
2.8 - Procedimientos computacionales (Estudios Teóricos por DFT)	150
2.9- Conclusiones del capítulo	151
2.10- Producción	153

Capítulo 3: *Síntesis y estabilización de nanopartículas de oro con sales de imidazolio hidrosolubles*

3.1- Resumen	157
3.2- Introducción	159
3.2.1- Características generales	159
3.2.2- Generación de Nanopartículas	161
3.2.3- Aplicaciones	164
3.2.4- NHC en la estabilización de nanopartículas metálicas	165
3.2- Objetivos	167
3.3- Resultados y Discusión	168

3.3.1- Estudio mediante Espectroscopía UV-Vis	168
3.3.2- Medición de los espectros de UV de complejos moleculares reducidos con Hz	171
3.3.3- Comparación de las Au-NPs generadas a partir de distintas fuentes de Oro	174
3.3.4- Ensayos catalíticos preliminares	176
3.4- Desarrollo Experimental	177
3.4.2- Instrumentos y equipos	177
3.4.4- Síntesis de Au-NPs a partir de los complejos moleculares (Au-NPs/Cx)	178
3.4.5- Ensayos catalíticos	178
3.5- Conclusiones	178
3.6- Producción	179

Capítulo 4: *Aplicación biológica de los complejos Au(I)-NHC*

4.1- Resumen	183
4.2- Introducción	185
4.2.1- Aplicación medicinal del oro	185
4.2.2- Breve reseña histórica	185
4.2.3- Medicamentos comerciales basados en complejos de metales de transición	187
4.2.4- Complejos M-fosfina y M-NHC (M = Ag, Au) con actividad biológica	189
4.2.5- Complejos de oro hidrosolubles con actividad biológica	194
4.2.6- Definiciones de interés	196
4.3- Objetivos	196
4.4- Resultados y Discusión	197
4.5- Desarrollo experimental	205
4.5.1- Generalidades	205
4.5.2- Ensayos de actividad antimicrobiana	205
4.6- Conclusiones del Capítulo	206
4.7- Producción	207

Capítulo 5: *Nuevos complejos de oro(I) con ligandos NHC derivados de Indazol y fosfinas. Estudio cinético de la cicloisomerización de 1,6-eninos.*

5.1- Resumen	211
5.2- Introducción	213
5.2.1- Ligandos NHC derivados de Indazol	213
5.2.2- Complejos organometálicos con ligandos NHC derivados de Indazol	215
5.2.3- Fosfinas como ligandos en catalizadores organometálicos	219
5.2.4- Complejos con fosfinas como catalizadores en síntesis orgánica	220
5.2.5- Cicloisomerización de eninos	221
5.3- Objetivos	222
5.4- Resultados y discusión	222
5.4.1- Síntesis de complejos de oro(I) con ligandos derivados de Indazol (Indy).	222
5.4.2- Síntesis de complejos de oro(I) con ligandos fosfina	225
5.4.3- Estudio cinético	226
5.5- Desarrollo experimental	232
5.5.1- Generalidades	232
5.5.1.1- Reactivos y disolventes	232
5.5.1.2.- Instrumentos y equipos	232
5.5.2- Síntesis de complejos	233
5.5.2.1- Complejos con ligandos NHC derivados de Indazol	233
5.5.2.2- Complejos con ligandos fosfina	244
5.5.2.3- Síntesis de los complejos catiónicos de oro con ligandos fosfina	247
5.5.3- Síntesis del sustrato de partida para la catálisis	248
5.5.4- Estudio cinético	250
5.5.4.1- Procedimiento general para las pruebas de catálisis	250
5.5.4.2- Optimización de las condiciones de reacción para el estudio cinético	251
5.6- Conclusiones del capítulo	253
Anexos	255
Anexo I: Caracterización de compuestos del capítulo 1	AI-1/AI-107
Anexo II: Caracterización de compuestos del capítulo 2	AII-1/AII-13
Anexo III: Caracterización de compuestos del capítulo 5	AIII-1/AIII-89

Abreviaturas:

Am = Amílico

Ar = Aromático

Bz = Bencilo

CG-EM = Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas.

Cy = Ciclohexil

COD = ciclooctadieno

Dbz = Dibenzilideneacetona

DCM = diclorometano

DMF= N,N'-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

Imz = Imidazol

HRMS = Espectrometría de Masas de Alta Resolución

MeOH = metanol

Ph = Fenilo

Py = Piridina

T. A. = Temperatura ambiente

THF = Tetrahidrofurano

THT = Tetrahidrotiofeno

TLC = Cromatografía en capa fina (Thin Layer Chromatography)

Tol = Tolueno

Capítulo 1

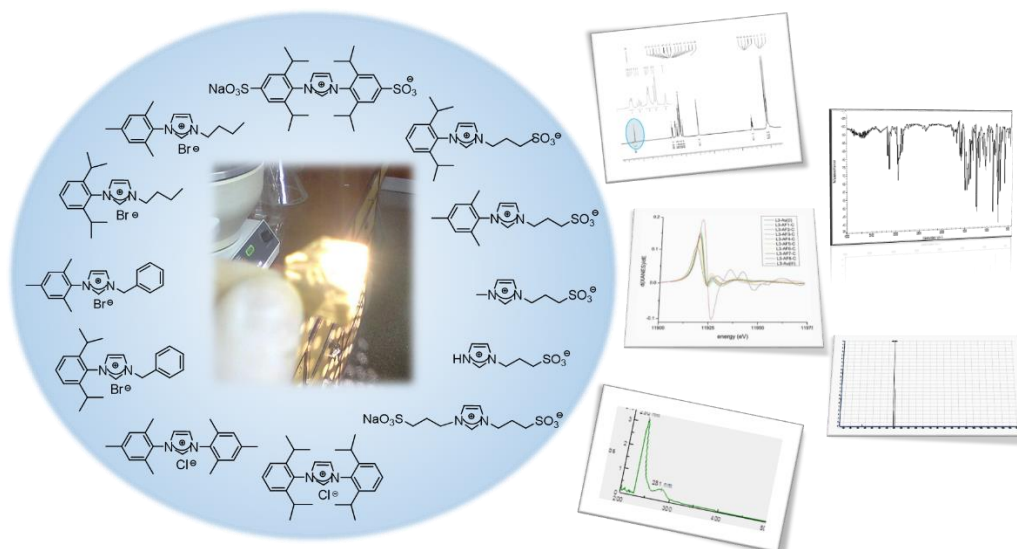
Síntesis y caracterización de complejos de Oro(I) con ligandos

carbeno λ -Heterocíclico

Síntesis y caracterización de complejos de Oro(I) con ligandos carbeno N-Heterocíclico

1.1- Resumen del capítulo

En este primer capítulo se aborda la síntesis de sales de imidazolio, constituídas por un núcleo heterocíclico que posee sustituyentes alquílicos y/o arílicos unidos a los nitrógenos, con y sin grupos sulfónico, simétricos y asimétricos. Las mismas se utilizaron como ligandos del tipo Carbeno N-Heterocíclico (NHC) para formar complejos de oro(I). La elección de los sustituyentes se realizó con el objeto de evaluar su influencia en la solubilidad y estabilidad de los complejos. Aquellos que contienen grupos sulfonato resultaron ser altamente solubles en medio acuoso, mientras que los que no los poseen, requieren del agregado de un sal de plata para formar una especie catiónica permitiendo, de esta manera, su disolución en dicho medio. Los compuestos sintetizados fueron caracterizados por técnicas convencionales, como Resonancia Magnética Nuclear, Espectroscopía IR, UV-Visible, Espectrometría de Masas y, en el caso de los complejos, se empleó la Espectroscopía de Absorción de Rayos X de Estructura Fina (XAFS) como complemento en su caracterización.



1.2- Introducción

1.2.1- Carbenos *N*-Heterocíclicos (NHC)

Los carbenos son especies neutras divalentes en los que el átomo de carbono posee solo seis electrones en su capa de valencia, haciéndolos muy reactivos, por lo que se los considera como valiosos intermediarios sintéticos. Durante mucho tiempo fueron supuestos como especies transitorias, hasta que finalmente consiguieron aislarse y caracterizarse como compuestos estables.¹

Si bien existen especies del tipo carbeno de cadena abierta, o “acíclica” (Figura 1.1, a), los de mayor interés se basan en anillos que contienen al menos un átomo diferente al carbono, razón por la cual se los denomina “heterociclos”, precedidos por el elemento que actúa como heteroátomo. De allí proviene la denominación “*N*-heterocíclico” para los compuestos del tipo carbeno derivados de imidazoles, triazoles, pirimidinas, etc. Además, pueden presentar gran variedad de geometrías y estados de espín. Así, dependiendo del tipo de hibridación, se pueden encontrar especies angulares (sp^2) (Figura 1.1, a y b) o lineales (hibridación sp) (Figura 1.1, c).¹

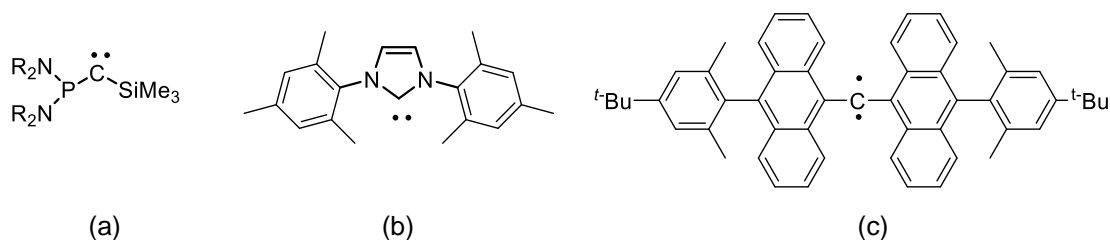


Figura 1.1- Carbenos: a) acíclico angular; b) *N*-heterocíclico angular; c) acíclico lineal.

1.2.2- Perspectiva Histórica

En 1954, Doering informó la primera evidencia estructural de la formación de diclorocarbeno, a partir de cloroformo.² Desde entonces, los carbenos han sido reconocidos como un tipo único de intermediarios con características distintas de los radicales, que ya

¹ Castarlenas, R. *Carbenos y Metales de Transición: el Tándem ideal para el Diseño de Catalizadores Eficaces*. Rev. Real Academia de Ciencias, Zaragoza, **2011**, 66, 7-29. ISSN: 0370-3207

² Doering, W. v. E.; Hoffmann, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162-6165.

eran conocidos en esa época en la química orgánica, y a partir de ese momento, la investigación en los carbenos se expandió rápidamente, aunque durante largo tiempo se pensó que eran muy reactivos como para ser aislados.

En 1964, Fischer reportó el primer complejo de metales de transición que posea un ligando carbeno,³ el cual fue denominado carbeno “tipo Fischer”, y se caracterizaba por tener un carbono carbénico electrofílico (Figura 1.2, a). Diez años después, Schrock aisló un complejo de Tantalio con un tipo diferente de carbono carbénico,⁴ en el cual la polarización del enlace metal-carbono era inversa, siendo este carbono nucleofílico. A este tipo de carbeno se lo llamó “tipo Schrock” (Figura 1.2, b).

Entre estas dos grandes investigaciones, Wanzlick⁵ y Öfele⁶ reportaron, independientemente, una nueva clase de carbenos heterocíclicos derivados de sales de imidazolio y pirazolio. Los primeros complejos metal de transición-NHC fueron el diperclorato de bis(1,3-difenilimidazolin-2-ilideno)mercurio(II) (Figura 1.2, c) y el pentacarbonil(1,3-dimetilimidazolin-2-ilideno)cromo(0) (Figura 1.2, d), respectivamente, pero tampoco lograron aislar ningún carbeno libre.⁷ En 1988, Bertrand y colaboradores pudieron aislar el primer carbeno estable; sin embargo, el (fosfino)(silil)carbeno (Figura 1.2, e) no mostró ninguna habilidad como ligando para metales de transición.⁸

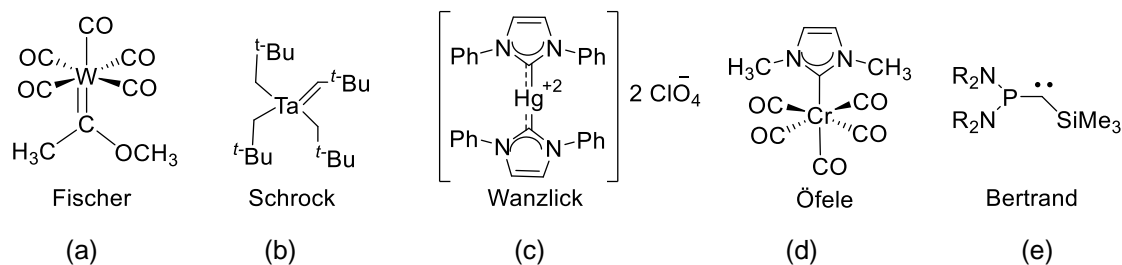


Figura 1.2- Primeros carbenos reportados.

³ Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, 3 (8), 580-581.

⁴ Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6796-6797.

⁵ Wanzlick, H. W.; Schönherr, H.-J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7 (2), 141-142.

⁶ (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.

⁷ Herrmann, W. A.; Kocher, C.; Gookn, L. J. Artus, G. R. *J. Chem. Eur. J.* **1996**, 2 (12), 1627-1636.

⁸ Igau, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110 (19), 6463-6466.

Recién en el año 1991, Arduengo y colaboradores⁹ consiguieron aislar el primer carbeno libre, el 1,3-bis(adamantil)imidazol-2-ilideno (**lad**), sintetizado a partir de la desprotonación del correspondiente cloruro de imidazolio (Figura 1.3). Este hecho abrió el camino a numerosos complejos de metales de transición con este tipo de ligandos,¹⁰ y a partir de entonces, ha habido un interés creciente en ellos y en explorar más exhaustivamente las propiedades y la reactividad de los compuestos donde estén presentes.

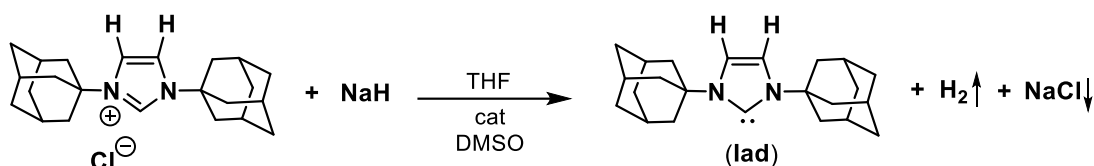


Figura 1.3- Síntesis del primer carbeno *N*-heterocíclico aislado.

Hasta 1995 se suponía que el doble enlace C-C en los anillos de imidazol-2-ilidenos (Figura 1.4, a) eran una característica estructural necesaria para la estabilidad de los NHC libres.¹¹ Sin embargo, Arduengo aisló el primer NHC con un anillo imidazolidin-2-ilideno, saturado, cambiando este paradigma.¹² La saturación del doble enlace entre los carbonos C4 y C5 del anillo de imidazol (Figura 1.4, b) no cambia significativamente la estructura del NHC resultante, observándose sutiles cambios estructurales, como por ejemplo un aumento en el ángulo entre N-C-N y un ligero alargamiento del enlace C-N. Los átomos de H en las posiciones 4 y 5 del anillo imidazolin-2-ilideno saturado es una característica estructural clave para la introducción de asimetría en los anillos NHC, lo cual posibilita la utilización de NHC quirales en síntesis asimétrica.



Figura 1.4- Anillos de: (a) imidazol-2-ilideno; (b) imidazolin-2-ilideno.

⁹ Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.

¹⁰ Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874-883.

¹¹ Jacobsen, H.; Correa, A.; Poater, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 687-703.

¹² Arduengo III, A. J.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (44), 11027-11028.

1.2.3- Nomenclatura

Con respecto a la denominación de los carbenos, se hará hincapié solamente en los del tipo *N*-heterocíclico derivados de imidazol, debido a que son las estructuras con las que se trabajó en la presente tesis.

Si se considera la estructura del imidazol (Figura 1.5, I), al protonarlo en la posición N3 se obtiene un *ion 1,3-dihidroimidazolio* (II), el cual, mediante una desprotonación en la posición C2, genera una estructura 1,3-dihidrosustituída (III), denominada *2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilideno*; en todos los casos, el número de electrones π es igual a 6 (I-III). La estructura III también puede ser obtenida a partir del *2,3-dihidro-1H-imidazol* (IV).

El término *-ilideno* se refiere a aquellos compuestos en los cuales dos sustituyentes hidrógeno son reemplazados por un par de electrones. Los compuestos del tipo III, pueden denominarse de manera inequívoca como 1,3-di-R-imidazolin-2-ilideno (siendo R un H o un sustituyente), o 1,3-di-R-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilideno, debido al patrón de sustitución de los carbenos derivados de imidazol con sustituyentes orgánicos en posiciones 1 y 3, y el centro carbénico en el átomo C2. Por otra parte, los ilidenos *N*-heterocíclicos con un enlace C-C saturado (V) son llamados 1,3-di-R-2,3,4,5-tetrahidro-1H-imidazol-2-ilidenos ó 1,3-di-R-imidazolidin-2-ilidenos.¹³

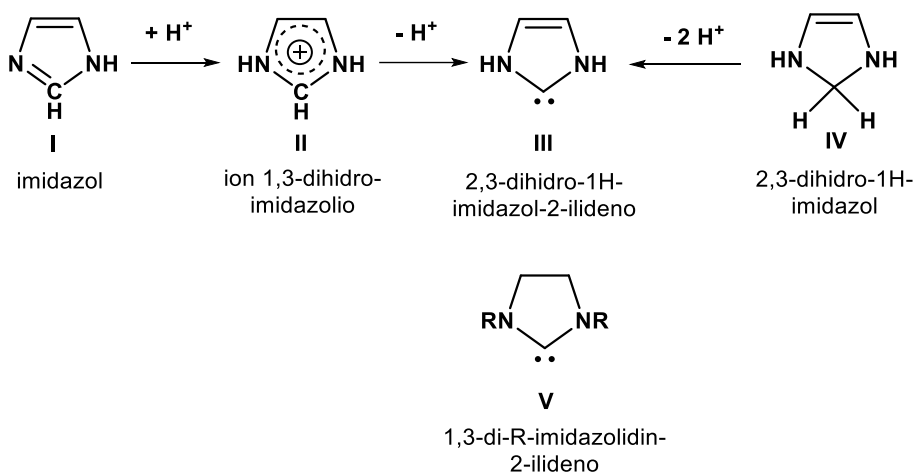


Figura 1.5- Estructuras de derivados *N*-heterocíclicos de cinco miembros.

¹³ Herrmann, W. A.; Kocher, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2162-2187.

1.2.4- Características estructurales

A pesar de que existen varias familias de carbenos estables, como los diaminocarbenos acíclicos¹⁴ y los heteroaminocarbenos,¹⁵ los carbenos *N*-Heterocíclicos son los que presentan mayor número de aplicaciones reportadas hasta el momento. Estos diaminocarbenos cíclicos de cinco miembros son, en general, más robustos que los acíclicos, siendo estos últimos ligandos más pobres que los NHC para formar complejos con metales de transición.

Además, existen carbenos “anormales”, donde los carbonos carbénicos se encuentran en las posiciones C4 ó C5,¹⁶ o bien, carbenos “remotos” en los cuales no hay heteroátomos en la posición α al carbono carbénico.^{16c,17} Figura 1.6

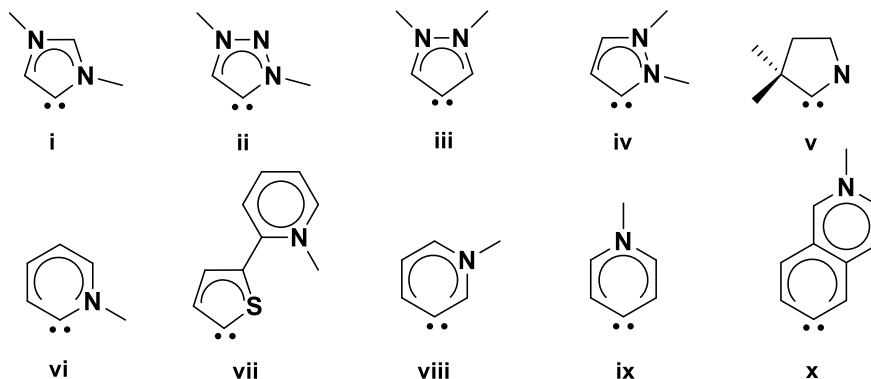


Figura 1.6- Carbenos *N*-heterocíclicos anormales(i-iii), normales (iv-vii) y remotos (viii-x).

¹⁴ (a) Seo, H.; Roberts, B. P.; Abboud, K. A.; Merz, K. M., Jr.; Hong, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4860-4863. (b) Melaimi, M.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8810-8849 (c) Rosen, E. L.; Sanderson, M. D.; Saravanakumar, S.; Bielawski, C. W. *Organometallics* **2007**, *26*, 5774-5777. (d) Canac, Y.; Soleilhavoup, M.; Conejero, S.; Bertrand, G. *J. of Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3857-3865. (e) Herrmann, W. A.; Öfele, K.; v. Preysing, D.; Herdtweck, E. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 235-248. (f) Igau, A.; Baceiredo, A.; Trinquier, G.; Bertrand, G. *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 617-618;

¹⁵ (a) Alder, R. W.; Butts, C. P.; Orpen, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11526-11527. (b) Arduengo, A. J.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J. *Liebigs Ann. Recueil* **1997**, 365-374. (c) Bertrand, G.; Reed, R. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *137*, 323-355.

¹⁶ (a) Waters, J. B.; Goicoechea, J. M. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293-294*, 80-94. (b) Ghadwal, R. S.; Reichmann, S. O.; Herbst-Irmer, R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1-6. (c) Albrecht, M. *Adv. Organomet. Chem.* **2014**, *62*, 111-158. (d) Arnold, P. L.; Pearson, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 596-609.

¹⁷ Schuster, O.; Yang, L.; Raubenheimer, H. G.; Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (8), 3445-3478.

1.2.5- Características electrónicas

Los carbenos tienen un carbono dicoordinado en estado de oxidación cero con dos electrones no coordinantes. En función de esto, pueden establecerse dos configuraciones electrónicas. En la configuración de capa abierta (Figura 1.7, a), el carbeno posee un electrón en cada orbital con espines paralelos (denominado *estado triplete*), donde el átomo de carbono presenta hibridación sp^2 , y contiene dos electrones desapareados, uno en el orbital híbrido sp^2 y otro en el orbital p. En la otra configuración, de capa cerrada (Figura 1.7, b), los dos electrones se encuentran en el nivel de energía más bajo, sp^2 (*estado singulete*), dejando un orbital vacío p_π .¹⁸ La diferencia energética entre estas dos configuraciones define el estado de espín del carbeno y está condicionada por las características estereoelectrónicas de los sustituyentes. En ambos casos, el C2 (N-C-N) es sp^2 , o sea que posee una geometría plana trigonal.

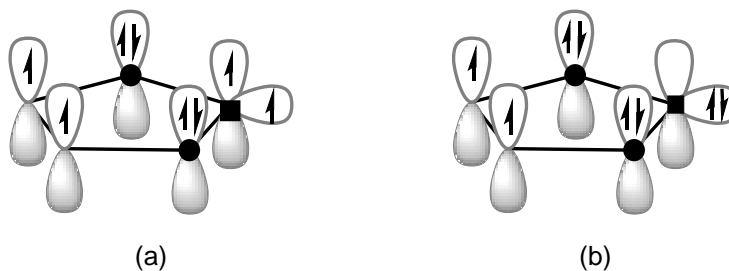


Figura 1.7- Estados triplete (a) y singulete (b) del carbeno. ●= N; ■= C

En la mayor parte de la literatura, los NHC son dibujados con una línea curva entre los enlaces N-C-N (puede haber variaciones según la sustitución de la estructura), indicando la deslocalización del par libre en los orbitales p (Figura 1.8).¹⁹

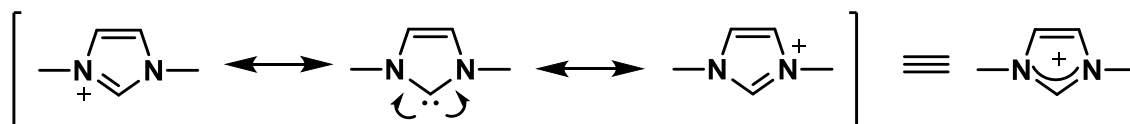


Figura 1.8- Deslocalización electrónica en un carbeno derivado de imidazol.

¹⁸ Sevinçek, R.; Karabiyik, H.; Karabiyik, H. *J. Mol. Model.* **2013**, *19*, 12, 5327-5341.

¹⁹ Nelson, D.J.; Nolan, S.P. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6723-6753.

1.2.6- Estabilidad de los NHC

La estabilidad de los NHC puede ser descrita en términos de la diferencia de energías entre el estado singulete fundamental y el estado triplete excitado (Figura 1.9). Cuando la diferencia es pequeña, hay una fuerte tendencia del NHC a dimerizar formando tetraaminoetilenos, mientras que un NHC estable tiene una diferencia de energía entre los niveles singulete-triplete de alrededor de 65 kcal.mol^{-1} .²⁰

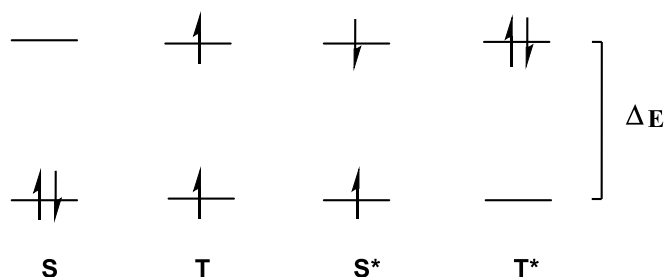


Figura 1.9- Distribución de electrones en los estados singulete y triplete.

1.2.6.1- Efecto Electrónico

Desde el punto de vista electrónico, los NHC pueden estabilizarse mediante efectos inductivos y mesoméricos:^{21,22}

- El efecto *inductivo* σ -electroatractor de los nitrógenos estabiliza el orbital σ no enlazante, incrementando su carácter s (Figura 1.10, a). La diferencia de energía σ - π aumenta y por lo tanto se favorece el estado singulete.
- El efecto *mesomérico*, mediante la donación π en el orbital p libre del carbeno por parte de los pares de electrones libres de los nitrógenos (Figura 1.10, b).

²⁰ Kühn, O. *Functionalised N-Heterocyclic Carbene Complexes*, Cap. 1: *The Nature of N-Heterocyclic Carbenes*. John Wiley & Sons, Ltd., **2010**.

²¹ Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.

²² (a) Heinemann, C.; Müller, T; Apeloig, Y; Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2023-2038; (b) Boehme, C.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2039-2046.



Figura 1.10- Estabilización de los NHC: (a) efecto inductivo; (b) mesomérico.

1.2.6.2- Efecto Estérico

Los sustituyentes voluminosos en los átomos de nitrógeno protegen a los NHC libres de la dimerización. Si los efectos electrónicos son insignificantes, los estéricos pueden determinar la multiplicidad de spin del estado fundamental.^{11,21}

Los ligandos NHC, ejercen una importante influencia estérica, la cual es muy importante para controlar la selectividad en las transformaciones químicas donde se los emplea.²³ Este efecto estérico es muy diferente al que presentan las fosfinas, en las cuales los sustituyentes adquieren un posicionamiento en forma cónica, mientras que en los NHC, se disponen en forma de paraguas, protegiendo más las posiciones axiales del complejo y, por consiguiente, ejercen mayor influencia sobre la especie catalítica (Figura 1.11).¹

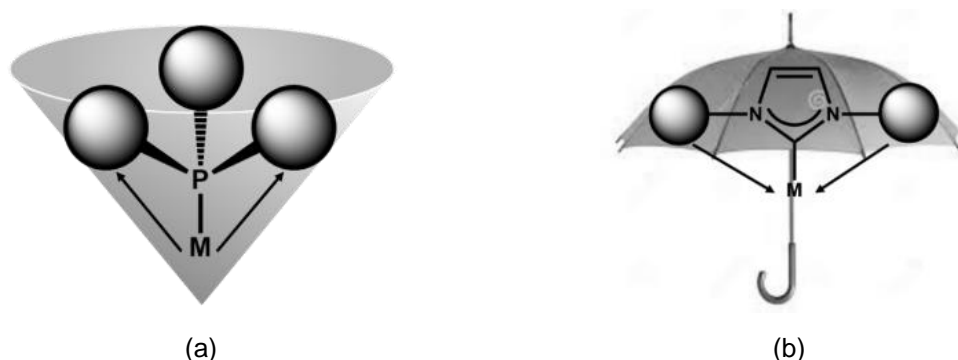


Figura 1.11- Disposición estérica de los sustituyentes en: (a) ligandos fosfina; (b) NHC.

²³ (a) Liu, P.; Montgomery, J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6956-6959. (b) Glorius, F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1523-1533 (c) Fürstner, A.; Alcarazo, M.; Krause, H.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12676-12677. (d) Yamashita, M.; Goto, K.; Kawashima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7294-7295 (e) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322-4326.

1.2.6.3- Efecto del heteroátomo

La estabilización electrónica proporcionada por los átomos de nitrógeno es un factor de gran importancia. Los NHC como el **lad** de Arduengo (Figura 1.3) presentan una configuración electrónica del estado fundamental singulete con el orbital molecular más alto (HOMO) ocupado y el más bajo (LUMO) desocupado, descritos como un par de electrones libres en un orbital híbrido sp^2 y un orbital p desocupado en el carbono C2, respectivamente. Los átomos de nitrógeno adyacentes σ -electroaceptores y π -electrodonores, estabilizan esta estructura inductivamente mediante la reducción de la energía del orbital s ocupado, y mesoméricamente mediante la donación de densidad de electrones en el orbital p vacío. En contraste con la electrofilia típica de la mayoría de los carbenos transitorios, el par solitario situado en el plano del anillo heterocíclico de los NHC hace que estos compuestos sean nucleófilos. La consecuencia principal de esta característica es la propensión de los NHC a actuar como σ -donores y que se unan a una amplia gama de especies metálicas y no metálicas.²⁴

1.2.7- Complejos NHC-Metal

1.2.7.1- Tipos de Complejos

Las uniones entre complejos de NHC y metales están constituidas por un enlace σ donador del ligando al metal y un enlace π , que se establece por retrodonación, desde un orbital d ocupado del metal hacia el LUMO del ligando carbeno.²⁵ En función de la capacidad del metal para aceptar los electrones σ procedentes del ligando y, a la vez, la capacidad de retrodonación π del metal al orbital p vacío del carbono carbenoide, se puede establecer una clasificación para los complejos metal-carbeno en 4 categorías (Figura 1.12):

1. *Buen aceptor σ y buen retrodonador π* : Son compuestos con deficiencia electrónica, y donde el carbeno se encuentra asociado con metales de transición de los grupos del 1 al 5, con altos estados de oxidación. A este grupo pertenecen los denominados

²⁴ Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *485*, 485-496.

²⁵ Diaz Velazquez, H; Verpoort, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7032-7060.

carbenos de tipo Schrock, que se caracterizan por tener un enlace C=M fuerte y en el que el carbono carbenoide resulta ser nucleófilo.²⁶

2. *Pobre aceptor σ y buen retrodonador π* : En el segundo tipo se encuentran los catalizadores de Grubbs,²⁷ empleados en reacciones de metátesis de olefinas, que también tienen carácter nucleófilo aunque presentan un enlace C=M más débil.
3. *Buen aceptor σ y pobre retrodonador π* . En este grupo se encuentran los carbenos electrófilos. Se caracterizan por formar un enlace metal-carbono constituido por la interacción donador-aceptor entre el metal y el carbeno, que se da por la donación y retrodonación de electrones. La densidad electrónica del enlace M-NHC se encuentra generalmente localizada hacia el metal, y el enlace metal-carbono tiene un carácter parcial de doble enlace, que disminuye con la presencia de grupos que estabilizan el carbeno.²⁸ Los complejos metal-carbeno de tipo Fischer son ejemplos típicos de carbenos pertenecientes a este grupo.
4. *Pobre aceptor σ y pobre retrodonador π* : A este grupo pertenecen los complejos metal-carbeno que presentan una interacción muy débil entre el metal y el carbeno, dando lugar a especies altamente reactivas con un comportamiento similar a los carbenos libres.

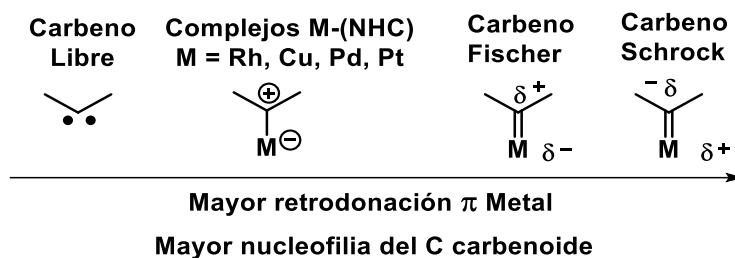


Figura 1.12- Distintos tipos de carbenos en función de sus propiedades aceptoras y/o donoras.

²⁶ Crabtree, R.H. *The Organometallic Chemistry of the Transitions Metal*, Cap. 11. 2a Ed. John Wiley and Sons. New York, **1994**.

²⁷ Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.

²⁸ Taylor, T.E.; Hall, M.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1576-1584.

1.2.7.2- Descripción del enlace Metal-Carbeno

Si el orbital d_{π} está más bajo en energía que el orbital p_{π} , el enlace Metal-Carbono está polarizado de forma tal que la densidad de carga negativa (δ^-) está sobre el metal y la densidad de carga positiva (δ^+) en el carbeno, conformando un carbeno tipo Fischer, el cual tiene carácter electrófilo. Si el orbital d_{π} está más alto en energía que el orbital p_{π} , el enlace Metal-Carbeno está polarizado con δ^+ en el metal y δ^- en el carbeno, siendo un complejo de carbeno tipo Schrock, el cual presenta naturaleza nucleófila. El resto de los carbonos presenta características intermedias entre esos dos estereotipos bien definidos. Figura 1.13

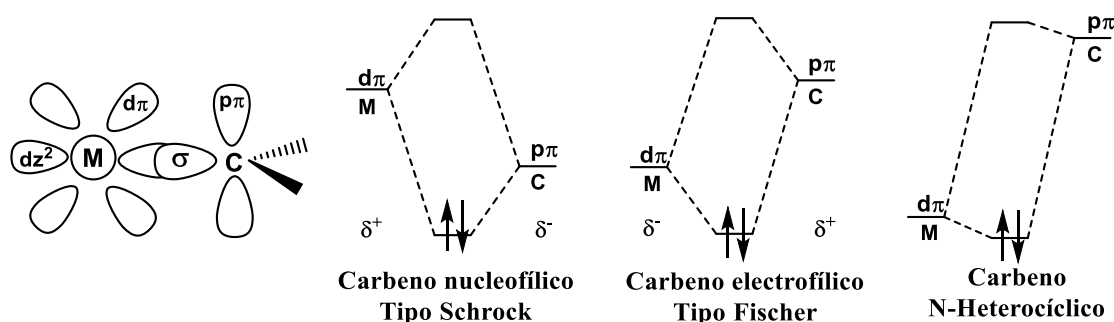


Figura 1.13- Diagrama molecular parcial para carbonos tipo Schrock, Fischer y NHC.

La fuerte habilidad electro-donora de los ligandos NHC combinada con su capacidad de coordinación los ha hecho muy atractivos en una variedad de procesos catalizados por metales.²⁹ Los fuertes enlaces metal-ligando (M-L) típicos de ligandos NHC proveen especies catalíticas más estables que las fosfinas, resultando en mayores tiempos de vida del catalizador.

En el caso de los C2 unidos a imidazolilidenos, estudios experimentales y teóricos concuerdan con una relativamente pequeña contribución π a la unión M-C (siendo M un centro metálico rico en electrones) y, por consiguiente, la interacción M-C suele estar representada por un enlace simple. Figura 1.14



Figura 1.14- Representación del enlace Metal-C_{carbano}.

²⁹ S. Gonell, M. Poyatos, J. Mata, y E. Peris. *Organometallics* **2011**, *30*, 5985-5990.

Cavallo y colaboradores discriminaron tres contribuciones orbitales al enlace M-(NHC), teniendo en cuenta no solo la habilidad donora σ de los NHC, sino también la retrodonación $d \rightarrow \pi^*$ del metal al π^* del NHC, y la donación $\pi \rightarrow d$ del NHC al π del Metal.¹¹

Figura 1.15

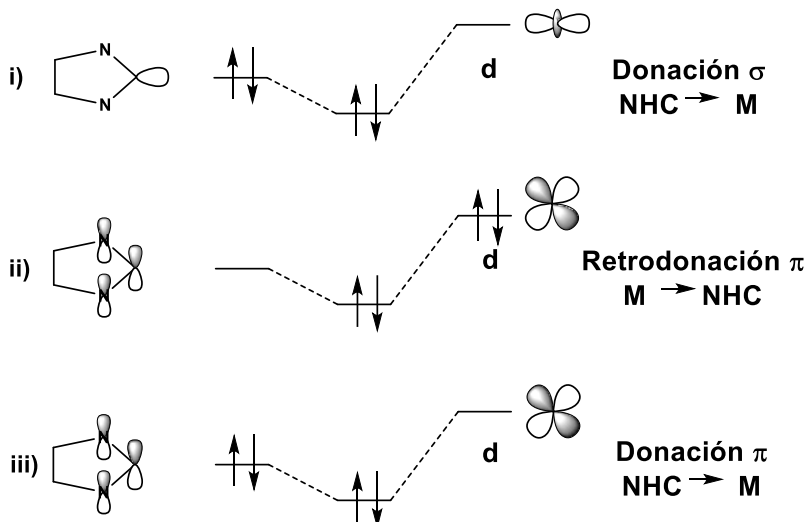


Figura 1.15- Representación de las contribuciones electrónicas al enlace Metal-C_{carbono}.

1.2.7.3- Síntesis de complejos NHC-Metal

Los carbonos NHC reaccionan con una amplia gama de precursores organometálicos por adición directa o mediante la sustitución de ligandos donores de dos electrones. Entre los más comunes podemos mencionar a los nitrilos, fosfinas, tetrahidrofurano, carbonilo (CO), tetrahidrotiofeno (THT), piridinas y sulfuro de dimetilo (DMS). A continuación, se detallan las metodologías más empleadas para la síntesis de complejos NHC-metal.^{20,30}

³⁰ Bibliografía adicional sobre métodos de síntesis: (a) Viciano, M.; Mas-Marzá, E.; Poyatos, M.; Sanáu, M.; Crabtree, R. H.; Peris, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 444-447. (b) Arduengo, A. J.; Tamm, M.; McLain, S. J.; Calabrese, J. C.; Davidson, F.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (17), 7927-7928. (c) Lin, I. J. B.; Vasam, C. S.; *Comments Inorg. Chem.* **2004**, *25*, 75-129. (d) Lappert, M.; Pye, P.; McLaughlin, G. *Dalton Trans.* **1977**, *13*, 1272-1282. (e) Cetinkaya, B.; Dixneuf, P.; Lappert, M. F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 1827-1833. (f) Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T. L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (9), 2546-2558. (g) Csihony, S.; Culkin, D. A.; Sentman, A. C.; Dove, A. P.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (25), 9079-9084.

(i) Reacción de un complejo de metal de transición con un carbeno libre (preformado o generado *in situ*):

Se pueden generar carbenos libres mediante la desprotonación de una sal de azolio con una base fuerte, y posterior reacción con un complejo de un metal de transición adecuado para producir el correspondiente complejo NHC-metal de transición (Figura 1.16). En general este carbeno no es aislado, sino que se prepara *in situ* previo a la adición del complejo metálico. En esta metodología se debe tener en cuenta la tolerancia de los grupos funcionales presentes frente a las bases fuertes.

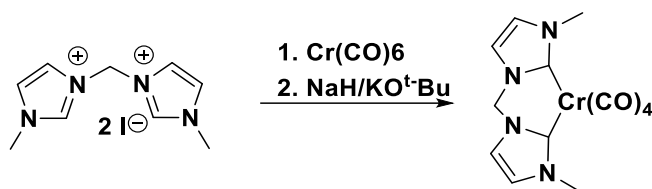


Figura 1.16- Síntesis de un complejo de Cr por reacción con *tert*-butóxido de potasio.

(ii) Reacción de una sal de imidazolio con un complejo de metal de transición que posee un anión o entidad básica:

La desprotonación de una sal de azolio para formar un carbeno requiere una base, la cual puede ser incorporada como el anión del compuesto que aporte el metal de transición. La sal de azolio es desprotonada *in situ* y el carbeno formado se coordina al metal, generando el complejo NHC-metal de transición. Este método es más eficiente si el anión coordinante, como bromuro o ioduro, es incorporado con la sal de azolio (Figura 1.17). Esta metodología ha sido exitosa empleando acetatos,³¹ acetilacetatos,³² alcóxidos,³³ y $[\text{Pd}_2(\text{Dba})_3]$.³⁴ Una variante es la preparación *in situ* de alcóxidos de metales de transición a partir de los correspondientes halogenuros y la posterior reacción con la sal de azolio para formar el complejo NHC-metal de transición, lo cual funciona particularmente bien con

³¹ (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.

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

³⁴ Nolan, S. P. (Ed.), *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley - VCH, Weinheim, **2006**.

Rodio, Iridio y Rutenio.³⁵ Este método presenta la desventaja de que hay sales de azolio que no contienen un anión coordinante, por lo que en este caso el anión debería ser incorporado mediante la adición de sales como ioduro de litio.

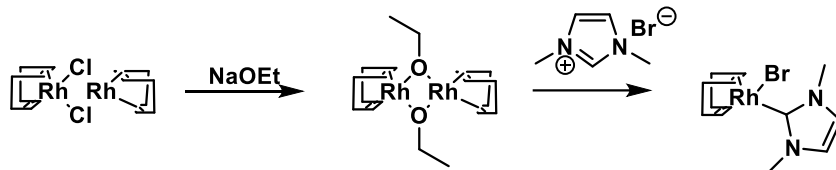


Figura 1.17- Síntesis de un complejo NHC-Rh por desprotonación con un contraion básico.

(iii) Empleo de un agente de transferencia de carbeno:

Una metodología ampliamente empleada es la reacción con óxido de plata(I), Ag_2O ,³⁶ donde el óxido actúa como base frente a sales de azolio para formar un complejo carbeno-plata. El átomo de plata se coordina débilmente y puede ser reemplazado con facilidad por otro metal de elección (Figura 1.18), por lo cual se lo conoce como *agente de transferencia de carbeno*.³⁷ Esta metodología tiene como ventaja que el carbeno de plata puede ser sintetizado generalmente sin emplear disolventes secos y con exposición al aire, y es compatible con la mayoría de los grupos funcionales. Otros agentes de transferencia de carbeno consisten en compuestos de litio,³⁸ potasio,³⁹ molibdeno⁴⁰ o cromo.⁴¹

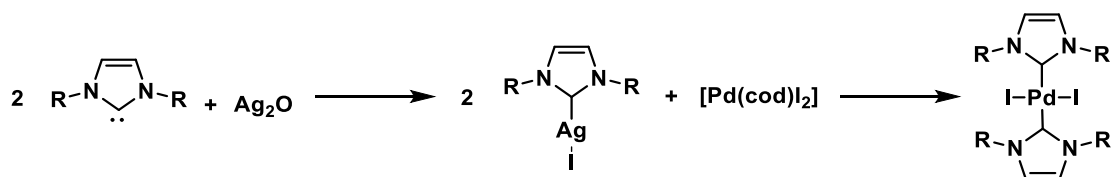


Figura 1.18- Síntesis de un complejo NHC-Pd via transmetalación con complejos NHC-Ag.

³⁵ Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 772-780. (b) Herrmann, W. A.; Köcher, C.; Goosen, L. J.; Artus, G. R. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1627-1636. (c) Herrmann, W. A.; Goosen, L. J.; Artus, G. R. J.; Köcher, C. *Organometallics* **1997**, *16*, 2472-2477.

³⁶ (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.

³⁷ Liu, S. - T.; Reddy, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 315-322.

³⁸ Liddle, S. T.; Arnold, P. L. *Organometallics* **2005**, *24*, 2597-2605.

³⁹ Arnold, P. L.; Mungur, S. A.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5981-5984.

⁴⁰ Mok, Y. C.; Tan, S. G.; Chan, G. C. *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *176*, 43-48.

⁴¹ Fananas-Mastral, M.; Aznar, F. *Organometallics* **2009**, *28*, 666-668.

(iv) Reacción de una sal de imidazolio con una sal de un metal de transición en presencia de una base suave.

En este caso, se desprotona la sal de azolio y se establece un equilibrio entre la sal y su forma desprotonada, el carbeno. Aunque el equilibrio está favorecido hacia la sal de imidazolio, la reacción está desplazada hacia el carbeno debido a la fuerte coordinación del NHC al metal de transición (Figura 1.19). Ejemplos de bases débiles empleadas en este contexto incluyen Na_2CO_3 ,⁴² K_2CO_3 ,⁴³ Cs_2CO_3 ,⁴⁴ NEt_3 ,⁴⁵ y NaOAc .⁴⁶

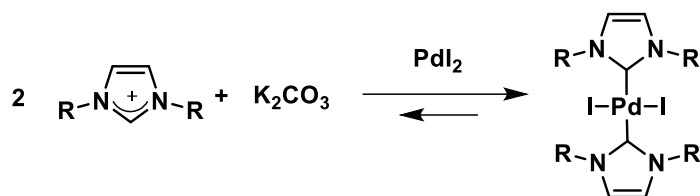


Figura 1.19- Empleo de una base débil para la generación de un complejo de Pd.

(v) Otros métodos

En bibliografía pueden encontrarse otros métodos menos usuales para la generación de complejos NHC-metal de transición, algunos de los cuales se originaron en los tiempos en los que no se conseguía aislar carbenos libres estables.⁴⁷

⁴² Legault, C. Y.; Kendall, C.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* **2005**, 3826-3828.

⁴³ (a) Winkelmann, O.; Näther, C.; Lüning, U. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 923-932. (b) Liao, C.-Y.; Chan, K.-T.; Tu, C.-Y.; Chang, Y.-W.; Hu, C.-H.; Lee, H. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 405-417. (c) Liao, C.-Y.; Chan, K.-T.; Zeng, J.-Y.; Hu, C.-H.; Tu, C.-Y.; Lee, H. M. *Organometallics* **2007**, 26, 1692-1702. (d) Liao, C.-Y.; Chan, K.-T.; Chang, Y.-C.; Chen, C.-Y.; Tu, C.-Y.; Hu, C.-H.; Lee, H. M. *Organometallics* **2007**, 26, 5826-5833.

⁴⁴ Wang, A.-E.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 259-266.

⁴⁵ (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.

⁴⁶ (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.

⁴⁷ (a) Hahn, F. E.; Langenhahn, V.; Lügger, T.; Pape, T.; Le Van, D. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3825-3829. (b) Hahn, F. E.; Langenhahn, V.; Pape, T. *Chem. Commun.* **2005**, 5390-5392. (c) Hahn, F. E.; García Plumed, C.; Münder, M.; Lügger, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6285-6293. (d) Weskamp, T.; Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 12-22. (e) Arnold, P. L.; Cloke, G. N.; Geldbach, T.; Hitchcock, P. B. *Organometallics* **1999**, 18, 3228-3233. (f) Rieger, D.; Lotz, S. D.; Kembach, U.; Schröder, S.; André, C.; Fehlhammer, W. M. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 222, 275-290. (g) Weinberger, B.; Degel, F.; Fehlhammer, W. P. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 51-65. (h) Fehlhammer, W. P.; Bartel, K.; Vökl, A.; Achatz, D. *Z. Naturforsch.* **1982**, 37b,

1.2.8- El oro y sus características electrónicas

El oro es un metal único, tanto en sus propiedades físicas y químicas. Es el elemento de número atómico 79 y configuración electrónica $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$, que se dispone en el grupo 11 y periodo 6 de la tabla periódica (Figura 1.20).

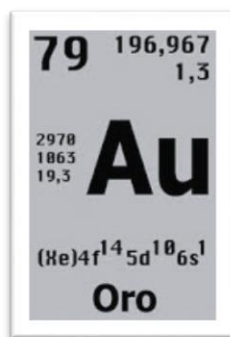


Figura 1.20- El oro en la tabla periódica.

Su particular reactividad, en comparación con otros elementos del mismo grupo, se debe a los llamados *efectos relativistas*. A raíz del aumento de la masa del núcleo, los orbitales *s* y en menor medida los orbitales *p* se encuentran contraídos, lo que se corresponde con un LUMO relativamente bajo, mientras que los orbitales *d* y *f* se hayan expandidos. Como resultado, el par de electrones $6s^2$ se contrae y se estabiliza.^{48, 49}

Pyykkö y colaboradores realizaron cálculos sobre la contracción relativa de los orbitales $6s$ del oro elemental en comparación con los otros metales situados alrededor del mismo en la tabla periódica, notando que este efecto es, claramente, mucho más marcado para este elemento que para los restantes (Figura 1.21).⁵⁰

Una consecuencia de la contracción del orbital $6s$ del oro es el alargamiento del enlace Au-ligando en complejos o compuestos de este metal. Al compararse las fuerzas de

1044-1053. (i) Lappert, M. F. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 358, 185-214. (j) Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F.; Pye, P. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1978**, 826-836. (k) Lappert, M. F.; Pye, P. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 2172-2180. (l) Lappert, M. F. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 100, 139-159. (m) Fraser, P.J.; Roper, W. R.; Stone, F. G. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 102-105.

⁴⁸ (a) Meyer, R.; Lemire, C.; Shaikhutdinov, S. K.; Freund, H.-J. *Gold Bull.* **2004**, 37, 72-124. (b) Schwerdtfeger, P. *Heteroat. Chem.* 2002, 13 (6), 578-584.

⁴⁹ Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, 446, 395-403.

⁵⁰ Pyykkö, P.; Desclaux, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 276-281.

unión para los hidruros Au-H y Ag-H, se observa que el oro tiene una fuerte acidez de Lewis y forma enlaces de tipo covalente con los ligandos mientras comparte un poco de una carga positiva con ellos. Por lo tanto, se puede decir que actúa en general como un ácido de Lewis suave, lo que permite una activación selectiva de electrófilos "blandos" tales como los sistemas π , lo cual está en concordancia con la reactividad observada para los compuestos de oro en reacciones donde éstos intervienen como catalizadores.

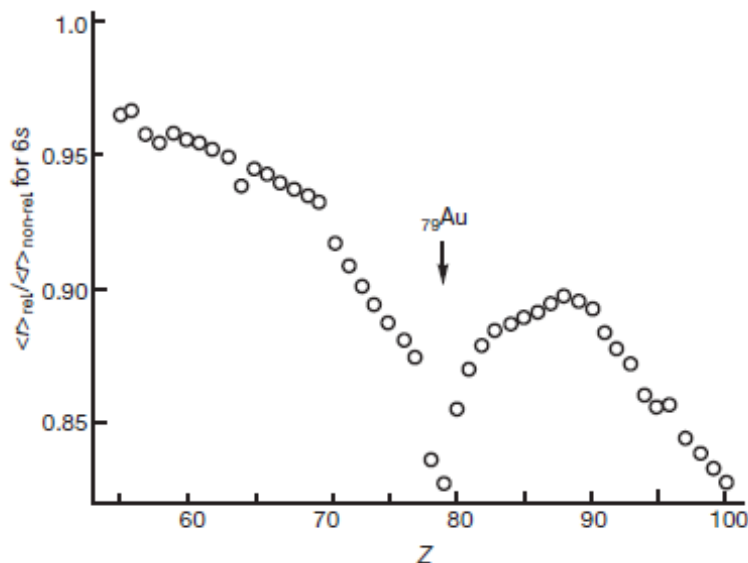


Figura 1.21- Contracción relativística de la capa 6s en los elementos Cs ($Z=55$) a Fm ($Z=100$).⁵¹

Estudios teóricos indican que las especies metálicas de oro tienen los electrones 5d retenidos con mayor energía que, por ejemplo, los electrones 3d del Cu. La aparente estabilidad redox de los complejos de Au(I) en condiciones ambientales permite el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos que eviten los típicos ciclos de adición oxidativa/eliminación reductiva, los cuales son frecuentes en catálisis con metales de transición tardíos. Desde el punto de vista de la química verde, este metal es sumamente atractivo ya que se podría aprovechar la supuesta insensibilidad del Au a las condiciones acuosas, para desarrollar una serie de reacciones con agua o alcoholes como disolvente.⁵²

⁵¹ Imagen extraída de: Pyykkö, P.; Desclaux, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276–281 (ref. 50).

⁵² Yao, X.; Li, C. *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 1953-1955.

1.2.9- Complejos NHC-Au

Entre los diferentes compuestos de metales de transición-NHC, hay un creciente interés en los sistemas NHC-Au(I)-L, donde L es un ligando auxiliar, como Cl, OH, CH₃CN, Py, MeOH, etc. Los compuestos lineales de este tipo, ya sea neutros o catiónicos, son ampliamente utilizados en diversas aplicaciones, entre las que podemos mencionar la catálisis homogénea,⁵³ aplicaciones biomédicas⁵⁴ y como moléculas luminiscentes.⁵⁵ La estructura de los NHC es muy importante, debido a que las variaciones en el carácter de aceptor π de los carbenos pueden dar lugar a diferentes rutas mecanísticas en las reacciones catalizadas por estos complejos.⁵⁶

Nolan desarrolló protocolos simples para sintetizar complejos [Au(NHC)Cl], mediante la reacción entre [Au(SMe₂)Cl] y los respectivos complejos NHC-Ag(I)-L, generados *in situ* (Figura 1.22).⁵⁷

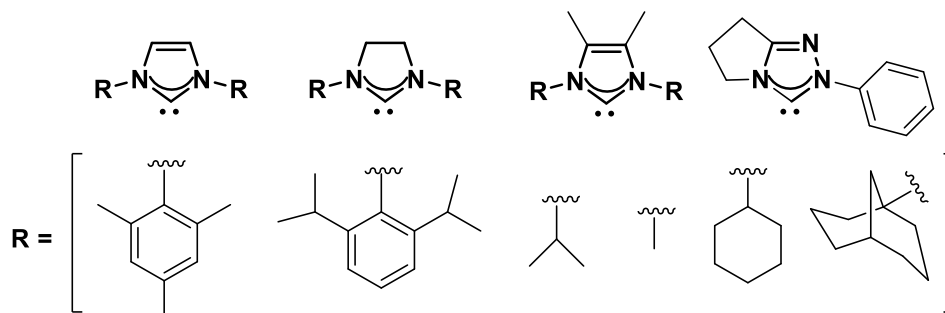


Figura 1.22- Algunos NHC en heterociclos de 5 miembros.

⁵³ (a) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378. (b) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265. (c) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325. (d) Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776–1782. (e) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (7), 3180–3211. (f) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936.

⁵⁴ (a) Ott, I. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1670–1681. (b) Navarro, M. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1619–1626. (c) Shaw, C. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2589–2600.

⁵⁵ (a) He, X.; Yam, V.-W. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2111–2123. (b) Tiekink, E. R. T.; Kang, J. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1627–1648.

⁵⁶ Marchione, D.; Belpassi, L.; Bistoni, G.; Macchioni, A.; Tarantelli, F.; Zuccaccia, D. *Organometallics* **2014**, *33*, 4200–4208.

⁵⁷ (a) de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 2411–2418. (b) Gaillard, S.; Nun, P.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 5402–5408.

El mismo autor reportó la síntesis de complejos $[(\text{NHC})\text{Au}(\text{OH})]$ (Figura 1.23),⁵⁸ y posteriormente, un protocolo para obtener estos compuestos a escala multigramo, en cantidades del orden de 20 g, con excelentes rendimientos.⁵⁹

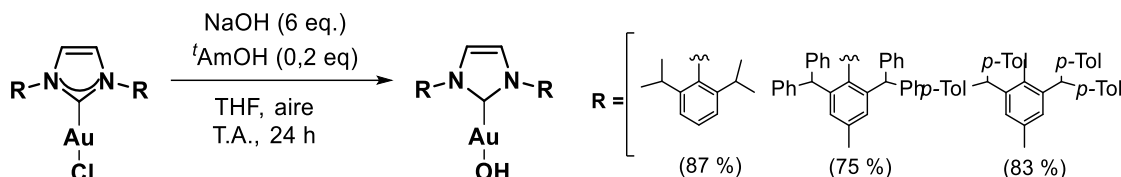


Figura 1.23- Síntesis de complejos NHC(Au)OH.

El grupo de Gimeno desarrolló una síntesis de complejos bajo condiciones suaves, empleando bases como K_2CO_3 en cortos tiempos de reacción (Figura 1.24).⁶⁰

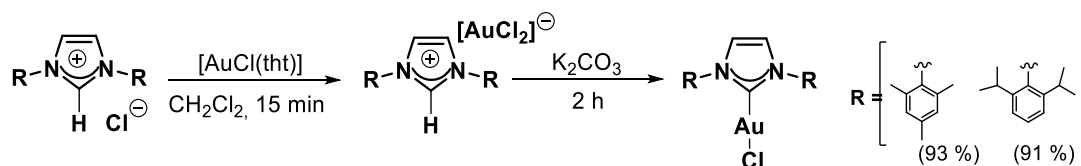


Figura 1.24- Síntesis de complejos de Au con ligandos NHC.

1.2.10- Complejos NHC-Metal hidrosolubles

El empleo de agua como disolvente en transformaciones orgánicas se ha extendido en los últimos años, en un amplio rango de transformaciones químicas.⁶¹ Las características particulares que ofrece, como ser su bajo costo, inocuidad, no inflamabilidad, alta capacidad calorífica y la posibilidad de trabajar en un amplio rango de condiciones experimentales, hacen que este medio sea por demás atractivo para su estudio como disolvente en los procesos químicos⁶² y, de hecho, en los últimos años, se incrementó el número de reportes de complejos de metales de transición con ligandos NHC hidrosolubles.⁶³ Figura 1.25

⁵⁸ Patrick, S. R.; Gómez-Suárez, A.; Slawin, A.M.Z., Nolan, S. P. *Organometallics* **2013**, *33*, 421-424.

⁵⁹ Nahra, F.; Patrick, S. R.; Collado, A.; Nolan, S. P. *Polyhedron* **2014**, *84*, 59-62.

⁶⁰ Visbal, R.; Laguna, A.; Gimeno, M. C. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5642-5644.

⁶¹ (a) Li, C. - J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68–82. (b) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095-3165.

⁶² Hailes, H.C; *Organic Process Research & Development* **2007**, *11*, 114-120.

⁶³ Schaper, L.-A.; Hock, S. J.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 270-289.

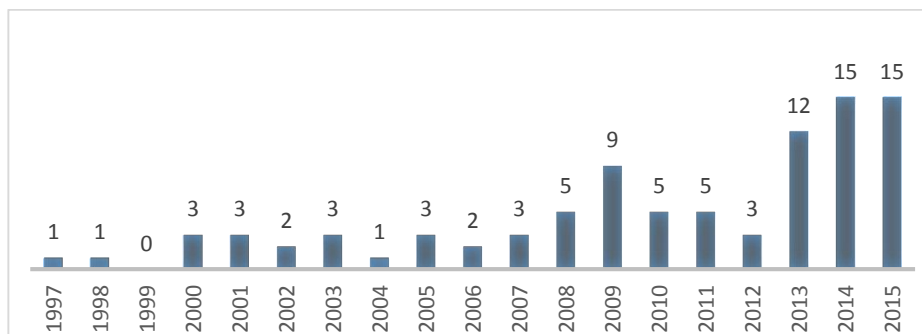


Figura 1.25- Número de publicaciones acerca de complejos de metales de transición-carbenos solubles en agua, desde 1997 a 2015.⁶⁴

Para llevar a cabo reacciones en este medio, debe contemplarse la disponibilidad de catalizadores hidrosolubles, y una estrategia común para sintetizarlos consiste en modificar los complejos de metales de transición, uniendo grupos que le confieran las propiedades de solubilidad deseadas. Además de los sustituyentes sulfonato^{65,66,67} que se han vuelto muy populares, los grupos carboxilato,^{68,69} fosfonato⁷⁰ y polihidroxilo,⁶⁹ también han sido empleados para incrementar la hidrofilia de los ligandos y de sus respectivos complejos metálicos.^{65,67,71}

Algunas reacciones catalíticas son menos sensibles al aire al ser llevadas a cabo en agua que en disolventes orgánicos. Incluso, es sabido que los carbenos se estabilizan de manera más efectiva mediante su coordinación a metales de transición y muchos de estos complejos son estables en agua.⁷² La estabilidad de los enlaces C-metal de transición, frente a este disolvente podría explicarse en base al principio de ácidos y bases “duros” y

⁶⁴ Fuente: Scopus.

⁶⁵ Papini, G.; Pellei, M.; Lobbia, G. G.; Burini, A.; Santini, C. *Dalton Trans.* **2009**, 6985-6990.

⁶⁶ Britovsek, G.J.P.; Woo, G.Y.Y.; Assavathorn, N. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 679, 110-115.

⁶⁷ 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.

⁶⁸ (a) Zhang, H.; Ma, H.; Li, H.; Wang, J. *Polym. Int.* **2002**, 51, 1129-1134. (b) Giroux, S.; Aury, S.; Henry, B.; Rubini, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 5, 1162-1168. (c) Herrmann, R.; Josel, H. P.; Pappert, G.; Vogtle, F.; Frommberger, B.; Issberner, J. U.S. Patent No. 5,981,286. Washington, **1999**.

⁶⁹ Britovsek, G.J.P.; Woo, G.Y.Y.; Assavathorn, N. *J. Organomet. Chem* **2003**, 679, 110-115.

⁷⁰ (a) Clearfield, A. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2002**, 6 (6), 495-506. (b) Schull, T. L.; Fettingner, J. C.; Knight, D. A. *Inorg. Chem.* **1996**, 35 (23), 6717-6723. (c) Sigel, H.; Kapinos, L. E. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200-202, 563-594.

⁷¹ Shaughnessy, K. H. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 643-710.

⁷² Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, 105 (8), 3095-3165.

“blandos”. Las moléculas de agua (duras) interfieren muy poco con los metales de transición (blandos). Sin embargo, la naturaleza exacta de esa aparente estabilidad frente al aire y el agua en ciertas reacciones catalíticas no está determinada con claridad hasta el momento.⁷³

A través de los orbitales *d* disponibles, los metales de transición pueden interactuar selectivamente con los orbitales “blandos” nucleófilos (π) y electrófilos (π^*) de alquinos, olefinas, arenos, entre otros, siendo poco sensibles a nucleófilos “duros” que pueden estar presentes en las soluciones acuosas. Esta propiedad es la responsable de que cada vez se lleven a cabo más transformaciones mediadas por metales de transición en fase acuosa, incluyendo oxidaciones, reducciones, y reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.⁷⁴

Con respecto al oro, en bibliografía se encuentran reportados varios ejemplos de complejos de oro(I) con ligandos NHC hidrosolubles, los cuales poseen grupos sulfonatos,^{74,75,76,77} carboxilatos,⁷⁴ amidas,⁷⁴ piridonio,⁷⁴ u oxhidrilos,^{67,74} incorporados en los sustituyentes de los nitrógenos imidazólicos, para conferirles solubilidad en el medio. Figura 1.26

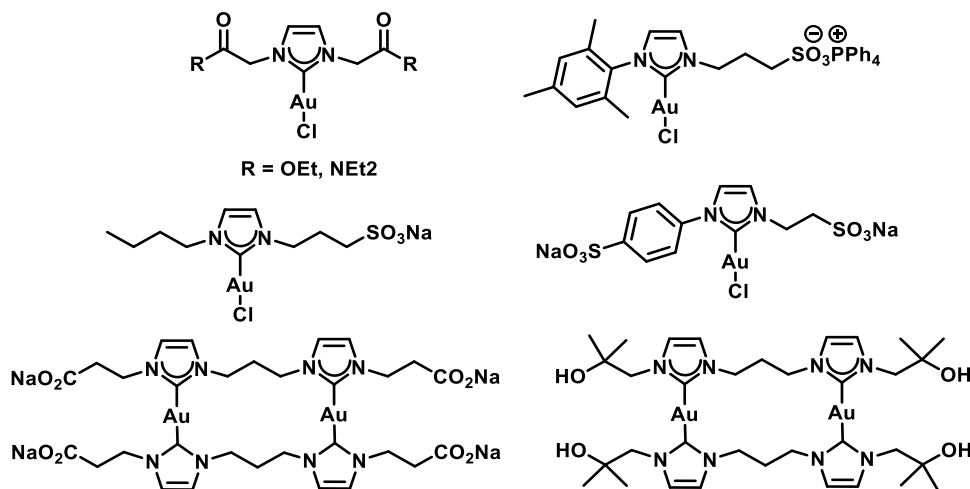


Figura 1.26- Algunos complejos NHC-Au(I) hidrosolubles.

⁷³ Li, C-H. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 533-538.

⁷⁴ (a) Chanda, A.; Fokin, V. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (2), 725-748. (b) Lindström, U. M. *Organic reactions in water: principles, strategies and applications*. John Wiley & Sons, **2008**. (c) Carril, M.; San Martín, R.; Domínguez, E. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (4), 639-647.

⁷⁵ Czegeni, C. E.; Papp, G.; Katho, A.; Joó, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *340*, 1-8.

⁷⁶ Tomás-Mendivil, E.; Toullec, P. Y.; Borge, J.; Conejero, S.; Michelet, V.; Cadierno, V. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 3086-3098.

⁷⁷ Almásy, A.; Nagy, C. E.; Bényei, A. C.; Joó, F. *Organometallics* **2010**, *29*, 2484-2490.

1.2.11- XAFS, como herramienta complementaria de caracterización

Teniendo en cuenta la presencia de elementos metálicos en los complejos sintetizados (en este caso, oro), la espectroscopía de Absorción de Rayos-X de Estructura Fina (*X-ray Absorption Fine Structure*, XAFS) ofrece una herramienta adicional para el estudio y caracterización de estos compuestos.

Esta técnica es específica para un determinado elemento, por lo que se evitan las interferencias de sustratos y productos orgánicos.⁷⁸ De hecho, es empleada rutinariamente en un amplio rango de campos científicos, como son la biología,^{79,80} las ciencias medioambientales^{81,82} y de materiales,⁸³ la investigación en catálisis.⁸⁴

Una ventaja importante es que es una de las pocas técnicas estructurales disponibles para compuestos no cristalinos y materiales altamente desordenados,

⁷⁸ Nguyen, B. N.; Adrio, L. A.; Barreiro, E. M.; Brazier, J. B.; Haycock, P.; Hii, K. K.; Nachtegaal, M.; Newton, M. A.; Szlachetko, J. *Organometallics* **2012**, *31*, 2395-2402.

⁷⁹ (a) Meyer-klaucke, W.; Strange, R. W. *Synchrotron Radiation News* **2000**, *13* (5), 17-21. (b) Lay, P. *Australian Biochemist* **2005**, *36* (1), 63-67.

⁸⁰ (a) Prange, A.; Modrow, H. *Rev. Environ. Sci. Biotech.* **2002**, *1* (4), 259-276. (b) Strange, R. W.; Hasnain, S. S. *Protein-Ligand Interactions: Methods and Applications* **2005**, 167-196. (c) Reich, T.; Ye, T.; Reich, S. A.; Drebert, J.; Banik, N. L.; Buda, R. A.; Kratz, J. V.; Trautmann, N. *X-Ray Absorption Fine Structure-XAFS* **13**, **2007**, 882, 179-183.

⁸¹ (a) Brown Jr, G. E.; Catalano, J. G.; Templeton, A. S.; Trainor, T. P.; Farges, F.; Bostick, B. C.; Kendelewicz, T.; Doyle, C. S.; Spormann, A. M.; Reville, K. *Phys. Scr.* **2005**, *T115*, 80-85. (b) Peterson, M. L.; Brown, G. E.; Parks, G. A. *MRS Proceedings*, Cambridge University Press **1996**, *432*, 75-80.

⁸² Koningsberger, D. C.; Mojet, van Dorssen, G. E.; Ramaker, D. E. *Top. Catal.* **2000**, *10*, 143-155.

⁸³ (a) Nonaka, T.; Okuda, C.; Ukyo, Y.; Okamoto, T. *J. Synchrotron Rad.* **2001**, *8* (2), 869-871. (b) Huggins, F. E.; Yap, N.; Huffmal, G. P. *Jpn. J. App. Phys.* **1999**, *38* (S1), 588-591. (c) D'Amico, K. L.; Perry, D. L.; Shinn, N. D.; Stockbauer, R. L.; Terminello, L. J. *Applications of Synchrotron Radiation Techniques to Materials Science*. Materials Research Society, **1993**.

⁸⁴ (a) Iwasawa, Y. *J. Catal.* **2003**, *216* (1), 165-17. (b) Thomas, J. M.; Sankar, G. J. *Synchrotron Rad.* **2001**, *8* (2), 55-60. (c) Thomas, J. M.; Sankar, G. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (7), 571-581. (d) Sinfelt, J. H.; Via, G. H.; Lytle, F. W. *Cat. Rev. - Sci. Eng.* **1984**, *26* (1), 81-140.

incluyendo soluciones.⁸⁵ La utilidad de esta técnica ha sido reportada por los grupos de Evans,⁸⁶ Bertagnolli,⁸⁷ Tromp,⁸⁸ Baiker,⁸⁹ Koningsberger,⁹⁰ y Hashmi.⁹¹

En los espectros XAFS se pueden distinguir dos regiones, XANES y EXAFS, al graficar la energía de un fotoelectrón dispersado en función de la absorción (Figura 1.27).⁸² En la gráfica se observa un incremento abrupto en la intensidad de la absorción, cuya posición se encontrará en un valor determinado de energía según cuál sea el elemento de interés, el cual se denomina “*absorbente*”. A esta subida aguda y marcada se la llama “*línea blanca*”, y su valor en energías es el “*borde de absorción*” para un dado elemento.

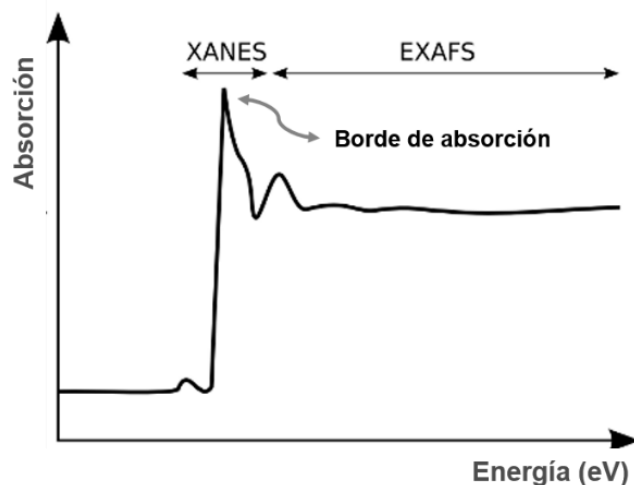


Figura 1.27- Espectro XAFS donde se diferecian las regiones XANES y EXAFS.

⁸⁵ Newville, M. *Fundamentals of XAFS*. Consortium for Advanced Radiation Sources. University of Chicago, Chicago, IL, **2004**.

⁸⁶ (a) Abdul Rahman, M. B. B.; Bolton, P. R.; Evans, J.; Dent, A. J.; Harvey, I.; Diaz-Moreno, S. *Faraday Discuss.* **2002**, *122*, 211-222. (b) Evans, J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 11-19.

⁸⁷ Bauer, M.; Heusel, G.; Mangold, S.; Bertagnolli, H. J. *Synchrotron Radiat.* **2010**, *17*, 273-279.

⁸⁸ (a) Bartlett, S. A.; Wells, P. P.; Nachtegaal, M.; Dent, A. J.; Cibir, G.; Reid, G.; Evans, J.; Tromp, M. *J. Catal.* **2011**, *284*, 247-248. (b) Tromp, M.; van Strijdonck, G. P. F.; van Berkel, S. S.; van den Hoogenband, A.; Feiters, M. C.; de Bruin, B.; Fiddy, S. G.; van der Eerden, A. M. J.; van Bokhoven, J. A.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Koningsberger, D. C. *Organometallics* **2010**, *29*, 3085-3097.

⁸⁹ Jutz, F.; Grunwaldt, J.-D.; Baiker, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *297*, 63-72.

⁹⁰ Tromp, M.; van Bokhoven, J. A.; van Haaren, R. J.; van Strijdonck, G. P. F.; van der Eerden, A. M. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Koningsberger, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14814-14815.

⁹¹ Hashmi, A. S. K.; Lothschütz, C.; Ackermann, M.; Doepp, R.; Anantharaman, S.; Marchetti, B.; Bertagnolli, H.; Rominger, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8012-8019.

La región EXAFS (*Extended X-Ray Absorption Fine Structure*) es la parte oscilatoria del espectro y se ubica entre los 50 y 1000 eV por encima del borde de absorción. Las oscilaciones presentes se producen por la dispersión de los fotoelectrones con los átomos vecinos. Debido a que el fotoelectrón dispersado puede volver hacia el átomo absorbente, se producen también ondas retrodispersadas que dan lugar a fenómenos de interferencia.

La técnica es relativamente específica respecto de los átomos dispersores y es local, es decir que se puede extraer información de la vecindad del átomo absorbente hasta aproximadamente unos 6 Å de distancia. Si bien no se precisan muestras cristalinas para emplear EXAFS, lo cual representa una gran ventaja, debe tenerse en cuenta que si el desorden presente en torno al átomo local es demasiado alto, las oscilaciones se verán fuertemente disminuidas, afectando por consiguiente la posibilidad de extraer información relevante. EXAFS es ideal para determinar distancias, números de coordinación y obtener información acerca de los átomos vecinos a un elemento absorbente metálico, como el oro.⁷⁶

La zona comprendida entre aproximadamente 30 eV por debajo y 50 eV por encima del borde de absorción es lo que se denomina región XANES (*X-Ray Absorption Near Edge Structure*) y se corresponde con las transiciones que ocurren desde niveles atómicos profundos a niveles del continuo. Debido a la alta probabilidad de esta transición, se produce un enorme aumento de la absorción, que es el denominado “*borde de absorción*” mencionado anteriormente. Si bien es medida en el mismo experimento XAFS, su análisis, interpretación e implicancias son algo diferentes a las de la señal EXAFS. La región XANES se emplea para obtener información respecto del estado de oxidación y la geometría de coordinación alrededor del elemento absorbente.

1.1- Objetivos del capítulo

En base a lo expuesto, el objetivo general del primer capítulo es la síntesis y caracterización de complejos de oro(I) con ligandos carbeno *N*-Heterocíclico (NHC).

Los objetivos específicos son:

- Síntesis y caracterización de sales de imidazolio sulfonadas y no sulfonadas.

- Síntesis y caracterización de complejos de oro(I) con ligandos: i) NHC hidrosolubles, ii) NHC no hidrosolubles.
- Estudio de las propiedades de los complejos sintetizados, en agua (estabilidad, solubilidad, reactividad, etc.).

1.4- Resultados y discusión

1.4.1- Síntesis y caracterización

Se sintetizaron 12 sales de imidazolio (Figura 1.28, **L1-L12**) a partir de anilinas sustituidas o imidazol, incorporando sustituyentes de carácter alquílico y/o aromático en los átomos de nitrógeno. El detalle de los procedimientos experimentales se encuentra en el apartado de Desarrollo Experimental (página 43).

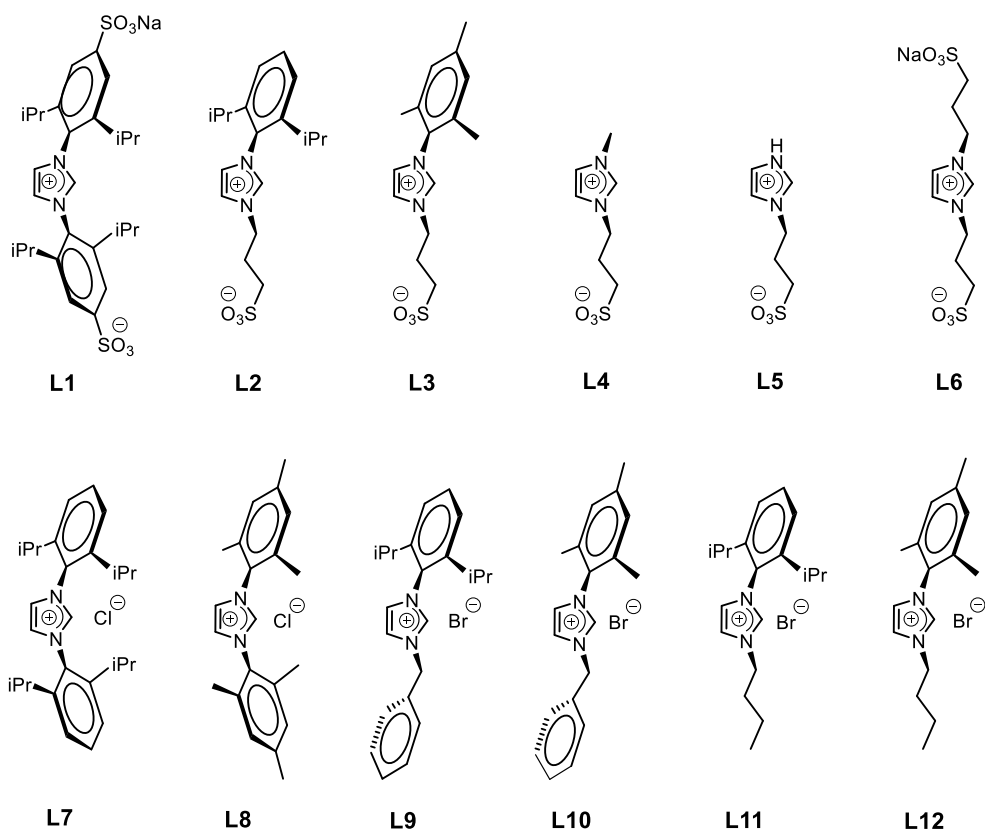
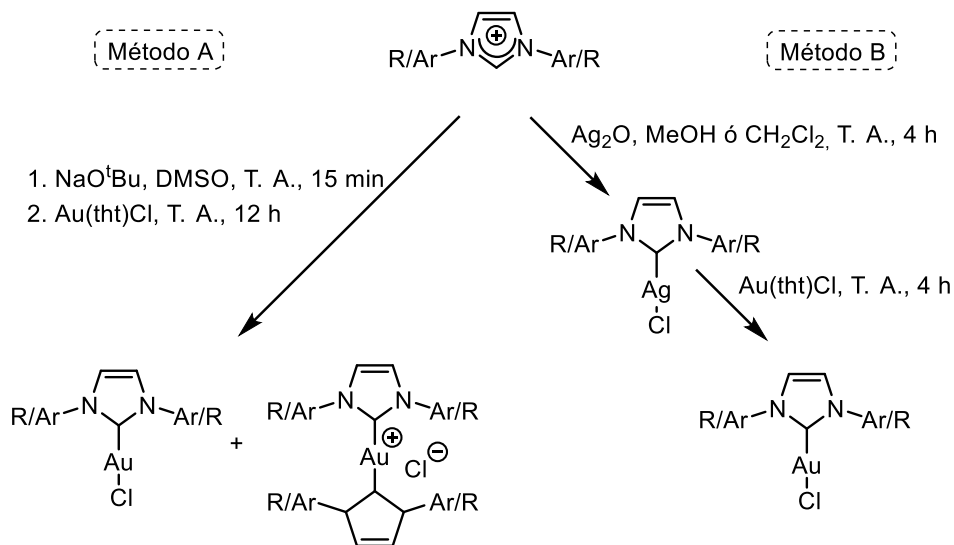


Figura 1.28- Estructuras de las sales de imidazolio sintetizadas.

A partir de estas sales, se procedió a la preparación de una serie de complejos de oro(I) con la intención de que el metal se coordine a ligandos del tipo Carbeno *N*-Heterocíclico (NHC) en la posición C2 del heterociclo de imidazol.

Para la síntesis de los complejos se emplearon dos vías de síntesis. Por un lado, en base a experiencia previa del grupo,⁹² se intentó un método directo, el cual consistió en la desprotonación *in situ* de las sales de imidazolio mediante una base fuerte, *tert*-butóxido de sodio, con el posterior agregado del precursor metálico [AuCl(THT)]⁹³ (THT = tetrahidrotiofeno), obteniendo así los complejos del tipo [Au(I)-NHC-Cl] (Esquema 1.1, método A).

El segundo método, desarrollado por el grupo de Lin y colaboradores,^{36a,94} consta de dos etapas. La primera consiste en la reacción de las sales de imidazolio con Ag₂O para formar los correspondientes complejos [Ag(I)-NHC-Cl], los cuales se emplean como agentes de transferencia de carbenos.⁹⁵ En la segunda etapa, los intermediarios de plata reaccionan con el precursor de oro, generando así los productos deseados (Esquema 1.1, método B).



Esquema 1.1- Procedimientos generales para la preparación de los complejos NHC-Au(I).

⁹² Silbestri, G. F.; Flores, J. C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2012**, *31*, 3355–3360.

⁹³ Usón, R.; Laguna, A.; Laguna, M. *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 85–91.

⁹⁴ de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Ramnial, T.; Lightbody, O. C.; Macdonald, C. L. B.; Clybume, J. A. C.; Abernethy, C. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 6301–6309.

⁹⁵ Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 642–670.

En principio se probó el método directo, por ser rápido y sencillo, empezando con las sales sulfonadas **L1** y **L3**, pero se obtuvieron mezclas de los complejos deseados con especies del tipo biscarbena, $[\text{Au(I)}-(\text{NHC})_2]$, los cuales no pudieron ser separados. Sin embargo, la ruta del óxido de plata resultó ser más efectiva, evitando la formación de las especies no deseadas y permitiendo la obtención de los complejos con excelentes rendimientos. Por este motivo, se decidió emplear esta metodología para la síntesis de los restantes complejos, obteniéndose los mismos con excelentes rendimientos (80 a 95 % de compuesto aislado). Los complejos sulfonados (Figura 1.29, **C1-C6**), debido a la naturaleza de sus sustituyentes, fueron almacenados en desecadores y manipulados bajo atmósfera libre de humedad, mientras que los neutros, es decir, sin grupos sulfonato (Figura 1.29, **C7-C12**) fueron estables al aire y almacenados sin mayores cuidados.

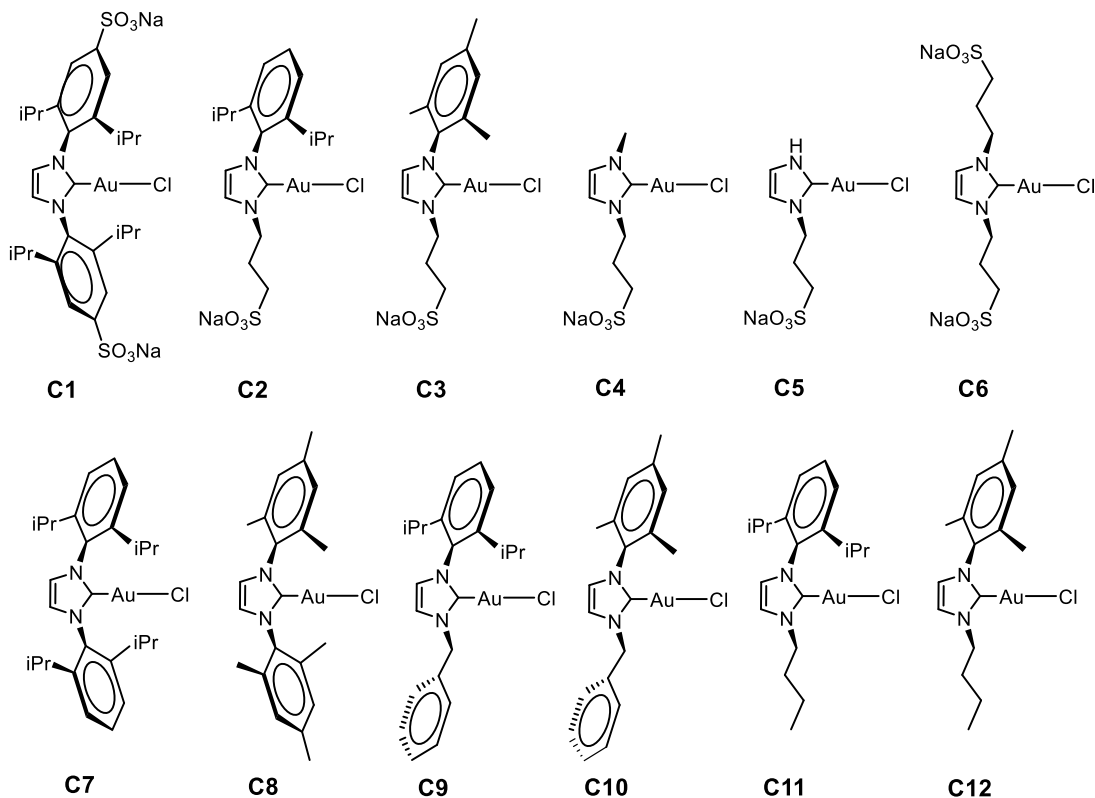


Figura 1.29- Complejos $[\text{Au(I)}-\text{NHC}-\text{Cl}]$ sintetizados.

Los complejos fueron caracterizados mediante espectroscopía ^1H - y ^{13}C -RMN, análisis elemental y espectrometría de masas. Los datos del ^1H -RMN confirman la coordinación del metal, por desaparición de la señal del hidrógeno unido en la posición C2 de los heterociclos de imidazol presente en los ligandos. Figura 1.30

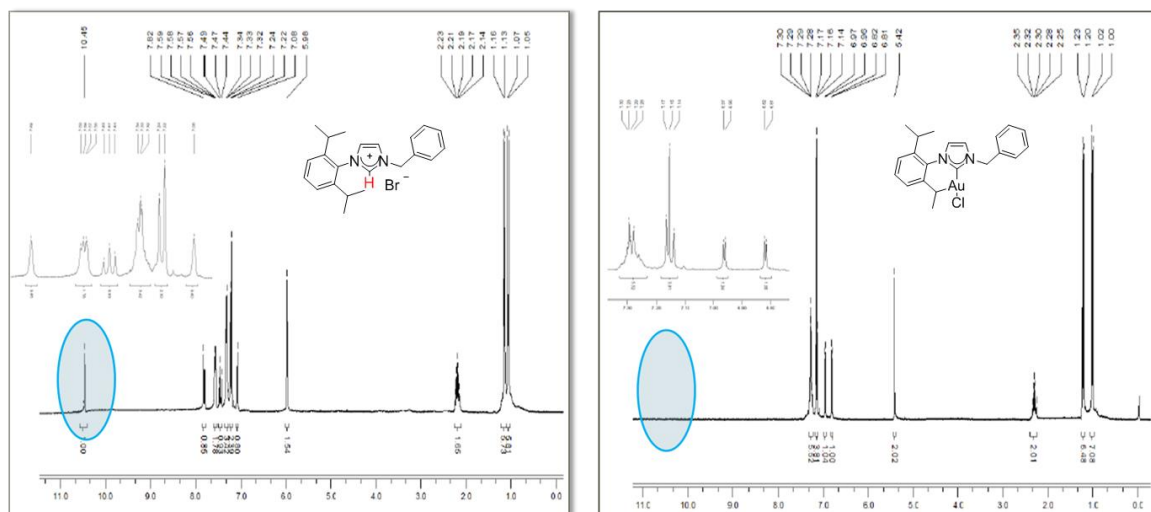


Figura 1.30- ^1H -RMN de la sal de imidazolio **L9** y su correspondiente complejo de Au(I), **C9**.

Los espectros de masas realizados con la técnica ionización por electrospray (ESI-TOF), obtenidos en metanol para los complejos sulfonados, muestran el ión molecular correspondiente a la pérdida de un ion sodio(+1), $[\text{M}-\text{Na}]^-$. Para los complejos neutros, realizados en diclorometano, se observó el ion molecular originado por la adición de un catión sodio(+1), $[\text{M}+\text{Na}]^+$, o por la adición de una molécula de amoníaco, $[(\text{M}-\text{Cl})+\text{NH}_3]^+$.

La presencia de grupos cromóforos y auxocromos de los ligandos, permitió realizar espectros de UV-Visible; para ello, se prepararon soluciones (20 μM) de los complejos sulfonados en agua ultrapura y de los neutros en diclorometano, y se registraron los espectros correspondientes. Las bandas observadas aparecen a valores similares a los reportados para compuestos de estructura semejante.⁹⁶ Por otra parte, los espectros infrarrojos de los complejos (pastillas de KBr), mostraron bandas en torno a los 590 cm^{-1} , en concordancia con datos de tensiones $\nu(\text{Au}-\text{C})$ reportados en bibliografía.^{97,98}

⁹⁶ (a) Patil, S.; Deally, A.; Hackenberg, F.; Kaps, L.; Müller-Bunz, H.; Schobert, R.; Tacke, M. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94* (9), 1551-1562. (b) Corma, A.; Gutiérrez-Puebla, E.; Iglesias, M.; Monge, A.; Pérez-Ferreras, S.; Sánchez, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1899-1907.

⁹⁷ Algunas referencias bibliográficas donde se reportan datos de $\nu(\text{Au}-\text{C})$ son: a) Usón, R.; Laguna, A.; Laguna, M.; Usón, A.; Jones, P. G.; Erdbrügger, C. F. *Organometallics* **1987**, *6*, 1778-1780 (544-564 cm^{-1}); b) Coates, G. E.; Parkin, C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3220-3226 (520-560 cm^{-1}).

⁹⁸ Las tensiones $\nu(\text{Au}-\text{Cl})$ aparecen en torno a los 320 cm^{-1} , pero no pudieron ser medidas porque el rango de trabajo del equipo empleado es de 4000-400 cm^{-1} .

1.4.2- Solubilidad de ligandos y complejos

Se determinaron las solubilidades de los complejos en agua (para los complejos sulfonados **C1-C4**) y en dimetilsulfóxido (para los neutros **C7-C12**), a 25 °C. No se pudieron obtener datos para **C5** y **C6** ya que los mismos resultaron ser altamente higroscópicos. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1- Solubilidad de los complejos sintetizados. Los valores se expresan en g/L.

Complejo	Disolvente	Solubilidad	Complejo	Disolvente	Solubilidad
C1	H ₂ O	111	C8	DMSO	254
C2	H ₂ O	80	C9	DMSO	325
C3	H ₂ O	180	C10	DMSO	200
C4	H ₂ O	645	C11	DMSO	440
C7	DMSO	330	C12	DMSO	200

1.4.3- Estabilidad en medio acuoso.

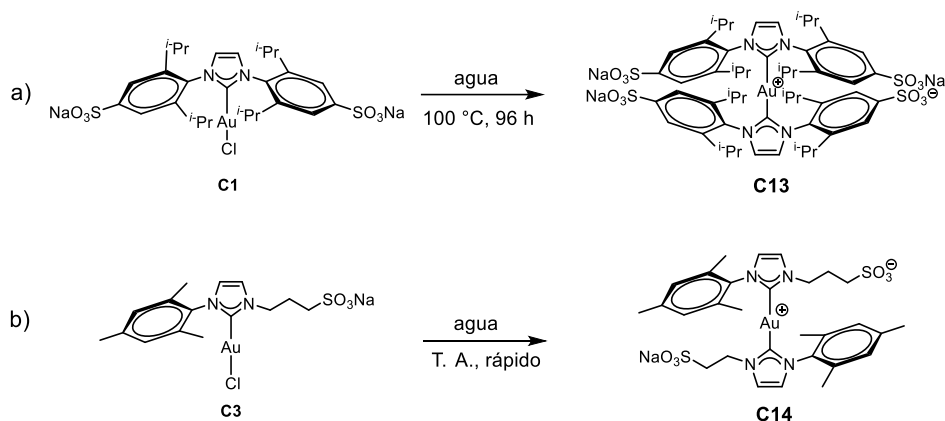
1.4.3.1- Equilibrios entre especies mono- y biscalbano

En base a estudios reportados, se estima que la unión metal-NHC es estable en agua, e incluso a veces es posible la formación de dichos enlaces en este disolvente.⁹⁹ Sin embargo, es escasa la literatura acerca de la estabilidad hidrolítica a largo plazo, especialmente a altas temperaturas o en condiciones catalíticas.⁹⁰

Un seguimiento por ¹H-RMN (D₂O) muestra que el complejo sulfonado **C1** es estable, ya que no se observaron cambios en las señales de los espectros, para periodos de tiempo de más de un mes a temperatura ambiente y hasta tres días a 80 °C. Sin embargo, se observó una hidrólisis parcial cuando la disolución se calentó a 100 °C durante 24 horas. A tiempos mayores de calentamiento se aprecia la generación de especies biscalbano, y al cabo de 96 horas la dimerización de mono- a biscalbano fue completa, obteniéndose el compuesto **C13** (determinado por ¹³C-RMN, a partir de las señales de Au-C2) (Esquema 1.2, a). Es importante mencionar que han sido reportadas temperaturas de

⁹⁹ (a) Almássy, A.; Nagy, C. E.; Bényei, A. C.; Joó, F. *Organometallics* **2010**, *29*, 2484–2490. (b) Cure, J.; Poteau, R.; Gerber, I. C.; Gornitzka, H.; Hemmert, C. *Organometallics* **2012**, *31*, 619–626.

descomposición similares para complejos de platino que contenían el mismo ligando NHC [Pt(0)-NHC-(dvtms)] (dvtms= diviniltetrametilsiloxano).⁹² Además, la generación de la especie bis-carbeno estuvo acompañada por una coloración violeta indicando la presencia de iones Au en el medio.⁷⁷



Esquema 1.2- Dimerización dependiente de la temperatura de las especies mono- a bis-carbeno, para los complejos **C1** y **C3**.

Por otra parte, la generación de oro metálico coloidal en la mezcla se confirmó por microscopía TEM (Figura 1.31). Las mismas pruebas se realizaron con **C2** y **C4**, observándose un comportamiento similar al de **C1** en ambos casos. Por otro lado, **C3** no fue estable en solución incluso a temperatura ambiente. Por lo tanto, la disolución en agua de **C3** también se vió acompañada por una coloración violeta y, al cabo de 48 horas, la mezcla inicial evolucionó a un compuesto puro resultante de la dimerización de mono- a biscalcarbeno **C14** (Esquema 1.2, b), acompañada de la presencia de oro metálico coloidal, observado nuevamente por TEM. Este mismo comportamiento fue observado previamente por de Jesús para complejos de Ag(I)-NHC en agua,¹⁰⁰ y por Joó con monocarbena de oro(I) alquilsustituídos.⁷⁷ Las señales de ¹³C-RMN para Au-C_{carbeno} en los complejos monocarbena **C1-C4** fueron observadas en un rango comprendido entre 167,7 y 171,6 ppm, mientras que en los respectivos complejos biscalcarbeno, entre 183,4 y 184,1 ppm. Los valores obtenidos están en concordancia con datos reportados en bibliografía.^{57b,77}

¹⁰⁰ Baquero, E. A.; Silbestri, G. F.; Gomez-Sal, P.; Flores, J. C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2013**, *32*, 2814-2826.

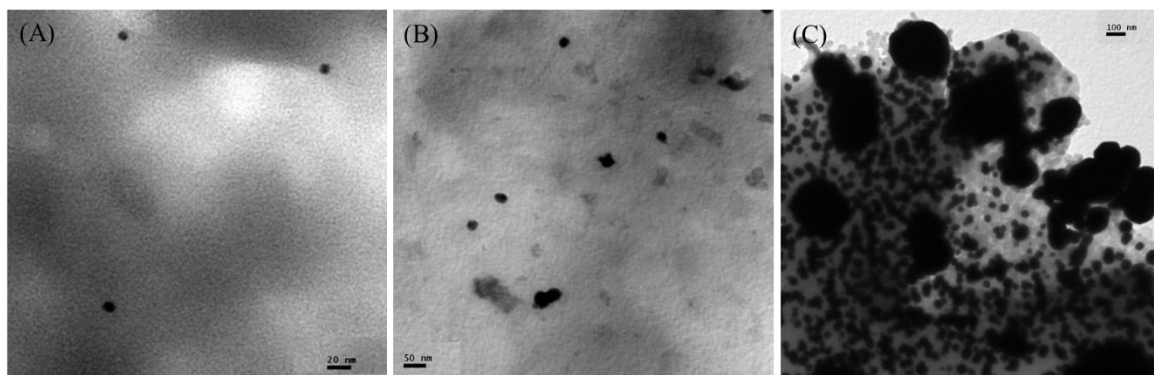
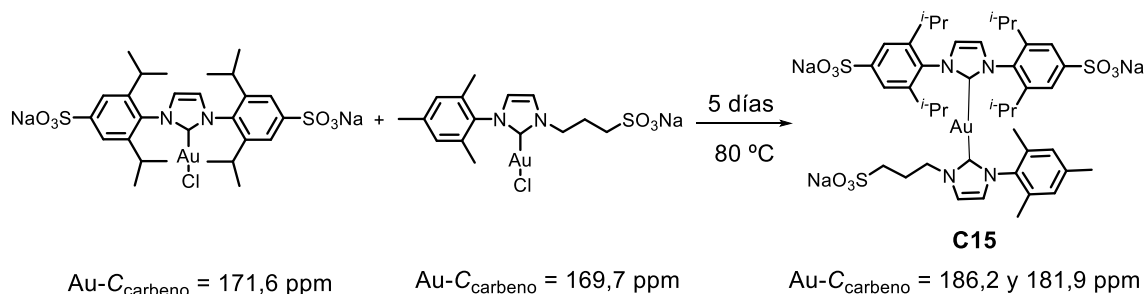


Figura 1.31- Imágenes TEM de **C1** en agua: (A) 25 °C; (B) 100 °C, 10 min; (C) 100 °C, 96 h.

1.4.3.2- Competencia de ligandos

A fin de evaluar la estabilidad de los enlaces Au-C_{carbeno} frente a Au-Cl, como así también comparar la estabilidad de esa unión cuando en un mismo medio se encuentran NHCs de diferente volumen estérico, se realizó un estudio por RMN (D₂O), a diferentes tiempos, empleando una mezcla de los complejos **C1** y **C3**.

Luego de tres días a temperatura ambiente, se identificó una especie “mixta” **L1-Au-L3 (C15)** acompañada de los complejos de partida; mientras que transcurridos 5 días adicionales (80 °C), se logró obtener **C15** como producto mayoritario (Esquema 1.3). El espectro de ¹³C-RMN muestra, para el enlace Au-C_{carbeno}, desplazamientos de 171,6 ppm para **C1** y 169,7 ppm para **C3**, mientras que sus correspondientes biscarbenos presentan desplazamientos a 183,4 ppm y 183,7 ppm (**C13** y **C14**, respectivamente). Sin embargo, en el espectro de la mezcla se observaron desplazamientos de 186,2 y 181,9 ppm.



Esquema 1.3- Generación de una especie mixta **L1-Au-L3**, determinada por RMN

En la Figura 1.32 se muestra la superposición de los espectros de ^1H -RMN para los complejos **C1**, **C3** y la solución resultante luego del calentamiento de 5 días a $80\text{ }^\circ\text{C}$. En el recuadro se muestran las señales de ^{13}C -RMN correspondientes al $\text{Au-C}_{\text{carbeno}}$ que permiten identificar las especies presentes.

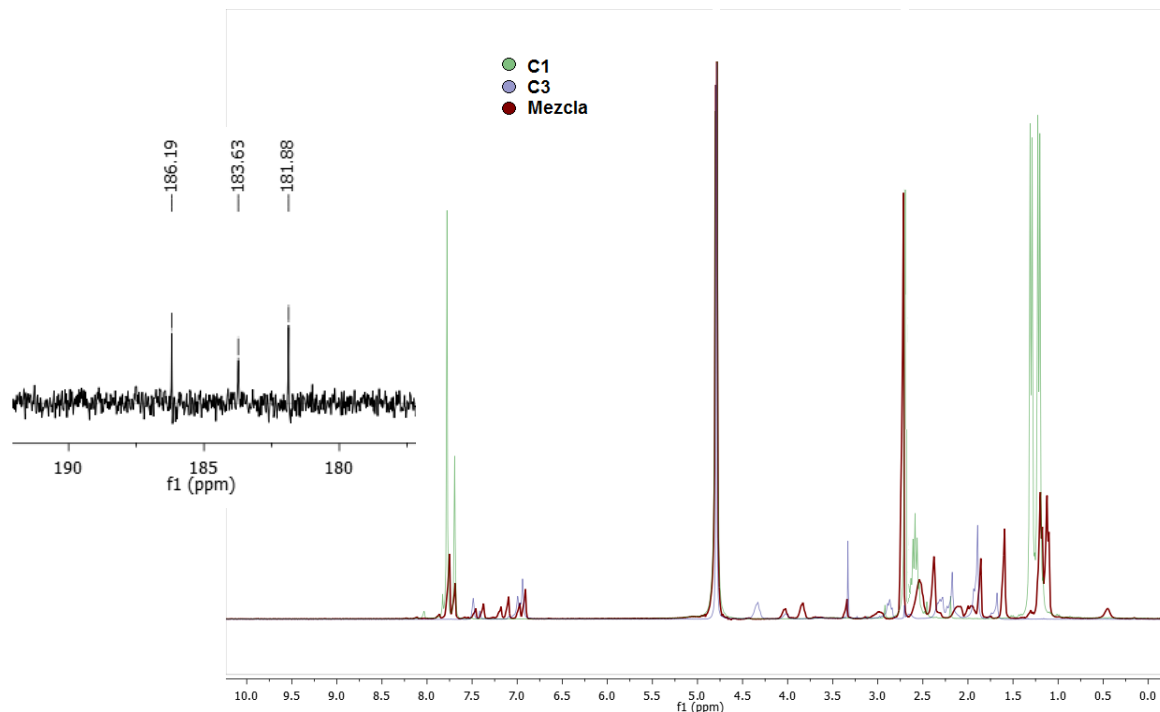


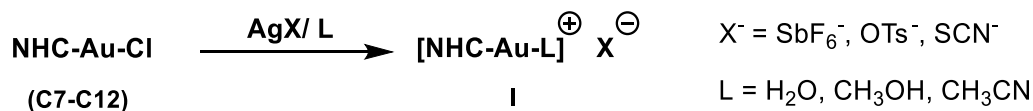
Figura 1.32- Superposición de espectros de ^1H -RMN de los complejos **C1**, **C3** y la mezcla de ambos sometida a calentamiento. Recuadro: Señales de ^{13}C -RMN correspondientes al biscarbeno **C14** (183,6 ppm) y la especie mixta **C15** (186,2 y 181,9 ppm).

Los resultados de este ensayo están en concordancia con la ya conocida labilidad del ligando cloro en comparación a los NHC. Por otra parte, indican que la unión $\text{Au-C}_{\text{carbeno}}$ cuando este carbono corresponde al ligando **L1**, el cual es estéricamente voluminoso, es más estable en comparación a **L3**, ya que esa unión está “protegida” por el volumen estérico de los sustituyentes voluminosos unidos a los nitrógenos.

Debido a que **L3** tiene un tamaño menor, la unión es un poco más débil (aún así más fuerte que Au-Cl) lo que permite que en solución este enlace se rompa y el NHC libre (“**L3:**”) se coordine por un lado a especies $[\text{Au}^{(+)}\text{-C}_{\text{carbeno}}(\text{L1})]$ que quedaron con vacancia por la salida del cloro, y por otro a especies $[\text{Au}^{(+)}\text{-C}_{\text{carbeno}}(\text{L3})]$ que perdieron el ligando cloro, originando de esta manera las especies biscarbeno $[\text{L3-Au-L3}]$, **C14**. Cabe mencionar que no se observó la presencia del biscarbeno $[\text{L1-Au-L1}]$ (**C13**), lo que denota la estabilidad del enlace entre este ligando y el metal.

1.4.4- Complejos catiónicos [NHC-Au-L]⁺

Se procedió a la preparación de especies iónicas del tipo **I** (Esquema 1.4) mediante el tratamiento de los complejos neutros con sales de plata, considerando que la formación de las especies catiónicas permitiría la solubilidad de los mismos en medio acuoso. Se observó que la adición de diversas sales de Ag a una solución acuosa de los complejos dio lugar a la precipitación de AgCl y la generación de especies [Au]⁺ por intercambio del ligando cloro por una molécula menos coordinante. Este hecho se pudo corroborar mediante sus espectros de ¹³C-RMN, donde se observó que las señales del carbono Au-C_{carbeno} se desplazaron a mayores ppm, indicando un nuevo centro de coordinación para el metal.



Esquema 1.4- Procedimiento general para la preparación de complejos iónicos Au(I)-NHC.

Esta metodología permite prescindir de la presencia de los grupos sulfonato para obtener catalizadores solubles o parcialmente solubles en agua, y la solubilidad total de estas especies catiónicas en dicho medio estará influenciada tanto por la generación de cargas (en la especie catiónica del complejo y el contraión proveniente de la sal de plata) como por el volumen estérico de los sustituyentes unidos a los átomos de nitrógeno. En el capítulo 2 se retomará esta discusión, al momento de evaluar la actividad de estos complejos como catalizadores en medio acuoso.

Con el fin de corroborar que la síntesis resultó satisfactoria, se aisló y caracterizó la especie catiónica **C16** (Figura 1.33), mediante la reacción del complejo **C10** con AgSCN y acetonitrilo. Los detalles experimentales se encuentran en la sección 1.5.9 (página 70).

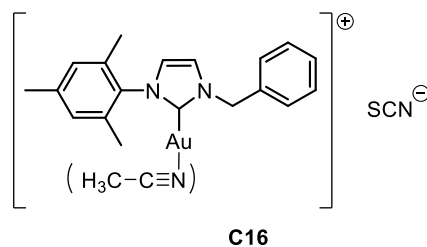


Figura 1.33- Estructura de la especie catiónica formada a partir del complejo **C10** y AgSCN.

1.4.5- Empleo de XAFS en la caracterización

Con el fin de obtener información estructural y electrónica se midieron espectros XAFS alrededor del borde de absorción L3 del oro (11.919 eV).

Con el objeto de evaluar ligandos que posean variabilidad en sus estructuras en función del volumen estérico o de la simetría/asimetría, se decidió analizar los siguientes complejos: **C1-C4**, **C7**, **C11** y **C12**.

XANES:

Debe tenerse presente que el oro metálico (Au^0) suele identificarse por dos picos anchos situados en 11.945 y 11.967 eV, incluso cuando las partículas de oro metálico son del tamaño de 10 Å, y que los compuestos que contienen Au^{3+} se identifican por un fuerte pico agudo (o "línea blanca") en el aumento del borde. Teniendo en cuenta de que las líneas del borde L están asociadas con transiciones $2p \rightarrow 5d$, las líneas blancas agudas estarían asociadas con huecos en la capa de electrones d como se esperaría para el Au^{III} ($5d^8$). Por el contrario, los espectros de Au^+ no tienen tantos rasgos particulares y presentan características intermedias entre las observadas para Au^0 y Au^{+3} .

Las mediciones de XAFS se iniciaron empleando el complejo **C1**, además de medir los espectros para $\text{Au}(0)$ y $\text{Au}(\text{III})\text{Cl}_3$ como referencias (Figura 1.34). El espectro observado presentó características similares a los de compuestos reportados de $\text{Au}(\text{I})$.^{101,102}

Miyamoto reportó que la intensidad de la línea blanca L3 de la plata en compuestos Ag^+ , que tiene configuración d^{10} como el Au^+ , está influenciada por la polarización del núcleo debido a la naturaleza de ácido suave del ion Ag^+ .¹⁰³ Aunque la acidez de Lewis del oro es algo mayor que para la plata, se puede establecer una analogía para explicar el origen de la línea B1 en el oro. Junto con el punto de inflexión en los espectros, la línea B1 puede emplearse para determinar el estado de oxidación de los centros metálicos: su intensidad

¹⁰¹ Elder, R. C.; Eidsness, M. K. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1027-1046

¹⁰² (a) Song, Z.; Kenney, J. P. L.; Fein, J. B.; Bunker, B. A. *Geochim. Cosmochim. Acta* **2012**, *86*, 103-117. (b) Wade, C. R.; Lin, T. P.; Nelson, R. C.; Mader, E. A.; Miller, J. T.; Gabbaï, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8948-8955. (c) Pantelouris, A.; Kiiper, G.; Homes, J.; Feldmann, C.; Jansen, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11749-11753. (d) Sten, A.; Nilsson, K.; Persson, I.; Yuchi, A.; Penner-hahn, J. E. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1833-1838.

¹⁰³ Miyamoto, T.; Niimi, H.; Kitajima, Y.; Naito, T.; Asakura, K. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 4093-4098.

o área se correlacionan muy bien con el estado de oxidación y es indicativo de la vacancia 5d en el oro.

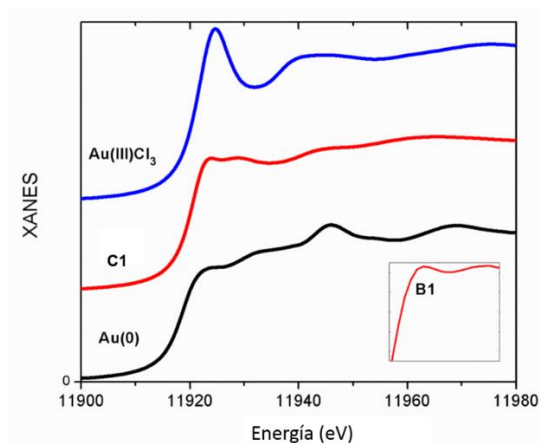


Figura 1.34- Espectro XANES para el borde L3 de Au, para Au(0), el complejo **C1** y Au(III)Cl₃. El recuadro representa la línea B1 presente en **C1**.

La figura 1.35 muestra una correlación entre la posición del borde de absorción y la intensidad de la línea B1 obtenida mediante experimentos XANES para los compuestos estudiados. Los puntos negros (●) y blancos (○) corresponden a los valores obtenidos para las referencias oro metálico (Au⁰) y tricloruro de oro (Au^{III}), respectivamente. Se observa claramente que **C7** (Δ) presenta características espectrales muy similares a las de Au⁰, compatible con una baja transferencia de carga a los ligandos.

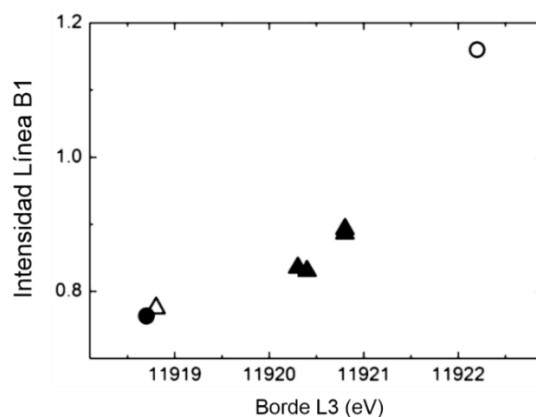


Figura 1.35- Correlaciones entre la posición del borde de absorción y la intensidad de la línea B1, obtenida mediante XANES.

●: Au(0); ○: Au(III); ▲: Complejos **C1-C3**, **C11**, **C12**; △: **C7**.

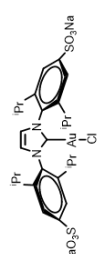
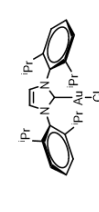
Por otra parte, los restantes complejos **C1**, **C3**, **C11** y **C12** (▲) presentan características intermedias entre las esperadas para Au⁰ and Au^{III}. Estos pueden ser asignados como Au^I con algún grado de vacancia en la capa 5d, como se deduce de la intensidad de la línea B1. El carácter metálico manifestado por **C7**, como se deduce a partir de las similitudes espectrales con Au⁰, sugiere la ausencia de niveles 5d vacíos para este complejo.

EXAFS:

Los experimentos realizados sobre las muestras se ajustaron con modelos usando trayectorias de dispersión simples, ya que se encontró que las vías múltiples eran despreciables, y los resultados indicaron que los complejos tienen un átomo de oro(I) dicoordinado, en un entorno esencialmente lineal con un enlace C-Au-Cl. Las distancias promedio encontradas fueron de 1,97 Å para el enlace Au-C_{carbeno} (NHC) y para la unión Au-Cl fue de 2,25 Å, que son valores consistentes con los observados en otros compuestos organometálicos de oro.¹⁰⁴ Los detalles de los ajustes, para **C1** y **C7**, se muestran en la tabla 1.2, y un resumen de los parámetros de ajuste, error y figuras relevantes para el análisis de las estructuras se encuentran en la sección experimental (página 71).

¹⁰⁴ Patai, I., Rappoport, Z. *The Chemistry of Organic Derivatives of Gold and Silver*. Eds.; Wiley: Chichester, U.K., 1999.

Tabla 1.2- Parámetros de ajuste, errores y figuras de mérito para los complejos **C1** y **C7**.¹⁰⁵

Compuesto	Primera Capa (Carbono)		Segunda Capa (Cloro)		Parámetros Globales		
	NC ^a	R (Å)	$\sigma^2 \cdot 10^6$ (Å ²)	NC ^a	R (Å)	ΔE_0 (eV)	Factor R
 <p>C1</p>	1,0	1,98 ± 0,03	0,002 ± 0,003	1,0	2,26 ± 0,02	4,21 ± 2,97	0,049
 <p>C7</p>	0,81	1,94 ± 0,02	0,004 ± 0,003	1,18	2,25 ± 0,02	4,53 ± 2,71	0,034

^a NC = Número de coordinación obtenido mediante modelado considerando el átomo indicado entre paréntesis.

El error típico en el número de coordinación fue del 25 %.

¹⁰⁵ **NC**= Número de coordinación; **R**= Distancia entre el absorbedor y el elemento indicado entre paréntesis, expresada en ångström (Å); **σ^2** = factor de Debye-Waller, está asociado a cada camino de retrodispersión, en conjunto con algunos parámetros adicionales propios del experimento y tipo de muestra; **ΔE_0** = factor que corrige los desplazamientos respecto al borde de energía seleccionado, E_0 , presentes en la muestra; **Factor R**= Sirve para estimar si el ajuste es bueno: Un factor R entre 0,02-0,05 indica que el modelo tiene algunos detalles equivocados o los datos son de baja calidad, pero a pesar de eso puede asumirse que el modelo es correcto.

¹⁰⁶ Nota: Si el desorden presente en torno al átomo local es demasiado alto (factor σ^2 por encima de 0,02), las oscilaciones se ven fuertemente disminuidas, afectando por tanto la posibilidad de extraer información relevante.

Una inspección más profunda de los valores obtenidos para las longitudes de coordinación de Au-C_{carbeno} y Au-Cl muestra que los ligandos carbeno voluminosos como los de **C1** y **C7** presentan longitudes más cortas para estos enlaces que ligandos más pequeños.

A continuación se muestran detalles de las contribuciones individuales a la transformada de Fourier de los espectros EXAFS de **C1** y **C7** (Figuras 1.36 y 1.37, respectivamente). El máximo local alrededor del valor de radio $R_{\text{eff}} = 2,5 \text{ \AA}$,¹⁰⁷ puede estar asociado con una ruta de dispersión de un solo camino Au-N-Au que surge a partir del imidazol del ligando. Este camino resultó difícil de ajustar a los datos experimentales, lo que puede deberse a la presencia de moléculas de disolvente atrapadas cerca del absorbente. Los intentos por modelar los datos experimentales utilizando dos átomos de carbono en lugar de un átomo de cloro (que se correspondería a una estructura de bis-carbeno NHC-Au-NHC) no fueron exitosos.

En el grupo de Nolan se prepararon monocristales de compuestos similares a los estudiados en este trabajo, por difusión lenta de dietiléter en una solución saturada de complejos en CH_2Cl_2 o CHCl_3 , los cuales fueron examinados mediante difracción de rayos X (XRD), obteniendo distancias Au-C_{carbeno} y Au-Cl que concuerdan con los resultados obtenidos en nuestro grupo.^{57b}

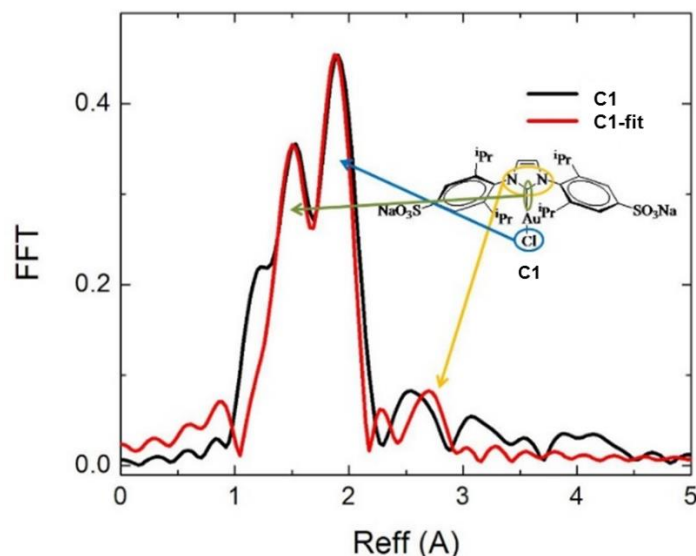


Figura 1.36- Transformada de Fourier para el espectro EXAFS obtenido para el compuesto **C1** (en negro) y su correspondiente ajuste (en rojo).

¹⁰⁷ R_{eff} = longitud de la trayectoria media (longitud de enlace para una ruta de dispersión individual).

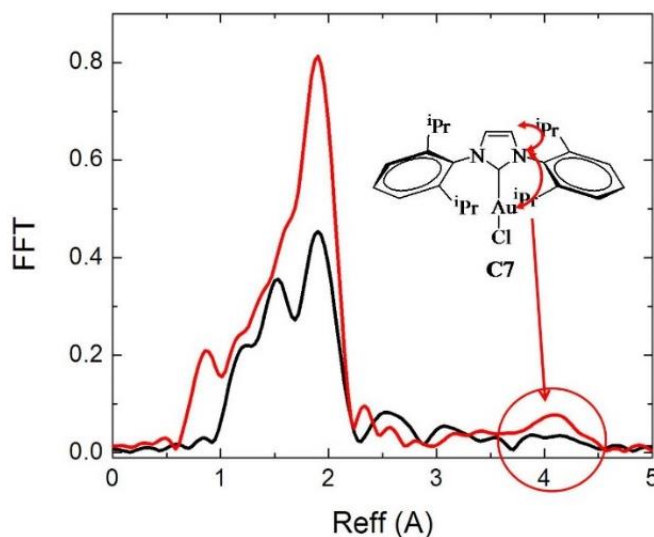


Figura 1.37- Transformada de Fourier para el espectro EXAFS obtenido para el compuesto **C1** (negro) y **C7** (rojo).

En esta última figura puede observarse, para ambos compuestos, un máximo local alrededor de $Reff = 4 \text{ \AA}$. Este máximo a mayor valor para el R_{eff} surge de caminos de dispersión electrónica casi lineales típicos de coordinación del absorbente con miembros de un anillo de cinco átomos como son los imidazol o triazoles.¹⁰⁸

En conjunto, los resultados obtenidos de XAFS apuntan a la formación de especies monocarbena para todos los compuestos estudiados.

1.5- Desarrollo Experimental

1.5.1- Generalidades

La mayoría de las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno seco, y, en los casos que se especifique, nitrógeno de alta calidad ($O_2 < 4 \text{ ppm/V}$, $H_2O < 4 \text{ ppm/V}$).

Las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía gas-líquido (CGL), CGL-Masa (CGL-EM), 1H - y ^{13}C -RMN y/o Espectroscopia Infrarroja. Para las cromatografías en capa fina se utilizaron cromatofolios de sílicagel-60 GF 254. El

¹⁰⁸ Cure, J.; Poteau, R.; Gerber, I. C.; Gornitzka, H.; Hemmert, C. *Organometallics* **2012**, *31*, 619–626.

revelado de los cromatogramas se realizó por visualización con luz UV (254 y 366 nm) y/o revelado con solución de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol.

Para realizar filtraciones en atmósfera inerte, se empleó una cánula con filtro (Figura 1.38), el cual consiste en un *transfer* que en uno de sus extremos posee una pequeña campana de vidrio, la cual es recubierta con papel de filtro.

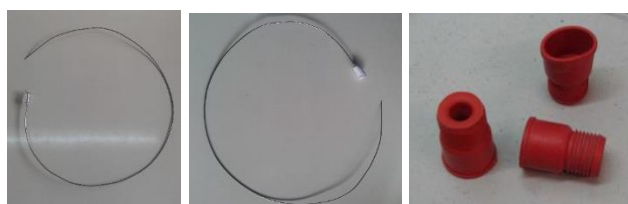


Figura 1.38- Cánula con filtro y septums usados para filtrar en atmósfera inerte.

1.5.1.1- Reactivos y disolventes

Los disolventes orgánicos fueron secados y purificados de acuerdo a procedimientos habituales¹⁰⁹ y desgasificados previamente a ser utilizados. A menos que se indique, los reactivos fueron obtenidos de fuentes comerciales y fueron empleados sin purificación previa. 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.

El agua desionizada (calidad tipo II) fue obtenida con un sistema de purificación de agua Millipore Elix 10 UV.

1.5.1.2- Instrumentos y equipos

Los espectros de ¹H y ¹³C-RMN fueron registrados en un espectrómetro Bruker Advance ARX-300 de 300 MHz (INQUISUR-UNS). Los desplazamientos químicos (δ , ppm) son relativos a tetrametilsilano, SiMe₄ (¹H y ¹³C). Las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz).

¹⁰⁹ Perrin, D.D.; Amarego, W.L.; Perri, D.R., *Purification of Laboratory Chemicals*, 2da Ed. Pergamon Press, 1990.

El Servicio Analítico de la Universidad Nacional de Alcalá (España) realizó los análisis de H, C, S y N con un microanalizador CHN-O-Rápido Heraeus y los espectros de masas ESI con un espectrómetro Automass Multi Thermo Quest.

Los puntos de fusión fueron determinados en un microscopio de platina calefactora Reichert.

Los experimentos de absorción de Rayos-X fueron realizados en la línea de luz D08B-XAFS2 ($I_{\max} = 250$ mA, $E = 1.37$ GeV) del Laboratorio Nacional de Luz Síncrotrón (LNLS) en Campinas (Brasil). La configuración de la línea fue optimizada mediante experimentos de absorción alrededor del borde L3 del oro (11919 eV) y la selección de energías fue realizada empleando un monocromador de doble cristal de Si(111). Se utilizaron cámaras de ionización rellenas de gas (Ar/N₂) para la detección de los fotones. La energía fue calibrada con una lámina de oro metálico. Los experimentos de EXAFS fueron realizados en capa delgada y sobre discos de nitruro de boro a temperatura ambiente (22 °C). Todos los espectros fueron alineados usando el espectro de oro metálico como referencia ($E_0 = 11919$ eV) previamente al análisis. Para el análisis de los espectros EXAFS se implementó el programa ARTEMIS del paquete de programas IFEFFIT.¹¹⁰ El ajuste fue realizado en el espacio R de la Transformada de Fourier, usando simultánea ponderación en el espacio k ($k = 1-3$) dentro de un rango R_{eff} desde 1 a 2,25 Å usando una ventana Hanning.

Las mezclas de reacción fueron analizadas con un cromatógrafo gas-líquido (CGL) Shimadzu equipado con un detector de ionización en llama y una columna capilar HP5 (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm), INQUISUR-UNS.

Las imágenes TEM se obtuvieron mediante el servicio de Microscopía de Transmisión Electrónica de CCT-CONICET (Bahía Blanca, Buenos Aires) utilizando un microscopio JEOL CX II 100, trabajando a un voltaje de aceleración de 100 kV. Las muestras se prepararon mediante la colocación de dos gotas de las soluciones acuosas en una rejilla Holey revestida de carbono, permitiendo que el disolvente se evapore al aire.

¹¹⁰ Newville, M. J. *Synchrotron Radiat.* **2001**, *8*, 322–324.

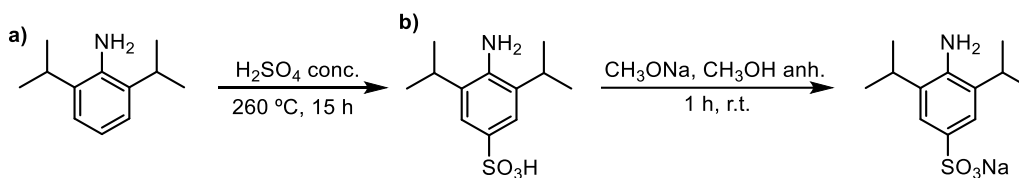
1.5.2- Síntesis de Sales de imidazolio

Para la preparación de las sales de imidazolio, se emplearon diferentes metodologías, teniendo en cuenta si se deseaban generar compuestos simétricos o asimétricos, diferenciándose estos según el tipo de sustituyente unidos a los N de un núcleo de imidazol, los cuales podían ser alquílicos o aromáticos. Los contraaniones fueron haluros (Cl^- o Br^-) o bien, grupos sulfonato unidos a cadenas alquílicas (R-SO_3^-), constituyendo así estructuras de tipo *zwitterion*.¹¹¹ A continuación se presentan los procedimientos de síntesis de todas las sales de imidazolio sintetizadas.

1.5.2.1 – Simétricas

Para las sales simétricas se partió de anilinas sustituidas, generando en primer lugar una diimina para después formar el anillo imidazólico. Se prepararon tres sales de este tipo, dos a partir de las anilinas sustituidas neutras 2,4,6-trimetilanilina, también llamada mesitilanilina, y 2,6-diisopropilanilina. A partir de esta última se generó también una estructura sulfonada en posición 4 del anillo aromático, en dos pasos de síntesis, para formar posteriormente la tercera sal simétrica.

Para llevar a cabo la sulfonación, se procedió según se indica en el esquema 1.5.



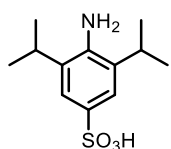
Esquema 1.5- Incorporación de grupo sulfonato (SO_3^-) al anillo aromático.

a) Sulfonación de 2,6-diisopropilanilina. Síntesis del ácido 2,6-diisopropilsulfanílico

En un balón de 2 bocas de 250 mL se colocaron 13 mL de agua destilada y 4 mL de ácido sulfúrico concentrado (96 %; 7,06 g; 73,6 mmol). Sobre esta disolución se agregó

¹¹¹ McNaught, A.D.; Wilkinson, A. *Compendium of Chemical Terminology. The Gold Book*. 2º Ed. Blackwell Science, 1997.

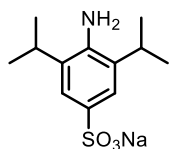
lentamente y de a gotas, 13,2 mL de 2,6-diisopropilanilina (12,44 g; 70,2 mmol). El balón fue introducido en un baño de arena previamente calentado a 260 °C. La mezcla fundió, quedando un sólido muy duro de color gris-negro al cabo de una noche de calentamiento. La misma se dejó enfriar y se añadió una disolución de NaOH 1,35 M hasta disolución completa del sólido (aproximadamente 70 mL), y se calentó a reflujo durante 1,5 horas con posterior filtración en caliente. Luego se acidificó con HCl concentrado hasta pH 1,5-2,5 y se dejó enfriar, precipitando un sólido marrón claro que se filtró y se secó con vacío. El sólido fue resuspendido en 180 mL de agua, y se adicionó una solución de Na₂CO₃ al 20% hasta pH = 8 (aprox. 30 mL). Se añadieron 4 g de carbón activado y se agitó la disolución a reflujo durante 20 minutos para después filtrar nuevamente en caliente. A continuación se agregó HCl al 20% hasta pH = 2 (aproximadamente 10 mL), precipitando el producto como un sólido blanco que fue filtrado con Buchner y secado a vacío.



Rendimiento: 3,733 g; 22 %. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,45 (s, 2H); 5,54 (s, ancho, 2H, NH₂), 3,42-2,97 (m, *J* = 6,6 Hz, 2H); 1,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 12H). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO): δ 146,3; 139,9; 128,1; 121,2; 27,0; 23,3.

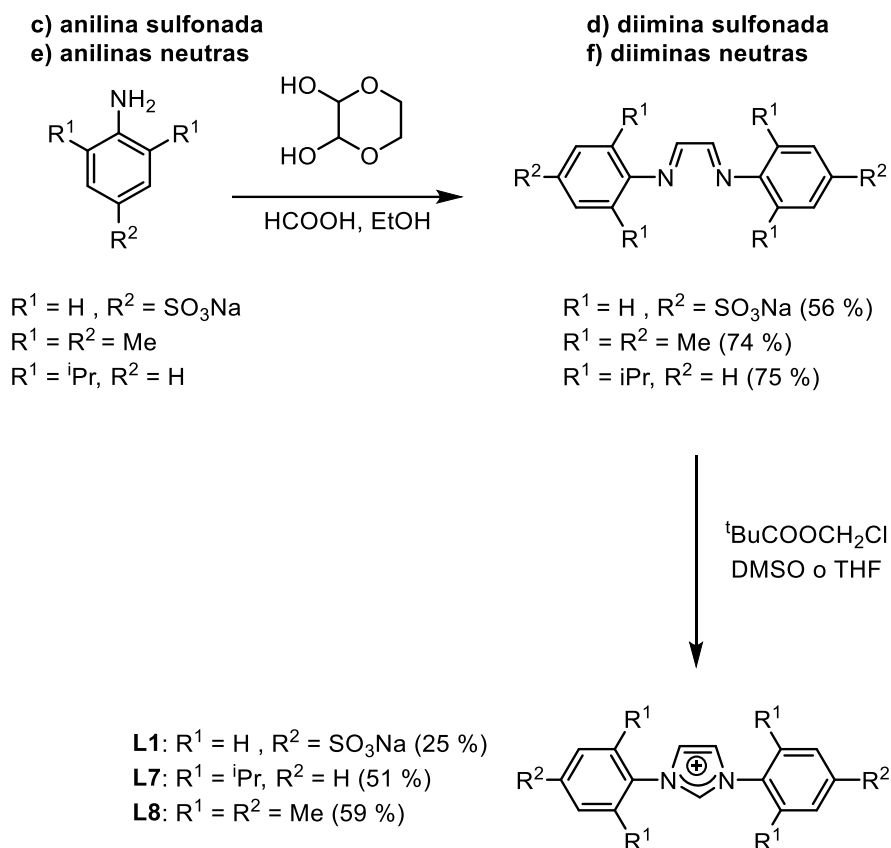
b) *Sustitución del H ácido por un catión sodio. Síntesis de 4-sodiosulfonato-2,6-diisopropilanilina*

En un balón de 2 bocas de 100 mL, previamente purgado con ciclos de vacío y nitrógeno, se colocó metanol anhidro (7 mL) y se agregó sodio metálico cortado en pequeños trozos (0,34 g; 14,8 mmol), para generar *in situ* metóxido de sodio. Una vez formado, se añadió en pequeñas porciones el ácido 2,6-diisopropilsulfanílico (3,733 g; 14,5 mmol), generando una disolución color marrón claro. Se agitó durante 1 hora, luego el metanol fue evaporado y se secó a vacío, obteniéndose el producto como un sólido blanco.



Rendimiento: 3,876 g; 86 %. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,19 (s, 2H); 3,13-3,04 (m, *J* = 6,7 Hz, 2H); 2,57 (s, 2H); 1,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 12H).

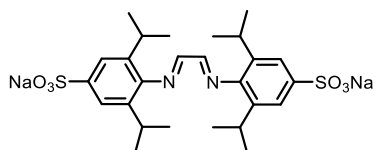
Una vez generada esta anilina, se procedió a la generación de las diiminas correspondientes y luego al cierre del anillo de imidazolio, como se muestra en el esquema 1.6. Si bien el procedimiento es similar, se variaron algunas condiciones de reacción al trabajar con las anilinas neutras y la sulfonada.



Esquema 1.6- Metodología de síntesis de los ligandos simétricos.

c) Síntesis de N,N'-Bis [2,6-diisopropil-4-(sulfonato de sodio)fenil]- α -diimina

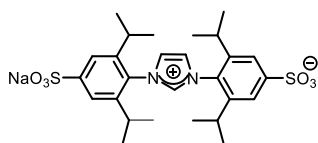
En un balón de 2 bocas de 100 mL se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, 50 mL de etanol seco, 4-sodiosulfonato-2,6-diisopropilanilina (4,00 g; 14,3 mmol), 2,3-dihidroxi-1,4-dioxano (0,892 g; 7,43 mmol) y 10 gotas de ácido fórmico. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 3 días a temperatura ambiente, observándose la formación de un sólido de color amarillo intenso que se separó por filtración con Buchner, se lavó con etanol seco y frío (2 x 10 mL) y se secó a vacío, obteniendo el producto puro.



Rendimiento: 2,355 g; 56 %. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,40 (s, 2H); 7,72 (s, 4H); 3,17-3,08 (m, 4H); 1,41 (d, $J = 6.7$ Hz, 24H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DMSO): δ 163,4; 147,9; 144,6; 135,2; 120,4; 27,6; 23,0. $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DMSO): δ 163,4; 147,8; 144,6; 136,2; 120,4; 27,6; 23,0 ppm.

d) Síntesis de *N,N'*-Bis [2,6-diisopropil-4-(sulfonato de sodio)fenil]imidazolio (**L1**)

En un tubo Schlenk de 100 mL se colocaron 8 mL de DMSO y se añadió la diimina sulfonada (1,147 g; 1,97 mmol) con 0,48 mL de pivalato de clorometilo (0,498 g; 3,31 mmol), manteniéndose la mezcla en agitación a 45 °C durante 3 días. Luego de este período se adicionó acetona (aproximadamente el triple de volumen de DMSO), con lo que se obtuvo un precipitado blanco que se filtró, se lavó con acetona (3 x 10 mL) y se secó a vacío.



Sólido blanco. Rendimiento: 0,78 g; 69 %. P.f.: > 300 °C. Solubilidad (H_2O , 25 °C): 160 g/L. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,44 (s, 1H, NCHN); 8,76 (s, 2H, Imz); 7,87 (s, 4H, Ar); 2,56 (m, $J = 6,7$ Hz, 2H, CHMe_2); 1,45 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H, CHMe_2); 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 12H, CHMe_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DMSO): δ 151,4; 144,4; 139,5; 129,9; 126,2; 121,4; 28,6; 24,0; 23,0. FT-IR (pastilla KBr) 3073 (ν_{CH}); 2965; 2924; 2863 (ν_{CH}); 1639 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1541 (ν_{CN}); 1300-1200 ($\nu_{\text{S=O}}$ y $\nu_{\text{O-S-O}}$); 1075; 1034 ($\nu_{\text{C-N}}$); 947; 886 ($\nu_{\text{CH arom}}$). UV-Vis (H_2O) (nm): 270, 277.

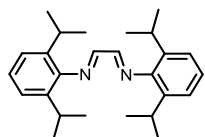
e) Síntesis de las α -diiminas neutras¹¹²

En un balón de 2 bocas de 100 mL se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, 75 mL de etanol seco, 2,4,6-trimetilanilina ó 2,6-diisopropilanilina (3,377 g; 3,5 mL; 25,0 mmol y 4,507 g; 4,8 mL; 25,4 mmol, respectivamente), 2,3-dihidroxi-1,4-dioxano (1,5 g; 12,5 mmol y 1,5 g; 12,52 mmol, respectivamente) y 10 gotas de ácido fórmico. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 3 días a temperatura ambiente, en atmósfera de argón,

¹¹² Hintermann, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3 (22).

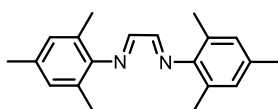
observándose en ambos casos un sólido de color amarillo intenso que se separó por filtración con Buchner, se lavó con etanol seco y frío (2 x 10 mL) y se secó a vacío.

N,N'-Bis(2,6-diisopropilfenil)- α -diimina



Rendimiento: 2,363 g; 75 %. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (s, 2H, N=CH); 7,53-7,35 (m, 6H, C^3H , C^4H , C^5H Ar); 3,24 (m, 4H, CHMe_2), 1,50(d, 24H, CHMe_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 163,2; 148,2; 136,9; 125,3; 123,3; 77,6; 77,2; 76,7; 28,2; 23,5.

N,N'-Bis(2,4,6-trimetilfenil)- α -diimina

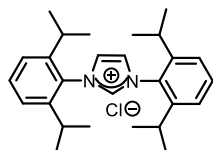


Rendimiento: 2,691 g; 74 %. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (s, 2H, N=CH); 7,12 (s, 4H, Ar); 2,51 (s, 6H, *p*-MeAr); 2,38 (s, 12H, *o*-MeAr). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 163,6; 160,9; 147 147,6; 134,4; 129,4; 129,1; 126,7; 77,6; 77,2; 76,7; 20,9; 18,3.

f) *Procedimiento para el cierre del núcleo imidazólico a partir de las diiminas neutras.*

N,N'-Bis(2,4,6-trimetilfenil)- α -diimina (1,45 g; 4,96 mmoles) y N,N'-Bis(2,6-diisopropilfenil)- α -diimina (1,33 g; 3,53 mmoles) disueltas en 10 mL de THF seco, fueron adicionadas de a gotas sobre una disolución de pivalato de clorometilo (0,68 g; 0,65 mL; 4,96 mmoles y 0,48 g; 0,50 mL; 3,526 mmoles, respectivamente) en 2 mL de THF seco. Las mezclas se mantuvieron a reflujo, en atmósfera inerte, y la reacción se siguió por cromatografía en capa fina sobre gel de sílice. Una vez finalizada la reacción, al cabo de 5 días, se eliminó el disolvente a vacío, obteniéndose un residuo que se lavó con hexano (2 x 10 mL), quedando un producto de color negro brillante en ambos casos.

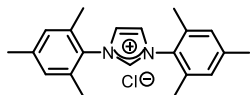
Cloruro de N,N'-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolío (L7)



Sólido negro. Rendimiento: 1,041 g; 69 %. P.f.: 114-116 °C. Solubilidad (DMSO , 25 °C): 143 g/L. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9,78 (s, 1H, NCHN); 8,09 (s, 2H, Imz); 7,52 (t, 2H, Ar H^A); 7,29 (d, 4H, Ar H^B); 2,43-2,34 (m, 4H, CHMe_2); 1,23 (d, 12H, CHMe_2); 1,19 (d, 12H, CHMe_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 140,7; 133,5; 129,4; 129,3; 128,9; 123,6; 26,4; 20,0; 18,3. FT-IR

(pastilla KBr): 3155 (ν_{CH}); 2965; 2924; 2868 (ν_{CH}); 1536 ($\nu_{\text{C=N}}$); 1460; 1367 (ν_{CN}); 1260; 1060 ($\nu_{\text{C-N}}$); 809 ($\gamma_{\text{CH arom}}$). UV-Vis (CH_2Cl_2) (nm): 230.

Cloruro de N,N'-Bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (**L8**)



Sólido negro. Rendimiento: 0,258 g; 15 %. P.f.: 149-151 °C 149-151 °C. Solubilidad (DMSO, 25 °C): 250 g/L. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 10,47 (s, 1H, NCHN); 8,15 (s, 2H, Imz); 7,57 (s, 4H, Ar); 2,26 (s, 6H, *p*-Me Ar); 2,10 (s, 12 H, *o*-Me Ar). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 145,0; 132,2; 126,9; 124,7; 38,5; 29,1; 27,0; 24,7; 23,8. FT-IR (pastilla KBr): 3011 (ν_{CH}); 2970; 2950; 2914; 2847 (ν_{CH}); 1680 (ν_{CN}); 1613 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1193; 1137; 1029 ($\nu_{\text{C-N}}$); 845 ($\gamma_{\text{CH arom}}$). UV-Vis (CH_2Cl_2) (nm): 230, 248, 286.

1.5.2.2 – Asimétricas

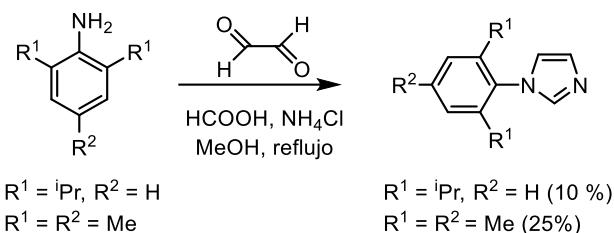
Para la síntesis de sales de imidazolio asimétricas, se consideraron dos rutas de síntesis. Por un lado, primero se formó sobre el N de una anilina sustituida, el núcleo de imidazol, y luego se agregó otro sustituyente en el N-3 del heterociclo. La segunda opción fue partir directamente de imidazol o metilimidazol y sobre éstos, se agregaron los sustituyentes deseados en el N de posición 3.

Considerando la primera metodología, se llevó a cabo el siguiente protocolo para la formación de los sistemas imidazólicos:

a- Síntesis de aril-imidazoles¹¹³

Esta metodología se efectuó a partir de 2,4,6-trimetilanilina o 2,6-diisopropilanilina (Esquema 1.7).

¹¹³ Preparación de Carbenos N-Heterocíclicos y sus complejos de Ru(II), Au(I) y Pd(II) solubles y heterogeneizados. Estudio de la actividad catalítica. Susana Pérez Ferrera. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Ciencias, 2006.

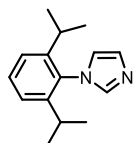


Esquema 1.7- Formación del heterociclo de imidazol sobre el N de la anilina.

A una disolución de 0,1 mol de 2,4,6-trimetilanilina (13,5 g; 14,1 mL) o 2,6-diisopropilanilina (17,7 g; 18,9 mL) en 50 mL de metanol anhidro, se le adicionó, bajo corriente de nitrógeno, una solución acuosa al 40 % de glioxal (12,1 mL; 0,1 mol) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas, observándose la formación de un precipitado de color amarillo intenso que corresponde a la glioxal-bis-(aril)imina.

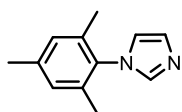
A esta masa de reacción se añadieron 2 eq. de NH_4Cl (10,7 g; 0,2 moles) y 2 eq. de una disolución acuosa al 40 % de formaldehído (10 mL; 0,2 moles). La mezcla se diluyó en 150 mL de metanol y se mantuvo a reflujo durante 1 hora mientras se fue añadiendo, gota a gota, una disolución acuosa al 85 % de H_3PO_4 (14 mL), tornándose la solución de color marrón oscuro. La mezcla se dejó en agitación y a reflujo durante 8 horas y se siguió por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la misma, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se alcalinizó con una disolución acuosa al 40 % de KOH hasta $\text{pH} = 9$ (aproximadamente 60 mL de solución). La mezcla resultante se extrajo con éter etílico (5 x 150 mL), las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con agua destilada, luego con una solución saturada de NaCl y fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro. Se eliminó el éter a presión reducida y se obtuvieron los productos sólidos.

N-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol



Sólido marrón. Rendimiento: 2,288 g; 10 %. P.f.: 97-100 °C. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,40 (s, 1H, NCHN); 7,34 (d, 1H, Imz C^5H); 7,18 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, Ar); 6,87 (s, 1H, Imz C^4H); 2,32 (m, 2H, CHMe_2); 1,06 (d, 12H, CHMe_2). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 146,5; 138,5; 132,8; 129,8; 129,3; 123,8; 121, 6; 28,1; 24,4; 24,3. FT-IR (pastilla KBr): 3119 (ν_{CH}); 3093 (ν_{CH}); 2965; 2919 (ν_{CH}); 1639 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1495 ($\nu_{\text{C=N}}$); 1465; 1383; 1362 (ν_{CN}); 1060 ($\nu_{\text{C-N}}$); 809; 758 ($\gamma_{\text{CH arom}}$).

N-(2,6-diisopropilfenil)imidazol



Sólido marrón claro. Rendimiento: 4,612 g; 25 %. P.f.: 110-111°C. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (s, 1H, NCHN); 7,47 (s, 1H, C^5H); 7,19 (s, 2H, Ar); 7,12 (s, 1H, C^4H); 2,56 (s, 3H, p-MeAr); 2,21 (s, 6H, o-MeAr).

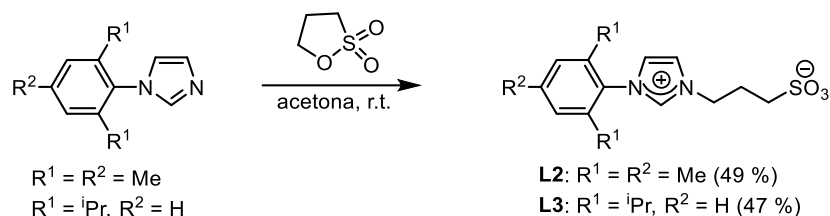
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 139,0 (Ar, ipso); 137,4 (NCN); 135,4 (Ar C2); 133,4 (Ar C4); 129,2 (Ar C^3 , C^5); 129,1 (Imz C^4); 120,2 (Imz C^5); 21,1 (p-MeAr); 17,4 (o-MeAr). FT-IR (pastilla KBr): 3093 ($\nu_{\text{=CH}}$); 2950; 2910; (ν_{CH}); 1644 ($\nu_{\text{C=N}}$); 1588 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1501 ($\nu_{\text{C=N}}$); 1070 ($\nu_{\text{C-N}}$); 820 ($\gamma_{\text{=CH arom}}$).

Una vez preparados los arilimidazoles, se agregaron los sustituyentes según distintos procedimientos, siendo: *g*) incorporación de cadenas de 3-propilsulfonato a partir de los arilimidazoles; *h*) incorporación de cadenas de 3-propilsulfonato a partir de imidazol o metil-imidazol; *ï*) incorporación de un sustituyente bencilo; *j*) incorporación de un sustituyente butilo.

g) Incorporación del sustituyente 3-propilsulfonato

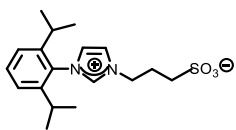
En un tubo Schlenk de 50 mL se disolvió, bajo corriente de nitrógeno, N-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol (1,182 g; 3,82 mmol) en acetona (27 mL) a 0 °C, y se agregó lentamente y de a gotas una solución de 1,3-propanosulfona (0,67 mL; 7,64 mmol) en acetona (13 mL). Luego de la adición, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 días, colocando un globo con argón para mantener la atmósfera inerte. El producto precipitó como un sólido blanco, el cual fue aislado mediante filtración con Buchner y lavado con acetona (2 x 20 mL) (Esquema 1.8).

En el caso del N-(2,6-diisopropilfenil)imidazol, se efectuó el mismo procedimiento, empleando 0,10 g (0,44 mmol) de arilimidazol en 3 mL de acetona, y 0,107 g (0,08 mL; 0,88 mmol) de 1,3-propanosulfona en 1,5 mL de acetona. Los lavados finales se hicieron con dos porciones de 5 mL de acetona.



Esquema 1.8- Incorporación del sustituyente 3-sulfonatopropil en posición N3 de los arilimidazoles.

N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(3-propilsulfonato)imidazolio (L2)

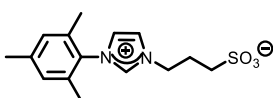


Sólido marrón. Rendimiento: 0,072 g, 47%. P.f.: 160-163 °C. .

Solubilidad (H₂O, 25 °C): 220 g/L. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 8,97 (s, 1H, NCHN); 7,64 (s, 1H, Imz C⁵H); 7,51 (s, 1H, Imz, C⁴H); 7,42

(t, 1H, Ar C⁴H); 7,25 (d, 2H, Ar C³H, C⁵H); 4,32 (t, 2H, NCH₂); 2,72 (t, 2H, SCH₂); 2,22 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2,13 (m, 2H, CHMe₂); 0,94 (d, 12H, CHMe₂). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 145,6 (s, Ar C¹); 136,9 (s, Imz C²); 131,7 (s, Ar C²); 130,1 (s, Ar C⁴); 125,5 (s, Ar C³); 124,4 (s, Imz C⁴); 122,9 (s, Imz C⁵); 48,1 (s, NCH₂); 47,0 (s, SCH₂); 28,2 (s, CHMe₂); 25,0 (s, CH₂CH₂CH₂); 23,2 (s, CHMe₂); 23,0 (s, CHMe₂). FT-IR (KBr): 3122 (ν_{CH}); 3082 (ν_{CH}); 2961; 2923; 2866; 2847 (ν_{CH}); 1562 (ν_{C=C}); 1543 (ν_{C=N}); 1460 (ν_{CN}); 1220 (ν_{S=O}, ν_{OSO}); 1036 (ν_{CN}); 853; 732; 675 (ν_{CHAR}) cm⁻¹. ESI-MS (ion negativo): *m/z* 350,16 [C₁₈H₂₇N₂O₃S]; 351,16 [M+1]. UV-Vis (H₂O) (nm): 264, 270.

N-(2,4,6-trimetilfenil)-N'-(3-propilsulfonato)imidazolio (L3)



Sólido blanco. Rendimiento: 0,959 g, 49%. P.f.: 160-164 °C.

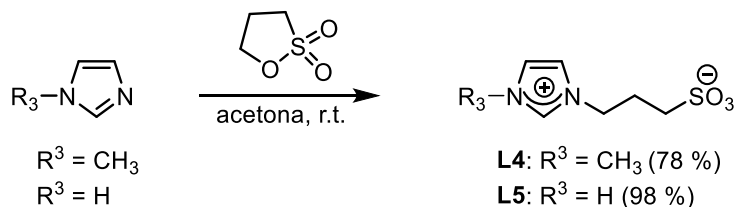
Solubilidad (H₂O, 25 °C): 171 g/L. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ

8,93 (s, 1H, NCHN); 7,75 (s, 1H, Imz, Ar C⁴H); 7,51 (s, 1H, Imz, Ar C⁵H); 7,08 (s, 2H, Ar); 4,44 (t, 2H, NCH₂); 2,91-2,89 (m, 2H, SCH₂); 2,37- 2,33 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2,27 (s, 3H, p-MeAr); 1,96 (s, 6H, o-MeAr). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,26 (s, 1H, NCHN); 7,98 (s, 1H, Imz, C⁴H); 7,78 (s, 1H, Imz, C⁵H); 7,00 (s, 2H, Ar); 4,30 (t, 2H, NCH₂); 2,36-2,29 (m, 2H, SCH₂); 2,19 (s, 3H, p-MeAr); 2,15 – 2,00 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1,89 (s, 6H, o-MeAr). ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 141,3 (s, Ar C¹); 136,5 (s, Imz C²); 134,6 (s, Ar C²); 130,7 (s, Ar C⁴); 129,1 (s, Ar C³); 124,3 (s, Imz C⁴); 122,9 (s, Imz C⁵); 48,1 (s, NCH₂); 47,13 (s, SCH₂); 24,9 (p-MeAr); 20,1 (s, CH₂CH₂CH₂); 16,2 (s, o-MeAr). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 140,1 (s, Ar C¹); 137,5 (s, Imz C²); 134,3 (s, Ar C²); 131,1 (s, Ar C⁴); 129,2 (s, Ar C³); 123,8 (s, Imz C⁴); 123,2 (s, Imz C⁵); 48,3 (s, NCH₂); 47,3 (s, SCH₂); 26,0

(*p*-MeAr); 20,5 (s, CH₂CH₂CH₂); 16,8 (s, *o*-MeAr). FT-IR (pastilla KBr): 3114 (ν_{=CH}); 3078 (ν_{=CH}); 2975 (ν_{CH}); 1608 (ν_{C=C}); 1562; 1547 (ν_{C=N}); 1485; 1460 (ν_{CN}); 1214 (ν_{S=O}, ν_{OSO}); 1034 (ν_{CN}); 876; 799 (γ_{CHAR}) cm⁻¹. UV-Vis (H₂O) (nm): 264. Anal. Elemental, Calc. para C₁₅H₂₀N₂O₃S: C: 58,42; H: 6,54; N: 9,08; S: 10,40 Enc.: C: 54,85; H: 6,65; N: 8,65; S: 10,14.

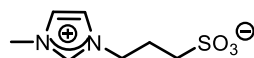
h) Incorporación del sustituyente propilsulfonato directamente sobre imidazol o N-metilimidazol¹¹⁴

Teniendo en cuenta el procedimiento anterior, se implementó esta síntesis para incorporar cadenas sulfonadas directamente sobre los compuestos comerciales imidazol y N-metilimidazol (Esquema 1.9). En el primer caso se trabajó con 0,50 g de imidazol (7,34 mmol) en 20 mL de acetona, que se combinaron con 1,3 mL de 1,3-propanosulfona (1,79 g; 14,7 mmoles) en 5 mL de acetona. Para el N-metilimidazol, se emplearon 0,425 g del mismo (5,14 mmol) en 20 mL de acetona y se le agregaron 0,90 mL de 1,3-propanosulfona (10,3 mmol) en 1 mL de acetona. Se emplearon los mismos tiempos de reacción que con los sustratos anteriores.



Esquema 1.9- Incorporación del sustituyente 3-sulfonatopropil en imidazol y metilimidazol.

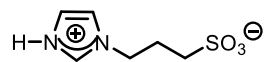
N-metil-N'-(3-sulfonatopropil)imidazol (L4)

 Sólido blanco. Rendimiento: 0,82g; 78 %. P.f.: 216-218 °C. Solubilidad (H₂O, 25 °C): 350 g/L. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 8,77 (s, 1H, NCHN); 7,55 (d, 1H, Imz, C⁴H); 7,48 (d, 1H, Imz, C⁵H); 4,38 (t, 2H, NCH₂); 3,91 (s, 3H, NMe); 2,94 (t, 2H, SCH₂); 2,33 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂). ¹³C-RMN (75 MHz,

¹¹⁴ Gardiner, M.G.; Herrmann, W.A.; Reisinger, C.P.; Schwarz, J.; Spiegler, M. *J. of Organomet. Chem.* **1999**, 572, 239-247.

D₂O): δ 136,2 (s, Imz C²); 123,8 (s, Imz C⁴); 122,2 (s, Imz C⁵); 47,8 (s, NCH₂); 47,2 (s, SCH₂); 35,7 (s, CH₂CH₂CH₂); 25,1 (s, NMe). UV-Vis (H₂O) (nm): 211, 245.

N-(3-sulfonatopropil)imidazol (L5)



Sólido blanco. Rendimiento: 1,32 g; 98 %. P.f.: 257-259 °C. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ (NH, no observado) 8,79 (s, 1H, NCHN); 7,59 (s, 1H, Imz, C⁵H); 7,51 (s, 1H, Imz, C⁴H); 4,44 (t, 2H, NCH₂); 2,96 (t, 2H, SCH₂); 2,42-2,32 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂). ¹H-RMN (300 MHz, dmso-d₆): δ 14,24 (s, ancho, 1H, NH); 9,11 (t, 1H, NCHN); 7,79 (t, 1H, Imz C⁵H); 7,68 (t, 1H, C⁴H); 4,32 (t, 2H, NCH₂); 2,40 (t, 2H, SCH₂); 2,10 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂). ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 134,7 (s, Imz C²); 121,8 (s, Imz C⁴); 119,9 (Imz C⁵); 48,0 (s, NCH₂); 47,6 (SCH₂); 25,1 (CH₂CH₂CH₂). ¹³C-RMN (75 MHz, dmso-d₆): δ 135,4 (Imz C²); 122,1 (Imz C⁴); 119,9 (Imz C⁵); 47,5 (NCH₂); 47,4 (SCH₂); 26,2 (CH₂CH₂CH₂). Uv-Vis (H₂O) (nm): 274, 293, 334.

i) *Doble incorporación del sustituyente 3-sulfonatopropilo*


Teniendo en cuenta la serie de sales obtenidas con el grupo 3-sulfonatopropil como sustituyente, se intentó la síntesis de una sal de imidazolio sustituida con dos cadenas de propilo sulfonadas.¹¹⁵

En un tubo Schlenk previamente purgado con vacío y nitrógeno, se agitaron a temperatura ambiente sodio metálico (0,105 g; 4,57 mmol) cortado en pequeños trozos y 3 mL de etanol seco, hasta observar la consumisión total del metal. Luego se adicionó imidazol (0,252 g; 3,74 mmol) y al cabo de 4 horas se agregó 1,3-propanosultona (1,14 g; 1,07 mL; 9,35 mmol), dejando la mezcla en agitación durante 3 días. Se observó la formación de un sólido blanco que no pudo ser filtrado por su pequeño tamaño, por lo que se evaporó el disolvente a sequedad y se hicieron lavados con éter etílico seco (3 x 5 mL) para arrastrar los restos de etanol y sultona, quitando el sobrenadante mediante una cánula. Finalmente se secó a vacío y se analizó por ¹H-RMN, el cual develó la presencia de una mezcla de derivados mono- y di-alquilado. Por esta razón, se retomó el sólido con etanol seco (3 mL) y esta solución fue adicionada sobre una mezcla de 0,088 g de sodio metálico y 2 mL de etanol seco. Se repitió el procedimiento anterior pero en esta oportunidad los

¹¹⁵ Yoshizawa, M; Ohno, H. *Ionics* **2002**, 8, 267-271.

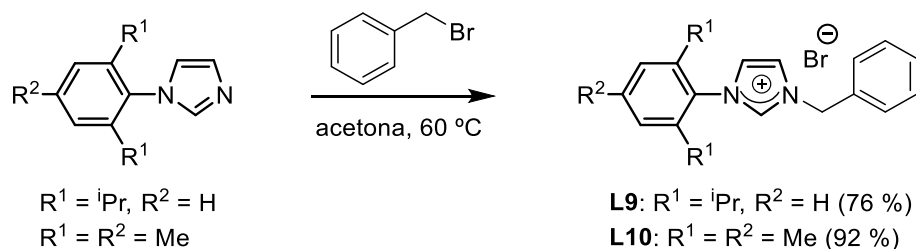
lavados fueron realizados con acetona. Se filtró con Buchner, lavando primero con acetona y luego con éter etílico (3 x 5 mL para ambos), eliminando el sobrenadante con un transfer, se secó a vacío y se realizó el ^1H -RMN, el cual indicó la presencia del compuesto deseado. Cabe mencionar que al manipular el sólido al aire, se observa que rápidamente va tomando un aspecto de “gota”, lo que da indicio de la gran higroscopicidad del mismo.

N,N'-bis(3-sulfonatopropil)imidazol (L6)

 Sólido blanco. 0,28 g; 23 %. ^1H -RMN (300 MHz, D_2O): δ 8,90 (s, 1H, NCHN); 7,59 (s, 2H, Imz, NCHCHN); 4,40 (t, 4H, NCH₂); 2,96 (t, 4H, SCH₂); 2,43-2,29 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂). ^{13}C -RMN (75 MHz, D_2O): δ 135,8 (s, 1mz C²); 122,6 (s, 1mz C^{4,5}); 47,9 (s, NCH₂); 47,3 (s, SCH₂); 25,0 (s, CH₂CH₂CH₂).

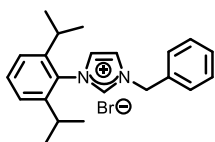
j) Incorporación del sustituyente bencilo

En un tubo Schlenk previamente purgado con vacío y nitrógeno, se colocó 1,00 g de (2,4,6-trimetilfenil)imidazol (5,36 mmoles) o de (2,6-diisopropilfenil)imidazol (4,38 mmoles) y 20 mL de acetona seca. Luego se adicionó, bajo corriente de nitrógeno, un exceso de bromuro de bencilo (1,01 g; 0,70 mL; 5,90 mmoles y 0,82 g; 0,57 mL; 4,82 mmoles, respectivamente) y las mezclas se dejaron agitando a 60 °C durante 6 horas en el caso del mesitil, y 16 horas para el diisopropil derivado. Luego de este periodo, el tubo Schlenk fue introducido en un baño de agua y hielo, precipitando el producto como un sólido claro, el cual fue lavado con pentano (2 x 20 mL). Esquema 1.10



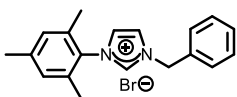
Esquema 1.10- Alquilación del anillo imidazólico en posición N3.

N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-bencilimidazol (**L9**)



Sólido marrón claro. Rendimiento: 1,33 g; 76 %. P.f.: 164-166 °C. Solubilidad (DMSO, 25 °C): 286 g/L. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10,45 (s, 1H, NCHN); 7,82 (s, 1H, $\text{C}^5\text{H Imz}$); 7,59-7,56 (m, 2H, Bz *m*-Ph); 7,47 (t, 1H, Ar C^4H); 7,35-7,30 (m, 3H, Bz *o*- y *p*-Ph); 7,23 (d, 2H, Ar $\text{C}^{3,5}\text{H}$); 7,08 (s, 1H, $\text{C}^4\text{H Imz}$); 5,98 (s, 2H, Bz CH_2); 2,23- 2,14 (m, 2H, CHMe_2); 1,14 (d, 6H, CHMe_2); 1,06 (d, 6H, CHMe_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 145,0 (Imz C^2); 137,8 ($\text{C}^{2,6}$ Ph); 133,4 (ipso-Ph Bz); 131,6 (ipso Ph); 129,1 (*o*- y *m*-Ph Bz); 128,9 ($\text{C}^{3,5}$ Ph); 124,4 (*p*-Ph Bz); 123,8 (Imz C^4); 122,7 (Imz C^5); 53,3 (CH_2); 28,5 (CHMe_2); 24,2 (CHMe_2); 23,8 (CHMe_2). UV-Vis (CH_2Cl_2) (nm): 278, 306, 392. ESI-MS (ion positivo): *m/z*. 319,2169 [$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2$] $^+$; 320,2224 [M+1].

N-(2,4,6-trimetilfenil)-N'-bencilimidazol (**L10**)



Sólido blanco. Rendimiento: 1,77 g; 92 %. P.f.: 190-192 °C. Solubilidad (DMSO, 25 °C): 157 g/L. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10,48 (s, 1H, NCHN); 7,66 (t, 1H, $\text{C}^5\text{H Im}$); 7,52 (m, 2H, Bz *m*-Ph); 7,29-7,26 (m, 3H, Bz *o*- y *p*-Ph); 7,05 (t, 1H, $\text{C}^4\text{H Im}$); 6,87 (s, 2H, $\text{C}^3\text{H-Mes}$); 5,86 (s, 2H, Bz CH_2Ph); 2,22 (s, 3H, *p*-Me), 1,94 (s, 6H, *o*-Me). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 141,0 (Imz C^2); 137,5 (*p*-Mes); 133,9 (*o*-Mes); 133,3 (ipso-Ph Bz); 130,4 (ipso-Mes); 129,6 (*o*- y *m*-Ph Bz); 129,1 (*m*-Mes); 128,8 (*p*-Ph Bz); 122,9 (Imz C^4); 122,5 (Imz C^5); 53,1 (CH_2); 20,8 (*p*-PhMe); 17,4 (*o*-PhMe). UV-Vis (CH_2Cl_2) (nm): 281. ESI-MS (ion positivo): *m/z*. 277,1699 [$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2$] $^+$; 278,1745 [M+1].

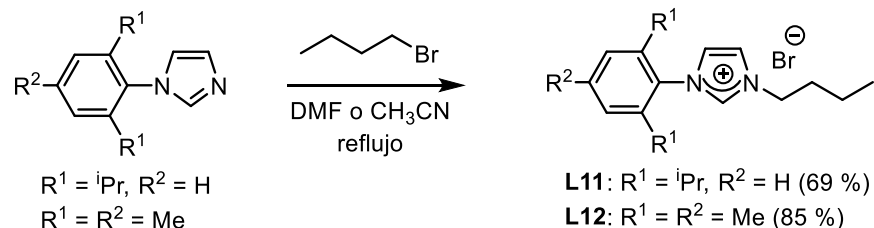
k) Incorporación del sustituyente butilo

En un balón de dos bocas previamente purgado con vacío y nitrógeno se disolvió N-mesitilimidazol (2,049 g; 11 mmoles) en 90 mL de N,N-dimetilformamida y se adicionó 1 eq. de bromuro de butilo (1,507 g; 1,18 mL; 11 mmoles) disueltos en 10 mL del mismo disolvente. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, siguiendo la reacción por TLC. Una vez finalizada la misma, el disolvente se eliminó a presión reducida, agregando pequeñas porciones de tolueno para ayudar a eliminar la DMF, obteniéndose un sólido color

amarillo claro que se lavó con varias porciones de hexano y éter etílico y posteriormente se secó a presión reducida (Esquema 1.11).

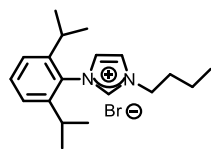
Posteriormente se buscó otro disolvente de reacción, que resulte más fácil de eliminar, y se escogió acetonitrilo ya que su constante dieléctrica es muy similar a la de la DMF ($\epsilon_{\text{DMF}} = 36,7$; $\epsilon_{\text{CH}_3\text{CN}} = 37,5$) pero su punto de ebullición es bastante inferior (P.E._{DMF} = 153 °C; P.E._{CH₃CN} = 82 °C).

Cuando se llevó a cabo la reacción con el diisopropil derivado, se trabajó con 3,752 g de N-(2,6-diisopropilfenil)imidazol (16,4 mmoles) en 10 mL de acetonitrilo, bajo corriente de nitrógeno, pero se adicionó el bromuro de butilo con un 20 % de exceso (2,12 mL; 2,702 g; 19,7 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas, siguiendo la reacción por TLC. Luego se eliminó el disolvente a vacío, agregando pequeñas porciones de éter etílico, con lo que se obtuvo un sólido color amarillo claro. Para asegurarse de que no quedaron restos de imidazol sin reaccionar, el sólido fue resuspendido en hexano, se agitó unos 10-15 minutos y se filtró con Buchner. En este disolvente, el N-(2,6-diisopropilfenil)imidazol es soluble, mientras que la sal bromuro de N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-butilimidazolio es insoluble. Finalmente, se obtuvo un sólido de color marrón, que se secó a presión reducida.



Esquema 1.11- Obtención de los arylimidazoles sustituidos con butilo.

Bromuro de N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-butilimidazolio (**L11**)

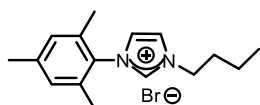


Sólido marrón. Rendimiento: 3,80 g; 69 %. P.f.: 69-71 °C. Solubilidad (DMSO, 25 °C): 400 g/L. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10,32 (s, 1H, NCHN); δ 8,14 (s, 1H, C⁵H Imz); 7,48 (t, 1H, C⁴H Imz); 7,29-7,17 (m,

3H, C³H, C⁴H Ar); 4,71 (t, 2H, NCH₂); 2,23 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂); 1,97-1,92 (m, 2H, CHMe₂); 1,40-1,29 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃); 1,16 (d, 6H, CHMe₂); 1,11 (d, 6H, CHMe₂); 0,92 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 145,4 (C² Imz); 138,2 (C¹ Ar); 131,8 (C², C⁶ Ar); 130,2 (C⁴ Ar); 124,3 (C³, C⁵ Ar); 124,0 (Imz C⁴); 123,5 (Imz C⁵); 50,1 (NCH₂); 32,5 (NCH₂CH₂); 28,7(CHMe₂); 24,4 (CHMe₂); 24,1 (CHMe₂); 19,3 (s, CH₂CH₂CH₃),

13,6(s, CH₂CH₂CH₃). UV-Vis (CH₂Cl₂) (nm): 228, 272, 292. FT-IR (pastilla KBr): 3032 (ν_{=CH}); 2965 (ν_{CH}); 1634 (ν_{C=C}); 1562; 1541 (ν_{C=N}); 1460 (ν_{=CN}); 1193; 1055 (ν_{CN}); 809; 763 (γ_{CHAR}) cm⁻¹. Anal. Elemental, Calc. para C₁₉H₂₉BrN₂: C: 62,46; H: 8,00; N: 7,67. Enc.: C: 68,18; H: 8,07; N: 8,58.

Bromuro de N-mesitil-N'-butilimidazolio (L12)



Sólido amarillo claro. Rendimiento: 3,03 g; 85 %. P.f.: 134-136 °C. Solubilidad (H₂O, 25 °C): 400 g/L. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10,19 (t, 1H, NCHN); 7,95 (t, 1H, C⁵H Imz); 7,22 (t, 1H, C⁴H Imz); 6,94 (s, 2H, C³H Mes); 4,64 (t, 2H, NCH₂); 2,27 (s, 3H, p-Me); 2,00 (s, 6H, o-Me); 1,97-1,87 (m, 2H, NCH₂CH₂); 1,53-1,22 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃); 0,91 (t, 3H, CH₂CH₃). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 141,2 (C² Imz); 137,7 (C¹ Ar); 134,2 (C² Ar); 130,7 (C³ Ar); 129,8 (C⁴ Ar); 123,4 (C⁵ Imz); 123,3 (C⁴ Imz); 50,1 (NCH₂); 32,4 (CH₂CH₂CH₂); 21,1 (p-MeAr); 19,4 (o-MeAr); 17,6 (CH₂CH₂CH₃); 13,6 (CH₂CH₂CH₃). UV-Vis (CH₂Cl₂) (nm): 273, 337. FT-IR (pastilla KBr): 3149 (ν_{=CH}); 3103 (ν_{=CH}); 2950 (ν_{CH}); 1603 (ν_{C=C}); 1557; 1536 (ν_{C=N}); 1480; 1450 (ν_{=CN}); 1198; 1080 (ν_{CN}); 861; 748 (γ_{CHAR}) cm⁻¹. Anal. Elemental, Calc. para C₁₆H₂₃BrN₂: C: 59,45; H: 7,17; N: 8,67. Enc.: C: 57,32; H: 6,61; N: 8,90.

1.5.3 - Precursor de oro(I)

Con frecuencia se emplean como precursores compuestos de oro(I) y oro(III) combinados con grupos dialquilsulfuro (dimetilsulfuro, SMe₂, por ejemplo) o tetrahidrotiofeno (THT), debido a que suelen ser estables a temperatura ambiente, y estos ligandos con azufre pueden ser reemplazados por otros, aniónicos o neutros, con relativa facilidad.¹¹⁶

Se llevó a cabo la síntesis del precursor AuCl(THT), el cual es empleado posteriormente en la formación de los complejos de dicho metal con los ligandos carbeno N-heterocíclicos. Esta síntesis consta de dos etapas: la primera es la formación de hidrógeno tetracloroaurato(III), como intermediario (*l*), para preparar posteriormente cloro tetrahidrotiofenooro (*m*).

¹¹⁶ Block, B.P.; Bartkiewicz, S.A.; Moeller, T; Chrisp, J.D.; Gentile, P.; Morgan, L.O. *Inorg. Synth.* **1953**, 4, 14-17.

l) Síntesis de hidrógeno tetracloroaurato(III)

En un balón de 2 bocas de 25 mL, se colocó oro metálico (1,053 g, 5,35 mmol) cortado en pequeños trocitos, a los que se añadió lentamente 10 mL de agua regia, HCl (36,5-38%) y HNO₃ (63 %), en relación 3:1. La mezcla se dejó con agitación suave a temperatura ambiente hasta que se observó que el metal se disolvió completamente. Este proceso se completó al cabo de 1,5-2 horas; y durante este periodo se observó que la solución generada viró de amarillo a naranja, y luego a un color rojo intenso, mientras se producía desprendimiento de hidrógeno. Posteriormente, se eliminó el disolvente a vacío, ayudando con un baño de arena a 80 °C, sin dejar que el mismo se evapore completamente. Cuando quedaron aproximadamente 2 mL de solución, se agregaron 8 mL de HCl concentrado y se eliminó nuevamente el disolvente a presión reducida. Esta operación se repitió una vez más, pero en esta oportunidad se llevó a sequedad, obteniendo un sólido de color rojo “sangre”. Este compuesto fue empleado sin análisis previo.

m) Procedimiento para la síntesis de Cloro tetrahidrotiofenooro(I)⁹³

En un tubo Schlenk de 50 mL se colocó el sólido obtenido en el paso anterior, retomado con 2,5 mL de agua destilada y 14 mL de etanol. Luego se agregó, de a gotas, 1 mL (0,998 g; 11 mmol) de tetrahidrotiofeno, observándose la rápida formación de un sólido blanco a medida que se agrega este reactivo. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró el sólido con cánula y se hicieron 3 lavados con etanol anhidro y 2 lavados con éter etílico, realizando la remoción del sobrenadante luego de cada lavado. Finalmente el compuesto se secó a vacío para obtener el producto final como un sólido blanco amorfo (1,468 g; 95 %). Figura 1.39

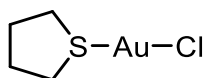


Figura 1.39- Precursor de oro empleado.

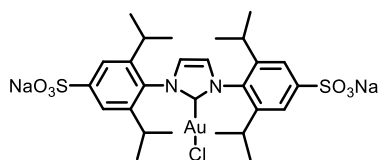
1.5.4 - Síntesis de Complejos Sulfonados [Au(I)-NHC-Cl] (C1-C6)

En un tubo Schlenk de 25 mL, previamente purgado con vacío y nitrógeno, se preparó una solución de un complejo de plata, [Ag(I)(NHC)Cl], a partir de la sal de imidazolio sulfonada (0,60 mmol), óxido de plata (0,083 g; 0,36 mmol) y cloruro de sodio (0,035 g; 0,60 mmol), en MeOH anhidro o DMSO (5 mL), mediante agitación a temperatura ambiente durante 4 horas y al resguardo de la luz. Luego esta mezcla fue filtrada mediante una cánula con filtro, y sobre la solución resultante se añadió AuCl(THT) (0,192 g; 0,60 mmol) y 1 mL más de disolvente, dejando la mezcla nuevamente en agitación a temperatura ambiente durante otro periodo de 4 horas. A continuación, se añadió 1 eq. de NaCl (0,035 g; 0,60 mmol) y la solución final se filtró a través de la cánula con filtro y una capa de celite.

En el caso de la sal de imidazolio disulfonada **L1**, se empleó DMSO como disolvente, el cual fue eliminado parcialmente a vacío hasta un volumen de 2 mL. A continuación, el complejo de oro se precipitó mediante el agregado de acetona seca (20 mL), se separó por filtración, se lavó con acetona seca (3 x 10 mL), y se secó nuevamente bajo vacío.

Se intentó realizar la precipitación con acetona de los complejos originados a partir de las otras sales sulfonadas (**L2-L6**), pero éstos no fueron insolubles en este medio, por lo que se varió ligeramente el procedimiento, y se empleó metanol anhidro como disolvente de reacción, el cual fue removido completamente al finalizar la síntesis, obteniéndose sólidos que se lavaron con éter etílico (3 x 10 mL) para eliminar las trazas de disolvente y se secaron a vacío, obteniéndose de esta manera los diferentes complejos.

1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C1)



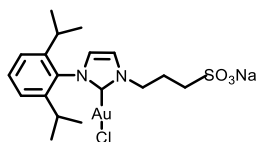
Sólido blanco. Rendimiento: 0,465 g; 0,57 mmol; 95%.

P.f.: > 300 °C. . El complejo es soluble en agua, metanol, *tert*-butanol, isopropanol y DMSO, e insoluble en THF, dietil éter y acetona. Solubilidad (H₂O, 25 °C): 111 g/L.

¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 7,76 (s, 4H, Ar); 7,67(s, 2H, Imz); 2,57 (h, ³J_{H-H} = 7,0 Hz, 4H, CHMe₂); 1,28 (d, ³J_{H-H} = 7,0 Hz, 12H, CHMe₂); 1,20 (d, ³J_{H-H} = 7,0 Hz, 12H, CHMe₂). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00 (s, 2H, Imz); 7,58 (s, 4H, Ar); 2,17 (h, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 4H, CHMe₂); 1,22 (t, ³J_{H-H} = 6,5 Hz, 24H, CHMe₂). ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 171,6 (s, Imz C²); 147,4 (s, Ar C³); 144,7 (s, Ar C⁴); 136,1 (s, Ar C²); 124,3 (s, Ar C¹); 121,4 (s, Imz C^{4,5}); 28,8 (s, CHMe₂); 23,5 (s, CHMe₂); 22,9 (s, CHMe₂). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 173,0 (s, Imz C²); 149,8 (s, Ar C⁴); 144,8 (s, Ar C²); 134,0 (s, Ar C¹); 124,6 (s, Ar C³);

121,1 (s, Imz C^{4,5}); 28,4 (s, CHMe₂); 23,9 (s, CHMe₂); 23,5 (s, CHMe₂). ESI-MS (ion negativo, MeOH): *m/z* 801,12 [M-Na]⁻; 489,06 [M-2Na]²⁻. UV-Vis (H₂O) (nm): 269, 277. Anal. Elemental, Calc. para C₂₇H₃₄AuClN₂Na₂O₆S₂: C: 39,31; H: 4,15; N: 3,40; S: 7,70. Enc.: C: 39,21; H: 4,26; N: 3,45; S: 7,67.

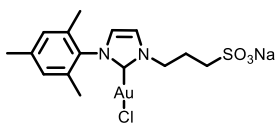
1-(2,6-diisopropilfenil)-3-(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C2**)



Sólido marrón. Rendimiento: 0,332 g; 0,55 mmol; 92%. P.f.: 240-243 °C. El complejo es soluble en agua, metanol, *tert*-butanol y DMSO, parcialmente soluble en isopropanol, e insoluble en THF,

dietil éter y acetona. Solubilidad (H₂O, 25 °C): 80 g/L. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 7,79 (s, 1H, Imz); 7,68 (s, 1H, Imz); 7,51 (m, 1H, Ar H⁴); 7,40 (m, 2H, Ar H³); 4,39 (t, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 2H, NCH₂); 2,90 (t, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 2H, CH₂S); 2,21 (h, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 2H, CHMe₂); 1,92 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂); 1,09 (t, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 12H, CHMe₂). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,95 (s, 1H, Imz); 6,75 (s, 1H, Imz); 6,63 (t, ³J_{H-H} = 7,7 Hz, 1H, Ar H⁴); 6,46 (d, ³J_{H-H} = 7,6 Hz, 2H, Ar H³); 3,41 (t, ³J_{H-H} = 6,2 Hz, 2H, NCH₂); 1,61 (t, ³J_{H-H} = 6,5 Hz, 2H, CH₂S); 1,39 (h, ³J_{H-H} = 6,5 Hz, 2H, CHMe₂); 1,29 (q, ³J_{H-H} = 6,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 0,31 (d, ³J_{H-H} = 6,7 Hz, 6H, CHMe₂); 0,21 (d, ³J_{H-H} = 6,7 Hz, 6H, CHMe₂). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 170,7 (s, Imz C²); 144,4 (s, Ar C¹); 134,9 (s, Ar C²); 130,2 (s, Ar C⁴); 125,5 (s, Ar C³); 124,4 (s, Imz C⁴); 120,6 (s, Imz C⁵); 52,2 (s, NCH₂); 49,3 (s, SCH₂); 30,1 (s, CHMe₂); 26,5 (s, CH₂CH₂CH₂); 22,3 (s, CHMe₂); 22,0 (s, CHMe₂). ESI-MS (ion negativo, MeOH): *m/z*: 581,10 [M-Na]⁻. UV-Vis (H₂O) (nm): 260, 272. Anal. Elemental, Calc. para C₁₈H₂₅AuClN₂NaO₃S: C 35,74; H 4,16; N 4,63; S 5,30. Enc.: C 35,76; H 4,12; N 4,87; S 5,56.

1-Mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C3**)

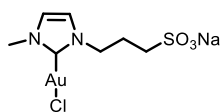


Sólido blanco. Rendimiento: 0,302 g; 0,54 mmol; 90%. P.f.: 197-199 °C. El complejo es soluble en agua, metanol, *tert*-butanol y DMSO, parcialmente soluble en isopropanol, e insoluble en THF,

dietil éter y acetona. Solubilidad (H₂O, 25 °C): 109 g/L. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 7,57 (d, ³J_{H-H} = 2,0 Hz, 1H, Imz); 7,06 (s, 2H, Ar); 7,03 (d, ³J_{H-H} = 2,0 Hz, 1H, Imz); 4,40 (t, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 2H, NCH₂); 2,91 (t, ³J_{H-H} = 6,0 Hz, 2H, CH₂S); 2,26 (s, 3H, *p*-Me Ar); 2,08 (c, 2H, CH₂CH₂CH₂); 1,98 (s, 6H, *o*-Me Ar). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,81 (s, 1H,

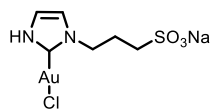
Imz); 7,47 (s, 1H, Imz); 7,07 (s, 2H, Ar); 4,29 (t, $^3J_{H-H} = 6,0$ Hz, 2H, NCH₂); 2,41 (t, $^3J_{H-H} = 6,0$ Hz, 2H, CH₂S); 2,31 (s, 3H, *p*-Me Ar); 2,15 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂); 1,95 (s, 6H, *o*-Me Ar). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 169,7 (s, Imz C²); 138,5 (s, Ar C¹); 134,2 (s, Ar C²); 134,1 (s, Ar C⁴); 128,7 (s, Ar C³); 122,5 (s, Imz C⁴); 122,0 (s, Imz C⁵); 49,4 (s, NCH₂); 47,8 (s, SCH₂); 27,1 (s, CH₂CH₂CH₂); 20,3 (s, *p*-MeAr); 16,9 (s, *o*-MeAr). ESI-MS (ion negativo, MeOH): *m/z*: 539,05 [M-Na]⁻. UV-Vis (H₂O) (nm): 218, 248 y 267 cm⁻¹. Anal. Elemental, Calc. para C₁₅H₁₉AuClN₂NaO₃S: C: 30,29; H: 3,22; N: 4,71; S: 10,78. Enc.: C: 30,76; H: 3,30; N: 5,07; S: 10,82.

1-Metil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C4)



Sólido blanco. Rendimiento: 0,106 g; 0,22 mmol; 89%. P.f.: 143-145 °C. El complejo es soluble en agua, metanol, *tert*-butanol y DMSO, parcialmente soluble en isopropanol, e insoluble en THF, dietil éter y acetona. Solubilidad (H₂O, 25 °C): 95,6 g/L. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 7,15 (d, $J_{H-H} = 1,4$, 1H, Imz); 7,09 (d, $^3J_{H-H} = 1,4$, 1H, Imz); 4,16 (t, $^3J_{H-H} = 7,0$, 2H, NCH₂); 3,67 (s, 3H, NCH₃); 2,82 (t, $^3J_{H-H} = 7,5$, 2H, CH₂S); 2,17 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂). ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 167,7 (s, Imz C²); 122,8 (s, Imz C⁵); 121,2 (s, Imz C⁴); 49,3 (s, NCH₂); 47,9 (s, SCH₂); 37,8 (s, NCH₃); 26,1 (s, CH₂CH₂CH₂). ESI-MS (ion negativo, MeOH): *m/z*: 435,03 [M-Na]⁻. UV-Vis (H₂O) (nm): 222, 231 y 245 cm⁻¹. Anal. Elemental, Calc. para C₇H₁₁AuClN₂NaO₃S: C: 18,33; H: 2,42; N: 6,11; S: 6,99. Enc.: C: 18,22; H: 2,38; N: 6,18; S: 7,05.

1-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C5)

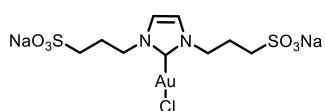


Sólido blanco. Rendimiento: 0,119 g; 0,24 mmol; 80%. P.f.: 153-155 °C. El complejo es soluble en etanol, *tert*-butanol y DMSO, parcialmente soluble en isopropanol, e insoluble en THF, dietil éter y acetona. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,82 (s, 1H, NH); 7,25 (d, $^3J_{H-H} = 1,4$, 1H, Imz); 6,99 (d, $^3J_{H-H} = 1,4$, 1H, Imz); 4,10 (t, $^3J_{H-H} = 7,0$, 2H, NCH₂); 2,36 (t, $^3J_{H-H} = 7,5$, 2H, CH₂S); 1,99 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 164,2 (s, Imz C²); 123,0 (s, Imz C⁵); 121,7 (s, Imz C⁴); 48,4 (s, NCH₂); 45,9 (s, SCH₂); 27,6 (s, CH₂CH₂CH₂). FT-IR (Csl): 3115 (ν_{=CH}), 3053 (ν_{=CH}), 2931 (ν_{CH}), 1537, 1516 (ν_{C=C}), 1455 (ν_{CN}), 1186 (ν_{S=O}, ν_{Oso}) y 1044 (ν_{CN}) cm⁻¹. ESI-MS (ion negativo, MeOH): *m/z*: 421,02

[M-Na]⁻. UV-Vis (H₂O) (nm): 246 Anal. Elemental, Calc. para C₆H₉AuClN₂NaO₃S: C: 16,20; H: 2,04; N: 6,30; S: 7,21. Enc.: C: 16,12; H: 2,01; N: 6,36; S: 7,29.

Una vez que el complejo **C5** es aislado como un sólido por remoción del disolvente mediante vacío, el compuesto debe ser almacenado bajo atmósfera libre de humedad, de lo contrario se observa la inmediata aparición de una coloración violeta, que sugieren la presencia de nanopartículas de oro en el medio. Sin embargo, el complejo es estable en solución de metanol.

1,3-bis(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C6**)

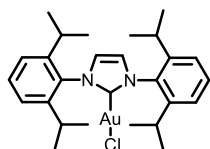


Sólido blanco. Rendimiento: 0,055 g; 0,097 mmol; 65%. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 7,28 (s, 2H); 4,31 (t, 4H, NCH₂); 2,92 (t, 4H, SCH₂); 2,37-2,24 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂). ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 167,2 (s, 1mz C²); 121,5 (s, 1mz C^{4,5}); 49,5 (s, NCH₂); 47,8 (s, SCH₂); 26,0 (s, CH₂CH₂CH₂).

1.5.5- Síntesis de complejos neutros [Au(I)-NHC-Cl] (**C7-C12**)

En un tubo Schlenk de 25 mL, previamente purgado con vacío y nitrógeno, se preparó una solución del complejo de plata [Ag(I)(NHC)Cl], a partir de las distintas sales de imidazolio (**L7-L12**) (0,60 mmol) y óxido de plata (0,083 g; 0,36 mmol) en 3 mL de diclorometano. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente y al abrigo de la luz durante 4 horas. Luego de este periodo se filtró con cánula, lavando con 1 mL de diclorometano, y sobre la solución obtenida se añadió el precursor [AuCl(THT)] (0,192 g, 0,60 mmol). Luego de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se filtró nuevamente a través de una cánula con filtro y colchón de celite, se eliminó el disolvente a presión reducida y se secó a vacío, obteniendo así los complejos neutros (**C7-C12**).

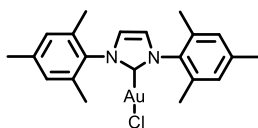
1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno oro(I) Cloro (**C7**)



Sólido negro. Rendimiento: 0,345 g; 0,56 mmol; 94%. P.f.: 91-93 °C. . El complejo es soluble en THF, dietil éter, acetona y DMSO e insoluble en agua, metanol y *tert*-butanol; Solubilidad (DMSO, 25 °C): 330 g/L. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (t, ³J_{H-H}= 8,0 Hz, 2H, Ar

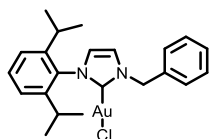
H^4); 7,24 (d, $^3J_{H-H} = 8,0$ Hz, 4H, Ar H^3); 7,13 (s, 2H, Imz); 2,34 (h, $^3J_{H-H} = 7,0$ Hz, 4H, $CHMe_2$); 1,26 (d, $^3J_{H-H} = 7,0$ Hz, 12H, $CHMe_2$); 1,09 (d, $^3J_{H-H} = 7,0$ Hz, 12H, $CHMe_2$). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173,0 (s, Imz C^2); 142,7 (s, Ar C^1); 134,6 (s, Ar C^2); 126,2 (s, Ar C^3); 123,4 (s, Ar C^4); 121,8 (s, Imz $C^{4,5}$); 33,1 (s, $CHMe_2$); 26,4 (s, $CHMe_2$); 24,2 (s, $CHMe_2$). ESI-MS (ion positivo): m/z 638,05 $[M+NH_3]^+$. UV-Vis (CH_2Cl_2): 232, 247, 254, 316 nm. Anal. Elemental, Calc. para $C_{27}H_{36}AuClN_2$: C: 52,21; H: 5,84; N: 4,51. Enc.: C: 52,32; H: 5,79; N: 4,56.

1,3-bis-(mesitol)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C8)

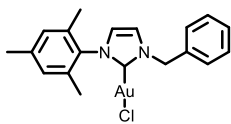


Sólido negro. Rendimiento: 0,322 g; 0,57 mmol; 94 %. P.f.: 120-122 °C. El complejo es soluble en THF, dietil éter, acetona y DMSO e insoluble en agua, metanol y *tert*-butanol; Solubilidad (DMSO, 25 °C): 254 g/L. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 (s, 4H, Ar); 7,15 (d, 2H, Imz); 2,12 (s, 3H, *p*-Me Ar); 1,20 (s, 6H, *o*-Me Ar). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 183,6; 145,5; 130,7; 124,2; 123,6; 30,7; 28,9; 27,0; 26,5; 24,5; 24,0. UV-Vis (CH_2Cl_2): 230, 386 nm. Anal. Elemental, Calc. para $C_{21}H_{24}AuClN_2$: C: 46,98; H: 4,51; N: 5,22. Enc.: C: 50,01; H: 5,46; N: 4,08.

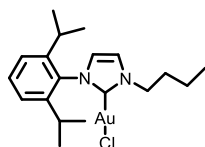
1-(2,6-diisopropilfenil)-3-bencilimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C9)



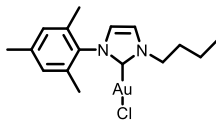
Sólido beige claro. Rendimiento: 0,289 g; 0,52 mmol; 87 %. P.f.: 205-207 °C. El complejo es soluble en THF, dietil éter, acetona y DMSO e insoluble en agua, metanol y *tert*-butanol; Solubilidad (DMSO, 25 °C): 352 g/L; 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30-7,28 (m, 5H, Ar Bz); 7,17-7,14 (m, 3H, Ar, H^b y H^a); 6,97 (d, 1H, C^5H Imz); 6,82 (d, 1H, C^4H Imz); 5,42 (s, 2H, NCH_2); 2,35- 2,25 (m, 2H, $CHMe_2$); 1,22 (d, 6H, $CHMe_2$); 1,01 (d, 6H, $CHMe_2$). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 173,3; 145,7; 135,1; 130,6; 129,2; 128,8; 127,8; 124,2; 123,9; 120,2; 55,1; 28,5; 24,4; 24,2. ESI-MS (ion positivo): m/z 532,2013 $[M+NH_3]^+$. UV-Vis (CH_2Cl_2): 231, 237, 247, 251 nm. Anal. Elemental, Calc. para $C_{22}H_{26}AuClN_2$: C: 47,88; H: 4,93; N: 5,08. Enc.: C: 48,32; H: 5,21; N: 4,82.

1-(mesitol)-3-bencilimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C10)


Sólido blanco. Rendimiento: 0,276 g; 0,54 mmol; 97 %. P.f.: 189-191 °C. El complejo es soluble en THF, dietil éter, acetona y DMSO e insoluble en agua, metanol y *tert*-butanol; Solubilidad (DMSO, 25 °C): 200 g/L; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,65-7,60 (m, 5H, Ar Bz); 7,31 (s, 1H, C⁵H Im); 7,21 (s, 2H, C³H-Mes); 7,12 (s, 1H, C⁴H Im); 5,75 (s, 2H, NCH₂); 2,58 (s, 3H, *p*-Me), 2,28 (s, 6H, *o*-Me). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 172,3; 139,7; 135,1; 134,7; 129,4; 129,2; 128,7; 127,8; 122,7; 120,4; 55,0; 21,1; 17,8; ESI-MS (ion positivo): *m/z*: 490.1578 [M+NH₃]⁺. UV-Vis (CH₂Cl₂): 251, 281 nm. Anal. Elemental, Calc. para C₁₉H₂₀AuClN₂: C: 44,76; H: 4,15; N: 5,50. Enc.: C: 45,26; H: 5,06; N: 4,92.

1-(2,6-Diisopropilfenil)-3-butylimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C11)


Sólido marrón. Rendimiento: 0,278 g; 0,54 mmol; 90 %. P.f.: 107-110 °C. El complejo es soluble en THF, dietil éter, acetona y DMSO e insoluble en agua, metanol y *tert*-butanol; Solubilidad (DMSO, 25 °C): 440 g/L. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (t, ³J_{H-H} = 7,8 Hz, 1H, Ar H⁴); 7,19 (d, ³J_{H-H} = 7,0 Hz, 2H, Ar H³); 7,09 (d, ³J_{H-H} = 1,8 Hz, 1H, Imz); 6,85 (d, ³J_{H-H} = 1,8 Hz, 1H, Imz); 4,25 (t, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, 2H, NCH₂); 2,40 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2,30 (h, ³J_{H-H} = 6,8 Hz, 2H, CHMe₂); 1,34 (m, ³J_{H-H} = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃); 1,21 (d, ³J_{H-H} = 6,8 Hz, 6H, CHMe₂); 1,04 (d, ³J_{H-H} = 6,8 Hz, 6H, CHMe₂); 0,94 (t, ³J_{H-H} = 7,3 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,7 (s, Imz C²); 145,7 (s, Ar C¹); 130,5 (s, Ar C²); 124,3 (s, Ar C⁴); 124,0 (s, Ar, C³); 123,3 (s, Imz C⁴); 120,0 (s, Imz C⁵); 51,2 (s, NCH₂); 33,2 (s, CH₂CH₂CH₂); 33,0 (s, CHMe₂); 24,3 (s, CHMe₂); 22,3 (s, CHMe₂); 19,6 (s, CH₂CH₂CH₃), 13,7 (s, CH₂CH₂CH₃). ESI-MS (ion positivo): *m/z*: 498,22 [(M-Cl)+NH₄]⁺. UV-Vis (CH₂Cl₂): 281, 236, 248 nm. Anal. Elemental, Calc. para C₁₉H₂₈AuClN₂: C: 44,15; H: 5,46; N: 5,42. Enc.: C: 48,04; H: 5,53; N: 5,76.

1-mesitol-3-butylimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C12)


Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0,267 g; 0,57 mmol; 93 %. P.f.: 150-153 °C. El complejo es soluble en THF, dietil éter, acetona y DMSO, e insoluble en agua, metanol y *tert*-butanol; Solubilidad (DMSO, 25 °C): 200 g/L. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,14 (d, ³J_{H-H} = 1,9 Hz, 1H, Imz); 6,94 (s, 2H, Ar); 6,87 (d, ³J_{H-H} = 1,9 Hz, 1H, Imz); 4,29 (t, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, 2H, NCH₂); 2,32

(s, 3H, *p*-MeAr); 2,00 (s, 6H, *o*-MeAr); 1,90 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂); 1,39 (h, 2H, CH₂CH₂CH₃); 0,99 (t, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171,7 (s, Imz C²); 139,6 (s, Ar C¹); 134,7(s, Ar C²); 129,6 (s, Ar C³); 129,2 (s, Ar C⁴); 122,1(s, Imz C⁴); 120,3 (s, Imz C⁵); 51,2 (s, NCH₂); 33,1 (s, CH₂CH₂CH₂); 21,1 (s, *p*-MeAr); 19,6 (s, *o*-MeAr); 17,8 (s, CH₂CH₂CH₃); 13,7 (s, CH₂CH₂CH₃). ESI-MS (ion positivo): *m/z* 497,10 [M+Na]⁺. UV-Vis (CH₂Cl₂): 230 y 281 nm. Anal. Elemental, Calc. para C₁₆H₂₂AuClN₂: C: 40,48; H: 4,67; N: 5,90. Enc.: C: 40,41; H: 4,40; N: 5,89.

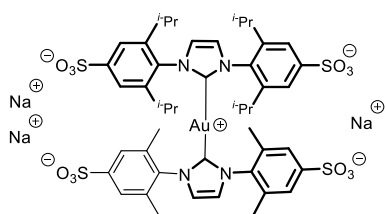
1.5.6- Síntesis de complejos catiónicos

Se pesaron 10 mg de los complejos, se le agregaron 5 mL de metanol y se agitó la mezcla, mientras se añadían, de a uno, equivalentes de sales inorgánicas como Ag⁺X⁻ (X⁻ = SCN⁻, OTs⁻, SbF₆⁻) o KPF₆. En principio esta operación se probó con AgSCN y se agregaron hasta 4 equivalentes de sal, formándose AgCl como resultado de la salida del ligando cloruro de los complejos. En el caso de la sal de potasio, se decidió descartar su empleo debido a que sus cloruros son ligeramente solubles en el medio empleado.¹¹⁷ Debido a que el fin de la formación de las especies catiónicas era favorecer la disolución de los complejos en medio acuoso, éstas no fueron aisladas, sino que se emplearon directamente desde la solución, luego de filtrar las sales de plata a través de una pipeta pasteur con algodón y un colchón de celite.

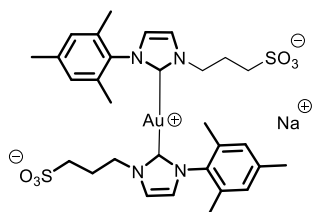
1.5.7- Biscarbenos de oro(I)

Tal como se describió en la página 33, el calentamiento de soluciones acuosas de los complejos sulfonados **C1** y **C3** dio lugar a procesos de dimerización que pudieron ser evaluados mediante ¹H- y ¹³C-RMN.

¹¹⁷ Burgess J. F. *Metal Ions in Solution*. Ellis Horwood Ltd, 1978.

Bis[1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sulfonatofenil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (**C13**)


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, D_2O): δ 7,60 (s, 8H, Ar H^3); 7,44 (s, 4H, Imz); 2,31 (h, $^3J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 8H, CHMe_2); 1,01 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 24H, CHMe_2); 0,82 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz, 24H, CHMe_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, D_2O): δ 183,4 (s, Imz C^2); 146,8 (s, Ar C^4); 145,0 (s, Ar C^1); 136,0 (s, Ar C^2); 125,5 (s, Ar C^3); 121,8 (s, Imz $\text{C}^{4,5}$); 28,8 CHMe_2); 23,5 (s, CHMe_2); 22,7 (s, CHMe_2).

 Bis[1-mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (**C14**)


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, D_2O): δ 7,46 (s, 2H, Imz); 7,15 (s, 2H, Imz); 7,07 (s, 4H, Ar H^3); 4,02 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,0$ Hz, 4H, NCH_2); 2,58 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,0$ Hz, 4H, CH_2S); 2,36 (s, 6H, $p\text{-MeAr}$); 2,11 (c, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,83 (s, 12H, $o\text{-MeAr}$); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,74 (s, 2H, Imz); 7,07 (s, 4H, Ar H^3); 7,03 (s, 2H, Imz); 4,03 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,0$ Hz, 4H, NCH_2); 2,40 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,0$ Hz, 4H, CH_2S); 2,36 (s, 6H, $p\text{-MeAr}$); 2,25 (q, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,78 (s, 12H, $o\text{-MeAr}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, D_2O): δ 183,7 (s, Imz C^2); 140,0 (s, Ar C^1); 135,3 (s, Ar C^2); 134,8 (s, Ar C^4); 129,0 (s, Ar C^3); 123,2 (s, Imz C^4); 122,0 (s, Imz C^5); 48,9 (s, NCH_2); 47,8 (s, SCH_2); 26,2 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 20,4 (s, $p\text{-MeAr}$); 16,7 (s, $o\text{-MeAr}$).

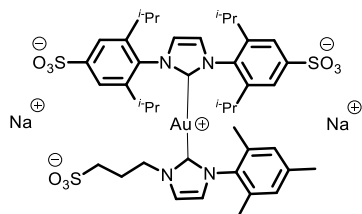
1.5.8- Evaluación de la competencia de ligandos

Se pesaron 0,015 g de **C1** (0,18 mmol) y se disolvieron en 0,2 mL de agua deuterada, D_2O . Por otra parte, 0,010 g de **C3** (0,18 mmol) también fueron solubilizados en igual volumen del mismo disolvente. Ambas soluciones fueron transferidas a un tubo de RMN e inmediatamente se registró su espectro ($^1\text{H-RMN}$), observándose las señales correspondientes a los dos complejos. Esta medición se repitió luego de 3 días de que el tubo permaneciera a temperatura ambiente, pudiéndose identificar la presencia de una nueva especie, además de las señales de los compuestos **C1** y **C3**.

Luego del quinto día, debido a que no se observaron cambios en el espectro, se colocó el tubo de RMN en un baño de aceite a 80°C y se lo mantuvo en calentamiento. Se realizaron mediciones diarias y, al cabo de 5 días, se obtuvo un espectro mucho más limpio, con una marcada disminución de las especies **C1** y **C3**, y señales intensas de la nueva

especie, por lo que se llevó a cabo una medición de ^{13}C -RMN, la cual permitió identificar a la especie mixta **L1-Au-L3 (C15)**. La misma no fue aislada, debido a haber trabajado con muy pequeñas masas de compuestos de partida, además de encontrarse en un disolvente difícil de remover.

[1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sulfonatofenil)imidazol-2-ilideno][1-mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno] oro(I) (**C15**)

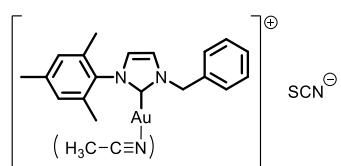


^1H -RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,64 (s, 4H, Ar); 7,58 (s, 2H, Imz); 7,26 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1,6$ Hz, 1H, Imz); 6,86 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 1,6$ Hz, 1H, Him); 6,80 (s, 2H, Ar); 3,72 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,2$ Hz, 2H, NCH_2); 2,84 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,0$ Hz, 2H, SCH_2); 2,55-2,52 (m, 4H, CHMe_2); 2,18-2,08 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,86 (s, 3H, *p*-MeAr); 1,59 (s, 6H, *o*-MeAr); 1,18 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz, 12H, CHMe_2); 1,11 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz, 12H, CHMe_2). ^{13}C -RMN (75 MHz, D_2O): δ 186,2 (Au-C2 Imz); 181,9 (Au-C2 Imz); 147,0 (CH Imz); 144,9 (C Ar); 139,7 (C Ar); 135,8 (C Ar); 135,3 (C Ar); 134,7 (C Ar); 129,1 (C Ar); 124,6 (CH Imz); 123,4 (CH Imz); 122,1 (CH Imz); 121,4 (CH Imz); 48,9 (NCH_2); 47,2 (SCH_2); 28,7 (CHMe); 25,8 (CH_2); 23,4 (CHMe_2); 22,8 (CHMe_2); 20,2 (*p*-MeAr); 16,3 (*o*-MeAr).

1.5.9- Síntesis del complejo (acetonitrilo) [1-(mesitil)-3-bencilimidazol-2-ilideno]oro(I) tiocianato (**C16**)

En un tubo Schlenk de 25 mL, purgado con ciclos de vacío y nitrógeno, se añadieron 0,208 g de **L10** (0,56 mmol), 0,065 g de óxido de plata (0,28 mmol) y 3 mL de diclorometano, los cuales se mantuvieron en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego se filtró mediante una cánula con filtro, lavando con 1 mL de diclorometano, y sobre la solución obtenida se añadieron 0,181 g (0,56 mmol) de $\text{AuCl}(\text{THT})$. Transcurridas otras 4 horas de agitación, se filtró nuevamente a través de una cánula. A la solución obtenida se le agregó acetonitrilo destilado en exceso (0,10 mL; 0,084 g; 2,0 mmol) y 0,093 g (0,56 mmol) de tiocianato de plata. La mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora más a temperatura ambiente y se observó un sólido grisáceo en suspensión. Para asegurar la incorporación del acetonitrilo como ligando, se agregó 1 mL más de este disolvente y se dejó en agitación durante una noche. Posteriormente se filtró con cánula, se evaporó el disolvente y se secó

a vacío, obteniendo un residuo líquido muy viscoso de color amarillo. El desplazamiento de las señales de ^1H , pero fundamentalmente de ^{13}C -RMN, con respecto a las del complejo **C10**, indican que se trata de una especie diferente, principalmente en base a la señal obtenida para el carbono Au-C2, cuyo valor fue de 177,7 ppm, con respecto a 172,3 ppm para **C10**.



Sólido blanco. 0,250 g; 0,44 mmol; 78 %. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,37-7,28 (m, 5H, Ar Bz); 7,04 (d, 1H, C^5H Im); 6,91 (s, 2H, C^3H -Mes); 6,84 (s, 1H, C^4H Im); 5,40 (s, 2H, NCH_2); 2,27 (s, 3H, *p*-Me); 1,95 (s, 6H, *o*-Me); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 177,7; 139,5; 134,5; 134,2; 129,0; 128,9; 128,5; 128,5; 127,5; 122,5; 120,4; 54,8; 20,7; 17,4; ESI-MS (ion positivo): m/z 490,1564 [$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{AuN}_2+\text{NH}_3$] $^+$); UV-Vis(CH_2Cl_2): 270, 280 nm.

1.5.10- Caracterización por XAFS

En la tabla 1.3 se presentan los parámetros hallados mediante el empleo de XAFS para los restantes complejos estudiados. Además, se presenta una superposición de espectros EXAFS de todas las especies (Figura 1.40, a) y sus correspondientes Transformadas de Fourier (Figura 1.40, b).

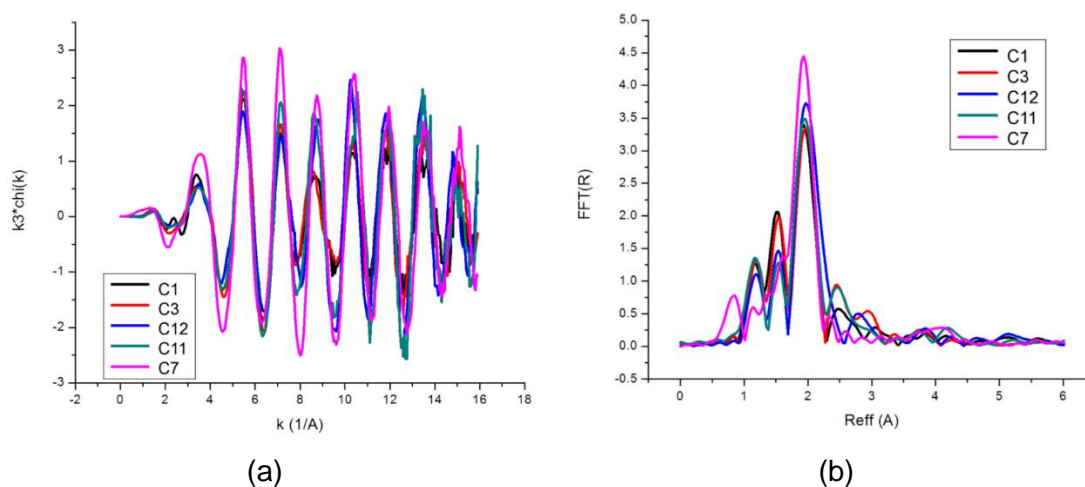


Figura 1.40- (a) Espectro EXAFS; (b) Transformadas de Fourier.

Tabla 1.3- Parámetros de ajuste, errores y figuras de mérito para los complejos **C1** y **C7**.

Compuesto	Primera Capa (Carbono)		Segunda Capa (Cloro)		Parámetros Globales	
	NC ^a	R (Å)	NC ^a	R (Å)	ΔE_0 (eV)	Factor R
C1	1,0	1,98 ± 0,03	1,0	2,26 ± 0,02	4,21 ± 2,97	0,049
C3	1,0	2,00 ± 0,02	0,80	2,27 ± 0,02	7,50 ± 3,44	0,120
C7	0,81	1,94 ± 0,02	1,18	2,25 ± 0,02	4,53 ± 2,71	0,034
C11	0,74	2,05 ± 0,02	1,0	2,28 ± 0,02	8,97 ± 3,21	0,074
C12	0,8	2,00 ± 0,02	1,0	2,28 ± 0,02	7,51 ± 2,45	0,080

^aNC = Número de coordinación obtenido mediante modelado considerando el átomo indicado entre paréntesis.

El error típico en el número de coordinación fue del 25 %.

1.6- Conclusiones del capítulo

Se sintetizaron una serie de complejos de oro(I) (**C1-C12**) con ligandos carbeno *N*-heterocíclico simétricos y asimétricos, obteniendo rendimientos de muy buenos a excelentes (80 a 95 %), a excepción de **C6** cuyo rendimiento del 65 % se debe a su difícil manipulación (elevada higroscopicidad).

Estos complejos fueron caracterizados por técnicas tradicionales (^1H y ^{13}C -RMN, FT-IR, UV-Vis, espectrometría de masas, análisis elemental), completando dicha caracterización con absorción de rayos-X (XAFS). El estado de oxidación del metal, así como la naturaleza de sus primeros vecinos fue dilucidado por esta técnica (considerando las regiones XANES y EXAFS de los espectros) en el borde L3 del oro. El entorno de coordinación del átomo metálico en los complejos fue muy similar aunque las diferencias entre Au(0), Au (III), especies monocarbeno de Au(I) (**C1-C12**) y especies biscarbeno de Au(I) (**C13** y **C14**) eran importantes para confirmar los resultados obtenidos por espectrometría de masas.

Los complejos **C1-C6** fueron solubles en agua, mientras que los restantes (**C7-C12**) requieren el agregado de una sal para generar especies iónicas que puedan disolverse en este medio; sin embargo, el volumen estérico que posean los ligandos orgánicos es un gran condicionante.

Finalmente, los resultados indican que, en medio acuoso, el enlace Au-C_{carbeno} presenta estabilidad bajo condiciones de calentamiento para especies con ligandos voluminosos, mientras que para los imidazoles sustituidos con grupos de menor tamaño, se observa una rápida formación de especies biscarbeno [Au(I)(NHC)₂].

1.7- Producción

El trabajo descrito en este capítulo ha dado lugar a 3 presentaciones a congresos y 1 publicación en revista científica.

Congresos:

- Picco, A. S.; Fernández, G. A; Chopa, A. B.; Silbestri, G. F.; Ceolin, M. R. “*Síntesis y caracterización de complejos de Au(I) con ligandos carbeno N-heterocíclicos hidrosolubles*”. II Workshop de Usuarios Argentinos de Técnicas de luz Sincrotrón. 23 de septiembre de **2013**. Bariloche, Río Negro, Argentina. P1353.

- Fernández, G. A.; Picco, A. S.; Ceolín, M. R.; Chopa, A. B.; Silbestri, G. F. “*Síntesis y caracterización de complejos de Au(I) con ligandos carbeno N-Heterociclicos hidrosolubles*”. XXIX Congreso Argentino de Química. 3 al 5 de Octubre de **2012**. Mar del Plata, Argentina. ISSN: 1852-1207
- Fernández, G. A.; Silbestri, G. F.; Chopa, A. B. “*Síntesis y estabilidad de complejos NHC-Au(I) hidrosolubles*”. XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica. Organización: Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica. 13 al 16 de Noviembre de **2011**. Córdoba, Argentina. SO-83.

Publicaciones:

- G.A. Fernández, A.S. Picco, M.R. Ceolín, A.B. Chopa, G.F. Silbestri. “*Synthesis and Structural characterization of water-soluble N-heterocyclic Carbene Gold(I) complexes. A X-Ray Absorption Fine-Structure Spectroscopy (XAFS) Study*”. *Organometallics* **2013**, 32 (21), 6315–6323. DOI: 10.1021/om400663a. The American Chemical Society. ISSN: 0276-7333.

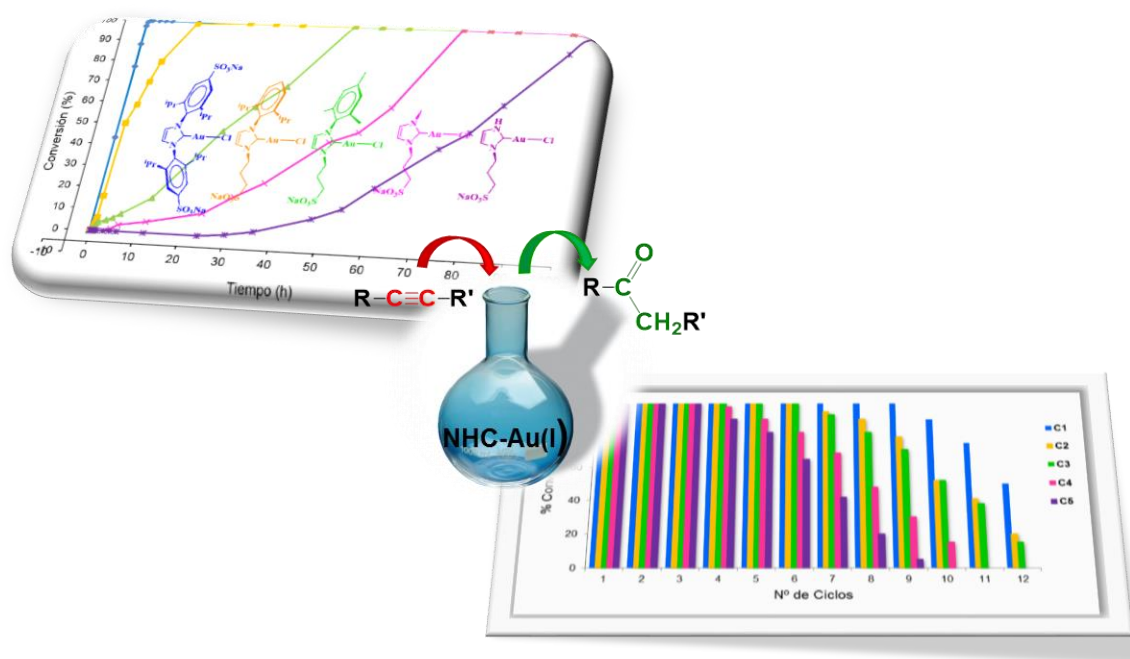
Capítulo 2

Estudio catalítico de los Complejos NHC-Au(I)

Estudio catalítico de los complejos NHC-Au(I)

2.1- Resumen del capítulo

Este capítulo trata del empleo de los complejos NHC-Au(I) descritos en el capítulo 1, como catalizadores en la hidratación de alquinos terminales en medio acuoso. Se llevó a cabo un estudio exhaustivo de la relación estructura/actividad para los complejos en agua y en mezcla agua:metanol (1:1) fundamentalmente, además de otros sistemas bifásicos y mezclas termomórficas. Por otra parte, se evaluó el agregado de sales de plata, haciendo hincapié en el efecto del contraanión, como así también, la activación de los complejos asistida por radiación de microondas o ultrasonido. Se estudió el reciclaje de los complejos, obteniendo en los mejores casos hasta 9 ciclos consecutivos sin pérdida significativa de la actividad. Además, se llevaron a cabo cálculos teóricos mediante teoría del funcional de la densidad (DFT) que concuerdan con los datos experimentales observados para los complejos que poseen cadenas alquílicas sulfonadas en su estructura. Los resultados indican que los complejos más voluminosos son más efectivos en la catálisis y que la adición de metanol como co-solvente no solo acorta los tiempos de reacción, sino que también ayuda a estabilizar a los complejos menos voluminosos.



2.2- Introducción

2.2.1- Antecedentes de complejos NHC-M (M= metal de transición) en catálisis

En los últimos años, la síntesis orgánica ha prestado cada vez más interés a cuestiones como la economía, versatilidad y el cuidado del medio ambiente, por lo que continuamente se persigue la búsqueda de métodos y estrategias que lleven a la obtención de los productos deseados de manera rápida, económica y eficiente.¹

Tal como se mencionó en el capítulo 1, la particular reactividad de los catalizadores con elementos del grupo 11 puede explicarse, al menos parcialmente, en términos de los efectos relativistas. Como consecuencia, el oro presenta un alto nivel de carbofilia, afinidad por los sistemas π insaturados y una baja tendencia a participar en procesos redox comunes en los ciclos catalíticos de otros metales, como son las adiciones oxidativas y las eliminaciones reductivas.¹

Una gran parte de las aplicaciones de los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) comprende su participación como ligandos. Además de la destacada eficiencia, selectividad y practicidad de las reacciones mediadas por metales de transición, los NHC pueden posibilitar vías de reactividad y selectividad sin precedentes que no se han observado usando otros ligandos.^{2,3}

Si bien se encuentran reportes de la mayoría de los metales de transición coordinados a ligandos NHC y empleados en catálisis organometálica,⁴ solamente

¹ López, F.; Mascareñas, J. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1075-1094.

² Hopkinson, N. M.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485-496.

³ Gómez-Suárez, A.; Ramón, R. S.; Songis, O.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2011**, *30*, 5463-5470.

⁴ (a) Poyatos, M.; Mata, J. A.; Peris, E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3677-3707. (b) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676; (c) Jahnke, M. C.; Hahn, F. E. *Transition Metal Complexes of Neutral η^1 -Carbon Ligands*, R. Chauvin and Y. Canac, Eds. *Topics in Organometallic Chemistry*, vol. 30, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2010**, 95-129; (d) Hopkinson, N. M.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485-496.

algunos de ellos, predominantemente rutenio⁵ y paladio,⁶ además de algunos ejemplos de plata,⁷ cobre,⁸ rodio,⁹ platino^{7,10} e iridio¹¹ han sido empleados en catálisis en fase acuosa.¹²

2.2.2- Aplicación catalítica de complejos NHC-Au(I)

C-H, C-O, C-N y C-C son los tipos de enlaces más comunes en la naturaleza, y constituyen la base de la mayoría de los compuestos orgánicos, entre los que podemos mencionar desde productos farmacéuticos y agroquímicos hasta materiales avanzados y polímeros.¹³

⁵ (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) Grela, K.; Michowska, A.; Gulajski, L.; Kaczmarska, Z.; Mennecke, K.; Kirschning, A. *Green Chem.* **2006**, *8*, 685-688. (d) Grela, K.; Michrowska, A.; Gulajski, L. *Chem. Today* **2006**, *24*, 19-22. (e) Rix, D.; Clavier, H.; Gulajski, L.; Grela, K.; Mauduit, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5397-5405. (f) Raines, R. T.; Binder, J. B.; Guzei, I. A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 395-404. (g) Rix, D.; Caijo, F.; Laurent, I.; Gulajski, L.; Grela, K.; Mauduit, M. *Chem. Commun.* **2007**, 3771-3773. (h) Grubbs, R. H.; Jordan, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 5244-5247. (i) Kirschning, A.; Harmrolfs, K.; Mennecke, K.; Messinger, J.; Schön, U.; Grela, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3019-3022.

⁶ (a) Shaughnessy, K. H.; Moore, L. R.; Cooks, S.M.; Anderson, M. S.; Schanz, H. H.-J.; Griffin, S. T. R.; Rogers, D.; Kirk, M. C. *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) Garrido, R.; Hernández-Montes, P. S.; Gordillo, A.; Gómez-Sal, P.; López-Mardomingo, C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2015**, *34*, 1855-1863.

⁷ Baquero, E.; Silbestri, G. F.; Gómez-Sal, P.; Flores, J. C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2013**, *32*, 2814-2826.

⁸ Li, F.; Xia, C.; Wu, J.; Wang, W. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3440-3445.

⁹ Zarka, M. T.; Bortenschlager, M.; Wurst, K.; Nuyken, O.; Weberskirch, R. *Organometallics* **2004**, *23*, 4817-4820.

¹⁰ (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.

¹¹ Albrecht, M.; Miecznikowski, J. R.; Samuel, A.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2010**, *29*, 3661-3664.

¹² (a) Velazquez, H. D.; Verpoort, F. *Chem Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7032-7060. (b) Schaper, L. -A.; Hock, S. J.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2-22.

¹³ Huang, H.; Zhou, Y.; Liu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 897-936.

Durante la década pasada, la popularidad de los complejos de oro ha crecido exponencialmente debido a su amplia actividad catalítica.^{14,15} La catálisis con oro es considerada actualmente un tópico trascendente en síntesis orgánica, con aplicaciones en la obtención de arquitecturas moleculares complejas, síntesis asimétrica, reacciones de activación C-H y catálisis fotoredox.¹⁶ Algunos ejemplos de reacciones donde pueden aplicarse con éxito este tipo de complejos son las adiciones a enlaces múltiples,¹⁷ hidratación de nitrilos¹⁸ y alquinos,¹⁹ hidroaminaciones,²⁰ caboxilaciones²¹ y descarboxilaciones,²² reordenamientos,²³ entre muchas otras.^{1,24} La variedad de reacciones respaldan que la catálisis con oro se ha convertido en una herramienta sintética innovadora en la química orgánica moderna.¹³

Los complejos solubles en agua de Au(I) y Au(III) fueron introducidos en catálisis homogénea por el grupo de Laguna en el año 2006, empleando ligandos fosfina hidrosolubles (Figura 2.1).²⁵

¹⁴ Godoy, F.; Segarra, C.; Poyatos, M.; Peris, E. *Organometallics* **2011**, *30*, 684-688.

¹⁵ 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.

¹⁶ Jia, M.; Bandini, M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638-1652.

¹⁷ (a) Gaillard, S.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (6), 778-787. (b) Amijs, C. H. M.; López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2007**, *9* (20), 4021-4024.

¹⁸ (a) Ramón, R. S.; Gaillard, S.; Poater, A.; Cavallo, L.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1238-1246. (b) Ramón, R. S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8695-8697.

¹⁹ (a) Almássy, A.; Nagy, C. E.; Bényei, A. C.; Jóo, F. *Organometallics* **2010**, *29* (11), 2484-2490. (b) Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41* (23), 4745-4747.

²⁰ (a) Li, H.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671-2674. (b) Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2006**, *8* (23), 5303-5305. (c) Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555-4563.

²¹ (a) Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3842-3844. (b) Boogaerts, I. I. F.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (26), 8858-8859.

²² (a) Dupuy, S.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14034-14038. (b) Dupuy, S.; Lazreg, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (19), 5455-5457.

²³ (a) Ramón, R. S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1767-1773. (b) Marion, N.; Gealageas, R.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2007**, *9* (14), 2653-2656.

²⁴ Otros reviews sobre aplicaciones catalíticas de complejos de oro: (a) Levin, E.; Ivry, E.; Diesendruck, C. E.; Lemcoff, N. G. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (11), 4607-4692; (b) Fensterbank, I.; Malacria, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (3), 953-965; (c) Ranieri, B.; Escofet, I.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7103-7118; (d) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211.

²⁵ (a) Mohr, F.; Cerrada, E.; Laguna, M. *Organometallics* **2006**, *25*, 644-648; (b) Mohr, F.; Sanz, S.; Tiekink, E. R. T.; Laguna, M. *Organometallics* **2006**, *25*, 3084-3087; (c) Sanz, S.; Jones, L. A.; Mohr, F.; Laguna, M. *Organometallics* **2007**, *26*, 952-957.

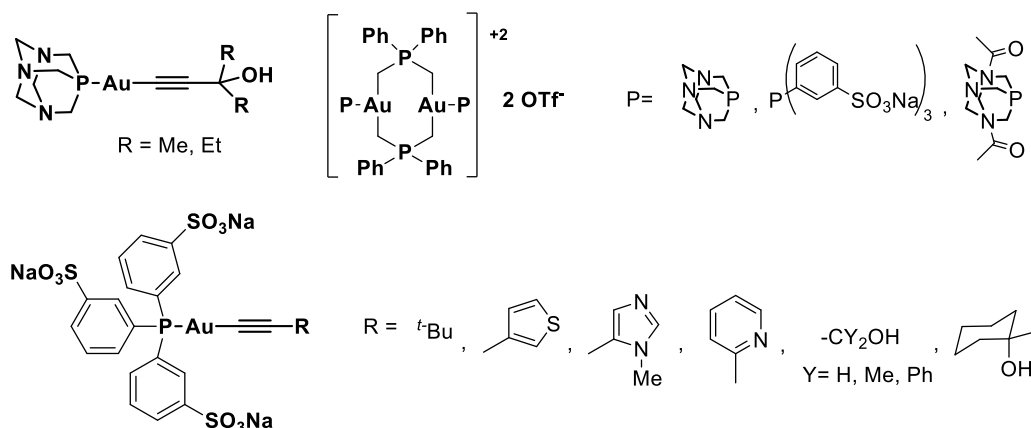


Figura 2.1- Algunos de los primeros complejos de Au(I) hidrosolubles reportados por Laguna.

Características como la peculiar afinidad π , tolerancia al oxígeno, robustez, disponibilidad en el mercado, y aplicabilidad a la síntesis asimétrica son sólo algunas de las principales propiedades que han contribuido al éxito de compuestos con NHC de oro(I) y oro(III) en la síntesis orgánica,¹⁶ teniendo en cuenta, además, que presentan una mayor estabilización y mejores propiedades electrónicas que los complejos correspondientes de fosfinas.²⁶

Los primeros ejemplos de complejos de oro con ligandos NHC activos en catálisis fueron publicados por Herrmann (Figura 2.2).²⁷

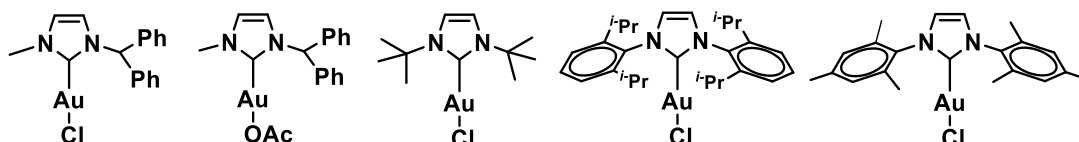


Figura 2.2- Ejemplos de Au(I)-NHC reportados por Herrmann.

En los años 2010-2011, el grupo de Joo sintetizó los primeros complejos hidrosolubles NHC-Au (Figura 2.3), con ligandos que contenían grupos sulfonato, y los aplicó como catalizadores en la hidratación de alquinos terminales en medios acuoso.^{19a}

²⁶ Gu, P.; Xu, Q.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 55 (3), 577-584.

²⁷ Schneider, S. K.; Herrmann, W. A.; Herdtweck, E. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2003**, 629, 2363-2370.

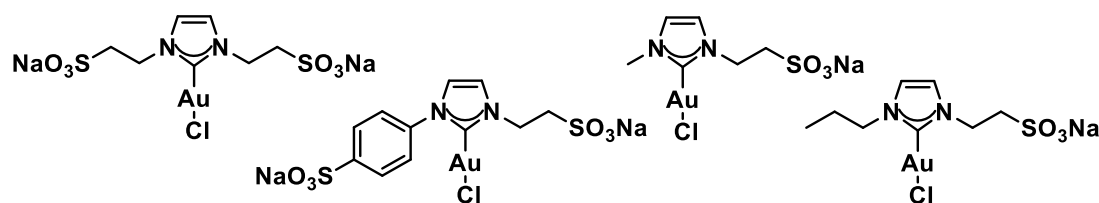


Figura 2.3- Complejos NHC-Au-Cl sintetizados por Jío.

2.2.3- Métodos de activación

La ruptura de enlaces π para crear enlaces σ es un proceso termodinámicamente favorable, y en este hecho se basa un gran número de transformaciones sintéticas que generalmente consisten en reacciones de adición. Dichos procesos, además de un componente π , involucran intermediarios que pueden ser nucleófilos, electrófilos, o radicales altamente reactivos, o incluso requerir de algún tipo de activación catalítica de la parte π .^{24b}

La mayor parte de las reacciones catalizadas por oro(I) involucran un complejo lineal dicoordinado estable del tipo [L-Au-Cl], donde L es una fosfina u otro ligando donador, los cuales son precatalizadores que deben ser activados por la abstracción del cloruro, originando así especies que usualmente se formulan como complejos monocoordinados [LAu]⁺. Para ello, es habitual emplear sales de plata Ag(I), que forman AgCl insoluble.^{15c}

En solución, tanto los alquenos como los alquinos suelen coordinarse al Au(I), aunque los alquinos se activan selectivamente bajo condiciones homogéneas. Se han reportado en bibliografía varias inconsistencias en los resultados experimentales, en función de los diferentes procedimientos utilizados para la activación de complejos de oro neutros [L-Au-Cl] por sales de plata, que llevan a suponer la existencia del denominado "efecto de la plata" en la catálisis de oro(I).^{24c}

2.2.3.1- Efecto de la plata:

Investigaciones sobre la química del oro han demostrado que las sales de plata pueden mejorar los tiempos de reacción y los rendimientos, como así también permitir la funcionalización del enlace C-H de sustratos previamente no reactivos. Sin embargo,

la elección de la sal de plata a utilizar es muy importante, ya que se ha demostrado que ésta tiene una marcada influencia en las conversiones obtenidas.²⁸

Hoy en día, la abstracción del átomo de cloro de complejos [L-Au-Cl] neutros, con sales de plata AgX es un procedimiento estándar para la formación *in situ* de complejos catiónicos del tipo [LAuL']⁺X⁻.

Echavarren ha informado que la abstracción del anión cloruro a partir de complejos como el indicado en la figura 2.4, con sales de plata, conduce a la formación de complejos oro (I) dinucleares con puente cloruro, que son sustancialmente menos reactivos como catalizadores. Este hecho se produce a raíz de una eliminación incompleta del ligando cloruro por la plata, y podría generar resultados "falsos negativos" en reacciones catalizadas por oro, cuando se utiliza procedimientos *in situ* para la generación de especies activas. Esto demuestra que el orden de adición de la sal de plata puede tener un efecto significativo en la reactividad si el sustrato no es capaz de romper eficazmente el puente cloruro.²⁹

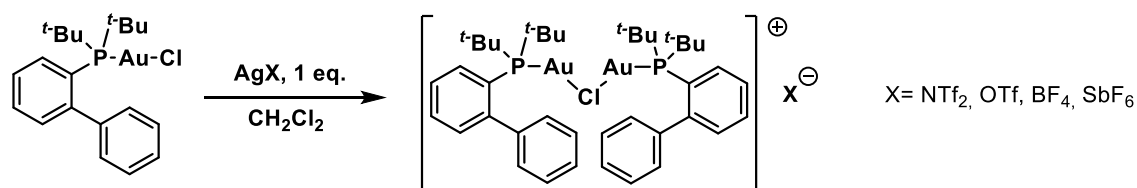


Figura 2.4- Formación de la especie dinuclear de oro con puente cloruro mediante el agregado de sales de plata.

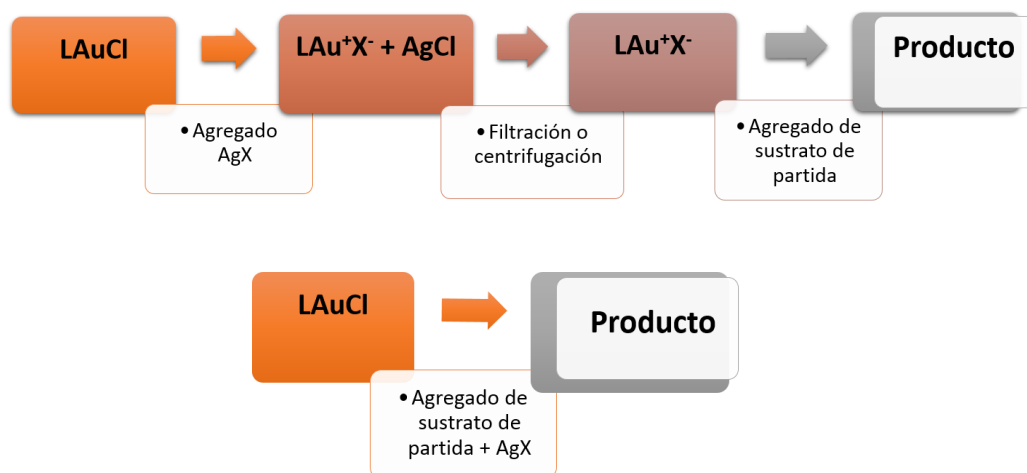
En función del estudio sobre la influencia de estas sales, se pueden distinguir tres tipos de catálisis de oro:

- i) catálisis de oro propiamente dicha, donde la reacción es catalizada únicamente por el catión [L-Au(I)]⁺;
- ii) catálisis asistida por sales de plata, donde la plata no interviene directamente en el ciclo catalítico pero, sin embargo, se observa un aumento en las conversiones obtenidas al emplear estas sales;

²⁸ Patrick, S. R.; Boogaerts, I. I. F.; Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 892–896.

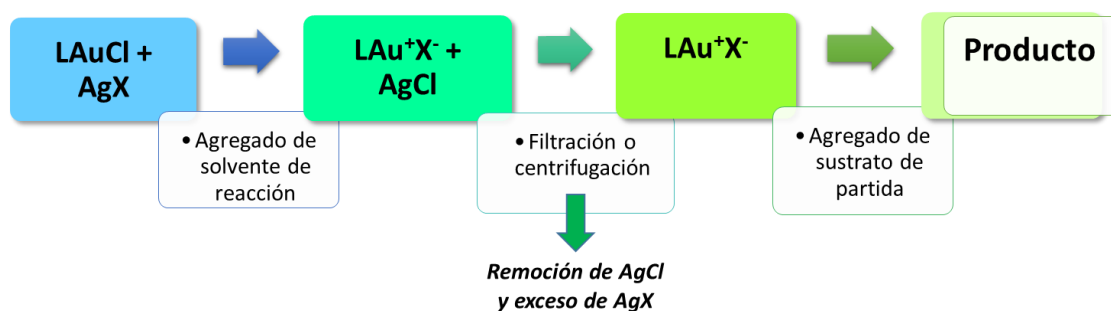
²⁹ Homs, A.; Escofet, I.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2013**, 15 (22), 5782-5785.

- iii) catálisis bimetálica Au/Ag, donde se requiere la adición de un aditivo de plata para que la reacción proceda.^{24a}



Esquema 2.1- Generación de especies catalíticas activas de oro: Método de preformación de la especie activa (arriba) y método de generación *in situ* (abajo).

La abstracción del haluro mediante el catión plata no es un proceso simple (Esquema 2.1), lo cual puede ser atribuido a la alta afinidad de la plata hacia el oro y al haluro. Xu y colaboradores sugirieron que la presencia de sales de plata tiene en general efectos adversos en muchas reacciones catalizadas por oro, y este hecho puede ser evitado empleando complejos preformados $[L-Au]^+X^-$, eliminando previamente el exceso de AgX antes de llevar a cabo la reacción (Esquema 2.2).³⁰



Esquema 2.2- Procedimiento sugerido por Xu para realizar reacciones catalizadas por oro.

³⁰ Lu, Z.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2015**, *17* (18), 4534–4537.

2.2.3.2- Efectos del contraión:

Los complejos catiónicos de oro(I) de composición general $[L-Au-(Sol)]^+ X^-$ (Sol= Disolvente) son el tipo de catalizadores más frecuentemente utilizados para las transformaciones de alquinos mediadas por oro.³¹

Según han informado Bandini y colaboradores,¹⁶ el 85% de todos los reportes de reacciones orgánicas catalizadas por oro(I) y oro(III) se basa en cuatro aniones: cloruro (Cl^- , 25%), triflato (OTf^- , 18%), hexafluoroantimoniato (SbF_6^- , 24%), y bis-trifluorometansulfonamida (NTf_2^- , 18%), mientras que el 15% restante abarca iones monoaniónicos, tales como BF_4^- (tetraflúorborato), Br^- (bromuro), I^- (yoduro), CN^- (cianuro), $BAr^F_4^-$ (tetraquis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borata), BPh_4^- (tetrafenilborato), $B(C_6F_5)_4^-$ (tetrafenilborato perfluorado), ClO_4^- (perclorato), OAc^- (acetato), NO_3^- (nitrato), TFA^- (trifluoroacetato), OTs^- (tosilato), pNB^- (*p*-nitrobenzoato), BZ^- (benzoato), PF_6^- (hexaflúorofosfato) y fosfatos quirales basados en BINOL (1,1'-Bi-2-naftol). Figura 2.5

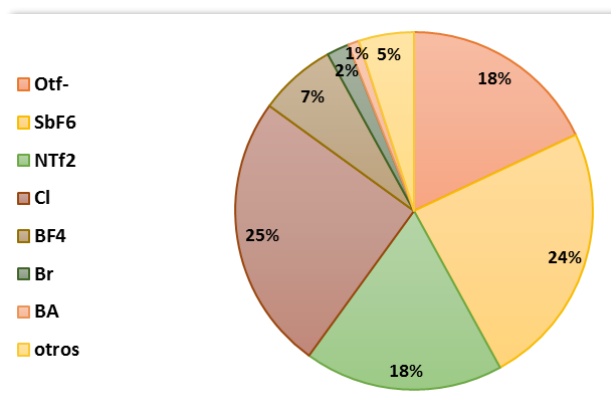


Figura 2.6- Contraiones empleados en catálisis homogénea con oro.³²

La mayor parte de la bibliografía disponible donde se abordan las transformaciones orgánicas catalizadas por oro, no presenta ideas específicas sobre el papel real del contraión, sino que limitan la discusión a destacar los aniones que participaron en los procesos donde se obtuvieron mejores resultados.³³ El mecanismo por el cual los aniones ejercen su influencia todavía no está establecido. Se cree que estos aniones pueden afectar incluso en la enantioselectividad,^{24c} así como también la

³¹ Zhdanko, A.; Maier, M. E. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2770–2775.

³² Imagen extraída de: Jia, M.; Bandini, M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638–1652 (ref. 16).

³³ (a) Brouwer, C.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744–1747. (b) Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2079–2081. (c) Davies, P. W.; Martin, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293–2296. (d) Gupta, S.; Koley, D.; Ravikumar, K.; Kundu, B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8624–8633.

actividad, regioselectividad y estereoselectividad de los sistemas catalíticos basados en Au.³⁴

Bandini reportó el estudio de la alcoxilación de alquinos con complejos [IPrAuX], siendo IPr= 1,3-bis(2,6-di-isopropilfenil)-imidazol-2-ilideno, X= BArF⁻ (tetraquis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-borato), BF₄⁻, OTf⁻ (trifluorometansulfonato), OTs⁻ (p-toluensulfonato), TFA⁻ (trifluoroacetato), o OAc⁻ (acetato) y encontró que la actividad tenía dependencia con la naturaleza del anión. Sus resultados experimentales mostraron que el orden de la eficiencia catalítica era: OTs⁻ > OTf⁻ > BF₄⁻ > BArF⁻ > TFA⁻, mientras que OAc⁻ no mostró actividad, los cuales concordaron con estudios teóricos realizados por el mismo grupo.¹⁶

El grupo de Maier realizó estudios por RMN para estudiar los efectos del anión, en la hidroalcoxilación de alquinos catalizada por oro(I) como reacción modelo.³¹ Los autores sugieren que deben evitarse los aniones con gran afinidad por el oro, ya que desfavorecen la formación de intermediarios importantes mediante la unión al metal, y que el efecto global de los aniones puede considerarse, en conjunto, como una superposición de efectos tales como: interacciones entre los sustratos y el anión; la nucleofilicidad de X⁻, la posibilidad de interacción con nucleófilo involucrado en la reacción, la solvatación de las especies ácidas con los aniones X⁻, entre otras. Debe tenerse presente que la reactividad también dependerá de la reacción específica que se esté considerando, tanto como del ligando en cuestión.

Los ligandos orgánicos, el estado de oxidación del oro y los contraiones representan diferentes piezas claves de un rompecabezas, que permiten desarrollar una complejidad química extraordinaria y lograr diversidad de manera directa. Entre ellos, los contraiones son probablemente una de las variables menos entendidas y predecibles debido a sus múltiples papeles en las transformaciones químicas.¹⁶

2.2.4- Técnicas no convencionales para la activación de las especies catalíticas

Los procesos catalíticos que emplean menores tiempos de reacción protegen más al catalizador de la desactivación o de la descomposición, aumentando consecuentemente la competencia global del catalizador, así como del protocolo de síntesis empleado.³⁵ Es por este motivo que constantemente se buscan metodologías

³⁴ Ciancaleoni, G.; Belpassi, L.; Zuccaccia, D.; Tarantelli, F.; Belanzoni, P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 803–814.

³⁵ Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Fundamentals of Aqueous Microwave Chemistry*. RSC Green Chemistry No. 7, **2010**.

que permitan reducir los tiempos de reacción, y dos propuestas interesantes son el empleo de radiación de microondas (MW) y el ultrasonido (US). Las reacciones asistidas por microondas o ultrasonido, han probado ser un paso importante hacia la intensificación de procesos en síntesis orgánica,³⁶ colocándolos en la elite de la química verde.^{37,38}

2.2.4.1- Radiación de Microondas

La química asistida por microondas se basa en la eficiencia de la interacción de las moléculas en una mezcla de reacción (sustratos, catalizador y disolvente) con las ondas electromagnéticas generadas. Este proceso depende principalmente de la polaridad específica de las moléculas. Las moléculas polares pueden absorber las microondas y convertirlas en energía calórica, acelerando las reacciones en comparación con el calentamiento convencional.^{38c,39}

Cuando se irradia a un medio polar con microondas, se genera una orientación de los dipolos de las moléculas del disolvente y los reactivos en el campo eléctrico. Esto causa dos efectos: (i) un efecto de microondas específico, donde los efectos polares electrostáticos que producen la interacción tipo dipolo-dipolo de las moléculas dipolares de disolvente y reactivos con la componente eléctrica del campo de microondas, resultan en una estabilización energética de naturaleza electrostática; (ii) un efecto térmico, que resulta de la tendencia de los dipolos a seguir la inversión del campo eléctrico alternante e inducir una disipación de energía en forma de calor a través de fricción molecular y pérdida dieléctrica, lo que permite una distribución más regular de la temperatura de reacción comparado con el calentamiento convencional.⁴⁰

³⁶ Alvarez, M. B.; Domini, C. E.; Silbestri, G. F. *SOA J. Org. Biomol. Chem.* **2015**, *3*, 44-79. <http://signpostejournals.com>. ISSN: 2321-4163

³⁷ (a) Rathi, A. K.; Gawande, M.B.; Zboril, R.; Varma, R. S. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *291*, 68–94. (b) Cravotto, G.; Borretto, E.; Oliverio, M.; Procopio, A.; Penoni, A. *Catal. Commun.* **2015**, *63*, 2–9.

³⁸ Sobre Química Verde: (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**. (b) Ju, Y.H.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6011-6014. (c) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2563-2591. (d) Baruwati, B.; Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Aqueous Microwave Assisted Chemistry: Synthesis and Catalysis*, Royal Society of Chemistry, **2010**.

³⁹ (a) Varma, R. S. *Clean chemical synthesis in water. Org. Chem. Highlights* **2007**, <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2007/01February.shtm>. (b) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1546-1557. (c) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Alternative Heating for Green Synthesis in Water (Photo, Ultrasound, and Microwave)*, *Handbook of Green Chemistry*, ed. P. T. Anastas and C.-J. Li, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2009**.

⁴⁰ V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 777-790.

Las ventajas de esta metodología de calentamiento para aplicaciones sintéticas a escala de laboratorio son múltiples y están ampliamente reportadas en publicaciones artículos de revisión y libros.^{38c,41,42} En la mayoría de los ejemplos presentados, el uso apropiado de la tecnología de microondas ha demostrado una reducción radical de los tiempos de reacción y un aumento de los rendimientos del producto, como así también la pureza de los mismos (o propiedades de los materiales) en comparación con los experimentos llevados a cabo de manera convencional, posibilitando procesos químicos potencialmente importantes para la generación oportuna de productos de química fina.⁴¹

Los viales de reacción (o “reactores”) de microondas permiten un grado mucho mayor de control y seguridad del proceso, además de evitar el empleo de materiales de laboratorio tradicionales como balones de fondo redondo equipados con condensadores de reflujo, placas calefactoras baños de aceite, etc.^{41a}

La síntesis orgánica asistida por microondas (“*Microwave-Assisted Organic Synthesis*”, MAOS) se ha convertido en una técnica útil para una gran variedad de aplicaciones en el descubrimiento de drogas y síntesis orgánica (Figura 2.6).^{41b} A pesar de que el desarrollo de reacciones asistidas por MW en disolventes orgánicos ha sido muy rápido, ahora el foco de atención se centra en obtener métodos más benignos ambientalmente, que utilicen disolventes verdes y catalizadores renovables.^{39c,43}



Figura 2.6- Reacciones empleadas en síntesis orgánica que pueden efectuarse con MW.⁴⁴

⁴¹ (a) Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4977-4990. (b) Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127-1139.

⁴² (a) Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, D. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2da ed., **2012**. (b) De La Hoz, A.; Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, 3er ed, **2013**. (c) Lidström, P.; Tirney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283.

⁴³ Rathia, A. K.; Gawandea, M. B.; Zborila, R.; Varma, R. S. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *291*, 68-94.

⁴⁴ Imagen adaptada de: *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *291*, 68–94 (Ref 43).

Además de llevar a cabo reacciones en soluciones acuosas en un intervalo de temperaturas moderadas (0-100 °C), los procesos químicos en agua pueden ser posibles en condiciones de "sobrecalentamiento" (> 100 °C) en recipientes sellados a causa de los cambios favorables que se producen en las propiedades químicas y físicas del agua a altas temperaturas y presiones. Algunas de las reacciones que se consideran posibles solamente en disolventes orgánicos se están llevando a cabo utilizando agua como disolvente. La baja solubilidad de los sustratos en agua pura a temperatura ambiente puede ser superada mediante el uso de co-solventes orgánicos, derivatización iónica, empleo de tensioactivos, o auxiliares hidrofílicos.^{38c}

2.2.4.2- Ultrasonido

En el caso de los ultrasonidos, el sistema es irradiado por una onda acústica, que consiste en ciclos alternados de compresión y rarefacción en el medio de transmisión en el sentido de propagación de la onda. Cuando una gran presión negativa es aplicada a un líquido, las fuerzas intermoleculares de Van der Waals no son lo suficientemente fuertes para mantener la cohesión del medio y se forman unas pequeñas cavidades o microburbujas llenas de gas. La rápida nucleación, crecimiento y colapso de estas burbujas a microescala constituyen el fenómeno de cavitación. Los efectos sonoquímicos se originan principalmente en la cavitación, que genera suficiente energía cinética para llevar las reacciones a compleción y liberar especies químicas de alta energía y vida corta a la solución, después del colapso de las burbujas. Está bien establecido que este proceso es capaz de alcanzar altas temperaturas (4500-5000 °K) y presiones (1000 atm.) en tiempos extremadamente cortos (en el rango de microsegundos), haciendo así la cavitación un fenómeno cuasi adiabático.⁴⁵

El agua es considerada el disolvente de elección en sonoquímica gracias a la excelente cavitación, la cual se ve facilitada desde temperatura ambiente hasta los 50-60 °C. Además de ser barato, abundante, no tóxico y amigable con el medio ambiente, puede ser utilizada como un agente dispersante del medio en procesos llevados a cabo bajo tratamiento con ultrasonido.⁴⁶ Las reacciones sonoquímicas llevadas a cabo en agua han mostrado particulares reactividades y selectividades que no suelen ser

⁴⁵ Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 2006, 180-196.

⁴⁶ (a) Cravotto, G.; Borretto, E.; Oliverio, M.; Procopio, A.; Penoni, A. *Catal. Commun.* **2015**, 63, 2-9. (b) Cintas, P.; Palmisano, G.; Cravotto, G. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 836-841.

observadas bajo condiciones anhidras, tornándose un método irremplazable en química verde, por lo que el desarrollo de catalizadores y reactivos tolerantes al agua es un área de intensa investigación actual.⁴⁷

La sonicación como fuente de energía alternativa posibilita el empleo de metales no activados, ofreciendo una herramienta útil para obtener procedimientos más rápidos y suaves en síntesis orgánica.⁴³ Con respecto a la activación de complejos del tipo [L-Au-Cl], las sales de plata (AgX) no suelen ser solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos empleados (por ejemplo, DCM, tolueno), sin embargo, se ha reportado el empleo del Ultrasonido para combinar sales del tipo AgX con complejos [L-Au-Cl], siendo la sonicación mucho más eficiente que la agitación convencional.³⁰

2.2.5- Hidratación de alquinos

La hidratación de alquinos para generar los compuestos carbonílicos correspondientes representa un modelo de transformación moderna y sostenible en química, ya que es un proceso catalítico libre de residuos, con la gran ventaja de emplear agua como reactivo.⁴⁸ Esta reacción fue descubierta por Kucherov en 1881, donde empleó acetileno para generar acetaldehído, catalizando la reacción con sales de mercurio (Figura 2.7).⁴⁹

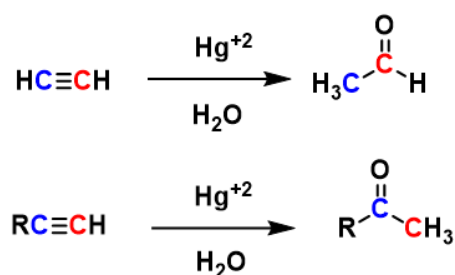


Figura 2.7- izquierda: Hidratación de acetileno catalizada por Hg^{+2} ; derecha: pintura de M. Kucherov en el Laboratorio de Química en el Instituto Forestal Imperial en San Petersburgo, Rusia a fines del siglo XIX.⁵⁰

⁴⁷ Lindström, U. M. *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*, Blackwell Publishing Ltd., **2007**, ISBN 9780470988817.

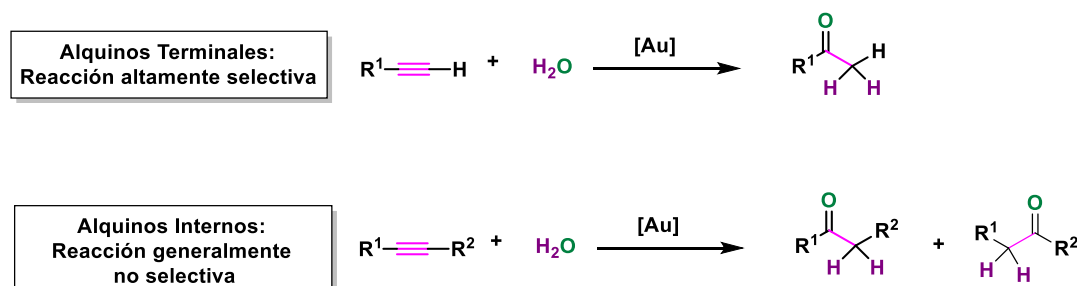
⁴⁸ Leyva, A.; Corma, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067-2074.

⁴⁹ Kutscheroff, M. *Ber. Bunsenges. Phys. Chemie.* **1881**, 1540-1542.

⁵⁰ Imagen extraída de: Ponomarev, D. A.; Shevchenko, S. M. *J. Chem. Educ.* **2007**, *84* (10), 1725-1726.

El desarrollo de la química del oro ha abierto recientemente nuevas rutas hacia la hidratación de alquinos para la producción de derivados de aldehídos y cetonas. El primer reporte fue en 1991, donde Fukuda y Utimoto emplearon Na[AuCl₄] como catalizador,⁵¹ y a partir de entonces se inició un rápido desarrollo en la investigación sobre el uso de este metal en catálisis homogénea. La alta economía de átomos junto con la capacidad para la rápida generación de complejidad estructural y junto con una alta tolerancia a los grupos funcionales, ha establecido a la adición de alquinos catalizada por oro como una herramienta sintética muy valiosa.⁵²

Es sabido que la hidratación de alquinos terminales promovidas por este metal puede dar lugar a diferentes productos. Por un lado, en sistemas acuosos homogéneos, está favorecida la generación de metilcetonas (productos Markonikov) sobre los aldehídos (Esquema 2.3, arriba); mientras que los alquinos internos a menudo generan una mezcla de productos regioisoméricos (Esquema 2.3, abajo).³⁶



Esquema 2.3- Productos favorecidos según en la hidratación de alquinos según éste sea terminal (arriba) o interno (abajo).

Más recientemente, se han publicado estudios de los grupos de Hayashi y Tanaka,^{19b} Laguna,⁵³ y otros,⁵⁴ donde se empleaban complejos de oro con ligandos fosfina. Posteriormente, Corma reportó buenos rendimientos al combinar complejos de oro con ácidos fuertes y calentamiento, generando *in situ* a las especies catalíticas activas del tipo catiónico [(Ph₃P)Au]⁺, a partir de [(Ph₃P)AuCH₃].⁴⁸

Esta reacción ha sido estudiada incluso con compuestos NHC-Au, principalmente en disolventes orgánicos tales como tetrahidrofurano, metanol o

⁵¹ Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56 (11), 3729–3731.

⁵² Goodwin, J. A.; Aponick, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8730-8741.

⁵³ Casado, R.; Contel, M.; Laguna, M.; Romero, P.; Sanz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11925-11935.

⁵⁴ (a) Roembke, P.; Schmidbaur, H.; Cronje, S.; Raubenheimer, H. *J. Mol. Catal. A* **2004**, 212, 35-42. (b) Liu, B.; De Brabander, J. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4907–4910. (c) Santos, L. L.; Ruiz, V. R.; Sabater, M. J.; Corma, A. *Tetrahedron* **2008**, 64 (34), 7902-7909.

acetonitrilo, o bien en mezclas de agua con algún cosolvente como metanol o acetona, favoreciendo de esta manera las solubilidades entre catalizador y el alquino de partida.^{24a}

Los complejos NHC-Au-Cl hidrosolubles de Joo (Figura 2.3, página 83),^{19a} estudiados como catalizadores en la hidratación de alquinos terminales, resultaron ser activos en soluciones de MeOH/H₂O (1:1) a reflujo, incluso en ausencia de cocatalizadores ácidos.

Nolan⁵⁵ logró llevar a cabo la reacción bajo condiciones suaves y con cargas muy bajas de catalizador, 50 -100 ppm, empleando complejos NHC-Au en presencia de AgSbF₆, utilizando 1,4-dioxano o metanol como disolvente obteniendo valores de TON (“*Turnover Number*”),⁵⁶ sin precedentes, de 84000.

2.2.6- Reacciones en agua como solvente de reacción

A pesar de sus características potencialmente ventajosas, el agua no es un disolvente que se use a menudo para llevar a cabo reacciones orgánicas. Esto se debe, en parte, a que las metodologías de síntesis comúnmente utilizadas emplean catalizadores o compuestos sensibles a la humedad, como así también sustratos y reactivos poco solubles o insolubles en este medio. Este es un factor más que importante porque restringe la reactividad de las sustancias intervinientes en la reacción. Por este motivo, en muchos casos se emplean cosolventes para incrementar la solubilidad de los reactivos orgánicos en agua. Debido a que la solubilidad de los reactantes y productos puede ser completa, parcial o nula, las mezclas de reacción generadas serán, por ende, desde homogéneas a heterogéneas.

En los últimos tiempos se ha incrementado la cantidad de reportes acerca de reacciones llevadas a cabo en medio acuoso, algunas de las cuales resultaron ser, incluso, más rápidas y más selectivas (tanto quimio-, regio- como enantioselectivas) en comparación con un medio orgánico.⁵⁷

Los disolventes definen una parte importante del desempeño de un proceso a nivel ambiental en la industria química y también el costo del impacto, la seguridad y

⁵⁵ Marion, N.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448-449.

⁵⁶ Nota: El “*Turnover Number*” se obtiene haciendo el cociente entre los moles generados de producto de reacción, sobre el número de moles de catalizador empleados. (Extraído de: *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry: Catalysis*. Herrmann, W. A. Georg Thieme Verlag, **1996**).

⁵⁷ Chanda, A.; Fokin, V. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725 - 748.

los problemas de salud. Los disolventes orgánicos usualmente empleados, que por lo general son volátiles y altamente inflamables, son la principal raíz de contaminación del medio ambiente. Lógicamente es muy difícil de evitar el uso de disolventes, ya que son necesarios para que los sustratos y reactivos entren en contacto entre sí, además para el suministro constante y uniforme de la energía mediante transferencia de calor, y en algunos casos, el control de la regio- y quimioselectividad de las reacciones.^{39b}

Si bien el agua es una opción muy práctica, a menudo se recurre a la utilización de bifases, fluidos supercríticos,⁵⁸ líquidos iónicos,⁵⁹ o bien, el empleo de sistemas de disolventes multicomponentes termomórficos (*Thermomorphic Multicomponent Systems*, TMS).⁶⁰ Estos sistemas TMS consisten en emplear disolventes que constituyen una mezcla homogénea a temperaturas elevadas y permiten la separación de fases líquido-líquido a bajas temperaturas, lo que posibilita llevar a cabo reacciones entre compuestos que tienen características de solubilidad y polaridad diferentes, permitiendo que la reacción catalítica pueda llevarse a cabo de forma homogénea a alta temperatura y luego la separación de fases se realiza a baja temperatura. Debe tenerse en cuenta que el empleo de los TMS están en una etapa relativamente joven de desarrollo, y sus aplicaciones a gran escala todavía no se conocen en la actualidad.⁶⁰

2.3- Objetivo del capítulo

En base a los antecedentes mencionados, el objetivo general de este capítulo es el estudio de la química en fase acuosa de los complejos NHC-Au(I), descritos en el capítulo 1.

Los objetivos específicos son:

- Estudios catalíticos en medio acuoso empleando como reacciones modelo la anulación de arilaminas con alquinos terminales y la hidratación de alquinos.
- Estudiar el reciclaje y la reutilización de los catalizadores.
- Llevar a cabo ensayos en sistemas bifásicos y mezclas termomórficas.

⁵⁸ Leitner, W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 746-756.

⁵⁹ Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*. Wiley, Weinheim, **2003**.

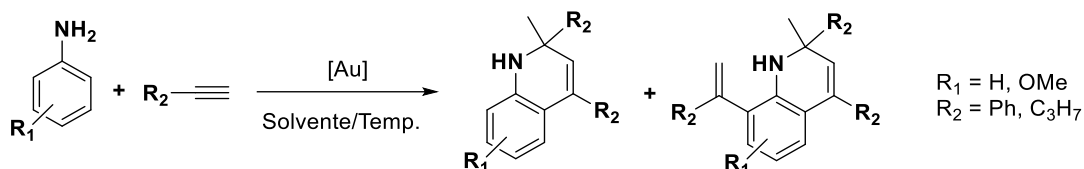
⁶⁰ Hugl, H.; Nobis, M. *Top Organomet. Chem.* **2008**, *23*, 1-17.

- Evaluar el efecto de diversas sales de plata en la actividad de los complejos.
- Emplear técnicas no convencionales (microondas y ultrasonido) para la activación de los catalizadores.

2.4- Resultados y discusión

2.4.1- Ensayos catalíticos: anulación de arilaminas con alquinos terminales

Basados en reportes del grupo de Che,⁶¹ se inició el estudio de la anulación de arilaminas con alquinos terminales. Esquema 2.4



Esquema 2.4- Anulación de anilina con un alquino terminal.

En la tabla 2.1 se muestran los resultados obtenidos al emplear los complejos **C1**, **C3**, **C7** y **C12**. Figura 2.8

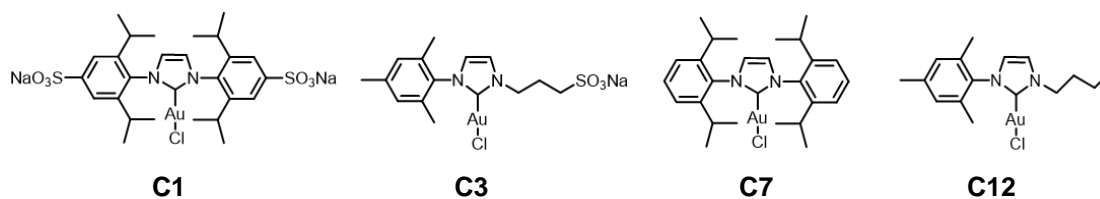


Figura 2.8- Complejos empleados.

⁶¹ Liu, X.-Y.; Ding, P.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2007**, 9 (14), 2645-2648.

Tabla 2.1- Relación alquino/cetona ($R_{A/C}$) obtenida en las pruebas de catálisis.

Entr.	R ¹	R ²	[Au] (mol %)	Sal (mol %)	Disolvente ^a	Temp. (°C)	Tiempo (h)	R _{A/C}
1	H	C ₃ H ₇	C3 (1)	-	H ₂ O	35	24	100:0
2	H	C ₃ H ₇	C3 (1)	-	H ₂ O/DCM	35	48	100:0
3	H	C ₃ H ₇	C3 (1)	-	TMS	80	24	100:0
4	H	Ph	C3 (1)	-	H ₂ O	35	24	100:0
5	H	Ph	C3 (1)	-	H ₂ O/DCM	35	24	100:0
6	H	Ph	C3 (1)	-	TMS	80	24	100:0
7	H	Ph	C1 (1)	-	H ₂ O	35	24	100:0
8	H	Ph	C1 (1)	-	H ₂ O/DCM	35	24	100:0
9	H	Ph	C1 (1)	-	TMS	80	24	100:0
10	OCH ₃	Ph	C3 (1)	-	TMS	80	48	100:0
11	OCH ₃	Ph	C1 (1)	-	TMS	80	48	100:0
12	OCH ₃	Ph	C12 (1)	KPF ₆ (4)	H ₂ O	50	72	3:80°
13	-	Ph	C12 (1)	-	H ₂ O	80	18	0:100
14	-	Ph	C12 (1)	-	H ₂ O:MeCN	50	5	100:0
15	-	C ₅ H ₁₁	C1 (1)	-	H ₂ O:MeCN	80	9	0:100
16	-	C ₅ H ₁₁	C7 (1)	-	H ₂ O:MeCN	80	21	50:50
17	-	C ₅ H ₁₁	C7 (1)	-	H ₂ O:DMF	80	24	95:5
18	-	C ₅ H ₁₁	C7 (1)	-	H ₂ O:DMF	100	24	95:5
19	-	C ₅ H ₁₁	C11 (1)	-	H ₂ O:MeOH	100	24	68:32

Tabla 2.1- Continuación

20	-	C ₅ H ₁₁	C1 (1)	KPF ₆ (1)	H ₂ O:MeOH	80	24	0:100
21	-	C ₅ H ₁₁	C1 (1)	- ^b	H ₂ O:MeOH	80	72	88:12

^a Las mezclas empleadas fueron en relación 1:1. ^b Se emplearon 10 mol % H₂SO₄.

^c Acompañado de un 17 % de imina, que provendría de la reacción entre la cetona generada y la anilina.

El estudio inició con anilina y pentino, en presencia de 1 mol % de **C3**. La elección del mismo se debe al volumen estérico intermedio entre la serie sintetizada. La reacción fue llevada a cabo en agua ultrapura a 35 °C durante 24 horas, recuperándose los compuestos de partida; el empleo de un sistema bifásico (H₂O/DCM) arrojó el mismo resultado, incluso trabajando a 48 horas. En un tercer experimento, se empleó la mezcla termomórfica (TMS) agua:tolueno:dimetilformamida (1:5:3,3), la cual es homogénea a 80 °C, pero una vez más los resultados fueron negativos (24 horas de reacción) (entradas 1-3, tabla 2.1).

A continuación, se intentó la reacción con fenilacetileno, debido a que el pentino tiene un punto de ebullición bastante bajo,⁶² lo cual pudo haber tenido influencia en los resultados previos. Se repitieron las tres condiciones anteriores (H₂O, H₂O/DCM y TMS) durante 24 horas (entradas 4-6), recuperando en todos los casos al sustrato de partida. Los mismos resultados fueron obtenidos al emplear **C1** como catalizador (entradas 7-9).

Nuevos experimentos fueron realizados empleando una anilina sustituida (*p*-metoxianilina) en TMS. Los resultados fueron negativos tanto con **C1** como **C3**, incluso calentando a 80 °C, durante 48 horas (entradas 10 y 11).

Tras los mencionados intentos y asumiendo que la reacción no había tenido lugar debido a una incorrecta activación de los complejos, se procedió al empleo de sales que ayudaran a la remoción del cloro. En primer lugar se optó por el complejo **C12** (1 mol %) y KPF₆ (4 mol %) en agua a 50 °C, a fin de iniciar las pruebas con una temperatura intermedia. La reacción se mantuvo durante 72 horas, obteniendo acetofenona como producto mayoritario (> 66 %), un pequeño porcentaje de alquino (< 2 %), *p*-anisidina (18 %) y un subproducto del tipo imina (14 %), el cual pudo haberse formado entre la anilina y la cetona generada (entrada 12).

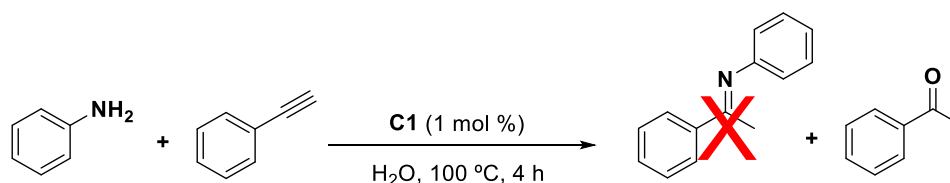
⁶² Nota: Pto. Eb.(pentino) = 39 °C; Pto. Eb.(fenilacetileno) = 142-144 °C.

Con el objeto de comprobar que la oxidación del alquino a la cetona tenía lugar en ausencia de anilina, se repitió la reacción pero a 80 °C, observándose la consumición del fenilacetileno al cabo de 18 horas (entrada 13). Se realizó otra prueba durante 5 horas a 50 °C en la mezcla agua/acetonitrilo (1:1), a fin de favorecer la solubilidad del alquino, sin éxito (entrada 14). Los ensayos realizados hasta ese momento indicaron que las temperaturas moderadas (50 °C) no eran beneficiosas para la reacción, ya que en el único caso en que se obtuvo producto, fue tras periodos de tiempo muy largos.

En esta última mezcla, al emplear **C1** (1 mol %) y heptino en baño a 80 °C durante 9 horas, se obtuvo la cetona correspondiente, 2-heptanona (entrada 15), mientras que con **C7** el análisis por cromatografía gaseosa (CG) mostró una relación alquino:cetona de 1:0,2 (15 horas), 1:0,4 (18 horas) y 1:1 (21 horas) (entrada 16). Empleando este último complejo, se realizó el ensayo en agua:DMF (1:1) a 80 y 100 °C durante 24 horas (entradas 17 y 18), obteniéndose en ambos casos un muy pequeño porcentaje de producto deseado (< 5%). Bajo las mismas condiciones, se cambió el co-disolvente por metanol y se repitió la reacción empleando **C11**, obteniendo una relación alquino:cetona (68:32) (entrada 19). Con esta misma mezcla de disolventes, **C1** con KPF₆ (4 eq.) a 80 °C durante 24 horas, generó únicamente el producto deseado (> 99 %) (entrada 20).

Además, teniendo en cuenta reportes del grupo de Laguna,^{16c} se realizó un ensayo con heptino empleando ácido sulfúrico como co-catalizador (10 mol %) y **C1** (1 mol %) en mezcla agua:metanol (entrada 21). Luego de 72 horas a 80 °C, se neutralizó la fase acuosa con NaOH, se extrajo con DCM y la fase orgánica fue analizada por CG-EM, mostrando 2-heptanona como producto mayoritario en presencia de otros subproductos que no se lograron identificar.

Teniendo en cuenta el reporte de Straub,^{68d} donde sugiere la formación de un producto imina en lugar de la anulación entre ambos compuestos, se llevó a cabo una reacción en agua con una cantidad equimolar de anilina y fenilacetileno, 1 mol % de catalizador, sin agregado de sales de plata y calentando a 100 °C durante 4 horas (Esquema 2.5). Finalizado este periodo, se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ y se analizó por CG-EM, observándose acetofenona como único producto de reacción (39,2 %) junto a fenilacetileno (14,7 %) y anilina (46,1 %).



Esquema 2.5- Aminación de alquino entre anilina y fenilacetileno.

Debido a que en ningún caso se tuvieron resultados positivos en la reacción entre aminas y alquinos, se decidió enfocar el estudio catalítico en la reacción de hidratación de alquinos.

2.4.2. Ensayos catalíticos: hidratación de alquinos

2.4.2.1- Empleo de complejos NHC-Au(I)-Cl hidrosolubles

Los estudios de actividad catalítica se iniciaron con los complejos hidrosolubles **C1-C5** (Figura 2.9). El complejo **C6** no fue empleado debido a su elevada higroscopicidad, mientras que **C5**, el cual presentó características similares, resultó ser estable en solución de metanol, por lo que fue incorporado directamente desde dicha solución.

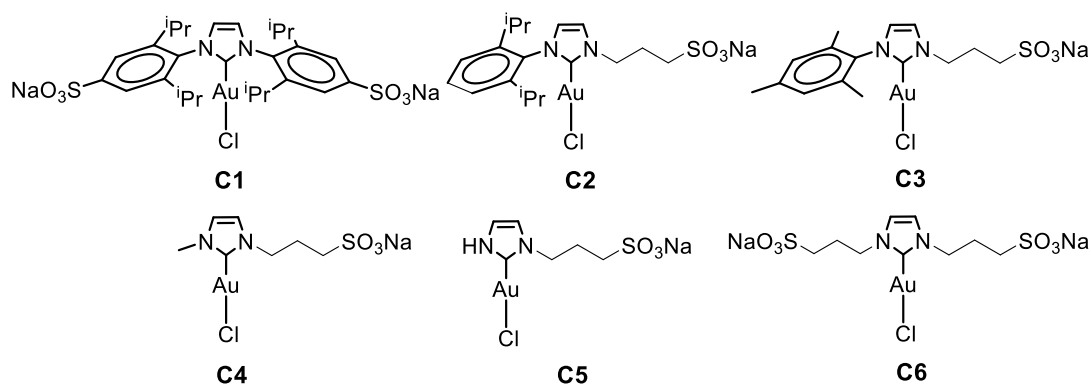
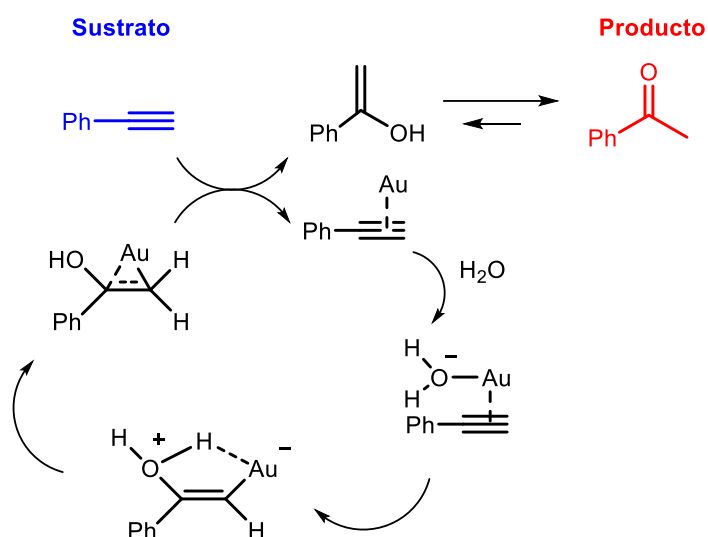


Figura 2.9- Complejos empleados.

El mecanismo de la reacción se inicia con la coordinación del oro al alquino, lo cual aumenta su electrofilia, lo que favorece el ataque de una molécula de agua. Este ataque puede ocurrir mediante un mecanismo asociativo que involucra la coordinación del agua al oro para dar un complejo intermediario, el cual mediante una protodeauración, genera el producto deseado.⁶³ Esquema 2.6

⁶³ (a) Rostamizadeh, S.; Estiri, H.; Azad, M. *Catal. Commun.* **2014**, 57 (5), 29–35. (b) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37 (10), 1415-1418.



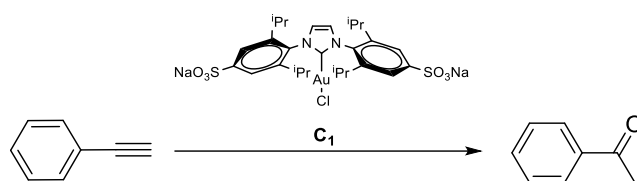
Esquema 2.6- Mecanismo para la hidratación de alquinos catalizada por oro.

2.4.2.2- Optimización de las condiciones de reacción con **C1**

Empleando fenilacetileno como sustrato modelo, se inició el estudio con **C1** como catalizador variando parámetros tales como la temperatura, tiempo de reacción, carga del catalizador, agregado de sales de plata y empleo de cosolvente (MeOH). Las reacciones fueron monitoreadas por TLC y, una vez terminadas, se extrajeron los crudos con disolvente orgánico (dietiléter) y se inyectaron las fases orgánicas en el cromatógrafo gaseoso (CG-EM o CGL, según el caso) para su análisis. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2.2.

Teniendo en cuenta los ensayos preliminares, donde no se obtuvieron resultados positivos trabajando a temperaturas inferiores a 50 °C (sin el empleo de sales), se decidió trabajar a 80 °C, empleando agua y 1 mol % de **C1**, obteniéndose un rendimiento cuantitativo al cabo de 5 horas (entrada 1).

Con la intención de reducir los tiempos de reacción, se procedió al agregado de sales de plata, empezando por tiocianato de plata (AgSCN), en cantidad equimolar con el catalizador (entrada 2). Como no se lograron mejoras en los tiempos, se duplicó la cantidad de sal, pudiendo reducir el tiempo de reacción a 4 horas (entrada 3).

Tabla 2.2- Hidratación de fenilacetileno catalizada por el complejo **C1**.^a


Entrada	C1 (mol%)	AgX (mol%)	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b
1	1	-	H ₂ O	80	5	100
2	1	SCN (1)	H ₂ O	80	5	100
3	1	SCN (2)	H ₂ O	80	4	100
4	2	SCN (1)	H ₂ O	80	3	98
5	2	-	H ₂ O	80	3	70
6	1	-	H ₂ O	90	3	100
7	1	-	H ₂ O	100	1,17	100
8	1	SCN (1)	H ₂ O	100	0,5	55
9	1	SbF ₆ (1)	H ₂ O	100	0,5	68
10	2	-	H ₂ O	100	0,5	100
11	1	-	H ₂ O:MeOH	100	0,5	100
12	1	-	H ₂ O:MeOH	80	0,75	100
13	2	-	H ₂ O:MeOH	100	0,25	100
14	1	SCN (1)	H ₂ O:MeOH	100	0,5	81
15	1	OTs (1)	H ₂ O:MeOH	100	0,5	100
16	1	SbF ₆ (1)	H ₂ O:MeOH	100	0,13	100
17 ^c	1	-	MeOH	100	0,5	83 ^{d,e}

^aLos experimentos fueron llevados a cabo con 0,5 mmol de fenilacetileno en 3,0 mL de agua o en mezcla agua:metanol (1,5 mL de cada uno). ^bRendimiento aislado. ^cCantidad estequiométrica de agua pura. ^dAcompañado de un 4% of (1-metoxivinil)benceno. ^eSe obtuvo un rendimiento cuantitativo luego de 40 min.

Por otra parte, un aumento en la carga del catalizador (2 mol %) acompañado de 1 mol % de AgSCN redujo más aún el tiempo de reacción (entrada 4), y este mismo

efecto se obtuvo mediante un incremento en la temperatura del baño (90 °C, 3 horas; 100 °C, 70 minutos) (entradas 6 y 7). Sin embargo, la adición de 1 mol % de AgSCN o AgSbF₆ no causó beneficios en la reacción (comparando la entrada 7 con las entradas 8 y 9), ya que se observó una disminución en la actividad del catalizador obteniendo 55 y 68 % de conversión, respectivamente, bajo condiciones de reacción similares. Por otra parte, el empleo de 2 mol % de catalizador a 100 °C, redujo el tiempo de reacción a 30 minutos (entrada 10).

2.4.2.3- Empleo de cosolvente

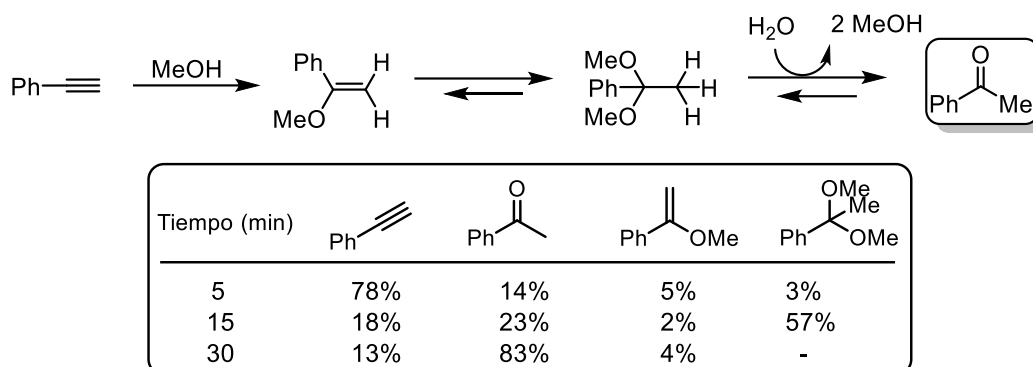
A pesar que las reacciones llevadas a cabo en agua pura dieron resultados excelentes, se consideró interesante estudiar el efecto del metanol como cosolvente, especialmente teniendo en cuenta los resultados reportados por Laguna.^{25c} Por este motivo, se realizaron una serie de reacciones en mezcla agua:metanol (1:1), donde se analizó el efecto de la temperatura así como la carga de catalizador y el agregado de diferentes sales de plata.

Como era de esperar, la disminución de la temperatura, de 100 a 80 °C, requirió un mayor tiempo de reacción para lograr la conversión total del sustrato, pasando de 30 a 45 minutos (Tabla 2.2, entradas 11 y 12). Por otra parte, un aumento en la carga del catalizador, de 1 a 2 mol %, redujo el tiempo de reacción a 15 minutos (entrada 13).

Con la intención de comparar diferentes sales de plata, se recurrió al agregado de 1 mol % de AgSCN, AgOTs o AgSbF₆, y se observó que esta última fue la más eficaz, ya que se logró obtener el producto deseado con una conversión completa en solamente 8 minutos, empleando tan solo 1 mol % de catalizador (entradas 14-16).

Los resultados muestran que las reacciones llevadas a cabo en agua pura son más lentas que en la mezcla de agua:metanol, por lo que se llevó a cabo una prueba en metanol anhidro, con el agregado de una cantidad estequiométrica de agua pura (entrada 17). Esta reacción fue más lenta que en mezcla agua:metanol, dando un 83 % de cetona después de 30 minutos (se puede comparar con la entrada 11), acompañada de una pequeña cantidad de (1-metoxivinil)benceno (4 %). Se llevaron a cabo dos experimentos adicionales a tiempos de reacción más cortos (5 y 15 minutos), cuyos resultados por CG-EM permiten proponer la generación de la cetona a través de la

hidrólisis de un intermediario acetal (Esquema 2.7). En bibliografía se encuentran resultados similares reportados por otros autores.^{32,64}



Esquema 2.7- Hidratación de fenilacetileno en metanol con cantidad estequiométrica de agua.

Con el fin de obtener información sobre la influencia del empleo del cosolvente y el agregado de sales de plata en la cinética de la reacción, se examinó la conversión de fenilacetileno en el tiempo. Por tal motivo se llevó a cabo nuevamente la reacción tanto en agua como en agua:metanol, a 100 °C, con y sin el agregado de AgSbF_6 , tomando alícuotas a diferentes tiempos y determinando los porcentajes de conversión mediante CG. Las curvas cinéticas obtenidas muestran una activación más rápida en los casos donde se empleó la mezcla agua:metanol. Figura 2.10

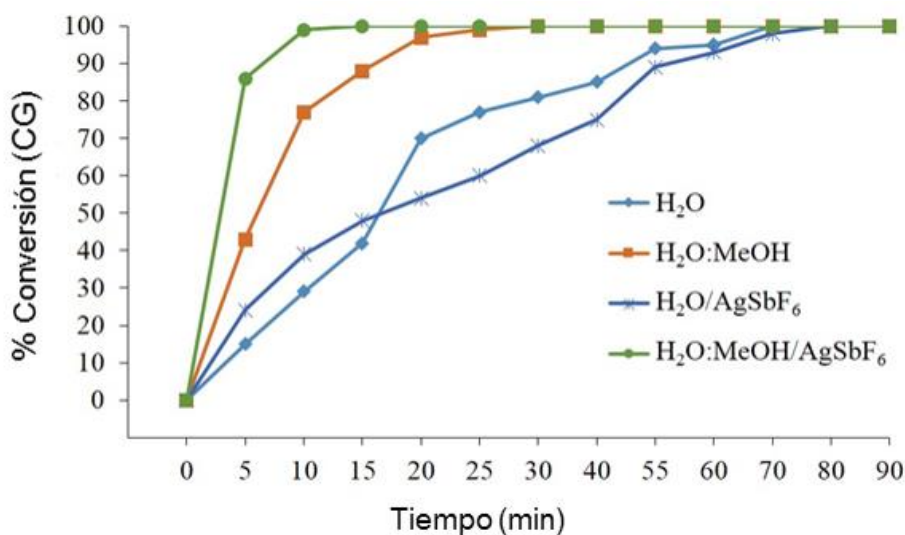
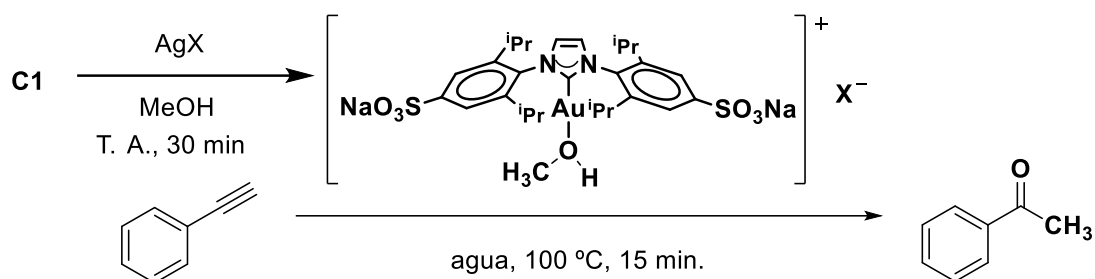


Figura 2.10- Hidratación de fenilacetileno empleando **C1** (1 mol %).

⁶⁴ 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.

2.4.2.4- Efecto de los contraiones de las sales de plata

Los contraaniones que son incorporados con las sales de plata pueden ejercer influencia en la catálisis con oro, y de hecho, éste es un tópico de creciente interés en la química de este metal.⁶⁵ Por consiguiente, se consideró interesante obtener las curvas cinéticas correspondientes al agregado de diferentes sales de plata, con el fin de comparar los experimentos 11 y 14-16 de la Tabla 2.2, para lo cual se preparó en metanol una especie activa del catalizador, a partir de **C1** y las correspondientes sales. Esta especie fue añadida a una mezcla de fenilacetileno y agua, y el conjunto permaneció en agitación a 100 °C, durante 60 minutos. Esquema 2.8



Esquema 2.8- Efecto en la actividad de **C1** en presencia de distintos aniones.

En análisis por CG permitió obtener los datos para conformar las curvas correspondientes, las cuales se muestran en la Figura 2.11, y en el recuadro se presentan, a modo comparativo, los datos correspondientes a 15 minutos de reacción para las diferentes sales. La gráfica muestra que, en las condiciones empleadas, la dupla **C1**/ SCN^- forma la especie menos activa, debido a que presentan un periodo de inducción más largo.

⁶⁵ (a) Homs, A.; Obradors, C.; Leboeuf, D.; Echavarren, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 221-228. (b) MWegener, M.; Huber, F.; Bolli, C.; Jenne, C.; Kirsch, S. F. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 1328-1336.

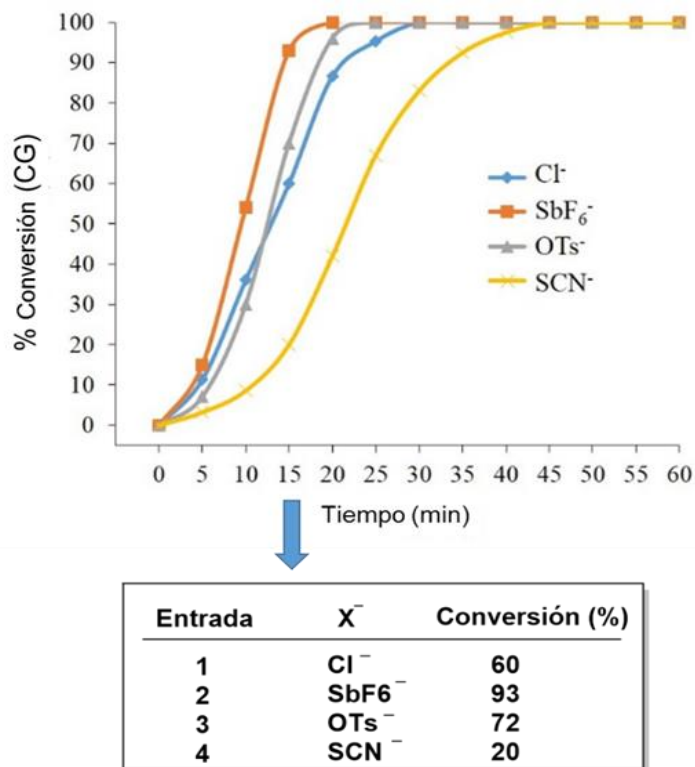


Figura 2.11- Efecto del anión en la actividad de C1.

2.4.2.5- Carga del catalizador

La reacción de hidratación de alquinos es favorable desde el punto de vista de la economía del átomo, ya que no se generan subproductos, pero en contrapartida, el empleo de catalizadores de oro supone un costo a considerar debido al metal empleado. Es por esta razón que la reacción será más atractiva cuanto menor sea la cantidad de complejo necesaria para obtener la completa conversión del alquino. Por este motivo, se realizaron una serie de experimentos con 0,5 mmol de fenilacetileno en agua (3 mL) y agua:metanol (1,5 mL:1,5 mL) calentando a 100 °C en baño de aceite y en ausencia de sales de plata, reduciendo gradualmente la carga del catalizador desde 1 a 0,05 mol %. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2.3, y muestran que el catalizador resultó ser activo, incluso trabajando con 0,05 mol %.

La desventaja de reducir, por ejemplo, a la mitad la carga de catalizador es que trae aparejado un aumento del tiempo de reacción al doble para lograr resultados similares. En todos los casos las reacciones llevadas a cabo en agua fueron más lentas, de 75 minutos a 13 horas (entradas 1-5) mientras que en agua:metanol fueron de 30 minutos a 7 horas (entradas 6-10).

Otro factor a destacar es que el catalizador además de ser activo a 0,05 mol %, puede reutilizarse hasta cinco veces sin perder la actividad catalítica (ver apartado 2.4.2.9, página 115).

Tabla 2.3- Efectividad del catalizador **C1** en la hidratación de fenilacetileno.^a

Entrada	C1 (mol%)	Disolvente	Tiempo (h)	Conversión (%)
1	1,0	H ₂ O	1,17	100
2	0,5	H ₂ O	2	100
3	0,25	H ₂ O	4	100
4	0,10	H ₂ O	8	100
5	0,05	H ₂ O	13	100
6	1,0	H ₂ O:MeOH	0,5	100
7	0,5	H ₂ O:MeOH	1	100
8	0,25	H ₂ O:MeOH	2	100
9	0,10	H ₂ O:MeOH	4	100
10	0,05	H ₂ O:MeOH	7	100

^aCondiciones experimentales: fenilacetileno (0,5 mmol); agua (3 mL); agua:metanol (1,5 mL:1,5 mL); calentamiento (baño de aceite).

2.4.2.6- Efecto estérico de los sustituyentes

Con la intención de evaluar el efecto del impedimento estérico del ligando sobre la actividad catalítica, causada por los sustituyentes unidos a los átomos de nitrógeno en los NHC, se estudió la reacción en presencia de los complejos NHC-Au-Cl menos voluminosos (**C2-C5**). Las pruebas se realizaron en agua y agua:metanol, con y sin la adición de sales de plata, a temperaturas apropiadas según la estabilidad térmica de

los complejos (ver apartado 1.4.3.1, página 33). Los principales resultados obtenidos se encuentran resumidos en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4- Hidratación de fenilacetileno catalizada por los complejos **C2-C5**.^a

Entrada	[Au]	mol % [Au]	AgX (mol %)	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Conversión (%)
1		1	-	H ₂ O	100	24	0
2		1	SCN (1)	H ₂ O	100	24	0
3		1	SbF ₆ (1)	H ₂ O	100	24	0
4	C2	5	-	H ₂ O	100	24	0
5		5	SbF ₆ (10)	H ₂ O	30	24	0
6		1	-	H ₂ O:MeOH	100	13	100
7		1	OTs (1)	H ₂ O:MeOH	100	6	100
8		1	SbF ₆ (1)	H ₂ O:MeOH	100	7,5	100
9		1	-	TMS	80	24	0
10		1	SbF ₆ (1)	H ₂ O	80	3	0
11		5	SbF ₆ (10)	H ₂ O	30	3	0
12		1	-	H ₂ O:MeOH	80	48	95
13	C3	1	SCN (1)	H ₂ O:MeOH	80	48	35
14		1	OTs (1)	H ₂ O:MeOH	80	48	80
15		1	SbF ₆ (1)	H ₂ O:MeOH	80	48	56
16		1	-	H ₂ O:MeOH	100	24	44
17		1	-	TMS	80	48	0
18		1	-	H ₂ O	80	24	0
19	C4	1	SCN (1)	H ₂ O	80	24	0
20		1	SbF ₆ (1)	H ₂ O	80	24	0
21		5	-	H ₂ O	80	24	0

Tabla 2.4- Continuación

22	5	SbF ₆ (10)	H ₂ O	30	24	0	
23	1	-	H ₂ O:MeOH	80	60	62	
24	C4	1	OTs (1)	H ₂ O:MeOH	80	60	52
25		1	SbF ₆ (1)	H ₂ O:MeOH	80	60	48
26		1	-	H ₂ O:MeOH	100	24	14
27		1	-	TMS	80	24	0
28	5	SbF ₆ (10)	H ₂ O	30	0,5	0	
29	1	-	H ₂ O:MeOH	80	60	20	
30	C5	1	SbF ₆ (1)	H ₂ O:MeOH	80	60	35
31		1	-	H ₂ O:MeOH	100	24	19

^aCondiciones experimentales: fenilacetileno (0,5 mmol); agua (3 mL); agua:metanol (1,5 mL:1,5 mL); calentamiento (baño de aceite).

- *Reacciones en agua:*

A excepción de **C1**, con ninguno de los complejos empleados hubo reacción trabajando en agua pura. En el caso de **C2**, no se generó producto, incluso calentando durante 24 horas, ni siquiera empleando hasta 5 mol % de complejo o adicionando sales de plata (entradas 1-4). Con **C4** se obtuvieron resultados similares (entradas 18-21), recuperándose en todos los casos el sustrato de partida. Se supuso entonces que estos resultados inesperados podrían estar asociados a una inestabilidad térmica del catalizador o de los intermediarios, por lo cual se llevaron a cabo dos reacciones a 30 °C, en presencia de sales de plata. Con la intención de asegurar que la cantidad de catalizador sea suficiente y de activar al mismo, se emplearon cargas de hasta 5 mol % de complejo y hasta 10 mol % de AgSbF₆, pero, nuevamente, las reacciones fueron negativas (entradas 5 y 22).

Por otro lado, teniendo en cuenta que **C3** y **C5** son inestables en agua, se llevó a cabo un experimento con **C3** añadiendo el complejo sobre una mezcla de 1 mol % de sal de plata junto con el alquino en agua, considerando que la especie activa podría ser generada antes de la descomposición del complejo. Se observó que la disolución adquirió una coloración violácea y al cabo de 3 horas el complejo estaba totalmente descompuesto. Reduciendo la temperatura de 80 °C a 30 °C, se obtuvieron resultados similares, con cargas de 5 mol % de complejo y 10 mol % de AgSbF₆ (entradas 10 y

11), mientras que en condiciones similares, **C5** se descompuso totalmente en tan sólo 30 minutos (entrada 28). Las coloraciones violáceas son indicativas de la presencia de nanopartículas de oro por lo que, a partir de las experiencias realizadas que arrojaron resultados negativos, se puede deducir que las nanopartículas de este metal no actúan como catalizador para la reacción estudiada.

- *Reacciones en agua:metanol:*

En contraste con los resultados obtenidos en agua pura, las reacciones llevadas a cabo en mezcla agua:metanol fueron positivas, y muestran que una disminución del impedimento estérico conlleva a una disminución del efecto catalítico. En el caso de **C2**, empleando tan solo 1 mol % se logró obtener conversión completa, luego de un tiempo de reacción prolongado (13 horas) (entrada 6). Sin embargo, la adición de 1 mol % de AgOTs o AgSbF₆ permitió reducir el tiempo de reacción a 6 y 7,5 horas, respectivamente (entradas 7 y 8). En este punto es apropiado decir que conclusiones similares sobre el efecto del contraión han sido previamente reportadas para catalizadores de oro(I).^{31,34}

En el caso de **C3**, las reacciones dieron una conversión completa, luego de 48 horas (entrada 12). En este caso, la adición de diferentes sales de plata (AgSCN, AgOTs y AgSbF₆) no causó efectos beneficiosos, proporcionando conversiones de 35%, 80% y 56%, respectivamente, en un tiempo de reacción similar (entradas 13-15).

Por otra parte, el complejo **C4** dio conversiones moderadas incluso después de 60 horas, lo que muestra que, una vez más, la adición de sales de plata no benefició a la reacción (entradas 23 a 25).

Por último, el complejo **C5** mostró la menor actividad, obteniéndose solamente un 20% conversión después de 60 horas sin el agregado de sales de plata; mientras que la adición de AgSbF₆ produjo un efecto positivo, resultando en 60 horas un 35 % de conversión (entradas 29 y 30).

Con el fin de determinar si el -inesperado- efecto negativo producido por la adición de sales de plata es debido a diferentes periodos de inducción o bien, las velocidades catalíticas son bien diferentes y dependientes del anión, se realizaron curvas cinéticas para comparar los experimentos 12-15 de la Tabla 2.4. La figura 2.12 muestra que las velocidades de reacción son dependientes del anión.

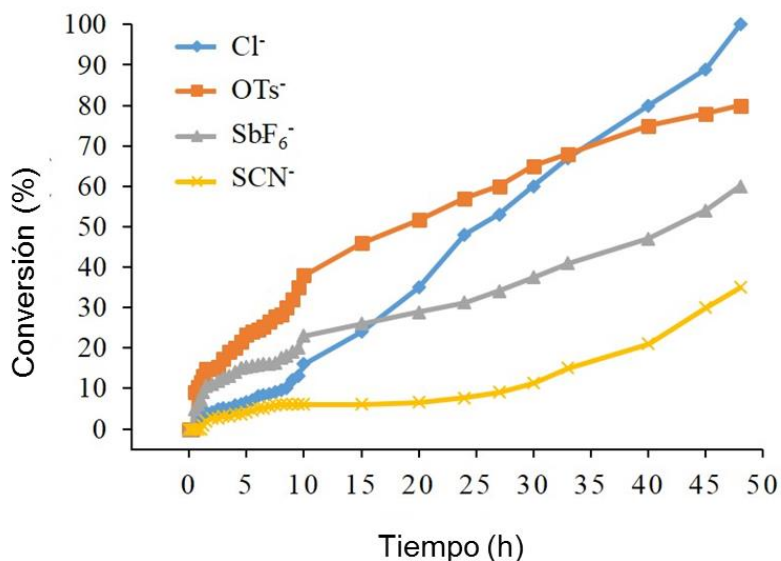
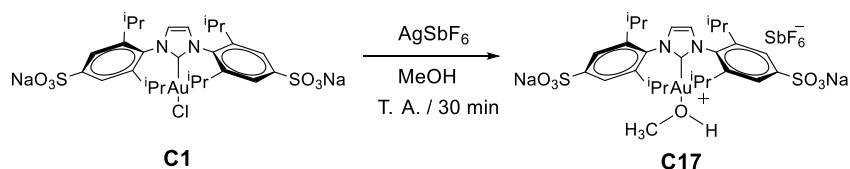


Figura 2.12- Efecto del anión con el complejo **C3**, para la hidratación de fenilacetileno llevada a cabo en agua:metanol.

Por otra parte, se realizaron reacciones a 100 °C, a fin de evaluar si un aumento en la temperatura favorecía la reacción (entradas 16, 26 y 31, tabla 2.4), pero este incremento no causó un beneficio significativo, ya sea reduciendo los tiempos de reacción ni aumentando las conversiones obtenidas.

Es importante mencionar que en ninguna de las reacciones llevadas a cabo en mezcla agua:metanol con los complejos **C3** y **C5**, se observó la coloración violácea que se apreciaba en los ensayos realizados en agua pura. Una hipótesis que justificaría esta influencia positiva del metanol como cosolvente es la formación de un precatalizador más efectivo. Esta suposición llevó a la preparación de dos complejos catiónicos con metanol coordinado, **C17** y **C18**, los cuales fueron sintetizados a partir de **C1** y **C3**, respectivamente, de acuerdo a procedimientos reportados.⁶⁶ Con estas especies se llevó a cabo una serie de reacciones a fin de comparar la actividad catalítica de **C1** vs. **C17**, así como **C3** vs. **C18**, tanto en agua como en agua:metanol. Esquema 2.9

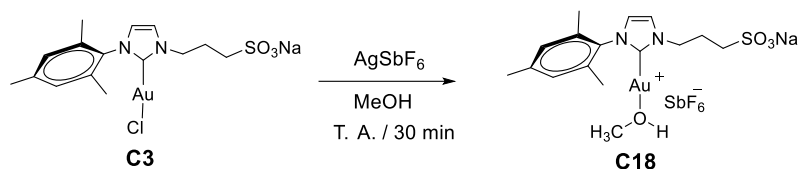
⁶⁶ (a) de Frémont, P.; Stevens, E. D.; Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2006**, 2045-2047; (b) Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, 26, 4704-4707.



^{13}C -RMN (DMSO- d_6): δ Au-C2= 173,3 ppm ^{13}C -RMN (DMSO- d_6): δ Au-C2= 160,2 ppm

agua/100 °C/15 min 42%
 agua:metanol/100 °C/15 min 88%

85%
 90%



^{13}C -RMN (DMSO- d_6): δ Au-C2= 169,7 ppm ^{13}C -RMN (DMSO- d_6): δ Au-C2=159,7 ppm

agua/80 °C/24 h 0%
 agua:metanol/80 °C/24h 48%

15%
 77%

Esquema 2.9- Comparación de la actividad catalítica de **C1** y **C3** con sus correspondientes complejos catiónicos coordinados a metanol, **C17** y **C18**.

Los resultados obtenidos confirman la hipótesis propuesta, ya que **C1** resultó ser menos activo que **C17** realizando la reacción en agua (42 % vs. 85 % de conversión), mientras que ambos tuvieron similar actividad catalítica en agua:metanol (88% vs. 90%).

Por otra parte, **C18** resultó más activo que **C3**, ya que mientras en agua, la reacción no tenía lugar con este complejo, con **C18** se obtuvo un 15 % de conversión al cabo de 24 horas, y no se observó coloración violácea.

Los espectros de ^{13}C -RMN confirman la presencia de un centro metálico más ácido, observándose un leve desplazamiento a mayores campos para el carbono carbénico Au-C2, con valores de 173,3 ppm (**C1**) vs. 160,2 ppm (**C17**) y 169,7 ppm (**C3**) vs. 159,7 ppm (**C18**).

- *Reacciones en Sistemas Multicomponentes Termomórficos (TMS)*

Teniendo en cuenta la experiencia de nuestro grupo de investigación en el uso de los sistemas TMS como alternativa para una fácil separación de un catalizador hidrosoluble de los sustratos y reactivos orgánicos,⁶⁷ se llevaron a cabo experimentos en la mezcla agua:tolueno:DMF en relación 1:5:3,3 (sistema TMS a 80 °C) con los complejos **C2-C4**. Desafortunadamente, no se obtuvo el producto deseado, incluso

⁶⁷ (a) Silbestri, G. F.; Flores, J. C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2012**, 31, 3355-3360. (b) Baquero, E. A.; Flores, J. C.; Perles, J.; Gomez-Sal, P.; de Jesús, E. *Organometallics* **2014**, 33, 5470-5482.

luego de un calentamiento durante 24 horas, recuperándose el compuesto de partida en todos los casos (entradas 9, 16 y 25, Tabla 2.4).

2.4.2.7- Comparación de las cinéticas de reacción

Con el fin de obtener información cinética acerca de la influencia que pueda ejercer el volumen estérico de los sustituyentes unidos a los nitrógenos en torno al centro metálico, se estudió la reacción en función del tiempo, en ausencia de sales de plata y en mezcla agua:metanol a 100 °C. Las curvas cinéticas (Figura 2.13) muestran que los complejos estudiados presentan similar actividad luego de períodos de inducción muy diferentes, y que esta inducción está menos favorecida al disminuir el tamaño de los sustituyentes en los NHC.

Los resultados obtenidos confirman que el volumen estérico es un factor importante tanto en la estabilidad como en la actividad catalítica de los complejos de oro(I) en medio acuoso, siendo el complejo NHC más voluminoso (**C1**) el catalizador más eficaz en la reacción estudiada. Estos resultados son consistentes con los reportados por otros autores en diferentes reacciones llevadas a cabo en disolventes orgánicos convencionales.⁶⁸

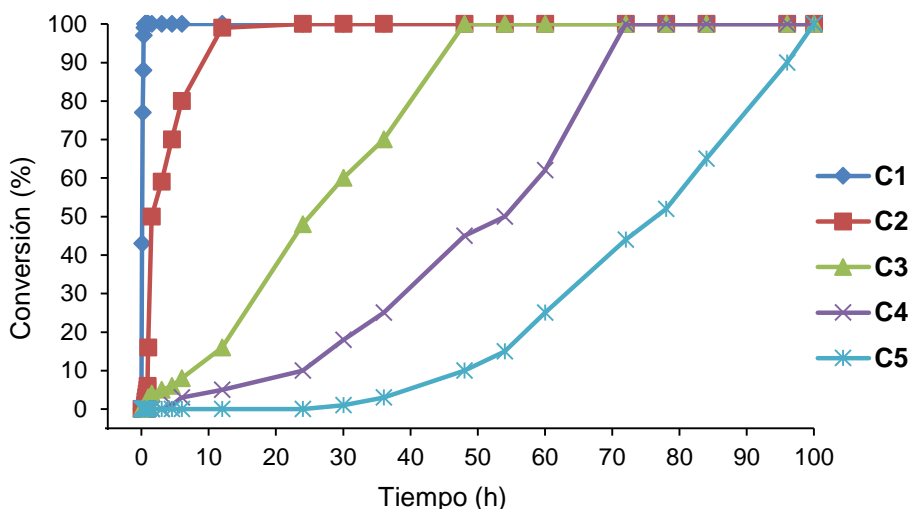


Figura 2.13- Comparación del avance de reacción: (♦) **C1** (0,5 h); (■) **C2** (13 h); (▲) **C3** (48 h); (×) **C4** (72 h) y (*) **C5** (100 h).

⁶⁸ (a) Martin, A. R.; Makida, Y.; Meiries, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2013**, *32*, 6265-6270. (b) Collado, A.; Balogh, J.; Meiries, S.; Slawin, A. M. Z.; Falivene, L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2013**, *32*, 3249-3252. (c) Jacquemard, U.; Harpainter, P.; Roland, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4793-4795. (d) Weber, S. G.; Zahner, D.; Rominger, F.; Straub, B. F. *ChemCatChem.* **2013**, *5*, 2330-2335.

Es probable que la menor actividad exhibida por los complejos **C2-C5** (pH en solución acuosa comprendido entre 6,4 y 7,2) podría deberse a la presencia del grupo sulfonato unido a la cadena alquílica, la cual es lo suficientemente flexible como para plegarse de modo tal que este grupo se coordine al metal e interfiera en la interacción del oro con el alquino, necesaria para que la reacción pueda llevarse a cabo. Dicha coordinación podría ser eliminada trabajando a un pH ácido, por lo que se llevó a cabo la reacción con el catalizador menos activo (**C5**) a pH = 2, en agua:metanol a 80 °C, observándose que el tiempo de inducción se redujo drásticamente (Figura 2.14), mejorando el efecto catalítico. Este resultado apoya la suposición de una coordinación entre el metal y el grupo sulfonato.

Para sustentar esta hipótesis, se llevaron a cabo estudios computacionales aplicando Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) (ver apartado 2.6, página 136).

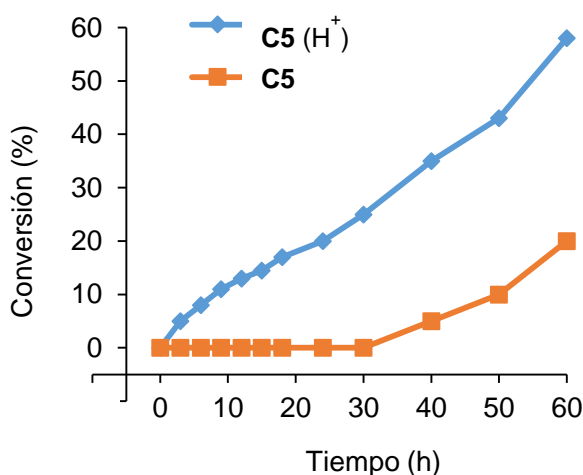


Figura 2.14- Comparación del progreso de reacción: (■) **C5**; (◆) **C5** en medio ácido.

2.4.2.8- Blancos de reacción

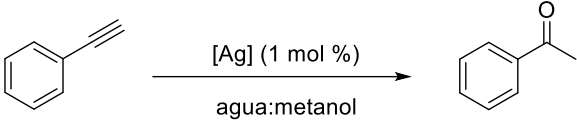
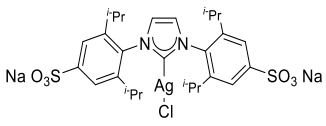
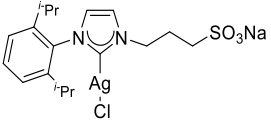
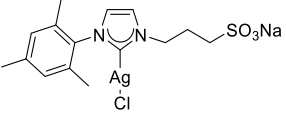
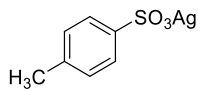
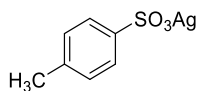
Teniendo en cuenta que la síntesis de los complejos [NHC(Au)Cl] empleados transcurre vía la formación de intermediarios de plata, se sintetizaron tres complejos [NHC(Ag)Cl],⁶⁹ empleando los ligandos **L1-L3**. Los mismos fueron ensayados en la hidratación de alquinos en las mismas condiciones empleadas para **C1-C3**, a fin de

⁶⁹ Baquero, E. A.; Silbestri, G. F.; Gómez-Sal, P., Flores, J. C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2013**, 32 (9), 2814-2826.

asegurar que la catálisis se debe exclusivamente a la acción de las especies de oro (entradas 1-3, Tabla 2.5).

Además, en función de los buenos resultados obtenidos con el empleo de complejos de oro y el agregado de AgOTs, se realizó un blanco de reacción con dicha sal a dos temperaturas diferentes (entradas 4 y 5, Tabla 2.5).

Tabla 2.5- Empleo de especies de Ag en la hidratación de alquinos terminales.^a

Entrada	[Ag]	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b
				
1	 C19	100	1,25	< 5
2	 C20	80	6	< 1
3	 C21	80	6	< 1
4		80	6	< 1
5		100	1,25	< 1

^aCondiciones generales del experimento: 0,5 mmol de alquino; 1% en moles de [Ag]; agua:metanol (1,5 mL: 1,5 mL); calentamiento en baño de aceite. ^bCuantificado por GC, utilizando el método de estándar externo.

Los resultados sugieren que, en el caso de que la síntesis de los complejos de oro hubiese quedado una fracción de complejo [NHC(Ag)Cl] residual, o si la transmetalación no se hubiera producido correctamente, éstos no serían responsables de la actividad catalítica, del mismo modo que las sales de plata por sí mismas.

Cabe mencionar que reacciones llevadas a cabo en ausencia de catalizador de oro a distintas temperaturas, no dieron resultados positivos, recuperando el alquino en todos los casos.

2.4.2.9- Reciclaje de los catalizadores

El estudio de reciclaje y reutilización se llevó a cabo en agua:metanol teniendo en cuenta que todos los catalizadores fueron estables en esta mezcla. Las reacciones se llevaron a cabo sucesivas veces hasta la casi completa desactivación de los mismos.

Figura 2.15

Los experimentos de reciclaje mostraron que los complejos de oro(I) más pequeños (**C4** y **C5**) sufrieron pérdidas significativas de actividad después de los ciclos iniciales (4 y 3 ciclos, respectivamente), mientras que los complejos voluminosos (**C1-C3**) han alcanzado altos niveles de reciclaje (9, 6 y 6 ciclos, respectivamente). La disminución de la actividad catalítica podría deberse a una degradación o bien, a la pérdida del catalizador en cada proceso de extracción y recarga de reactivo,⁴⁸ lo cual puede observarse cuando la cantidad restante de catalizador no es suficiente para alcanzar el 100% de conversión. Para ejemplificar este hecho, se realizó un experimento de reciclaje usando 0,5 mol % de **C1**, el cual reveló una pérdida de actividad catalítica en la primera recarga de sustrato. Figura 2.16

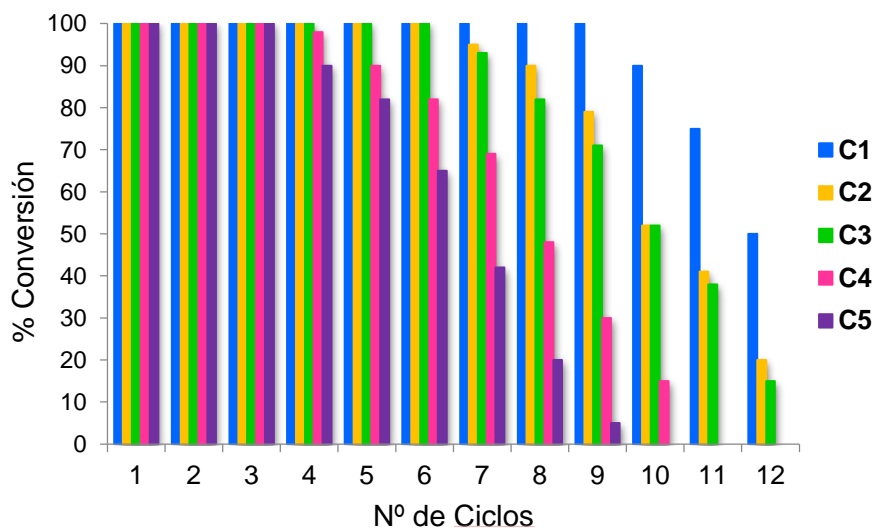


Figura 2.15- Porcentaje de conversión vs. número de ciclos en los que fueron activos los complejos **C1-C5**.

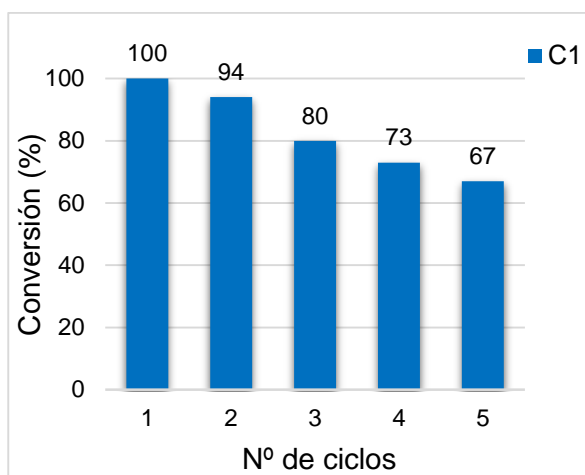



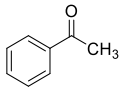
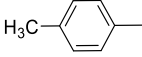
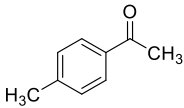
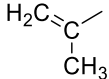
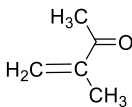
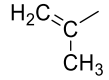
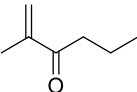
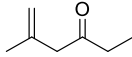

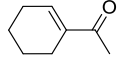
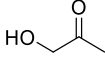
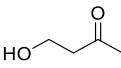
Figura 2.16- Experimento de reciclaje con 0,5 mol % de **C1**, llevado a cabo en agua:metanol a 100 °C, durante 30 minutos.

Cabe mencionar que este estudio de reciclaje fue realizado también con **C1** en agua pura, mostrando que el complejo puede ser reutilizado hasta 10 veces consecutivas sin pérdida significativa de la actividad.

2.4.2.10- Alcance de la reacción

Teniendo en cuenta la mayor actividad catalítica mostrada por **C1**, se estudió la reactividad de una selección de alquinos terminales, catalizando la reacción con el mencionado complejo en agua a 100 °C, en ausencia de sales de plata. Los resultados se resumen en la Tabla 2.6, donde puede apreciarse que los alquinos terminales se oxidaron a la correspondiente cetona con rendimientos cuantitativos, de acuerdo con la regla de Markovnikov, en tiempos de reacción aceptables (entradas 1-4). Por otra parte, el sistema catalítico resultó ser efectivo con eninos (entradas 5-7), generando la correspondiente cetona α,β -insaturada. Como era de esperar, la reacción llevada a cabo con un enino interno resultó ser no regioselectiva y se obtuvo una mezcla de cetonas (entrada 7).

Tabla 2.6- Hidratación de alquinos terminales e internos catalizada por **C1** en agua.

$\text{R} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{R}' \xrightarrow[\text{agua / 100 } ^\circ\text{C}]{\text{C}_1} \text{R} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}_2\text{R}'$					
Entrada	R	R'	Tiempo (h)	Producto	Conversión (%) ^{b,c}
1	-C ₅ H ₁₁	H	1,17	$\text{CH}_3\text{---}(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{---}\text{CH}_3$ <p style="text-align: center;">1</p>	100 (96)
2	-C ₃ H ₇	H	1,17	$\text{CH}_3\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{---}\text{CH}_3$ <p style="text-align: center;">2</p>	100 (97)
3		H	1,17	 <p style="text-align: center;">3</p>	100 (99)
4		H	2	 <p style="text-align: center;">4</p>	100 (96)
5		H	2	 <p style="text-align: center;">5</p>	100 (98)
6		C ₂ H ₅	6	 <p style="text-align: center;">6</p>	23
				 <p style="text-align: center;">7</p>	40
7		H	2	 <p style="text-align: center;">8</p>	100 (97)
8 ^d	HOCH ₂	H	2	 <p style="text-align: center;">9</p>	100 (99)
9 ^d	HO(CH ₂) ₂	H	2	 <p style="text-align: center;">10</p>	100 (99)

^aCondiciones generales del experimento: 0,5 mmol de alquino; 1 mol % de **C1**; agua (3,0 mL); calentamiento en baño de aceite. ^bCuantificado por GC, utilizando el método de estándar externo. ^cRendimientos aislados se encuentran entre paréntesis. ^dCalentamiento a 60 °C con la adición de AgSbF₆ (1 mol%).

Es importante notar que, si bien **C1** es altamente soluble en agua, algunos de los alquinos empleados en la Tabla 2.6, no lo son. Si se considera que los efectos de superficie son importantes, entonces mayores cantidades de alquino por volumen de agua podrían favorecer la reacción. Por este motivo se llevaron a cabo una serie de reacciones con fenilacetileno, (*p*-metilfenil)acetileno y 1-etinil-ciclohexeno, en concentraciones que duplicaban y triplicaban las anteriores, en el mismo volumen de agua. En todos los casos, el aumento de la concentración no produjo diferencias significativas en resultados con respecto a las entradas 3, 4 y 7 (Tabla 2.6).

Por último, reacciones llevadas a cabo con 2-propin-1-ol y 3-butin-1-ol (ambos hidrosolubles) bajo las condiciones generales del experimento (100 °C) generaron una mezcla de productos entre los que no se detectaron ninguna de las cetonas esperadas. Sin embargo, si se desea obtener las correspondientes hidroxicetonas, las reacciones deben llevarse a cabo a 60 °C, activando el catalizador con la adición de una sal de plata, como AgSbF₆ (entradas 8 y 9, Tabla 2.6).

2.4.2.11- Comparación entre distintos cosolventes

Una vez definidas las condiciones óptimas para la reacción, y tras haber determinado que el complejo **C1** era el más activo para el sistema estudiado, se llevaron a cabo una serie de pruebas con diferentes cosolventes ya que, tal como se discutió en el apartado 2.4.2.3, un cosolvente orgánico ayuda a mejorar la solubilidad del alquino, proveyendo mejores resultados en la catálisis.

Se llevaron a cabo seis pruebas en mezclas agua:disolvente orgánico (1:1), a 100 °C (Figura 2.17, en rojo).⁷⁰ Como tiempo de reacción se emplearon 45 minutos, el cual es un valor intermedio entre los determinados para obtener una conversión total del alquino en agua y en agua:metanol, 75 y 30 minutos, respectivamente (Figura 2.17, en azul).

⁷⁰ Nota: Se eligieron disolventes que posean puntos de ebullición similares o superiores al del metanol. Puntos de ebullición: MeOH = 65 °C, CH₃CN = 82 °C, DMSO = 189 °C, C₆H₆ = 80 °C, DMF = 153 °C, THF = 66 °C, Py = 115,2 °C.

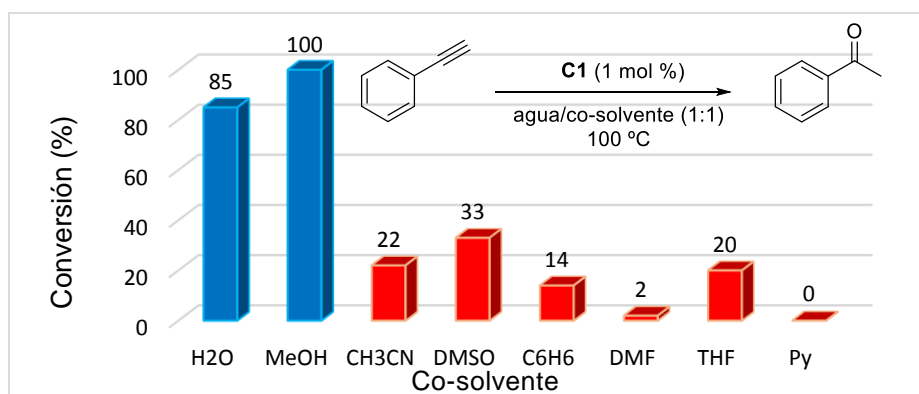


Figura 2.17- Empleo de diferentes cosolventes en la hidratación de fenilacetileno.^{a,b}

^aCondiciones generales del experimento: 0,5 mmol de alquino; 1 mol % de **C1**; agua/cosolvente (1,5 mL: 1,5 mL); 45 minutos; calentamiento en baño de aceite a 100 °C. ^bValores obtenidos por CG.

En ninguna de las pruebas realizadas se mejoraron los resultados obtenidos en agua:metanol. Debe tenerse en cuenta que los disolventes pueden actuar como ligandos en presencia de complejos organometálicos, conformando especies intermedias [NHC(Au)Solv] que pueden afectar al desarrollo de la reacción. Reportes bibliográficos sobre adiciones nucleofílicas catalizadas por complejos de oro en medio orgánico indican que los disolventes altamente coordinantes disminuyen la actividad catalítica.⁷¹

De los disolventes ensayados, los más coordinantes son CH₃CN, Py, DMSO y DMF. Esta última puede coordinarse a través del carbonilo, ya que el par libre del N puede resonar con el carbonilo originando la especie (CH₃)₂N⁺=CO⁻, mientras que el DMSO puede coordinarse a través del oxígeno o del azufre. THF, agua y etanol son disolventes con una menor capacidad coordinante y pueden actuar como ligandos débiles.^{72,73} Los resultados obtenidos para THF en comparación con metanol, siguen la misma tendencia que estudios realizados por Corma en la hidratación de 1-octino, con diferentes complejos [Au(I)PR₃X], empleando cantidades estequiométricas de agua y diferentes solventes orgánicos.^{48,74}

⁷¹ (a) Kovács, G.; Ujaque, G.; Lledós, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 853-864. (b) Brouwer, C.; He, C. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1776–1779.

⁷² Riobó, R. R. *Complejos metálicos con tiosemicarbazonas derivadas de la 2-pirazinaformamida. Universidad de Santiago de Compostela*, **2007**.

⁷³ Crabtree, R. H.; Peris Fajarnés, E. *Química organometálica de los metales de transición. Universitat Jaume I*, **1997**.

⁷⁴ Nota: 100 % de conversión en MeOH y 19 % en THF. En este caso los autores trabajaron con 4 eq. de agua, a temperatura ambiente durante 20 h, con el complejo de oro(I) [AuPPh₃NTf₂].

Los arenos pueden enlazarse al metal, pero la reacción suele ser demasiado lenta o termodinámicamente desfavorable, por lo que estos pueden ser empleados sin causar interferencias.⁵⁹ Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la falta de miscibilidad de disolventes como el benceno con el agua, resulte en una mala elección debido a que si el sustrato y el complejo permanecen en distintas fases no miscibles, éstos no van a interactuar apropiadamente.

2.4.3- Empleo de complejos NHC-Au(I)-Cl no hidrosolubles

Para esta parte del estudio catalítico, se emplearon los complejos neutros **C7-C12** (Figura 2.18), los cuales no son hidrosolubles, tal como se mencionó en el capítulo 1, por lo que se desea generar a partir de los mismos una especie catiónica, a fin de que aumenten su solubilidad en medio acuoso.

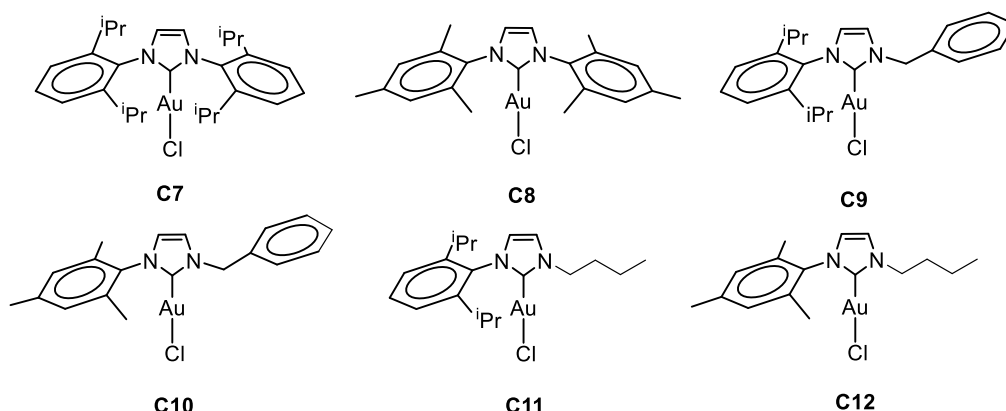
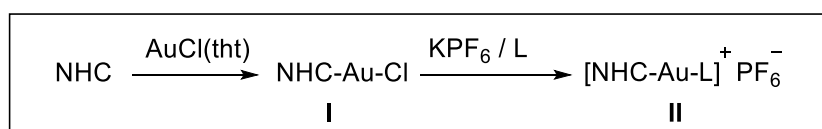


Figura 2.18- Complejos empleados.

Se encontraron las condiciones para la generación de especies iónicas (II, Esquema 2.10), por tratamiento del complejo neutro (I) con sales como KPF_6 , AgSCN o AgOTs . Este camino permite la síntesis de catalizadores hidrosolubles, prescindiendo de la presencia de grupos sulfónicos.



NHC = ligando carbeno N-heterocíclico, L = ligandos lábiles

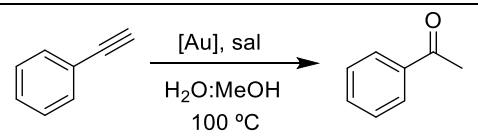
Esquema 2.10- Generación de especies catiónicas a partir de complejos neutros de Au(I).

Cabe mencionar que la sal KPF_6 se fue incorporando de a 1 equivalente, hasta observar que los complejos se disolvían, obteniendo una solución traslúcida. En el caso de las sales de Ag, no se puede tomar como referencia esta observación debido a que se forma AgCl , el cual es insoluble en el medio de reacción, por lo que no se puede distinguir visualmente si los complejos están completamente disueltos.

2.4.3.1- Actividad de los complejos neutros en la hidratación de fenilacetileno

En base al extenso estudio realizado con los complejos sulfonados, a partir de los cuales se determinó que la sal más apropiada para la activación de los catalizadores era el *p*-toluensulfonato de plata, se probó esta sal, además de KPF_6 . Si bien la reacción debería estar favorecida por la formación de la especie catiónica, debe tenerse en cuenta el volumen estérico de los sustituyentes unidos a los átomos de nitrógeno, que disminuyen la solubilidad en el medio acuoso. Por este motivo, se procedió a realizar las reacciones directamente en la mezcla agua:metanol,⁷⁵ empleando tiempos de reacción cortos, considerando los utilizados con **C1**. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2.7.

Tabla 2.7- Empleo de complejos $[\text{NHC}(\text{Au})\text{Cl}]$ no hidrosolubles en la hidratación de fenilacetileno.^a



Entrada	[Au] (mol %)	[sal] (mol %)	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b
1		-	0,5	5
2	C7	(AgOTs) (1)	0,5	6
3		(KPF_6) (1)	12	55
4		(KPF_6) (1)	48	82
5	C8	-	0,5	15
6		(AgOTs) (1)	0,5	9
7	C9	-	0,5	16

⁷⁵ Nota: En los ensayos realizados en agua pura a 30, 50, 80 y 100 °C, se recuperó el sustrato de partida.

Tabla 2.7- Continuación

8		(AgOTs) (1)	0,5	31
9	C9	(AgOTs) (1)	2	41
10		(AgOTs) (1)	2	37 ^c
11		-	0,5	< 5
12	C10	(AgOTs) (1)	0,5	< 5
13		-	0,5	< 5
14	C11	(AgOTs) (1)	0,5	14
15		(KPF ₆) (1)	24	32
16		-	0,5	6
17	C12	(KPF ₆) (1)	12	60
18		(KPF ₆) (1)	48	90

^a Condiciones generales del experimento: 0,5 mmol de alquino; 1% en moles de **[Au]** y **[Ag]**; agua:metanol (1,5 mL: 1,5 mL); calentamiento en baño de aceite, 100 °C. ^b Cuantificado por GC, utilizando el método de estándar externo. ^cReacción llevada a cabo a 80 °C.

Los resultados obtenidos fueron inferiores a los de los complejos hidrosolubles, obteniendo en 30 minutos solamente un 31 % de conversión con **C9** y AgOTs (entrada 8), mientras con los demás complejos, los porcentajes fueron menores al mismo tiempo (entradas 2, 6, 12 y 14). Un incremento en el tiempo de reacción (2 horas) originó un aumento solamente del 41 % (entrada 9), mientras que una disminución de la temperatura a 80 °C, no originó grandes cambios (comparar entradas 9 y 10).

Solamente extendiendo la reacción a 12 horas, se logró obtener conversiones del 55 % con **C7** y 60 % con **C12** (entradas 3 y 17, respectivamente), mientras que tras 48 horas se logró llegar al 82 y 90 % con **C7** y **C12** (entradas 4 y 18, respectivamente). En los casos en que no se emplearon sales, se obtuvieron resultados similares con todos los complejos (entradas 1, 11, 13 y 16), aunque con **C8** y **C9** fueron levemente superiores (entradas 5 y 7). Un porcentaje algo menor se obtuvo con **C11**, el cual arrojó solamente un 32 % tras 24 horas (entrada 15).

Si bien se esperaba que estos complejos permitieran obtener buenos resultados en la mezcla agua:metanol, debe tenerse en cuenta que la falta de una buena solubilidad en medio acuoso por parte de estos catalizadores, puede perjudicar la interacción complejo-sustrato, por lo que la reacción no procede tan eficazmente como es deseado.

2.4.3.2- Reciclaje

Del mismo modo como se procedió con los complejos hidrosolubles, una vez finalizada la reacción, en agua pura, se extrajo el crudo con Et₂O y la fase orgánica se analizó por cromatografía gaseosa, mientras que sobre la fase acuosa se añadió una nueva carga de fenilacetileno a fin de estudiar el reciclaje y reutilización del catalizador.

Con la hipótesis de que la catálisis fallaba debido a que luego de las extracciones el complejo quedaba en la fase orgánica por su solubilidad, se llevó a cabo un análisis de contenido total de oro mediante ICP (*Inductively Coupled Plasma*), el cual permite la detección de metales hasta a nivel de trazas. Para esta experiencia, se empleó el complejo **C7**, y su análogo sulfonado **C1**, sometiendo al análisis solamente las fases acuosas correspondientes.

Para cada complejo se analizaron tres fases acuosas, provenientes de las reacciones con la primera, tercera y quinta carga de sustrato, llevadas a cabo a 100 °C durante 1 hora. Si bien para **C7** se requieren mayores tiempos de reacción, en este caso no era importante cuánto porcentaje de producto se obtenía en la fase orgánica, sino qué cantidad de complejo permanecía en la fase acuosa luego de la extracción, ya que es sobre esta fase donde se incorporan las recargas de sustrato.

En las tres muestras acuosas de **C1** se obtuvieron cantidades de oro similares (504, 480 y 527 mg/L), mientras que en las fases acuosas de **C7** se hallaron solamente trazas de metal (0,54; 0,41 y 0,48 mg/L), lo que confirma que el complejo permanece en la fase orgánica luego de la primer extracción. Este hecho explica por qué hay una disminución tan marcada en las conversiones obtenidas en el reciclaje de los complejos no hidrosolubles, e indica que la metodología empleada para el reciclaje, no es apropiada para los complejos no sulfonados.

Si bien los resultados indican que el complejo **C1** permanece en la fase acuosa luego de la extracción, y que entre ciclos consecutivos no hay pérdida considerable de oro, podría haber una descomposición de catalizador, generando otras especies de oro que no sean activas en el proceso catalítico estudiado, que justificaría la disminución de las conversiones mostradas en la figura 2.16 (página 115). Los detalles experimentales de este análisis se encuentran en la sección experimental (página 148).

En el caso de las reacciones llevadas a cabo en mezcla agua:metanol, se consideraron los complejos no hidrosolubles **C7** y **C12**, por poseer estructuras con diferente volumen estérico en sus sustituyentes, y se realizaron recargas de alquino, obteniéndose mejores resultados en comparación al reciclaje de reacciones en agua

pura, observándose actividad catalítica hasta la cuarta carga de sustrato (Figura 2.19). Con estos complejos se observa una marcada disminución de la actividad en cada ciclo consecutivo, lo que nuevamente es atribuible a la pérdida de catalizador en el proceso de extracción, ya que la especie catalítica podría haber quedado en la fase orgánica, debido a la solubilidad preferencial de los complejos en este medio en comparación con el agua.

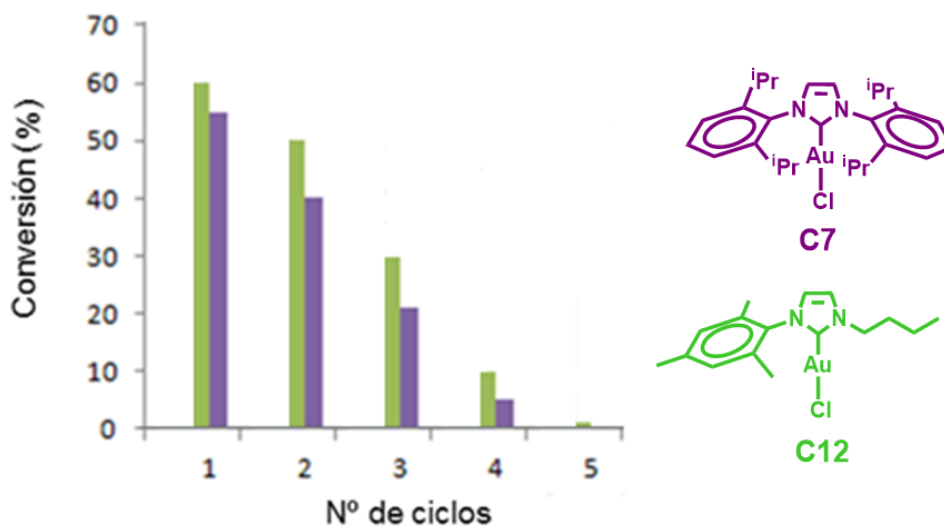


Figura 2.19- Comparación de la efectividad del reciclaje entre complejos hidrosolubles (C1 y C3) y no hidrosolubles (C7 y C12). % de conversión vs. número de ciclos consecutivos.

2.5- Activación de los complejos mediante técnicas no convencionales

En función de los resultados obtenidos en la hidratación de alquinos catalizada por los complejos [NHC(Au)Cl], tanto hidrosolubles como no hidrosolubles, se decidió estudiar la activación de los mismos mediante el empleo de radiación de microondas (MW) o ultrasonido (US), con la intención de mejorar los tiempos de reacción.

2.5.1- Empleo de radiación de Microondas

2.5.1.1- Activación de los complejos hidrosolubles

El estudio se inició con el complejo sulfonado C1, por ser el que mejores resultados generó en la catálisis térmica, variando parámetros como la temperatura,

potencia, tiempos de reacción y el agregado o no de sales de plata, trabajando en agua y en agua:metanol. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2.8.

Tabla 2.8- Activación por Microondas de **C1**.^a

c1ccccc1C#C $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O ó H}_2\text{O/MeOH; MW}]{\text{C1}}$ c1ccccc1C(=O)C

Entrada	[C1] (mol %)	[AgX] (mol %)	Disolvente	Temp (°C)	Potencia (W)	Tiempo (min)	Conversión (%) ^b
1	0,5	-	H ₂ O	100	50	5	0
2	0,5	-	H ₂ O	100	250	5	6
3	0,5	-	H ₂ O	120	100	7	8
4	0,5	-	H ₂ O	120	200	7	6
5	0,5	-	H ₂ O	150	100	7	9
6	0,5	-	H ₂ O	150	200	7	49
7	1	-	H ₂ O	150	200	7	55
8	1	-	H ₂ O:MeOH	100	200	2	91
9	1	AgSbF ₆ (1)	H ₂ O:MeOH	100	200	1	100
10	1	-	H ₂ O:MeOH	150	200	1	100
11	1	AgSbF ₆ (1)	H ₂ O:MeOH	150	200	1	98

^aCondiciones generales del experimento: 0,25 mmol de alquino; agua o agua:metanol (1 mL ó 0,5 mL:0,5 mL). ^bCuantificado por GC, utilizando el método de estándar externo.

Las pruebas se iniciaron en agua con 0,5 mol % de **C1**, ya que se trató de minimizar la cantidad de catalizador empleado, y se trabajó a 100 °C, variando la potencia desde valores bajos (50 W) hasta elevados (250 W) pero en el primer caso sólo se recuperó el compuesto de partida, y en el segundo, sólo se obtuvo una mínima cantidad de producto (entradas 1 y 2). Posteriormente se elevó la temperatura a 120 °C, pero tampoco se obtuvieron buenos resultados, ni siquiera duplicando la potencia de

100 a 200 W (entradas 3 y 4). Sin embargo, mientras que a 100 W, un aumento a 150 °C no produjo cambios en los resultados (entrada 5), a 200 W se pudo obtener un 49 % de conversión (entrada 6), y no se observaron cambios significativos en los resultados al duplicar la carga del catalizador a 1 mol % (entrada 7).

Luego se estudió el sistema agua:metanol, y se observó que a 100 °C, se lograron obtener excelentes conversiones trabajando a 200 W, mientras que el agregado de una sal de plata, permitió reducir el tiempo de reacción a tan solo 1 minuto (entradas 8 y 9). Un incremento de la temperatura a 150 °C arrojó resultados similares con y sin el agregado de sales (entradas 10 y 11), aunque en esta última, la solución resultante una vez finalizada la reacción, poseía una coloración violácea, lo que es atribuible a la formación de nanopartículas, lo cual supone una descomposición del complejo (Figura 2.20).

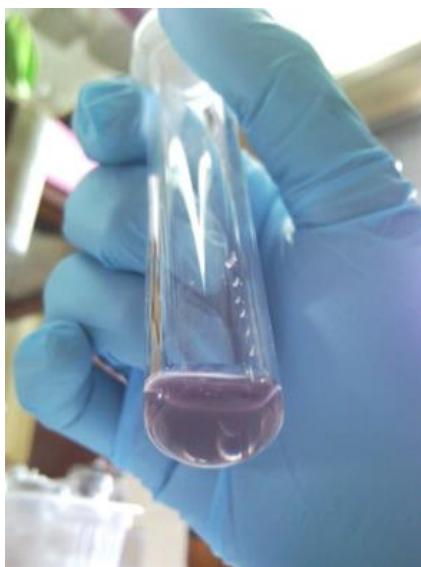
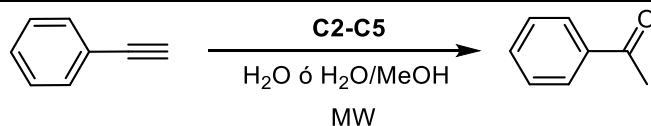


Figura 2.20- Solución proveniente de reacción asistida por MW, donde se observa la descomposición del catalizador.

Posteriormente, el estudio se extendió a los otros complejos sulfonados **C2-C5**, y los resultados obtenidos se muestran a continuación. Tabla 2.9

Tabla 2.9- Hidratación de PhCCH catalizada por los complejos **C2-C5**, asistida por MW.^a


Entrada	[Au] (mol %)	[AgX] (mol %)	Disolvente	Temp (°C)	Potencia (W)	Tiempo (min)	Conversión (%) ^b
1		-	TMS	80	200	7	0
2		-	H ₂ O:MeOH	100	50	7	13
3		-	H ₂ O:MeOH	100	100	7	15
4		-	H ₂ O:MeOH	100	200	7	11
5	C2 (1)	AgSCN (4)	H ₂ O:MeOH	100	100	7	7
6		KPF ₆ (4)	H ₂ O:MeOH	100	100	7	41
7		-	H ₂ O:MeOH	150	100	7	48
8		-	H ₂ O:MeOH	150	200	7	94
9		AgSCN (4)	H ₂ O:MeOH	150	200	7	7
10		KPF ₆ (4)	H ₂ O:MeOH	150	200	7	66
11		-	TMS	80	200	7	0
12		-	H ₂ O:MeOH	100	50	7	7
13		-	H ₂ O:MeOH	100	100	7	6
14		-	H ₂ O:MeOH	100	200	7	6
15	C3 (1)	AgSCN (4)	H ₂ O:MeOH	100	100	7	3
16		KPF ₆ (4)	H ₂ O:MeOH	100	100	7	38
17		-	H ₂ O:MeOH	150	100	7	10
18		-	H ₂ O:MeOH	150	200	7	5
19		AgSCN (4)	H ₂ O:MeOH	150	200	7	3

Tabla 2.9- Continuación

20	C3	KPF ₆ (4)	H ₂ O:MeOH	150	200	7	52
21		-	TMS	80	200	7	0
22	C4 (1)	-	H ₂ O:MeOH	100	100	7	3
23		-	H ₂ O:MeOH	150	200	7	4
24		-	H ₂ O:MeOH	100	100	7	< 1
25		-	H ₂ O:MeOH	100	200	7	0
26	C5 (1) ^c	-	H ₂ O:MeOH	150	100	7	0
27		-	H ₂ O:MeOH	150	200	7	0
28		AgSCN (4)	H ₂ O:MeOH	150	200	7	0
29		KPF ₆ (4)	H ₂ O:MeOH	150	200	7	0

^a Condiciones típicas del experimento: 0,25 mmol de fenilacetileno. H₂O (1 mL); H₂O/MeOH (0,5 mL:0,5 mL); TMS (1 mL: 0,10 mL H₂O: 0,55 mL Tol: 0,35 mL DMF). ^b % de Conversión determinado por CG. ^c [C5] = 1 mL H₂O y 12 µL de una disolución de MeOH proveniente de la síntesis de **C5**, equivalente a aprox. 1 mol %).

Con los complejos **C2** y **C3** también se probaron reacciones en agua, a 100 y 150 °C, con potencias de 100 y 200 W, pero ninguna reacción fue positiva, incluso añadiendo hasta cuatro equivalentes de AgSCN o KPF₆, con tiempos de reacción de 7 minutos.

A continuación se empleó la mezcla agua:metanol, empezando por pruebas a 60 y 80 °C, con potencias de 100 y 200 W, utilizando **C2**, **C3** y **C4**, recuperando el compuesto de partida en todas las ocasiones. Antes de incrementar la temperatura, se realizaron 3 ensayos en mezcla termomórfica con estos tres complejos, pero en ninguno de los casos se halló producto deseado (entradas 1, 11 y 21).

Tras estos intentos, se incrementó la temperatura a 100 °C. Empleando **C2**, se probaron 50, 100 y 200 W, arrojando similares resultados en todos los casos (entradas 2-4), mientras que a 150 °C se lograron incrementar las conversiones, notando que mientras que con 100 W se obtuvo un 48 % de conversión, con el doble de potencia se logró un 94 % (entradas 7 y 8). Esta última reacción se extendió a 10 minutos, obteniendo la conversión completa del alquino. Además, se estudió el empleo de sales,

empleando AgSCN, que no generó buenos resultados a ninguna de las dos temperaturas (entradas 5 y 9), mientras que con KPF_6 se logró aumentar la conversión desde un 41 % a un 66 % (entradas 6 y 10, respectivamente).

En el caso de **C3**, se obtuvieron muy bajas conversiones (inferiores a 7 %) realizando las reacciones a 100 °C (entradas 12-15), con la excepción de un 38 y 52 % que se observaron al emplear KPF_6 (entradas 16 y 20). Incrementando la temperatura a 150 °C, en ausencia de sales, no se lograron grandes cambios en los resultados (entradas 17-19).

Al emplear **C4**, tanto a 100 como 150 °C, prácticamente no se halló producto (entradas 22 y 23), por lo que se cambió el catalizador por **C5**, pero ninguna de las reacciones donde fue ensayado dio resultados positivos (entradas 24-29). Cabe mencionar que con este último complejo se varió el orden de agregado de los reactivos, ya que una vez sintetizado el complejo (complejo “fresco”), concentrado a sequedad y confirmada su presencia por RMN, se retomó el sólido con un volumen conocido de metanol anhidro absoluto, y se calculó qué volumen de esta solución debería añadirse al vial de reacción, de modo tal que contenga 1 mol % con respecto a los moles añadidos de alquino, el cual había sido previamente incorporado junto con agua ultrapura.

Si bien estos últimos dos complejos no dieron resultados satisfactorios, el acortamiento de los tiempos de reacción obtenidos con **C2** y **C3** (pasando de horas a minutos) alienta a continuar estudiando el empleo de esta técnica no convencional para la activación de complejos del tipo $[\text{NHC}(\text{Au})\text{Cl}]$.

2.5.1.2- Reciclaje de reacciones asistidas por Radiación de Microondas

Tal como se procedió en la catálisis térmica, una vez finalizadas las reacciones, las mismas fueron extraídas con dietiléter y las fases orgánicas analizadas por cromatografía gaseosa. Se estudió la recuperación y reutilización de **C1** en mezcla agua:metanol en las condiciones descritas en la entrada 10 (Tabla 2.8). En esta oportunidad, resultó llamativo que en la segunda recarga la conversión disminuyó marcadamente, y en una tercera carga sólo se obtuvo una mínima cantidad de producto (Figura 2.21), por lo que se puede suponer que el catalizador se fue descomponiendo desde la primera carga del sustrato.

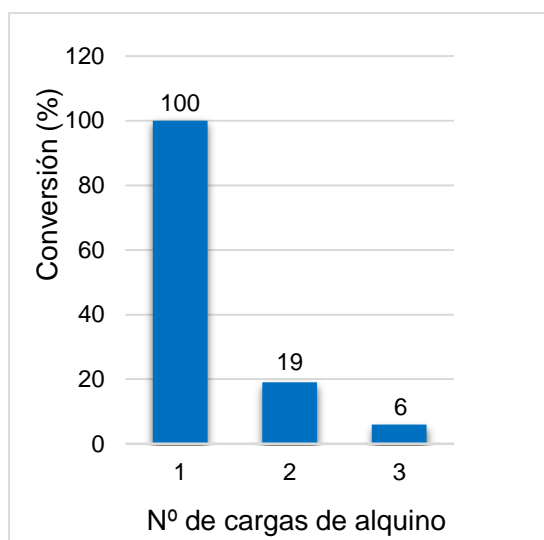


Figura 2.21- Reciclaje de **C1** (1mol%) empleando MW (H₂O:MeOH, 150 °C, 200 W, 1 min).

2.5.1.3- Activación de los complejos no hidrosolubles

Debido a que los mejores resultados que se obtuvieron con los complejos hidrosolubles fueron trabajando a 150 °C y 200 W de potencia, se emplearon estas condiciones para realizar algunas pruebas con los restantes complejos **C7-C12**. Los resultados se muestran en la tabla 2.10.

Cuando se realizaron los ensayos de catálisis asistida por MW con los complejos hidrosolubles, el agregado de sales no benefició la reacción, habiéndose empleado AgSCN y KPF₆ en esa oportunidad. En este caso se decidió cambiar de sal, y se empleó AgOTs, el cual dio muy buenos resultados en las catálisis térmicas. Sin embargo, llama la atención que la incorporación de 1 mol % de dicha sal redujo los rendimientos, con todos los complejos empleados (comparar entradas impares vs. pares).

Todas las reacciones se realizaron en mezcla agua:metanol, trabajando a 150 °C y 200 W de potencia durante 5 minutos. De todos los catalizadores ensayados, **C9** fue el que mejores resultados generó. Si bien las conversiones no fueron completas, se obtuvo acetofenona en un 45% de rendimiento (entrada 9), muy superior a los resultados obtenidos con catálisis convencional, además de haberse empleados tiempos de reacción muy cortos (5 minutos).

Tabla 2.10- Activación por Microondas de los complejos **C7-C11**.

[Au], AgX
 $\text{H}_2\text{O:MeOH}$
 $150\text{ }^\circ\text{C, 200 W, 5 min}$

Entrada	[Au] (1 mol %)	[AgX] (1 mol %)	Conversión (%) ^{a,b}
1	C7	-	10
2		AgOTs	4
3	C8	-	25
4		AgOTs	6
5	C9	-	45
6		AgOTs	38
7	C10	-	15
8		AgOTs	10
9	C11	-	16
10		AgOTs	10

^aCondiciones generales del experimento: 0,25 mmol de alquino; agua:metanol (0,5 mL:0,5 mL). ^bCuantificado por CG, utilizando el método de estándar externo.

Tabla 2.11- Comparación entre reacción térmica vs. MW

[Au]	Reacción térmica (%) ^a	Reacción asistida MW (%) ^b
C7	5	10
C8	15	25
C9	16	45
C10	<5	15
C11	<5	16

^a100 °C, 30 min.; ^b150 °C, 200 W, 5 min.

La Tabla 2.11 muestra una comparación de los valores obtenidos en las reacciones térmicas y las asistidas por MW, sin agregado de sales, donde puede verse que los resultados con esta última técnica duplican y triplican a los de calentamiento convencional.

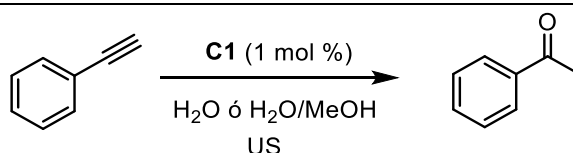
Debe recordarse que, del mismo modo que ocurría con las reacciones térmicas realizadas con estos complejos, la solubilidad de los mismos en el medio de reacción es un factor de gran relevancia en los resultados obtenidos, y la misma está influenciada no sólo por cuán favorecida esté la formación de las especies iónicas a partir de los complejos neutros, sino también por el volumen estérico de los sustituyentes de los NHC.

2.5.2- Empleo de Ultrasonido (US)

2.5.2.1- Activación de los complejos hidrosolubles

Se comenzó el estudio empleando el complejo **C1** (1 mol%), en agua ultrapura. Los resultados más relevantes se resumen en la Tabla 2.12.

Tabla 2.12- Hidratación de fenilacetileno asistida por US, catalizada por **C1**.^a



Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Conversión (%) ^b
1	H ₂ O	0	30	0
2	H ₂ O	30	30	0
3	H ₂ O	50	30	100
4	H ₂ O:MeOH	50	30	88
5	H ₂ O	60	10	50
6	H ₂ O	90	10	75

^a Condiciones generales del experimento: 0,25 mmol de fenilacetileno; agua (5 mL); agua:metanol (2,5 mL:2,5 mL); 165 W y ciclos del 33 %. ^b Cuantificado por GC, utilizando el método de estándar externo.

Teniendo en cuenta trabajos llevados a cabo en nuestro grupo de investigación⁷⁶, se fijó una potencia de 165 W y ciclos del 33 %, y se variaron la temperatura (de 0 a 90 °C) y los tiempos de reacción (de 5 a 30 minutos).

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción en ausencia de catalizador, a 0 y 50 °C, con y sin el agregado de sales de plata, con el objeto de evaluar si la sonicación por sí misma podía tener un efecto sobre la reacción. En todos los casos se recuperó el sustrato de partida.

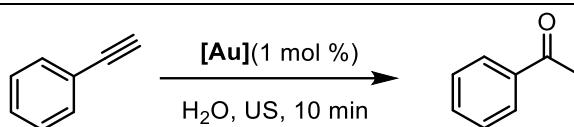
Los ensayos llevados a cabo a baja temperatura (0 y 30 °C) resultaron negativos, recuperándose en ambos casos al alquino (entradas 1 y 2), sin embargo, un incremento en la temperatura (50 °C) logró una completa conversión del fenilacetileno a acetofenona (entrada 3). Bajo estas mismas condiciones, el empleo de la mezcla agua:metanol provocó una disminución en el rendimiento de la reacción al 88 % (entrada 4). Este valor es llamativo debido a que es el primer caso en todo el estudio catalítico realizado, donde empleando MeOH como cosolvente, los resultados son inferiores a los obtenidos en agua pura. Esto podría ser atribuido a una pérdida del MeOH por evaporación, lo que impediría que la cavitación sea efectiva y se transmita a toda la solución.

Un incremento en la temperatura (60 y 90 °C) no originó disminución en los tiempos de reacción logrando conversiones del 50% y 75 % respectivamente en 10 minutos (entradas 5 y 6).

De los resultados obtenidos con **C1**, es destacable el correspondiente a la entrada 3, ya que si bien no se acortaron considerablemente los tiempos de reacción con respecto a la reacción térmica (100 % de conversión en 75 minutos), se pudo obtener un excelente resultado trabajando a temperaturas moderadas (50 °C), siendo que esta temperatura no había sido posible la generación de producto en ninguna de las reacciones con calentamiento convencional.

Posteriormente se estudió el efecto del US con los complejos **C2**, **C3** y **C5**. Se variaron parámetros instrumentales como la potencia y el número de ciclos, así como la temperatura del medio de reacción. En la Tabla 2.13 se resumen los resultados obtenidos.

⁷⁶ Luong, M.; Domini, C. E.; Silbestri, G. F.; Chopa, A. B. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 723, 43-48.

Tabla 2.13- Hidratación de fenilacetileno asistida por US, catalizada por **C2**, **C3** y **C5**.


Entrada	[Au] (mol %)	Potencia	Ciclos	Temperatura (°C)	% Conversión ^{a,b}
1		112	80	30	10
2	C2	112	80	60	0
3		112	80	80	63
4		300	30	80	7
5		300	30	30	0
6		112	80	30	0
7	C3	112	80	60	0
8		300	30	60	68
9		112	80	80	0
10		300	30	80	0
11		112	80	30	0
12	C5^c	300	30	30	2
13		188	50	60	0
14		188	50	80	0

^aCondiciones generales del experimento: 0,25 mmol de fenilacetileno; agua (5 mL). ^bCuantificado por GC, utilizando el método de estándar externo. ^c**C5** fue incorporado en solución metanólica (12 µL).

Reacciones llevadas a cabo a 30 °C no generaron el producto deseado con ninguno de los complejos estudiados (entradas 1-2, 5-6, 11-12). Sin embargo, un incremento de la temperatura a 60 °C permitió obtener acetofenona en un 68 % con **C3**. Un incremento a 80 °C, permitió obtener un 63 % con **C2** (entradas 3). Por otra parte, el complejo **C5** no generó producto en ninguna de las condiciones empleadas. Se

realizaron, además, pruebas con 4 equivalentes de KPF_6 y $AgSCN$ con todos los complejos, pero en ninguno de los casos hubo reacción.

Debe tenerse en cuenta que en la mayoría de los casos se obtuvo un porcentaje considerable de tolueno, el cual puede haberse originado por un clivaje del triple enlace C-C debido a la sonicación junto a la temperatura, y no a un efecto provocado por el catalizador.

Estos resultados preliminares permiten suponer que extendiendo los tiempos de reacción, variando adecuadamente parámetros como la potencia empleada, y trabajando a temperaturas moderadas, podrán mejorarse los porcentajes de conversión obtenidos, lo cual alienta a continuar el estudio de estas reacciones asistidas por técnicas no convencionales.

2.5.2.2- Reciclaje de reacciones asistidas por Ultrasonido

Empleando la fase acuosa resultante de la reacción realizada con **C1** (1mol%) a 50 °C durante 30 minutos (entrada 3, tabla 2.12) se realizaron recargas sucesivas de fenilacetileno con el objeto de evaluar la recuperación y reutilización del complejo al emplear esta técnica.

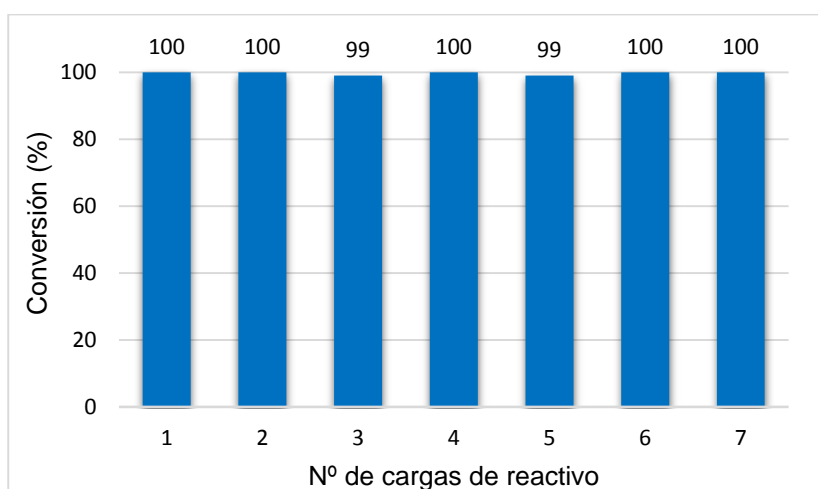


Figura 2.22- Reciclaje de **C1** en reacción asistida por US (H_2O , 50 °C, 30 minutos).

La Figura 2.22 muestra que el complejo es altamente activo durante 7 ciclos consecutivos. Es importante mencionar que no se siguió estudiando el reciclaje del mismo debido a la pérdida de agua por evaporación lo cual impedía que la cavitación sea efectiva.

2.6- Estudios Teóricos por DFT

Con el fin de explicar los resultados experimentales observados con los complejos sulfonados, se llevó a cabo un análisis computacional aplicando Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)⁷⁷, a los complejos **C1** y **C5**, los cuales fueron elegidos en base a la gran diferencia del volumen estérico en sus sustituyentes.

Tal como se mencionó en el apartado 2.4.2.7 (página 112), la conversión total de fenilacetileno a acetofenona se obtuvo después de periodos de inducción considerablemente diferentes: 30 minutos para **C1** y 100 horas para **C5**, en mezcla agua:metanol a 100 °C (Figura 2.23). En función de esos resultados, puede presumirse que la inducción es menos favorecida al incorporar cadenas de alquilo como sustituyentes en los átomos de N.

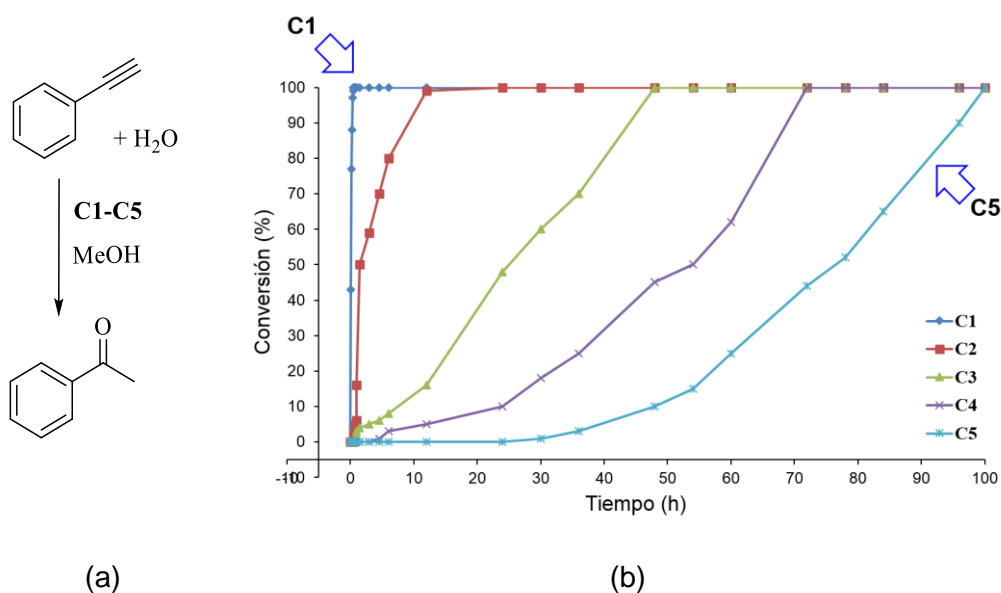


Figura 2.23- (a) Hidratación de fenilacetileno. (b) Comparación del progreso de la reacción: **C1** (0,5 h); **C2** (13 h); **C3** (48 h); **C4** (72 h) y **C5** (100 h).

En primer lugar se modelaron los complejos neutros [NHC(Au)Cl] correspondientes a las estructuras de **C1** y **C5**, empleando DFT con el funcional B3LYP,⁷⁸ el pseudopotencial LANL2DZ⁷⁹ para el átomo de oro y el conjunto base 6-31G*

⁷⁷ Kohn, W.; Sham, I. *J. Phys. Rev. A* **1965**, *140*, 1133-1138.

⁷⁸ (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789. (b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100. (c) Miehlich, E.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200-206.

⁷⁹ W. R. Wadt, P. J. Hay, *J. Chem. Phys.*, **1985**, *82*, 270, 284-299.

para los otros átomos, del cual es sabido que es una metodología apropiada para el estudio teórico de estos sistemas reactivos.⁸⁰

Para el complejo **C1**, se encontró una longitud de enlace Au-C de 1,99 Å y para el enlace Au-Cl 2,37 Å, con los grupos (2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil) situados simétricamente a ambos lados del esqueleto de imidazol, como puede verse en la Figura 2.2.

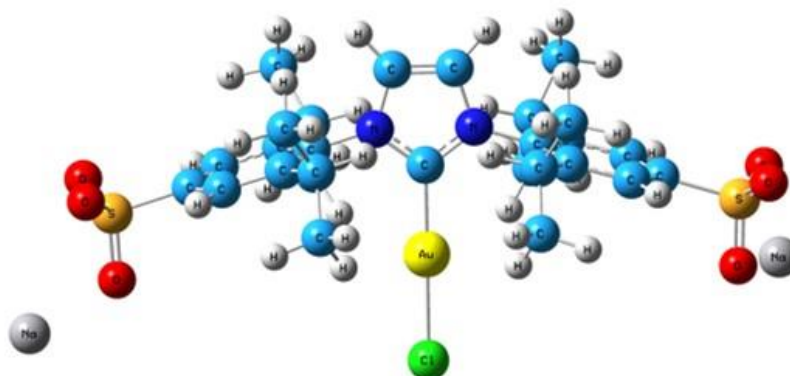


Figura 2.24- Geometría calculada para el complejo **C1**.

Posteriormente, se modeló el complejo **C5**, que posee un grupo 3-sulfonatopropil unido a uno de los átomos de N. Para este complejo, la longitud del enlace Au-C fue igual que para **C1**, 1,99 Å, pero la distancia Au-Cl fue más corta, 2,28 Å, y se observa que la cadena de alquilo se pliega alrededor del centro metálico, tal como se muestra en la Figura 2.25.



Figura 2.25- Geometría calculada para el complejo **C5**.

⁸⁰ Zhang, X-H.; Wang, K-T. *RSC Adv.* **2015**, 5, 34439-34446 y referencias citadas.

Teniendo en cuenta que, a fin de que la hidratación de alquinos tenga lugar, el metal debe encontrarse como Au(+1) en los complejos, se modeló la carga de los compuestos **C1** y **C5**, sin el átomo de Cl unido al metal (especie [NHC(Au)⁺]), así como también el potencial electrostático (*electrostatic potential*, ESP) (Figura 2.26). Los cálculos muestran diferencias significativas entre los complejos: en el caso de **C1**, los parámetros geométricos entre las especies neutras y cargadas permanecen sin cambios, pero en **C5** se observa una fuerte interacción entre el metal y el átomo de oxígeno del grupo sulfonato (indicado con una línea roja discontinua en la Figura 2.26,b).

La distancia Au-O en el complejo **C5** neutro es 3,52 Å, mientras que en el complejo cargado se acorta a 2,17 Å, evidenciando la fuerte interacción antes mencionada.

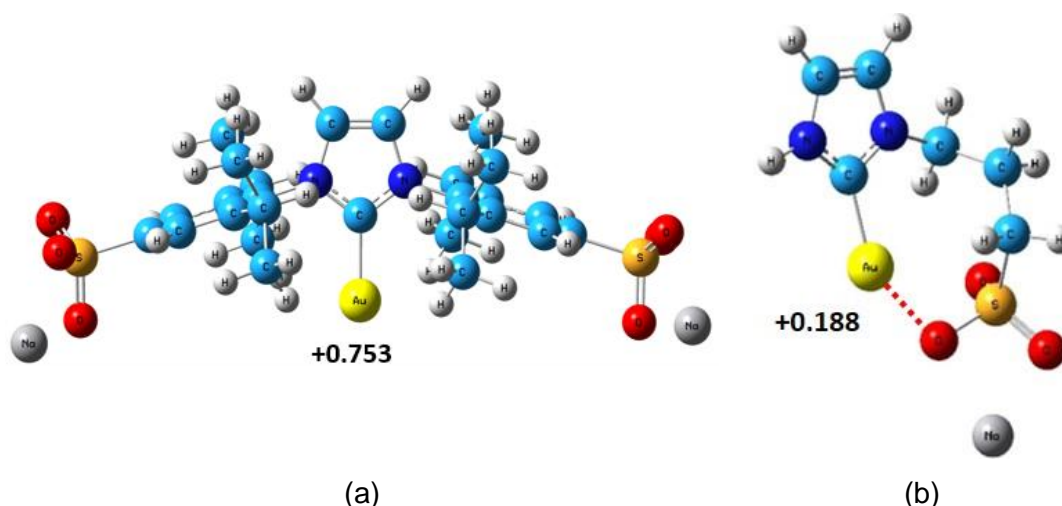


Figura 2.26- Geometría y ESP calculados para Au(+1): (a) **C1**; (b) **C5**.

En base a los resultados de los cálculos computacionales, se puede asumir que la falta de reactividad de **C5** en comparación con **C1** estaría relacionado con factores estéricos, ya que la cadena de alquilo está plegada sobre el centro metálico, generando un impedimento estérico significativo. Además deben tenerse en cuenta factores electrónicos, también relacionados con este plegado, que producen una fuerte interacción entre el metal y el átomo de oxígeno del grupo sulfonato, afectando directamente la distribución de carga positiva en este centro, siendo menor en **C5** (+0,188) que en **C1** (+0,753). Este resultado está en concordancia con los datos experimentales obtenidos, ya que una distribución de carga positiva menor en el metal lo hace menos electrofílico, disminuyendo la activación del alquino, haciéndolo menos susceptible frente al ataque de nucleófilos tales como el agua.

2.7- Desarrollo Experimental

2.7.1- Generalidades

Las reacciones se llevaron a cabo en viales de vidrio de borosilicato cónicos Supelco de 5 mL con tapas a rosca con *septums* de goma (Figura 2.27), agitadores magnéticos triangulares, placas de calentamiento provistas de termómetro de contacto y un baño de glicerina en el caso de las reacciones llevadas a cabo con calentamiento.

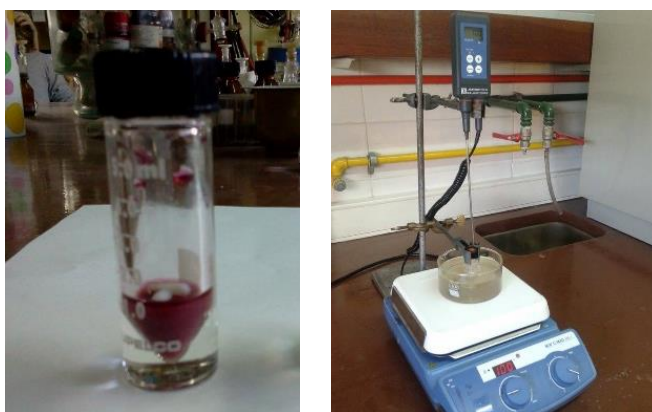


Figura 2.27- izquierda: Viales cónicos empleados en las pruebas de catálisis; derecha: placas calefactoras con termómetro de contacto y baño de aceite.

2.7.1.1- Reactivos y disolventes

Los reactivos fueron obtenidos de fuentes comerciales y utilizados tal como fueron recibidos, a menos que se indique lo contrario. Se empleó agua desionizada (calidad tipo II) obtenida con un sistema de purificación de agua Millipore Elix 10 UV. Los disolventes orgánicos fueron secados y destilados bajo nitrógeno, y desgasificados previamente a ser utilizados. Se empleó metanol de calidad analítica en las mezclas con agua y, en el caso de reacciones llevadas a cabo sólo en metanol, se empleó metanol anhidro absoluto, comercial, almacenado con tamices moleculares (4Å, MS).

En los casos indicados, las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (TLC), utilizando cromatofolios de silicagel 60F 254 “Merck”, y solución de ácido fosfomolibdico al 5 % en etanol como revelador.

2.7.1.2- Instrumentos y equipos

Las fases orgánicas provenientes de las reacciones, se inyectaron en un Cromatógrafo gas-líquido Shimadzu Modelo GC-14B con detector de ionización en llama y columna capilar HP5 (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, 300 °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.

Los análisis mediante espectrometría de masas se realizaron introduciendo la mezcla por inyección en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard HP-5890 equipado con detector selectivo de masas HP-5972, provisto de una columna capilar HP5-MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m), en la modalidad de impacto electrónico de 70 eV.

Para las reacciones asistidas se utilizó un microondas CEM Discover Lab Mate de 300 W de potencia y un equipo de ultrasonido Cole Palmer serie 4710 de 20 KHz de frecuencia y potencia nominal de 375 W, provisto de una sonda de titanio de 25 mm de diámetro (Figura 2.28).



Figura 2.28- Equipos de Microondas (izquierda) y Ultrasonido (derecha) empleados para las catálisis asistidas.

Los análisis de ICP se realizaron en el Laboratorio LANAQUI de CERZOS-CONICET-UNS (Bahía Blanca), usando un espectrómetro de emisión atómica de plasma por acoplamiento inductivo. Las determinaciones fueron realizadas en todos los casos utilizando un patrón de oro estándar como calibración externa certificado de Chem-Lab, B-8210 Zedelgem, Bélgica.

2.7.2- Procedimientos generales de las pruebas de catálisis

2.7.2.1- Anulación de arilaminas con alquinos terminales

En un vial se colocaron 2,5 mmol de compuesto nitrogenado (anilina o *p*-metoxianilina), 7,5 mmol de alquino (pentino, heptino o fenilacetileno), 5 mL de disolvente o mezcla (5 mL agua ó 2,5 mL agua:2,5 mL cosolvente ó 0,5 mL agua:2,7 mL tolueno:1,8 mL DMF) y 0,0025 mmol de catalizador (**C1**, **C3**, **C7** ó **C11**). En los casos donde se emplearon sales, se utilizaron 1,2 ó 4 equivalentes (0,003 ó 0,01 mmol, respectivamente) según corresponda. Las mezclas se dejaron en agitación durante los periodos de tiempo mencionados en el apartado 2.4.1 (página 94), a las temperaturas indicadas, mientras fueron monitoreadas por TLC. Finalizadas las mismas, los crudos se extrajeron con dietiléter (3 x 5 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio anhidro, filtradas e inyectadas en el CG-EM para su análisis.

En los ensayos donde se empleó ácido como co-catalizador, se utilizaron 2,5 mmoles de heptino, 10 mol % (0,25 mmol; 0,024 g; 0,013 mL) del ácido sulfúrico, 1,5 mL de agua, 1,5 mL de metanol y 0,025 mmoles de **C1**. Finalizado el tiempo de calentamiento, la mezcla se neutralizó con NaOH en pellets hasta pH= 7 y luego se procedió a la extracción como se hizo en los casos anteriores.

2.7.2.1.a- Aminación entre anilina y fenilacetileno

En un vial con tapa a rosca se colocaron 3 mL de agua ultrapura, anilina (0,25 mmol, 23 mg, 23 μ L), fenilacetileno (0,25 mmol, 26 mg, 27 μ L) y el complejo **C1** (0,0025 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación durante 4 horas a 100 °C. Finalizado este periodo, se extrajo el crudo con dietiléter (3 x 3 mL) y la fase orgánica se analizó por CG-EM, no observándose el producto deseado del tipo imina, sino acetofenona en un 39 %, además de fenilacetileno y anilina (15 y 46 % respectivamente).

2.7.2.2- Hidratación de alquinos

2.7.2.2.a- Procedimiento general para la hidratación de alquinos (catálisis térmica convencional)

En un vial con tapa a rosca se colocaron 3 mL de agua ultrapura, 0,5 mmol de fenilacetileno (56 mg, 56 μ L), 0,005 mmol de sal (KPF_6 o AgX , $X = SCN, SbF_6, OTs$, según corresponda) y, por último, 0,005 mmol del catalizador (**C1-C5** y **C7-C12**). Estas cantidades corresponden a aquellos casos en los que se empleó 1 mol % de complejo de oro y 1 mol % de sal; donde se indique otra concentración, solo deben multiplicarse las mencionadas cantidades según los equivalentes empleados.

Se observó que el orden de agregados de los distintos compuestos es muy importante ya que se observaron diferencias en las conversiones obtenidas, y los mejores valores se consiguieron añadiendo en último lugar el catalizador. La mezcla fue agitada vigorosamente a las temperaturas indicadas, empleando un baño de aceite y placa calefactora provista de un termómetro de contacto para mantener un mejor control de la temperatura. Finalizadas las reacciones, estas se dejaron enfriar a temperatura ambiente, se secaron con sulfato de magnesio anhidro se extrajeron con dietiléter (3 x 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se inyectaron en el CG para su análisis. En los casos en que se aislaron los productos, las fases orgánicas fueron evaporadas mediante un rotaevaporador y secadas mediante una bomba de vacío para obtener los compuestos deseados.

En el caso de las reacciones llevadas a cabo en mezcla agua:metanol o agua:cosolvente (sección 2.4.2.11, Figura 2.19), se empleó un volumen de 1,5 mL de cada disolvente, y en las reacciones en mezclas termomórficas agua:tolueno:dimetilformamida, se utilizaron volúmenes de 0,3 mL, 1,6 mL y 1,1 mL, respectivamente, y luego se siguió el mismo procedimiento que en las reacciones realizadas en agua pura.

2.7.2.2.b- Efecto de las contraiones de las sales de Ag. Obtención de curvas cinéticas.

Sobre una disolución del complejo (0,005 mmol) en 1,5 mL de metanol anhidro absoluto se agregaron 0,005 mmol de las diferentes sales AgX ($X = SbF_6, OTs, SCN$). La mezcla se mantuvo en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, y posteriormente fue transferida a otro vial que contenía 1,5 mL de agua ultrapura y 0,005

mmol de fenilacetileno (56 μ L). El conjunto fue calentado a 100 °C y se mantuvo en agitación durante 60 minutos, extrayéndose las alícuotas de 50 μ L con una jeringa Hamilton, cada 5 minutos, hasta cumplir el tiempo de 1 hora. Cada alícuota fue extraída con 0,5 mL de dietiléter e inyectada en el CG para su análisis.

2.7.2.2.c- Cinéticas de reacción para los complejos **C1-C5**

Para comparar las cinéticas llevadas a cabo con los distintos complejos hidrosolubles **C1-C5** (apartado 2.4.2.7, página 111) se emplearon 1,5 mL de agua y 1,5 mL de metanol, que se colocaron en un vial con tapa a rosca y septum, y se añadieron 0,5 mmol (56 μ L) de fenilacetileno y 0,005 mmol de cada uno de los complejos. La mezcla fue calentada a 100 °C y se fueron tomando alícuotas a distintos tiempos, según el catalizador empleado, en base a los resultados indicados en la tabla 2.4 (página 106), los cuales se detallan a continuación:⁸¹

- **C1**: alícuotas tomadas cada 5 minutos, hasta los 60 minutos.
- **C2**: alícuotas tomadas hasta los 90 minutos, cada 15 min.; luego cada 30 minutos hasta las 6 h; luego cada 6 h hasta las 24.
- **C3**: alícuotas tomadas cada 30 minutos, hasta las 2 h; luego cada 1 h hasta las 6 h; luego una alícuota a las 12 h; luego cada 6 h hasta las 48 h.
- **C4**: alícuotas tomadas cada 30 minutos, hasta las 2 h; luego cada 1 h hasta las 6 h; luego cada 6 h hasta las 72 h.
- **C5**: alícuotas tomadas cada 30 minutos, hasta las 2 h; luego cada 1 h hasta las 6 h; luego cada 6 h hasta las 100h.

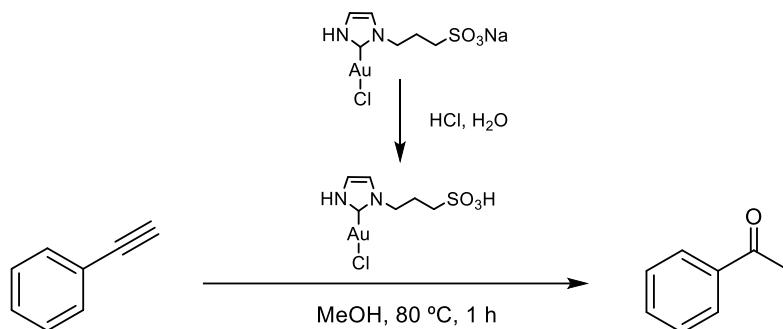
Las alícuotas fueron de 50 μ L, extraídas con una jeringa de vidrio Hamilton, y fueron diluidas con 0,5 mL de dietiléter, para su posterior análisis por CG.

2.7.2.2.d- Catálisis con **C5** en medio ácido

En un vial con 1,5 mL de agua ultrapura se agregaron 16 μ L de una disolución de HCl (0,016 mmol), preparada a partir del ácido comercial (36,5-38 %) por dilución 1/10, a la cual se añadieron 6,9 mg de **C5** (0,016 mmol) y el conjunto se agregó sobre

⁸¹ Nota: No se extrajeron aquellas alícuotas correspondientes a horarios nocturnos.

una disolución de fenilacetileno (0,170 mL; 158 mg; 1,6 mmol) en 1,5 mL de metanol (Esquema 2.10). La mezcla fue mantenida en agitación a 80 °C y se tomaron alícuotas de 50 µL a diferentes tiempos (alícuotas cada 3 minutos hasta llegar a los 18 minutos; luego cada 6 hasta los 30 minutos, luego cada 10 hasta llegar a 1 hora) a fin de trazar la curvas correspondientes (Figura 2.15, página 113).



Esquema 2.10- Procedimiento general para la catálisis con **C5** en medio ácido.

2.7.2.2.e- Alcance de la reacción

En un vial con tapa a rosca y septum de goma provisto de agitador magnético, se dispusieron 3 mL de agua ultrapura, 0,5 mmoles de alquino y 0,005 mmol (4,1 mg) de **C1**. La mezcla se mantuvo en calentamiento a 100 °C durante 75 minutos, 2 ó 6 horas, según lo indicado en la tabla 2.5 (página 114) y luego se extrajo con dietiléter (3 x 3 mL). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio anhidro y, tras el análisis por CG-EM, se eliminó el disolvente mediante un rotaevaporador y se secó finalmente a vacío, obteniendo la correspondiente cetona.

Cantidades de alquino empleadas (0,5 mmoles):

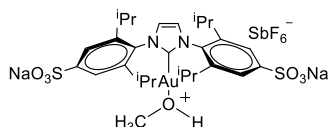
- heptino: 48 mg, 66 µL
- pentino: 34 mg, 50 µL
- (p-metilfenil)acetileno: 58 mg, 64 µL
- 2-metil-1-buten-3-ino: 33 mg, 44 µL
- 1-etinilciclohexeno: 53 mg, 58 µL
- 2-metil-1-hexen-3-ino: 47 mg, 62 µL
- 2-propin-1-ol (alcohol propargílico): 28 mg, 30 µL
- 3-butil-1-ol: 35 mg, 38 µL

2.7.3- Síntesis de otros complejos y/o especies catalíticas activadas (pre-catalizadores)

 2.7.3.1- Síntesis de los complejos $[NHC(Au)MeOH]^+SbF_6^-$

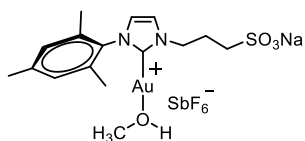
En tubo Schlenk provisto de agitador magnético, se colocaron 0,100 g (0,12 mmol) de **C1** en 2 mL de metanol anhidro y 0,041 g (0,12 mmol) de $AgSbF_6$. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente fue filtrada mediante una cánula con filtro, con un colchón de celite para obtener una solución incolora. El disolvente fue eliminado bajo vacío, obteniéndose el correspondiente complejo **C17**.

El mismo procedimiento se llevó a cabo con **C3** para obtener **C18**.

 $[(iPr^*SO_3Au)^+(MeOH)][SbF_6]^-$ (**C17**)


Sólido blanco 0,122 mg; 96 %. 1H -RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,75 (s, 4H, Ar); 7,65 (s, 2H, Imz); 3,31 (s, 3H, CH_3); 2,55 (h, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 4H, $CH(CH_3)_2$); 1,24 (d, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 12H, $CH(CH_3)_2$); 1,17 (d, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 12H, $CH(CH_3)_2$).

1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,00 (s, 2H, Imz); 7,59 (s, 4H, Ar); 3,17 (s, 3H, CH_3); 2,47 (h, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 4H, $CH(CH_3)_2$); 1,24 (d, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 12H, $CH(CH_3)_2$); 1,19 (d, $^3J_{HH} = 7,0$ Hz, 12H, $CH(CH_3)_2$). ^{13}C -RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ 160,3 (s, Imz C^2); 150,4 (s, Ar C^4); 145,4 (s, Ar C^2); 134,4 (s, Ar C^1); 125,4 (s, Ar C^3); 121,6 (s, Imz $C^{4,5}$); 28,9 (s, $CH(CH_3)_2$); 24,4 (s, $CH(CH_3)_2$); 24,0 (s, $CH(CH_3)_2$).

 $[(iMesSO_3Au)^+(MeOH)][SbF_6]^-$ (**C18**)


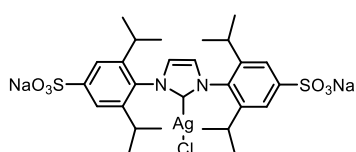
Sólido blanco. 0,093 mg; 98 %. 1H -RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,40 (s, 1H, Imz); 6,92 (s, 1H, Imz); 6,86 (s, 2H, Ar); 4,22 (t, $^3J_{HH} = 6,0$ Hz, 2H, NCH_2); 3,28 (s, 3H, CH_3); 2,70 (t, $^3J_{HH} = 6,0$ Hz, 2H, CH_2S); 2,11 (q, 2H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,06 (s, 3H, p - CH_3Ar); 1,81 (s, 6H, o - CH_3Ar).

^{13}C -RMN(75 MHz, D_2O): δ 169,3 (s, Imz C^2); 139,5 (s, Ar C^1); 135,0 (s, Ar C^2); 134,8 (s, Ar C^4); 129,0 (s, Ar C^3); 123,1 (s, Imz C^4); 122,2 (s, Imz C^5); 53,4 (s, NCH_2); 49,1 (CH_3); 47,8 (s, CH_2S); 26,4 (s, $CH_2CH_2CH_2$); 20,8 (s, p - CH_3Ar); 16,9 (s, o - CH_3Ar).

2.7.3.2- Síntesis de complejos [NHC(Ag)Cl] (C19-C21)

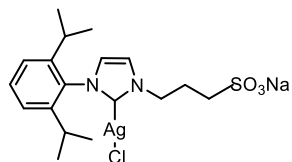
En un tubo Schlenk previamente purgado con ciclos de vacío y nitrógeno, provisto de agitador magnético, se colocaron 0,6 mmoles de los ligandos **L1-L3** (0,342 g para **L1**; 0,211 g para **L2**; 0,184 g para **L3**), 0,36 mmoles de Ag₂O (0,087 g) y 3 mL de metanol anhidro absoluto. Luego de 4 horas en agitación a temperatura ambiente y en oscuridad se añadieron 0,6 mmoles (0,037 g) de NaCl. Se agitó 15 minutos, se filtró mediante cánula en atmósfera inerte, lavando con 2 mL de metanol y posteriormente el disolvente fue evaporado mediante vacío, obteniéndose los diferentes complejos.

1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (C19)



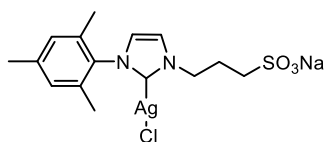
Sólido blanco. 0,388 g; 88 %. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07 (s, 2H, Imz); 7,66 (s, 4H, Ar); 2,57-2,56 (m, 4H, CHMe₂); 1,26 (dd, ³J_{H-H} = 6,9; 4,7 Hz, 24H, CHMe₂). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 162,8 (s, Imz C²); 148,9 (s, Ar C⁴); 144,8 (s, Ar C²); 135,2 (s, Ar C¹); 125,8 (s, Ar C³); 122,5 (s, Imz C^{4,5}); 28,8 (s, CHMe₂); 24,3 (s, CHMe₂); 23,8 (s, CHMe₂).

1-(2,6-Diisopropilfenil)-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (C20)



Sólido beige claro. 0,283 g; 96 %. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,71 (s, 1H, Imz); 7,61 (s, 1H, Imz); 7,48 (t, ³J_{H-H} = 7,8 Hz, 1H, Ar H⁴); 7,29 (d, ³J_{H-H} = 7,8 Hz, 2H, Ar H³); 3,96 (t, ³J_{H-H} = 6,7 Hz, 2H, NCH₂); 2,25 (t, ³J_{H-H} = 7,0 Hz, 2H, CH₂S); 2,20-2,11 (m, 2H, CHMe₂); 1,92-1,83 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 1,05 (d, ³J_{H-H} = 6,8 Hz, 6H, CHMe₂); 0,95 (d, ³J_{H-H} = 6,8 Hz, 6H, CHMe₂). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ (Imz C², no observado); 145,3 (s, Ar C¹); 134,9 (s, Ar C²); 130,1 (s, Ar C⁴); 123,8 (s, Ar C³); 122,5 (s, Imz C⁴); 121,6 (s, Imz C⁵); 49,7 (s, NCH₂); 47,4 (s, SCH₂); 28,8 (s, CHMe₂); 27,8 (s, CH₂CH₂CH₂); 24,1 (s, CHMe₂); 23,6 (s, CHMe₂).

1-Mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (C21)



Sólido blanco. 0,236 g; 87 %. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,73 (s, ³J_{H-H} = 1,6 Hz, 1H, C⁵H Imz); 7,47 (s, ³J_{H-H} = 1,5 Hz, 1H, C⁴H Imz); 7,06 (s, 2H, Ar); 4,21 (t, ³J_{H-H} = 6,7 Hz, 2H, NCH₂); 2,42 (s, 3H, *p*-Me Ar); 2,40 (t, 2H, CH₂S); 2,12-2,05 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 1,80 (s, 6H, *o*-Me Ar). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ (Imz C², no

observado); 138,4 (s, Ar C¹); 135,5 (s, Ar C²); 134,3 (s, Ar C⁴); 128,8 (s, Ar C³); 123,0 (s, Imz C⁴); 122,4 (s, Imz C⁵); 49,7 (s, NCH₂); 47,6 (s, SCH₂); 27,7 (s, CH₂CH₂CH₂); 20,7 (s, *p*-MeAr); 17,0 (s, *o*-MeAr).

2.7.4- Reciclaje de los catalizadores

2.7.4.1- Reciclaje de los complejos hidrosolubles para las reacciones térmicas convencionales (mezcla agua:metanol)

En un vial con tapa a rosca se colocaron 1,5 mL de agua pura, 1,5 mL de metanol, 0,5 mmol de fenilacetileno y 0,005 mmol (1 mol %) de los complejos **C1-C5**. Las mezclas se dejaron en calentamiento a 100 °C, durante intervalos de tiempo de acuerdo a los determinados en el apartado 2.4.2.7, tal que se obtenga una conversión completa con cada complejo. Una vez finalizada la reacción, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se extrajo con dietiléter (3 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron analizadas mediante CG para determinar el porcentaje de conversión, mientras que sobre la fase acuosa se realizó un nuevo agregado de reactivo. Este procedimiento se repitió hasta notar un decaimiento de la actividad del catalizador (Figura 2.16, página 115).

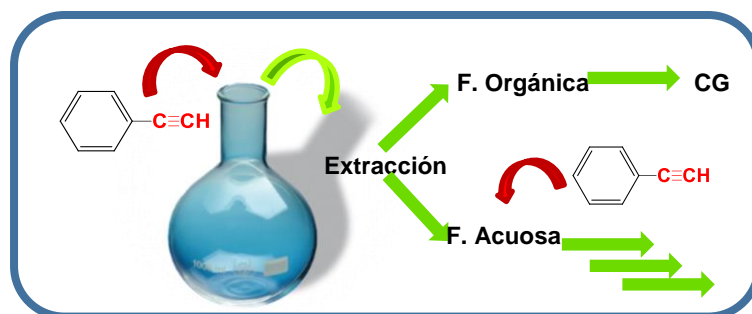


Figura 2.29- Reciclaje de fases acuosas de complejos hidrosolubles en la hidratación de fenilacetileno.

Si la cantidad de catalizador empleada es mayor a la necesaria para obtener la conversión completa del alquino en las condiciones empleadas, entonces una disminución de la cantidad de complejo activo en cada ciclo consecutivo, ya sea por descomposición o por pérdida en las extracciones, podría pasar inadvertida. Por este motivo, se repitió el reciclaje empleando 0,0025 mmol (0,5 mol % con respecto al alquino) de **C1**, y se determinó el % de conversión al cabo de 30 minutos (considerando

que en este tiempo, la conversión había sido completa empleando 1 mol %) en sucesivos ciclos.

2.7.4.2- Reciclaje de los complejos no hidrosolubles para las reacciones térmicas convencionales

Para evaluar el reciclaje con los complejos no hidrosolubles, se siguió el mismo procedimiento empleado con los análogos sulfonados.

2.7.4.2.a- Determinación del contenido de oro en la fase acuosa (ICP).

Sobre una disolución de fenilacetileno (0,5 mmol) en 3 mL de agua, se adicionaron 0,005 mmol (1 mol%) de catalizador (**C1** o **C7**). Las mezclas estuvieron en agitación a 100 °C durante 1 hora, luego fueron extraídas con dietiléter (3 x 3 mL) y las fases orgánicas se analizaron por CG, mientras que las acuosas se conservaron para realizar recargas de sustrato. Este procedimiento fue realizado tres veces para cada complejo

2.7.5- Activación de los complejos mediante técnicas no convencionales

2.7.5.1- Procedimiento general para la catálisis asistida por MW

Las reacciones fueron llevadas a cabo en sistema cerrado (Figura 2.31) empleando 1 mL de agua (ó 0,5 mL agua:0,5 mL metanol, según el caso), 0,25 mmol de fenilacetileno y 0,0025 mmol (1 mol%) de catalizador. Los parámetros instrumentales fueron:

- Modo: Standard
- Potencia de microondas: según indicado en las reacciones (Tablas 2.8-2.10)
- Temperatura: según indíquelo indicado en las reacciones (Tablas 2.8-2.10)
- Presión Máxima: 300 Psi
- Run Time: 8 minutos
- Hold Time: según se indique en las reacciones (Tablas 2.8-2.10)
- Agitación: Alta
- Cooling: On

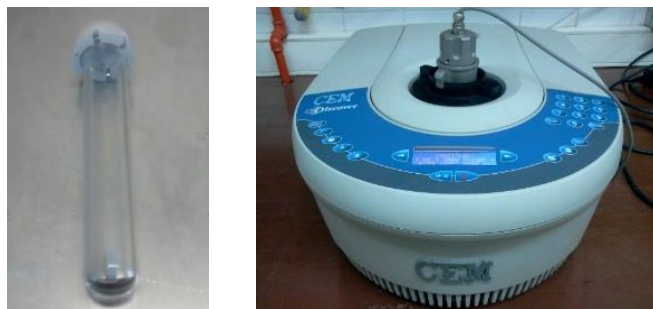


Figura 2.31- Izquierda: Viales de reacción utilizados en las catálisis asistidas por MW; derecha: Vista superior del equipo de MW.

Finalizadas las reacciones, éstas fueron extraídas con dietiléter (3 x 3 mL) y analizadas por CG.

El procedimiento empleado para el reciclaje de estas reacciones fue el mismo que el indicado para las reacciones térmicas (apartado 2.7.4.1, página 147).

2.7.5.2- Procedimiento general para la catálisis asistida por US

Las reacciones fueron llevadas a cabo en un vaso de vidrio Pyrex (5 mL) cuya longitud y ancho permiten una adecuado posicionamiento de la punta de titanio. Sobre una disolución de fenilacetileno (0,25 mmol) en 5 mL de agua (o 2,5 mL agua: 2,5 mL metanol) se adicionaron 0,0025 mmol (1 mol%) de catalizador. Las mezclas fueron sonicadas a las temperaturas y en los tiempos indicados en las tablas 2.12 y 2.13.

En los casos donde se empleó calentamiento, se utilizó una placa calefactora con termómetro de contacto, para un mejor control de la temperatura, y un baño de glicerina (Figura 2.34). Una vez completados los tiempos de reacción estipulados, los crudos de reacción fueron extraídos con dietiléter y analizados por CG.

El protocolo utilizado para el reciclaje de las reacciones asistidas por US fue el mismo que el indicado para las reacciones térmicas (apartado 2.7.4.1, página 147).



Figura 2.32- Izquierda: Recipiente de reacción para las catálisis asistidas por US; derecha: Equipo completo para las reacciones llevadas a cabo con US.

2.8 - Procedimientos computacionales (Estudios Teóricos por DFT)

Los cálculos teóricos fueron realizados con el programa Gaussian09.⁸² Se llevó a cabo el análisis conformacional inicial de los compuestos seleccionados con el método semiempírico PM3. La geometría de los conformeros más estables obtenidos fue utilizada como punto de partida para los estudios B3LYP de los complejos correspondientes con el pseudopotencial LANL2DZ para los elementos más pesados (Au) y el pseudopotencial 6-32+G* (para C, H, O, S).

La caracterización de todos los puntos estacionarios (mínimos) fueron desarrollados por cálculos de la matriz Hessian de geometrías obtenidas con la optimización completa. Las energías en solución se obtuvieron con la optimización de la geometría completa con el modelo continuo polarizado de Tomasi (PCM)⁸³ como está implementado en el Gaussian09. Las figuras mostradas en el apartado 2.6 fueron realizadas con el programa GaussView.

⁸² Gaussian 09, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.

⁸³ (a) S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117-129. (b) S. Miertus, J. Tomasi, *Chem. Phys.* **1982**, *65*, 239-245. (c) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327-335.

2.9- Conclusiones del capítulo

Se puede concluir que los complejos hidrosolubles de Au(I), con ligandos NHC sulfonados **C1-C5**, son catalizadores altamente activos en la hidratación de alquinos en mezcla agua:metanol (1:1), incluso en ausencia de sales de plata o ácidos como co-catalizadores; sin embargo la diferencia en la actividad de los mismos radica principalmente en los distintos periodos de inducción. El complejo **C6** no fue ensayado debido a su alta higroscopicidad, lo que llevó a una rápida descomposición del mismo una vez sintetizado.

El volumen estérico de los sustituyentes unidos a los nitrógenos del ciclo imidazólico en los ligandos influye en las propiedades catalíticas, obteniéndose rendimientos más altos, en tiempos más cortos, en presencia de los ligandos NHC más voluminosos.

El empleo de la mezcla termomórfica agua:tolueno:dimetilformamida no benefició a la reacción con los complejos hidrosolubles, recuperándose totalmente el alquino de partida tras 24 horas de reacción.

Solamente el complejo **C1** presentó actividad catalítica en agua pura, e incluso se llevó a cabo la reacción de hidratación con diferentes alquinos, con los que se obtuvo un rendimiento cuantitativo a la cetona correspondiente en tiempos de reacción aceptables (1,17 a 2 horas); en el caso de sustratos hidrosolubles, se obtuvieron las hidroxicetonas correspondientes trabajando a 60 °C y con el agregado de sales de plata. Además, el catalizador fue activo hasta en cantidades de 0,05 mol %, requiriendo mayores tiempos de reacción proporcionales a la disminución de la carga del complejo.

Es importante mencionar que el catalizador **C5**, cuya actividad fue la menor entre los complejos hidrosolubles estudiados, puede mejorarse trabajando en un pH ácido. Los estudios teóricos muestran que la cadena sulfonada se pliega generando un fuerte impedimento estérico alrededor del centro metálico. La interacción entre el grupo sulfonato (SO_3^-) y el oro produce una disminución de la densidad de carga positiva en el metal, lo que permite suponer una menor activación del alquino cuando se lleva a cabo la catálisis, motivo por el cual la actividad de estos complejos (con sustituyentes 3-sulfonatopropil) es inferior.

Los complejos **C1-C5** empleados en mezcla agua:metanol resultaron ser reciclables y reutilizables, logrando en los mejores casos hasta 9 ciclos sin pérdida de actividad catalítica, empleando 1 mol % de catalizador. En el caso de **C1**, éste pudo ser también reciclado exitosamente en medio acuoso, permitiendo lograr hasta 10 ciclos consecutivos sin disminución de la actividad.

En cuanto a los complejos no hidrosolubles **C7-C12**, estos no fueron activos en agua, posiblemente debido a su nula solubilidad en dicho medio, pese a haber empleado sales que permitan la formación de especies del tipo $[\text{NHC}(\text{Au})^+]\text{X}^-$.

En la mezcla agua:metanol, se lograron algunas conversiones muy bajas en ausencia de sales (6 % o inferiores). En presencia de KPF_6 , se obtuvieron buenas conversiones al cabo de 12 horas (alrededor del 60 %), y muy buenas luego de 48 horas (82-90 %). Estos resultados, al igual que ocurre con los complejos hidrosolubles, indican que no hay una relación directamente proporcional entre el tiempo de reacción y la conversión del sustrato. Por otra parte, el empleo de la sal de plata AgOTs , la cual dio los mejores resultados con los complejos sulfonados, permitió obtener el producto deseado en un 41 % luego de 2 horas.

Cabe mencionar que en este tipo de complejos no se observa una tendencia “lineal” de la actividad de los mismos con respecto al aumento del volumen estérico, como ocurría con los hidrosolubles. En estos casos, el factor estérico tendrá dos efectos contrapuestos: por un lado, un mayor volumen dará mayor estabilidad a las especies catalíticas activas, pero por otro, perjudicará la solubilidad de los mismos en medio acuoso, lo que posiblemente esté influyendo en los resultados obtenidos.

El reciclaje de los mismos no fue exitoso, debido a que en el proceso de extracción pasaban a la fase orgánica. Estos resultados fueron confirmados mediante el análisis de contenido total de oro (ICP) comparando a los análogos **C1** y **C7**.

La activación de los complejos mediante técnicas no convencionales (MW y US) fue beneficiosa, ya que mediante la asistencia de MW se logró reducir los tiempos de reacción a tan solo 1 minuto en la mezcla agua:metanol con **C1**, mientras que en el caso de la sonicación, se pudo lograr una conversión completa al cabo de 30 minutos trabajando a 50 °C

El reciclaje de las fases acuosas con **C1** fue muy satisfactorio cuando se empleó ultrasonido, recuperándose hasta 7 ciclos consecutivos sin pérdida de la actividad. Por otra parte, en las reacciones donde se empleó radiación de microondas, se observó una marcada disminución de la actividad catalítica con la segunda recarga, pudiendo estar asociado a una descomposición del catalizador debido a las altas temperaturas y potencias empleadas.

2.10- Producción

El trabajo desarrollado en este capítulo ha dado lugar a 4 presentaciones a Congresos y 1 publicación en revista científica.

Congresos:

- Fernández, G. A.; Dorn, V. B.; Chopa, A. B.; Silbestri, G. F. “*Sulphonated NHC-gold(I) complexes in aqueous catalysis. An experimental and DFT computational analysis*”. 19th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, 1 al 30 de Noviembre de **2015**. Sciforum Electronic Conferences Series, 2015. <http://sciforum.net/conference/80/paper/3107>.
- Fernández, G. A.; Schiel, M. A.; Silbestri, G. F.; Chopa, A. B. “*Diferentes métodos de activación de un complejo NHC-Au(I) hidrosoluble como catalizador reciclable en la hidratación de fenilacetileno*”. XIX Congreso Argentino de Catálisis, VIII Congreso de Catálisis del Mercosur. 21 al 23 de Septiembre de **2015**, Bahía Blanca, Argentina. ISBN 978-987-655-070-3.
- Fernández, G.A.; Chopa, A. B.; Silbestri, G.F. “*Complejos de Oro con ligandos Carbeno N-Heterocíclico como catalizadores en la hidratación de alquinos. Sales de plata vs. Microondas*”. XX Simposio Nacional de Química Orgánica. 11 al 14 de Noviembre de **2015**, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. SO-67
- Fernández, G. A.; Silbestri, G. F; Chopa, A. B. “*Complejos Hidrosolubles de Oro(I) con ligandos Carbeno N-Heterocíclico, activos y recuperables en la hidratación de alquinos*”. XIX Simposio Nacional de Química Orgánica. Organización: Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica. 16 al 19 de Noviembre de **2013**. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. SO-55

Publicaciones:

- “Structure/Catalytic Activity Study of Gold(I)-NHC Complexes, Recyclable and Reusable, in the Hydration of Alkynes in Aqueous Medium”. G. A. Fernández, A.

B. Chopa, G. F. Silbestri. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 1921–1929. DOI: 10.1039/C5CY01278C. Royal Society of Chemistry. ISSN: 2044-4761

Capítulo 3

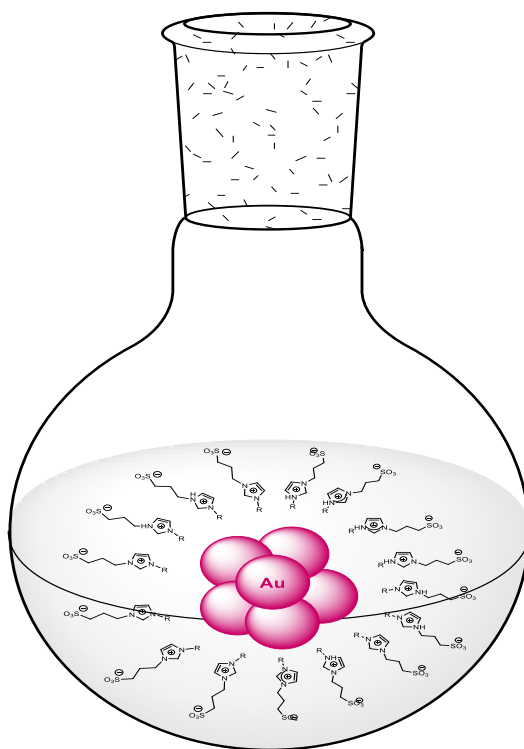
Síntesis y estabilización de nanopartículas de oro con sales de imidazolio hidrosolubles

Capítulo 3

Síntesis y estabilización de nanopartículas de oro con sales de imidazolio hidrosolubles

3.1- Resumen del capítulo

En el presente capítulo se trata la síntesis de nanopartículas de oro y el estudio de su estabilización en presencia de las sales de imidazolio sulfonadas **L1**, **L3** y **L5**. La estabilidad de las mismas se monitoreó mediante espectroscopía UV-Vis y TEM, pudiéndose apreciar diferencias con los espectros de los complejos moleculares **C1**, **C3** y **C5**. Además, se intentó la reducción de dichos complejos moleculares a fin de comparar sus espectros UV con las nanopartículas generadas. Se estudió el sistema nanopartícula/sal de imidazolio frente a la hidratación de fenilacetileno en agua y mezcla agua:metanol, a fin de contrastar los resultados con los catalizadores de oro moleculares, pero solamente se recuperó el sustrato de partida.



3.2- Introducción

3.2.1- Características generales

Las nanopartículas (NPs) son partículas de tamaño de hasta 100 nm.¹ Las mismas se han popularizado como alternativas sostenibles a los materiales convencionales, como catalizadores heterogéneos, robustos y de alta área superficial,² o bien como soportes de catalizadores.³ Las partículas de tamaño nanométrico incrementan el área superficial expuesta del componente activo de un catalizador, mejorando así el contacto entre éste y los reactivos, reaccionando de manera similar a los catalizadores homogéneos. A pesar de esto, la insolubilidad de estas partículas en muchos disolventes las hace fáciles de separar de la mezcla de reacción, al igual que los catalizadores heterogéneos, lo que permite que el aislamiento del producto deseado sea menos tedioso.⁴ Se puede suponer que el empleo de catalizadores basados en nanopartículas representa la unión entre la catálisis homogénea y la heterogénea, convergiendo dos disciplinas que se han estado desarrollando independientemente una de otra.⁵

Un factor de gran relevancia es el tamaño de las NPs, ya que ejerce influencia en la actividad catalítica, el cual está determinado por el agente reductor empleado para su síntesis, el pH o la temperatura, entre otros factores.^{6,7} A nanoescala, una gran fracción de átomos está concentrada en la superficie de la nanopartícula, jugando un papel importante en las propiedades físicas y químicas. Los átomos de la superficie exhiben una valencia incompleta, ya que sólo están unidos a los átomos internos,

¹ Sattler, K. D. *Handbook of Nanophysics: Nanomedicine and Nanorobotics*. CRC Press, **2010**.

² (a) Van Santen, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 57-66. (b) Somorjai, G. A.; Tao, F.; Park, J. Y. *Top. Catal.* **2008**, *47*, 1-14. (c) Astruc, D.; Lu, F.; Aranzaes, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44* (48), 7852-7872. (d) Schlögl, R.; Abd Hamid, S. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1628-1637. (e) Bell, A. T. *Science* **2003**, *299*, 1688-1691.

³ (a) Polshettiwar, V.; Baruwati, B.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2009**, *11*, 127-131. (b) Shi, F.; Tse, M. K.; Zhou, S.; Pohl, M.-M.; Radnik, J.; Hubner, S.; Jahnisch, K.; Bruckner, A.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1775-1779. (c) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 37-40. (d) Dalaigh, C. O.; Corr, S. A.; Gun'ko, Y.; Connon, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *119*, 4407-4410. (e) Phan, N. T. S.; Gill, C. S.; Nguyen, J. V.; Zhang, Z. J.; Jones, C.W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2209-2212. (f) Abu-Reziq, R.; Alper, H.; Wang, D.; Post, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5279-5282. (g) Hu, A.; Yee, G. T.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12486-12487.

⁴ Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2010**, *12*, 743-754.

⁵ Corma, A.; García, H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2096-2126.

⁶ Brust, M.; Fink, J.; Bethell, D.; Schiffrin, D.J.; Kiely, C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, *16*, 1655-1656.

⁷ Rostamizadeh, S.; Estiri, H.; Azad, M. *Catal. Commun.* **2014**, *57*, 1558-1560.

dejando sitios externos disponibles para interactuar con especies donoras/aceptoras, o ligandos. Por esta razón, las NPs pueden mostrar un comportamiento similar a los complejos de sus metales correspondientes.⁸

La forma de las NPs también es un factor importante, la cual puede ser controlada mediante reactivos de recubrimiento, que pueden ser orgánicos, inorgánicos o poliméricos y forman parte integral de la nanopartícula.^{9,10}

En cuanto a su estabilidad, esta puede lograrse mediante uniones con ligandos multifuncionales, capaces de unir simultáneamente complejos de iones de metales de transición y átomos metálicos a la superficie. Esto permite controlar la estabilidad de las dispersiones en función de la carga y de las propiedades estéricas de los complejos metálicos, mientras que imparten sus características y propiedades a las nanopartículas modificadas.¹¹ Además, se emplean estabilizantes superficiales, como los surfactantes, polímeros u oligonucleótidos, los cuales forman una capa de Stern sobre la nanopartícula para proveer repulsión electrostática e impedimento estérico entre las mismas, logrando así su estabilización y evitando la aglomeración.¹²

El interés en la síntesis de nanopartículas de oro (Au-NPs), para diversas aplicaciones, se ha incrementado en los últimos años.¹³ Las Au-NPs pueden prepararse y conjugarse con muchos agentes funcionalizantes, como polímeros, surfactantes, ligandos, dendrímeros, drogas, ADN, ARN, proteínas, péptidos y oligonucleótidos.¹⁴ Su empleo como catalizadores está avalado por el número creciente de reportes

⁸ Toma, H. E.; Zamarion, V. M.; Toma, S. H.; Araki, K. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21 (7), 1158-1176, 2010.

⁹ Daniel, M. C.; Astruc, D.; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 293-346.

¹⁰ Niu, W.; Zhang, L.; Xu, G. *Nanoscale* **2013**, 5 (8), 3172-3181.

¹¹ (a) Gagosz, F. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1757-1767. (b) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3239-3265. (c) Bongers, N.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 2178-2181. (d) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180-3211.

¹² (a) Ray, P.C. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (9), 5332-5365. (b) Caruntu, D.; Remond, Y.; Chou, N.H.; Jun, M.-J.; Caruntu, G.; He, J.; Goloverda, G.; O'Connor, C.; Kolesnichenko, V. *Inorg. Chem.* **2002**, 41 (23), 6137-6146. (c) Cushing, B.L.; Kolesnichenko, V.L.; O'Connor, C.J. *Chem. Rev.* **2004**, 104 (9), 3893-3946. (d) Zhang, Y.; Newton, B.; Lewis, E.; Fu, P.P.; Kafoury, R.; Ray, P.C.; Yu, H. *Toxicol in Vitro* **2015**, 29 (4), 762-768.

¹³ (a) Piella, J.; Bastús, N. G.; Puntès, V. *Chem. Mater.*, **2016**, Artículo ASAP. (b) Alex, S.; Tiwari, A. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2015**, 15 (3), 1869-1894.

¹⁴ Das, M.; Shim, K. H.; Soo, S.; An, S. S. A.; Yi, K. D. *Toxicol. Environ. Health. Sci.* **2011**, 3 (4), 193-205.

bibliográficos en la década pasada,^{5,15} siendo utilizadas principalmente en reacciones de oxidación,¹⁶ hidrogenación^{3g,17} y de acoplamiento cruzado.¹⁸

Los catalizadores de oro pueden considerarse como un exponente de ciertas propiedades que son observadas a nivel nanométrico, pero que desaparecen completamente cuando el tamaño de la partícula aumenta hasta la escala micrométrica.⁵ En el caso de las nanopartículas de este metal, un interés adicional está asociado a la existencia de los llamados *plasmones superficiales*,^{19,20} que pueden ser empleados en un amplio rango de aplicaciones en química, biología y nanotecnología.²¹

3.2.2- Generación de Nanopartículas

Para la generación de las Au-NPs, se han empleado varias metodologías que pueden ser descendentes (“*top down*”) o ascendentes (“*bottom up*”).

Para el método *top down*, se rompe una masa de oro mediante una fuerza intensa, por ejemplo mediante radiación ionizada en aire o un arco de descarga en agua, para producir las nanopartículas. Este tipo de NPs se genera comúnmente en suspensión y requieren del agregado de estabilizantes superficiales para ser más

¹⁵ Hashmi, S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936.

¹⁶ (a) Mitsudome, T.; Noujima, A.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. *Green Chem.* **2009**, *11*, 793–797. (b) Abad, A.; Concepcion, P.; Corma, A.; García, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4066–4069. (c) Haruta, M.; Kobayashi, T.; Sano, H.; Yamada, N. *Chem. Lett.* **1987**, 405–408.

¹⁷ Hu, A.; Yee, G. T.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12486–12487.

¹⁸ (a) Kanuru, V. K.; Kyriakou, G.; Beaumont, S. K.; Papageorgiou, A.C.; Watson, D. J.; Lambert, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8081–8086. (b) Beaumont, S.K.; Kyriakou, G.; Lambert, R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12246–12248. (c) Gonzalez-Arellano, C.; Abad, A.; Corma, A.; García, H.; Iglesias, M. Sanchez, F. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1536–1538.

¹⁹ Brus, L.; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1742–1749.

²⁰Nota: Los plasmones de superficie pueden, bajo ciertas condiciones, interactuar con la radiación electromagnética, produciendo una oscilación en fase que se conoce como *resonancia de plasmón superficial* (*Surface Plasmon Resonance*, SPR). La energía de esta resonancia depende tanto de la densidad de electrones libres como del medio dieléctrico que rodea a la partícula, situándose en el rango de la luz visible para metales nobles. El SPR es característico para las partículas metálicas; en el caso del Au se encuentra en torno a 520 nm; sin embargo, esta longitud de onda puede desplazarse por factores como tamaño, forma y medio dispersor, entre otras. (Fuente: Cruz, D. A.; Rodríguez, M. C.; López, J. M.; Herrera, V. M.; Orive, A. G.; Creus, A. H. “*Nanopartículas metálicas y plasmones de superficie: una relación profunda*”. *Avances en Ciencias e Ingeniería* **2012**, *3* (2), 67-78. ISSN: 0718-8706).

²¹ (a) Daniel, M. C.; Astruc, D.; *Chem. Rev.* **2004**, *104* (1), 293–346. (b) Chon, J. W. M.; Bullen, C.; Zijlstra, P.; Gu, M.; *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 875–880. (c) Chen, M. S.; Goodman, D. W.; *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 739–746.

estables. Mediante este método es difícil controlar el tamaño, la forma y la monodispersidad de las partículas generadas.

El método *bottom up* es más usual, y se da mediante la reducción de sales de oro en soportes sólidos o líquidos, tanto en medio acuoso u orgánico, en presencia de un estabilizador de superficie. Los iones oro son reducidos en solución a átomos de oro, los cuales forman un *cluster* o “núcleo”, el cual va creciendo mediante la absorción de más átomos metálicos. El crecimiento es detenido por los estabilizantes superficiales que se unen a las nanopartículas para formar la capa de Stern,²² la cual previene la agregación de las mismas.²³

En base a esta metodología, Turkevitch y colaboradores²⁴ reportaron un protocolo de síntesis, el cual fue mejorado por Frens dos décadas después;²⁵ el mismo consiste en la reducción de ácido tetracloroáurico (HAuCl₄) con citrato de sodio en medio acuoso y calentamiento, siendo una técnica reproducible para la generación de Au-NPs esféricas monodispersas. Es importante mencionar que ciertos factores, tales como la temperatura, la velocidad de agitación, la relación oro/citrato y el orden de adición de los reactivos influyen en la distribución de tamaños de las nanopartículas.¹⁶

Una manera de obtener nanopartículas grandes, descrita por Murphy, consiste en una técnica de siembra,²⁶ para la cual se generan “semillas” constituidas por NPs pequeñas mediante un agente reductor fuerte, como borohidruro de sodio; éstas son añadidas a una solución de crecimiento que contiene más iones del metal, los cuales van a ser depositados sobre las semillas. En esta última solución se utiliza un agente reductor suave, como ácido ascórbico, y surfactantes para inducir un crecimiento anisotrópico.

²² Nota: El desarrollo de una carga neta en la superficie de una NPs afecta a la distribución ion/dipolo del disolvente que se encuentra inmediatamente adyacente a la nanopartícula, por lo que una cantidad de contraiones se posicionaran contiguos a la superficie cargada. La capa de contraiones y la carga neta asociada, la cual se mueve con el movimiento Browniano de la nanopartícula, se conoce como capa de Stern. (Fuente: Sellers, K.; Mackay, C.; Bergeson, L. L.; Clough, S. R.; Hoyt, M.; Chen, J.; Henry, K., Hamblen, J. *Nanotechnology and the Environment*. CRC Press, **2008**).

²³ (a) Pong, B.-K.; Elim, H. I.; Chong, J.-X.; Ji, W.; Trout, B.L.; Lee, J.-Y. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111* (17), 6281-6287. (b) Kimling, J.; Maier, M.; Okenve, B.; Kotaidis, V.; Ballot, H.; Plech, A. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110* (32), 15700-15707. (c) Saraiva, S.M.; Oliveira, J.F.d. *J. Dispersion Sci. Technol.* **2002**, *23* (6), 837-844. (d) Brust, M.; Walker, M.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J.; Whyman, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *7*, 801-802. (e) Turkevich, J. *Gold Bull.* **1985**, *18* (4), 125-131.

²⁴ Turkevich, J.; Stevenson, P. C.; Hillier, J.; *Disc. Faraday Soc.* **1951**, *11*, 55-75.

²⁵ Frens, G.; *Nature, Phys. Sci.* **1973**, *241*, 20-22.

²⁶ Murphy, C. J.; San, T. K.; Gole, A. M.; Orendorff, C. J.; Gao, J. X.; Gou, L.; Hunyadi, S. E.; Li, T.; *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 13857-13870.

El grupo de Brust propuso un método bifásico, disolviendo la sal de oro en agua y transfiriéndola a una fase orgánica con tioles, mediante un agente de transferencia de fases, como el bromuro de tetraoctilamonio.²⁷ Luego se añade una solución acuosa de borohidruro de sodio, el cual permite la formación de las NPs, cuyo tamaño estará controlado por la relación oro/organotiol y por la temperatura de reacción, aunque en general se obtienen NPs de pequeño tamaño, con una distribución de tamaños estrecha y que son estables por largos periodos de tiempo ya que se encuentran protegidas por una capa de organotioles. Sobre esta metodología se han realizado modificaciones, como las reportadas por el grupo de Araki,²⁸ quienes emplearon *tert*-dodecanotiol, separaron la fase orgánica y precipitaron las NPs-Au con metanol.

Existen otras metodologías sintéticas que comprenden técnicas de reducción no químicas, las cuales pueden ser electroquímicas, sonoquímicas, térmicas, fotoquímicas o asistidas por microondas.^{29,30} También se ha reportado el empleo de líquidos iónicos,³¹ pero la reducción del catión metálico al estado de valencia cero es susceptible tanto a efectos cinéticos como termodinámicos, generando nanopartículas, nanocables (“*nanowires*”) y clusters.³² En cuanto a la estabilización, es sabido que los líquidos iónicos de imidazolios interactúan mediante su parte catiónica, y no con el contraanion, con las nanopartículas.³³

²⁷ Brust, M.; Fink, J.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J.; Kiely, C.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1655-1656.

²⁸ Araki, K.; Mizuguchi, E.; Tanaka, H.; Ogawa, T.; *J. Nanosci. Nanotech.* **2006**, 6 (3), 708-712.

²⁹ (a) Tsuji, M.; Miyamae, N.; Hashimoto, M.; Nishio, M.; Hikino, S.; Ishigami, N.; Tanaka, I. *Colloids Surf., A* **2007**, 302 (1-3), 587-598. (b) Okitsu, K.; Ashokkumar, M.; Grieser, F. *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109 (44), 20673-20675. (c) Jiang, Y.; Zhu, Y.-J. *Chem. Lett.* **2004**, 33 (10), 1390-1391. (d) Mallick, K.; Wang, Z.L.; Pal, T. *J. Photochem. Photobiol., A* **2001**, 140 (1), 75-80. (e) Okitsu, K.; Yue, A.; Tanabe, S.; Matsumoto, H.; Yobiko, Y. *Langmuir* **2001**, 17 (25), 7717-7720. (f) Han, M.Y.; Quek, C.H. *Langmuir* **2000**, 16 (2), 362-367. (g) van der Zande, B.M.; Böhmer, M.R.; Fokkink, L.G.; Schönenberger, C. *Langmuir* **2000**, 16 (2), 451-458. (h) Henglein, A.; Meisel, D. *Langmuir* **1998**, 14 (26), 7392-7396. (i) Yu, Y.-Y.; Chang, S.-S.; Lee, C.-L.; Wang, C. C. *J. Phys. Chem. B* **1997**, 101 (34), 6661-6664.

³⁰ (a) Jin, R. C.; Cao, Y. W.; Mirkin, C. A.; Kelly, K. L.; Schatz, G. C.; Zheng, J. G.; *Science* **2001**, 294, 1901-1903. (b) Pileni, M. P. *Langmuir* **1997**, 13, 3266-3276.

³¹ Fonseca, G. S.; Umpierre, A. P.; Fichtner, P. F. P.; Teixeira, S. R.; Dupont, J. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3263-3269.

³² Bhatt, A. I.; Mechler, A.; Martin, L. L.; Bond, A. M.; *J. Mater. Chem.* **2007**, 17, 2241-2250.

³³ Schrekker, H. S.; Gelesky, M. A.; Stracke, M. P.; Schrekker, C. M. L.; Machado, G.; Teixeira, S. R.; Rubim, J. C.; Dupont, J.; *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, 316, 189-195.

Por último, cabe mencionar el empleo de micelas inversas para generar nanopartículas,³⁴ permitiendo un buen nivel de control en la forma y tamaño de las mismas, obteniendo una dispersión de tamaños estrecha.³⁵

3.2.3- Aplicaciones

La alta relación superficie/volumen de las nanopartículas y, por ende, el gran número de átomos de oro en la superficie aumenta mucho la reactividad química de la superficie y mejora la quimisorción de moléculas tales como CO e H₂. Esta propiedad se ha estudiado ampliamente para aplicaciones en catálisis.³⁶

En comparación con otras nanopartículas metálicas, las Au-NPs poseen características tales como la función dieléctrica, la conductividad eléctrica y la inercia a la oxidación, que pueden aprovecharse en aplicaciones como tintas de sinterización, recubrimientos selectivos, almacenamiento de datos, entre otras.³⁷

Por otra parte, la fuerte afinidad del oro por átomos de azufre ofrece a las Au-NPs la capacidad de modificar su superficie con compuestos que contienen S para emplearse, por ejemplo, para diagnóstico, detección, y aplicaciones ambientales, o bien, con diversos agentes de revestimiento con diferentes funcionalidades que puedan ser útiles en biología y medicina.³⁸

³⁴ (a) Gutierrez, J. A.; Luna, M. A.; Correa, N. M.; Silber, J. J.; Falcone, R. D. *New J. Chem.* **2015**, 39, 8887-8895. (b) Gutierrez, J. A.; Falcone, R. D.; Lopez-Quintela, M. A.; Buceta, D.; Silber, J. J.; Correa, N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 12, 2095-2102.

³⁵ Pileni, M. P. *Nature Materials* **2003**, 2, 145-150.

³⁶ (a) Bond, G. *Gold Bull.* **2008**, 41 (3), 235-241. (b) Meyer, R.; Lemire, C.; Shaikhutdinov, S.K.; Freund, H.J. *Gold Bull.* **2004**, 37 (1-2), 72-124. (c) Bond, G.C.; Sermon, P.A. *Gold Bull.* **1973**, 6(4), 102-105.

³⁷ (a) Bishop, P.T.; Ashfield, L.J.; Berzins, A.; Boardman, A.; Buche, V.; Cookson, J.; Gordon, R.J.; Salcianu, C.; Sutton, P.A. *Gold Bull* **2010**, 43 (3), 181-188. (b) Bakhishev, T.; Subramanian, V. *J. Electr. Mater.* **2009**, 38 (12); 2720-2725. (c) Coutts, M.J.; Cortie, M.B.; Ford, M.J.; McDonagh, A.M. *J. Phys. Chem. C* **2009**, 113 (4), 1325-1328. (d) Bakhishev, T.; Subramanian, V. *J. Electr. Mater.* **2009**, 38 (12), 2720-2725. (e) Blaber, M.G.; Arnold, M.D.; Harris, N.; Ford, M.J.; Cortie, M.B. *Phys. B: Cond. Mat.* **2007**, 394 (2); 184-187. (f) Sun, S.; Mendes, P.; Critchley, K.; Diegoli, S.; Hanwell, M.; Evans, S.D.; Leggett, G.J.; Preece, J.A.; Richardson, T.H. *Nano Lett.* **2006**, 6 (3), 345-350.

³⁸ (a) Fan, Z.; Fu, P.P.; Yu, H.; Ray, P.C. *J. Food Drug Anal.* **2014**, 22 (1), 3-17. (b) Hughes, S.I.; Dasary, S.S.R.; Singh, A.K.; Glenn, Z.; Jamison, H.; Ray, P.C.; Yu, H. *Sens. Actuators, B* **2013**, 178, 514-519. (c) Lisha, K.P.; Pradeep, T. *Gold Bull.* **2009**, 42 (2), 144-152. (d) Ray, P.C.; Yu, H.; Fu, P.P. *J. Environ. Sci. Health., Part C* **2009**, 27(1); 1-35. (e) Chen, X.; Zhu, H.Y.; Zhao, J.C.; Zheng, Z.F.; Gao, X.P. *Angew. Chem.* **2008**, 120 (29), 5433-5436. (f) Wang, S.; Lu, W.; Tovmachenko, O.; Rai, U.S.; Yu, H.; Ray, P.C. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, 463 (1-3), 145-149.

Además, la posibilidad de obtener Au-NPs sumamente estables, incluso en medio acuoso, abrió las puertas para nuevas aplicaciones de este metal en la ciencia de la vida.³⁹ Los principales intereses reportados en esta área están relacionados con su empleo como agentes antimicrobianos,⁴⁰ antifúngicos,⁴¹ antibacteriales⁴² y como vehículos de distribución de drogas.⁴³

3.2.4- NHC en la estabilización de nanopartículas metálicas

El área superficial de las NPs metálicas permite que se produzcan interacciones metal-sustrato eficientes, por lo que las mismas son atractivas para estudiarlas como catalizadores. Los NHC, que son ricos en electrones, forman un enlace covalente fuerte con la superficie metálica, permitiendo no solo su estabilización, sino que éstas puedan mantener sus propiedades dependientes del tamaño.⁴⁴ Además, como se mencionó en el capítulo 1 (apartado 1.4.3.1, página 34), debido a la relativamente fácil

³⁹ (a) Tomar, A.; Garg, G. *Global J. Pharmacol.* **2013**, *7* (1), 34-38. (b) Sperling, R. A.; Rivera Gil, P.; Zhang, F.; Zanella, M.; Parak, W. J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1896–1908. (c) Wilson, R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2028–2045.

⁴⁰ (a) Ahangari, A.; Salouti, M.; Heidari, Z.; Kazemizadeh, A.R.; Safari, A.A. *Drug Delivery* **2013**, *20* (1), 34-39. (b) Grace, A. N.; Pandian, K. *J. Bionanosci.* **2007**, *1* (2), 96-105. (c) Tom, R.T.; Suryanarayanan, V.; Reddy, P.G.; Baskaran, S.; Pradeep, T. *Langmuir* **2004**, *20* (5), 1909-1914.

⁴¹ (a) Ahmad, T.; Wani, I. A.; Lone, I.H.; Ganguly, A.; Manzoor, N.; Ahmad, A.; Ahmed, J.; Al-Shihri, A.S. *Mate. Res. Bull.* **2013**, *48* (1), 12-20. (b) Wani, I.A.; Ahmad, T. *Colloids Surf, B* **2013**, *101*, 162-170.

⁴² (a) Ahmad, T.; Wani, I.A.; Manzoor, N.; Ahmed, J.; Asiri, A.M. *Colloids Surf. B* **2013**, *107*, 227-234. (b) Arshi, N.; Ahmed, F.; Kumar, S.; Anwar., M.S.; Lu, J.; Koo, B.H.; Lee, C.G. *Curr. Appl. Phys.* **2011**, *11* (1), S360-S363. (c) Azam, A.; Ahmed, F.; Arshi, N.; Chaman, M.; Naqvi, A.H. *Int. J. Theor. Appl. Sci.* **2009**, *1*(2), 1-4. (d) Zhang, Y.; Peng, H.; Huang, W.; Zhou, Y.; Yan, D. *J. Colloid Interface Sci.* **2008**, *325* (2), 371-376.

⁴³ (a) Daraee, H.; Eatemadi, A.; Abbasi, E.; Fekri Aval, S.; Kouhi, M.; Akbarzadeh, A. *Artif. cells, Nanomed., Biotechnol.* **2015**, 1-13. (b) Ghosh, P.; Han, G.; De, M.; Kim, C. K.; Rotello, V. M. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 1307-1315.

⁴⁴ (a) Lara, P.; Rivada-Wheelaghan, O.; Conejero, S.; Poteau, R.; Philippot, K.; Chaudret, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12080-12084. (b) Baquero, E. A.; Tricard, S.; Flores, J. C.; de Jesús, E.; Chaudret, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13220-13224. (c) Vignolle, J.; Tilley, T. D. *Chem. Commun.* **2009**, 7230-7232. (d) Gonzalez-Galvez, D.; Lara, P.; Rivada-Wheelaghan, O.; Conejero, S.; Chaudret, B.; Philippot, K.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 99-105. (e) Ling, X.; Schaeffer, N.; Roland, S.; Pileni, M. *Langmuir*, **2013**, *29*, 12647-12656. (f) Lara, P.; Suarez, A.; Colliere, V.; Philippot, K.; Chaudret, B. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 87-90. (g) Serpell, C. J.; Cookson, J.; Thompson, A. L.; Brown, C. M.; Beer, P. D. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1385- 1393. (h) Ott, L. S.; Cline, M. L.; Deetlefs, M.; Seddon, K. R.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5758-5759.

funcionalización de los NHC, se pueden modificar las propiedades del sistema mediante la incorporación de diferentes grupos funcionales.⁴⁵

El grupo de De Jesús reportó la síntesis y estabilización de Pt-NPs por descomposición directa de complejos Pt(0)-NHC (Figura 3.1), y las evaluó como catalizadores en la hidrogenación selectiva de estireno, obteniendo conversiones completas en 1 h a temperatura ambiente, siendo más reactivas que los complejos iniciales de Pd(II) moleculares.⁴⁶

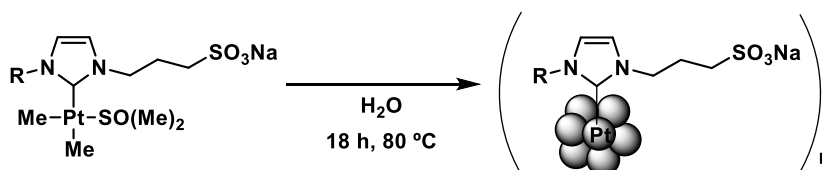


Figura 3.1- Esquema general para la síntesis de Pt-NPs a partir de complejos de este metal.

Nome y colaboradores, prepararon Pd-NPs en agua y emplearon surfactantes zwitteriónicos constituidos por sales de imidazolio sulfonadas (Figura 3.2) para formar una doble capa alrededor de las NPs.⁴⁷ Las mismas fueron empleadas para catalizar la hidrogenación de ciclohexeno, con resultados exitosos, pudiéndose emplear hasta cuatro veces sin pérdida de la actividad catalítica.

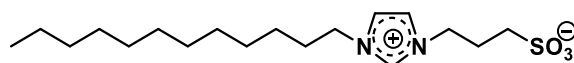


Figura 3.2- Sal de imidazolio empleada por el grupo de Nome para estabilizar Pd-NPs.

Azad y colaboradores desarrollaron la síntesis de Au-NPs funcionalizadas con una sílica mesoporosa con propiedades magnéticas, (α -Fe₂O₃)-MCM-41-HS-Au.⁴⁸ Para estudiar la eficiencia de este sistema catalítico, se lo empleó en la hidratación de alquinos, resultando ser un catalizador robusto, con muy buena actividad en medio acuoso y en reacción sin disolvente, además de ser magnéticamente reciclable, pudiéndose emplear hasta 6 veces consecutivas sin pérdida significativa de la actividad.

Recientemente, el grupo de Glorius informó la síntesis de Pd- y Au-NPs funcionalizadas con sales de imidazolio conteniendo grupos sulfonato o carboxilato

⁴⁵ Ferry, A.; Schaepe, K.; Tegeder, P.; Richter, C.; Chepiga, K. M.; Ravoo, B. J.; Glorius, F. *ACS Catal.* **2015**, 5 (9), 5414-5420.

⁴⁶ Baquero Velasco, E. A.; Tricard, S.; Flores Serrano, J. C.; de Jesús Alcañiz, E.; Chaudret, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13220-13224.

⁴⁷ Souza, B. S.; Leopoldino, E. C.; Tondo, D. W.; Dupont, J.; Nome, F. *Langmuir* **2012**, 28, 833-840.

⁴⁸ Rostamizadeh, S.; Estiri, H.; Azad, M. *Catalysis Communications* **2014**, 57, 29-35.

(Figura 3.3), obtenidas mediante un proceso de intercambio de ligando.⁴⁵ Estas NPs presentaron estabilidad a largo plazo en medio acuoso, y fueron aplicadas en reacciones de hidrogenación de olefinas, mostrando una alta actividad catalítica, con valores de TON de hasta 2500 y TOF 2000 h⁻¹.

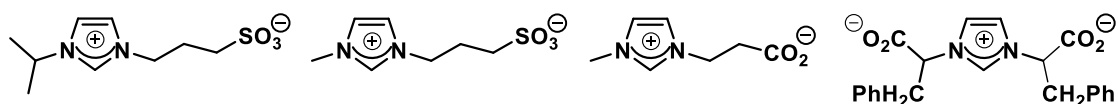


Figura 3.3- Ligandos empleados por Glorius para estabilizar Pd- y Au-NPs.

Johnson y su grupo informaron la síntesis de ligandos NHC conjugados con poli(etilenglicol) para la estabilización de Au-NPs;⁴⁹ el sistema resultó ser compatible en condiciones biológicas, dando lugar a potenciales aplicaciones biomédicas de los mismos. Figura 3.4

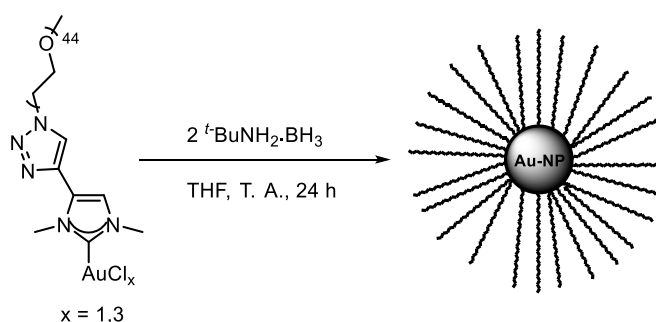


Figura 3.4- Síntesis de Au-NPs estabilizada con NHC conjugados con polietilenglicol.

3.2- Objetivos

El objetivo general de este capítulo es la estabilización de Au-NPs empleando las sales de imidazolio hidrosolubles sintetizadas y caracterizadas en el capítulo 1 de esta tesis (apartado 1.4.1, página 29).

Los objetivos específicos son:

- Sintetizar Au-NPs a partir de ácido tetracloroáurico, empleando hidracina como agente reductor.

⁴⁹ MacLeod, M. J.; Johnson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137 (25), 7974–7977.

- Estudiar la estabilización de las mismas en presencia de sales de imidazolio sulfonadas, mediante espectroscopía UV-Visible y TEM.
- Comparar la estabilidad de las mismas al variar el volumen estérico de los sustituyentes de los nitrógenos imidazólicos.
- Comparar su actividad catalítica, hidratación de fenilacetileno, con los complejos moleculares del mismo metal.

3.3- Resultados y Discusión

3.3.1- Estudio mediante Espectroscopía UV-Vis

Tal como se mencionó en la sección 1.4.3.1 (capítulo 1, página 34), al calentar soluciones acuosas de los complejos **C1-C5** durante diferentes periodos de tiempo (dependiendo de la estructura del complejo), se observaron coloraciones de rosadas a violáceas que correspondían a la generación de NPs-Au, confirmadas mediante microscopía TEM. Figura 3.5

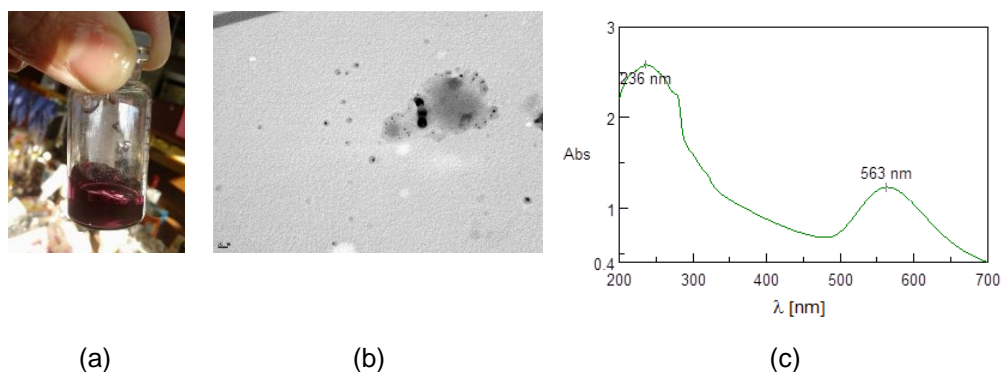


Figura 3.5- (a) Solución acuosa de **C3**, luego de 24 h. (b) Solución acuosa de **C3**, luego de 1 h a 100 °C. (c) Espectro de UV (H₂O) de la solución de **C3**.

Teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos, se procedió a la síntesis de Au-NPs y al estudio de su estabilización en presencia de las sales de imidazolio sulfonadas **L1**, **L3** y **L5** (Figura 3.6, a), a fin de evaluar si el volumen estérico de los sustituyentes ejercía influencia en la estabilidad de las mismas; estas sales fueron elegidas en función de la diferencia en el tamaño de los mismos.

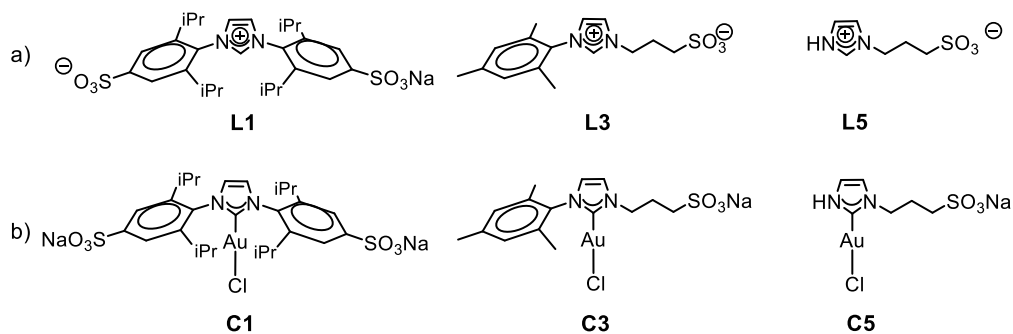
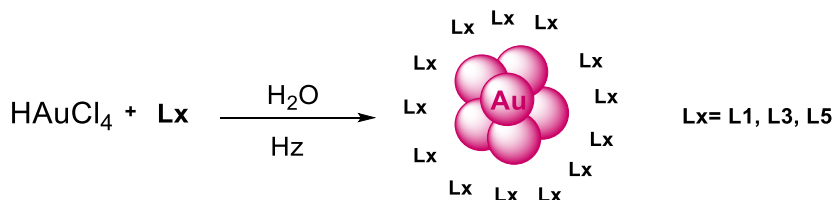


Figura 3.6- (a) Ligandos (sales de imidazolio) y (b) complejos empleados.

El ácido tetracloroáurico (HAuCl_4), empleado como fuente de oro, se puso en contacto con soluciones de los ligandos en agua ultrapura. Para formar las Au-NPs, se añadió hidracina (Hz), la cual actúa como agente reductor. Esquema 3.1



Esquema 3.1- Procedimiento general para la síntesis y estabilización de Au-NPs.

El estudio de estabilidad de las Au-NPs generadas en presencia de los ligandos, se llevó a cabo mediante espectroscopía UV-Vis, empleando agua ultrapura como disolvente. El detalle experimental se encuentra en el apartado 3.4.3, página 179).

Antes del agregado de la hidracina, las soluciones del HAuCl_4 con los ligandos tenían una coloración levemente amarillenta, asociada a la presencia de iones Au^{+3} . Mediante UV se observaron bandas correspondientes a los ligandos **L1** (269, 278 y 294 nm), **L3** (296 nm) y **L5** (297 nm), respectivamente.

Luego del primer equivalente de reductor, las soluciones se tornaron levemente rosadas, y se observaron bandas correspondientes a la resonancia del plasmón superficial de las Au-NPs, con valores en 546, 557 y 537 nm, respectivamente. Las bandas de SPR no aparecieron a la misma longitud de onda, lo que puede ser atribuido a una diferencia en el tamaño y forma de las nanopartículas generadas.

Con el agregado de sucesivos equivalentes de Hz (10 eq. en total), la coloración rosada permaneció sin mayores cambios, acompañada de leves aumentos en la intensidad en las bandas de SPR. En las imágenes siguientes se observa la superposición de los espectros de UV obtenidos (Figuras 3.7,a - 3.9,a).

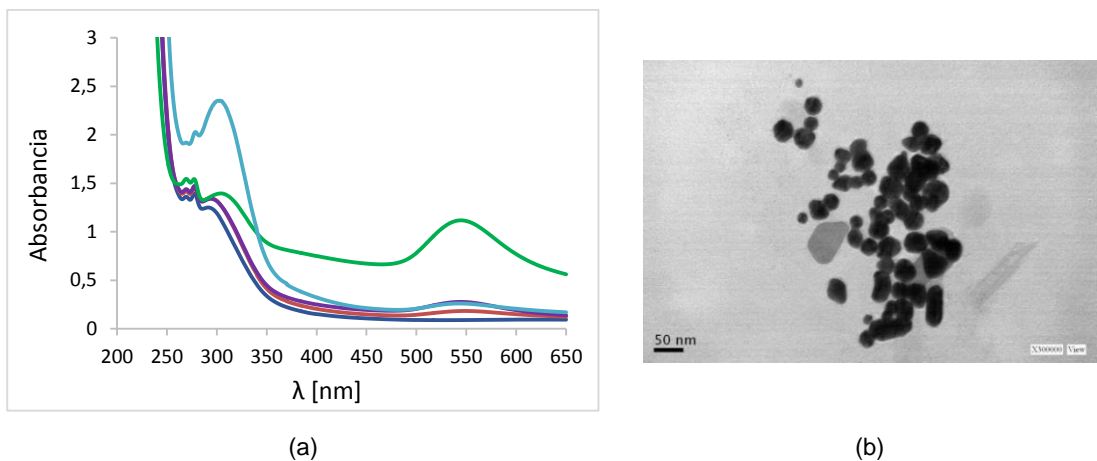


Figura 3.7- Au-NPs en presencia de L1 (Au-NPs/L1): (a) Superposición de espectros. Línea azul: primer espectro registrado, previo al agregado de reductor. Línea verde: último espectro registrado. (b) Imagen TEM.

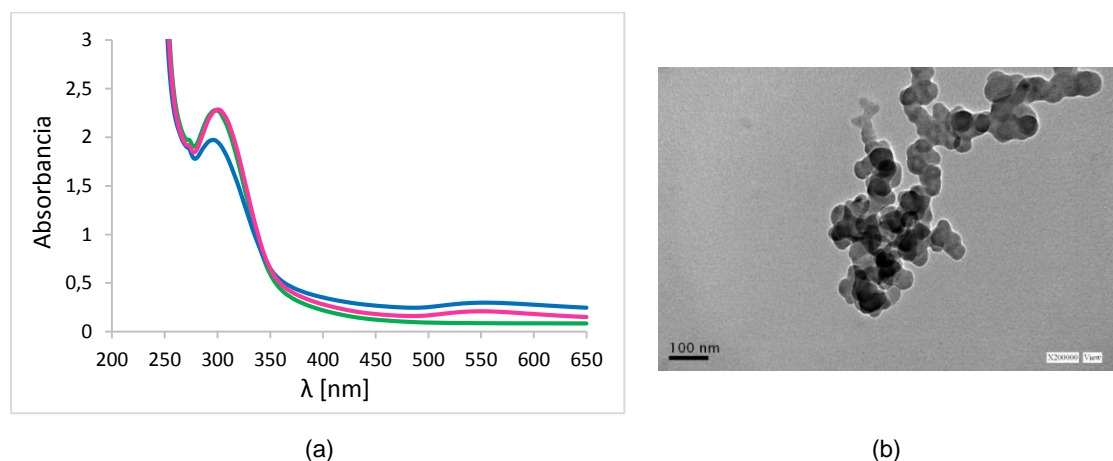


Figura 3.8- Au-NPs en presencia de L3 (Au-NPs/L3): (a) Superposición de espectros. Línea verde: primer espectro registrado, previo al agregado de reductor. Línea azul: último espectro registrado. (b) Imagen TEM.

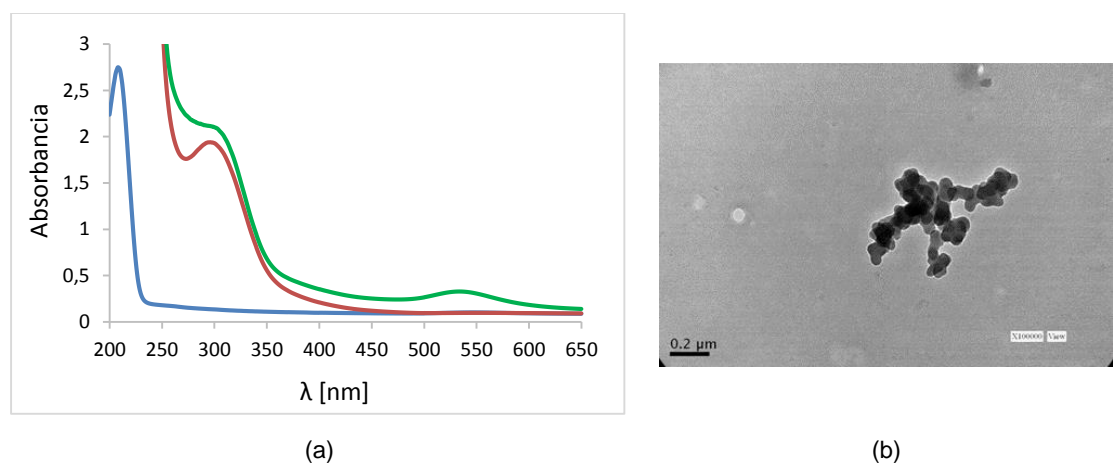


Figura 3.9- Au-NPs en presencia de L5 (Au-NPs/L5): (a) Superposición de espectros. Línea azul: primer espectro registrado, previo al agregado de reductor. Línea verde: último espectro registrado. (b) Imagen TEM.

Mediante imágenes TEM se pudo determinar que las Au-NPs generadas en presencia de **L1** son en su mayoría esféricas, con tamaños de $30 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$ (Figura 3.7, b). En el caso de las Au-NPs estabilizadas con **L3** (Figura 3.8, b) y **L5** (Figura 3.9,b), la forma es cuasi-esférica, con tamaños del orden de $50 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$.

Por otra parte, imágenes obtenidas al cabo de dos meses no mostraron diferencias significativas con respecto a las correspondientes a soluciones acuosas recién preparadas (Figura 3.10), lo que indica que las mismas permanecen estables.

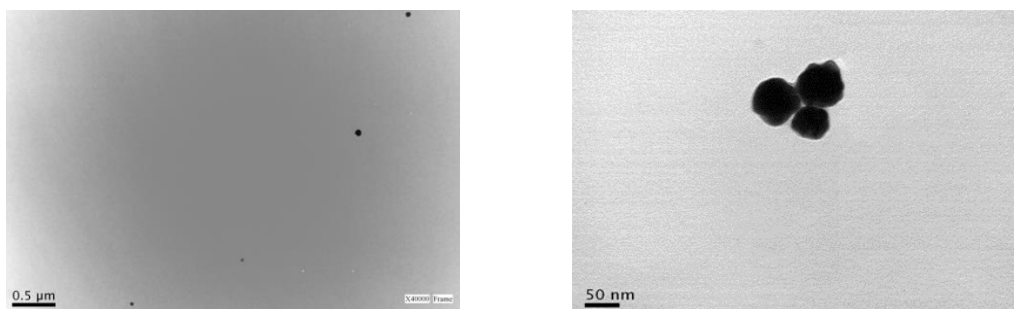


Figura 3.10- AuNPs/ **L1**, dos meses después de generar las NPs.

3.3.2- Medición de los espectros de UV de complejos moleculares reducidos con Hz

A diferencia del ensayo anterior, donde la fuente de oro era HAuCl_4 , en este caso se emplearon complejos hidrosolubles **C1**, **C3**, **C5**, sintetizados durante el transcurso de la tesis doctoral, descritos en el capítulo 1. Se disolvieron cantidades de los complejos del orden de 10^{-6} moles en agua ultrapura y se registraron los espectros de UV. Fueron necesarias posteriores diluciones debido a que las bandas de absorción resultaban muy intensas, sobrepasando valores de Absorbancia de 1. Finalmente, luego de varias diluciones/mediciones, se trabajó con concentraciones de $3 \times 10^{-4} \text{ M}$ para **C1** y $1,5 \times 10^{-4} \text{ M}$ para **C3** y **C5**.

Se empleó una solución comercial de hidracina al 80 % en agua, la cual también fue diluida hasta obtener concentraciones apropiadas que permitan trabajar con volúmenes pequeños, de modo de no alterar significativamente el volumen de las soluciones de los complejos al añadir equivalentes del reductor. Para las diluciones finales obtenidas, cada equivalente de hidracina estaba comprendido en $4 \mu\text{L}$ de su solución acuosa. A medida que se fueron agregando de a 1 equivalente de hidracina a los complejos (hasta 10 equivalentes), se fueron registrando los espectros de UV.

Se pueden mencionar las siguientes observaciones con respecto a los espectros obtenidos luego del agregado de cada equivalente de agente reductor:

C1: La solución inicial del complejo en agua era incolora. El agregado de 1 equivalente de agente reductor no provocó cambios, sino que recién al tercer equivalente de Hz, la solución se empezó a tornar de color amarilla, la cual se mantuvo sin mayores cambios al incorporar sucesivos equivalentes del reductor (hasta 10 eq.). Dicha coloración estuvo acompañada de una banda en el UV a los 414 nm, la cual puede estar asociada a la formación de Au-NPs de muy pequeño tamaño (< 3 nm),⁵⁰ ya que una disminución en el tamaño de las NPs desplaza la banda de SPR hacia menores valores de longitud de onda.^{51,52} La formación de estas NPs de pequeño tamaño puede ser atribuida al gran impedimento estérico conferido por el ligando de este complejo, que evitaría que las NPs se acerquen para formar una nanopartícula de tamaño mayor. Se descarta la posibilidad de que la coloración sea debida a iones Au⁺³ en solución, ya que en este caso la banda debería aparecer en torno a 320 nm.⁵³ A continuación se muestra el espectro inicial del complejo, previo al agregado de reductor (Figura 3.11, izquierda), y el final, luego de 10 equivalentes de Hz (Figura 3.11, derecha).

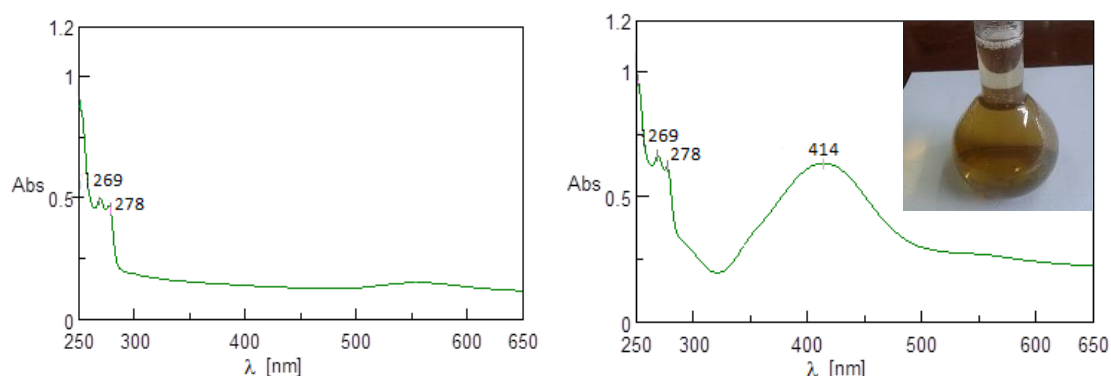


Figura 3.11- Espectros correspondientes al estudio con **C1** en agua.

C3: La solución recién preparada es incolora, pero a partir del primer agregado de hidracina se fue tornando de color rosada, lo que da indicio de la formación de Au-NPs, mientras se observó una banda en el UV en 546 nm. Figura 3.12

⁵⁰ Redel, E.; Walter, M.; Thomann, R.; Hussein, L.; Krügerb, M.; Janiak, C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1159-1161.

⁵¹ Hussain, I.; Graham, S.; Wang, Z.; Tan, B.; Sherrington, D. C.; Rannard, S. P.; Cooper, A. I.; Brust, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16398-16399.

⁵² Husseiny, M. I.; Abd El-Aziz, M.; Badr, Y.; Mahmoud, M. A. *Spectrochimica Acta Part A*, **2007**, *67*, 1003-1006.

⁵³ (a) Kim, K.-H.; Kim, J.-U.; Cha, S.-H.; Lee, J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7482-7483. (b) Eustis, S.; Hsu, H.-Y.; El-Sayed, M. A. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109* (11), 4811-4815.

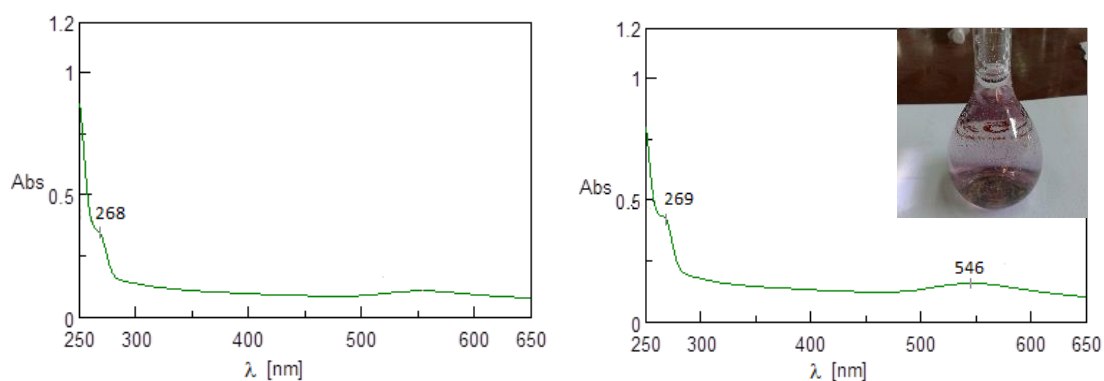


Figura 3.12- Espectros correspondientes al estudio con **C3** en agua.

C5: Con el primer equivalente de reductor, la solución se puso inmediatamente rosada, observándose en el UV una banda en 554 nm. Con el segundo equivalente, adquirió una coloración violácea y al tercero, se tornó azulada. Esta tonalidad puede ser debida a un estado agregado de las NPs.^{50,54} Las diferencias observadas con respecto a los otros complejos indican que las Au-NPs tienen distinto tamaño. Se presentan los espectros del complejo inmediatamente después de disolver (donde ya se aprecia una pequeña banda en torno a 554 nm) y luego de 10 equivalentes de Hz (donde la banda es mucho más intensa y su máximo está en 599 nm). Figura 3.13

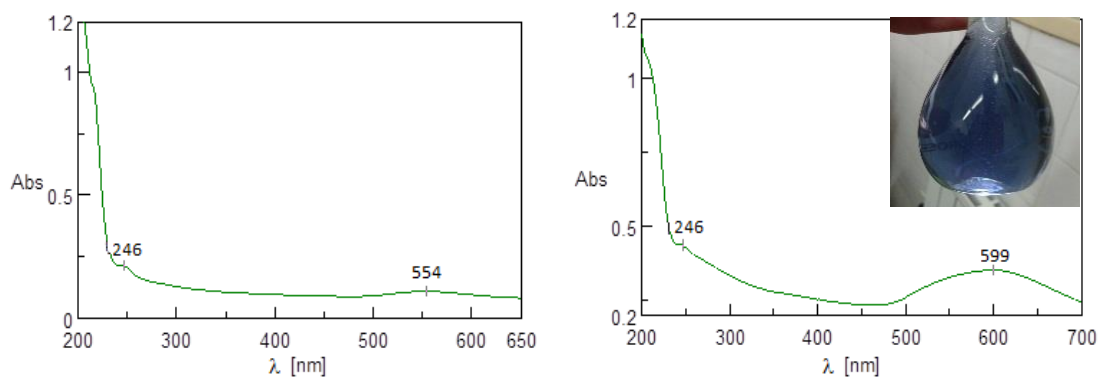


Figura 3.13- Espectros correspondientes al estudio con **C5** en agua.

Las soluciones finales, en los tres casos, no presentaron cambios en su aspecto incluso hasta 7 meses después de ser preparadas, ni tampoco se observó precipitación o formación de coloides, lo que indica que las Au-NPs generadas fueron estables.

⁵⁴ (a) Ping, H.; Zhang, M.; Li, H.; Li, S.; Chen, Q.; Sun, C.; Zhang, T. *Food Control* **2012**, 23, 191-197. (b) Liang, X.; Wei, H.; Cui, Z.; Deng, J.; Zhang, Z.; Youab, X.; Zhang, X.-E. *Analyst* **2011**, 136, 179-183.

3.3.3- Comparación de las Au-NPs generadas a partir de distintas fuentes de Oro

En las siguientes figuras se muestran los espectros de UV para las Au-NPs generadas a partir de HAuCl_4 en presencia de los ligandos **Lx** (Au-NPs/**Lx**) (Figuras 3.15-3.17, a), o mediante reducción de los complejos moleculares **Cx** (Au-NPs/**Cx**) (Figuras 3.15-3.17, b), comparándolos con los espectros de los complejos moleculares (**Cx**) inmediatamente después de disolverlos en agua ultrapura (Figuras 3.15-3.17, c), siendo $x=1,3,5$.

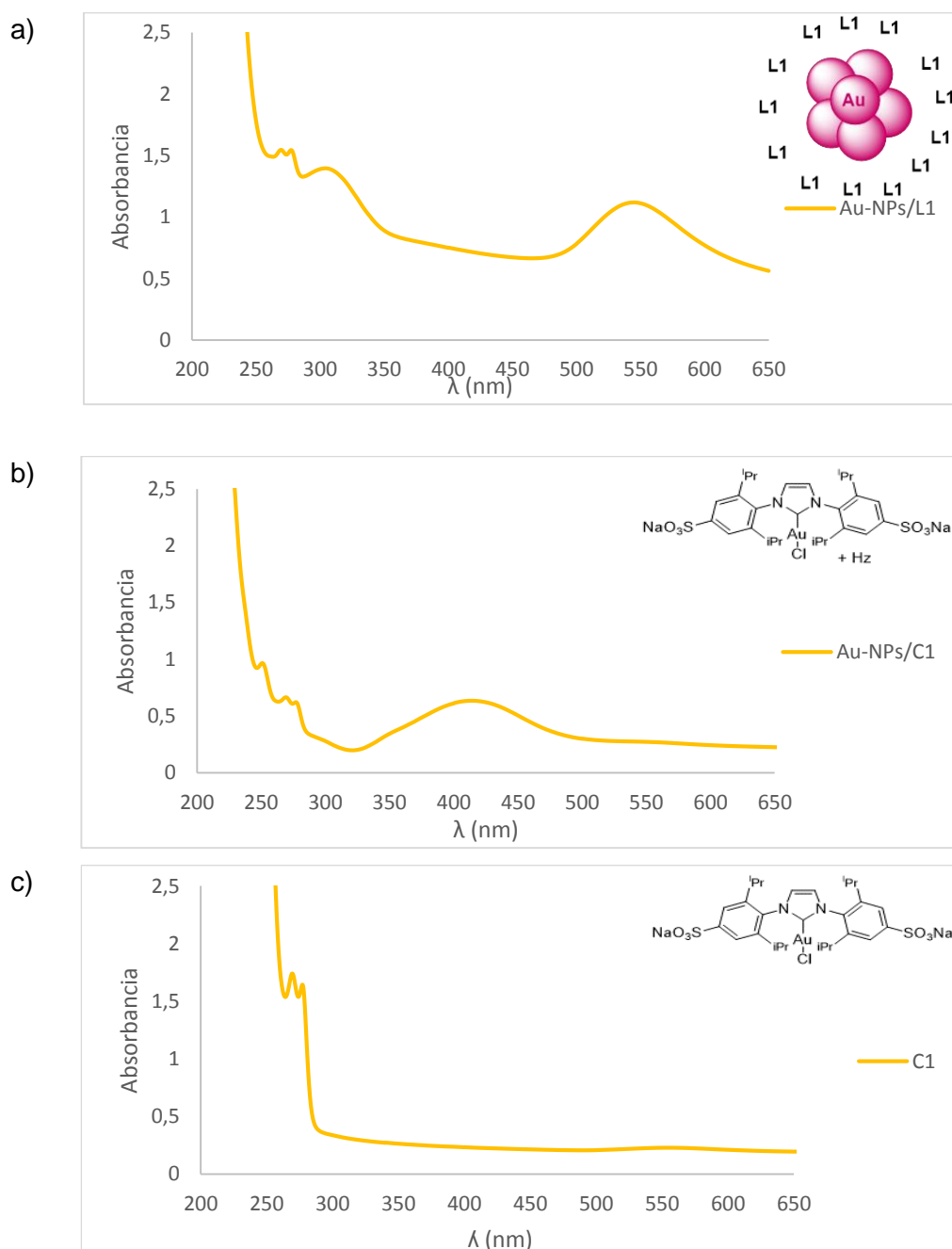


Figura 3.15- Espectros UV: (a) Au-NPs/**L1**, $\lambda_{\text{max}} = 544\text{nm}$. (b) Au-NPs generadas a partir de **C1**, $\lambda_{\text{max}} = 414\text{ nm}$. (c) **C1**.

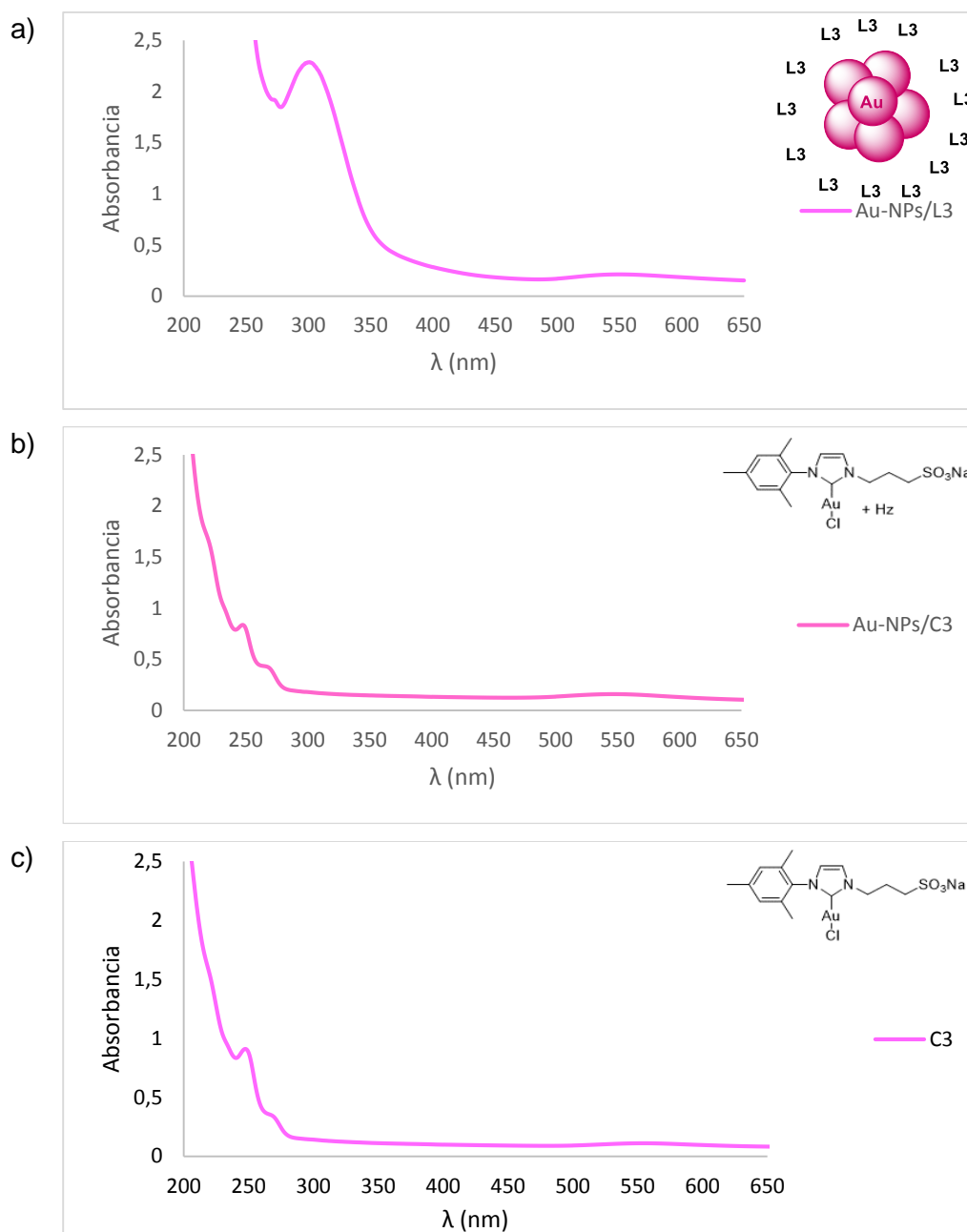


Figura 3.16- Espectros UV: (a) Au-NPs/L3, $\lambda_{\text{max}} = 555\text{nm}$. (b) Au-NPs generadas a partir de **C3**, $\lambda_{\text{max}} = 545\text{ nm}$. (c) **C3**.

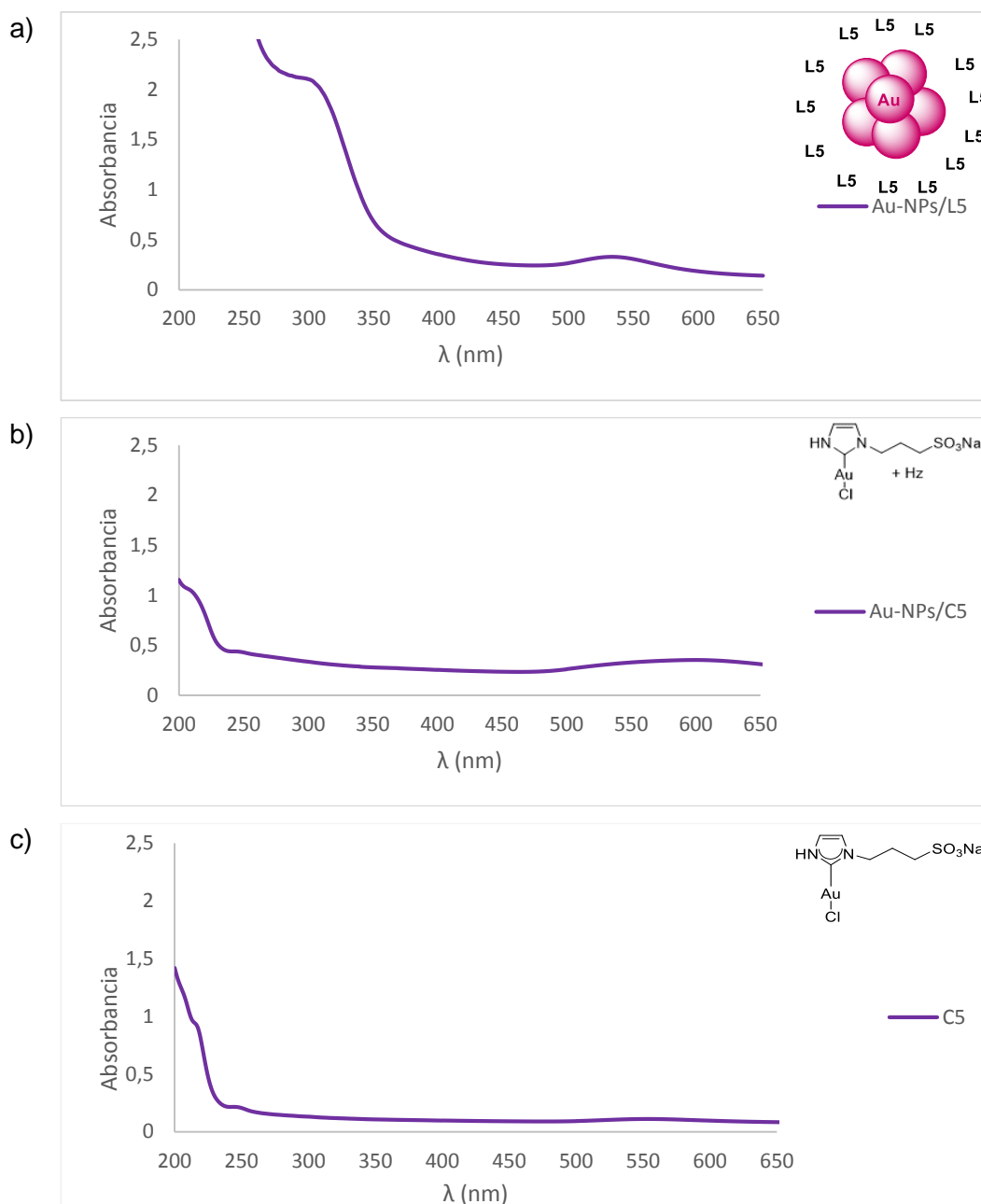
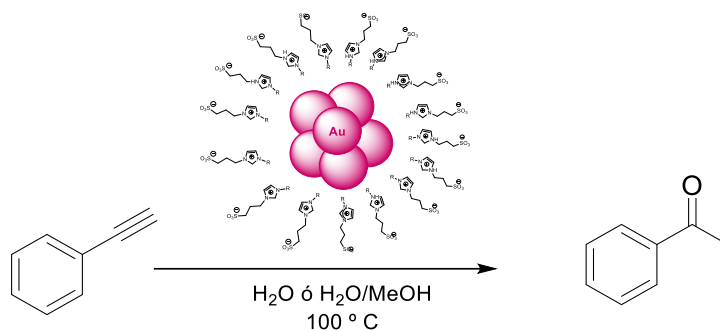


Figura 3.17- Espectros UV: (a) Au-NPs/L5, $\lambda_{\text{max}} = 533$ nm. (b) Au-NPs generadas a partir de C5, $\lambda_{\text{max}} = 599$ nm. (c) C5.

3.3.4- Ensayos catalíticos preliminares

Se estudió como reacción modelo, la oxidación del fenilacetileno en agua (60 minutos) y en mezcla agua:metanol (1:1) durante 20 minutos, con los sistemas Au-NPs/Lx (Lx= L1, L3 y L5), preparados inmediatamente antes de ser utilizados. Esquema 3.2



Esquema 3.2- Reacción estudiada para la catálisis de las Au-NPs/Lx.

Luego de analizar las reacciones mediante CG, se determinó que en ninguno de los tres casos se obtuvieron resultados satisfactorios, observando solamente el alquino de partida.

3.4- Desarrollo Experimental

3.4.1- Reactivos y disolventes

El H_{Au}Cl₄, hidracina y fenilacetileno fueron obtenidos de fuentes comerciales. Para preparar las disoluciones se empleó agua desionizada (calidad tipo II) obtenida con un sistema de purificación de agua Millipore Elix 10 UV.

3.4.2- Instrumentos y equipos

Para realizar las mediciones de Absorbancia, se empleó un Espectrofotómetro UV-Vis JASCO V-630BIO de doble haz, trabajando en la región comprendida entre 200 y 700 nm, y se utilizaron cubetas de cuarzo de 1 cm de camino óptico. Las imágenes TEM fueron provistas por el INTA de la Ciudad de Córdoba.

3.4.3- Síntesis de Au-NPs y estabilización con sales de imidazolio sulfonadas (**Au-NPs/Lx**)

En un vial de 3 mL se colocaron 50 µL de una solución 6,0 x 10⁻² M de H_{Au}Cl₄ en acetonitrilo y se evaporó mediante una corriente de N₂ gaseoso. Sobre el residuo se adicionó 1 equivalente de **Lx** disuelto en agua ultrapura llevando a 5 mL en matraz aforado. Finalmente, se adicionó 1 equivalente de reductor (10 µL de una solución de

hidracina ($3,2 \times 10^{-4}$ moles en 10 mL de agua), se agitó durante unos minutos y se registró el espectro de UV-Vis.

3.4.4- Síntesis de Au-NPs a partir de los complejos moleculares (**Au-NPs/Cx**)

Sobre una disolución de $7,5 \times 10^{-6}$ moles de **Cx** en 50 mL de agua ultrapura ($[C_x = 1,5 \times 10^{-4} \text{ M}]$), se adicionaron 1 equivalente de agente reductor (4 μL de una solución acuosa al 0,8 % m/v de $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). La mezcla se agitó durante unos minutos y se registró el espectro de UV-Vis.

3.4.5- Ensayos catalíticos

H₂O: En un vial con tapa a rosca y septum de goma provisto de agitador magnético, se dispusieron 1,5 mL de agua ultrapura, 10 μL (9×10^{-5} moles) de fenilacetileno y 1,5 mL de la solución de **Au-NPs/Lx**, obtenidas según el procedimiento 3.4.3. La mezcla se mantuvo en calentamiento a 100 °C durante 60 minutos.

H₂O/MeOH: En un vial con tapa a rosca y septum de goma provisto de agitador magnético, se dispusieron 1,5 mL de metanol, 10 μL (9×10^{-5} moles) de fenilacetileno y 1,5 mL de la solución de **Au-NPs/Lx**, obtenidas según el procedimiento 3.4.3. La mezcla se mantuvo en calentamiento a 100 °C durante 20 minutos.

Finalizadas las reacciones, las mezclas fueron extraídas con dietiléter (3 x 3 mL) e inyectadas en el cromatógrafo gas-líquido GC-FID. Se empleó una rampa de temperatura de 50 °C, 2 minutos // 15 °C/min // 280 °C, 8 min.

3.5- Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran la exitosa posibilidad de estabilizar Au-NPs, en medio acuoso, mediante el empleo de sales de imidazolio (**L1**, **L3**, **L5**), generando así una metodología alternativa para la síntesis de NPs metálicas como potenciales catalizadores en dicho medio.

Las diferencias entre las Au-NPs generadas a partir de los diferentes complejos (**C1**, **C3**, **C5**) pueden ser atribuidas a que las mismas tienen distinto tamaño. Este hecho puede estar influenciado por el volumen estérico de los NHC, que pueden dificultar, en

mayor (**C1**) o menor (**C5**) medida, que los átomos de oro se junten para formar NPS de mayor tamaño.

Los ensayos catalíticos llevados a cabo hasta el momento no fueron exitosos. Esto puede deberse a una estabilización muy fuerte por parte de los ligandos, lo que estaría impidiendo que las Au-NPs interactúen con el alquino y, por ende, la oxidación no tenga lugar, o bien, que la reacción elegida como modelo no es la más apropiada para evaluar la actividad de las Au-NPs estabilizadas por este método.

3.6- Producción

Este apartado ha dado lugar a dos presentaciones a Congreso y un trabajo en etapa de redacción.

Congresos:

- Monti, G. A.; Fernández, G. A.; Silbestri, G.; Silber, J. J.; Correa N. M.; Moyano, F.; Falcone, R. D. "**Estabilización de nanopartículas de oro empleando ligandos derivados de sales de imidazolio y micelas inversas**". XIX Congreso Argentino de Físicoquímica y Química Inorgánica. Organización: Asociación Argentina de Investigación Físicoquímica. 12 al 15 de Abril de **2015**. Buenos Aires, Argentina.
- Fernández, G. A.; Monti, G. A.; Correa, N. M.; Moyano, F.; Falcone, R. D.; Silbestri, G. F. "**Síntesis y estabilización de Nanopartículas de Oro con sales de imidazolio hidrosolubles**". XX Simposio Nacional de Química Orgánica. 11 al 14 de Noviembre de **2015**, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

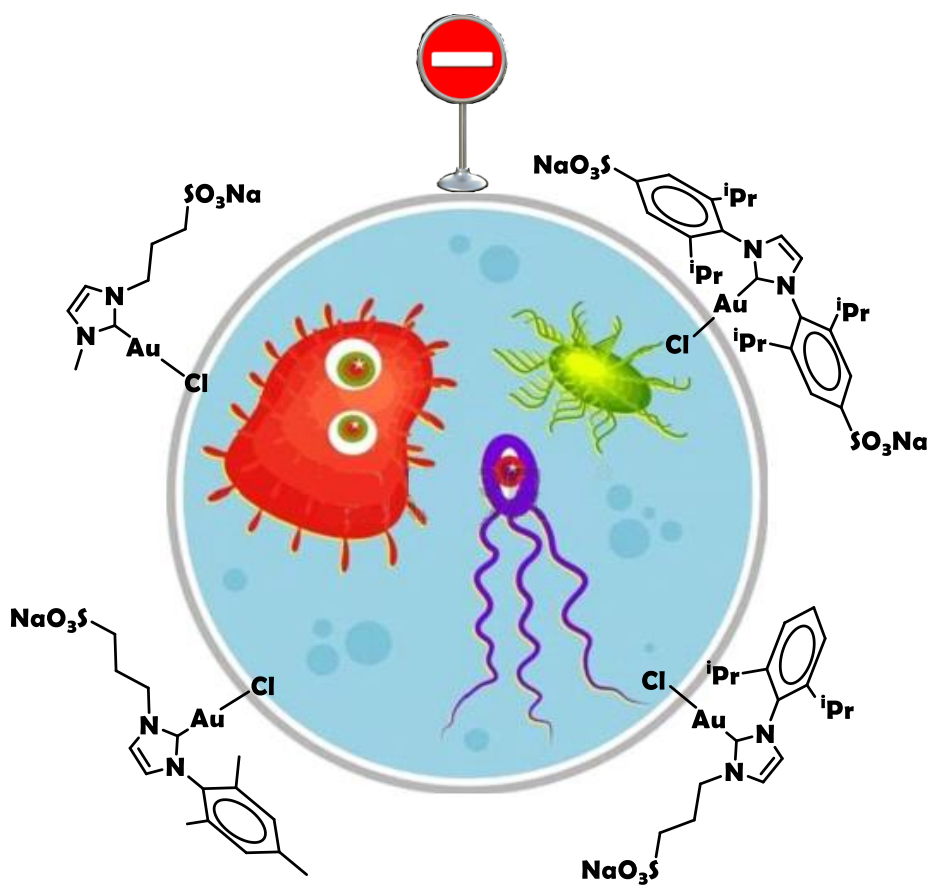
Capítulo 4

Aplicación biológica de los complejos Au(I)-NHC

Aplicación biológica de los complejos Au(I)-NHC

4.1- Resumen del capítulo

En este capítulo se presenta un estudio de las propiedades antibacterianas de los complejos de oro(I) hidrosolubles **C1-C4** en comparación con sus respectivos ligandos **L1-L4**. Los compuestos fueron evaluados por los métodos de difusión en agar y microdilución en caldo contra las bacterias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Micrococcus luteus*, y las bacterias Gram-negativas: *Yersinia ruckeri*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. La viabilidad después del tratamiento fue determinada por recuento directo en la placa. La actividad bactericida mostrada por **C2** y **C4** fue comparable a la del AgNO₃. Los valores de Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) fueron superiores a las mostradas por antibióticos de referencia, penicilina G y ciprofloxacina.



4.2- Introducción

4.2.1- Aplicación medicinal del oro

La aplicación de los compuestos de oro en medicina se llama "crisoterapia" o "auroterapia", la cual se emplea principalmente en artritis reumatoide. Otros mecanismos de acción donde contribuyen este tipo de compuestos son la actividad antimicrobiana, en reducción de la inmunidad humoral, producen efectos sobre los linfocitos, monocitos y neutrófilos e inhibición de enzimas. Varios mecanismos pueden funcionar en paralelo, pero ninguno es ampliamente aceptado como la acción biológica primaria.¹ Sin embargo, se cree que el metabolismo del oro ocurre a través de interacciones con la cisteína, debido a que dicho metal tiene afinidad por el azufre.²

Los complejos Au-NHC siguen mecanismos diferentes a los de los antibióticos comunes.³ Algunos inhiben la proliferación bacteriana mediante el bloqueo de la citocinesis,⁴ o mediante uniones fuertes a capas de peptidoglicano, causando daños drásticos en la pared celular bacteriana y un aumento de la permeabilidad de la membrana.⁵ Esto puede ser de gran valor en el tratamiento de infecciones persistentes, debido a que los agentes antibacterianos que se dirigen a la membrana bacteriana típicamente retienen la actividad contra las bacterias metabólicamente inertes.⁶

4.2.2- Breve reseña histórica

Los compuestos de oro se han utilizado en la medicina desde el 3500 a.c. para diferentes propósitos. A principios de la década de 1930, la terapia del oro se suspendió como tratamiento de la tuberculosis debido a su ineficacia. Posteriormente no hubieron grandes avances terapéuticos, hasta principios de la década de 1980, donde Sutton y

¹ Shaw, C. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2589-2600.

² Caruso, F.; Rossi, M.; Tanski, J.; Pettinari, C.; Marchetti, F. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1737-1742.

³ Samanta, T.; Roymahapatra, G.; Porto, W. F.; Seth, S.; Ghorai, S.; Saha, S.; Sengupta, J.; Franco, O. L.; Dinda, J.; Mandal, S. M. N. *PLoS ONE* **8**, **2013** e58346, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058346>.

⁴ Ray, S.; Mohan, R.; Singh, J. K.; Samantaray, M. K.; Shaikh, M. M.; Panda, D.; Ghosh, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15042-15053.

⁵ Roymahapatra, G.; Mandal, S.M.; Porto, W. F.; Samanta, T.; Giri, S.; Dinda, J.; Franco, O. L.; Chattaraj, P. K. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 4184-4193.

⁶ Randall, C. P.; Oyama, L. B.; Bostock, J. M.; Chopra, I.; O'Neill, A. J.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68*, 131-138.

colaboradores desarrollaron el compuesto [2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- α -D-piranosato-S-(trietilfosfina)oro(I)], conocido como “auranofina” (Figura 4.1), para el tratamiento de la artritis reumatoide, el cual fue aprobado para su uso clínico en 1985.^{7,8} Este complejo y su análogo clorado Et_3PAuCl , también de uso clínico, han sido considerados como las estructuras principales para el desarrollo de agentes antitumorales.^{9,10}

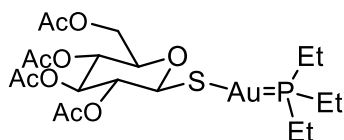


Figura 4.1- Estructura del fármaco *auranofina*.

En el siglo pasado el uso de fármacos basados en oro, tales como *solganal* (aurotioglucosa) y *miocrisina* (tiomalato sódico de oro) (Figura 4.2), además de la ya mencionada auranofina,¹¹ tuvo un aumento extraordinario. La aplicación exitosa de estos compuestos en la artritis reumatoide condujo a la síntesis de nuevos complejos de oro(I) y oro(III) para el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo la preparación de fármacos potenciales contra el cáncer y la malaria.^{9,10} Se han desarrollado una amplia variedad de complejos de oro(I)-fosfinas di-coordinados lineales, que inhiben células tumorales en ratones *in vitro*, los cuales contienen ligandos azufrados (tioazúcares, tionucleobases, ditiocarbamatos),¹² sulfanilpropionatos¹³ azacumarinas¹⁴ y derivados de naftalimida.¹⁵

⁷ Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Tessier, Cannon, C. L.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3859-3884.

⁸ de Frémont, P.; Stevens, E. D.; Eelman, M. D.; Fogg, D. E.; Nolan, S P. *Organometallics* **2006**, *25*, 5824-5828.

⁹ Berners-Price, S.J.; Filipovska, A. *Metallomics* **2011**, *3*, 863-873.

¹⁰ Sharma, R. P.; Smillie, J.; Palmer, D.G. *Pharmacology* **1985**, *30*, 115-120.

¹¹ Mota, V.Z.; de Carvalho, G.S.; da Silva, A.D.; Costa, L.A.; de Almeida Machado, P.; Coimbra, E.S.; Ferreira, C.V.; Shishido, S.M.; Cuin, A. *Biometals* **2014**, *27*, 183-194.

¹² (a) Tiekink, E. R. T. *Inflammopharmacology* **2008**, *16*, 138-142. (b) Tiekink, E. R. T. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2002**, *42*, 225-248. (c) Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Hill, D. T., Faucette, L. F.; Girard, G. R.; Kuo, G. Y.; Sung, C. M.; Croke, S. T. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 218-223.

¹³ Barreiro, E.; Casas, J. S.; Couce, M. D.; Sánchez, A.; Sánchez-Gonzalez, A.; Sordo, J.; Varela, J. M.; Vázquez López, E. M. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 184-192.

¹⁴ Casas, J. S.; Castellano, E. E.; Couce, M. D.; Crespo, O.; Ellena, J.; Laguna, A.; Sanchez, A.; Sordo, J.; Taboada, C. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6236-6238.

¹⁵ Ott, I.; Qian, X.; Xu, Y.; Vlecken, D. H. W.; Marques, I. J.; Kubutat, D.; Will, J.; Sheldrick, W. S.; Jesse, P.; Prokop, A.; Bagowski, C. P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 763-770.

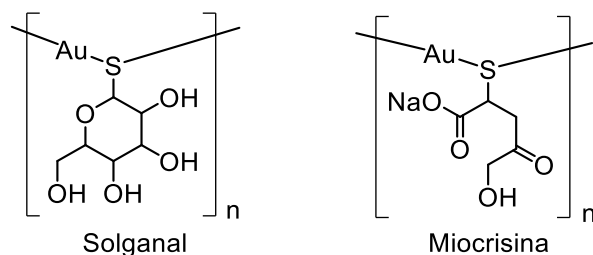


Figura 4.2- Estructuras de fármacos basados en oro.

A partir de los primeros estudios mecanísticos realizados con compuestos de oro, se suponía que tanto Et_3PAuCl como la auranofina afectaban a la función mitocondrial, pero posteriormente se descubrió que inducían la apoptosis de las mitocondrias. Incluso se creía que los ligandos fosfina eran un requisito necesario para la actividad antitumoral, pero en los últimos años se han reportado actividades antitumorales de complejos de oro(I) con ligandos NHC, ciclotrifosfazeno, fosfol y tioureas cíclicas N,N'-disustituidas.⁸

Se debe tener en cuenta que la permeabilidad de la membrana mitocondrial es un equilibrio entre las propiedades hidrófilas y lipófilas de los complejos de oro. Por este motivo, hay un notable interés en la introducción de complejos de este metal con NHC, dado que los ligandos pueden ser fácilmente modificados tanto electrónica- como estéricamente variando sus sustituyentes, permitiendo el control sintético de la hidrofilia y la lipofilia de los mismos.¹⁶

4.2.3- Medicamentos comerciales basados en compuestos de metales de transición

Los agentes antimicrobianos basados en plata como las pomadas al 1% de sulfadiazina de plata o nitrato de plata al 0,5 % (p/p) son antisépticos tradicionales con un amplio espectro de actividad (Figura 4.3). La sulfadiazina de plata(I) ($[\text{Ag}(4\text{-aminofenil)sulfonil}(\text{pirimidin-2-il)azanida}]_n$), es ampliamente utilizada para el tratamiento y prevención de infecciones bacterianas en quemaduras de piel, así como también en heridas abiertas o úlceras crónicas.^{17,18} El nitrato de plata se emplea en úlceras en la

¹⁶ Sivaram, H.; Tan, J.; Huynh, H. V. *Organometallics* **2012**, *31* (16), 5875-5883.

¹⁷ Ortego, L.; Gonzalo-Asensio, J.; Laguna, A.; Villacampa, M. D.; Gimeno, M. C. *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *146*, 19-27.

¹⁸ Lansdown, A. B. G. Hipler U-C, Elsner P (eds): Biofunctional Textiles and the Skin. *Curr Probl Dermatol. Basel, Karger* **2006**, *33*, 17-34.

piel, fracturas compuestas y heridas supurantes.¹⁹ El ion plata ejerce una inhibición bacteriana no específica y es probable que la membrana celular sea el blanco principal de los iones Ag^+ .²⁰



Figura 4.3- Compuestos de Ag con actividad antimicrobiana: (izquierda) estructura de la sulfadiazina de plata y presentación comercial; (derecha) presentación comercial de AgNO_3 .

El uso actual de los compuestos de la plata se limita a ciertas aplicaciones médicas debido a dos grandes preocupaciones de toxicidad, como son una baja hemocompatibilidad y argiria.²¹ Este último concepto se refiere a la intoxicación crónica por plata, como un efecto secundario por el empleo de fármacos que contienen este metal, y se caracteriza por una coloración gris azulada denominada “cerulodermia”.^{18,22} Ambos inconvenientes han sido atribuidos a la interacción entre la plata y la cisteína de la sangre, que es un aminoácido con una cadena lateral de tiol.²¹

El cisplatino, $\text{cis}-(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2$, junto con el carboplatino (su análogo de segunda generación), siguen siendo hoy en día uno de los agentes quimioterapéuticos más utilizados en todo el mundo (Figura 4.4). Sin embargo, el primero muestra varias limitaciones que restringen su utilidad, por ejemplo, es eficaz sólo para un estrecho espectro de células tumorales y, además, debido a su escasa solubilidad en agua (1 mg/mL) se administra por vía intravenosa.⁸ Sin embargo, el descubrimiento de la actividad antitumoral de este fármaco, en 1969, llevó a la búsqueda de otros complejos metálicos con actividad similar.²³

¹⁹Alexander, J. W. *Surg. Infect.* **2009**, 10, 289-292.

²⁰ Alex, J.; Ghosh, P. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7183-7206.

²¹ Zhang, B.; Luo, Y.; Wang, Q. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, 38, 502-509.

²² Astuto, M.; Chinchilla, D.; Singman, M.; Massone, C.; Rodríguez, E. *Dermatol. Argent.* **2014**, 20 (5), 335-338.

²³ Siciliano, T. J.; Deblock, M. C.; Hindi, K. M.; Durmus, S.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1066-1071.



Figura 4.4- Estructura y presentación comercial del cisplatino (izquierda) y el carboplatino (derecha).²⁴

4.2.4- Complejos *M*-fosfina y *M*-NHC (*M* = Ag, Au) con actividad biológica

Desde 1991, se ha sintetizado una variedad de complejos con ligandos NHC, entre los cuales, los de oro y plata han demostrado propiedades antimicrobianas y antitumorales prometedoras.²⁵ Dado que el mecanismo de acción del oro y sus complejos implica una alta afinidad de este metal por componentes proteicos tales como tioles y selenoles,⁹ puede sugerirse un paralelismo entre el oro y la interacción de la plata con muestras biológicas.

El grupo de Cetinkaya fue el primero en reportar la actividad antimicrobial de seis complejos de oro(I)-NHC (Figura 4.5), los cuales fueron evaluados *in vitro* contra bacterias Gram-positivas, negativas y hongos, comparándolos contra drogas estándar como ampicilina y flucitosina.²⁶ Los tres primeros complejos (I-III), los cuales poseen sustituyentes en posición *para*- en los bencilos, mostraron mejor actividad contra G+ y G-, mientras que solo II presentó actividad antifúngica contra *C. albicans*.²⁶

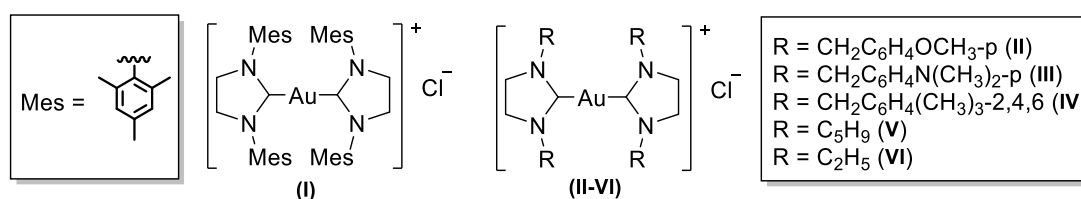


Figura 4.5- Primeros complejos de oro(I)-NHC reportados con actividad antimicrobial.

²⁴ Cisplatino: imagen extraída de <http://www.medicament.com.ec/cisplatino.html>. Carboplatino: imagen extraída de <http://www.synapsispharma.com.mx/collections/vendors?q=asofarma-a29>.

²⁵ a) Coetzee, J.; Cronje, S.; Dobrzanska, L.; Raubenheimer, H. G.; Jooné, G.; Nell, M. J.; Hoppe, H. C. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 1471-1483. (b) Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3884-3887. (c) Caruso, F.; Rossi, M.; Tanski, J.; Pettinari, C.; Marchetti, F. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1737-1742. (d) Tiekind, E. R. T. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2002**, 42, 225-248.

²⁶ Özdemir, I.; Denizci, A.; Öztürk, T. H.; Çetinkaya, B. *Appl. Organometal. Chem.* **2004**, 18, 318-322.

Baker y colaboradores prepararon complejos bis-carbenos de formula general $[(R_2Imz)_2Au]^+$, (Imz = imidazol) (Figura 4.6), evaluados como agentes antimicotondriales,^{27,28} e informaron que la actividad antitumoral de los mismos se debía a un mecanismo de permeabilización de la membrana mitocondrial.⁸

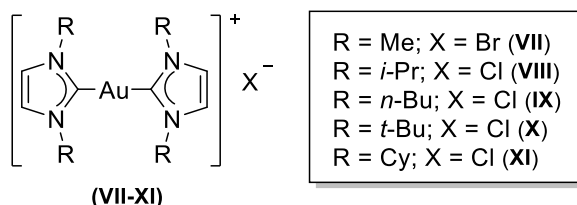


Figura 4.6- Complejos bis-carbenos de oro sintetizados por Baker.

La lipofilia de los compuestos fue variada según los sustituyentes unidos a los nitrógenos, en base a lo cual los compuestos **VII** y **XI** fueron el menos y el más lipófilico, respectivamente. Los autores observaron que el tiempo necesario para inducir el hinchamiento mitocondrial (*swelling*) en células tumorales disminuyó a medida que aumentó el grado de lipofilia, lo que indica que hay una dependencia entre la actividad antimitocondrial y la lipofilia. Este comportamiento también fue observado con complejos Au(I)-NHC lineales, siendo los primeros análogos de la auranofina (Figura 4.7).²⁹

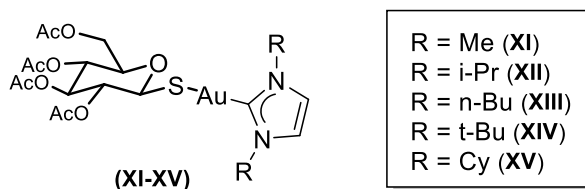


Figura 4.7- Análogo la auranofina con ligandos NHC

Por otra parte, se emplearon derivados de bencimidazol-2-ilamina y bencimidazol-2-ilidenamina para tratamientos de enfermedades graves como el Parkinson, esclerosis múltiple, trastornos neurológicos y accidentes cerebrovasculares.

²⁷ Baker, M. V.; Barnard, P. J.; Berners-Price, S. J.; Brayshaw, S. K.; Hickey, J. L.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Dalton Trans.* **2006**, 3708-3715.

²⁸ Barnard, P.; Baker, M.; Berners-Price, S.; Day, D. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1642-1647.

²⁹ Baker, M. V.; Barnard, P. J.; Berners-Price, S. J.; Brayshaw, S. K.; Hickey, J. L.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5625-5635.

Se encontraron moléculas que contienen un núcleo de 2-aminobenzotiazol para reducir la parasitemia (*Plasmodium falciparum*) al 80% a una concentración de 10 mM.^{25a} La funcionalidad N-H en los ligandos ilidenamina parece desempeñar un papel fundamental en su actividad biológica, y se cree que participan en la formación de enlaces de hidrógeno con las biomoléculas. Se trata de una funcionalidad que incluso podría ser considerada como esencial para la actividad contra el cáncer.³⁰

El grupo de Youngs reportó en 2006 la síntesis de complejos mono- y un biscarbena de plata ([NHC-Ag-OCH₃] y [Ag-(NHC)₂]⁺), con un NHC derivado de la cafeína (Figura 4.8).³¹ Ambos presentaron propiedades antimicrobianas, mientras que sólo el primero exhibió actividad antifúngica, y actuó contra bacterias G⁺ y G⁻, e incluso, contra patógenos respiratorios como los miembros del complejo *Burkholderia cepacia*, el cual causa una elevada velocidad de mortalidad en pacientes con fibrosis quística. Además, estudios preliminares, *in vivo*, mostraron una muy baja toxicidad para ambos. Posteriormente, en 2011, el mismo grupo sintetizó biscarbenos de plata y oro con sustituyentes en las posiciones C4 y C5 del imidazol (Figura 4.9),¹⁹ los cuales presentaron actividad biológica comparable frente a líneas celulares de cáncer de pulmón H460, aunque no superiores al cisplatino, empleado como referencia.

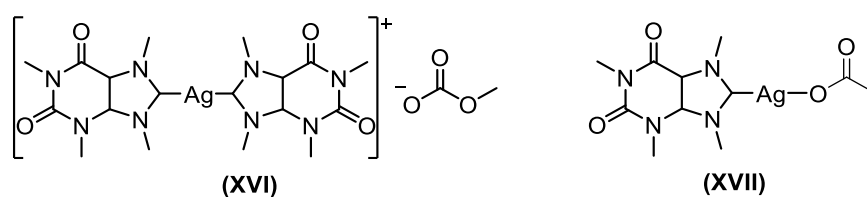


Figura 4.8- Complejos de plata derivados de cafeína.

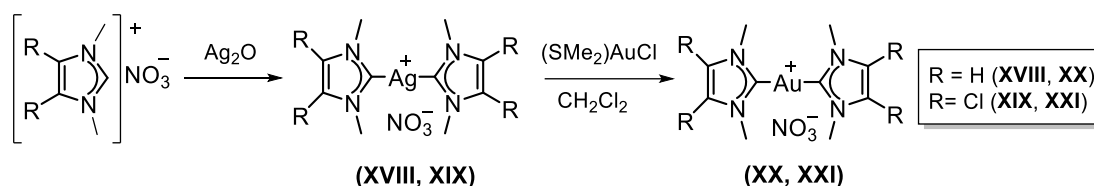


Figura 4.9- Complejos biscarbena de plata y oro reportados por Youngs.

³⁰ Fan, D.; Yang, C. T.; Randford, J. D.; Vittal, J. J. *Dalton Trans.* **2003**, 4749–4753.

³¹Kascatan-Nebioglu, A.; Melaiye, A.; Hindi, K.; Durmus, S.; Panzner, M. J.; Hogue, L. A.; Mallett, R. J.; Hovis, C. E.; Coughenour, M.; Crosby, S. D.; Milsted, A.; Ely, D. L.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6811-6818.

John y Ghosh reportaron complejos de Pd, Ni, Ag y Au con ligandos NHC funcionalizados con N y O. En particular, los complejos de Au y Ag del tipo NHC-M-Cl (Figura 4.10), se ensayaron para determinar su actividad antimicrobiana mientras que los de paladio, $\text{trans}-(\text{NHC})\text{PdCl}_2(\text{piridina})$ y $(\text{NHC})_2\text{PdCl}_2$, se evaluaron frente a cáncer.²⁰ Tanto el complejo de oro (**XXII**) como el de plata (**XXIII**) mostraron actividad antimicrobiana hacia *Bacillus subtilis* y *E. coli*. Debido a una mayor estabilidad del enlace oro-NHC, se podría suponer que el complejo de oro sería menos vulnerable a los grupos tiol biológicamente activos que el análogo de plata, sin embargo, se encontró que **XXII** era aproximadamente dos veces más potente que **XXIII**.

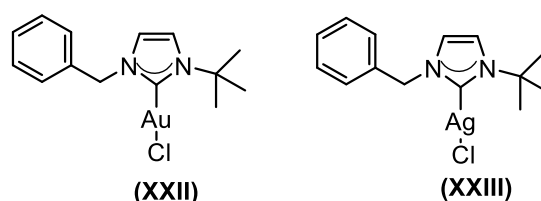


Figura 4.10- Complejos de oro(I) y plata(I) del tipo NHC-M-Cl.

El grupo de Tacke reportó complejos de oro con haluros basados en imidazol del tipo $[\text{NHC}(\text{Au})\text{Cl}]$, a partir de los cuales sintetizó otros derivados del tipo $[\text{NHC}(\text{Au})\text{OAc}]$ y $[\text{NHC}(\text{Au})\text{S-Glu}_{\text{sust}}]$ ($\text{S-Glu}_{\text{sust}}$ = tio-glucopiranososa sustituida) (Figura 4.11), los cuales fueron evaluados frente a las líneas de cáncer MCF-7 (cáncer de mama) y Caki-1 (cáncer renal).³² Los complejos NHC-Au-Cl y NHC-Au-OAc mostraron, en general, una actividad más elevada contra la línea celular de cáncer MCF-7, que frente a Caki-1. Los complejos NHC-Au-SR (**XXX-XXXII**) exhibieron mejor o igual actividad contra ambas líneas celulares en comparación con los complejos de cloro (**XXIV-XXVI**) y mejor que los análogos de acetato (**XXVII-XXIX**). Las únicas excepciones fueron los complejos **XXVI** ($X = \text{Cl}$), **XXIX** ($X = \text{OAc}$) y **XXXII** ($X = \text{SR}$), donde los de acetato mostraron una mejor actividad contra Caki-1.

³² Hackenberg, F.; Müller-Bunz, H.; Smith, R.; Streciwilk, W.; Zhu, X.; Tacke, M. *Organometallics* **2013**, *32*, 5551-5560.

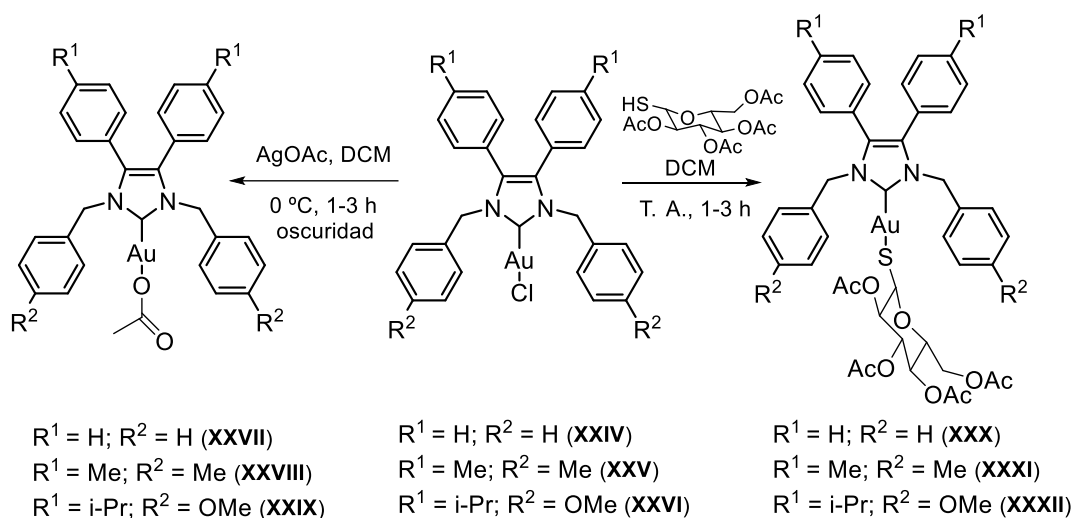


Figura 4.11- Complejos NHC-Au(I)-X sintetizados en el grupo de Tacke.

Dhuna y colaboradores sintetizaron análogos del [bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno] oro(I) cloro] (**C7**) sustituyendo al haluro por derivados azufrados (Figura 4.12).³³ Los tres complejos exhibieron actividad anticancerígena moderada, aunque mejor que **C7**, lo cual puede atribuirse a los ligandos tiocarbamato (biocompatibles) unidos al metal.

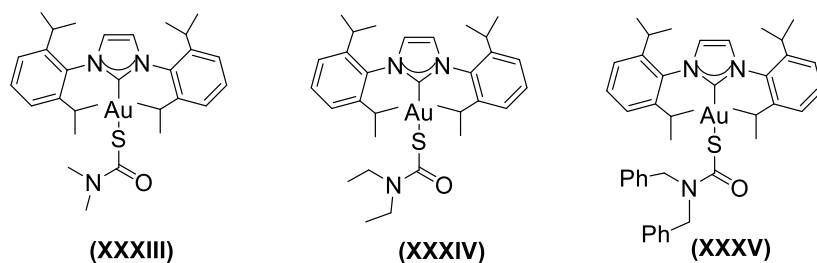


Figura 4.12- Complejos NHC-Au(I) con ligandos tiocarbamato.

Recientemente, en 2015, el grupo de Gimeno sintetizó complejos de oro y plata con fosfinas nitrogenadas (Figuras 4.13), cuya actividad antibacteriana fue estudiada *in vitro* contra las Gram-negativas *S. typhimurium* SV5015 y *E. coli* ATCC 10536 y las Gram-positivas *L. monocytogenes* EGD-e y *S. aureus* ATCC 11632.³⁴ Algunos

³³ Altaf, M.; Monim-ul-Mehboob, M.; Seliman A. A. A.; Isab, A. A.; Dhuna, B.; Bhatia, G.; Dhuna, K. J. *Organomet. Chem.* **2014**, 765, 68-79.

³⁴ Ortego, L.; Gonzalo-Asensio, J.; Laguna, A.; Villacampa, M. D.; Gimeno, M. C. *J. Inorg. Biochem.* **2015**, 146, 19-27.

complejos mostraron actividad, mientras que no lo hicieron sus respectivos ligandos. Los complejos fueron insolubles en agua y solubles en DMSO.

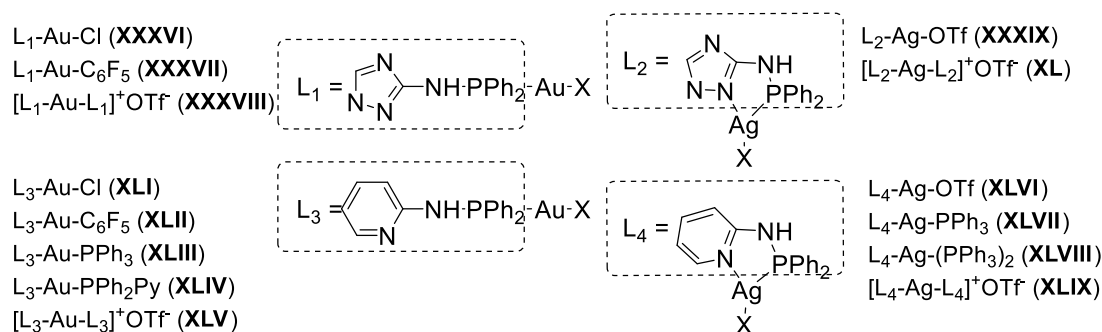


Figura 4.13- Complejos de Au y Ag con ligandos fosfina derivados de triazol (arriba) y piridina (abajo).

Ninguno de los compuestos estudiados fueron efectivos contra las bacterias G-, pero sí frente a las G+. El diferente comportamiento antibacteriano podría estar relacionado con la pared celular, ya que las bacterias G+ (que poseen una pared celular gruesa de peptidoglicano) y G- (pared celular delgada de peptidoglicano rodeadas por una segunda membrana lipídica que contiene lipopolisacáridos y lipoproteínas) representan el objetivo principal para los agentes antimicrobianos.

4.2.5- Complejos de oro hidrosolubles con actividad biológica

Los estudios sobre las actividades antitumorales de complejos de Au muestran que una lipofilia moderada mejora su comportamiento biológico. Es por este motivo que la solubilidad en agua ha sido considerada un factor de principal interés en el desarrollo de agentes terapéuticos basados en complejos M-NHC de Ag y de Au.^{1,11,17} Dado que el agua es el disolvente biológicamente más relevante, la síntesis de drogas basadas en metales con suficiente solubilidad y estabilidad en agua o en medios fisiológicos es un tópico de creciente interés.³⁵ Cabe mencionar que, a diferencia de la variedad de ligandos de fosfina solubles en agua disponibles,^{36,37} hay poca bibliografía relacionada

³⁵ Elie, B. T.; Levine, C.; Ubarretxena-Belandia, I.; Varela-Ramírez, A.; Aguilera, R. J.; Ovalle, R.; Contel, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 3421-3430.

³⁶ Cornils, B.; Herrmann, W.A. *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications*, 2nd ed., VCH, **2004**.

³⁷ Sanz, S.; Jones, L. A.; Mohr, F.; Laguna, M. *Organometallics* **2007**, 26, 952-957.

con complejos NHC solubles en este medio,³⁸ y ninguno de los complejos antibacterianos de Au(I)-NHC informados hasta ahora es soluble en agua.

Un antecedente interesante es del grupo de Contel, reportado en 2009, quien evaluó las propiedades antimicrobianas de complejos de oro(I) pero con fosfinas alquil-bis(*m*-sulfonatofenil)- y dialquil-(*m*-sulfonatofenil) fosfinas, solubles en agua (Figura 4.14), contra bacterias G+, G- y levadura.³⁵ La actividad de dichos compuestos fue comparada con el compuesto [AuCl(L₁)] (**L**), previamente descrito, y la fosfina [P(*m*C₆H₄SO₃Na)₃] (**L**₁), comercialmente disponible. Todos los compuestos presentaron actividad antibacteriana de moderada a alta, contra la levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), las G- *E. coli* y *S. typhimurium*, y las G+ *B. cereus* y *S. aureus*, mientras que los compuestos con mayor lipofilia (**LIII** y **LIV**) resultaron más potentes frente a hongos. Las bacterias G+ fueron 100 veces más sensibles que las G- frente a los complejos con R =ciclopentil (**LIV**) o n-butil (**LIII**), mientras que las G- fueron moderadamente resistentes.³⁵

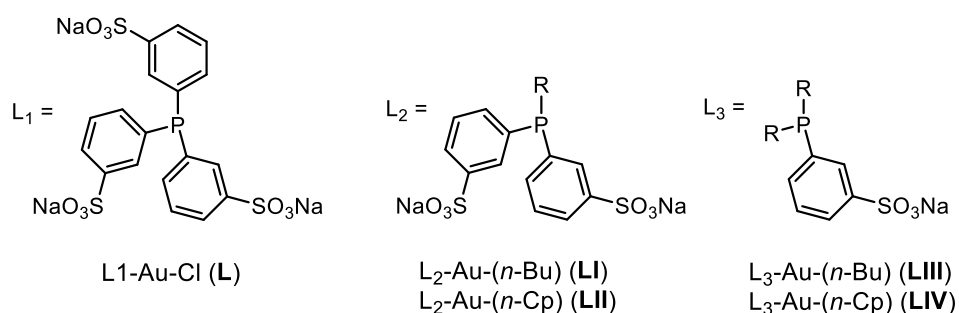


Figura 4.14- Complejos Au(I)-fosfina hidrosolubles reportados por Contel.

Las G- poseen una segunda membrana externa protectora, por lo que los compuestos no tienen fácil acceso a la cadena de transporte de electrones, lo que puede justificar estos resultados. Los complejos más lipofílicos, hidrofóbicos, fueron los más efectivos contra las G+, posiblemente debido a la capacidad de **LIII** y **LIV** para particionar en o a través de la membrana, mientras que L1-Au-Cl (**L**), el compuesto más altamente cargado, es menos probable que pueda pasar a través de la membrana plasmática.³⁵

El creciente interés en el empleo de agua como medio de reacción alternativo promueve el desarrollo de nuevos compuestos de oro hidrosolubles. El estudio de las

³⁸ Fernández, G. A.; Picco, A. S.; Ceolín, M. R.; Chopa, A. B.; Silbestri, G. F. *Organometallics* **2013**, *32*, 6315-6323.

propiedades biológicas de estos compuestos se ha vuelto relevante en la búsqueda de nuevos metalofármacos.³⁹

4.2.6- Definiciones de interés

- *Concentración Mínima Inhibitoria (Minimum inhibitory concentration, MIC)*: Este término hace referencia a la menor concentración de un compuesto que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo, luego de una noche de incubación. Para organismos anaerobios, estos periodos se extienden, ya que se requiere mayor tiempo de incubación para el crecimiento.⁴⁰
- *Unidades Formadoras de Colonias (Colony-forming Unit, CFU)*: En microbiología, una unidad formadora de colonias es una unidad utilizada para estimar el número de bacterias viables o células fúngicas en una muestra, es decir, que tienen la habilidad de multiplicarse bajo condiciones controladas (como temperatura, medio de crecimiento, humedad, contenido de oxígeno, etc.). Este término se emplea debido a que no se puede saber si la colonia se formó a partir de una sola bacteria o de un pequeño grupo de ellas.³⁹

4.3- Objetivo del capítulo

El objetivo general del presente capítulo es estudiar la actividad antimicrobiana y antibacteriana de los complejos Au-NHC hidrosolubles sintetizados en la presente tesis.

Como objetivos específicos podemos mencionar:

- Evaluar las propiedades antibacterianas de los complejos [NHC-Au-Cl] hidrosolubles contra cepas bacterianas Gram-positivas y Gram-negativas.
- Contrastar la actividad de los mismos frente a antibióticos de referencia y nitrato de plata.

³⁹ a) Bader, H. *Intracellular Calcium Regulation*, Manchester University Press, **1986**. b) <http://study.com/academy/lesson/what-is-a-colony-forming-unit-definition-purpose.html>

⁴⁰ Andrews, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *48* (Suppl. S1), 5-16.

- Comparar la actividad de los complejos de oro con sus correspondientes ligandos.

4.4- Resultados y discusión

Para este estudio se tuvieron en cuenta los complejos **C1-C4** y sus correspondientes ligandos **L1-L4** (Figura 4.15).

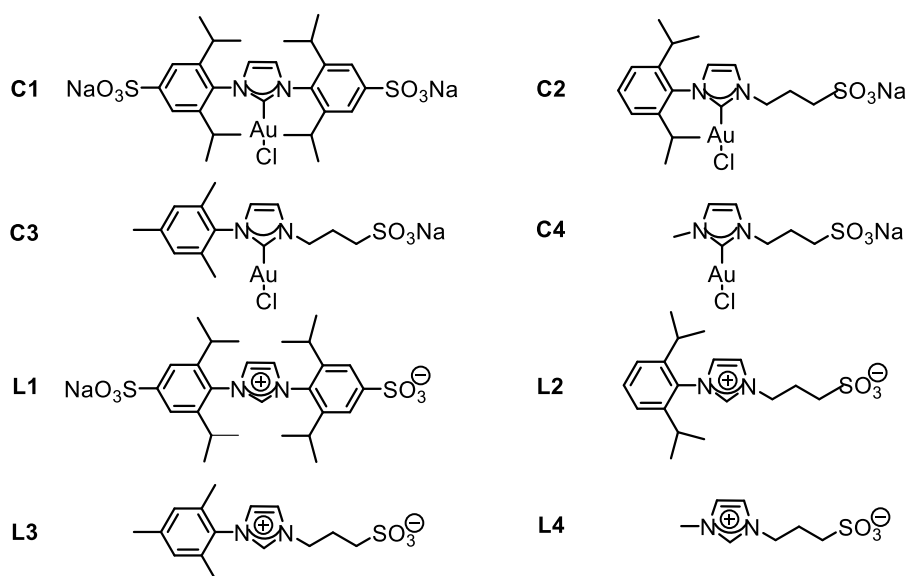


Figura 4.15- Complejos (**C1-C4**) y ligandos (**L1-L4**) empleados.

Las actividades antimicrobianas de los complejos de **C1-C4** y los respectivos ligandos se ensayaron frente a las cepas bacterianas G- *Yersinia ruckeri* ATCC 29473, *Pseudomonas aeruginosa*,⁴¹ *Escherichia coli* ATCC 25922, y las G+ *Staphylococcus aureus subsp. aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* CCMA-2975⁴² y *Micrococcus luteus*.⁴³

Las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) se determinaron en caldo de soya Trypticasa (TSB) mediante procedimientos de macrodilución. Luego de una incubación a 37 °C durante 20 horas, los compuestos fueron considerados bactericidas,

⁴¹ Proporcionado por Prof. Dr. M. A. Cubitto (Microbiología Industrial, UNS, Argentina).

⁴² Proporcionado por Dr. S. C. Vazquez (Biotecnología, FFyB, UBA, Argentina).

⁴³ *M. luteus* pertenece a la colección microbiana del CENPAT (Centro Patagónico).

a la concentración ensayada, cuando no se observaron CFUs visibles en las placas. En la figura 4.16 se muestran las cajas de Petri con las distintas cepas ensayadas.

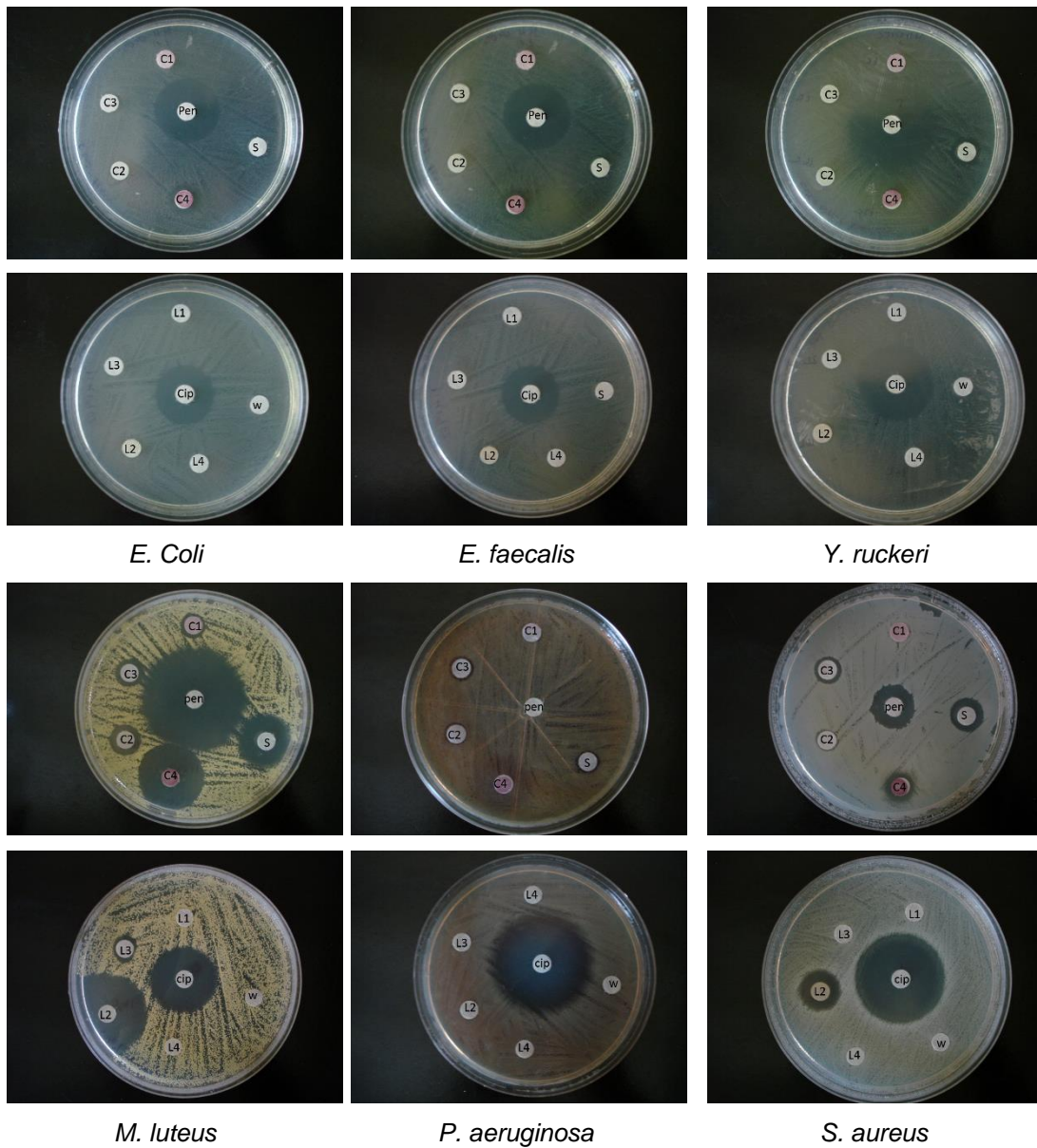


Figura 4.16- Determinación del diámetro de inhibición de los complejos (arriba) y ligandos (abajo).^a

^a pen: Penicilina G 5 UI; cip: Ciprofloxacina 5 µg; w: agua MiliQ (10 µL).

Tabla 4.1- Inhibición del crecimiento bacteriano de complejos y ligandos en la prueba de difusión en agar.^a

Compuesto	Diámetro de la zona de inhibición (mm) ^b					
	<i>Y. ruckeri</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>M. luteus</i>
C1	-	-	-	8,30 ± 1,1	-	8,55 ± 1,35
C2	-	7,50 ± 0,30	-	8,60 ± 0,40	-	11,73 ± 0,73
C3	12,0 ± 3,20	8,25 ± 1,05	8,65 ± 0,25	8,60 ± 1,40	7,95 ± 0,75	14,75 ± 2,75
C4	-	-	11,20 ± 0,20	9,70 ± 2,50	11,60 ± 0,60	25,60 ± 0,60
L1	-	-	-	-	-	-
L2	-	-	8,90 ± 1,70	17,20 ± 1,30	-	27,70 ± 4,70
L3	-	-	-	-	-	9,60 ± 2,40
L4	-	-	-	-	-	-
Penicilina	30,23 ± 1,13	-	23,73 ± 0,43	11,70 ± 0,60	30,13 ± 2,58	30,78 ± 1,20
Ciprofloxacina	25,85 ± 1,85	38,45 ± 1,45	26,17 ± 3,22	34,95 ± 1,00	30,13 ± 2,20	25,17 ± 1,17

^a Los complejos y ligandos fueron testeados 500 µg.

^b Los compuestos fueron considerados activos cuando los diámetros fueron > 10 mm (en negrita).

^c Penicilina G 5 UI (Unidad Internacional)

^d Ciprofloxacina 5 µg

Todos los complejos resultaron ser activos contra *M. luteus*, a excepción de **C1**. **C4** inhibió ligeramente el crecimiento de *E. faecalis* y *E. coli*, mientras que **C3** resultó activo contra *Y. ruckeri*. Entre los ligandos, solamente **L2** mostró una fuerte inhibición contra las Gram positivas, mientras que **L1**, **L3** y **L4** fueron inactivos frente todas las cepas (Tabla 4.1). **C2** y **C4** inhibieron el crecimiento de la mayoría de las cepas a 1024 µg/mL (Tabla 4.2). El segundo, también inhibió el crecimiento de *E. coli* a 512 µg/mL, siendo el ligando respectivo inactivo en todos los tratamientos. Aunque **C2** inhibió el crecimiento de *M. luteus* a 256 µg/mL, no fue posible relacionar la actividad al complejo en sí mismo porque su respectivo ligando también resultó activo a esta concentración.

Tabla 4.2- Concentraciones inhibitorias de los complejos y los ligandos.^a

Compuesto	MIC (µg/mL) ^b					
	<i>Y. ruckeri</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>M. luteus</i>
C1	-	-	-	-	-	1536
C2	1024	1024	1024	1024	1024	256
C3	-	-	-	-	-	-
C4	1024	1024	512	1024	1024	256
L1	-	-	-	-	-	1536
L2	-	-	-	-	1536	512
L3	-	-	-	-	-	-
L4	-	-	-	-	-	-
AgNO ₃	1024	1024	1024	1024	1024	256
Cip ^b	0,5	0,5	0,5	<0,25	0,5	1,0
Cip/MBC ^c	4,0	4,0	2,0	0,5	16,0	8,0

^aCada experimento fue realizado por duplicado.

^bCiprofloxacina.

^cMínima concentración bactericida.

La solubilidad en agua es una de las preocupaciones principales en el desarrollo de fármacos. Sin embargo, ninguno de los complejos descritos en la tabla 4.3 son hidrófilos. Además, en bibliografía pueden encontrarse reportes donde los autores afirman que ciertos complejos de oro son antibacterianos, pero muchos de ellos no informan la actividad de los ligandos. En algunos casos las MICs tanto del complejo como del ligando son iguales, por lo que el propio ligando es el responsable de los efectos antibacterianos y no los complejos.

Tabla 4.3- Concentraciones mínimas inhibitorias de complejos Au(I)-NHC previamente reportados.

Tipo de Complejo	Tipo de Ligando	MIC (µg/mL)			Solubilidad	Ref.
		G+	G-	Ligando		
[Au ₂]Br ₂	N,N'-(<i>all</i>)-bis-imidazolio	1,75	0,87	n.t. ^a	DMSO	3
[Au]Cl	1-bencil-3- <i>tert</i> -butilimidazol-2-ilideno	6	- ^b	n.t.	DMSO	4
[Au ₂]Cl ₂	2,6-bis(1-metilimidazol)pirazina	2	4	256	DMSO	5
[Au ₂]Cl	1,3-dialquilimidazolidin-2-ilideno	3,12	3,12	3,12	DMSO	22
[Au]Cl	1-trimetoxibencil-3-(<i>tert</i> -butilbencil) benzimidazol-2-ilideno	12,5	200	n.t.	DMSO	44
[Au]Cl	Bis-iminoacenafteno	630	630	< 40	DMSO	45
[Au ₂]AuCl ₂	N,N'-dialquilbencil-imidazol-2-ilideno	12,5	50	n.t.	DMSO	46

^aNo testeado. ^bInactivo.

G+: cepas Gram positivas; G-: cepas Gram negativas.

⁴⁴ Özdemir, I.; Temelli, N.; Günal, S.; Demir, S. *Molecules* **2010**, *15*, 2203–2210.

⁴⁵ Butorac, R. R.; Al-Deyab, S. S.; Cowley, A. H. *Molecules* **2011**, *16*, 2285–2292.

⁴⁶ Dogan, Ö.; Kaloglu, N.; Demir, S.; Özdemir, I.; Günal, S.; Özdemir, I. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 313-319.

Las MICs encontradas para complejos **C2** y **C4** son del orden de los encontrados para antisépticos tales como la yodo-polivinilpirrolidona (Figura 4.17).⁴⁷

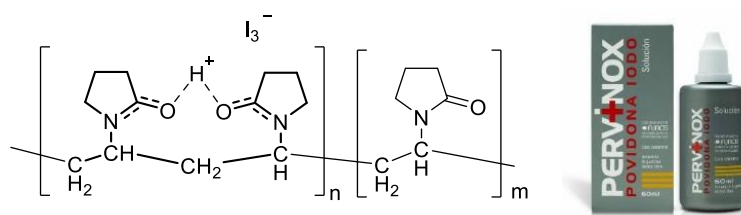


Figura 4.17- Estructura y presentación comercial de la yodo-povidona o yodo-polivinilpirrolidona.

Por este motivo, se decidió comparar las propiedades antimicrobianas de estos complejos con antimicrobianos conocidos que ejercen su actividad a través de mecanismos más generales y no por la inhibición de objetivos específicos tales como enzimas y ácidos nucleicos. Por ejemplo, el nitrato de plata se ha utilizado por vía tópica a una concentración de 0,1% en cremas antibacterianas o en productos farmacéuticos asociados con sulfadiazina y otros análogos para prevenir infecciones en quemaduras graves.⁴⁸

En base a estos valores, se compararon los efectos producidos por **C2** y **C4** a sus MICs ($1024 \mu\text{g/mL} \cong 0,1\% \text{ p/v}$), con los de AgNO_3 contra todas las cepas, con excepción de *M. luteus*, que se expuso a $256 \mu\text{g/mL}$ de cada compuesto. En la Figura 4.18 se muestra el efecto bactericida de estos tres compuestos, representándose como barras de error las medias de tres réplicas que provienen de experimentos independientes.

⁴⁷ Koburger, T.; Hübner, N.-O.; Braun, M.; Siebert, J.; Kramer, A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2010**, *65*, 1712-1719.

⁴⁸ Silver, S. *FEMS Microbiol. Rev.* **2003**, *27*, 341-353.

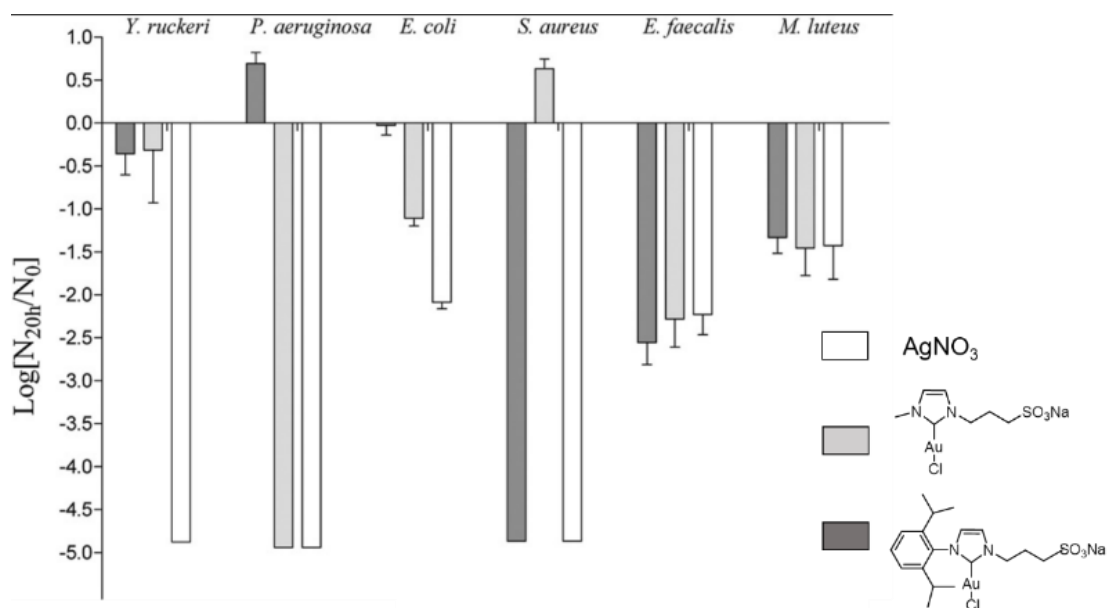


Figura 4.18- Efecto bactericida de **C2**, **C4** y AgNO₃ en la viabilidad de bacterias G+ y G-. N₀: tamaño del inóculo inicial $\cong 10^5$ CFU/mL; N_{20h}: CFU/mL luego de 20 h de incubación.

En el gráfico se representa el logaritmo en base decimal del cociente entre las unidades formadoras de colonias por unidad de volumen luego de 20 horas de incubación, sobre el número inicial de bacterias.

- Un valor de logaritmo igual a cero se obtiene cuando el cociente es 1, que quiere decir que el número no cambió, por lo tanto puede tratarse de un efecto *bacteriostático*, es decir, el complejo inhibió la división bacteriana (detuvo el crecimiento).
- Si el compuesto en estudio no alteró el crecimiento, $N_{20h} > N_0$, por lo tanto el cociente resulta mayor que 1, y el logaritmo sería positivo.
- Si el compuesto en estudio redujo el número inicial de bacterias, $N_{20h} < N_0$, por lo tanto el cociente es menor a 1, y el consiguiente logaritmo es negativo, es decir que actuó como *bactericida*. El máximo valor negativo a obtener sería -5 debido a que el inóculo inicial fue de 1×10^5 CFU/mL.

En función de los resultados representados en el gráfico, las actividades antibacterianas encontradas para **C2** y **C4** fueron similares a la de agentes antisépticos tales como el nitrato de plata.

C4 fue bactericida frente a *P. aeruginosa*, mientras que **C2** fue activo frente a *S. aureus*. Todos los tratamientos redujeron más de dos veces el log₁₀ la viabilidad de *E. faecalis*, y más de un log₁₀ a *M. luteus*. El nitrato de plata provocó una caída de dos log₁₀ en la viabilidad de células de *E. coli*, mientras que **C4** redujo sólo un log₁₀. Los

restantes tratamientos fueron bacteriostáticos a las concentraciones empleadas. Entre los complejos ensayados, puede suponerse una selectividad hacia las bacterias G+ para **C2**, mientras que **C4** inhibe tanto G+ y G-.

Entre ambos, **C4** es el complejo más pequeño y más simple. Estas características estructurales, junto con su naturaleza hidrófila, podrían haber contribuido a una mejor penetración a través de la membrana externa de las bacterias G- que causan los consiguientes efectos antibacteriales.⁴⁸

Debe tenerse en cuenta que los valores de MICs para iones Ag⁺ y complejos de Ag(I)-NHC varían considerablemente dependiendo del medio utilizado para los ensayos antimicrobianos. Reportes bibliográficos muestran que las MICs de compuestos Ag-NHC en caldo Luria-Bertani (LB) son mayores que los evaluados en caldo Mueller-Hinton ajustado por catión.^{49,50,51} Este efecto es atribuible a la inactivación del catión plata por las moléculas no objetivo, tales como NaCl y proteínas,^{3,6} que se encuentran en altas concentraciones en medios ricos tales como LB y TSB. Teniendo en cuenta este hecho, es probable que los medios utilizados en este estudio (TSB) podrían haber promovido una inactivación parcial de los complejos Au(I)-NHC, provocando así un aumento en los valores de MIC.

Algunos complejos Au(I)-NHC estructuralmente similares descritos en la literatura, inhibieron el crecimiento de las bacterias G+ y G- a 12,5 µg/mL,⁵² pero las actividades mostradas por los respectivos ligandos fueron superiores a la de los complejos de oro. Otro complejo de oro(I)-NHC reportado por Ghosh y colaboradores exhibió actividad antimicrobiana (6 µg/mL) contra la G+ *Bacillus subtilis*, aunque no era activo contra la G- *Escherichia coli*.⁴

La principal ventaja de los complejos estudiados en nuestro grupo en comparación con los reportados previamente, es la baja hidrofobia, lo que permite la preparación de soluciones acuosas sin la adición de disolventes tales como DMSO.

⁴⁹ Melaiye, A.; Simons, R.S.; Milsted, A.; Pingitore, F.; Wesdemiotis, C.; Tessier, C. A.; Youngs, W.J. *Agent. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 973–977.

⁵⁰ Hindi, K. M.; Siciliano, T.J.; Durmus, S.; Panzner, M. J.; Medvetz, D. A.; Reddy, D. V.; Hogue, L. A.; Hovis, C. E.; Hilliard, J. K.; Mallet, R. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1577–1583.

⁵¹ Massoud, A. A.; Langer, V.; Gohar, Y. M.; Abu-Youssef, M. A. M.; Jänis, J.; Lindberg, G.; Hansson, K.; Öhrström, L. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 4046–4060.

⁵² Özdemir, I.; Denizci, A.; Öztürk, T.H.; Cetinkaya, B. *Appl. Organometal. Chem.* **2004**, *18*, 318-322.

4.5- Desarrollo Experimental

4.5.1- Generalidades

Las actividades antimicrobianas de los compuestos **C1-C4** y sus respectivos ligandos se ensayaron mediante el método de Kirby-Bauer (método de difusión en agar) según las directrices de la Sociedad Británica de Quimioterapia Antimicrobiana (BSAC),⁵³ empleando procedimientos de dilución de agar contra las cepas bacterianas G- *Y. ruckeri* ATCC 29473, *P. aeruginosa*, *E. coli* ATCC 25922, y las G+ *S. aureus subsp. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* CCMA-2975 y *M. luteus*.

A fin de determinar la MIC, los complejos, ligandos y sustancias de referencia fueron ensayados por el método de microdilución en caldo en un rango de dilución de 0,5 a 1536 µg/mL. Las soluciones madre de todos los compuestos se disolvieron en agua Milli-Q. Las pruebas de difusión en agar se realizaron según Sequeiros y colaboradores.⁵⁴

4.5.2- Ensayos de actividad antimicrobiana

Las cepas se cultivaron en agar de soya Tripticasa (TSB). Se sembró agar fundido (45 °C) con una suspensión estandarizada de la cepa al 1% v/v. El medio inoculado se dispensó rápidamente en placas de Petri estériles. Después de la solidificación, se marcaron pozos de diámetro uniforme (6 mm) en el agar y se dispensaron alícuotas de 50 µL de los compuestos ensayados en cada pozo. Las placas se dejaron difundir durante 2 horas a 4 °C. Los diámetros de las zonas de inhibición se midieron después de 24 horas de incubación a 37 °C (Figura 4.19).

⁵³ Andrews, J.A. *J. Am. Chem. Soc. (Suppl. S1)* **2001**, 48, 5-16.

⁵⁴ Sequeiros, C.; Vallejo, M.; Marguet, E.R.; Olivera, N.L. *Archives of Microbiology* **2010**, 192, 237-245.



Figura 4.19- Medición del halo de inhibición, donde se observa la inhibición del crecimiento.⁵⁵

4.6- Conclusiones del capítulo

Aunque los complejos muestran una baja actividad contra las cepas probadas, en comparación con los compuestos de referencia, se necesita más investigación para evaluar la potencia antimicrobiana contra un espectro más amplio de bacterias, incluyendo cepas tales como *B. subtilis* y cepas de hongos.

El efecto bactericida/bacteriostático es debido, en general, a los complejos, aunque en algunos casos los ligandos también presentaron actividad. Teniendo en cuenta las estructuras de los compuestos empleados, puede afirmarse que es necesaria una lipofilia intermedia de los compuestos Au(I)-NHC para un mejor efecto biológico, ya que la funcionalización de los átomos de nitrógeno de los NHC, junto con la complejación con el oro en la posición C2, ejercen influencia la actividad antimicrobiana.⁷

La ventaja principal de **C2** y **C4** en comparación con otros complejos de Au(I)-NHC previamente reportados, es la naturaleza hidrofílica conferida por los grupos sulfonato que mejora las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos para su uso en los tejidos vivos y formulaciones farmacéuticas. Ninguno de los antimicrobianos Au-NHC informados hasta ahora son solubles en agua, ya que todos requieren DMSO para solubilizar el agente en buffers y medios utilizados para los ensayos.

Estos resultados apoyan la realización de más estudios sobre la síntesis de nuevos compuestos Au(I)-NHC sulfonados, a fin de encontrar ligandos que mejoren la actividad antimicrobiana ejercida por el complejo, mediante el aumento de la afinidad a

⁵⁵ Imagen extraída de: <http://es.slideshare.net/Prymer/antibiograma-3625685>

las estructuras bacterianas y la reducción de la unión a los componentes no específicos de los medios circundantes.

4.7- Producción

El trabajo involucrado en este capítulo ha dado lugar a 1 presentación en un Congreso y 1 publicación en una revista científica.

Congresos:

- Fernández, G. A.; Vela Gurovic, M. S.; Olivera, N. L.; Chopa, A. B.; Silbestri, G. F. “*Synthesis and Antimicrobial Activities of Gold(I) N-heterocyclic Carbene Complexes*”. *16th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, 1 al 30 de Noviembre de **2012**. Sciforum Electronic Conferences Series, 2012. [http://www.sciforum.net/conf/ecsoc-15/sections/ Bioorganic, Medicinal and Natural Products/](http://www.sciforum.net/conf/ecsoc-15/sections/Bioorganic,Medicinal%20and%20Natural%20Products/). ISBN: 3-906980-26X. b-014.

Publicaciones:

- “Antibacterial Properties of Water-Soluble Gold(I) N-heterocyclic Carbene Complexes”. G.A. Fernández, M.S. Vela Gurovic, N.L. Olivera, A.B. Chopa, G.F. Silbestri. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *135*, 54-57. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.03.001. Elsevier B.V. ISSN: 0162-0134.

Capítulo 5

*Nuevos complejos de oro(I) con ligandos NHC derivados de
Indazol y fosfinas. Estudio cinético de la cicloisomerización de
1,6-eninos*

Nuevos complejos de oro(I) con ligandos NHC derivados de Indazol y fosfinas. Estudio cinético de la cicloisomerización de 1,6-eninos

5.1- Resumen del capítulo

En este capítulo se presenta el trabajo desarrollado en el marco de una estancia doctoral realizada entre los meses de Julio y Diciembre de 2014, en el Institut Català d'Investigació Química (ICIQ), Tarragona, España, bajo la dirección del Prof. Dr. Antonio M. Echavarren y en colaboración con el Dr. Javier Carreras. Durante ese periodo se trabajó en la síntesis de complejos de oro(I) conteniendo carbenos *N*-Heterocíclicos basados en Indazol, con diferentes sustituyentes, como así también ligandos del tipo fosfina de estructura similar. Estos últimos fueron estudiados en la reacción de cicloisomerización de 1,6-eninos. Las condiciones catalíticas optimas se encontraron trabajando con los complejos comerciales [(JohnPhos)AuCl] y [(JohnPhos)AuCH₃CN]⁺SbF₆⁻.



5.2- Introducción

Es sabido que los complejos de oro(I) son los catalizadores más eficaces para la activación electrofílica de alquinos en condiciones homogéneas, y con ellos se ha desarrollado una amplia gama de herramientas sintéticas para la construcción de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo.¹ La fuerte acidez de Lewis del oro(I), junto con su potencial para estabilizar intermediarios de reacción catiónicos, imparte una reactividad única en tales catalizadores, la cual ha sido empleada en el desarrollo de nuevos métodos de síntesis.²

5.2.1- Ligandos NHC derivados de Indazol

Los indazoles están presentes en dos formas diferentes: *1H*-indazoles o *2H*-indazoles (Figura 5.1). La energía calculada entre ambos tautómeros es de 2,3 kcal/mol, lo que indica que el tautómero *1H* es más estable.³

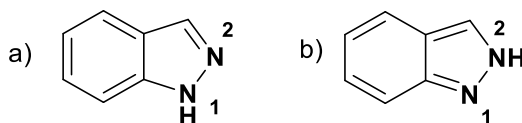


Figura 5.1- Estructuras de un *1H*-indazol (a) y *2H*-indazol (b).

Los indazoles y sus derivados son una clase versátil de compuestos con aplicaciones en biología, catálisis y química medicinal. Pese a ser escasos en la naturaleza, exhiben una variedad de actividades biológicas tales como la inhibición de la proteasa del VIH, presentan actividad antiarrítmica, analgésica, antitumoral, antimicrobiana y propiedades antihipertensivas, entre otras.^{4,5}

Se han encontrado usos adicionales de los indazoles como precursores de carbenos *N*-heterocíclicos (NHC), con actividad organocatalítica, siendo ligandos fuertemente donores para complejos de metales de transición.³

¹ Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9028-9072.

² Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395-403.

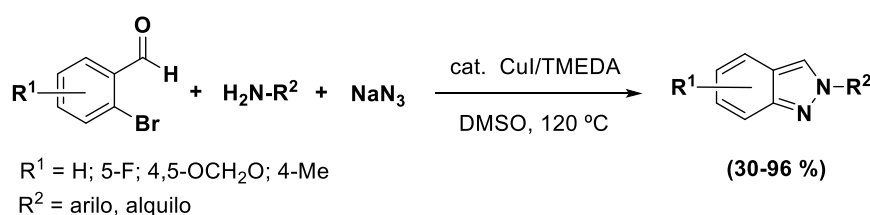
³ Gribble, G. W. *Metalation of Azoles and Related Five-Membered Ring Heterocycles*. Springer, **2012**.

⁴ Sather, A. C.; Berryman, O. B.; Rebek Jr., J. *Org. Lett.* **2012**, *14* (6), 1600-1603.

⁵ Kumar, M. R.; Park, A.; Park, N.; Lee, S. *Org. Lett.* **2011**, *13* (13), 3542-3545.

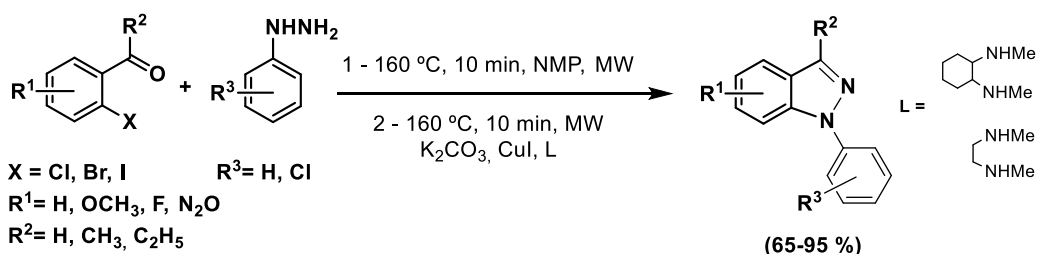
Para la síntesis de esta familia de compuestos, se implementan cuatro estrategias: (1) Reacción dominó catalizada por Pd de 2-halofenil acetilenos con hidracinas; (2) formación de enlaces N-N catalizada por Fe de 2-azidofenil cetoximas; (3) reacción de reactivos 2-clorometil aril zinc y sales de arildiazonio; (4) cicloadición [3 + 2] de arinos y sidnonas.^{3,4} Sin embargo, las cuatro presentan inconvenientes tales como la generación de regioisómeros, la necesidad de ligandos fosfina costosos, y una baja tolerancia hacia ciertos grupos funcionales, como los alcoholes, además de que en estos métodos se emplean compuestos de partida cuya preparación requiere de varias etapas sintéticas. Por este motivo, se han desarrollado procedimientos “one-pot”, debido a su poderosa capacidad de generar estructuras complejas utilizando procesos simples y con eficiencia del átomo.

El grupo de Lee⁵ reportó el primer ejemplo de reacciones “one-pot” tri-componente entre compuestos comercialmente disponibles, 2-bromo-benzaldehídos, aminas primarias y azidas de sodio, para generar 2*H*-indazoles a través de una condensación y la formación de los enlaces C-N y N-N (Esquema 5.1).



Esquema 5.1- Reacción “one-pot” tri-componente para la síntesis de indazoles.

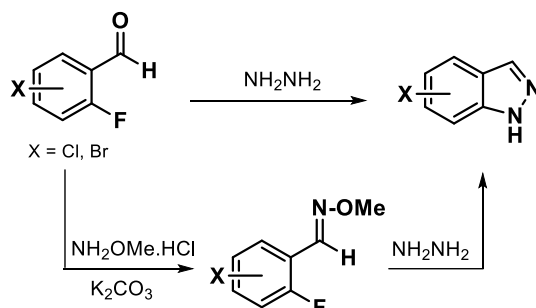
Por otra parte, Gregg y colaboradores⁶ desarrollaron una síntesis asistida por microondas para generar, con buenos a excelentes rendimientos, 1-aril-1*H*-indazoles mediante la N-arilación de hidrazinas con 2-haloacetofenonas o 2-halobenzaldehídos, catalizada por ioduro de cobre (Esquema 5.2).



Esquema 5.2- Síntesis de *N*-aril-indazoles asistida por microondas.

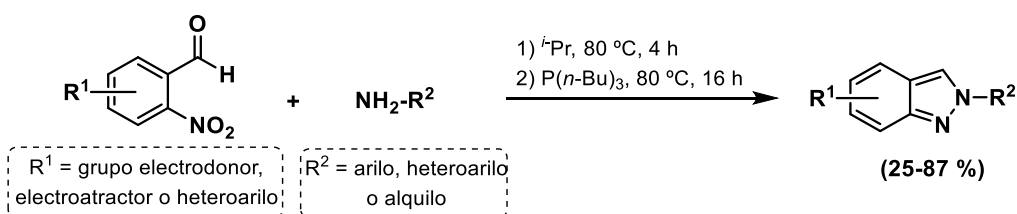
⁶ Pabba, C.; Wang, H. - J.; Mulligan, S. R.; Chen, Z. - J.; Stark, T. M.; Gregg, B. T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7553-7557.

Leanna y colaboradores⁷ obtuvieron indazoles mediante la reacción entre *o*-fluorobenzaldehídos y/o sus correspondientes *O*-metiloximas con exceso de hidracina, con rendimientos del 70-85 % (Esquema 5.3), siendo este último el método más apropiado.



Esquema 5.3- Metodologías empleadas por Leanna para la síntesis de indazoles.

Más recientemente, el grupo de Aspnes⁸ desarrolló un método general para la síntesis de una amplia variedad de *2H*-indazoles, empleando (tri-*n*-butil)fosfina y disolventes próticos que proveen condiciones más suaves para la ciclación reductiva en un medio compatible con la formación de la imina, temperaturas más bajas a las empleadas por otros autores y cantidades casi estequiométricas de agente reductor, pudiendo llevar a cabo los procesos en tándem en el mismo sistema de reacción.



Esquema 5.4- Síntesis de indazoles mediante nitroaldehídos y aminas primarias.

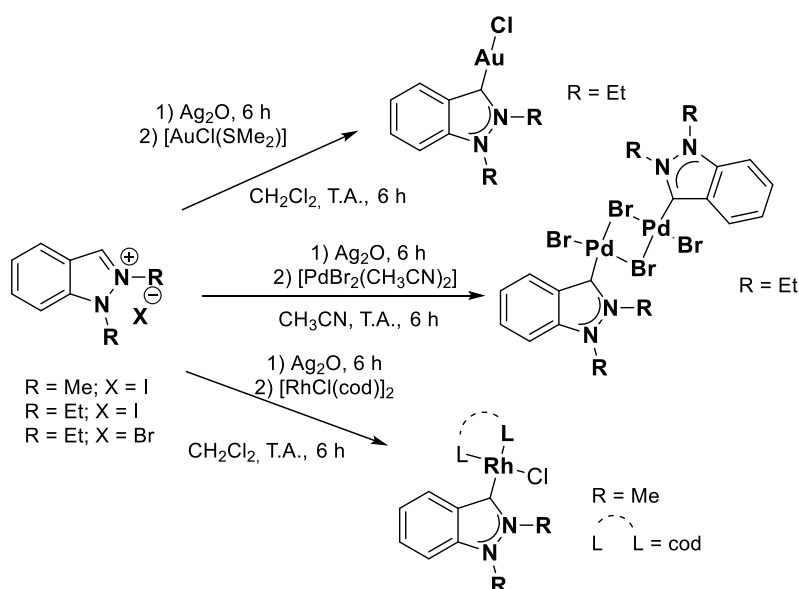
5.2.2- Complejos organometálicos con ligandos NHC derivados de Indazol

La eliminación de uno o ambos heteroátomos de las posiciones próximas al carbono carbénico, aumenta la energía del orbital σ HOMO y conduce a un ligando NHC

⁷ Lukin, K.; Hsu, M. C.; Fernando, D.; Leanna, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8166-8172.

⁸ Genung, N. E.; Wei, L.; Aspnes, G. E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3114-3117.

más fuertemente donador.⁹ El grupo de Huynh fue pionero en el diseño y la síntesis de sales de indazolio,¹⁰ demostrando que estas tienen una capacidad donora más fuerte que otros ligandos NHC clásicos.¹¹ En 2010, dicho autor reportó la síntesis de ligandos de este tipo y complejos de paladio, oro y rodio, generados mediante transmetalación con óxido de plata y $[\text{PdBr}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$, $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ o $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$, obteniendo rendimientos de muy buenos a excelentes (71- 95 %) (Esquema 5.5).¹⁰



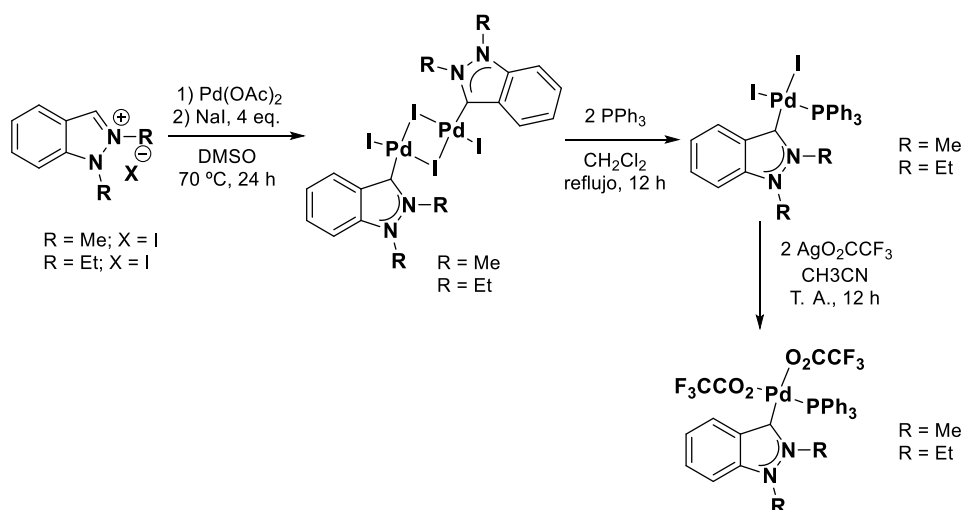
Esquema 5.5- Síntesis de complejos de Au, Rh y Pd con ligandos derivados de indazol.

Por otro lado, reportó la síntesis de complejos diméricos de Pd a partir de sales de indazolio, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ y NaI (54-59 %), cuyo clivaje permitió obtener complejos mixtos de paladio del tipo $[\text{Pd}(\text{Indy})(\text{co-ligando})_2\text{PPh}_3]$ (Indy= Ligando derivado de Indazol), siendo el coligando yodo o CF_3COO_2 , generando precursores de catalizadores potencialmente interesantes (Esquema 5.6).¹⁰

⁹ Bernhammer, J. C.; Chong, N. X.; Jothibas, R.; Zhou, B.; Huynh, H. V. *Organometallics* **2014**, 33 (13), 3607-3617.

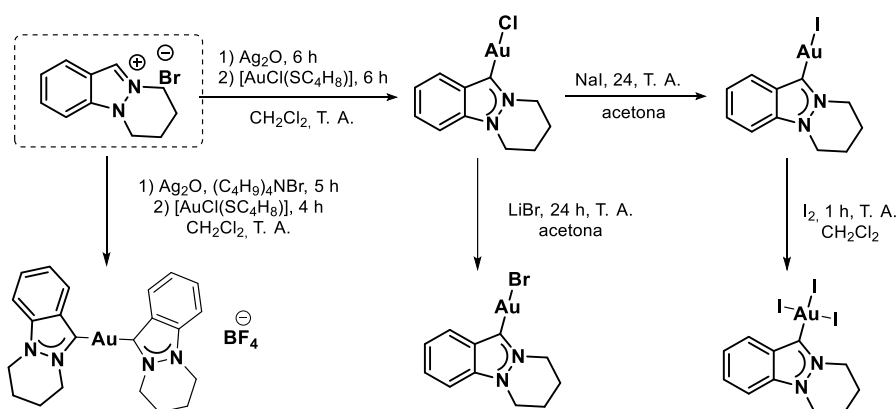
¹⁰ Jothibas, R.; Huynh, H. V. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2986-2988.

¹¹ Zhou, Y.; Liu, Q.; Lv, W.; Pang, Q.; Ben, R.; Qian, Y.; Zhao, J. *Organometallics* **2013**, 32 (13), 3753-3759.



Esquema 5.6- Síntesis de complejos mixtos de Paladio [Pd(Indy)(co-ligando)₂PPh₃].

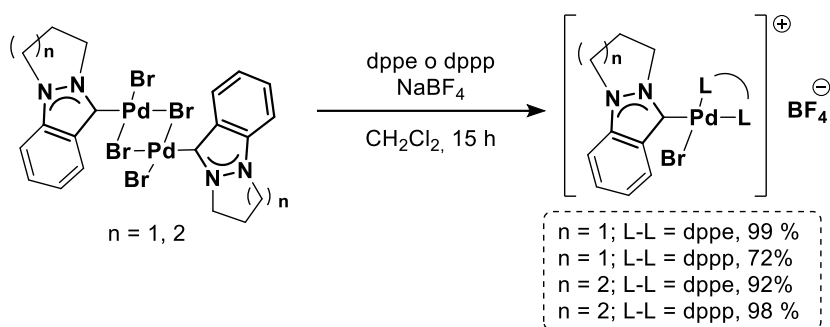
El mismo grupo reportó, en el año 2012, complejos de oro(I) con ligandos indazol-3-ilideno heterocíclicos del tipo monocarbenos (84-95 %) y biscarbenos (58 %), como así también complejos de oro(III) (94 %) (Esquema 5.7).¹²



Esquema 5.7- Síntesis de complejos bis-carbeno y monocarbenos de oro(I) y oro(III).

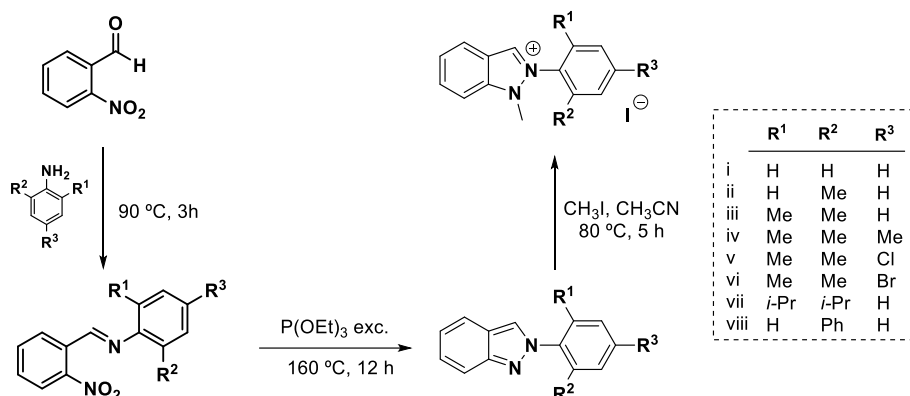
Más recientemente, en 2014, sintetizaron una serie de complejos de paladio(II) con ligandos derivados de indazol y coligandos fosfinas [(dppe = bis(difenilfosfino)etano; dppp = bis(difenilfosfino)propano] (Esquema 5.8), los cuales dieron muy buenos resultados como catalizadores en el acoplamiento de Sonogashira (hasta >99 % de conversión) y en la hidroaminación de alquinos (hasta 92 %).⁹

¹² Sivaram, H.; Jothibas, R.; Huynh, H. V. *Organometallics* **2012**, *31*, 1195-1203.



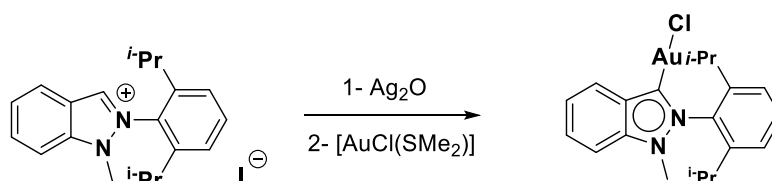
Esquema 5.8- Complejos mixtos de Pd con ligandos indazol y fosfinas quelates. (dppe = bis(difenilfosfino)etano; dppp = bis(difenilfosfino)propano.

Por otra parte, Zhao y colaboradores¹¹ sintetizaron ligandos basados en indazol, los cuales fueron empleados para obtener complejos de rodio(II), paladio(II) y oro(I) (Esquema 5.9).



Esquema 5.9- Sales de indazolio arilsustituídas sintetizadas por Zhao.

Los autores reportaron que no fue posible generar los complejos de oro(I)-Indy mediante el método del óxido de plata empleando $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$, a excepción del ligando vii (Esquema 5.9), el cual generó el complejo con un 94 % de rendimiento (Esquema 5.10). Este hecho es atribuido a la combinación del volumen estérico junto con la fuerte habilidad electrodonora de ese ligando. Este complejo fue estudiado en la hidratación de alquinos con altos rendimientos (83-99 %).¹²

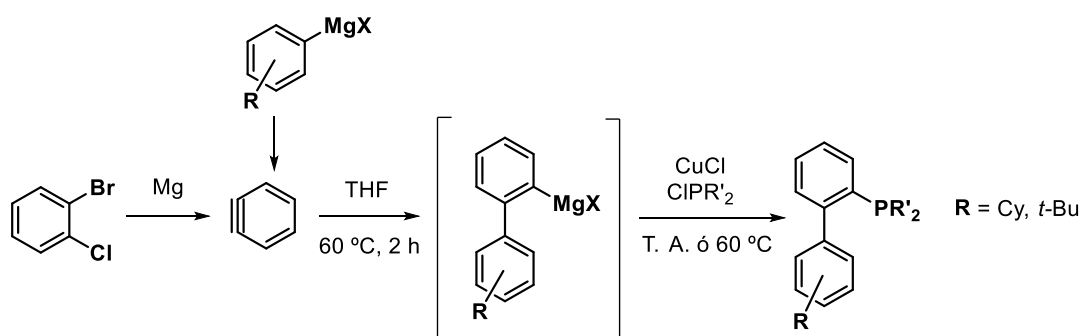


Esquema 5.10- Síntesis del complejo de oro(I) con ligando indazol N-aril-sustituído.

5.2.3- Fosfinas como ligandos en catalizadores organometálicos.

Entre los diversos tipos de ligandos utilizados para reacciones catalíticas, las fosfinas terciarias han establecido un posicionamiento como los ligandos más eficaces para la mayoría de los procesos mediados con metales de transición en sistemas homogéneos, en especial en aquellos que involucran adiciones oxidativas y/o inserciones de sustratos orgánicos, y la eliminación reductiva del producto.¹³ Las principales características atractivas de los ligandos trialquilfosfina son su riqueza electrónica y el volumen estérico, que favorecen la formación de complejos altamente activos.¹⁴

Buchwald reportó la síntesis de ligandos fosfina con bifenilos, empleando un protocolo como el indicado en el Esquema 5.11, partiendo de precursores de bajo costo, obteniendo buenos rendimientos y en mayores cantidades a las previamente reportadas hasta ese momento.¹⁵



Esquema 5.11- Síntesis de bifenilfosfinas reportada por Buchwald.

La eficiencia de los catalizadores es, por lo general, altamente dependiente de la naturaleza del sustituyente R' en la estructura del bifenilo. La familia de ligandos *o*-bifenilo (R' = H; R = *t*-Bu o Cy) son muy eficaces para un gran número de reacciones de formación de enlaces C-N, pudiendo observarse grandes números de TON, incluso en combinaciones con sustratos muy impedidos estéricamente o con grupos funcionales sensibles, y mayores selectividades en la eliminación reductiva, cuando R' = H.³⁴

¹³ Hayashi, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 354-362.

¹⁴ Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2701-2716.

¹⁵ Kaye, S.; Fox, J. M.; Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 789-794.

5.2.4- Complejos con fosfinas como catalizadores en síntesis orgánica

En los últimos años, el diseño de catalizadores más activos está enfocado en el estudio y la mejora de los ligandos.¹⁶ El desarrollo de los ligandos fosfina ha tenido un gran impacto en las reacciones catalizadas por metales de transición,¹⁷ obteniéndose buenos resultados en catálisis empleando compuestos como $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$,¹⁸ u otros complejos de fosfina relacionados, con la incorporación de un equivalente de una sal de plata, para generar *in situ* la correspondiente especie catiónica a) (Figura 5.12),^{19,20}.

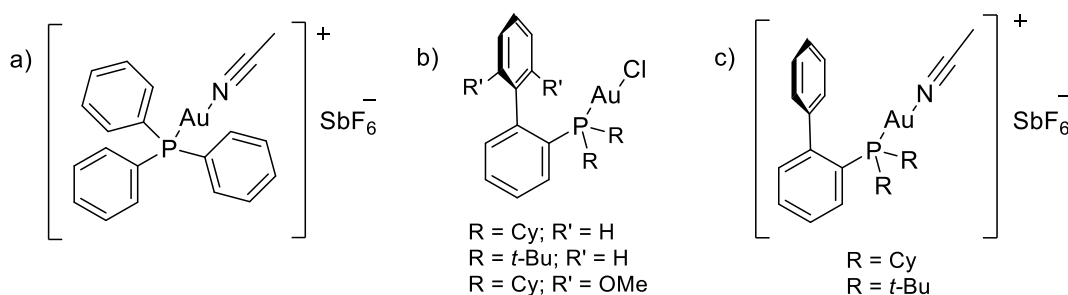


Figura 5.12- Especies oro(I) con ligandos fosfina aplicadas en catálisis.

Una opción más conveniente consiste preformar dicha especie, lo que permite llevar a cabo reacciones de alquinos sustituidos en ausencia de sales de plata.

Algunos ejemplos de complejos de oro(I) con ligandos fosfina voluminosos se muestran en la Figura 5.12. Tales complejos son catalizadores particularmente eficaces para la reacción de eninos y arilalquinos.^{21,22,23}

¹⁶ Billingsley, K.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358-3366.

¹⁷ Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361.

¹⁸ Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.

¹⁹ Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Jiménez-Núñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *11*, 1694-1702.

²⁰ Herrero-Gómez, E.; Nieto-Oberhuber, C.; López, A.; Benet-Buchholz, J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455-5459.

²¹ Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 5916-5923.

²² Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178-6179.

²³ Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 333-346.

5.2.5- Cicloisomerización de eninos

La construcción estereocontrolada y eficiente de sistemas de anillos policíclicos ha presentado durante mucho tiempo un reto para los químicos sintéticos.²⁴

La cicloisomerización de 1,*n*-eninos (*n*= 5, 6) es probablemente una de las reacciones más interesantes de formación de enlaces C-C catalizada por complejos metálicos electrofílicos. Estas transformaciones son muy útiles en la química orgánica sintética, ya que proporcionan el acceso a arquitecturas moleculares más complejas a partir de materiales de partida simples, a través de mecanismos complejos que involucran procesos puramente intramoleculares.^{1,25,26}

En los últimos años, el oro ha surgido como un poderoso catalizador homogéneo para la activación electrofílica de alquinos frente a nucleófilos,^{27,28,29} la cual ha sido claramente demostrada en la ciclación de eninos, en la cual los complejos de oro(I) superan la reactividad mostrada por el Pt(II) y otras sales metálicas electrofílicas y complejos.^{30,31}

²⁴ Anderson, E. A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3997-4006.

²⁵ (a) Krause, N.; Belting, V.; Deutsch, C.; Edsack, J.; Fan, H.T.; Gockel, B.; Hoffmann-Röder, A.; Morita, N.; Volz, F. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1063–1069. (b) Rudolph, M. Hashmi, A.S.K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462. (c) Brenzovich Jr., W.E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8933–8935. (d) Jiménez-Núñez, E.; Molawi, K.; Echavarren, A.M. *Chem. Commun.* **2009**, 7327–7329; (e) Molawi, K.; Delpont, N. Echavarren, A.M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3517–3519; (f) Gaydou, M.; Miller, R.E.; Delpont, N.; Ceccon, J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6396–6399.

²⁶ (a) Bartlett, P. A. In *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: Orlando, FL, **1984**; 341-377. (b) Van Tamelen, E. E. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 152-158. (c) Johnson, W. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, xi-xxiv. (d) Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730-4756. (e) Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812-2833.

²⁷ (a) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* (London, U. K.) **2003**, *36*, 3-9. (b) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* (London, U. K.) **2004**, *37*, 51–65. (c) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387-391. (d) Ma, S.; Yu, S.; Gu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 200-203. (e) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6990-6993.

²⁸ Sethofer, S.G.; Staben, S.T.; Hung, O.Y.; Toste, F.D. *Org. Lett.* **2008**, *10* (19), 4315-4318.

²⁹ Sethofer, S. G.; Mayer, T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8276–8277.

³⁰ (a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.

³¹ Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *11*, 1677-1693.

5.3- Objetivo del capítulo

El objetivo general del presente capítulo es explorar nuevas áreas de la química del oro, desarrollando catalizadores que permitan expandir los objetivos sintéticos, brindando apertura a nuevos métodos de construcción de moléculas complejas, así como también, el estudio cinético de reacciones catalizadas por dicho metal.

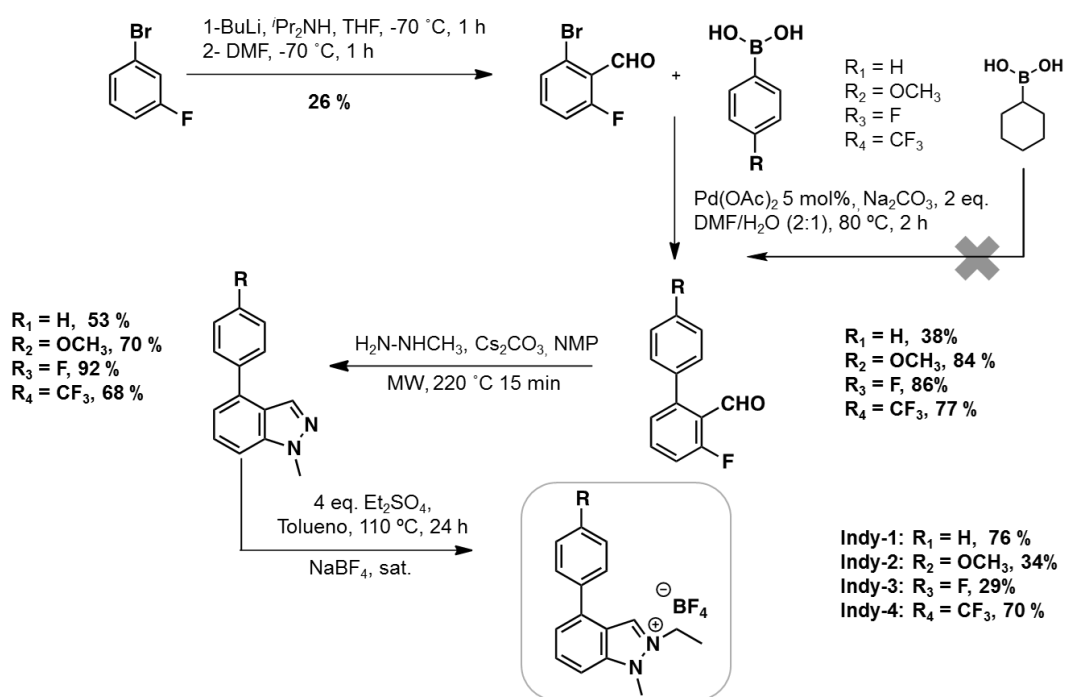
Como objetivos específicos se pueden citar:

- Generar sales de indazolio con diferentes sustituyentes, y emplearlas para la síntesis de nuevos complejos de oro(I).
- Estudiar la actividad de los complejos sintetizados en reacciones orgánicas.
- Evaluar la influencia de los sustituyentes en la actividad catalítica.
- Sintetizar complejos de oro(I) con ligandos fosfina y comparar su actividad catalítica con respecto a los complejos con carbenos derivados de indazol.

5.4- Resultados y discusión

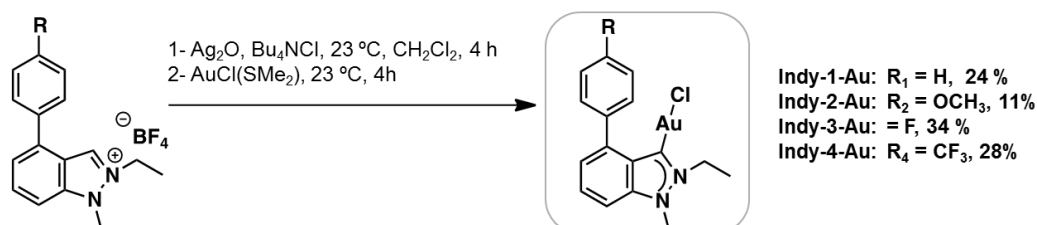
5.4.1- Síntesis de complejos de oro(I) con ligandos derivados de Indazol (Indy).

Se llevó a cabo la síntesis de cuatro sales de indazolio mediante cuatro pasos sintéticos (Esquema 5.12). La diferencia entre las mismas se basa en el sustituyente (R= H, OCH₃, F, CF₃) en posición 4 del anillo aromático unido a la posición 4 del indazol. (**Indy-1-4**) Se intentó la síntesis de una quinta sal, empleando ácido ciclohexilborónico en el acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio pero, tras varios intentos, no se obtuvieron resultados positivos.



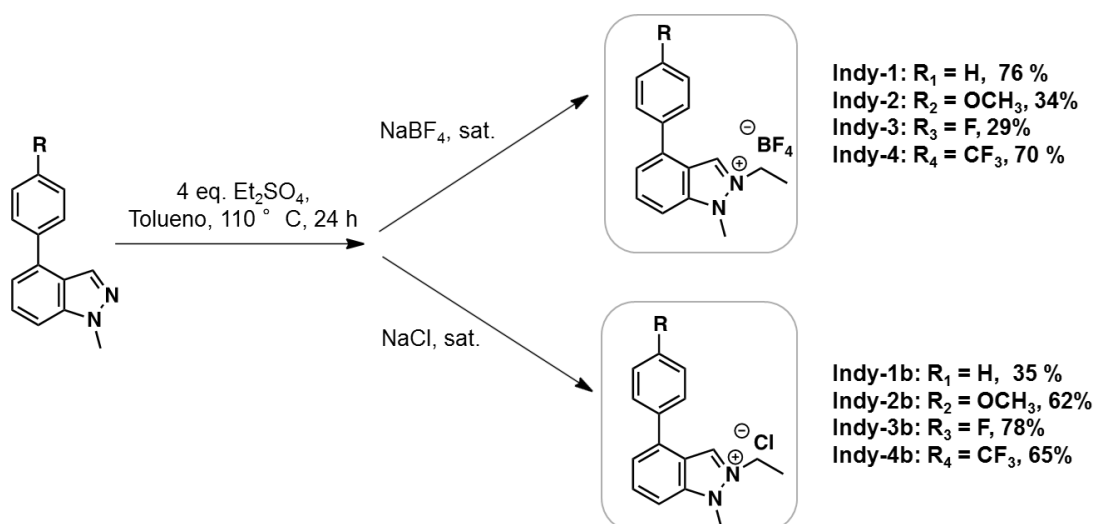
Esquema 5.12- Síntesis de las sales de indazolio sustituidas.

A continuación se procedió a la preparación de los correspondientes complejos de oro(I) [(Indy)AuCl], empleando el método del óxido de plata, seguido de la transmetalación con cloro dimetilsulfuro oro(I). Esquema 5.13



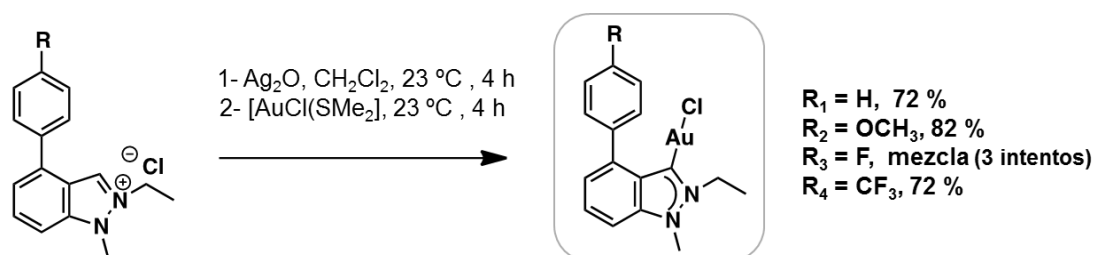
Esquema 5.13- Síntesis de los complejos de oro(I) con ligandos de indazol sustituidos.

Los rendimientos obtenidos para los complejos de oro fueron muy bajos (11-34%). La principal pérdida de compuesto fue en la etapa de purificación, que consta de una filtración a través de sílica para eliminar el exceso de cloruro de tetrabutilamonio, donde se observó la descomposición parcial de los complejos (coloración violácea). La presencia de la sal de amonio es necesaria para facilitar la eliminación el anión tetrafluoroborato (BF_4^-) proveniente de la sal de indazolio. Con el fin de evitar esta última filtración, se procedió a la preparación de las sales cuaternarias de los ligandos indazol con aniones cloruro (**Indy-1b** - **Indy-4b**). Esquema 5.14



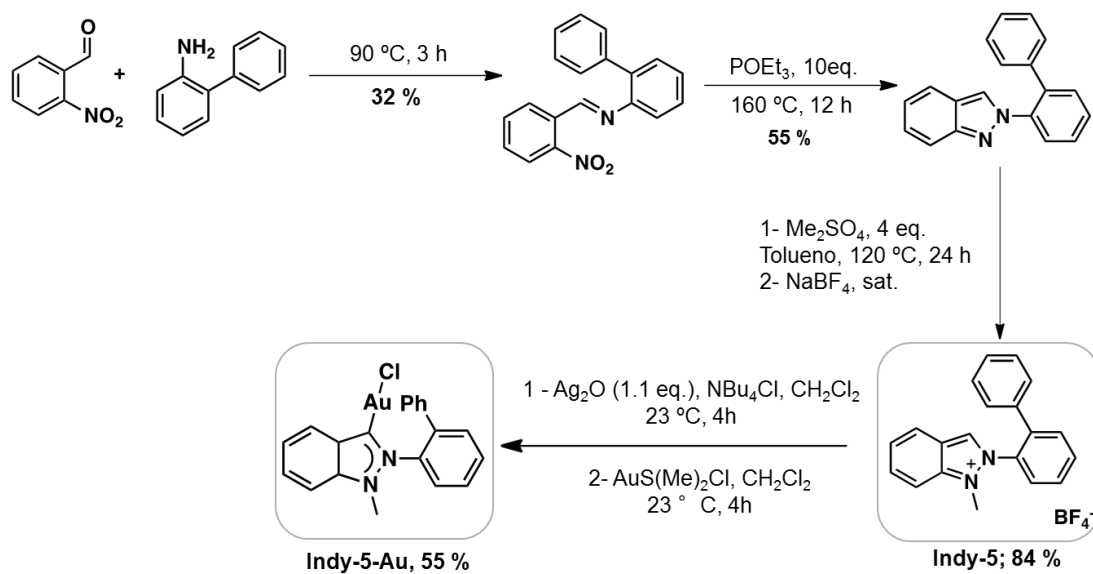
Esquema 5.14- Comparación de rendimientos en la obtención de las sales de indazolio con contraanión BF₄⁻ y Cl⁻.

Una vez sintetizadas las sales de cloruro, se repitió la preparación de los complejos mediante la metodología anterior, sin el empleo de cloruro de tetrabutilamonio. Los rendimientos fueron muy superiores (72-82%), aunque en el caso del sustituyente fluoruro, no fue posible obtener el complejo puro (Esquema 5.15).



Esquema 5.15- en la obtención de los complejos de oro(I) a partir de ligandos Indy con contraanión BF₄⁻ y Cl⁻.

Por otra parte, se sintetizó una sal de indazolio conteniendo un bifenilo en uno de los nitrógenos (**Indy-5**), y su correspondiente complejo de oro(I) (**Indy-5-Au**). Ambos compuestos no están reportados en la bibliografía. Esquema 5.16



Esquema 5.16- Síntesis del complejo Indy-5-Au.

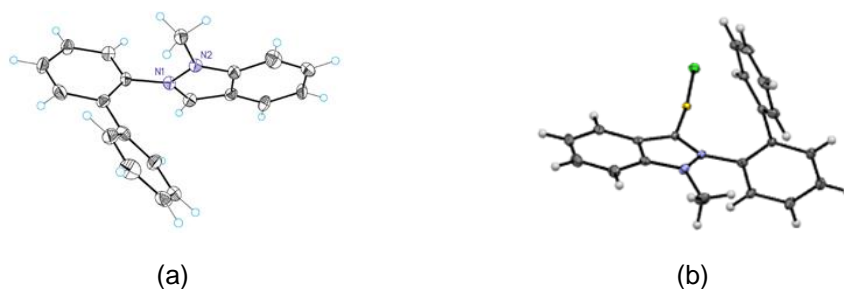
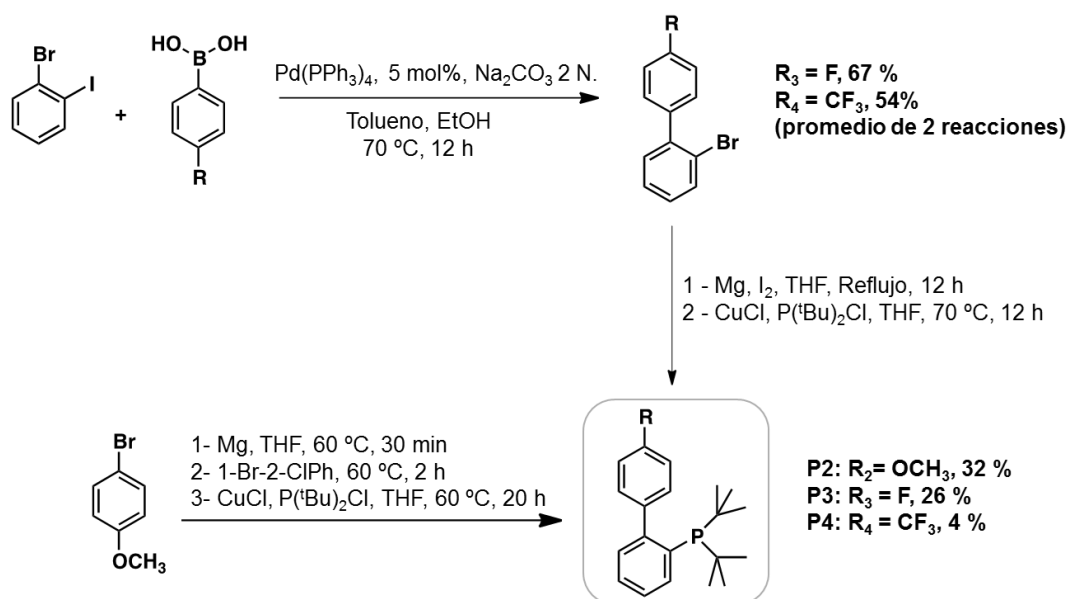


Figura 5.2- Estructuras de Rayos-X: (a) Indy-5; (b) Indy-5-Au

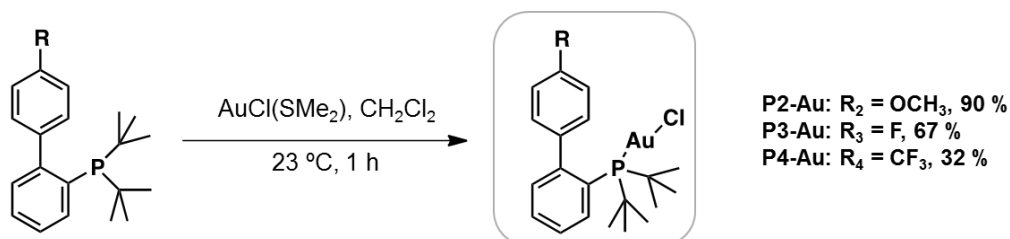
5.4.2- Síntesis de complejos de oro(I) con ligandos fosfina

Se sintetizaron los ligandos fosfina **P3** y **P4**, (R= -F y -CF₃, respectivamente). La fosfina **P2** (R= -OCH₃) fue preparada anteriormente en el grupo de investigación, mediante tres reacciones en tándem, mientras que en el caso de las dos restantes, se aislaron y caracterizaron los productos del acoplamiento Suzuki para, posteriormente, proceder a la reacción con magnesio. Esquema 5.17



Esquema 5.17- Síntesis de los ligandos fosfina, **P2-P4**.

Los complejos de oro, (**P2-Au**)-(**P4-Au**), fueron sintetizados mediante reacción directa con cloro(dimetilsulfuro)oro(I), en diclorometano (Esquema 5.18). Para completar la serie, se tuvo en cuenta al complejo con $\text{R} = \text{H}$, cloro (2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina oro(I), conocido como JohnPhos(Au)Cl (**P1-Au**), adquirido de fuente comercial.

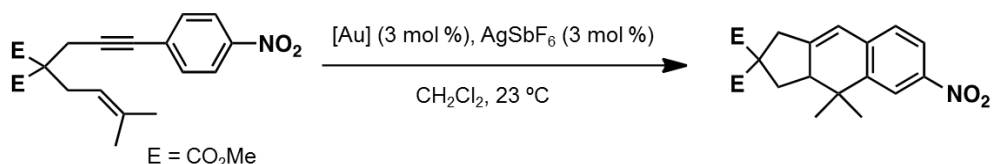


Esquema 5.18- Síntesis de complejos de oro(I) (**P2-Au**)-(**P4-Au**).

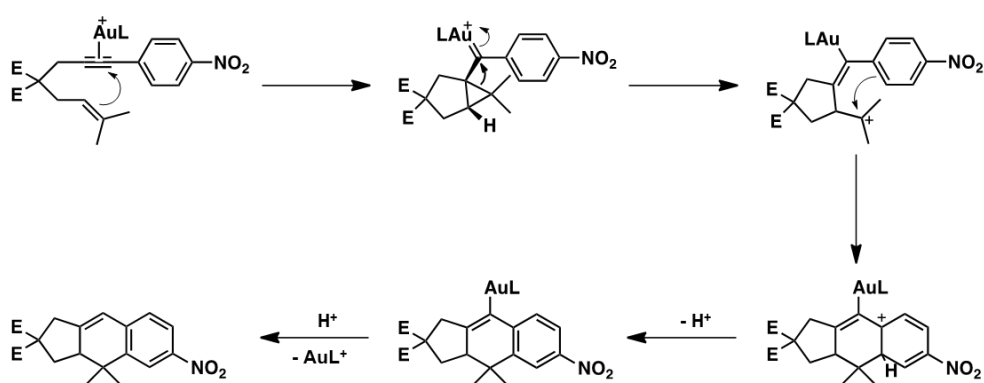
5.4.3- Estudio Cinético

Para el estudio catalítico se eligió, como reacción modelo, la cicloisomerización de 1,6-eninos, previamente estudiada en el grupo de investigación.³² Esquema 5.19

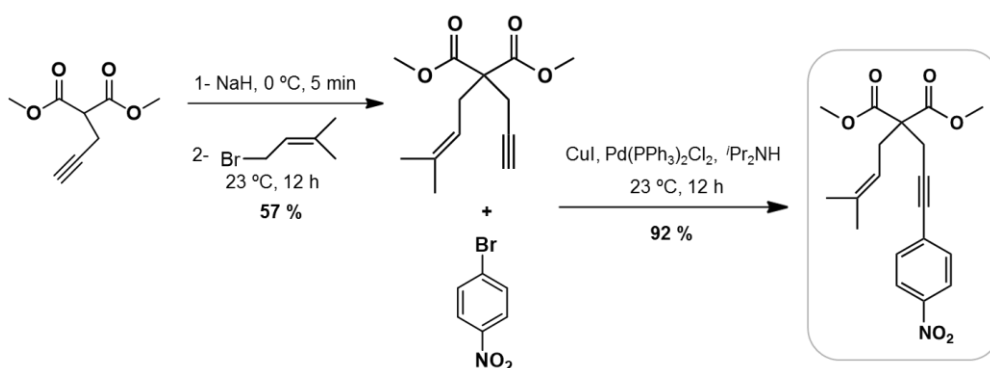
³² Homs, A.; Escofet, I.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2013**, 15 (22), 5782-5785.


Esquema 5.19- Reacción modelo.

El mecanismo de la misma inicia con la coordinación del complejo de oro al alquino, favoreciendo el ataque intramolecular por parte del alqueno dando, finalmente, lugar a la ciclación. Una posterior protodemetalación permite obtener el producto deseado (Esquema 5.20).³³


Esquema 5.20- Mecanismo propuesto para la cicloisomerización de 1,6-eninos.

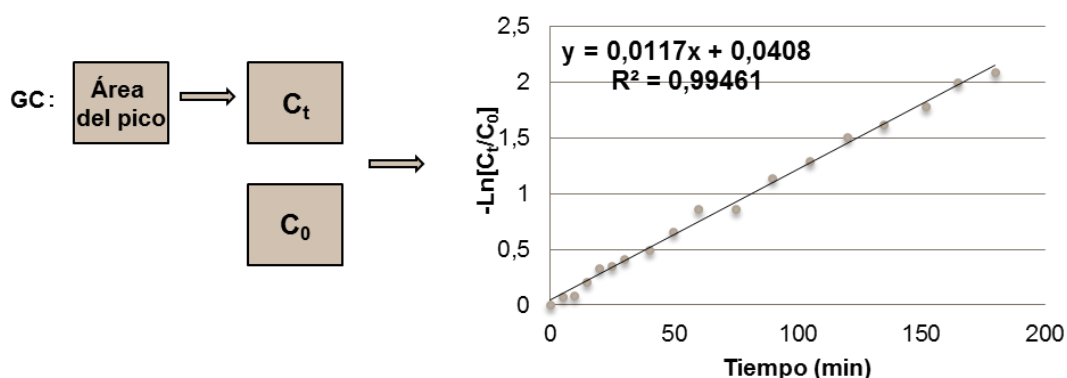
En primer lugar se llevó a cabo la síntesis del sustrato de partida a partir de propargil malonato de dimetilo y bromuro de prenilo, seguido del acoplamiento con *p*-bromo nitrobencono, catalizado por Paladio (Esquema 5.21).


Esquema 5.21- Síntesis de [(3-metil-2-butenil)]-[3-(*p*-nitrofenil)-2-propinil]malonato de dimetilo.

³³ Nieto-Oberhuber, C.; Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Lauterbach, T.; Rodríguez, C.; López, S.; Bour, C.; Rosellón, A.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130 (1), 269–279.

Teniendo en cuenta los antecedentes del grupo de investigación,⁵⁶ se comenzaron los estudios catalíticos trabajando con 2 moles % de catalizador (**P1-Au**) y de AgSbF_6 , 0,2 mmol de enino y 0,2 mmol de dodecano (estándar interno).

Se trazaron curvas cinéticas (% de conversión del enino en función del tiempo) tomando alícuotas (50 μL) del crudo de reacción, que fueron analizadas por cromatografía gaseosa. La reacción se llevó a cabo por triplicado y se calculó la constante de velocidad (Esquema 5.22). Es importante mencionar que los valores obtenidos no fueron reproducibles.



Esquema 5.22- Procedimiento para la obtención de las constantes de velocidad, dadas por la pendiente de la recta. C_0 = concentración inicial del enino; C_t = concentración del enino en las alícuotas tomadas a diferentes tiempos.

Luego de modificar el orden de agregados, el tratamiento de las muestras y realizar un control estricto de la temperatura (termostato), se evaluó el empleo de complejos catiónicos de oro(I), en lugar de generarlos *in situ*. Sin embargo, empleando el complejo catiónico comercial $[(\text{JohnPhos})\text{Au}(\text{MeCN})]^+\text{SbF}_6^-$ (**P1-Au+**) (Figura 5.3), no se obtuvo reproducibilidad.

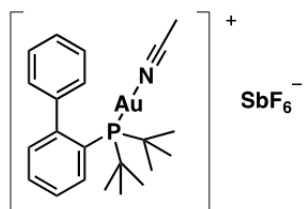


Figura 5.3- $[(\text{JohnPhos})\text{Au}(\text{MeCN})]^+\text{SbF}_6^-$.

Una última estrategia fue modificar el método de desactivación del catalizador, el cual se había realizado en un principio con el agregado de gotas de trietilamina a las alícuotas extraídas del crudo de reacción. Esto fue reemplazado por un agente de “barrido”, denominado QuadraPure™MPA (Figura 5.4), adquirido comercialmente, cuyo empleo fue reportado por Aponick y colaboradores³⁴ para eliminar restos de complejos de oro en crudos de reacción. Con la implementación del agente de barrido y el complejo catiónico, se logró obtener resultados comparables entre las constantes de velocidad.

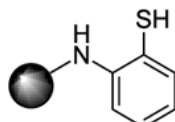
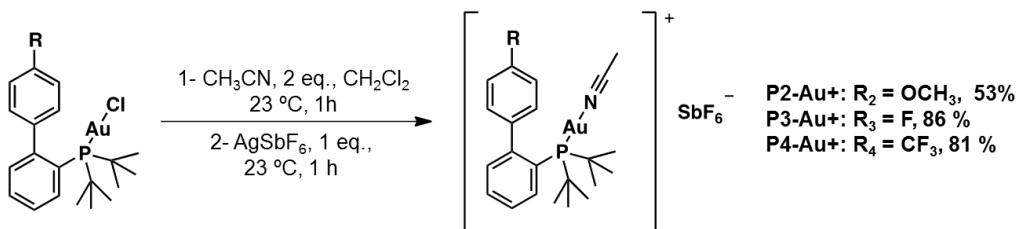


Figura 5.4- Estructura del QuadraPure™ MPA.

En el esquema 5.23 se muestra la metodología empleada para la síntesis de los restantes complejos catiónicos (R= -OCH₃, -F y -CF₃).



Esquema 5.23- Síntesis de los complejos catiónicos (P2-Au⁺) – (P4-Au⁺).

A continuación se muestran las curvas cinéticas (triplicado) obtenidas para los 4 complejos catiónicos (P1-Au⁺)-(P4-Au⁺) (Figura 5.5). En el caso del complejo con R= -CF₃, solamente se pudo realizar una sola gráfica porque se disponía de muy poca cantidad de complejo.

³⁴ Biannic, B.; Ghebregiorgis, T.; Aponick, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 802-807.

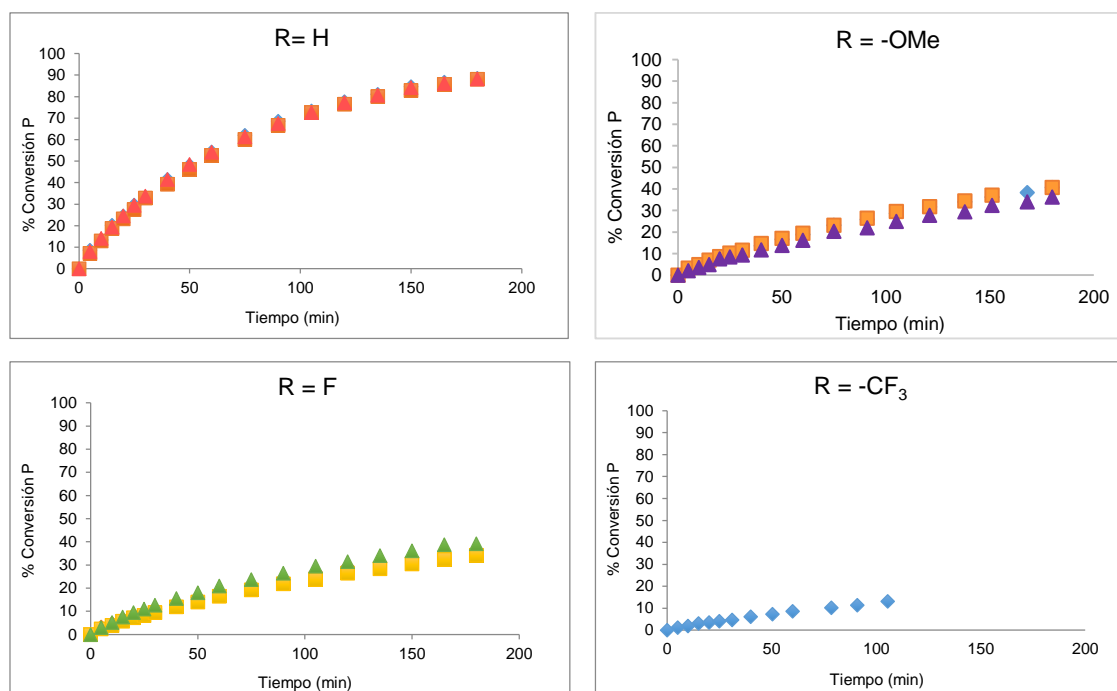


Figura 5.5- Curvas cinéticas obtenidas con los complejos catiónicos.

En la Tabla 5.1 se muestran las constantes de velocidad y su error calculados a partir de las áreas de los picos del enino y el estándar interno (según lo indicado en el esquema 5.22).

Tabla 5.1- Constantes de velocidad y error en las cinéticas con complejos catiónicos.

Parámetro	R			
	H	OCH ₃	F	CF ₃
Pendiente	0,0121	0,0032	0,0025	0,0008
	0,0116	0,0051	0,0026	
	0,0117	0,0025	0,0028	
Error de la Pendiente	0,0003	0,0002	0,0002	0,0001
	0,0002	0,0013	0,0002	
	0,0002	0,0002	0,0002	
Promedio de la Pendiente	0,0118	0,0036	0,0026	0,0008
Error del Promedio	0,0009	0,0006	0,0002	0,0001

Como puede observarse, el orden de las constantes de velocidad es: $H > OCH_3 \cong F > CF_3$. Estos resultados no están en concordancia con los valores esperados, teniendo en cuenta que, según las características electrónicas de los sustituyentes, los complejos con grupos atractores de electrones ($-F$, $-CF_3$), aumentarían la electrofilicidad del alquino, y la reacción debería estar más favorecida.

Sin embargo, teniendo en cuenta la disposición espacial del bifenilo, y la de los sustituyentes R con respecto al metal, los cuales están situados en el carbono numerado como C10 de la Figura 5.6, podría suponerse que los sustituyentes más voluminosos estarían generando cierto impedimento estérico al momento de coordinarse el metal al grupo alquino (en la posición marcada como N1) para dar inicio al ciclo catalítico, influenciada además por la restricción rotacional de los carbonos.

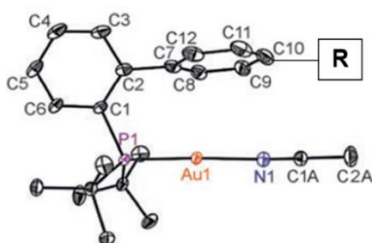


Figura 5.6- Representación de la especie catiónica $[(\text{JohnPhos})\text{Au}(\text{MeCN})]^+$.³⁵

Con el objeto de determinar la influencia estérica de los diferentes grupos R unidos a C10, se tuvo en cuenta la energía conformacional para la interconversión del conformero ecuatorial al conformero axial en el ciclohexano (Figura 5.7).^{36,37}

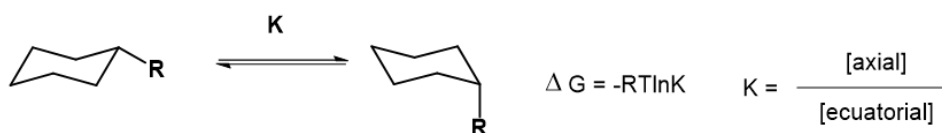


Figura 5.7- Equilibrio conformacional para el ciclohexano.

En el caso de que R sea un H, los conformeros axial y ecuatorial son equivalentes, por lo que la energía conformacional es cero. La Tabla 5.2 muestra la misma tendencia observada experimentalmente, por lo que se podrían atribuir los resultados obtenidos, a cuestiones estéricas en lugar de electrónicas.

³⁵ Imagen adaptada de: Herrero-Gómez, E.; Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Benet-Buchholz, J.; Echavarren, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455-5459.

³⁶ Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley & Sons, **1994**.

³⁷ Nota: los valores para el ciclohexano están tabulados en bibliografía.

Tabla 5.2- Energía Conformacional para el ciclohexano.

R	H	OCH ₃	F	CF ₃
-ΔG ⁰ (kcal/mol)	0,000	0,55-0,75	0,25-0,42	2,4-2,5

5.5- Desarrollo Experimental

5.5.1- Generalidades

Las reacciones que requirieron atmósfera inerte fueron llevadas a cabo en argón o nitrógeno, mientras que el material de vidrio fue secado previo a ser utilizado, mediante ciclos de evacuación, aplicando calor, y recarga de gas inerte.

5.5.1.1- Reactivos y disolventes

Los disolventes orgánicos y reactivos empleados fueron adquiridos de fuentes comerciales. Se emplearon disolventes de calidad analítica o secos, según se indique en los procedimientos, y fueron desgasificados previamente a ser utilizados.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se realizaron en CDCl₃ y CD₂Cl₂.

5.5.1.2- Instrumentos y equipos

Los espectros de ¹H, ¹³C, ¹⁹F y ³¹P-RMN fueron registrados en espectrómetros Bruker Advance 400 Ultrashield y Bruker Advance 500 Ultrashield. Los desplazamientos químicos (δ, ppm) son relativos a tetrametilsilano, SiMe₄ (¹H y ¹³C). Las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz).

Los espectros de masas de alta resolución fueron realizados por la Unidad de Espectrometría de Masas de Alta Resolución del ICIQ, mientras que los Rayos-X fueron medidos en la Unidad de Rayos-X del mismo instituto.

Las mezclas de reacción fueron analizadas con un cromatógrafo gaseoso Shimadzu equipado con un detector de ionización en llama y una columna capilar HP5 (30 m x 0.25 mm x 0.25 μm). Los espectros de masas se obtuvieron con un equipo Agilent.

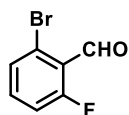
La síntesis de los complejos, así como el empleo de reactivos sensibles al aire o la humedad, se realizó dentro de una caja seca.

5.5.2- Síntesis de Complejos

5.5.2.1- Complejos con ligandos NHC derivados de Indazol

a) Síntesis de 2-bromo-6-fluorobenzaldehído.

1-bromo-3-fluorobenceno (15,7 g; 90,0 mmol) en THF seco (10 mL) a -70 °C, se adicionó durante 5 minutos sobre una solución de diisopropilamida, la cual fue previamente preparada mediante la adición de 8,3 mL de 2,5 N-butillitio en hexanos a diisopropilamina (12,6 mL; 90,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó en frío durante 1 hora, y luego se añadió durante 10 minutos dimetilformamida (7,4 mL; 94,0 mmol), manteniendo la agitación a -70 °C durante 40 minutos, añadiendo posteriormente 4 equivalentes de ácido acético (20,5 mL). Se retiró el enfriamiento hasta llegar a temperatura ambiente, y se transfirió el conjunto a una mezcla de éter etílico (150 mL), agua (150 mL) y ácido clorhídrico 4 N (80 mL). Se separaron las fases y la orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, luego se concentró a vacío para obtener el producto.



Sólido blanco. Rendimiento: 3,94 g; 22 %. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,38 (d, 1H, CHO); 7,51 (dt, *J* = 8,1/0,9 Hz, 1H, Ar H³); 7,43 (dt, *J* = 8,2/5,5 Hz, 1H, Ar H⁴); 7,14-7,19 (m, 1H, Ar H⁵) ppm.

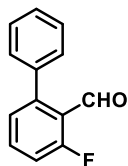
b) Síntesis de 3-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído y 3-fluoro-4'-X-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (X = -F, -OCH₃, -CF₃)³⁸

2-bromo-6-fluorobenzaldehído (3,00 g; 14,78 mmol), carbonato de sodio (3,13 g; 29,60 mmol), acetato de paladio (0,17 g; 0,74 mmol) y los diferentes compuestos borónicos (ácido fenilborónico y p-X-fenilborónico; X = F; OCH₃; CF₃) (16,26 mmol), se disolvieron en una mezcla desoxigenada de dimetilformamida/agua 2:1 (30 mL) en atmósfera de argón. La reacción se mantuvo en agitación a 80 °C durante 2 horas. Finalizada la misma, según TLC, la mezcla se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con

³⁸ Sindelar, M.; Lutz, T. A.; Petretera, M.; Wanner, K. T. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 1323-1340.

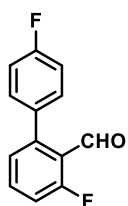
éter dietílico (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinados se secaron, filtraron y se concentraron a vacío. El crudo obtenido se purificó por columna cromatográfica con una mezcla de pentano/éter etílico 95:5, para obtener el producto.

[1,1'-bifenil]-3-fluoro-2-carbaldehído



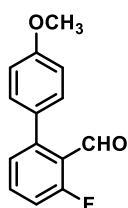
Sólido blanco. Rendimiento: 1,11 g; 38 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,89 (s, 1H, CHO); 7,49 (ddd, $J = 8,2/7,8/ 5,4$ Hz, 1H); 7,40-7,34 (m, 3H); 7,28-7,24 (m, 2H); 7,15-7,12 (m, 1H); 7,12-7,06 (m, 1H) ppm.

[1,1'-bifenil]-3,4'-difluoro-2-carbaldehído



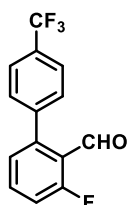
Sólido levemente Amarillo. Rendimiento: 2,78 g; 86 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10,01 (s, 1H, CHO); 7,59 (ddd, $J = 8,2/ 7,8/5,4$ Hz, 1H); 7,29-7,34 (m, 2H); 7,12-7,21 (m, 4H) ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -113,25 (m), -116,35 (m) ppm. HRMS: Calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{O} + \text{Na}^+]$: 241,189; Enc.: 241,0435.

[1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-metoxi-2-carbaldehído



Sólido amarillento: Rendimiento: 2,85 g; 84 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,97 (s, 1H); 7,60-7,54 (m, 1H); 7,32-7,27 (m, 2H); 7,23 (dd, $J = 7,7/0,5$ Hz, 1H); 7,19-7,13 (m, 1H); 7,03-6,99 (m, 2H); 3,89 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 189,6; 160,6 (d, $^1J_{\text{CF}} = 263,0$ Hz); 159,9; 146,7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1,6$ Hz); 134,2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10,3$ Hz); 131,1; 129,5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,5$ Hz); 126,5 (d, $^2J_{\text{CF}} = 3,6$ Hz); 122,73 (d, $^4J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz); 115,3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 21,5$ Hz); 114,0; 55,4 ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -116,17 (dd, $J = 10,6/5,4$ Hz) ppm. HRMS: Calc. para $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FO}_2 + \text{Na}^+]$: 253,224; Enc.: 253,0635.

[1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-trifluorometil-2-carbaldehído



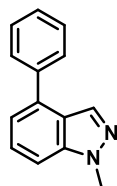
Sólido amarillo. Rendimiento: 3,04 g; 77 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10,11 (s, 1H); 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,64 (ddd, $J = 8,3/7,7/5,4$ Hz, 1H); 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,28-7,24 (m, 1H); 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 188,3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3,7$ Hz); 163,0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 262,2$ Hz); 144,7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,2$ Hz); 141,5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1,4$ Hz); 134,7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10,3$ Hz); 130,4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32,3$ Hz); 129,8 (2C); 126,8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3,6$ Hz); 125,3 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3,8$ Hz) (2C); 124,4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 263,6$ Hz); 122,6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 7,5$ Hz), 116,5 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21,5$ Hz)

ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ -62,63 (d, $J = 3,4$ Hz); -116,7 (d, $J = 2,6$ Hz) ppm.
 HRMS: Calc. para $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_4\text{O} + \text{H}^+]$: 269,214; Enc.: 269,0584.

c) *Síntesis de 1-metil-4-fenil-1H-indazol y 1-metil-4-[(4-X)fenil]-1H-indazol (X= -F, -OCH₃, -CF₃).*^{6,39}

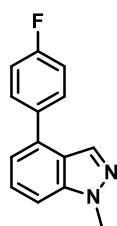
Una mezcla de 3-fluoro- [1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (1,01 g; 5,06 mmol) o [1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-X-2-carbaldehído (5,06 mmol) ($X = \text{F}, \text{OCH}_3, \text{CF}_3$), metilhidrazina (0,23 g; 5,06 mmol) y carbonato de sodio (1,55 g; 5,06 mmol) en N-metilpirrolidona (10 mL) se agitó en presencia de radiación de microondas, a 220 °C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó luego con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó mediante columna cromatográfica en ciclohexano:acetato de etilo (80:20), obteniendo finalmente el producto.

1-metil-4-fenil-1H-indazol



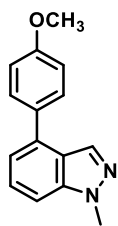
Aceite amarillo. Rendimiento: 0,56 g; 53 %. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H, HCNN); 7,73 (dt, $J = 8,1/ 1,7$ Hz, 2H); 7,57-7,39 (m, 5H); 7,26 (dd, $J = 7,0/0,8$ Hz, 1H); 4,15 (s, 3H) ppm.

4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol

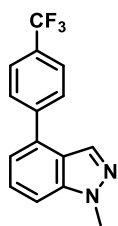


Sólido Amarillo. Rendimiento: 0,95 g; 92 %. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) = δ 8,00 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H, HCNN); 7,62-7,56 (m, 2H); 7,41-7,29 (m, 2H); 7,16-7,09 (m, 3H); 4,05 (s, 3H) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 162,7 (d, $J = 247,1$ Hz); 140,5, 136,0 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3,4$ Hz), 134, 6; 132,3; 130,2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,1$ Hz); 126,7; 122,7; 120,0; 115,9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21,5$ Hz); 108,1; 35,9 ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ -114,6 ppm (tt, $J = 8,6/5,4$ Hz). HRMS: Calc. para $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_2 + \text{H}^+]$: 227,257; Enc.: 227,0979.

³⁹ a) Gomtsyan, A. R.; Voight, E. A.; Bayburt, E. K.; Chen, J.; Daanen, J. F.; Dodimenico, Jr. S.; Kort, M. E.; Kym, P. R.; Mcdonald, H. A.; Perner, R. J.; Schmidt, R. G. PCT Int. Appl. 2010045401, **2010**.

4-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-indazol


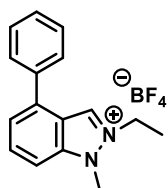
Sólido amarillo. Rendimiento: 0,73 g; 70 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (d, $^4J = 0,7$ Hz, 1H, HCNN); 7,69-7,50 (m, 2H); 7,38 (dd, $^3J = 8,4/7,1$ Hz, 1H); 7,28 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 1H); 7,11 (dd, $^{3/4}J = 7,1/0,6$ Hz, 1H); 7,03-6,95 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 3,82 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 159,6; 140,6; 135,3; 132,6; 132,4; 129,7; 126,7; 122,7; 119,6; 114,4; 107,5; 55,5; 35,8 ppm. HRMS Calc. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+]$: 239,292; Enc.: 239,1179.

 4-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-1*H*-indazol


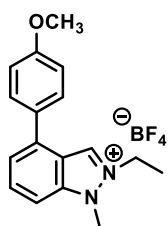
Sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,65 g; 63 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (d, $^4J = 0,8$ Hz, 1H); 7,72 (m, 4H); 7,40 (m, 2H); 7,17 (dd, $J = 6,8/ 1,0$ Hz, 1H); 4,07 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 143,5; 140,6; 134,0; 132,0; 129,9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33,0$ Hz); 128,9; 126,7; 125,9 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3,8$ Hz); 125,5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 271,3$ Hz); 122,5; 120,4; 109,0; 35,9 ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -62,56 ppm. HRMS Calc. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2 + \text{H}^+]$: 277,264; Enc.: 277,0947.

d) *Síntesis de tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io y tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-X)fenil-1H-indazol-2-io* (X= -F, -OCH₃, -CF₃).

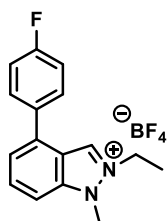
Una solución de 1-metil-4-fenil-1*H*-indazol (0,34 g, 0,96 mmol) o 1-metil-4-(4-X-fenil)-1*H*-indazol (X = F, OCH₃, CF₃) (0,82 g, 3,62 mmol; 0,62 g, 2,60 mmol y 0,36 g, 1,09 mmol, respectivamente) en tolueno seco (5 mL) se trató con 4 equivalentes de sulfato de dietilo y se agitó a reflujo durante 24 horas en atmósfera de argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se añadió diclorometano (20 mL) y solución saturada de NaBF₄ (20 mL). La mezcla se extrajo y la fase orgánica se lavó nuevamente con solución saturada de NaBF₄ (3 x 10 mL) y luego se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se lavó con éter dietílico y pentano, obteniéndose un sólido que fue separado mediante filtración.

Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io (**Indy-1**)


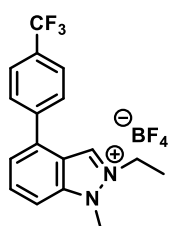
Sólido blanco. Rendimiento: 0,24 g; 76 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H); 7,86 (dd, $J = 8,8/7,2$ Hz, 1H); 7,65-7,54 (m, 5H); 7,50 (dd, $J = 8,3/5,0$ Hz, 3H); 4,89 (q, 2H); 4,35 (s, 3H); 1,72 (t, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): δ 142,2; 138,1; 137,4; 134,7; 131,6; 130,0; 129,8; 129,0; 125,1; 119,3; 109,6; 47,6; 34,2; 14,8 ppm. $^{11}\text{B-RMN}$ (128 MHz, CD_2Cl_2): δ -116,54 ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CD_2Cl_2): δ -152,70 (s, 1F), -152.76 (s, 4F) ppm.

 Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-2**)


Sólido blanco. Rendimiento: 0,31 g; 34 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8,73 (s, 1H); 7,90 (dd, $J = 8,8/7,3$ Hz, 1H); 7,64-7,58 (m, 2H); 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,53 (dd, $J = 7,3/0,5$ Hz, 1H); 7,14-7,09 (m, 2H); 4,82 (q, $J = 7,2$ Hz, 3H); 4,31 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 1,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ 160,7; 141,7; 137,4; 134,3; 131,2; 129,7 (2C); 129,1; 124,0; 118,7; 114,9 (2C); 108,1; 47,0; 33,6; 30,6; 14,2 ppm. $^{11}\text{B-RMN}$ (128 MHz, CD_2Cl_2): δ -115,04 ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CD_2Cl_2): δ -152,85 (d, $J = 19,6$ Hz) ppm. HRMS Calc. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}^+]$: 267,345; Enc.: 267,1492.

 Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-3**)


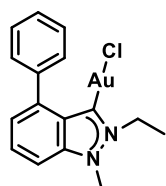
Sólido blanco. Rendimiento: 0,35 g; 29 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8,73 (s, 1H); 7,92 (dd, $J = 8,8/7,2$ Hz, 1H); 7,70-7,64 (m, 2H); 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,33-7,26 (m, 2H); 4,83 (q, 2H); 4,31 (s, 3H); 1,74 (t, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): δ 164,0 (d, $^1J = 249,0$ Hz); 142,2; 137,2; 134,8; 133,5; 131,6; 130,9 (d, $^4J = 3,4$ Hz); 128,3; 125,2; 119,3; 117,1 (d, $^2J = 21,9$ Hz); 109,6; 47,7; 34,3; 14,2 ppm. $^{11}\text{B-RMN}$ (128 MHz, CD_2Cl_2): δ -115,06 ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CD_2Cl_2): δ -112,62-(-112,71) (m, 1F); -152,8 (d, $J = 19,8$ Hz, 4F) ppm. HRMS Calc. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_2^+]$: 225,309; Enc.: 225,1292.

Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1H-indazol-2-io (Indy-4)


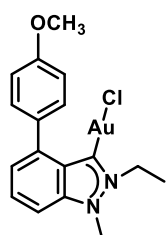
Sólido blanco. Rendimiento: 0,30 g; 70 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,74 (s, 1H); 7,96 (dd, $J = 8,8/7,2$ Hz, 1H); 7,85 (dd, $J = 18,5/8,3$ Hz, 4H); 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,84 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H); 4,34 (s, 3H); 1,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ 162,6; 142,1; 140,94; 136,7; 134,6; 131,9; 129,7; 127,0 (q, $J_{\text{CF}} = 3,62$ Hz); 125,6; 119,1; 110,5, 47,9; 34,5; 14,8 ppm. $^{11}\text{B-RMN}$ (128 MHz, CD_2Cl_2): δ -115,08 ppm. $^{19}\text{F-RMN}$: (376 MHz, CD_2Cl_2) δ -63,01 (s, 3F), -152,94 (d, $J = 19,3$ Hz, 4F) ppm. HRMS Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2^+$: 305,317; Enc.: 305,1260.

e) *Síntesis de Complejos de oro(I) [(IndyPh)AuCl] con ligandos derivados de Indazol a partir de sales de indazolio con anión tetrafluoroborato.*

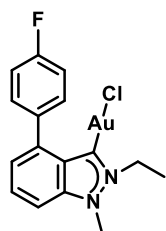
Las sales de indazolio, tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io (30 mg; 0,09 mmol) o tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-X-fenil)-1H-indazol-2-io ($X = \text{F}$, OCH_3 , CF_3) (50 mg, 0,15 mmol; 50 mg, 0,14 mmol y 50 mg, 0,13 mmol, respectivamente) se combinaron con 1,1 equivalente de óxido de plata y 1 equivalente de cloruro de tetrabutilamonio en 1 mL de diclorometano seco, bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite, lavando con 1 mL de diclorometano seco. La solución filtrada se recogió en un vial que contenía 1 equivalente de cloro(dimetilsulfuro)oro(I), $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$, y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de este período, la mezcla se filtró nuevamente a través de Celite y se lavó con 1 mL más de diclorometano seco. El disolvente se eliminó mediante vacío hasta obtener un producto sólido. Después de verificar la estructura por RMN, el sólido se redisolvió en diclorometano y se filtró a través de sílice para eliminar el exceso de sal de tetrabutilamonio. Después de esta operación, el disolvente se evaporó y el sólido final se recristalizó en diclorometano/pentano, obteniendo los correspondientes complejos.

Indy-4-Ph-3-AuCl (Indy-1-Au)


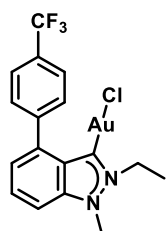
Sólido levemente amarillo. Rendimiento: 10,3 mg; 24 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7,71 (dd, $J = 8,6/7,2$ Hz, 1H); 7,68-7,65 (m, 2H); 7,52-7,48 (m, 3H); 7,39 (dd, $J = 8,6/0,8$ Hz, 1H); 7,21 (dd, $J = 7,2/0,8$ Hz, 1H); 4,83 (q, 2H); 4,04 (s, 3H); 1,59 (t, 3H). HRMS Calc. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{AuN}_2^+]$: 433,286; Enc.: 433,0974.

Indy-4-(4-OCH₃-Ph)-3-AuCl (Indy-2-Au)


Sólido marrón claro. Rendimiento: 7,8 mg; 11 %. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,68 (dd, *J* = 7,2/1,4, 1H); 7,62-7,59 (m, 2H); 7,35 (dd, *J* = 8,6/0,8 Hz, 1H); 7,18 (dd, *J* = 0,8/7,2, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H); 4,81 (q, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 1,58 (t, 3H).

Indy-4-(4-F-Ph)-3-AuCl (Indy-3-Au)


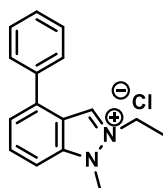
Sólido blanco. Rendimiento: 0,024 g; 34 %. ¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,70 (dd, *J* = 8,6/7,2 Hz, 1H); 7,64-7,60 (m, 2H); 7,40 (dd, *J* = 8,6/0,6 Hz, 1H); 7,22-7,15 (m, 3H); 4,81 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 4,04 (s, 3H); 1,60-1,58 (t, 3H) ppm. HRMS Calc. para [C₁₆H₁₅AuFN₂⁺]: 451,269; Enc.: 451,0879.

Indy-4-(4-CF₃-Ph)-3-AuCl (Indy-4-Au)


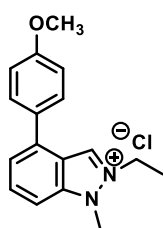
Sólido blanco Rendimiento: 25 mg; 28 %. ¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,80-7,74 (m, 4H); 7,74 (dd, *J* = 7,1/1,4 Hz); 7,45 (dd, *J* = 8,6; 0,7 Hz; 1H); 7,22 (dd, *J* = 7,2; 0,7 Hz, 1H); 4,82 (q, 1H); 4,05 (s, 2H); 1,59 (t, 2H) ppm.

- f) Síntesis de cloruro de 2-etil-1-metil-4-fenil-1*H*-indazol-2-io y cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-X)fenil-1*H*-indazol-2-io (X = -F, -OCH₃, -CF₃).

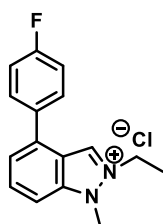
En atmósfera de argón, una solución de 1-metil-4-fenil-1*H*-indazol (0,69 g, 3,33 mmol) o 1-metil-4-(4-X-fenil)-1*H*-indazol (X = -F, -OCH₃, -CF₃) (0,78 g, 3,44 mmol; 0,58 g, 2,84 mmol y 0,70 g, 2,53 mmol, respectivamente) en tolueno seco (10 mL) se trató con 4 equivalentes de sulfato de dietilo y se agitó a reflujo durante 24 horas. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se añadieron diclorometano (20 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (20 mL). La porción orgánica se separó y se lavó nuevamente con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se realizaron lavados con éter etílico y pentano para precipitar el producto, que se separó por filtración y se secó bajo vacío.

Cloruro de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io (Indy-1b)


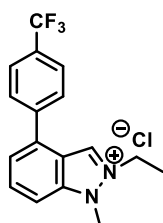
Sólido blanco. Rendimiento: 0,32 g; 35 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 9,41 (s, 1H); 7,89 (dd, $J = 8,8/7,2$ Hz, 1H); 7,72 (dt, $J = 3,2/1,8$ Hz, 2H); 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,62-7,49 (m, 4H); 5,24 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 4,47 (s, 3H); 1,72 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): δ 142,1; 138,2; 137,4; 134,4; 132,7; 130,0; 129,8; 129,2; 124,8; 119,2; 109,6; 48,1; 34,9; 15,2 ppm. HRMS Calc. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2^+]$: 237,319; Enc.: 237,1386.

Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-indazol-2-io (Indy-2b)


Sólido amarillo. Rendimiento: 0,54 g; 62 %. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 9,43 (s, 1H); 7,90 (dd, $J = 8,7/7,3$ Hz, 1H); 7,76-7,67 (m, 2H); 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,58-7,49 (m, 1H); 7,17-7,13 (m, 2H); 5,21 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 4,45 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 1,83-1,65 (t, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): δ 161,1; 142,1; 137,7; 134,3; 132,8; 130,3; 129,7; 124,0; 118,9; 115,4; 109,0; 56,0; 47,8; 34,7; 15,2 ppm. HRMS Calc. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}^+]$: 267,345; Enc.: 267,1492.

Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-io (Indy-3b)


Sólido blanco. Rendimiento: 0,78 g; 78 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 9,56 (s, 1H); 7,93 (dd, $J = 8,8/7,2$ Hz, 1H); 7,81-7,75 (m, 2H); 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,38-7,28 (m, 2H); 5,24 (q, 2H); 4,46 (s, 3H); 1,77 (t, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): δ 163,9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 248,7$ Hz); 142,0; 137,1; 134,3; 133,5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3,2$ Hz); 133,0; 131,1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,4$ Hz); 124,7; 119,0; 117,0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21,8$ Hz); 109,7; 47,9; 34,7; 15,2 ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CD_2Cl_2): δ -112,95 (dq, $J = 8,6; 5,3$ Hz). HRMS Calc. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_2^+]$: 255,309; Enc.: 255,1992.

Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1H-indazol-2-io (Indy-4b)


Sólido blanquecino. Rendimiento: 0,56 g; 66 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 9,08 (s, 1H); 7,93 (dd, $J = 8,8/7,2$ Hz, 1H); 7,90-7,84 (m, 2H); 7,80-7,80 (m, 1H); 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,59 (dd, $J = 7,2/0,5$ Hz, 1H); 4,99 (q, 2H); 4,37 (s, 3H); 1,74 (t, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): 136,7; 134,4; 132,3; 129,7; 127,0 (q, $J = 3,86$ Hz); 125,4; 110,5; 48,0; 34,5; 15,0 ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CD_2Cl_2): δ -62,95 ppm. HRMS Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2^+$: 305,317; Enc.: 305,1260.

g) *Síntesis de Complejos de oro(I) [(IndyPh)AuCl] con ligandos derivados de Indazol a partir de sales de indazolio con anión cloruro [(Indy-1)-(Indy-4)]⁴⁰*

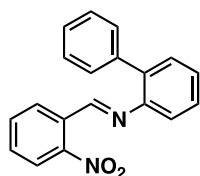
Cloruro de 2-etil-1-metil-4-fenil-1*H*-indazol-2-io (50 mg, 0,18 mmol) o cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-X-fenil)-1*H*-indazol-2-io (X= F, OCH₃, CF₃) (50 mg, 0,17 mmol; 50 mg, 0,16 mmol y 50 mg, 0,15 mmol, respectivamente) se combinaron con 1,1 equivalente de óxido de plata en 1 mL de diclorometano seco, en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite y se lavó con 1 mL de diclorometano seco. La solución filtrada se transfirió a un vial con 1 equivalente de [AuCl(SMe₂)] y se agitó durante otras 4 horas a temperatura ambiente. Después de este período, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con 1 mL de diclorometano seco, el cual fue removido mediante vacío para obtener el producto como un sólido que se recristalizó en diclorometano/pentano.

<i>Complejo</i>	<i>Observaciones</i>
Indy-1-Au	Sólido blanco. 62 mg, 72 %
Indy-2-Au	Sólido beige claro. 60 mg, 82 %
Indy-3-Au	Mezcla de compuestos (3 intentos)
Indy-4-Au	Sólido beige claro. 57 mg, 72 %

h) *Síntesis de N-(2-nitrobenziliden)-[1,1'-bifenil]-2-amina.¹⁰*

Una mezcla de 2-nitrobenzaldehído (1,00 g; 6,62 mmol) y 2-fenilnilina (1,34 g; 7,94 mol) se agitó durante 3 horas a 90 °C. Después de este período, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió etanol (5 mL). La mezcla se mantuvo en el refrigerador durante la noche. El etanol se removió con una pipeta Pasteur, observándose un aceite de color rojizo, en el fondo del balón, que se lavó con etanol frío (5 x 2 mL) para precipitar como un sólido naranja, el cual se filtró con un embudo con placa porosa y se secó con vacío. En el espectro de ¹H-RMN se observaron señales que coincidían con datos reportados en la literatura.¹⁰

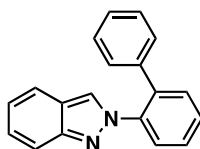
⁴⁰ István E. Markó, I. E.; Stérin, S.; Buisine, O.; Berthon, G.; Michaud, G.; Tinant, B.; Declercq, J-P.; Markó, I., *Adv. Synth. Catal*, **2004**, *346*, 1429-1434.



Sólido naranja. Rendimiento: 0,64 g, 32 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (s, 1H, HC=N); 8,12-8,03 (m, 2H, H^3 and H^6 Ph); 7,65 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H^5 Ph); 7,57 (td, $J = 8,0/1,5$ Hz, 1H, H^4 Ph); 7,53-7,33 (m, 8H, biPh); 7,20 (dd, $J = 7,7/ 1,0$ Hz, 1H) ppm.

i) *Síntesis de 2-([1,1'-bifenil]-2-il)-2H-indazol*

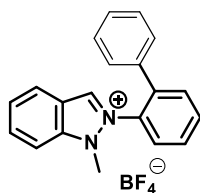
Una mezcla de (E)-N-2-(nitrobenzylidene)-[1,1'-bifenil]-2-amina (0,30 g; 0,99 mmol) y fosfito de trietilo (10 equivalentes) se agitó a 160 °C durante 12 horas. Después de este período, se eliminó el disolvente a vacío y el crudo se purificó mediante columna cromatográfica en mezcla ciclohexano/acetato de etilo (80:20). Los datos obtenidos en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ concordaban con los reportados en la bibliografía.¹⁰



Sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,15 g; 55 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (dd, $J = 8,8/0,9$ Hz, 1H); 7,76-7,72 (m, 1H); 7,60 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H, =CHN); 7,55-7,52 (m, 3H); 7,49 (dt, $J = 8,4/1,0$ Hz, 1H); 7,30 (ddd, $J = 8,8/6,6; 1,1$ Hz, 1H); 7,25-7,18 (m, 3H); 7,11-7,08 (m, 2H); 7,03 (ddd, $J = 8,4/6,6/0,8$ Hz, 1H) ppm.

j) *Síntesis de tetrafluoroborato de 2-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-metil-1H-indazol-2-ilo (Indy-5)*

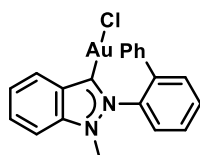
Una solución de 2-([1,1'-bifenil]-2-il)-2H-indazol (0,13 g; 0,54 mmol) en tolueno seco (5 mL) se trató con 4 equivalentes de sulfato de dietilo (0,24 g; 0,18 mL; 2,2 mmol) en atmósfera de argón y se agitó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y se añadió diclorometano (20 mL). La solución se extrajo con solución saturada de tetrafluoroborato de sodio (3 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y se concentraron a vacío. Se añadió pentano para precipitar el compuesto, que se separó por filtración, para obtener el producto deseado. El compuesto se cristalizó en una mezcla de diclorometano/pentano.



Sólido beige claro. Rendimiento: 0,15 g; 84 %. ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8,88 (d, $J=0,5$ Hz, 1H, HC=N); 8,09 (dt, $J = 8,6/0,9$ Hz, 1H); 7,94-7,88 (m, 2H); 7,80-7,75 (m, 3H); 7,61-7,56 (m, 2H); 7,33-7,24 (m, 3H); 7,11-7,07 (m, 2H); 3,9 (s, 3H) ppm. ^{13}C -RMN (101 MHz, CD_2Cl_2): δ 164,8; 141,4; 140,7; 135,8; 135,6; 135,2; 134,4; 132,6; 130,5; 130,5; 129,9; 129,6; 129,6; 128,4; 127,0; 124,0; 120,3; 111,2; 34,5 ppm. ^{11}B -RMN (128 MHz, CD_2Cl_2): δ -115,06 ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CD_2Cl_2): δ -152,65 (d, $J = 19,4$ Hz) ppm. HRMS: Calc. para $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2]^+$: 285,362; Enc.: 285,1386.

k) *Síntesis del Complejo Cloro (2-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)oro(I), [(Indy-biPh)AuCl] (Indy-5-Au)*

Bajo atmósfera de argón, tetrafluoroborato de 2-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-metil-1H-indazol-2-ilo (30 mg; 0,081 mmol) se combinó con óxido de plata (21 mg; 0,089 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (23 mg; 0,081 mol) en 1 mL de diclorometano seco. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite y se lavó con 1 mL de diclorometano seco. La solución filtrada se recogió en un vial que contenía cloro(dimetilsulfuro)oro(I) $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ (24 mg; 0,081 mmol) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de este período, la mezcla se filtró de nuevo a través de celite y se lavó con 1 mL de diclorometano seco. El disolvente se eliminó a vacío, obteniéndose un producto sólido. Después de verificar la estructura por RMN, el sólido se redisolvió en diclorometano y se filtró a través de sílice para eliminar el exceso de sal de tetrabutilamonio. Posteriormente, el disolvente se eliminó y el sólido obtenido se recristalizó en diclorometano/pentano.



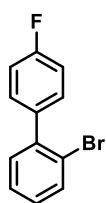
Sólido beige claro. Rendimiento: 23 mg; 55 %. ^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8,14 (dt, $J = 8,2/1,0$ Hz, 1H); 7,80 (dt, $J=1,54/7,55$, 1H); 7,77-7,73 (m, 1H); 7,70-7,63 (m, 3H); 7,37-7,32 (m, 1H); 7,32-7,28 (m, 2H); 7,24-7,17 (m, 4H); 3,43 (s, 3H) ppm.

5.5.2.2- Complejos con ligandos fosfina

 a) Síntesis de 2-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenilo y 2-bromo-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo ⁴¹

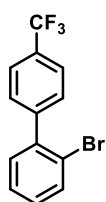
Pd(PPh₃)₄ (0,05 moles %), 1-bromo-2-yodobenceno (1,49 g, 5,30 mmol) en tolueno (10 mL), solución acuosa de carbonato de sodio 2N (5 mL) y ácido 4-fluorofenilborónico (0,74 g; 5,30 mmol) (o 4-(trifluorometil)fenilborónico; 1,01 g; 5,31 mol) disuelto en etanol (5 mL) se añadieron secuencialmente en un balón de dos bocas bajo atmósfera de argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente, para ser extraída con agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró con vacío. El residuo se purificó mediante columna cromatográfica empleando ciclohexano.

2-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenilo



Líquido incoloro. Rendimiento: 0,79 g; 67 % (promedio de dos reacciones).
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (dd, *J* = 8,0/1,1 Hz, 1H); 7,40-7,35 (m, 3H); 7,35-7,28 (m, 1H); 7,21 (ddd, *J* = 8,0/7,3/1,9 Hz, 1H); 7,15-7,08 (m, 2H) ppm. ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 162,3 (d, ¹*J*_{CF} = 246,9 Hz); 141,6; 137,0 (d, ⁴*J*_{CF} = 3,5 Hz); 133,2; 131,2; 131,1 (d, ³*J*_{CF} = 8,2 Hz); 128,9; 127,4; 122,7; 114,9 (d, ²*J*_{CF} = 21,5 Hz). ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ -114,59 - (-114,68) ppm.

2-bromo-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo



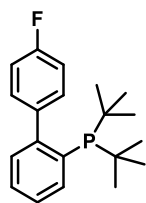
Líquido incoloro. Rendimiento: 0,69 g; 54 % (promedio de dos reacciones).
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (dd, *J* = 8,1/0,8 Hz, 3H); 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,42 (td, *J* = 7,5/1,2 Hz, 1H); 7,34 (dd, *J* = 7,6/1,8 Hz, 1H); 7,31-7,24 (m, 1H) ppm. ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 144,7; 141,4; 133,4; 131,2; 130,0; 129,9 (q, ²*J*_{CF} = 32,4 Hz); 129,6; 127,7; 125,1 (q, ⁴*J*_{CF} = 3,8 Hz) (2C); 124,9 (q, ¹*J*_{CF} = 273,7 Hz), 122,4 (C-Br) ppm. ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ -62,50 ppm.

⁴¹ Baldwin, J. et al. PCT Int. Appl. 2007117560, 2007.

b) Síntesis de 2-(di-*tert*-butilfosfino)-4'-fluoro-1,1'-bifenil y 2-(di-*tert*-butilfosfino)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (**P3**, **P4**)^{33,42}

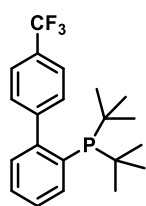
En un tubo Schlenk de 100 mL, purgado con ciclos de vacío y argón, se colocaron virutas de magnesio (66 mg; 2,72 mmol), 2-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenilo (0,68 g; 2,72 mmol) o 2-bromo-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (0,77 g; 2,56 mmol) y un cristal de yodo, en 20 mL de THF seco. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Posteriormente se añadió cloruro de cobre(I) (1,1 equivalente), di-*tert*-butil cloro fosfina (1,2 equivalentes) y el conjunto se mantuvo en agitación durante una noche a la misma temperatura. Luego, se añadieron agua, acetato de etilo y ciclohexano (80 mL de c/u) y la mezcla se transfirió a un erlenmeyer, seguido de la adición de una solución acuosa de NH₄OH (28 %, 30 mL) y se procedió a realizar una extracción. La fase orgánica se lavó dos veces con agua (2 x 50 mL) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró en un rotaevaporador hasta obtener un residuo naranja. Se añadió metanol (20 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas en un baño de hielo, observándose la formación de un sólido. Luego de una noche en el congelador, la solución fue removida con una pipeta Pasteur para recuperar los cristales formados, los cuales fueron lavados con metanol frío y secados con vacío.

2-(di-*tert*-butilfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo (**P3**)



Sólido blanco. Rendimiento: 0,22 g; 26 %. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91-7,87 (m, 1H); 7,40-7,30 (m, 2H); 7,25-7,17 (m, 3H); 7,06-6,99 (m, 2H); 1,57 (s, 2H); 1,15 (s, 9H); 1,12 (s, 9H) ppm. ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 161,8 (d, J_{CF}= 245,0 Hz); 150,3 (d, J_{CP} = 32,1 Hz); 139,7 (dd, J = 3,2/7,5 Hz); 135,7 (d, J = 27,9 Hz); 135,6 (d, J_{CP}= 3,0 Hz); 132,0 (dd, J = 4,0/8,2 Hz); 130,8 (d, J_{CF} = 5,8 Hz) (2C); 128,6; 126,1; 114,2 (d, J_{CF} = 21,2 Hz) (2C); 33,0; 32,8; 30,9 (3C); 30,8 (3C) ppm. ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ -116,62 - (-116,73 ppm (m). ³¹P-RMN: (162 MHz, CDCl₃) δ 18,18 ppm. HRMS Calc. para [C₂₀H₂₆FP + H⁺]: 317,401; Enc.: 317,1829.

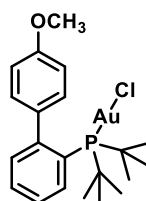
⁴² Buchwald et al. Patent N° US6.307.087 B1, 2001.

2-(di-*tert*-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (**P4**)


Sólido blanco. Rendimiento: 0,04 g, 4 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,94-7,90 (m, 1H); 7,62-7,57 (m, 2H); 7,41-7,34 (m, 4H); 7,23-7,19 (m, 1H); 1,15 (s, 9H); 1,12 (s, 9H) ppm. $^{19}\text{F-RMN}$: -62,26 ppm. $^{31}\text{P-RMN}$: 20,86 ppm. HRMS: Calc. para $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{P} + \text{H}^+]$: 367.408; Enc.: 367.1797

 c) Síntesis de los Complejos cloro[2-(di-*tert*-butilfosfina)-4'-X-1,1'-bifenil]oro(I) (**P3-Au**, **P4-Au**)⁴³

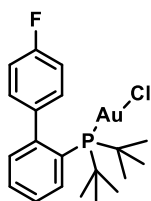
Una solución de 2-(di-*tert*-butilfosfina)-4'-metoxi-1,1'-bifenilo (0,06 g; 0,18 mmol) 2-(di-*tert*-butilfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo (0,10 g; 0,32 mmol) o 2-(di-*tert*-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (0,04 g; 0,11 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadieron lentamente sobre una solución de cloro sulfuro de dimetilo oro(I) (93 g; 0,32 mmol) en diclorometano (3 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora y el complejo se precipitó por la adición de pentano. Los restos de sulfuro de dimetilo y el disolvente se eliminaron a vacío parcial, y el sólido se separó por filtración, se recristalizó en una mezcla de diclorometano/pentano y se secó a vacío.

 Cloro[2-(di-*tert*-butilfosfina)-4'-metoxi-1,1'-bifenil]oro(I) (**P2-Au**)


Sólido blanco. Rendimiento: 90 mg, 90 %. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 7,87 (td, $J = 7,6/1,5$ Hz, 1H); 7,55-7,46 (m, 2H); 7,32-7,28 (m, 1H); 7,07-7,01 (m, 2H); 6,98-6,92 (m, 2H); 3,88 (s, 3H, *OMe*); 1,41 (s, 9H, *t*-*Bu*); 1,38 (s, 9H, *t*-*Bu*) ppm. $^{31}\text{P-RMN}$ (202 MHz, CD_2Cl_2): δ 63,27 ppm.

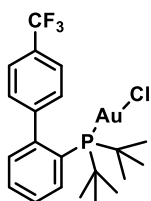
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ 160,9 (s); 150,5 (d, $J = 13,3$ Hz); 135,1 (d, $J = 6,7$ Hz); 134,2 (d, $J = 2,8$ Hz); 134,0 (d, $J = 7,3$ Hz); 131,0 (d, $J = 2,6$ Hz); 130,7 (s); 127,2 (d, $J = 6,8$ Hz); 126,6 (s); 114,9 (s); 56,2 (s); 38,2 (d, $J = 25,8$ Hz); 31,2 (d, $J = 6,8$ Hz).

⁴³ Müller, T.E.; Green, J.C.; Mingos, D.M.P.; McPartlin, C.M.; Whittingham, C.; Williams, D.J.; Woodroffe, T. *M. J. Organomet. Chem.* **1998**, 551, 313-330.

Cloro[2-(di-*tert*-butilfosfino)-4'-fluoro-1,1'-bifenil]oro(I) (**P3-Au**)


Sólido blanco. Rendimiento: 0,12 g, 67 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92-7,85 (m, 1H); 7,58-7,47 (m, 2H); 7,28 (ddd, $J = 4,3/3,7/2,0$ Hz, 1H); 7,13-7,09 (m, 4H); 1,42 (s, 9H); 1,38 (s, 9H) ppm. $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, CD_2Cl_2): δ (-115,31) – (-115,41) (m) ppm. $^{31}\text{P-RMN}$ (162 MHz, CD_2Cl_2): δ 60,07 ppm. HRMS Calc. para $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{AuClFP} + \text{Na}^+]$:

571,8018, Enc.: 571,1003.

 Cloro[2-(di-*tert*-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil]oro(I) (**P4-Au**)


Sólido blanco. Rendimiento: 21 mg, 32 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,94-7,88 (m, 1H); 7,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,61-7,52 (m, 2H); 7,31-7,26 (m, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,41 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ 149,0 (d, $J = 13,1$ Hz); 146,7 (dd, $J = 1,3/6,4$); 134,5 (d, $J = 4,3$ Hz); 133,3 (d, $J = 7,5$ Hz); 131,3 (d, $J = 3,3$ Hz); 131,1 (q, $J = 32,3$ Hz); 130,3; 128,0 (d, $J = 6,9$ Hz); 128,3 (q, $J = 272,6$ Hz); 126,6 (d, $J = 44,6$ Hz); 126,2 (q, $J = 3,8$ Hz); 38,4 (d, $J = 25,8$ Hz); 31,2 (d, $J = 6,6$ Hz) ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -61,98 ppm. $^{31}\text{P-RMN}$ (162 MHz, CDCl_3) δ 60,12 ppm. HRMS Calc. para $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{AuClF}_3\text{P} + \text{Na}^+]$: 621,8098, Enc.: 621,0971.

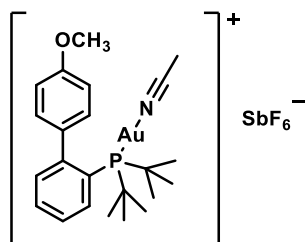
 5.5.2.3- Síntesis de los complejos catiónicos de oro con ligandos fosfina⁴⁴

Cloro 2-(di-*tert*-butilfosfino)-4'-[X]-1,1'-bifenilo oro(I) (X = F, OCH_3 , CF_3) (0,030 g, 0,055 mmol; 0,030 g, 0,071 mmol y 0,015 g, 0,025 mmol, respectivamente) en diclorometano (1 mL) se agitó durante 5 minutos, y luego se añadieron 2 equivalentes de acetonitrilo seco. La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y se transfirió a un vial protegido de la luz que contenía 1 equivalente de hexafluoroantimoniato de plata(V). La mezcla se agitó durante 1 hora, y se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó a vacío y el producto se recristalizó en diclorometano/éter etílico.

⁴⁴ Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M.P.; Cárdenas, D.J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A.M. *Angewandte Chemie* **2005**, *117*, 38, 6302-6304.

(Acetonitrilo)[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-metoxi-1,1'-bifenil]oro(I) Hexafluoroantimoniato

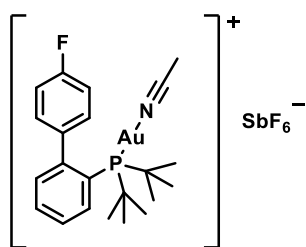
(V) (**P2-Au+**)



Sólido blanco. Rendimiento: 30 mg; 53 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7,90 (td, $J = 7,8/1,6$ Hz, 1H); 7,67-7,58 (m, 2H); 7,40-7,36 (m, 1H); 7,18-7,10 (m, 4H); 3,93 (s, 3H); 2,39 (s, ancha, 3H); 1,46 (s, 9H); 1,42 (s, 9H) ppm. $^{31}\text{P-RMN}$ (162 MHz, CD_2Cl_2): δ 57,67 ppm. HRMS Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{AuNOP}^+$: 566,446; Enc.: 566,1882.

(Acetonitrilo)[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo]oro(I) Hexafluoroantimoniato

(V) (**P3-Au+**)

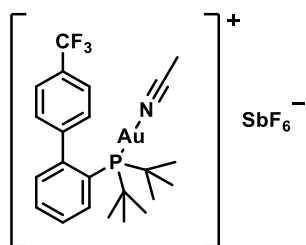


Sólido blanco. 37 mg, 86 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7,91-7,86 (m, 1H); 7,67-7,57 (m, 2H); 7,38-7,33 (m, 1H); 7,24 (dd, $J = 21,0/7,0$ Hz, 4H); 2,36 (s, ancha, 3H); 1,43 (s, 9H); 1,39 (s, 9H) ppm. $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, CD_2Cl_2): δ -115,26 ppm. $^{31}\text{P-RMN}$ (162 MHz, CD_2Cl_2): δ 57,57 ppm.

HRMS Calc. para $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{AuFNP}^+]$: 554,411; Enc.: 554,1682.

(Acetonitrilo)[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-trifluorometil-1,1'-bifenil]oro(I)

Hexafluoroantimoniato (**P4-Au+**)



Sólido blanco. Rendimiento: 17 mg; 81 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7,94-7,88 (m, 1H); 7,84-7,78 (m, 2H); 7,68-7,63 (m, 2H); 7,41-7,29 (m, 3H); 2,27 (s, ancha, 3H); 1,42 (s, 9H); 1,40 (s, 9H) ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CD_2Cl_2): δ -62,29 ppm. $^{31}\text{P-RMN}$ (162 MHz, CD_2Cl_2): δ 57,50 ppm.

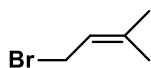
5.5.3- Síntesis del sustrato de partida para la catálisis

a) Síntesis de bromuro de prenilo ⁴⁵

Una solución de alcohol prenilico (5,0 g; 5,9 mL; 58 mmol) en 150 mL de éter etílico seco se enfrió a 0 °C y se añadió tribromuro de fósforo (7,9 g; 2,7 mL; 29 mmol) mediante una jeringa. La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora y se añadieron 50 mL

⁴⁵ Chow, S. Y.; Williams, H. J.; Huang, Q.; Nanda, S.; Scott, A. I. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (24), 9997-10003.

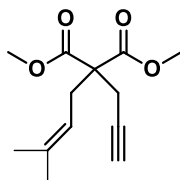
de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. Los datos del espectro de $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del compuesto estaban en concordancia con datos bibliográficos.⁶⁵



Líquido amarillo pálido. Rendimiento: 7,0 g; 81%.

b) Síntesis de dimetil-2-(3-metilbut-2-enil)-2-(prop-2-inil)malonato⁴⁶

A una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral, 0,68 g; 28 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C, se añadió dimetil propargil malonato (4,0 g; 23 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se incorporó bromuro de prenilo (4,2 g; 28 mmol). Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, se añadió con cuidado una cantidad muy pequeña de agua, de a gotas, para eliminar el hidruro residual. Posteriormente se añadieron 200 mL de agua, y la mezcla se extrajo con éter etílico (3 x 200 mL) y se lavaron con solución saturada de NaCl (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó por columna cromatográfica con ciclohexano/acetato de etilo (95:5). Las señales de $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del compuesto resultante concordaron con los reportados en bibliografía.⁶⁶



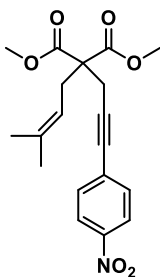
Líquido aceitoso de color amarillo. Rendimiento: 3,2 g; 57%.

c) Síntesis de [(3-metil-2-butenil)]-[3-(p-nitrofenil)-2-propinil] malonato de dimetilo⁴²

En tubo Schlenk se desoxigenó diisopropilamina (30 mL) durante 1-1,5 horas con flujo de argón, y se añadieron CuI (0,079 g; 0,41 mmol) y $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (0,15 g; 0,21 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y posteriormente se incorporaron secuencialmente 1-bromo-4-nitrobenceno (1,1 g; 5,4 mmol) y dimetil-2-(3-metilbut-2-en-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dietilo (0,99 g; 4,2 mmol). La mezcla se agitó a

⁴⁶ Muñoz-Herranz, M.; Méndez, M.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Synthesis*, **2003**, 18, 2898-2902.

temperatura ambiente durante una noche y luego, el bruto se diluyó con éter etílico (100 mL), se filtró a través de Celite y se purificó por cromatografía con pentano/éter etílico (95:5). Después de concentrar la fracción correspondiente al producto, se obtuvo el producto correspondiente. Los datos espectroscópicos coincidieron con los de la literatura.⁴³



Líquido aceitoso de color naranja. Rendimiento: 1,4 g; 92%.

5.5.4- Estudio Cinético

5.5.4.1- Procedimiento general para las pruebas de catálisis

En un vial de 5 mL, se disolvieron el 1,6-enino (0,072 g; 0,20 mmol), el complejo Cloro[2-(di-*tert*-butilfosfina)-1,1'-bifenilo]oro(I) (2,1 mg; 0,0041 mmol) y dodecano (0,034 g; 0,20 mmol), en 4 mL de diclorometano seco. La solución se agitó durante 5 minutos y se separó una alícuota de 50 μ L. Esta solución fue transferida a otro vial que contenía hexafluoroantimoniato de plata (V) (1,4 mg; 0,0041 mmol) y en ese momento se empezó a contar el tiempo (Figura 5.8). Se tomaron alícuotas de 50 μ L cada 5 minutos (de 0 a 30 minutos), 10 minutos (de 30 a 60 minutos) y 15 minutos (de 60 a 180 minutos). Cada una fue diluida con 0,5 mL de diclorometano y 1 gota de trietilamina. A continuación, cada muestra se filtró a través de una jeringa con sílice y filtro de teflón, y la solución resultante se inyectó en un GC-FID. Mediante el análisis de los cromatogramas, se realizaron gráficos de % de conversión en función del tiempo.

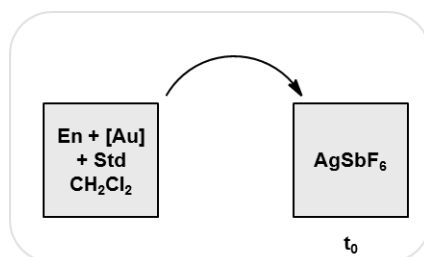


Figura 5.8- Orden de agregados de reactivos y catalizador.

5.5.4.2- Optimización de las condiciones de reacción para el estudio cinético

Con las áreas de los picos observados por GC, se realizaron gráficos de % de conversión en función del tiempo, y se calculó la constante de velocidad (triplicado). Se empleó 1,4-diacetilbenceno (sólido) como estándar, para lograr resultados reproducibles. Por otra parte, en lugar de añadirlo directamente en el vial, se preparó una solución patrón (0,080 g estándar/10 mL de DCM) y a partir de esta, se añadió un volumen de 4 mL al vial de reacción. Figura 5.9

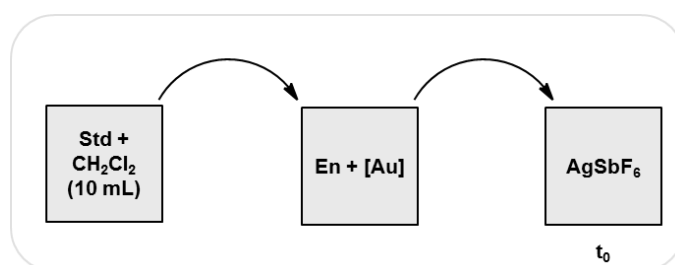


Figura 5.9- Secuencia de agregados para la catálisis.

Con resultados negativos (sin lograr aún valores de constantes de reproducibles), se decidió cambiar el disolvente de dilución, optándose por acetato de etilo en lugar de diclorometano, y se empleó una pipeta con algodón, arena y sílice en lugar de la jeringa con filtro de teflón. El acetato se eligió en función de que el estándar y el sustrato de partida eluyen más con este último solvente (Figura 5.10).

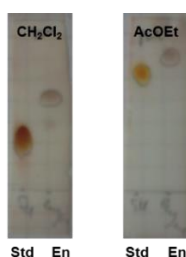


Figura 5.10- Comparación del Rf del estándar y el enino empleados, en DCM y acetato de etilo, en TLC (Silicagel).

Para mayor precisión, se empleó un termostato Julabo para el control de la temperatura, empleando un baño de agua/isopropanol (1:1) que circulaba por la camisa externa de un tubo Schlenk en el que se realizó la reacción. La temperatura se fijó en 25,0 °C (Figura 5.11).

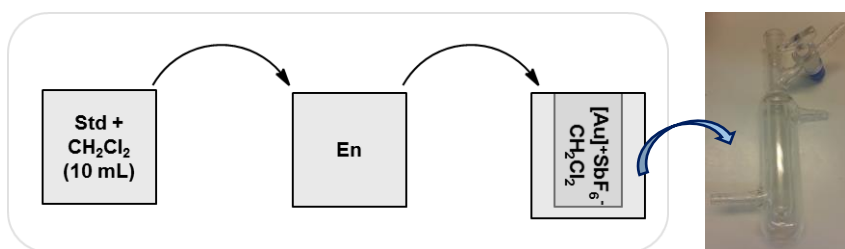


Figura 5.11- (izquierda) Orden de agregados; (derecha) Tubo Schlenk con camisa externa por donde circula el líquido termostatizado.

A pesar del termostato y de que todas las variables posibles estaban controladas, las constantes de velocidad obtenidas mediante los datos del GC no daban valores comparables. Por esta razón, se cambió la combinación del catalizador de oro(I) $[\text{PR}_3(\text{Au})\text{Cl}]$ y AgSbF_6 , por el complejo catiónico $[\text{PR}_3(\text{Au})\text{CH}_3\text{CN}]^+\text{SbF}_6^-$ (Figura 5.14), comercialmente disponible.

Al cambiar de especie, fue necesario modificar el orden de adición. En este caso, se añadió solución patrón del estándar (4 mL) en un vial con el enino. La solución se agitó durante 5 minutos, se separó una alícuota de 50 μL , y el contenido restante se transfirió al tubo Schlenk, donde previamente ya se había agregado el complejo catiónico para iniciar la reacción. Este orden de adición se eligió en base a reportes bibliográficos (Figura 5.12).⁵⁶

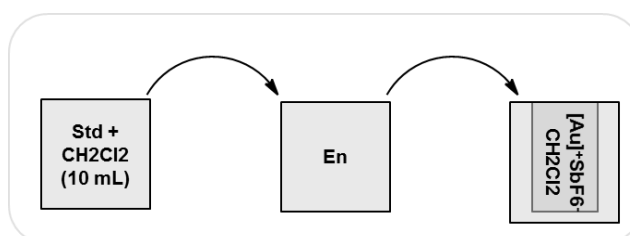


Figura 5.12- Modificación en el orden de agregados.

A pesar de estas modificaciones, las constantes de velocidad todavía no eran comparables, por lo que se empleó el agente de barrido QuadraPureTMMPA. Se conservó el mismo orden de agregado de sustrato y reactivos, pero con cada alícuota se prosiguió de la siguiente manera: se tomaron 50 μL del crudo de reacción y se transfirieron a un vial que contenía 0,3 mL de acetato de etilo y 8-10 mg de QuadraPure MPA. Esta mezcla se filtró a través de una pipeta Pasteur con algodón para retener la resina. Con este procedimiento, los resultados fueron reproducibles, por lo que se decidió seguir este protocolo con los demás complejos.

5.6- Conclusiones del capítulo

Se lograron sintetizar cinco complejos de oro(I) con ligandos derivados de Indazol, tres complejos con ligandos fosfina y, a partir de estos, tres complejos catiónicos. Todos los compuestos fueron aislados y caracterizados.

Por otra parte, se sintetizó el [(3-metil-2-butenil)]-[3-(p-nitrofenil)-2-propinil] malonato de dimetilo, el cual fue empleado como sustrato de partida para el estudio cinético de la reacción de cicloisomerización de eninos.

Se optimizó la metodología para llevar a cabo las pruebas cinéticas, tratando de minimizar las posibles fuentes de error. Se varió el orden de agregado de sustrato y reactivos, se ajustó la temperatura con un termostato y se empleó una estrategia no tan usual para el *quencheo* del catalizador, que consiste en la incorporación de un agente de barrido.

A partir de los datos obtenidos, del análisis de los cromatogramas, se determinaron las constantes de velocidad, y la comparación de las mismas permite suponer que los diferentes sustituyentes unidos a la estructura del bifenilo en los ligandos, puede ejercer una influencia en la actividad catalítica, asociada a factores estéricos, en lugar de electrónicos.

Anexos

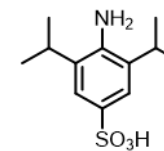
ANEXO I

Caracterización de compuestos del capítulo 1

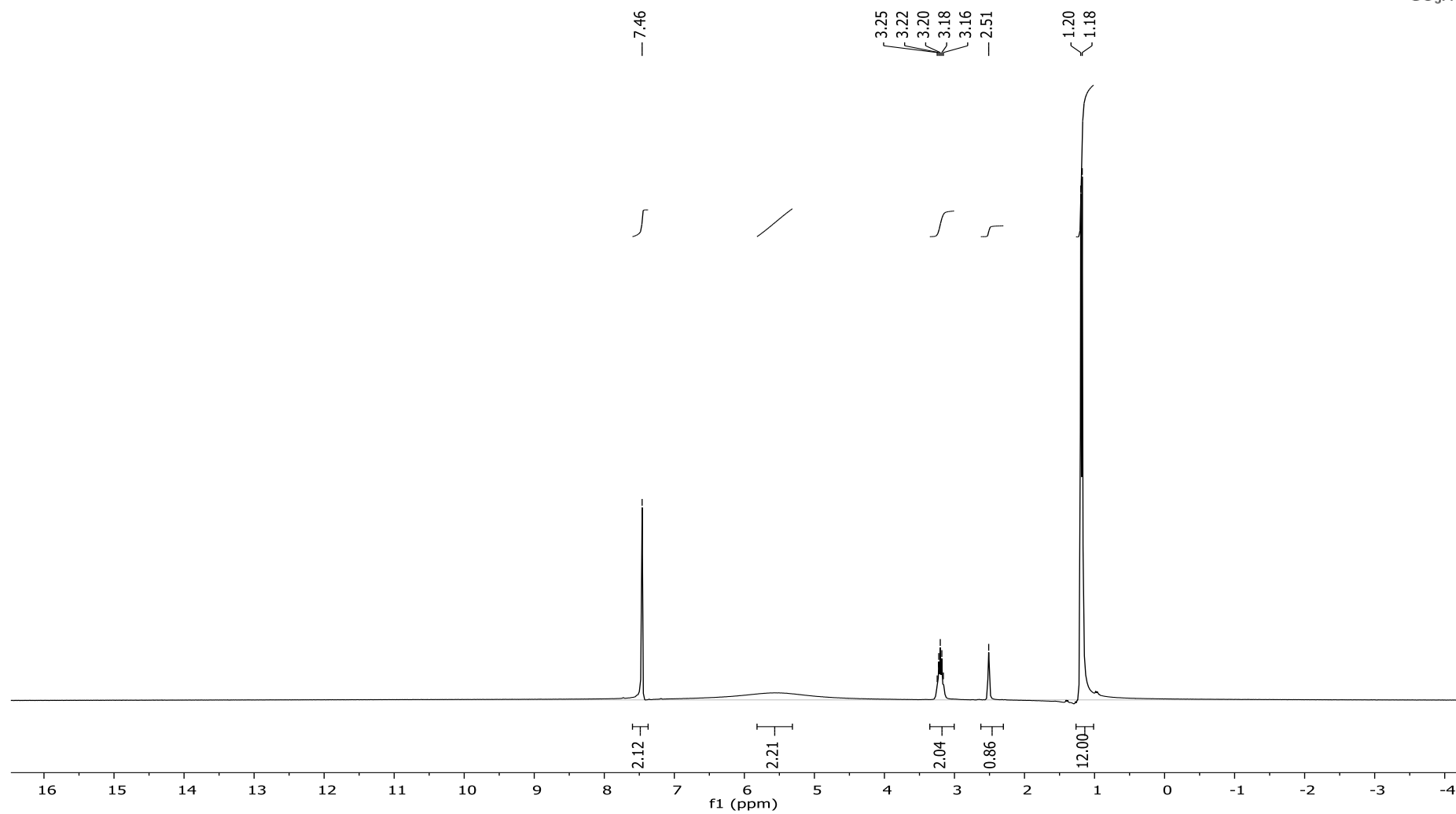
Contenidos:

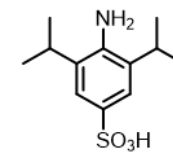
	Página
Diiminas e imidazoles	
<i>ácido 2,6-diisopropilsulfanílico</i>	AI-3
<i>4-sodiosulfonato-2,6-diisopropilanilina</i>	AI-5
<i>N,N'-Bis [2,6-diisopropil-4-(sulfonato de sodio)fenil]-α-diimina</i>	AI-6
<i>N,N'-Bis(2,6-diisopropilfenil)-α-diimina</i>	AI-8
<i>N,N'-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-α-diimina</i>	AI-10
<i>N-(2,6-diisopropilfenil)imidazol</i>	AI-12
<i>N-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol</i>	AI-14
Ligandos	
<i>N,N'-Bis [2,6-diisopropil-4-(sulfonato de sodio)fenil]imidazol (L1)</i>	AI-16
<i>N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(3-propilsulfonato)imidazol (L2)</i>	AI-19
<i>N-(2,4,6-trimetilfenil)-N'-(3-propilsulfonato)imidazol (L3)</i>	AI-23
<i>N-metil-N'-(3-sulfonatopropil)imidazol (L4)</i>	AI-26
<i>N-(3-sulfonatopropil)imidazol (L5)</i>	AI-29
<i>N,N'-bis(3-sulfonatopropil)imidazol (L6)</i>	AI-34
<i>Cloruro de N,N'-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol (L7)</i>	AI-36
<i>Cloruro de N,N'-Bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol (L8)</i>	AI-39
<i>N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-bencilimidazol (L9)</i>	AI-42
<i>N-(2,4,6-trimetilfenil)-N'-bencilimidazol (L10)</i>	AI-45
<i>Bromuro de N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-butilimidazol (L11)</i>	AI-48
<i>Bromuro de N-mesitil-N'-butilimidazol (L12)</i>	AI-51
Complejos	
<i>1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C1)</i>	AI-54
<i>1-(2,6-diisopropilfenil)-3-(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C2)</i>	AI-60
<i>1-Mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C3)</i>	AI-65
<i>1-Metil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C4)</i>	AI-71
<i>1-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C5)</i>	AI-74
<i>1,3-bis(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C6)</i>	AI-79
<i>1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno oro(I) Cloro (C7)</i>	AI-81
<i>1,3-bis(mesitil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C8)</i>	AI-84

<i>1-(2,6-diisopropilfenil)-3-bencilimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C9)</i>	AI-87
<i>1-(mesitil)-3-bencilimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C10)</i>	AI-90
<i>1-(2,6-diisopropilfenil)-3-butylimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C11)</i>	AI-93
<i>1-mesitil-3-butylimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C12)</i>	AI-96
<i>Bis[1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sulfonatofenil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (C13)</i>	AI-99
<i>Bis[1-mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (C14)</i>	AI-101
<i>[1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sulfonatofenil)imidazol-2-ilideno][1-mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (C15)</i>	AI-103
<i>(acetonitrilo)[1-(mesitil)-3-bencilimidazol-2-ilideno]oro(I) tiocianato (C16)</i>	AI-105

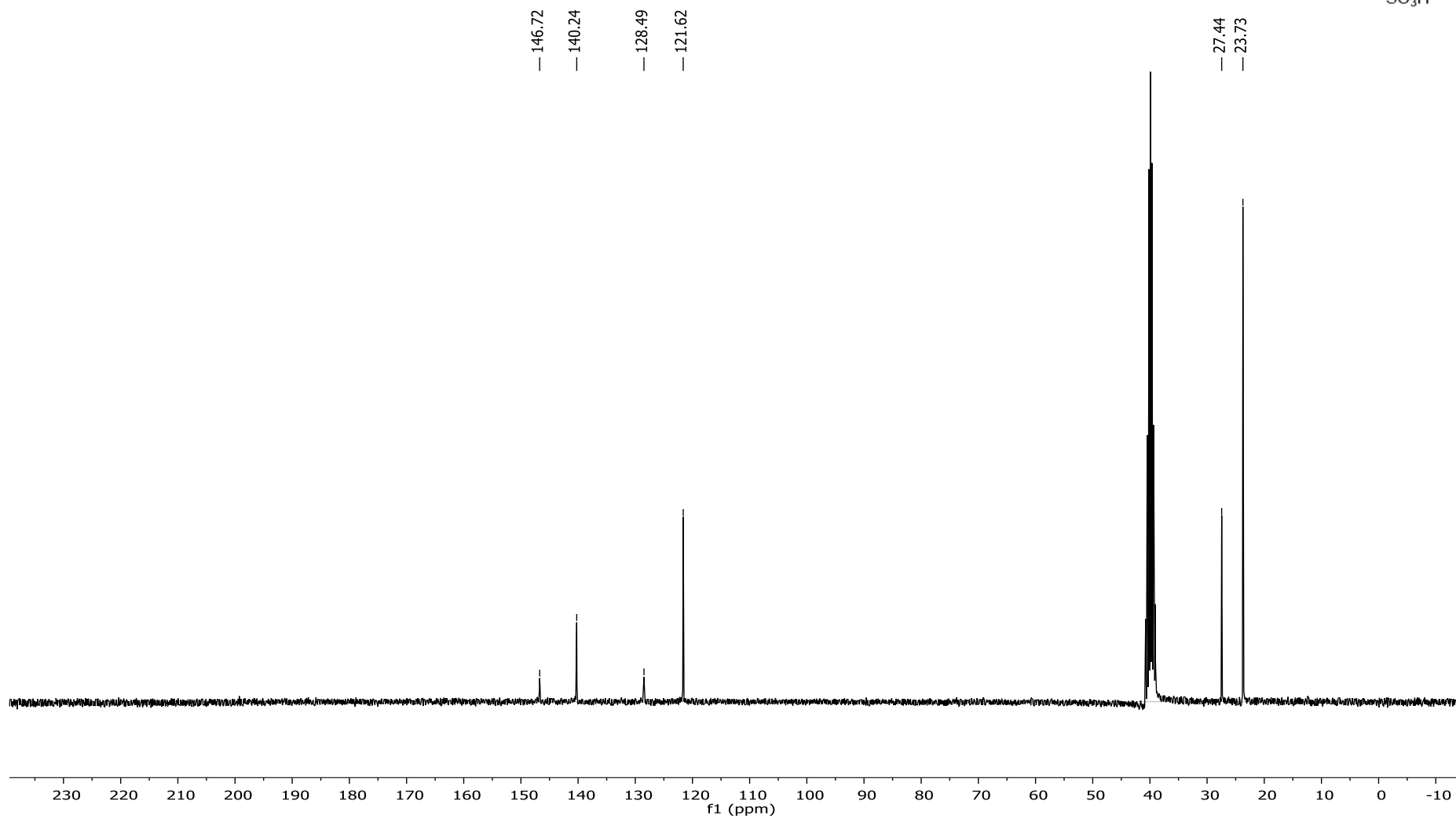


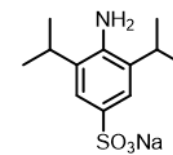
ácido 2,6-diisopropilsulfanílico (^1H -RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$)



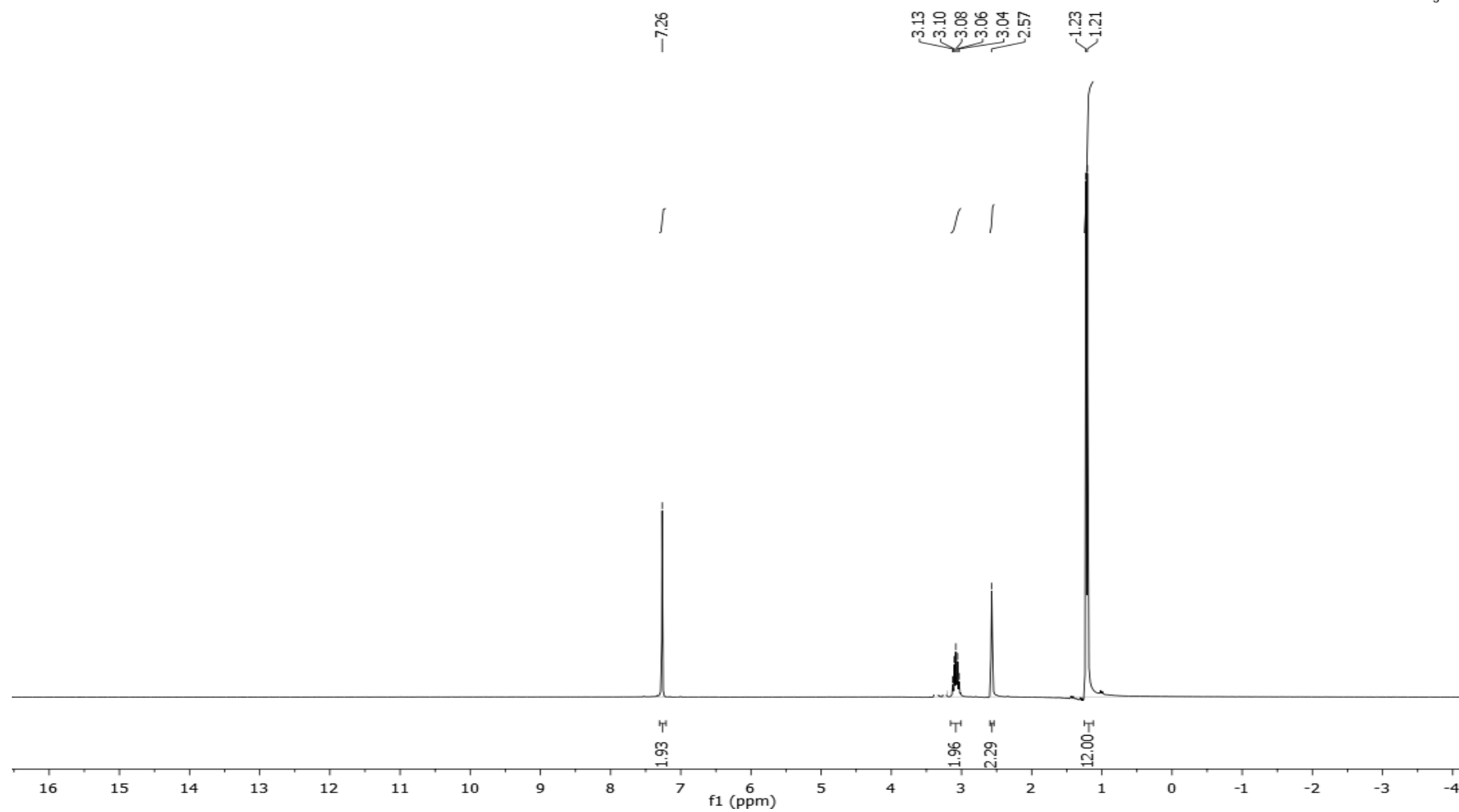


ácido 2,6-diisopropilsulfanílico (^{13}C -RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$)

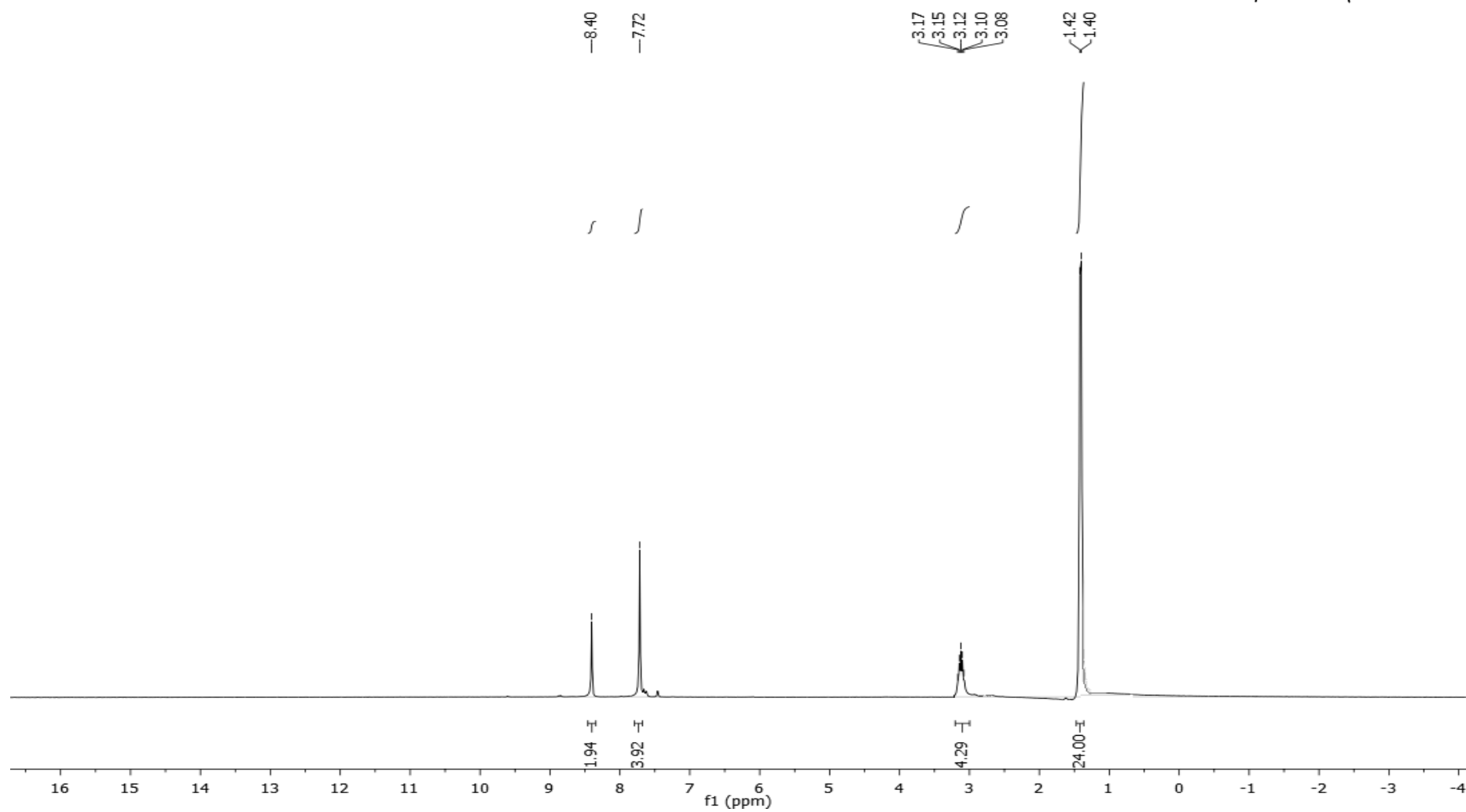
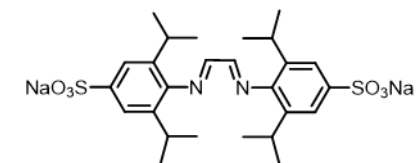




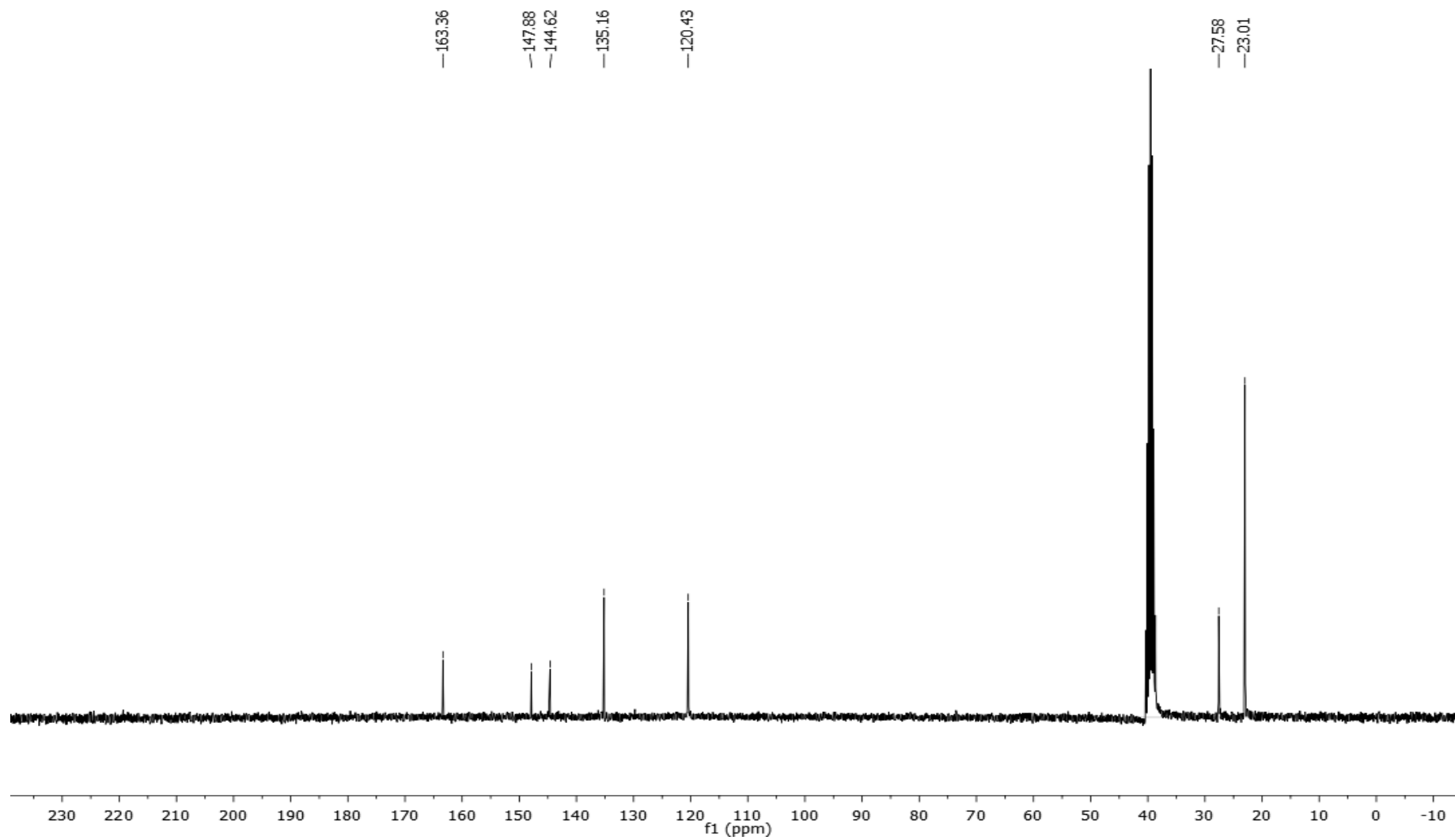
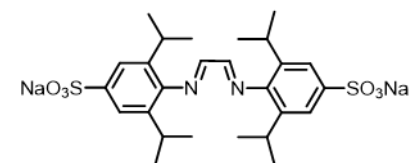
4-sodiosulfonato-2,6-diisopropilanilina (^1H -RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$)

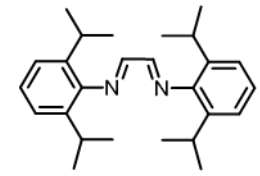


N,N'-Bis [2,6-diisopropil-4-(sulfonato de sodio)fenil]- α -diimina (^1H -RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$)

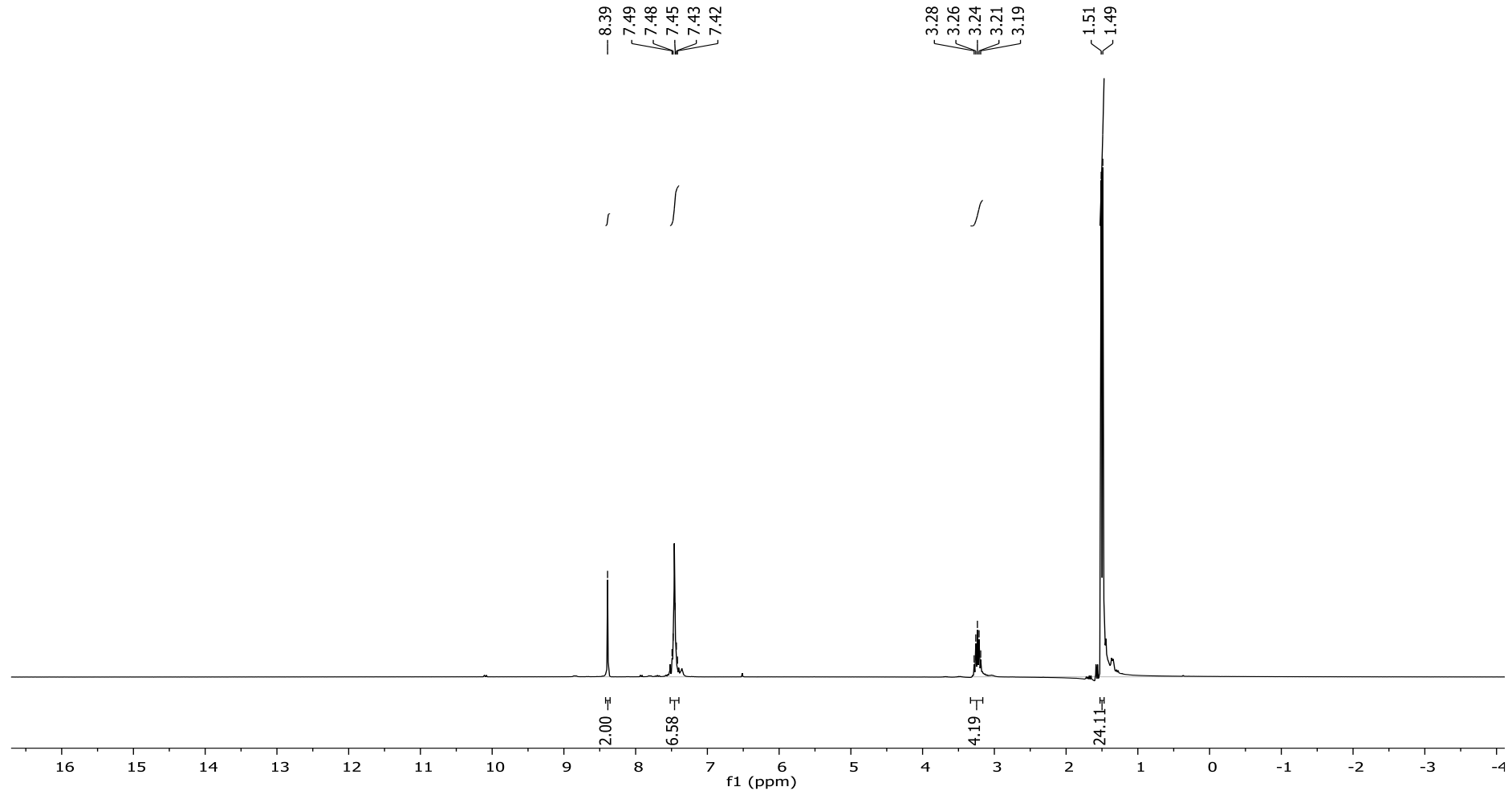


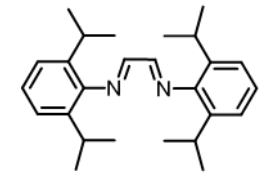
N,N'-Bis [2,6-diisopropil-4-(sulfonato de sodio)fenil]- α -diimina (^{13}C -RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$)



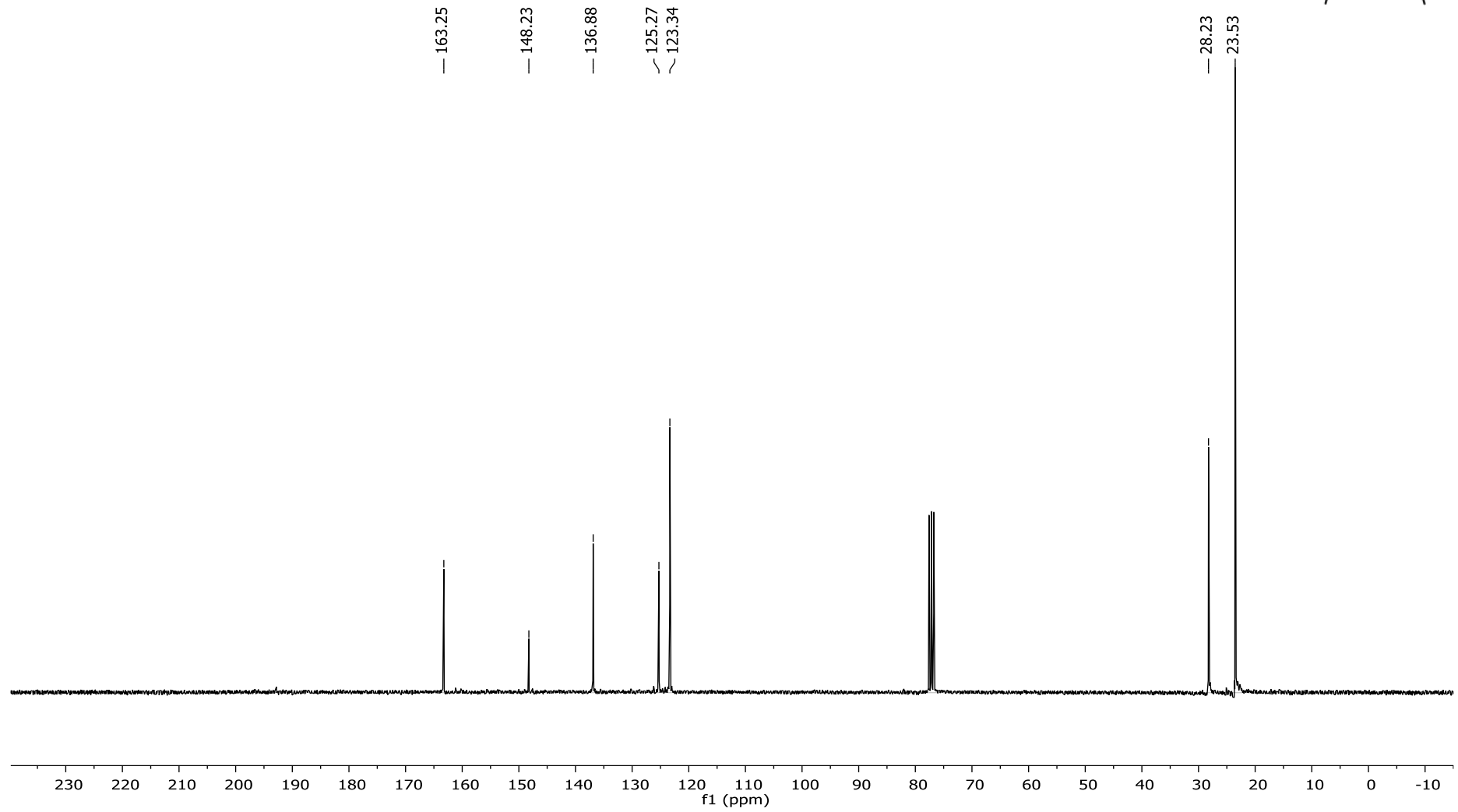


N,N'-Bis(2,6-diisopropilfenil)- α -diimina (^1H -RMN, CDCl_3)

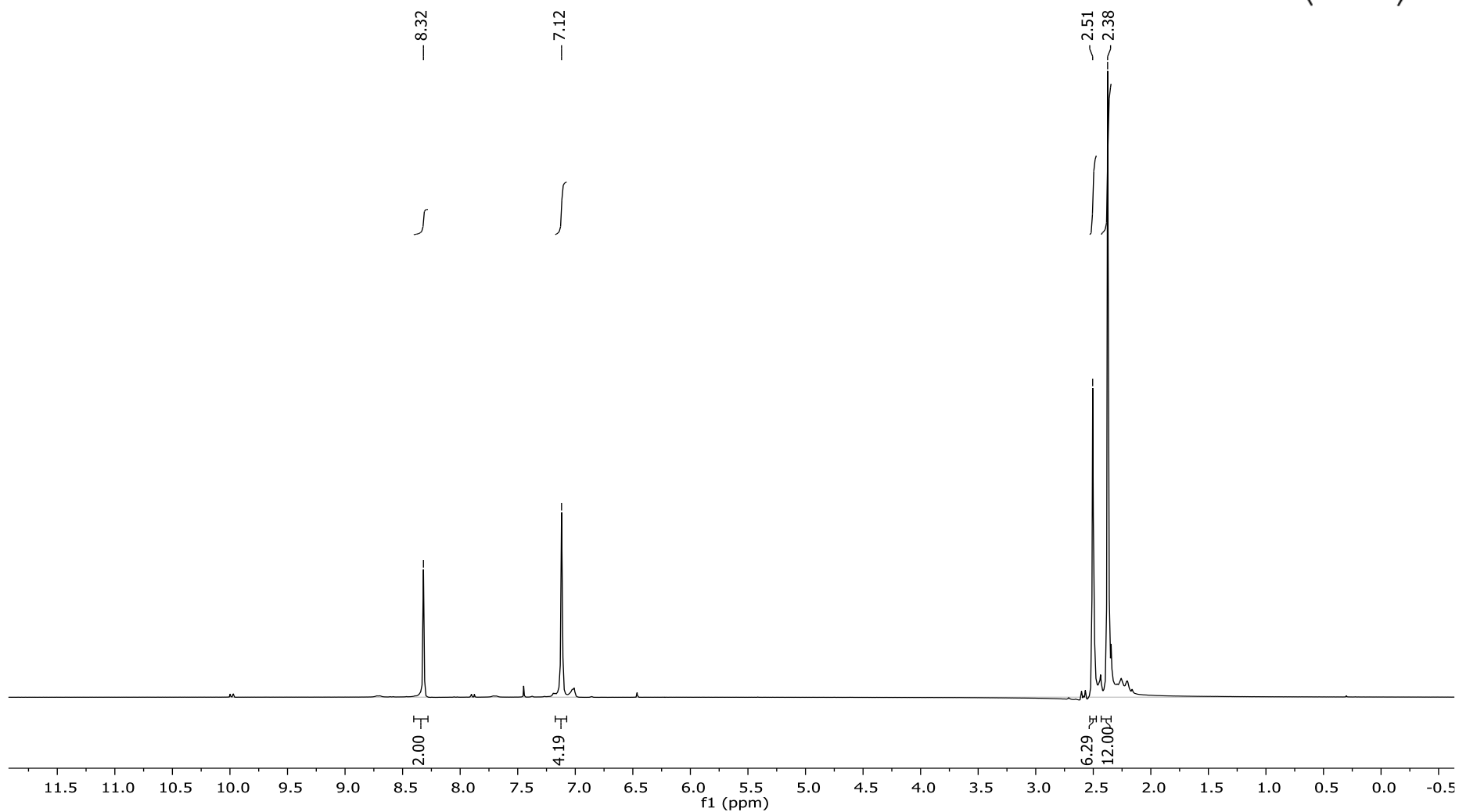
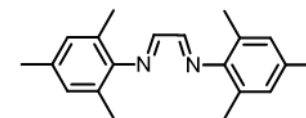




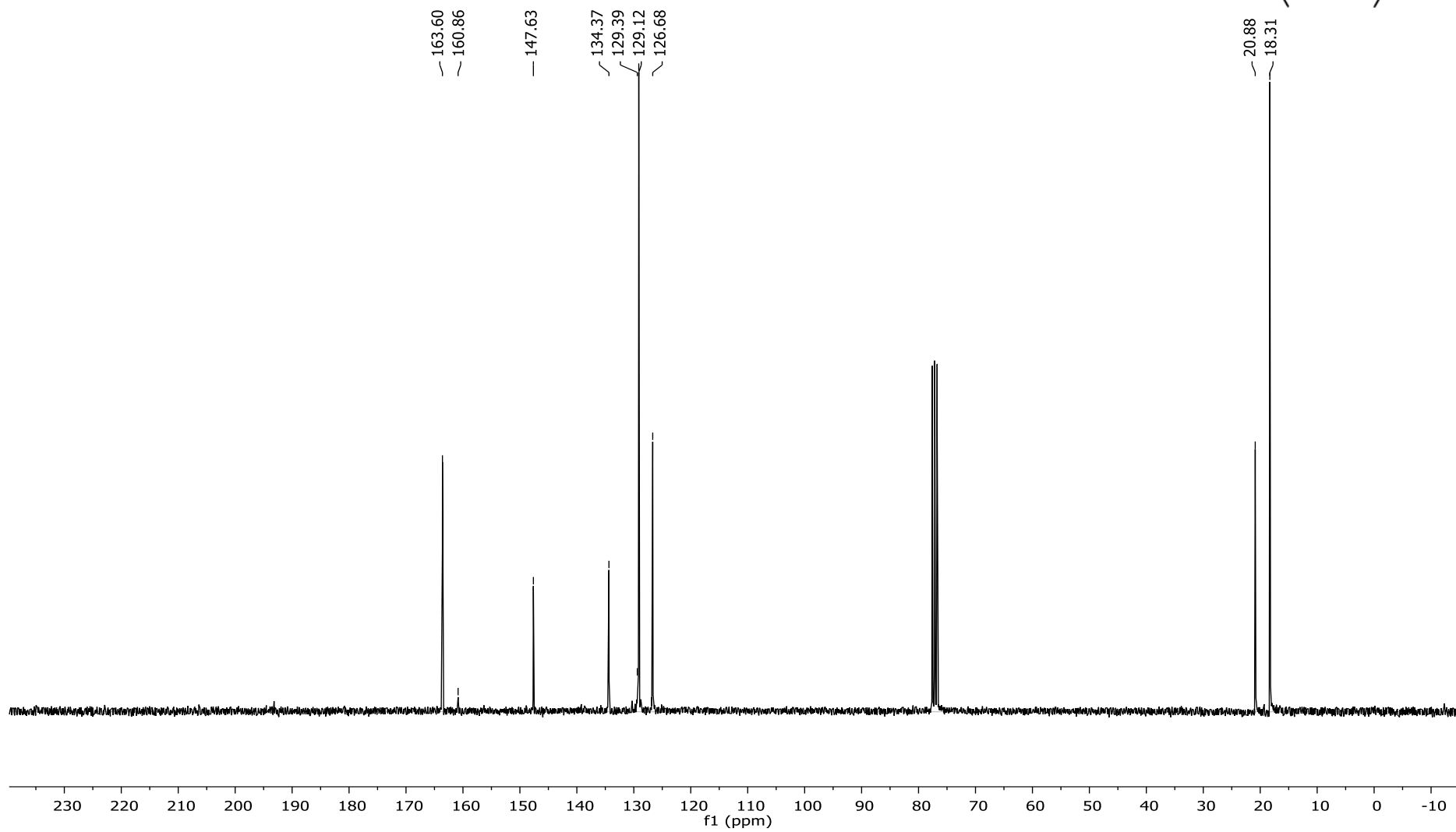
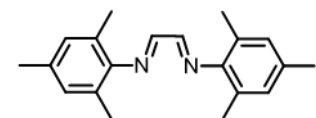
N,N'-Bis(2,6-diisopropilfenil)- α -diimina (^{13}C -RMN, CDCl_3)

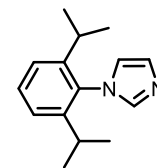


N,N'-Bis(2,4,6-trimetilfenil)- α -diimina (^1H -RMN, CDCl_3)

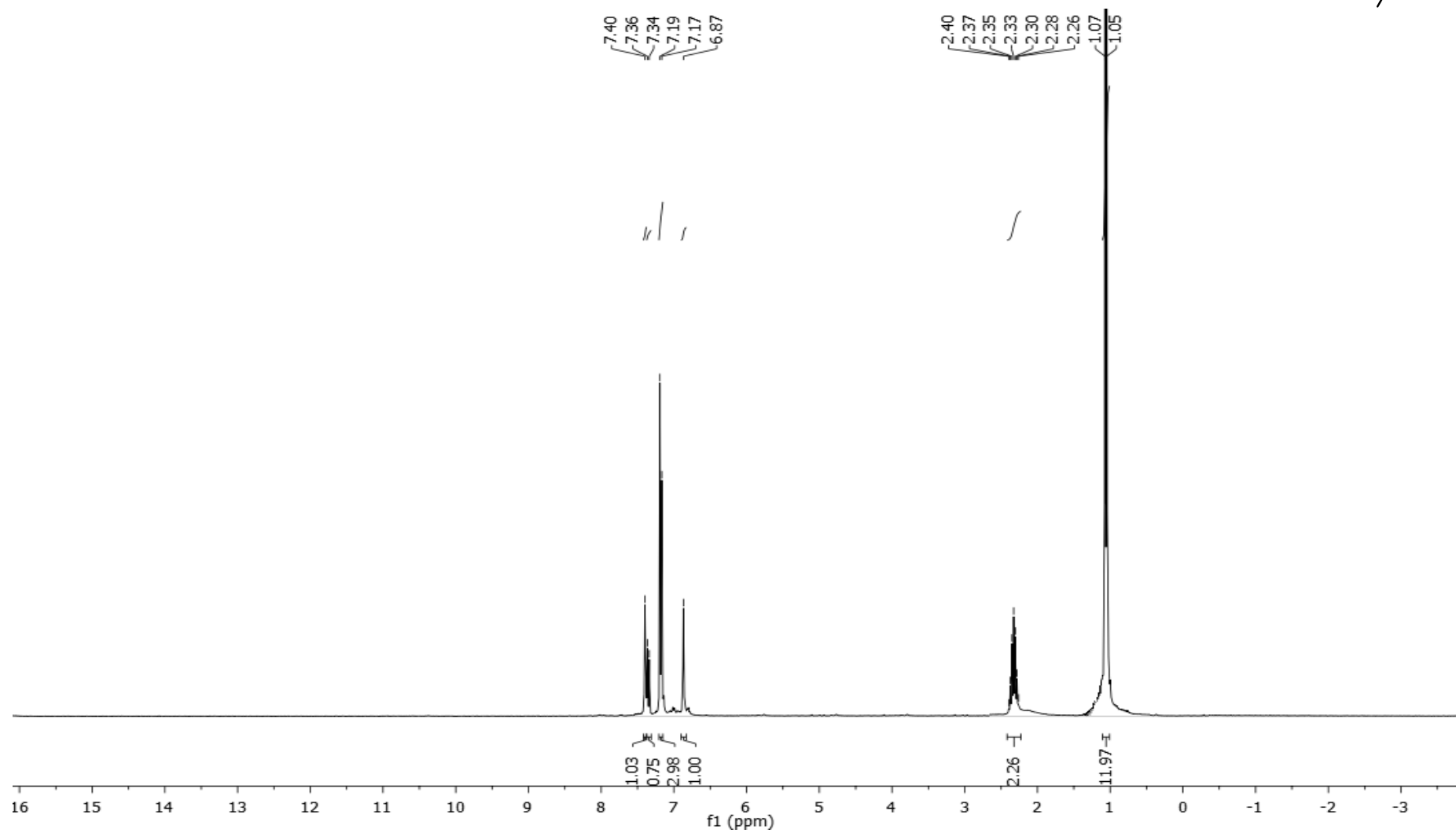


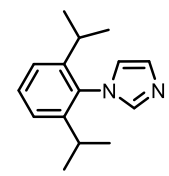
N,N'-Bis(2,4,6-trimetilfenil)- α -diimina (^{13}C -RMN, CDCl_3)



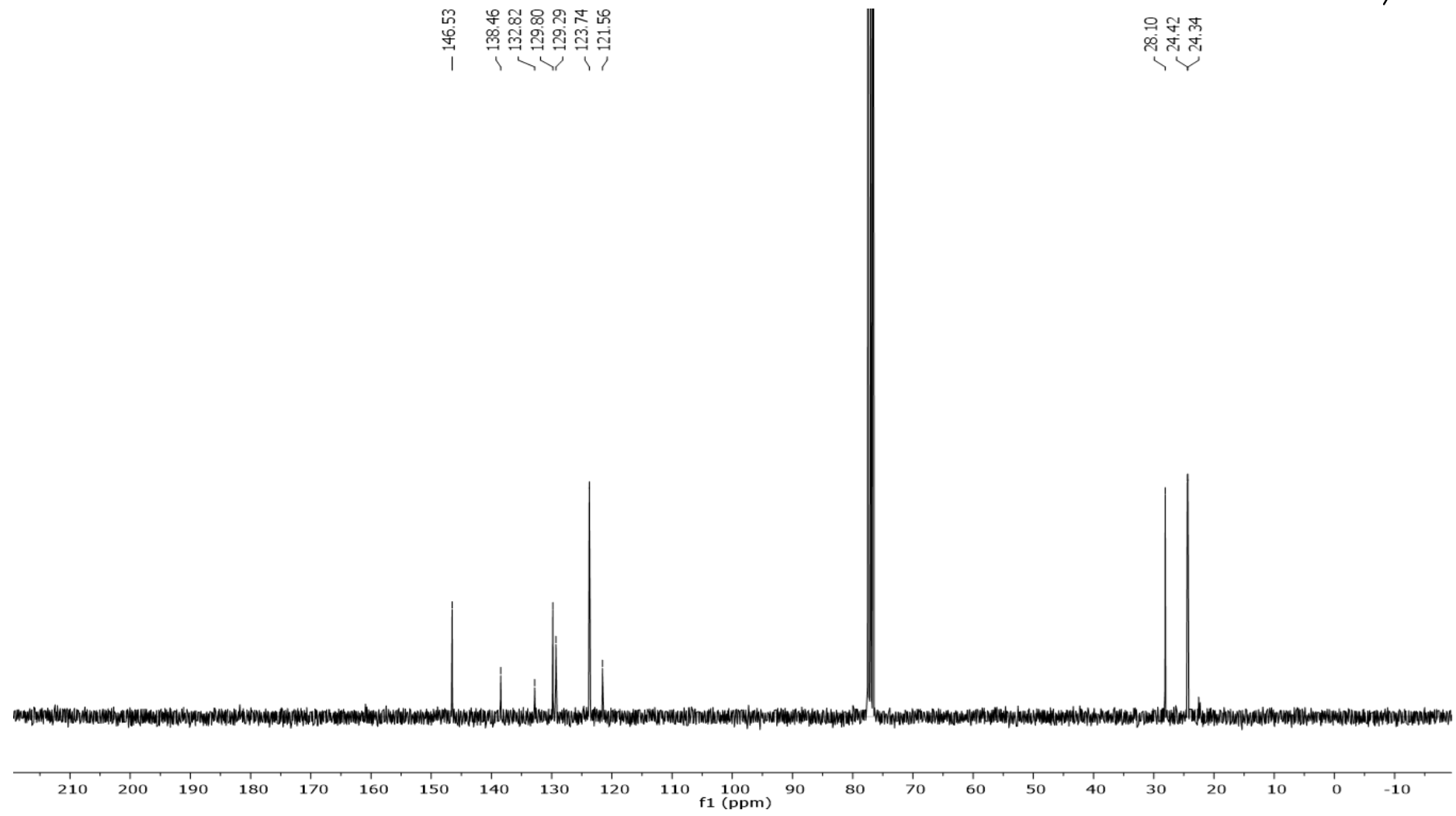


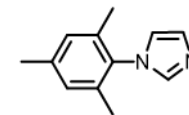
N-(2,6-diisopropilfenil)imidazol (¹H-RMN, CDCl₃)



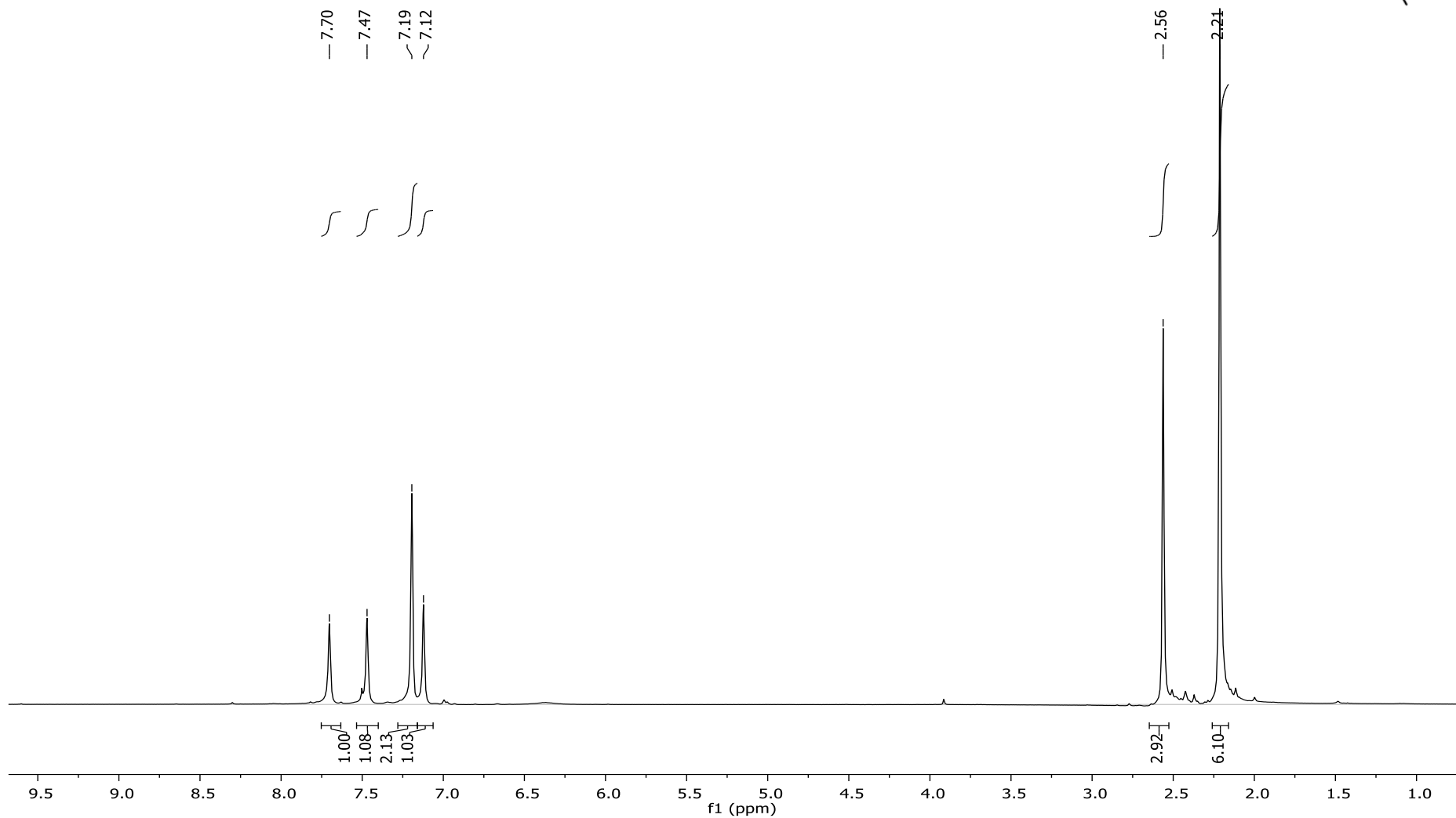


N-(2,6-diisopropilfenil)imidazol (¹³C-RMN, CDCl₃)

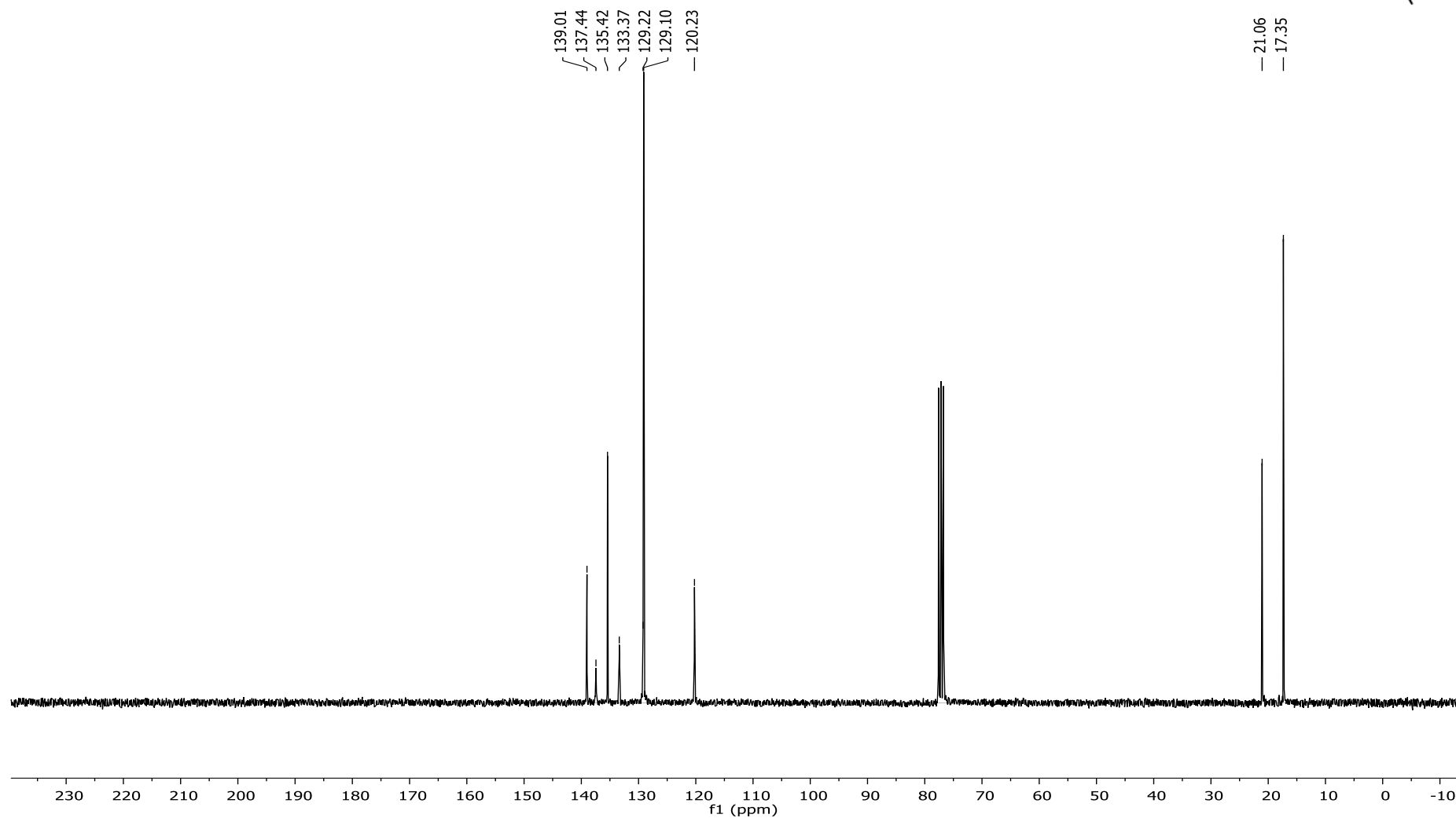
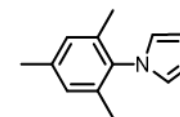




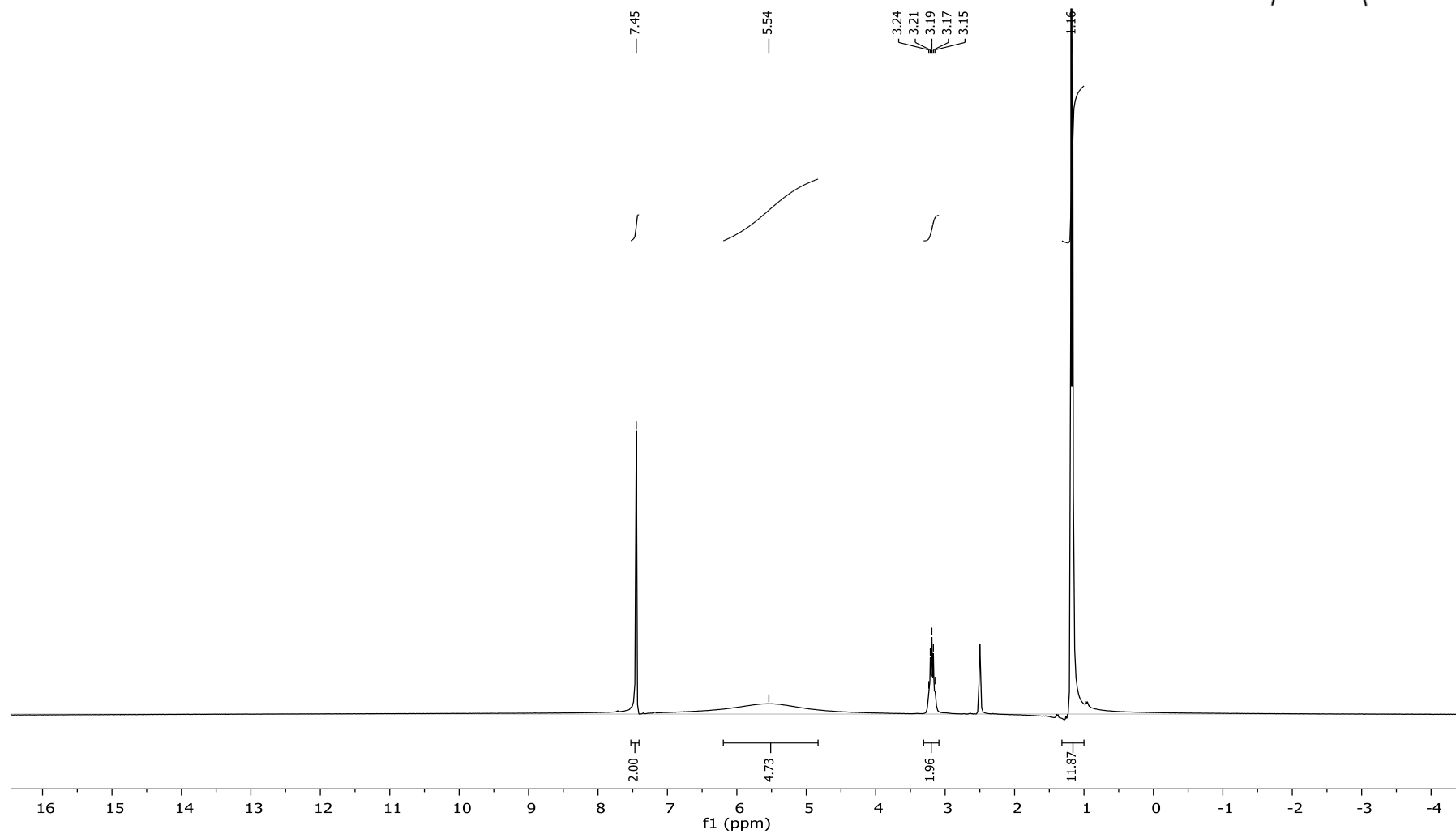
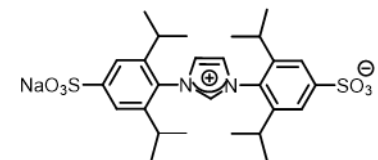
N-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol (^1H -RMN, CDCl_3)



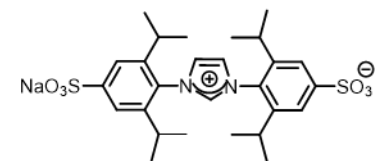
N-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol (^{13}C -RMN, CDCl_3)



N,N'-Bis [2,6-diisopropil-4-(sulfonato de sodio)fenil]imidazolio (L1) (¹H-RMN, D₂O)

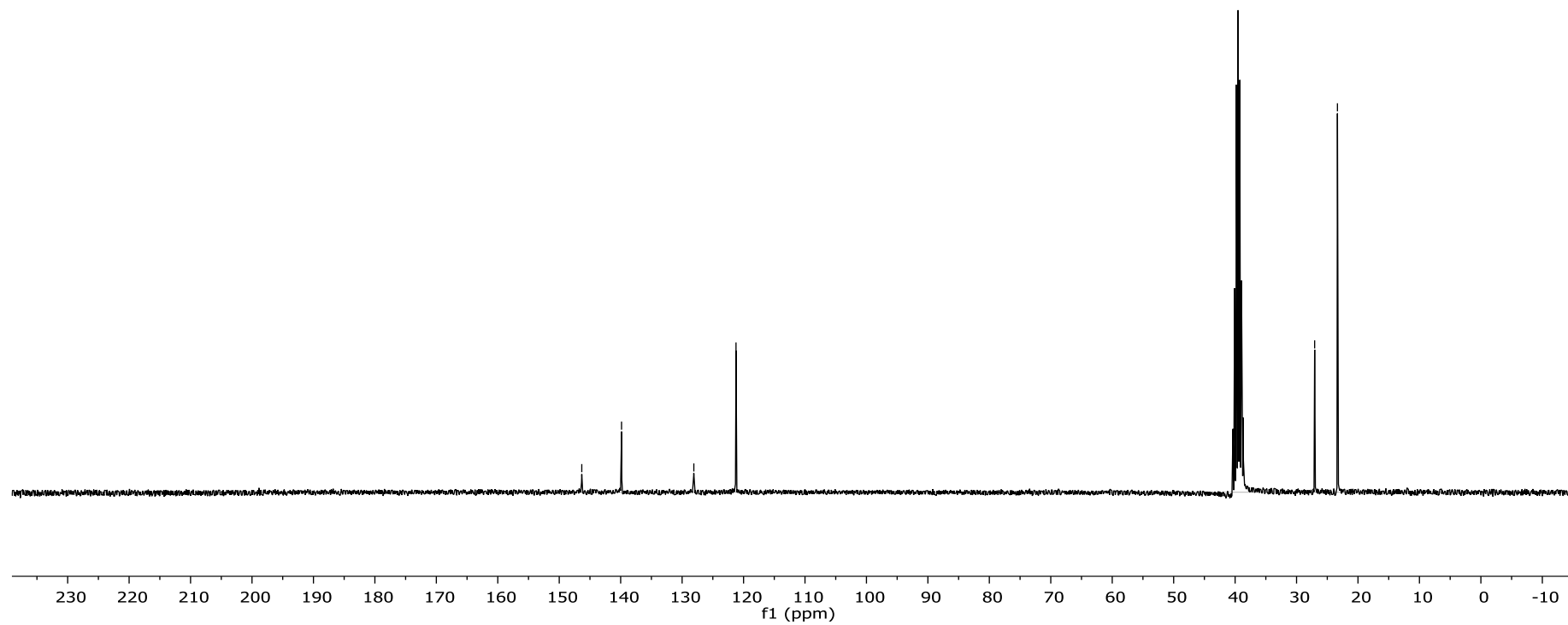


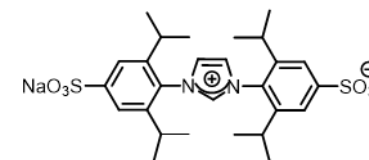
N,N'-Bis [2,6-diisopropil-4-(sulfonato de sodio)fenil]imidazolio (**L1**) (^{13}C -RMN, D_2O)



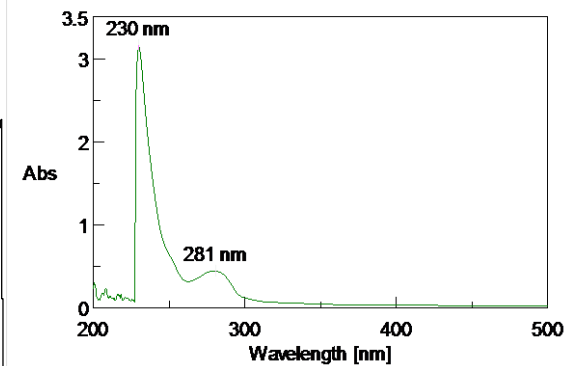
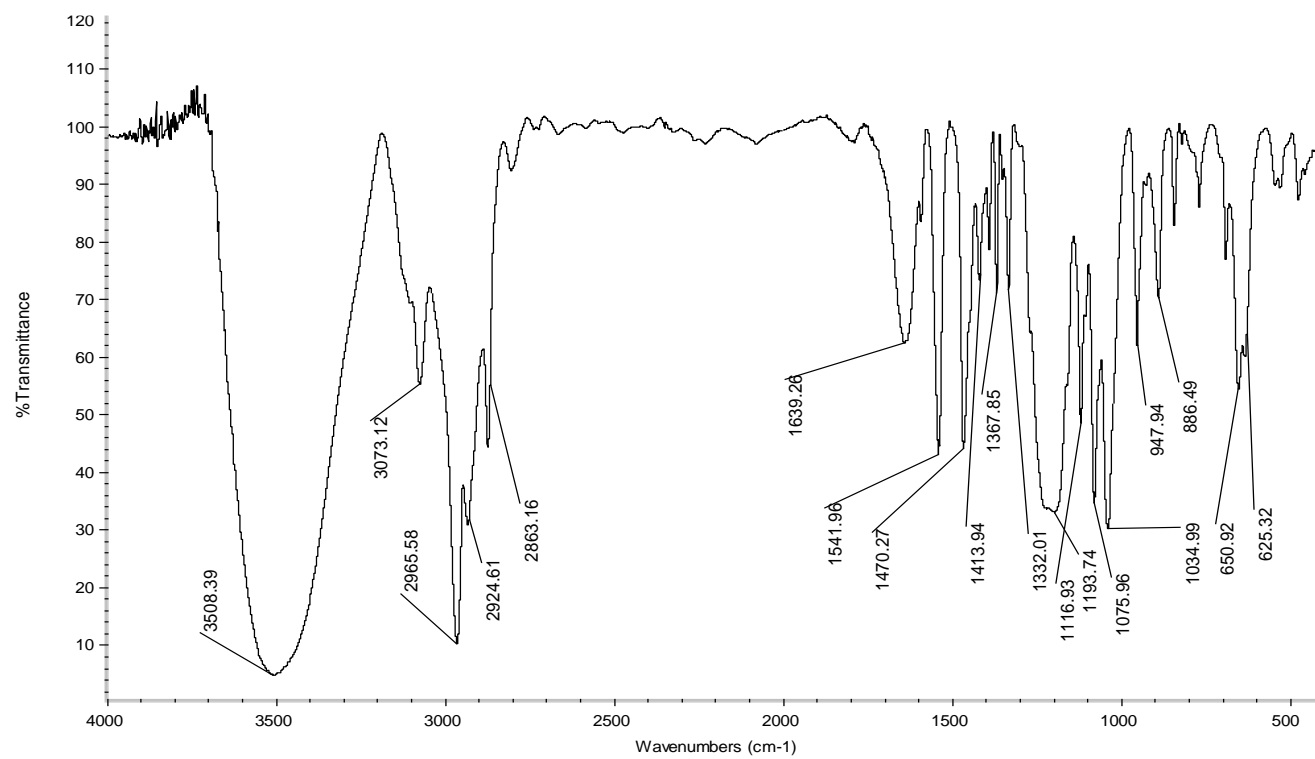
— 146.33
— 139.86
— 128.09
— 121.23

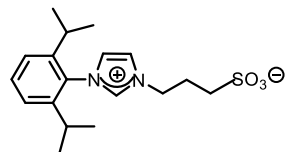
— 27.05
— 23.34



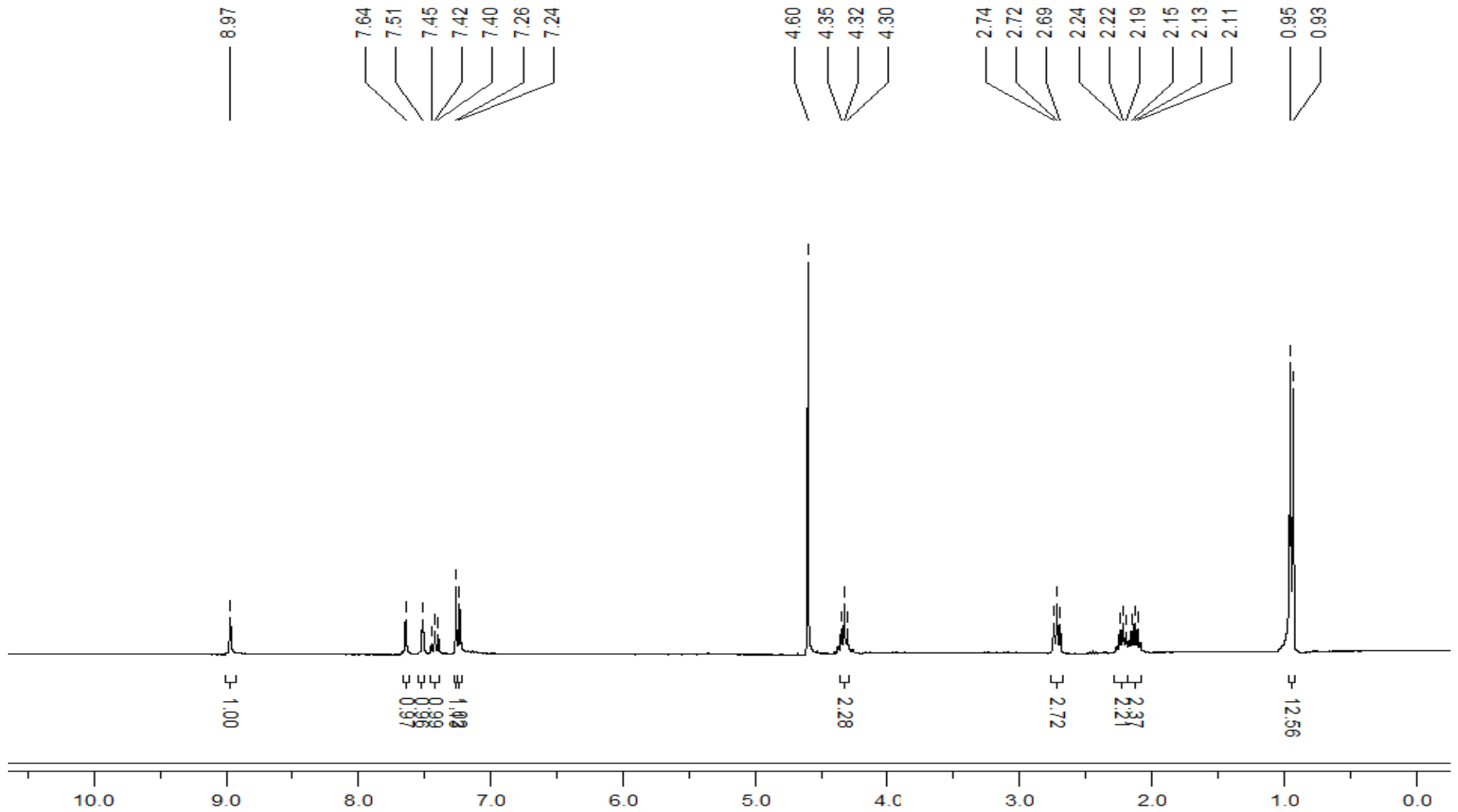


N,N'-Bis [2,6-diisopropil-4-(sulfonato de sodio)fenil]imidazolio (L1) (FT-IR y UV, H₂O)

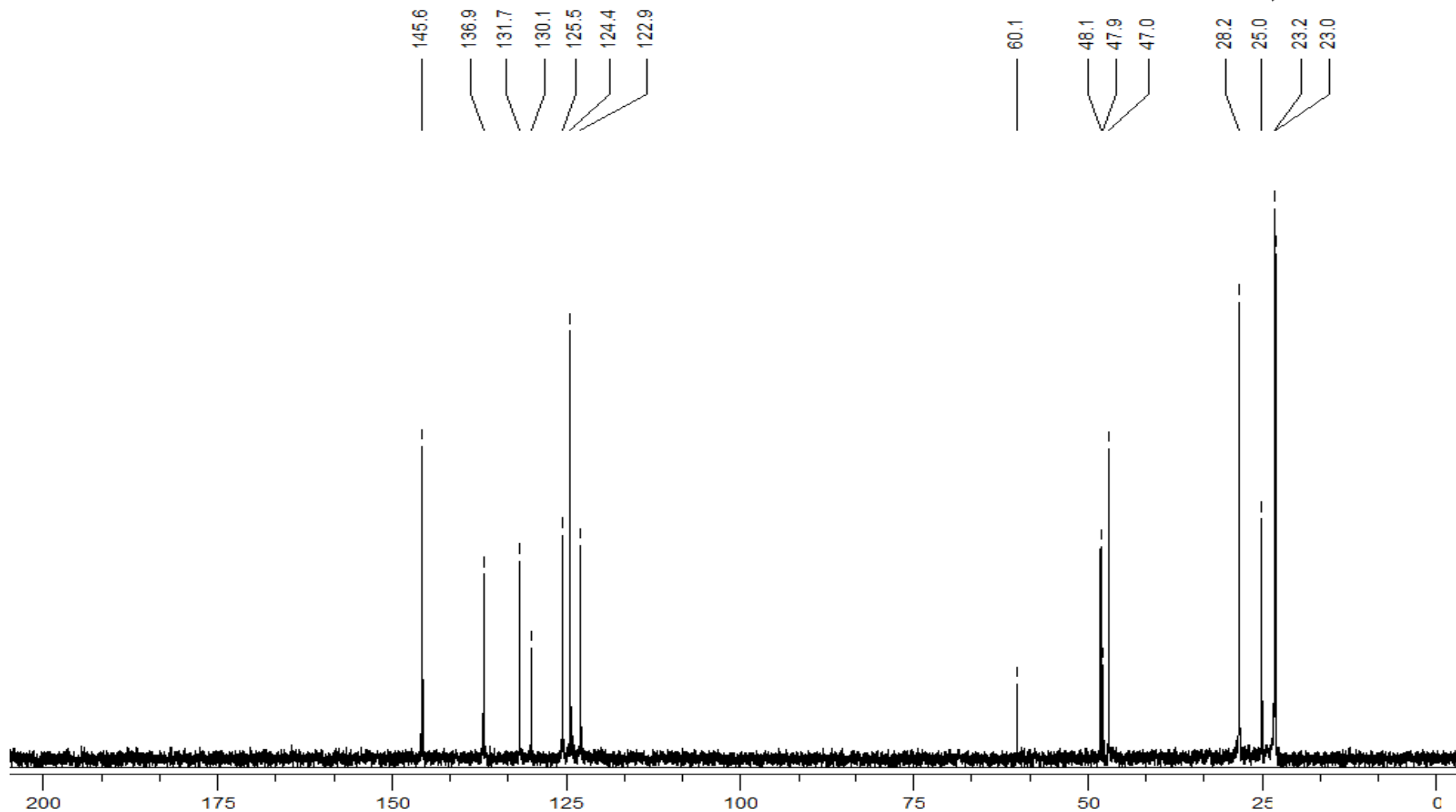
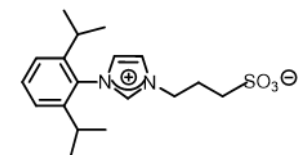




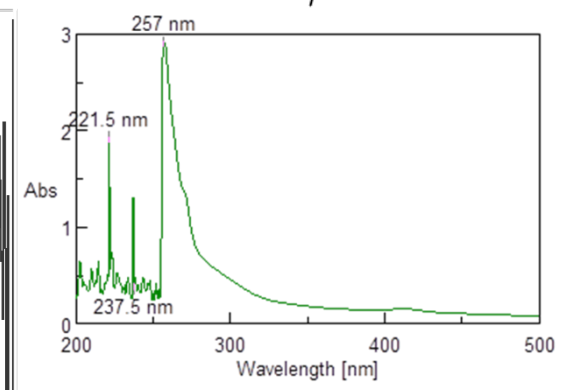
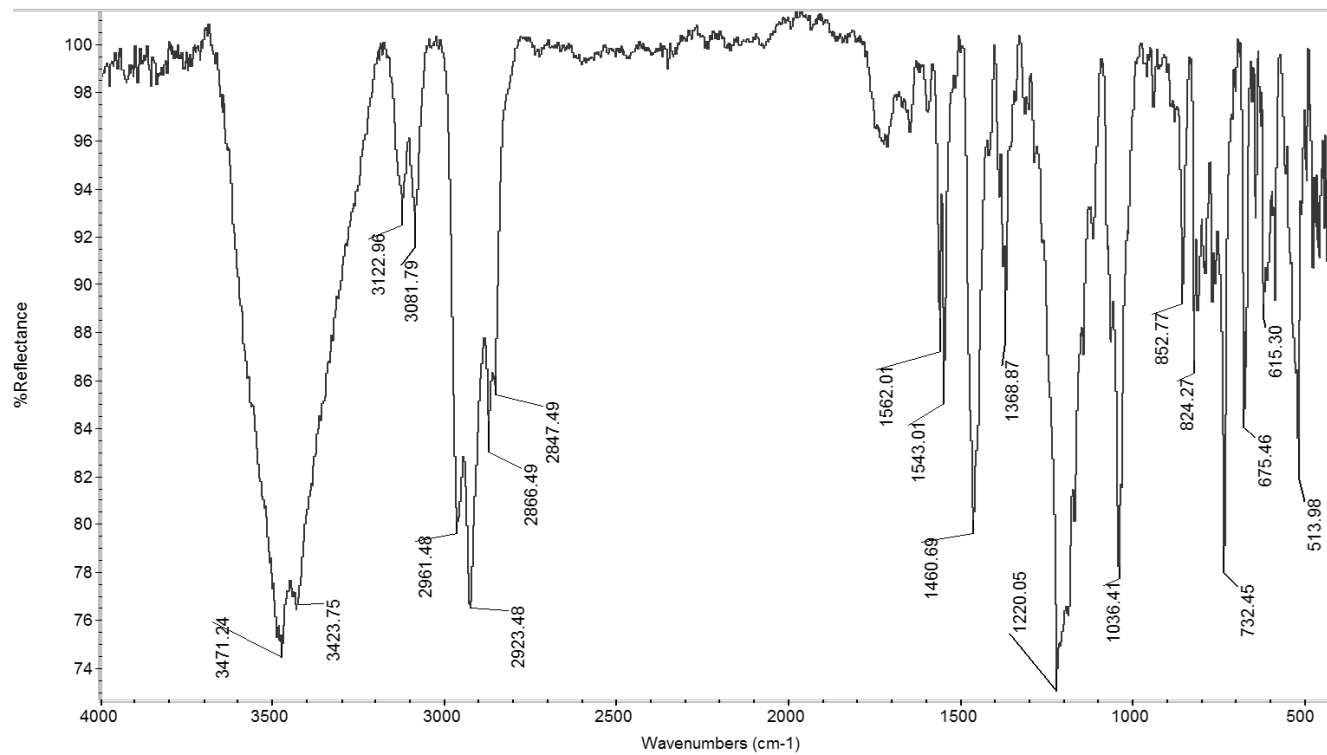
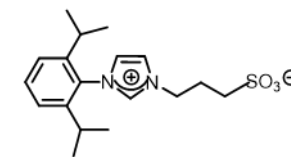
N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(3-propilsulfonato)imidazolio (**L2**) (¹H-RMN, D₂O)

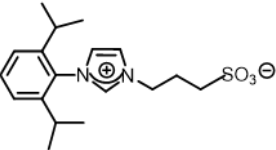


N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(3-propilsulfonato)imidazolio (**L2**) (^{13}C -RMN, D_2O)



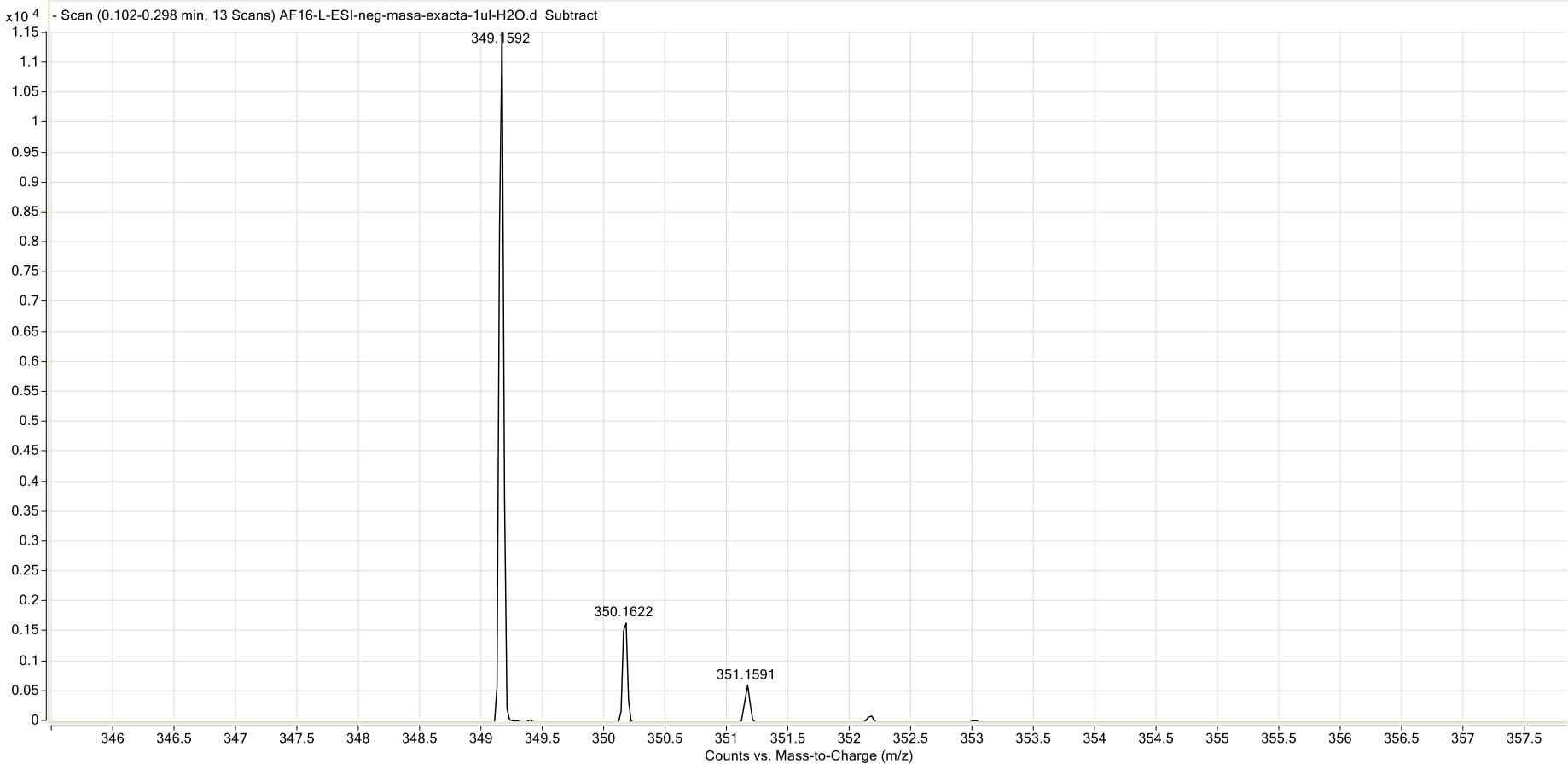
N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(3-propilsulfonato)imidazolio (L2) (FT-IR y UV, H₂O)



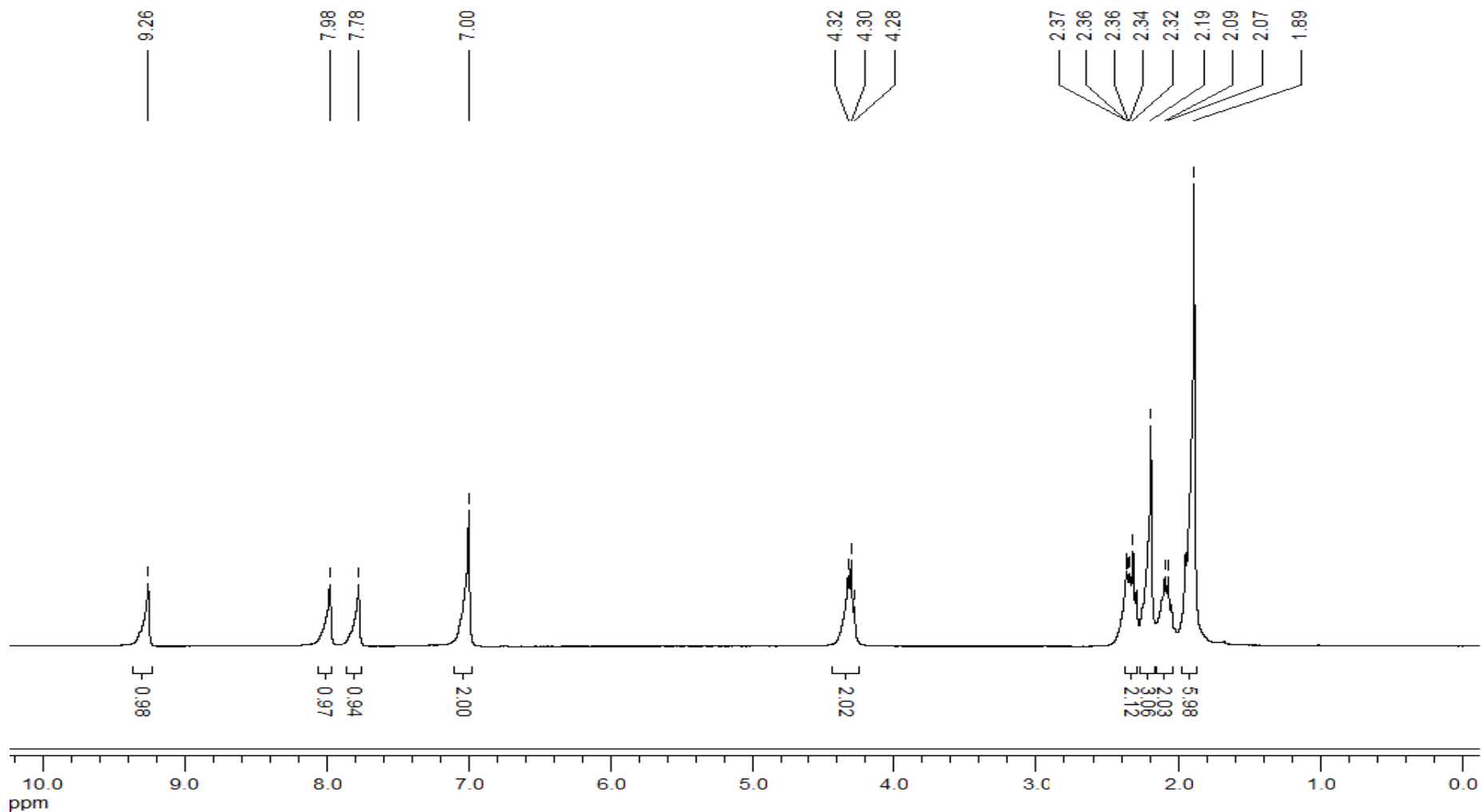
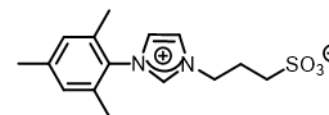


N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(3-propilsulfonato)imidazolio (L2) (ESI-TOF negativo)

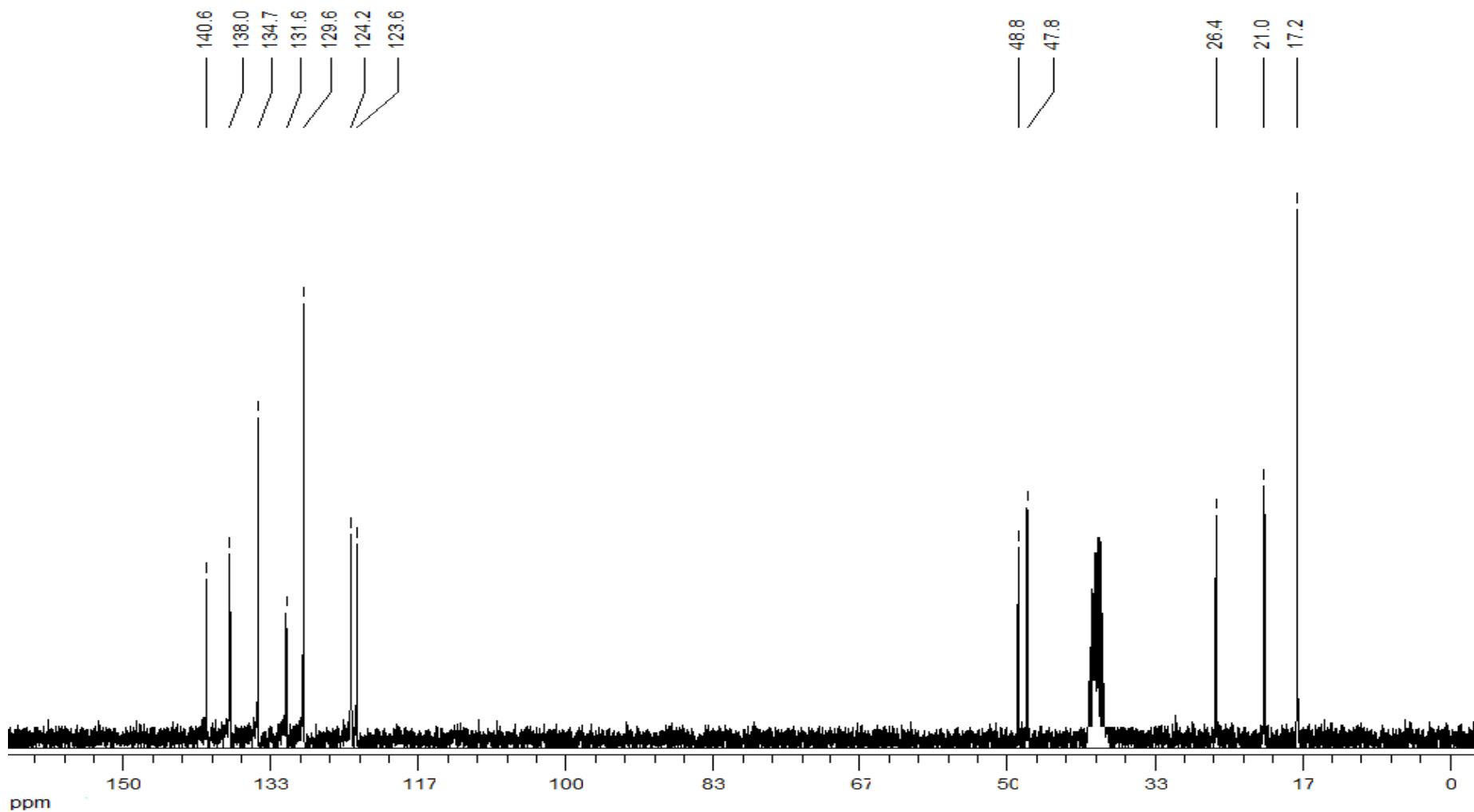
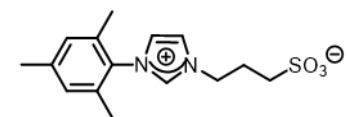
[M-Na]⁻ = 349



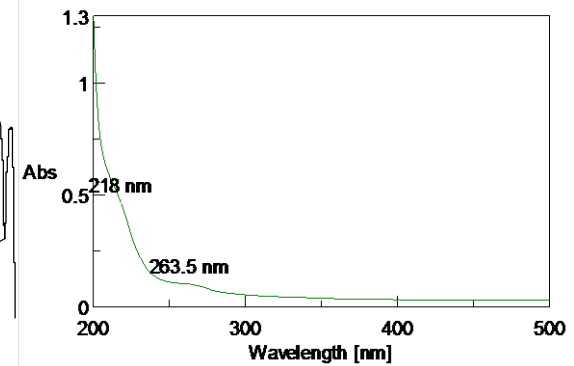
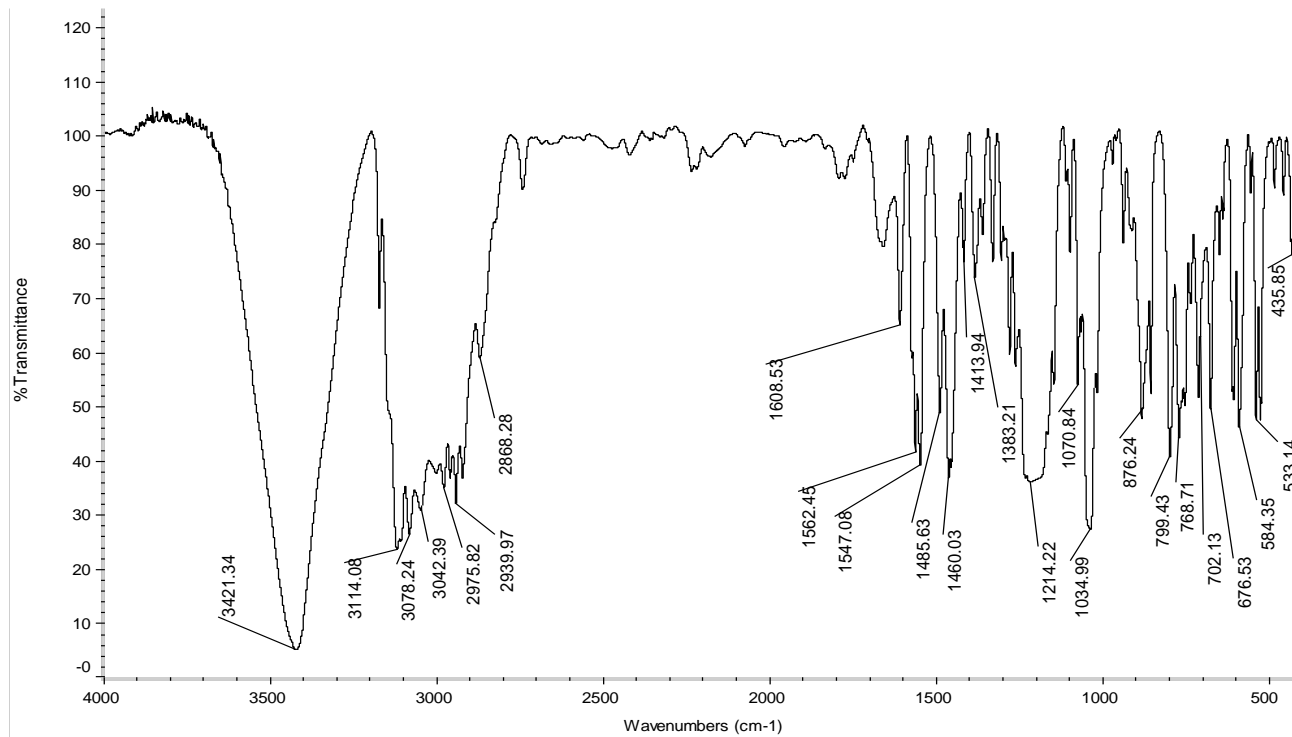
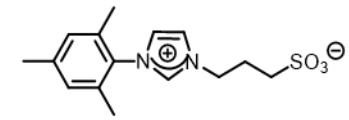
N-(2,4,6-trimetilfenil)-N'-(3-propilsulfonato)imidazolio (**L3**) (¹H-RMN, CDCl₃)

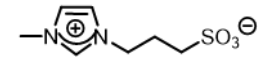


N-(2,4,6-trimetilfenil)-N'-(3-propilsulfonato)imidazolio (**L3**)

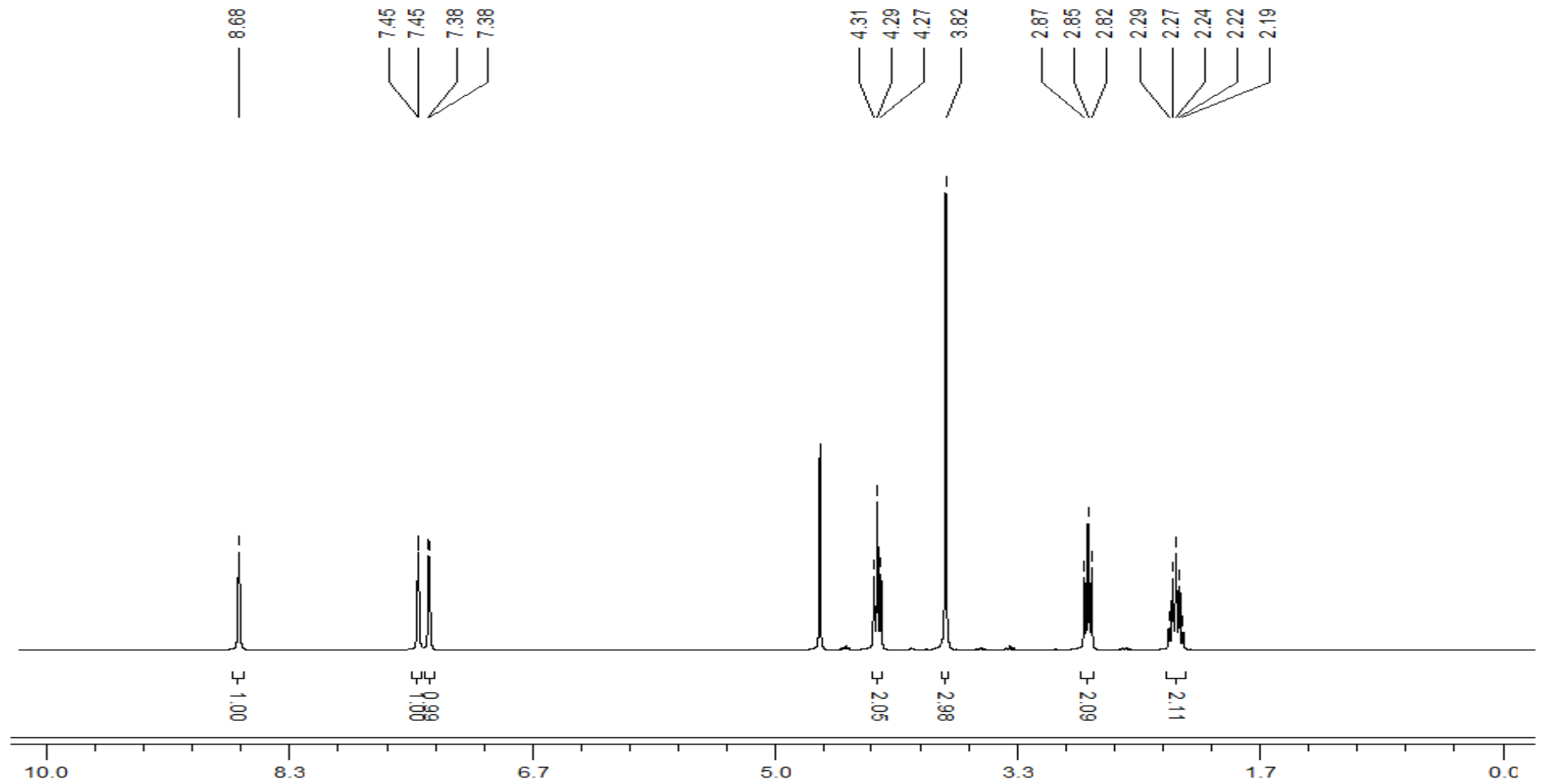


N-(2,4,6-trimetilfenil)-N'-(3-propilsulfonato)imidazolio (L3) (FT-IR y UV, H₂O)

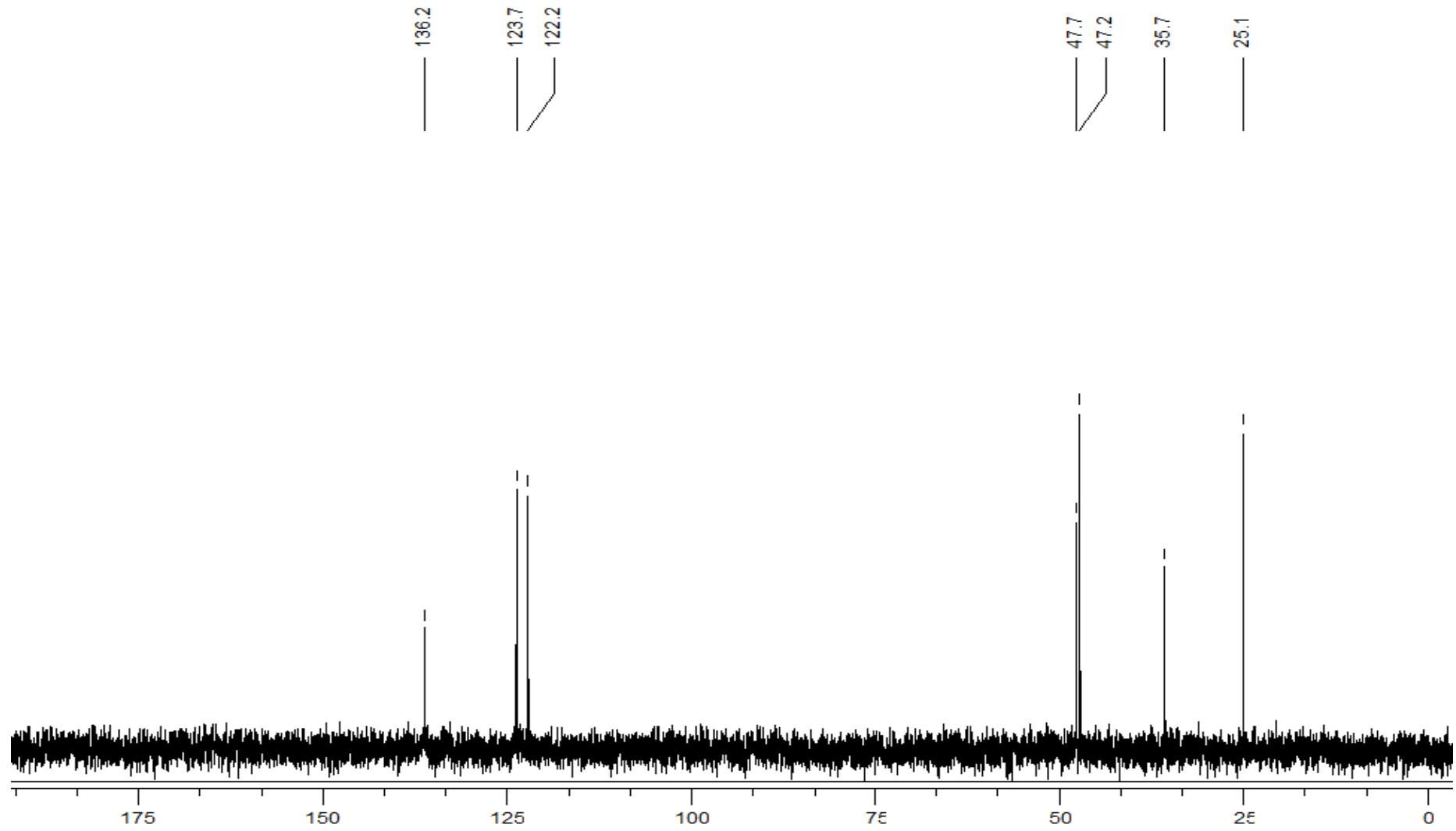
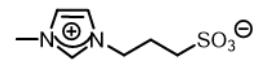




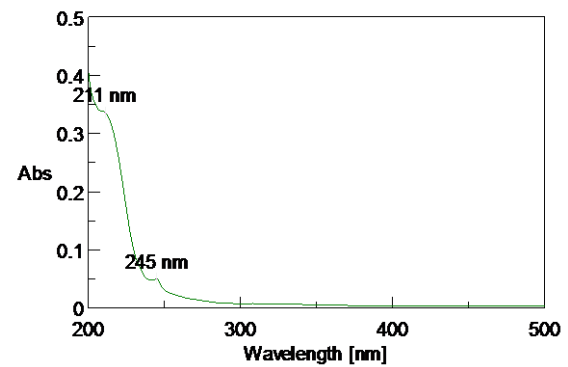
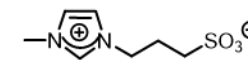
N-metil-N'-(3-sulfonatopropil)imidazol (**L4**)



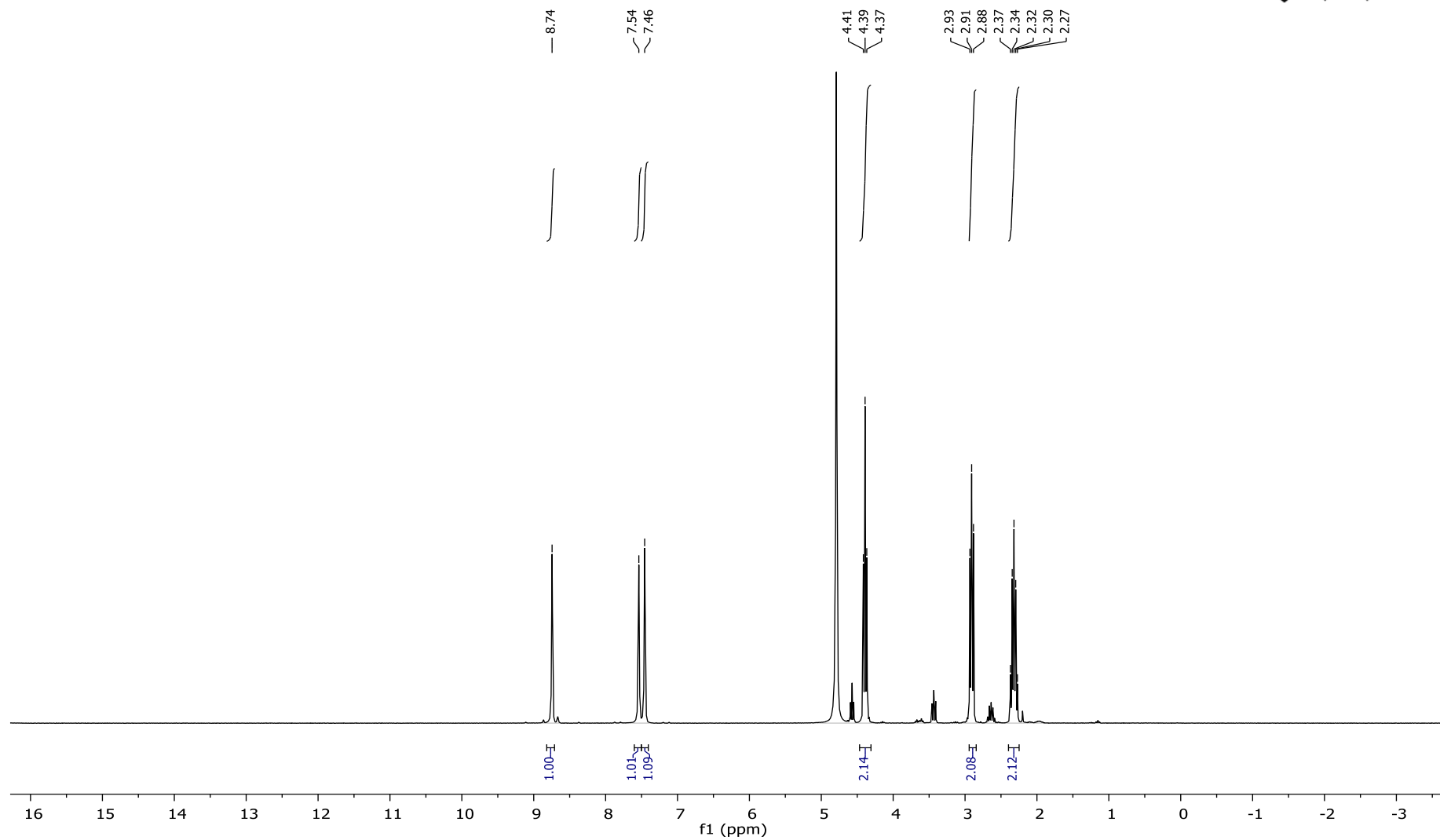
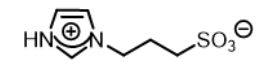
N-metil-N'-(3-sulfonatopropil)imidazol (L4)



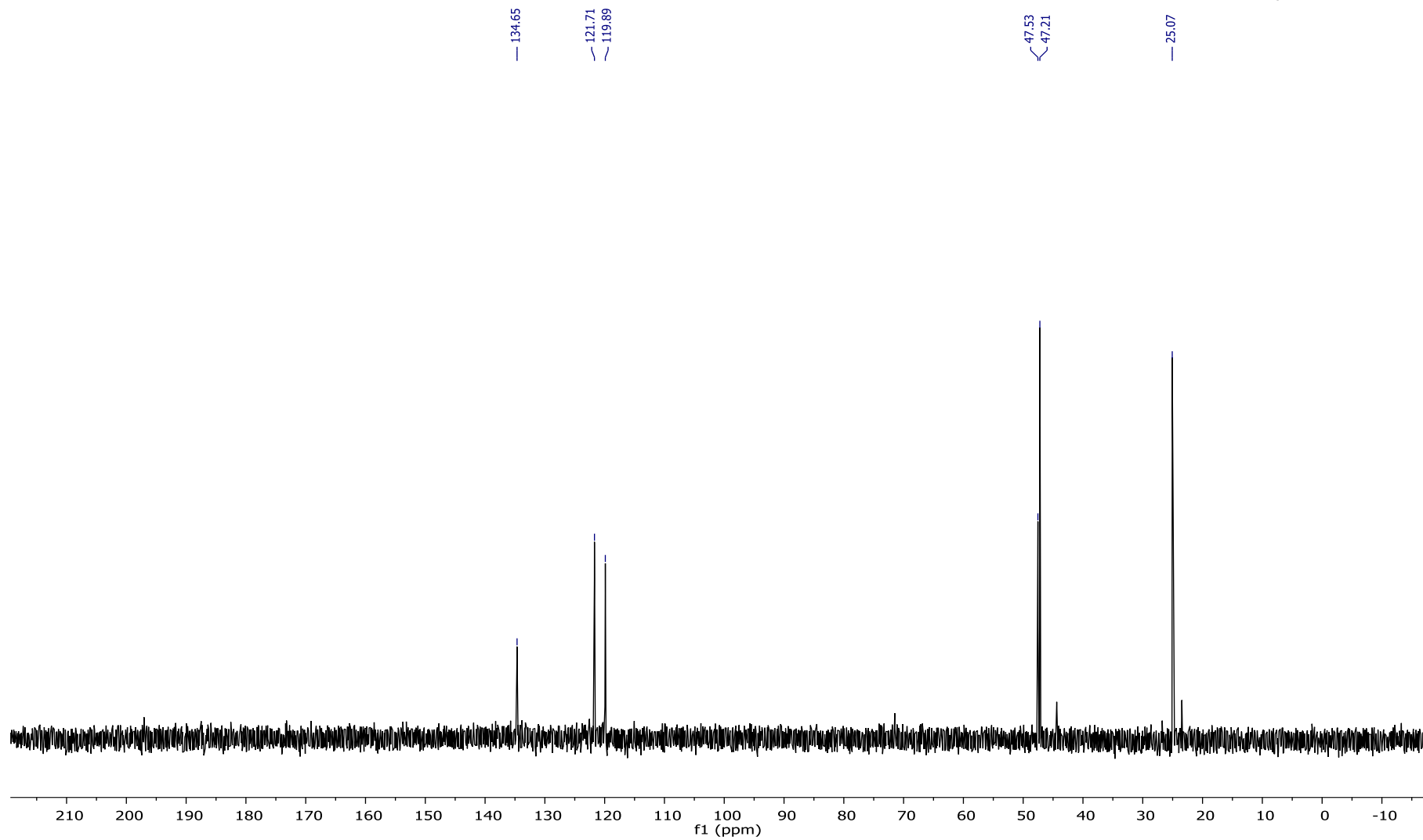
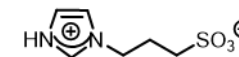
N-metil-N'-(3-sulfonatopropil)imidazol (**L4**) (UV, H₂O)



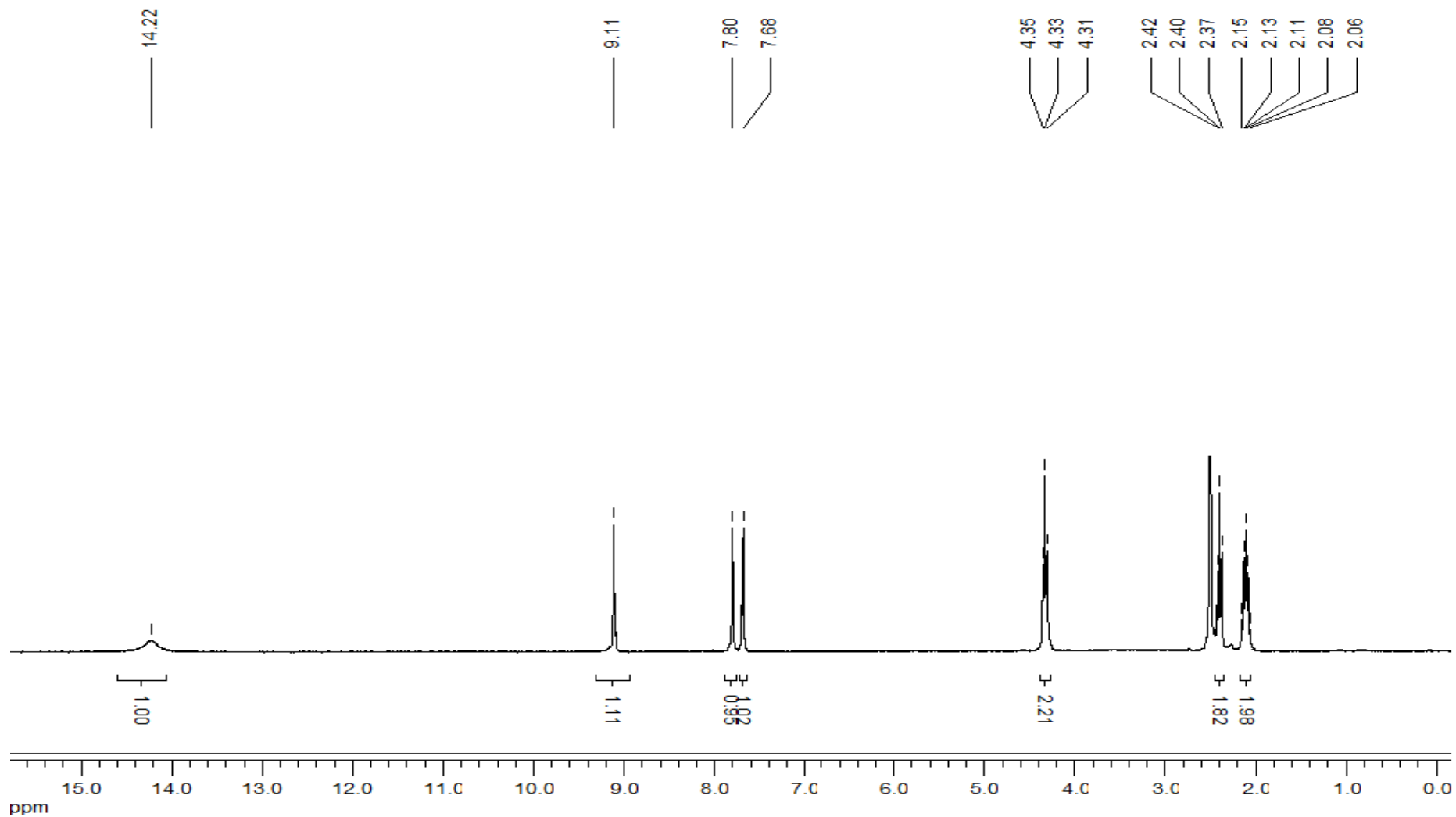
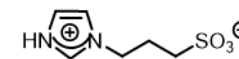
N-(3-sulfonatopropil)imidazol (L5) (¹H-RMN, D₂O)



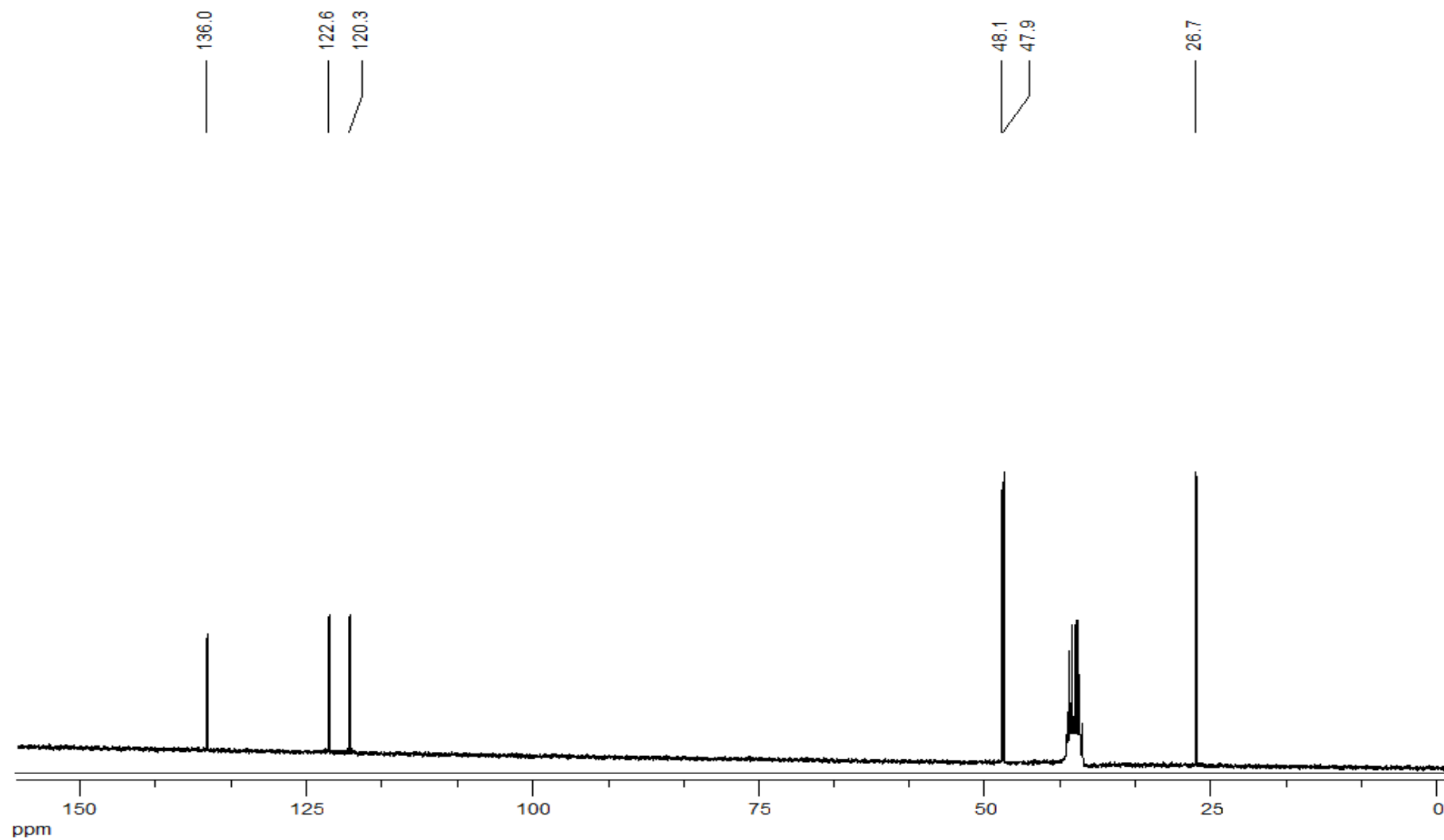
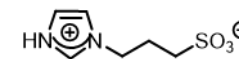
N-(3-sulfonatopropil)imidazol (**L5**) (^{13}C -RMN, D_2O)



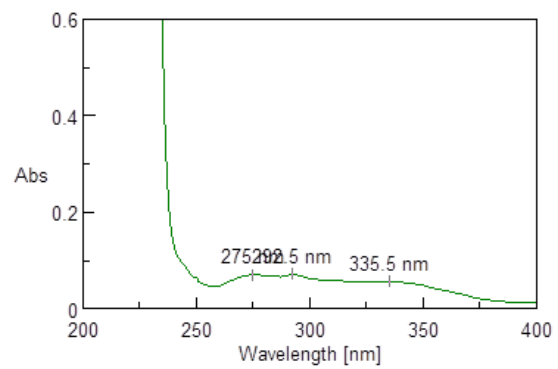
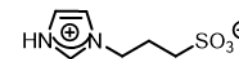
N-(3-sulfonatopropil)imidazol (**L5**) (^1H -RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$)



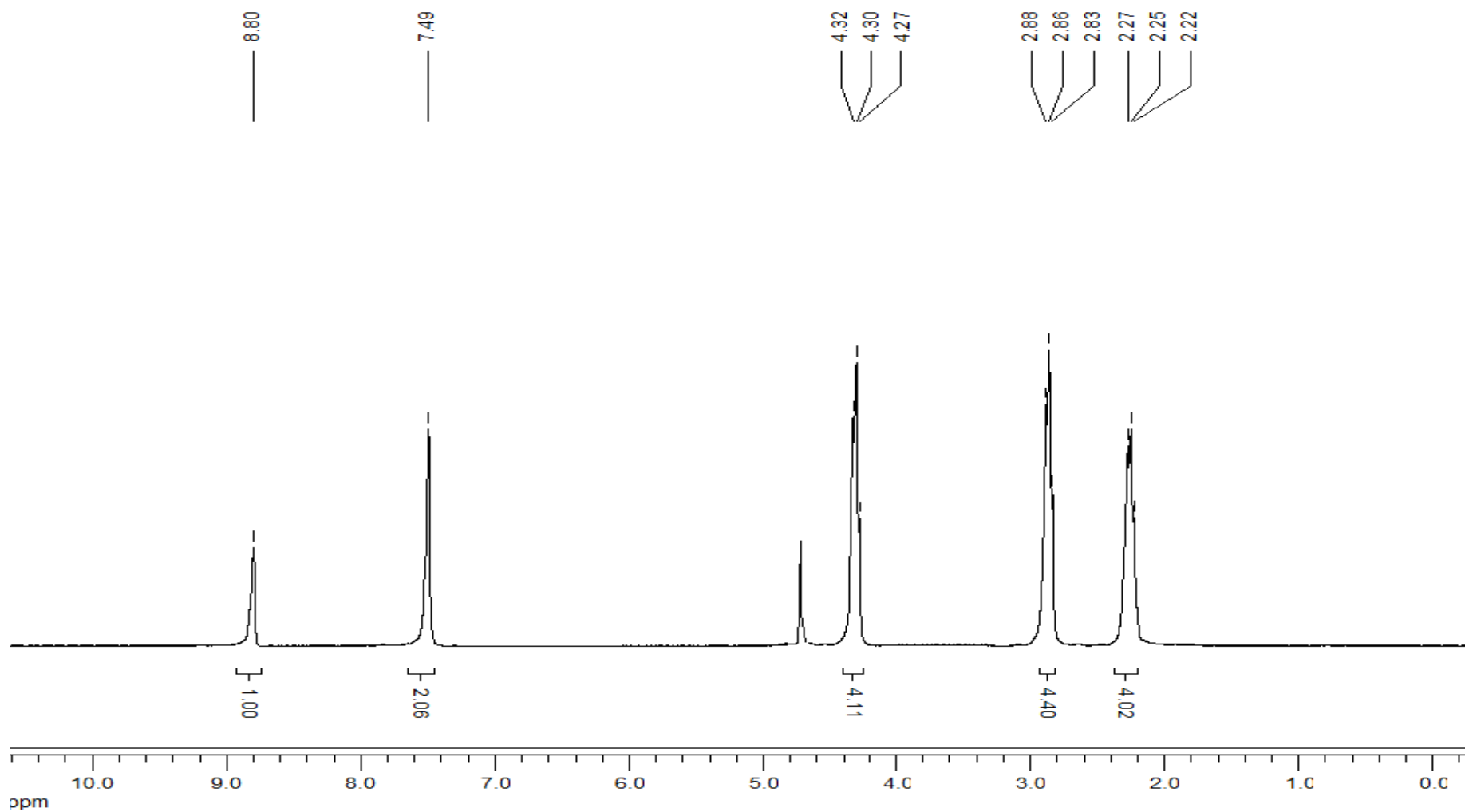
N-(3-sulfonatopropil)imidazol (**L5**) (^{13}C -RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$)



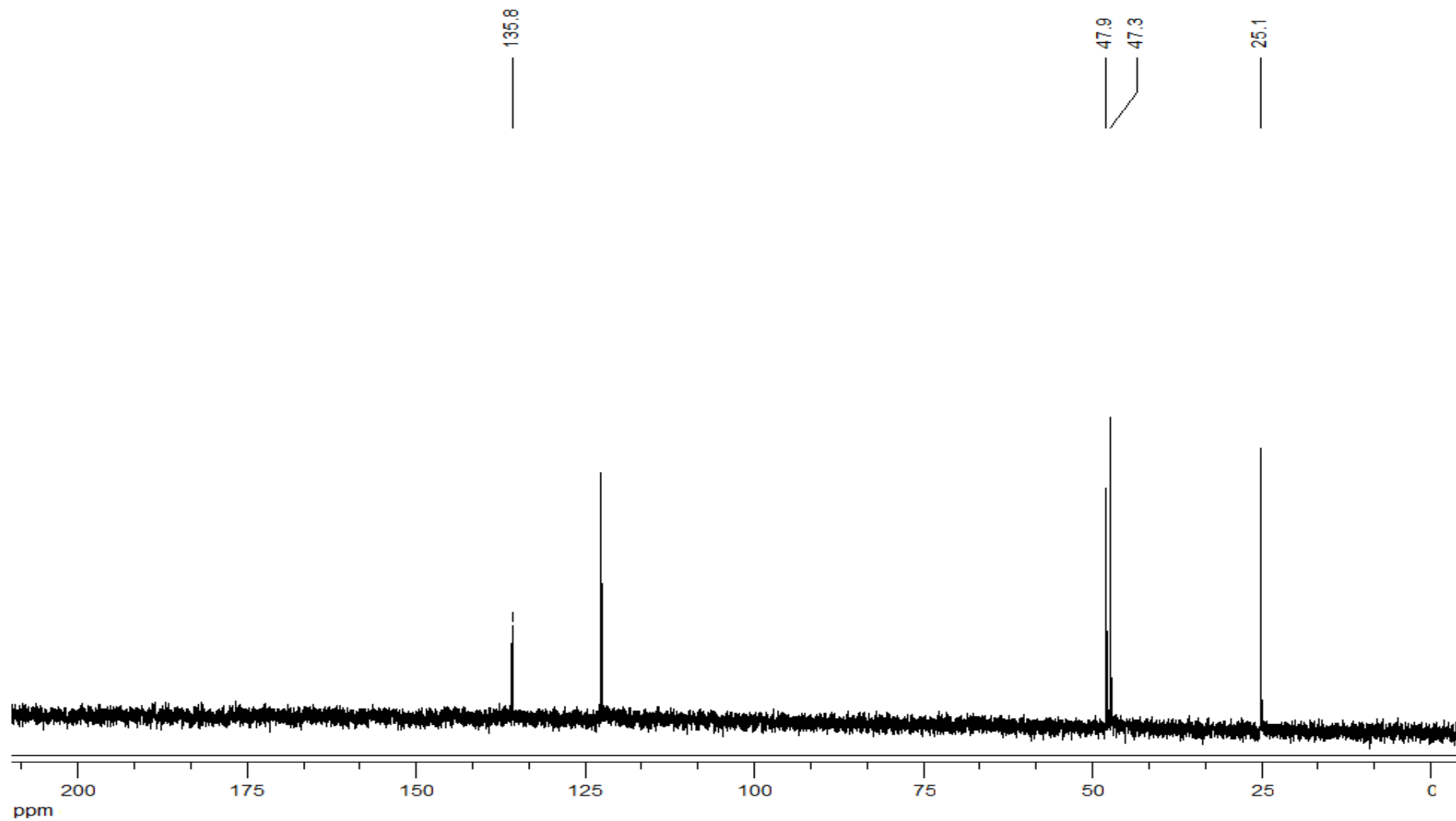
N-(3-sulfonatopropyl)imidazol (L5) (UV)

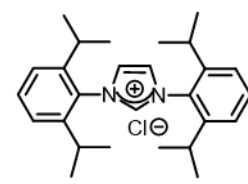


N,N'-bis(3-sulfonatopropil)imidazol (L6)

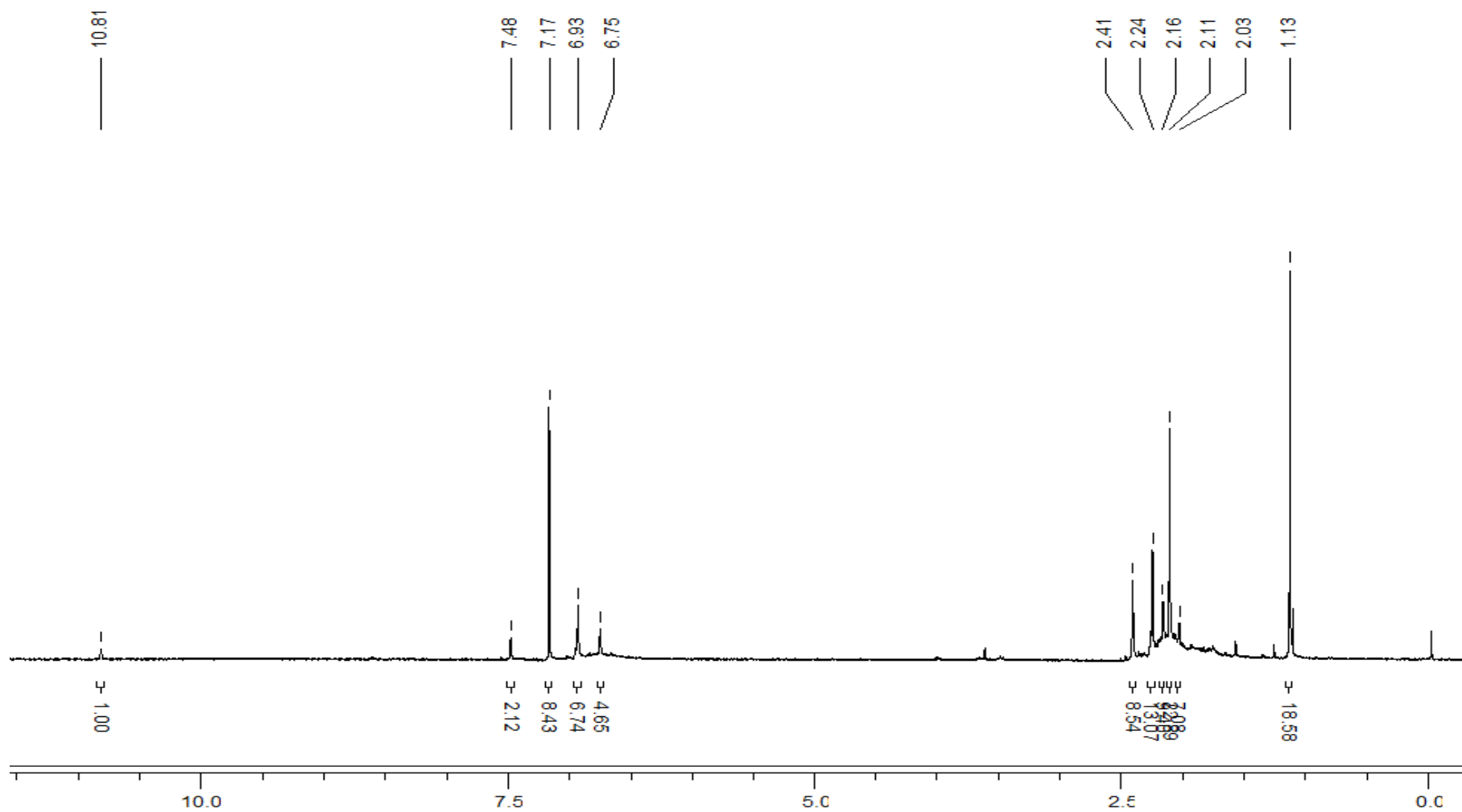


N,N'-bis(3-sulfonatopropil)imidazol (L6)

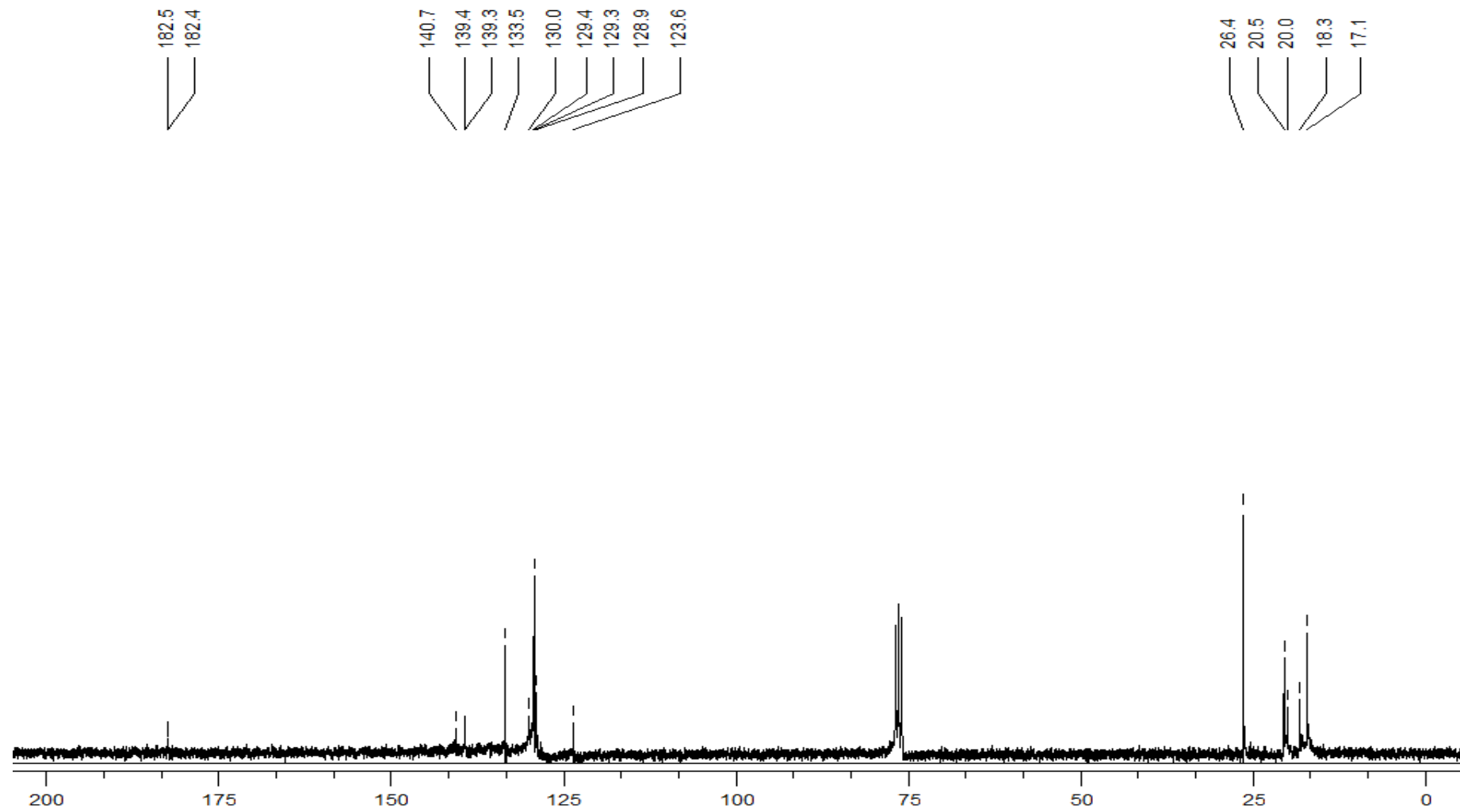
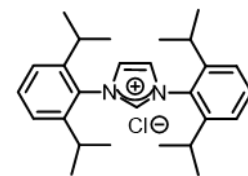


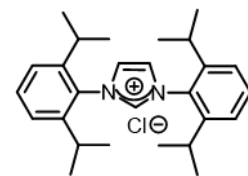


Cloruro de N,N'-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio (L7) (¹H-RMN, CDCl₃)

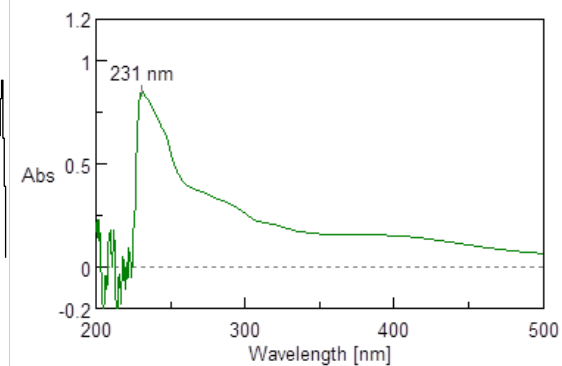
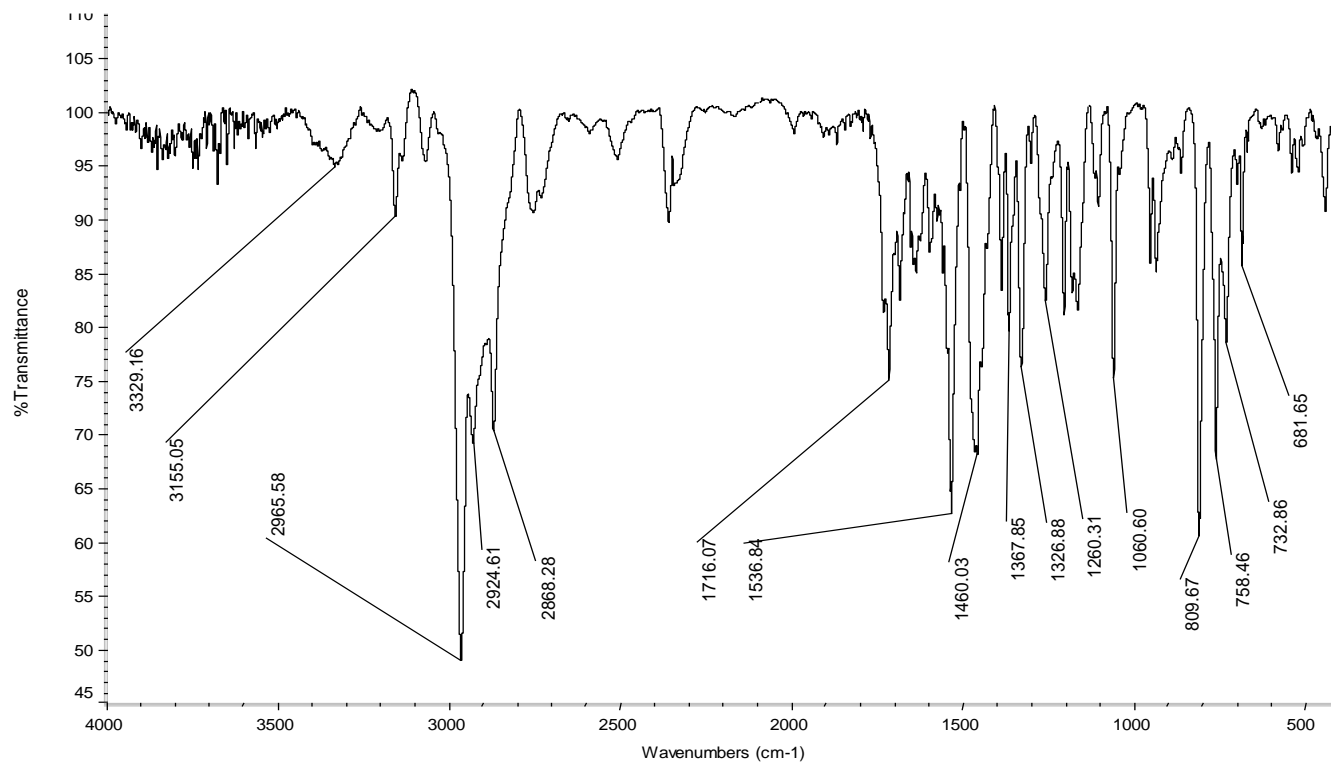


Cloruro de N,N'-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio (**L7**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)

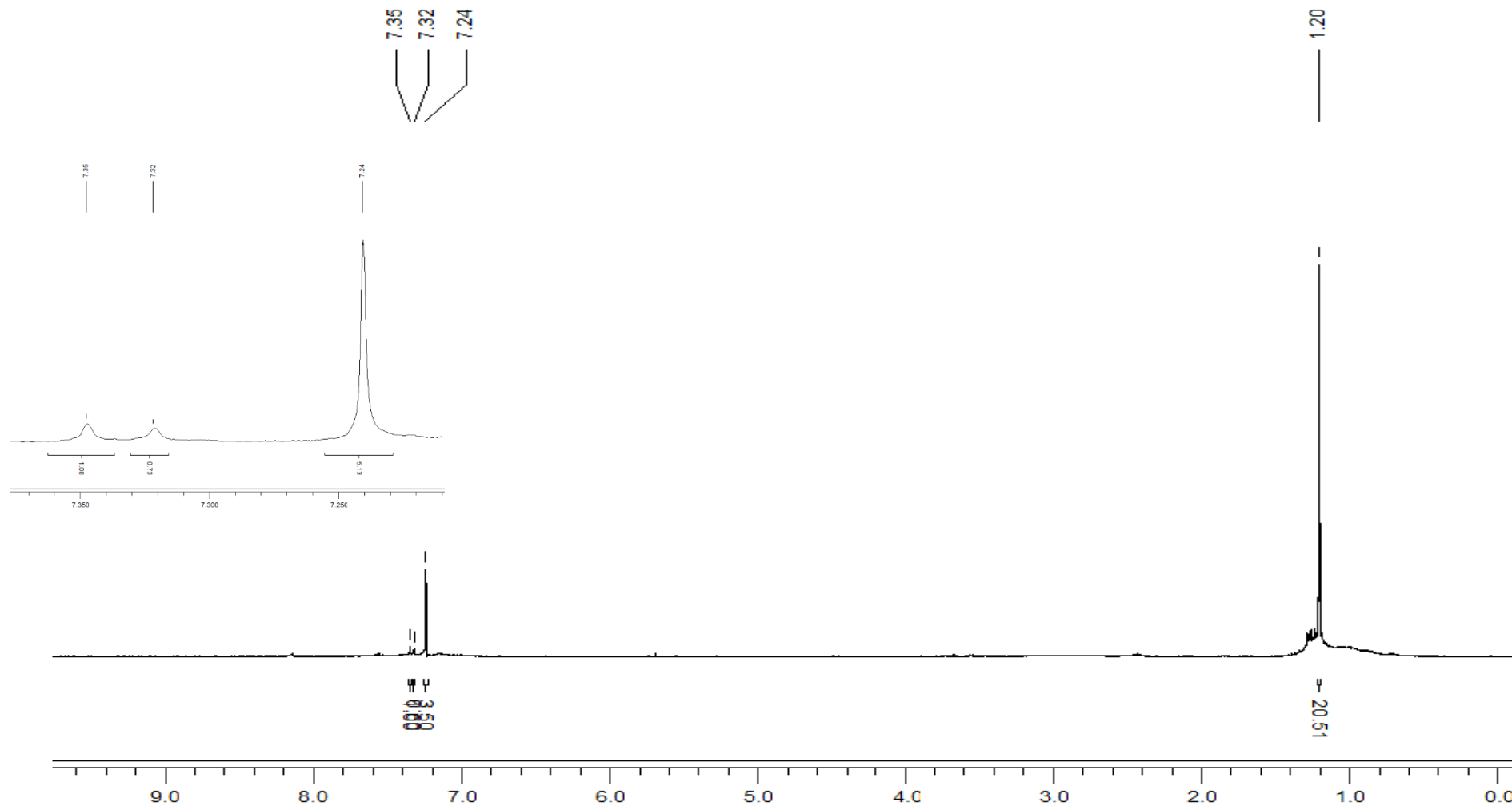
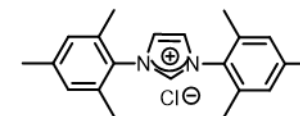




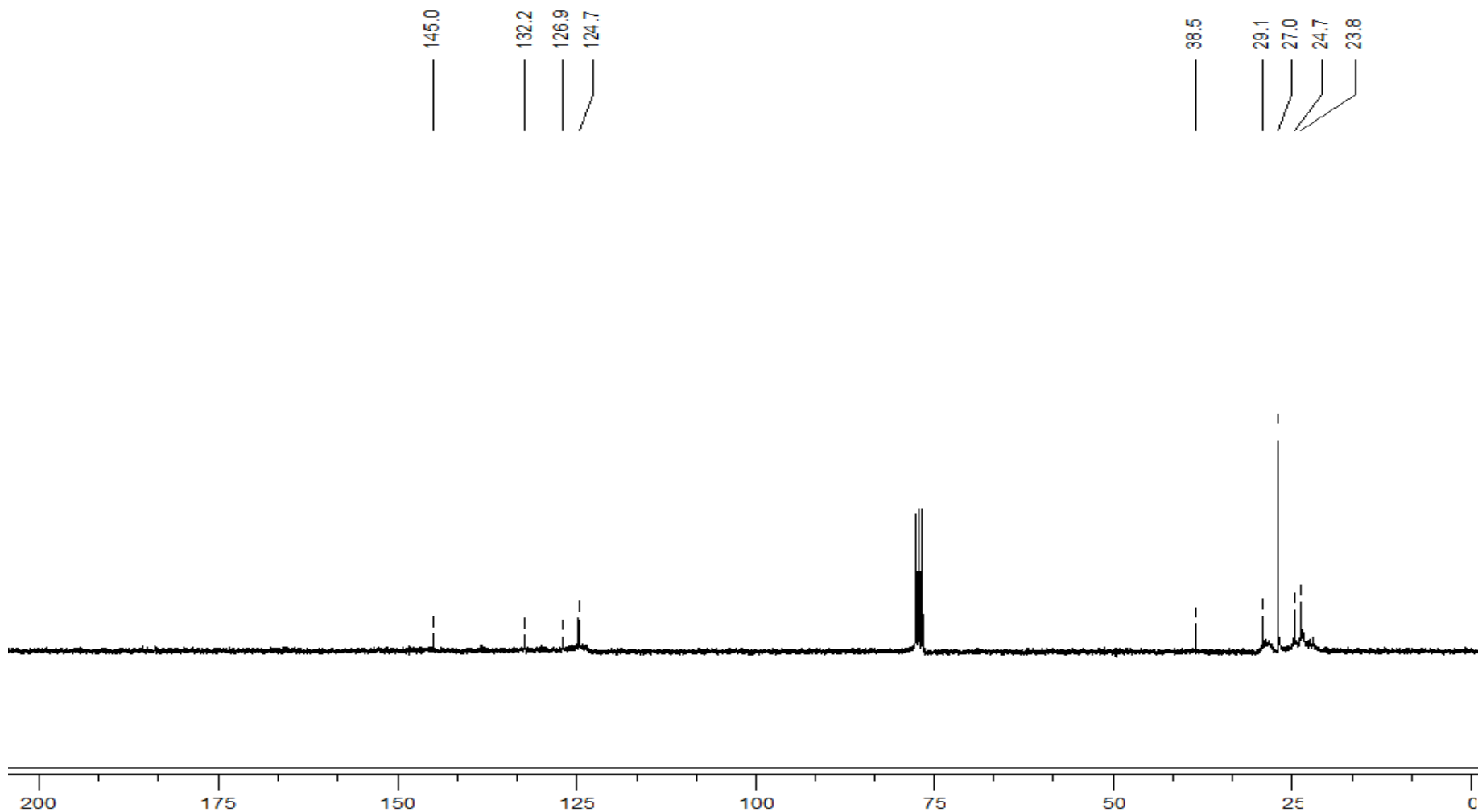
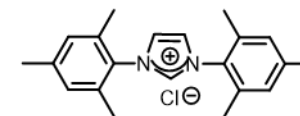
Cloruro de N,N'-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio (L7) (FT-IR y UV, CH₂Cl₂)



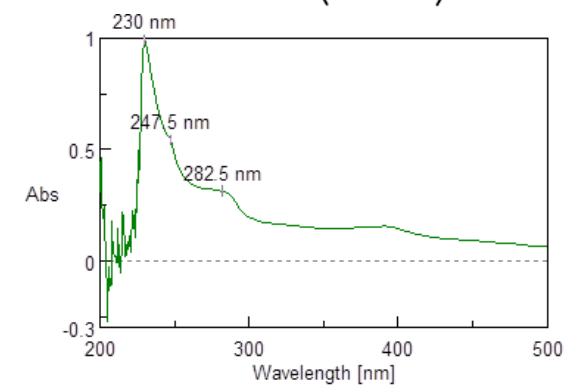
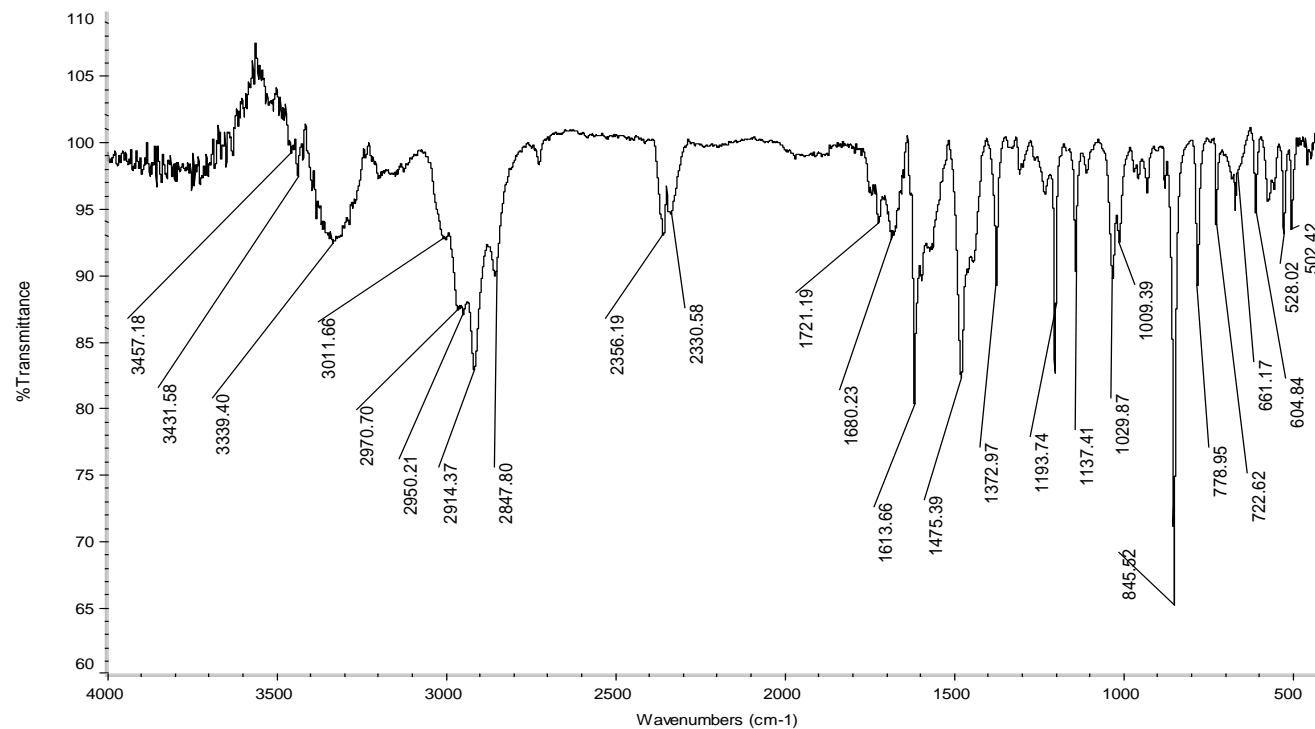
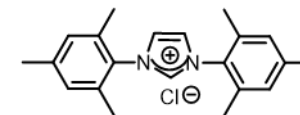
Cloruro de N,N'-Bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (**L8**) ($^1\text{H-RMN}$, CDCl_3)



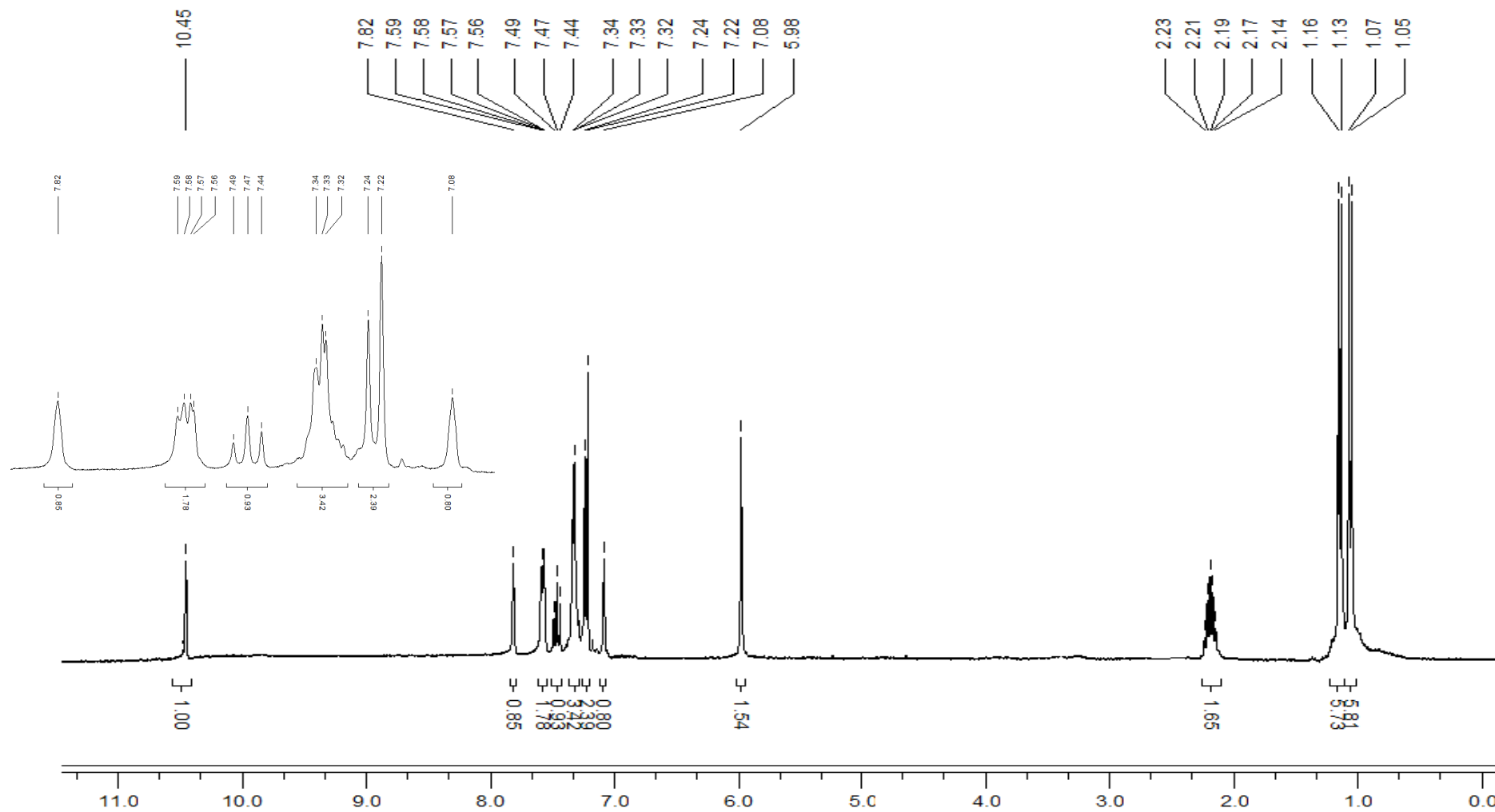
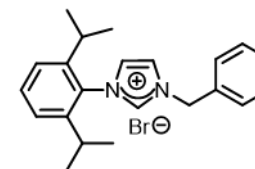
Cloruro de N,N'-Bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (**L8**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)



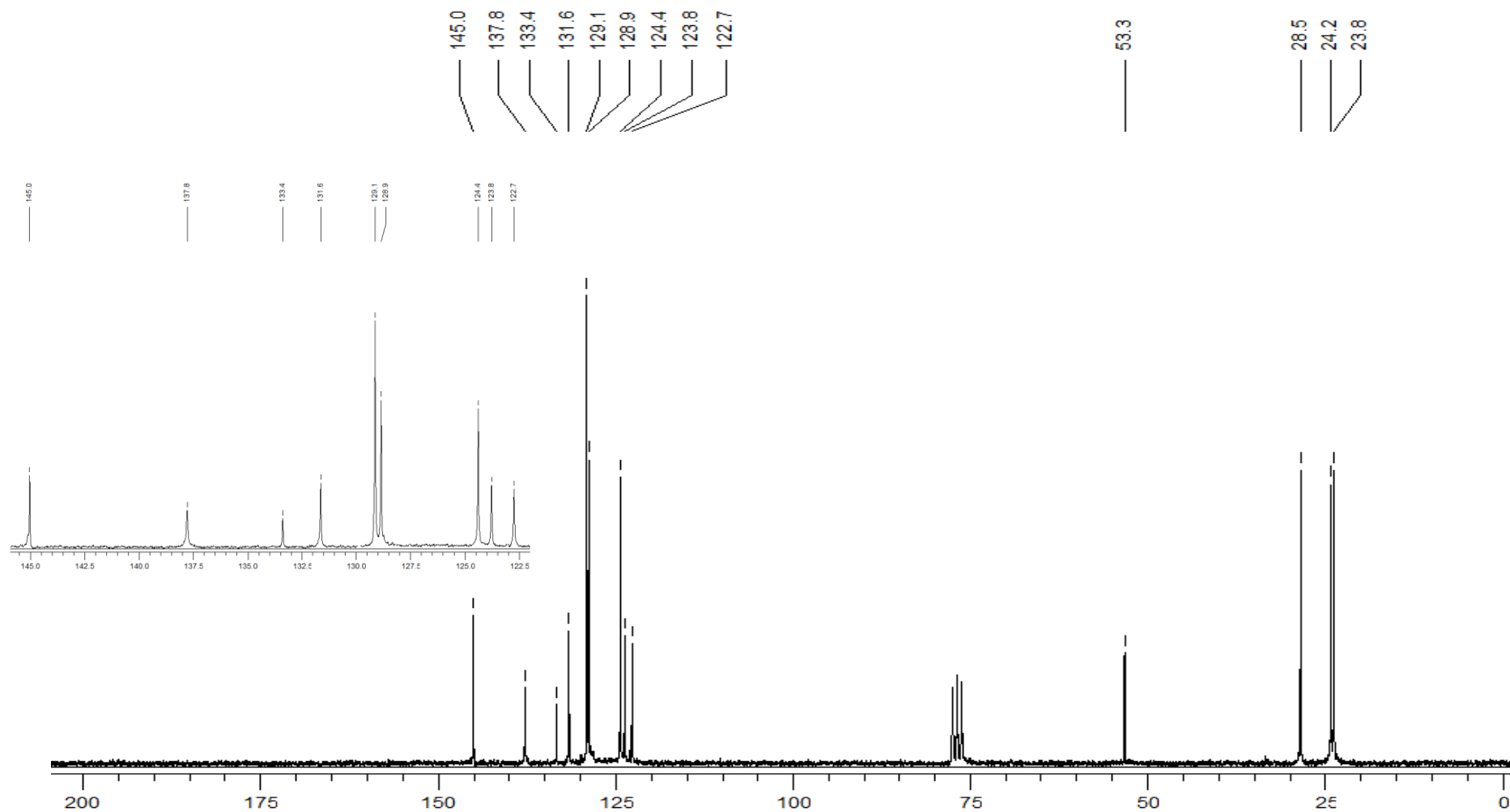
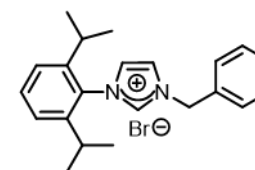
Cloruro de N,N'-Bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (L8) (FT-IR y UV, CH₂Cl₂)



N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-bencilimidazol (**L9**) (¹H-RMN, CDCl₃)

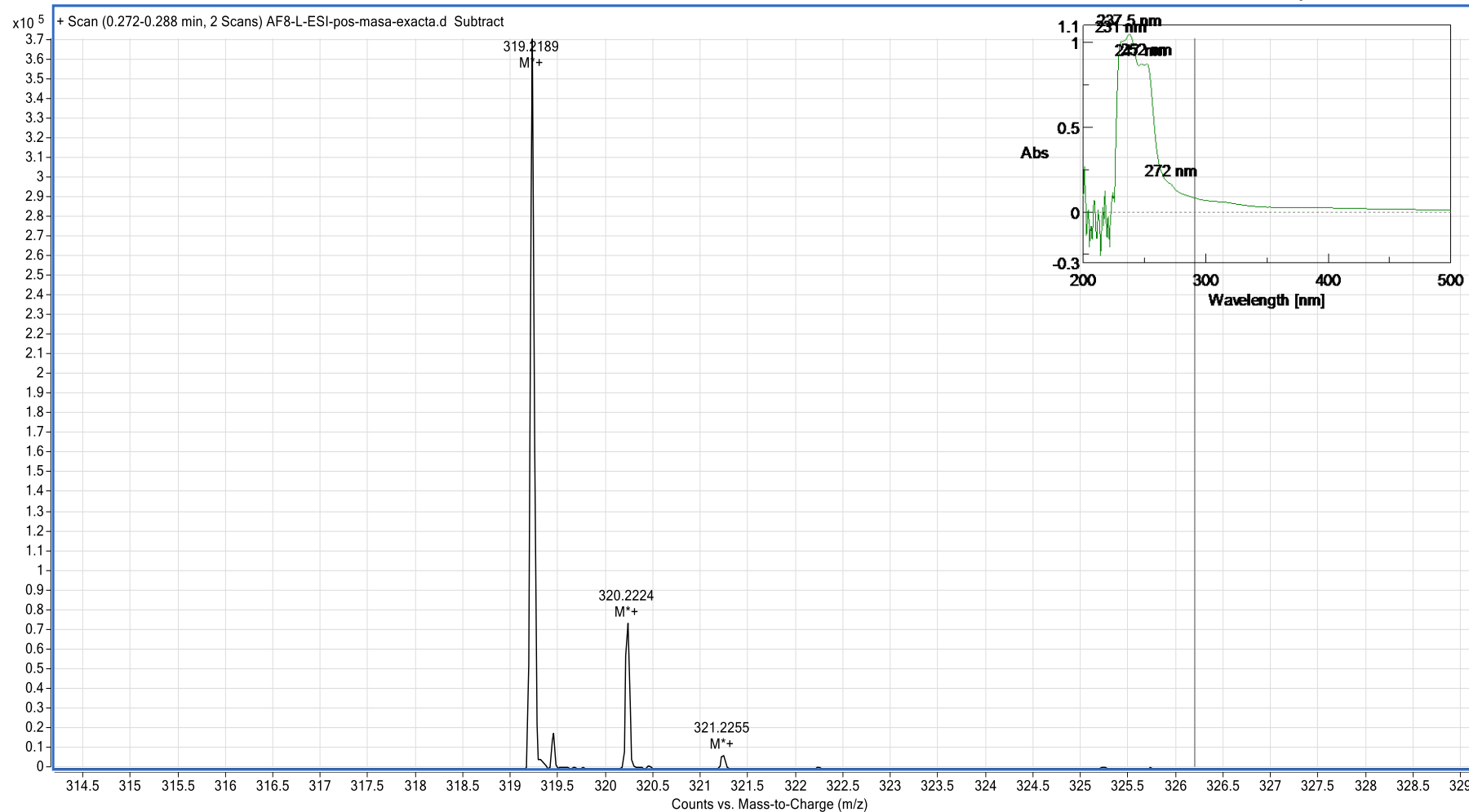
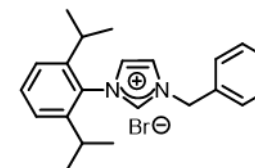


N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-bencilimidazol (**L9**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)

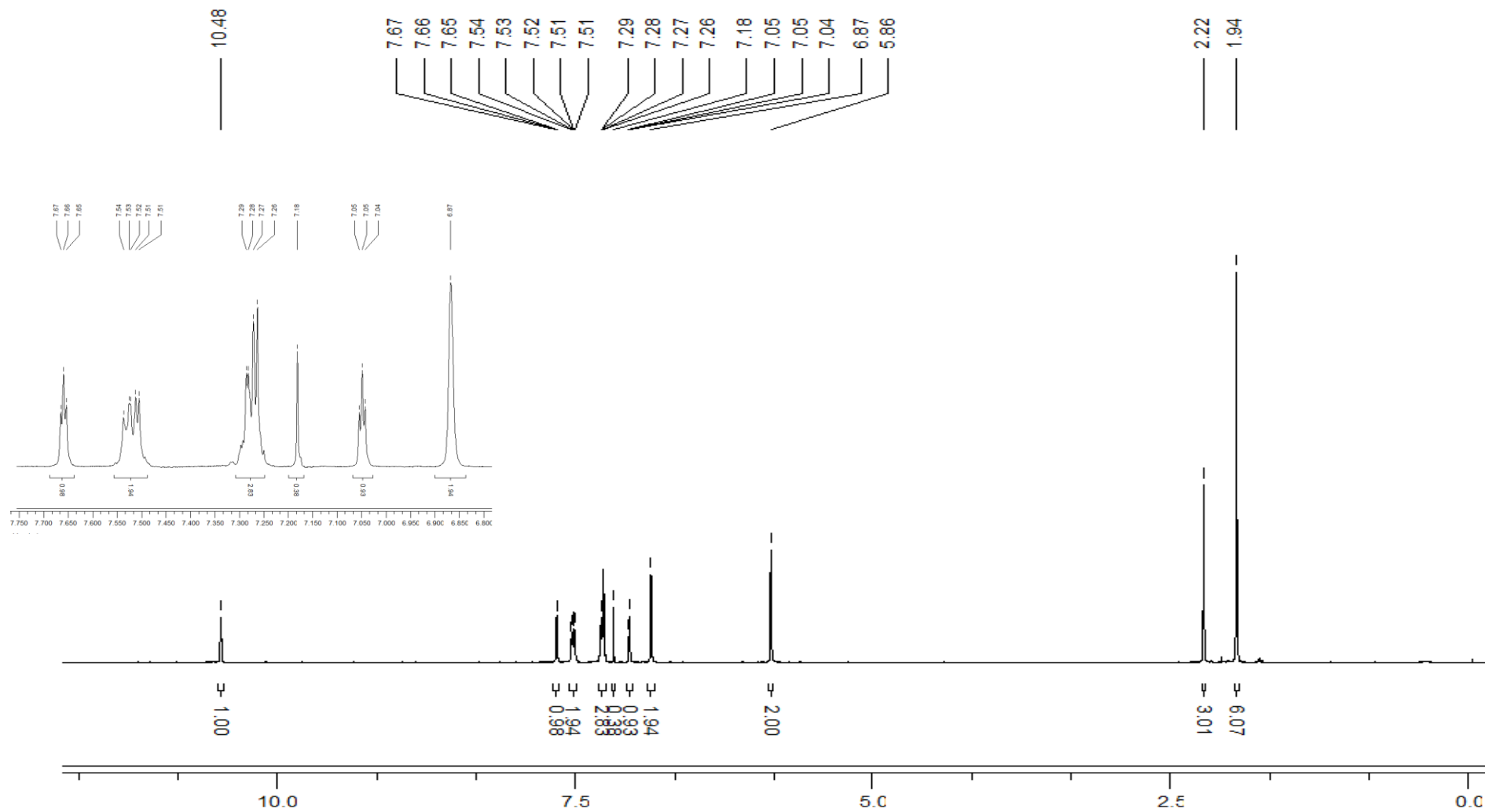
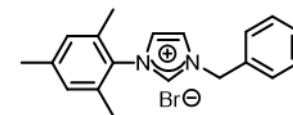


N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-bencilimidazol (**L9**) (ESI-TOF positivo y UV, CH₂Cl₂)

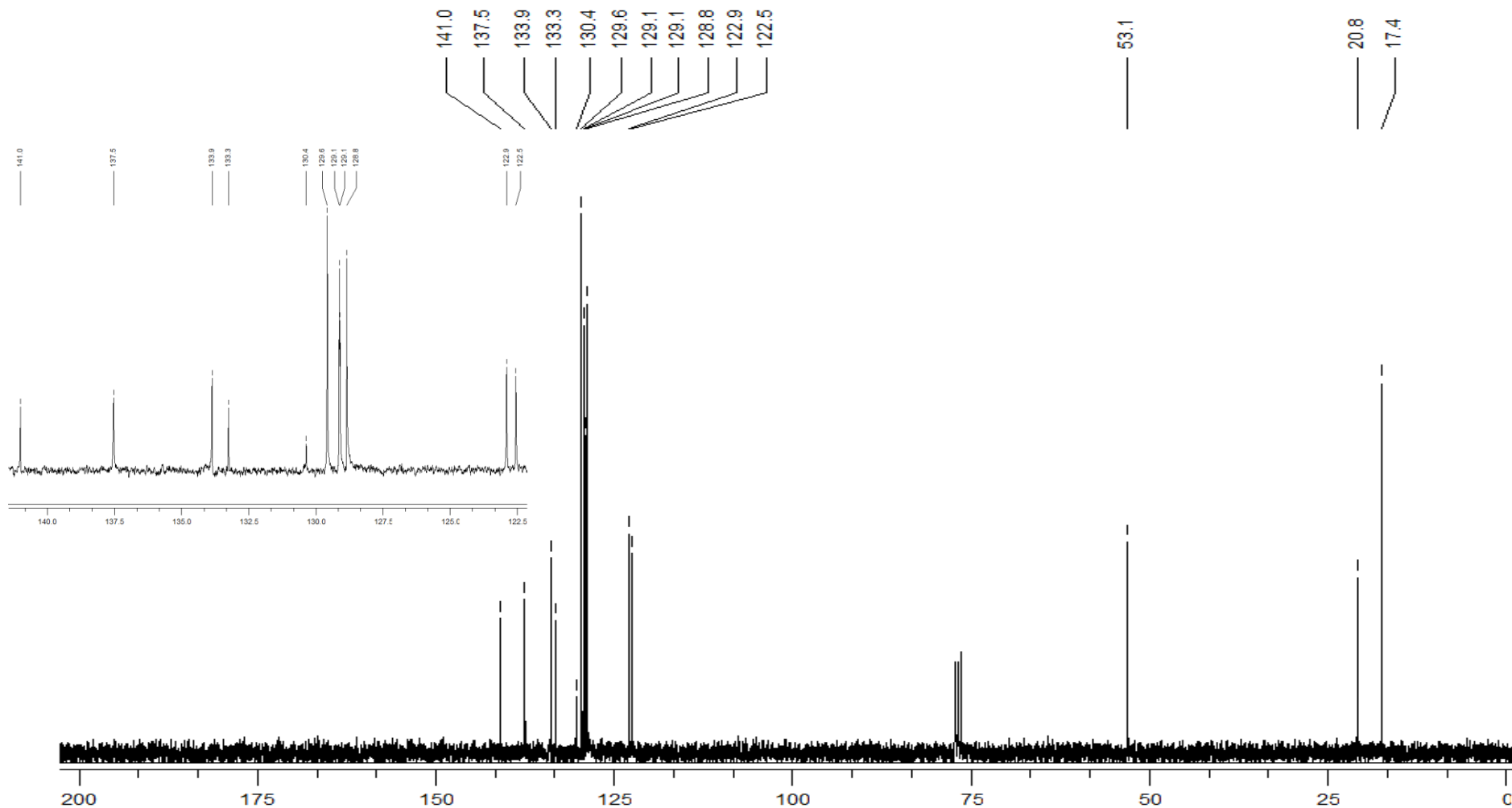
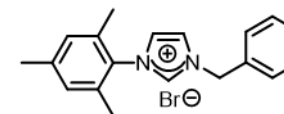
[M]⁺ = 319



N-(2,4,6-trimethylfenil)-N'-bencilimidazol (**L10**) (¹H-RMN, CDCl₃)

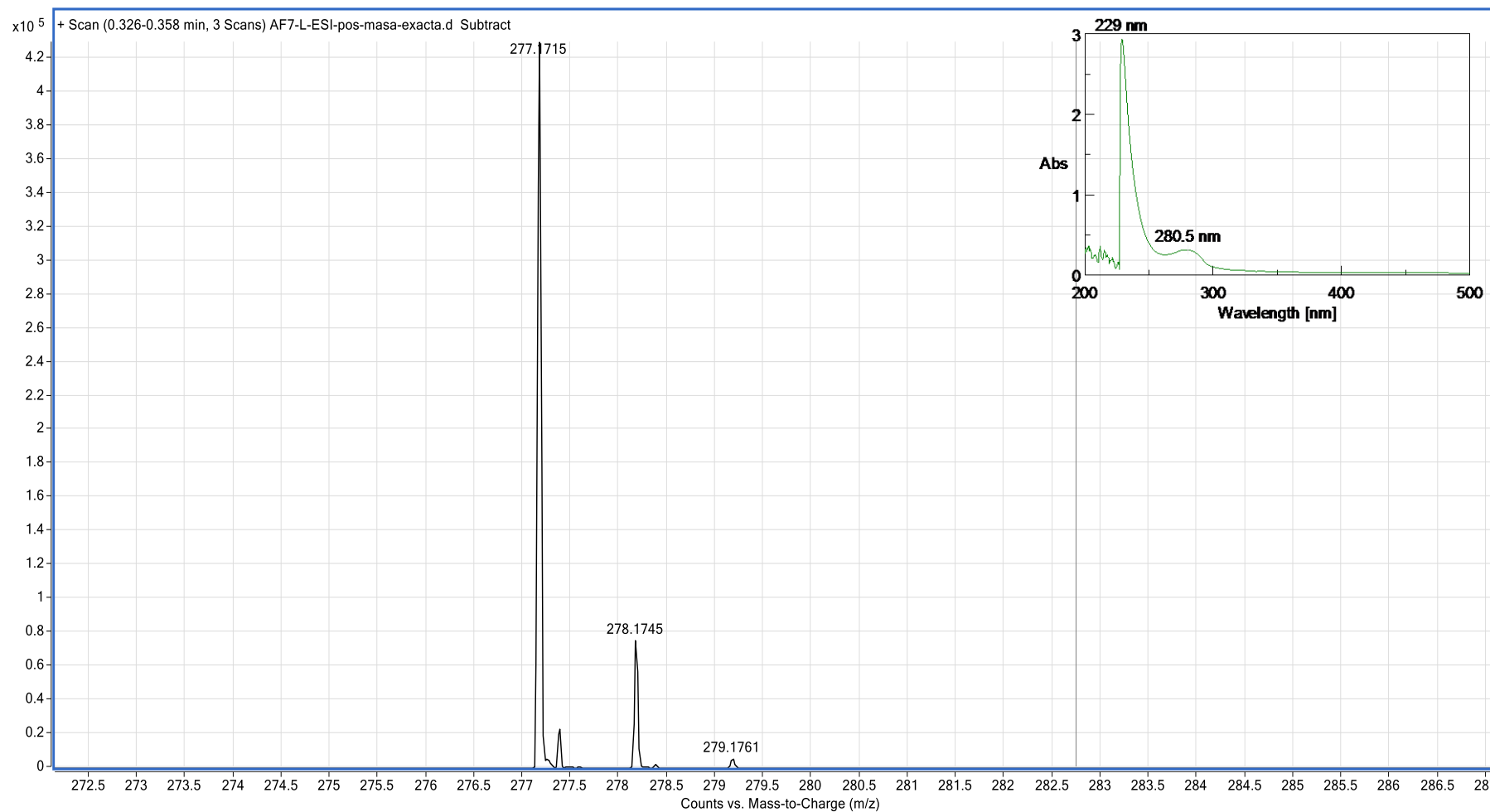
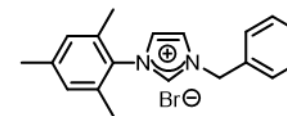


N-(2,4,6-trimetilfenil)-N'-bencilimidazol (**L10**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)

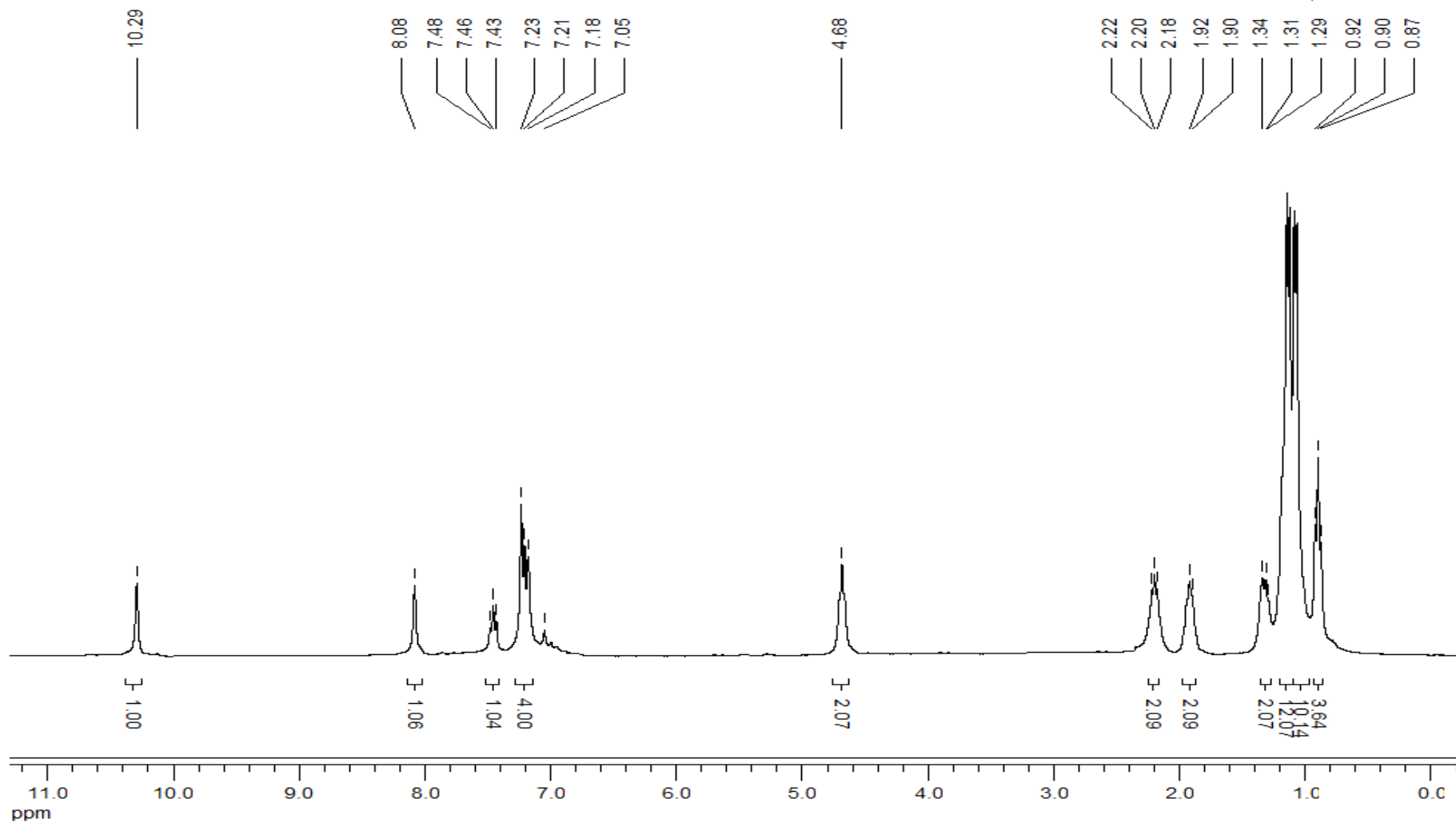
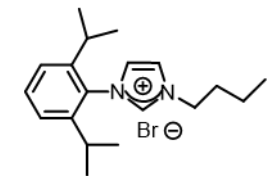


N-(2,4,6-trimetilfenil)-N'-bencilimidazol (**L10**) (ESI-TOF positivo y UV, CH₂Cl₂)

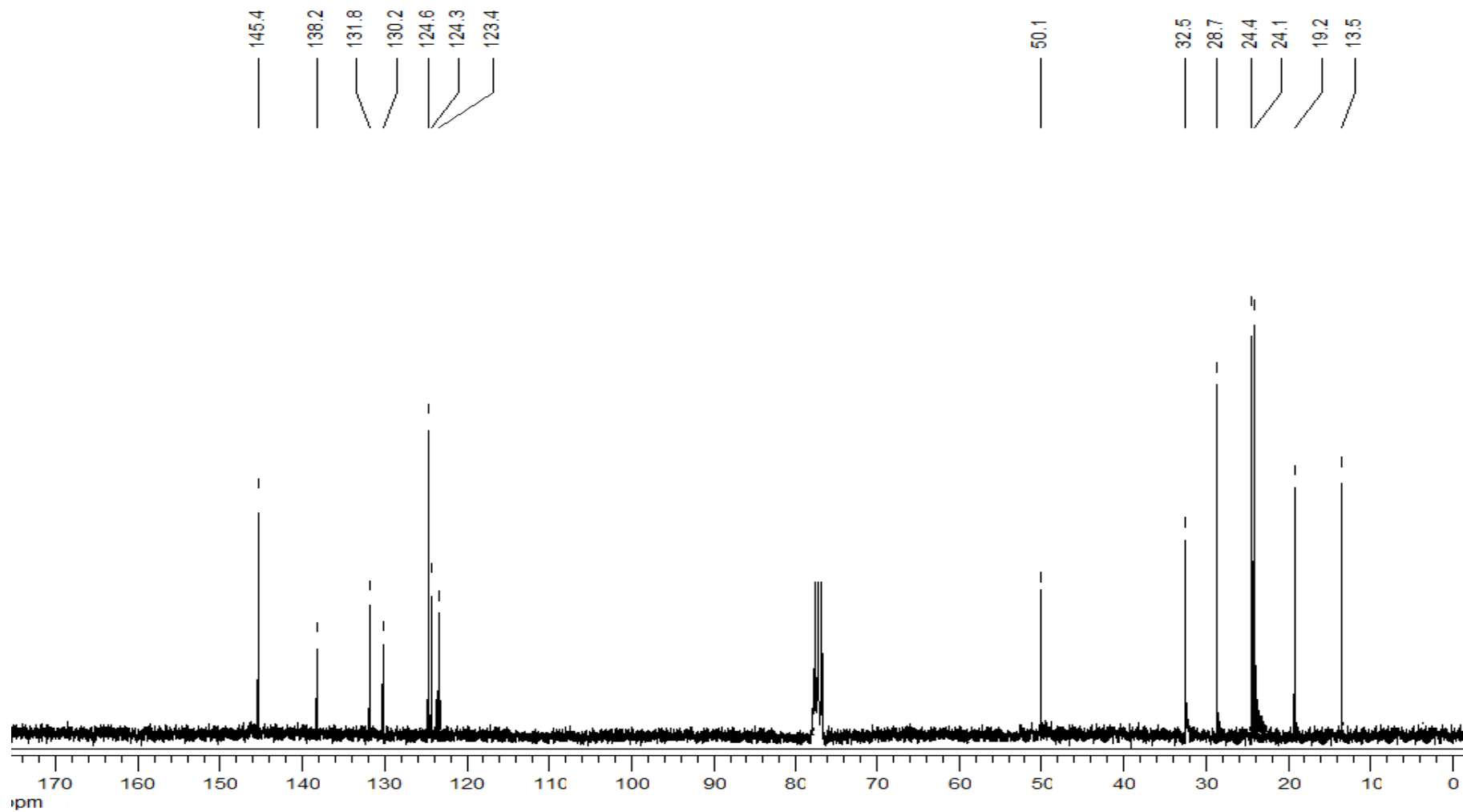
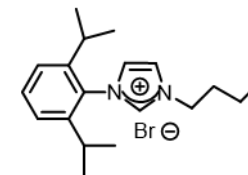
[M]⁺ = 277



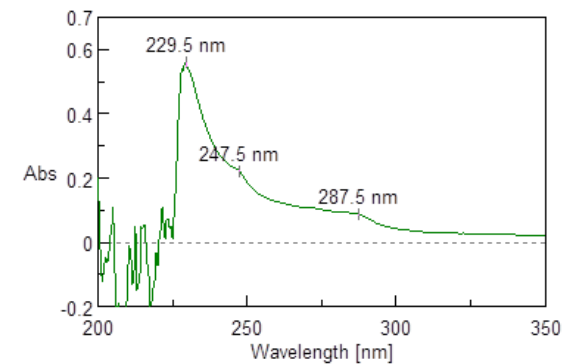
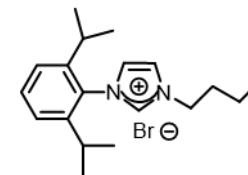
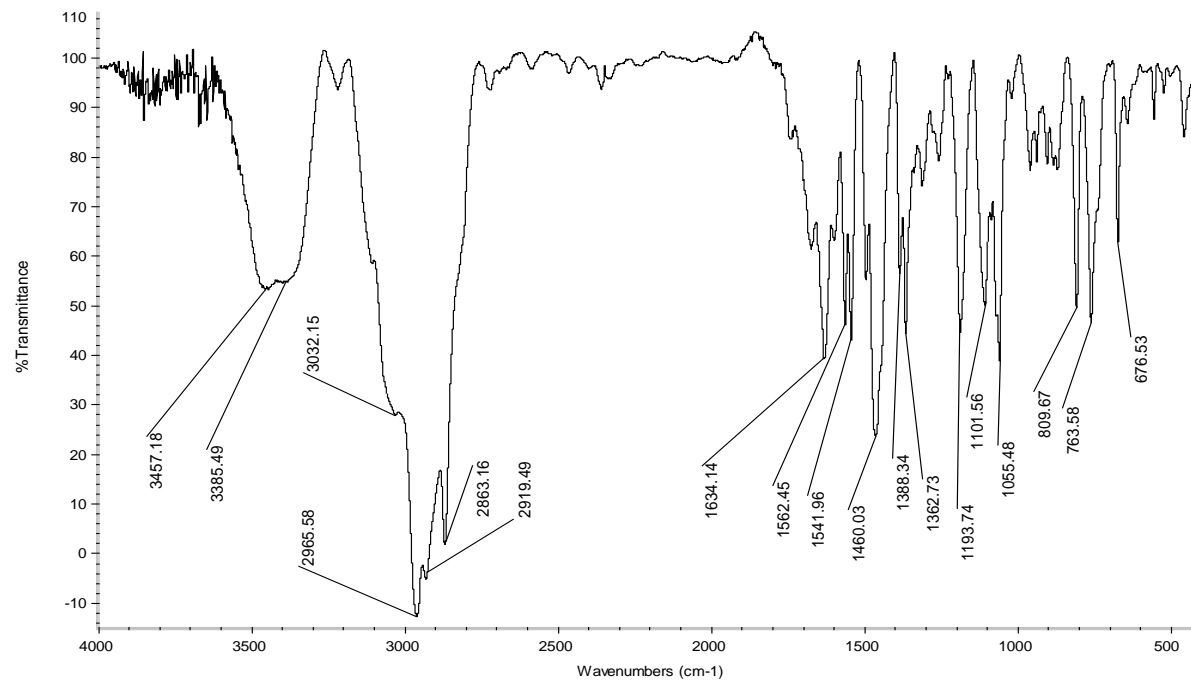
Bromuro de N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-butilimidazolio (**L11**) (^1H -RMN, CDCl_3)



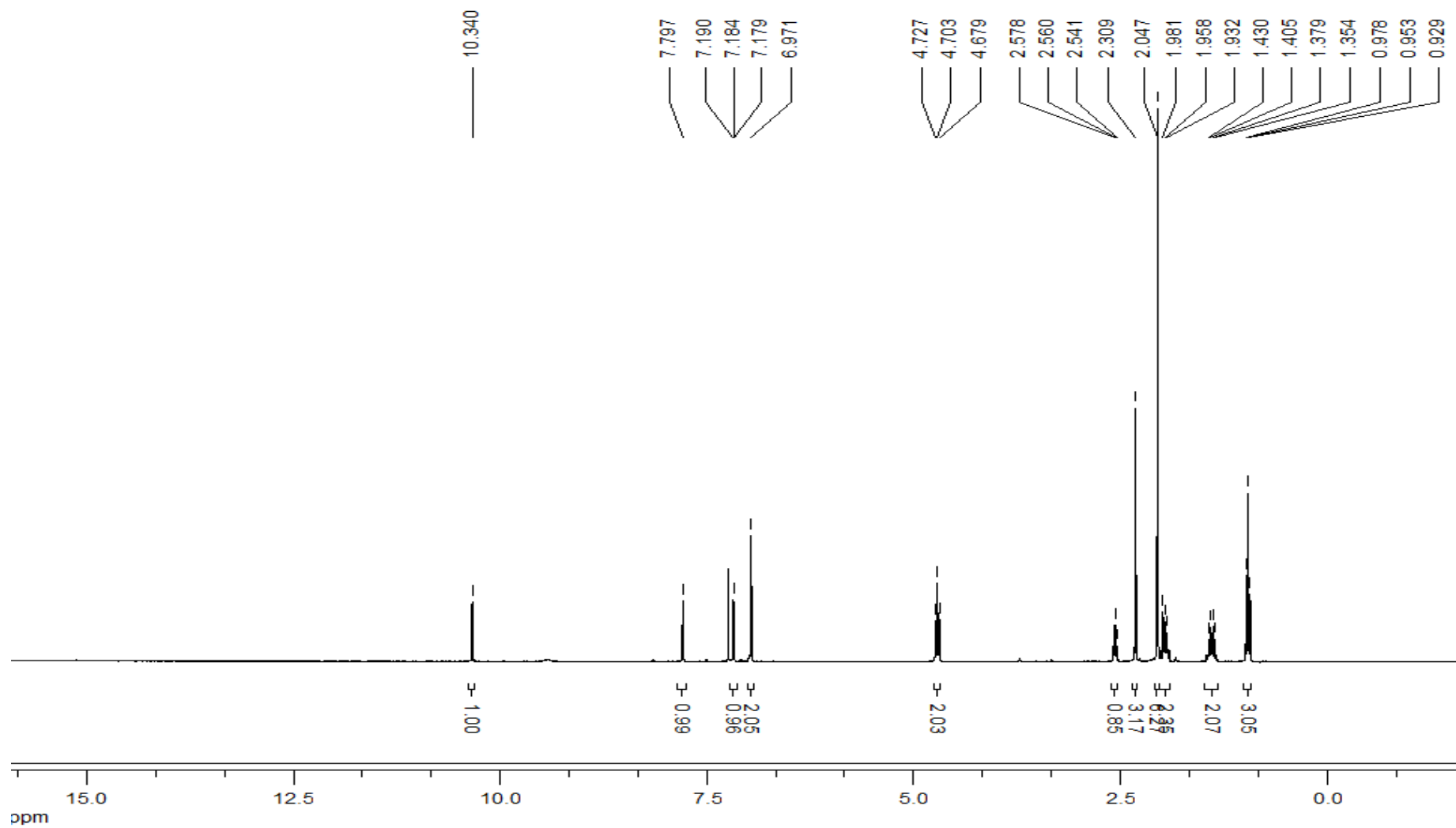
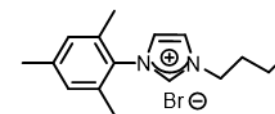
Bromuro de N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-butilimidazolio (**L11**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)



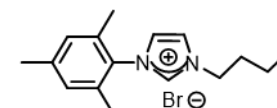
Bromuro de N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-butilimidazolio (L11)) (FT-IR y UV, CH₂Cl₂)



Bromuro de N-mesitil-N'-butilimidazolio (L12) (¹H-RMN, CDCl₃)

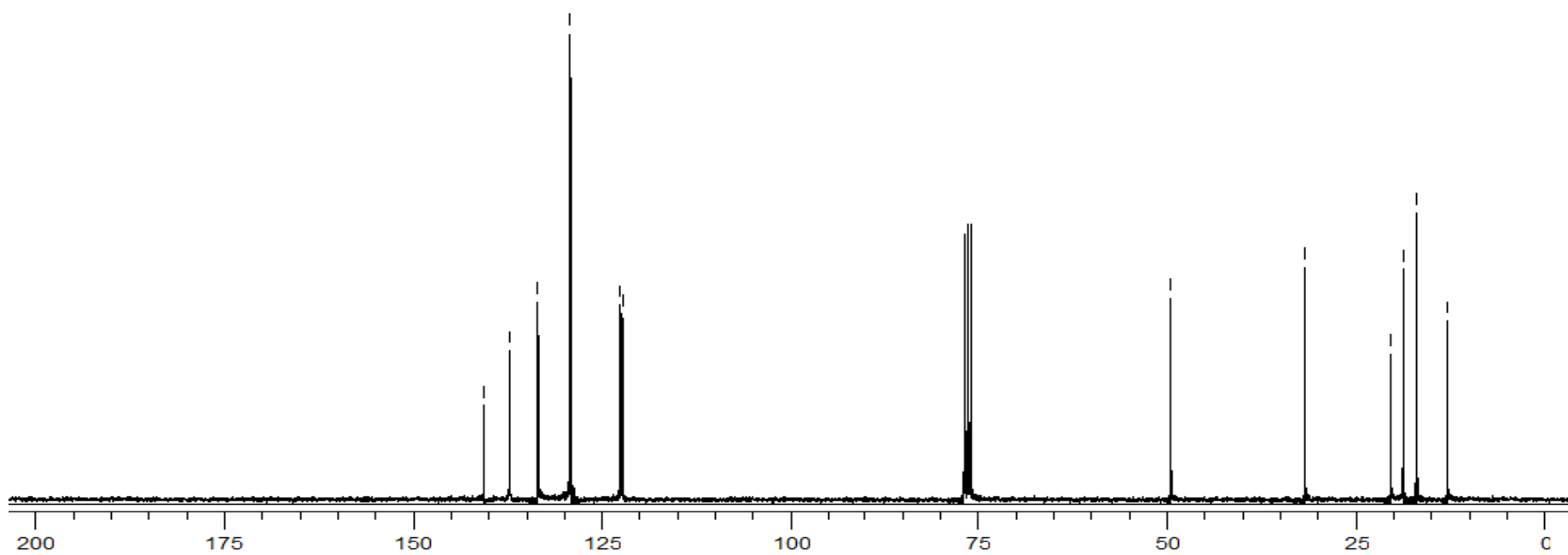


Bromuro de N-mesitil-N'-butilimidazolio (L12) (^{13}C -RMN, CDCl_3)

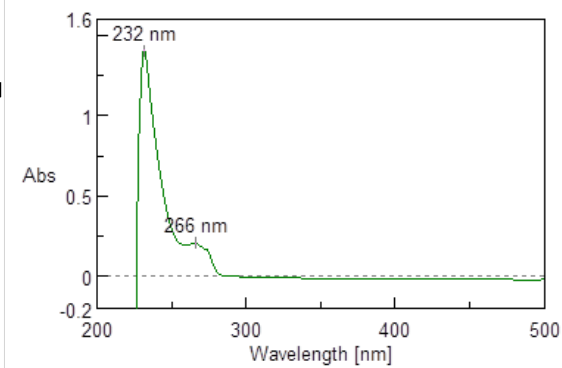
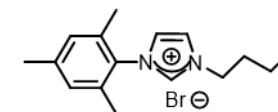
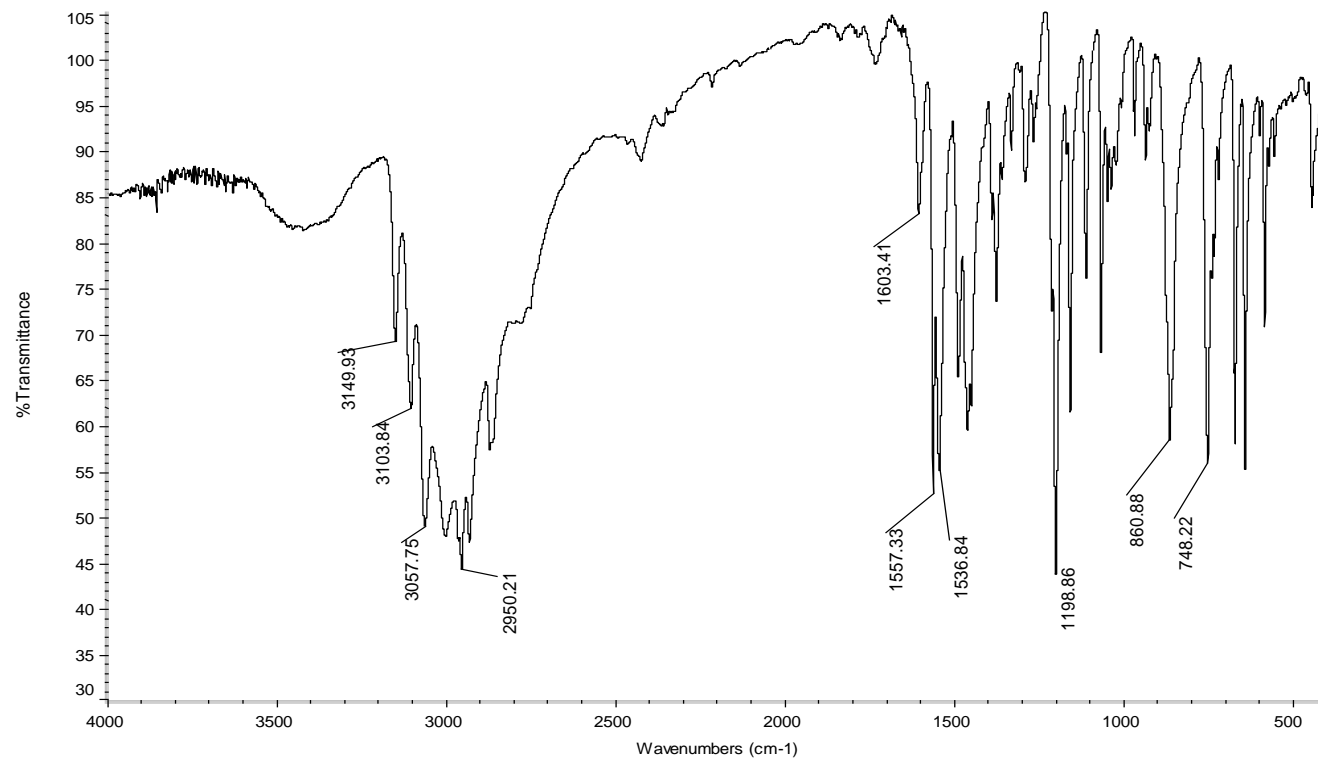


140.6
137.2
133.5
129.2
122.6
122.3

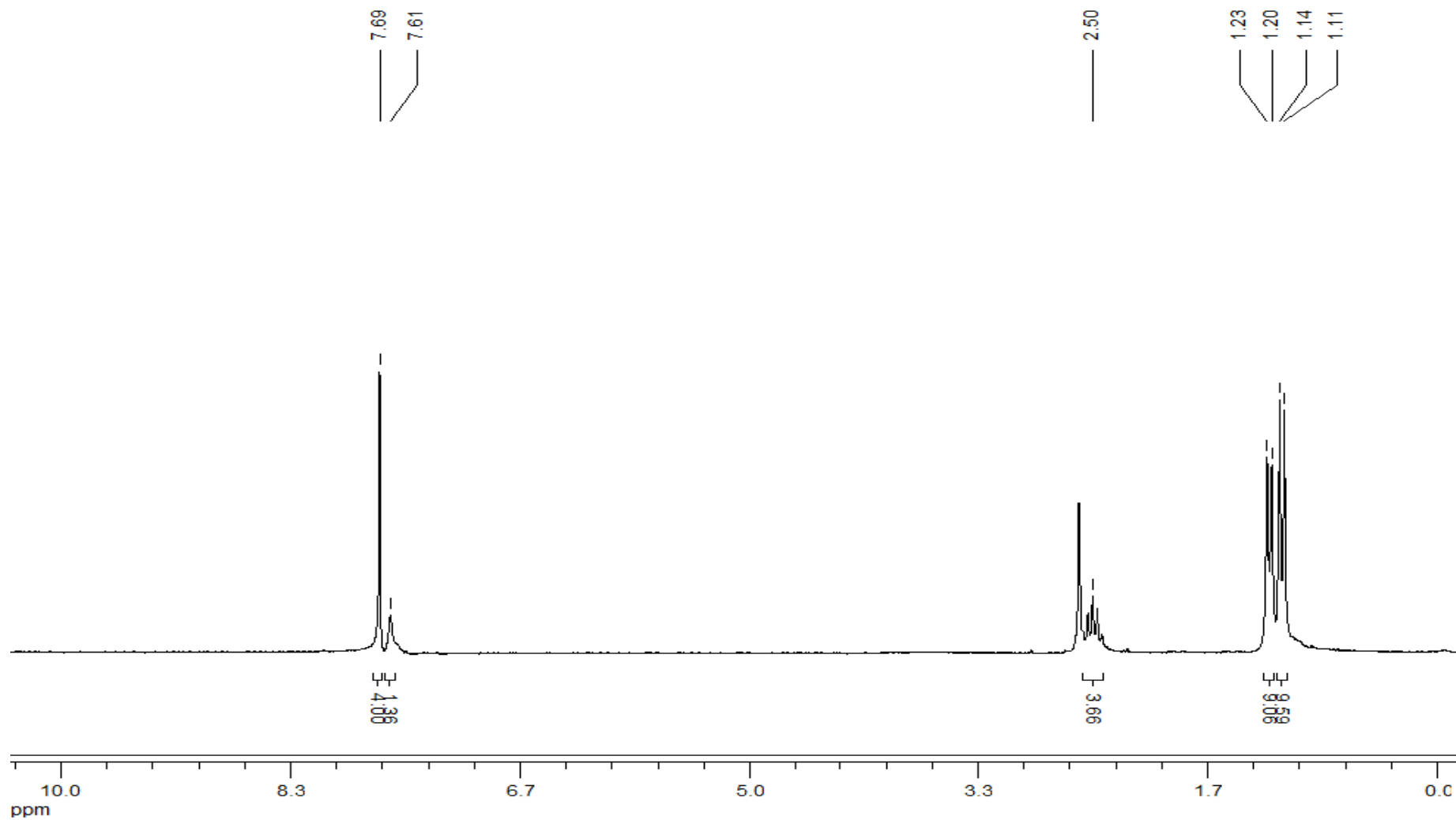
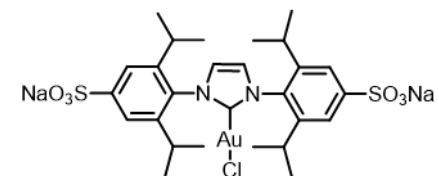
49.5
31.8
20.4
18.7
17.0
12.9



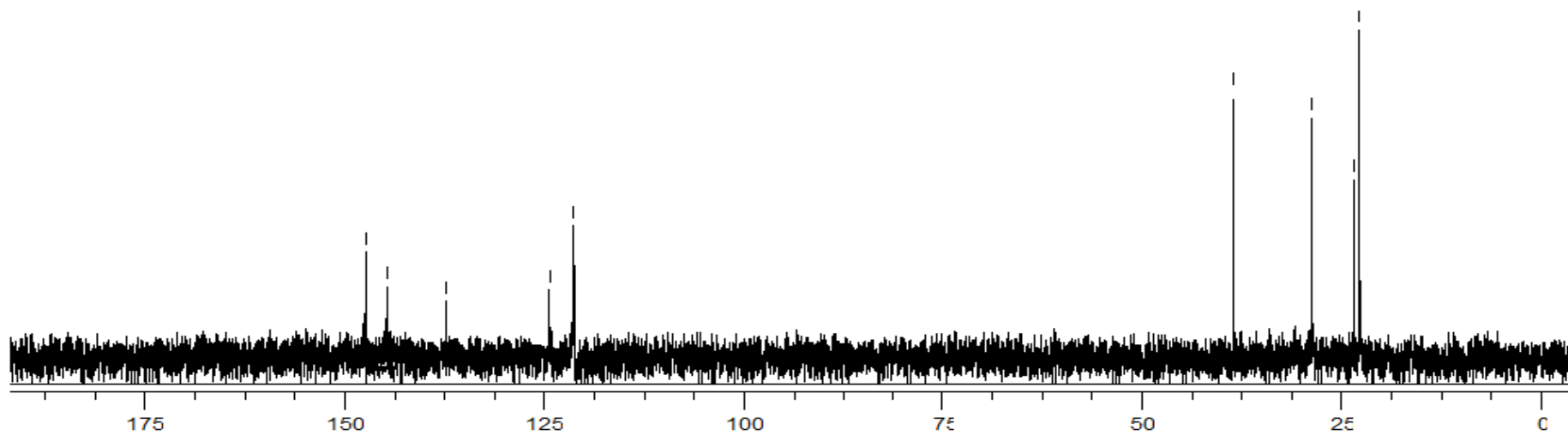
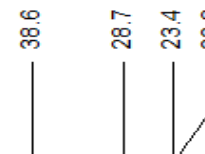
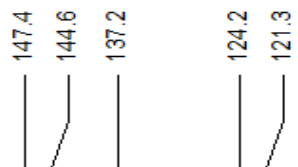
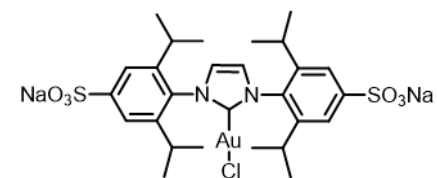
Bromuro de N-mesitil-N'-butilimidazolio (L12) (FT-IR)



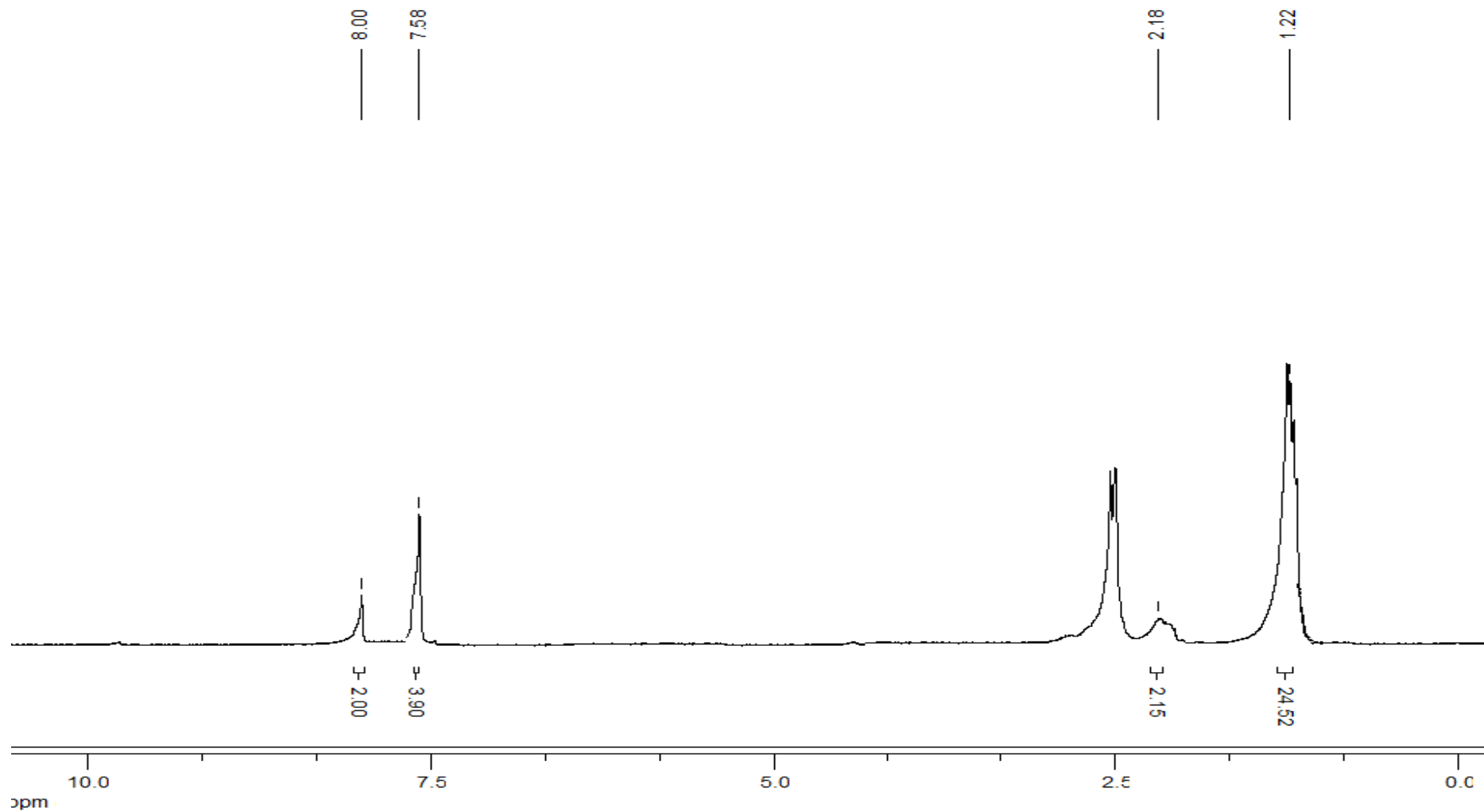
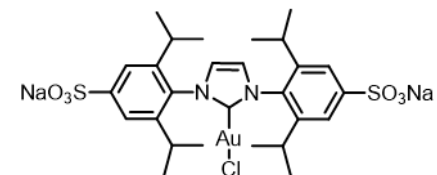
1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C1**) ($^1\text{H-RMN}$, D_2O)



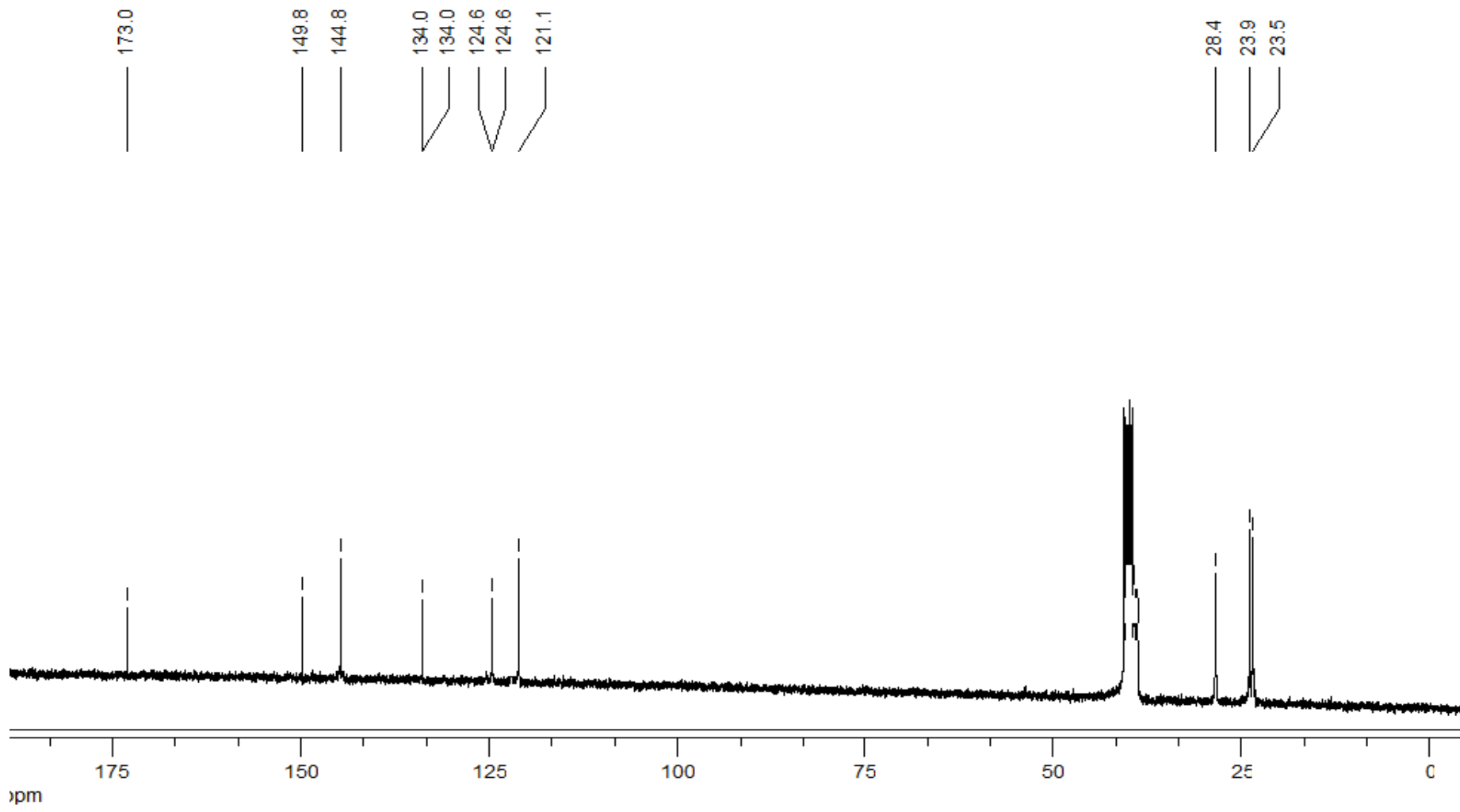
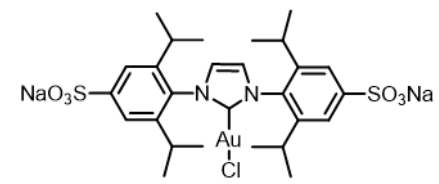
1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C1**) (^{13}C -RMN, D_2O)

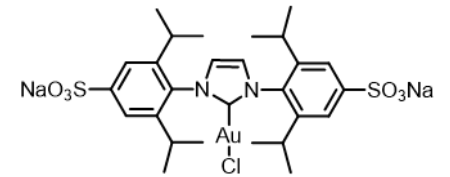


1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C1**) ($^1\text{H-RMN}$, $\text{dms}\text{-d}_6$)

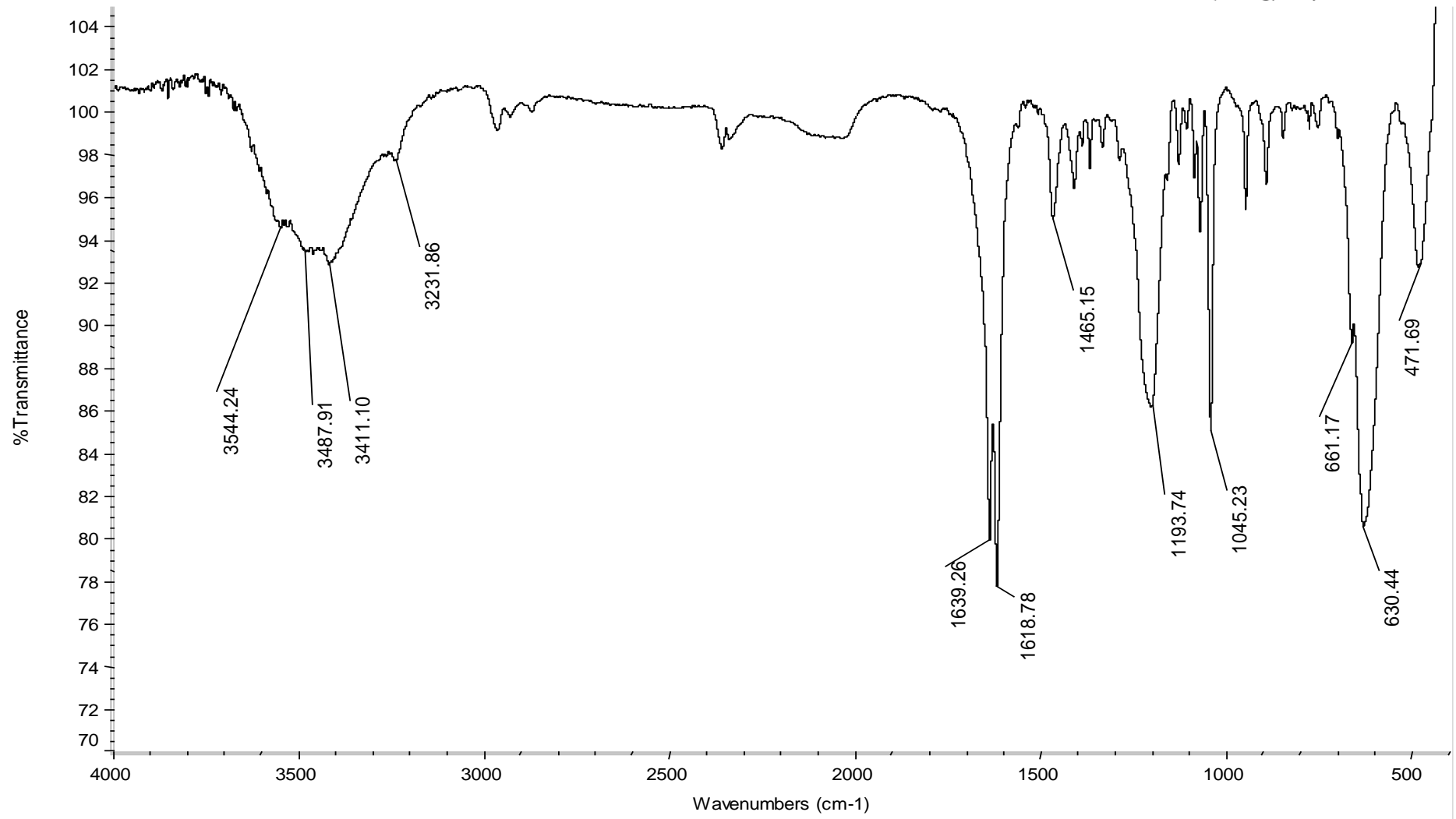


1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C1**) (^{13}C -RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$)

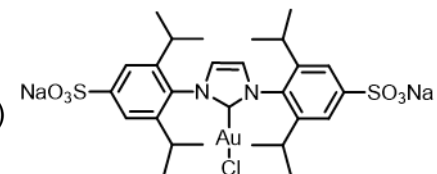




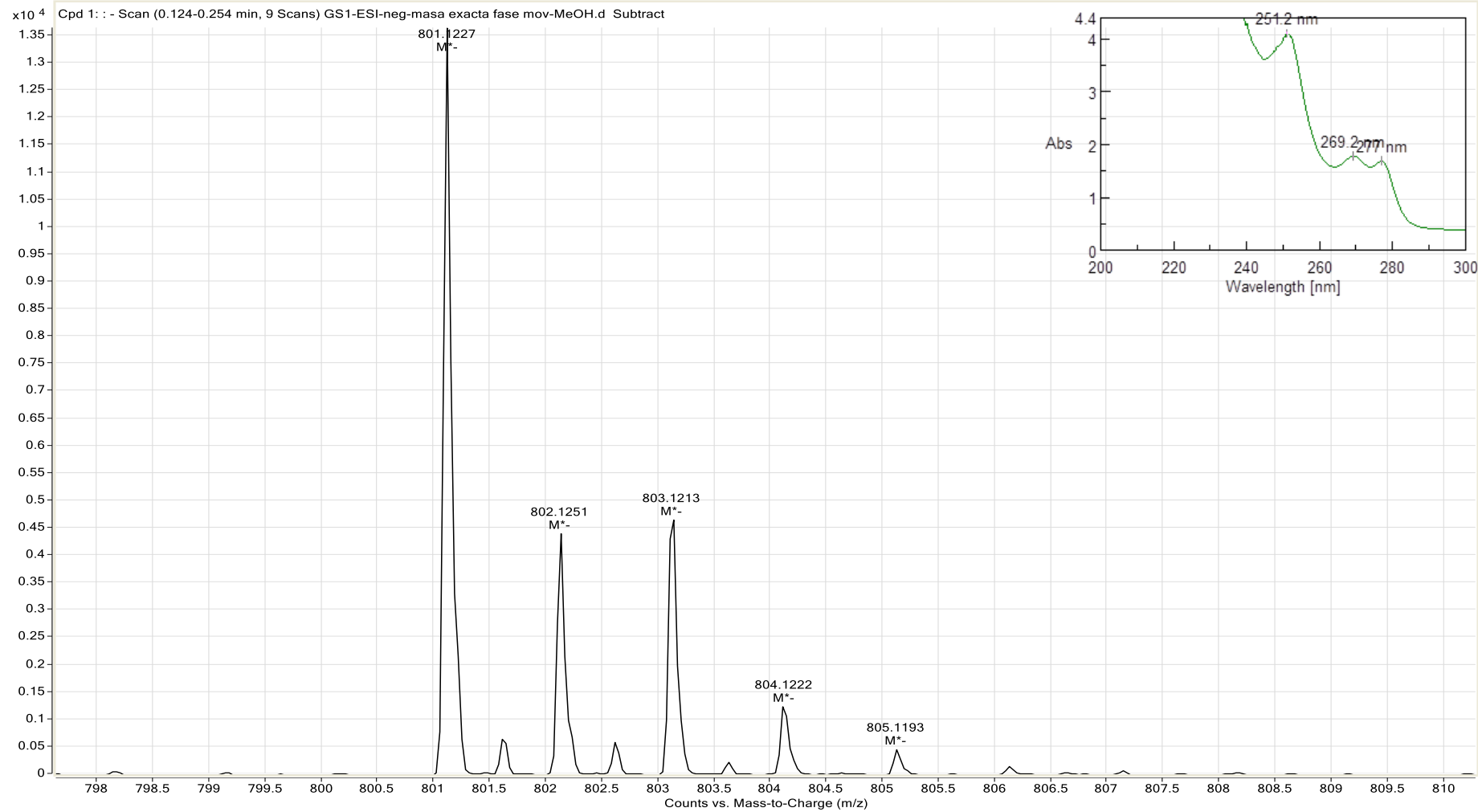
41,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C1**) (FT-IR)



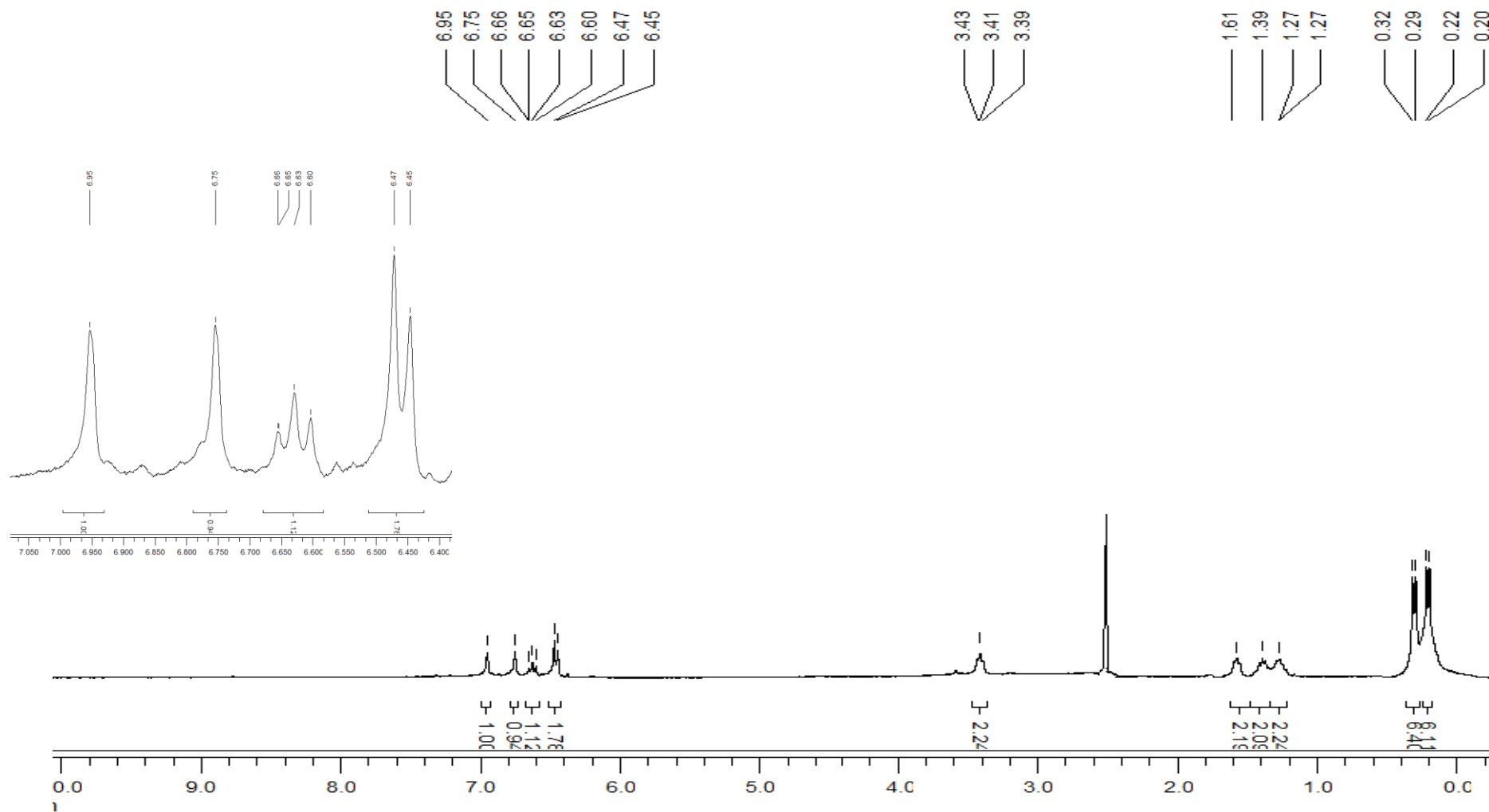
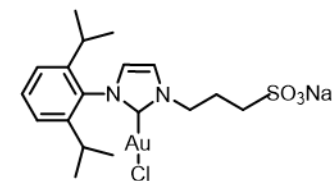
1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C1) (ESI-TOF negativo y UV, H₂O)



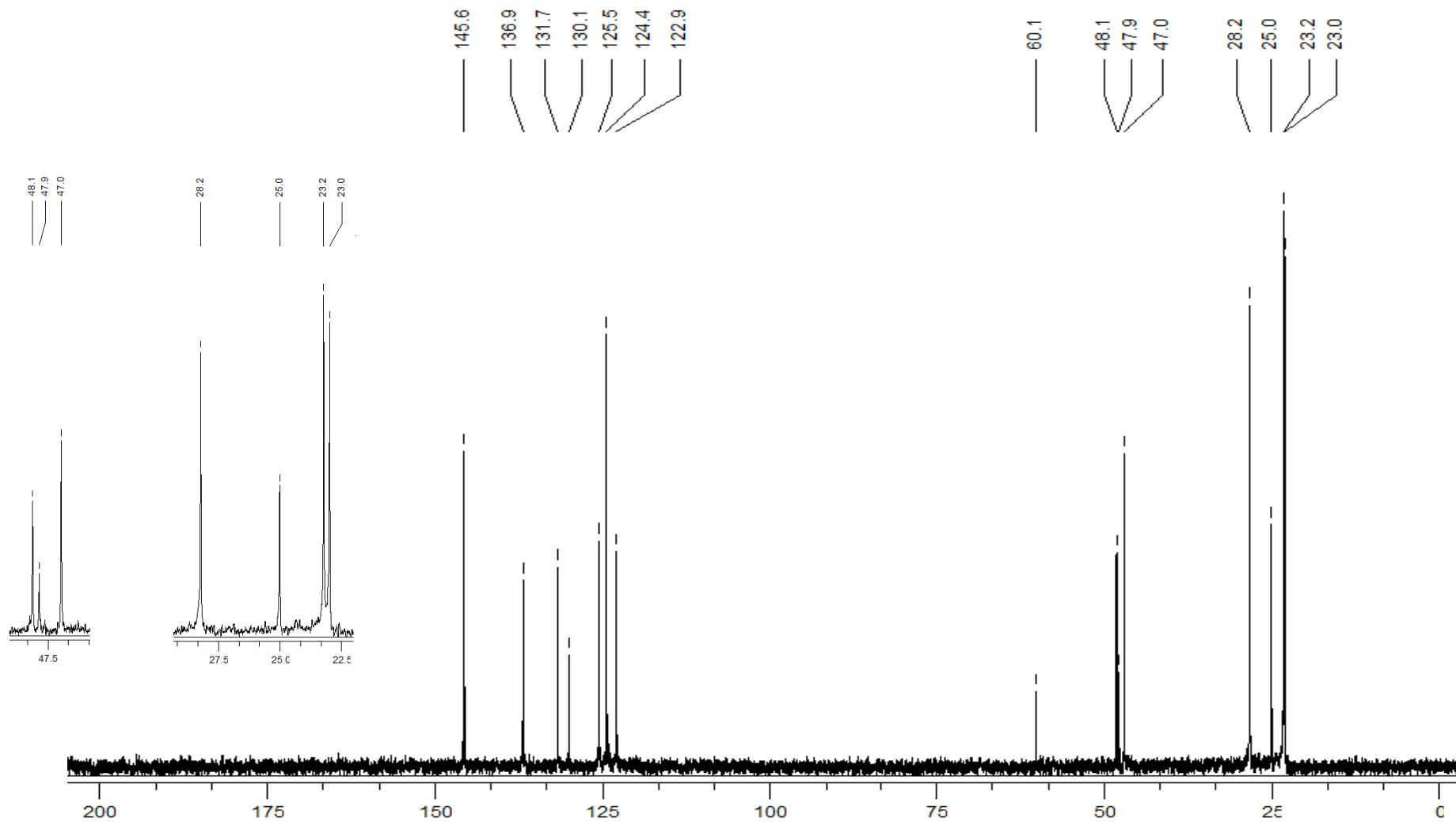
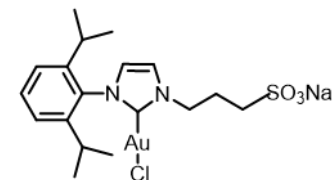
[M-Na]⁻ = 801



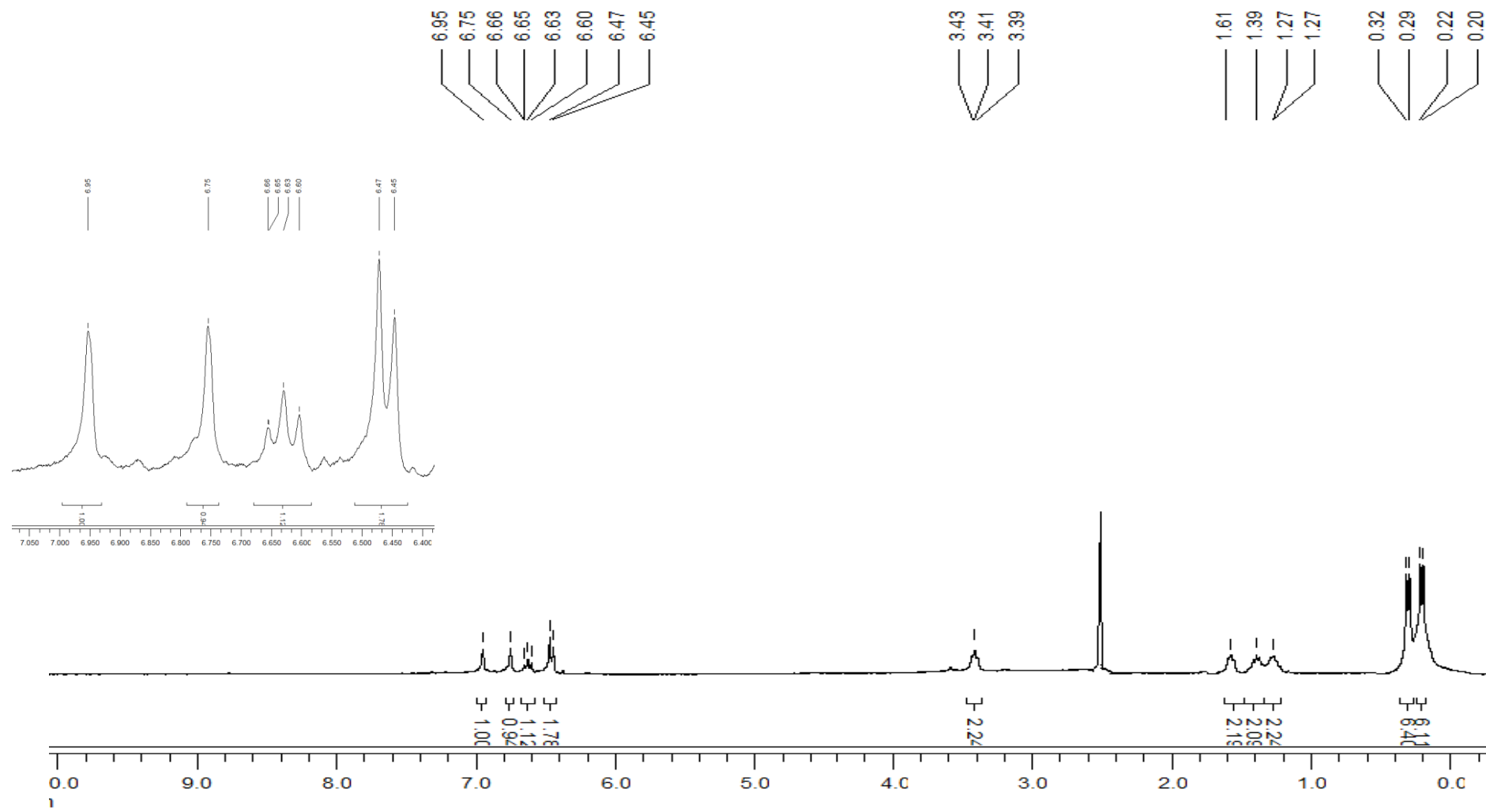
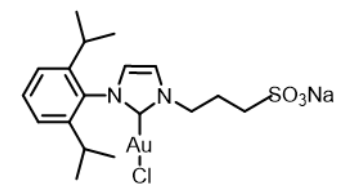
1-(2,6-diisopropilfenil)-3-(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C2) (¹H-RMN, D₂O)



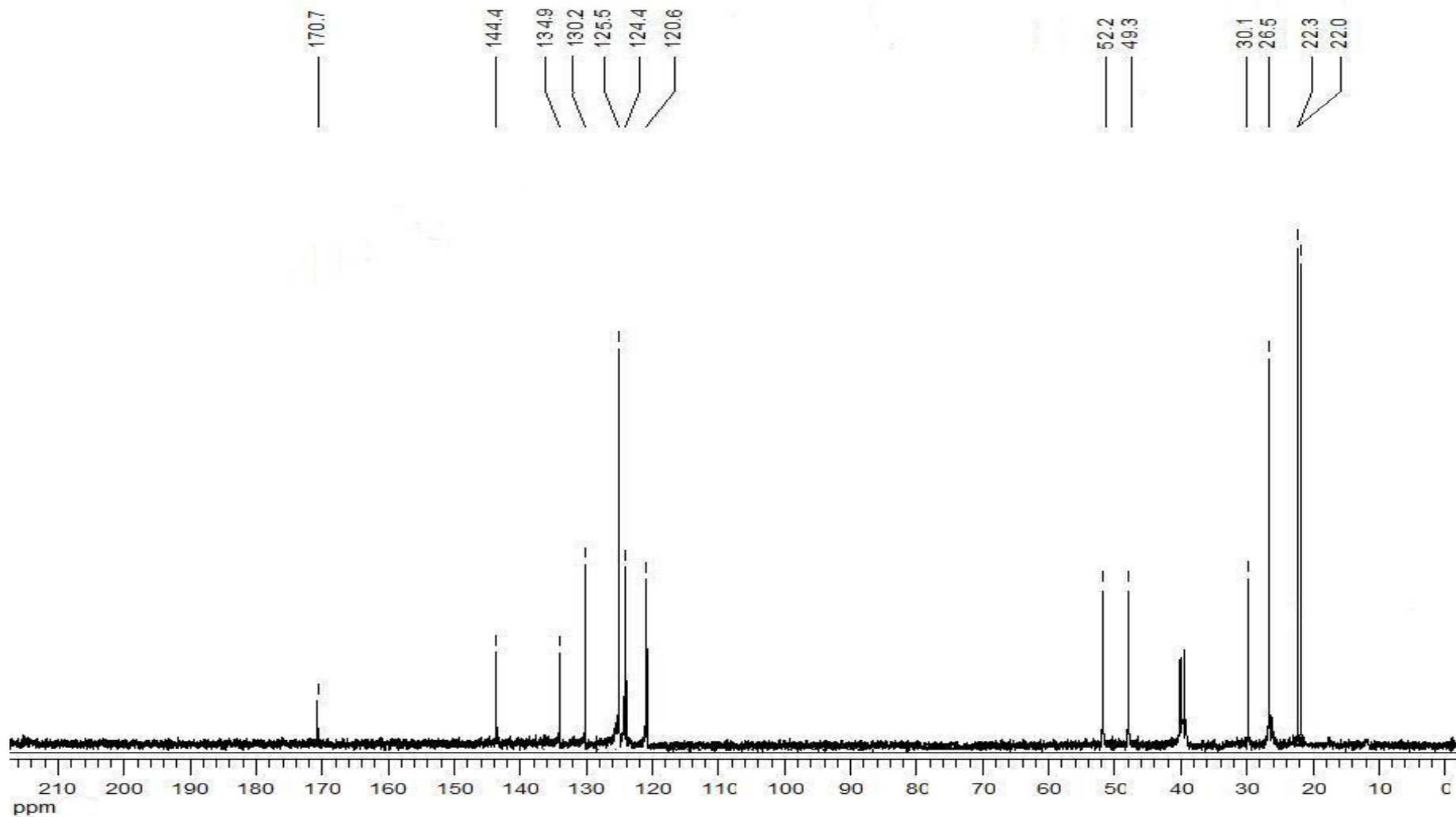
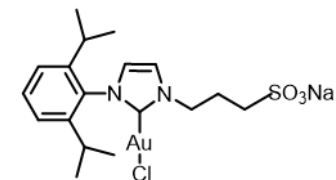
1-(2,6-diisopropilfenil)-3-(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C2**) (^{13}C -RMN, D_2O)



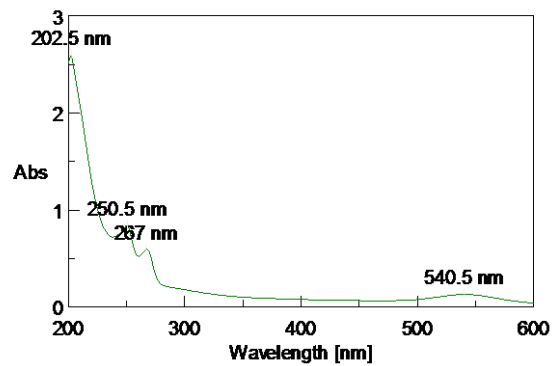
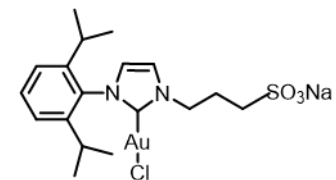
1-(2,6-diisopropilfenil)-3-(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C2) (¹H-RMN, dms_o-d₆)

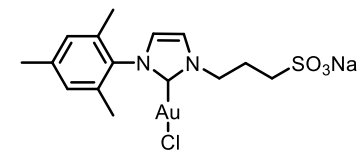


1-(2,6-diisopropilfenil)-3-(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C2**) (^{13}C -RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$)

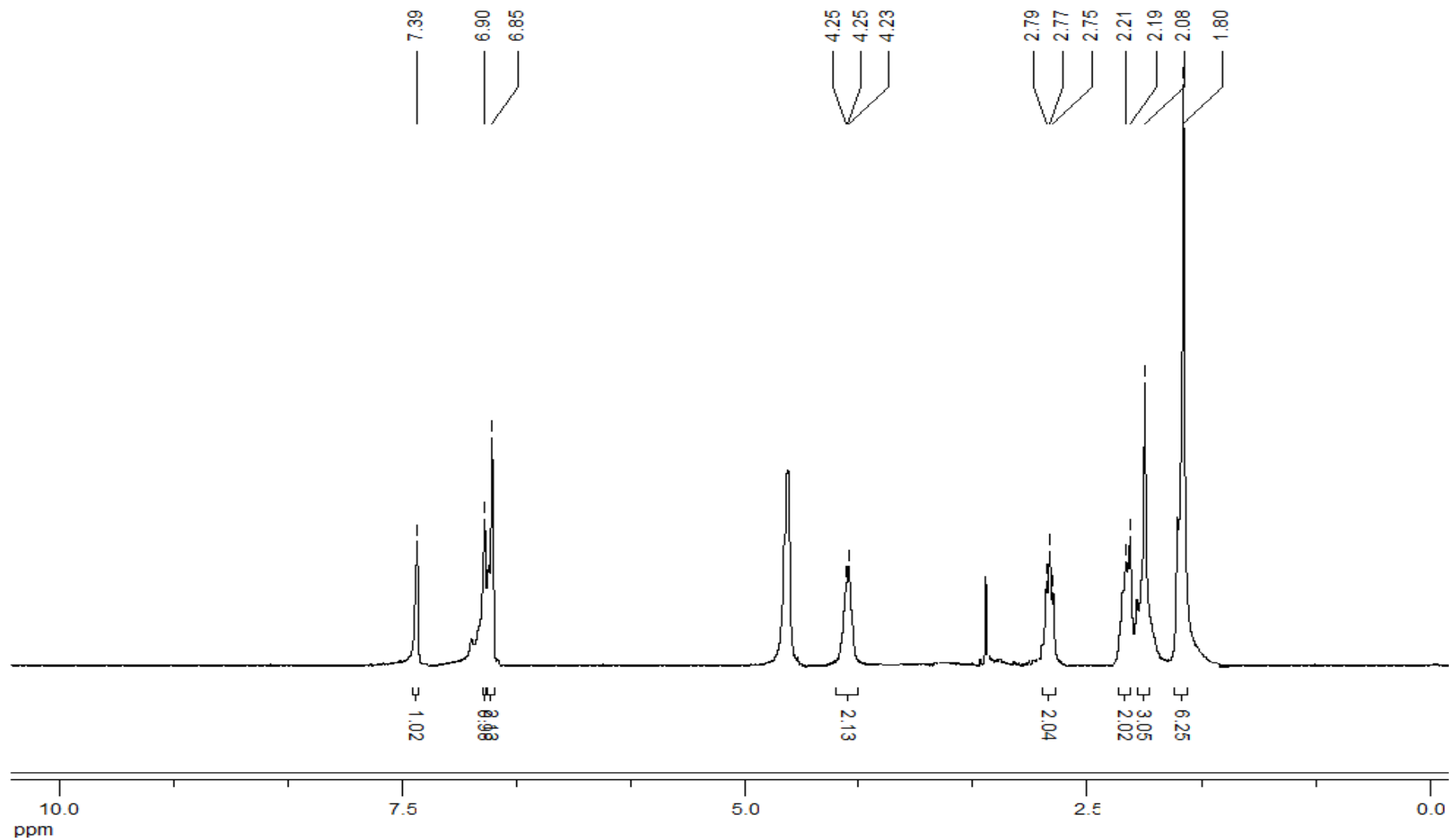


1-(2,6-diisopropilfenil)-3-(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C2**) (UV, H₂O, DMSO)

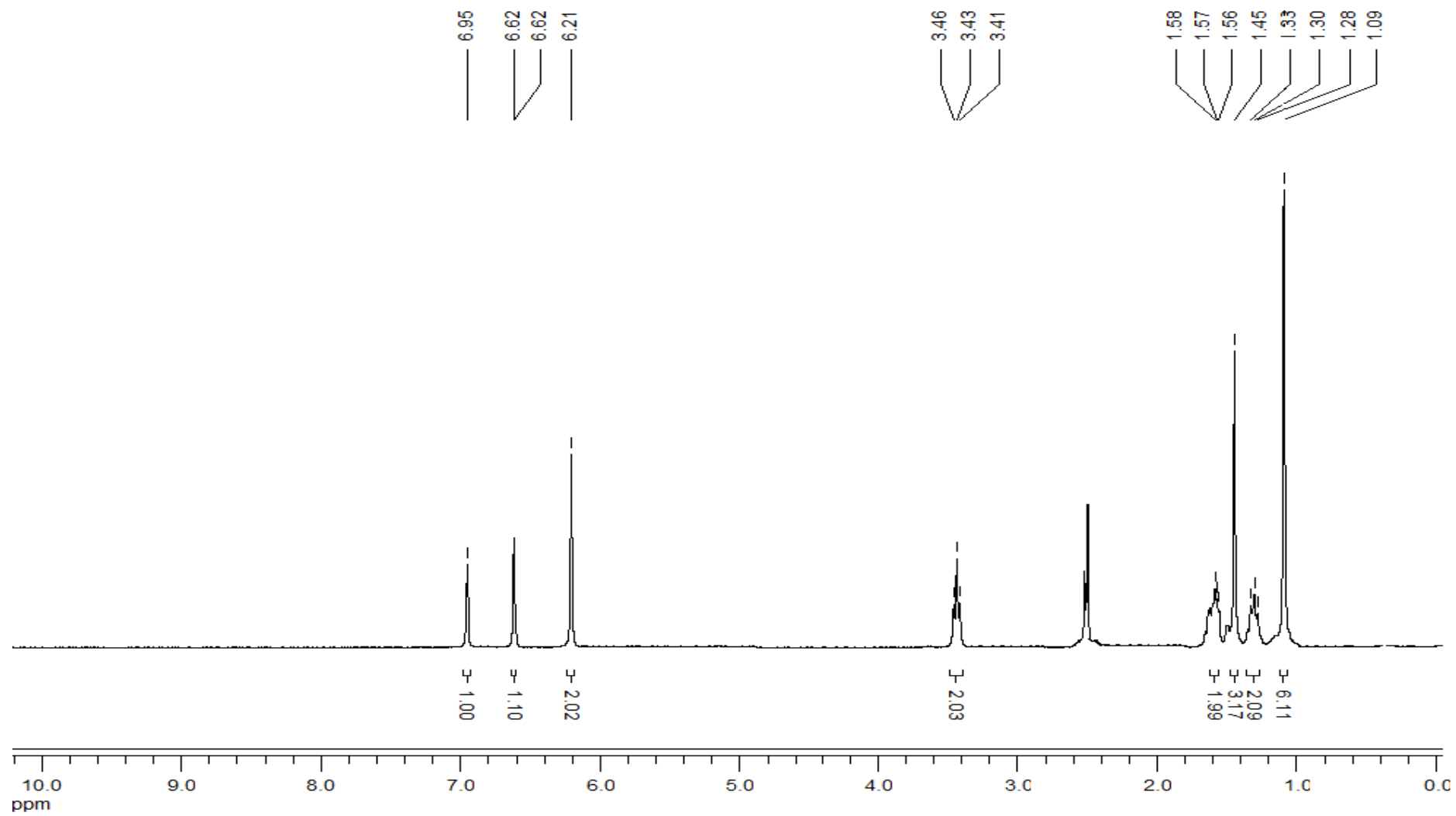
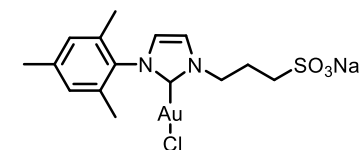




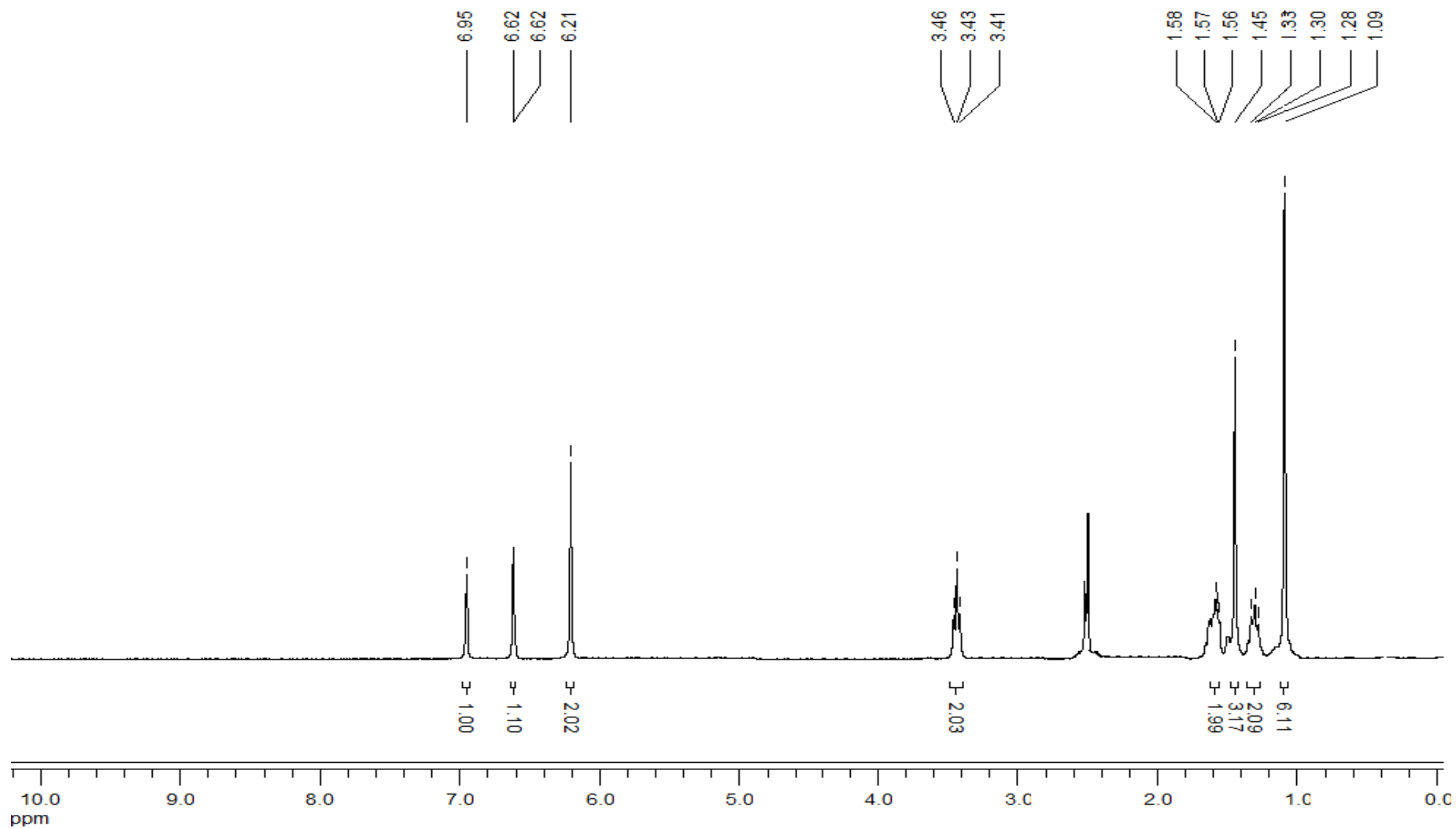
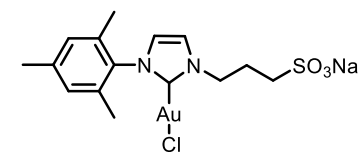
1-Mesityl-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C3**) ($^1\text{H-RMN}$, D_2O)



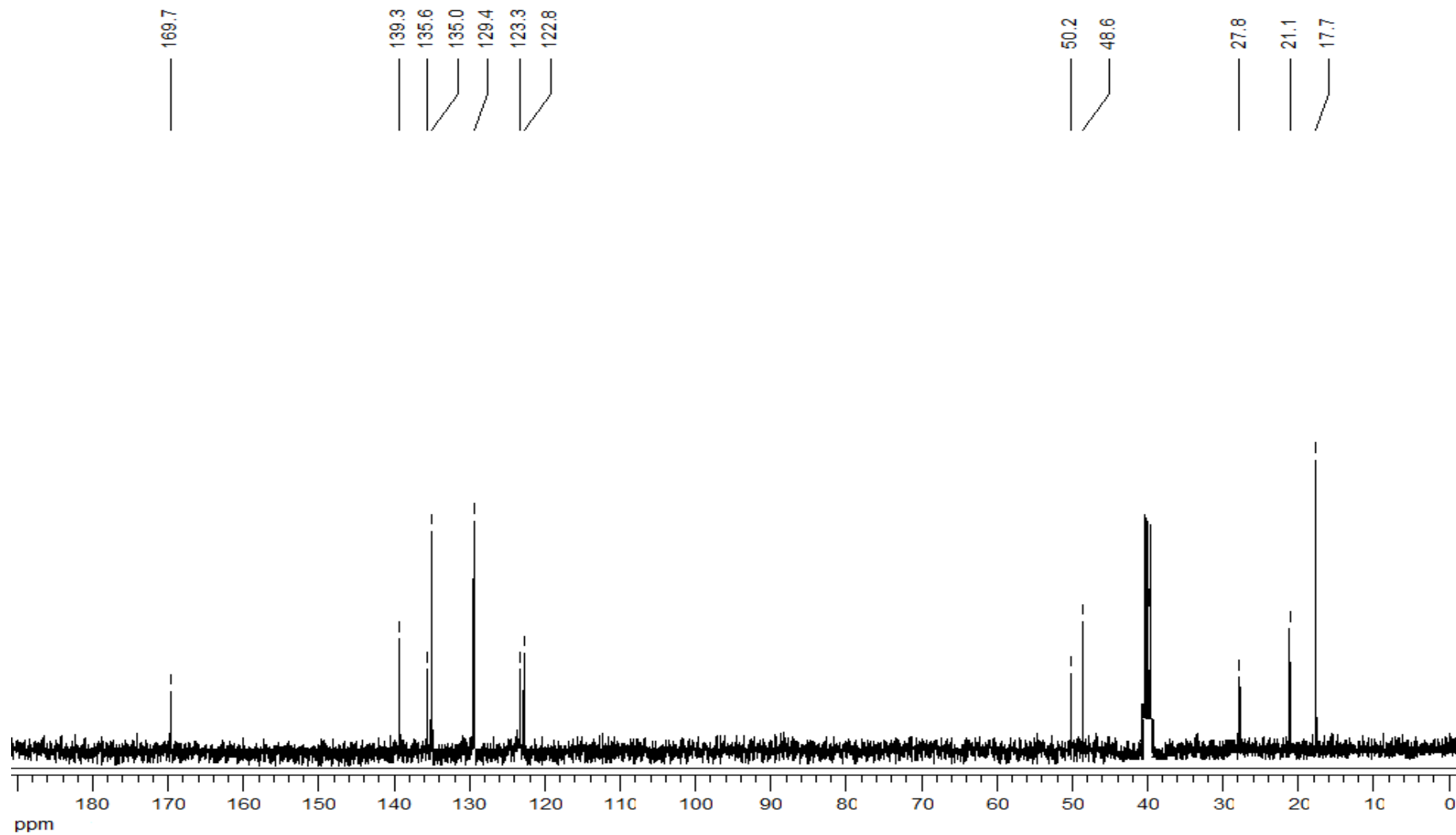
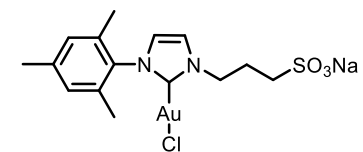
1-Mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C3**) (^{13}C -RMN, D_2O)

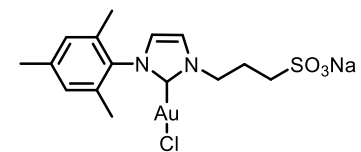


1-Mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C3**) (¹H-RMN, dms_o-d₆)

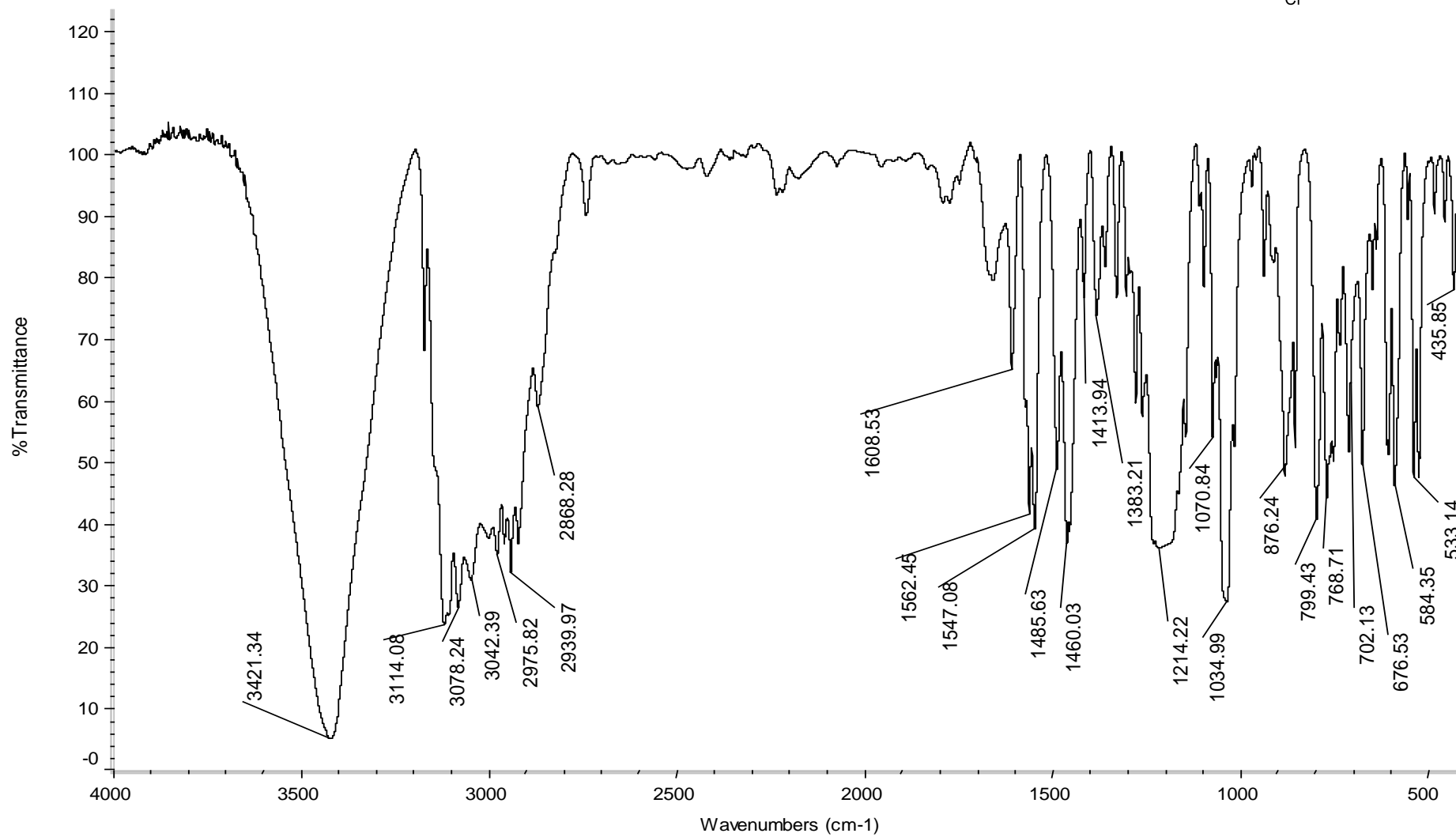


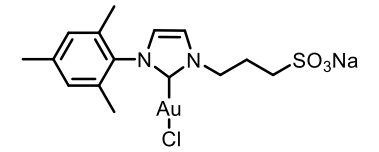
1-Mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C3**) (^{13}C -RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$)





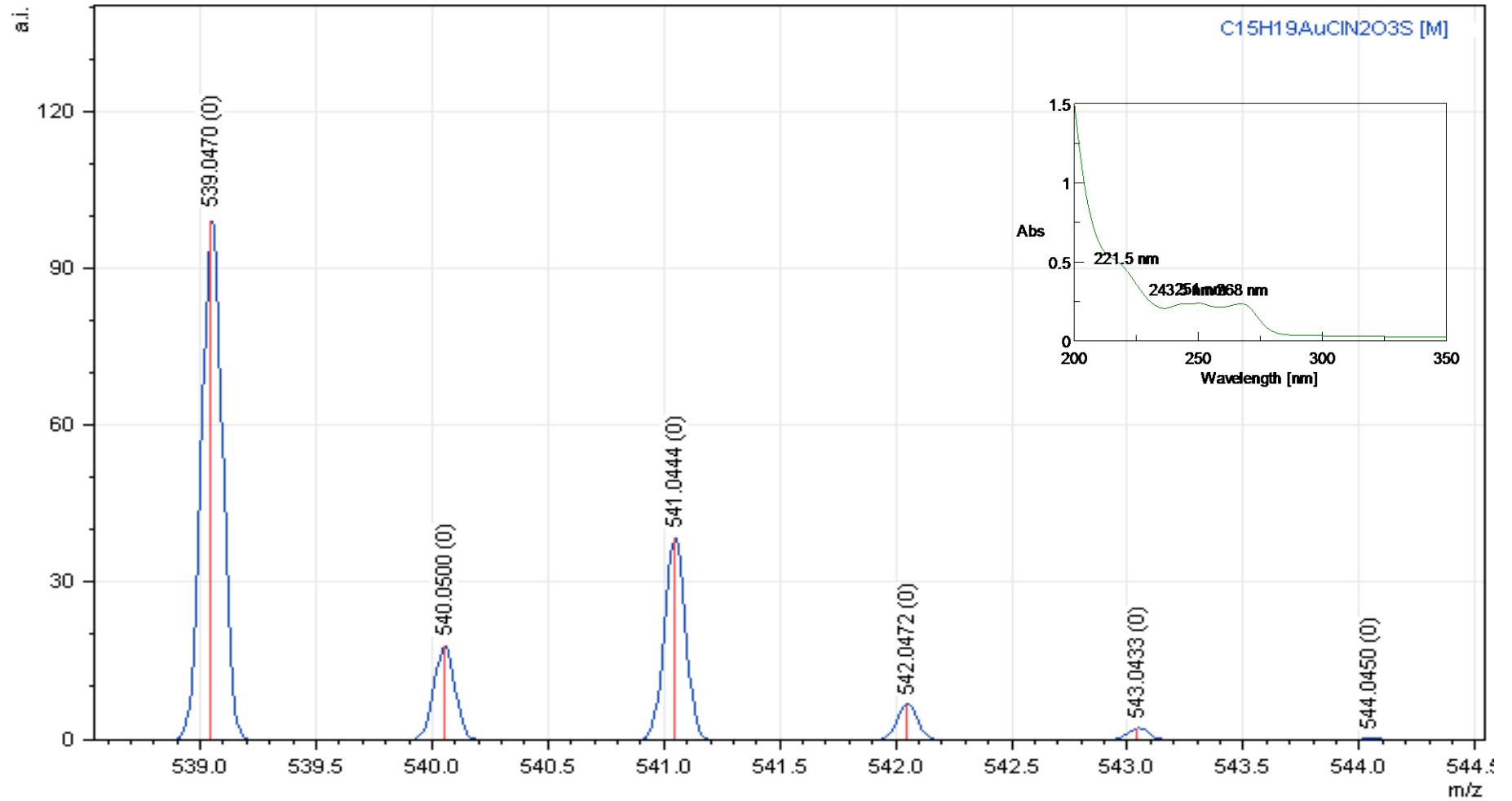
1-Mesityl-3-(3-sulfonatopropyl)imidazol-2-ylidene chloro oro(I) (**C3**) (FT-IR)

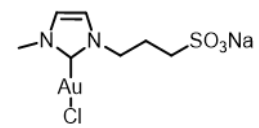




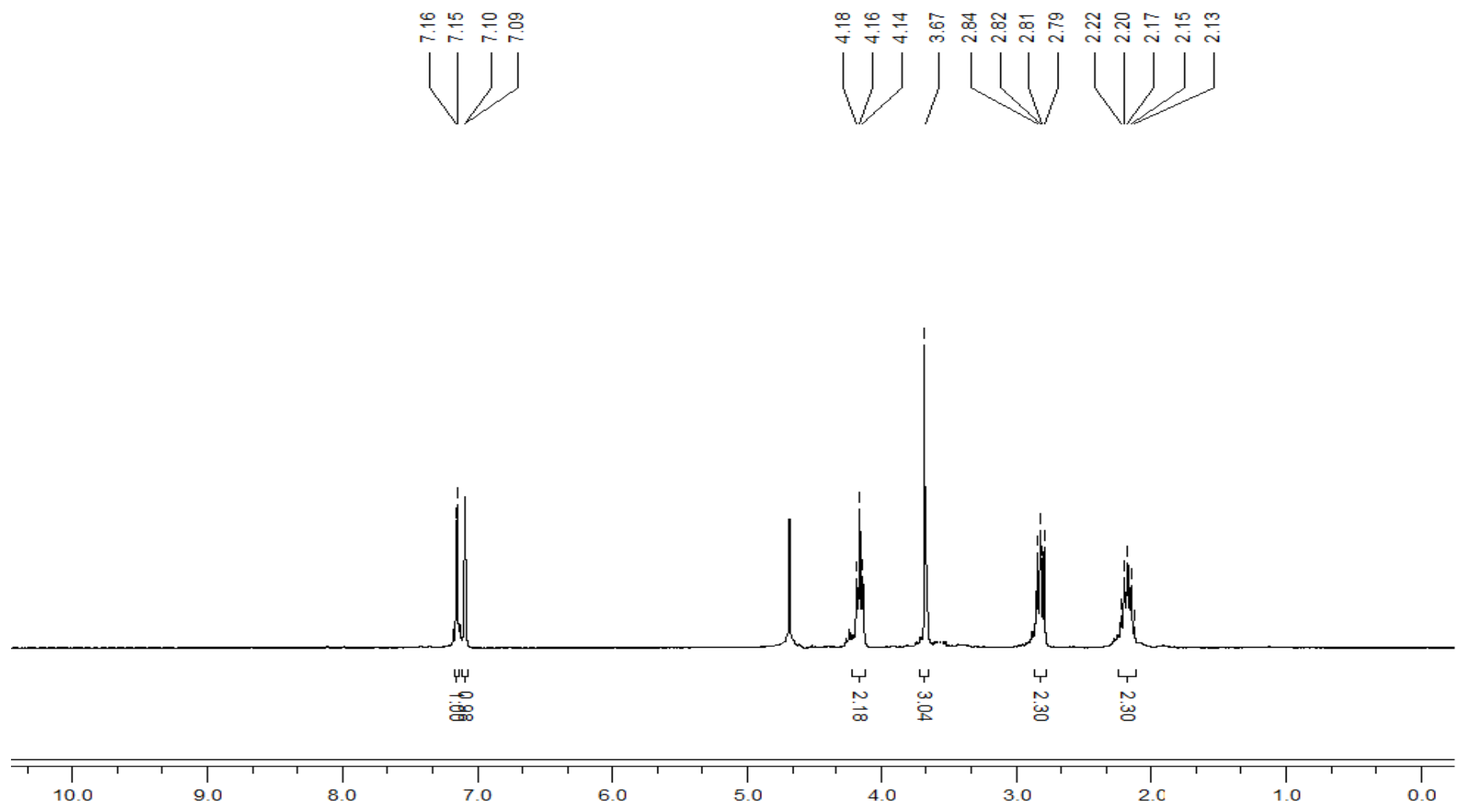
1-Mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C3**) (ESI-TOF y UV, H₂O)

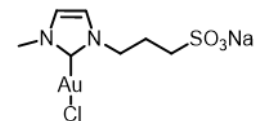
[M-Na]⁻ = 539



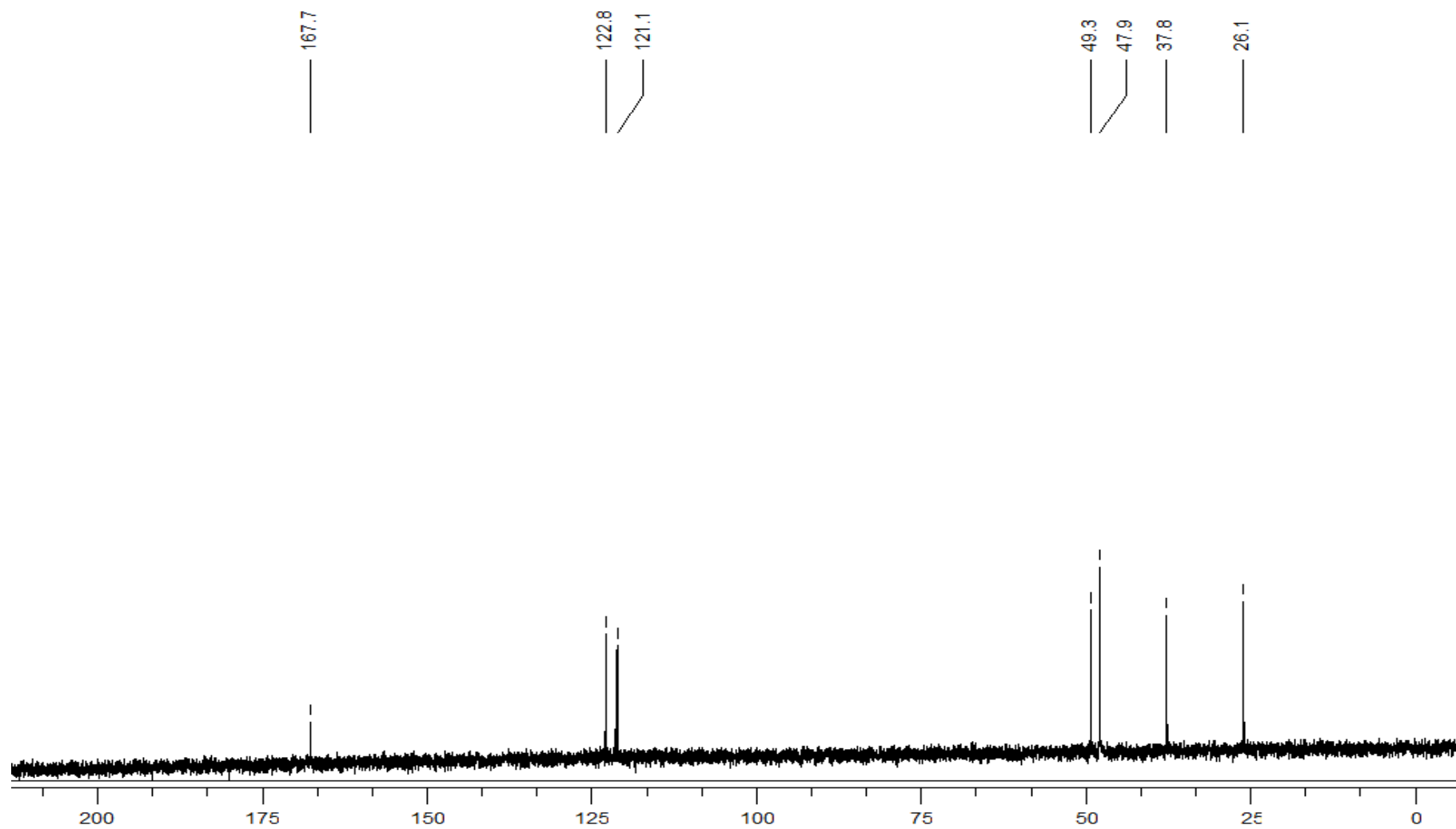


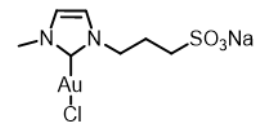
1-Metil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C4**) ($^1\text{H-RMN}$, D_2O)



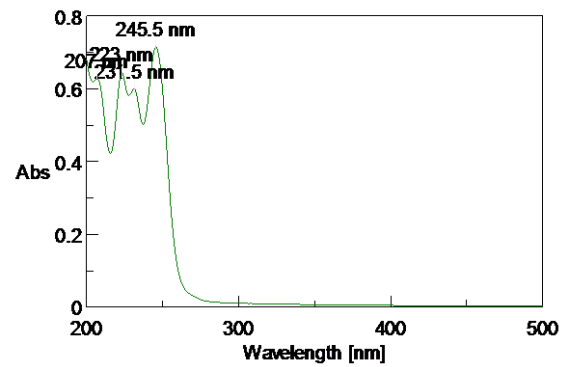


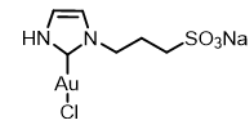
1-Metil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C4**) (^{13}C -RMN, D_2O)



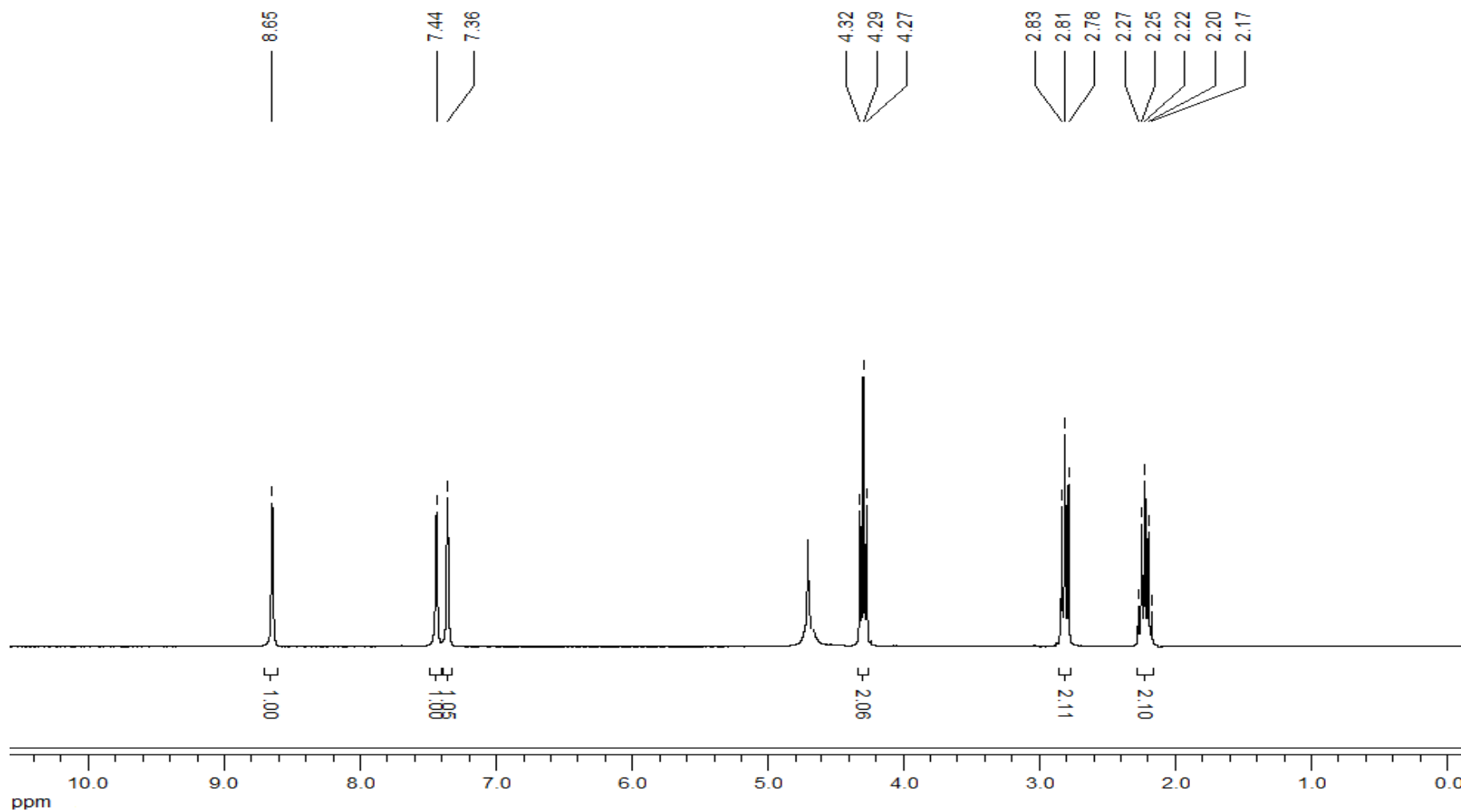


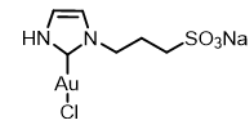
1-Metill-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C4**) (UV, H₂O)



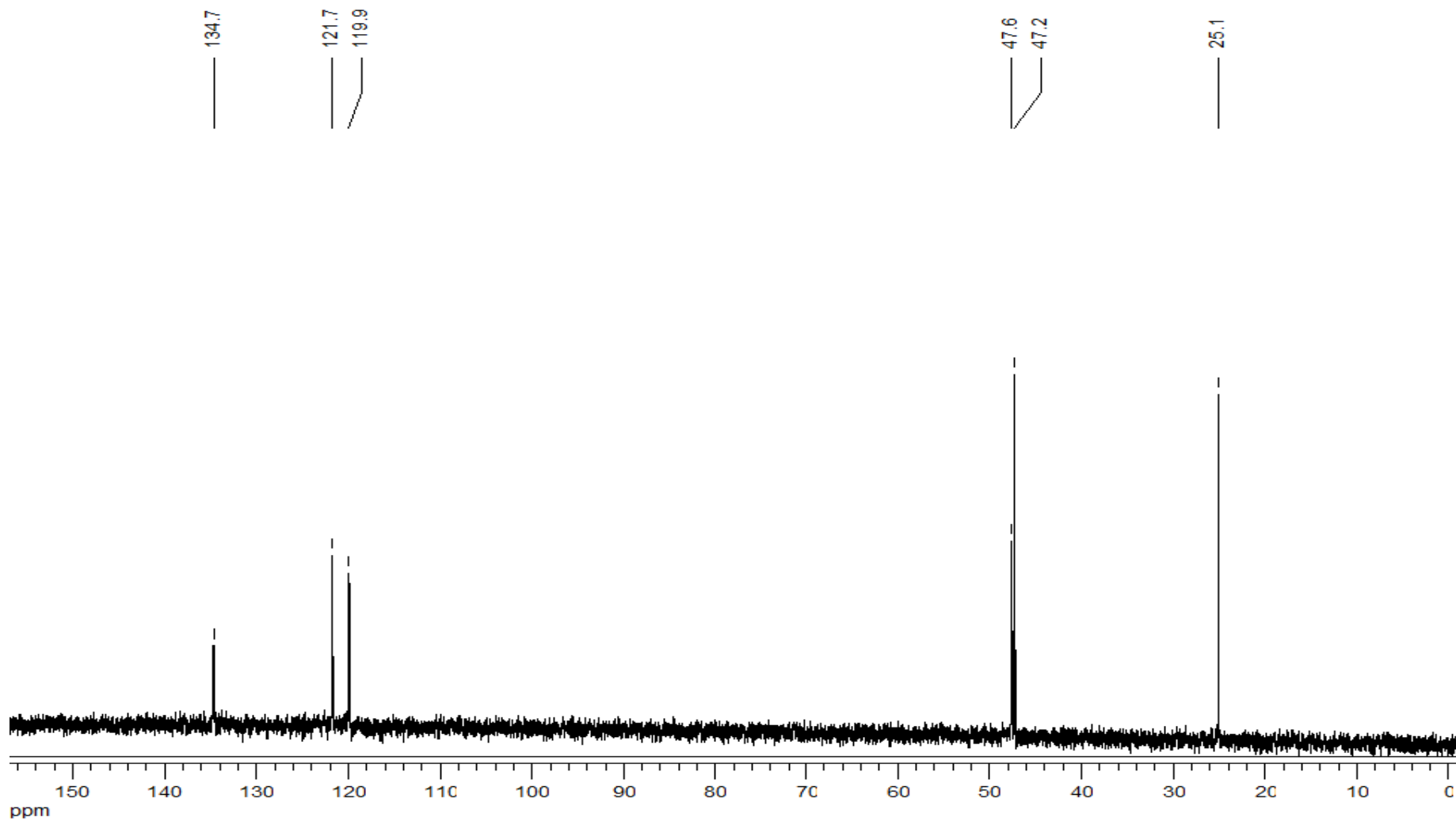


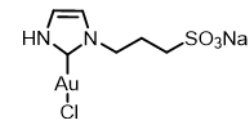
1-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C5) (^1H -RMN, D_2O)



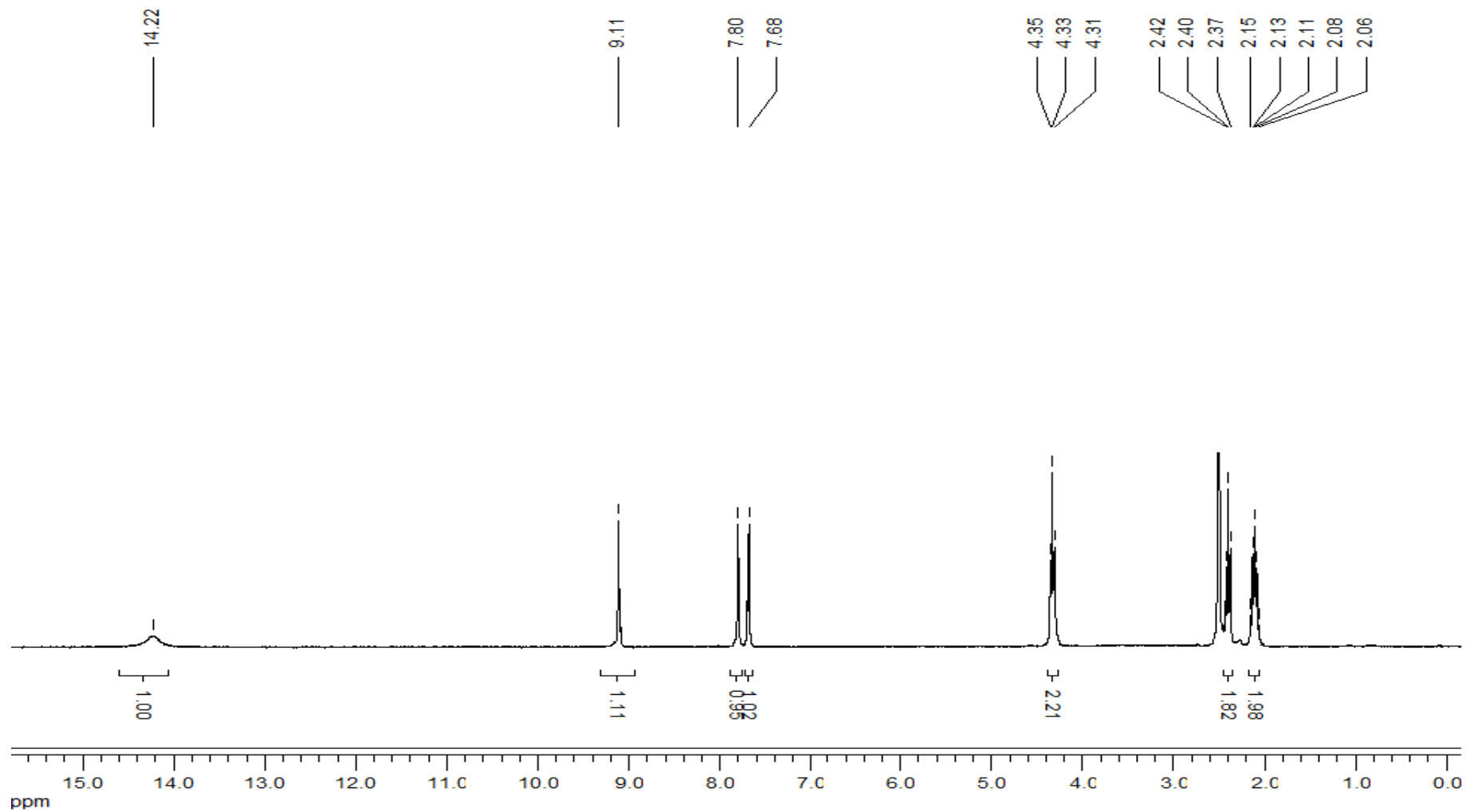


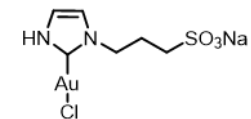
1-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C5) (^{13}C -RMN, D_2O)



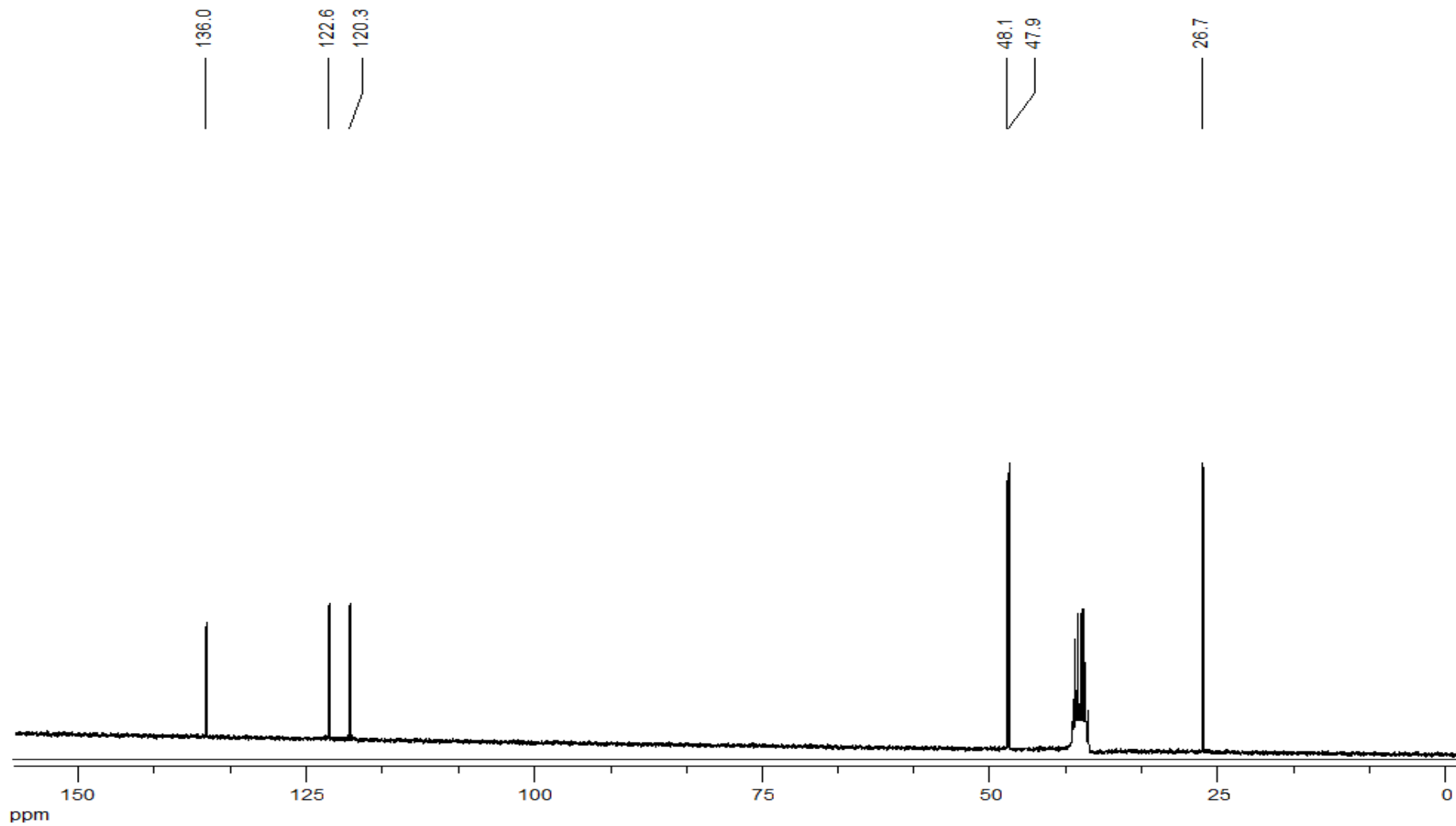


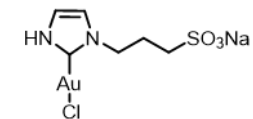
1-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C5**) ($^1\text{H-RMN}$, $\text{dms}\text{-d}_6$)



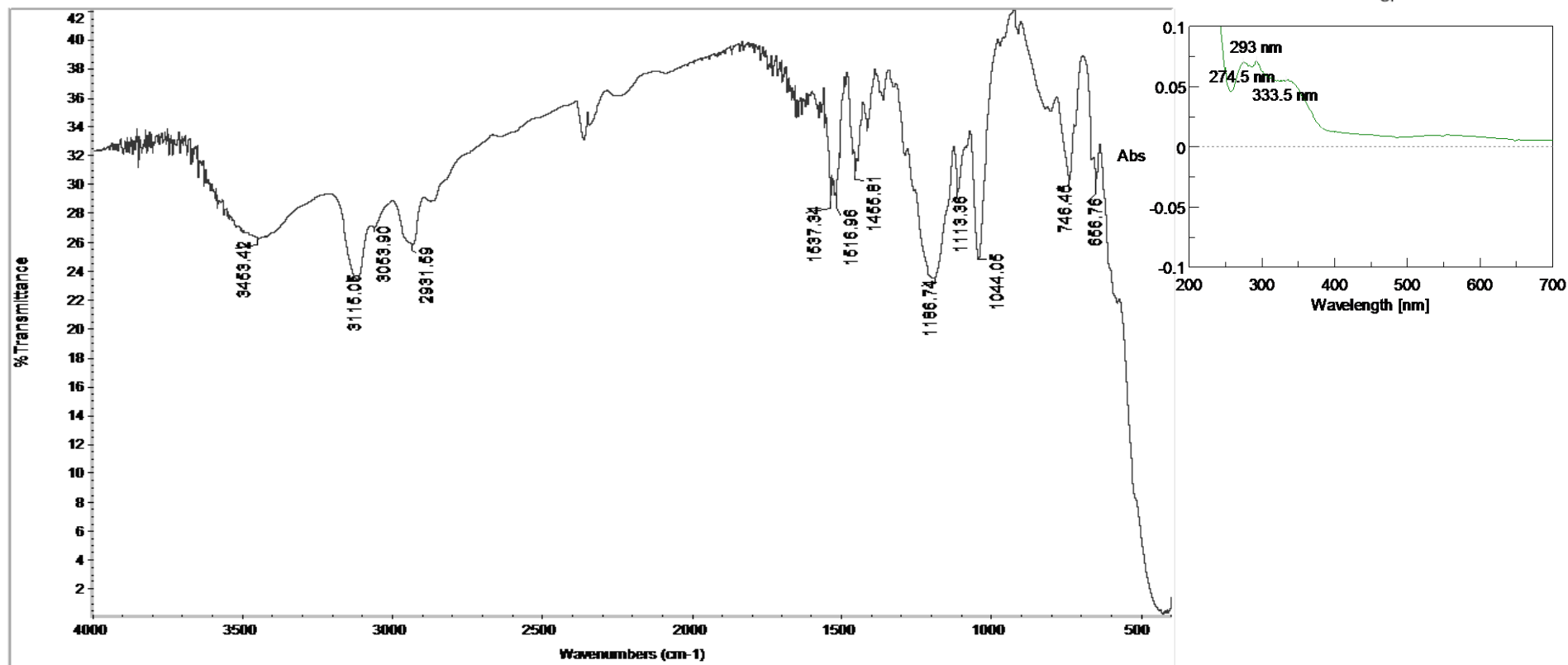


1-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C5) (^{13}C -RMN, dms o -d $_6$)

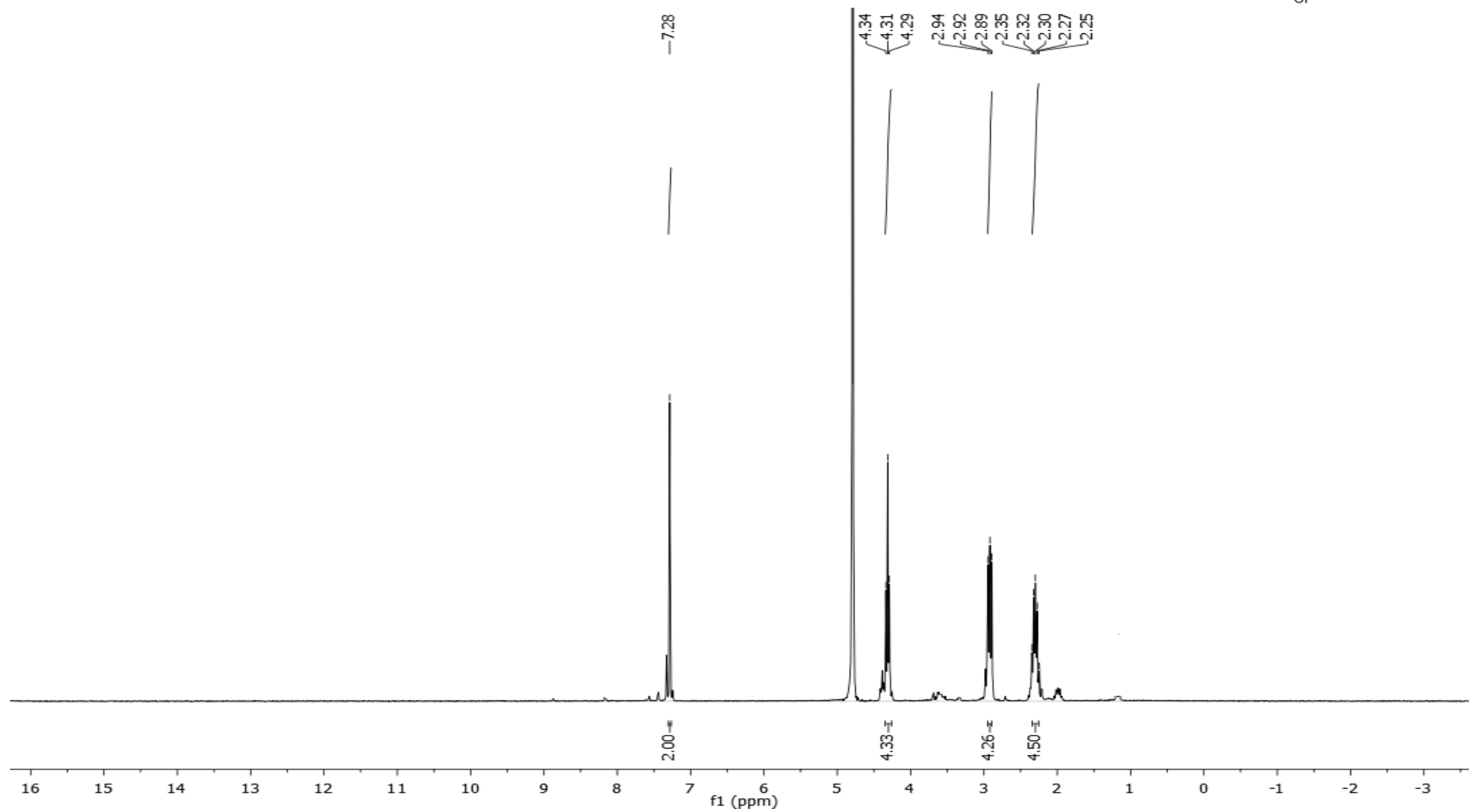
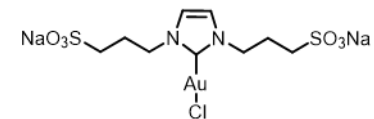




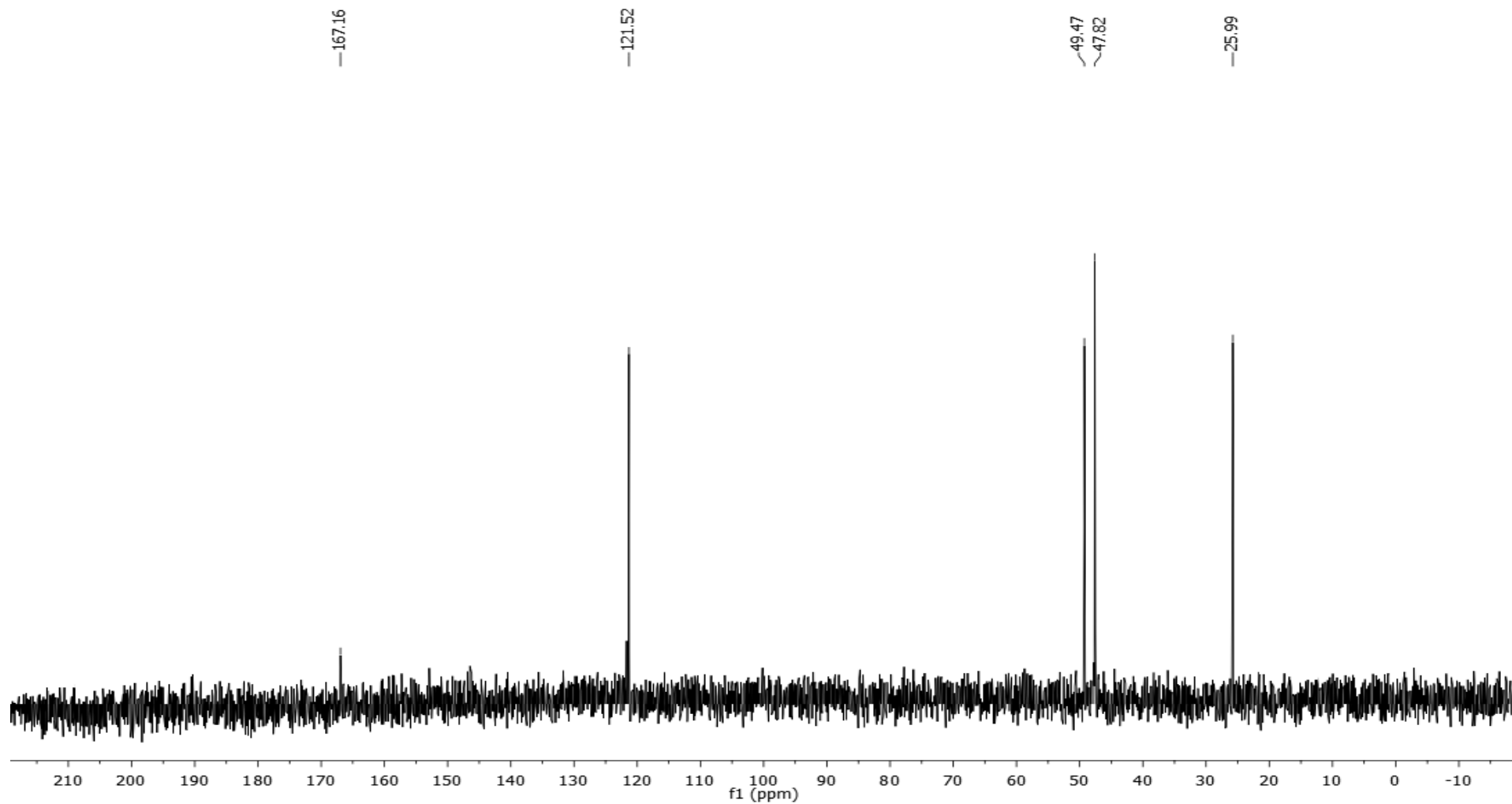
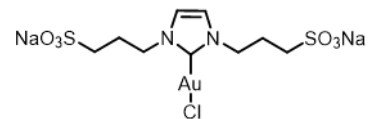
1-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C5) (FT-IR)

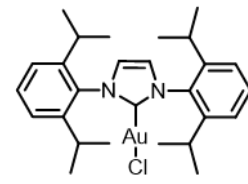


1,3-bis(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C6) (¹H-RMN, D₂O)

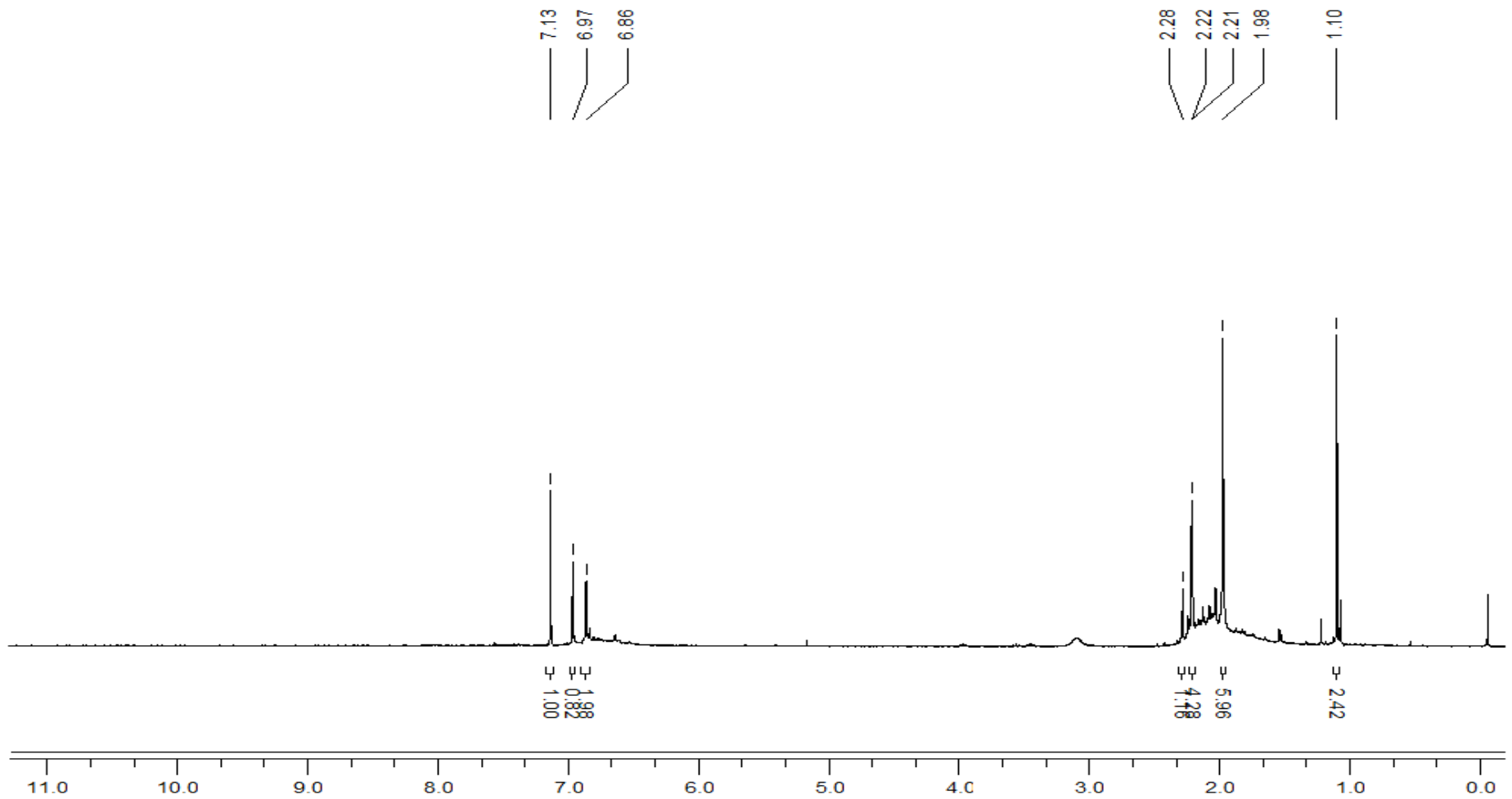


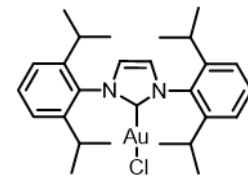
1,3-bis(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C6) (¹³C-RMN, D₂O)



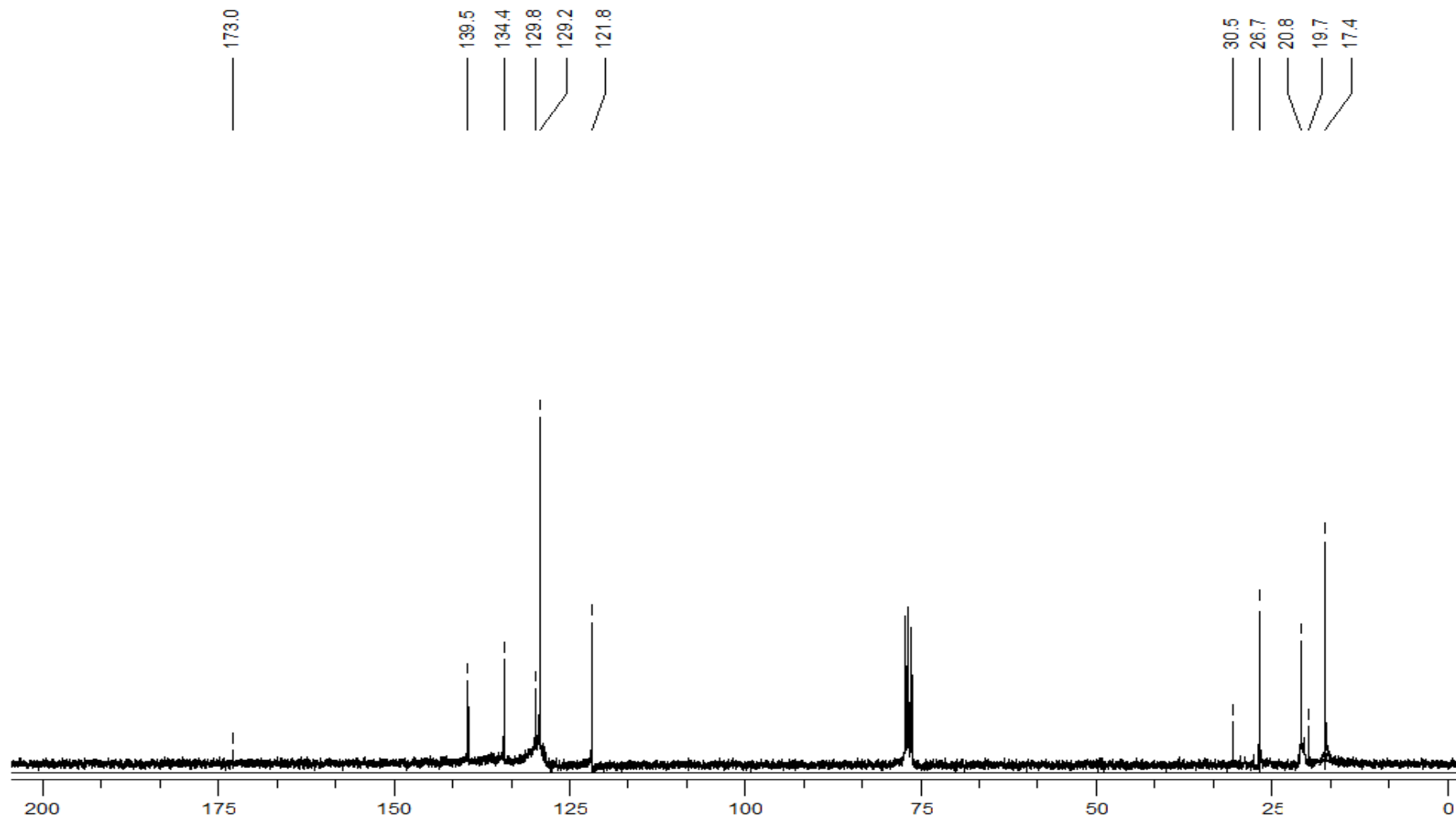


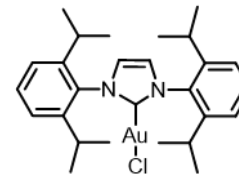
1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno oro(I) Cloro (**C7**) (¹H-RMN, CDCl₃)



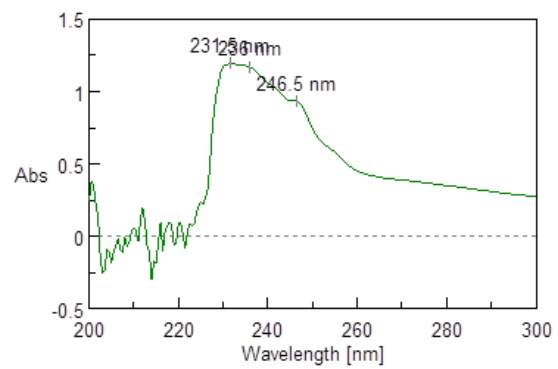


1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno oro(I) Cloro (**C7**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)

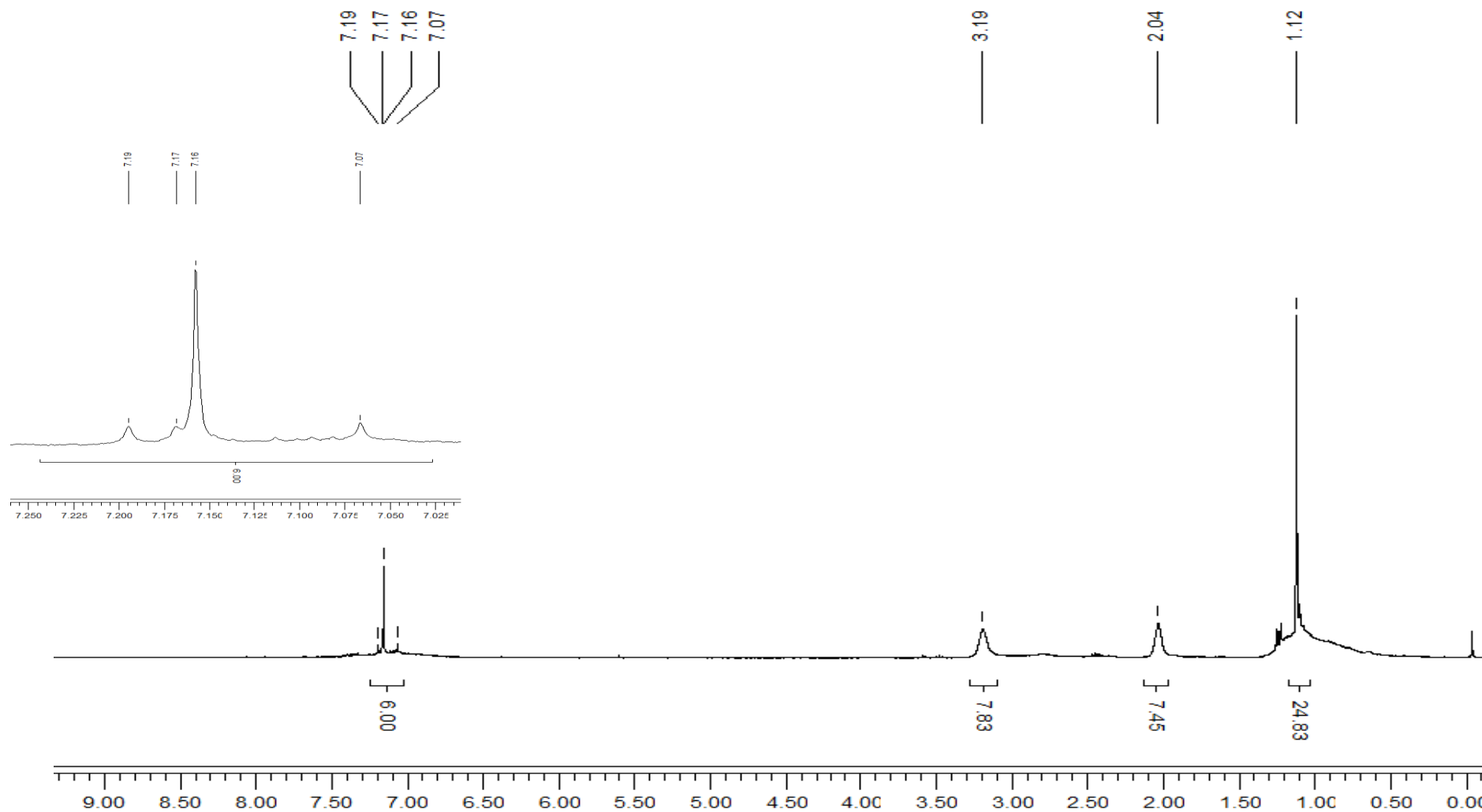
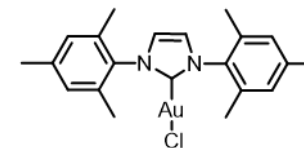




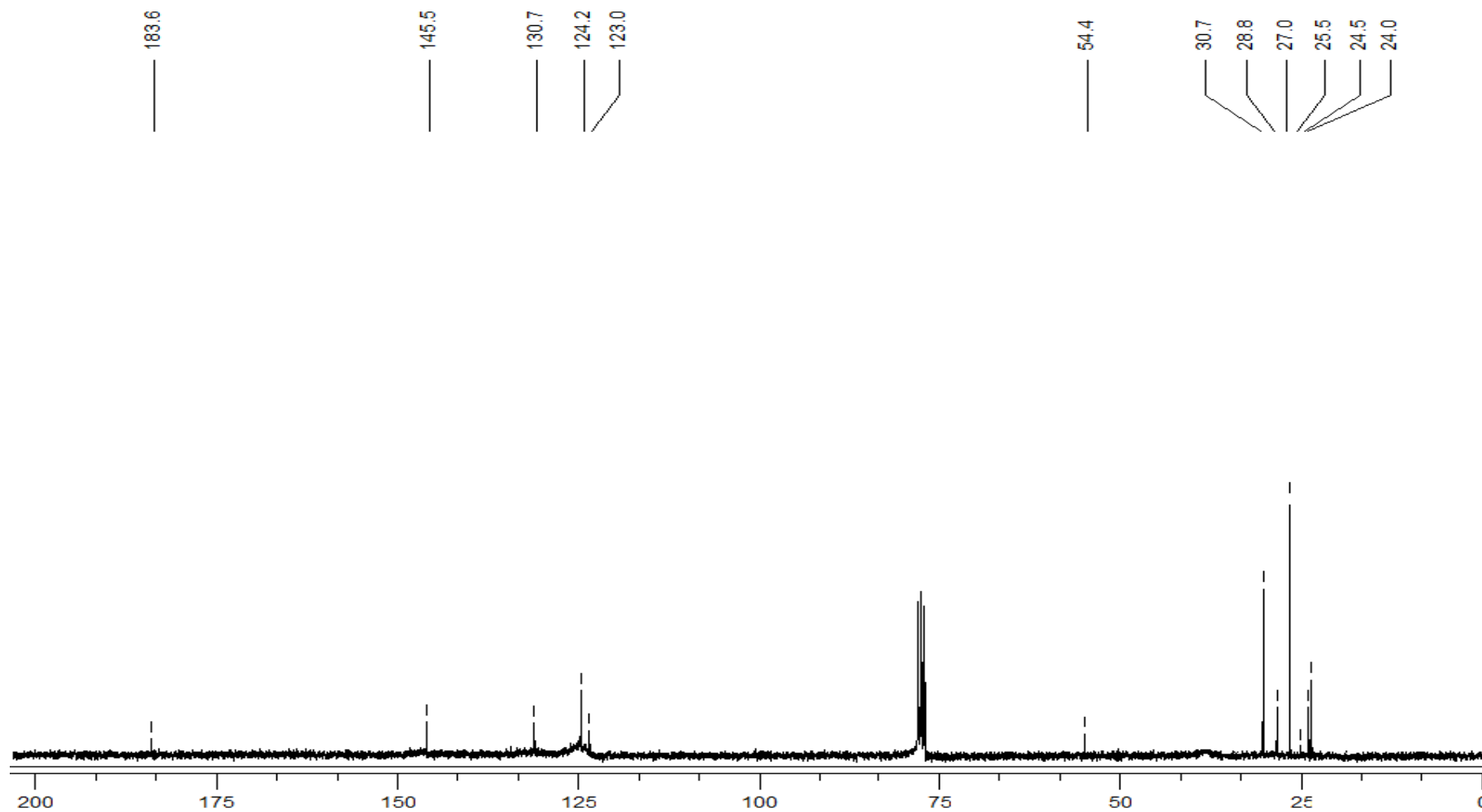
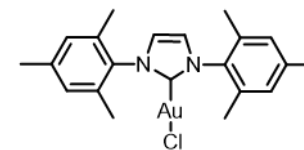
1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno oro(I) Cloro (**C7**) (UV, CH₂Cl₂)



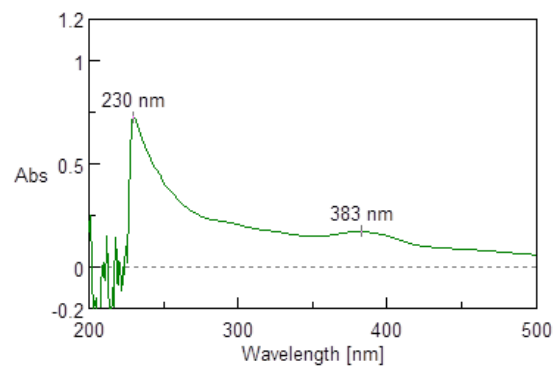
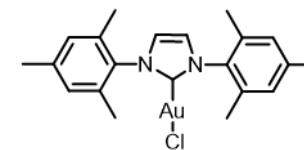
1,3-bis(mesitil)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C8**) (¹H-RMN, CDCl₃) (**C8**)



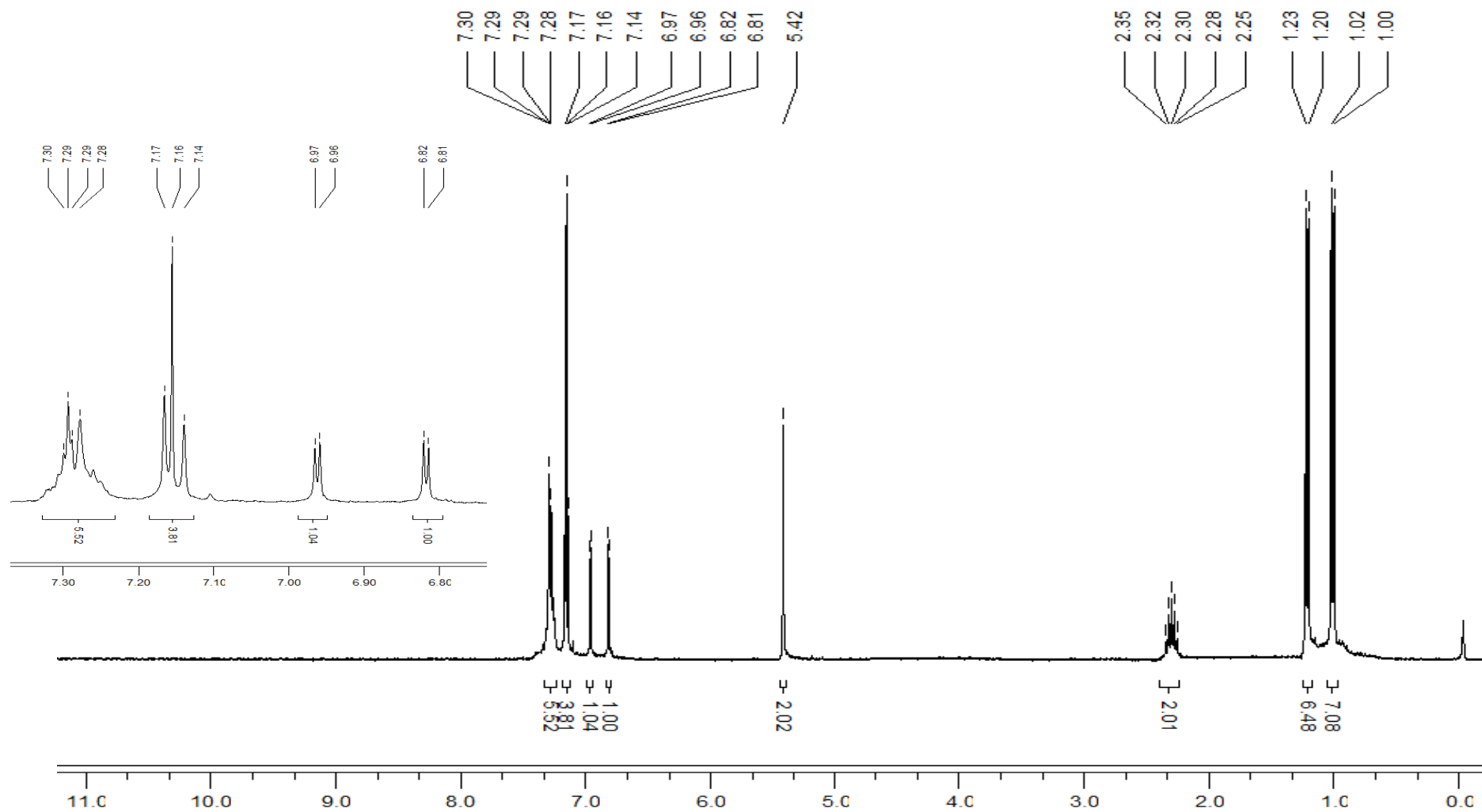
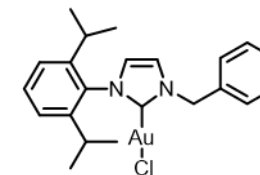
1,3-bis(mesitol)imidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C8**) (^{13}C -RMN, CDCl_3) (**C8**)



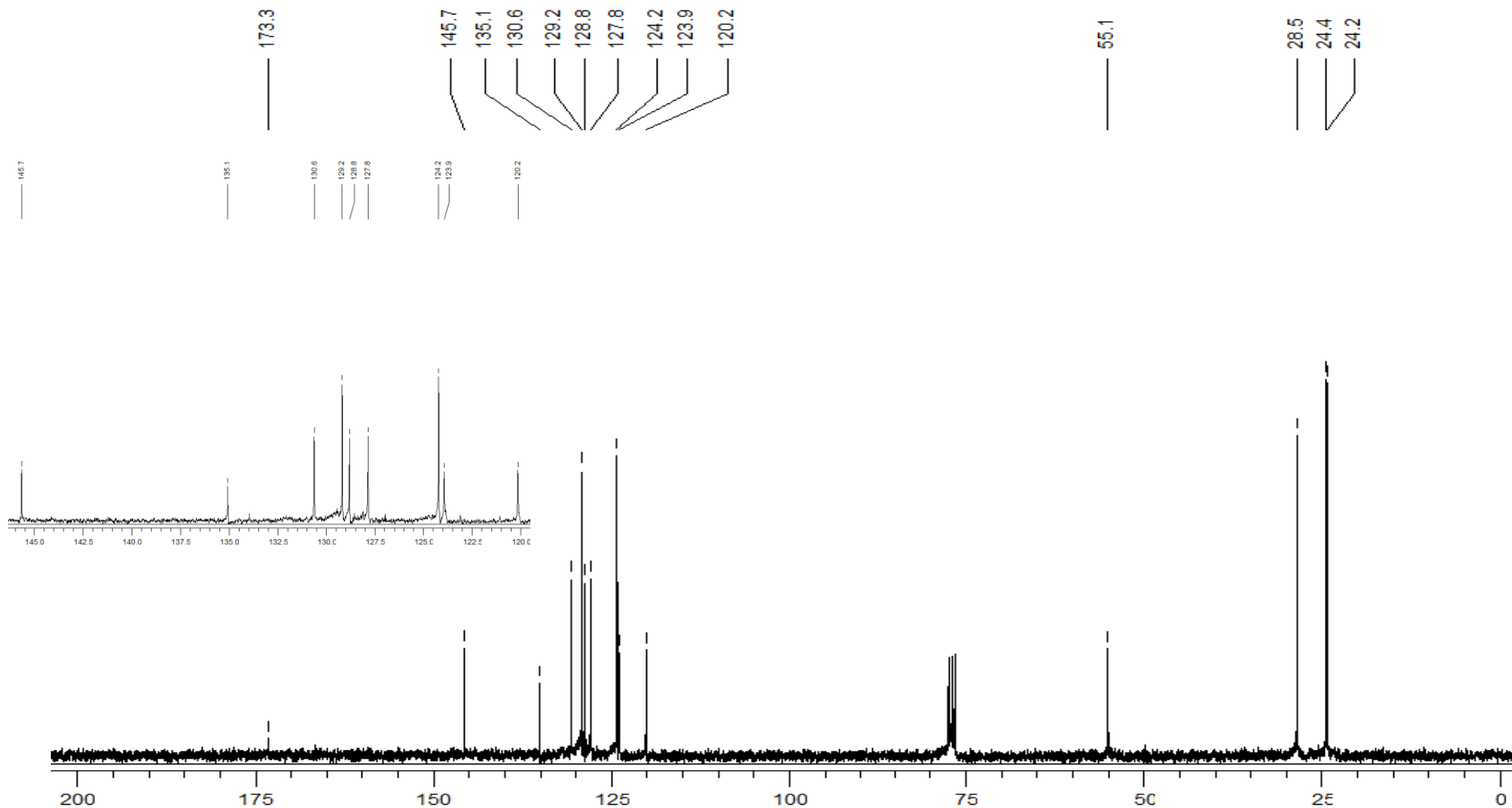
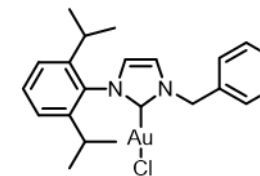
1,3-bis(mesityl)imidazol-2-ylidene chloro oro(I) (**C8**) (UV, CH₂Cl₂) (**C8**)



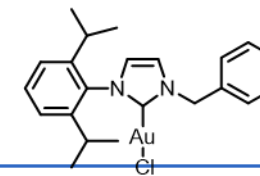
1-(2,6-diisopropilfenil)-3-bencilimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C9**) ($^1\text{H-RMN}$, CDCl_3)



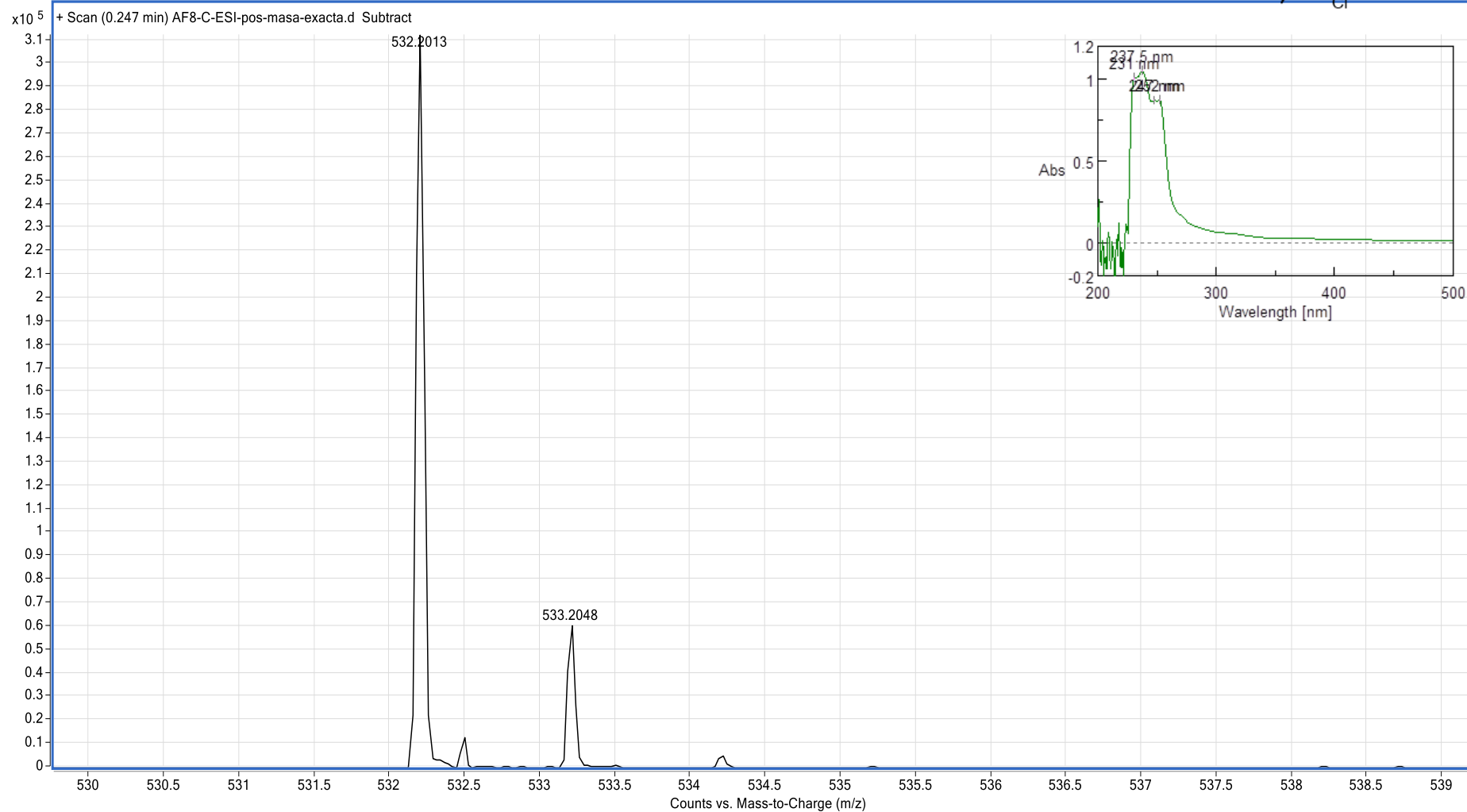
1-(2,6-diisopropilfenil)-3-bencilimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C9**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)

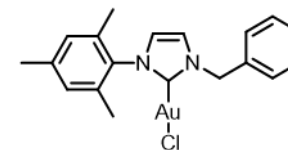


1-(2,6-diisopropilfenil)-3-bencilimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C9) (ESI-TOF positivo y UV, CH₂Cl₂)

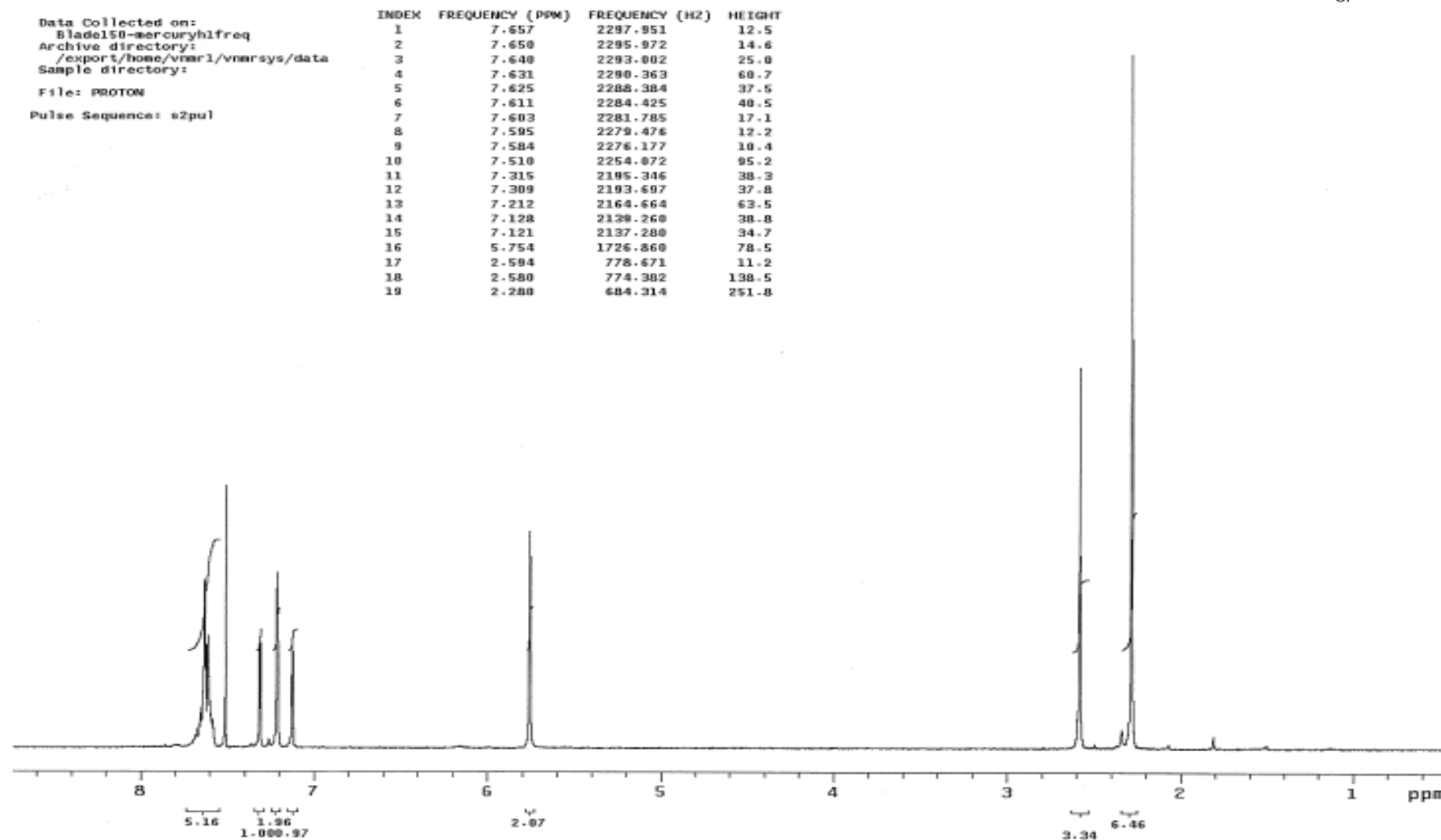


[M+NH₃]⁺ = 532

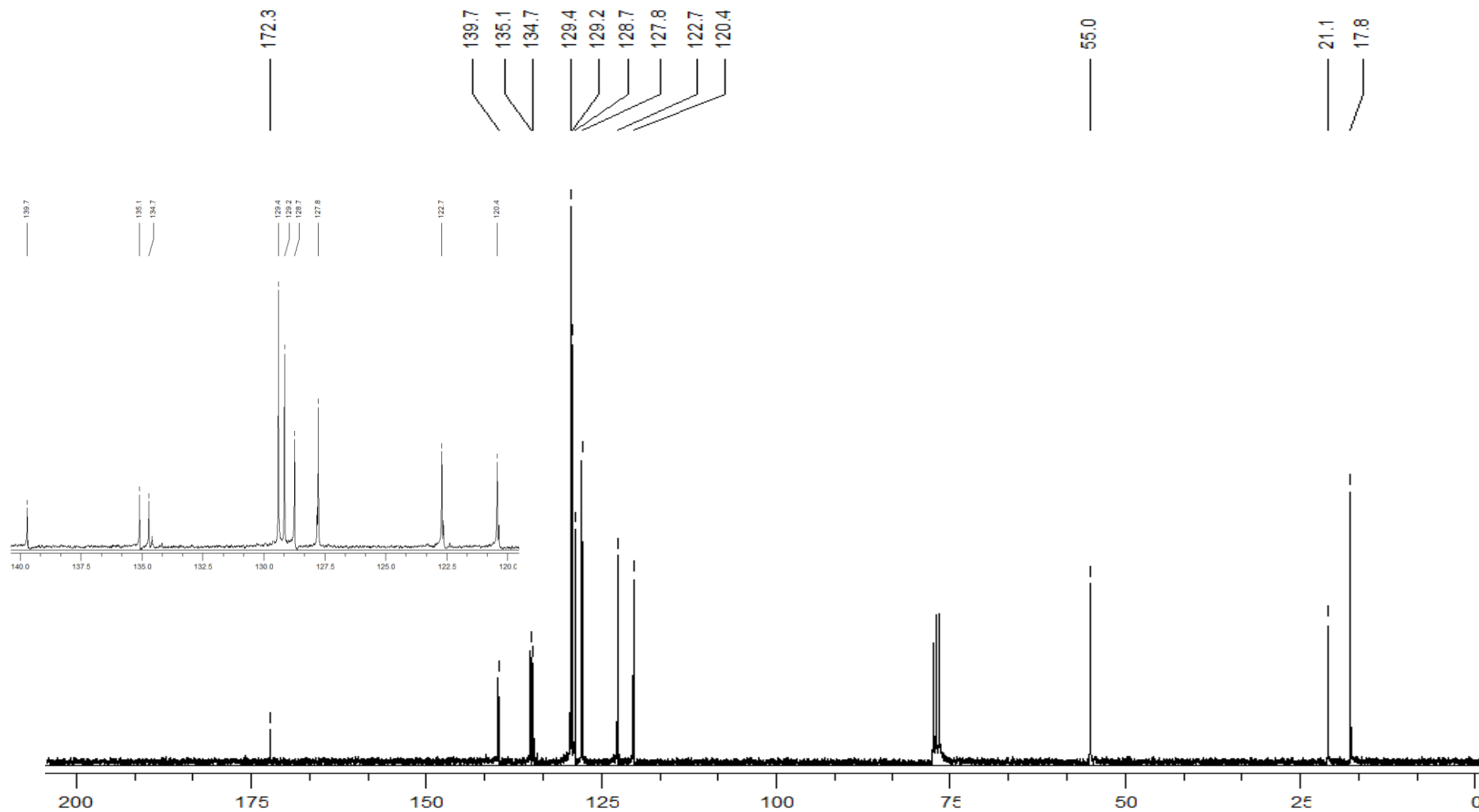
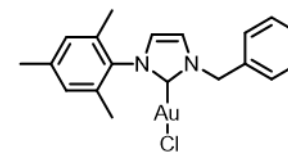


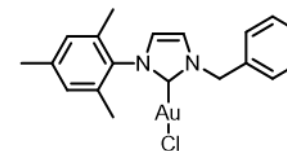


1-(mesityl)-3-benzylimidazol-2-ylidene chloro oro(I) (**C10**) ($^1\text{H-RMN}$, CDCl_3)



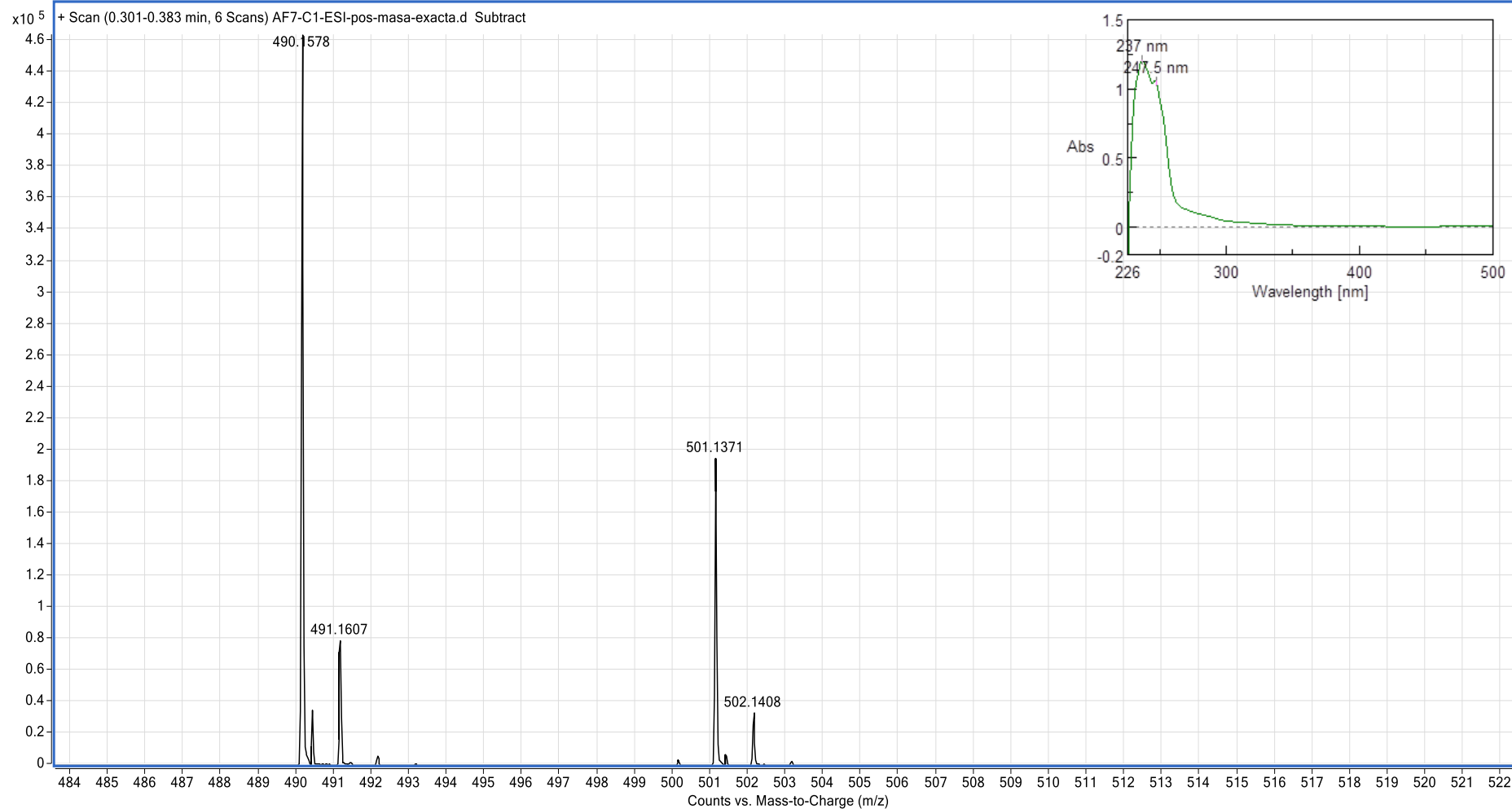
1-(mesitol)-3-bencilimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C10**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)

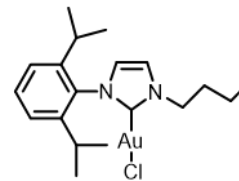




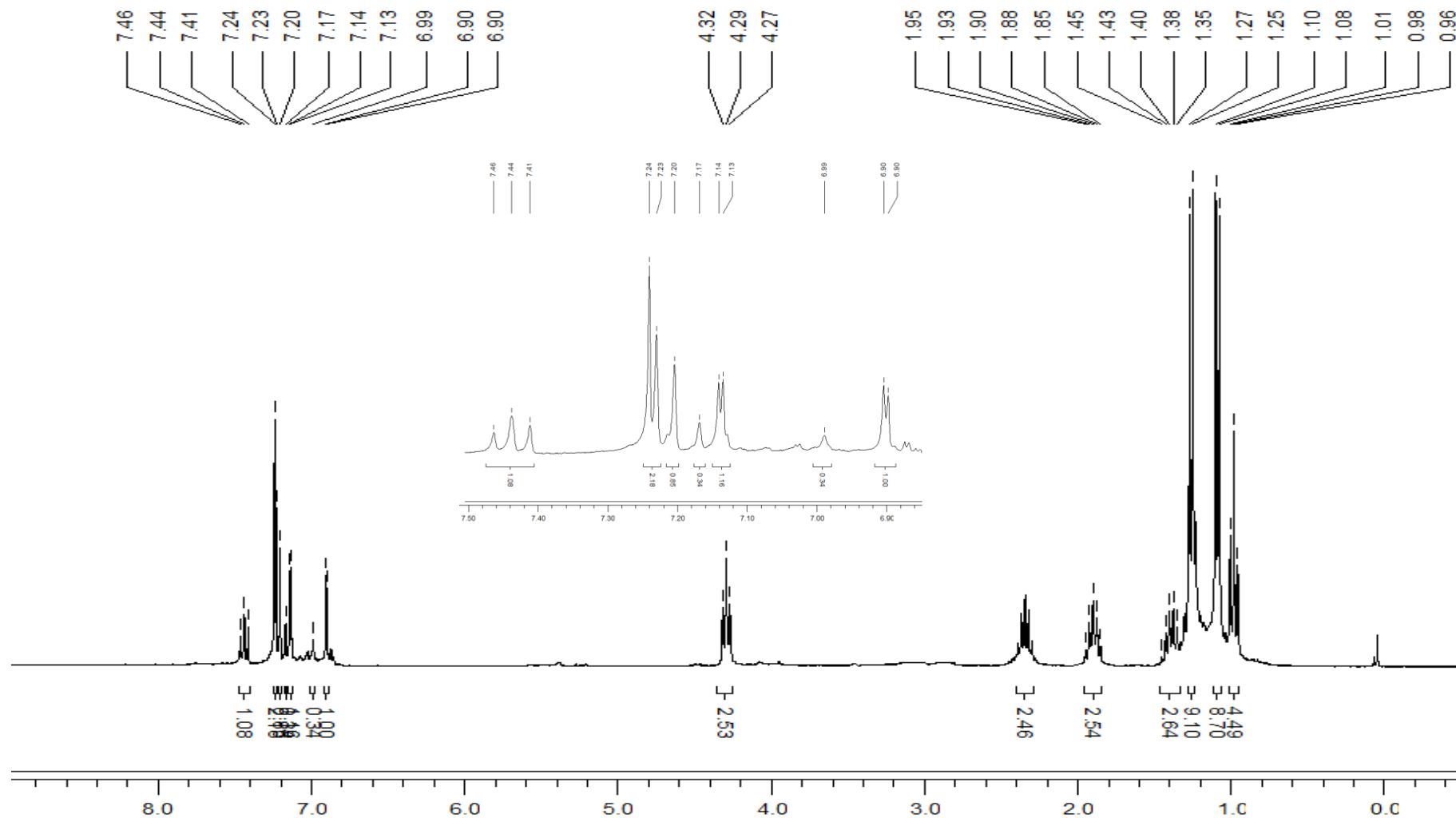
1-(mesitol)-3-bencilimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C10) (ESI-TOF positivo y UV, CH₂Cl₂)

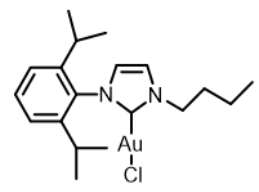
$[(M-Cl)+NH_3]^+ = 490$



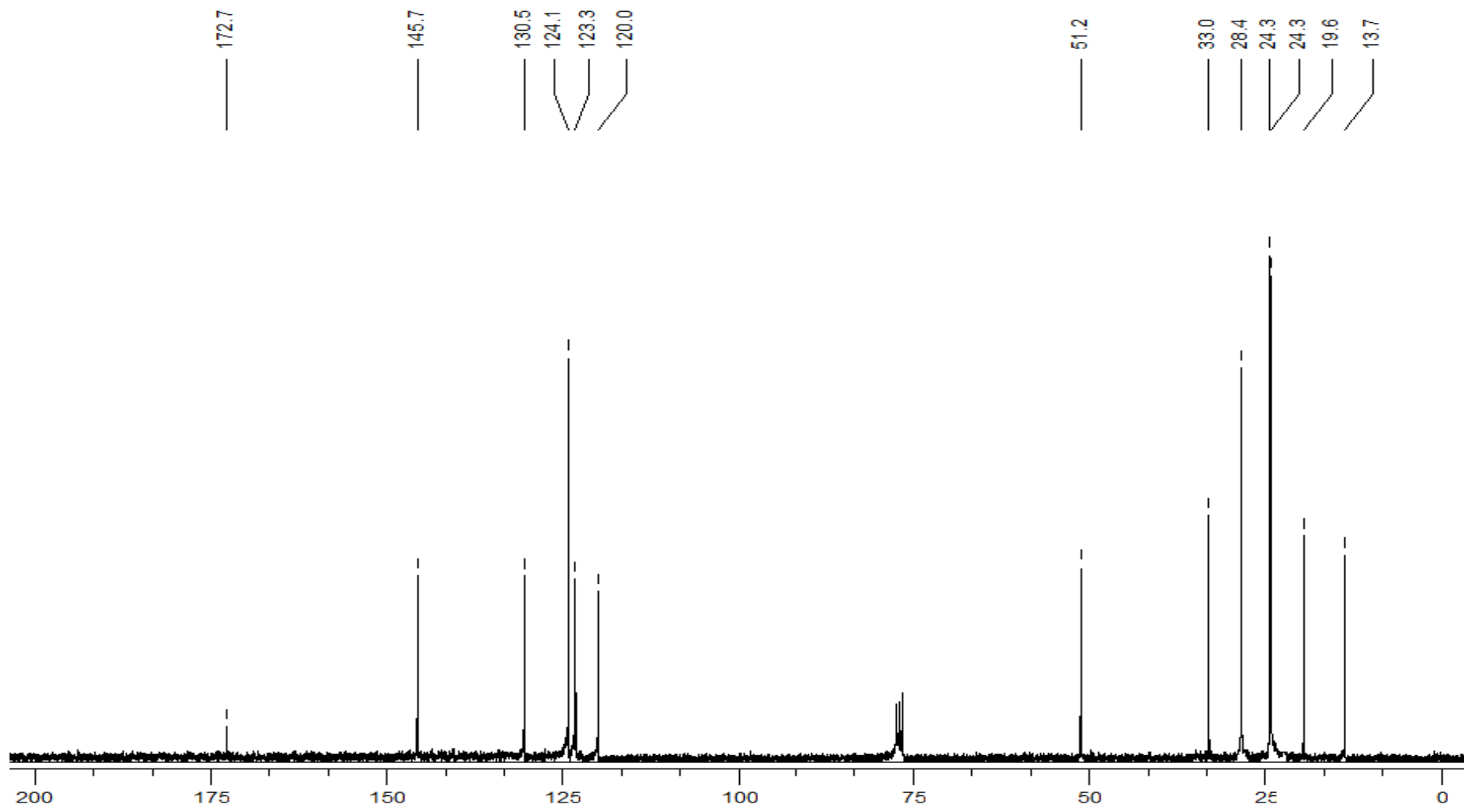


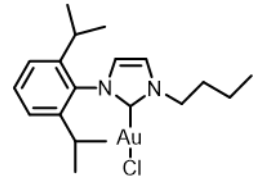
1-(2,6-diisopropilfenil)-3-butylimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C11**) ($^1\text{H-RMN}$, CDCl_3)





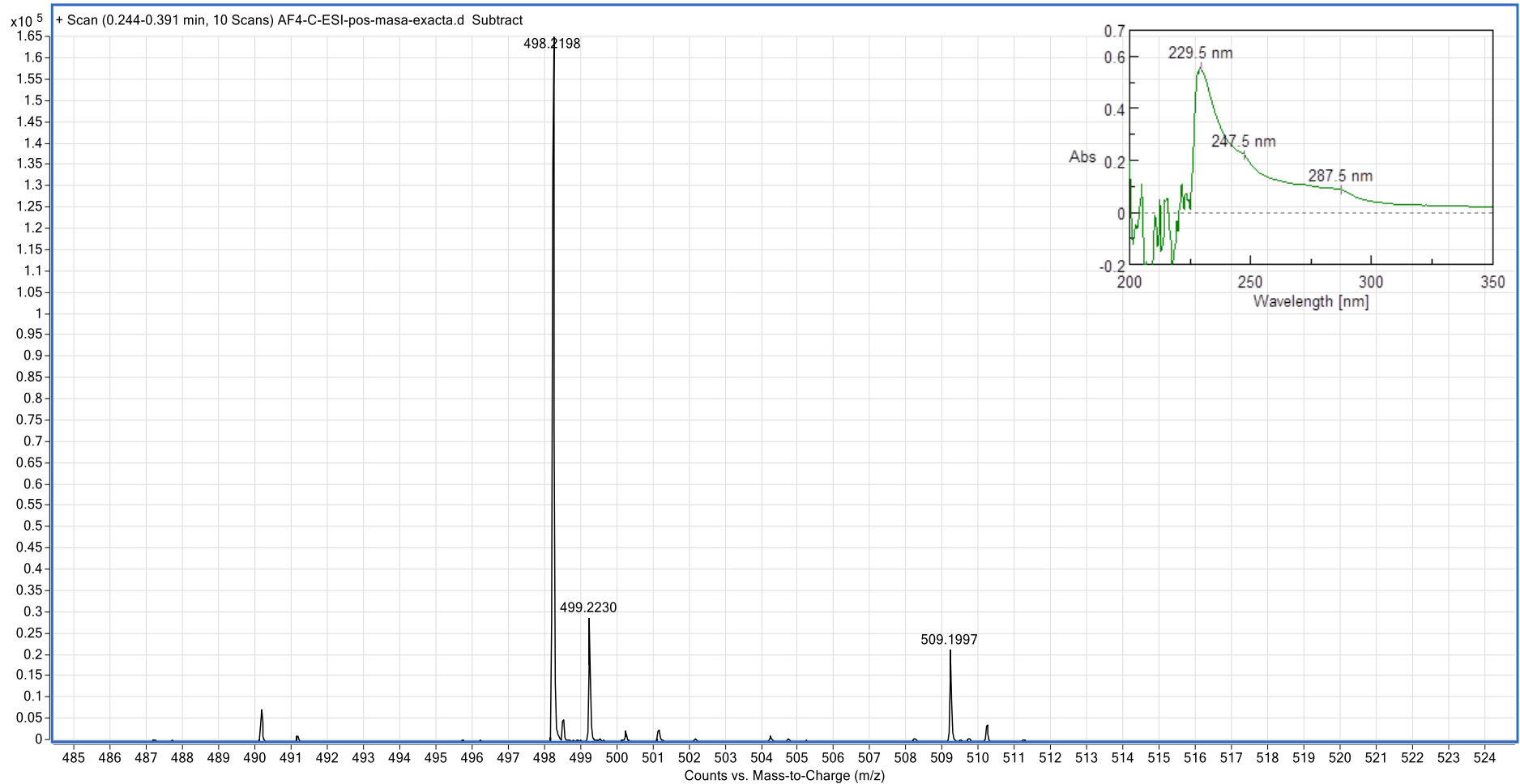
1-(2,6-Diisopropilfenil)-3-butylimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (**C11**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)



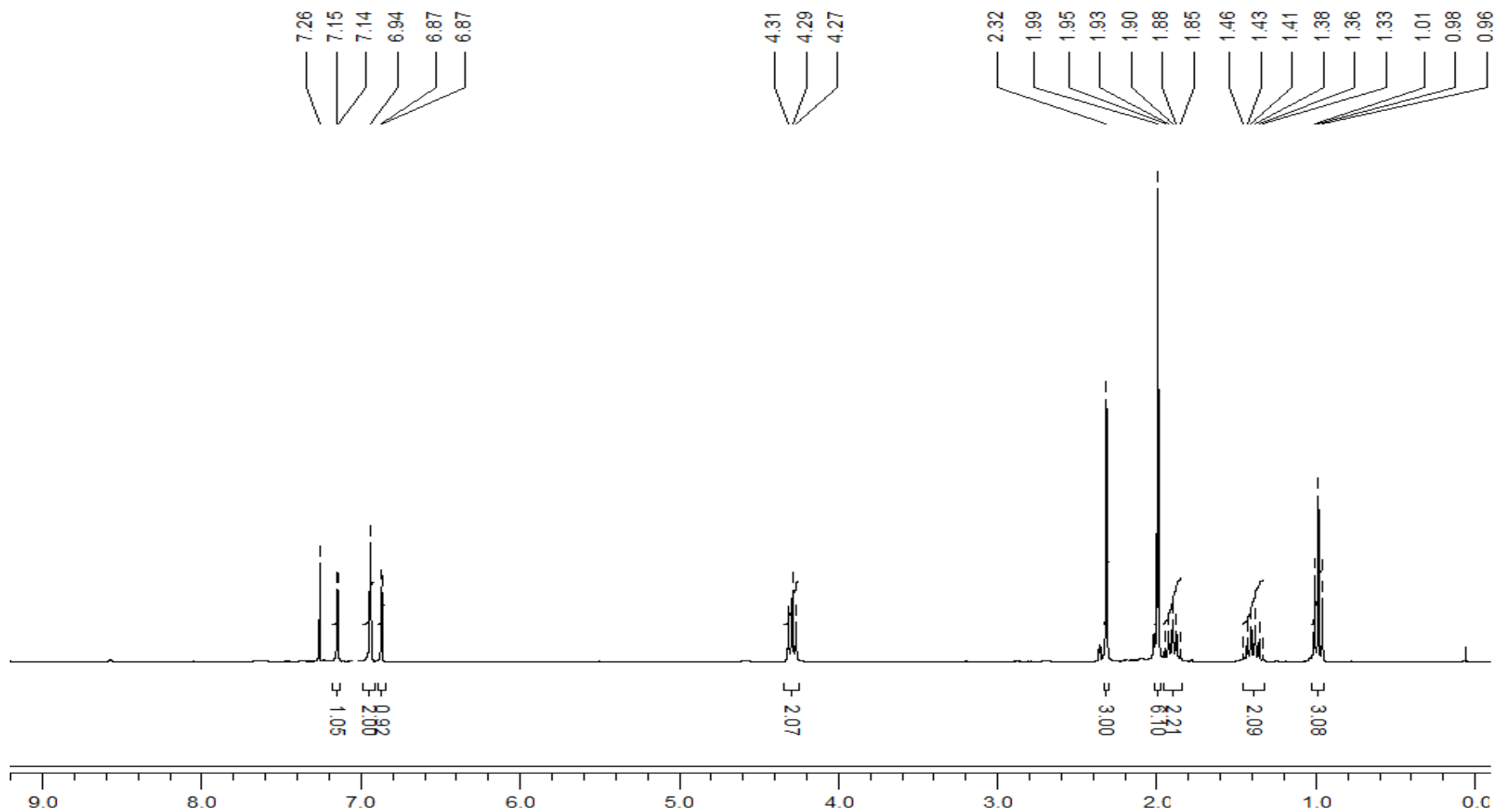
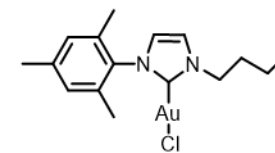


1-(2,6-Diisopropilfenil)-3-butylimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C11) (ESI-TOF positivo y UV, CH₂Cl₂)

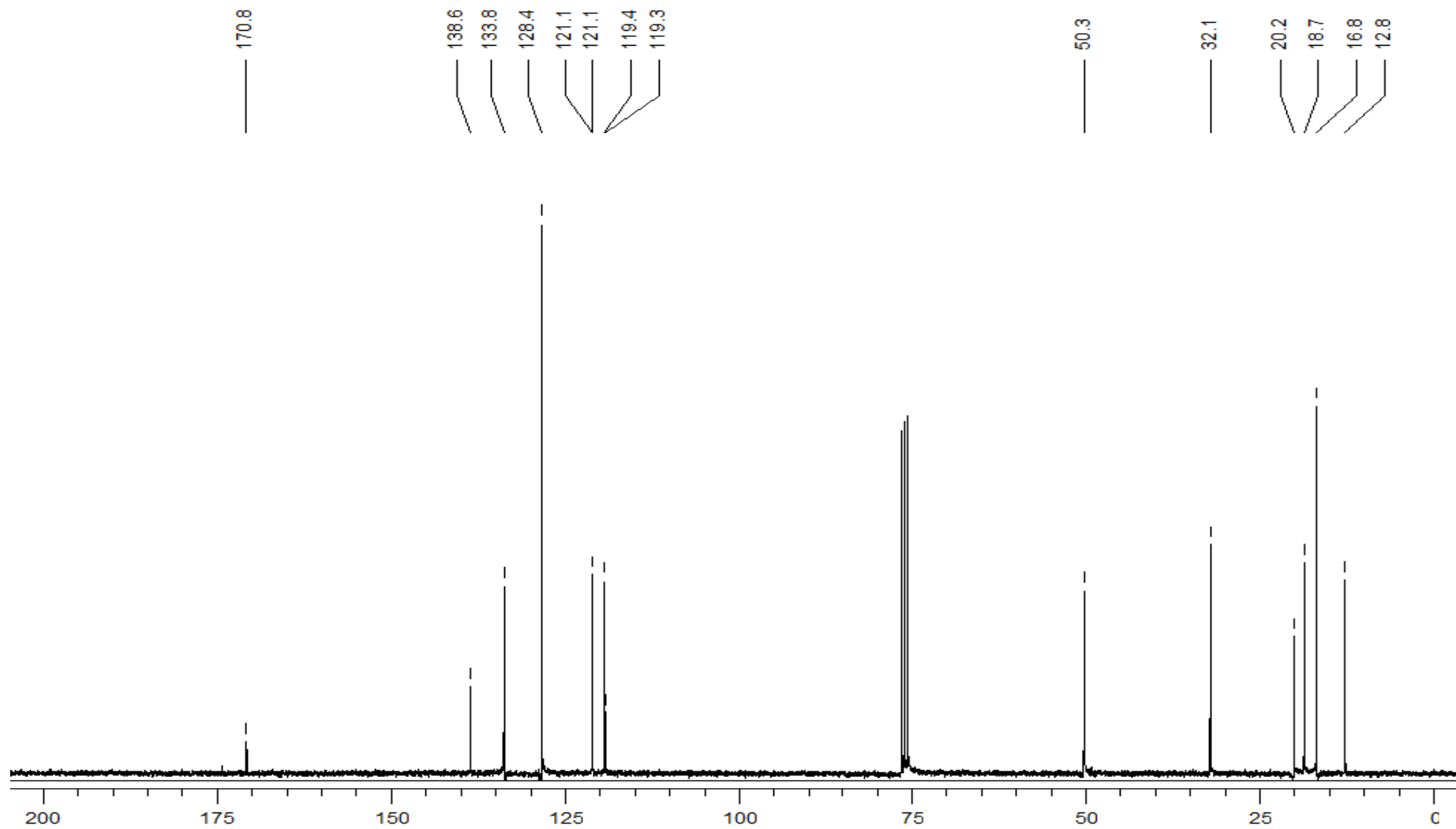
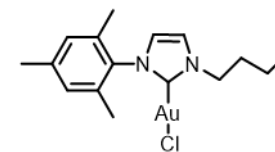
$[(M-Cl)+NH_3]^+ = 498$

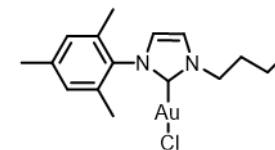


1-mesitil-3-butylimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C12) (¹H-RMN, CDCl₃)



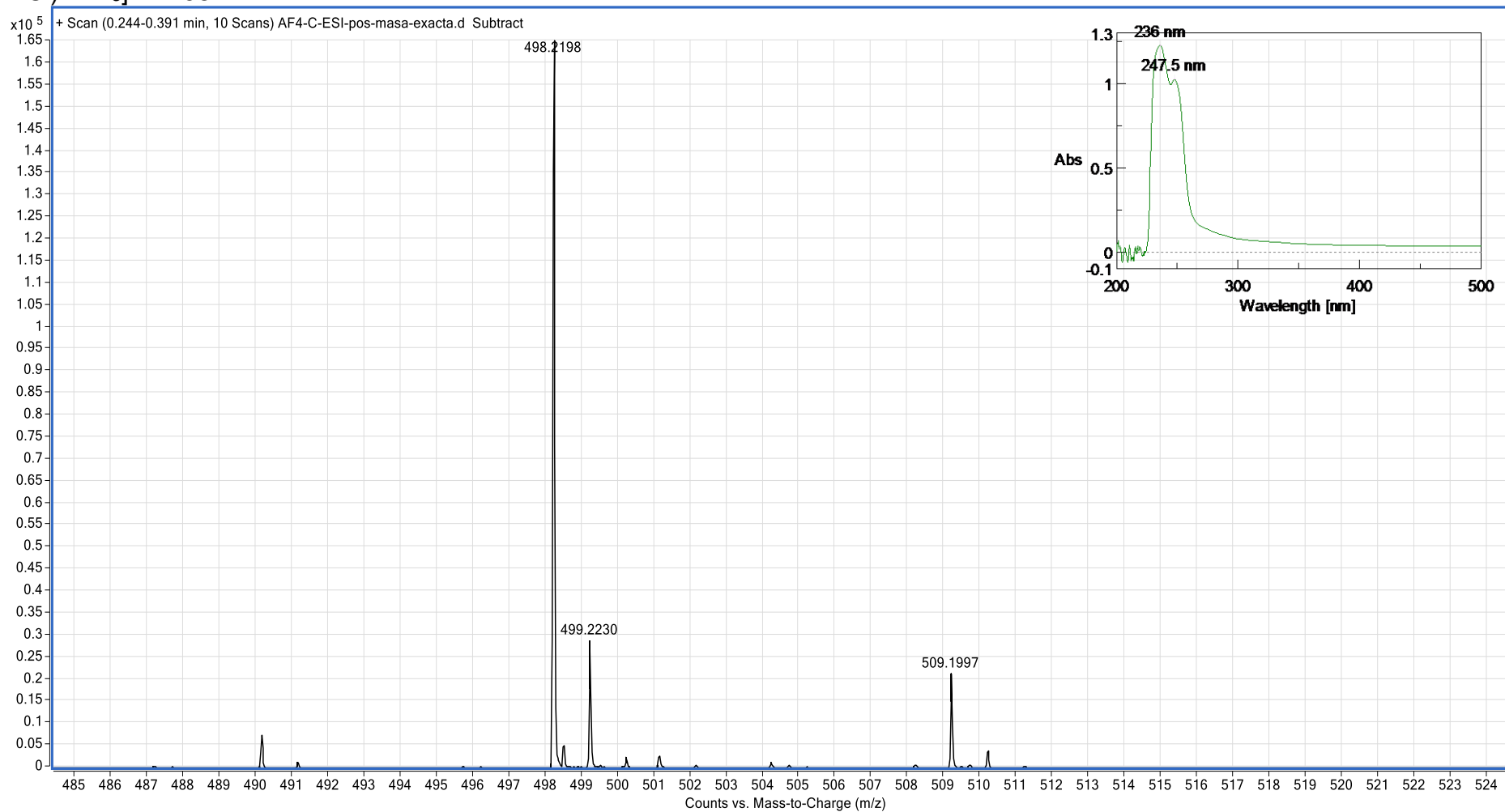
1-mesitil-3-butylimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C12) (^{13}C -RMN, CDCl_3)



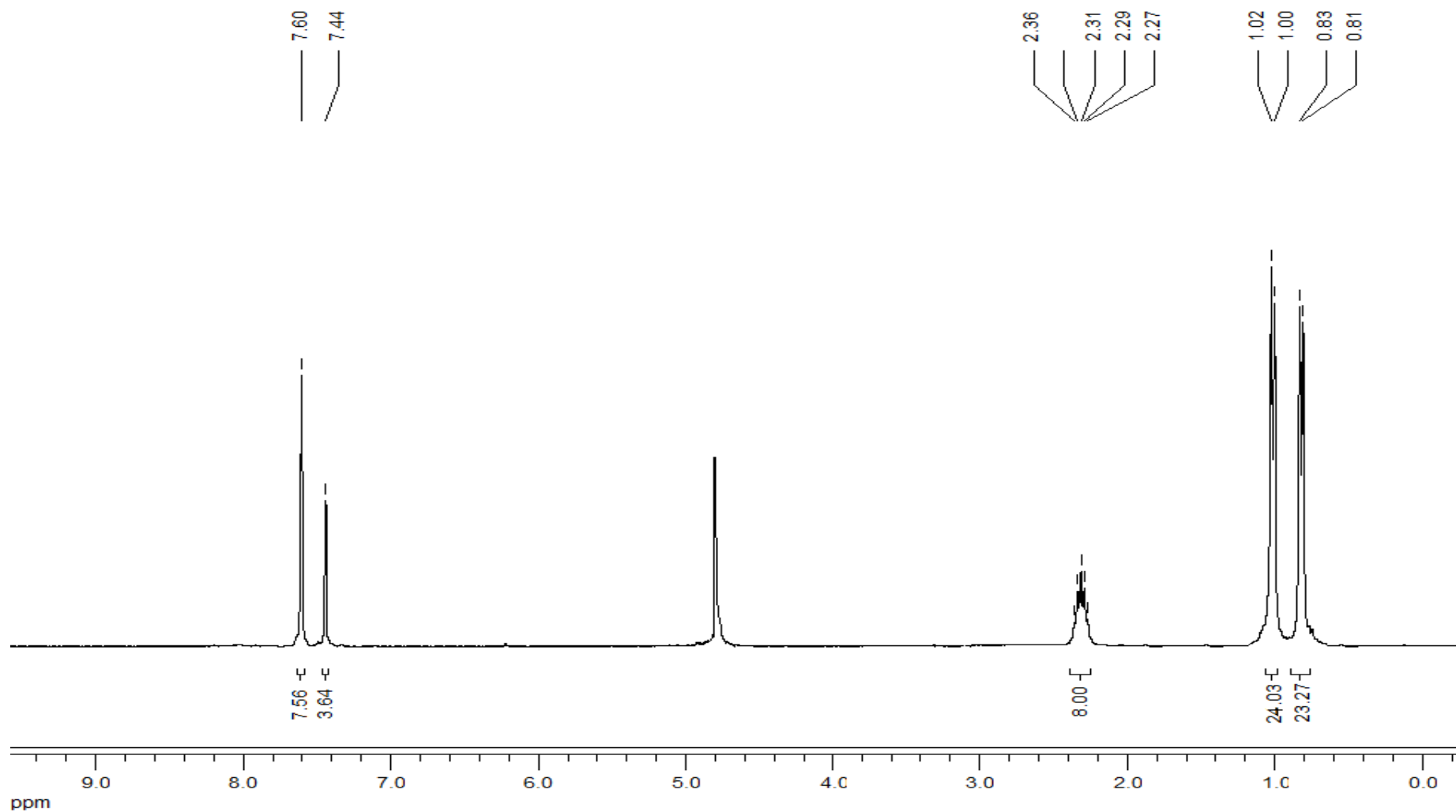
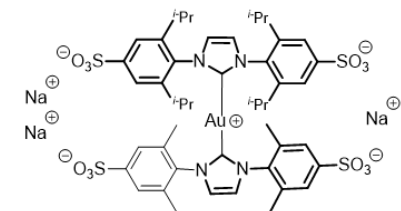


1-mesitil-3-butylimidazol-2-ilideno cloro oro(I) (C12) (ESI-TOF positivo y UV, CH₂Cl₂)

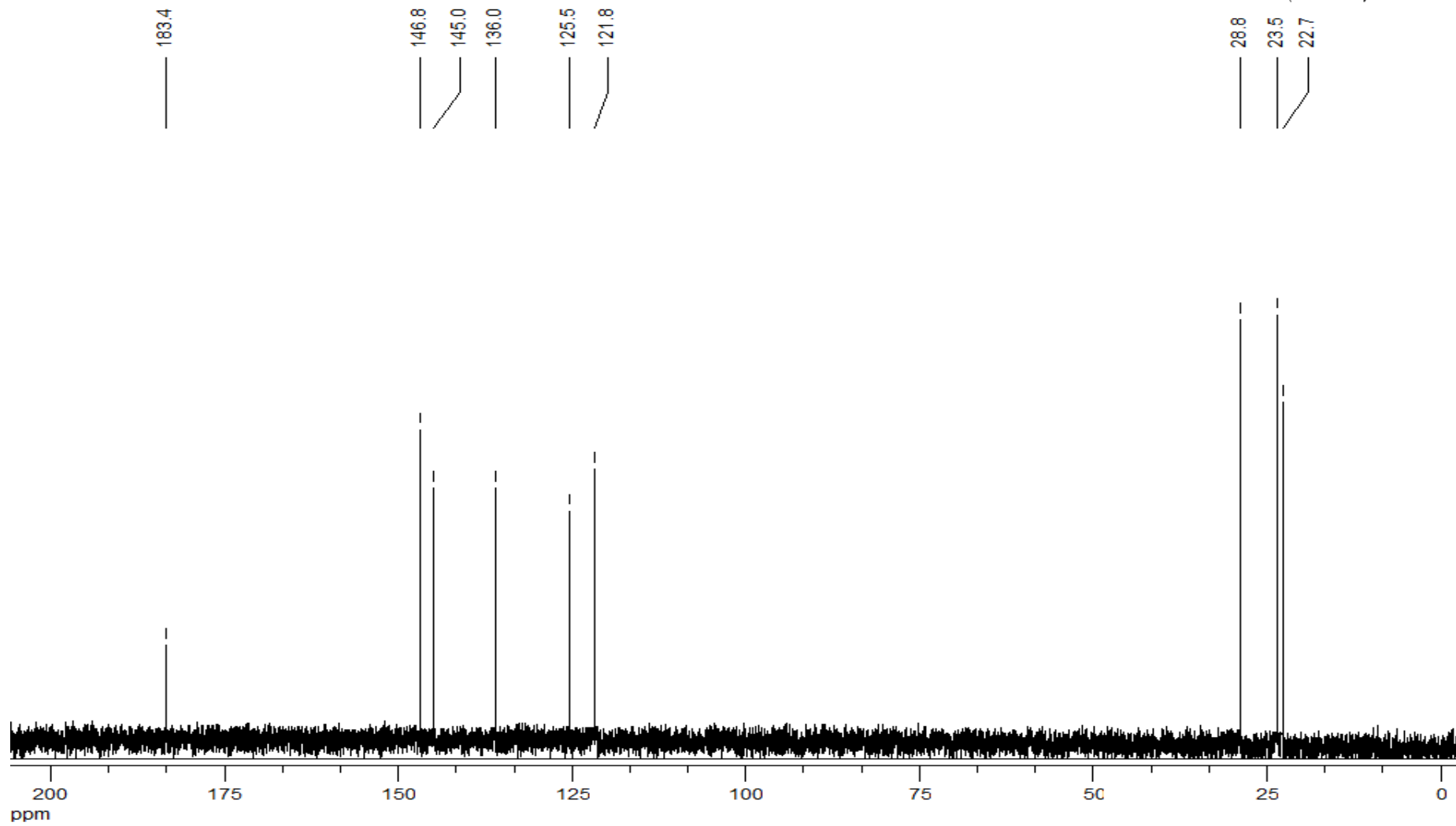
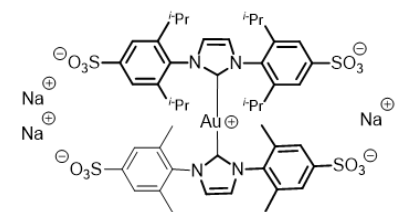
$[(M-CI)+NH_3]^+ = 498$



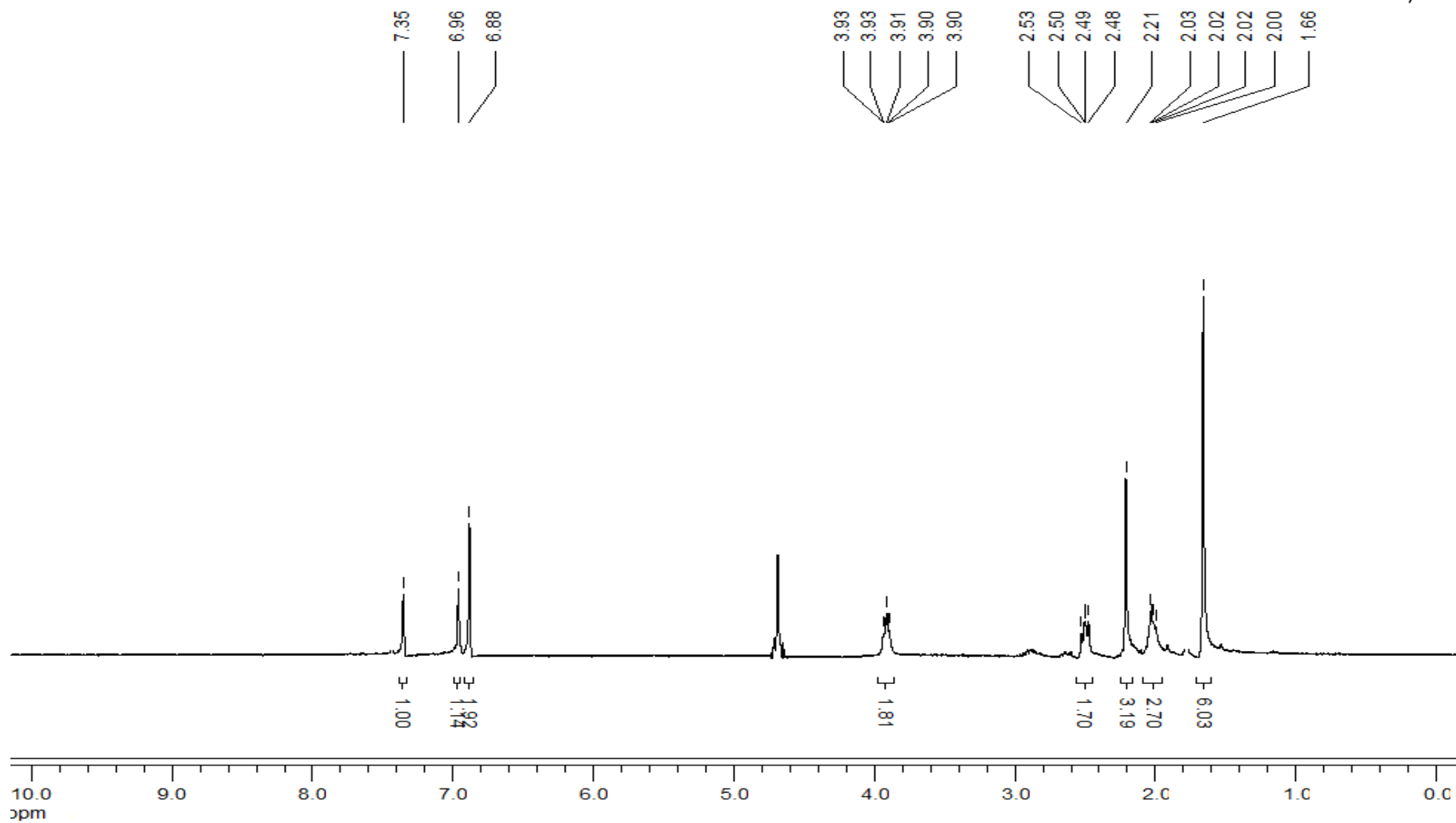
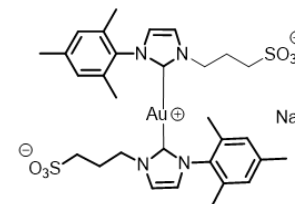
Bis[1,3-bis(2,6-diisopropyl-4-sulfonatofenil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (C13) (¹H-RMN, D₂O)



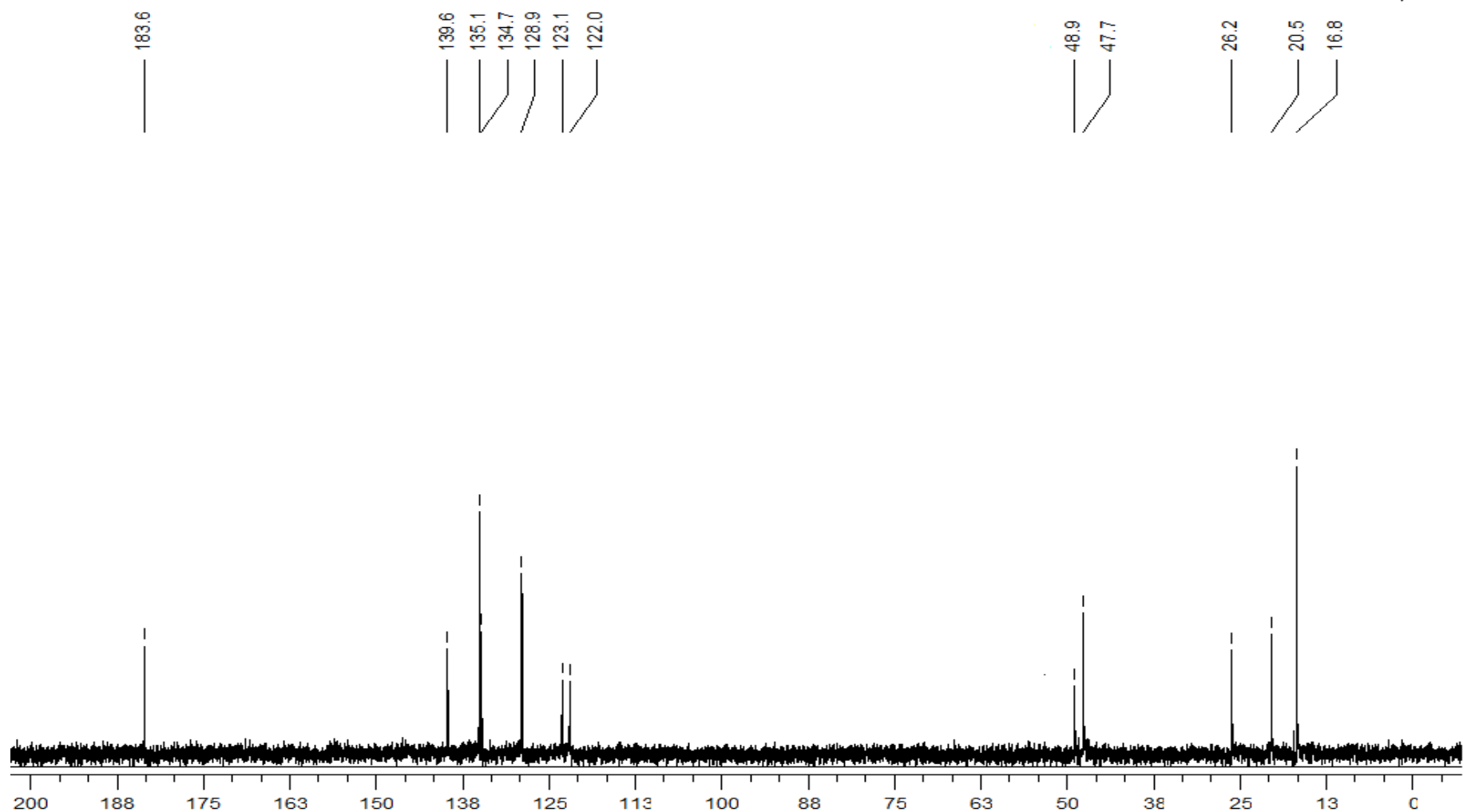
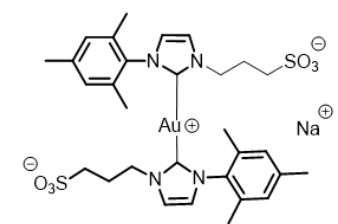
Bis[1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sulfonatofenil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (**C13**) (^{13}C -RMN, D_2O)



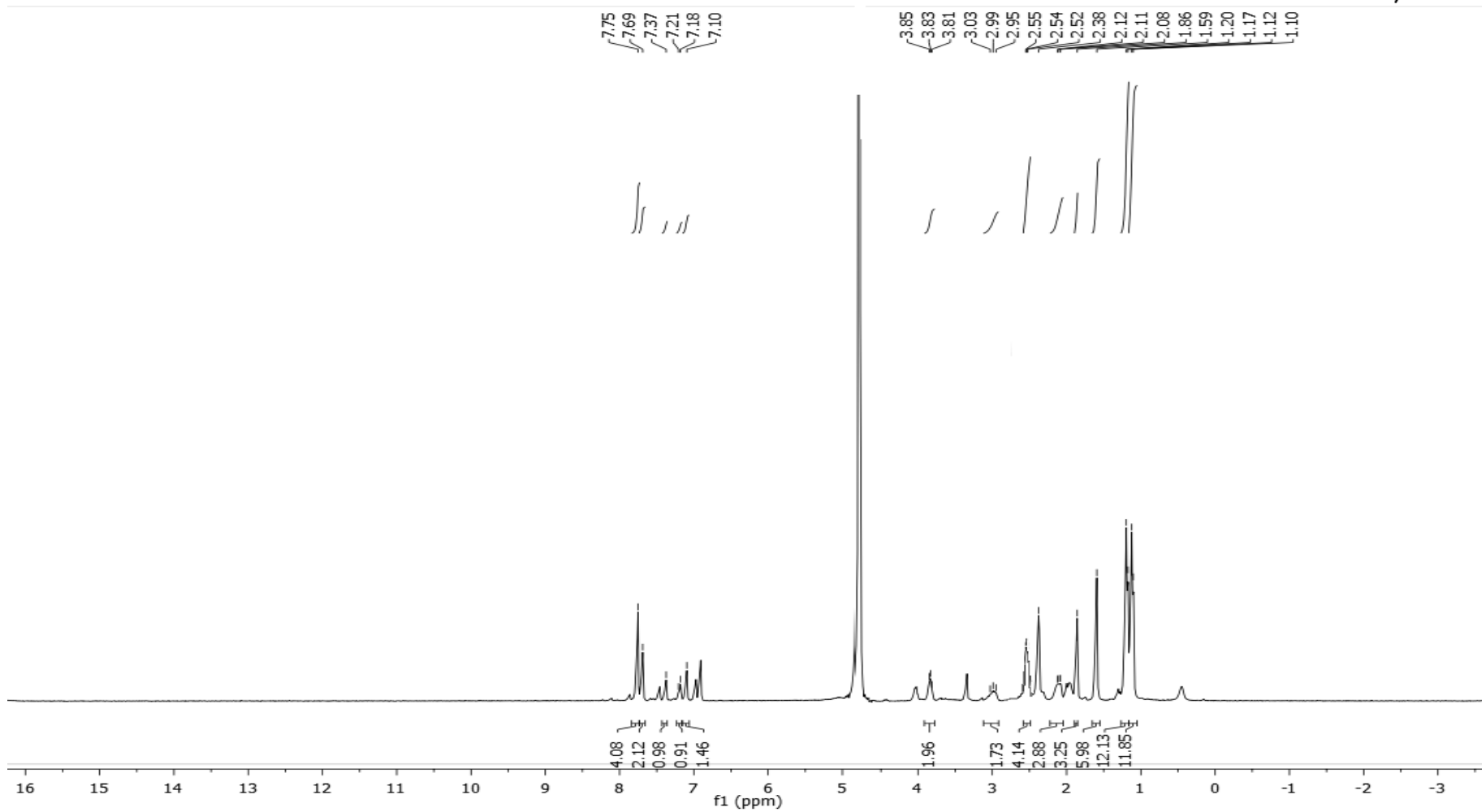
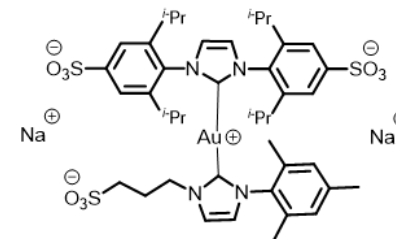
Bis[1-mesitol-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (C14) (¹H-RMN, D₂O)



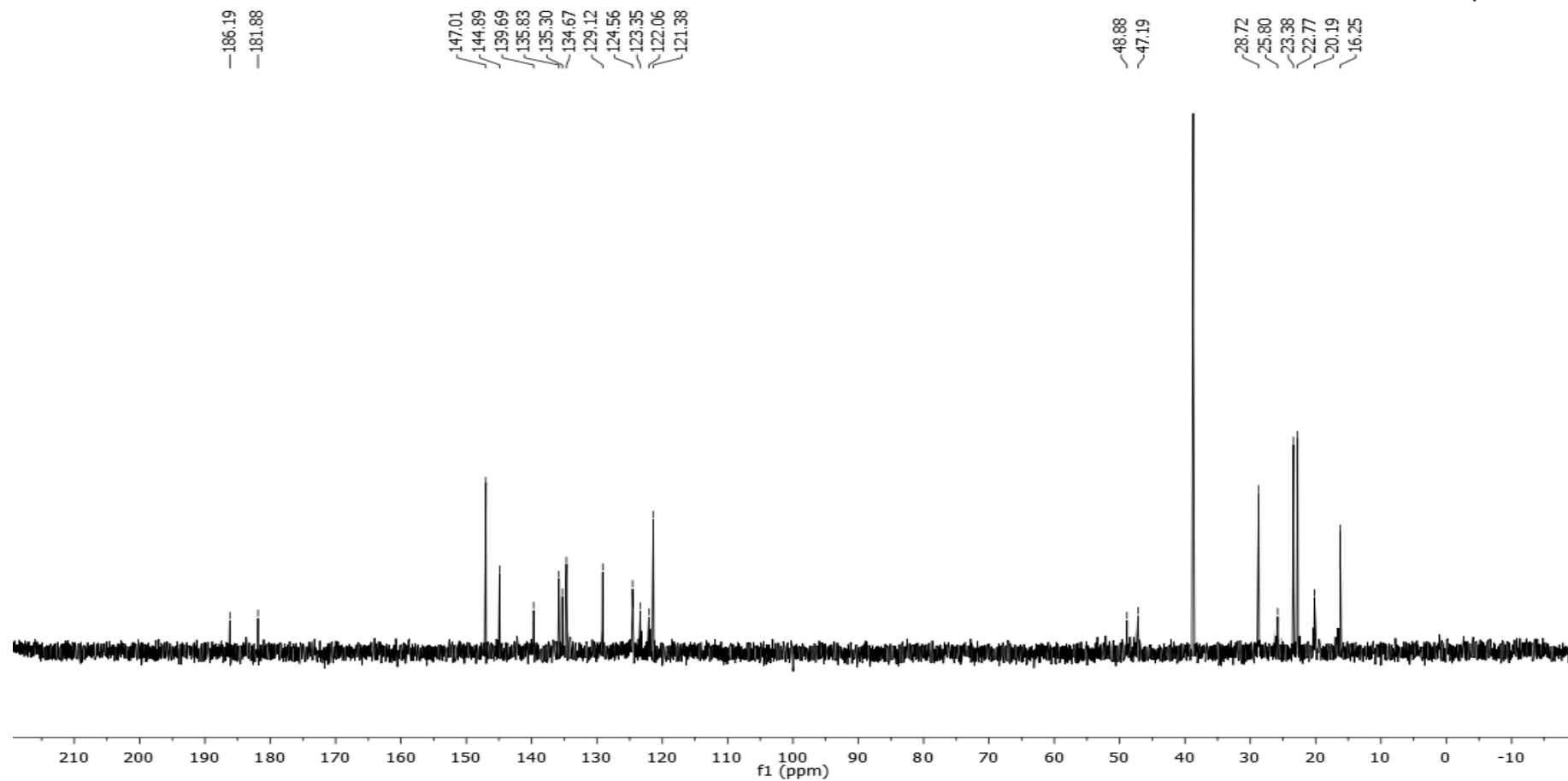
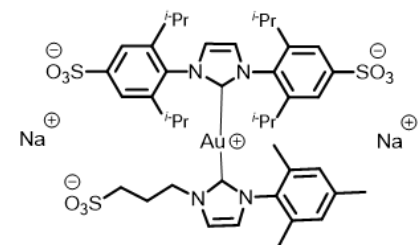
Bis[1-mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (C14) (¹³C-RMN, D₂O)



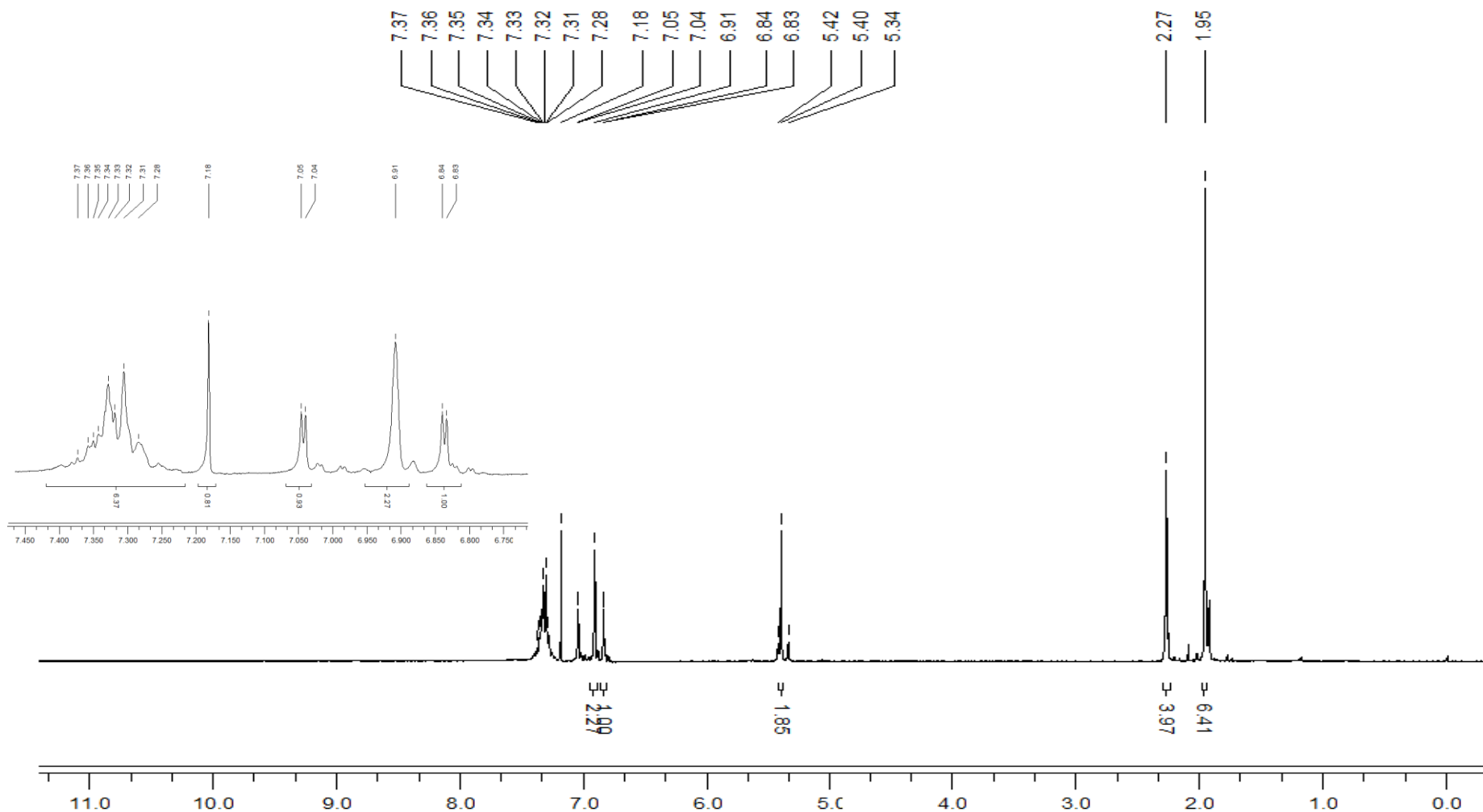
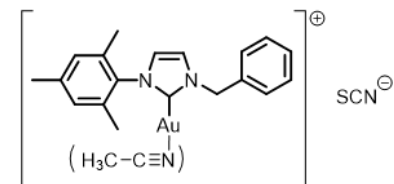
[1,3-bis(2,6-diisopropyl-4-sulfonatofenil)imidazol-2-ilideno][1-mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (**C15**) (¹H-RMN, D₂O)



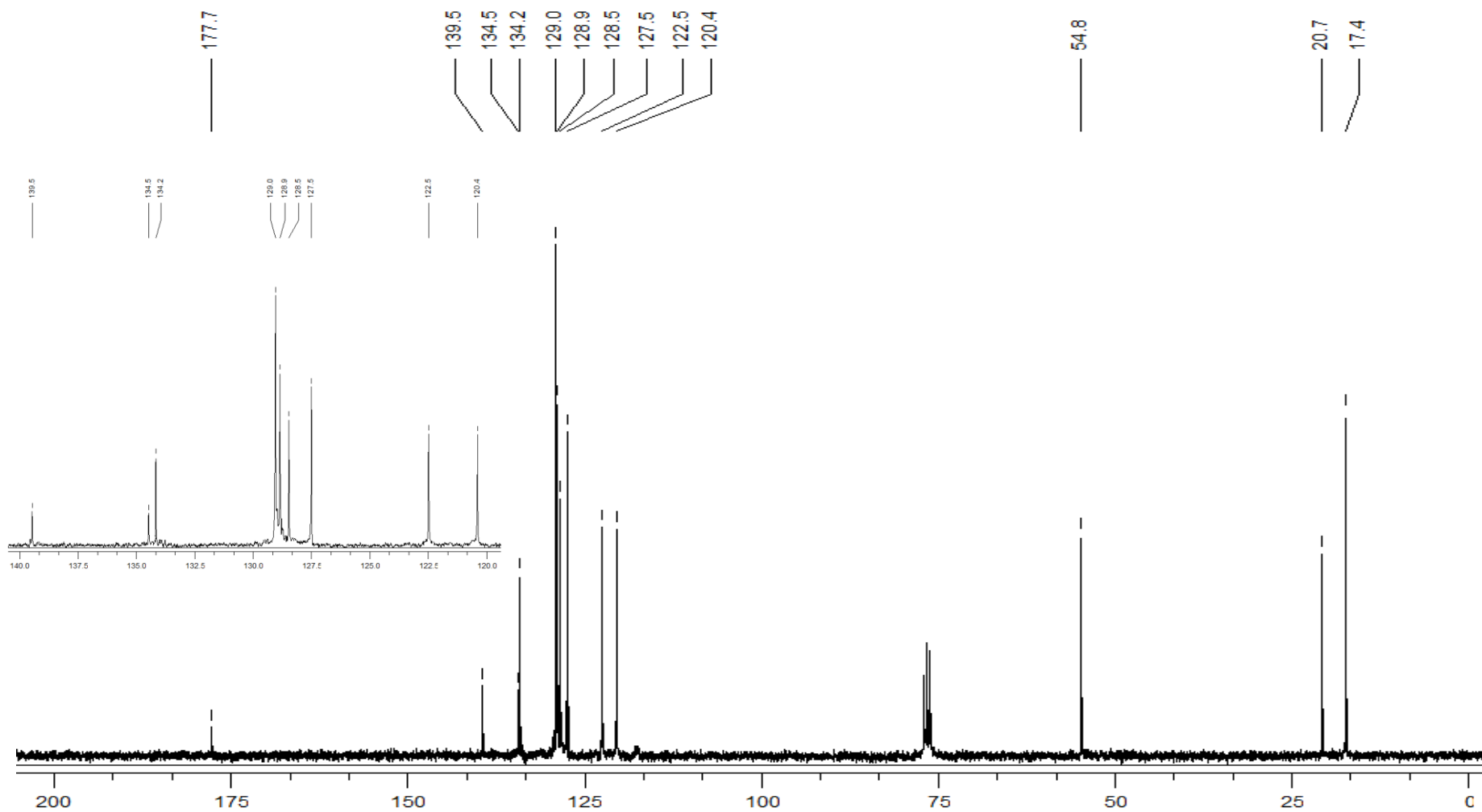
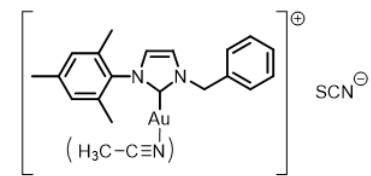
[1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sulfonatofenil)imidazol-2-ilideno][1-mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno]oro(I) (**C15**) (^{13}C -RMN, D_2O)



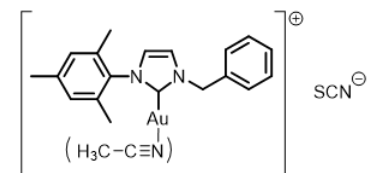
(acetonitrilo)[1-(mesitol)-3-bencilimidazol-2-ilideno]oro(I) tiocianato (**C16**) ($^1\text{H-RMN}$, CDCl_3)



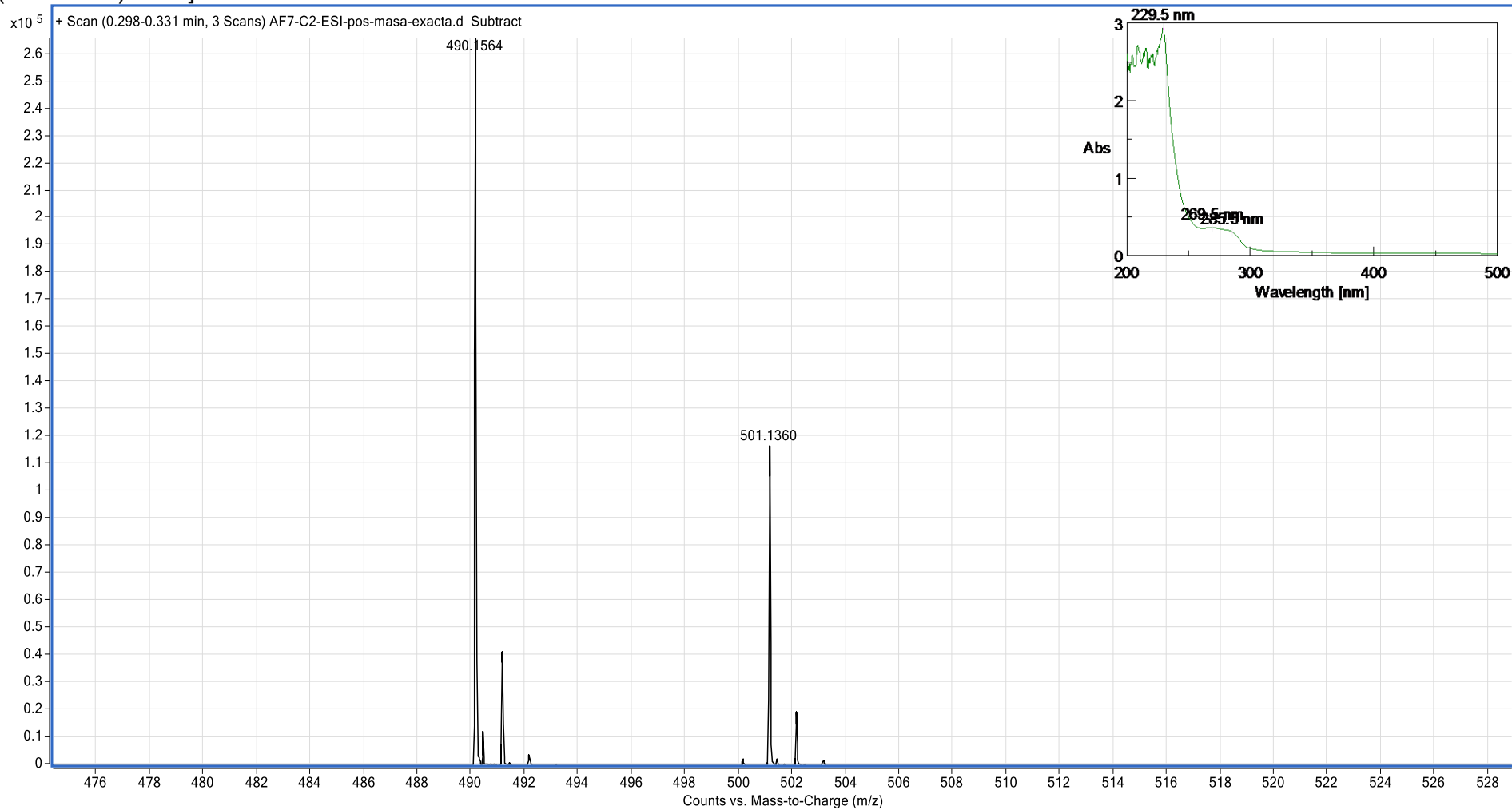
(acetonitrilo)[1-(mesitil)-3-bencilimidazol-2-ilideno]oro(I) tiocianato (**C16**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)



(acetonitrilo)[1-(mesitol)-3-bencilimidazol-2-ilideno]oro(I) tiocianato (**C16**) (ESI-TOF positivo y UV, CH₂Cl₂)



[(M-CH₃CN)+NH₃]⁺ = 490



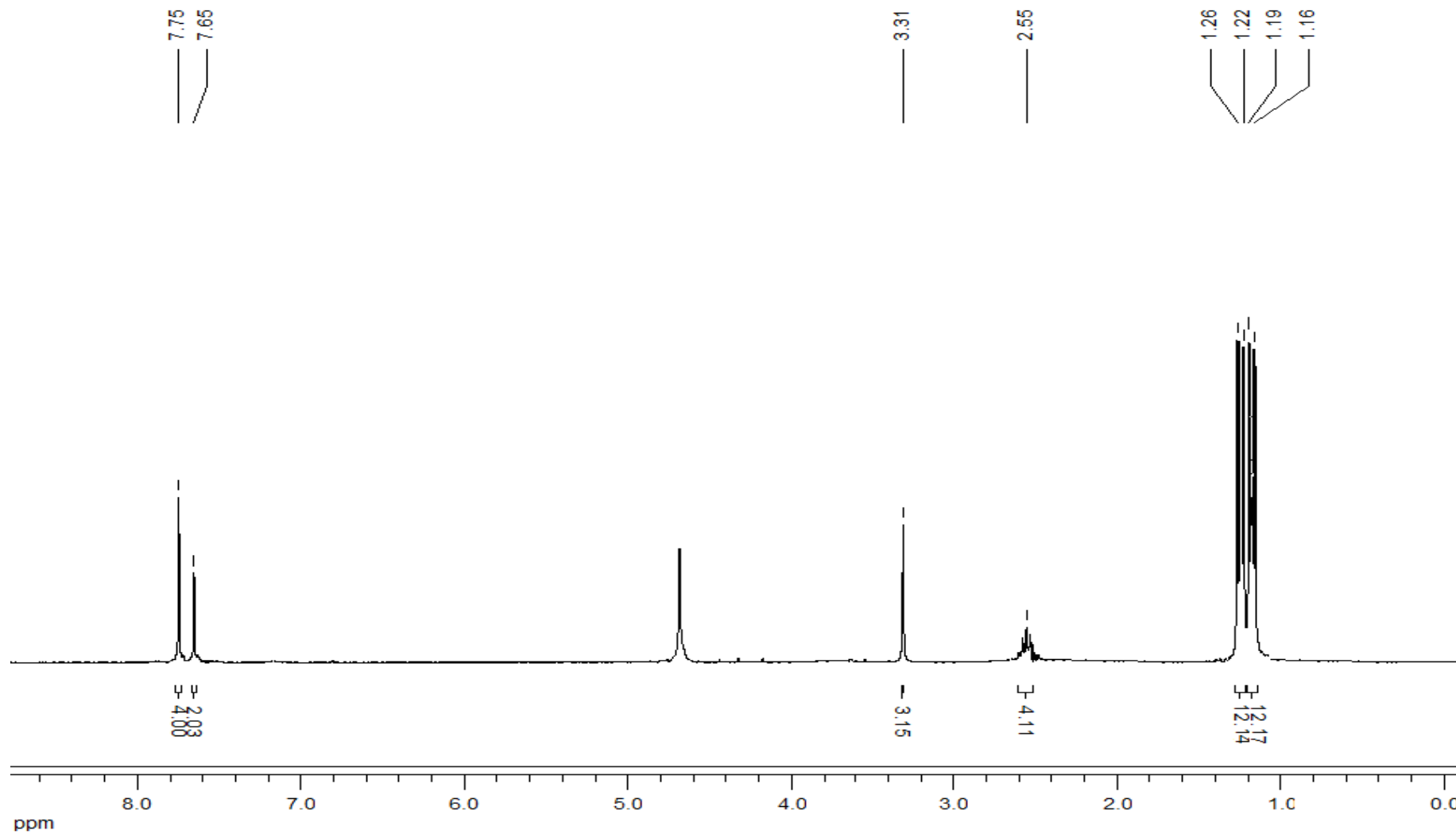
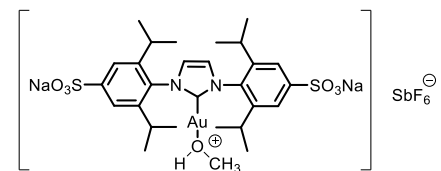
ANEXO II

Caracterización de compuestos del capítulo 2

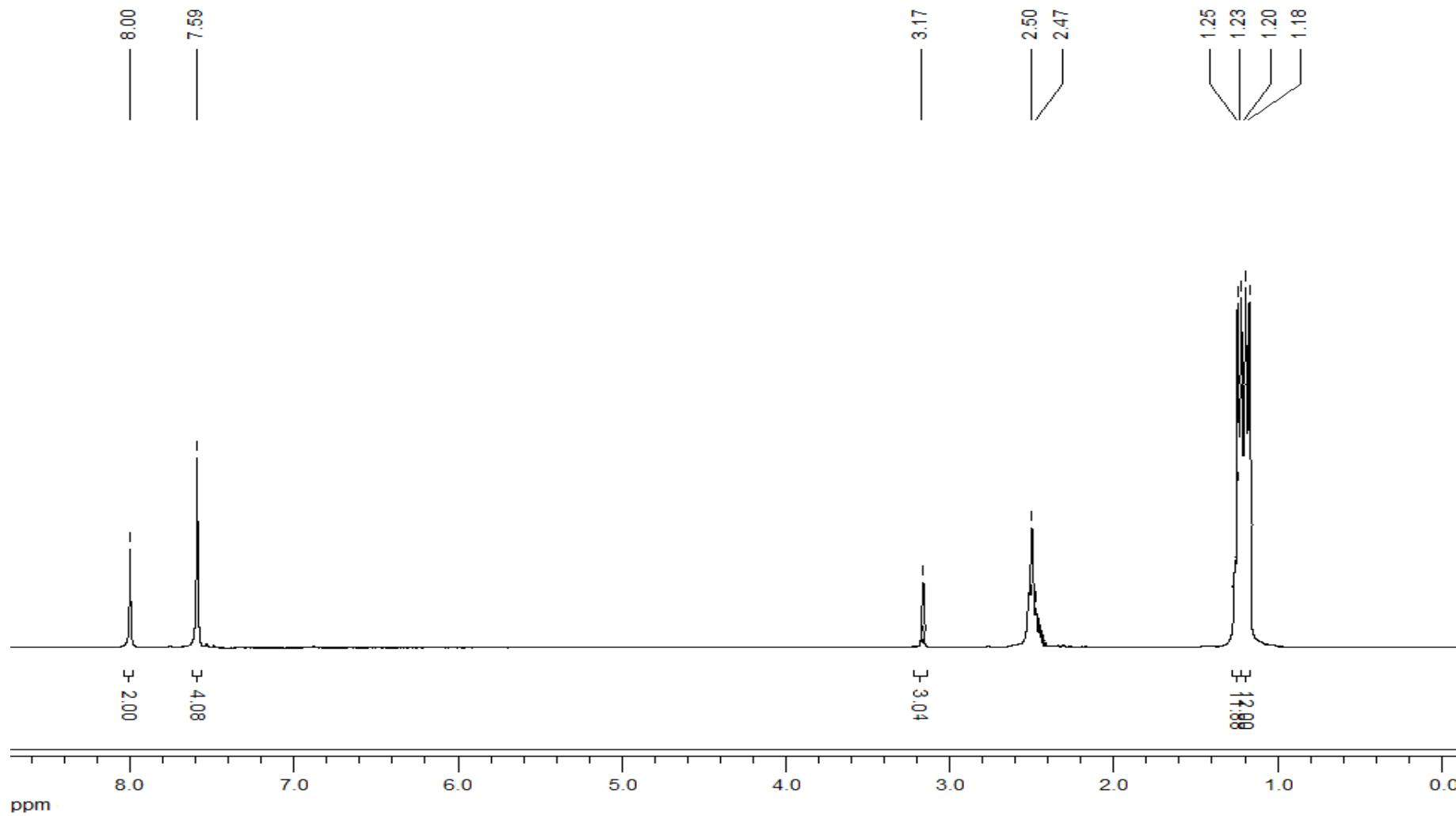
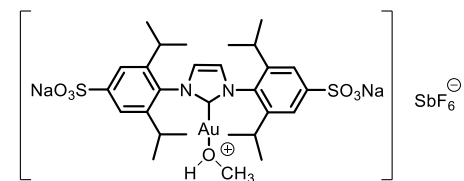
Contenidos:

	Página
Pre-catalizadores en metanol	
<i>metanol[1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno]</i> <i>hexafluoroantimoniato oro(I), [L1(Au)MeOH]⁺SbF₆⁻ (C17)</i>	All- 3
<i>metanol[1-Mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno] hexafluoroantimoniato</i> <i>oro(I), [L3(Au)MeOH]⁺SbF₆⁻ (C18)</i>	All-6
Complejos de plata(I)	
<i>1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (C19)</i>	All-8
<i>1-(2,6-diisopropilfenil)-3-(3-sodiosulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (C20)</i>	All-10
<i>1-Mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (C21)</i>	All-12

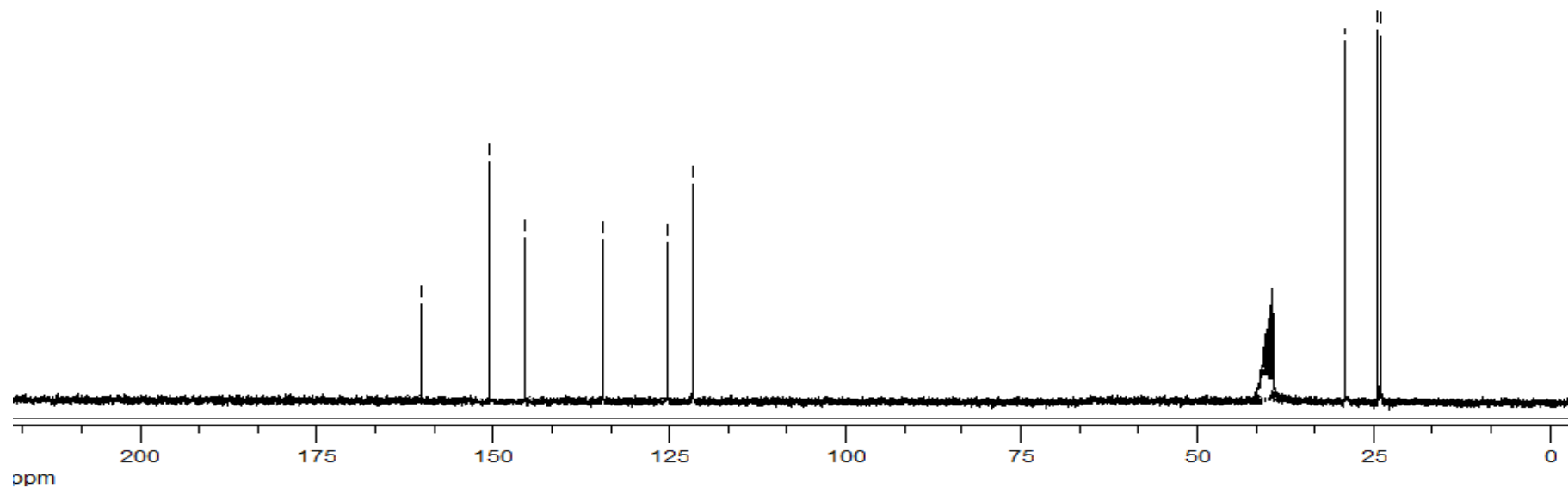
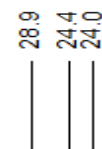
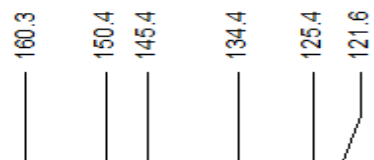
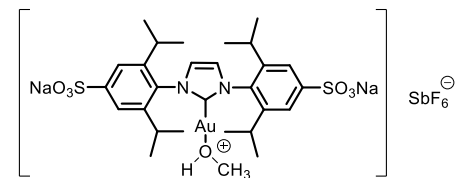
[(IPr*SO₃Au)⁺(MeOH)][SbF₆⁻] (C17) (¹H-RMN, D₂O)



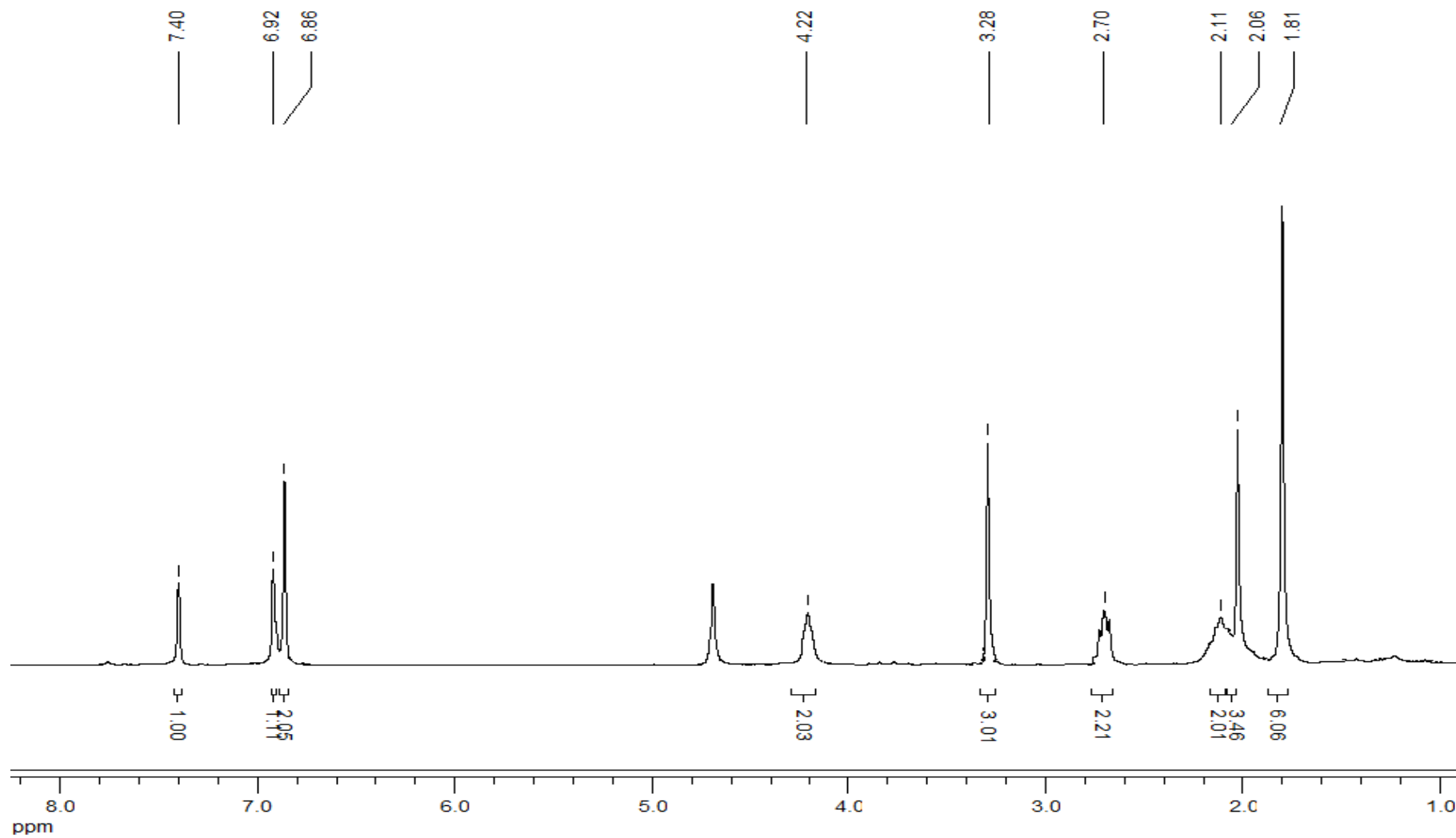
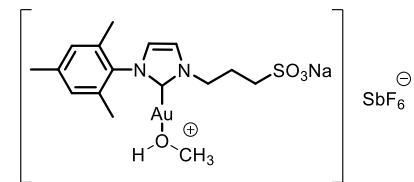
[(IPr*SO₃Au)⁺(MeOH)][SbF₆⁻] (**C17**) (¹H-RMN, dmsO-d₆)



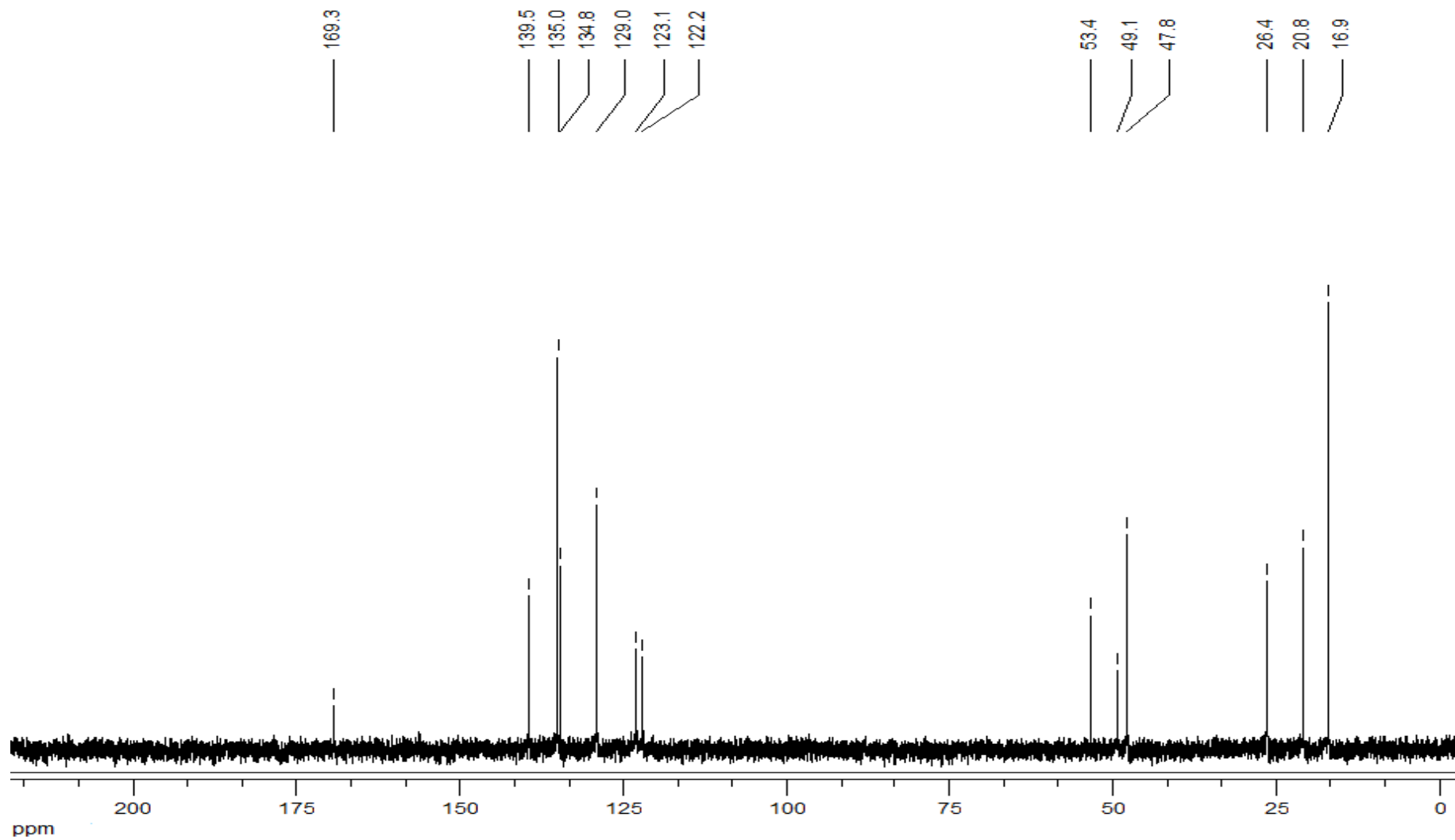
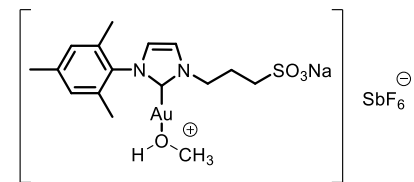
[(IPr*SO₃Au)⁺(MeOH)][SbF₆⁻] (**C17**) (¹³C-RMN, dmsO-d₆)



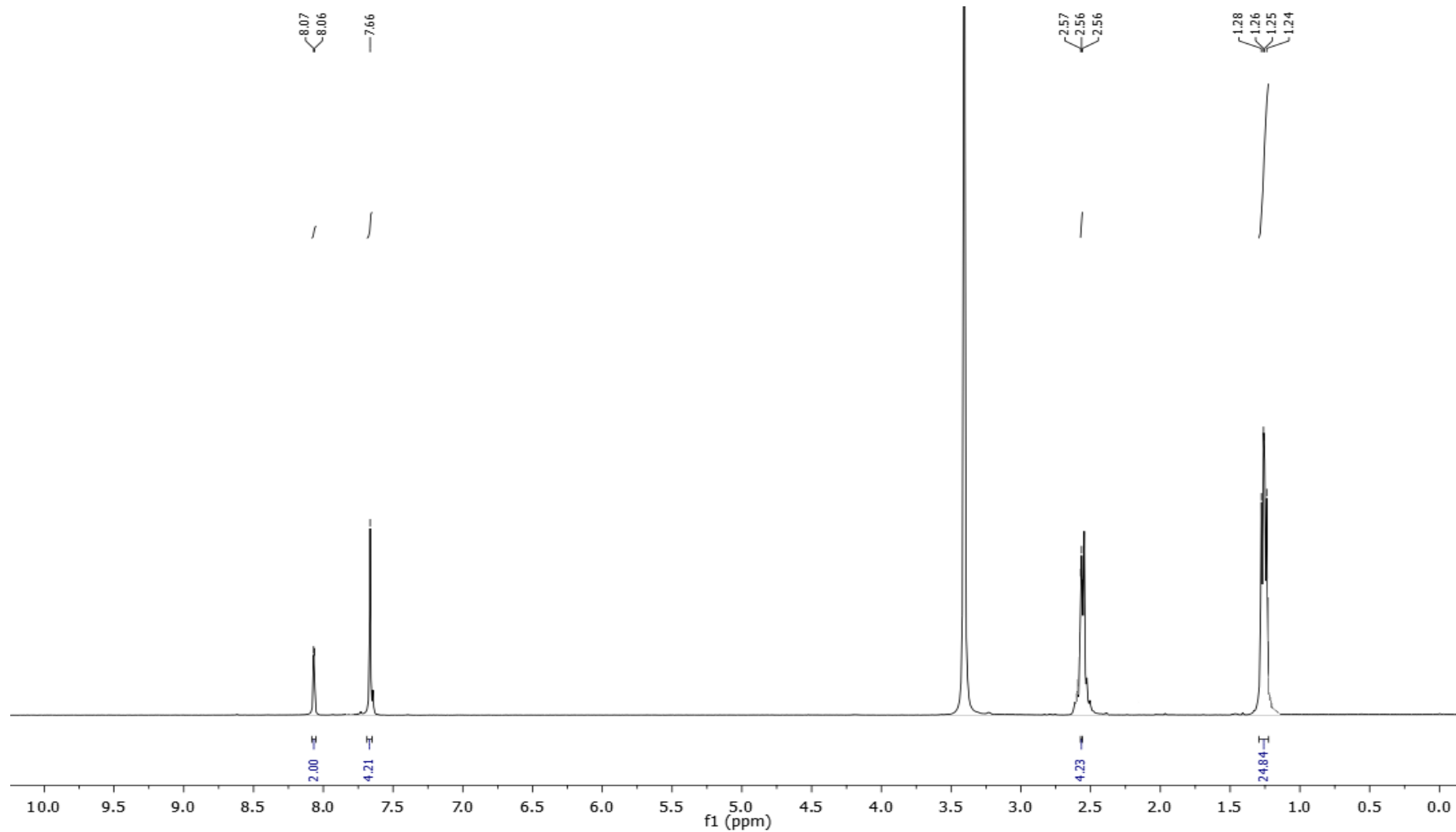
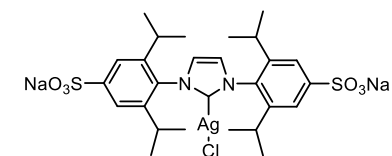
[(iMesSO₃Au)⁺(MeOH)][SbF₆⁻] (C18) (¹H-RMN, D₂O)



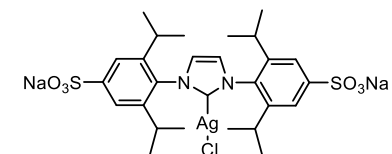
[(iMesSO₃Au)⁺(MeOH)][SbF₆⁻] (**C18**) (¹³C-RMN, D₂O)



1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (**C19**) (¹H, dms_o-d₆)

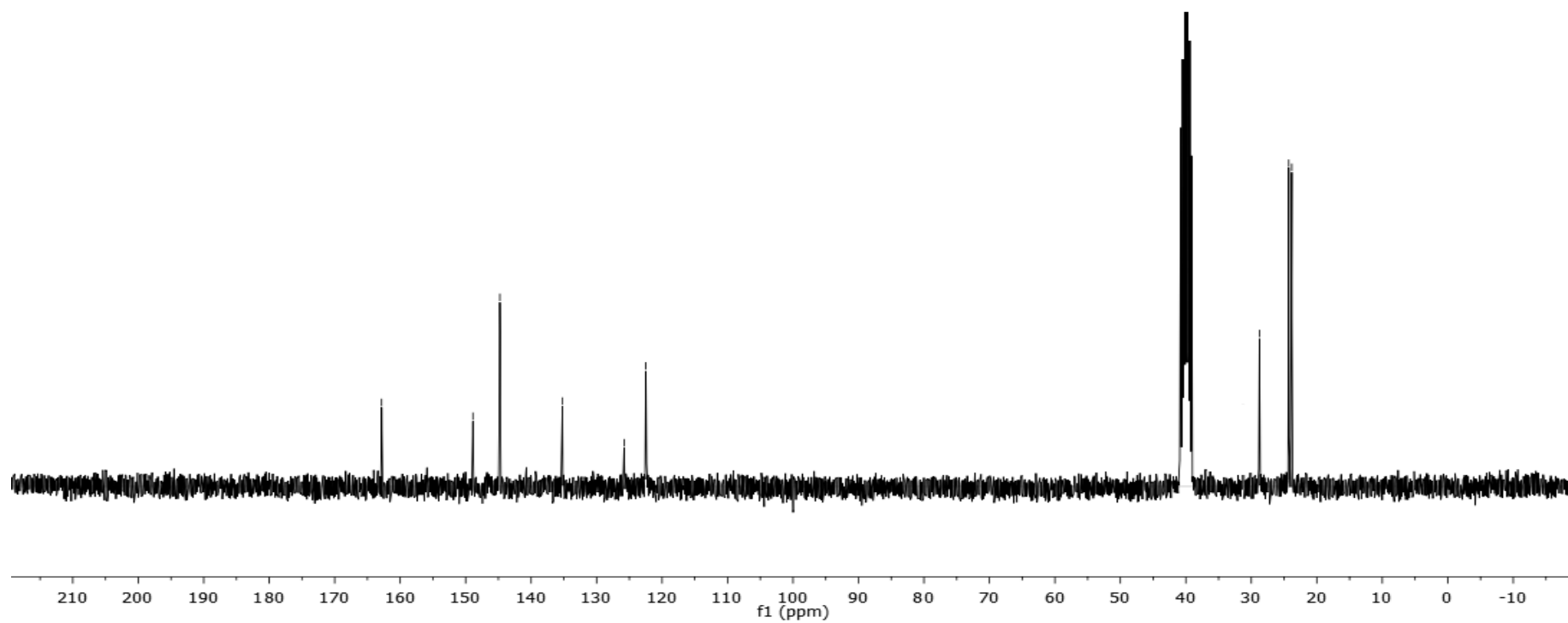


1,3-bis(2,6-diisopropil-4-sodiosulfonatofenil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (**C19**) (^{13}C -RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$)

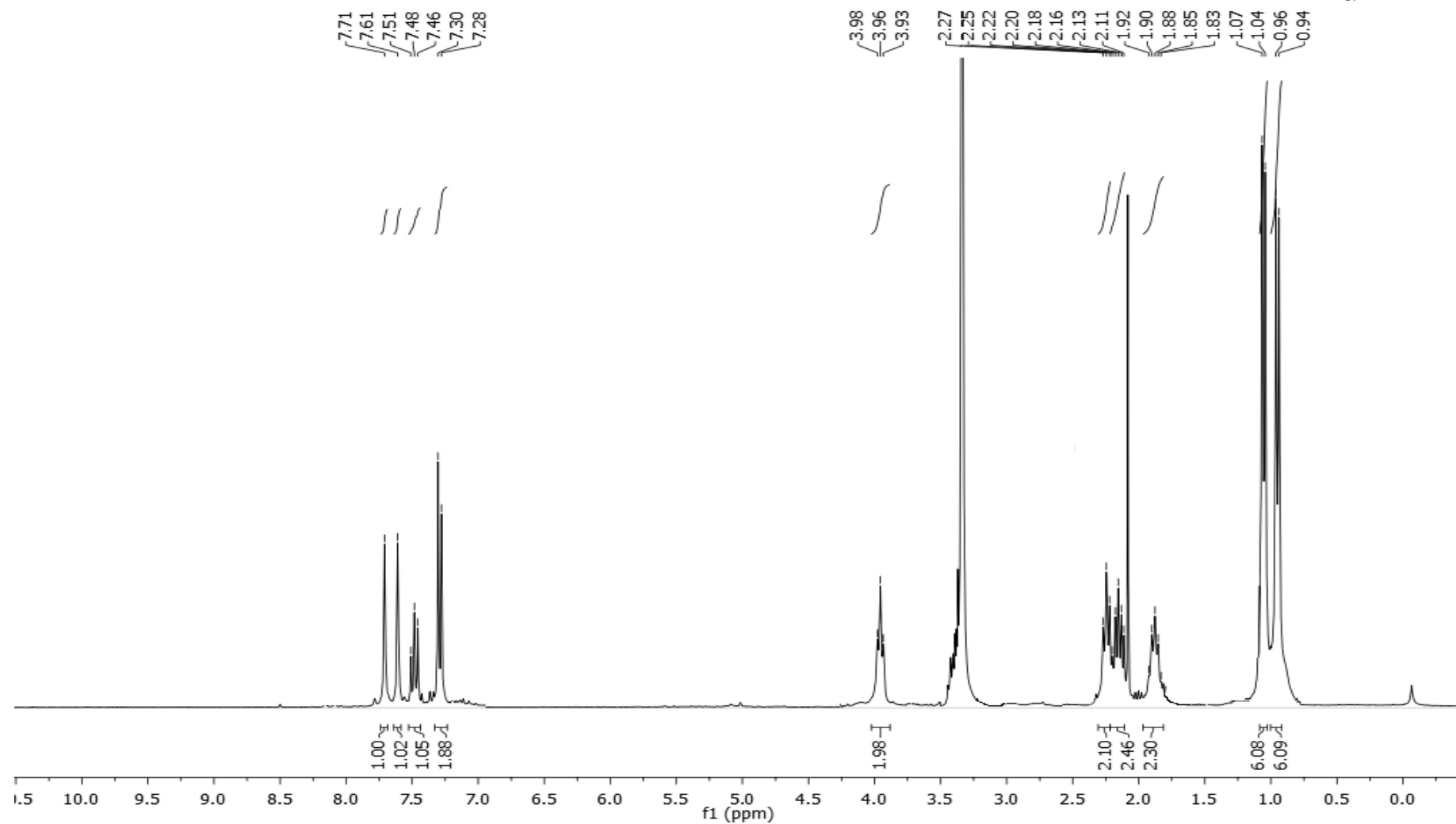
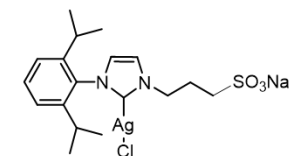


162.84
148.88
144.77
135.22
125.80
122.48

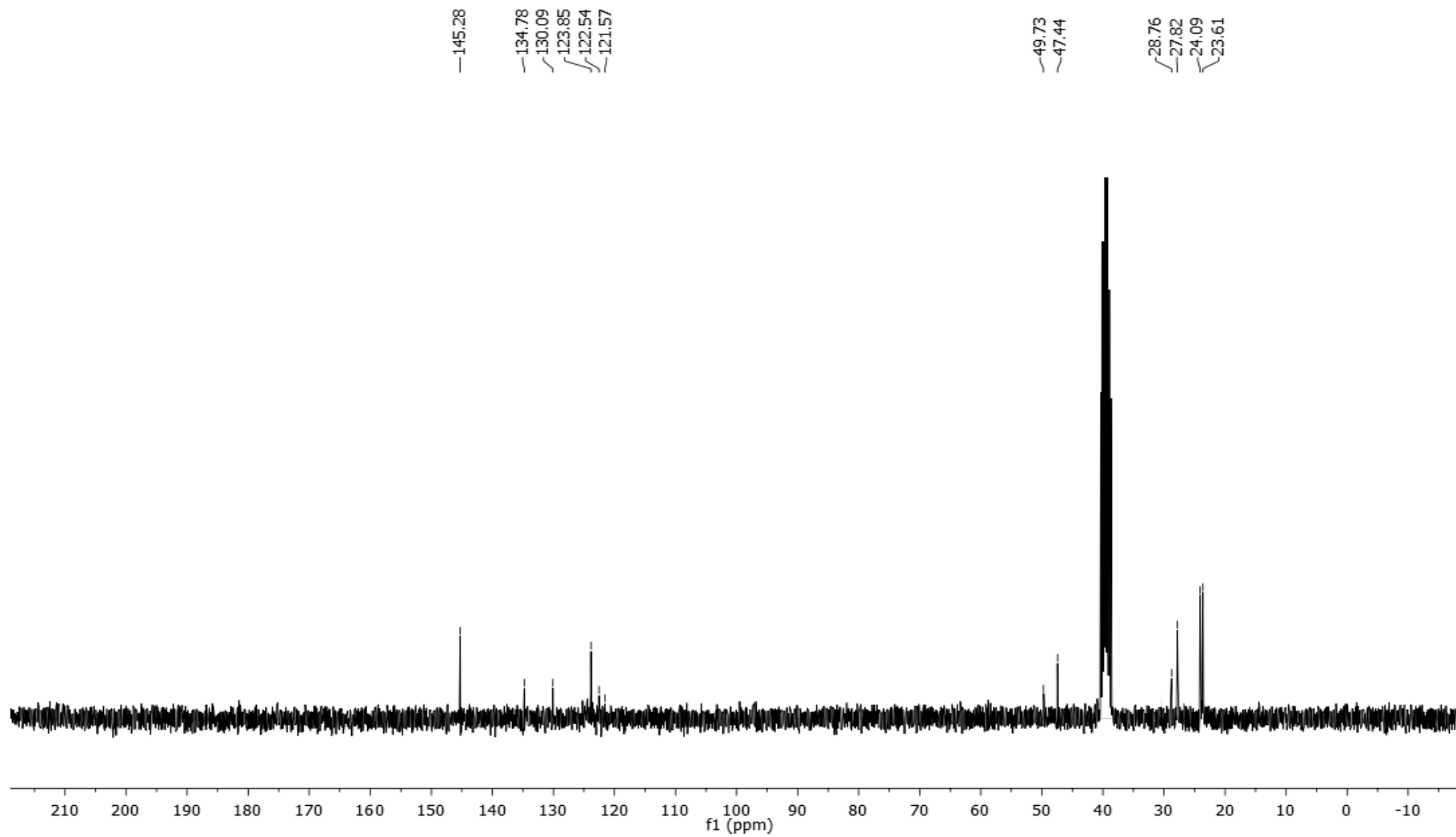
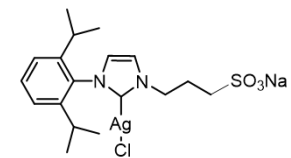
28.76
24.29
23.82

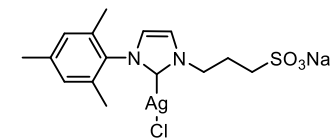


1-(2,6-Diisopropilfenil)-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (C20) (¹H, dmsO-d₆)

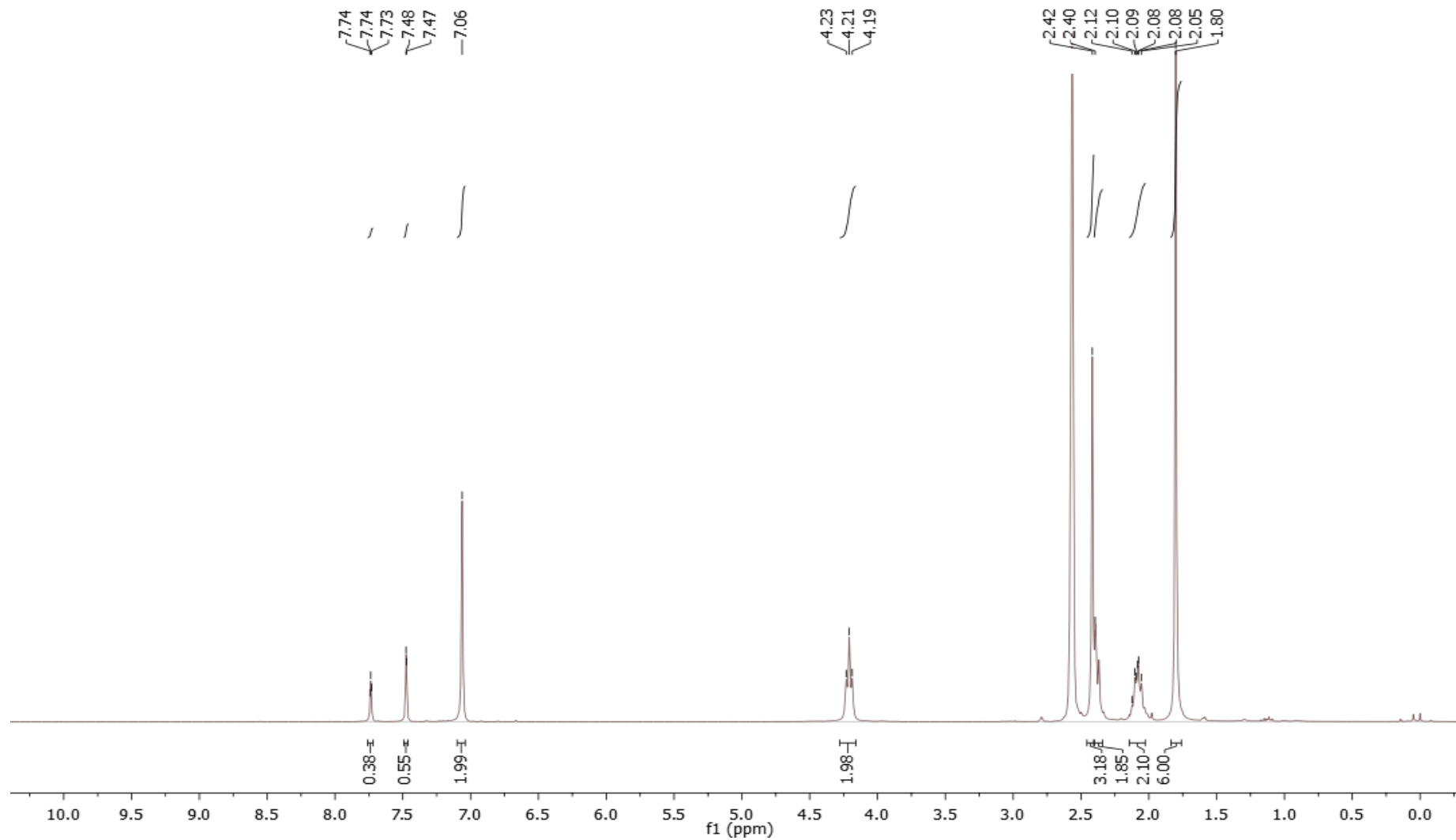


1-(2,6-Diisopropilfenil)-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (C20) (¹³C-RMN, dms_o-d₆)

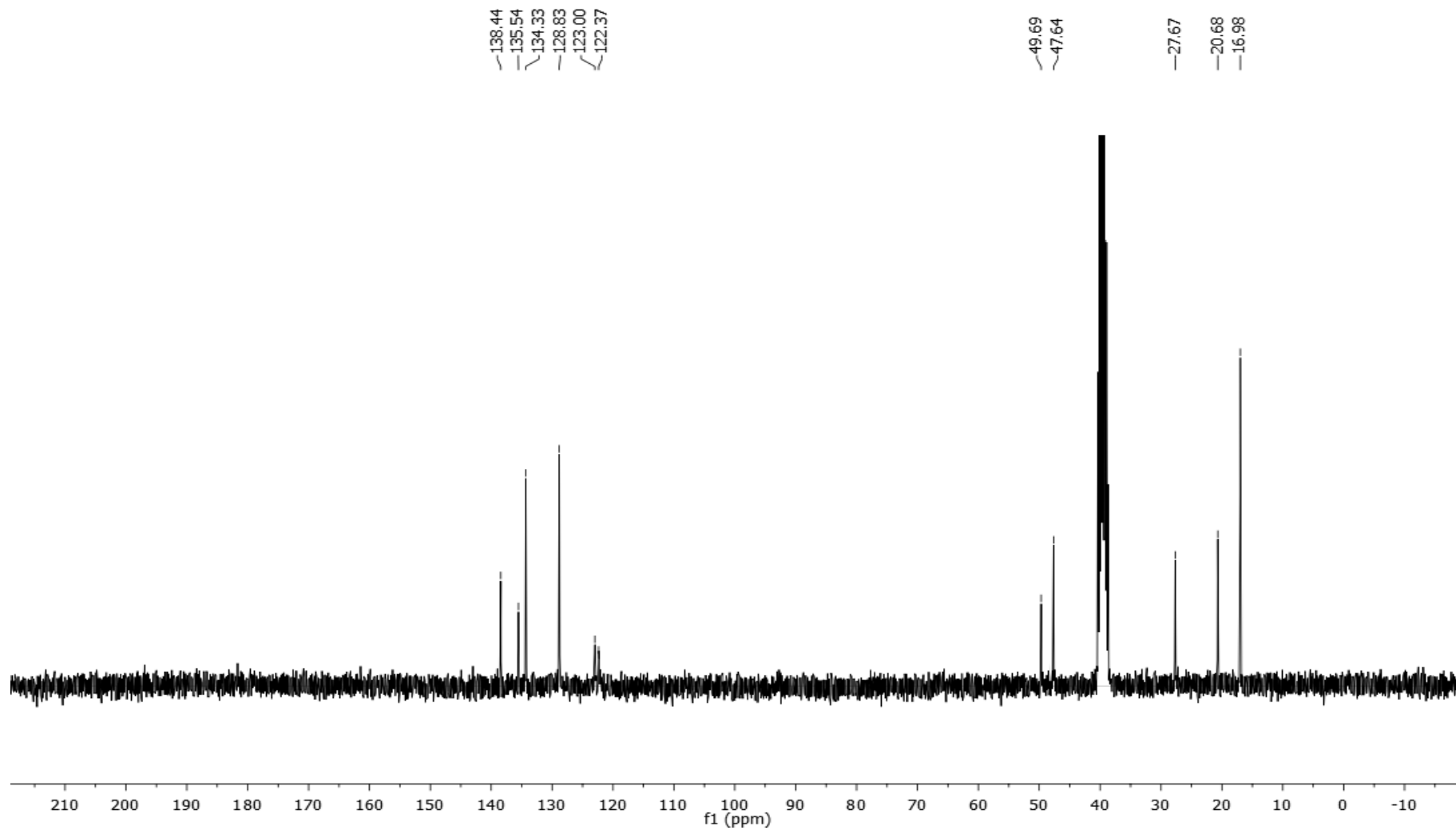
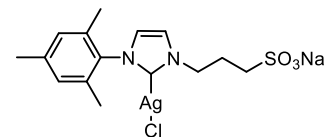




1-Mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (**C21**) ($^1\text{H-RMN}$, $\text{dms}\text{-d}_6$)



1-Mesitil-3-(3-sulfonatopropil)imidazol-2-ilideno cloro plata(I) (C21) (¹³C-RMN, dms_o-d₆)



ANEXO III

Caracterización de compuestos del capítulo 5

Contenidos:

	Página
Complejos con ligandos derivados de indazol	
<i>2-bromo-6-fluorobenzaldehído</i>	AIII-3
<i>[1,1'-bifenil]-3-fluoro-2-carbaldehído</i>	AIII-4
<i>[1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-metoxi-2-carbaldehído</i>	AIII-5
<i>[1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-fluoro-2-carbaldehído</i>	AIII-8
<i>[1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-trifluorometil-2-carbaldehído</i>	AIII-10
<i>1-metil-4-fenil-1H-indazol</i>	AIII-13
<i>4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol</i>	AIII-14
<i>4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indazol</i>	AIII-16
<i>4-[(4-trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-indazol</i>	AIII-19
<i>Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io (Indy-1)</i>	AIII-22
<i>Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-indazol-2-io (Indy-2)</i>	AIII-26
<i>Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-io (Indy-3)</i>	AIII-30
<i>Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-[(4-trifluorometil)fenil]-1H-indazol-2-io (Indy-4)</i>	AIII-34
<i>Cloruro de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io (Indy-1b)</i>	AIII-38
<i>Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-indazol-2-io (Indy-2b)</i>	AIII-40
<i>Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-io (Indy-3b)</i>	AIII-42
<i>Cloruro de 2-etil-1-metil-4-[(4-trifluorometil)fenil]-1H-indazol-2-io (Indy-4b)</i>	AIII-45
<i>N-(2-nitrobenciliden)-[1,1'-bifenil]-2-amina</i>	AIII-48
<i>2-([1,1'-bifenil]-2-il)-2H-indazol</i>	AIII-49
<i>Tetrafluoroborato de 2-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-metil-1H-indazol-2-io (Indy-5)</i>	AIII-50
<i>Cloro [2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-ilideno]oro(I), Indy-4-Ph-3-AuCl (Indy-1-Au)</i>	AIII-54
<i>Cloro [2-etil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-indazol-2-ilideno] oro(I), Indy-4-(4-OCH₃-Ph)-3-AuCl (Indy-2-Au)</i>	AIII-55
<i>Cloro [2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-ilideno] oro(I), Indy-4-(4-F-Ph)-3-AuCl (Indy-3-Au)</i>	AIII-56
<i>Cloro [2-etil-1-metil-4-[(4-trifluorometil)fenil]-1H-indazol-2-ilideno] oro(I), Indy-4-(4-CF₃-Ph)-3-AuCl (Indy-4-Au)</i>	AIII-57
<i>Cloro (2-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)oro(I), [(Indy-biPh)AuCl] (Indy-5-Au)</i>	AIII-58

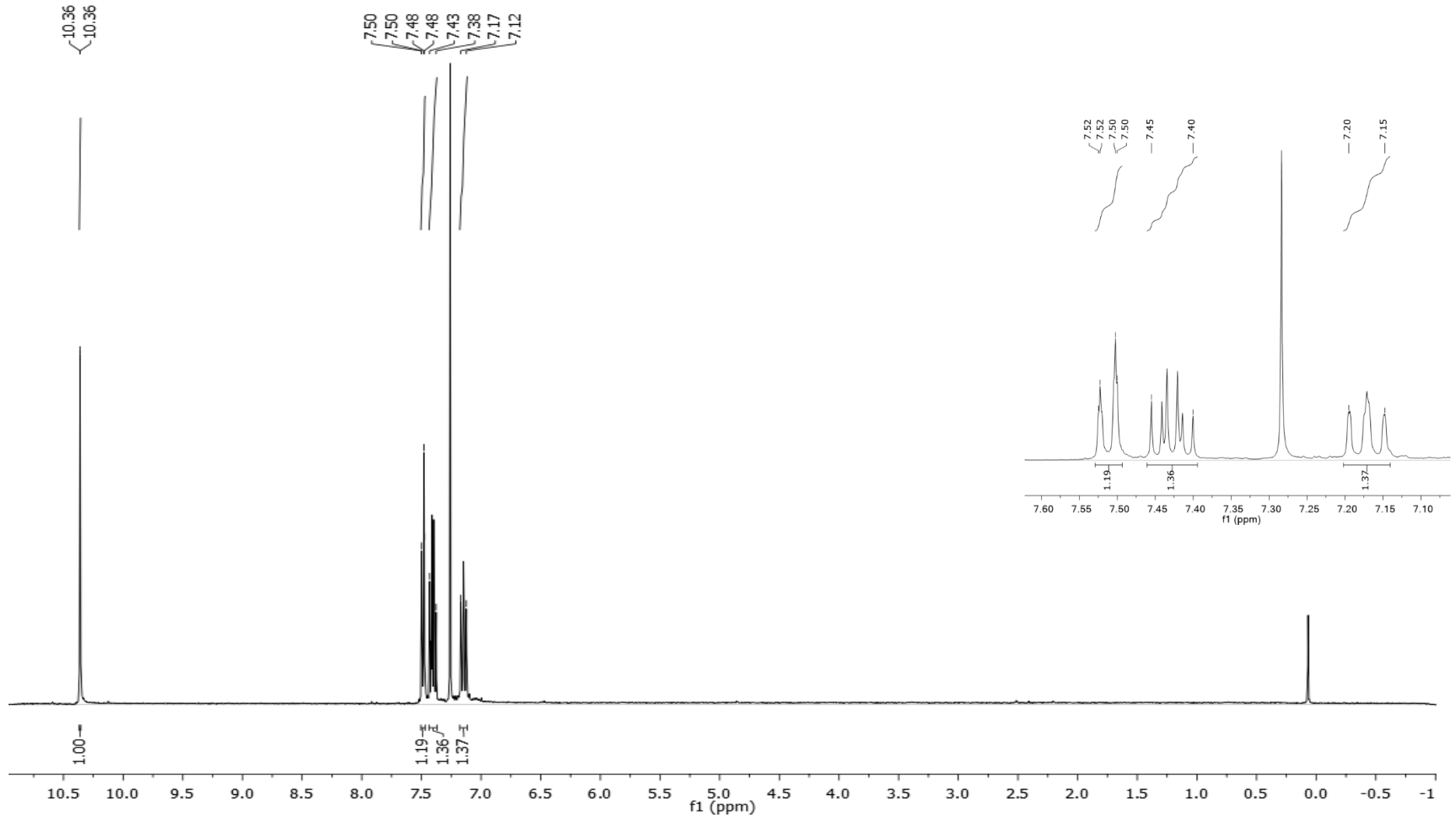
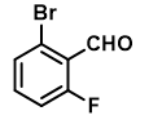
Complejos con ligandos fosfina

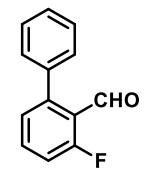
<i>2-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenilo</i>	AIII-59
<i>2-bromo-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo</i>	AIII-62
<i>2-(di-tert-butilfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo (P3)</i>	AIII-65
<i>2-(di-tert-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (P4)</i>	AIII-69
<i>Cloro[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenil]oro(I) (P3-Au)</i>	AIII-71
<i>Cloro[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil]oro(I) (P4-Au)</i>	AIII-75
<i>(Acetonitrilo)[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-metoxi-1,1'-bifenil]oro(I)</i>	AIII-79
<i>Hexafluoroantimoniato (V) (P2-Au+)</i>	
<i>(Acetonitrilo)[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenil]oro(I)</i>	AIII-81
<i>Hexafluoroantimoniato (V) (P3-Au+)</i>	
<i>(Acetonitrilo)[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-trifluorometil-1,1'-bifenil]oro(I)</i>	AIII-84
<i>Hexafluoroantimoniato (V) (P4-Au+)</i>	

Enino y sus intermediarios de síntesis

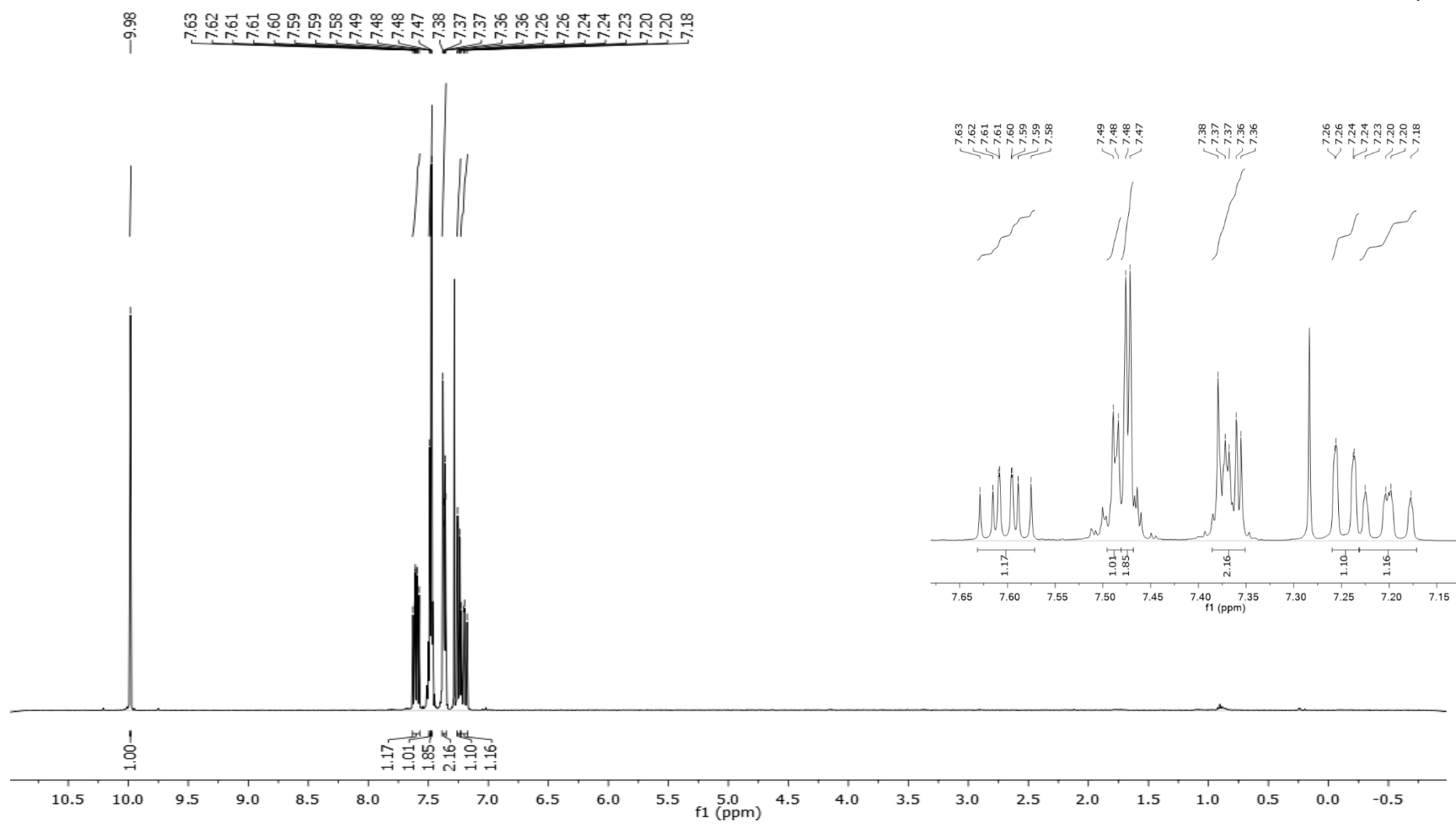
<i>Bromuro de prenilo</i>	AIII-86
<i>Dimetil-2-(3-metilbut-2-enil)-2-(prop-2-inil)malonato</i>	AIII-88
<i>[(3-metil-2-butenil)]-[3-(p-nitrofenil)-2-propinil] malonato de dimetilo</i>	AIII-89

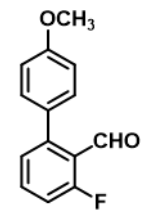
2-bromo-6-fluorobenzaldehyde (¹H-RMN, CDCl₃)



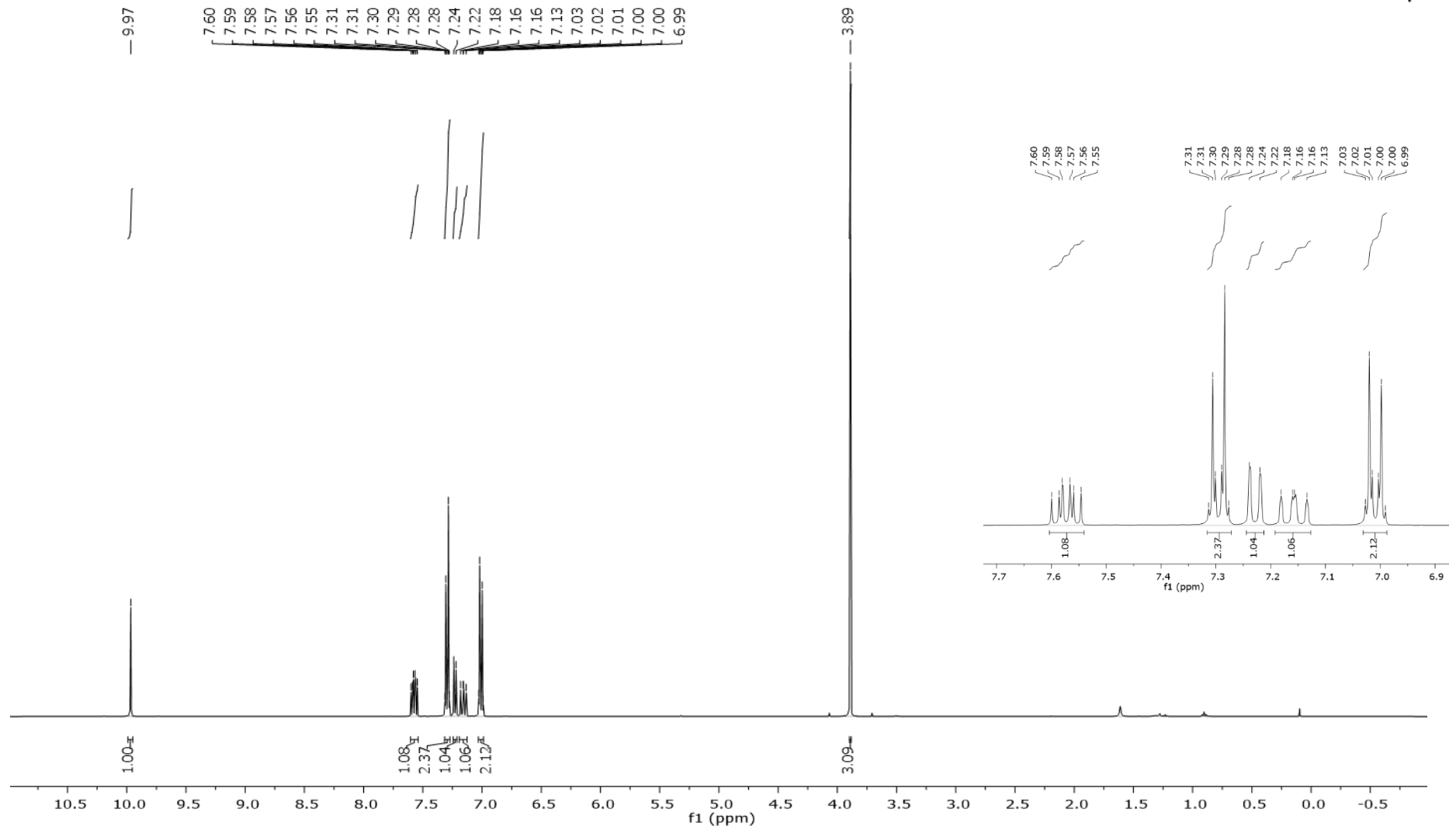


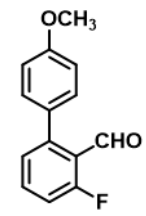
[1,1'-bifenil]-3-fluoro-2-carbaldehído (¹H-RMN, CDCl₃)



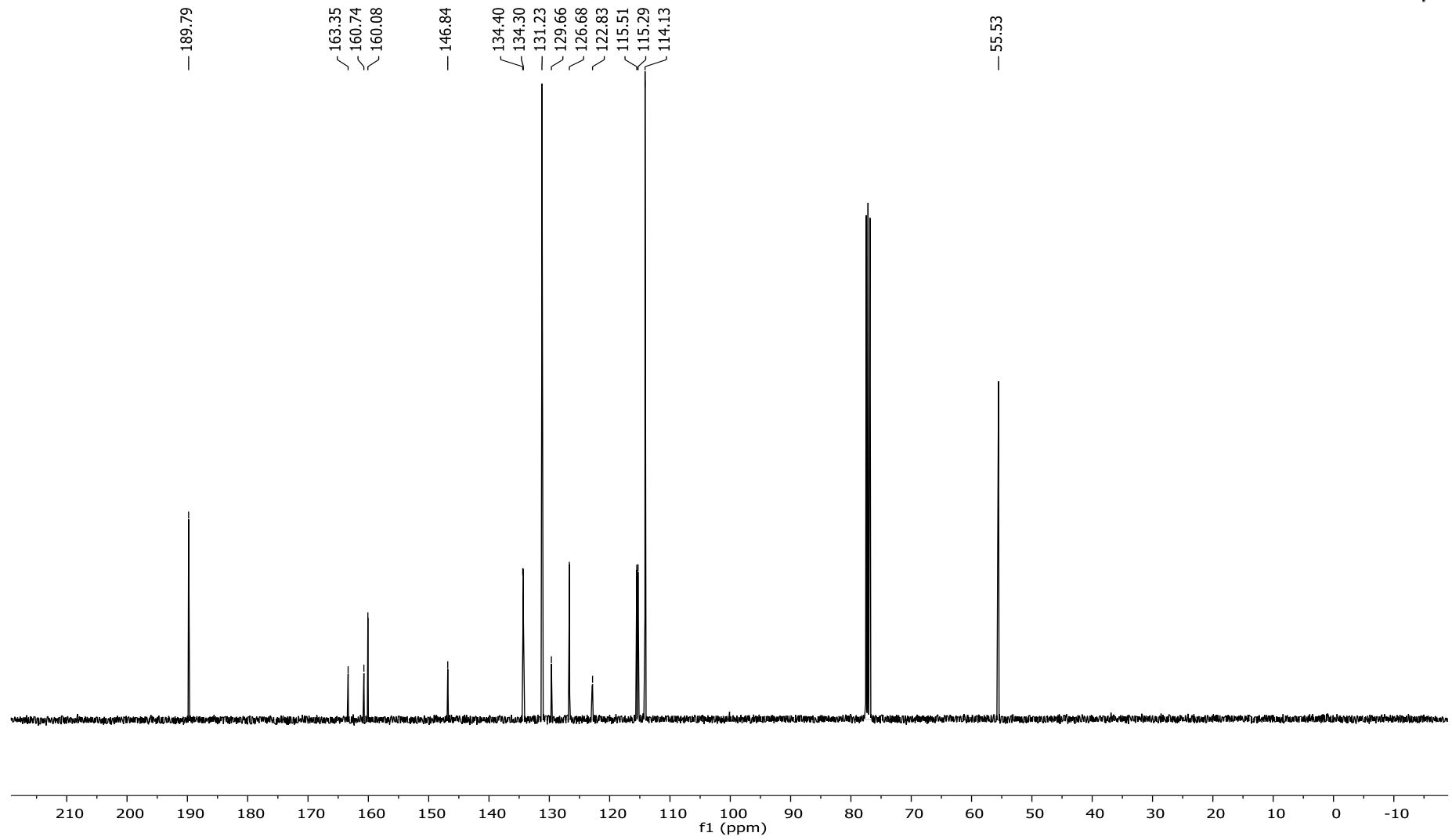


[1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-metoxi-2-carbaldehído (¹H-RMN, CDCl₃)

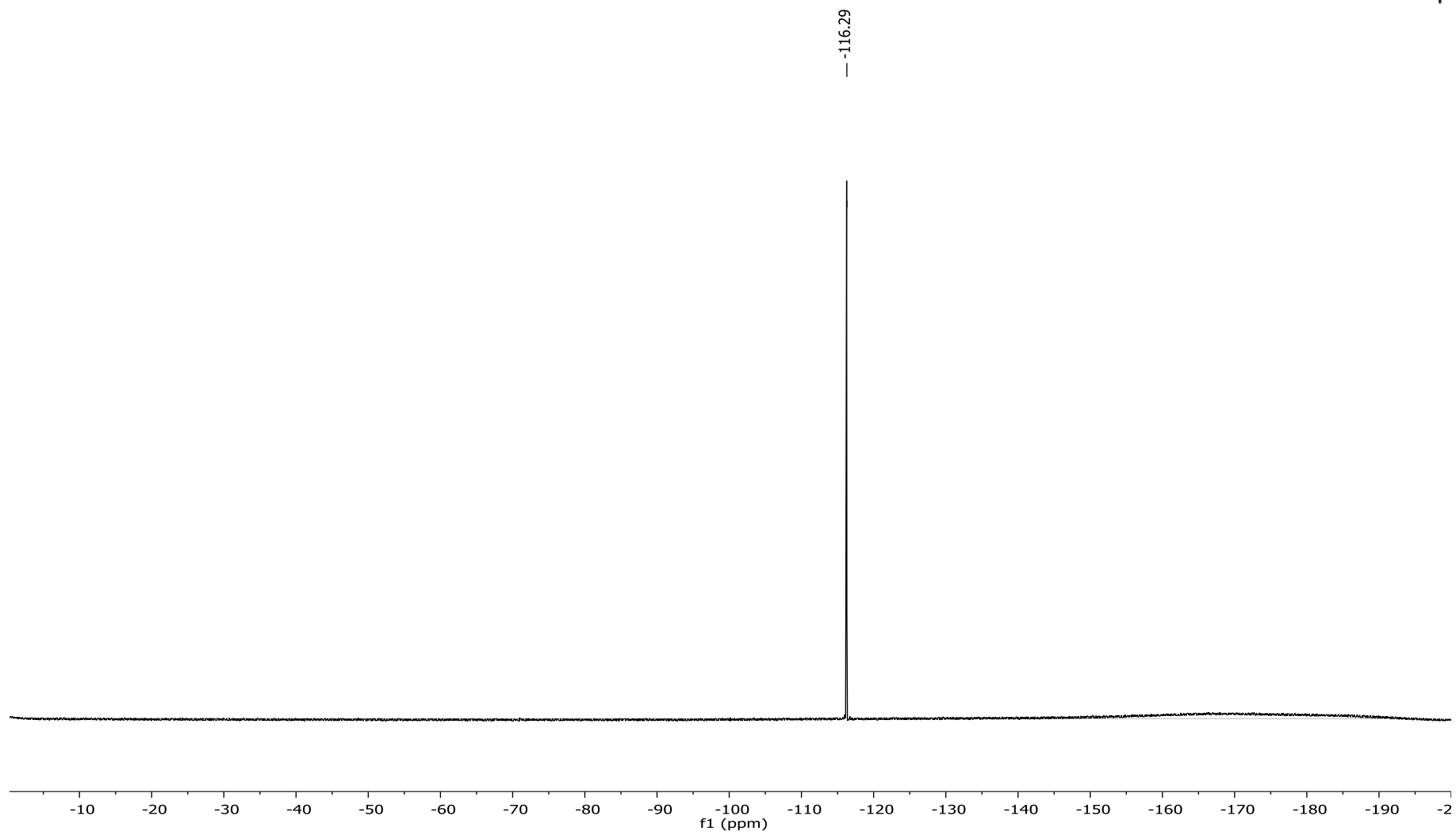
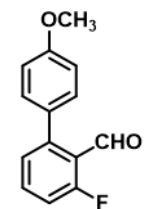


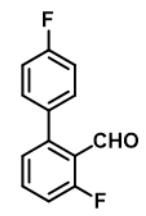


[1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-metoxi-2-carbaldehído (^{13}C -RMN, CDCl_3)

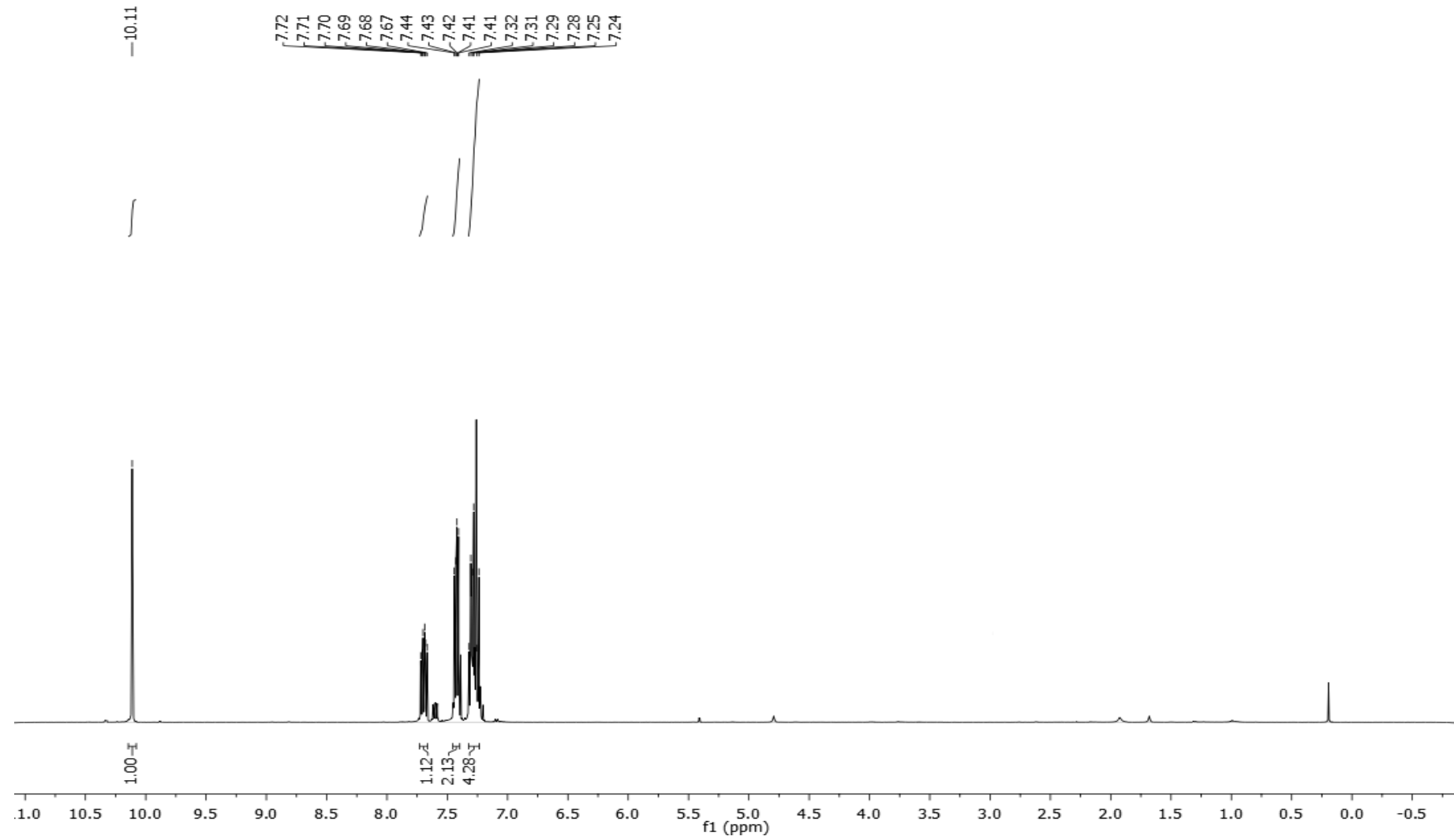


[1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-metoxi-2-carbaldehído (^{19}F -RMN, CDCl_3)

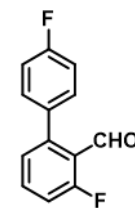




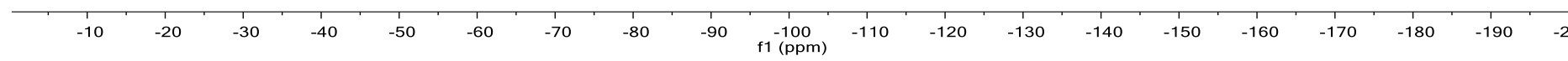
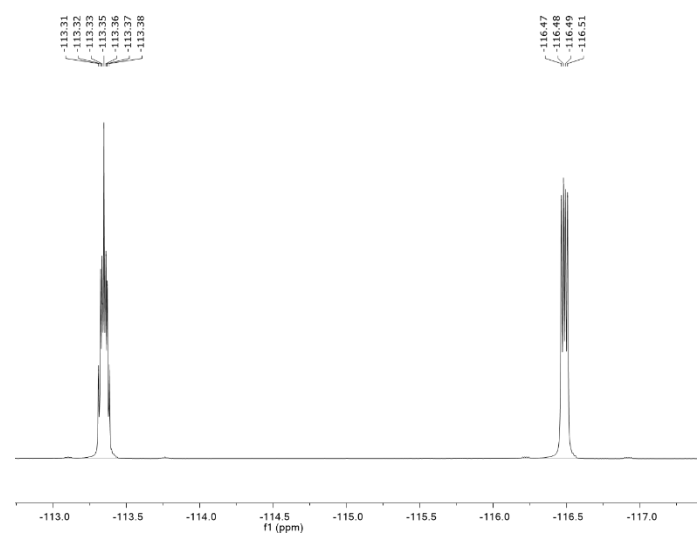
[1,1'-bifenil]-3,4'-difluoro-2-carbaldehído (¹H-RMN, CDCl₃)

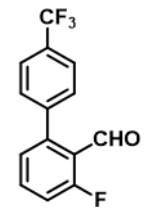


[1,1'-bifenil]-3,4'-difluoro-2-carbaldehído (^{19}F -RMN, CDCl_3)

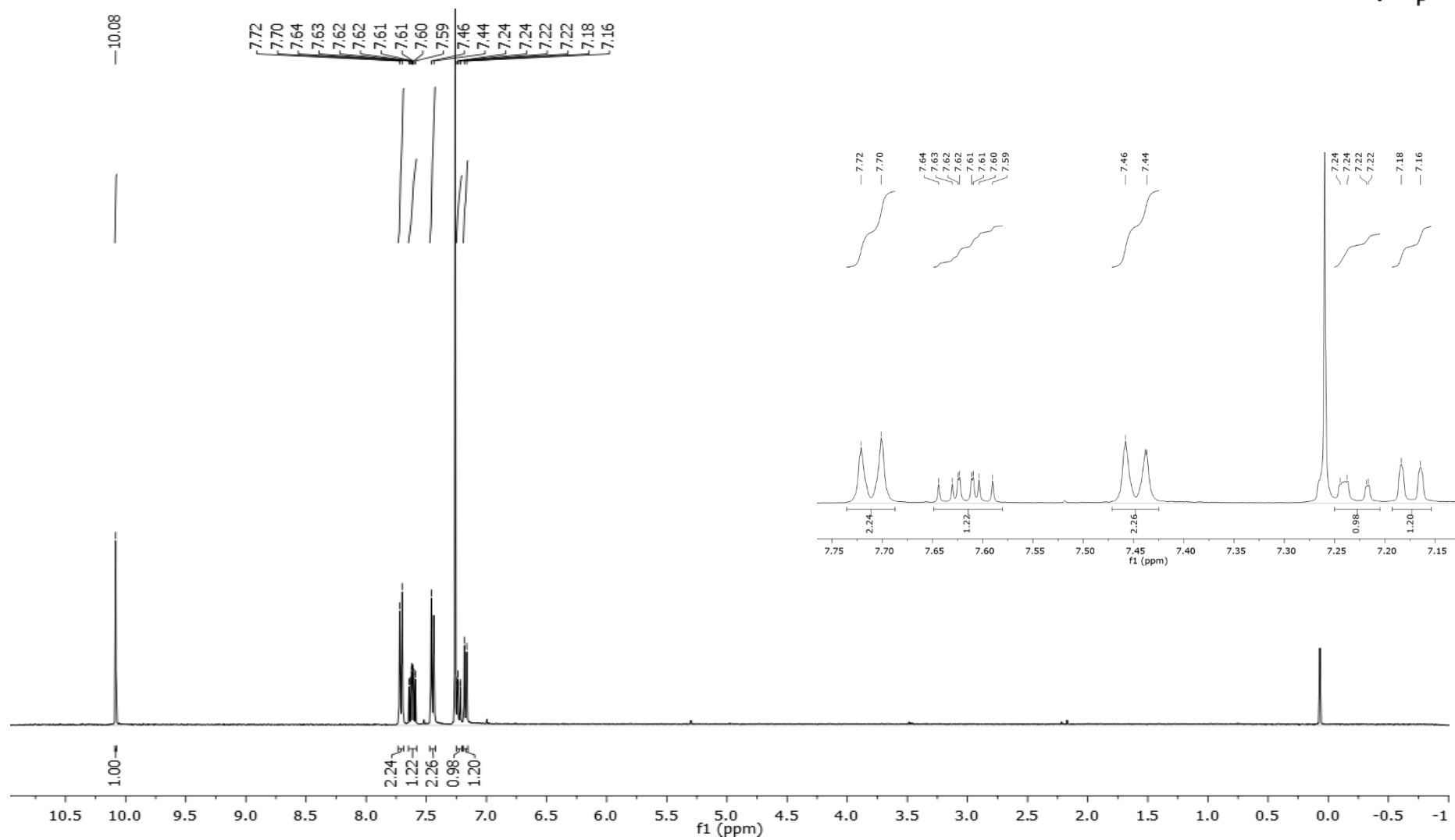


-113.31
-113.32
-113.33
-113.35
-113.36
-113.37
-113.38
-116.47
-116.48
-116.49
-116.51

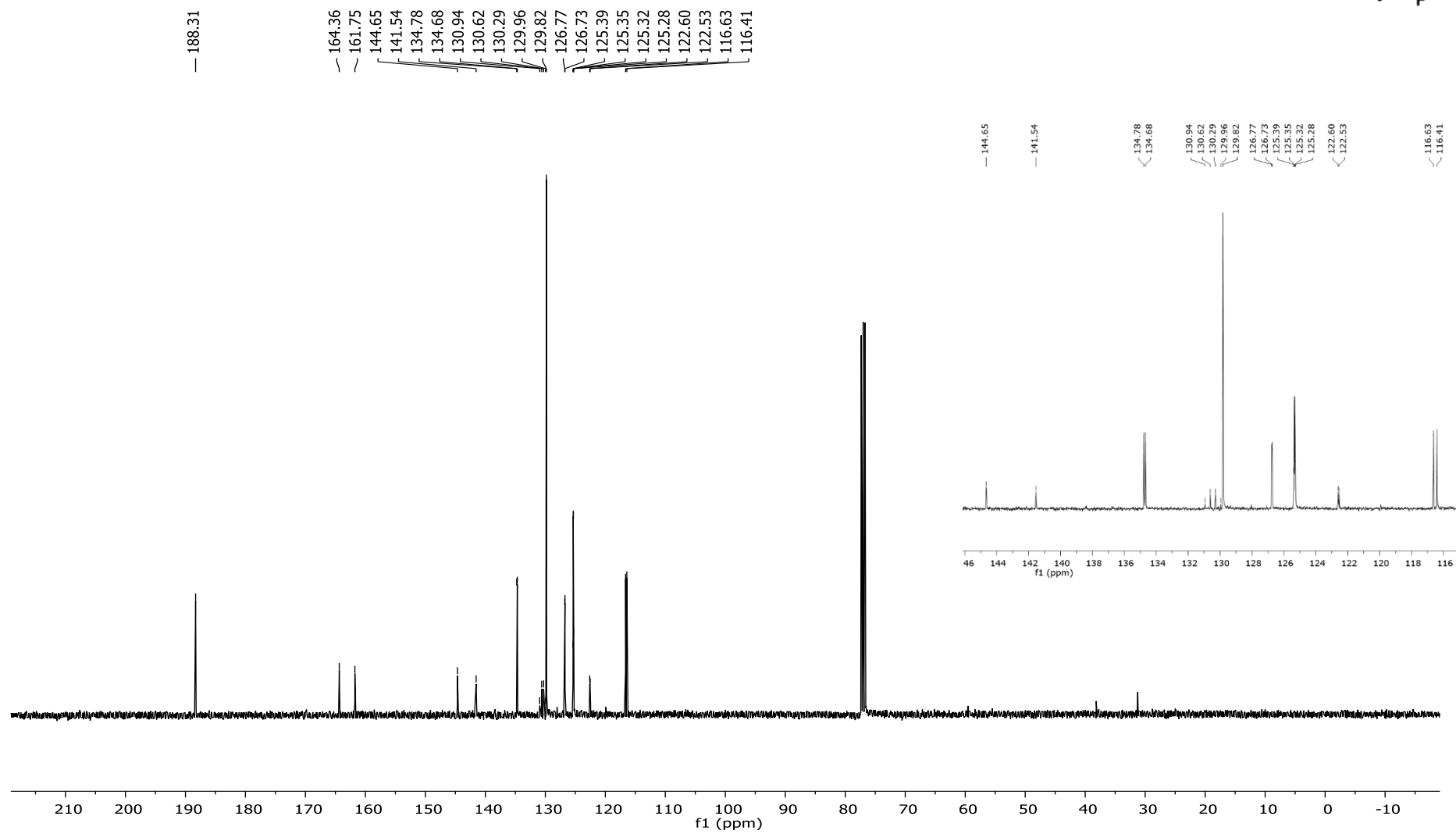


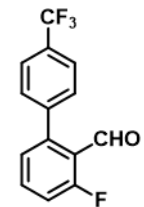


[1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-trifluorometil-2-carbaldehído (^1H -RMN, CDCl_3)

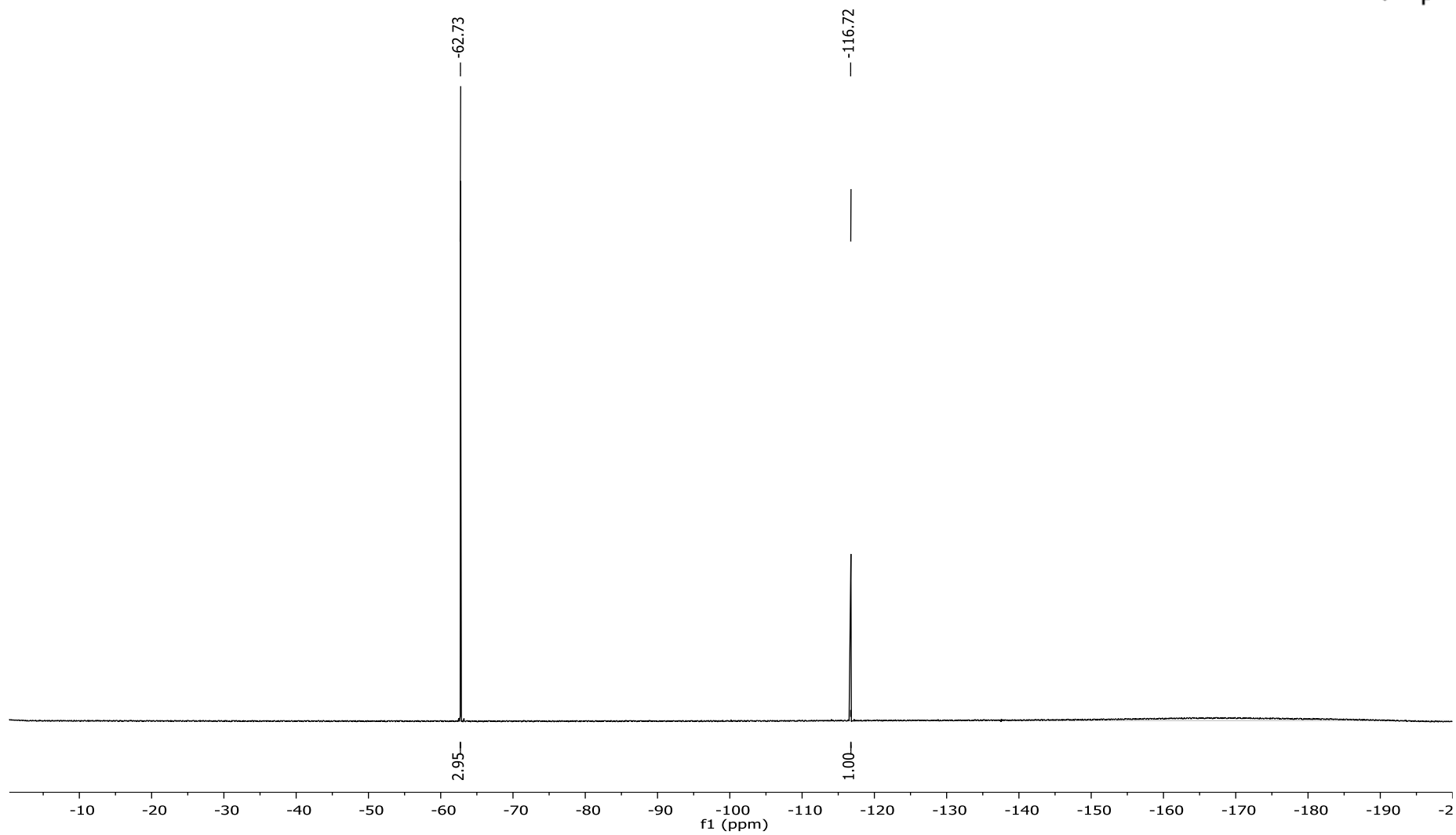


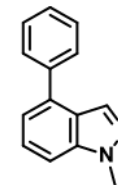
[1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-trifluorometil-2-carbaldehído (^{13}C -RMN, CDCl_3)



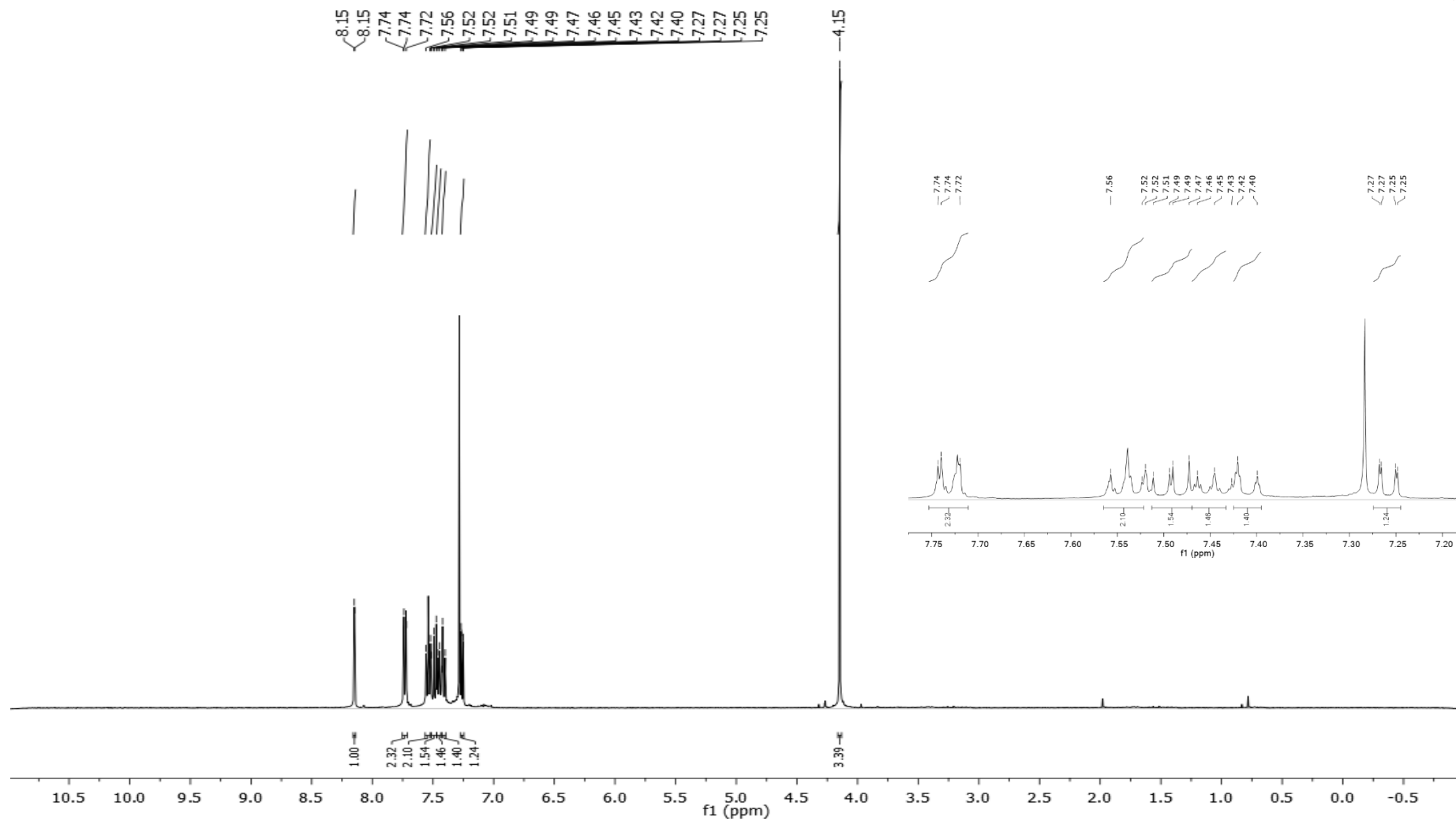


[1,1'-bifenil]-3-fluoro-4'-trifluorometil-2-carbaldehído (^{19}F -RMN, CDCl_3)

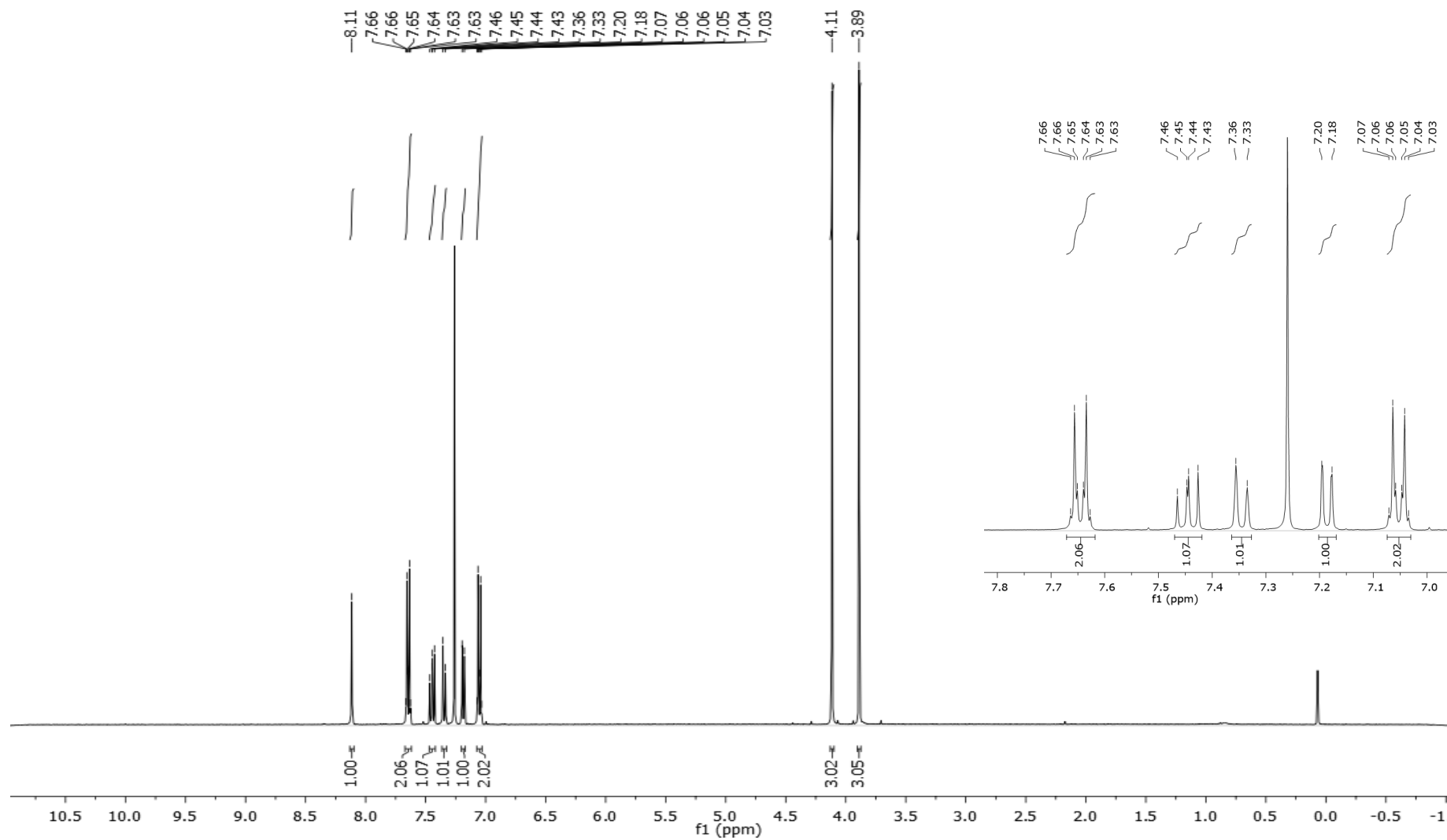
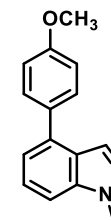


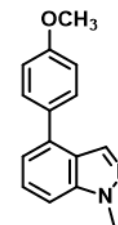


1-metil-4-fenil-1H-indazol (¹H-RMN, CDCl₃)

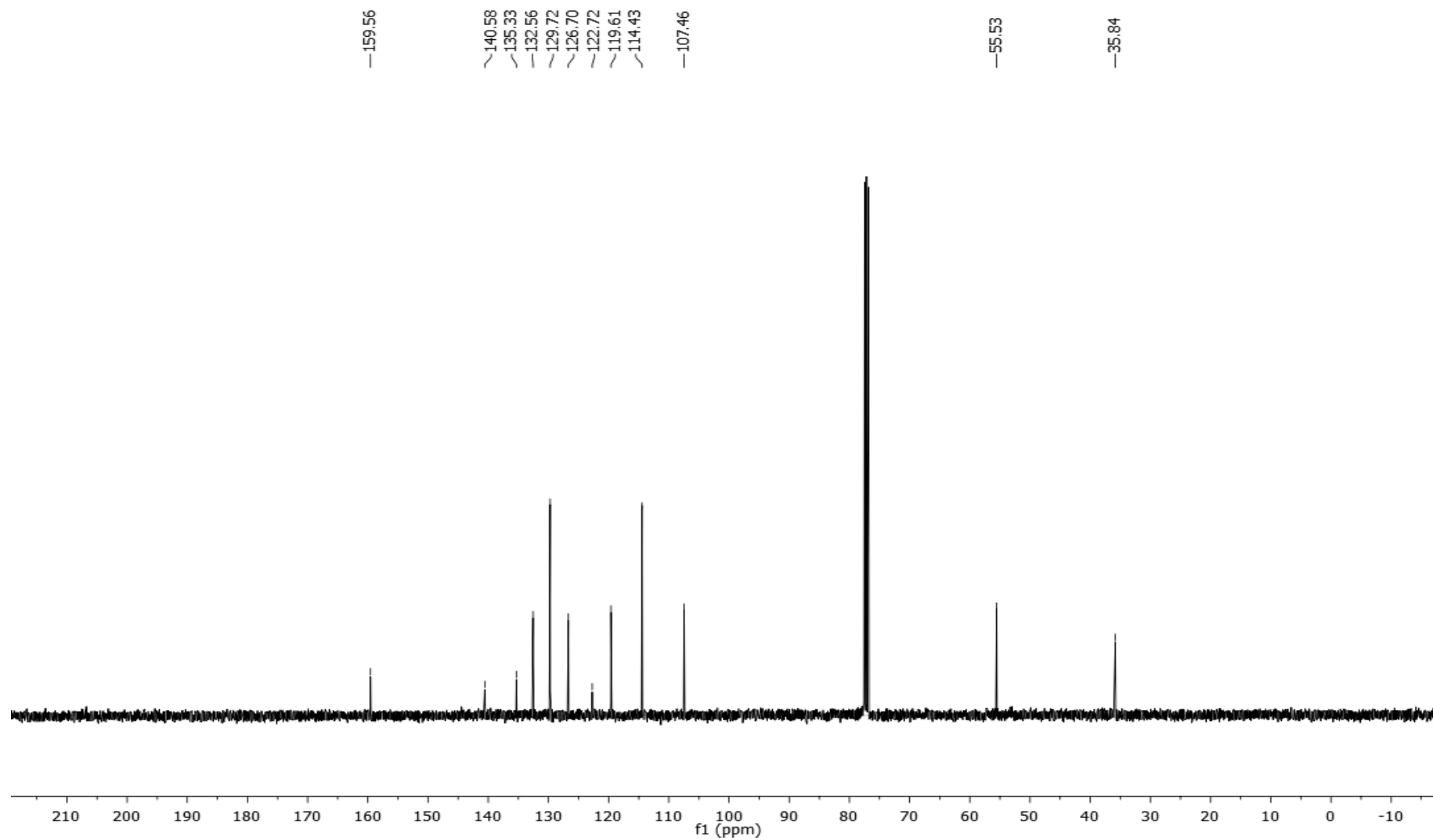


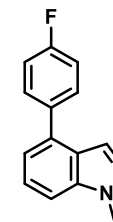
4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indazol (¹H-RMN, CDCl₃)



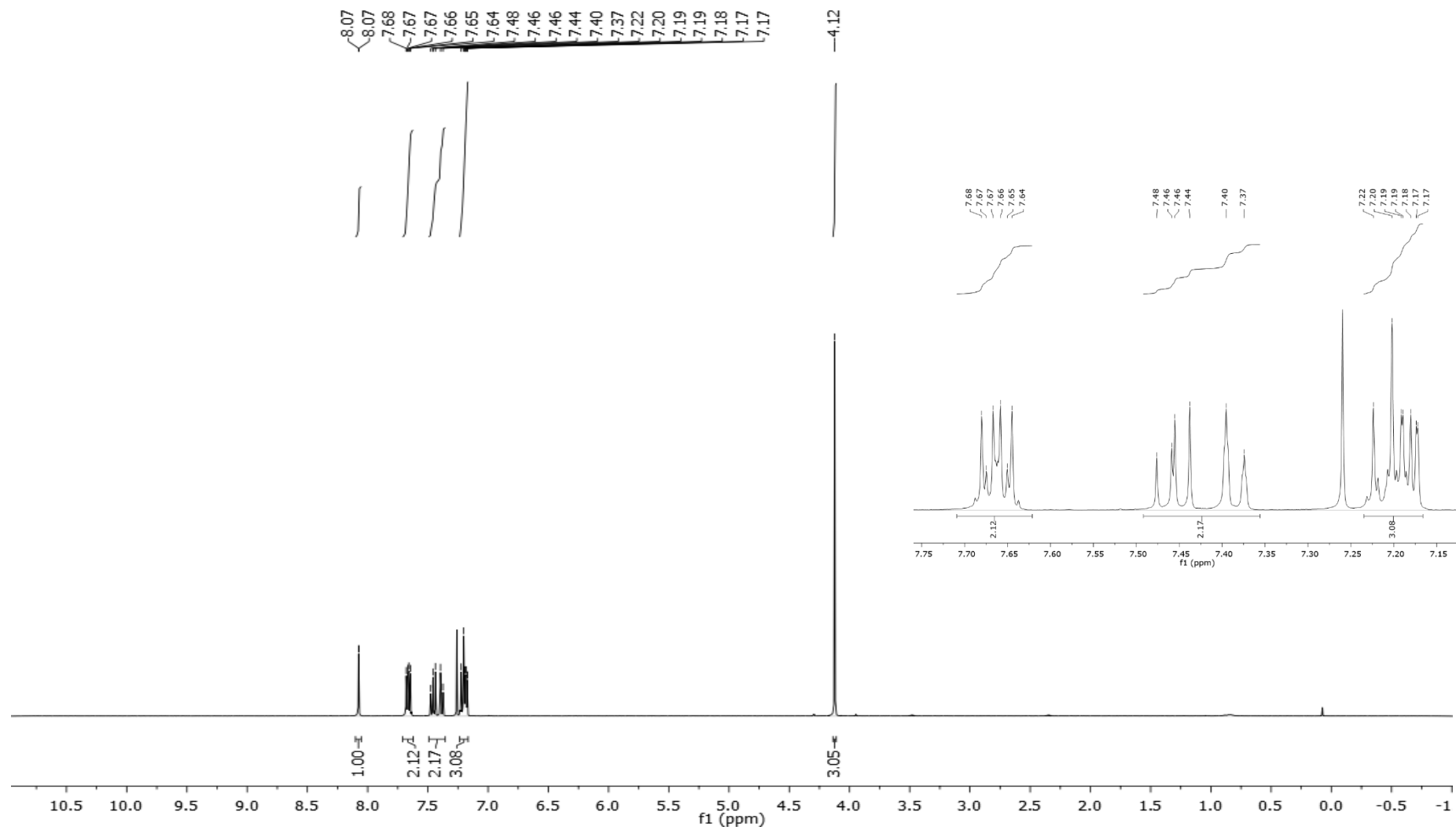


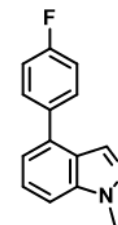
4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indazol (^{13}C -RMN, CDCl_3)



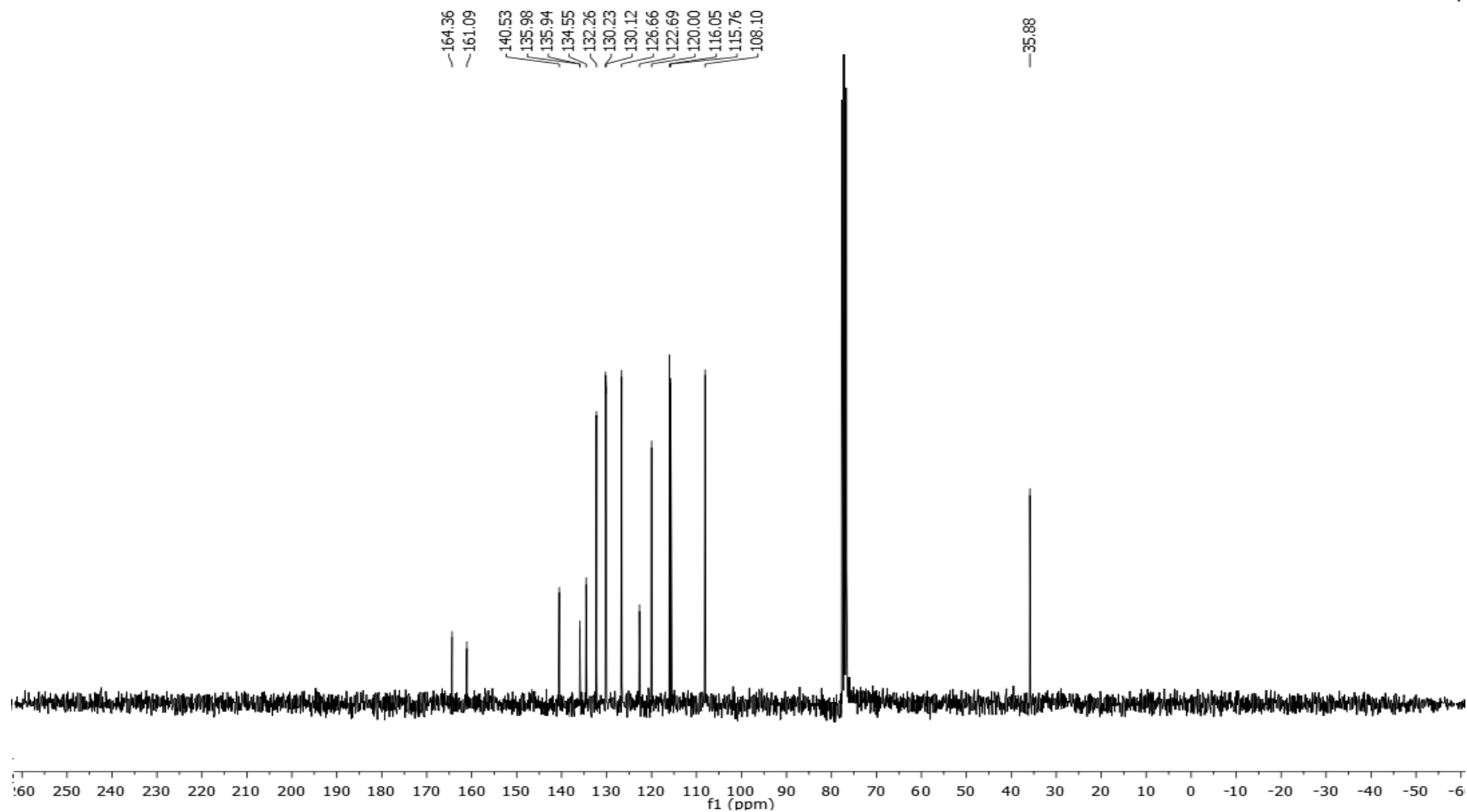


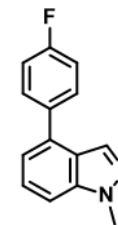
4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol (¹H-RMN, CDCl₃)





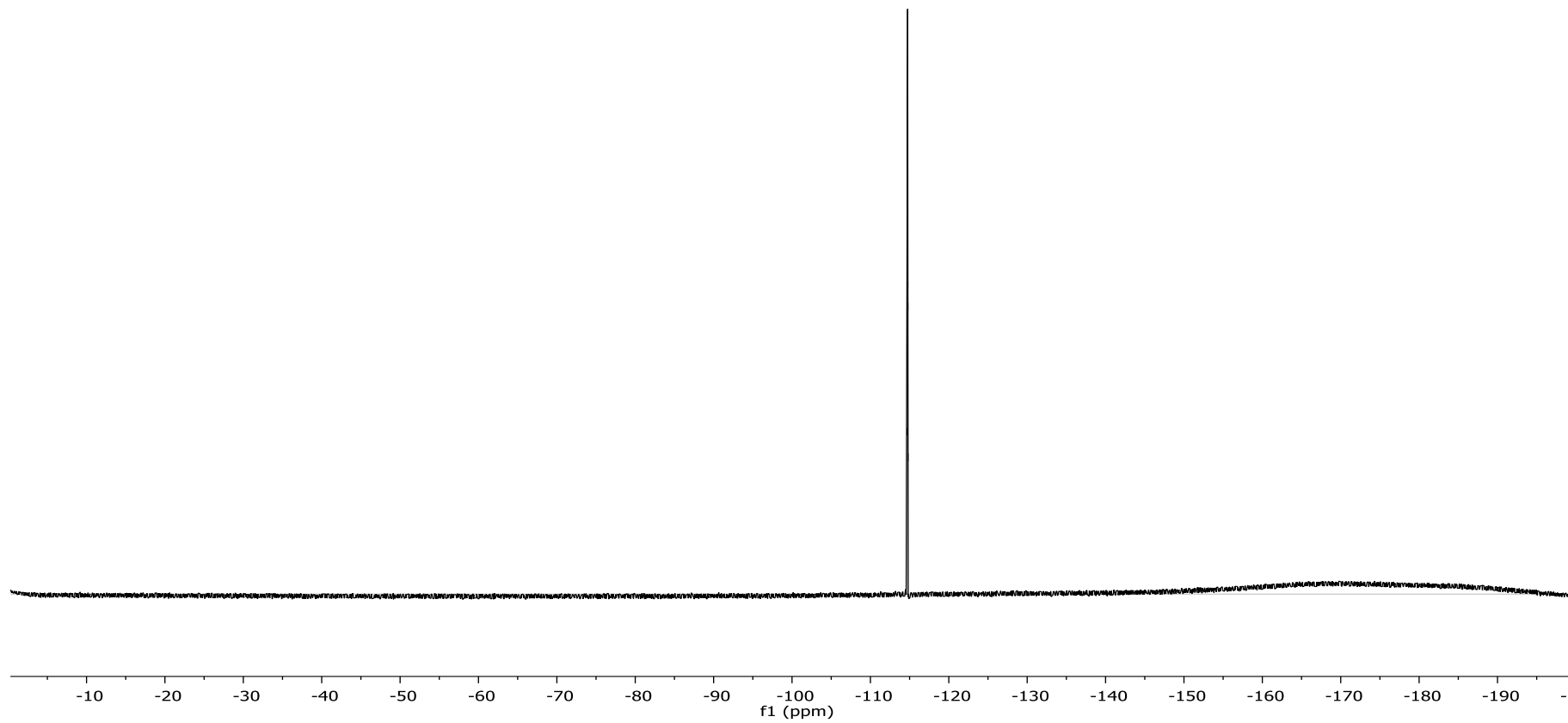
4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol (^{13}C -RMN, CDCl_3)



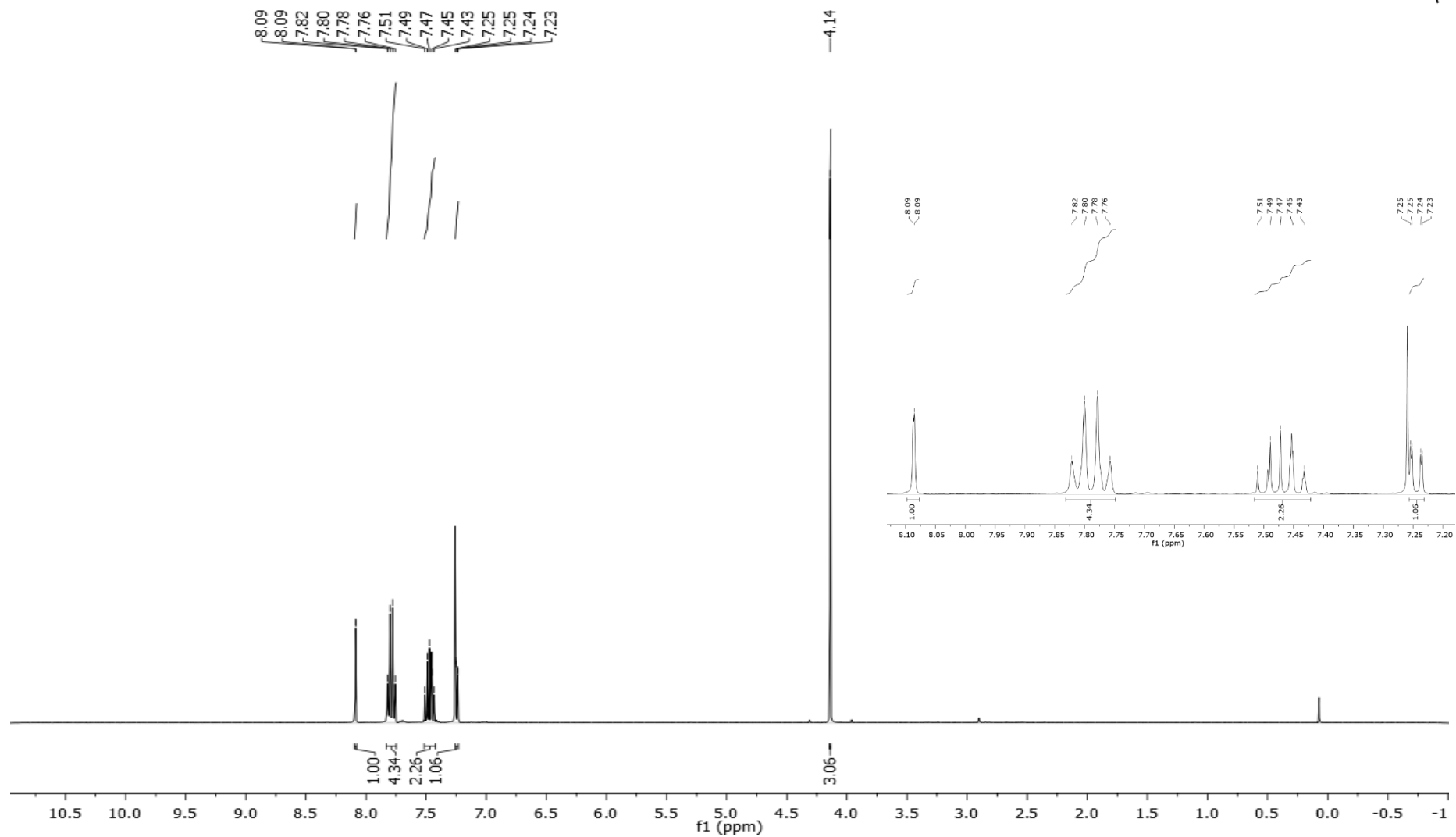
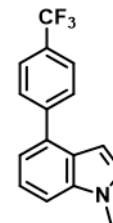


4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol (^{19}F -RMN, CDCl_3)

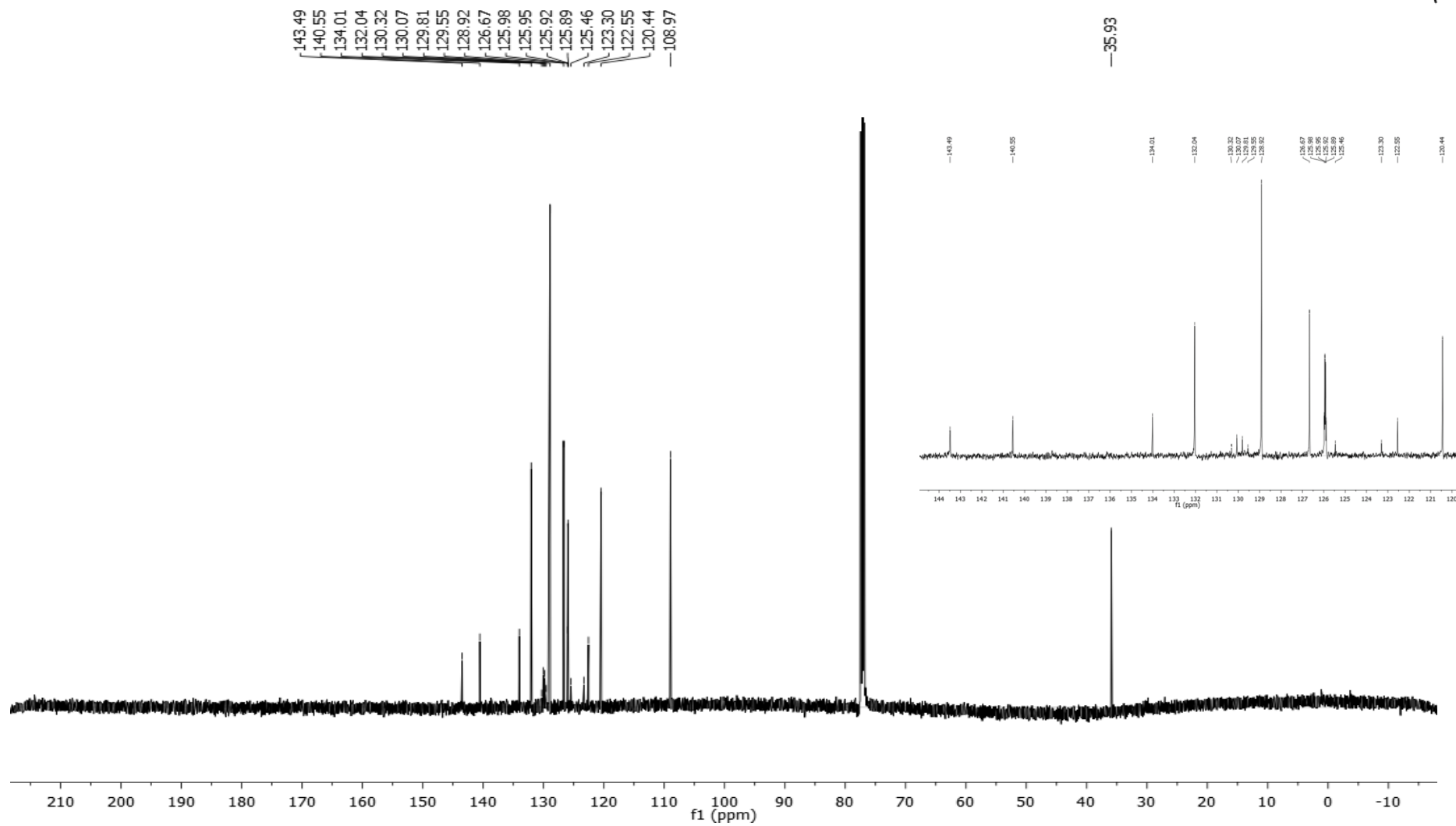
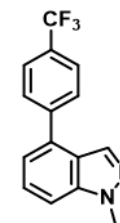
-114.71
-114.73
-114.74
-114.77
-114.77
-114.79

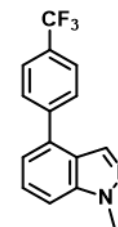


4-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-1H-indazol (¹H-RMN, CDCl₃)

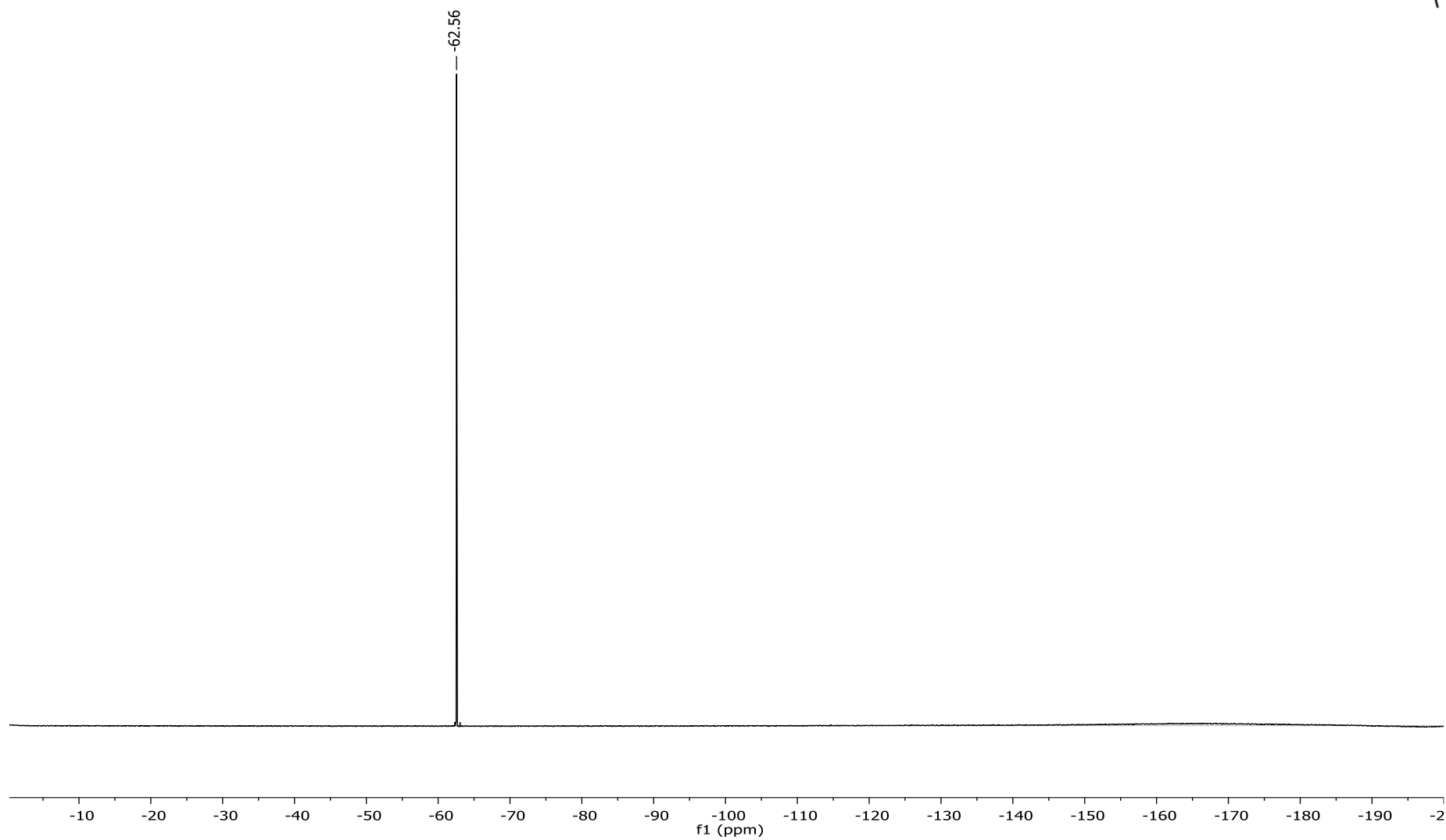


4-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-1H-indazol (¹³C-RMN, CDCl₃)

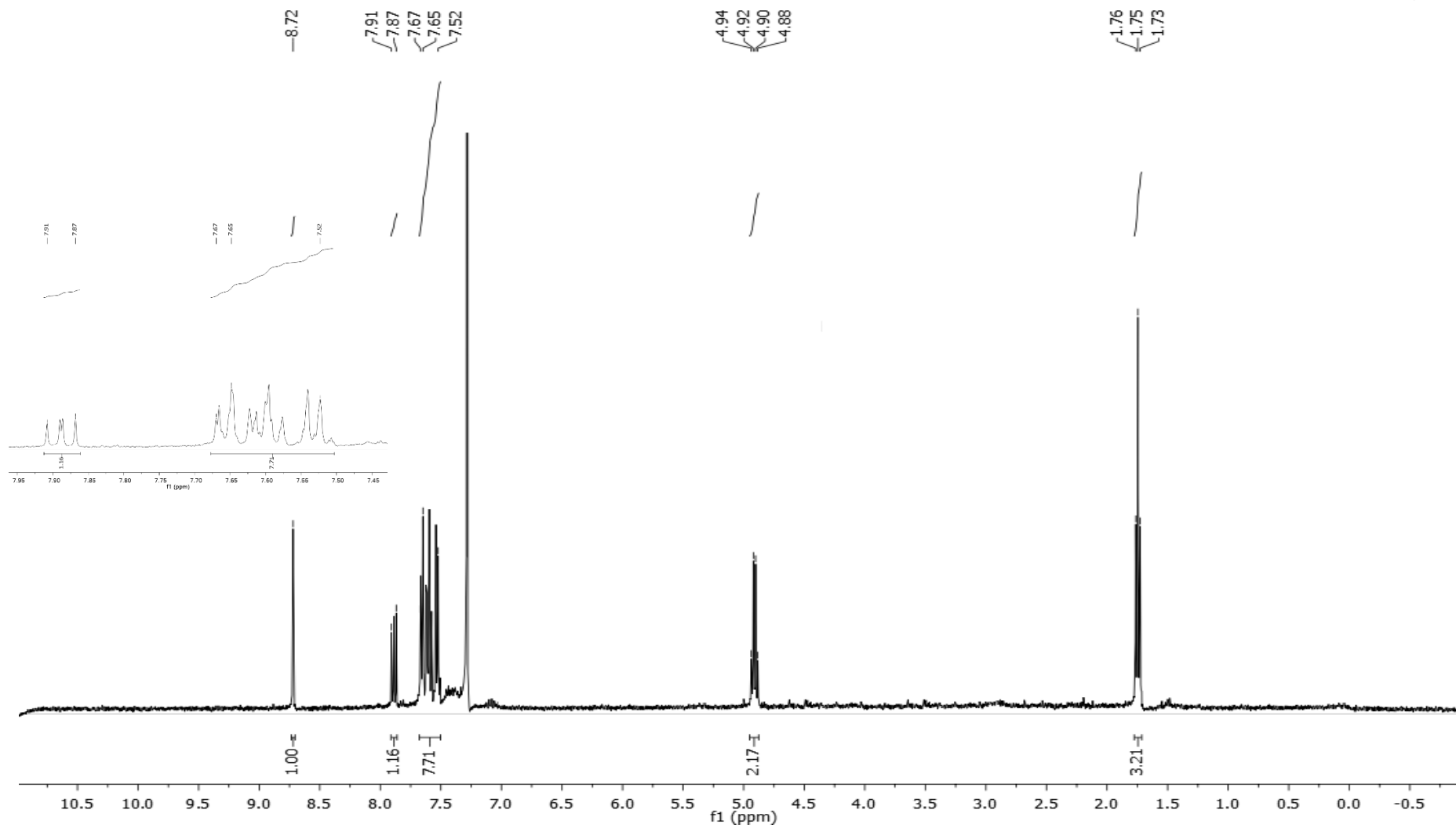
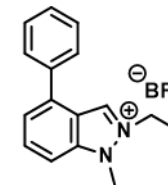




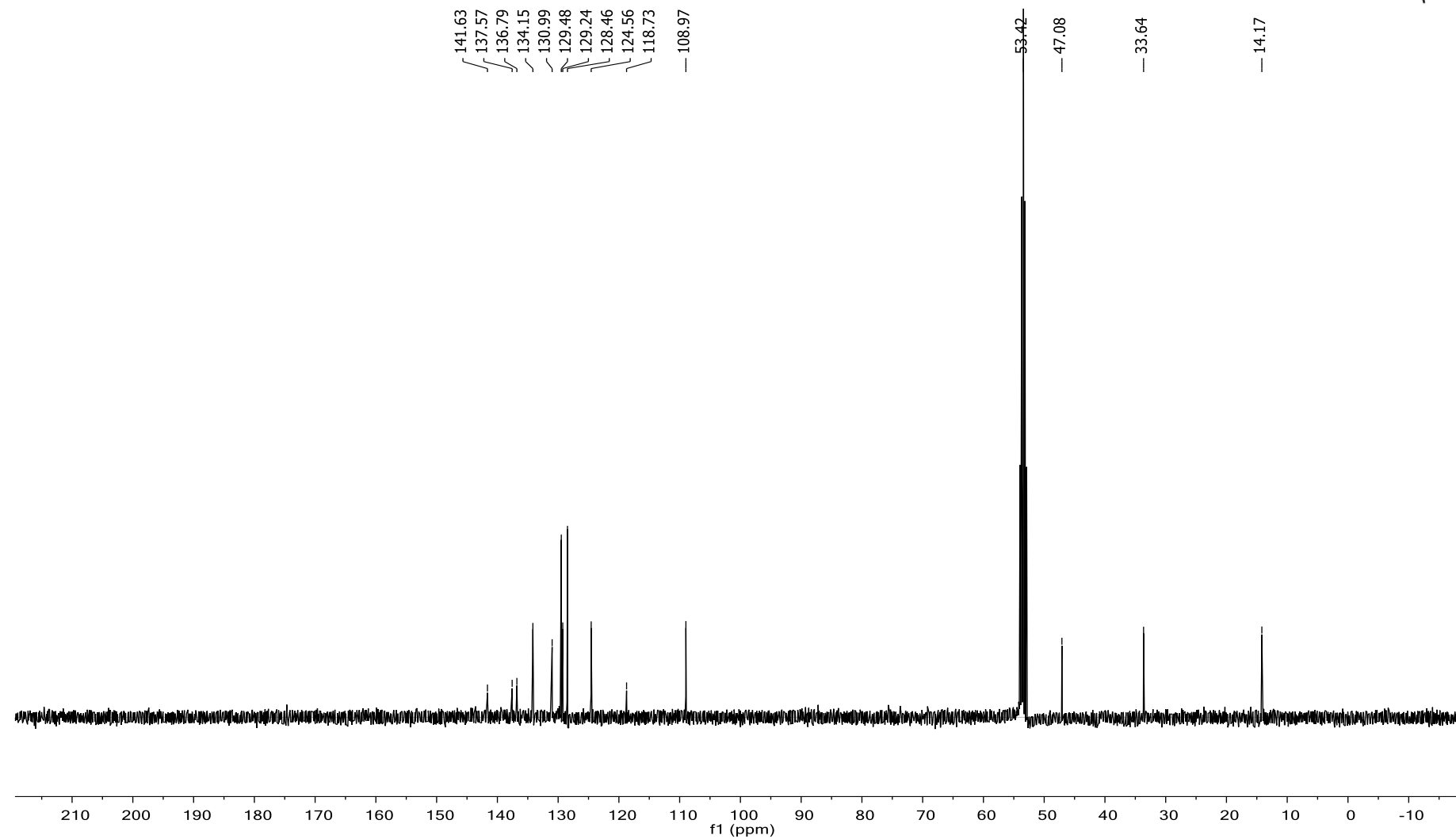
4-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-1H-indazol (^{19}F -RMN, CDCl_3)



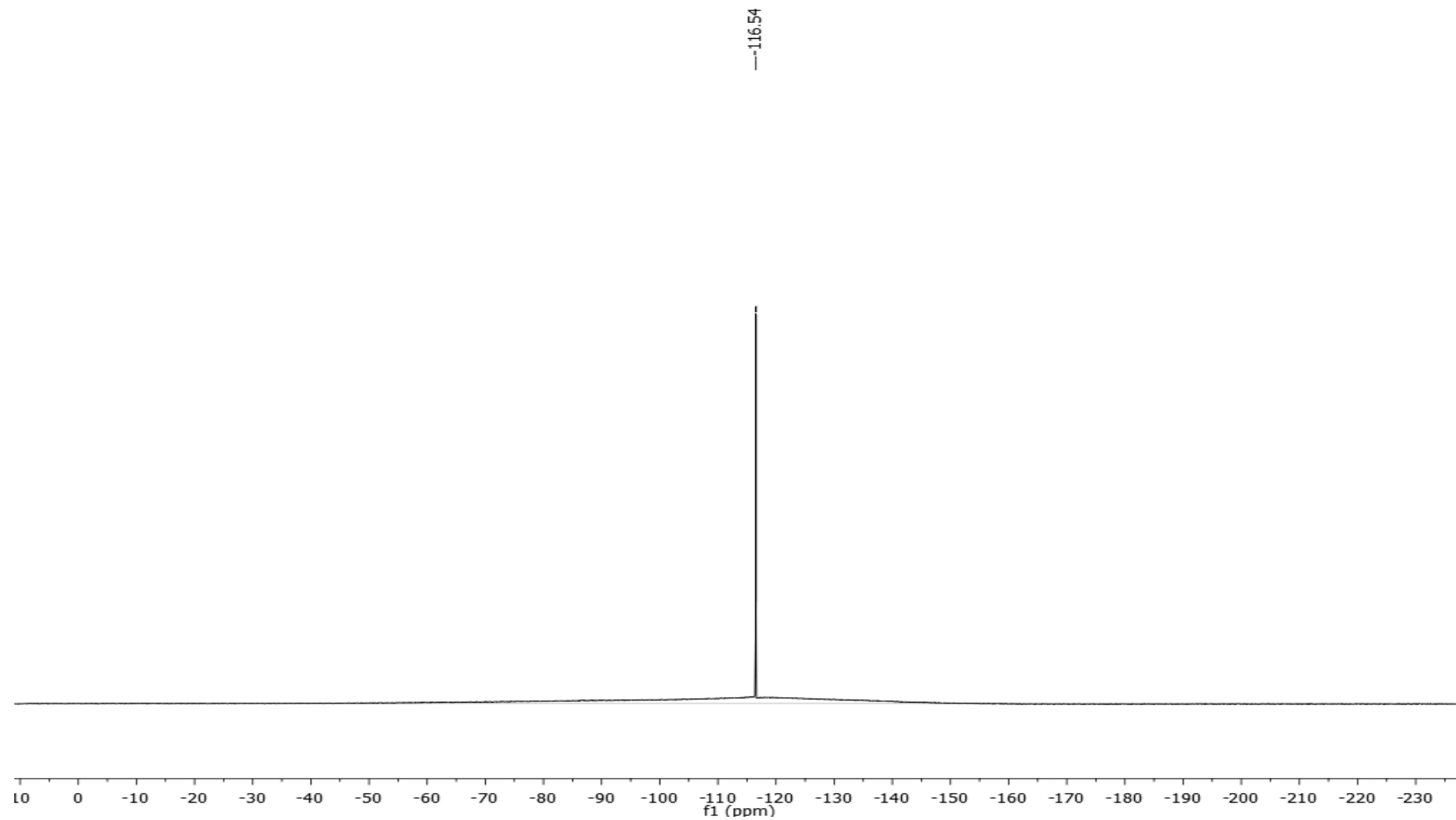
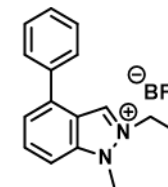
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io (**Indy-1**) ($^1\text{H-RMN}$, CD_2Cl_2)



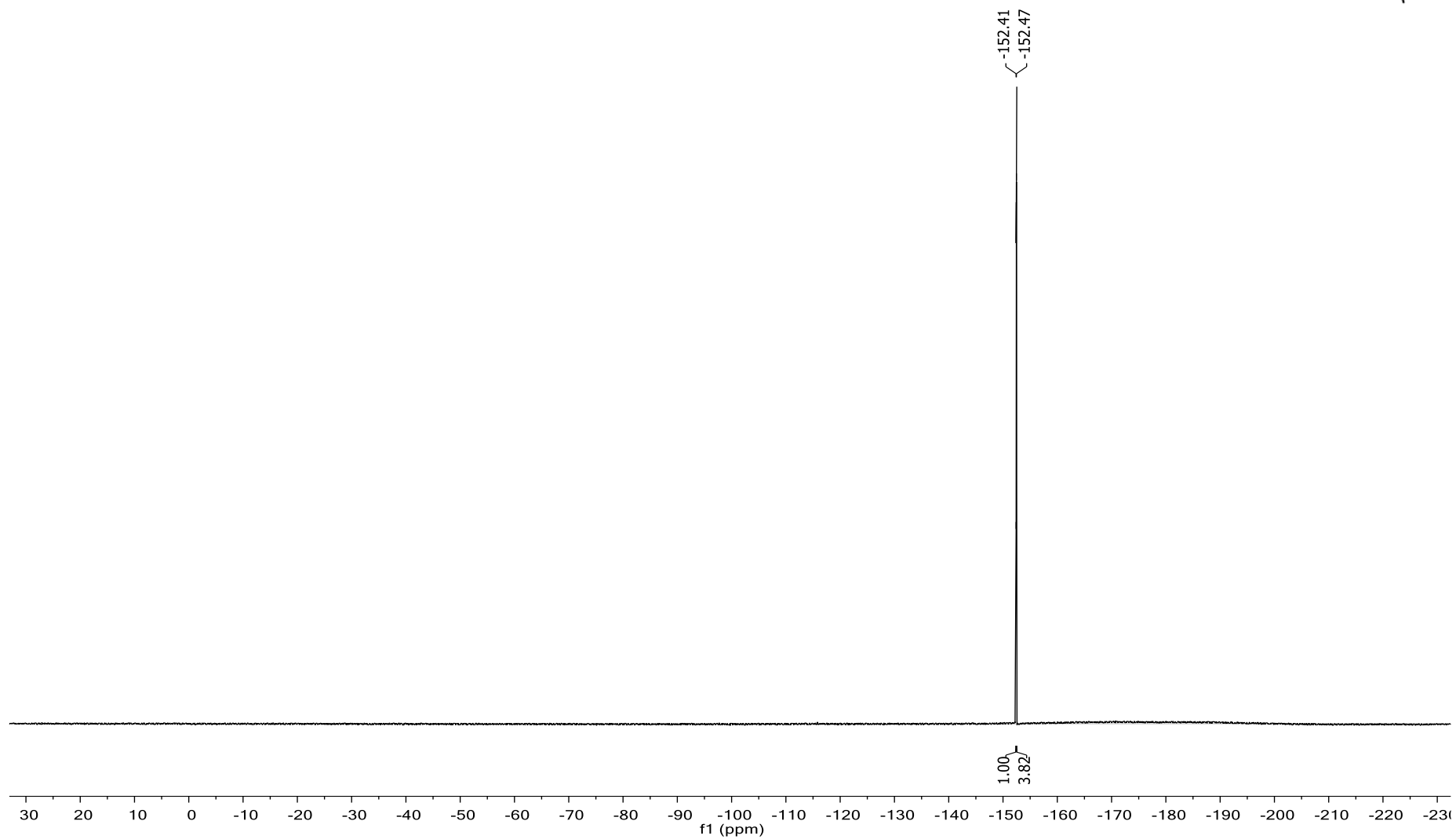
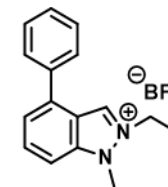
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io (**Indy-1**) (^{13}C -RMN, CD_2Cl_2)



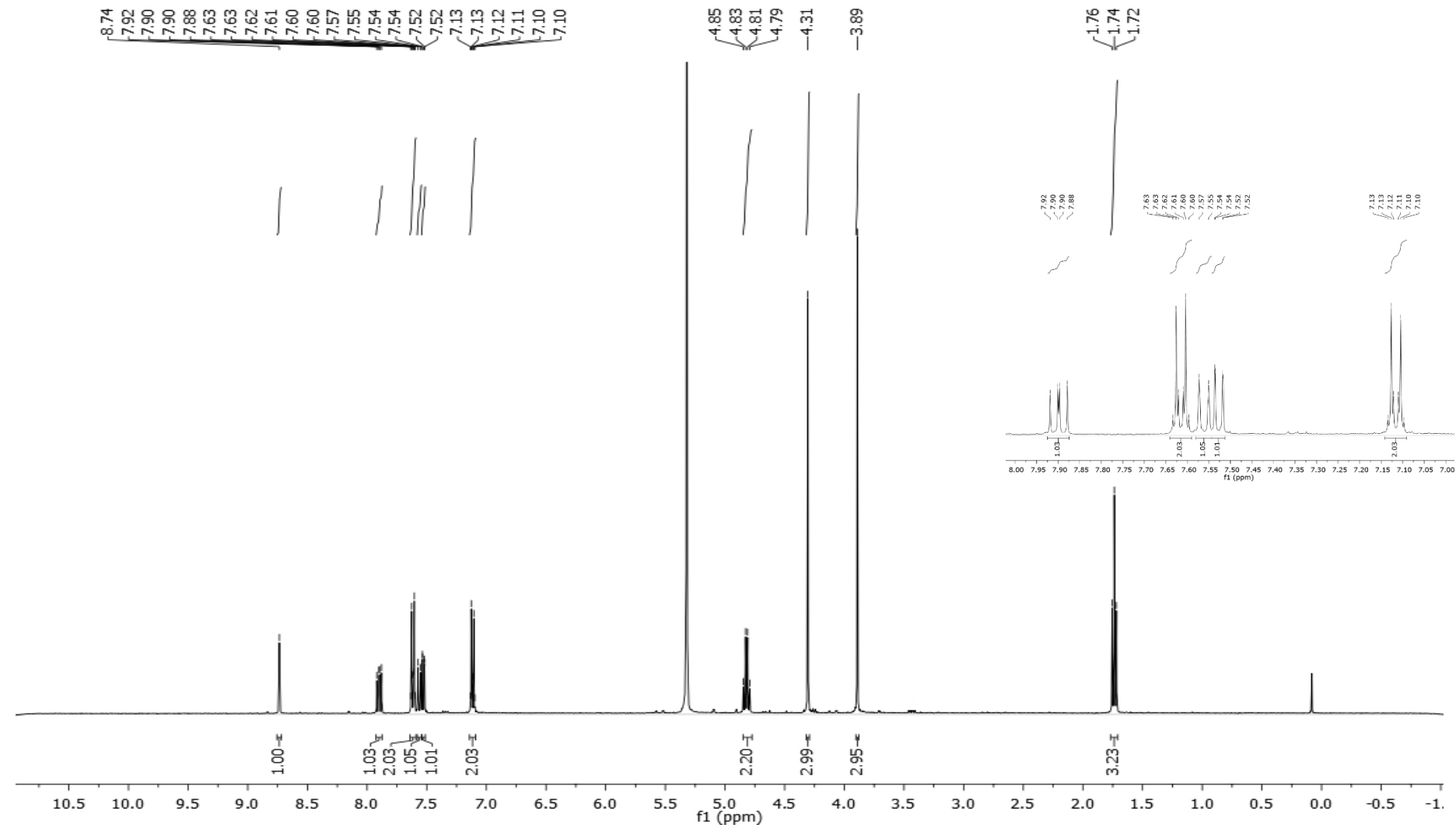
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io (**Indy-1**) (^{11}B -RMN, CD_2Cl_2)



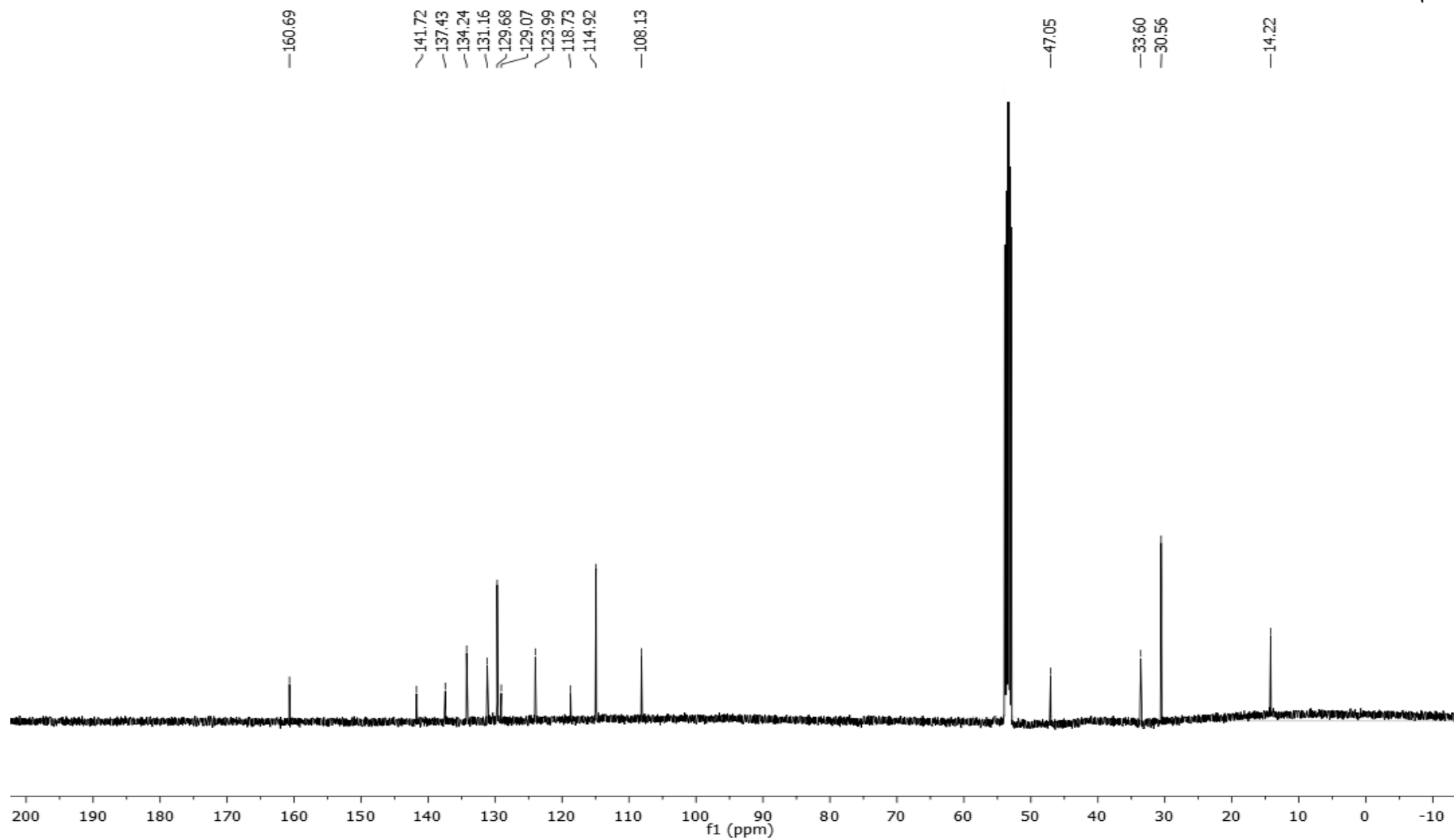
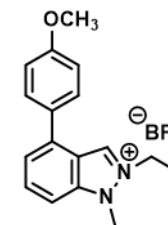
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io (**Indy-1**) (^{19}F -RMN, CD_2Cl_2)



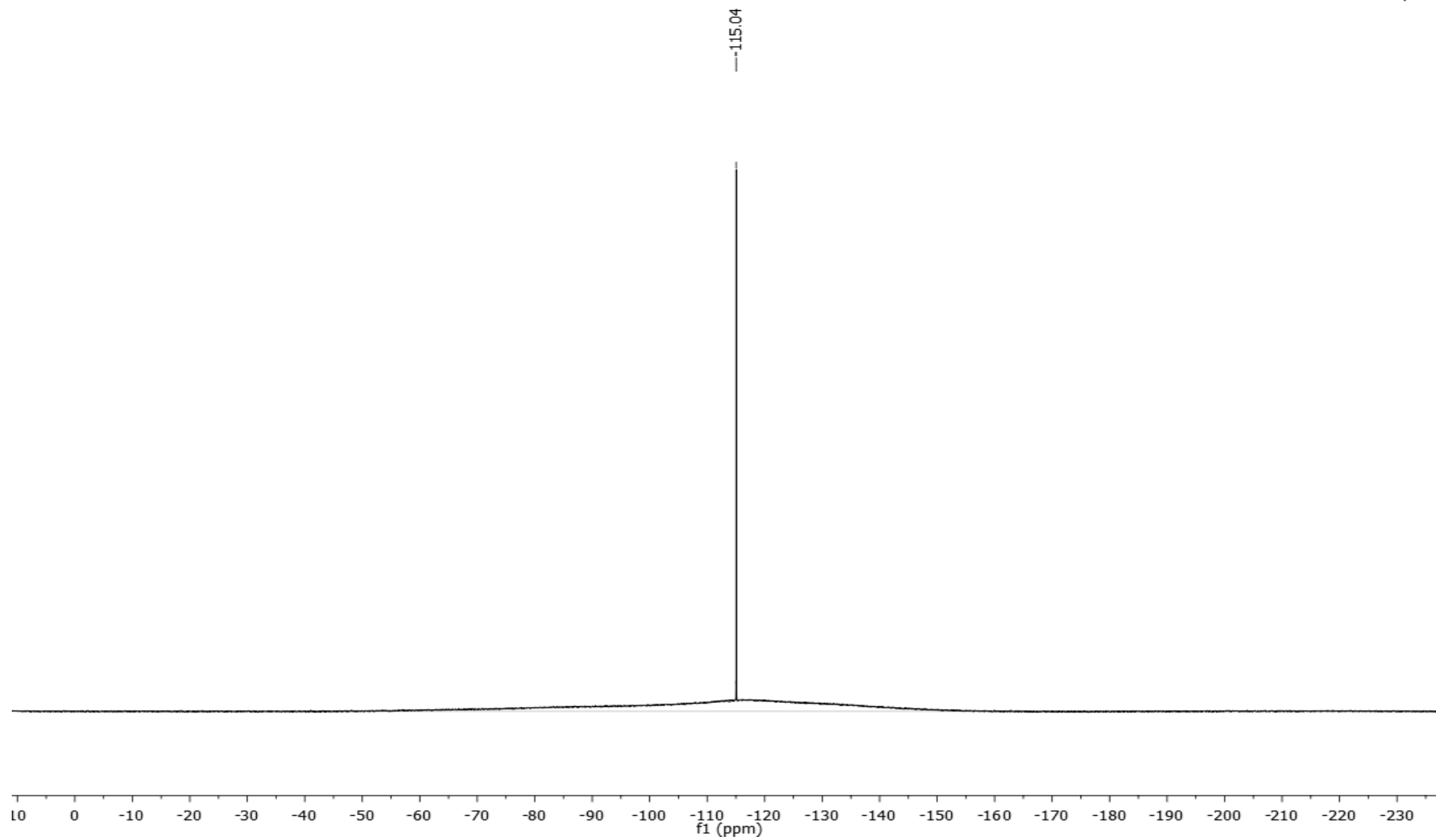
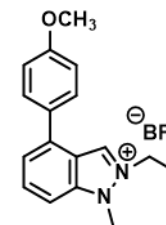
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-2**) ($^1\text{H-RMN}$, CD_2Cl_2)



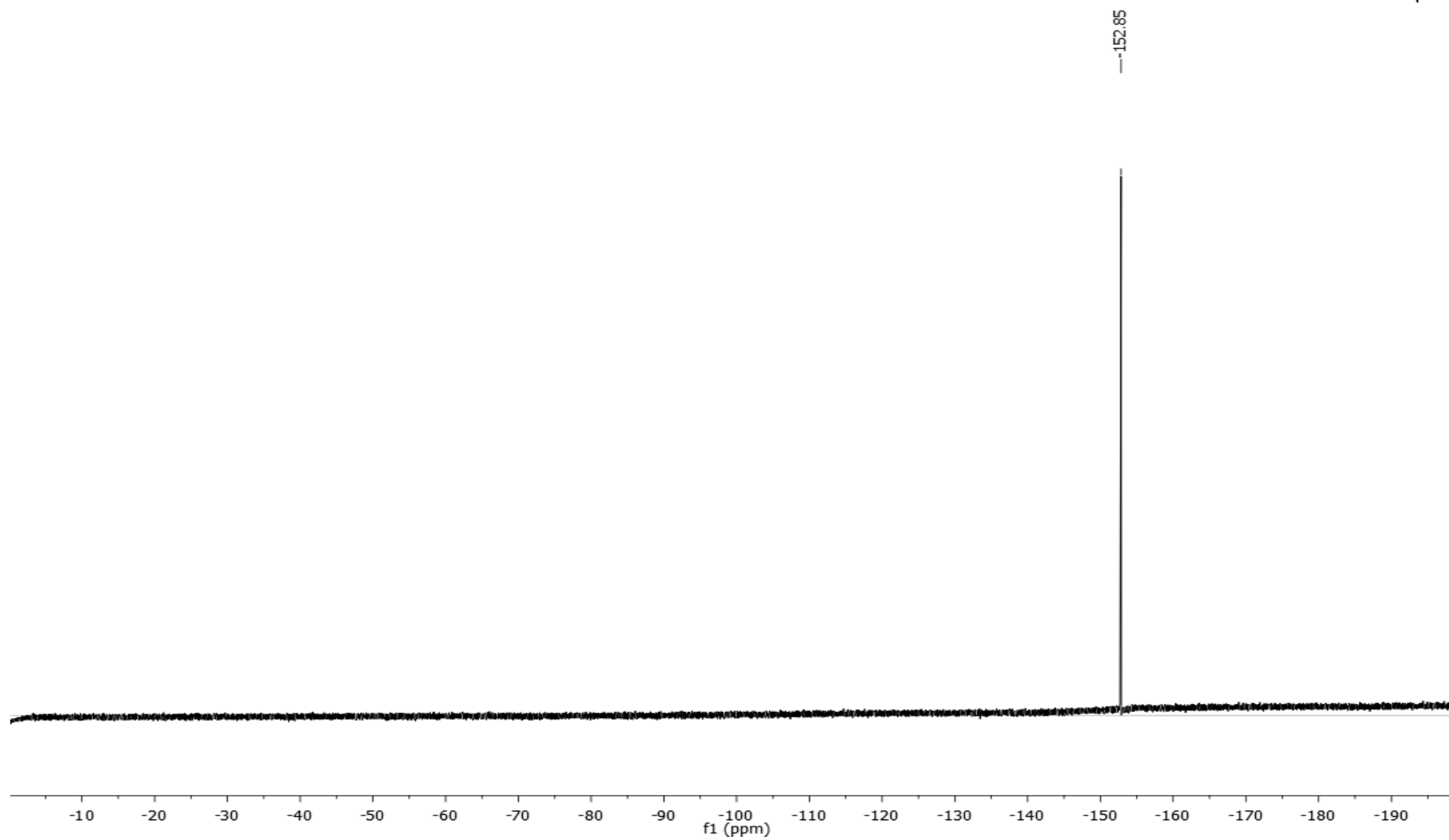
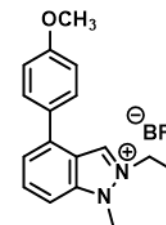
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-2**) (^{13}C -RMN, CD_2Cl_2)



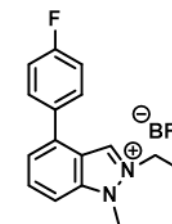
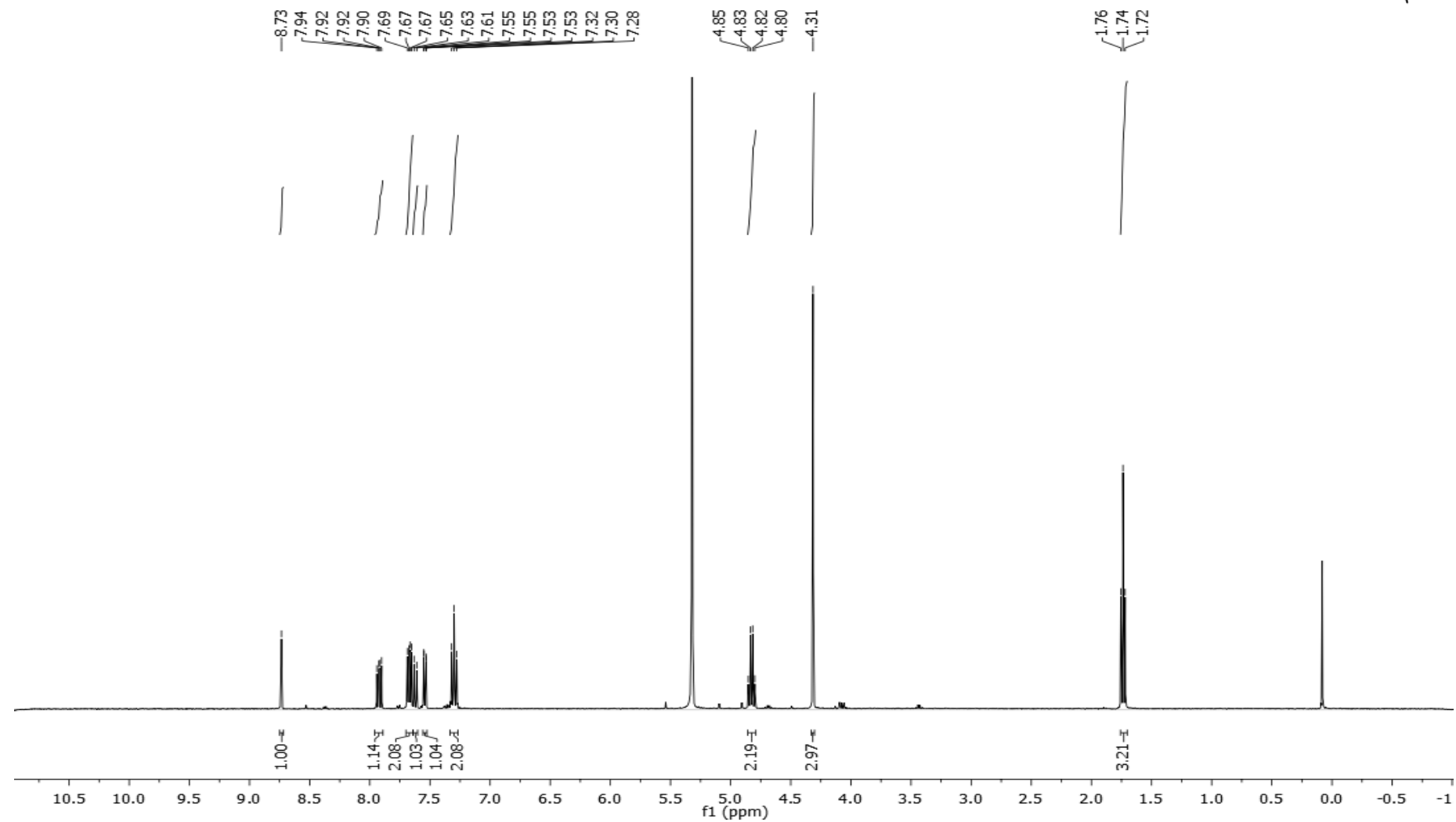
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-2**) (^{11}B -RMN, CD_2Cl_2)



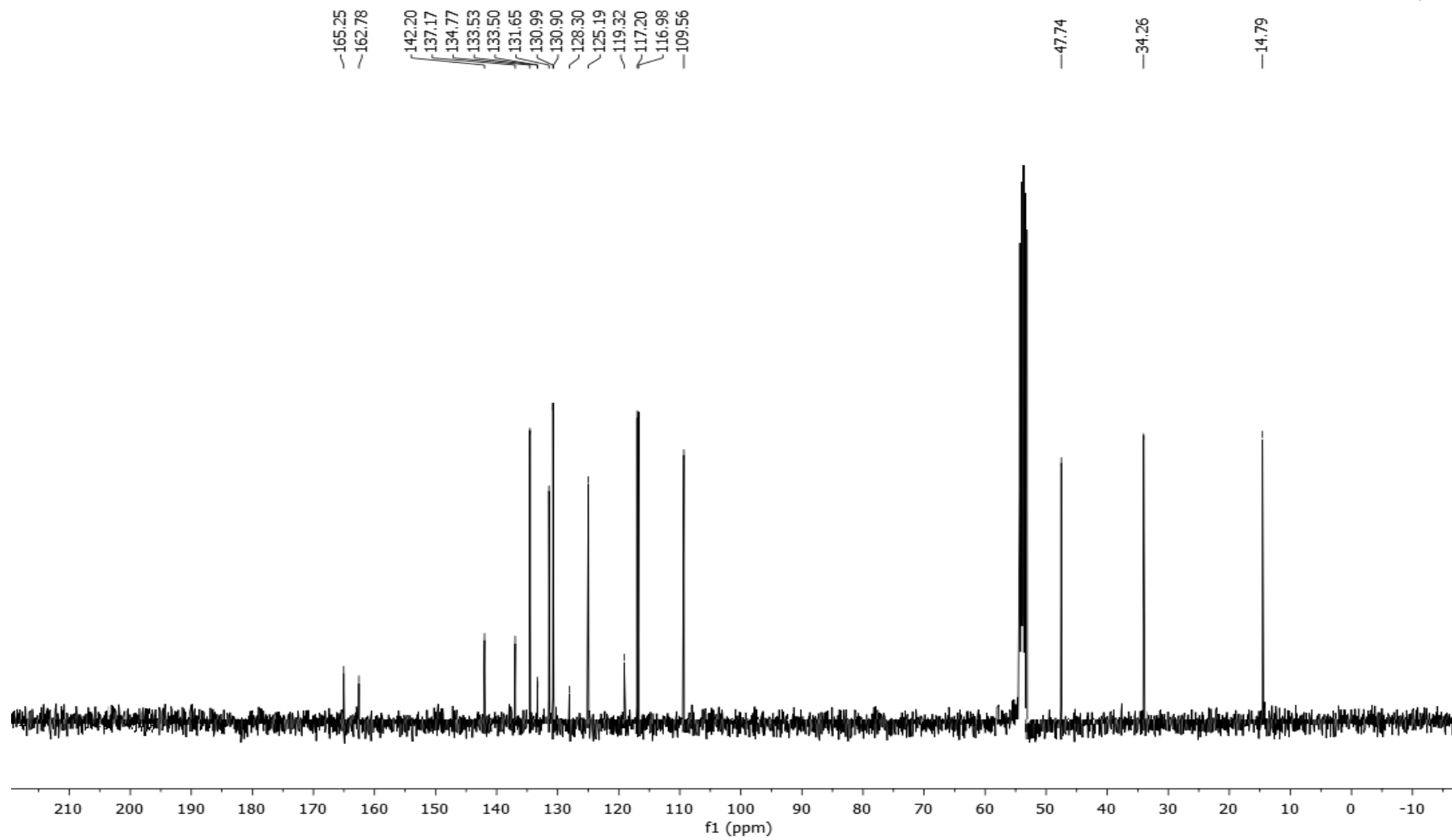
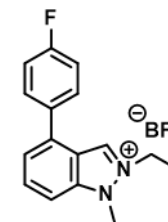
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-2**) (^{19}F -RMN, CD_2Cl_2)



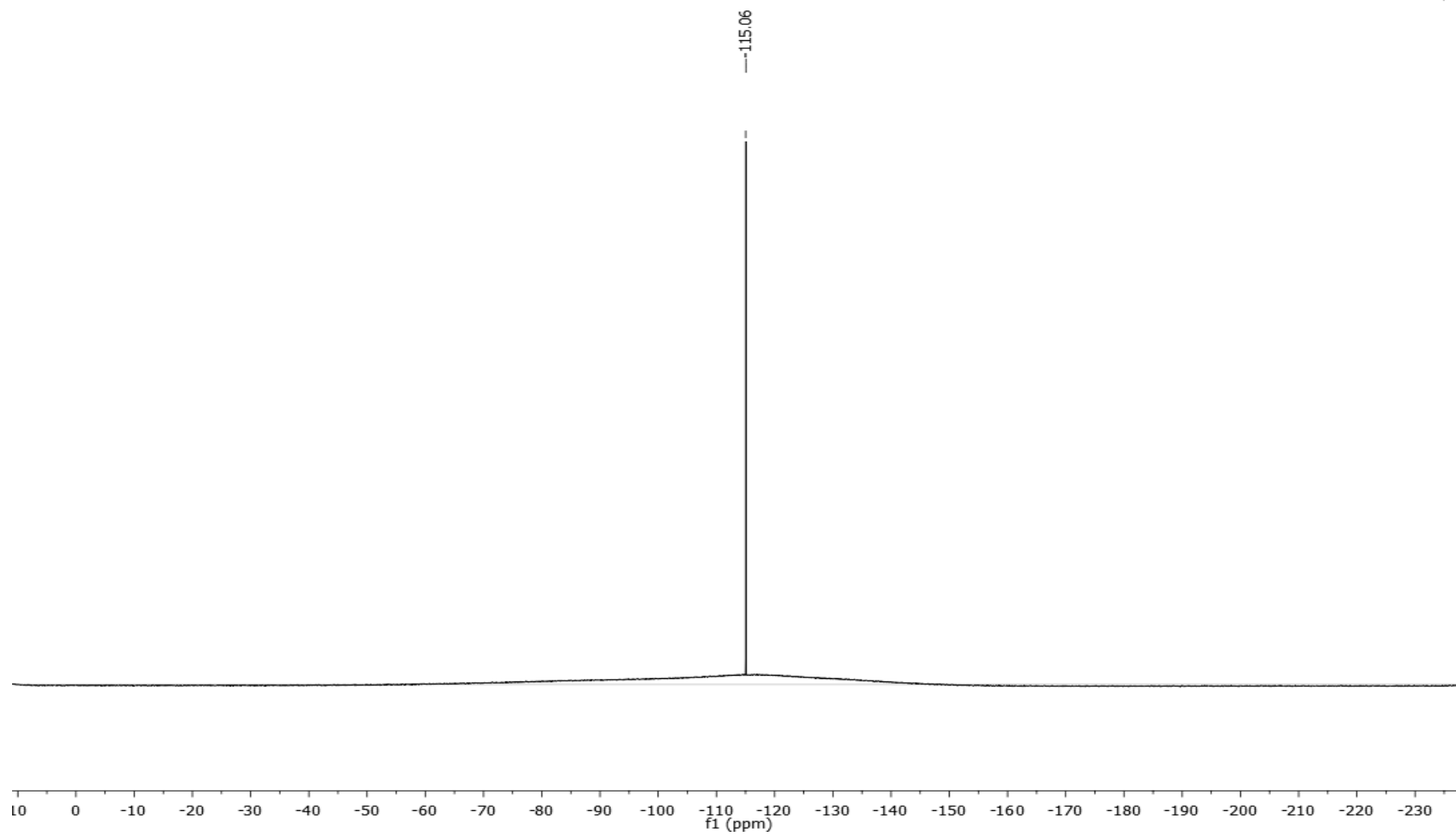
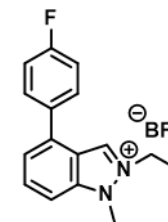
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-3**) (^1H -RMN, CD_2Cl_2)



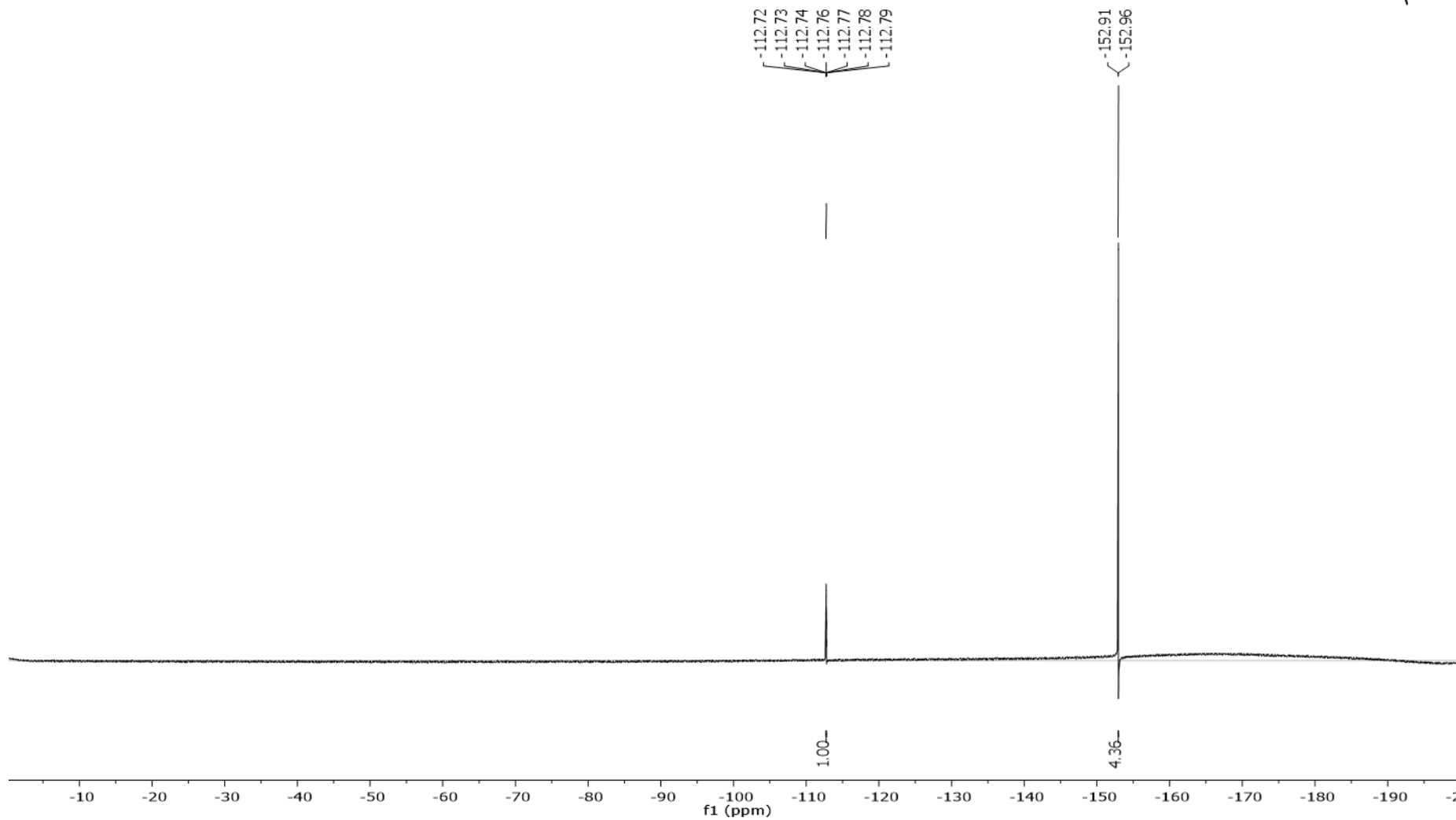
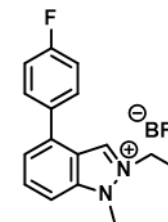
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-3**) (^{13}C -RMN, CD_2Cl_2)



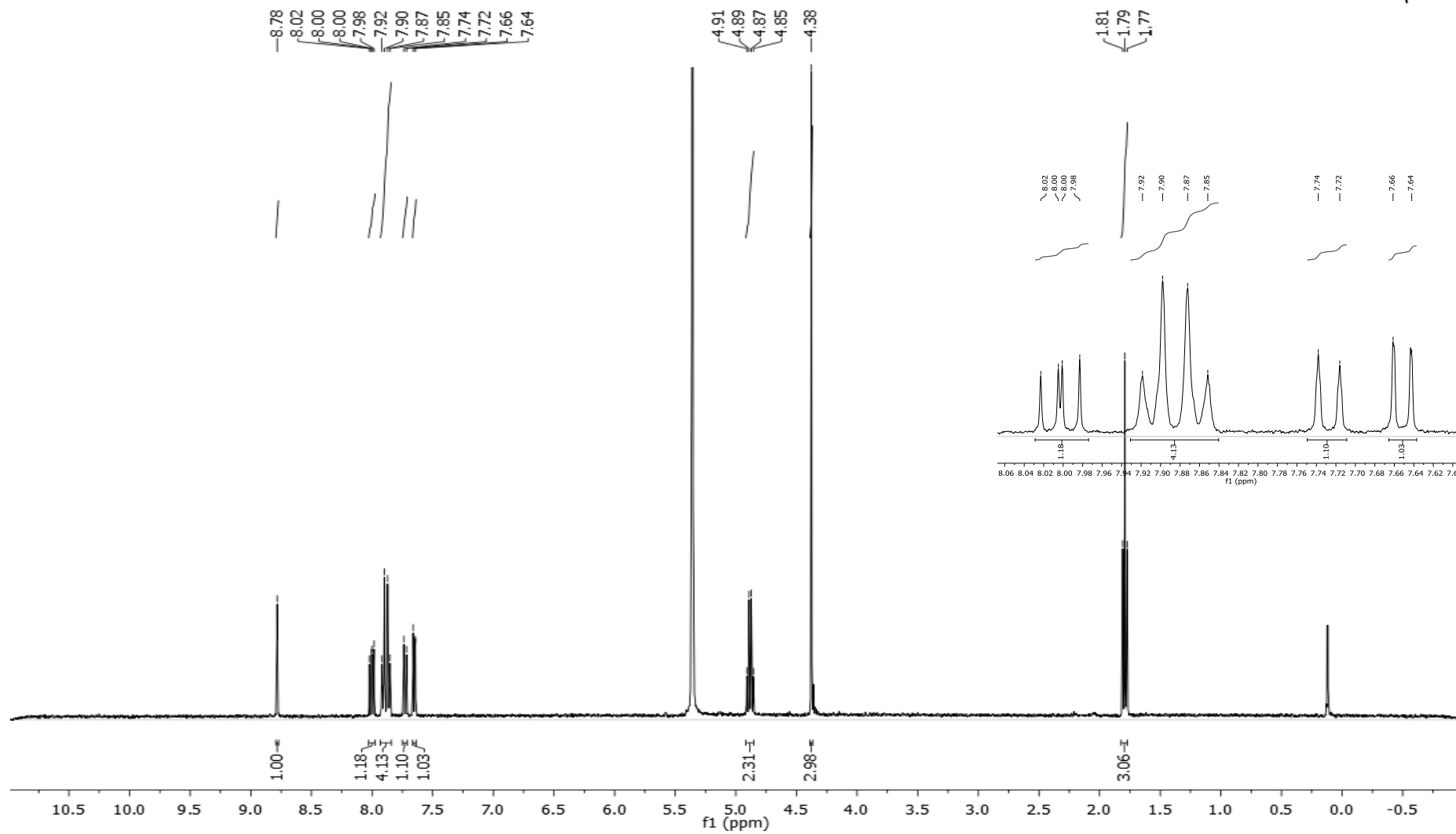
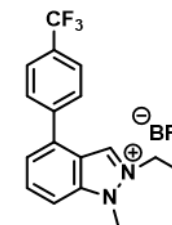
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-3**) (^{11}B -RMN, CD_2Cl_2)



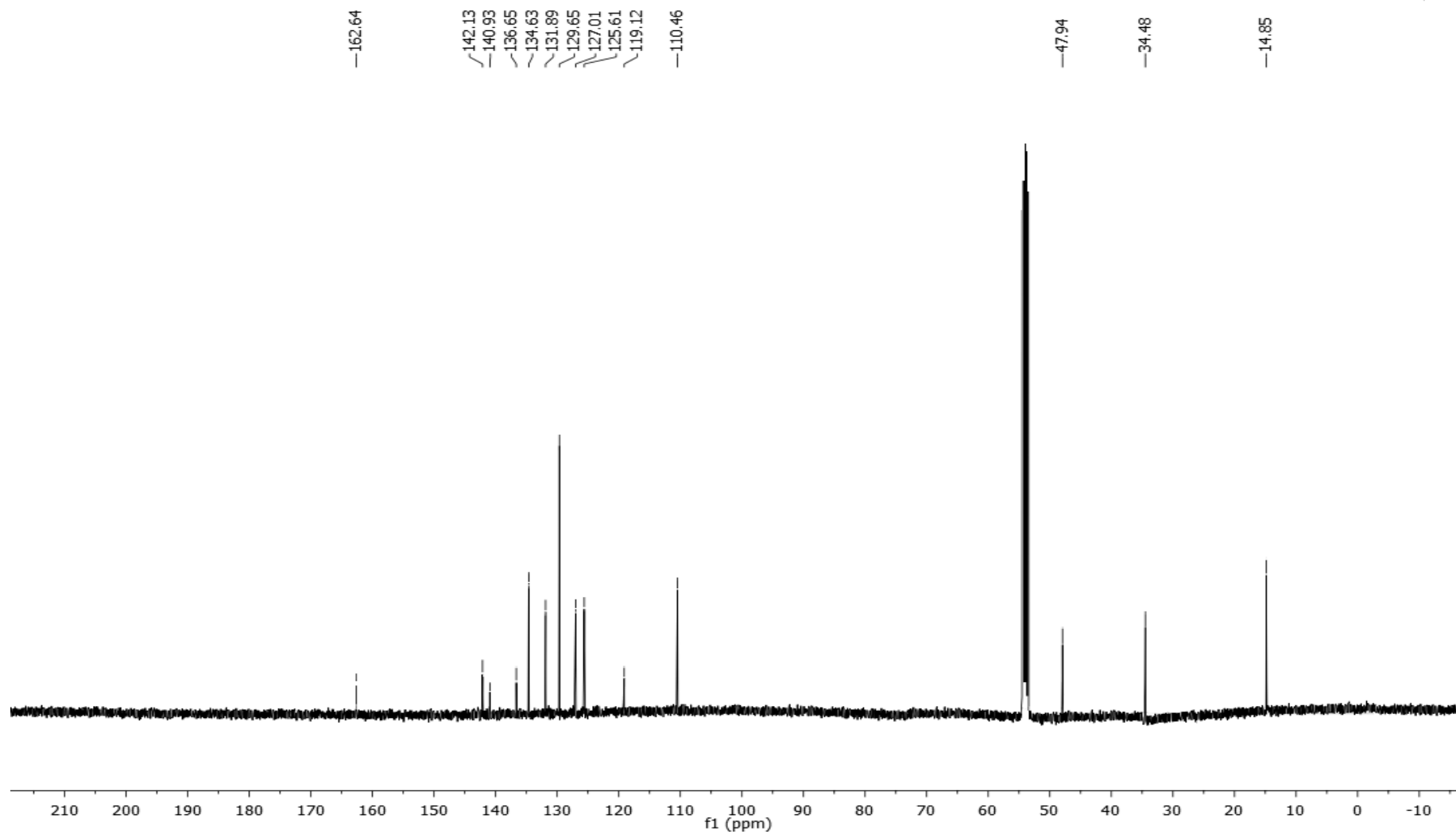
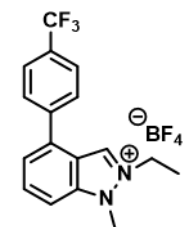
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-3**) (^{19}F -RMN, CD_2Cl_2)



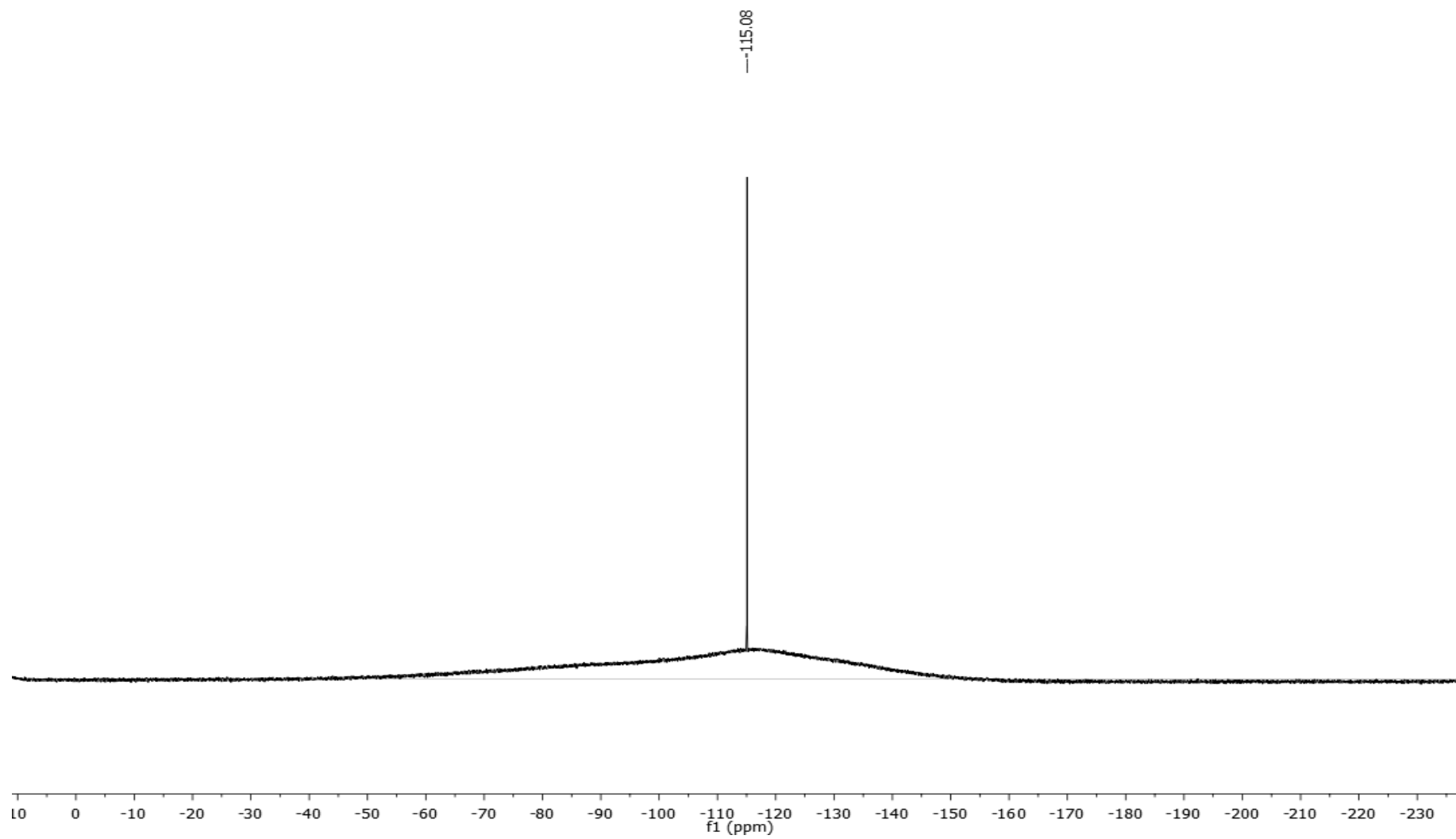
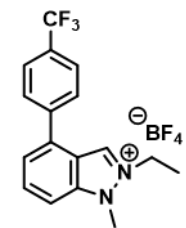
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-trifluorometilfenyl)-1H-indazol-2-io (**Indy-4**) (^1H -RMN, CD_2Cl_2)



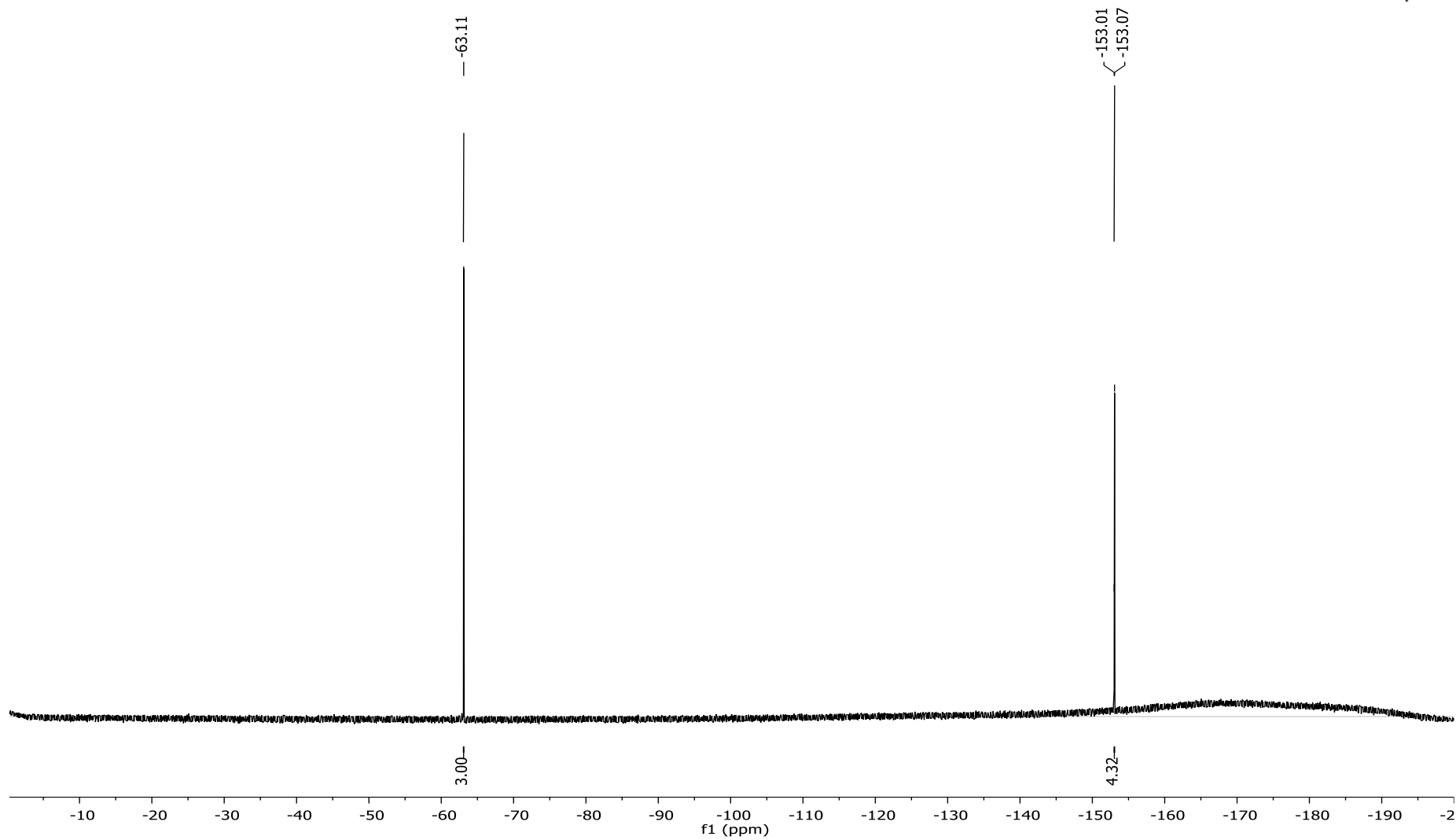
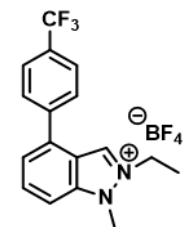
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-trifluorometilfenyl)-1H-indazol-2-io (**Indy-4**) (^{13}C -RMN, CD_2Cl_2)



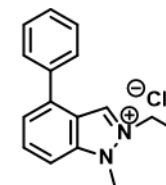
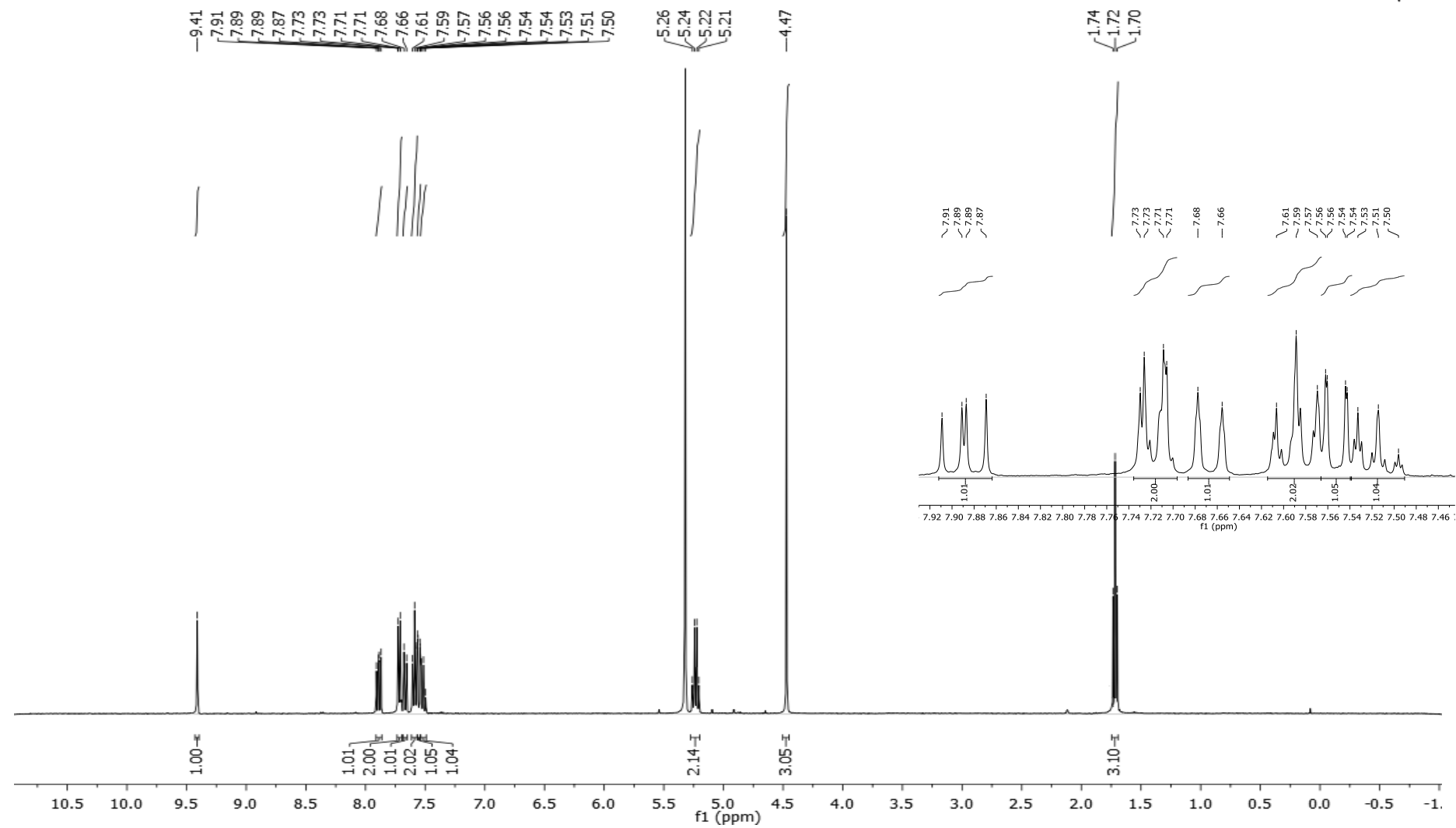
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-trifluorometilfenyl)-1H-indazol-2-io (**Indy-4**) (^{11}B -RMN, CD_2Cl_2)



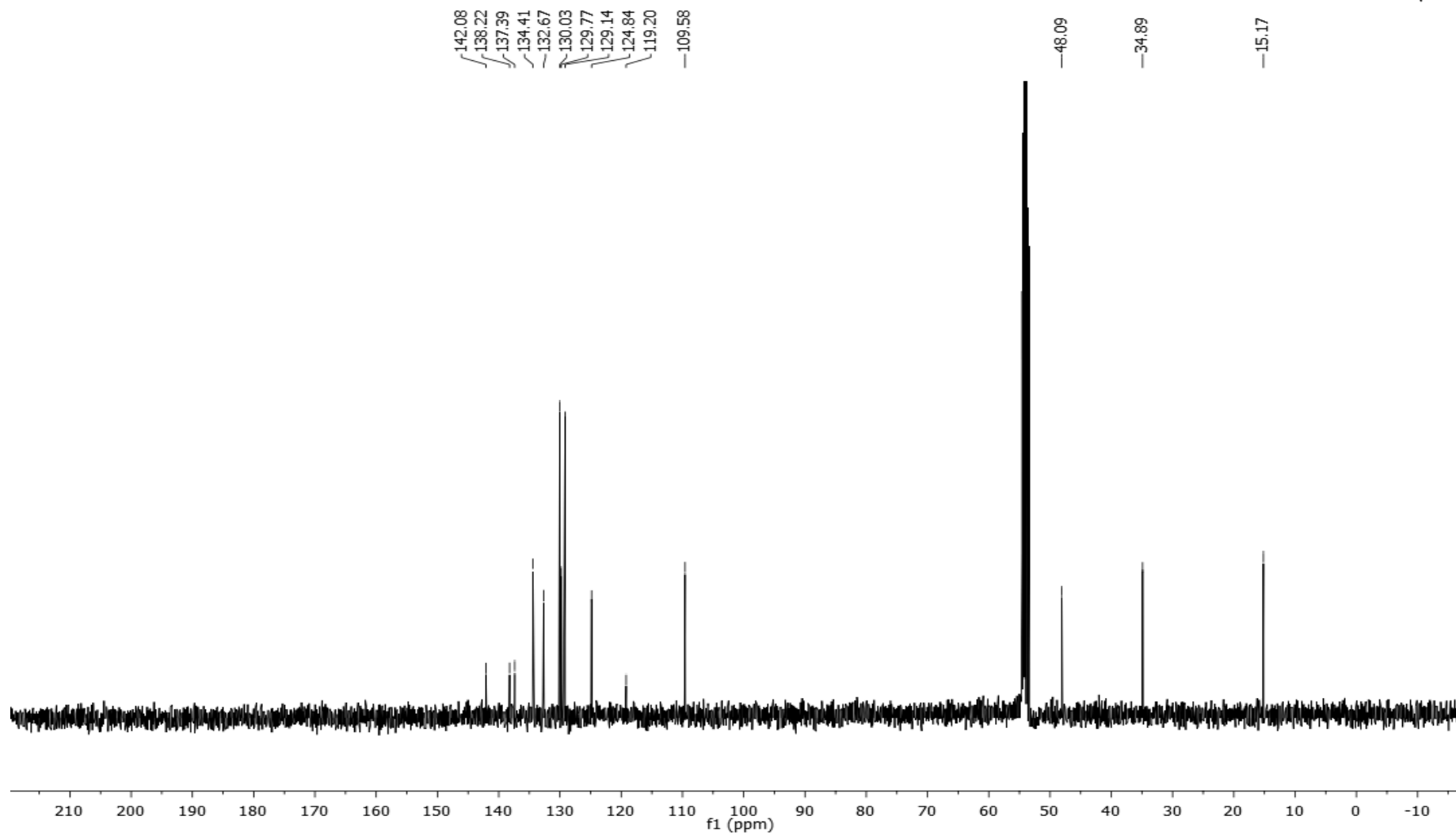
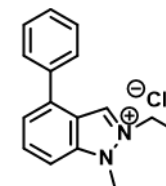
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metil-4-(4-trifluorometilfenyl)-1H-indazol-2-io (**Indy-4**) (^{19}F -RMN, CD_2Cl_2)



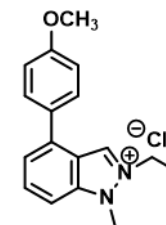
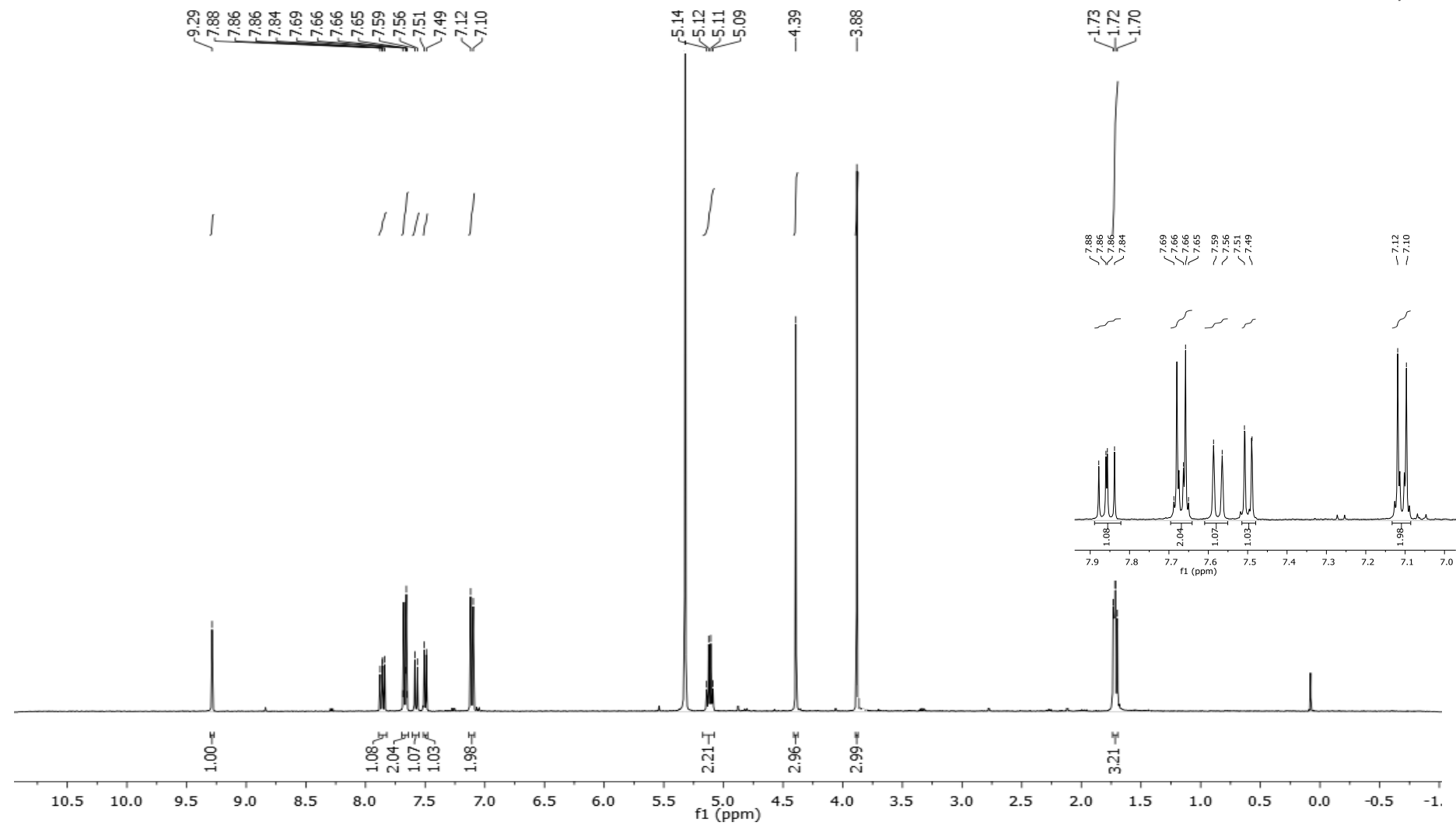
Cloruro de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io (**Indy-1b**) (^1H -RMN, CD_2Cl_2)



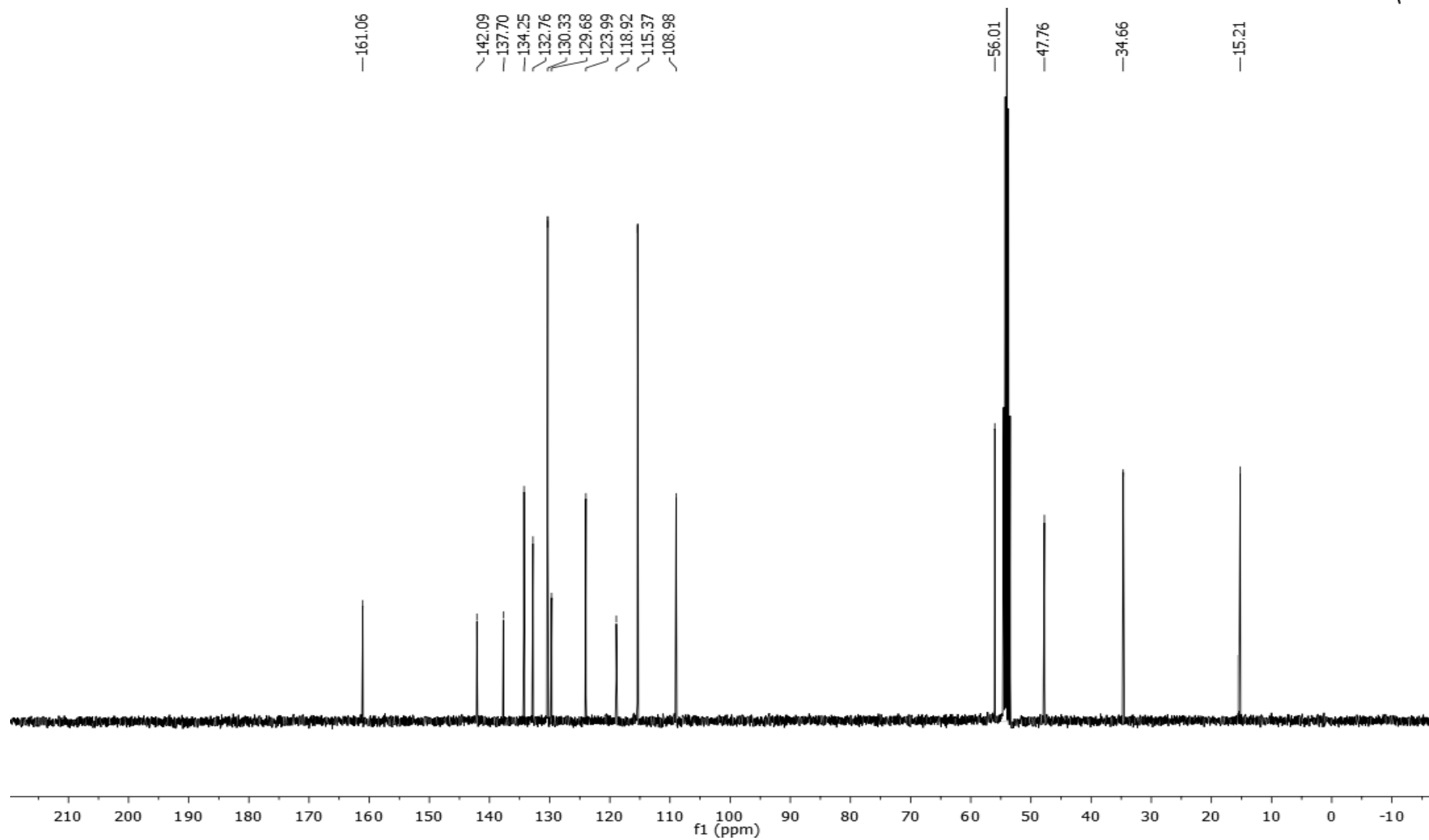
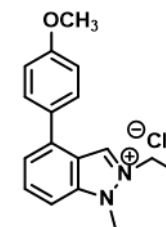
Cloruro de 2-etil-1-metil-4-fenil-1H-indazol-2-io (**Indy-1b**) (^{13}C -RMN, CD_2Cl_2)



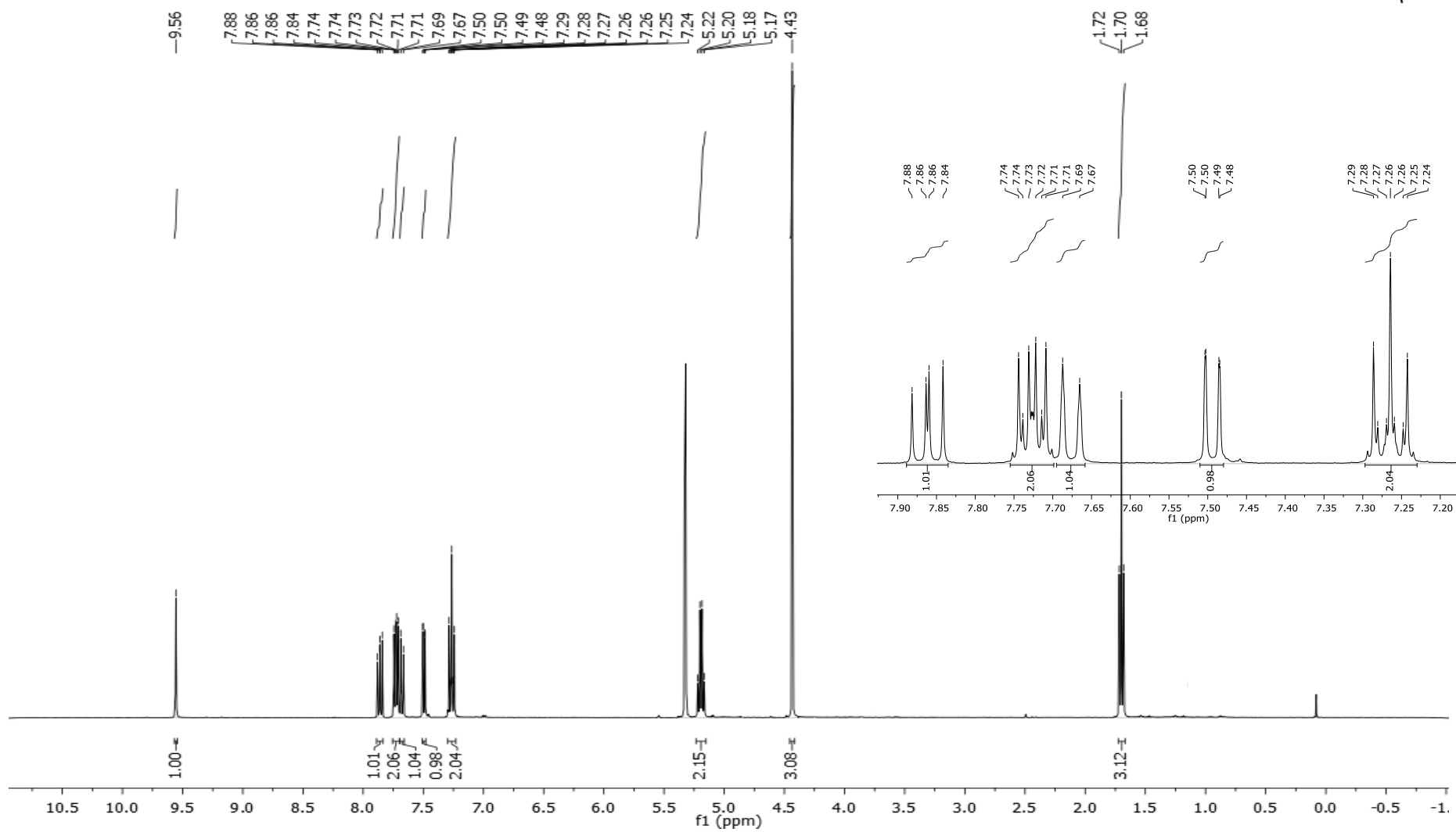
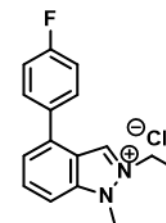
Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-2b**) (^1H -RMN, CD_2Cl_2)



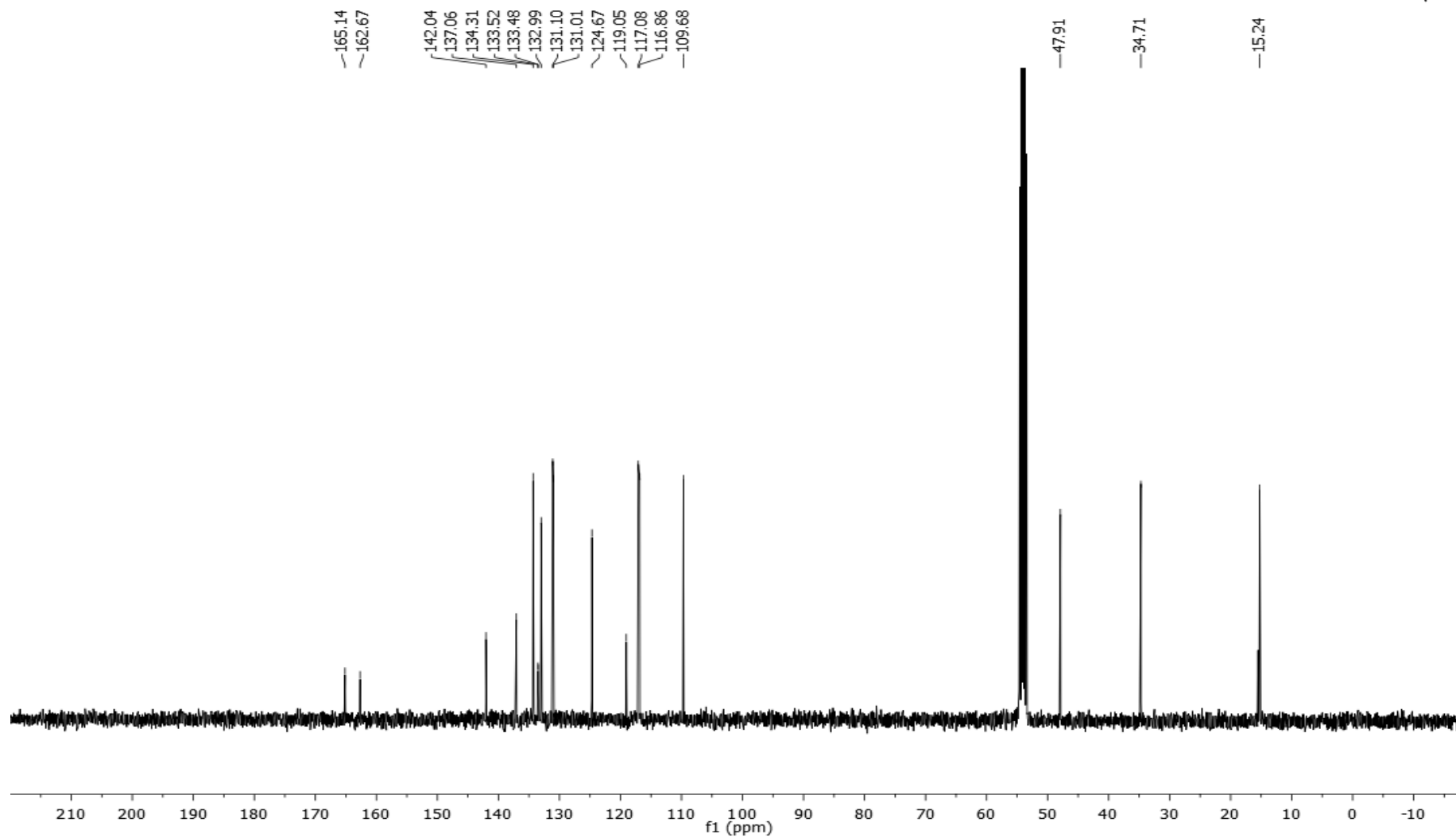
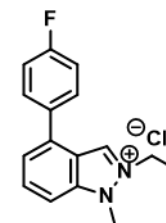
Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-2b**) (^{13}C -RMN, CD_2Cl_2)



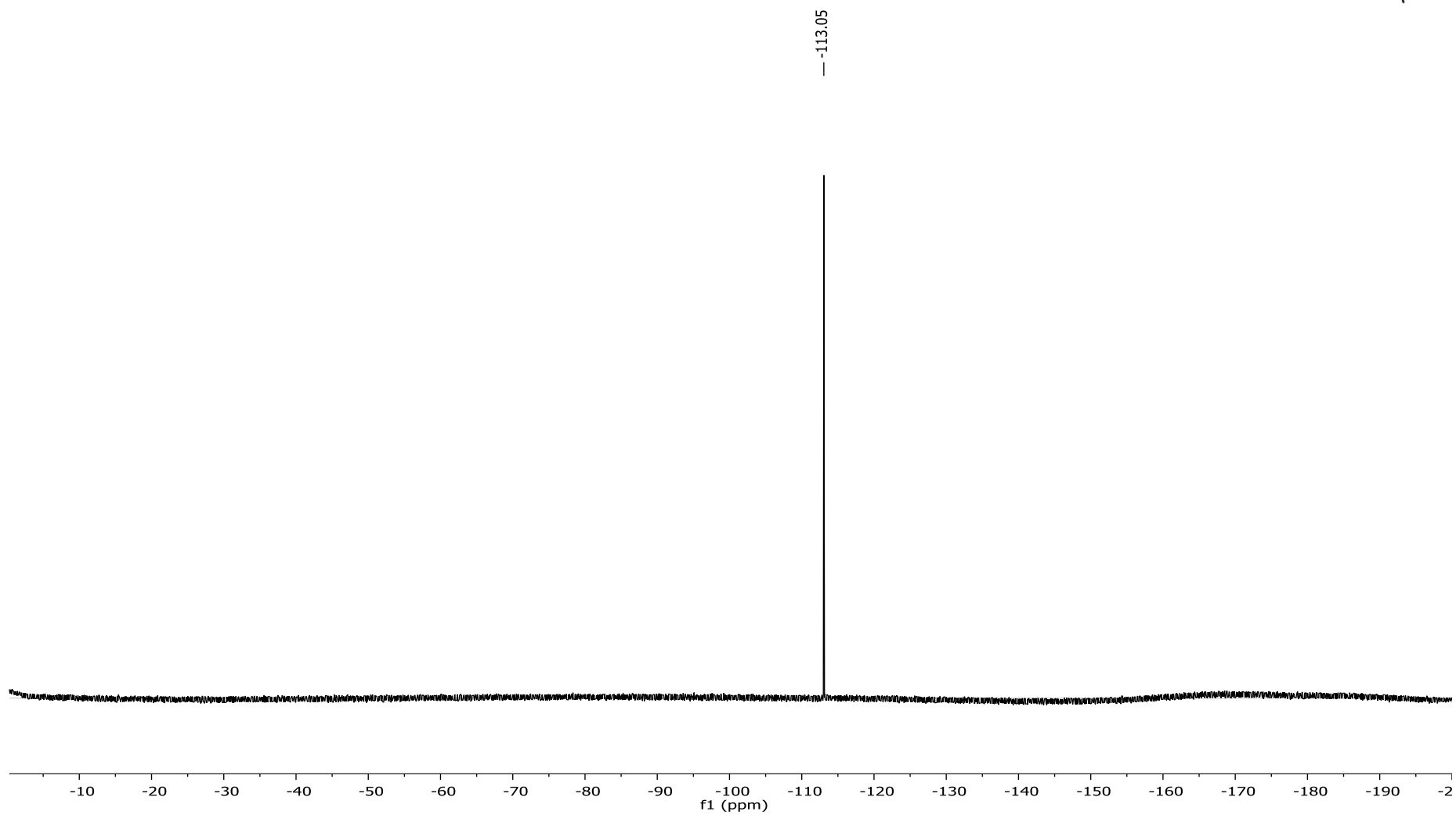
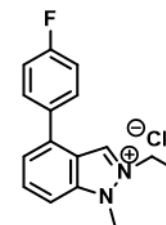
Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-3b**) (^1H -RMN, CD_2Cl_2)

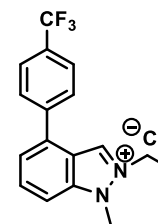


Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-3b**) (^{13}C -RMN, CD_2Cl_2)

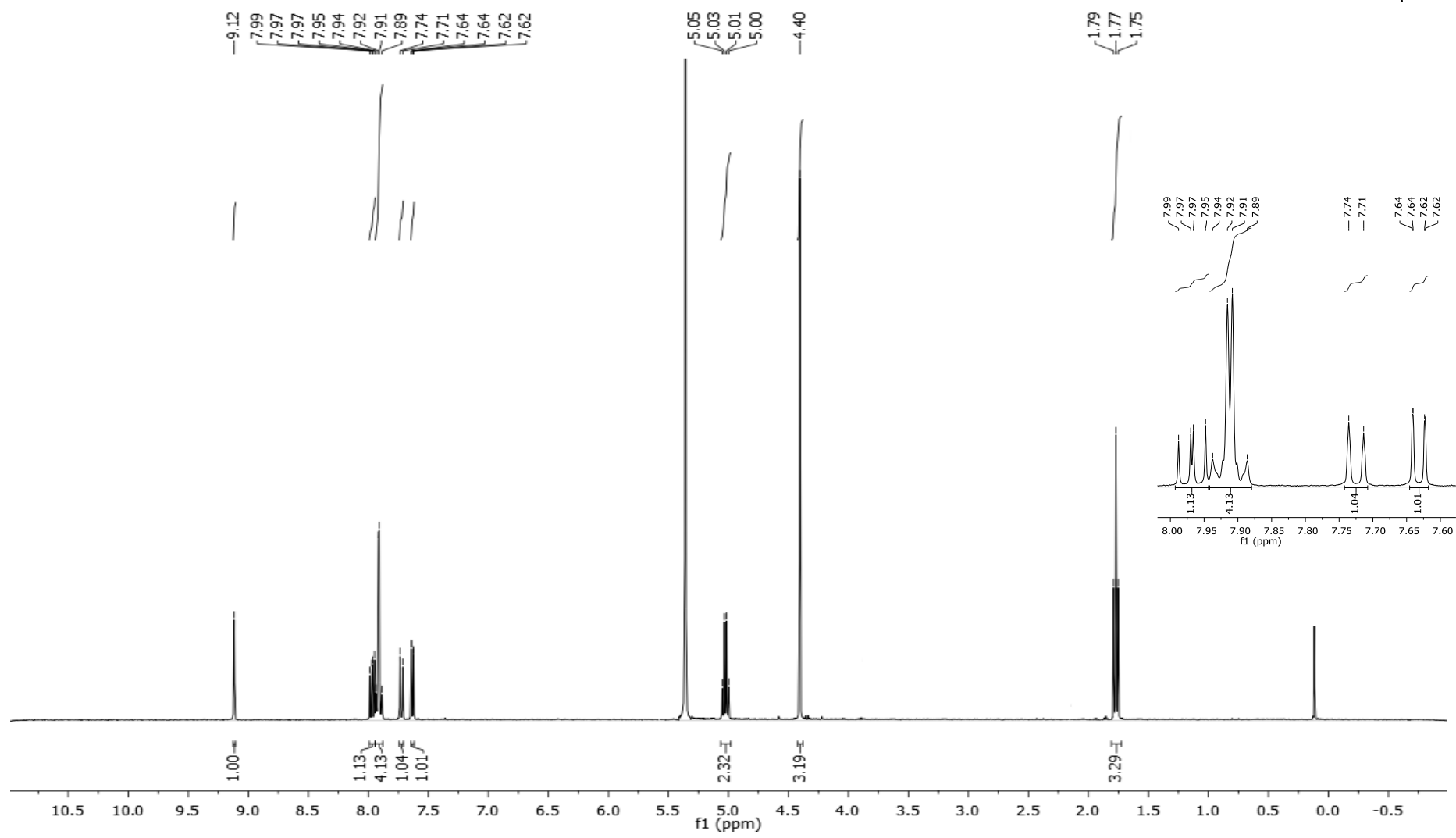


Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-fluorofenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-3b**) (^{19}F -RMN, CD_2Cl_2)

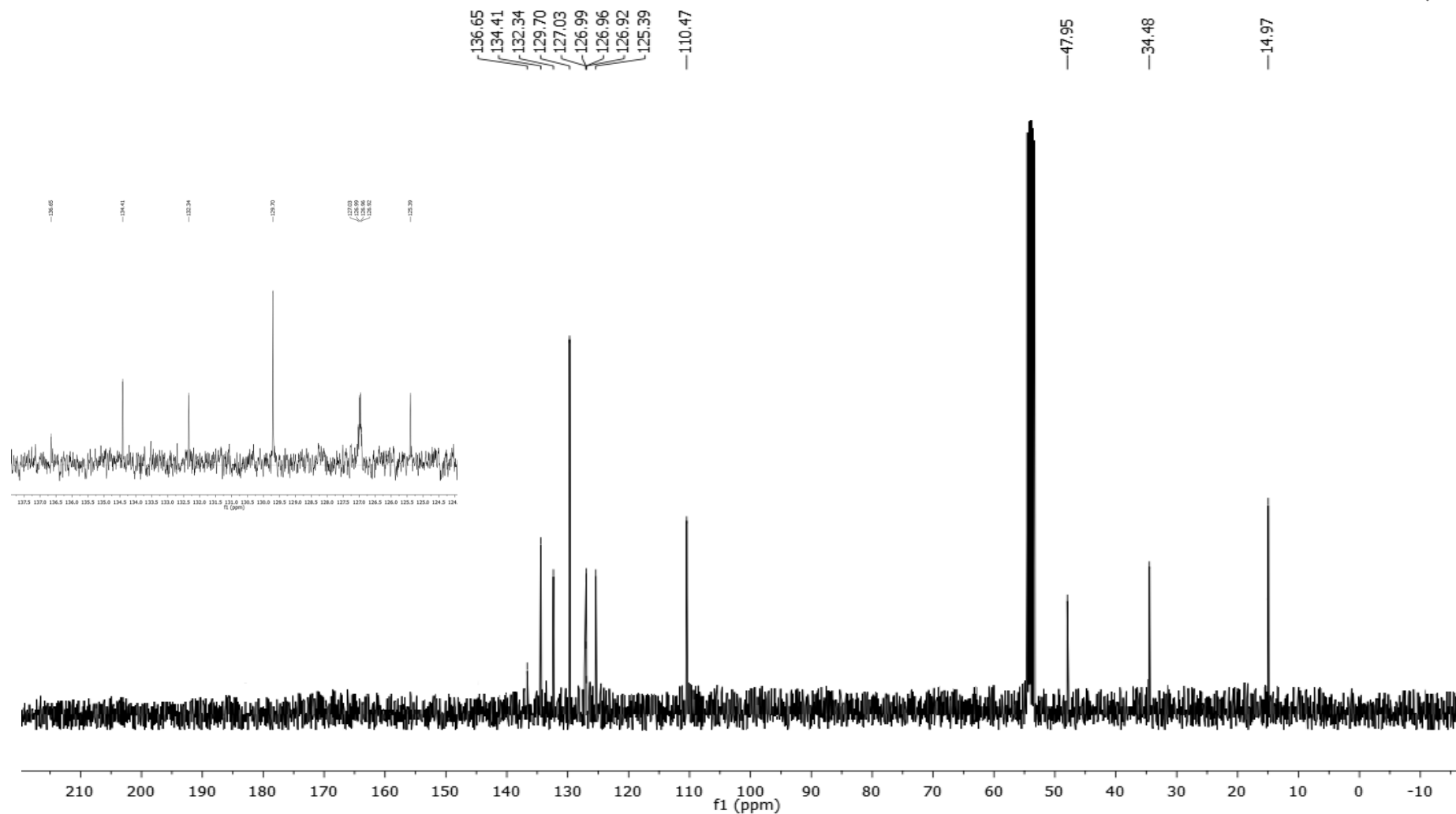
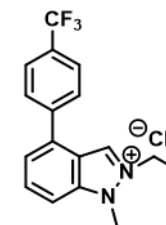


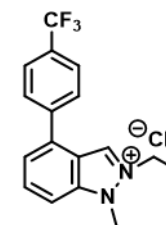


Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-4b**) (1H-RMN, CD₂Cl₂)

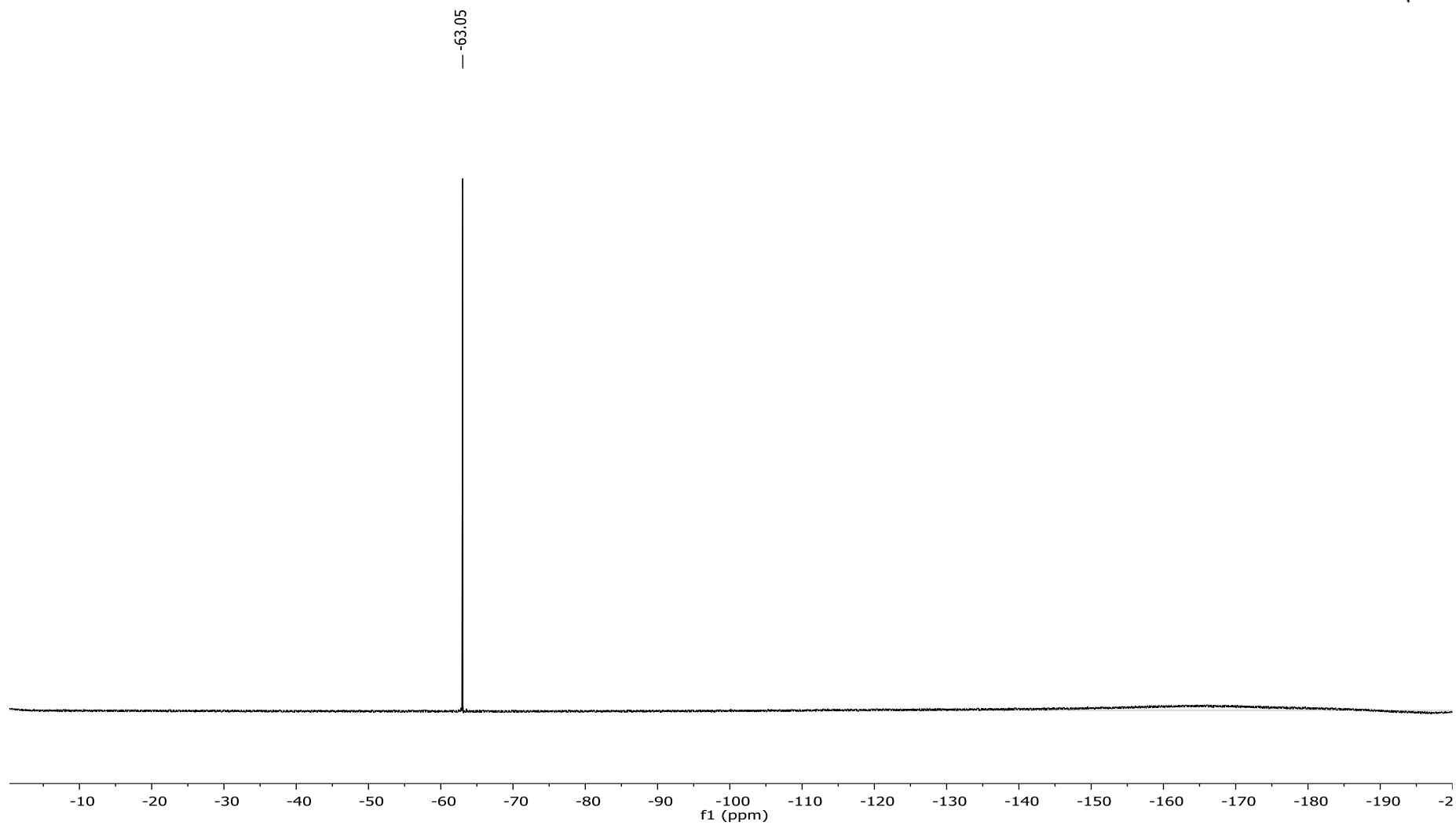


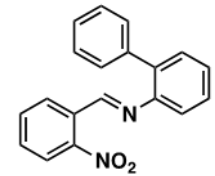
Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-4b**) (^{13}C -RMN, CD_2Cl_2)



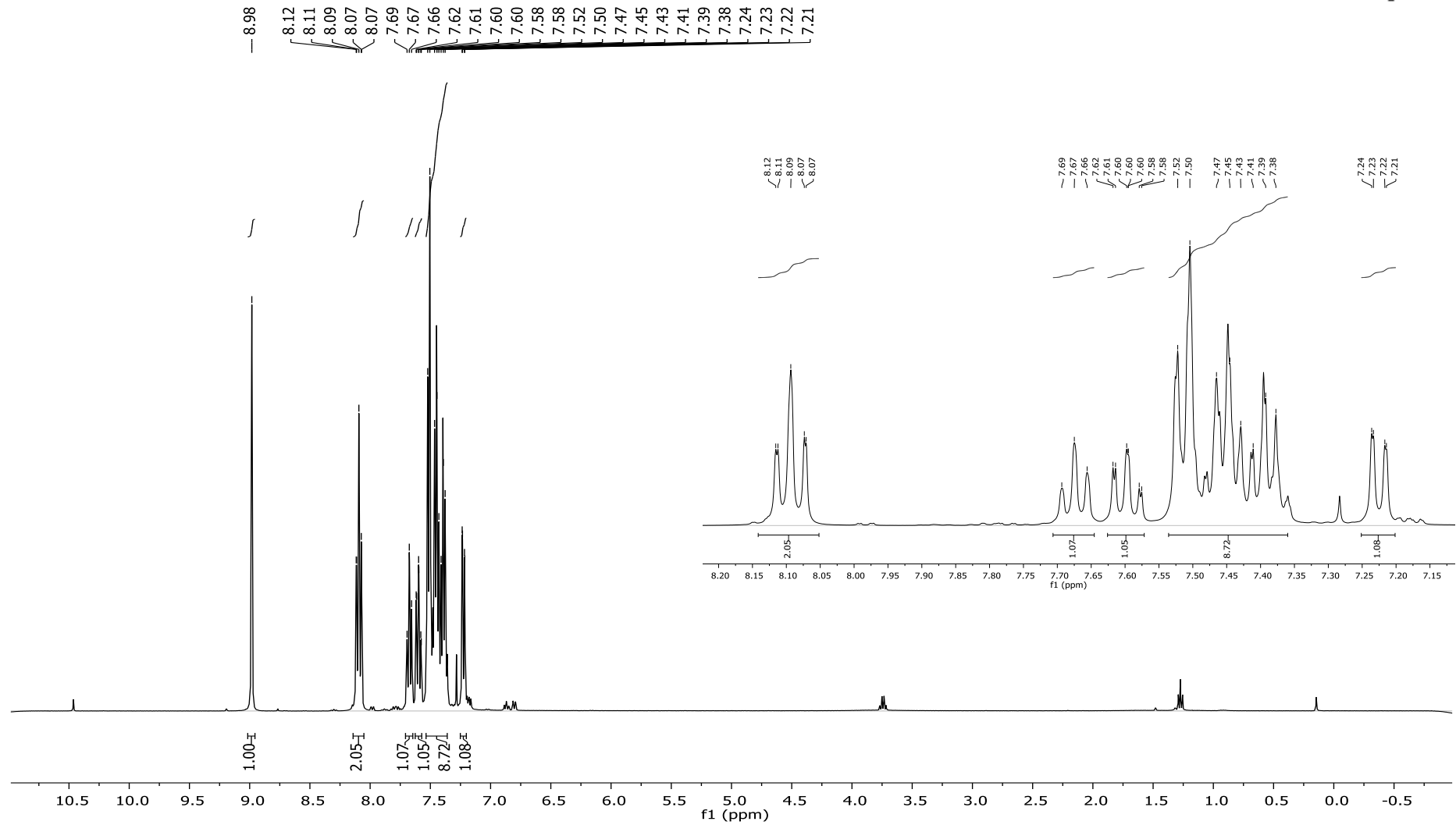


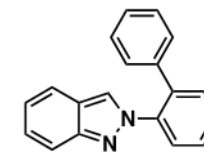
Cloruro de 2-etil-1-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1H-indazol-2-io (**Indy-4b**) (^{19}F -RMN, CD_2Cl_2)



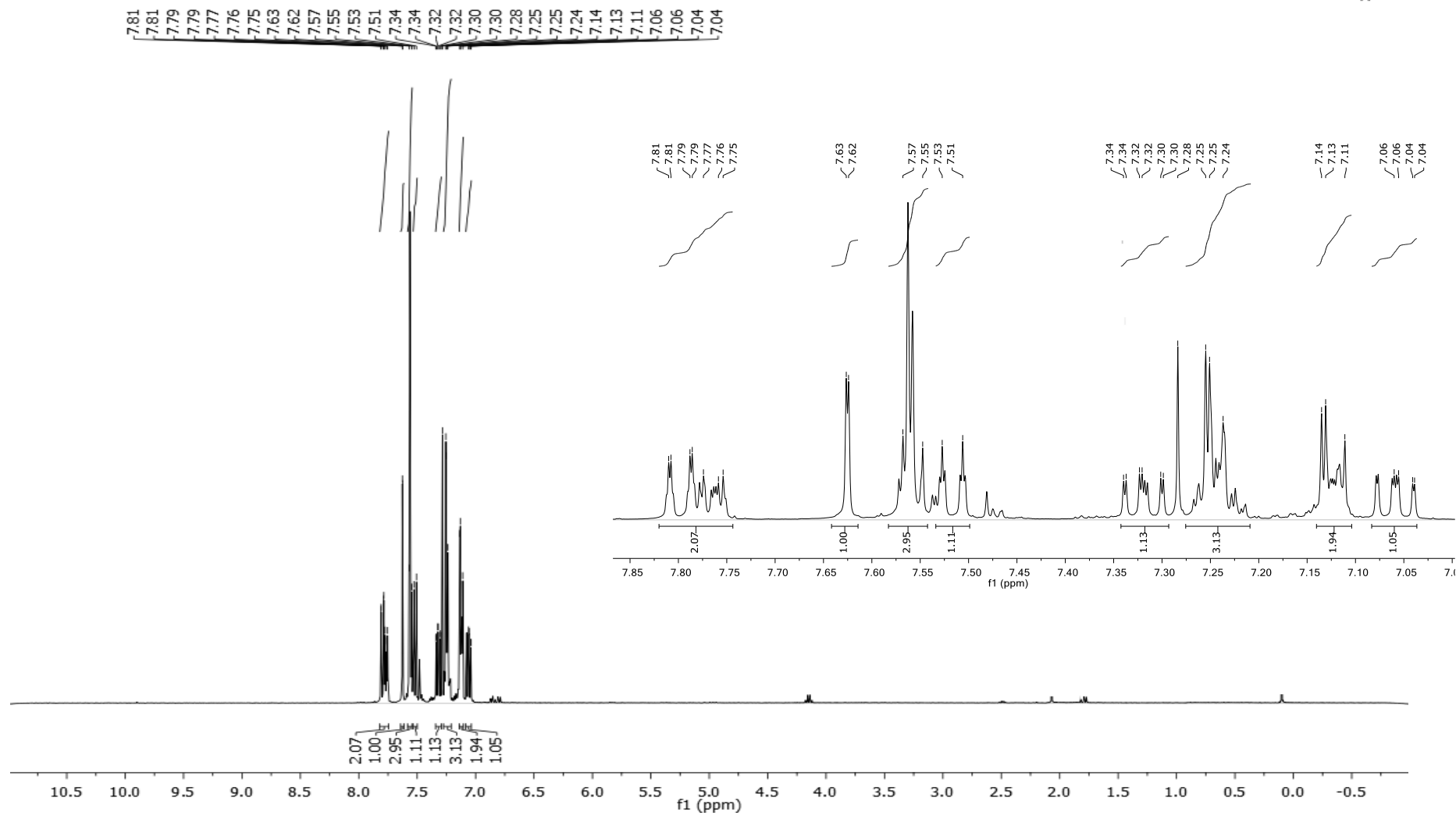


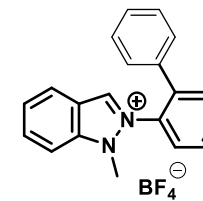
N-(2-nitrobenzylidene)-[1,1'-biphenyl]-2-amina (¹H-RMN, CDCl₃)



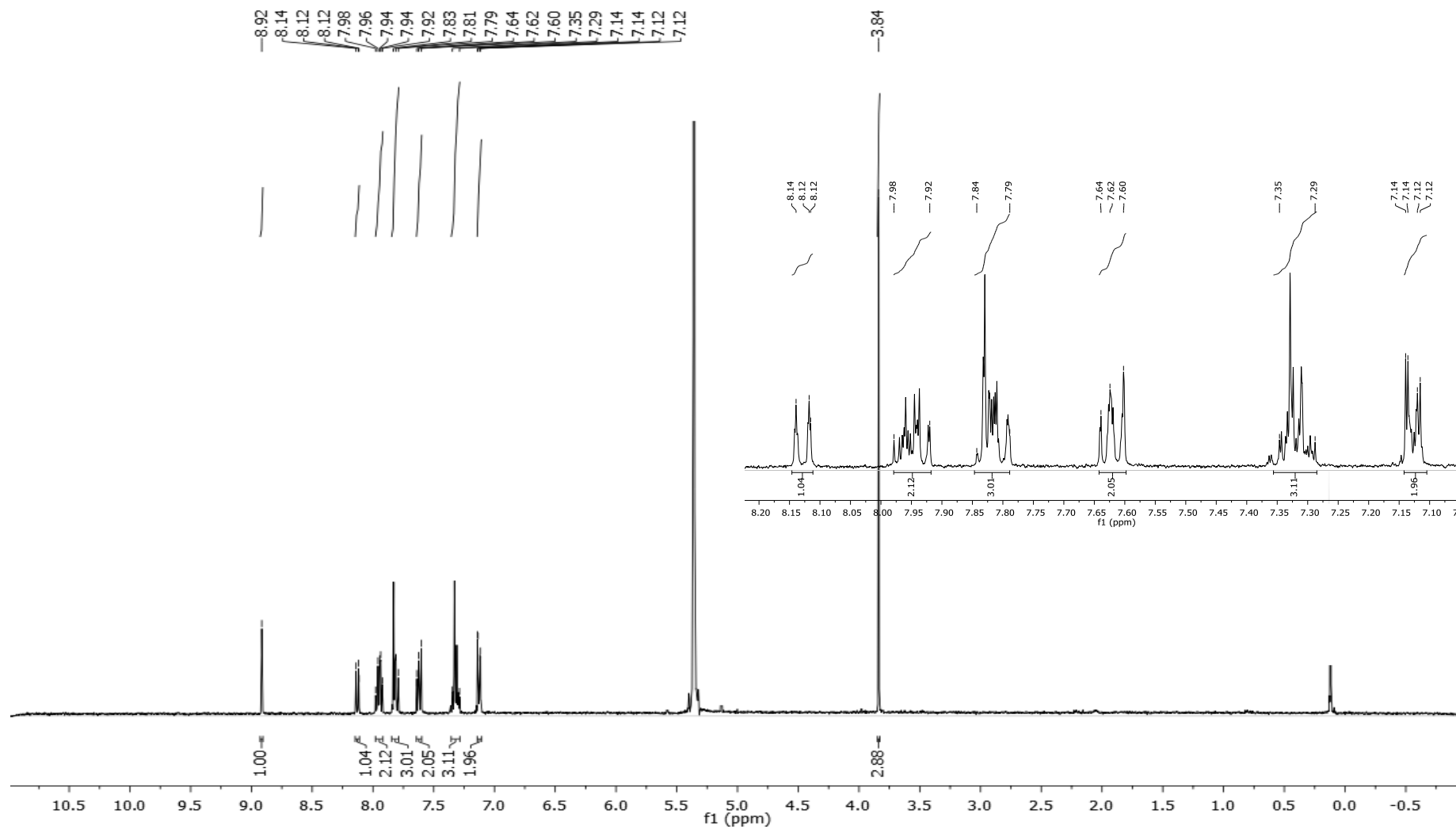


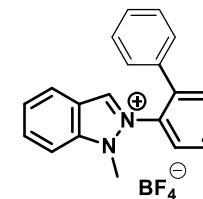
2-([1,1'-biphenyl]-2-yl)-2H-indazol (¹H-RMN, CDCl₃)



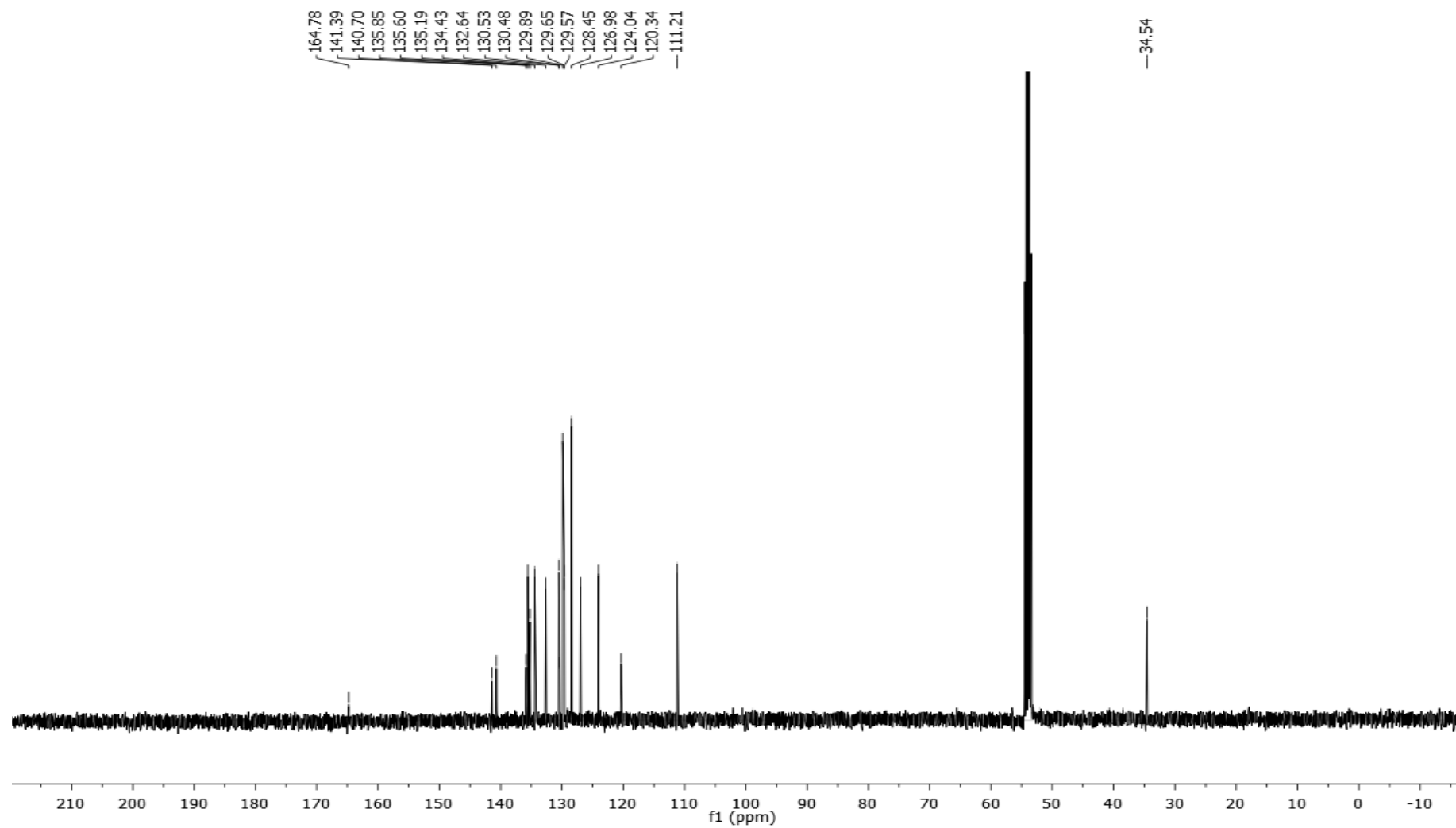


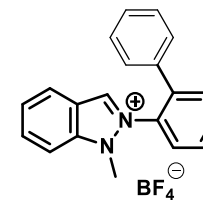
Tetrafluoroborato de 2-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-metil-1H-indazol-2-io (**Indy-5**) (¹H-RMN, CD₂Cl₂)



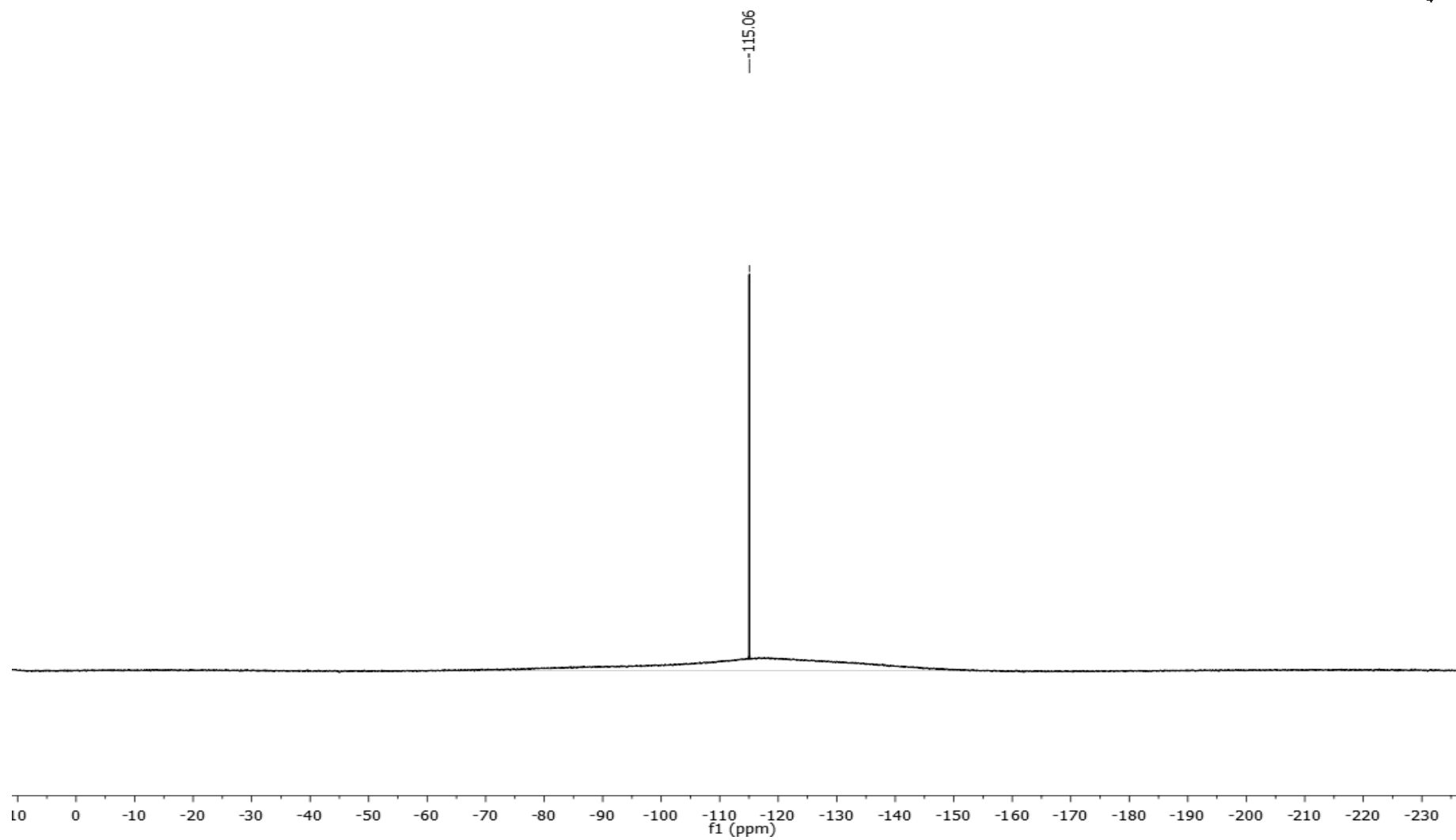


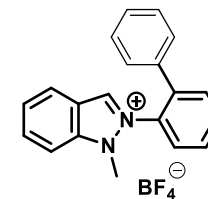
Tetrafluoroborato de 2-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-metil-1H-indazol-2-io (**Indy-5**) (¹³C-RMN, CD₂Cl₂)



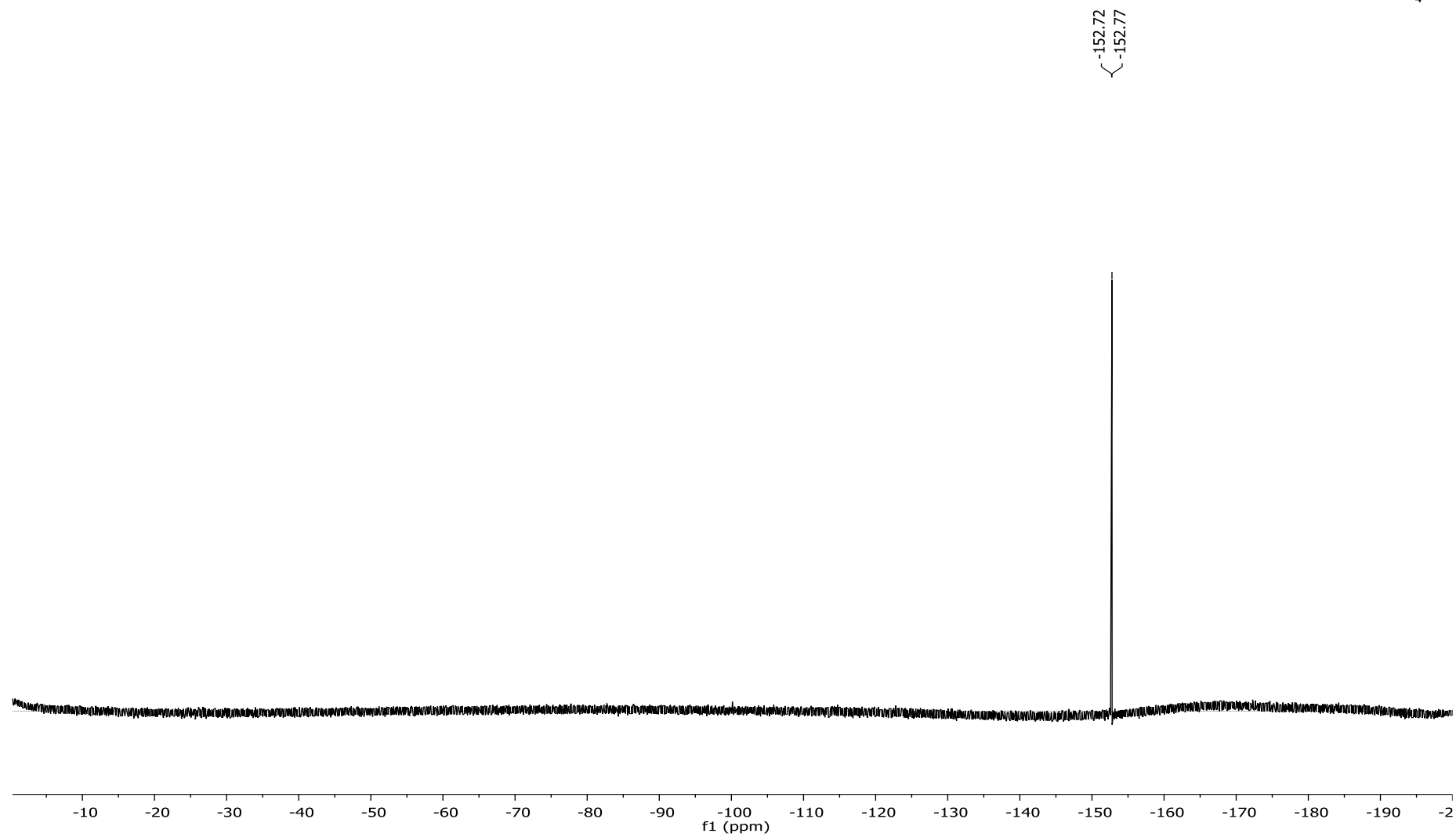


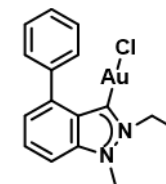
Tetrafluoroborato de 2-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-metil-1H-indazol-2-io (**Indy-5**) (^{11}B -RMN, CD_2Cl_2)



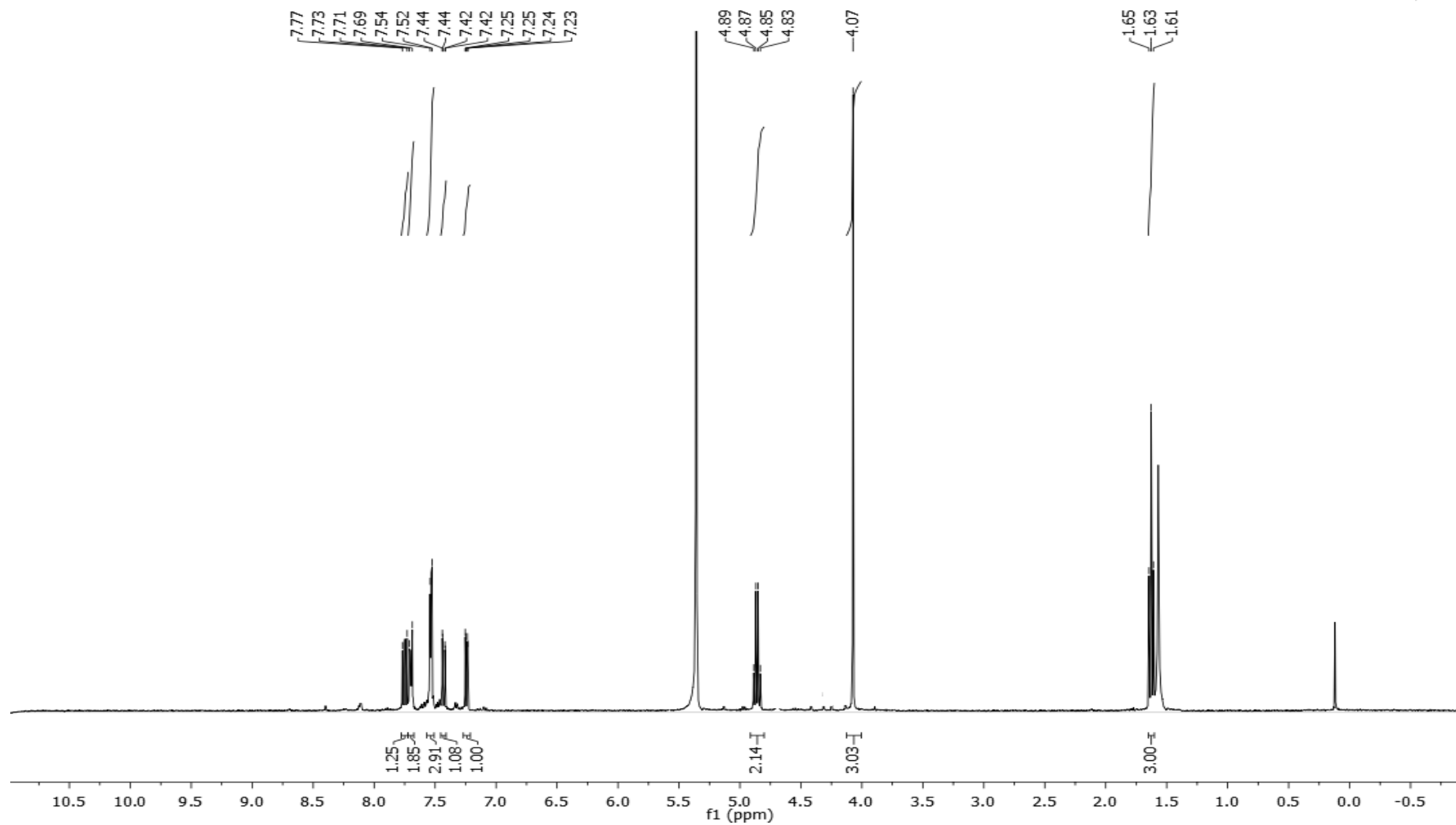


Tetrafluoroborato de 2-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-metil-1H-indazol-2-io (**Indy-5**) (^{19}F -RMN, CD_2Cl_2)

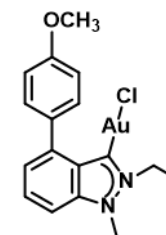
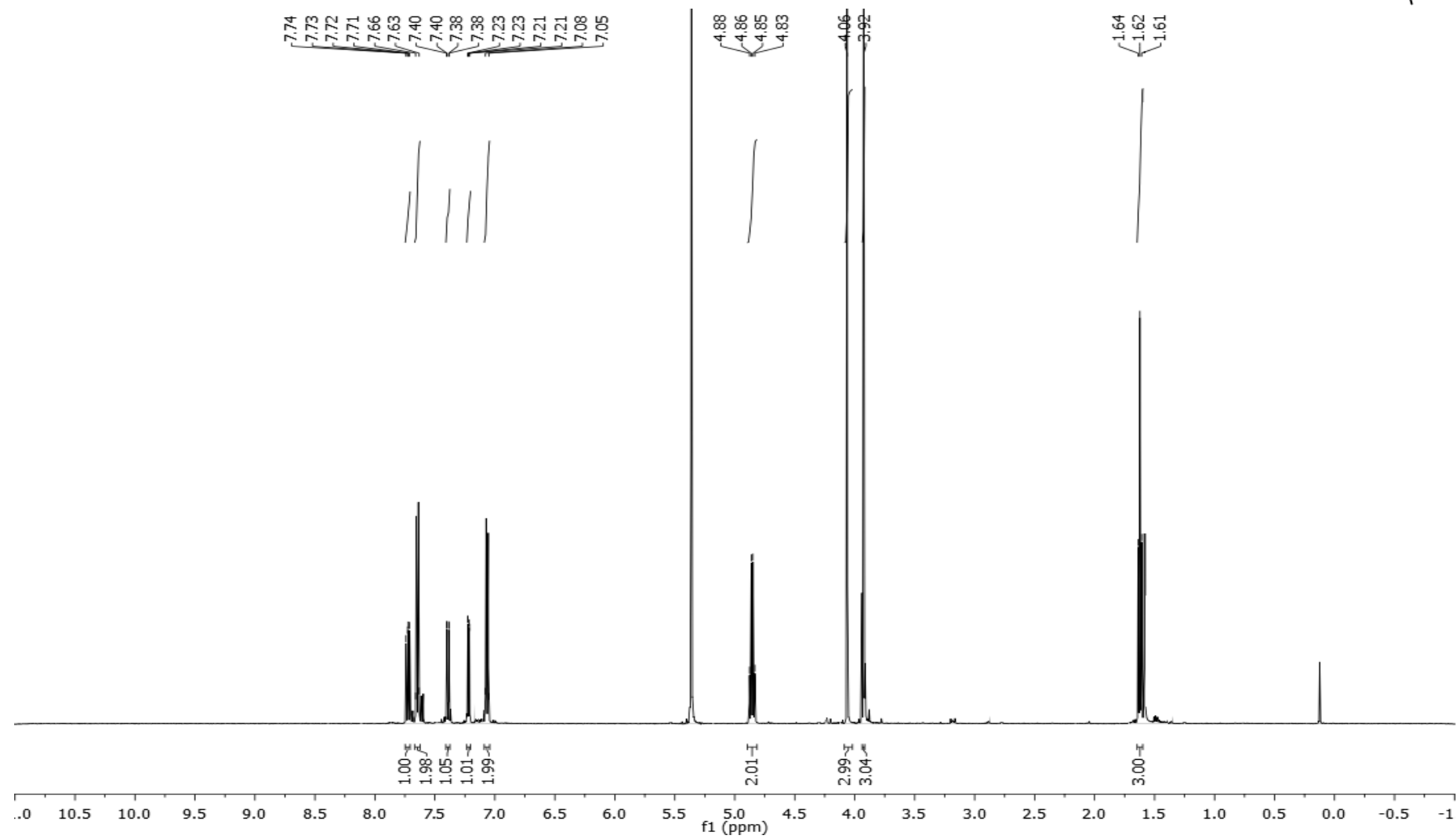




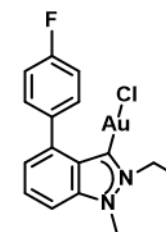
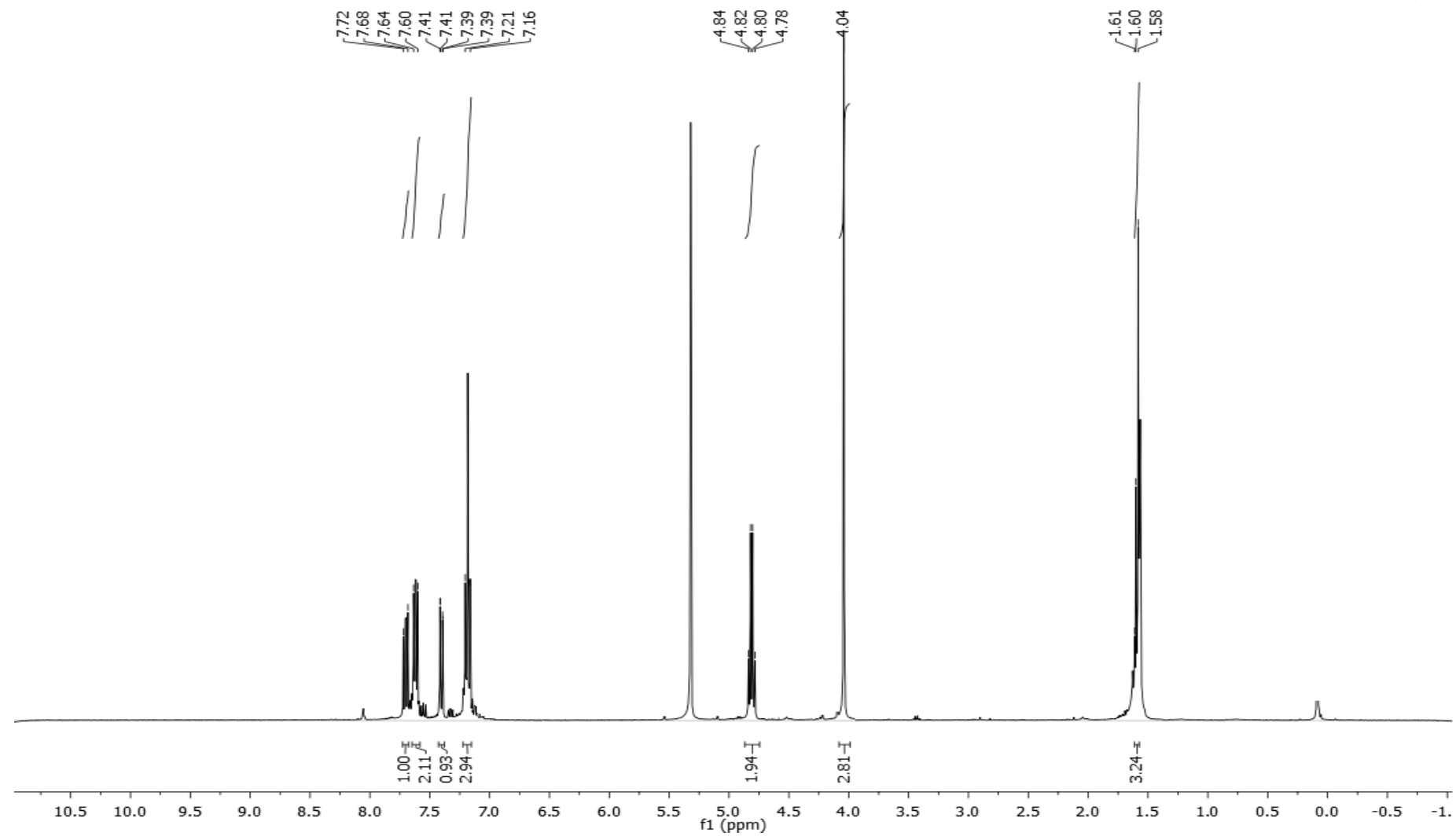
Indy-4-Ph-3-AuCl (**Indy-1-Au**) ($^1\text{H-RMN}$, CD_2Cl_2)



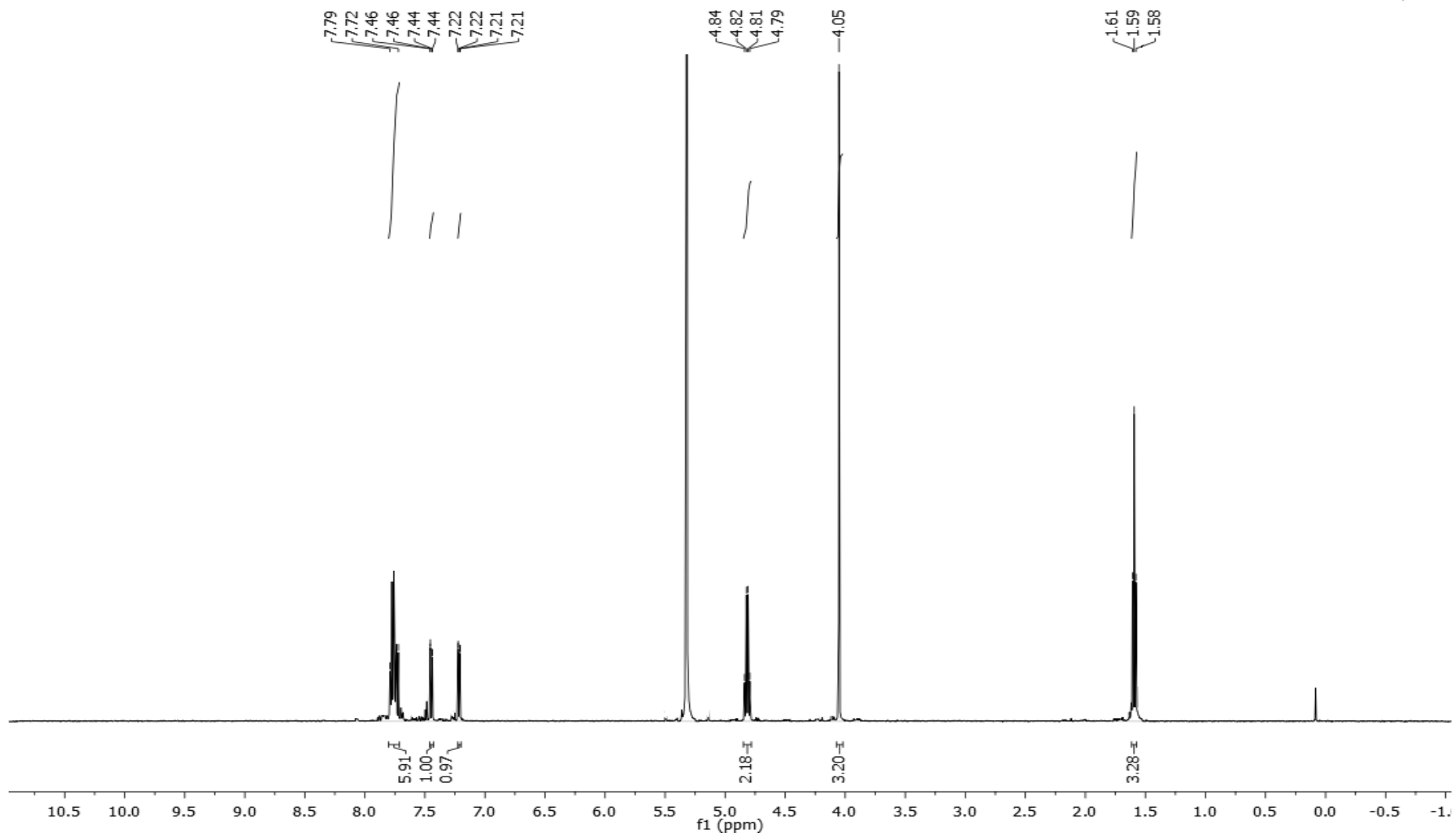
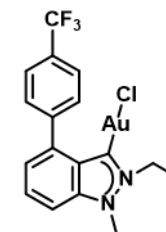
Indy-4-(4-OCH₃-Ph)-3-AuCl (**Indy-2-Au**) (¹H-RMN, CD₂Cl₂)

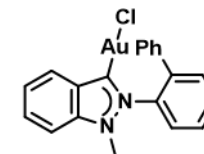


Indy-4-(4-F-Ph)-3-AuCl (**Indy-3-Au**) (^1H -RMN, CD_2Cl_2)

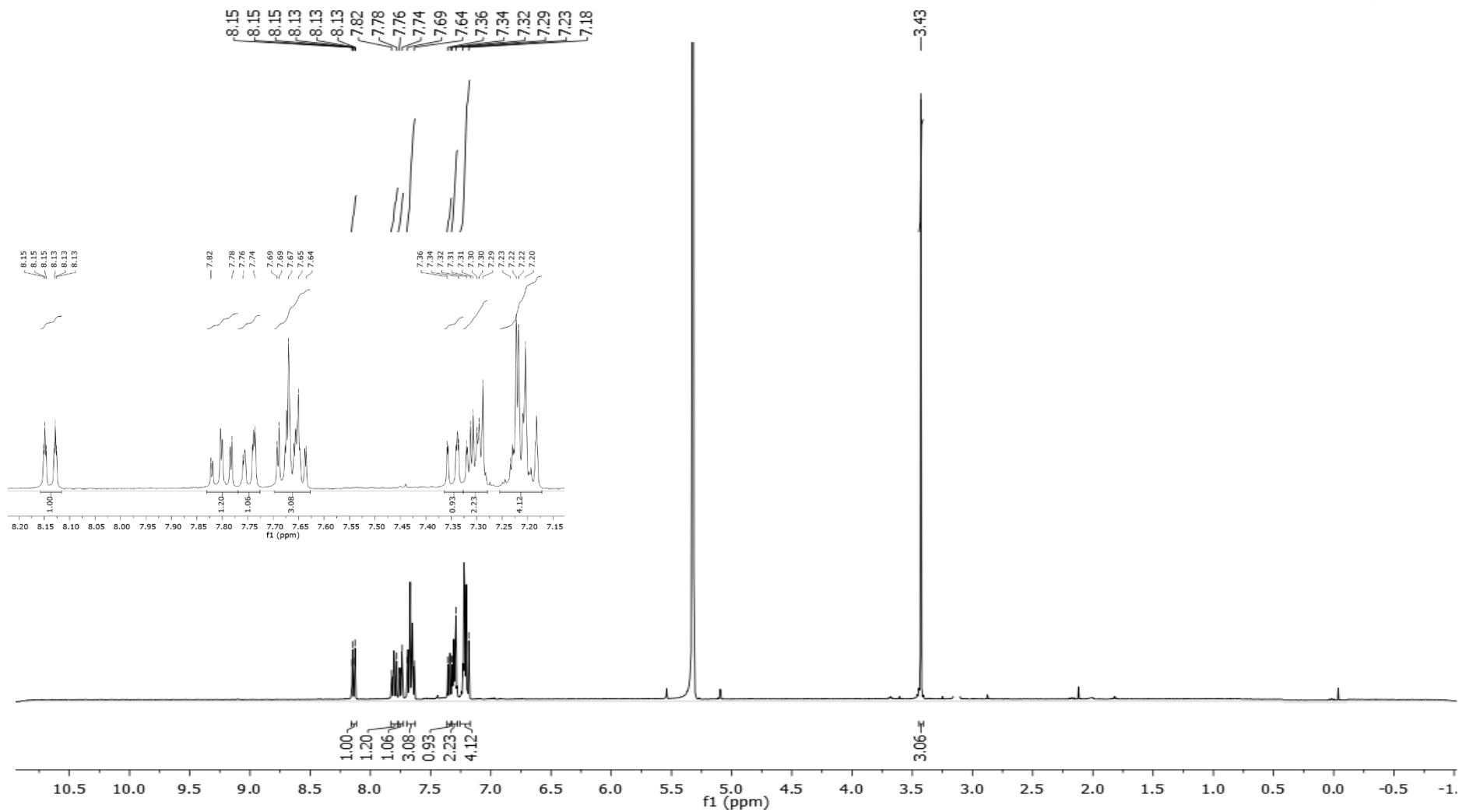


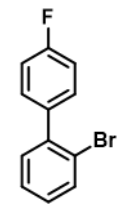
Indy-4-(4-CF₃-Ph)-3-AuCl (**Indy-4-Au**)



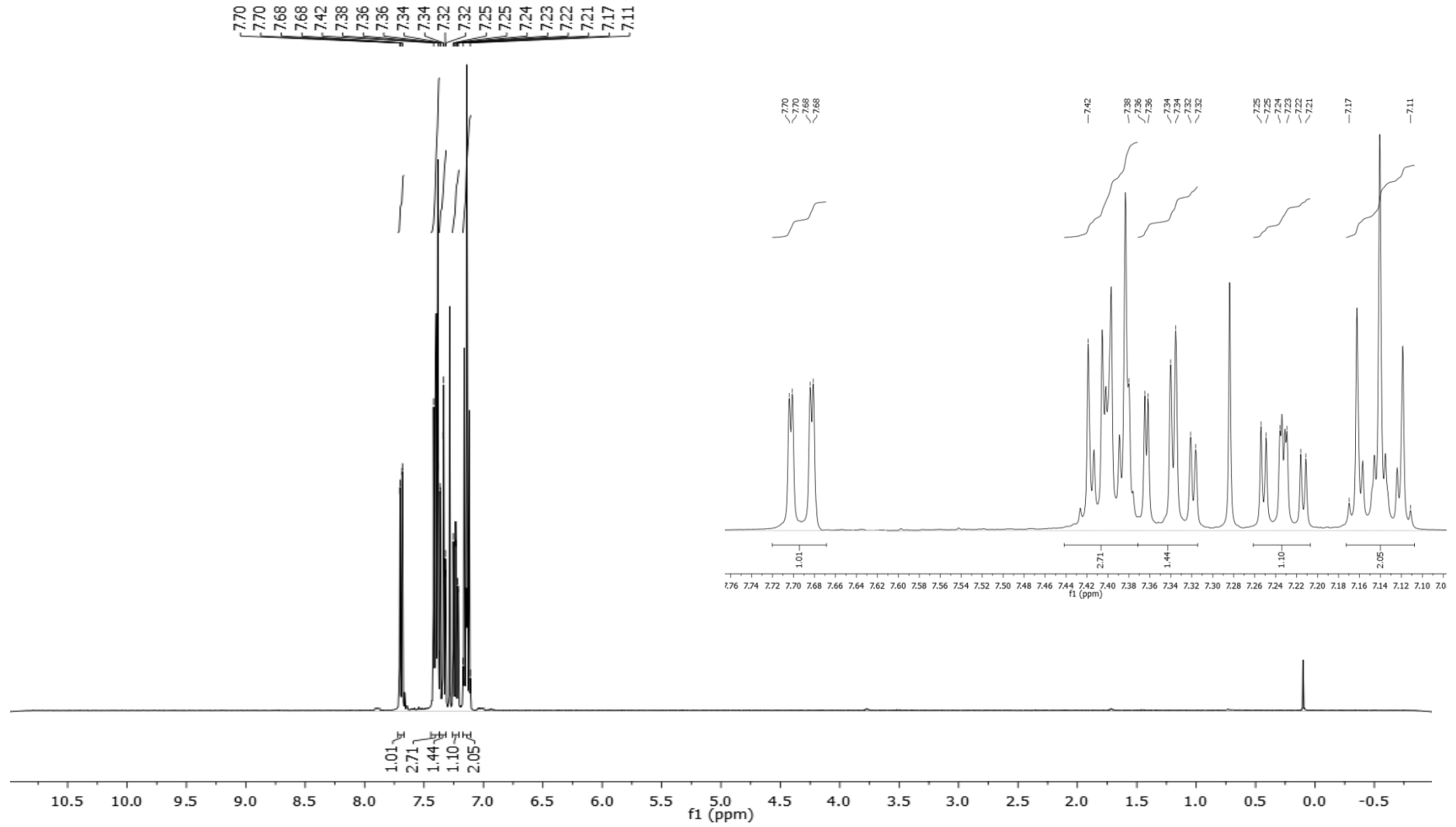


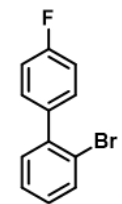
Cloro (2-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)oro(I), [(Indy-biPh)AuCl] (**Indy-5-Au**) (^1H -RMN, CD_2Cl_2)



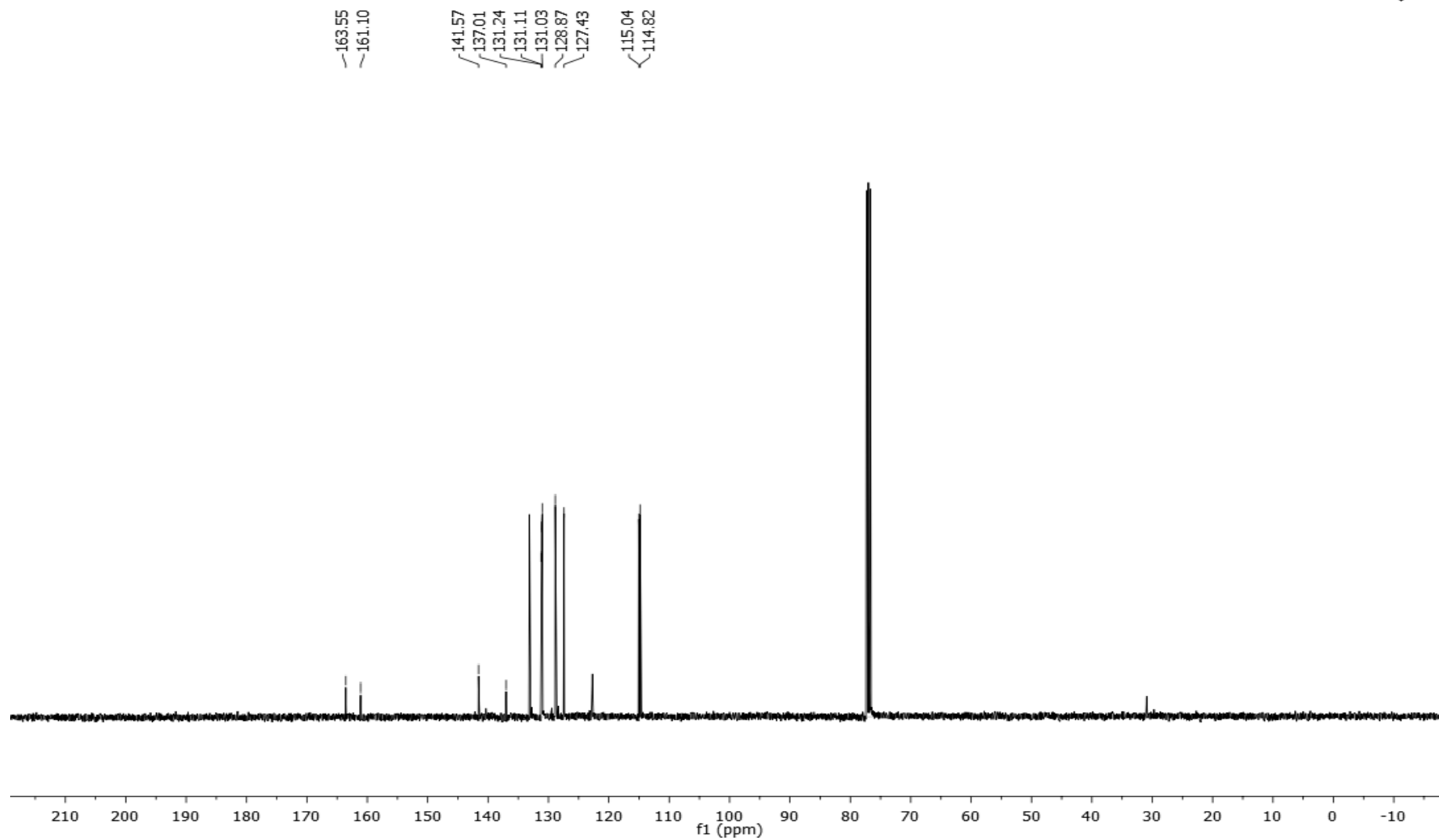


2-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenilo (¹H-RMN, CDCl₃)

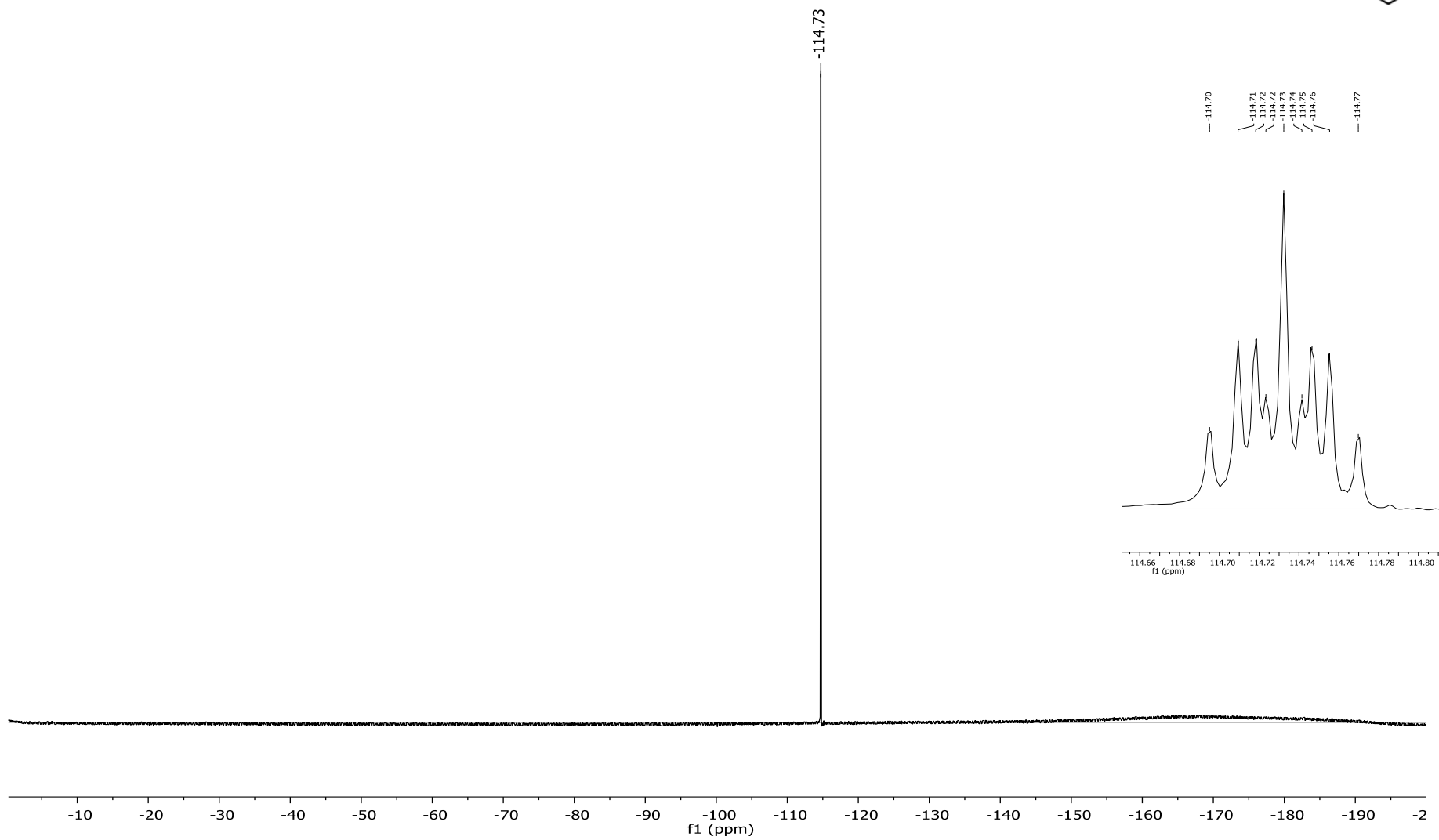
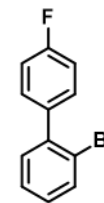


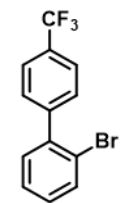


2-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenilo (^{13}C -RMN, CDCl_3)

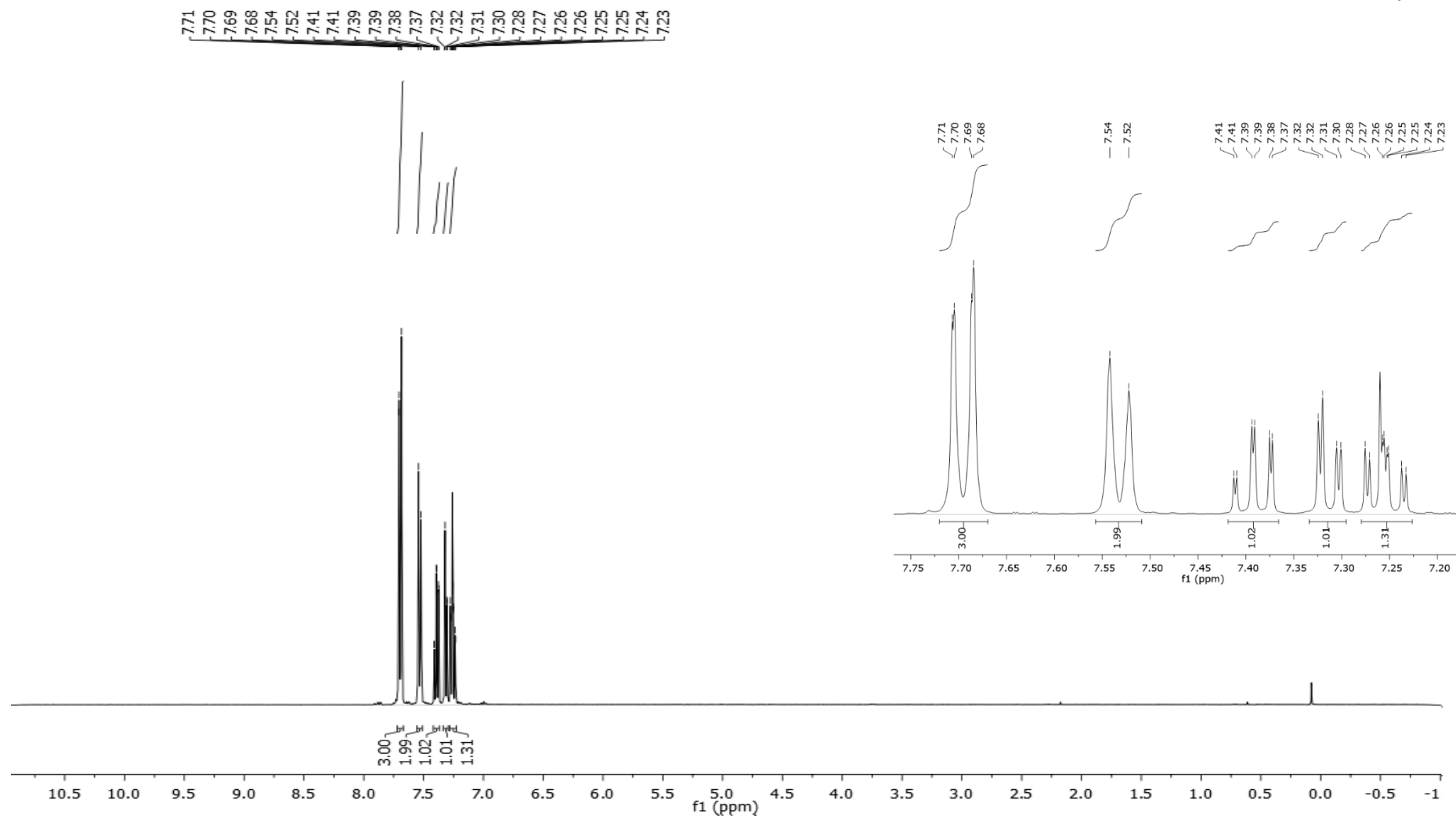


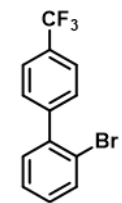
2-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenilo (^{19}F -RMN, CDCl_3)



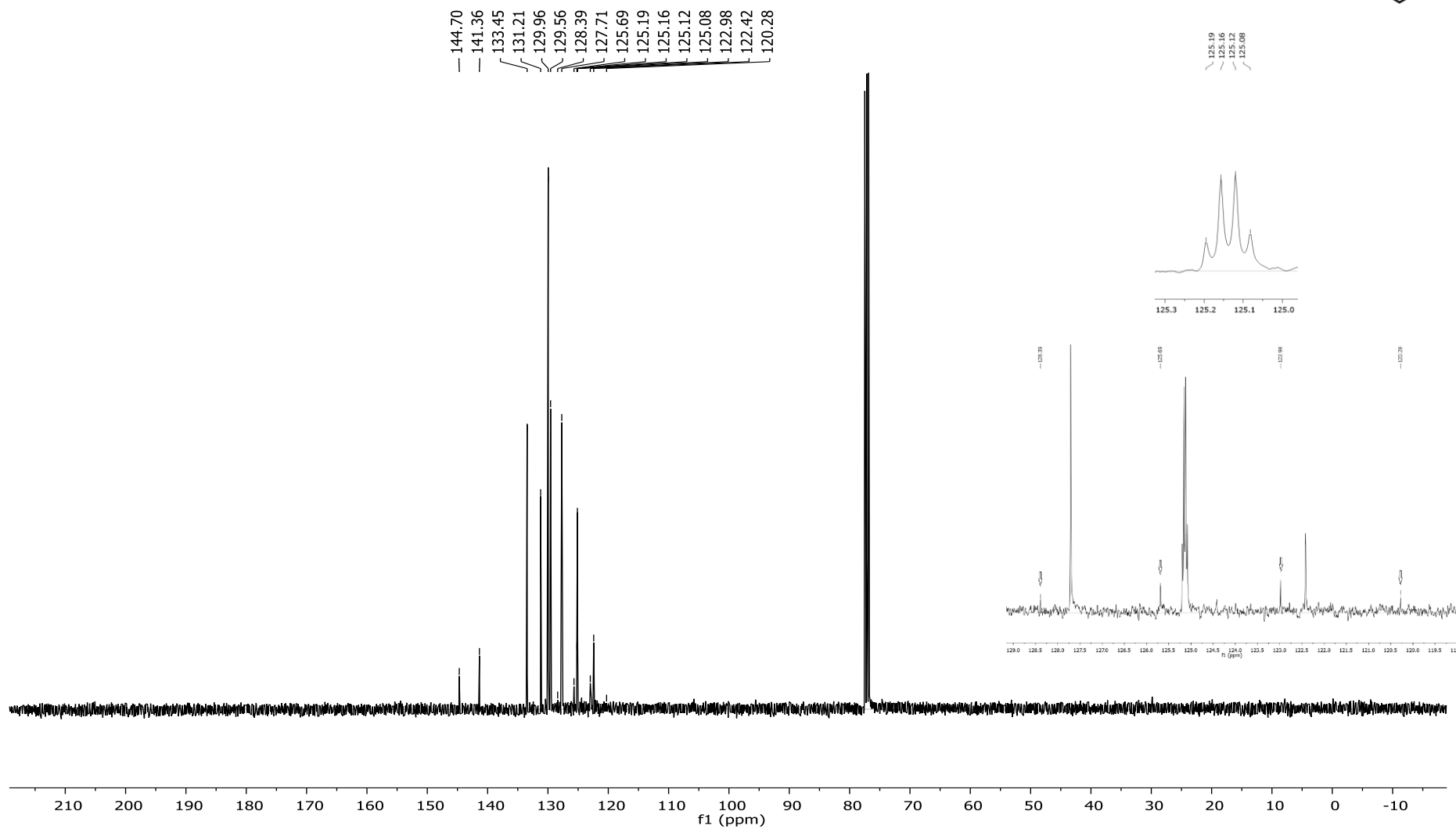


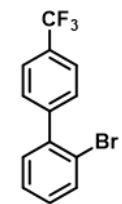
2-bromo-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (¹H-RMN, CDCl₃)



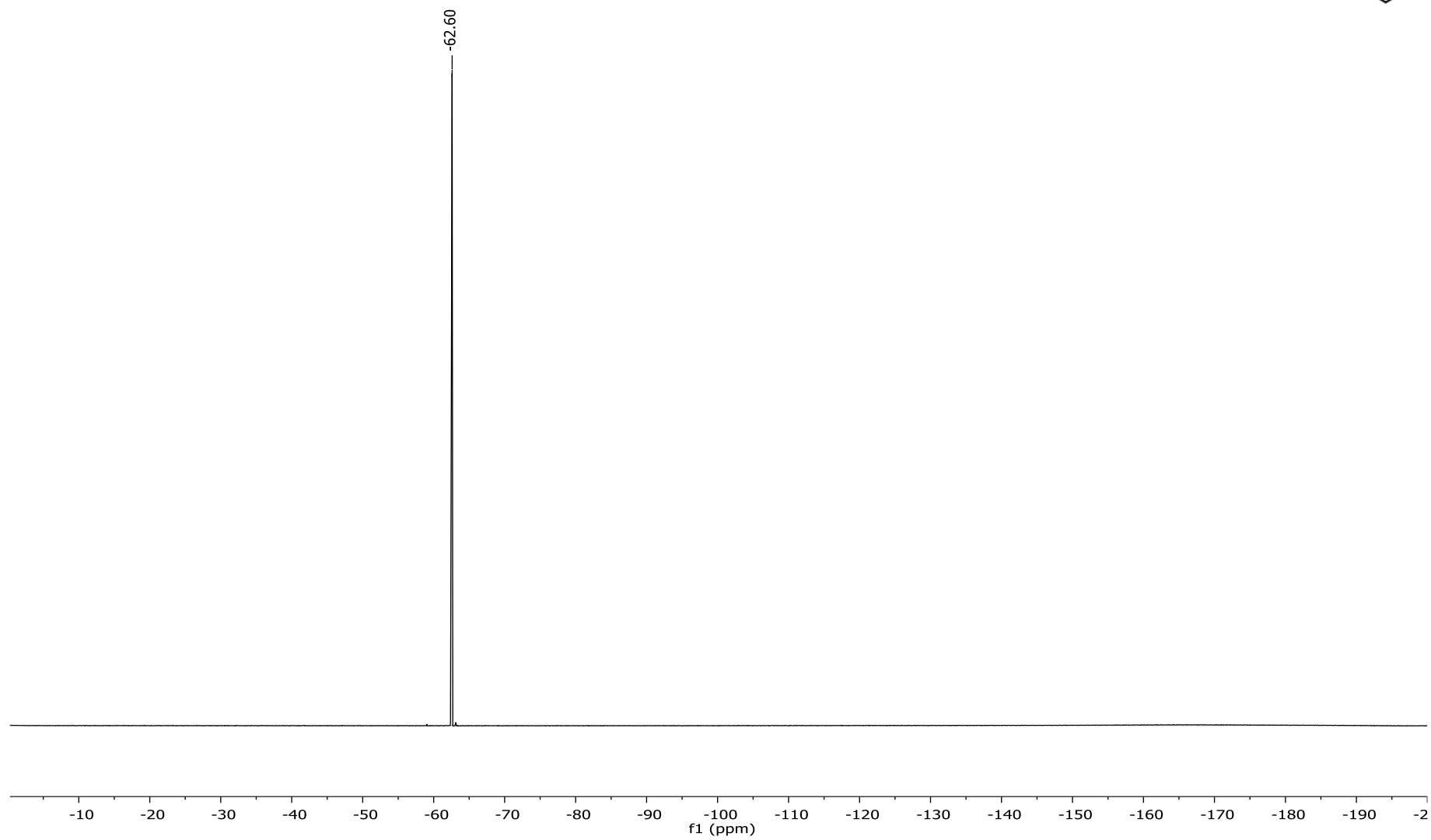


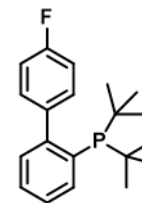
2-bromo-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (^{13}C -RMN, CDCl_3)



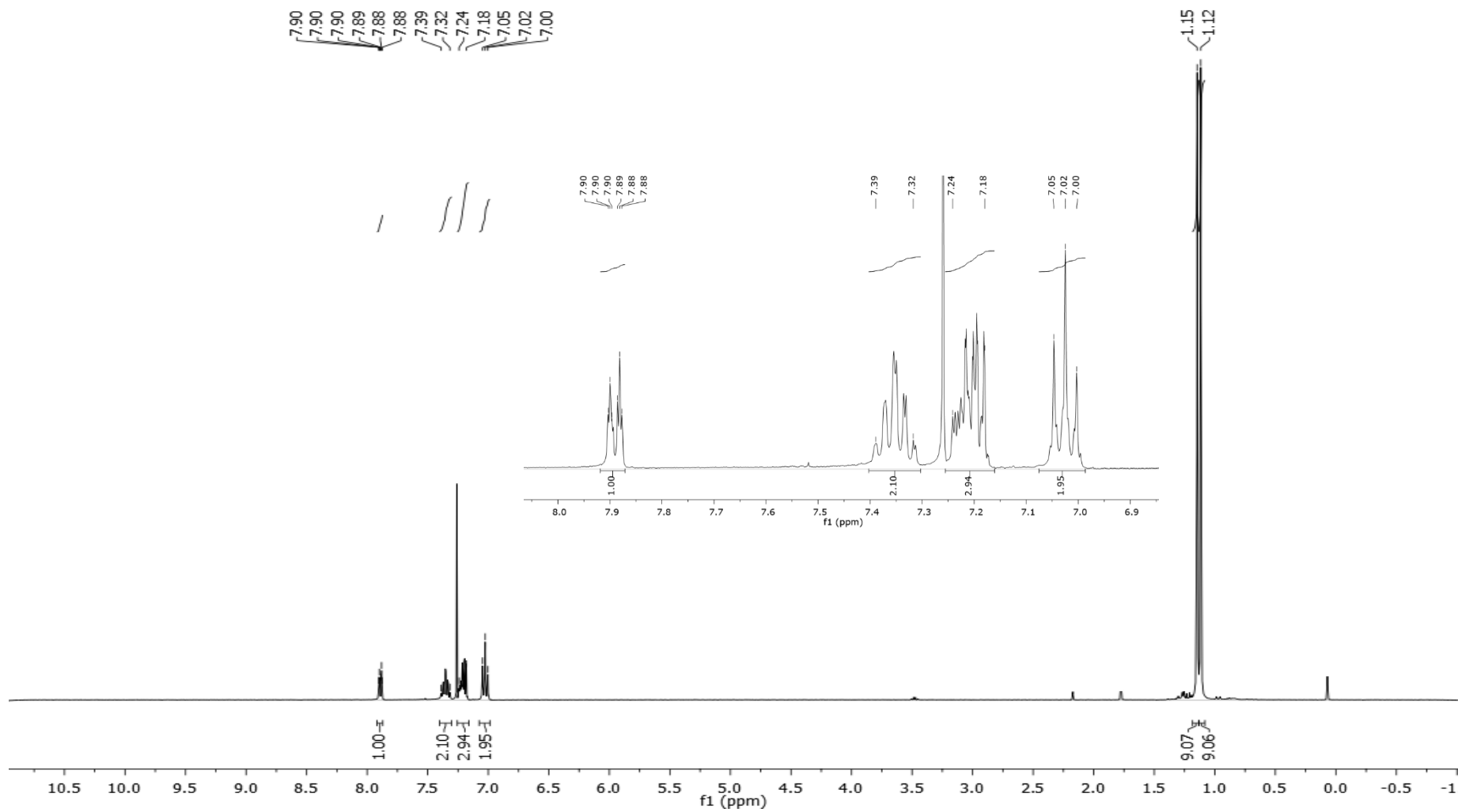


2-bromo-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (^{19}F -RMN, CDCl_3)

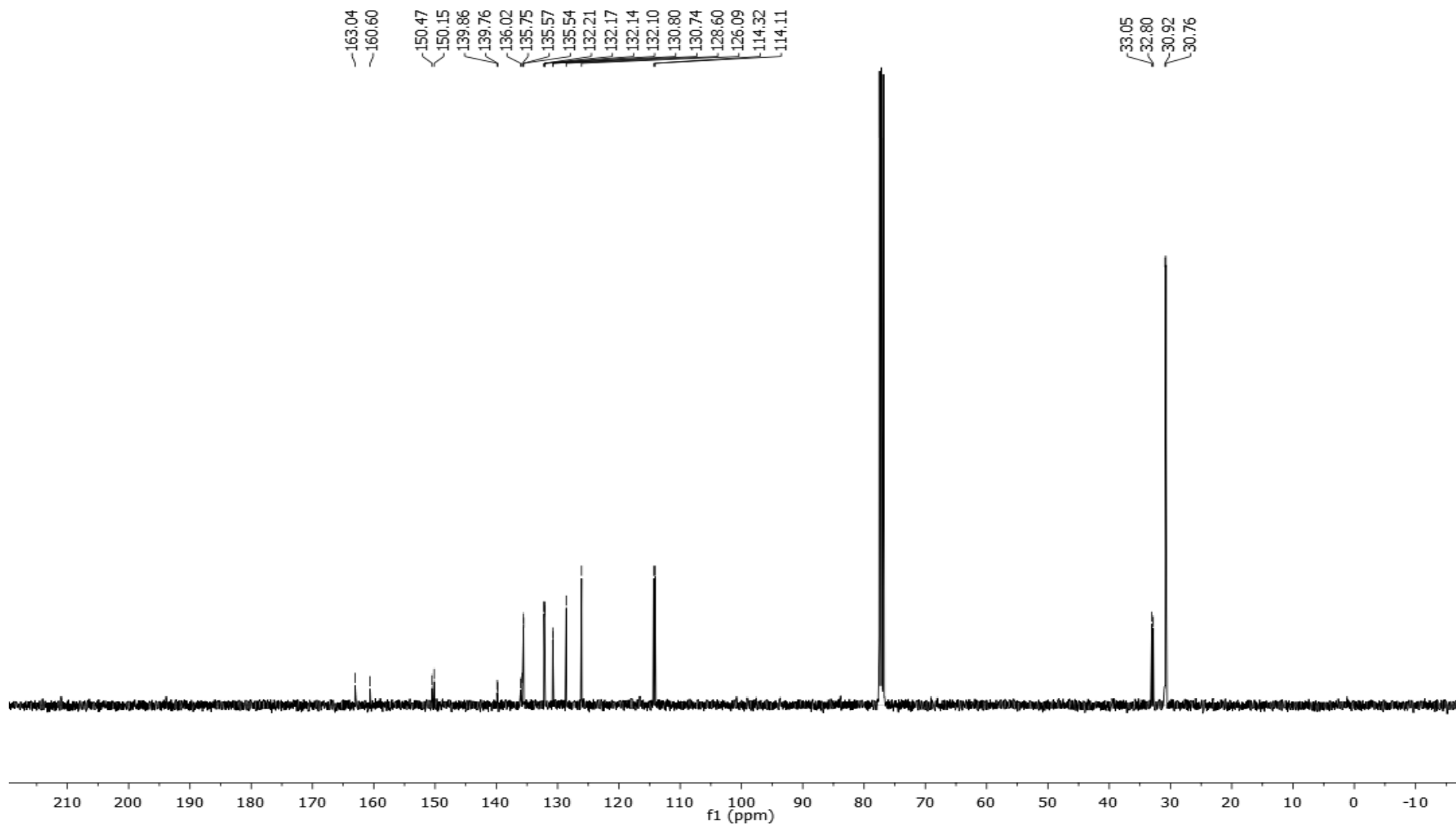
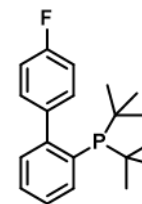




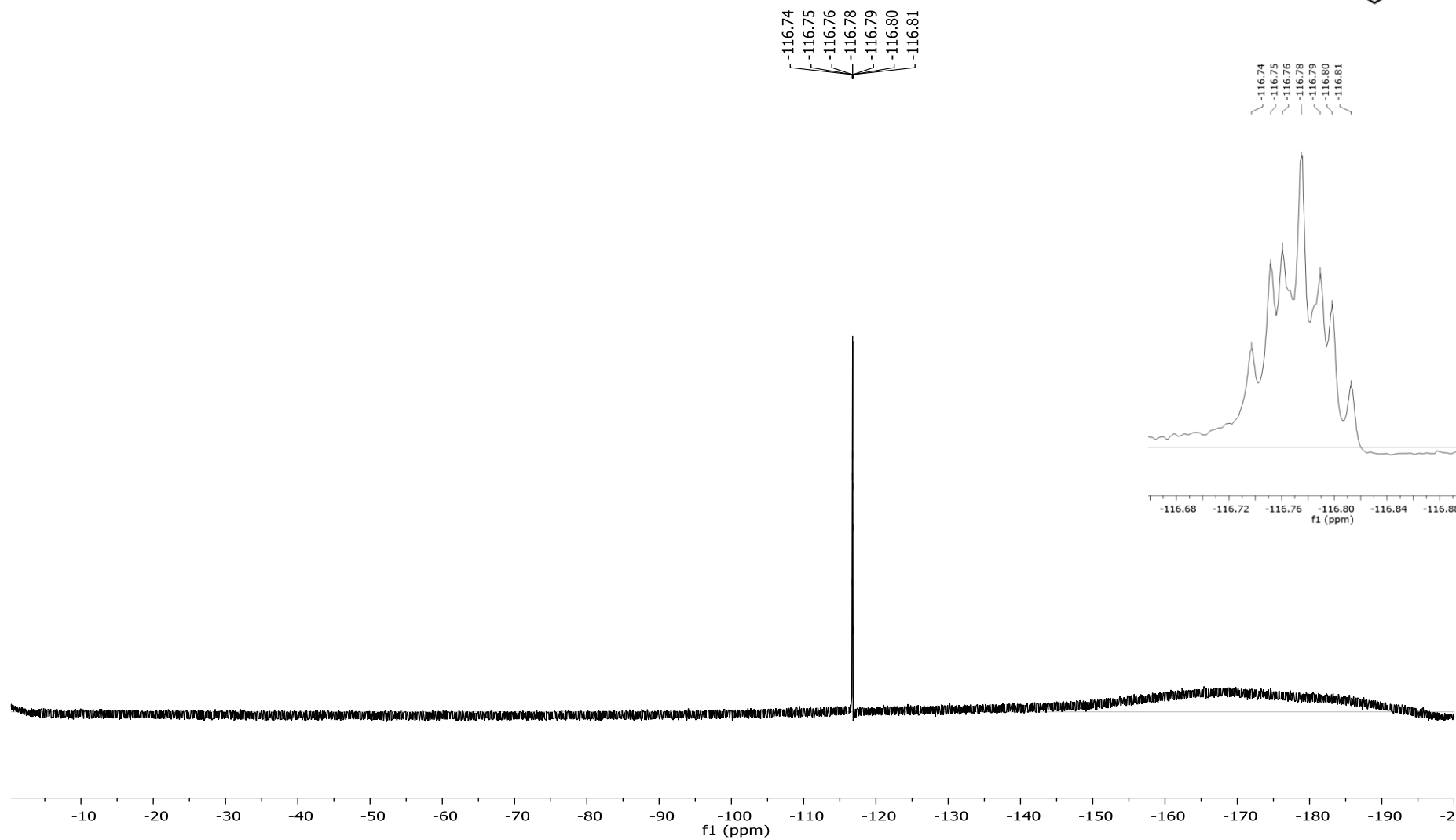
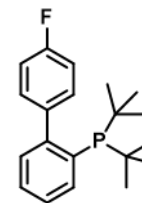
2-(di-tert-butylfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo (**P3**) (^1H -RMN, CDCl_3)

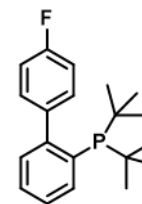


2-(di-tert-butilfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo (**P3**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)

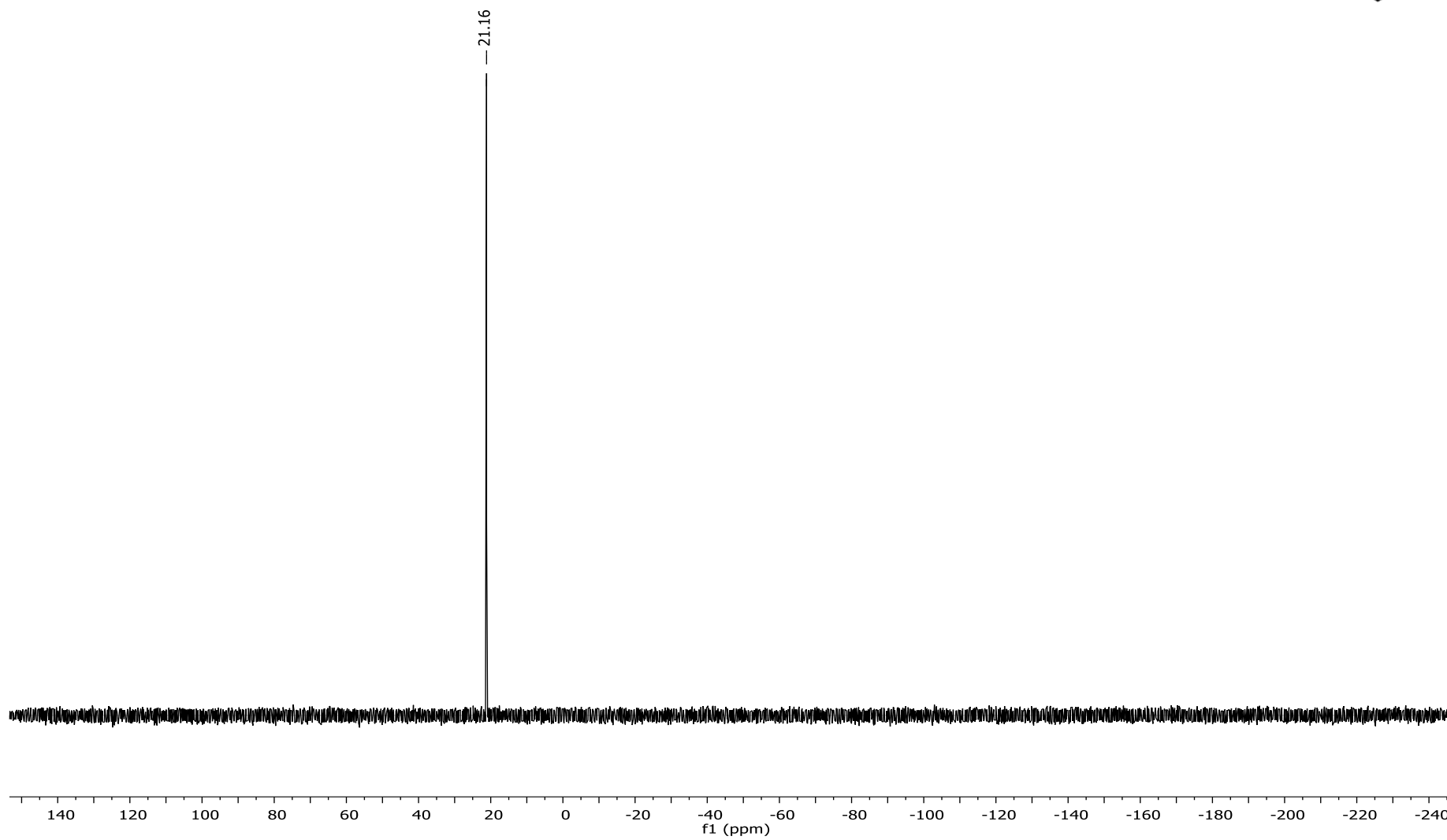


2-(di-tert-butylfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo (**P3**) (^{19}F -RMN, CDCl_3)

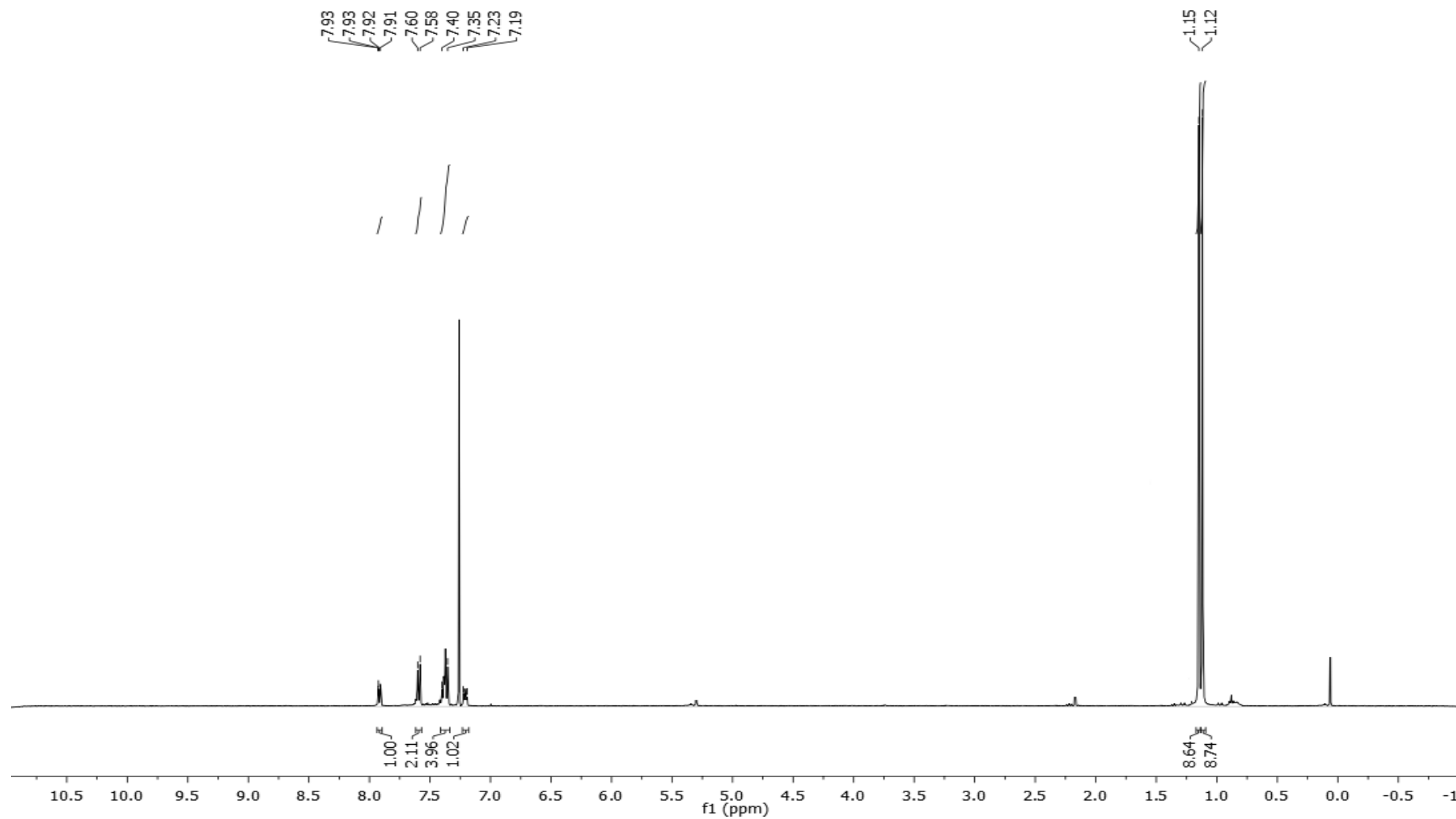
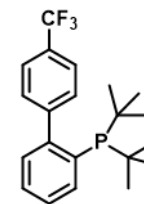




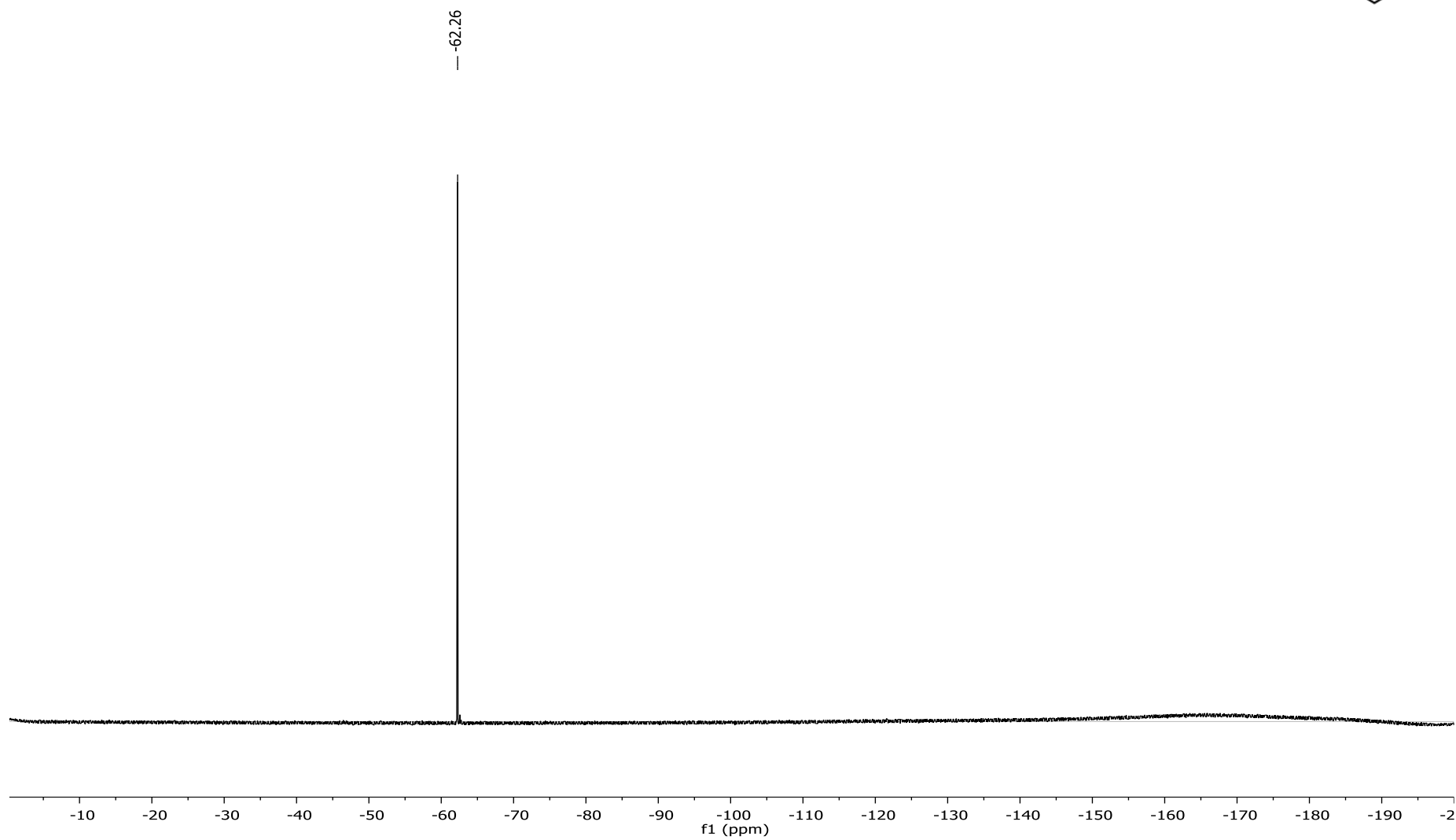
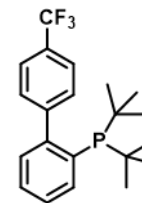
2-(di-tert-butilfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo (**P3**) (^{31}P -RMN, CDCl_3)



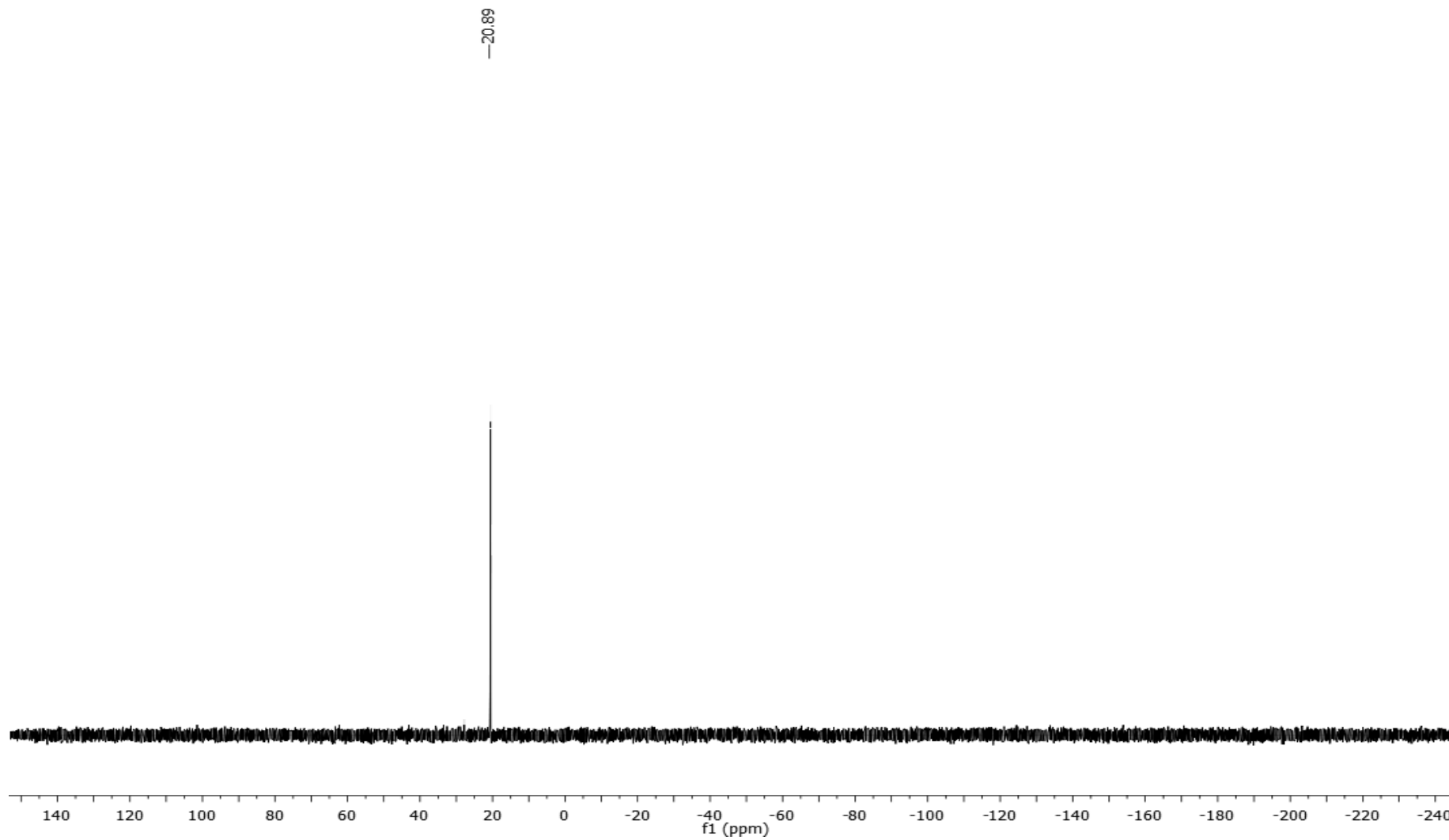
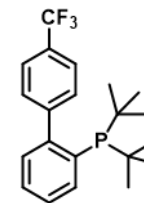
2-(di-tert-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (**P4**) (¹H-RMN, CDCl₃)



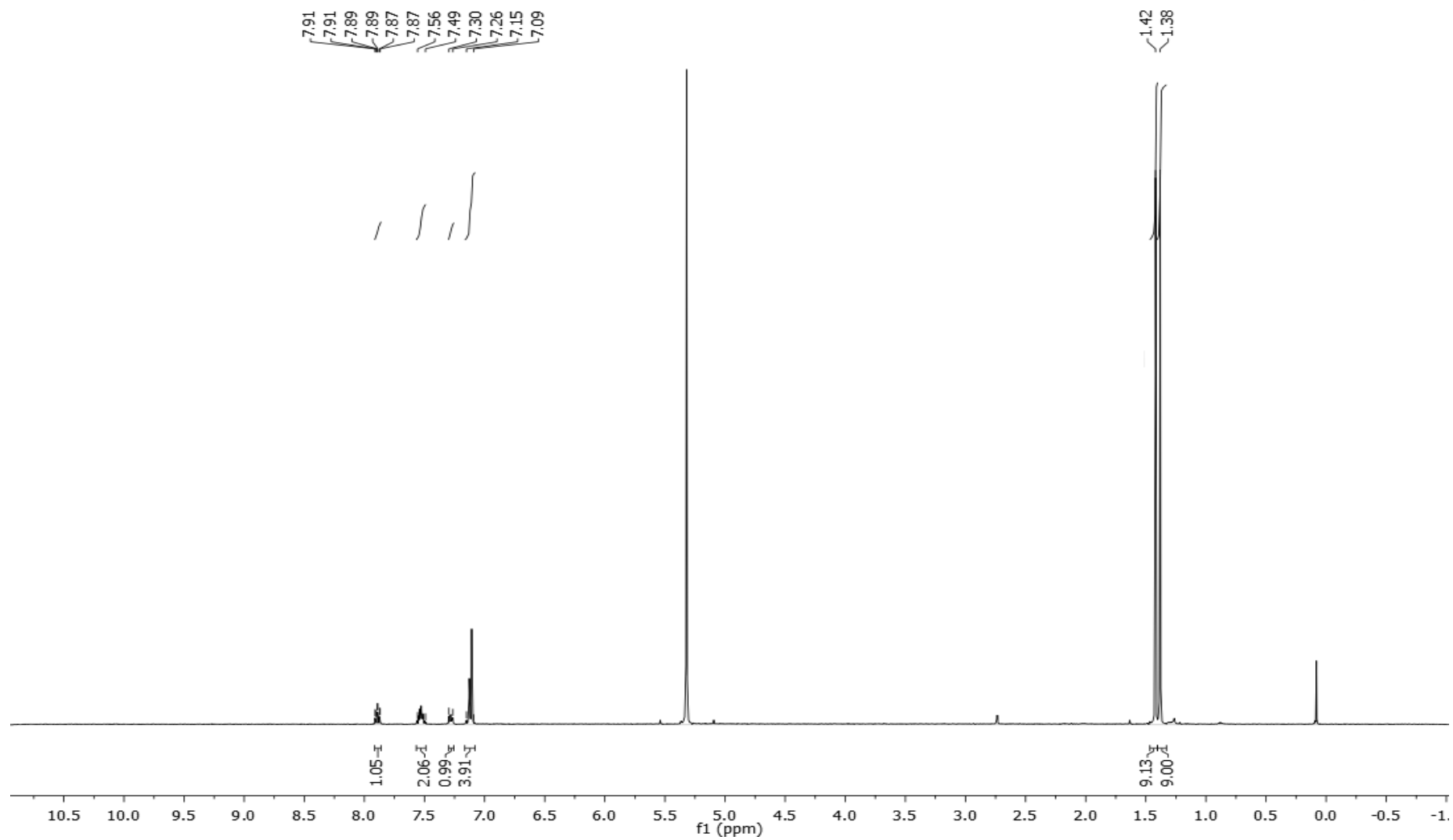
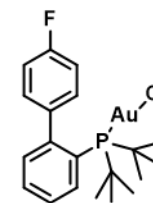
2-(di-tert-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (**P4**) (^{19}F -RMN, CDCl_3)



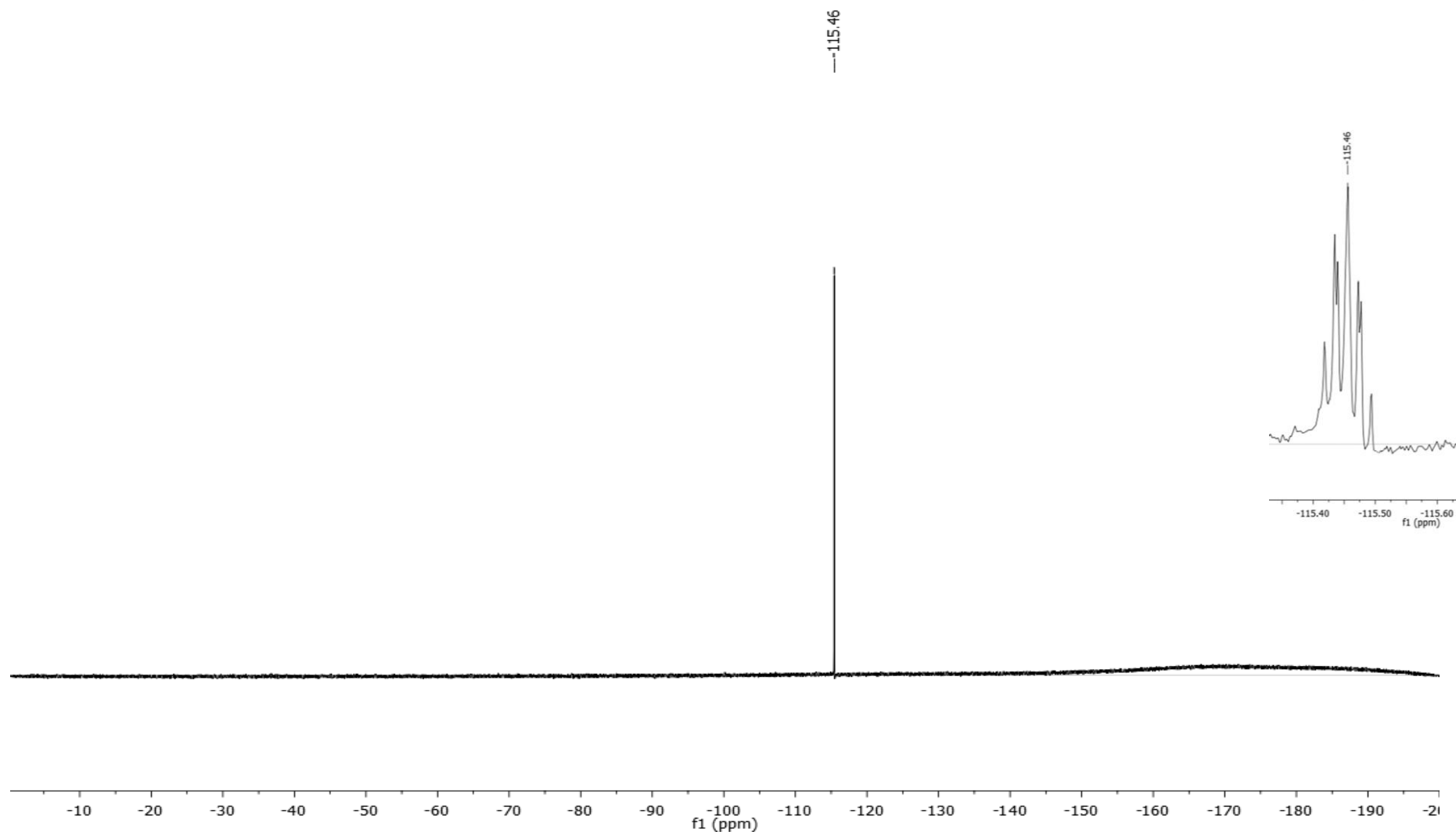
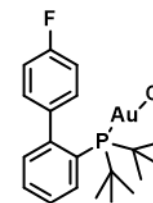
2-(di-tert-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (**P4**) (^{31}P -RMN, CDCl_3)



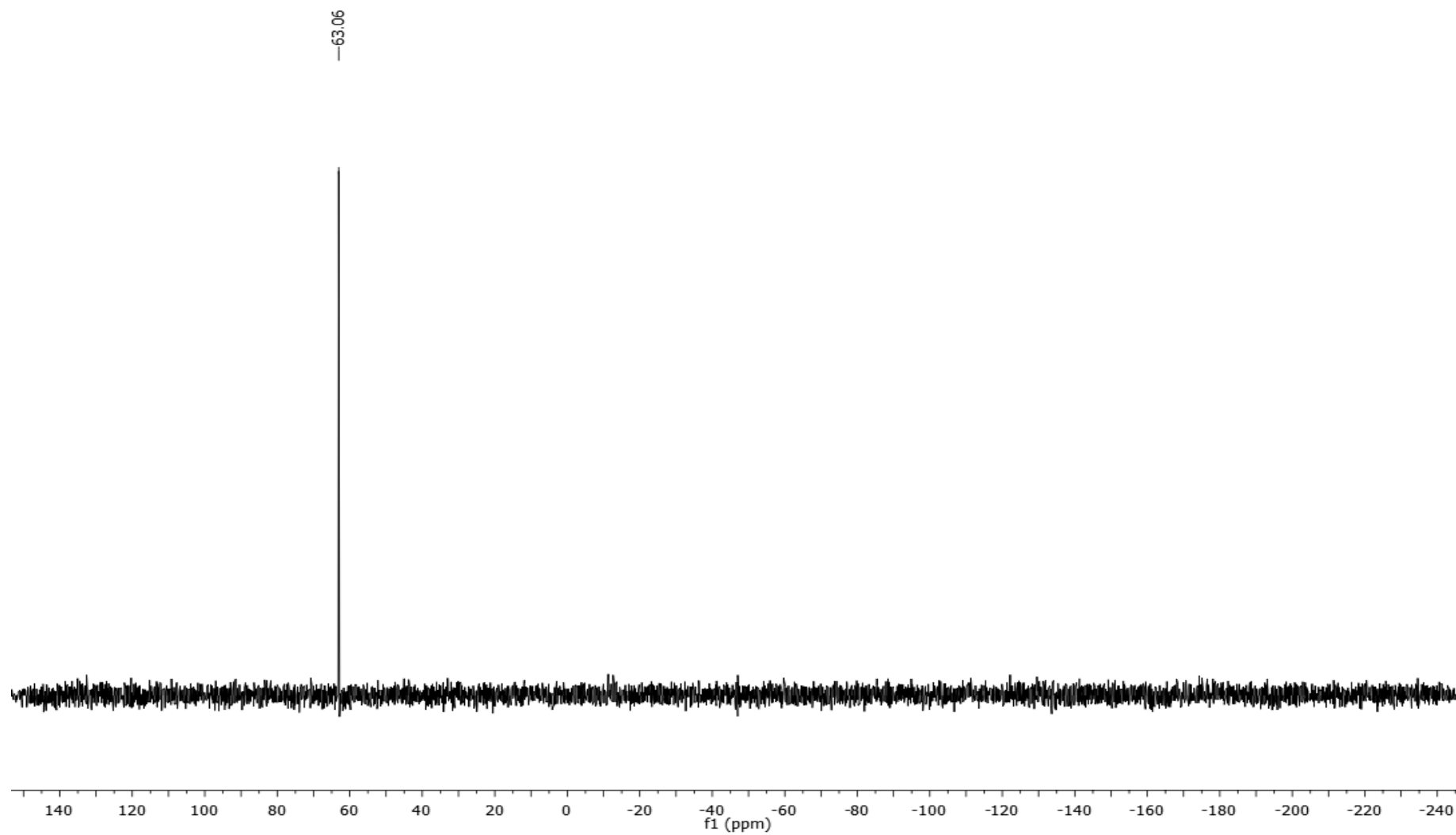
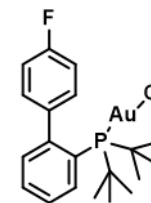
Cloro[2-(di-tert-butilfosfino)-4'-fluoro-1,1'-bifenil]oro(I) (**P3-Au**) (¹H-RMN, CD₂Cl₂)



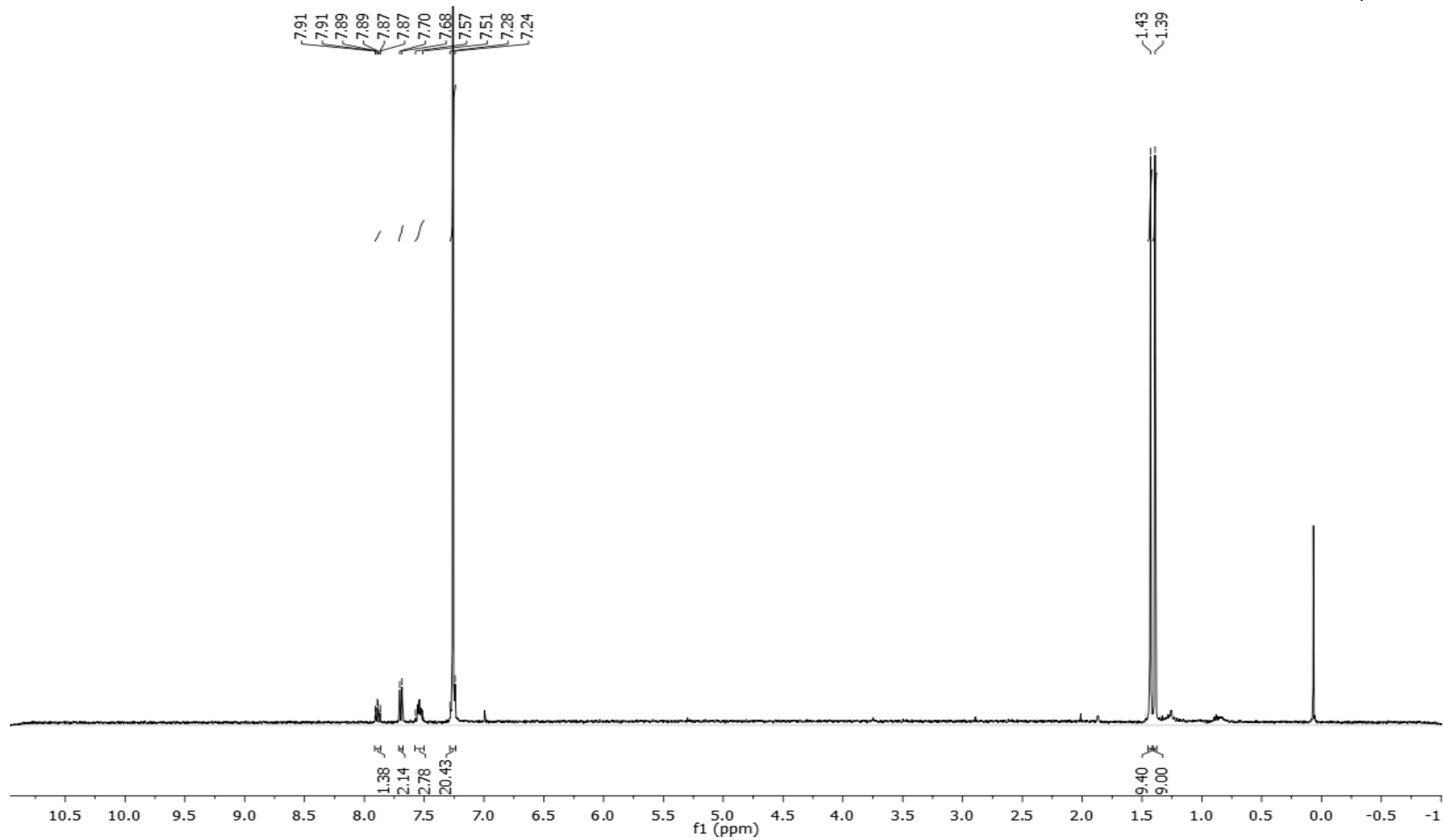
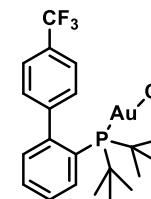
Cloro[2-(di-tert-butilfosfino)-4'-fluoro-1,1'-bifenil]oro(I) (**P3-Au**) (^{19}F -RMN, CD_2Cl_2)



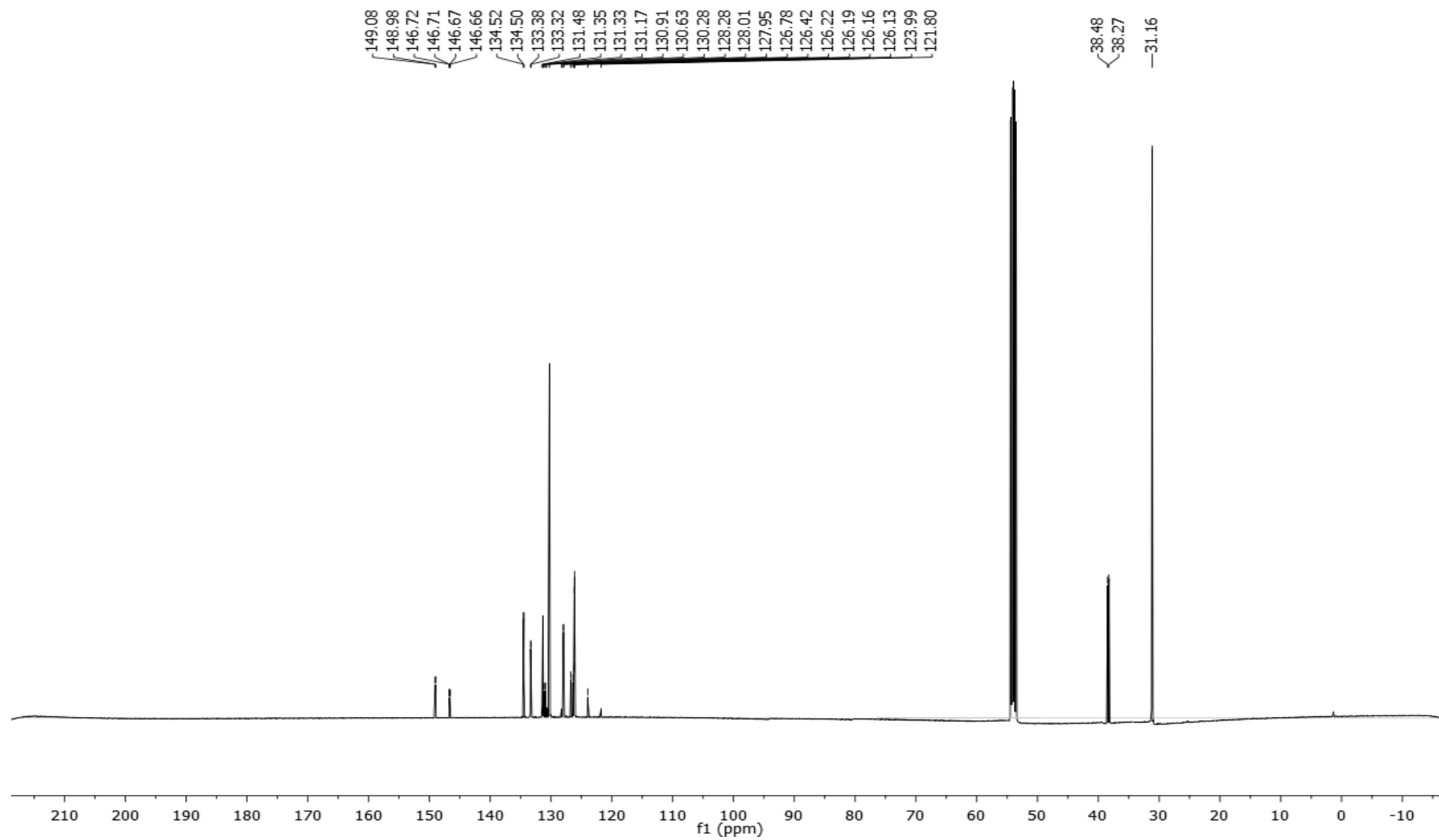
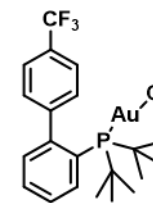
Cloro[2-(di-tert-butilfosfino)-4'-fluoro-1,1'-bifenil]oro(I) (**P3-Au**) (^{31}P -RMN, CD_2Cl_2)



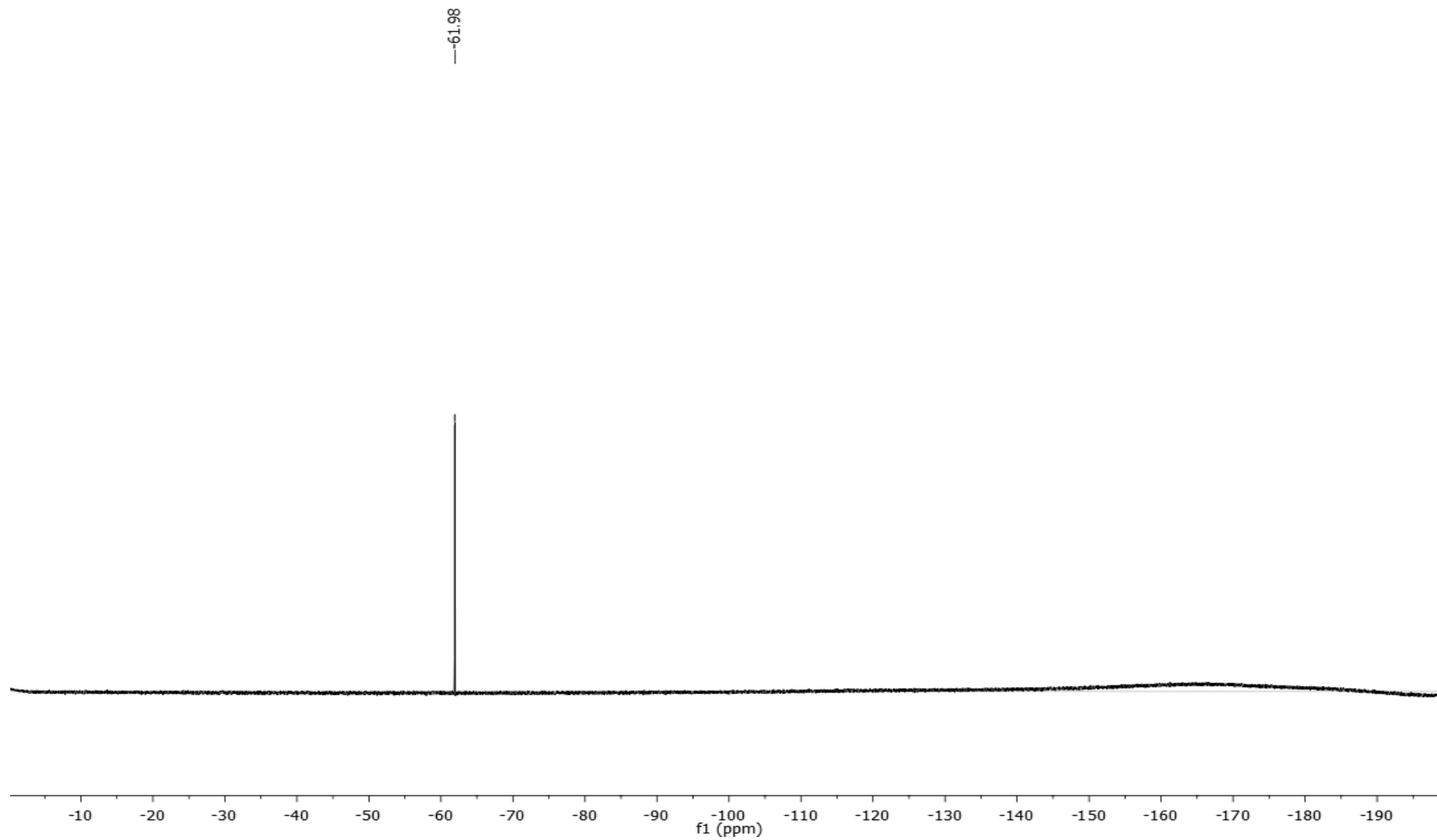
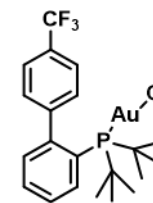
Cloro[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil]oro(I) (**P4-Au**) ($^1\text{H-RMN}$, CDCl_3)



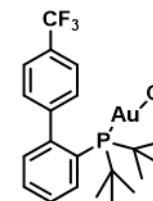
Cloro[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil]oro(I) (**P4-Au**) (^{13}C -RMN, CDCl_3)



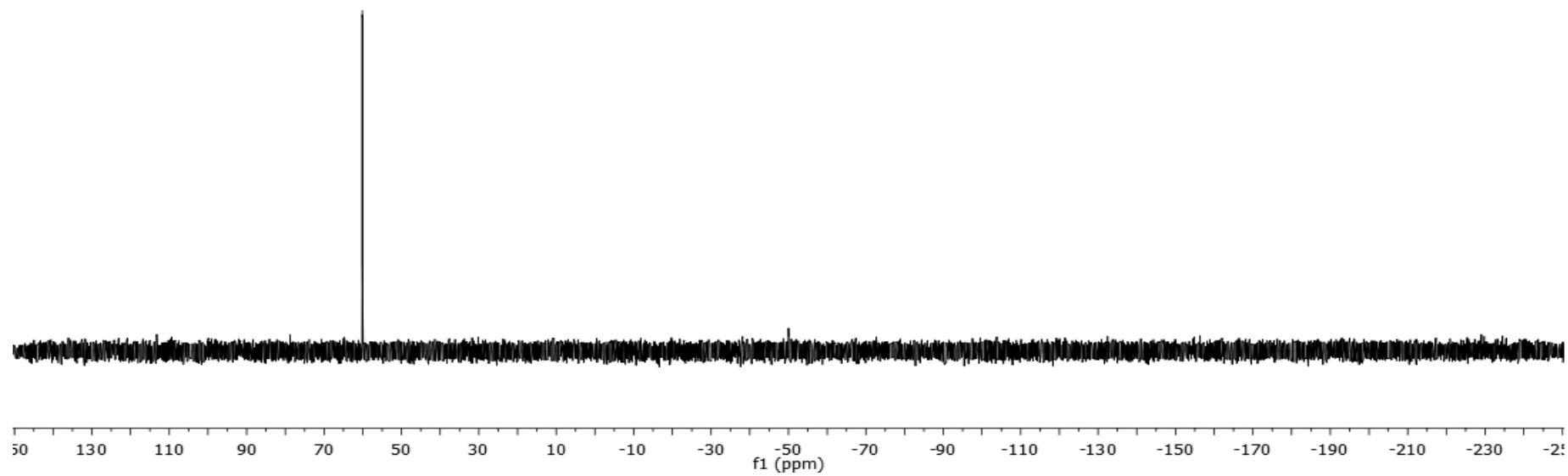
Cloro[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil]oro(I) (**P4-Au**) (^{19}F -RMN, CDCl_3)

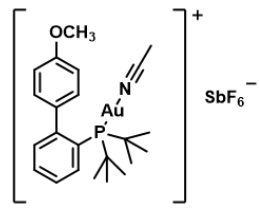


Cloro[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil]oro(I) (**P4-Au**) (^{31}P -RMN, CDCl_3)

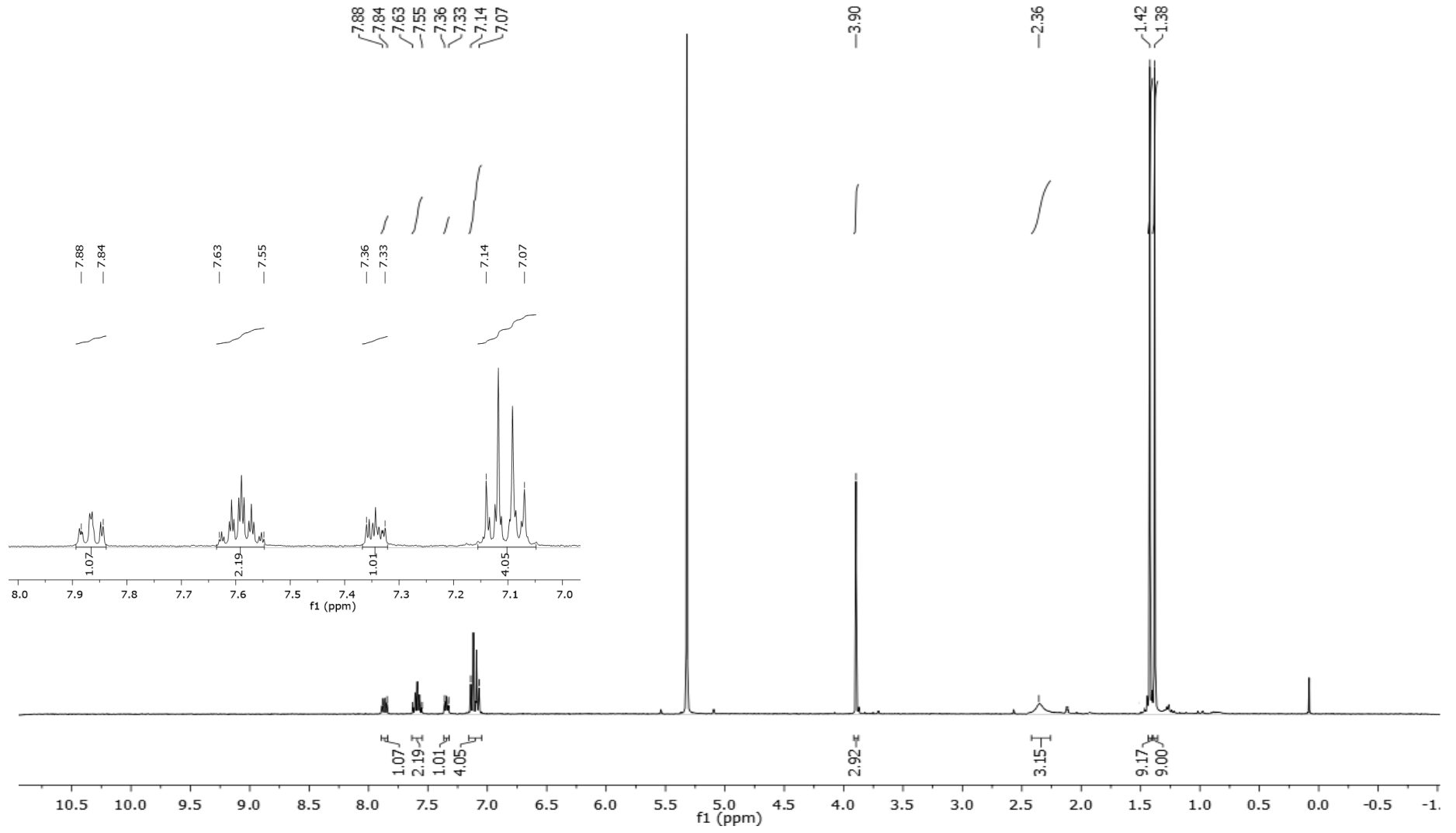


—60.12

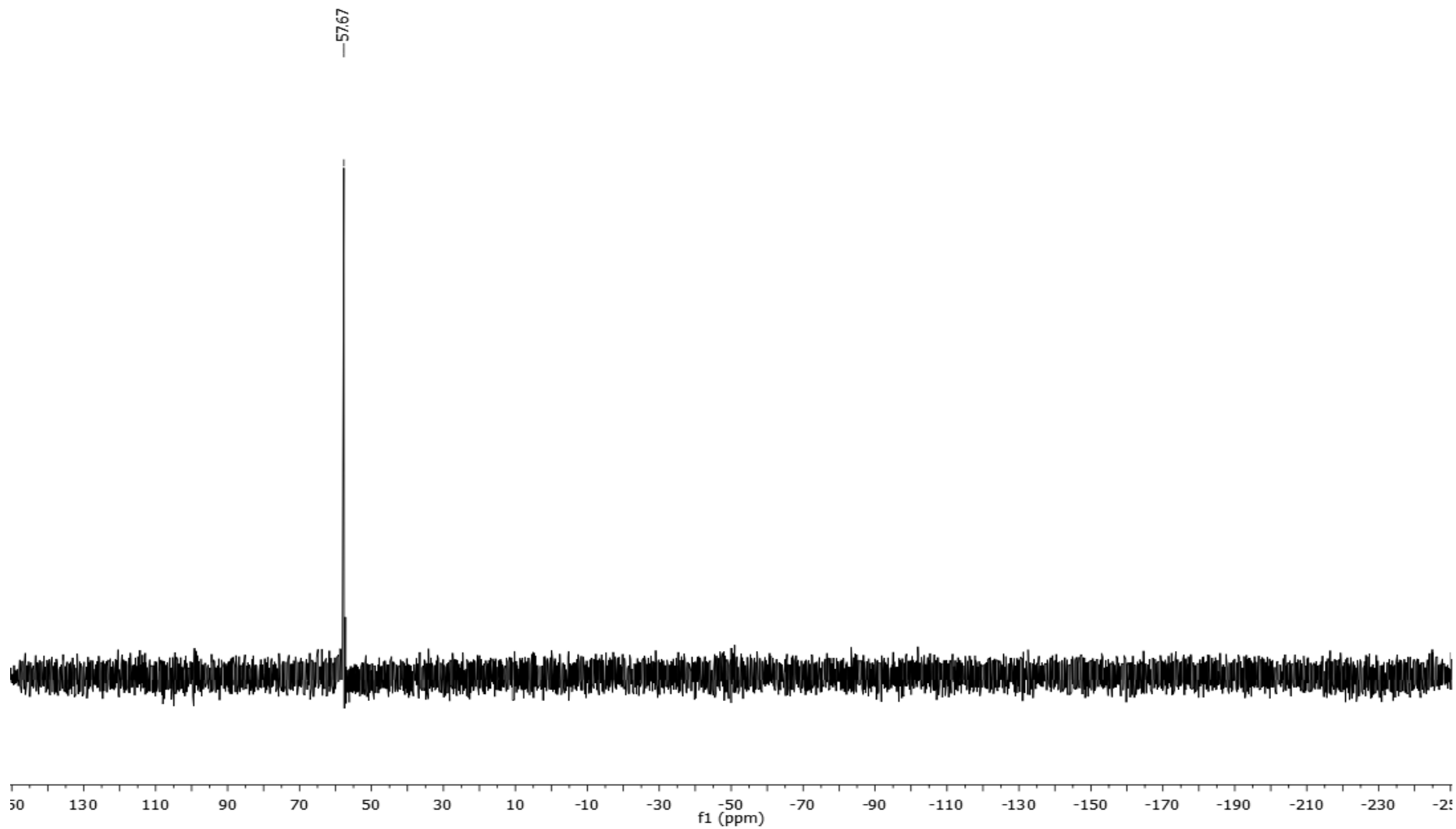
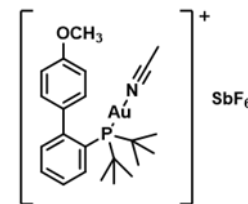


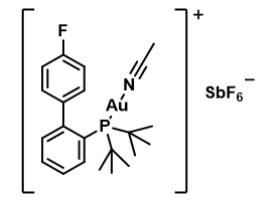


(Acetonitrilo)[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-metoxi-1,1'-bifenil]oro(I) Hexafluoroantimoniato (V) (**P2-Au+**) (¹H-RMN, CD₂Cl₂)

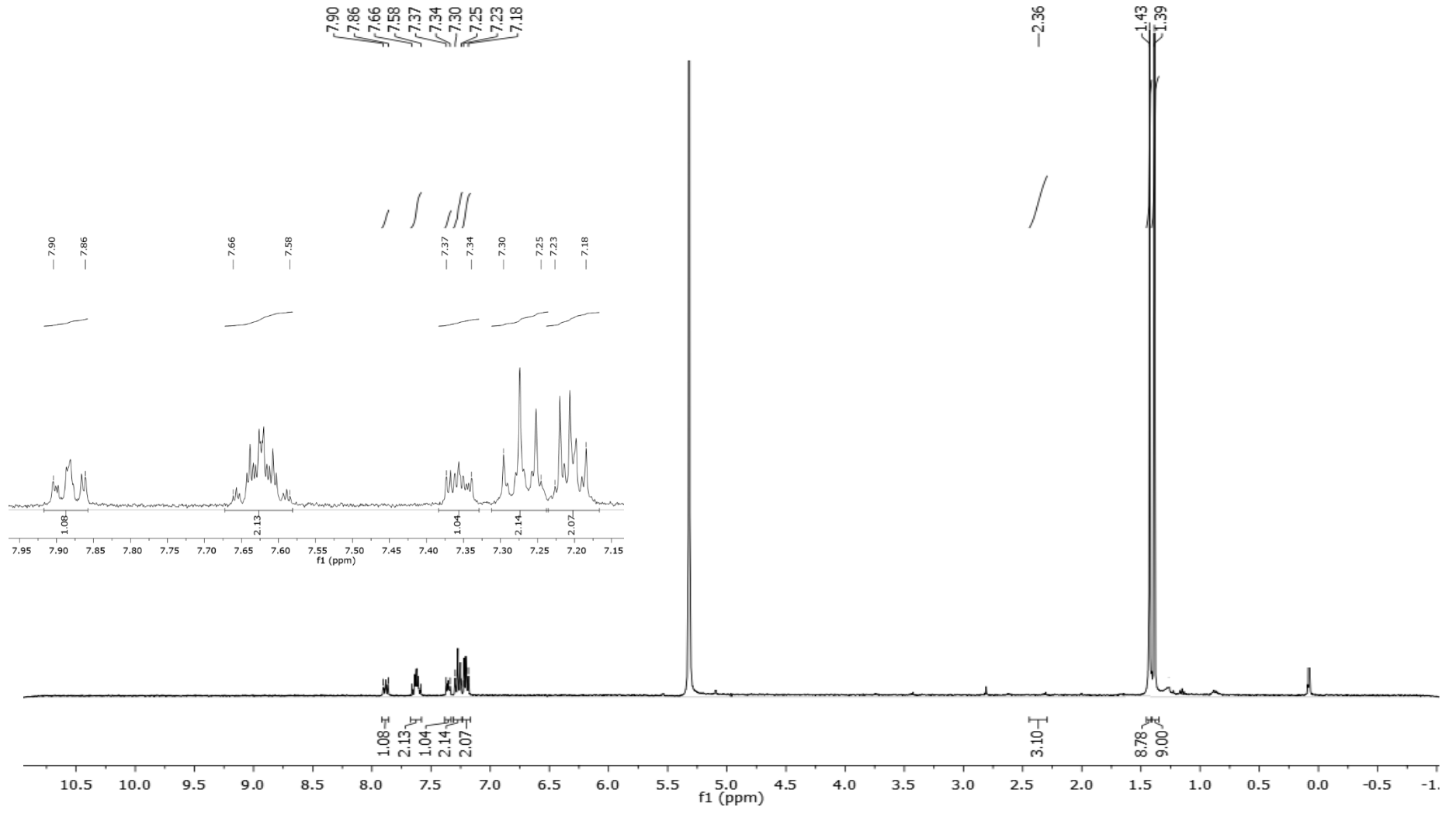


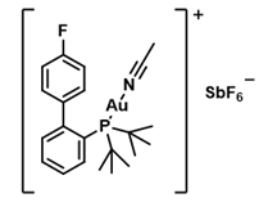
(Acetonitrilo)[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-metoxi-1,1'-bifenil]oro(I) Hexafluoroantimoniato (V) (**P2-Au+**) (^{31}P -RMN, CD_2Cl_2)





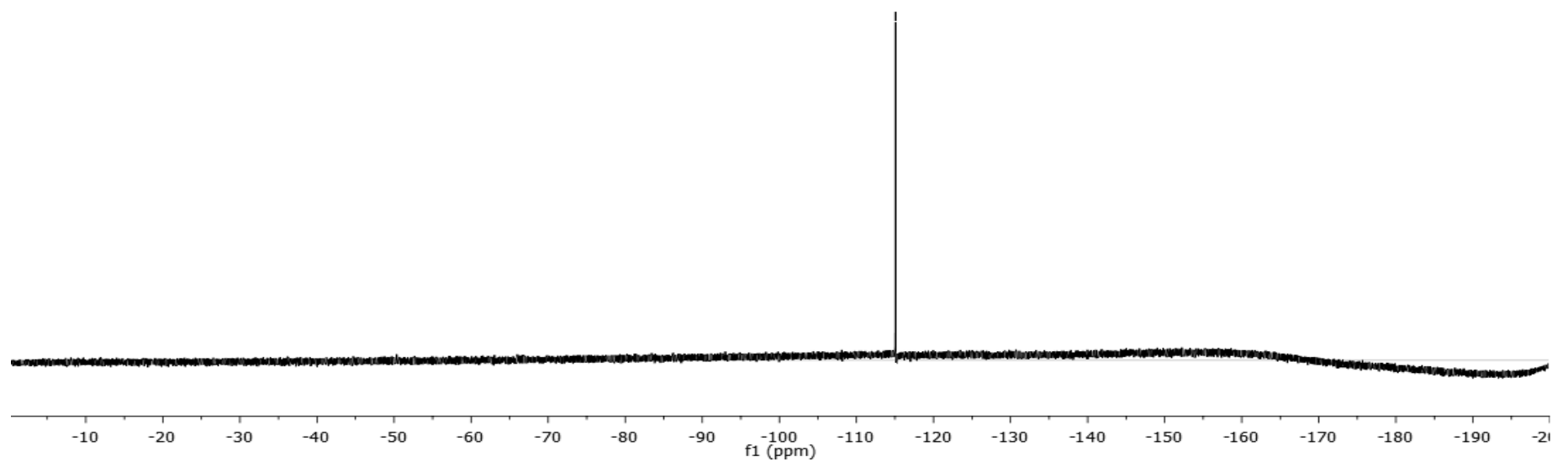
(Acetonitrilo)[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo]oro(I) Hexafluoroantimoniato (V) (**P3-Au+**) (¹H-RMN, CD₂Cl₂)

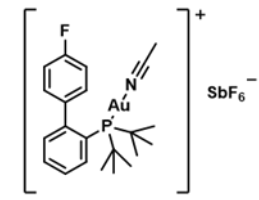




(Acetonitrilo)[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo]oro(I) Hexafluoroantimoniato (V) (**P3-Au+**) (^{19}F -RMN, CD_2Cl_2)

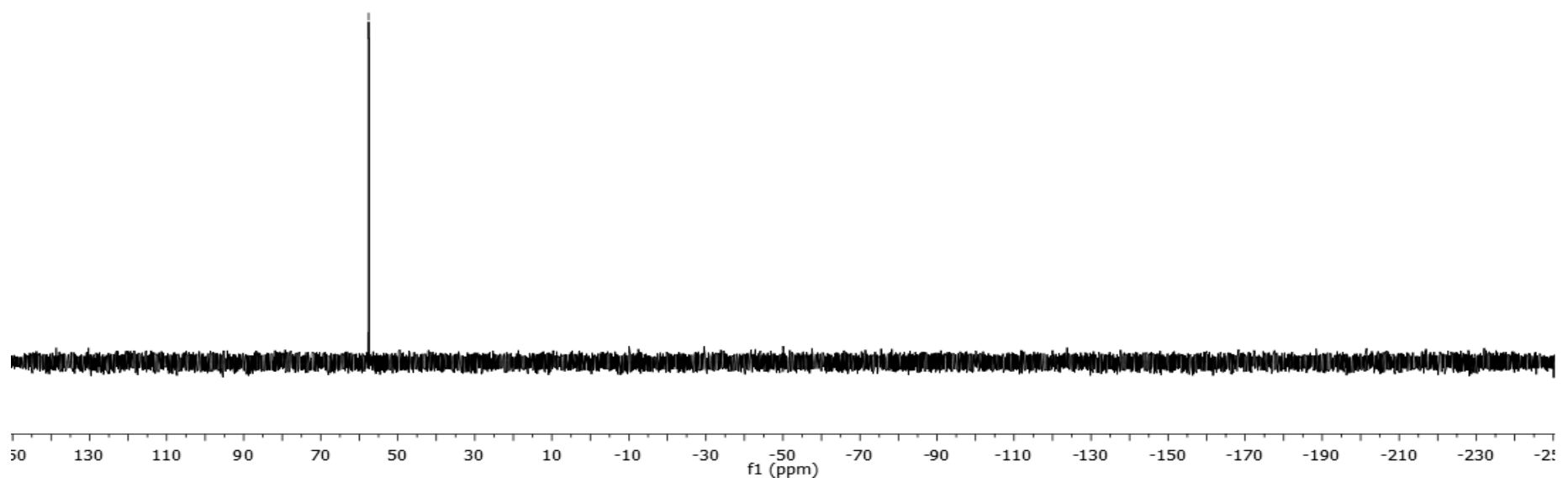
-115,26



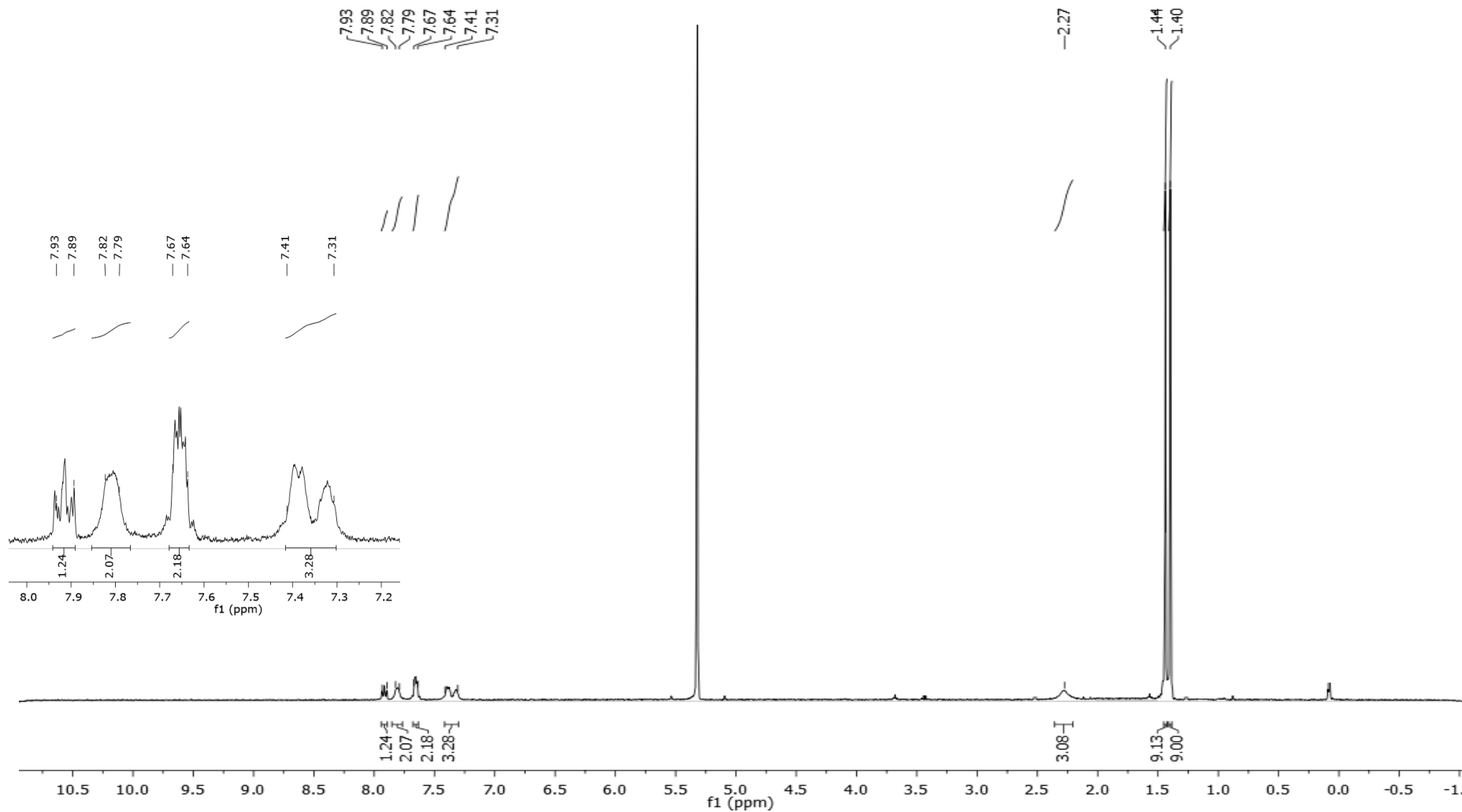
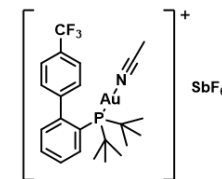


(Acetonitrilo)[2-(di-tert-butilfosfina)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo]oro(I) Hexafluoroantimoniato (V) (**P3-Au+**) (^{31}P -RMN, CD_2Cl_2)

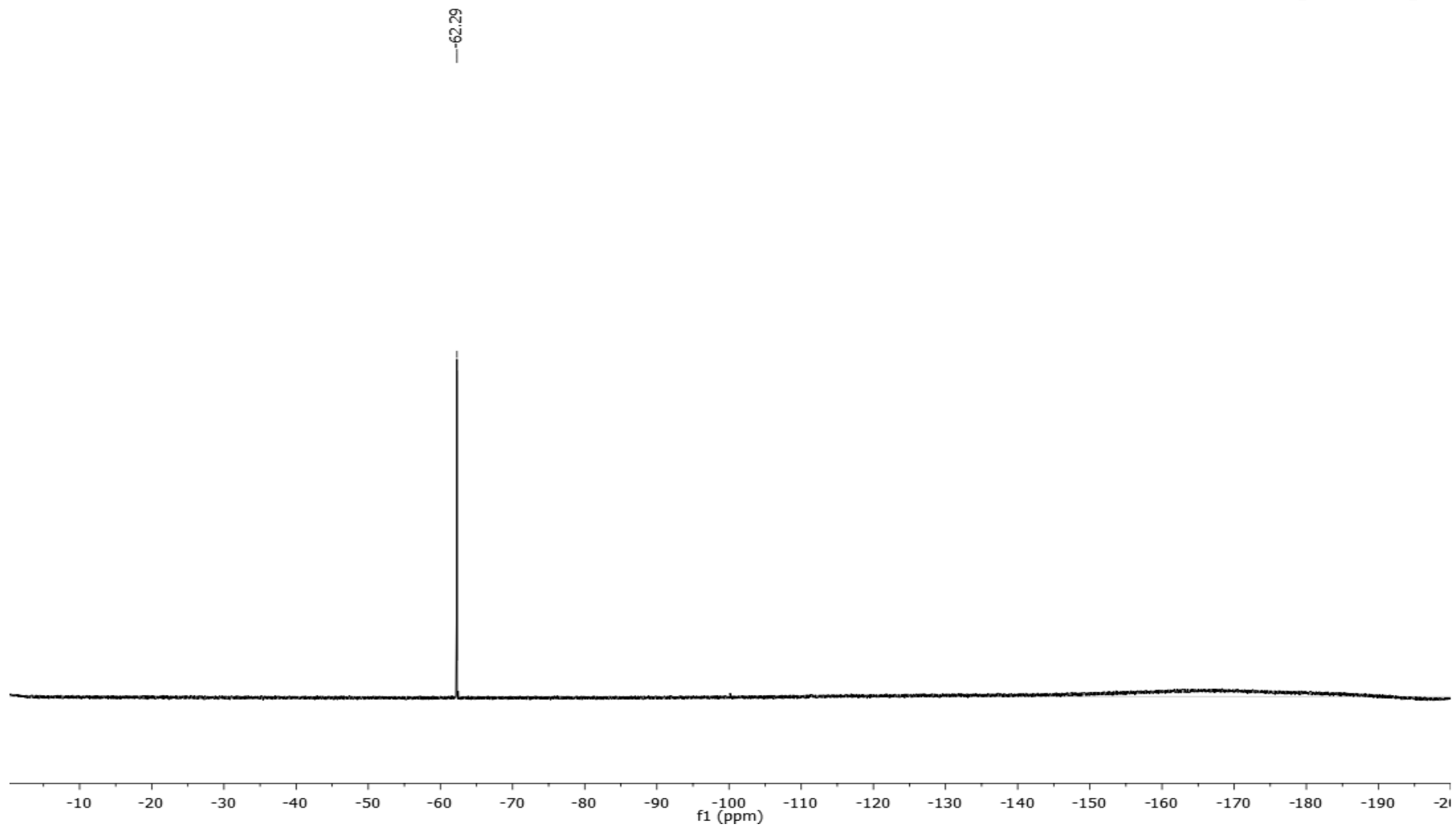
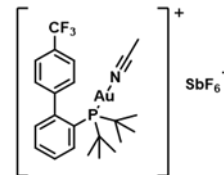
-57.57



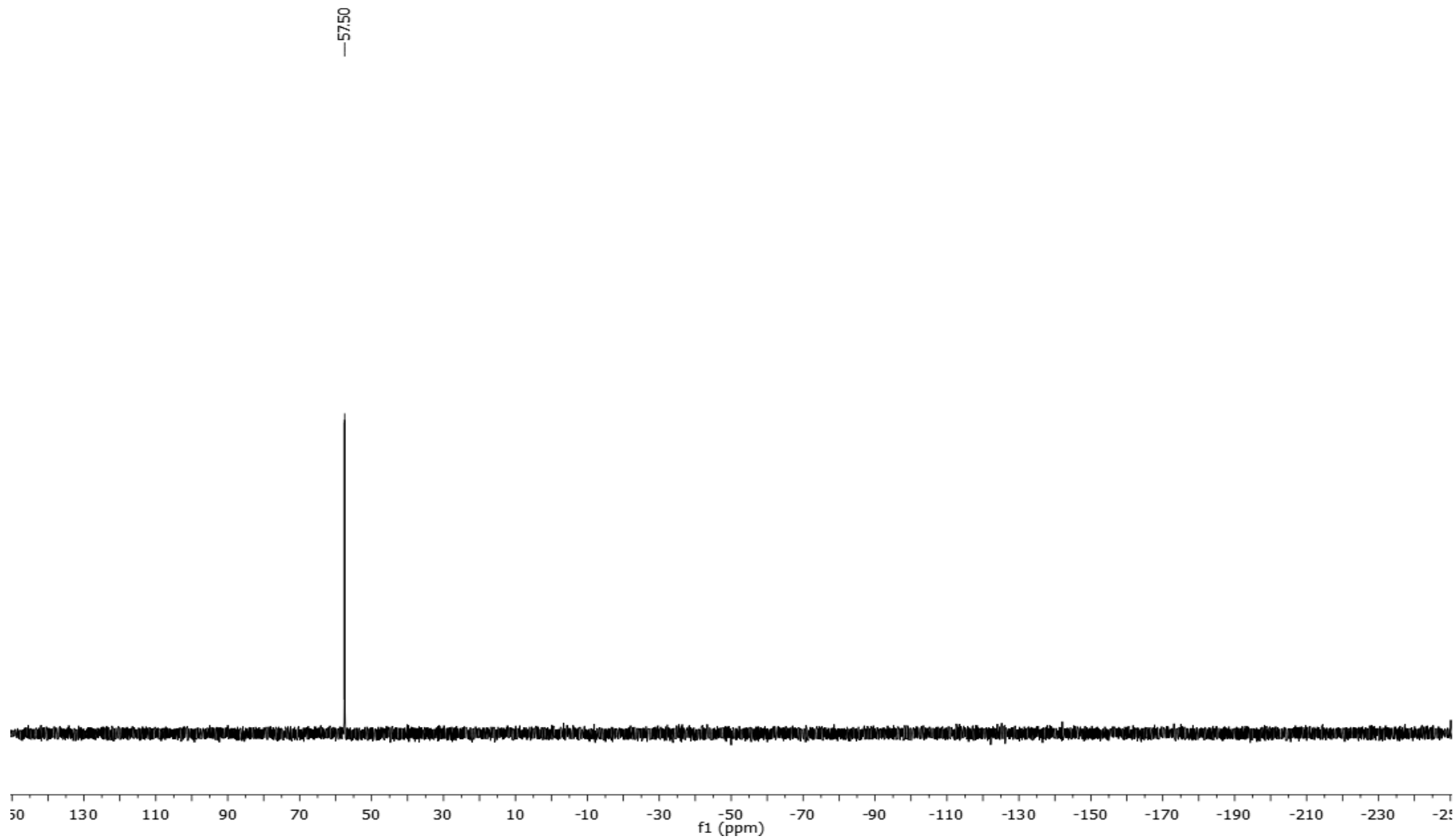
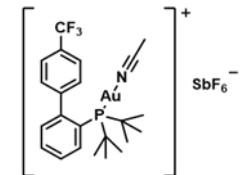
(Acetonitrilo)[2-(di-*tert*-butilfosfina)-4'-trifluorometil-1,1'-bifenil]oro(I) Hexafluoroantimoniato (V) (**P4-Au+**) (¹H-RMN, CD₂Cl₂)



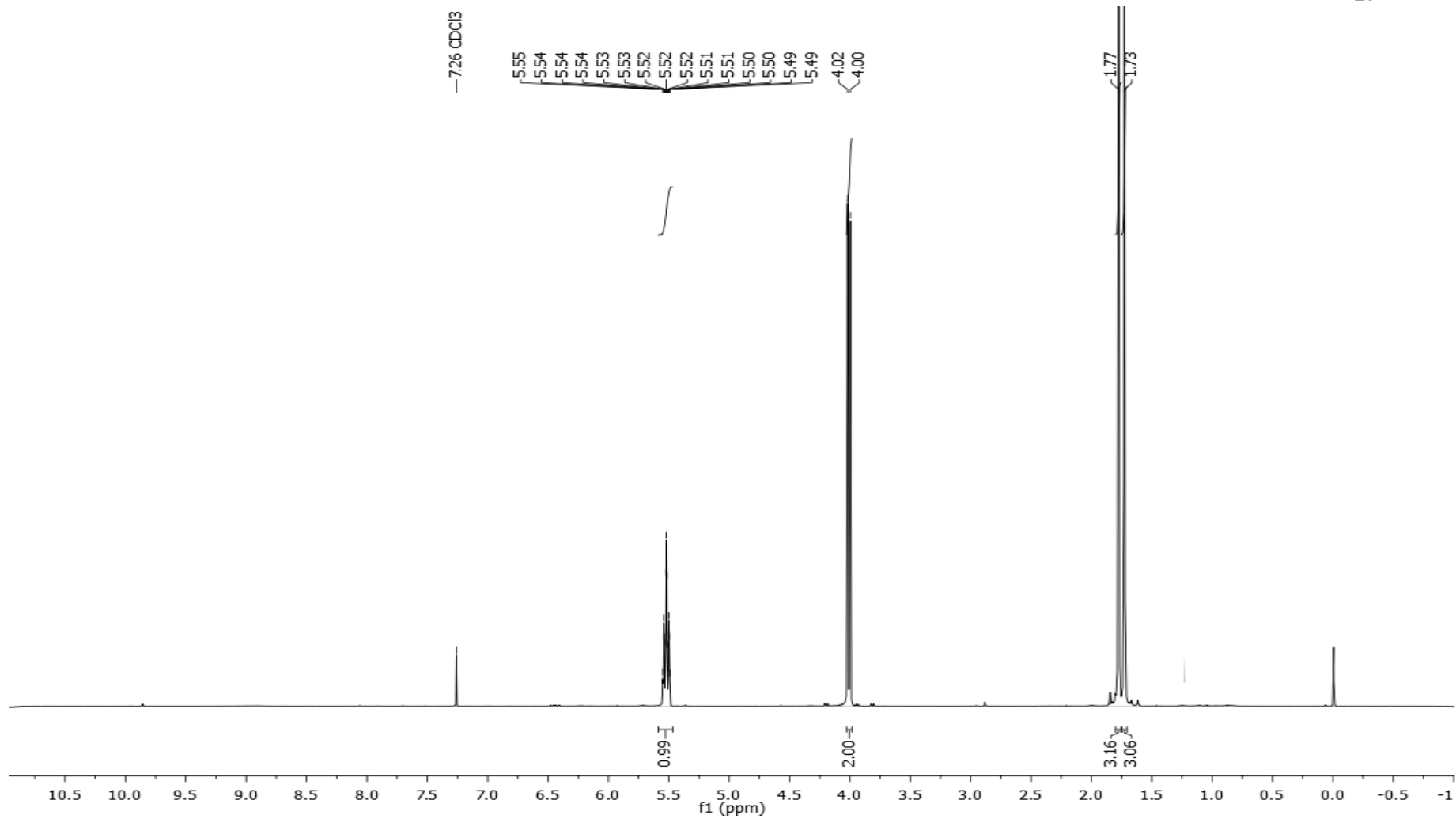
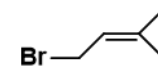
(Acetonitrilo)[2-(di-*tert*-butilfosfina)-4'-trifluorometil-1,1'-bifenil]oro(I) Hexafluoroantimoniato (V) (**P4-Au+**) (^{19}F -RMN, CD_2Cl_2)

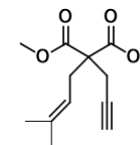


(Acetonitrilo)[2-(di-*tert*-butilfosfina)-4'-trifluorometil-1,1'-bifenil]oro(I) Hexafluoroantimoniato (V) (**P4-Au+**) (^{31}P -RMN, CD_2Cl_2)

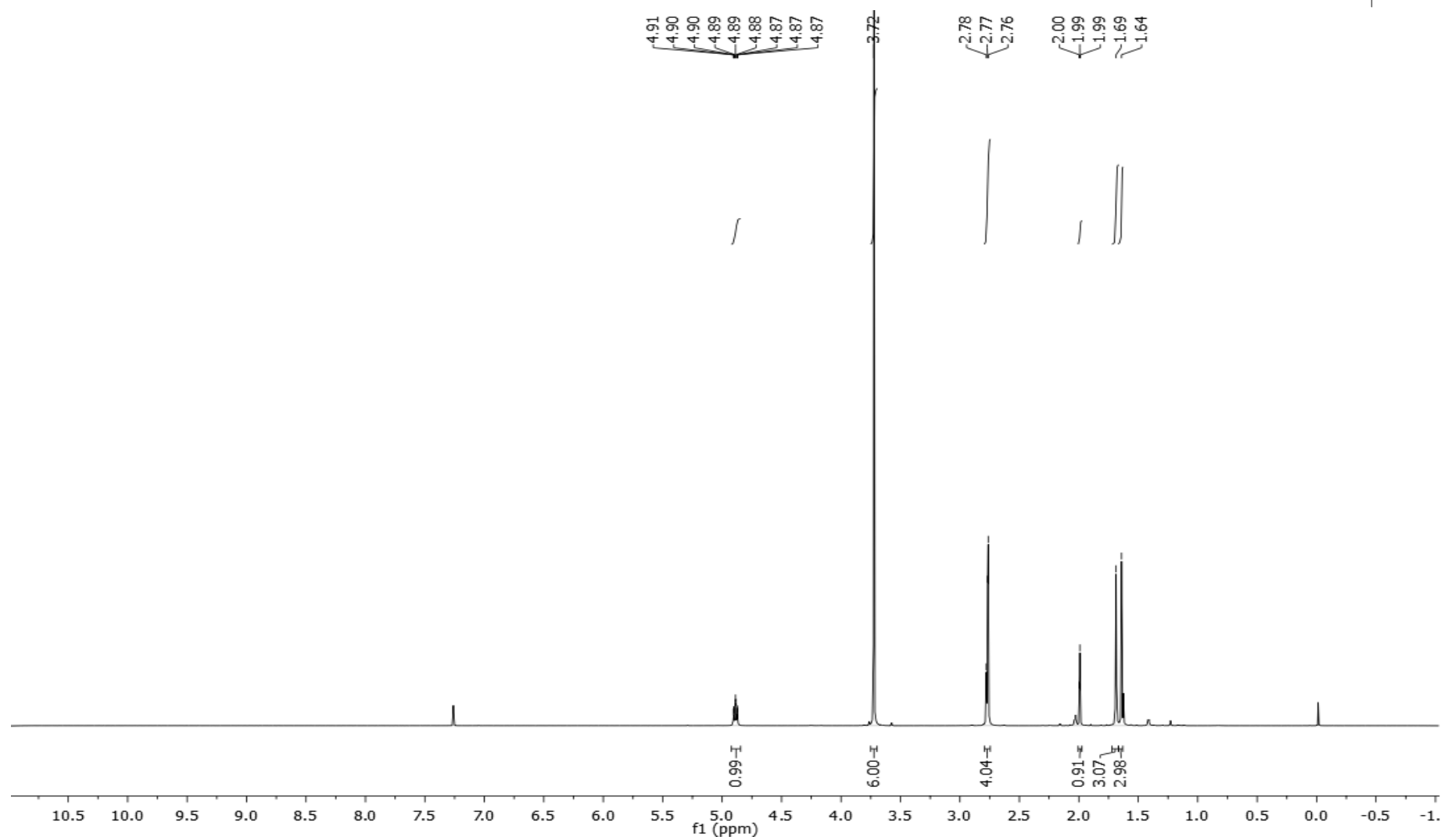


Bromuro de prenilo ($^1\text{H-RMN}$, CDCl_3)





Dimetil-2-(3-metilbut-2-enil)-2-(prop-2-inil)malonato (¹H-RMN, CDCl₃)



[(3-metil-2-butenil)]-[3-(p-nitrofenil)-2-propinil] malonato de dimetilo ($^1\text{H-RMN}$, CDCl_3)

