



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE ORO (I) CON
LIGANDOS NHC**

(Química Orgánica)

TRABAJO FIN DE GRADO EN QUÍMICA

Raúl Álvarez Megido

Oviedo, julio, 2024

Índice

Abreviaturas	3
1. Introducción.....	4
1.1. Carbenos y NHCs. Generalidades	4
1.2. Estructuras base de los NHC	5
1.3. Evolución de los complejos organometálicos. Fosfinas frente a NHCs	6
1.4. Aplicaciones de los ligandos NHC	7
1.5. Catálisis con complejos de Au(I) con ligandos NHC.....	9
2. Objetivos	12
2.1. Síntesis y caracterización del ligando IPr·HCl (cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio)	13
2.2. Síntesis y caracterización del complejo de oro (I) (cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden]oro(I)).....	13
2.3. Síntesis del complejo catiónico de oro (I) (hexafluoroantimoniato de acetonitrilo[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden]oro(I))	14
2.4. Síntesis catalizada del 1-bromo-3-heptilciclopent-1-eno	14
3. Discusión de resultados	15
3.1. Síntesis de la <i>N,N'</i> -bis(2,6-diisopropilfenil)etanodiimina	15
3.2. Síntesis del cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio.....	16
3.3. Síntesis del cloro(tetrahidrotiofeno)oro(I)	17
3.4. Síntesis del cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden]oro(I)	18
3.5. Síntesis del hexafluoroantimoniato de acetonitrilo[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden]oro(I)	19
3.6. Comprobación de la actividad catalítica del compuesto 28 mediante el seguimiento de una reacción de cicloisomerización de un 1-bromoalquino	20
4. Metodología Experimental.....	22
4.1. Generalidades	22
4.1.1. Condiciones de trabajo	22
4.1.2. Disolventes.....	22
4.1.3. Técnicas instrumentales	22

4.2. Procedimientos experimentales	22
4.2.1. Síntesis de la N,N'-bis(2,6-diisopropilfenil)etanodiimina (23)	22
4.2.2. Síntesis del cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio (24)	23
4.2.3. Síntesis del cloro(tetrahidrotiofeno)oro(I) (26).....	24
4.2.4. Síntesis del cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden]oro(I) (27)....	24
4.2.5. Síntesis del hexafluoroantimoniato de acetonitrilo[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden]oro(I) (28).....	24
4.2.6. Síntesis del 1-bromo-3-heptilciclopent-1-eno (30).....	25
5. Conclusiones.....	26
6. Bibliografía y referencias	27

Abreviaturas

Cy: ciclohexil

d (RMN): doblete

DCM: diclorometano

eq.: equivalentes

i-Pr: isopropilo

IPr: 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-ilideno)

m (RMN): multiplete o señal sin resolver

MOF: *Metal-organic framework*

NHC: *N-heterocyclic carbenes*

q (RMN): cuartete

r.t.: *room temperature*

RMN/NMR: resonancia magnética nuclear

s (RMN): singlete

sa (RMN): singlete ancho

t (RMN): triplete

tht: tetrahidrotiofeno

1. Introducción

1.1. Carbenos y NHCs. Generalidades

Los carbenos son moléculas neutras que contienen un carbono divalente en su estructura. Estas especies poseen dos electrones no enlazantes, que en función de su apareamiento forman dos clases diferentes de carbenos. Si están apareados, se denomina carbeno singlete, mientras que si no lo están hablaremos de carbenos triplete (Figura 1). Estos últimos tienen una energía menor que los carbenos en estado singlete.

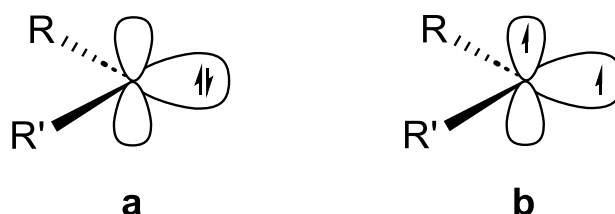


Figura 1: carbeno singlete (a) y carbeno triplete (b)

Generalmente, los carbenos libres tienen estabilidades bajas, del orden de 1s de tiempo de vida, por lo que durante mucho tiempo han sido considerados como intermedios de reacción no aislables. Sin embargo, existen una serie de parámetros que aportan estabilidad a dichas especies, como el impedimento estérico o la estabilización electrónica.¹

Para el caso particular que se desarrolla en esta memoria, los carbenos *N*-heterocíclicos, la estabilidad viene dada por los heteroátomos de nitrógeno (donando densidad electrónica por resonancia y aceptándola por inducción (Figura 2)), el esqueleto del ciclo (el tamaño del ciclo favorece, por sus efectos estéricos, que el ángulo sea acorde al del estado singlete, además de estabilizarlo por aromaticidad) y los sustituyentes de los átomos de nitrógeno (estabilización estérica con grupos voluminosos).

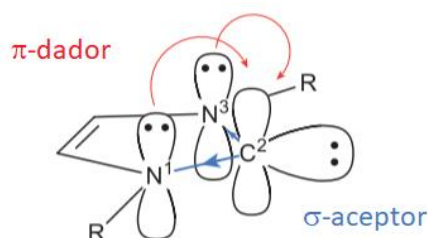


Figura 2: estabilización electrónica de un NHC

La estructura electrónica de estos carbenos nos permite entender su reactividad, el par no enlazante que se encuentra en el plano del ciclo hace que actúen como nucleófilos, es decir como σ -dadores electrónicos. Es esta característica precisamente la que permite que este

tipo de carbenos sean buenos ligandos en metales de transición como paladio, rutenio, o en este caso, oro.

Cuando están unidos a un átomo metálico, estos complejos se suelen representar con un enlace simple entre el carbono y el metal en lugar de doble, con deslocalización electrónica en el ciclo (representada con una línea curva entre los heteroátomos) (Figura 3). Esto muestra una representación más fiel del libre giro observado en el enlace C—M y nos permite recalcar la diferencia entre los carbenos convencionales y los NHC.

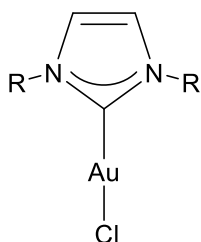


Figura 3: ejemplo de la representación gráfica de un NHC

1.2. Estructuras base de los NHC

En la presente memoria, se llevará a cabo la síntesis de un derivado de imidazolilideno (Figura 4), aunque existen numerosos esqueletos que dan lugar a una amplia familia de compuestos.

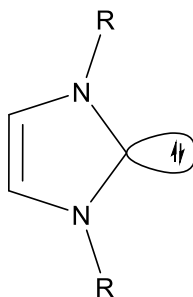


Figura 4: imidazolilideno

Estos pueden variar, si los comparamos con el imidazolilideno, por ejemplo, teniendo un ciclo no estabilizado por aromaticidad (Imidazolinilideno, Figura 5a), cambiando uno de sus átomos de nitrógeno por un oxígeno (oxazolilideno, Figura 5b), añadiendo un tercer átomo de nitrógeno (triazolilideno, Figura 5c), un anillo aromático fusionado (bencimidazolilideno, Figura 5d) o variando el tamaño de ciclo (por ejemplo el *N,N'*-diamidocarbene que se muestra en la Figura 5e), en este último caso la variación también aumenta al ángulo de enlace N-C-N, por lo que si el número de eslabones del ciclo aumenta, este ángulo aumentará haciendo que los sustituyentes de los nitrógenos estén más próximos al carbono carbénico.²

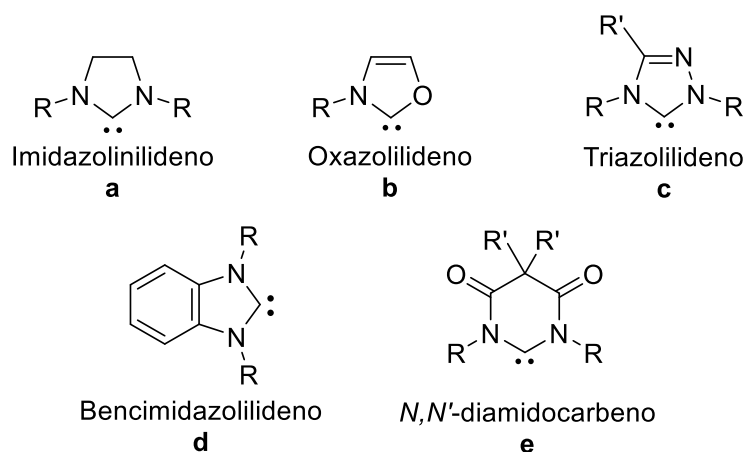


Figura 5: ejemplos de los diferentes esqueletos de NHCs

1.3. Evolución de los complejos organometálicos. Fosfinas frente a NHCs

Su carácter σ -dador marcado y π -aceptor débil hizo que, con la aparición inicial de los NHCs, estos fueran considerados ligandos análogos a las fosfinas (PR_3). Sin embargo, estos ligandos tienen notables diferencias respecto a las fosfinas que hacen que varíen sus propiedades, su eficiencia en catálisis y su selectividad en determinadas reacciones.

Una de las grandes diferencias es la geometría de los ligandos. Las fosfinas tienen una estructura tetraédrica entorno al fósforo, esta característica hace que la estructura sea más abierta, orientando los sustituyentes hacia el exterior (más alejados del átomo metálico). Los NHCs, por el contrario, debido a su estructura cíclica y la disposición de los heteroátomos de nitrógeno, orientan los sustituyentes de los nitrógenos hacia el interior (más cercanos al átomo metálico).

Otra de las diferencias es la fuerza de enlace con el metal, el enlace NHC—metal es más fuerte y corto que el enlace con las fosfinas debido al mayor carácter dador de electrones de los NHC. Esta característica, junto con su geometría hacen que los complejos con ligandos carbeno *N*-heterocíclicos tengan una mayor estabilidad que los que poseen ligandos fosfina, esto resulta en una menor descomposición cuando son utilizados como catalizadores, mejorando su eficiencia.

Un claro ejemplo de esta evolución es el catalizador de Grubbs, si comparamos su versión de primera generación (Figura 6a) con la segunda, podemos observar que el cambio consiste en la sustitución de un grupo PCy_3 por un ligando NHC, esta mejora resulta en una afinidad 10^4 veces mayor por las olefinas por parte del catalizador Grubbs II (Figura 6b).³

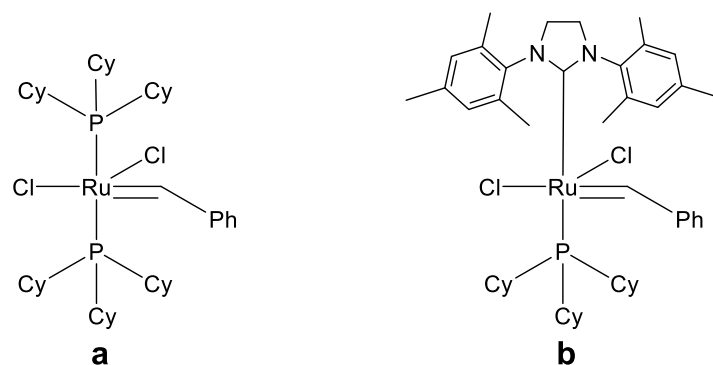
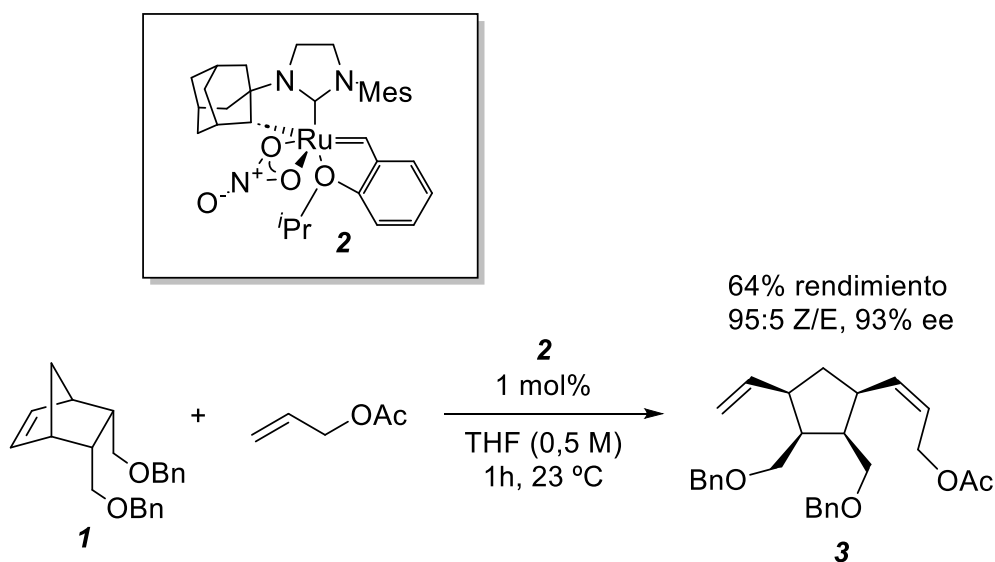


Figura 6: catalizadores de Grubbs I (a) y Grubbs II (b)

Además, la modificación de los ligandos tiene una mayor complejidad en las fosfinas que en los NHCs, esta relativa facilidad para ser modificados permite preparar catalizadores aplicables a catálisis asimétrica o estereoselectiva como se muestra en el Esquema 1.⁴



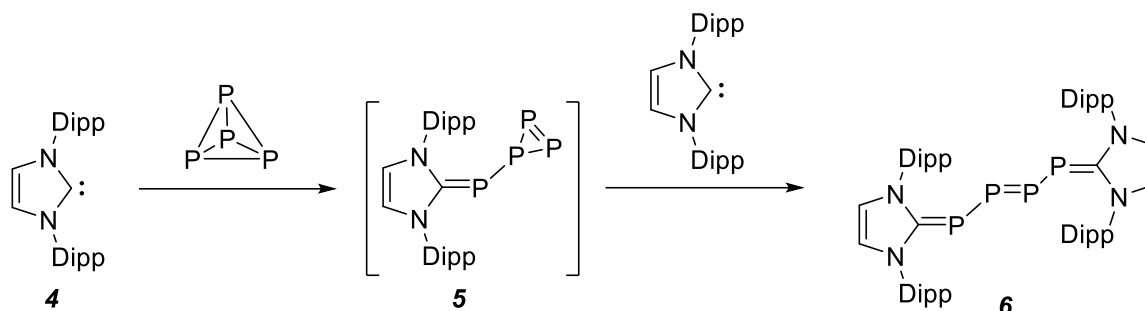
Esquema 1: metátesis de apertura de anillo estereoselectiva

1.4. Aplicaciones de los ligandos NHC

Anteriormente se ha mencionado la posibilidad de que los carbenos *N*-heterocíclicos coordinen elementos metálicos, así como su uso en catálisis. A pesar de que este sea el enfoque de esta memoria, es importante tener en cuenta que la versatilidad de estos compuestos no solo permite su uso como ligandos para metales, sino que también reaccionan con elementos del bloque p o con electrófilos carbonados.

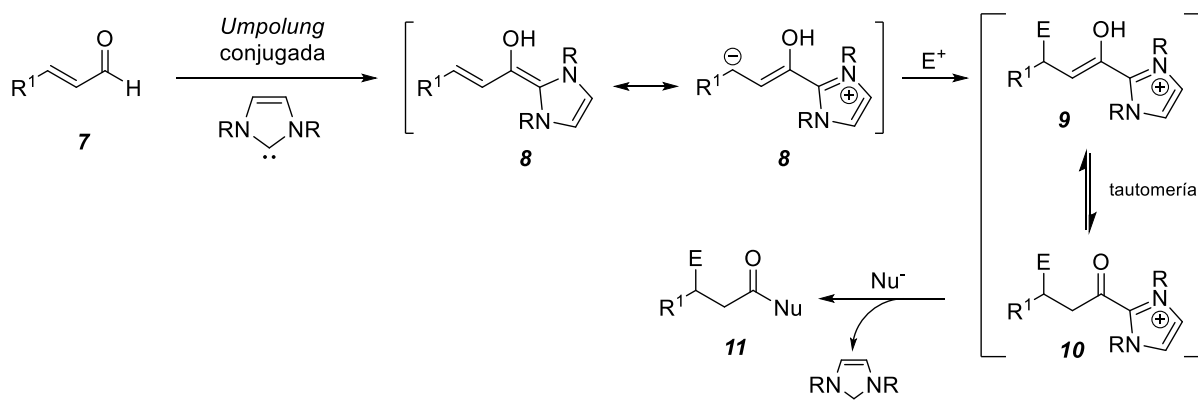
No solo existe variedad en sus posibilidades de unión, sino también en cuanto a las aplicaciones de estos compuestos. Cuando se encuentran enlazados a elementos del bloque

p tienen usos como la estabilización de especies muy reactivas (Esquema 2) o la activación de pequeñas moléculas.⁵



Esquema 2: estabilización del fósforo blanco con NHCs

Por otra parte, debido a la naturaleza de estos compuestos, pueden atacar a carbonos electrófilos como pueden ser los carbonílicos. En los casos en los que se enlazan a cadenas carbonadas, lo más común es que actúen como organocatalizadores. Algunos ejemplos de la utilización de estos compuestos son las reacciones de Michael *umpolung* cuando se unen a sustratos aceptores de Michael⁶ o las reacciones *umpolung* conjugadas cuando el sustrato es un aldehído (Esquema 3).⁷

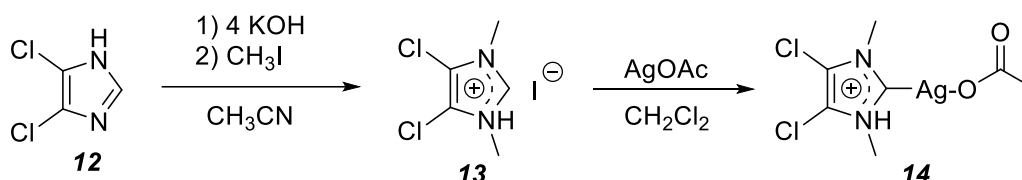


Esquema 3: reacción *umpolung* conjugada catalizada por un NHC

Como se muestra, tras la adición 1,2 del NHC al carbonilo del compuesto **7**, un proceso de tautomería conduce al intermedio **8**, conocido como intermedio de Breslow. Sobre este intermedio se manifiesta la reactividad *umpolung*, ya que el carbono β que en el compuesto carbonílico era electrofílico, ha pasado a tener carácter nucleofílico. De este modo, reacciona con un electrófilo dando lugar a un intermedio que se comporta como un derivado de ácido carboxílico activado, liberando el catalizador NHC en un proceso de adición-eliminación.

Por último, los ligandos NHC son, como ya se ha mencionado, excelentes ligandos para metales de transición, esto les confiere una amplia variedad de aplicaciones. Algunas de estas

son: la coordinación a superficies de nanopartículas metálicas⁸ (con utilidad en campos como la electrónica o la nanotecnología mejorando el desempeño de ligandos utilizados anteriormente), los materiales organometálicos para la obtención de MOFs⁹ o el desarrollo de materiales y compuestos fotoactivos.¹⁰ También se pueden aplicar al campo de los metalofármacos (Esquema 4).¹¹



Esquema 4: síntesis de un bactericida (**15**) derivado de un NHC

Una de sus aplicaciones más importantes es la catálisis. La diversidad de complejos hace que las posibilidades de aplicarlos a la catálisis de reacciones orgánicas sean muy numerosas, pudiendo variar tanto el átomo metálico, como sus ligandos, lo que incluye la modificación de los ligandos NHC unidos al metal.

Un ejemplo muy conocido es el anteriormente mencionado catalizador de Grubbs y sus derivados, catalizadores basados en rutenio que son clave en la metátesis de olefinas.¹² Con complejos de paladio con ligandos NHC, es posible catalizar reacciones de acoplamiento cruzado. La riqueza electrónica mejora el paso de adición oxidante, mientras que la eliminación reductora está favorecida por la voluminosidad de los ligandos. Estos factores unidos a la menor descomposición del catalizador, debido a la fuerza de enlace metal-NHC, hacen que estos sean una gran alternativa para dicha catálisis.¹³

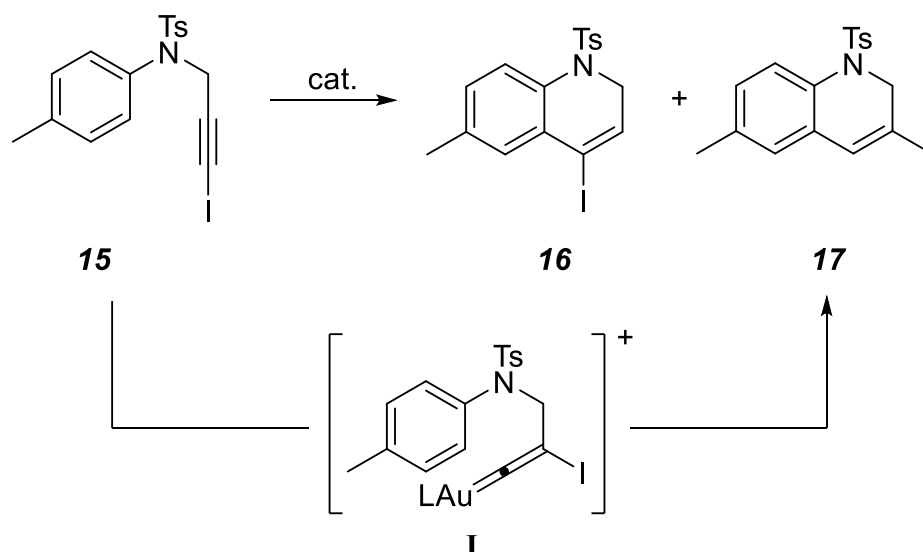
La presente memoria se desarrolla en torno a esta última aplicación, es decir, el uso de los NHC como ligandos para metales de transición, para el caso concreto del oro (I).

1.5. Catálisis con complejos de Au(I) con ligandos NHC

El primer complejo carbeno—oro(I) fue caracterizado en 1973.¹⁴ No fue hasta 1989 cuando se publicó la primera síntesis de un complejo NHC—oro(I).¹⁵ Desde entonces, se han desarrollado numerosas reacciones usando estos complejos como catalizadores.

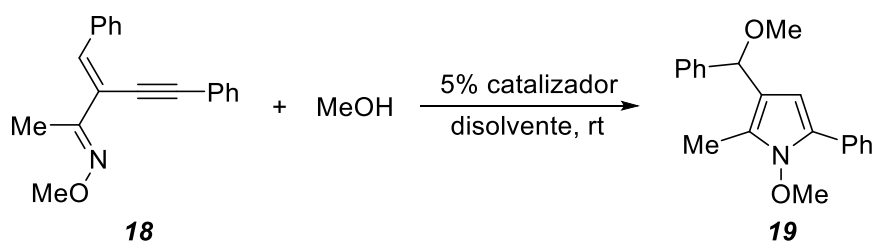
La catálisis con complejos de oro con ligandos NHC permite, por ejemplo, obtener productos con una selectividad diferente a la obtenida con otros ligandos. Un caso que lo ejemplifica es la reacción de ciclación de *N*-(3-iodoprop-2-inil)-*N*-tosilanilinas (**15**) (Esquema 5).¹⁶ La ciclación directa de estas con catalizadores de oro con ligandos fosfito dará lugar al compuesto **16** debido a la naturaleza electrofílica del centro metálico, mientras que en el caso en el que se utilizó un catalizador de oro-NHC, gracias a que el ligando NHC tiene un carácter dador de

densidad electrónica al metal, favorece la formación del compuesto **17** que transcurre con migración del átomo de yodo. Los autores proponen que dicha migración tiene lugar a través de un intermedio vinilideno de oro (**I**).



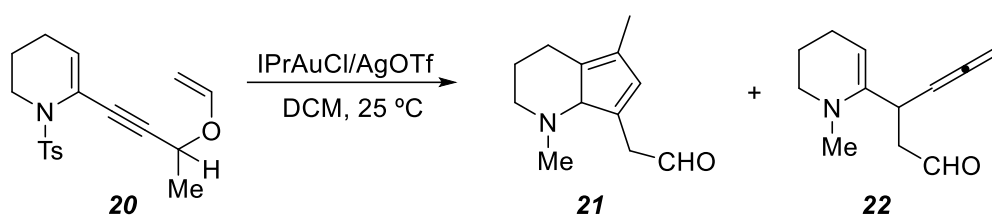
Esquema 5: reacción regiocontrolada de ciclación de *N*-(3-iodoprop-2-inil)-*N*-tosilanilinas

También se puede utilizar la catálisis de oro con ligandos NHC para la síntesis de pirroles, obteniendo resultados mejores que los que se consiguen con las síntesis clásicas.¹⁷ Partiendo de oximas α,β -insaturadas alquil-sustituidas en posición 1 (**18**) es posible sintetizar *N*-alcoxipirroles altamente sustituidos (**19**) de forma sencilla como se muestra en el Esquema 6. Este proceso, utilizando DCM como disolvente y IPrAuCl/AgSbF₆ como catalizador proporciona un rendimiento cuantitativo en 5 horas de reacción.



Esquema 6: síntesis de pirroles multisustituidos a partir de oximas

Otra de las posibles aplicaciones de esta familia de catalizadores es la síntesis de anillos de 5 eslabones por reacción tándem reagrupamiento de Claisen/ciclación de Nazarov catalizada por oro (I) a partir de eninil vinil éteres (Esquema 7).¹⁸ La utilización del catalizador y las condiciones mencionadas en dicha reacción da como resultado una proporción del 94% del compuesto **21** y un 6% del compuesto **22**, en tan solo 15 minutos.



Esquema 7: síntesis de ciclos de 5 eslabones por reacción tándem catalizada por Au(I)

2. Objetivos

Los objetivos de este TFG son la síntesis y la caracterización de un ligando NHC (en forma de sal de imidazolio), así como su correspondiente complejo de oro (I). Concretamente, en esta memoria se recoge la síntesis del complejo IPrAuCl (cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden)oro(I)]) (Figura 7). Además, se demostrará la actividad catalítica del complejo obtenido mediante su uso en una reacción catalítica recientemente desarrollada en el departamento.

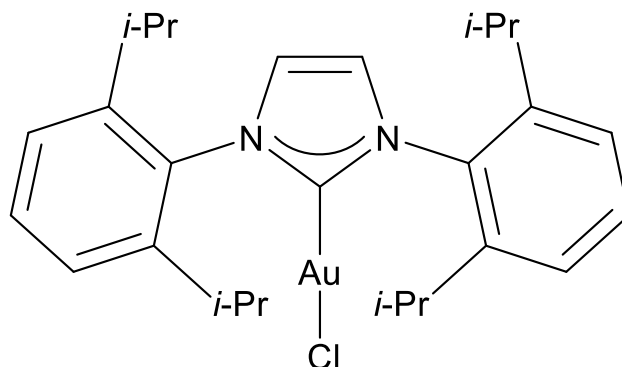
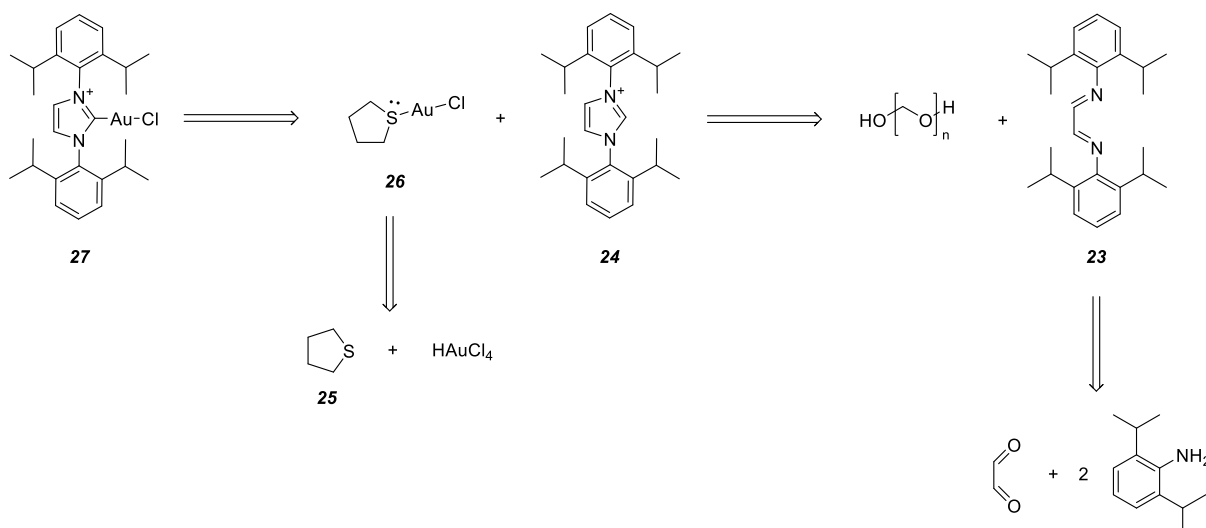


Figura 7: Cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden)oro(I)]

La síntesis del producto objetivo de la presente memoria comenzó con el análisis retrosintético, a partir del cual se determinan los productos de partida para la preparación del cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden)oro(I)] según se muestra en el Esquema 8.

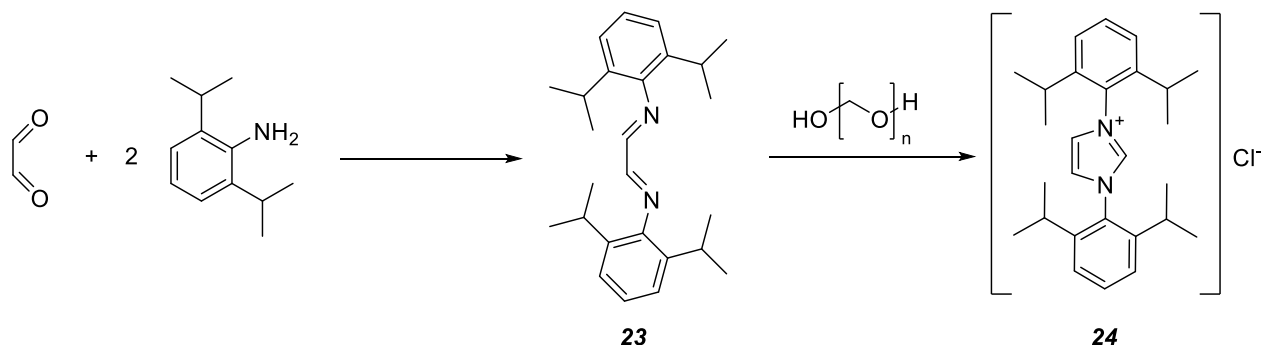


Esquema 8: análisis retrosintético

De este modo, se plantean 4 objetivos:

2.1. Síntesis y caracterización del ligando IPr-HCl (cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio)

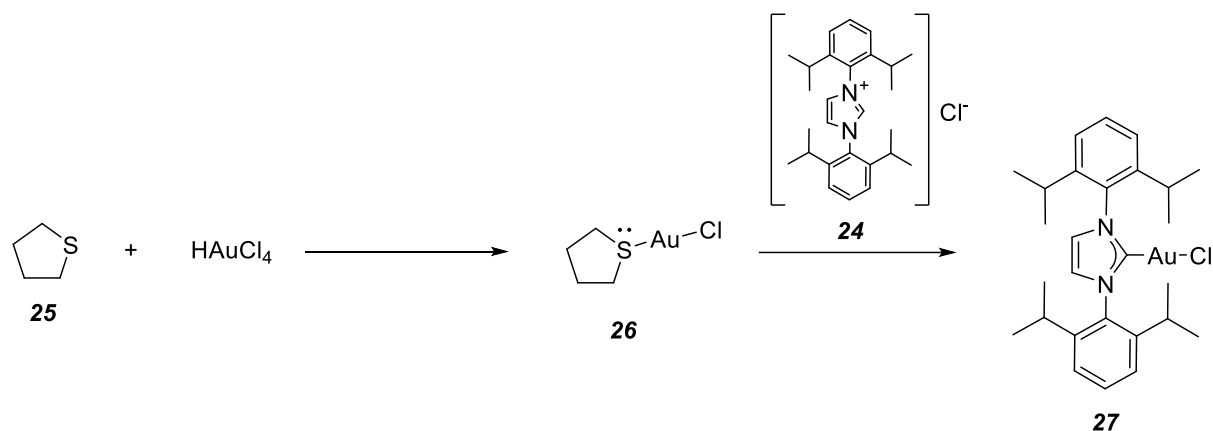
La síntesis del ligando que posteriormente se coordina para formar el complejo de oro (I), se lleva a cabo partiendo de glioxal y 2,6-diisopropilanilina para formar la diimina (**23**), a continuación, esta se hace reaccionar con paraformaldehído para formar la sal de imidazolio (**24**). El Esquema 9 representa esta síntesis.¹⁹



Esquema 9: síntesis del ligando IPr

2.2. Síntesis y caracterización del complejo de oro (I) (cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden]oro(I))

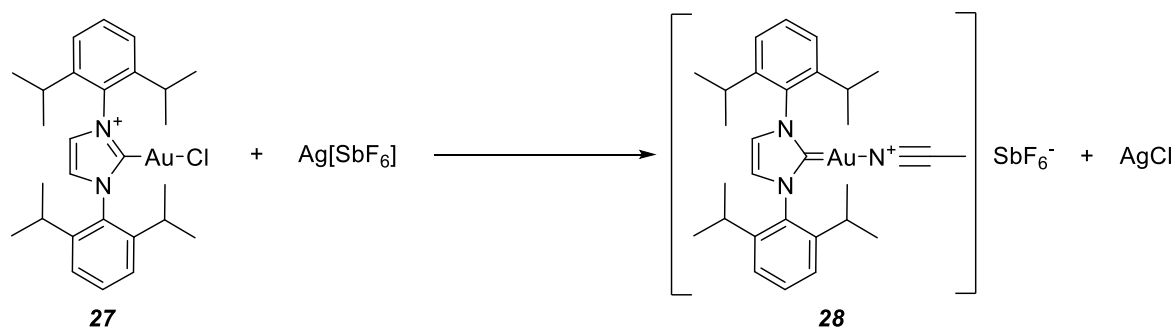
Antes de preparar el complejo de oro con el ligando NHC, se ha de sintetizar un precursor adecuado, en este caso el Au(tht)Cl (**26**). Este se sintetiza a partir del ácido cloroáurico (HAuCl₄) y tetrahidrotiofeno (**25**). A continuación, el complejo de oro (I) con el ligando NHC se sintetiza a partir del compuesto (**26**) y la sal de imidazolio (**24**), como se muestra en el Esquema 10.²⁰



Esquema 10: síntesis del complejo de oro (I)

2.3. Síntesis del complejo catiónico de oro (I) (hexafluoroantimoniato de acetonitrilo[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden)oro(I)])

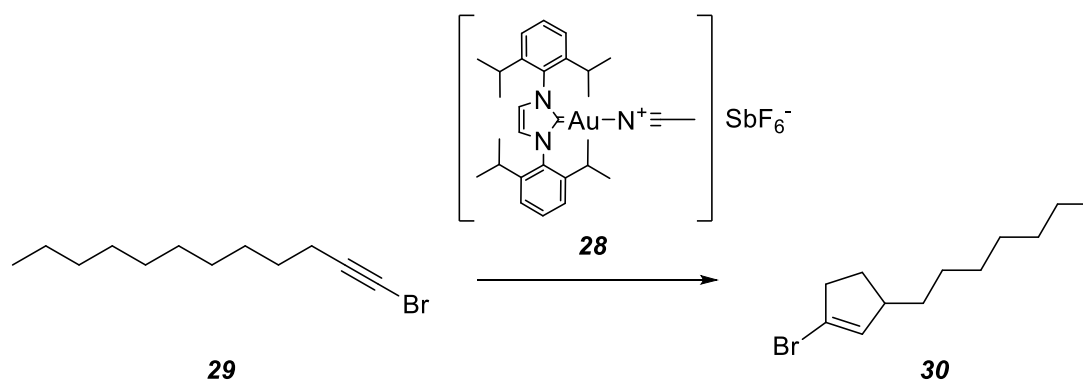
A partir del complejo **27**, se sintetiza el correspondiente complejo catiónico estabilizado por acetonitrilo y con SbF_6 como contraanión (**28**), tal como se muestra en el Esquema 11.²¹ Este será el que se utilice finalmente como catalizador.



Esquema 11: síntesis del complejo catiónico de oro (I)

2.4. Síntesis catalizada del 1-bromo-3-heptilciclopent-1-eno

Con el objetivo de comprobar la actividad del catalizador sintetizado, se reproduce una de las reacciones desarrolladas en los laboratorios de investigación de la universidad.²² El 1-bromododec-1-ino (**29**) reacciona en presencia del catalizador (**28**) para dar lugar al producto de ciclación 1-bromo-3-heptilciclopent-1-eno (**30**) como se representa en el Esquema 12.

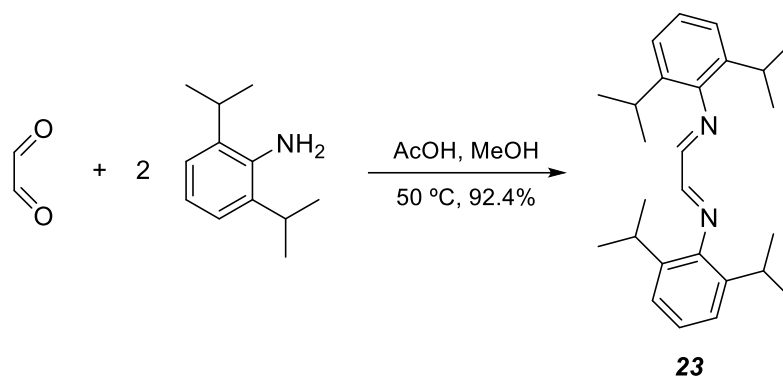


Esquema 12: reacción catalizada con el catalizador sintetizado

3. Discusión de resultados

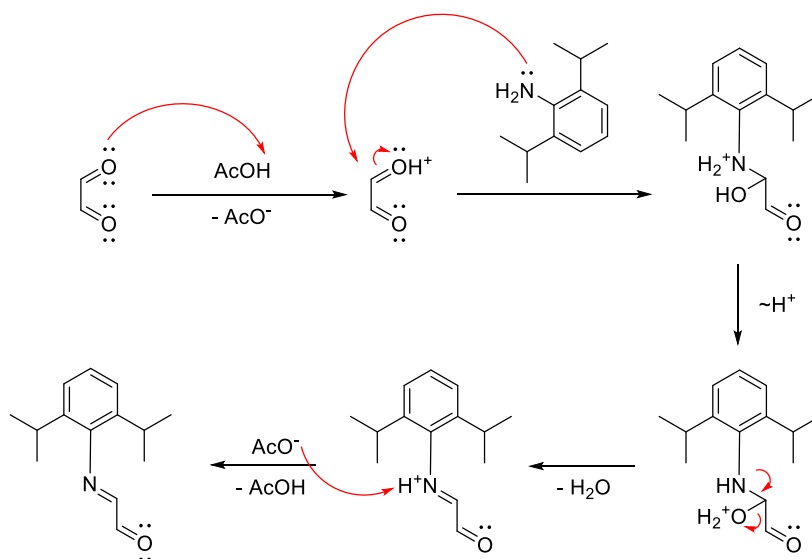
3.1. Síntesis de la *N,N'*-bis(2,6-diisopropilfenil)etanodiimina

El primer paso de la ruta se basa en la reacción entre el glicoxal y la 2,6-diisopropilanilina (Esquema 13), en este paso se utilizan 2 equivalentes de la 2,6-diisopropilanilina de forma que cada uno de carbonilos del glicoxal reacciona con una 2,6-diisopropilanilina dando lugar a una diimina.



Esquema 13: reacción de síntesis de la *N,N'*-bis(2,6-diisopropilfenil)etanodiimina

Esta reacción transcurre mediante un mecanismo de condensación, tal y como se muestra en el Esquema 14



Esquema 14: mecanismo de la primera formación de imina

Este proceso, que ocurre de forma análoga en los dos carbonilos, da lugar al producto **23**. La correcta obtención del producto se muestra en el análisis por RMN.

En el espectro de ^1H RMN (CDCl_3) (Figura S1) se observa un doblete a 1.25 ppm correspondiente a los 24 protones de los metilos de cada uno de los isopropilos de los anillos bencílicos, también se observa un multiplete a 2.94 ppm, que corresponde a los 4 protones unidos a cada uno de los carbonos centrales de los isopropilos que acoplan con 6 protones (^3J). Por otra parte, a 7.18 ppm se observa un multiplete correspondiente a los protones aromáticos de los anillos aromáticos. Finalmente, a 8.10 ppm se registra una señal singlete para los 2 protones equivalentes de los dos carbonos imínicos.

El espectro de ^{13}C RMN (CDCl_3) (Figura S2) registra un único juego de señales para ambas subunidades del esqueleto de diimina dada su simetría. Además, los anillos aromáticos también presentan una sustitución simétrica, por lo que, de nuevo tendremos una única señal para los carbonos terminales de los isopropilos y otra para los carbonos terciarios de estos mismos sustituyentes. De igual forma ocurre con los carbonos en *orto* y en *meta*. De este modo, el espectro de carbono consta únicamente de 7 señales correspondientes a los carbonos numerados 1-7 en la Figura 8. A 23.53 ppm encontramos la de mayor intensidad de todo el espectro, correspondiente a C1 y otra a 28.19 ppm correspondiente a C2. En la zona de señales aromáticas encontramos la señal de mayor intensidad a 123.33 ppm correspondiente al carbono en posición *meta* C5. A continuación, a 125.77 ppm la señal del carbono en posición *para* C6, a 136.86 ppm los carbonos cuaternarios en posición *orto* C4 y a 148.17 ppm los carbonos ipso C3. Por último, se registra una señal a 163.25 ppm que corresponde a los carbonos imínicos C7.

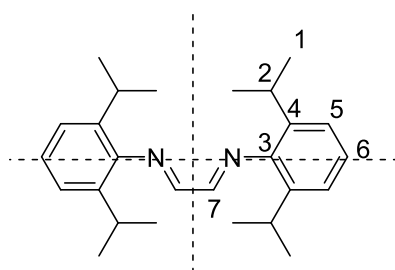
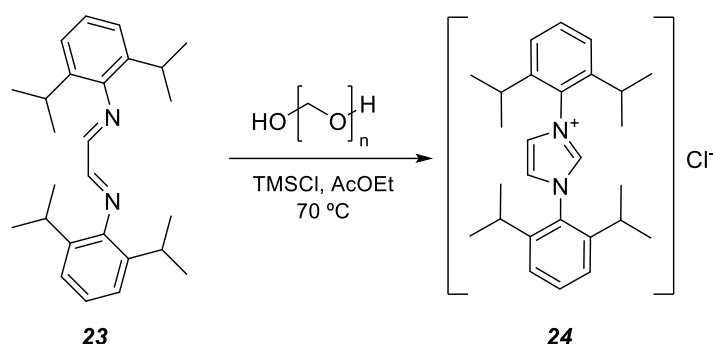


Figura 8: numeración de carbonos del compuesto **23**

3.2. Síntesis del cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil) imidazolio

El siguiente paso en la síntesis consiste en la formación de la sal de imidazolio que se utilizará como precursor del ligando NHC del catalizador (Esquema 15).



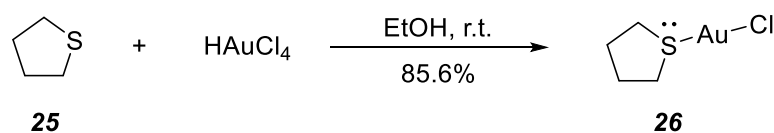
Esquema 15: reacción de síntesis del cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil) imidazolio

Se comprueba la obtención del compuesto **24** mediante el análisis del espectro de ^1H RMN.

En el espectro de ^1H RMN (CD_2Cl_2) (Figura S3) se observa un triplete aparente a 1.28 ppm que corresponde a los 24 protones de los metilos de cada uno de los isopropilos, en realidad se trata de dos señales doblete superpuestas. A 2.44 ppm se registra un multiplete que corresponde a los 4 protones de los carbonos intermedios de los grupos isopropilo. En la zona aromática se localizan un doblete a 7.40 ppm correspondiente a los protones de los 4 carbonos *meta* y una señal triplete a 7.63 ppm que corresponde a los 2 carbonos en posición relativa *para*. Por otra parte, 7.78 ppm se encuentra una señal singlete de los dos protones equivalentes de los carbonos 4 y 5 del heterociclo. Finalmente, a 11.01 ppm se encuentra la señal más desapantallada que corresponde al protón del carbono 2 del imidazol.

3.3. Síntesis del cloro(tetrahidrotiofeno)oro(I)

La coordinación del ligando NHC derivado de la sal de imidazolio (**24**) al oro, requiere un complejo adecuado de oro que permita cambiar uno de sus ligandos por el NHC. Por esta razón, se prepara el complejo cloro(tetrahidrotiofeno)oro(I) (**26**) partiendo del tetrahidrotiofeno (**25**) y el ácido cloroáurico. Esta se lleva a cabo mediante la adición de tetrahidrotiofeno a una disolución de ácido tetracloroáurico en etanol absoluto (Esquema).



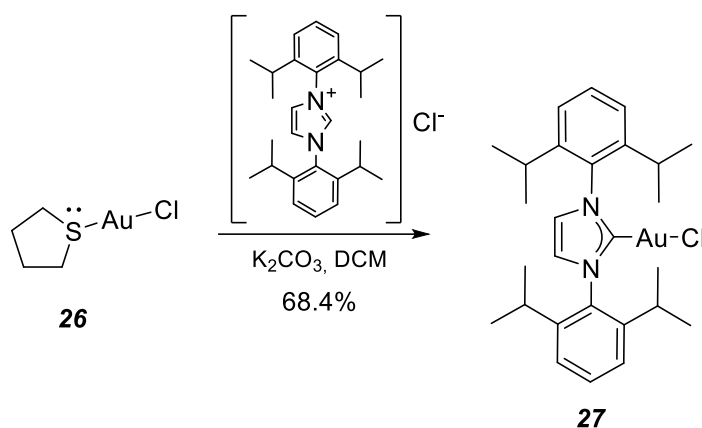
Esquema 16: reacción de síntesis del cloro(tetrahidrotiofeno)oro(I)

Se comprueba la síntesis del complejo mediante el espectro de ^1H RMN (CDCl_3) (Figura S4), en este se observan dos únicas señales: a 2.17 ppm correspondiente los 4 protones de los 2 carbonos más alejados del átomo de azufre y a 3.40 ppm para los 4 protones de los carbonos contiguos al átomo de azufre. Para comprobar que efectivamente el tht se encuentra unido al

oro y no está libre se comparan con las señales experimentales obtenidas para el tht libre.²³ En el caso del tht puro las señales se encuentran a 1.42 ppm y 2.48 ppm, es decir, el compuesto sintetizado presenta señales más desplazadas, lo que indica que está unido al oro como se esperaba.

3.4. Síntesis del cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden]oro(I)

Como se menciona en el apartado anterior, para que el oro se coordine a la sal de imidazolio **24** se necesita un compuesto que posea un ligando lábil, en este caso el compuesto **26** tiene un grupo tht. La fácil descoordinación de este abre una vacante en la esfera de coordinación del oro que permite la coordinación del nuevo ligando, el NHC (Esquema).



Esquema 17: reacción de síntesis del cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden]oro(I)

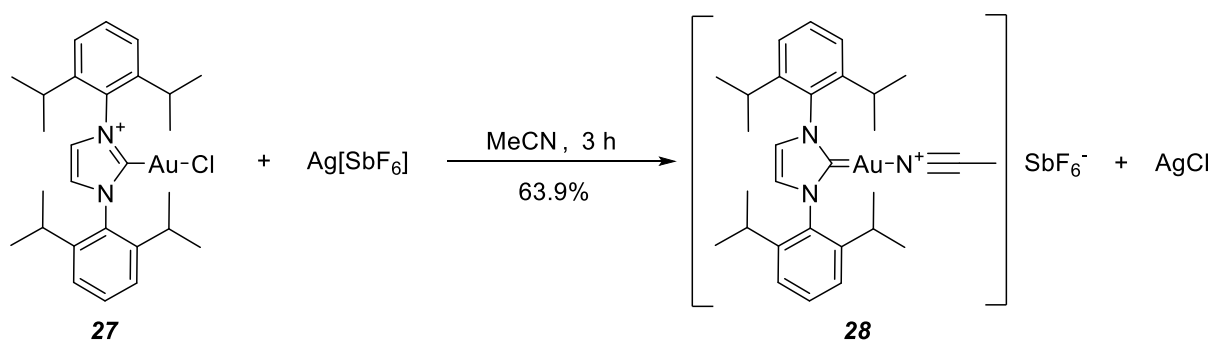
El espectro de ¹H RMN (CDCl₃) (Figura S5) permite comprobar si se ha llevado a cabo correctamente la reacción, dando lugar al compuesto **27**. En este se observan dos dobletes a 1.31 y 1.44 ppm para 12 protones cada una, correspondientes a los metilos de los isopropilos. Al igual que en los espectros de los compuestos **23** y **24** también se observa un multiplete a 2.65 ppm que se corresponde con los 4 grupos CH de los isopropilos. En la zona aromática encontramos 2 señales a 7.37 ppm de los protones del imidazol y de los CHs *meta* (6 hidrógenos en total). Por último, se registra una señal triplete a 7.63 ppm que corresponde a los 2 carbonos en posición relativa *para* respecto a los carbonos *ipso* unidos a nitrógenos.

A efectos de caracterización, la ausencia de una señal más desapantallada, en torno a 11 ppm, nos indica la desaparición del protón encontrado en esta zona en el espectro del compuesto **24** (Anexo 3), lo cual es indicativo de que el imidazol se encuentra ahora unido al oro como se esperaba en esta reacción.

3.5. Síntesis del hexafluoroantimoniato de acetonitrilo[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden]oro(I)

El compuesto **27** no puede ser utilizado directamente como catalizador puesto que el cloro es un ligando poco lábil y esto impide que se intercambie por otros ligandos en disolución, resultado catalíticamente inactivo. Con el fin de comprobar la actividad catalítica del producto sintetizado, se realiza esta etapa, consistente en hacer reaccionar al compuesto **27** con un abstractor de halógeno, en este caso, una sal de plata (AgSbF_6) y utilizando como disolvente acetonitrilo (Esquema). El acetonitrilo sustituye al cloro en la esfera de coordinación y este precipita como AgCl gracias a los iones de plata presentes en la disolución, lo que permite que el cloro no vuelva a ligarse al oro. Se decide utilizar un disolvente coordinante debido a que la literatura indica que los casos no llevados a cabo en estas condiciones dieron lugar a una rápida descomposición de los complejos dando lugar a oro (0) coloidal. Con el fin de evitar esto, se utiliza como ligando al propio disolvente, permitiendo una estabilización del complejo que permite obtener un producto estable tanto al aire, como disuelto en acetonitrilo y disolventes clorados a temperatura ambiente durante varios días.

Gracias a que el acetonitrilo se comporta como un ligando suficientemente coordinante para estabilizar el complejo, pero bastante lábil como para que en disolución pueda intercambiarse por otros ligandos, el complejo **28** resulta catalíticamente activo.²¹



Esquema 18: reacción de síntesis del hexafluoroantimoniato de acetonitrilo[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden]oro(I)

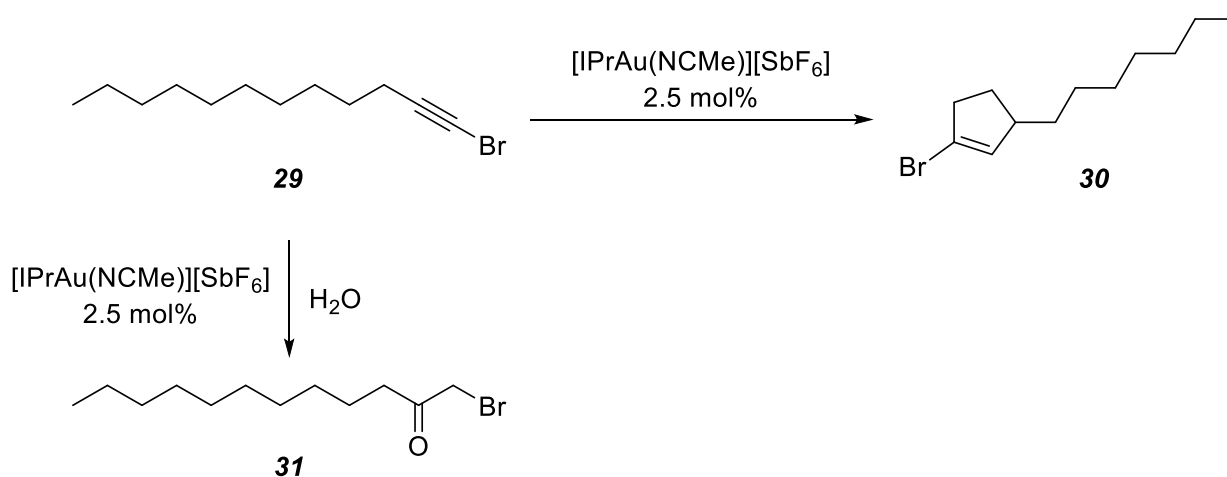
En el espectro de ^1H RMN (CDCl_3) (Figura S6) del producto podemos comprobar que la reacción ha tenido lugar. Además de las señales características del ligando IPr que aparecen a desplazamientos químicos casi idénticos a los del compuesto **27**, aparece una nueva señal, la más característica del complejo, en forma de singlete a 2.33 ppm que integra para 3 protones, los correspondientes al grupo acetonitrilo coordinado al oro, esto es indicativo de que la reacción ha tenido lugar correctamente. En la zona aromática encontramos de nuevo

un doblete que integra para 4 hidrógenos a 7.34 ppm y un triplete que integra para 2 protones a 7.59 ppm, estos son correspondientes a los hidrógenos de los anillos aromáticos. Por último, la señal a 7.37 ppm corresponde a los 2 hidrógenos de los carbonos 4 y 5 del anillo de imidazolio.

3.6. Comprobación de la actividad catalítica del compuesto **28** mediante el seguimiento de una reacción de cicloisomerización de un 1-bromoalquino

Como ya se mencionó previamente, el objetivo de la memoria es la síntesis de un catalizador de oro(I) con un ligando NHC. Este requisito ya estaba satisfecho por el IPrAuCl (compuesto **27**), sin embargo, se consideró interesante la puesta en marcha de una reacción catalítica para comprobar el buen funcionamiento del producto sintetizado. Por esta razón se decidió sintetizar el compuesto **28**, que se trata de un complejo de oro(I) catalíticamente activo.

Para comprobar la actividad catalítica del complejo catiónico sintetizado, se utilizó la reacción de cicloisomerización de 1-bromoalquinos alifáticos descrita en la introducción. Para ello, el 1-bromododec-1-ino (**29**) disuelto en 1,2-dicloroetano se agita en presencia del catalizador **28**. Es muy importante que la reacción tenga lugar a cabo en las condiciones más anhidras posibles, puesto que la catálisis de 1-haloalquinos con oro en presencia de agua conduce mayoritariamente a la formación de 1-bromometilcetonas (**31**) mediante un proceso de hidratación (Esquema) en lugar de ocurrir la cicloisomerización (**30**) que es en este caso la reacción de interés.



Esquema 19: posibles reacciones catalizadas por el complejo **28** en presencia de 1-bromododec-1-ino

Para analizar si la reacción se lleva a cabo correctamente se registra el espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del crudo de reacción utilizando CH_2Br_2 como patrón interno (Figura S7). En este espectro se observan diversas señales, pero para calcular el rendimiento de la reacción nos

centraremos en 3 principalmente, el singlete a 4.93 ppm correspondiente a los dos protones del patrón interno y cuya integral se fija en 2.00 como referencia, el singlete a 3.88 ppm característico de los protones en posición α al carbonilo del producto de hidratación y el cuartete a 5.80 ppm correspondiente al protón unido al carbono sp^2 del ciclo. La integral de este último nos indica el rendimiento en tanto por uno, como se observa en el espectro, esta tiene un valor de 0.30, indicando un rendimiento del 30%, más bajo de lo establecido en la literatura. Además, observamos la señal característica del producto de hidratación previamente mencionada, este se ha formado con un rendimiento del 18%, lo que nos muestra que las condiciones en las que se ha llevado a cabo la reacción no son completamente anhidras, esto podría deberse a trazas de agua en el disolvente, el reactivo o en el catalizador sintetizado. En caso de que el problema sea este último, convendría someter al catalizador a un proceso de liofilización, permitiendo así eliminar las trazas de agua que pudiese tener.

4. Metodología Experimental

4.1. Generalidades

4.1.1. Condiciones de trabajo

Todas las reacciones se han llevado a cabo en atmósfera de aire y vitrina extractora salvo que se indique lo contrario. El material utilizado ha sido limpiado con agua y acetona sucesivamente y secado en estufa.

Las reacciones en las que ha sido necesario calentar se han llevado a cabo en un baño de aceite y la temperatura indicada es la correspondiente a la señal del termómetro en el baño.

4.1.2. Disolventes

Los disolventes se utilizaron directamente de la botella comercial, salvo que se indique lo contrario.

4.1.3. Técnicas instrumentales

Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C) se han registrado utilizando un espectrómetro Bruker AV-300 equipado con un intercambiador automático de muestras. Se ha utilizado CDCl_3 como disolvente para todos los espectros excepto el del compuesto **25**, para el cual se ha utilizado CD_2Cl_2 .

Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en unidades de ppm, utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente (7.26 ppm, CHCl_3) para el espectro de ^1H y la señal del disolvente (77.16 ppm, CDCl_3) en el caso del de ^{13}C .

Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz.

4.2. Procedimientos experimentales

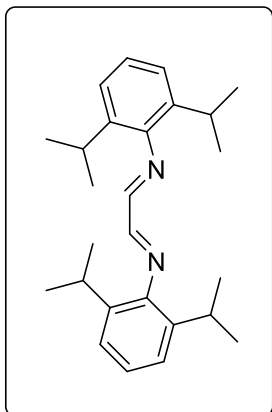
4.2.1. Síntesis de la *N,N'*-bis(2,6-diisopropilfenil)etanodiimina (**23**)

En un matraz de fondo redondo de 1000 mL se añade 2,6-diisopropilanilina (37.7 mL (0.94 g/mL), 0.2 mol, 2 eq.) en 45 mL de metanol y 0.2 mL de ácido acético junto con un agitador magnético.

En otro matraz de fondo redondo se disuelve el glioxal al 40% en peso (14.5 g, 0.1 mol, 1 eq.) en 45 mL de metanol. Esta última disolución se añade sobre la primera durante 2 min. Una vez añadida, se acopla un refrigerante al matraz y se lleva a agitación en un baño precalentado a 50 °C durante 15 min. Posteriormente se agita a r.t. durante 18 h.

El sólido amarillo formado se recoge por filtración en placa y se lava con metanol (3 x 60 mL). El sólido se pasa a un matraz de fondo redondo de 1000 mL y se seca en rotavapor y

posteriormente en línea de vacío. Se obtienen como producto un sólido amarillo (34.79 g, 92.4%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 24H), 2.94 (m, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 4H), 7.18 (m, 6H), 8.10 (s, 2H).

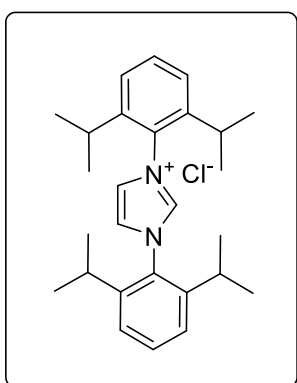
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 23.53, 28.19, 123.33, 125.27, 136.86, 148.17, 163.25.

4.2.2. Síntesis del cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio (24)

En el matraz en el que se encuentra el producto **23** (34.79 g, 92.4 mmol, 1 eq.) se añaden 750 mL de AcOEt y el paraformaldehído (2.77 g, 92.4 mmol, 1 eq.). A este se le acopla un embudo de adición de presión compensada en el que se adiciona una disolución de TMSCl (11.72 mL (0.86 g/mL), 92.4 mmol, 1 eq.) en 10 mL de AcOEt, el embudo se cierra con un septum de goma.

El matraz se lleva a agitación en un baño precalentado a 70 °C, tras 10 min de agitación se añade gota a gota la disolución de TMSCl. Finalizada la adición, se retira el embudo de adición, se acopla un refrigerante y se agita durante 2 h a 70 °C.

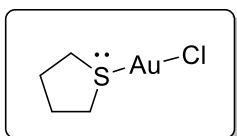
Pasado este tiempo, el matraz se enfría en un baño de agua y hielo. El sólido rosáceo formado se recoge por filtración y se lava con AcOEt (3 x 60 mL). Se pasa el sólido a un matraz de fondo redondo de 1000 mL, se seca en rotavapor y posteriormente en línea de vacío en un baño a 150 °C durante 16 h. El producto en el momento de iniciar el secado en línea de vacío tenía un tono rosáceo que se fue desvaneciendo, con el calentamiento prolongado, acabó adquiriendo un tono pardo. El compuesto se lavó con CH₂Cl₂, obteniéndose un sólido blanquecino.



¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 1.28 (t, 24H), 2.44 (m, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 11.01 (s, 1H).

4.2.3. Síntesis del cloro(tetrahidrotiofeno)oro(I) (26)

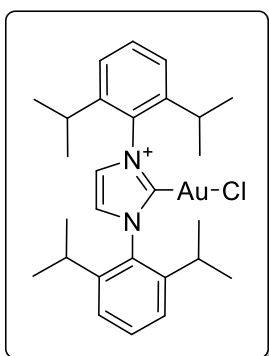
En un matraz de dos bocas de 250 mL protegido de la luz se introducen 90 mL de EtOH, este se desoxigena con argón (burbujeándolo 10 minutos a través de la disolución). En atmósfera de argón, se disuelve el H₂AuCl₄ (1.70 g, 5 mmol, 1 eq.) y sobre la disolución se añade el tht (1.30 mL (1.0 g/mL), 15 mmol, 3 eq.). La mezcla se agita durante 2 h a r.t. en atmósfera de argón. Pasado este tiempo, se enfría a 0 °C y el precipitado se recoge por filtración. El sólido blanco obtenido se lava con EtOH frío (2 x 10 mL) y hexano frío (2 x 10 mL) sucesivamente. El producto final (sólido blanquecino) se seca en línea de vacío (1.37 g, 85.6%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.17 (sa, 4H), 3.40 (sa, 4H)

4.2.4. Síntesis del cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden)oro(I)] (27)

En un matraz de dos bocas de 50 mL protegido de la luz y bajo atmósfera de argón se introducen la sal de imidazolio (24) (210 mg, 0.5 mmol, 1 eq.), el cloro(tetrahidrotiofeno)oro (I) (160 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) y 20 mL de diclorometano seco, acompañados de un núcleo de agitación. La mezcla se agita durante 15 min y transcurridos estos, se añade K₂CO₃ anhidro (990 mg, 7.16 mmol, 15.6 eq.). Se deja bajo agitación durante una 1.5 h, pasado este tiempo, la mezcla de reacción se filtra en una placa sobre celita. Se eliminan el disolvente del filtrado en rotavapor hasta aproximadamente 2 mL. El producto se precipita con 10 mL de éter seco y se lava con éter seco (3 x 5 mL). Se eliminan los volátiles en el rotavapor y posteriormente el sólido blanco resultante se seca en la línea de vacío (209.8 mg, 68.4%).

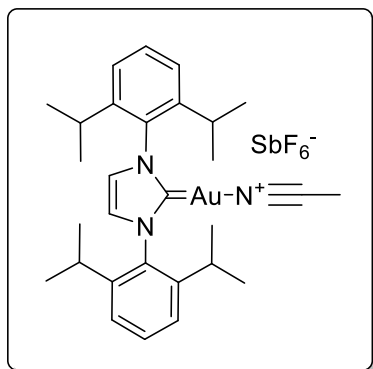


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 16H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 12H), 2.65 (m, J = 6.9 Hz, 4H), 7.37 (t, 6H), 7.60 (t, 2H).

4.2.5. Síntesis del hexafluoroantimoniato de acetonitrilo[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-iliden)oro(I)] (28)

En un matraz de dos bocas de 25 mL protegido de la luz y bajo atmósfera de argón se añaden el IPrAuCl (27) (209.8 mg, 0.34 mmol) y el AgSbF₆ (124.3 mg, 0.36 mmol), la mezcla

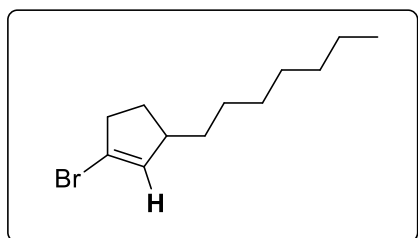
se disuelve en 2 mL de MeCN seco y se deja durante 3 h bajo agitación. Posteriormente se filtra sobre celita en una placa y se lava con MeCN seco (3 x 5 mL). El filtrado concentra en el rotavapor y se acaba de secar en la línea de vacío, una vez seco, se disuelve en 10 mL de DCM seco y se repite el proceso de filtración sobre celita. El nuevo filtrado se concentra, evaporando en el rotavapor hasta 2 mL aproximadamente y se precipita con éter seco obteniendo un sólido blanco (186.1 mg, 63.9%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H), 2.33 (s, 3H), 2.45 (m, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 4H), 7.37 (s, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H).

4.2.6. Síntesis del 1-bromo-3-heptilciclopent-1-eno (30)

En un Schlenk de 25 mL se añaden bajo atmósfera de argón el catalizador (**28**), el 1-bromododec-1-ino (**29**) y 1 mL de 1,2-dicloroetano seco junto a un núcleo de agitación. La mezcla se deja bajo agitación en un baño precalentado a 80 °C durante 2 h. Se obtiene el espectro de RMN ¹H (CDCl₃) del crudo utilizando CH₂Br₂ como patrón interno para comprobar el rendimiento de la reacción (30%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.88 (s, 0.18H), 4.93 (s, 2H), 5.80 (q, *J* = 2.1 Hz, 0.30H).

5. Conclusiones

- La síntesis planteada para dar lugar al IPrAuCl ha resultado efectiva, siendo los rendimientos ligeramente inferiores a los descritos en la literatura, pero permitiendo llegar al producto deseado
- La activación del catalizador sintetizado ha sido satisfactoria, haciendo posible que el complejo de oro(I) tenga actividad catalítica y permitiendo llevar a cabo una reacción en la que se requiera la utilización de este catalizador.
- El espectro del crudo de la reacción de cicloisomerización que pretendía probar la actividad catalítica del complejo sintetizado mostró señal del producto de hidratación, indicando la presencia de agua en alguno de los compuestos partícipes en este proceso (disolvente, reactivo o catalizador).
- El rendimiento de la reacción catalítica puede mejorarse sometiendo al catalizador a un proceso de liofilización, lo que eliminaría las trazas de agua que pudiese tener dando lugar a una reactividad más selectiva en favor de la cicloisomerización, a pesar de esto la reacción se pudo llevar a cabo obteniéndose el producto de cicloisomerización.

6. Bibliografía y referencias

- (1) Smith, M.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure.*; Wiley-Interscience, **2007**.
- (2) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An Overview of N-Heterocyclic Carbenes. *Nature* **2014**, *510*, 485–496.
- (3) Sandford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. Mechanism and Activity of Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.
- (4) Hartung, J.; Grubbs, R. H. Highly Z-Selective and Enantioselective Ring-Opening/Cross-Metathesis Catalyzed by a Resolved Stereogenic-at-Ru Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10183–10185.
- (5) Martin, D.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. Stable Singlet Carbenes as Mimics for Transition Metal Centers. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 389–399.
- (6) Chen, X. Y.; Ye, S. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Reactions of C-C Unsaturated Bonds. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7991–7998.
- (7) Nair, V.; Menon, R. S.; Biju, A. T.; Sinu, C. R.; Paul, R. R.; Jose, A.; Sreekumar, V. Employing Homo-enolates Generated by NHC Catalysis in Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions: State of the Art. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336–5346.
- (8) Zhukhovitskiy, A. V.; Mavros, M. G.; Van Voorhis, T.; Johnson, J. A. Addressable Carbene Anchors for Gold Surfaces. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7418–7421.
- (9) Oisaki, K.; Li, Q.; Furukawa, H.; Czaja, A. U.; Yaghi, O. M. A Metal-Organic Framework with Covalently Bound Organometallic Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9262–9264.
- (10) Visbal, R.; Gimeno, M. C. N-Heterocyclic Carbene Metal Complexes: Photoluminescence and Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3551–3574.
- (11) Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. The Medicinal Applications of Imidazolium Carbene-Metal Complexes. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3859–3884.
- (12) Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Bearing N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708–3742.
- (13) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. Palladium Complexes of N-Heterocyclic Carbenes as Catalysts for Cross-Coupling Reactions—A Synthetic Chemist's Perspective. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768–2813.

- (14) Minghetti, G.; Bonati, F. Bis(Carbene) Complexes of Gold(I) and Gold (III). *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, C62–C63.
- (15) Bonati, F.; Burini, A.; Pietroni, B. R.; Bovio, B. Reactions of C-imidazolylithium derivatives with Group Ib compounds: tris[μ -(1-alkylimidazolato-N³,C²)]tri-gold(I) and-silver(I). Crystal structure of bis(1-benzylimidazolin-2-yliden) gold(I) chloride. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *375*, 147–160.
- (16) Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. Regiocontrolled Gold(I)-Catalyzed Cyclization Reactions of N-(3-Iodoprop-2-Ynyl)-N-Tosylanilines. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 12–15.
- (17) Zhang, M.; Zhang, J. Gold(I)-Catalyzed Cyclization of 2-(1-Alkynyl)-Alk-2-En-1-One Oximes: A Facile Access to Highly Substituted N-Alkoxyprolines. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 6399–6401.
- (18) Rinaldi, A.; Petrović, M.; Magnolfi, S.; Scarpi, D.; Occhiato, E. G. Pentannulation Reaction by Tandem Gold(I)-Catalyzed Propargyl Claisen Rearrangement/Nazarov Cyclization of Enynyl Vinyl Ethers. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4713–4717.
- (19) Chen, J.; Ritter, T. Late-Stage Deoxyfluorination of Phenols with PhenoFluorMix. *Org. Synth.* **2019**, *96*, 16–35.
- (20) Johnson, A.; Gimeno, M. C. An Efficient and Sustainable Synthesis of NHC Gold Complexes. *Chem. Comm.* **2016**, *52*, 9664–9667.
- (21) De Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. Cationic NHC-Gold(I) Complexes: Synthesis, Isolation, and Catalytic Activity. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 551–560.
- (22) Miguélez, R.; Semleit, N.; Rodríguez-Arias, C.; Mykhailiuk, P.; González, J. M.; Haberhauer, G.; Barrio, P. C–H Activation of Unbiased C(sp³)-H Bonds: Gold(I)-Catalyzed Cycloisomerization of 1-Bromoalkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202305296.
- (23) Enthaler, S. A Straightforward Zinc-Catalysed Reduction of Sulfoxides to Sulfides. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 104–110.