



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CARBENOS TIPO  
NHC CON Ru(II) Y Ni(II) CON BENCILOS FLUORADOS Y  
NO FLUORADOS. EVALUACIÓN CATALÍTICA Y  
CITOTÓXICA**

***QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUIMICO***

**PRESENTA**

**JOSÉ EDUARDO JAIMES ROMANO**



**CD.MX.**

**2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***JURADO ASIGNADO:***

***PRESIDENTE:*** M. C. Jose Manuel Mendez Stivalet.

***VOCAL:*** Dr. Jorge Luis López Zepeda

***SECRETARIO:*** Dr. David Morales Morales

***1er. SUPLENTE:*** Dr. Noé Zuñiga Villarreal

***2° SUPLENTE:*** Dr. Jorge Alejandro Serrano Maldonado

***SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: Laboratorio 3.  
Departamento de Química inorgánica. Instituto de Química. UNAM.***

***asesor del tema:***

**Dr. David Morales Morales**

***supervisor técnico:***

**Dr. Hugo Christian Valdés Rivas**

***SUSTENTANTE (S):***

**José Eduardo Jaimes Romano**

# **Agradecimientos**

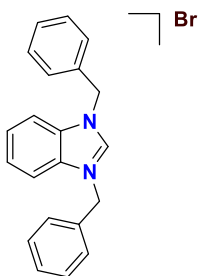
Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento proporcionado a través del programa de ayudante de investigador.

# Contenido

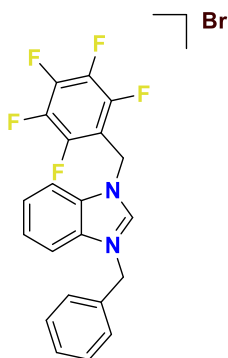
Contenido .....	IV
Índice de compuestos.....	VI
Índice de abreviaturas .....	IX
Índice de figuras.....	X
Índice de esquemas .....	XII
Índice de tablas .....	XIII
Índice de gráficas .....	XIV
Resumen .....	1
Capítulo 1 Introducción.....	2
Capítulo 2 Antecedentes .....	3
2.1 Carbenos metálicos .....	3
2.2 Carbenos N-Heterocíclicos .....	4
2.2.1 Influencia de los NHC en la química biorganometálica.....	5
2.3 Química supramolecular .....	6
2.3.1 Interacciones $Ar^F-Ar^H$ .....	7
2.4 Importancia y actividad del rutenio .....	10
2.4.1 Actividad citotóxica del rutenio .....	11
2.4.2 Actividad catalítica del rutenio.....	13
2.5 Actividad citotóxica y catalítica de níquel.....	17
Capítulo 3 Objetivos.....	19
3.1. Objetivo general .....	19
3.2. Objetivos particulares.....	19
Capítulo 4 Hipótesis .....	21
Capítulo 5 Síntesis y caracterización de complejos con ligantes NHC fluorados .....	22
5.1 Síntesis y caracterización de las sales de azolio .....	22
5.2 Síntesis y caracterización de los derivados de Ni(II) .....	38
5.3 Síntesis y caracterización de los derivados de Ru(II).....	54
Capítulo 6 Análisis cristalográfico.....	70
6.1 Estructura molecular de <b>R2</b> .....	70
6.2 Estructura molecular de <b>R3</b> .....	74
6.3 Estructura molecular de <b>R1Ni</b> .....	78

6.4 Estructura molecular de <b>R<sub>3</sub>Ni</b> .....	81
6.5 Estructura molecular de <b>R<sub>3</sub>Ru</b> .....	87
<b>Capítulo 7 Evaluación citotóxica</b> .....	91
<b>Capítulo 8 Evaluación catalítica</b> .....	95
<b>8.1</b> Evaluación catalítica de los NHC de Ru(II) en reacciones de oxidación de alcoholes bencílicos.....	95
<b>Capítulo 9 Conclusiones</b> .....	97
<b>Capítulo 10 Sección experimental</b> .....	98
<b>10.1</b> Instrumentación .....	98
<b>10.2</b> Síntesis de sales de azolio .....	98
<b>10.3</b> Síntesis de NHC derivados de Ni(II).....	99
<b>10.4</b> Síntesis de NHC derivados de Ru(II) .....	100
<b>10.5</b> Evaluación catalítica. Oxidación de alcoholes bencílicos .....	100
<b>10.6</b> Evaluación citotóxica .....	100
<b>Capítulo 11 Referencias</b> .....	101

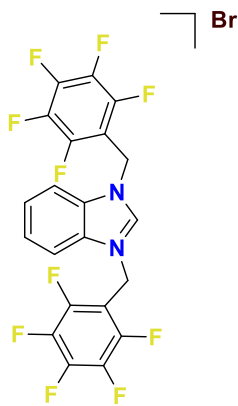
# Índice de compuestos



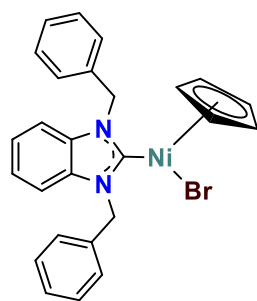
**R1**



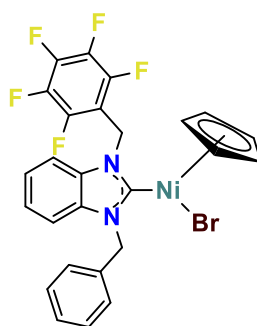
**R2**



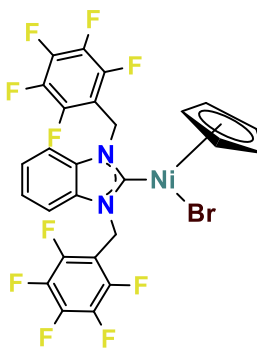
**R3**



**R1Ni**

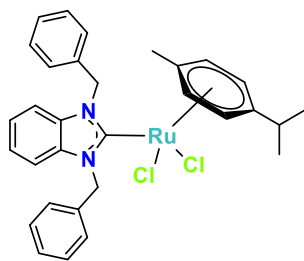


**R2Ni**

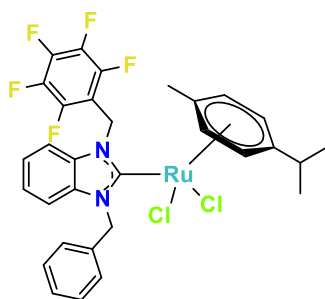


**R3Ni**

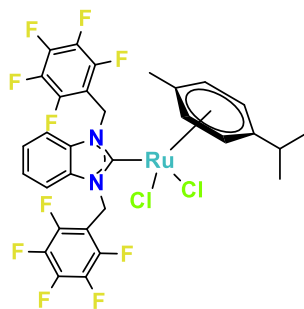




**R1Ru**



**R2Ru**



**R3Ru**

# Índice de abreviaturas

Ad	Adamantilo
Cat	catalizador
Cp	Ciclopentadienilo
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
ESI	Ionización por ElectroSpray
GC-MS	Cromatografía de gases, espectroscopia de masas
h	horas
Hz	Hertz
IE	Impacto electrónico
M	Molar
m/z	relación masa/carga
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitro
NHC	Carbeno N-Heterocíclico
ppm	partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
t.a	temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
°C	Grados Celsius
μM	micromolar
<sup>13</sup> C	Isótopo de carbono 13
<sup>1</sup> H	isótopo de hidrógeno
Å	Ångstrom

# Índice de figuras

Figura 1 Carbeno tipo Schrock .....	3
Figura 2 Carbeno tipo Fischer .....	4
Figura 3 a) Equilibrio y reacción de Wanzlick. b) Reacción de Arduengo del compuesto Iad. ....	5
Figura 4 Diferentes tipos de interacciones supramoleculares entre catalizador(M), ligante(L) y sustrato(S). ....	7
Figura 5 Diferencia de electronegatividad de la nube electrónica de los sistemas Ar <sup>H</sup> y Ar <sup>F</sup> .....	8
Figura 6 Representaciones de apilamiento tipo Ar <sup>H</sup> -Ar <sup>F</sup> . <sup>6</sup> .....	9
Figura 7 Tipo de interacciones interhalógenas .....	10
Figura 8 Estructura de rutenio rojo.....	11
Figura 9. Estructuras de complejos de rutenio en pruebas clínicas. Izquierda NAMI-A y derecha KP1019. ....	12
Figura 10 Interacciones del compuesto [(η <sup>6</sup> -biphenyl)Ru(en)] <sup>2+</sup> con la molécula de ADN.....	13
Figura 11 Catalizadores de Grubbs de primera, segunda y tercera generación. ....	14
Figura 12 Ciclo propuesto de almacenamiento de hidrógeno por Heim. ....	15
Figura 13 Diferentes catalizadores propuestos por Grigg y Shan para alquilación de aminas.....	16
Figura 14 Complejos de níquel con actividad citotóxica.....	17
Figura 15 Catalizadores tipo NHC de níquel para reacciones de acoplamiento cruzados .....	18
Figura 16 Complejos y sales de azolio sintetizados .....	20
Figura 17. Espectro RMN- <sup>1</sup> H correspondiente al compuesto R1 (300 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ).....	25
Figura 18. Espectro RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} correspondiente al compuesto R1 (76 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ) .....	26
Figura 19. Espectro de masas por IE <sup>+</sup> del compuesto R1. ....	27
Figura 20. Espectro RMN- <sup>1</sup> H correspondiente al compuesto R2 (300 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ).....	29
Figura 21. Espectro RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} correspondiente al compuesto R2 (76 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ) .....	30
Figura 22. Espectro de RMN- <sup>19</sup> F{ <sup>1</sup> H} del compuesto R2 (283 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ) .....	31
Figura 23. Espectro de masas por ESI <sup>+</sup> del compuesto R2. ....	32
Figura 24 Espectro de RMN <sup>1</sup> H del compuesto R3 (300 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ) .....	34
Figura 25 Espectro de RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} del compuesto R3 (76 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ).....	35
Figura 26 Espectro de RMN- <sup>19</sup> F{ <sup>1</sup> H} del compuesto R3 (283 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ) .....	36
Figura 27 Espectro de masas por IE <sup>+</sup> del compuesto R3. ....	37
Figura 28 Espectro RMN- <sup>1</sup> H correspondiente al compuesto R1Ni (300 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ).....	40
Figura 29 Espectro RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} correspondiente al compuesto R1Ni (76 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ) .....	41
Figura 30 Espectro de masas por ESI <sup>+</sup> del compuesto R1Ni. ....	42
Figura 31 Espectro RMN- <sup>1</sup> H correspondiente al compuesto R2Ni (300 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ).....	45
Figura 32 Espectro RMN bidimensional COSY del compuesto R2Ni.....	46
Figura 33 Espectro RMN bidimensional HSQC del compuesto R2Ni.....	47
Figura 34 Espectro RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} correspondiente al compuesto R2Ni (76 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ) .....	48
Figura 35 Espectro de masas por ESI <sup>+</sup> del compuesto R2Ni. ....	49
Figura 36 Espectro RMN- <sup>1</sup> H correspondiente al compuesto R3Ni (300 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ).....	51
Figura 37 Espectro RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} correspondiente al compuesto R3Ni (76 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ) .....	52
Figura 38 Espectro de masas por ESI <sup>+</sup> del compuesto R3Ni. ....	53
Figura 39 Espectro RMN- <sup>1</sup> H correspondiente al compuesto R1Ru (300 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ).....	56
Figura 40 Espectro RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} correspondiente al compuesto R1Ru (76 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ) .....	57
Figura 41 Espectrometría de masas por ESI <sup>+</sup> del compuesto R1Ru.....	58

Figura 42 Espectro RMN- <sup>1</sup> H correspondiente al compuesto R2Ru (500 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ).....	61
Figura 43 Espectro RMN bidimensional COSY del compuesto R2Ru.....	62
Figura 44 Espectro RMN bidimensional HSQC del compuesto R2Ru.....	63
Figura 45 Espectro RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} correspondiente al compuesto R2Ru (126 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ).....	64
Figura 46 Espectro de masas por ESI <sup>+</sup> del compuesto R2Ru. ....	65
Figura 47 Espectro RMN- <sup>1</sup> H correspondiente al compuesto R3Ru (300 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ).....	67
Figura 48 Espectro RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} correspondiente al compuesto R3Ru (76 MHz, t.a, CDCl <sub>3</sub> ) .....	68
Figura 49 Espectro de masas por ESI <sup>+</sup> del compuesto R3Ru. ....	69
Figura 50 Estructura cristalina del compuesto R2. Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad.....	72
Figura 51 Interacciones del contraión Br <sup>-</sup> con 4 moléculas del compuesto R2 y una molécula de CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (azul claro). Algunos átomos fueron omitidos para mayor claridad .....	72
Figura 52 Fragmento de la estructura molecular de R2. ....	73
Figura 53 Interacción F-π del compuesto R2. ....	73
Figura 54 Representación de la estructura molecular del ligante R3. Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad.....	75
Figura 55. Celda unitaria del sistema monoclinico del compuesto R3.....	76
Figura 56 Interacciones H···Br intermoleculares entre tres moléculas del ligante R3. ....	76
Figura 57 Ángulos entre las interacciones de puente de hidrógeno.....	77
Figura 58 Estructura cristalina del compuesto R1Ni. Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad.....	79
Figura 59 Interacciones entre anillos de benzimidazol mostrando un apilamiento antiparalelo tipo π-π. ....	80
Figura 60 Datos cristalográficos del compuesto R3Ni. Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad.....	83
Figura 61 Distancias de enlace de átomos adyacentes al núcleo metálico .....	83
Figura 62 Celda unitaria del compuesto R3Ni. ....	84
Figura 63 Interacción π-π entre anillos aromáticos del compuesto R3Ni.....	84
Figura 64 Interacción π-π entre anillos aromáticos del benzimidazol en el compuesto R3Ni. ....	85
Figura 65 Interacciones por puentes de hidrógeno entre átomos H···F. ....	85
Figura 66 Interacciones por puentes de hidrógeno entre átomos H···Br. ....	86
Figura 67 Interacciones interhalógenas tipo F···F.....	86
Figura 68 Estructura cristalina del compuesto R3Ru. Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad.....	88
Figura 69 Empaquetamiento de la celda unitaria de R3Ru.....	89
Figura 70 Distancias de enlace entre los ligantes Cl y NHC con su núcleo metálico. ....	89
Figura 71 Fragmento para representar interacciones de puente de hidrógeno intermoleculares por los cloruros. Algunos átomos fueron omitidos para mayor claridad .....	90

# Índice de esquemas

Esquema 1 Síntesis de las sales de azolio R1, R2 y R3. ....	23
Esquema 2 Ruta de síntesis para los complejos R1Ni, R2Ni y R3Ni. ....	38
Esquema 3 Ruta de síntesis para los complejos R1Ru, R2Ru y R3Ru. ....	54
Esquema 4 Condiciones de pruebas catalíticas de los complejos de Ru(II).....	95

# Índice de tablas

Tabla 1 Análisis elemental del compuesto R1 .....	24
Tabla 2. Análisis elemental del compuesto R2 .....	28
Tabla 3 Análisis elemental del compuesto R3 .....	33
Tabla 4 Análisis elemental del compuesto R1Ni .....	39
Tabla 5 Análisis elemental del compuesto R2Ni .....	44
Tabla 6 Análisis elemental del compuesto R3Ni .....	50
Tabla 7 Análisis elemental del compuesto R1Ru .....	55
Tabla 8 Análisis elemental del compuesto R2Ru .....	60
Tabla 9 Análisis elemental del compuesto R3Ru. ....	66
Tabla 10 Datos cristalográficos del compuesto R2.....	71
Tabla 11 Distancias de enlace y ángulos entre algunos átomos de la molécula R2.....	71
Tabla 12 Datos cristalográficos del compuesto R3.....	74
Tabla 13 Distancias de enlace y ángulos entre algunos átomos de la molécula R3.....	75
Tabla 14 Datos cristalográficos del compuesto R1Ni.....	78
Tabla 15 Distancias de enlace y ángulos entre algunos átomos de la molécula R1Ni.....	79
Tabla 16. Datos cristalográficos del compuesto R3Ni.....	82
Tabla 17 Distancias de enlace y ángulos entre algunos átomos de la molécula R3Ni.....	82
Tabla 18 Datos cristalográficos del compuesto R3Ru.....	87
Tabla 19 Distancias de enlace y ángulos entre algunos átomos de la molécula R3Ru.....	88
Tabla 20 Porcentajes de crecimiento antiproliferativo (screening primario).....	92
Tabla 21 Resultados IC <sub>50</sub> en μM.....	93
Tabla 22 Resultados de pruebas catalíticas de los complejos de Ru(II) para oxidación de alcoholes. ....	96

# Índice de gráficas

Gráfica 1 Porcentajes de citotoxicidad de los compuestos de rutenio comparada a sus precursores. [Ru] = [RuCl <sub>2</sub> ( <i>p</i> -cimeno)] <sub>2</sub> .....	93
Gráfica 2 IC <sub>50</sub> con respecto a la diferencia de átomos de flúor de cada compuesto. ....	94

# Resumen

Se estudió la influencia de anillos aromáticos fluorados en la actividad catalítica y citotóxica de una serie de complejos con ligantes carbeno N-heterocíclico (NHC, por sus siglas en inglés N-heterocyclic carbene). Para lo cual se preparó una serie de complejos de Ni(II) y Ru(II) NHC derivados de benzimidazol con N-sustituyentes fluorados. Para fines comparativos, se obtuvieron sus análogos que no fluorados. Con los complejos en mano se evaluó su actividad catalítica observándose de manera general que la presencia de átomos de flúor favorece la actividad catalítica. Mientras que la actividad citotóxica, disminuye con la presencia de átomos de flúor en los sustituyentes. Adicionalmente, se estudiaron las interacciones no covalentes en estado sólido de algunos de los compuestos preparados. Observándose la presencia de interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$ , muy probablemente favorecidas por la presencia de los anillos aromáticos fluorados.



# Capítulo 1 Introducción

El uso de complejos con ligantes carbeno N-heterocíclicos (NHC, por sus siglas en inglés N-heterocyclic carbene) como catalizadores y fármacos ha revolucionado los campos de catálisis y medicina. Los complejos NHC han sido empleados como catalizadores en reacciones muy diversas que van desde oxidaciones de alcoholes,<sup>1</sup> hasta acoplamientos cruzados.<sup>2</sup> Mientras que en medicina han sido empleados como posibles agentes para tratamiento de cáncer<sup>3,4</sup> y como antibióticos.<sup>5,6</sup> De hecho, en años recientes se han desarrollado nuevos fármacos basándose en modelos sinérgicos, que consisten en coordinar metales de transición que presentan actividad biológica con moléculas que también exhiben este tipo de actividad,<sup>6,7</sup> esto con el fin de poder crear anticancerígenos de mayor eficiencia. Toda esta gama de aplicaciones ha sido en parte debida a que los NHC son fáciles de preparar, haciendo posible la obtención de numerosas topologías, así como la modulación de sus propiedades electrónicas y estéricas, lo que tiene como consecuencia que las propiedades físicas y químicas de los compuestos puedan ser modificadas a la medida, dependiendo de la aplicación que se le quiera dar al complejo NHC.

Recientemente, se ha tenido un gran interés en el desarrollo de materiales que puedan realizar distintas funciones, es decir que sean multifuncionales. En este sentido, algunos complejos NHC de rutenio poseen un gran potencial para actuar como materiales multifuncionales. Desde hace varios años los complejos NHC de Ru han sido muy empleados en el área de catálisis;<sup>1</sup> una de las más conocidas es la metátesis de olefinas, y más recientemente ha despertado mucho interés la producción de aldehídos y cetonas mediante oxidación de alcoholes.<sup>1</sup> Otra aplicación de los complejos NHC de Ru que ha tomado mucha relevancia en los últimos años, es como posibles agentes para el tratamiento de cáncer. Algunas ventajas de usar Ru son en que es más barato que el platino y provoca menos efectos secundarios. Por lo que, algunos complejos de rutenio actualmente se encuentran en estudios clínicos.<sup>8</sup>

Por otro lado, la búsqueda de materiales más económicos para realizar procesos catalíticos ha sido mandatorio en los últimos años. Un claro ejemplo de esto es el uso de complejos de níquel para catalizar reacciones de acoplamiento cruzado C-C que tradicionalmente se llevan a cabo con catalizadores de paladio. Así, recientemente, se han descrito algunos ejemplos de complejos NHC de níquel que muestran una elevada actividad en el acoplamiento cruzado C-C del tipo Suzuki-Miyaura.<sup>2</sup>

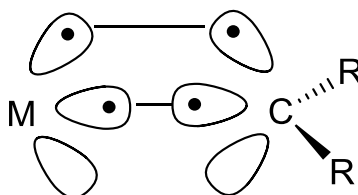
Una de las fortalezas de nuestro grupo de investigación es estudiar las interacciones supramoleculares.<sup>9</sup> De manera particular, nuestro grupo describió el ensamble molecular de una sal de azolio que contiene N-sustituyentes fluorados, lo que permitió estudiar las interacciones no covalentes en estado sólido de esta especie.<sup>9</sup> Las interacciones no covalentes son muy importantes para el diseño de catalizadores, y hasta hace poco era desconocido su efecto en catálisis homogénea.<sup>10</sup>

## Capítulo 2 Antecedentes

La química de los complejos NHC es bastante amplia. Desde la década de los años 90, los NHC han sido de gran interés en el campo de la catálisis.<sup>11</sup> Como consecuencia de su fuerte donación  $\sigma$ <sup>1</sup> la coordinación de los NHC genera centros metálicos ricos en electrones, lo que ha favorecido su uso como catalizadores, inclusive han llegado a compararse o superar en actividad a catalizadores derivados de fosfinas. Todo este interés ha propiciado que los complejos NHC hayan sido estudiados desde prácticamente todos los puntos de vista, incluyendo su preparación,<sup>12</sup> estabilidad,<sup>1,13</sup> propiedades electrónicas,<sup>14,15</sup> estrategias coordinativas,<sup>1</sup> sus aplicaciones,<sup>1,13</sup> entre otras. Inclusive algunos libros<sup>16</sup> se han dedicado exclusivamente a la química de los complejos de este tipo de ligantes.

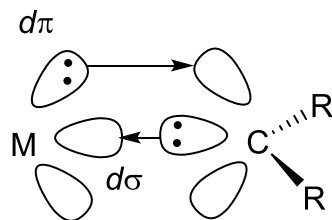
### 2.1 Carbenos metálicos

Un carbeno libre se define como un átomo de carbono neutro ( $:\text{CR}_2$ ) con solo seis electrones de valencia; cuatro son de enlace, y dos de no-enlace. Dependiendo de la distribución de electrones en los orbitales, existen dos tipos de carbenos. Como se muestra en la **Figura 1** en los carbenos en estado triplete o tipo Schrock los electrones ocupan un orbital p degenerado o un orbital híbrido  $sp^2$  y un orbital p.<sup>15</sup> Los carbenos tipo Schrock forman un doble enlace  $\text{C}=\text{M}$  debido a la interacción entre dos electrones pertenecientes al triplete del carbono carbénico y a dos electrones desapareados del metal. En este caso, el enlace  $\text{M}-\text{C}$  está polarizado hacia el carbono, el cual es más electronegativo que el metal. Estos ligantes prefieren metales con valencia alta y de transición temprana.<sup>15</sup>



**Figura 1** Carbeno tipo Schrock

El otro tipo de carbeno se encuentra en estado singulete y son conocidos como carbenos tipo Fisher. En estos carbenos los electrones se encuentran apareados en un orbital con hibridación  $sp^2$ , mientras que el orbital p se encuentra vacío (**Figura 2**).<sup>16</sup> Los carbenos tipo Fischer se caracterizan por estar coordinados a metales de bajo estado de oxidación, son buenos donadores  $\sigma$  debido a su par de electrones libres y débiles aceptores  $\pi$  por medio de una retrodonación de los orbitales  $d\pi$  del metal. El carbeno tipo Fischer es deficiente de electrones por lo que puede recibir electrones por donación  $\pi$  ya sea del metal o de un sustituyente  $\pi$ -donador, al ser el sustituyente el donador, éste estabiliza el carbeno al entrar en resonancia, factor predominante en la estabilidad de los carbenos tipo Fischer.<sup>15</sup>



**Figura 2** Carbeno tipo Fischer

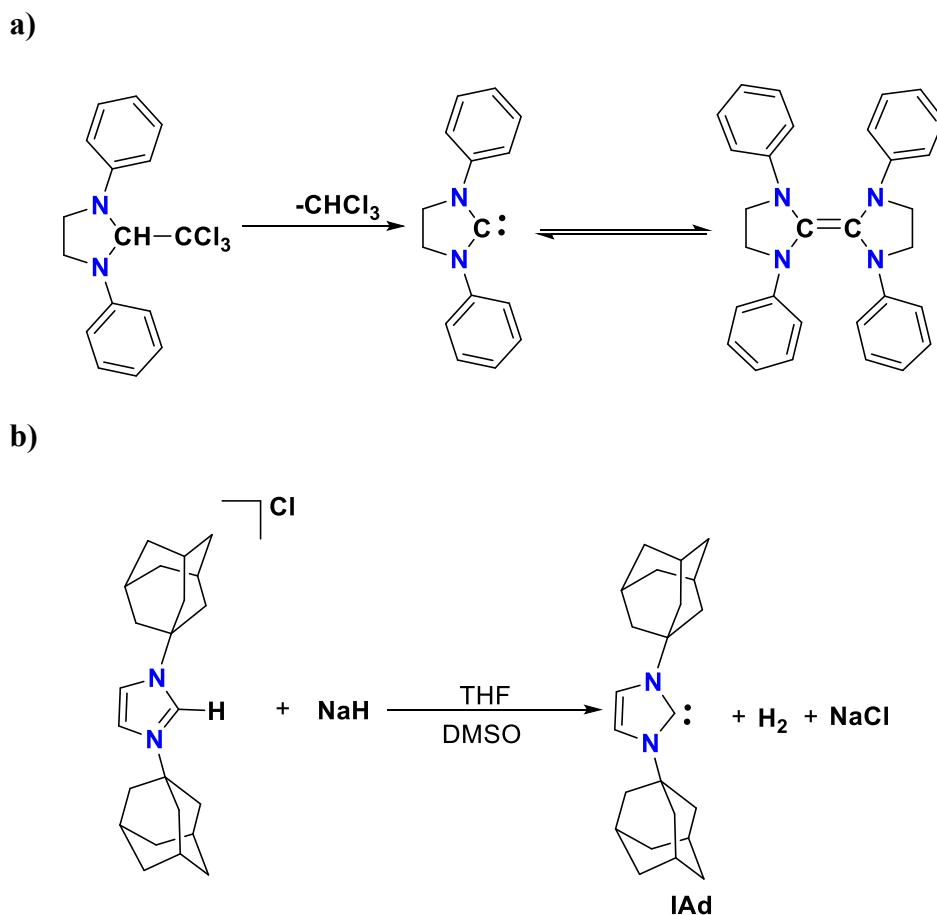
## 2.2 Carbenos N-Heterocíclicos

Los NHC son carbenos tipo Fischer y se pueden definir como un ciclo de carbonos que contienen al menos un átomo de carbono divalente estabilizado por al menos un átomo de nitrógeno en la posición alfa.<sup>13</sup> El átomo de nitrógeno es fundamental para favorecer el estado singlete en los NHC, ya que posee un carácter  $\sigma$  electrodonador que inductivamente estabiliza el orbital carbénico  $\sigma$ . Adicionalmente, el orbital híbrido  $sp^2$  del nitrógeno ha llenado orbitales p sin hibridizar que en combinación simétrica forma una interacción de enlace con el orbital vacío  $p\pi$  del carbeno. Esto produce que el orbital de antienlace  $\pi$  sea mayor en energía, por lo que el estado triplete está desfavorecido.

Los ligandos NHC forman enlaces más fuertes con los centros metálicos que la mayoría de los ligandos clásicos, como las fosfinas. Esto hace que los NHC sean especialmente resistentes a la disociación, y permite la generación de centros metálicos ricos en electrones, lo cual ha resultado beneficioso en el desarrollo de catalizadores estables y altamente activos.<sup>13,16</sup>

Junto con la gran estabilidad química, la amplia versatilidad coordinativa de los ligandos NHC ha promovido su desarrollo, generando complejos con casi cualquier metal de transición en diferentes estados de oxidación. Actualmente, podemos encontrar en la literatura una infinidad de topologías de NHC, esto también como consecuencia del incremento en sus aplicaciones en diversas áreas.<sup>1,13,16</sup>

Wanzlick y Öfele fueron los primeros en evaluar la reactividad de los NHC en el año 1960. Ellos demostraron que existía una dimerización del diaminocarbeno y asimismo esta especie era muy fácil de disociarse, debido a la existencia de un equilibrio entre el dímero y el monómero con un par de electrones libres;<sup>12</sup> a este equilibrio se le llamó “Equilibrio de Wanzlick” (**Figura 3a**). Lamentablemente, y a pesar de sus esfuerzos, Wanzlick no pudo aislar ni caracterizar de ninguna manera el carbeno libre. Fue hasta 30 años después que, Arduengo logró obtener la estructura molecular de un NHC libre, que llamó **IAd** (**Figura 3b**).<sup>13,14,16</sup>



**Figura 3** a) Equilibrio y reacción de Wanzlick. b) Reacción de Arduengo del compuesto **IAd**.

## 2.2.1 Influencia de los NHC en la química biorganometálica

El uso de compuestos de platino como agentes antitumorales ha sido un éxito desde el descubrimiento de cisplatino por Rosenberg en 1965.<sup>17</sup> Sin embargo, este compuesto posee algunas desventajas, por ejemplo: existe cierta resistencia por parte de algunos tipos de tumores, así como severos daños a la nefrona, entre muchos otros efectos secundarios. Todo esto ha motivado el desarrollo de nuevos compuestos anticancerígenos.<sup>18</sup> Entre ellos, los que más han destacado por su efectividad son los que contienen algún metal de transición.

En 1985, Gérard Jaouen definió los compuestos biorganometálicos como aquellas moléculas biológicamente activas que contienen al menos un enlace tipo M-C, es decir son compuestos organometálicos que poseen alguna actividad biológica.<sup>17</sup> Típicamente, estos compuestos son usados en catálisis homogénea, y más recientemente, han sido empleados como posibles agentes anticancerígenos. En este sentido, los compuestos presentan propiedades interesantes desde el punto de vista biológico, por ejemplo exhiben diferentes estados de oxidación estables, un lento intercambio de ligante y variedad estructural. Como es bien sabido, la disposición de los ligantes en los compuestos de coordinación es muy importante para su actividad biológica; en el caso de compuestos octaédricos que contienen seis ligantes

diferentes, pueden presentar hasta treinta estereoisómeros, de los cuales algunos pueden ser biológicamente activos y otros no.<sup>3,18</sup>

El diseño de los ligantes también es muy importante, ya que existe una estrecha relación entre estructura y actividad. Se han descrito algunos compuestos que contienen ligantes  $\pi$  que han presentado actividades biológicas muy interesantes,<sup>19</sup> como es el caso de los compuestos de rutenio que permiten una fácil inserción por la membrana plasmática al mimetizarse con el hierro. Otros ligantes que han llamado mucho la atención por sus aplicaciones en el campo de la medicina son los NHC. Con ellos se han preparado agentes antimicrobianos y antitumorales; los metales que suelen emplearse para estos fines son plata, oro, platino, cobre, paladio, níquel y rutenio.<sup>4,5,6,20</sup> Los primeros reportes sobre la actividad biológica de complejos NHC fueron publicados por Cetinyaka en 1996, y actualmente su desarrollo se encuentra en aumento.<sup>20</sup> Los NHC son más específicos para tumores y células cancerosas debido a que el sistema de transporte de los NHC es por medio de transportadores de cationes orgánicos, dicho transportador se sabe que está sobre expresado en células cancerosas.<sup>4</sup>

## 2.3 Química supramolecular

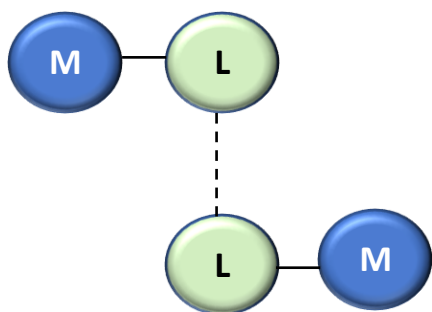
La química supramolecular se definió desde 1960 como “la química más allá de la molécula”. Esta rama de la química se encarga de estudiar los agregados moleculares o iones unidos por interacciones no covalentes. Algunos ejemplos de interacciones no covalentes son las interacciones electrostáticas, puente de hidrógeno e interacciones  $\pi$ - $\pi$ .

El estudio de las interacciones supramoleculares ha inspirado nuevos diseños de moléculas. Entre ellos diversos catalizadores basados en modelos enzimáticos,<sup>10</sup> en los cuales dichas interacciones juegan un papel importante al disminuir los estados energéticos al formar complejos enzima-sustrato, de esta manera las enzimas son capaces de realizar reacciones a pH biológico y a temperaturas relativamente bajas en comparación a los reactores industriales. Debido al gran auge de estos catalizadores, el Dr. Raynal los ha dividido de acuerdo con los tipos de interacciones que exhiben, los cuales pueden ser ligante-ligante, ligante-aditivo, ligante-sustrato e interacciones múltiples (**Figura 4**). Estas últimas, las subdivide en interacciones metal-anión-sustrato, metal-organocatalizador-sustrato y organocatalizador-sustrato.<sup>10,74</sup>

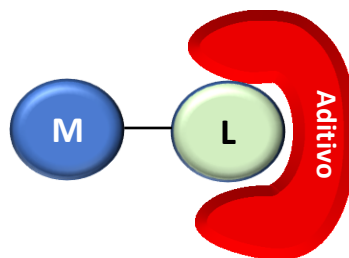
En las interacciones ligante-ligante (a, **Figura 4**) dos moléculas de catalizador forman un dímero por medio de interacciones no-covalentes entre ligantes. Este dímero posee propiedades catalíticas diferentes del monómero. Asimismo, se han diseñado compuestos con interacciones débiles (C-H $\cdots\pi$ ,  $\pi$ - $\pi$ ) que producen heterocomplejos autoensamblados y en complejos polinucleares, donde a partir de dichas interacciones se forman agregados con diferentes núcleos metálicos.<sup>10,74</sup>

El Dr. Peris en 2013, se refiere a las interacciones ligante-aditivo (b, **Figura 4**) como aquellas interacciones no covalentes que ocurren entre el ligante del catalizador metálico con alguna molécula externa que se añade a la mezcla de reacción (aditivo). Esta interacción puede llegar a ser tan fuerte, que es capaz de modificar estérica e inclusive electrónicamente las propiedades del catalizador, lo que tiene como consecuencia que se modifique la actividad catalítica de los complejos.<sup>10,22</sup>

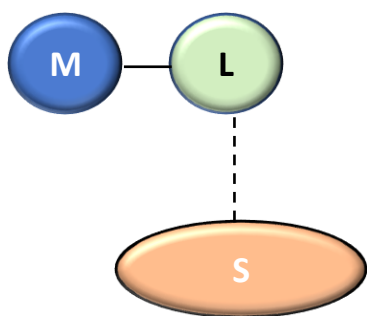
En las interacciones ligante-sustrato (c, **Figura 4**) el ligante interactúa con el sustrato. Esta interacción es la más deseada, ya que puede acercar espacialmente el sustrato al centro catalíticamente activo, de esta manera la actividad catalítica puede incrementarse notoriamente. Además, esta interacción puede inducir quiralidad en el producto de la reacción catalítica.<sup>10,74</sup>



a) Interacción entre ligantes



b) Interacción ligante-aditivo



c) Interacción ligante-sustrato

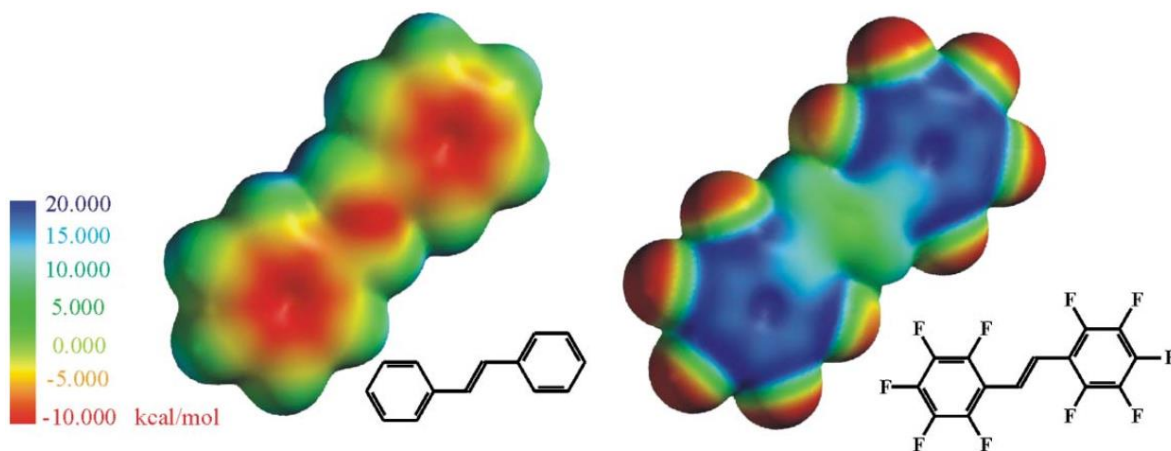
**Figura 4** Diferentes tipos de interacciones supramoleculares entre catalizador(M), ligante(L) y sustrato(S).

### 2.3.1 Interacciones $\text{Ar}^{\text{F}}\text{-Ar}^{\text{H}}$

Un caso particular de interacciones del tipo  $\pi\text{-}\pi$  son las que ocurren entre un anillo aromático que posee átomos de flúor como sustituyentes, con anillos aromáticos no fluorados. Esta interacción fue descrita por primera vez en 1960 por los profesores Patrick y Prose. Ellos hicieron una mezcla 1:1 de benceno y hexafluorobenceno, dando como resultado un sólido con un punto de fusión de 24 °C. En condiciones normales, el benceno y el hexafluorobenceno son dos líquidos con puntos de fusión de 5.4 °C y 5 °C, respectivamente.<sup>23,24</sup> Esto implica que las interacciones entre sistemas heterodiméricos del  $\text{Ar}^{\text{F}}\text{-Ar}^{\text{H}}$  son más fuertes que las producidas por sistemas homodiméricos como  $\text{Ar}^{\text{H}}\text{-Ar}^{\text{H}}$  o

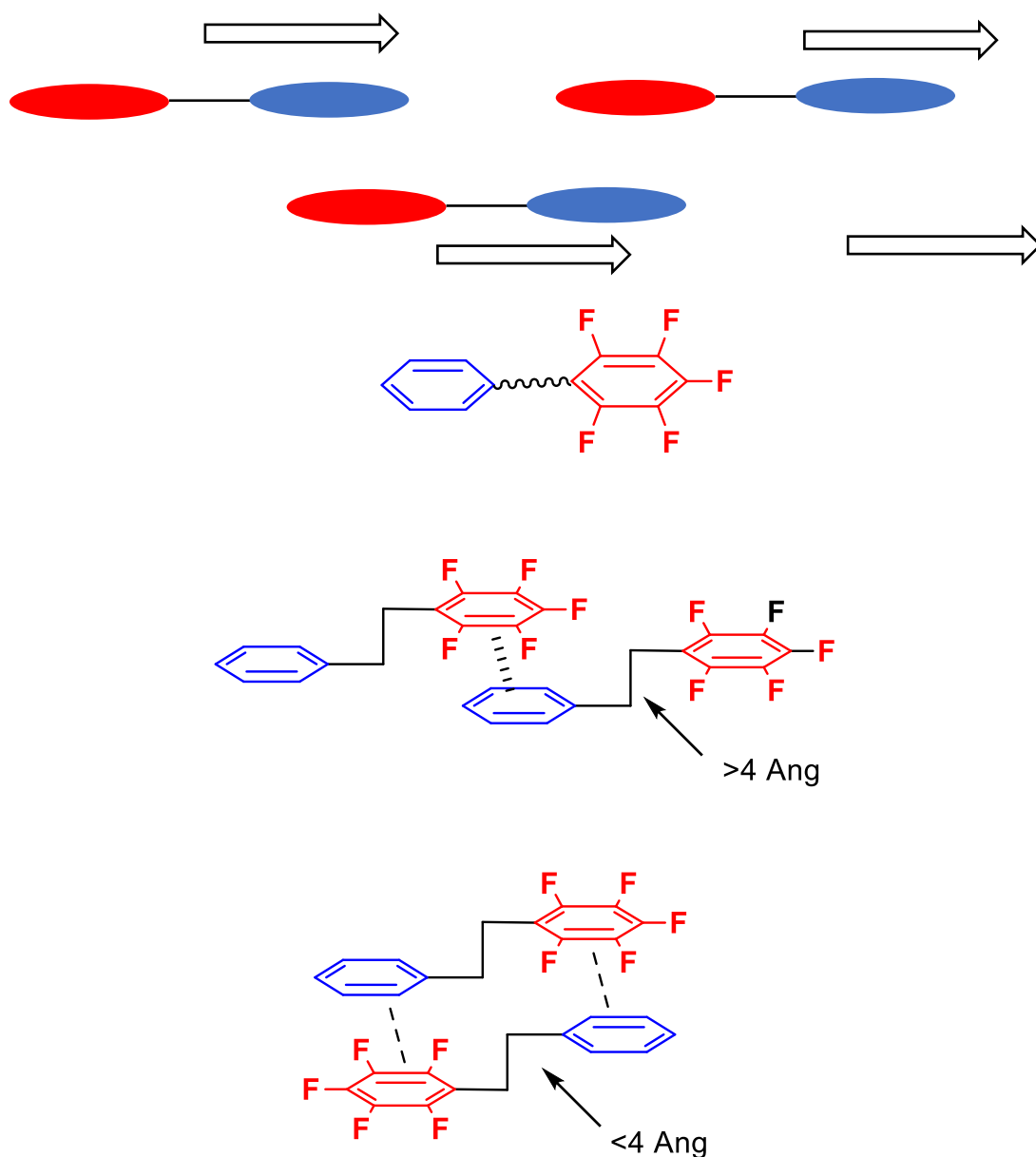
$\text{Ar}^{\text{F}}-\text{Ar}^{\text{H}}$ .<sup>25,26</sup> Generalmente, los sistemas heterodiméricos  $\text{Ar}^{\text{F}}-\text{Ar}^{\text{H}}$  forman cristales con arreglos no centrosimétricos, en los cuales existe una distancia entre los planos de los anillos aromáticos de 3.65 Å a los 4.3 Å. Otra característica de esta interacción es que el apilamiento que presentan los anillos no es completamente paralelo, sino que presenta cierto desplazamiento entre las caras, dando como resultado una interacción cara-cara desplazada.<sup>27</sup>

La interacción  $\text{Ar}^{\text{F}}-\text{Ar}^{\text{H}}$  es debida a que los momentos cuadrupolares del benceno y hexafluorobenceno son opuestos. En el benceno, el dipolo local del C-H posee una carga positiva sobre los átomos en el anillo, y una carga negativa en la nube electrónica del anillo. Mientras que en el caso del hexafluorobenceno, la presencia de los átomos altamente electronegativos de flúor produce que esto se invierta, generando que el momento cuadrupolar sea opuesto. (Figura 5)<sup>27</sup>



**Figura 5** Diferencia de electronegatividad de la nube electrónica de los sistemas  $\text{Ar}^{\text{H}}$  y  $\text{Ar}^{\text{F}}$

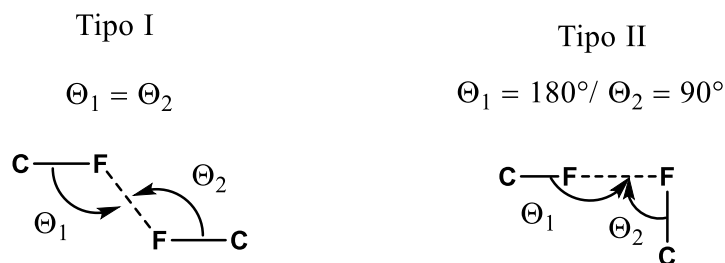
En general, las interacciones tipo  $\pi-\pi$  son muy relevantes,<sup>28-30</sup> ya que se encuentran presentes en numerosos sistemas biológicos. En un ejemplo relevante se encontró que la proteinasa estromisina se puede inhibir debido a la interacción  $\pi-\pi$  entre los fragmentos tirosina y bencilo fluorado.<sup>31</sup> Además, los sistemas  $\text{Ar}^{\text{H}}-\text{Ar}^{\text{F}}$  han permitido el desarrollo de materiales porosos,<sup>9</sup> semiconductores, fotopolimerizaciones,<sup>30</sup> cristales líquidos,<sup>9,32</sup> reconocimiento molecular y catálisis.<sup>33</sup> nuestro grupo de investigación también ha contribuido; y en 2008 se describió la preparación de una sal de imidazolio que contenía dos N-sustituyentes distintos, un bencilo pentafluorado y un bencilo sin átomos de flúor. Este diseño permitió la construcción de un cristal no-centrosimétrico mediante interacciones de tipo  $\pi-\pi$  (Figura 6).<sup>9</sup>



**Figura 6** Representaciones de apilamiento tipo  $\text{Ar}^{\text{H}}-\text{Ar}^{\text{F}}$ .<sup>6</sup>

Las interacciones por apilamiento tipo  $\text{Ar}^{\text{H}}-\text{Ar}^{\text{F}}$  no son las únicas interacciones que existen entre los sistemas fluorados. También podemos encontrar interacciones de puente de hidrógeno  $\text{F}\cdots\text{H}$  y  $\text{F}\cdots\text{F}$ . Estas últimas han sido clasificadas por el Dr. Ramasubbu<sup>34</sup> y coautores en dos tipos; tipo I interacciones ocasionadas por un apilamiento cercano, las cuales son poco estables y tienen ángulos de  $0^\circ$  a  $90^\circ$ , mientras que las interacciones tipo II tienen ángulos entre  $90^\circ$ - $180^\circ$  y son interacciones más pequeñas con un radio de van der Waals de 2.94 Å como se muestra en la **Figura 7**.<sup>34</sup> Asimismo, se pueden presentar interacciones  $\text{C}-\text{F}\cdots\text{Ar}^{\text{F}}$ , debido a la electronegatividad del flúor y al centrómero positivo del anillo aromático,<sup>25</sup> dicha interacción fue observada en el año 2000 por Prasanna y Guru Row.<sup>35</sup>





**Figura 7** Tipo de interacciones interhalógenas

Cabe mencionar que el flúor ha sido un elemento presente en la vida diaria en la población del mundo ya sea, en el agua, en los productos dentales, así como en los productos farmacéuticos.<sup>27</sup> Al sustituir los hidrógenos por átomos de flúor en un anillo de benceno cambiamos completamente sus propiedades físicas y químicas, debido a la alta electronegatividad del flúor, baja polaridad y fuertes enlaces C-F.<sup>27,31</sup>

## 2.4 Importancia y actividad del rutenio

La química de los compuestos de rutenio ha sido explorada debido a sus altos números de coordinación (5-6) y a sus múltiples estados de oxidación, los cuales pueden ir desde -2 hasta 6. En el área de catálisis, los complejos de rutenio han sido empleados como catalizadores en reacciones, como, reducciones, oxidaciones, carbonilaciones, sustituciones electrofílicas, metátesis de olefinas, entre otras. De manera particular, los complejos NHC de Ru han sido ampliamente usados como catalizadores en metátesis de olefinas,<sup>36</sup> y más recientemente en reacciones de oxidación de alcoholes.<sup>1</sup>

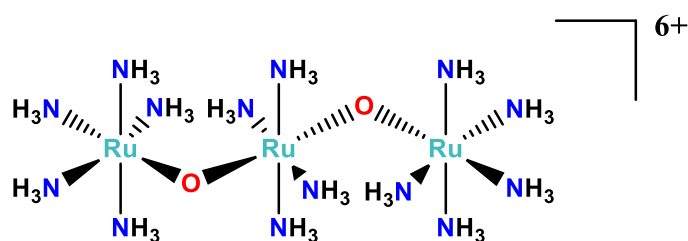
En años recientes, los compuestos de Ru han sido empleados como agentes antitumorales,<sup>37</sup> los cuales han mostrado un alto grado de inhibición de crecimiento de numerosas líneas celulares cancerosas de alta incidencia en México, como cáncer de mama, colon, pulmón, etc. A continuación, se describe la actividad citotóxica y catalítica de algunos ejemplos relevantes de complejos de Ru.

Los complejos de rutenio pueden dividirse en 4 grupos debido a los tipos de ligantes coordinados: complejos carbonílicos; usados en la reducción de grupos nitro, activación de enlaces C-H y carbonilaciones; el segundo grupo son aquellos que incluyen fosfinas terciarias como ligantes; el tercer grupo corresponde a los complejos de ciclopentadienil, que se emplean en sustituciones electrofílicas; en el cuarto grupo se encuentran los ligandos arenos y dienos, estabilizadores tipo  $\pi$  para compuestos de Ru(II) utilizados en la dimerización de olefinas.<sup>36</sup>

Las reacciones catalíticas empleando este metal han sido muy variadas, por ejemplo los compuestos Ru-NHC han sido empleados exitosamente en metátesis de olefinas.<sup>13</sup> Y su empleo como agentes anticancerígenos ha crecido de manera exponencial, exhibiendo buena actividad citotóxica en diversas líneas celulares cancerosas, mediante nuevos mecanismos de acción para llegar a la apoptosis celular.<sup>37</sup>

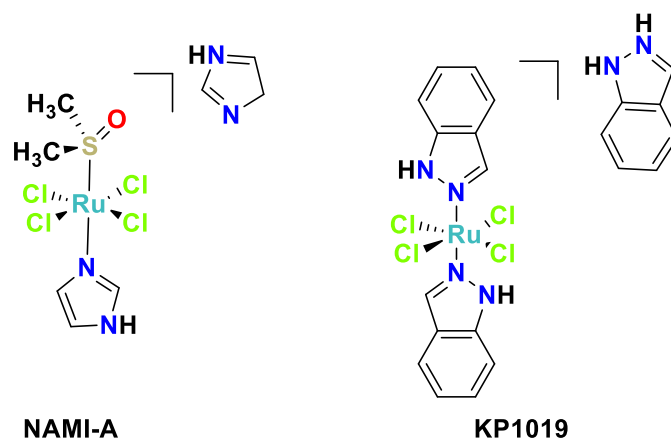
## 2.4.1 Actividad citotóxica del rutenio

El rutenio se ha introducido poco a poco en la química inorgánica medicinal, compitiendo con los compuestos de platino. Algunas ventajas de los compuestos de Ru son que presentan un intercambio lento de ligantes, diferentes estados de oxidación estables y altos números de coordinación. Además, el Ru tiene la propiedad de mimetizarse con el Fe en las proteínas transportadoras, lo que le confiere una muy baja toxicidad sobre tejido sano.<sup>38</sup> Actualmente, es considerado el segundo metal de mayor importancia para el desarrollo de anticancerígenos.<sup>8</sup> El primer compuesto de rutenio que presentó actividad citotóxica fue el llamado rutenio rojo (**Figura 8**), el cual consiste en tres centros metálicos de Ru, dos de ellos en estado de oxidación IV y un centro metálico en estado de oxidación III. Sin embargo, el complejo mostró ciertas impurezas que bloqueaban los canales de calcio, generando apoptosis celular.<sup>37</sup>



**Figura 8** Estructura de rutenio rojo

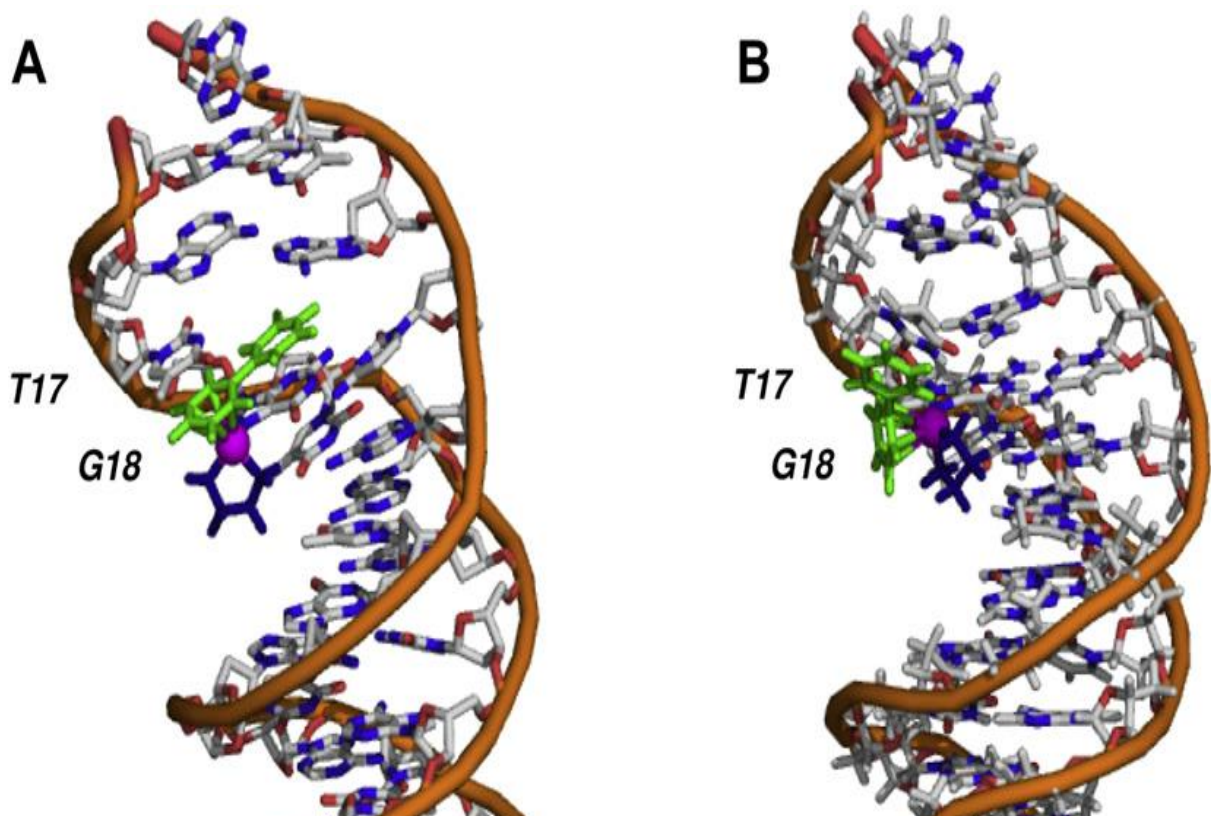
A la fecha, se encuentran dos compuestos de Ru(III) en fase de pruebas clínicas, los llamados KP1019 y NAMI-A (**Figura 9**). El primero forma aductos fuertes entre Ru(III) y proteínas. El rutenio al pertenecer al grupo del hierro, presenta una gran afinidad por células que requieren altas cantidades de éste elemento, como las células neoplásicas, que tienen un gran número de receptores de la proteína transferrina. Se ha calculado por medio de experimentos de ESI-MS que existen dos especies de Ru por molécula de transferrina.<sup>39</sup> Esta interacción con las proteínas sugiere que los compuestos de Ru(III) no tienen como objetivo el ADN de una célula, como ocurre en el mecanismo de acción de cisplatino, sino que a través de interacciones proteicas fomentan la apoptosis celular. Por otro lado, en pruebas con animales se ha encontrado que este compuesto es activo en tumores primarios y en metástasis, encontrándose una citotoxicidad sobre los tumores mayor al 80%.<sup>37</sup> Mientras que el compuesto NAMI-A tiene una muy baja citotoxicidad, pero con un gran efecto para detener la metástasis.<sup>40</sup>



**Figura 9.** Estructuras de complejos de rutenio en pruebas clínicas. Izquierda NAMI-A y derecha KP1019.

Además de estos ejemplos, existen otros compuestos de Ru(II) que han presentado actividades antitumorales y enlaces poco comunes con el ADN.<sup>41</sup> En general, estos compuestos tienen la fórmula molecular  $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\text{X})(\text{Y})(\text{Z})]$ ; donde el rutenio muestra la característica estructura conformacional de “piano stool”. El ligante X resulta ser generalmente un NHC, fosfina o amina y los ligantes Y y Z pueden ser el mismo ligante un cloruro que permita el fácil intercambio por agua, de esta manera el complejo tiene una mayor solubilidad.<sup>41-43</sup>

El mecanismo de acción de apoptosis celular de algunos compuestos de Ru(II) ha sido estudiado.<sup>37,40-42</sup> Algunos reportes sugieren interacciones entre el ADN y el complejo, tal como se muestra en la **Figura 10**. La interacción ocurre entre un átomo de nitrógeno del ADN con el átomo de Ru, formando un enlace de coordinación. También se forman interacciones no covalentes con los arenos, formando apilamientos con la timina o intercalamientos entre la guanina y la timina, lo que tiene como consecuencia la inhibición de la replicación celular.<sup>40-42</sup> También, se han encontrado diversas interacciones del fragmento  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})]$  con residuos proteicos como SusC y cspC.<sup>43</sup> Por otro lado se han encontrado interacciones S-Ru entre cisteínas y derivados de rutenio; los cuales se caracterizan por tener otro sistema de acción con enzimas selectivas, en la catepsina B (Cat B) uno de los principales objetivos a metalodrogas para quimioterapia.<sup>43</sup>



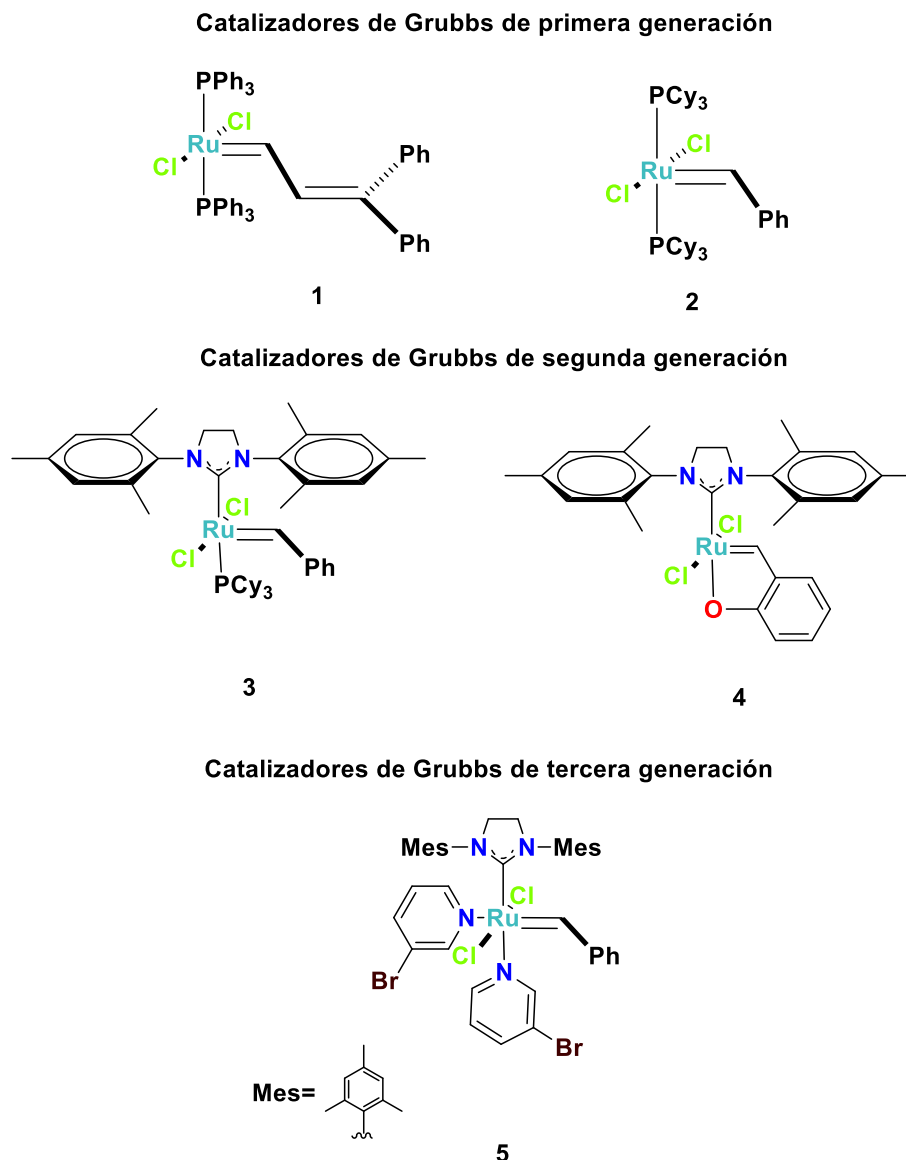
**Figura 10** Interacciones del compuesto  $[(\eta^6\text{-biphenyl})\text{Ru}(\text{en})]^{2+}$  con la molécula de ADN.

Oehninger ha examinado la actividad biológica de complejos NHC, principalmente derivados de rutenio y sus interacciones con cisteínas y selenocisteínas.<sup>8,20,43</sup> En sus estudios, examinó el porcentaje de inhibición  $\text{IC}_{50}$  de cuatro compuestos diferentes, con el objetivo de inhibir catepsina B. Encontrando buena actividad antiproliferativa en líneas celulares cancerosas MCF-7 y HT-29, de colon y pulmón.<sup>8,20</sup>

## 2.4.2 Actividad catalítica del rutenio

Los complejos de Ru(II) han llamado mucho la atención de la comunidad científica en los últimos años, debido a que han sido usados como catalizadores en reacciones de deshidrogenación, transferencia de hidrógeno, metátesis de olefinas, alquilación de alcoholes secundarios, alquilación de aminas primarias, entre otras.<sup>13</sup> De todas estas reacciones las más estudiadas son la metátesis de olefinas y reacciones de hidrogenación y deshidrogenación. La metátesis de olefinas ha sido una herramienta importante para la formación de enlaces C-C. El avance más relevante en el diseño de catalizadores para metátesis de olefinas fue descrito por el Dr. Grubbs, quien recibió el premio Nobel en 2005.<sup>44</sup> El primer catalizador que se describió consistía en un complejo de Ru con ligantes fosfina (**1**, **Figura 11**), actualmente los ligantes fosfina fueron reemplazados por ligantes NHC, lo que confiere un mayor control en las propiedades estereoelectrónicas de los complejos.<sup>45</sup> El primer catalizador de Grubbs (**2**, **Figura 11**) fue famoso debido a su bajo costo para la reacción de metátesis de olefinas a nivel industrial. Posteriormente una de las fosfinas del catalizador de Grubbs fue remplazada por un NHC denominado IMes. De este catalizador se ha preparado

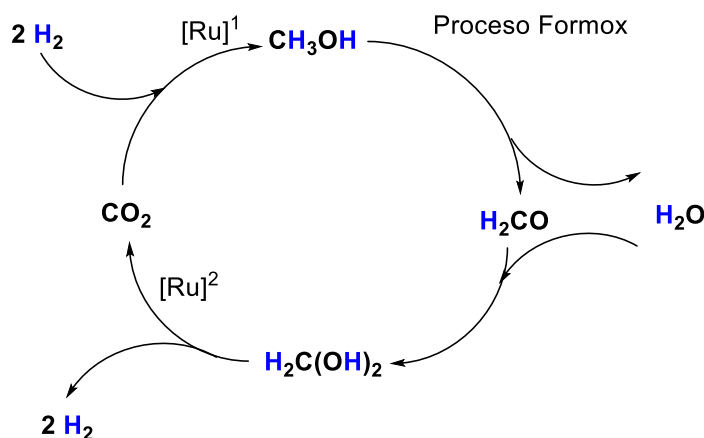
derivados incluyendo gran variedad de NHC saturados e insaturados.<sup>46</sup> Con lo que se creó una segunda generación de catalizadores, (**3,4, Figura 11**) haciéndolos más activos y estables al aire y a altas temperaturas facilitando su manejo comparado con sus análogos de primera generación.<sup>47</sup> La tercera generación de catalizadores de Grubbs (**5, Figura 11**) se caracteriza por ser altamente eficientes en la catálisis tipo “ring-opening-metathesis polymerization” (ROMP por sus siglas en inglés) llegando a tener constantes de reacción seis veces más grandes que los catalizadores de segunda generación. Estructuralmente hablando estos catalizadores han sido modificados a partir de los de segunda generación sustituyendo las fosfinas y coordinando piridinas al centro metálico de rutenio.<sup>48</sup>



**Figura 11** Catalizadores de Grubbs de primera, segunda y tercera generación.

Por otro lado, el uso de catalizadores para realizar procesos de deshidrogenación e hidrogenación, han cobrado especial relevancia en años recientes. Este tipo de reacciones ha permitido la síntesis de cetonas, aldehídos, aminas, iminas, amidas, lactonas, entre otras.<sup>49-51</sup>

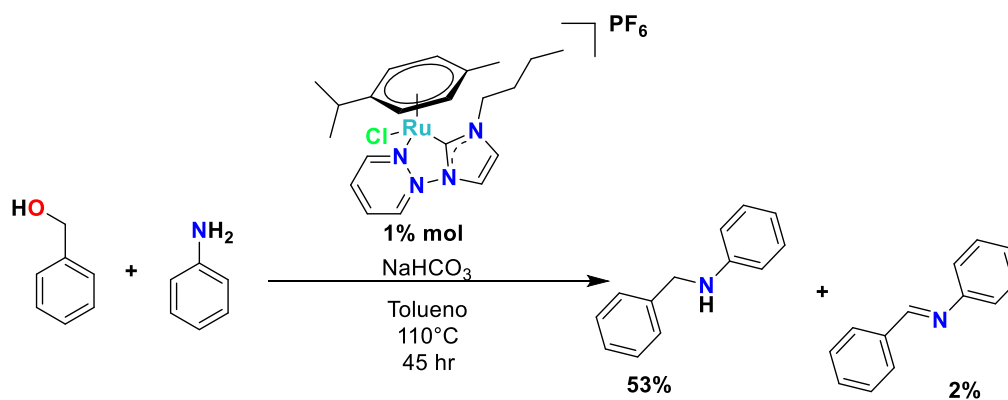
Estas transformaciones son realizadas con una alta eficiencia atómica, lo que permite generar compuestos con un alto valor agregado de una manera más verde en comparación con métodos tradicionales. Además de todas estas ventajas, las reacciones de deshidrogenación/hidrogenación también han sido empleadas como estrategia para almacenar hidrógeno. Para reemplazar los combustibles fósiles por combustibles más verdes. El almacenamiento de hidrógeno ha sido un reto debido que al ser almacenado en tanques su manejo genera un grave peligro al ser un combustible altamente flamable, además de que también se pretende mejorar el transporte de este gas reduciendo el tamaño de los contenedores sin perder eficiencia al reducir la cantidad de almacenado.<sup>52-54</sup> La solución que se pretende dar para cumplir este objetivo es diseñar pilas de almacenamiento de hidrógeno utilizando catalizadores para transformar materias primas como alcoholes que permitan la fácil conversión a hidrógeno de manera cíclica. En el ciclo propuesto para la formación de celdas de almacenamiento de hidrógeno se plantea utilizar materias primas como metanol, el cual mediante el proceso Formox,<sup>52</sup> que consiste en la deshidrogenación de metanol a formaldehído y *p*-formaldehído mediante el uso de catalizadores de plata, que posteriormente son deshidrogenados con catalizadores de rutenio ( $[\text{Ru}]^2$ ) produciendo hidrógeno de gas y  $\text{CO}_2$ . El gas  $\text{CO}_2$  es aprovechado para generar nuevamente el metanol mediante una hidrogenación catalizada por otro compuesto de Ru ( $[\text{Ru}]^1$ ) como se muestra en la **Figura 12**



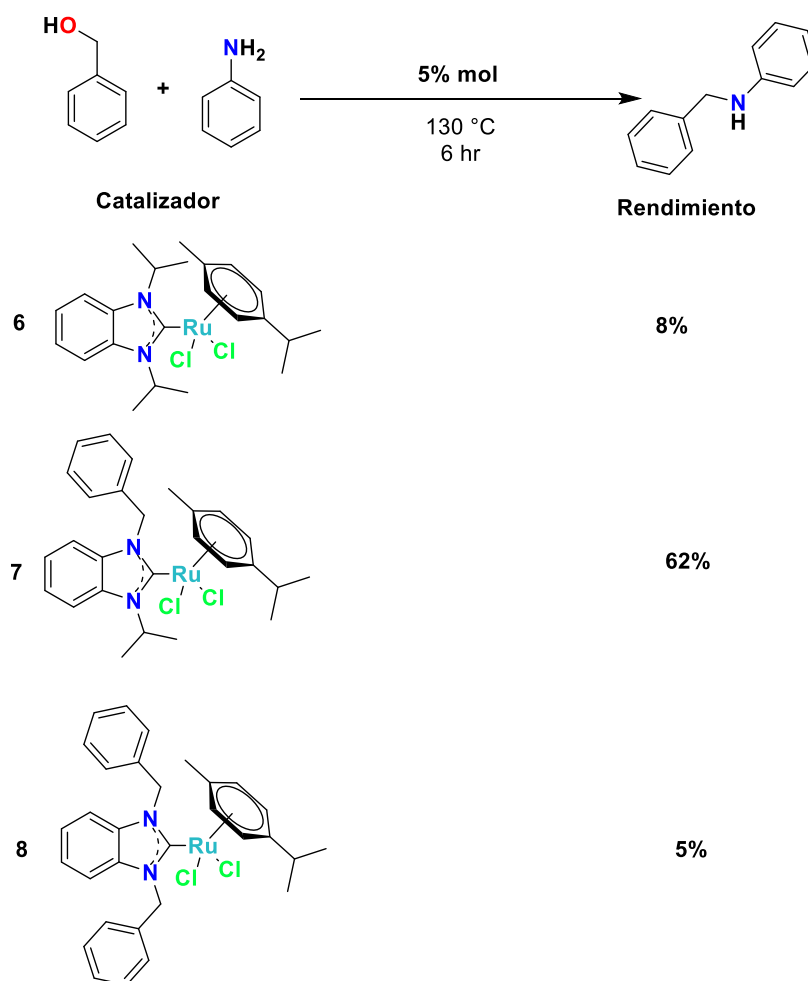
**Figura 12** Ciclo propuesto de almacenamiento de hidrógeno por Heim.

La formación de enlaces C-N es importante para la síntesis de fármacos, ya que este tipo de enlaces se encuentran en numerosas materias primas como pirroles, piridinas, entre otros<sup>55-57</sup>. Por lo que recientemente se ha recurrido al uso de compuestos de metales de transición como catalizadores para su partir de alcoholes y aminas. Entre los principales grupos que han trabajado en esta línea se encuentran Grigg, Watanabe y Crabtree. En la **Figura 13** podemos encontrar algunos ejemplos de catalizadores eficientes empleados en N-alkilaciones diseñados por Grigg y Pei Shan.<sup>57,58</sup>

## Catalizador de Crabtree



## Catalizadores de Shan



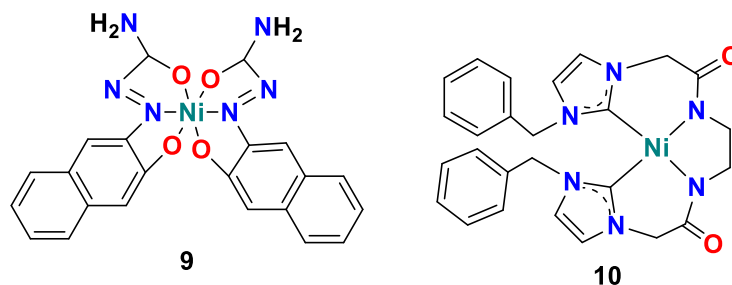
**Figura 13** Diferentes catalizadores propuestos por Grigg y Shan para alquilación de aminas

## 2.5 Actividad citotóxica y catalítica de níquel

La química del níquel ha sido poco explorada en comparación a sus análogos de grupo, platino y paladio. Hay que considerar que, a diferencia de estos metales preciosos, el níquel es más barato. El valor por mol de níquel equivale al 0.05% del valor del paladio y 0.01% del valor de platino,<sup>59</sup> por lo que el desarrollo de nuevos compuestos de Ni puede representar una gran ventaja desde el punto de vista económico. Desde el punto de vista químico, el níquel presenta una nucleofilicidad mayor que la del paladio, lo que favorece que el Ni lleve a cabo procesos de adición oxidativa sobre halogenuros de arilo. Además, exhibe mayor versatilidad en los ciclos catalíticos debido a sus variados estados de oxidación que van de Ni(0) a Ni(II), Ni(I) y Ni(III).<sup>59-61</sup> A continuación, se describe la actividad citotóxica y catalítica de algunos compuestos de níquel.

### 2.5.1 Actividad citotóxica de níquel

El níquel naturalmente forma parte de muchas enzimas como la ureasa, carbono deshidrogenasa e hidrogenasa.<sup>5,62</sup> Su función en estos sistemas es la degradación de la urea y el paso final en la formación de metano en algunas bacterias, así como en los humanos tienen una función esencial para incrementar la actividad hormonal y metabolizar lípidos.<sup>63</sup> Por esto, se cree que el níquel es menos tóxico que el platino en su potencial aplicación como agentes anticancerígenos. Algunos ejemplos de complejos de Ni que han mostrado una fuerte actividad antitumoral se muestran en la **Figura 14**. El complejo de níquel **9** (**Figura 14**) exhibió una fuerte actividad antitumoral, inhibiendo la topoisomerasa II,<sup>62</sup> además el IC<sub>50</sub> de este compuesto fue de solo 2.2 μM, siendo más bajo que el cisplatino 15.0 μM.



**Figura 14** Complejos de níquel con actividad citotóxica

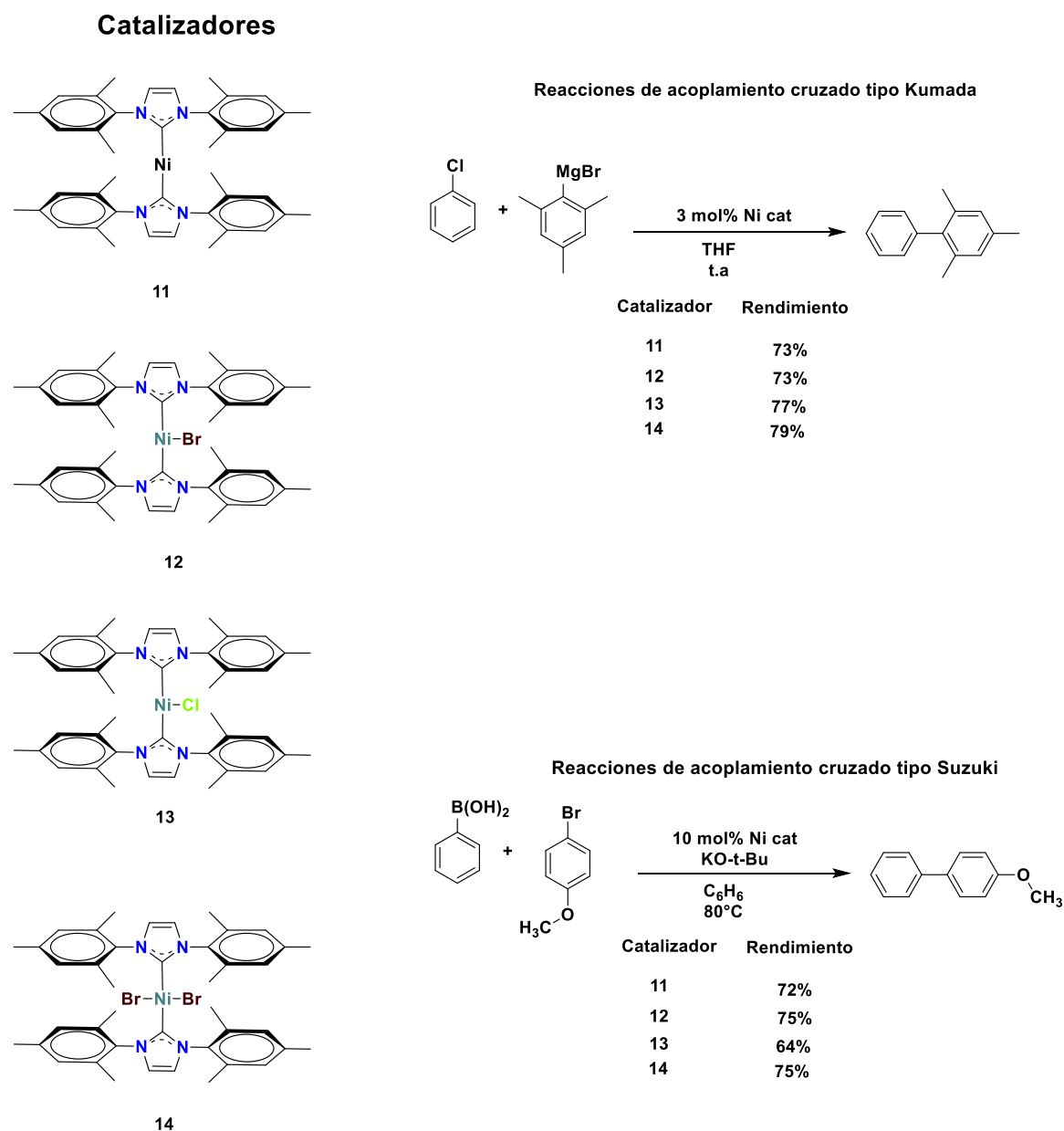
Un inconveniente de usar níquel es que en su forma libre es muy tóxico, para evitar esto se emplean ligantes que forman enlaces fuertes con el centro metálico, como los NHC. Tal es el caso del compuesto **10** de la **Figura 14**, en el cual se observó la reducción drástica de su citotoxicidad contra células HeLa en comparación con NiCl<sub>2</sub>. Esto es debido a un encapsulamiento del centro metálico por los NHC<sup>62,64</sup>

### 2.5.2 Actividad catalítica de níquel

Los complejos de níquel han sido empleados como catalizadores en reacciones de dehidrogenación de alcoholes,<sup>65,66</sup> hidrogenación de carbonilos,<sup>66</sup> hidrogenólisis de éteres,<sup>67</sup> acoplamiento cruzado,<sup>60,61,68,74</sup> y formación de enlaces C-N, C-S y C-B.<sup>70</sup> Desde el descubrimiento de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de



transición, estas han sido la ruta predilecta para la formación de compuestos de alto valor agregado como medicamentos, materiales, etc. En este sentido, los complejos de paladio han sido los más empleados para dicho propósito, sin embargo, cada vez se busca reemplazar más el paladio por metales más baratos, como níquel.<sup>56,59,66</sup> En 2011 se diseñó y sintetizó una familia de catalizadores por Kainan Zhang, los cuales se muestran en la **Figura 15**. Dichos catalizadores presentan diferentes estados de oxidación del níquel dando lugar a una gran variedad de especies capaces de catalizar acoplamientos cruzados tipo Suzuki y Kumada, con altos rendimientos (**Figura 15**).<sup>59,64,71</sup>



**Figura 15** Catalizadores tipo NHC de níquel para reacciones de acoplamientos cruzados

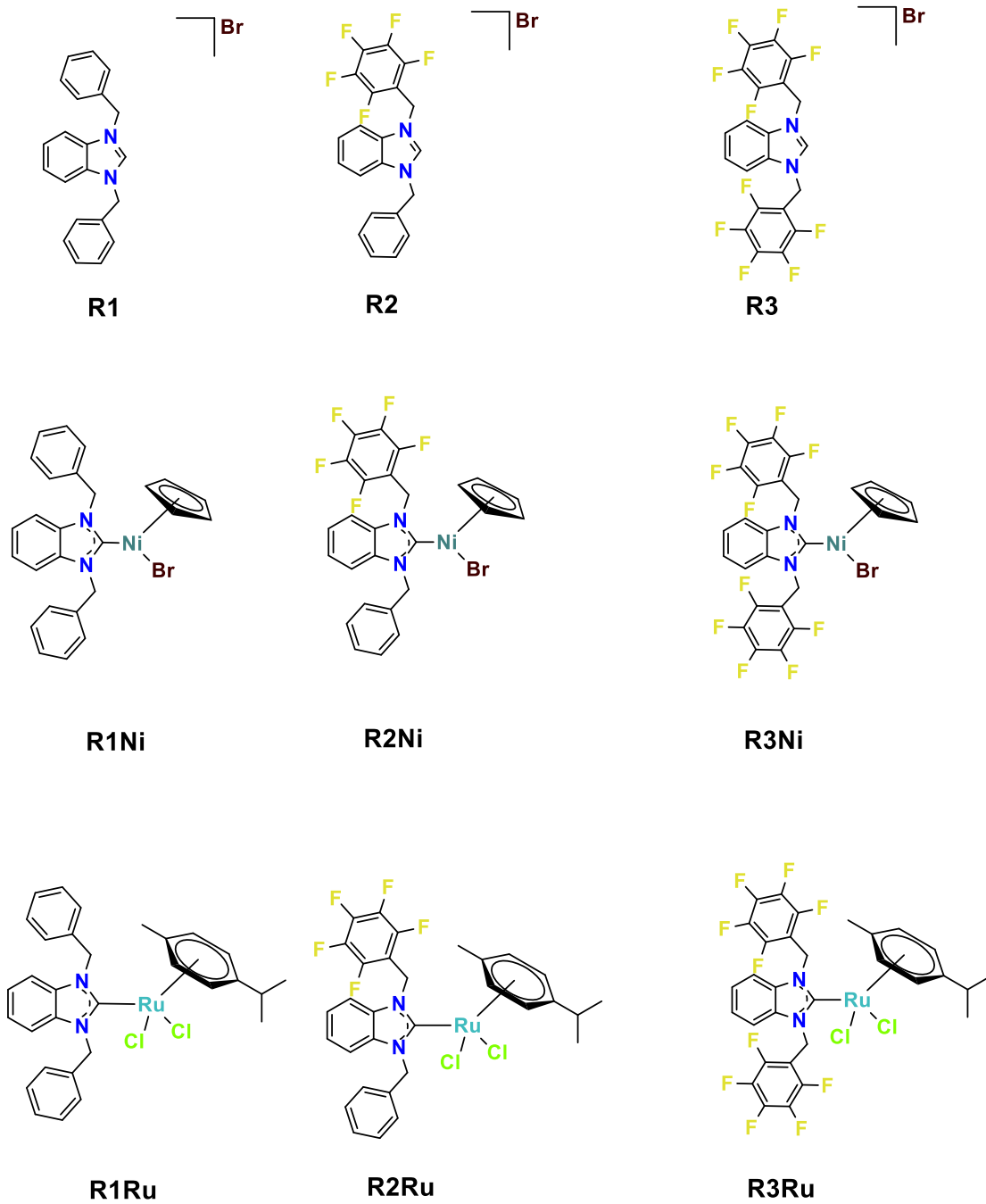
# Capítulo 3 Objetivos

## 3.1. Objetivo general

**S**intetizar y caracterizar una serie de complejos de Ru(II) y Ni(II) con ligantes NHC derivados de benzimidazol y fragmentos bencílicos fluorados. Así como, evaluar la actividad citotóxica de todos los complejos NHC en líneas celulares cancerosas de alta incidencia en México y la actividad catalítica de los derivados de Ru(II) en reacciones de oxidación de alcoholes bencílicos.

## 3.2. Objetivos particulares

- Sintetizar y caracterizar una serie de sales de azolio derivadas de benzimidazol con N-sustituyentes fluorados. Con fines comparativos se prepararán los análogos que no contienen átomos de flúor (**Figura 16**).
- Sintetizar y caracterizar los correspondientes complejos NHC de Ru(II) y Ni(II). (**Figura 16**)
- Evaluar la actividad citotóxica tanto de las sales de azolio, como de los NHC de Ru(II) y Ni(II).
- Evaluar la actividad catalítica de los complejos de Ru(II) en la reacción de oxidación de alcoholes bencílicos.



**Figura 16** Complejos y sales de azolio sintetizados

## Capítulo 4 Hipótesis

**S**erá posible la síntesis de una serie de compuestos tipo NHC incluyendo sustituyentes fluorados de Ni(II) y Ru(II). Donde los derivados de Ru(II) exhibirán una buena actividad catalítica en reacciones de oxidación de alcoholes y citotóxica en líneas celulares de alta incidencia en México.

## Capítulo 5 Síntesis y caracterización de complejos con ligantes NHC fluorados

**E**n esta sección se describe la síntesis y caracterización de los complejos preparados. Inicialmente se describe la síntesis y caracterización de las sales de azolio. Posteriormente, se discute la síntesis y caracterización de los complejos de Ni(II), y finalmente, se presenta la preparación y caracterización de los complejos de Ru(II).

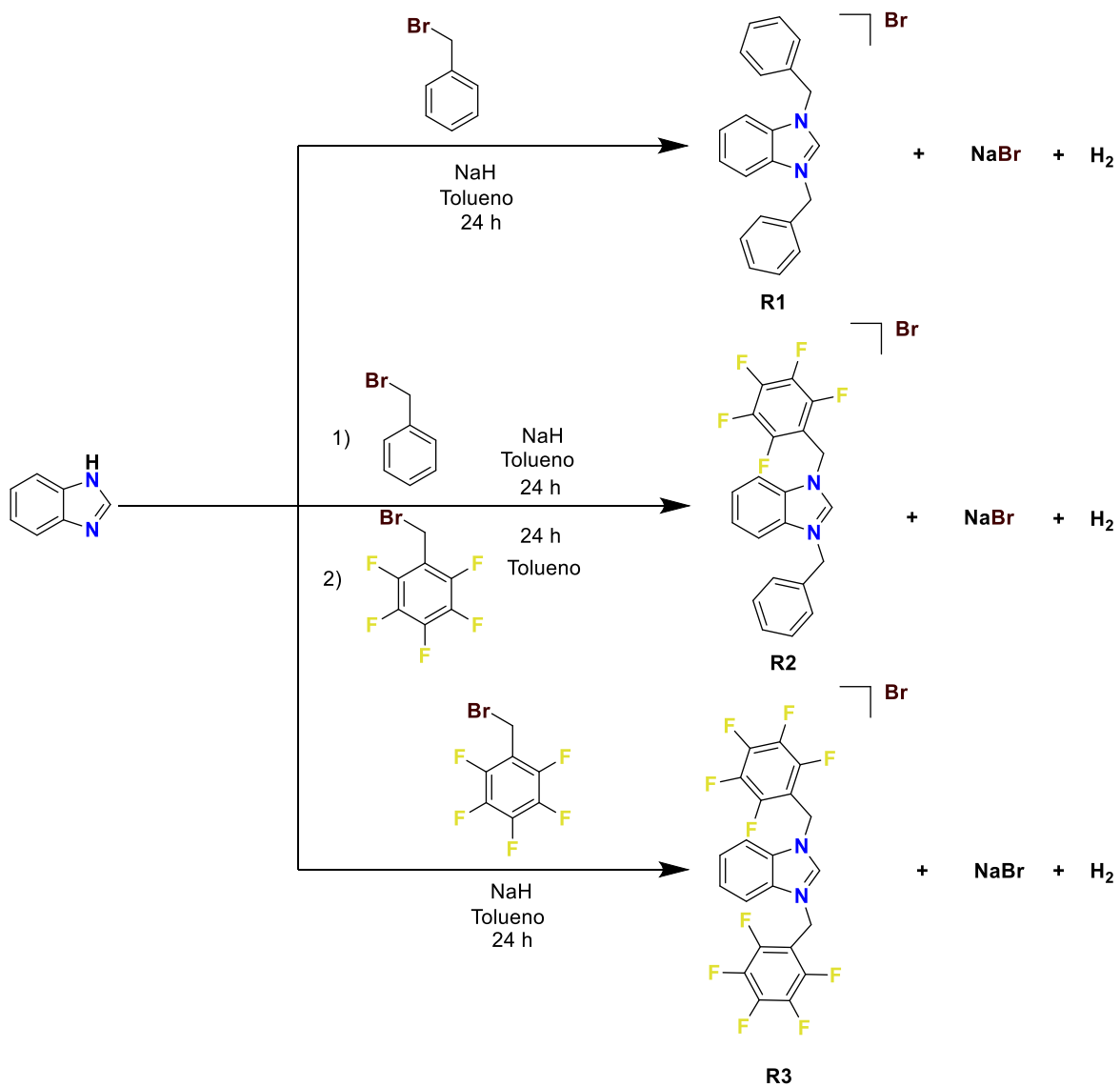
### 5.1 Síntesis y caracterización de las sales de azolio

Se preparó una serie de sales de azolio con distintos N-sustituyentes como se muestra en el **Esquema 1**. La preparación de **R1** y **R3** fue haciendo reaccionar 1 equivalente de bencimidazol con 2 equivalentes del bromuro de bencilo correspondiente en presencia de una base (NaH), por 24 h a reflujo en tolueno.

Una vez terminado el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtra. El sólido obtenido es lavado con diclorometano, y los volátiles eliminados al alto vacío para dar lugar a los productos, **R1** y **R3** con rendimientos de 60 % y 81 %, respectivamente.

La preparación de **R2** se realizó en dos pasos de reacción. El primero consiste en la reacción de 1 equivalente de benzimidazol con 1 equivalente de bromuro de bencilo en presencia de NaH. La mezcla de reacción es calentada a reflujo por 24 h, posteriormente es enfriada a temperatura ambiente y filtrada. La disolución es evaporada, y el sólido resultante se hizo reaccionar con 1 equivalente de bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo, dando como resultado el producto deseado **R2** con un rendimiento del 30 %.

Todas las sales de azolio fueron caracterizadas por RMN, espectrometría de masas, y análisis elemental. Además, se logró determinar la estructura molecular de **R2** y **R3** mediante técnicas de difracción de rayos X de monocristal (ver **Capítulo 6**).



**Esquema 1** Síntesis de las sales de azolio **R1**, **R2** y **R3**.

## Caracterización de R1

En la **Figura 17** se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **R1**. El número e integración de señales mostradas en el espectro están en concordancia con la simetría  $C_{2v}$  del compuesto. La señal debida al hidrógeno ácido del fragmento  $\text{NCHN}$  aparece como una señal simple en 12.05 ppm (**a**), mientras que en 5.88 ppm se muestra la señal asignada a los fragmentos  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  (**c**). Finalmente, las señales correspondientes a los anillos aromáticos del benzimidazol y de los bencilos se muestran entre 7.38 y 7.53 ppm (**b**).

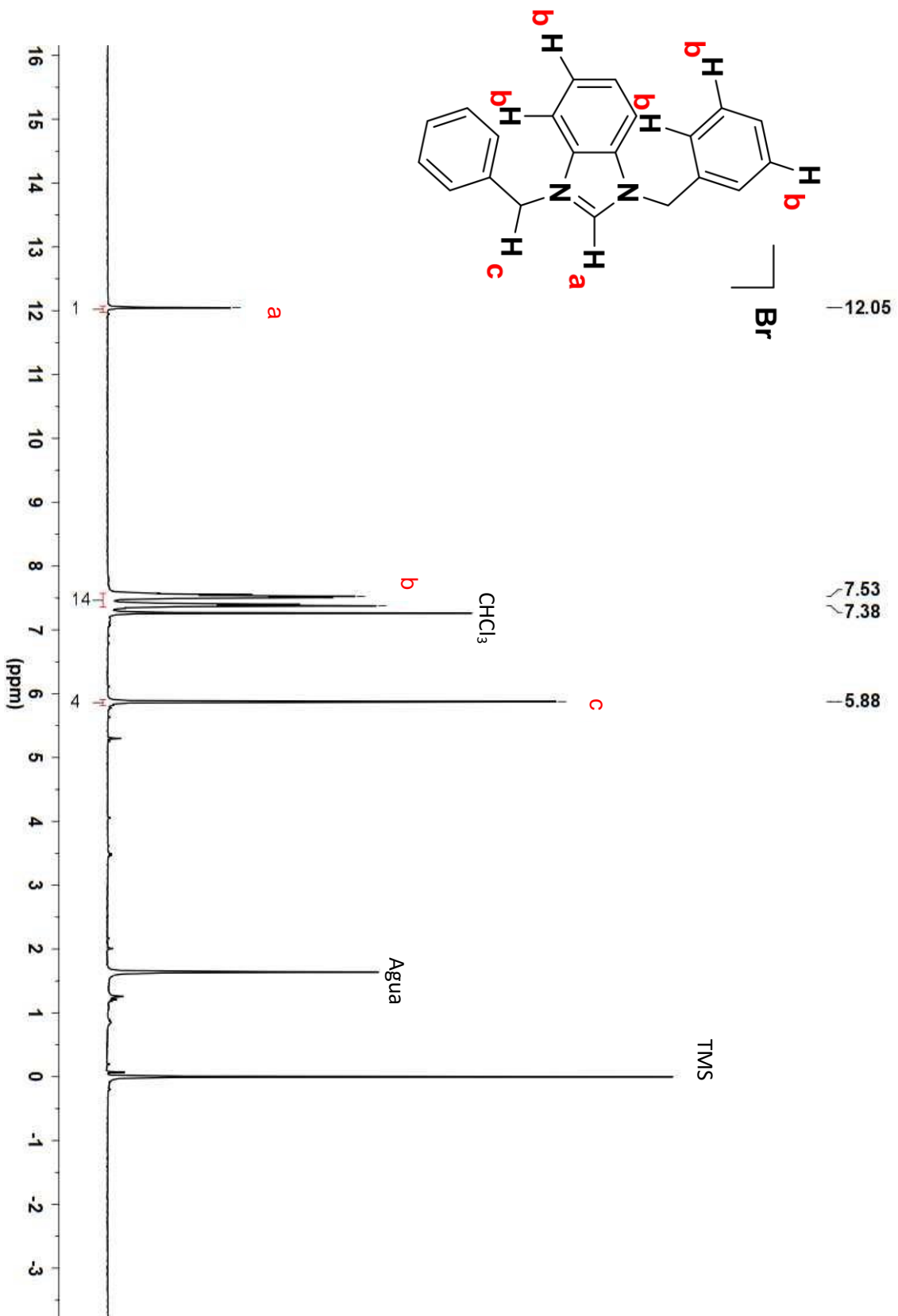
El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **R1** se muestra en la **Figura 18**, de nueva cuenta, el número de señales está en concordancia con la simetría  $C_{2v}$  del compuesto. La señal correspondiente al fragmento  $\text{NCHN}$  aparece en 143.4 ppm (**a**). Las señales atribuidas al fragmento benzimidazol se muestran en 113.7 ppm (**c**), 129.5 ppm (**g**), y 127.2 ppm (**d**). Y en 51.6 ppm se encuentra la señal debida al fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  (**b**). El resto de las señales debidas a los átomos de carbono aromáticos de los bencilos son asignadas en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ .<sup>72</sup>

El espectro de masas del compuesto **R1** fue realizado mediante la técnica de impacto electrónico ( $\text{IE}^+$ ). En la **Figura 19** se muestra el espectro obtenido; en él se observa el fragmento  $[\text{M}-\text{Br}]^-$  en 299 m/z, mientras que el pico en 208 m/z corresponde al fragmento  $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{Br}]$ . Estos resultados concuerdan perfectamente con la estructura propuesta para **R1**.

Los resultados del análisis elemental del compuesto **R1** se muestran en la **Tabla 1**. Los valores experimentales para C, N y H son 46.77 %, 5.30 %, y 3.76 %, respectivamente, mientras que los valores calculados para la fórmula  $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Br}] \cdot 1.6\text{NaBr}$  son 46.29 para C, 5.14 para N y 3.70 para H, que concuerdan perfectamente. De acuerdo con este análisis, la muestra del compuesto **R1** presenta 1.6 moléculas de NaBr por molécula. Esto se puede deber a que el NaBr tiene una solubilidad muy baja en diclorometano

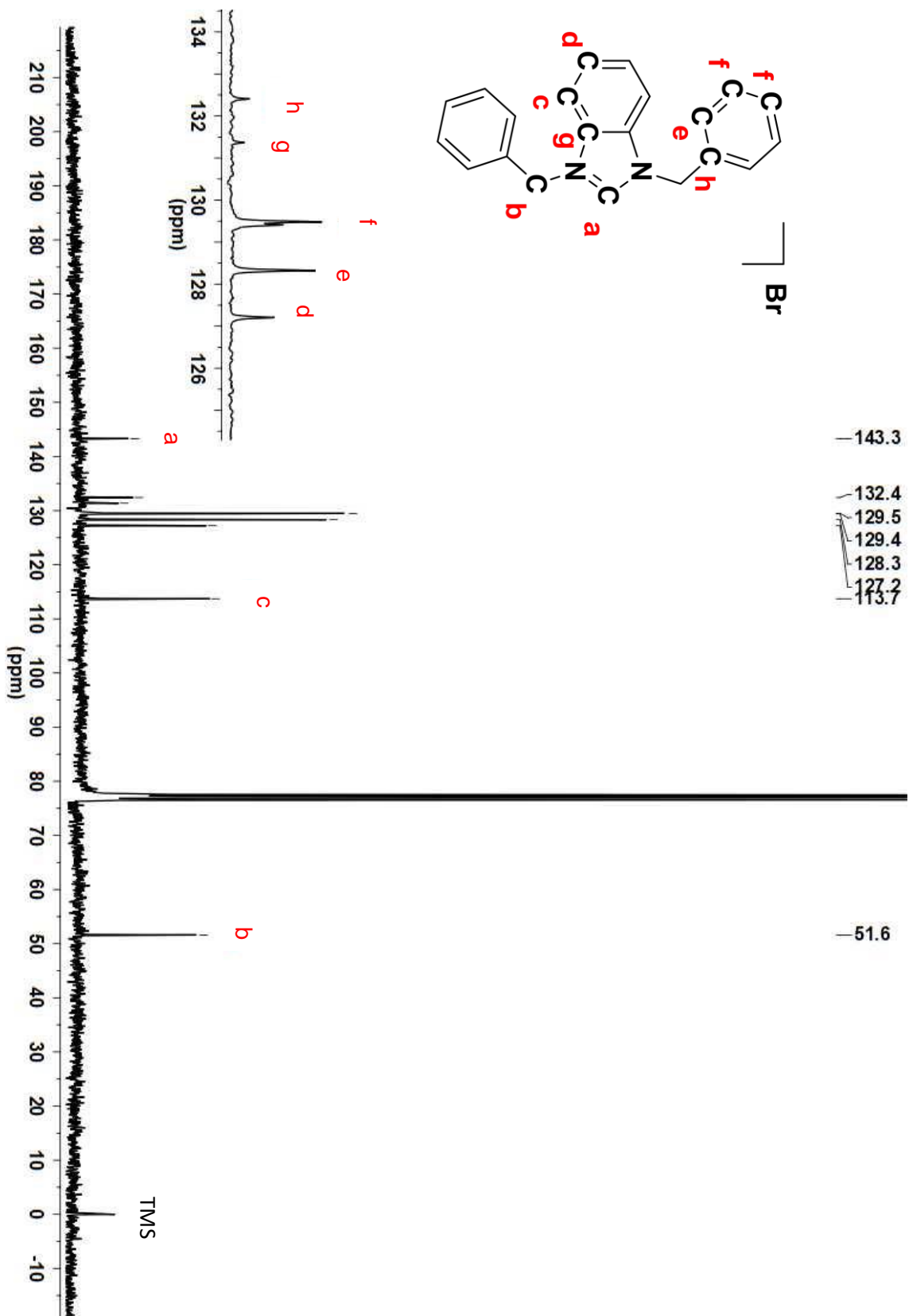
**Tabla 1** Análisis elemental del compuesto **R1**

	N %	C%	H%
$[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Br}] \cdot 1.6 \text{NaBr}$	5.14	46.29	3.70
Experimental	5.30	46.77	3.76
Error Absoluto	-0.16	-0.48	-0.06



**Figura 17.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H correspondiente al compuesto **R1** (300 MHz, t.a, CDCl<sub>3</sub>)





**Figura 18.** Espectro RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  correspondiente al compuesto **R1** (76 MHz, t.a.,  $\text{CDCl}_3$ )

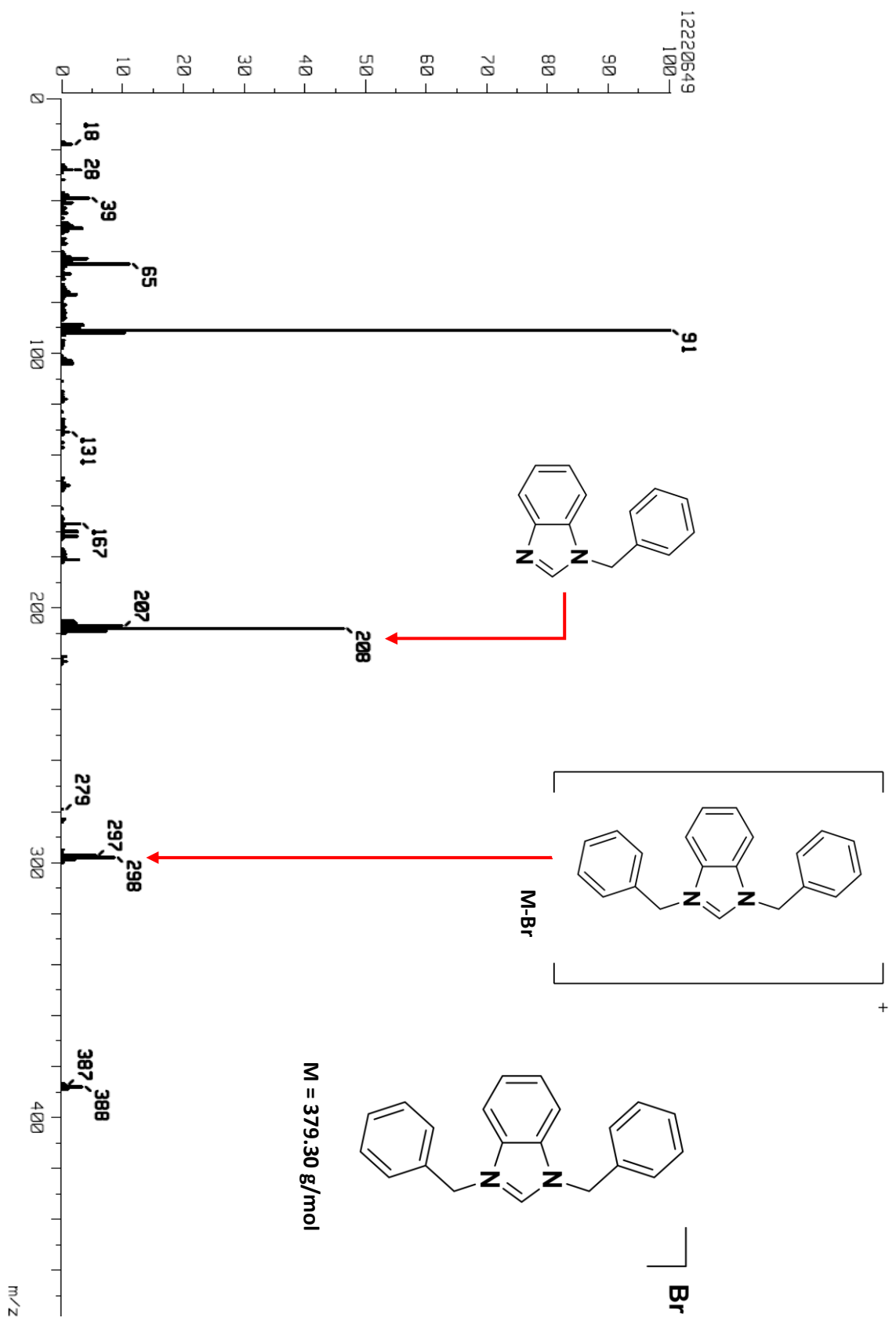


Figura 19. Espectro de masas por  $IE^+$  del compuesto R1.

## Caracterización de R2

En la **Figura 20** se presenta el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **R2**. La señal correspondiente al hidrógeno ácido NCHN se observa en 11.70 ppm (**a**). En comparación con **R1**, esta señal se desplaza a menores frecuencias (campo alto) debido a la presencia de los átomos de flúor. Las señales de los fragmentos  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  y  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  se muestran en 6.01 ppm (**c**) y 6.26 ppm (**b**), respectivamente. Las señales de los hidrógenos aromáticos se muestran convenientemente asignadas en el espectro mostrado en la **Figura 20**. Además de las señales del compuesto, también se observan las señales características de tolueno en 2.36 ppm, 7.17 ppm y 7.25 ppm.<sup>73</sup>

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **R2** se muestra en la **Figura 21**. En este se observa la señal asignada al carbón del fragmento NCHN en 143.6 ppm (**a**). Las señales debidas a los fragmentos  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  y  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  aparecen en 51.8 ppm (**c**) y 39.4 ppm (**b**), respectivamente. Debido al ambiente químico proporcionado por la diferencia electrónica entre los dos anillos de bencilo y su momento de spin de los átomos de flúor, las señales de los carbonos unidos a flúor (**k**) se observan con baja intensidad y múltiples en 136.2 ppm, 139.6 ppm y 140.8 ppm. Las demás señales de los carbonos aromáticos se encuentran asignadas en el espectro de la **Figura 21**. Al igual que en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , se observan las señales características de tolueno en (21.46 ppm, 129.07 ppm, 128.26 ppm).<sup>73</sup>

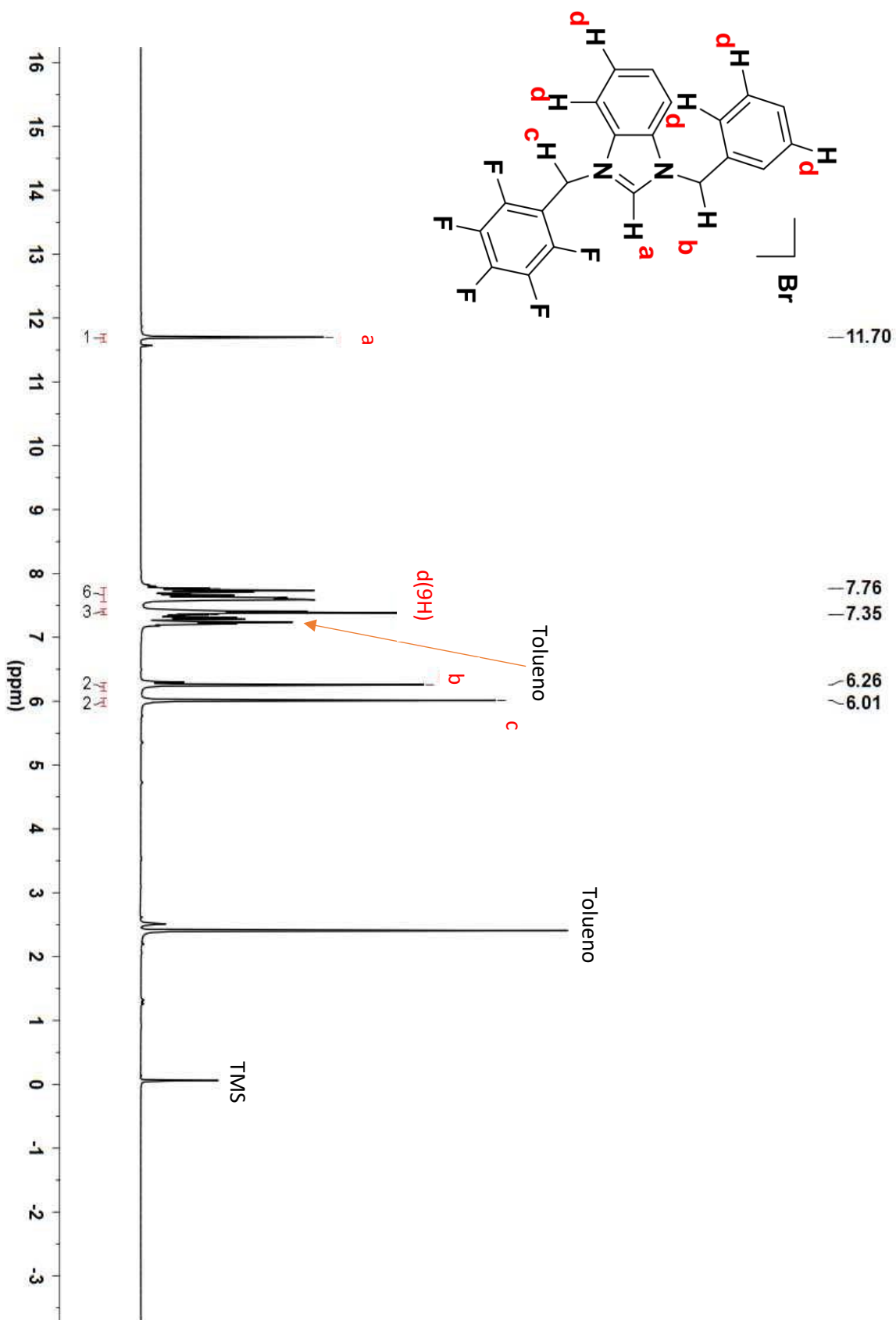
El espectro de RMN de  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **R2** se muestra en la **Figura 22**. Como era de esperarse, el espectro solamente muestra tres señales con un desplazamiento químico de 139.8 ppm, -149.8 ppm y -159.3 ppm que corresponden a los átomos de flúor en las posiciones de orto, para y meta respectivamente.

En la **Figura 23** se observa el espectro de masas de **R2** obtenido mediante la técnica de electropray positivo ( $\text{ESI}^+$ ). Se observa el pico del ion molecular  $[\text{M-Br}]$  en 389.13 m/z. Confirmando de esta manera la formación del compuesto deseado.

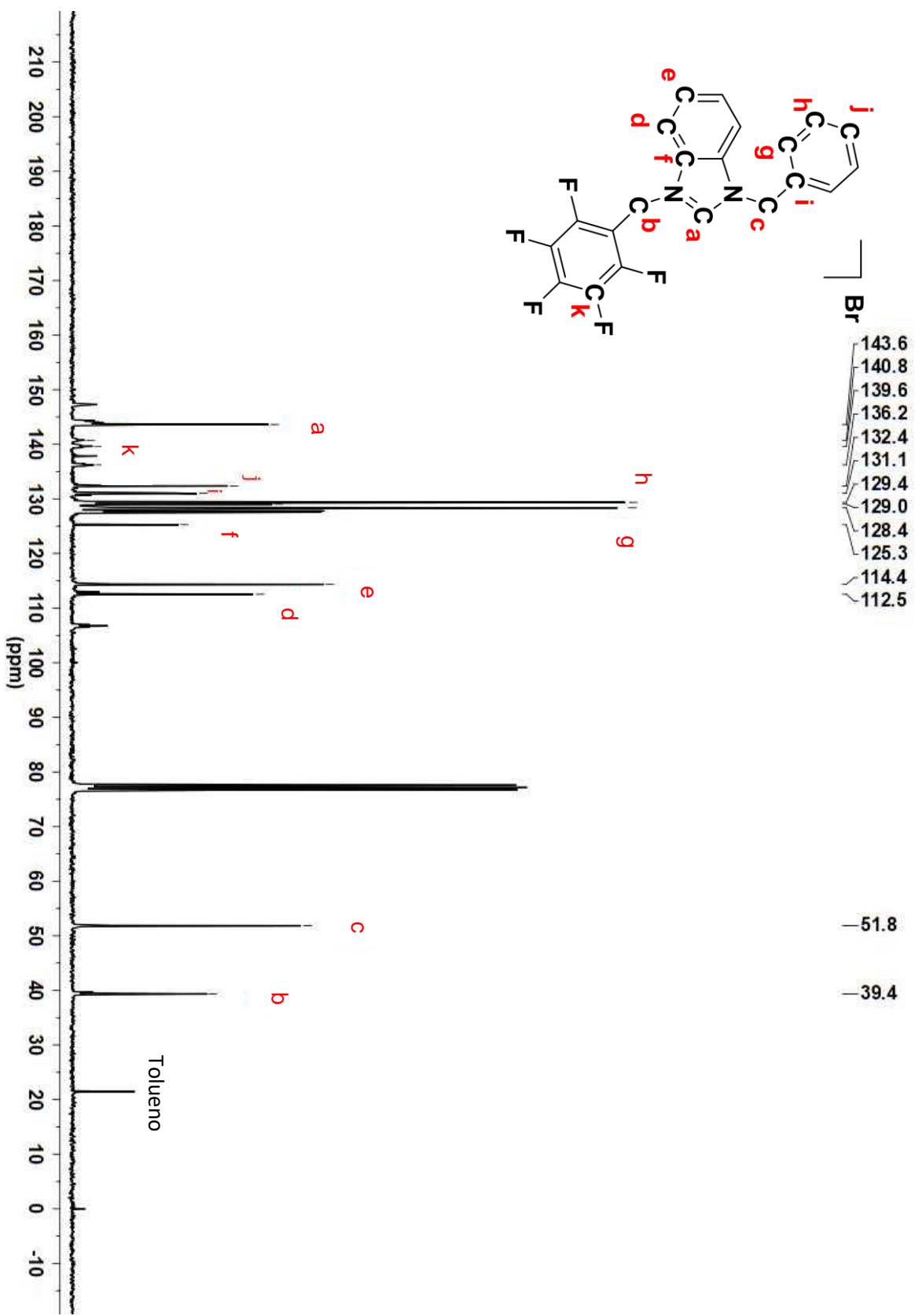
Para finalizar la caracterización del compuesto **R2**, se realizó su análisis elemental (**Tabla 2**). Como se había observado la presencia de tolueno en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , en el análisis elemental de **R2** se comprobó la presencia de 1/16 de molécula de tolueno, siendo los valores experimentales de 53.08 % , 5.94 % y 2.96 % , para C, N y H, respectivamente, mientras que los valores calculados para la fórmula  $[\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrF}_5\text{N}_2] \cdot 1/16\text{C}_7\text{H}_8$  son de 54.21% para C, 5.90% para N y 3.08% para H.

**Tabla 2.** Análisis elemental del compuesto **R2**

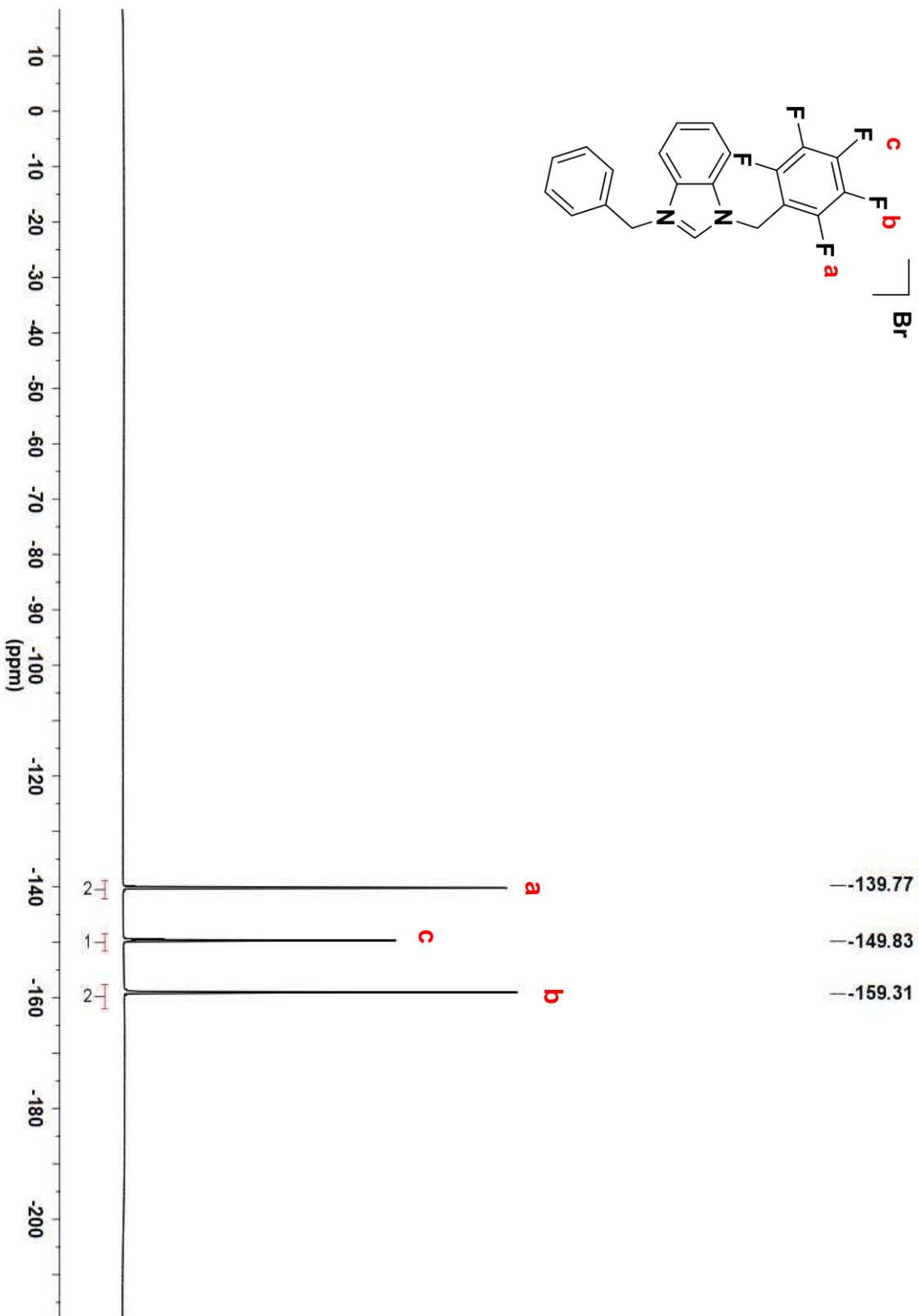
	N %	C%	H%
$[\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_2\text{Br}] \cdot 1/16 \text{PhCH}_3$	5.90	54.21	3.08
Experimental	5.94	53.08	2.96
Error Absoluto	-0.04	1.13	0.88



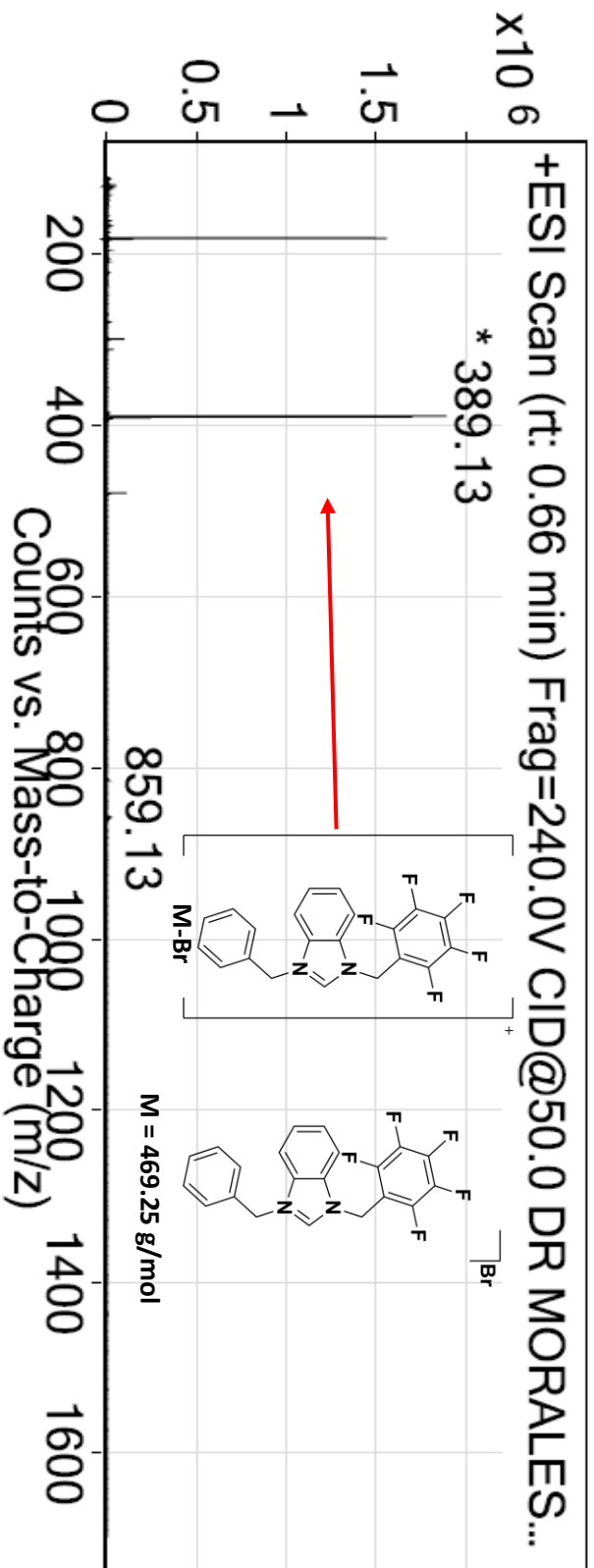
**Figura 20.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H correspondiente al compuesto **R2** (300 MHz, t.a., CDCl<sub>3</sub>)



**Figura 21.** Espectro RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  correspondiente al compuesto **R2** (76 MHz, t.a,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura 22.** Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$ { $^1\text{H}$ } del compuesto **R2** (283 MHz, t.a,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura 23.** Espectro de masas por ESI<sup>+</sup> del compuesto **R2**.

## Caracterización de R3

En la **Figura 24** se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **R3**. En 11.41 ppm se observa la señal debida al hidrógeno ácido del fragmento NCHN (**a**). Comparando este desplazamiento químico con **R1** y **R2**, se observa que a medida que se incrementa el número de átomos de flúor, esta señal se desplaza a menores frecuencias (campo alto). En el caso de **R1** esta señal aparece en 12.05 ppm y en **R2** en 11.70 ppm. Las señales correspondientes a los protones de los fragmentos  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  se muestran en 6.32 ppm (**c**). Finalmente, las señales correspondientes a los hidrógenos del benzimidazol se muestran en 7.64 ppm y 7.84 ppm(**b**). Además de las señales del compuesto, también se observan las señales características de tolueno en 2.36 ppm, 7.17 ppm y 7.25 ppm.<sup>73</sup>

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **R3** se muestra en la **Figura 18**. La señal del carbono del fragmento NCHN se observa en 144.1 ppm (**a**). Las señales del carbono del fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  aparecen en 39.7 ppm (**b**). Al igual que en el caso anterior, las señales de los carbonos unidos a flúor (**f**) aparecen con baja intensidad y como múltiples en 140.9, 139.8 y 136.2 ppm. Las señales de los carbonos aromáticos del benzimidazol se observan en 106.6 ppm (**e**), 113.0 ppm (**c**), 136.2 ppm (**d**). Al igual que en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , se observan las señales características de tolueno en 21.46ppm, 129.07ppm, 128.26ppm, 125.33ppm.<sup>73</sup>

En la **Figura 26** se muestra el espectro de RMN  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ; donde se observan tres señales con desplazamiento químico de -139.77, -149.83, -159.31 ppm, que corresponden a los átomos de flúor en posiciones orto, para y meta respectivamente.

El espectro de masas de **R3** fue realizado mediante la técnica de  $\text{IE}^+$  (**Figura 27**). El ion molecular  $[\text{M-Br}]$  se muestra en 479.06 m/z. Esto confirma que la estructura propuesta de **R3** es correcta.

Finalmente, se realizó el análisis elemental de **R3** (**Tabla 3**). Los valores experimentales que se obtuvieron de C, N e H fueron de 50.20 %, 4.85 % y 1.88 %. Estos datos concuerdan con la fórmula  $[\text{C}_{21}\text{H}_9\text{F}_{10}\text{N}_2\text{Br}] \cdot 7/8 \text{PhCH}_3$  (C, 50.64; N, 4.35; 2.68), la presencia de 7/8 de tolueno por molécula de compuesto es congruente con lo observado en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ .

**Tabla 3** Análisis elemental del compuesto **R3**

	N %	C%	H%
$[\text{C}_{21}\text{H}_9\text{F}_{10}\text{N}_2\text{Br}] \cdot 7/8 \text{PhCH}_3$	4.35	50.64	2.68
Experimental	4.85	50.20	1.88
Error Absoluto	-0.5	0.44	0.8



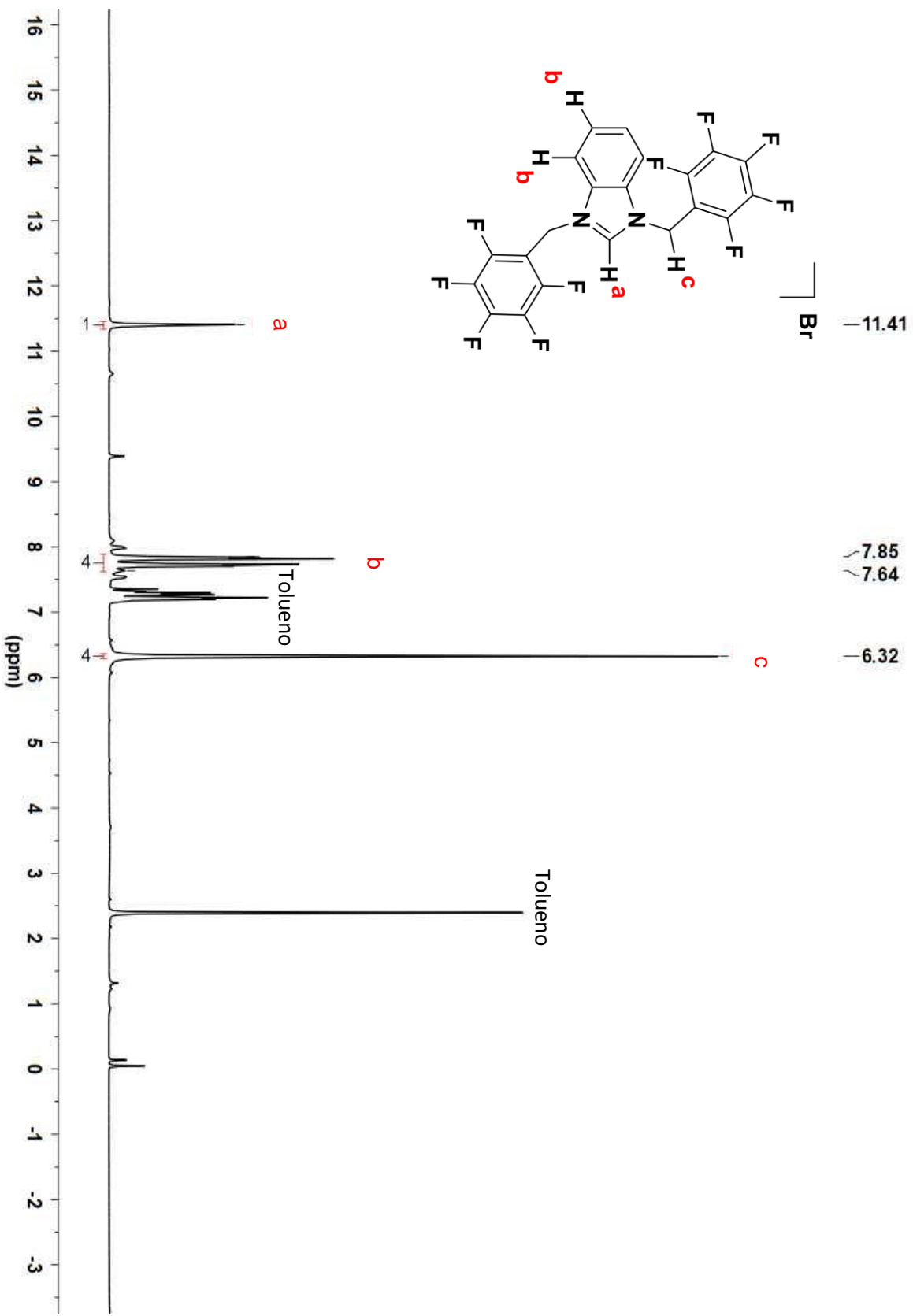
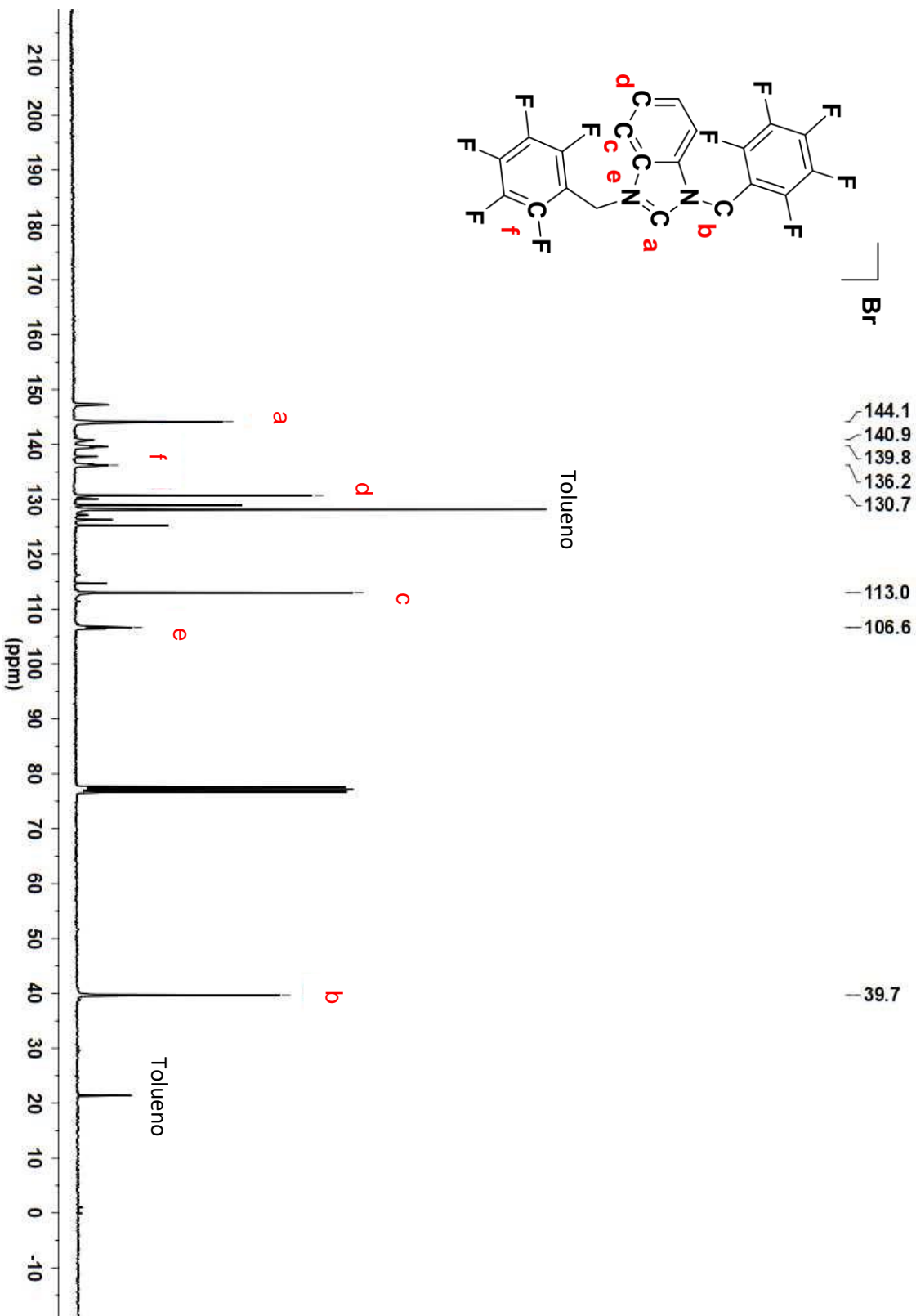


Figura 24 Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **R3** (300 MHz, t.a, CDCl<sub>3</sub>)



**Figura 25** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **R3** (76 MHz,  $\text{t.a.}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )

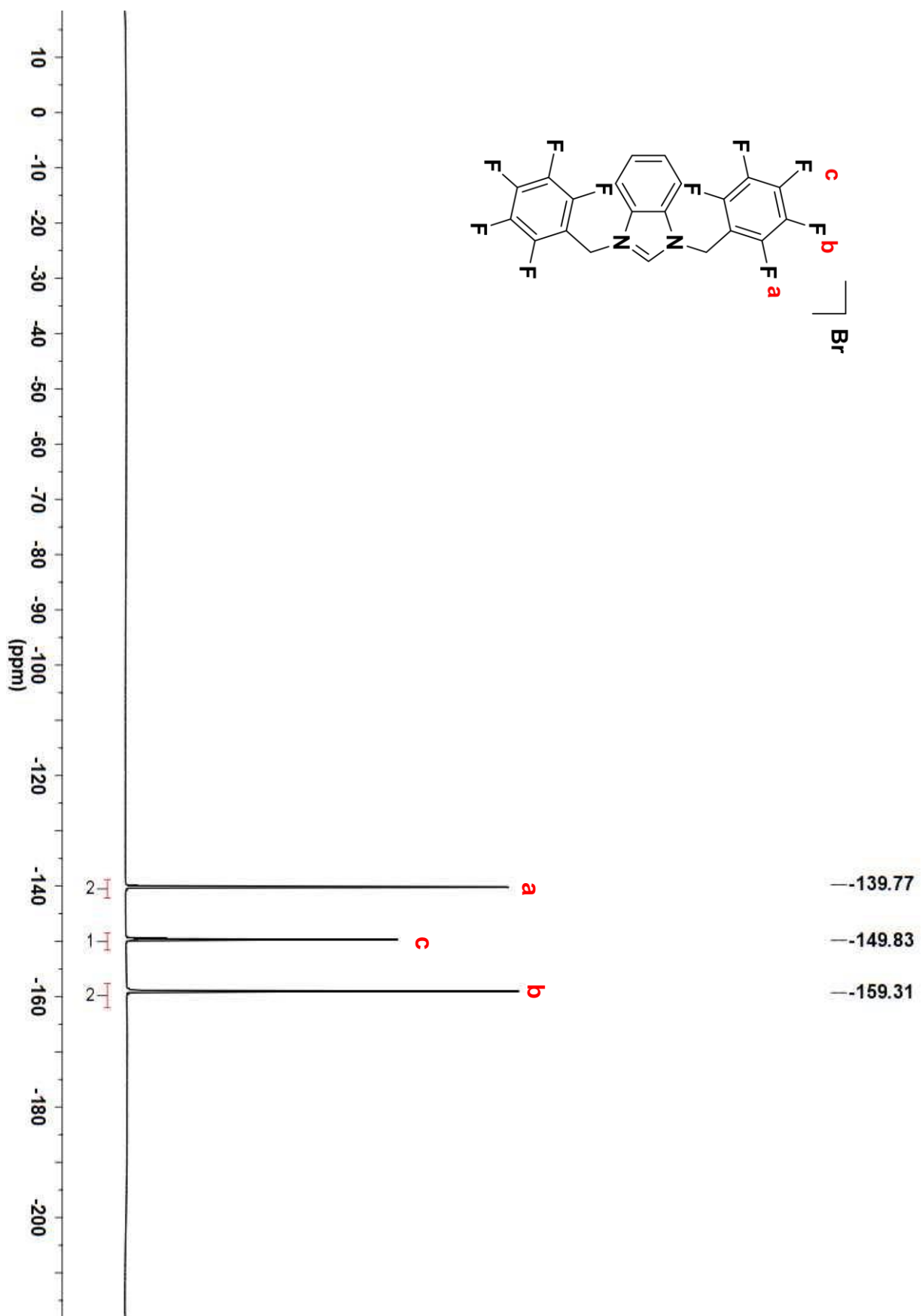


Figura 26 Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$ { $^1\text{H}$ } del compuesto **R3** (283 MHz, t.a,  $\text{CDCl}_3$ )

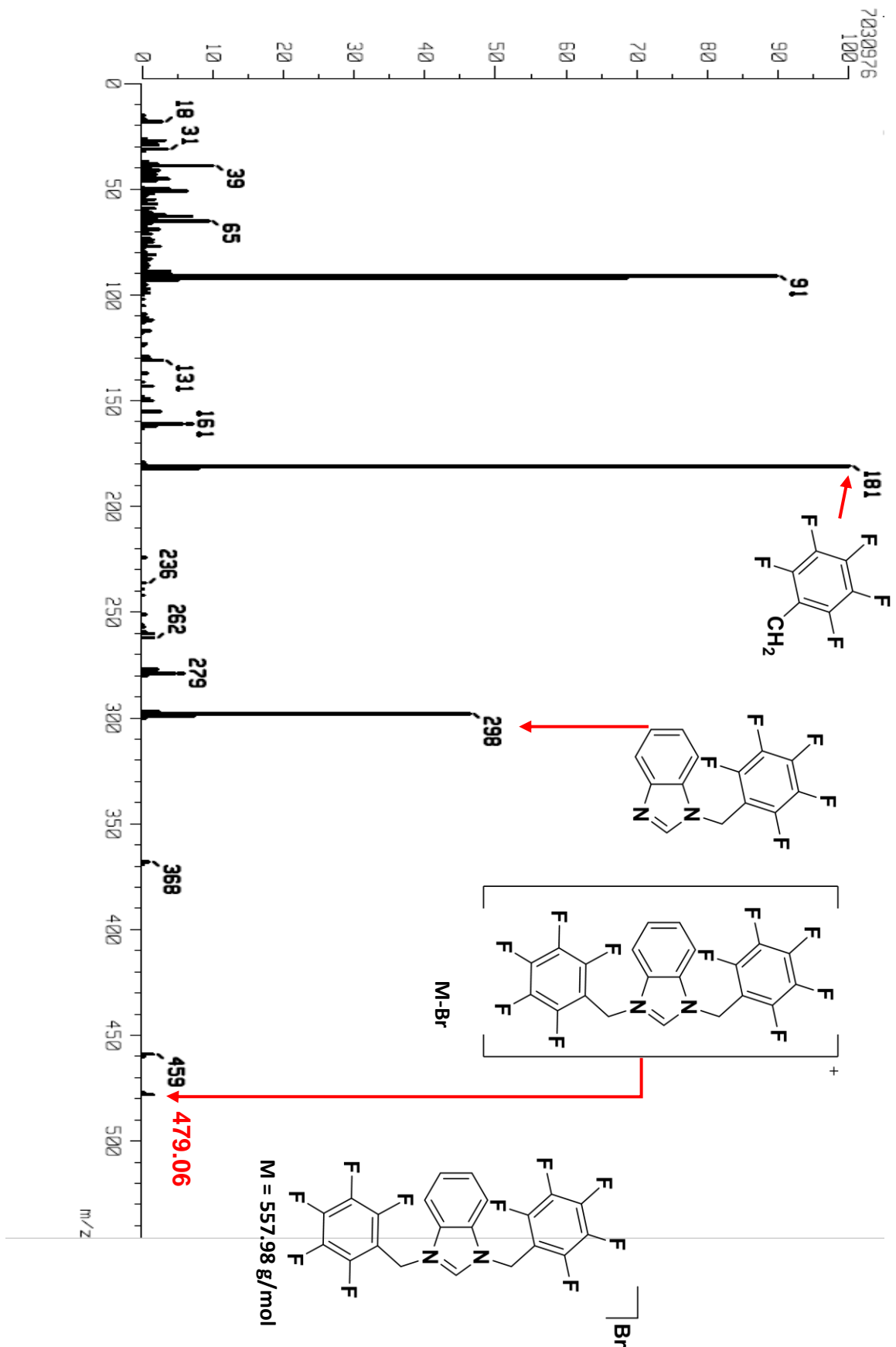
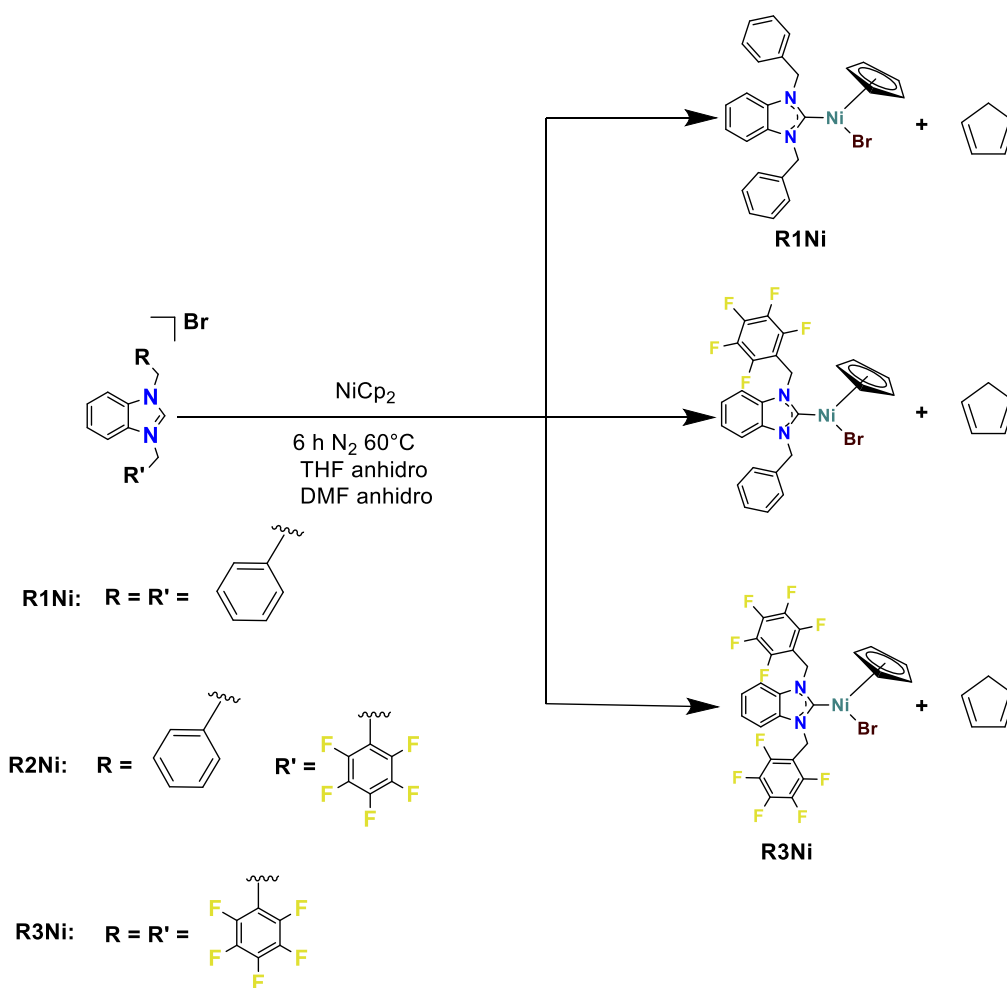


Figura 27 Espectro de masas por IE<sup>+</sup> del compuesto R3.

## 5.2 Síntesis y caracterización de los derivados de Ni(II)

Con todas las sales de azolio preparadas y caracterizadas, se decidió preparar los complejos derivados de Ni(II). Estos complejos pueden ser utilizados como posibles agentes anticancerígenos o como catalizadores. La síntesis de los complejos de Ni(II) fue realizada mediante la reacción de la sal de azolio correspondiente con un exceso de niqueloceno (Esquema 2).<sup>74</sup> La reacción fue realizada en una mezcla 10:3 de THF/DMF, y calentada a 60 °C por 6 h. El término de la reacción ocurre cuando la mezcla cambia de color verde a color vino, donde se remueven los volátiles al alto vacío y el producto es purificado por medio de columna cromatográfica, empleando diclorometano como eluyente. Los rendimientos que se obtuvieron fueron de 26%, 34% y 31% para **R1Ni**, **R2Ni** y **R3Ni**, respectivamente.



Esquema 2 Ruta de síntesis para los complejos **R1Ni**, **R2Ni** y **R3Ni**.

## Caracterización de R1Ni

En la **Figura 28** se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **R1Ni**. El número e integración de las señales observadas en el espectro están en concordancia con la estructura propuesta. El primer indicio de que la coordinación al centro metálico ocurrió consiste en la desaparición de la señal del hidrógeno ácido del fragmento  $\text{NCHN}$ . Adicionalmente, se observa la aparición de la señal debida al ligante ciclopentadienilo (Cp) en 5.12 ppm (**a**).<sup>74</sup> Como consecuencia de la coordinación del centro metálico, los protones del fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  se observan como pares diastereotópicos con señales en 6.14 ppm (**b**) y 6.89 ppm (**c**). Finalmente, las señales de los protones de fragmentos aromáticos se muestran convenientemente asignados en el espectro de la **Figura 28**.

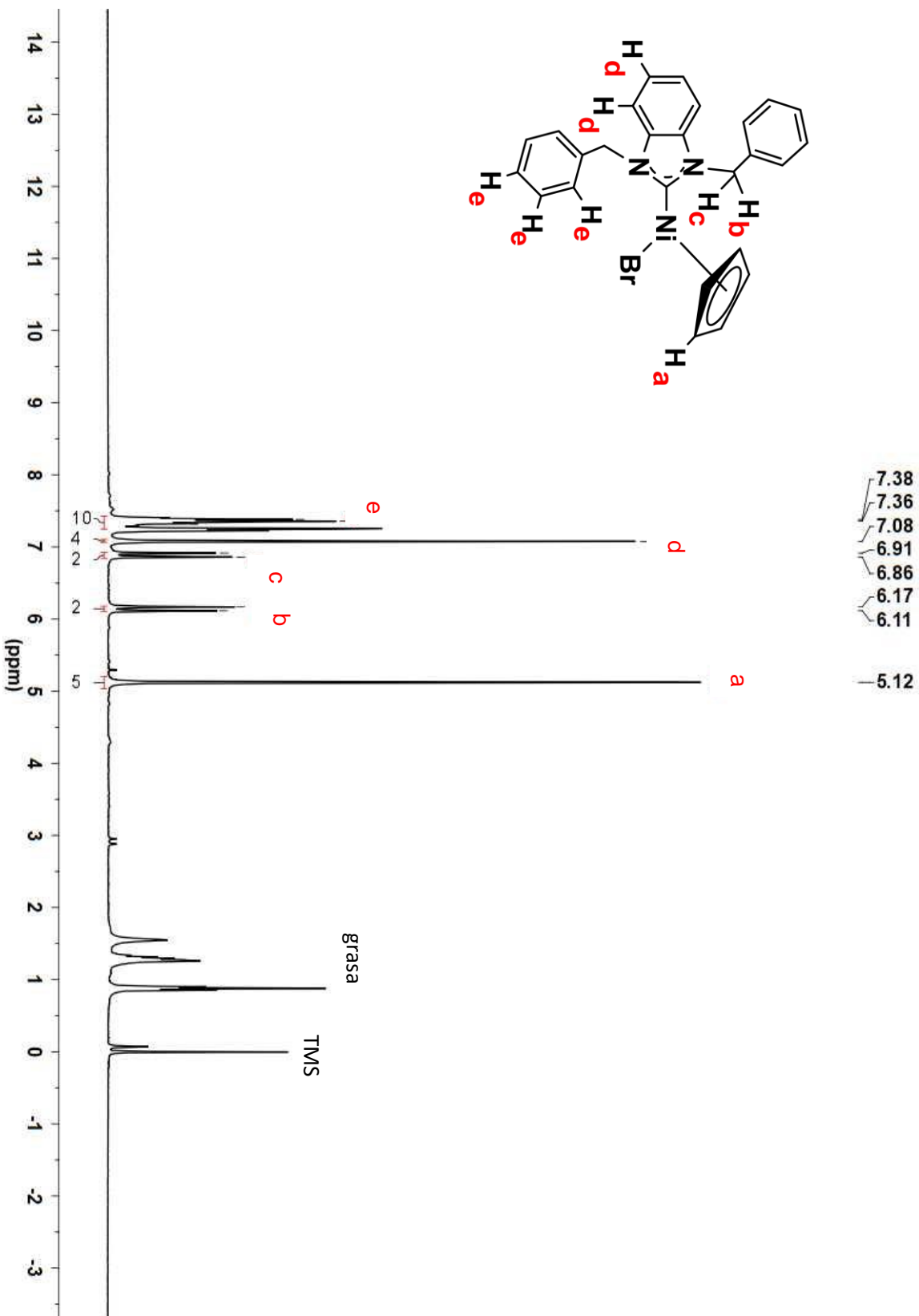
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **R1Ni** (**Figura 29**) se observa la señal del carbono carbénico C-Ni en 181.6 ppm(**a**), este desplazamiento químico es característico para este tipo de carbonos.<sup>74</sup> El carbono cuaternario del fragmento arílico se observa en 136.0 ppm, mientras que las señales debidas a los carbonos terciarios aparecen en 129.0 ppm(**i**), 127.9 ppm(**j**) y 126.6 ppm(**h**). Las señales de los carbonos del benzimidazol se observan en 135.6 ppm(**f**), 122.9 ppm(**g**) y 110.7 ppm(**d**). Finalmente, las señales debidas a los carbonos del fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  y al ligante ciclopentadienilo están en 53.8 ppm(**b**) y 92.4 ppm(**c**), respectivamente.

El espectro de masas del compuesto **R1Ni** fue obtenido mediante la técnica de  $\text{ESI}^+$  (**Figura 30**). El ion molecular  $[\text{M}-\text{Br}]$  se observa en 421.3 m/z con el patrón isotópico esperado. Esto corrobora que el fragmento metálico se encuentra unido al NHC.

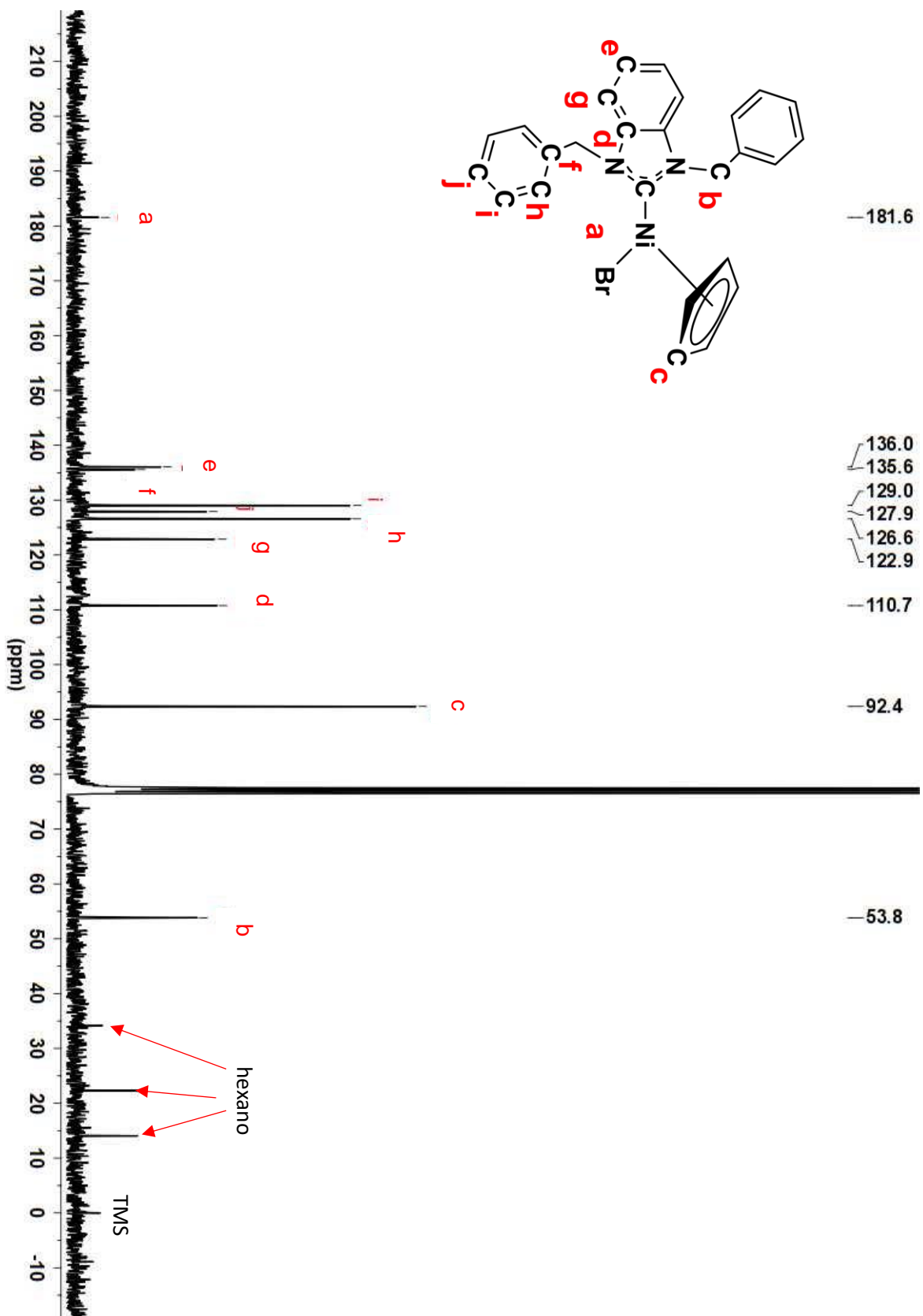
Los porcentajes del análisis elemental del compuesto **R1Ni** concuerdan con la composición del compuesto que corresponde a la fórmula molecular  $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{BrNi}]$  como se puede observar en la **Tabla 4**. El valor experimental fue de 61.88% para C, 5.60 % para N y 4.67 % para H, mientras que el calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{BrNi}]$  es de 62.20 %, 5.58 % y 4.62% para C, N y H, respectivamente.

**Tabla 4** Análisis elemental del compuesto **R1Ni**

	N %	C%	H%
$[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{BrNi}]$	5.58	62.20	4.62
Experimental	5.60	61.88	4.67
Error Absoluto	-0.02	0.32	-0.05

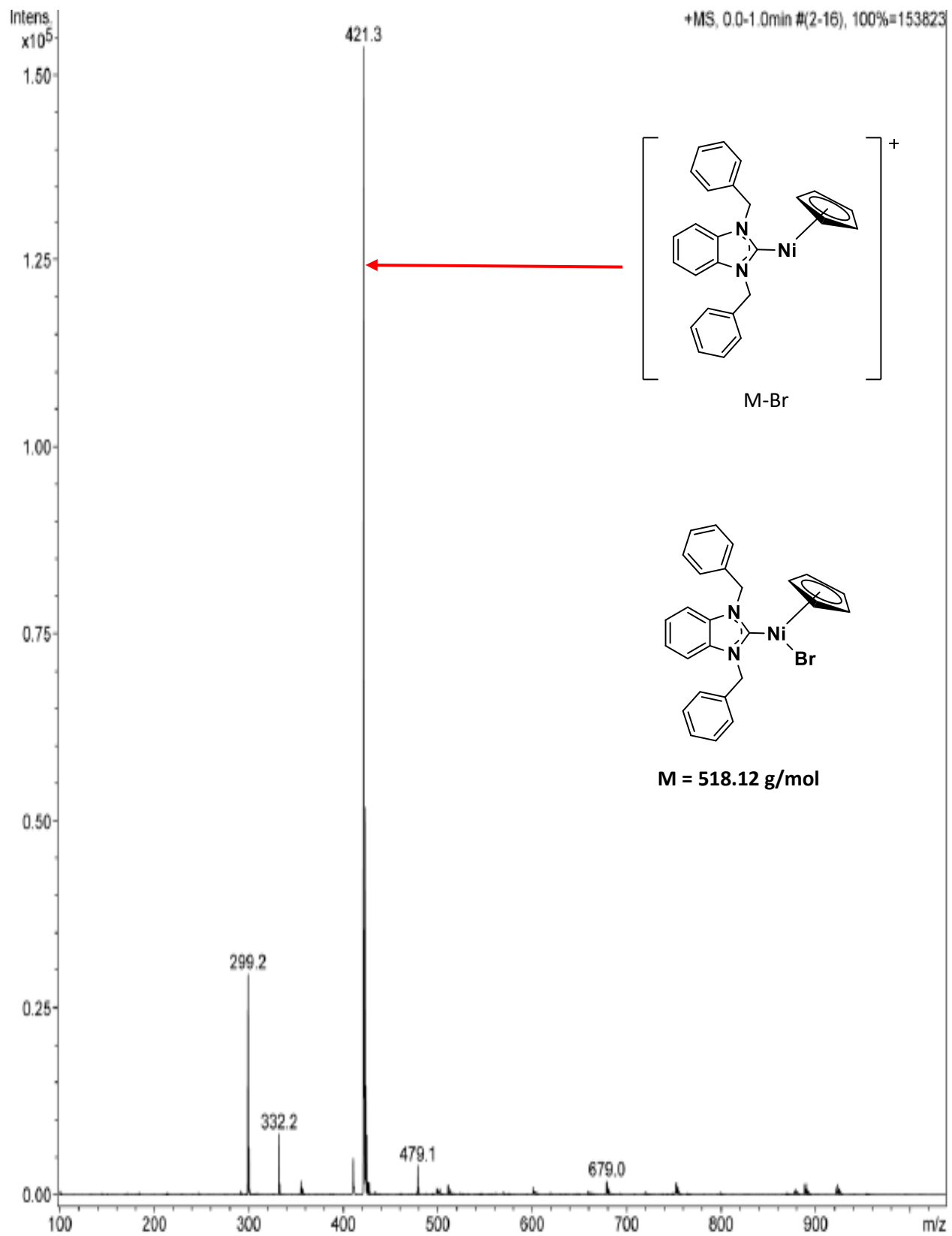


**Figura 28** Espectro RMN- $^1H$  correspondiente al compuesto **R1Ni** (300 MHz,  $CDCl_3$ )



**Figura 29** Espectro RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  correspondiente al compuesto **R1Ni** (76 MHz, t.a,  $\text{CDCl}_3$ )





**Figura 30** Espectro de masas por ESI<sup>+</sup> del compuesto R1Ni.

## Caracterización de R2Ni

En la **Figura 31** se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **R2Ni**. La desaparición de la señal del protón del fragmento NCHN indica que un átomo de níquel se ha coordinado al NHC. Las señales de los protones del ligante Cp (**a**) aparecen en 5.27 ppm, mientras que las señales correspondientes a los protones del fragmento benzimidazol se encuentran en la región de 7.35 – 6.78 ppm (**e**). Debido a que **R2Ni** es asimétrico y a la coordinación del fragmento Ni(Cp)Br, los protones correspondientes a  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  y  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  son diastereotópicos, los cuales son distintos entre ellos, motivo por el cual se observan 4 señales, en 6.10-6.04(**c**) ppm y 6.78-6.91 ppm(**d**) las señales correspondientes a los protones del fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ , mientras que las señales de los protones del fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  se observan en 5.93-5.98 ppm(**b**) y 7.35 ppm(**e**). Esta asignación se realizó con base en los experimentos bidimensionales COSY y HSQC.

El espectro de RMN COSY del compuesto **R2Ni** se muestra en la **Figura 32**. En el espectro se observan claramente los sistemas de spin de  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  y  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$ . Como era de esperarse, en el sistema asignado a  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  (línea roja) interaccionan los dos hidrógenos diastereotópicos. El otro sistema de spin corresponde al fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  (línea azul), en el se puede observar que una de las señales de los hidrógenos diastereotópicos se encuentra encimada con la señal asignada a los fragmentos aromáticos. Esta asignación fue corroborada por medio del experimento HSQC de **R2Ni** (**Figura 33**). Donde se observa que las señales debidas a los hidrógenos del fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  interaccionan solamente con la señal en 53.9 ppm (línea roja), mientras que las señales del fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  interaccionan con la señal en 43.5 ppm (línea azul).

Por otro lado, en la **Figura 34** se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **R2Ni**. La señal más característica es la correspondiente al carbono carbénico que aparece en 183.7 ppm (**a**). En comparación con el compuesto **R1Ni**, esta señal se desplaza a mayores frecuencias (campo bajo). Esto puede deberse a la presencia de los átomos de flúor. Las señales correspondientes a los carbonos (CH) del benzimidazol se observan en 111.1 y 109.5 ppm (**e**), y 123.2 ppm (**h**), y el carbono cuaternario en 135.0 ppm(**f**). De nueva cuenta, los carbonos unidos a flúor se muestran como señales múltiples y de baja intensidad en 136.8-144.3ppm(**l**). Las demás señales debidas a los carbonos aromáticos se encuentran asignadas en el espectro de la **Figura 34**.

El espectro de masas del compuesto **R2Ni** brinda más información acerca de su estructura. Este fue obtenido utilizando la técnica de ESI<sup>+</sup> (**Figura 35**). En el espectro se muestra un pico en 511.1 m/z que corresponde al ion molecular [M-Br], la distribución isotópica del pico concuerda perfectamente con la esperada para este fragmento. Por lo que se corrobora que el fragmento de níquel se encuentra unido al ligante NHC.

Finalmente, se realizó el análisis elemental de **R2Ni** (**Tabla 5**). Los valores obtenidos experimentalmente para C, N y H son 52.86%, 4.63 % y 2.91 %, respectivamente. Los calculados para la fórmula  $[\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_2\text{BrNi}]$  concuerdan con los observados experimentalmente, siendo 52.75 % para C, 4.73 % para N y 3.06 para H.

**Tabla 5** Análisis elemental del compuesto **R2Ni**

	<b>N %</b>	<b>C%</b>	<b>H%</b>
<b>[C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>BrNi]</b>	4.73	52.75	3.06
<b>Experimental</b>	4.63	52.86	2.91
<b>Error Absoluto</b>	0.10	-0.11	0.15

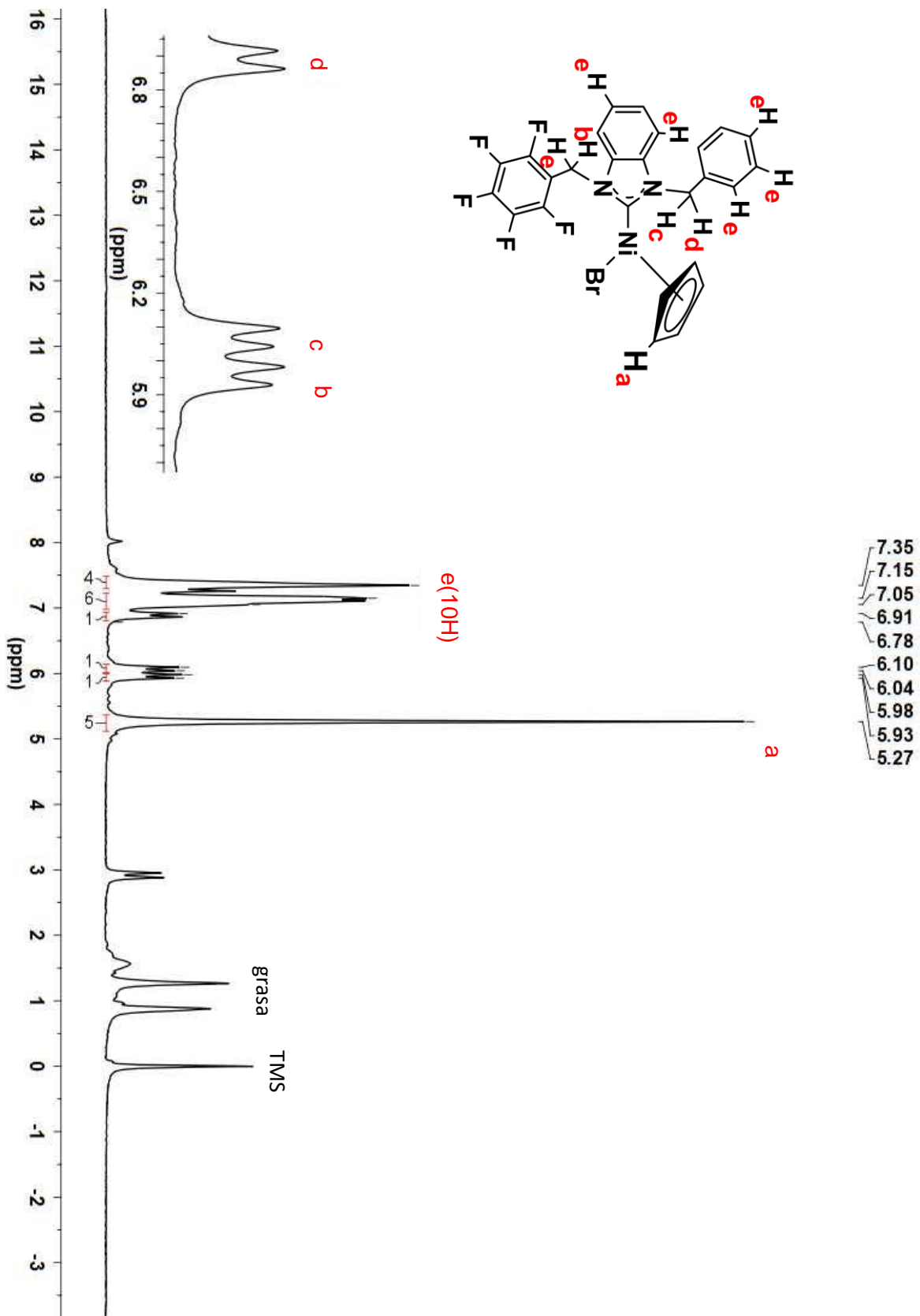
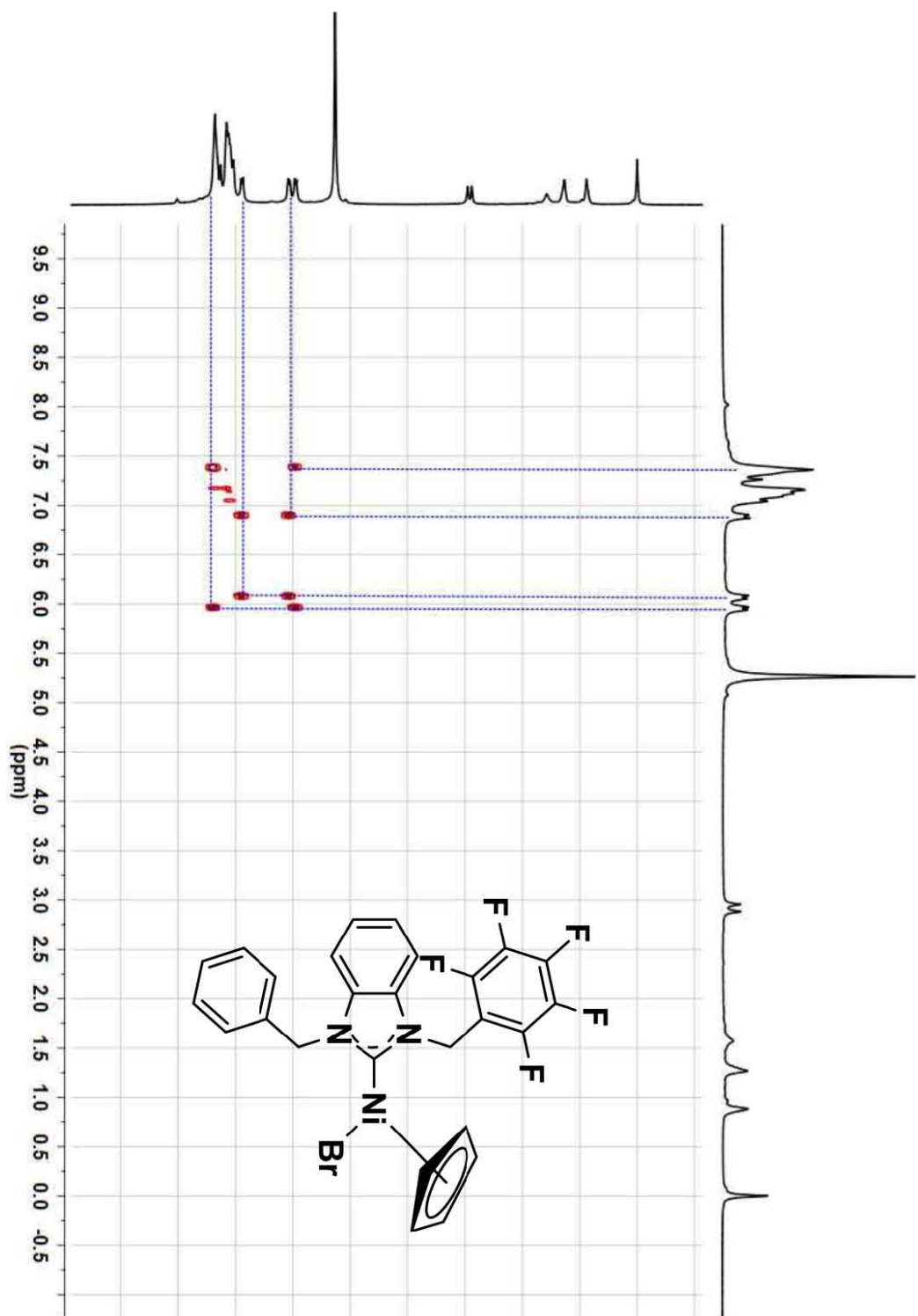


Figura 31 Espectro RMN-<sup>1</sup>H correspondiente al compuesto **R2Ni** (300 MHz, t.a, CDCl<sub>3</sub>)



**Figura 32** Espectro RMN bidimensional COSY del compuesto **R2NiI**

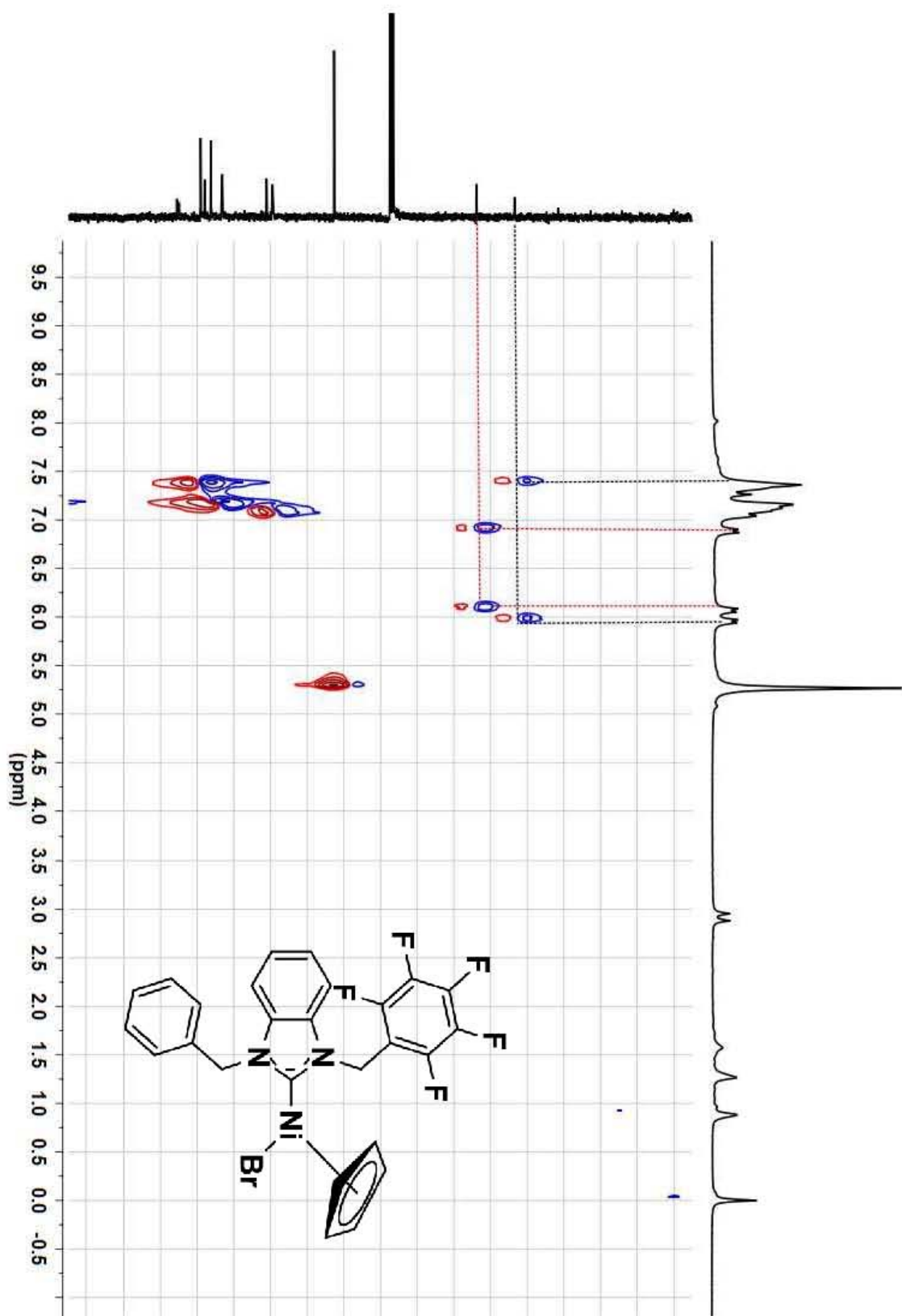


Figura 33 Espectro RMN bidimensional HSQC del compuesto R2Ni

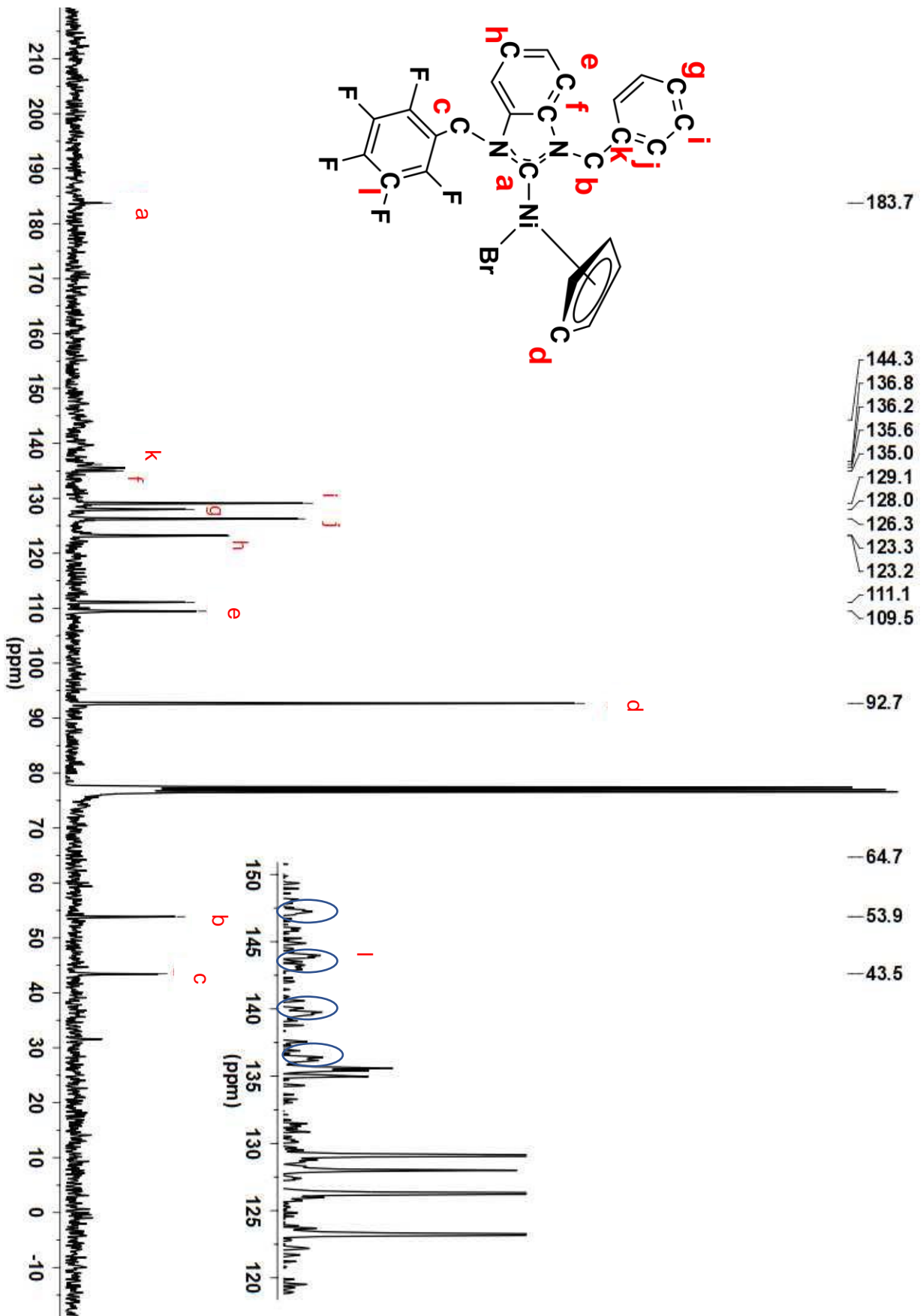
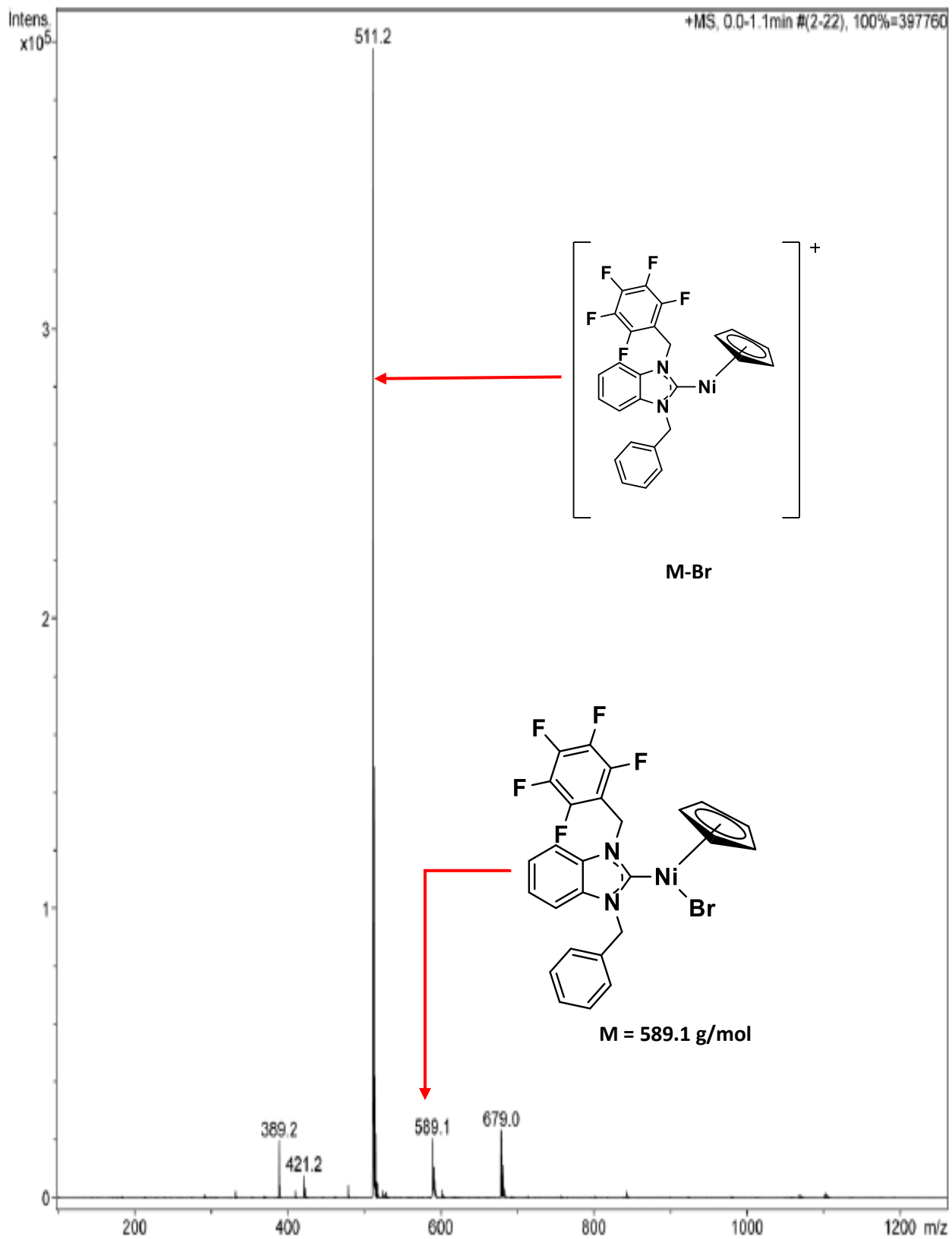


Figura 34 Espectro RMN- $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } correspondiente al compuesto **R2Ni** (76 MHz, t.a.,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura 35** Espectro de masas por ESI<sup>+</sup> del compuesto R2Ni.



## Caracterización de R3Ni

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **R3Ni** se muestra en la **Figura 36**. Al igual que los casos anteriores, se observa la desaparición de la señal del protón del fragmento NCHN, lo que indica que el níquel se encuentra coordinado al ligante NHC. La señal de los protones equivalentes del fragmento Cp se observa en 5.42 ppm (**a**). Mientras las señales debidas a protones diasterotópicos de los fragmentos NCH<sub>2</sub>Ar-F se observan en 5.96 ppm(**b**) y 7.28 ppm (**c**). Finalmente, las señales debidas a los protones del benzimidazol se muestran en 7.05 ppm (**e**) y 7.17 ppm (**d**).

En la **Figura 37** se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **R3Ni**. La señal más característica corresponde al carbono carbénico que tiene un desplazamiento químico de 185.9 ppm(**a**). El efecto de los átomos de flúor hace que la señal se desplace a mayores frecuencias (campo bajo) en comparación con sus análogos **R1Ni** (C-Ni, 181.6 ppm) y **R2Ni** (C-Ni, 183.7 ppm). Es decir, a medida que se aumenta el número de átomos de flúor la señal del carbono carbénico se desplaza a mayores frecuencias (campo bajo). Si se considera que el desplazamiento químico depende intrínsecamente del entorno electrónico del átomo, entonces estos valores pueden ser indicativos sobre qué tan electrodonador es cada ligante. Esto ya ha sido propuesto por varios investigadores. Sin embargo, no hay registros de emplear complejos del tipo [NHC-Ni(Cp)Br] como modelo, para tal fin se han propuesto complejos de Pd, Se, y aductos de fósforo.<sup>1,73</sup> Al igual que en los casos anteriores, las señales correspondientes a los carbonos unidos a átomos de flúor se muestran como señales de baja intensidad y múltiples con desplazamientos químicos de 147.1ppm, 143.8ppm, 139.6ppm(**g**).

El espectro de masas del complejo **R3Ni** se obtuvo mediante la técnica ESI<sup>+</sup> (**Figura 38**). Donde se observa un pico en 601.1 m/z que corresponde al fragmento [M-Br]. En 681.9 m/z se muestra el ion molecular [M]

Para finalizar la caracterización se realizó el análisis elemental del complejo **R3Ni** (**Tabla 6**). Los valores experimentales son 48.27 % para C, 4.06 % para N y 1.84 % para H. Estos valores concuerdan con la fórmula [C<sub>26</sub>H<sub>13</sub>F<sub>10</sub>N<sub>2</sub>BrNi], los valores calculados son 45.79 %, 4.11 % y 1.92 % para C, N y H, respectivamente.

**Tabla 6** Análisis elemental del compuesto **R3Ni**

	N %	C%	H%
[C <sub>26</sub> H <sub>13</sub> F <sub>10</sub> N <sub>2</sub> BrNi]	4.11	45.79	1.92
<b>Experimental</b>	4.06	48.27	1.84
<b>Error Absoluto</b>	0.05	-2.48	0.08

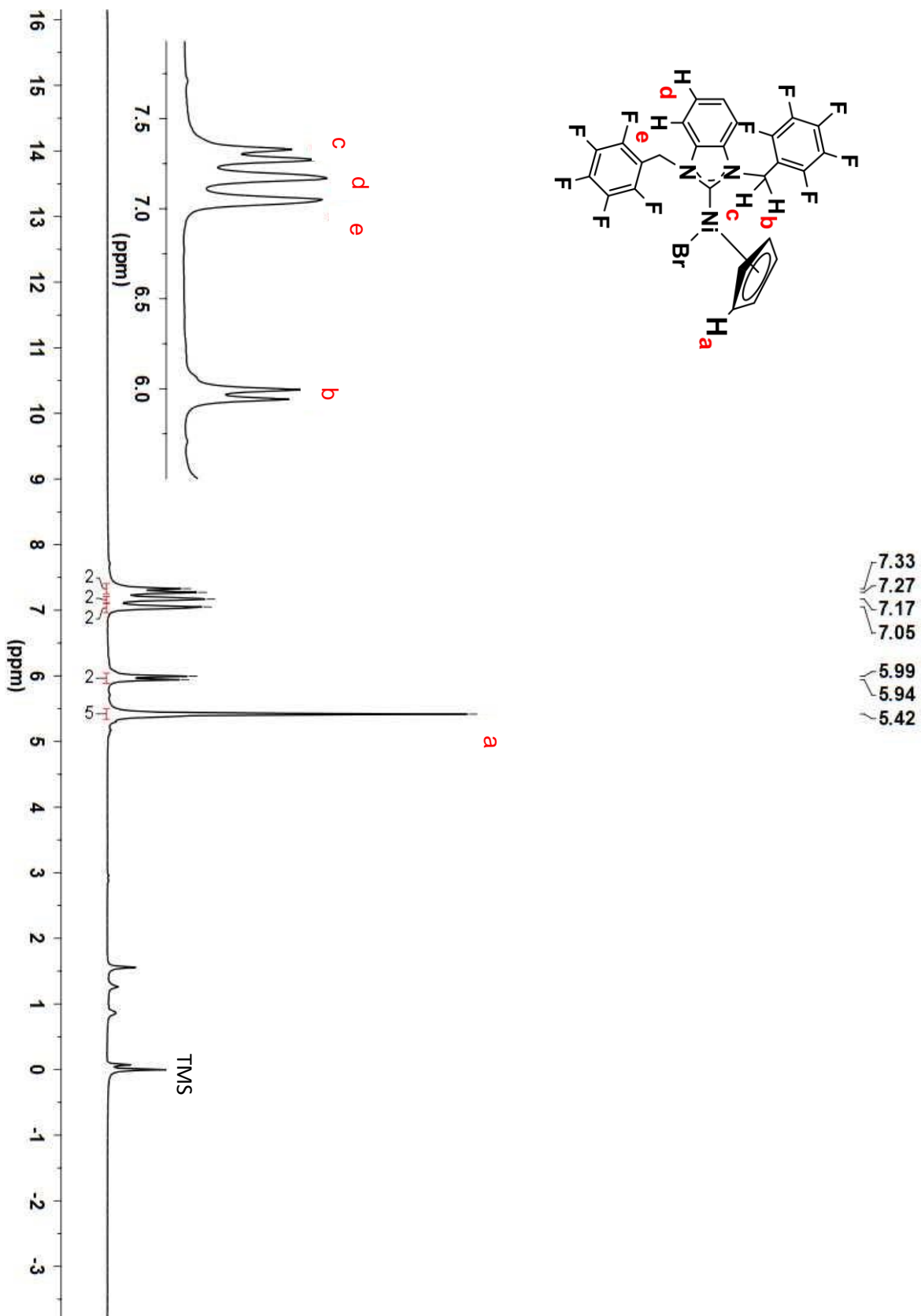
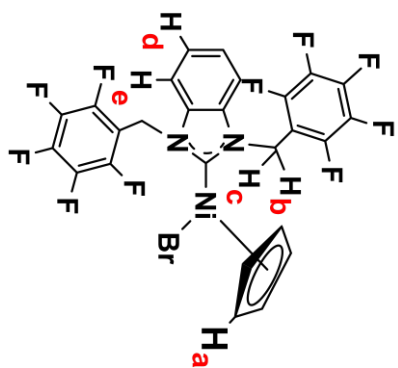
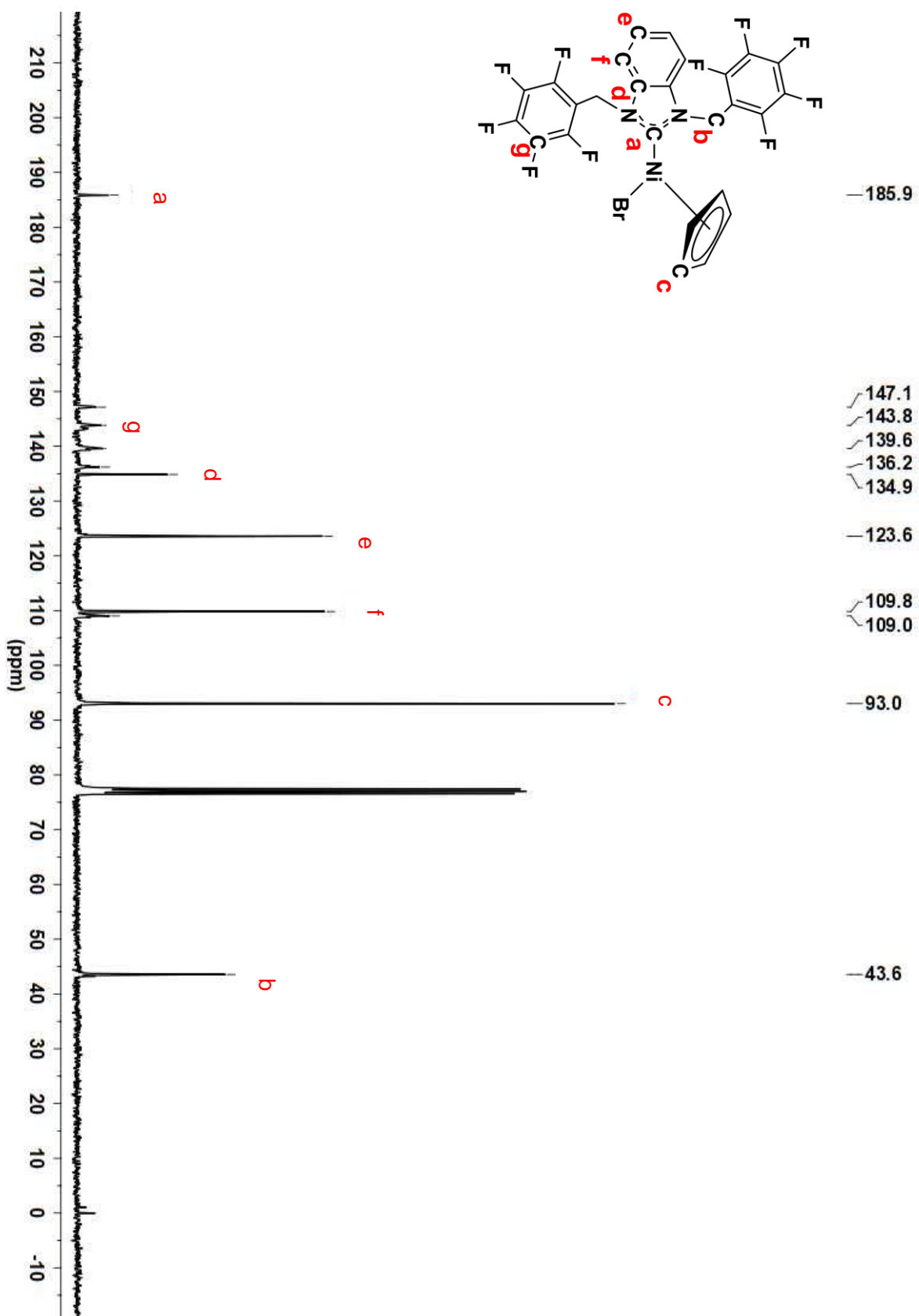
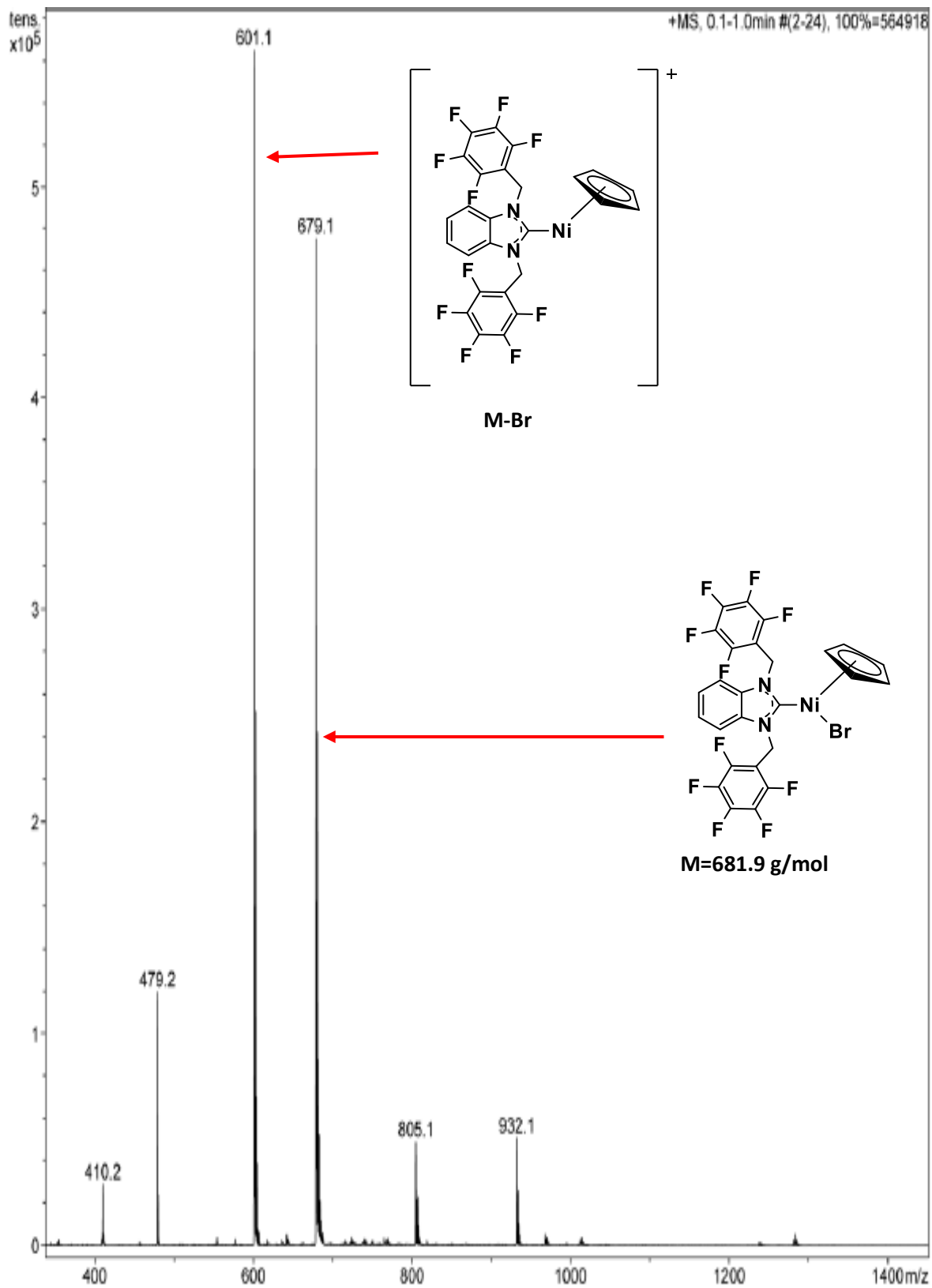


Figura 36 Espectro RMN-<sup>1</sup>H correspondiente al compuesto **R3Ni** (300 MHz, t.a., CDCl<sub>3</sub>)



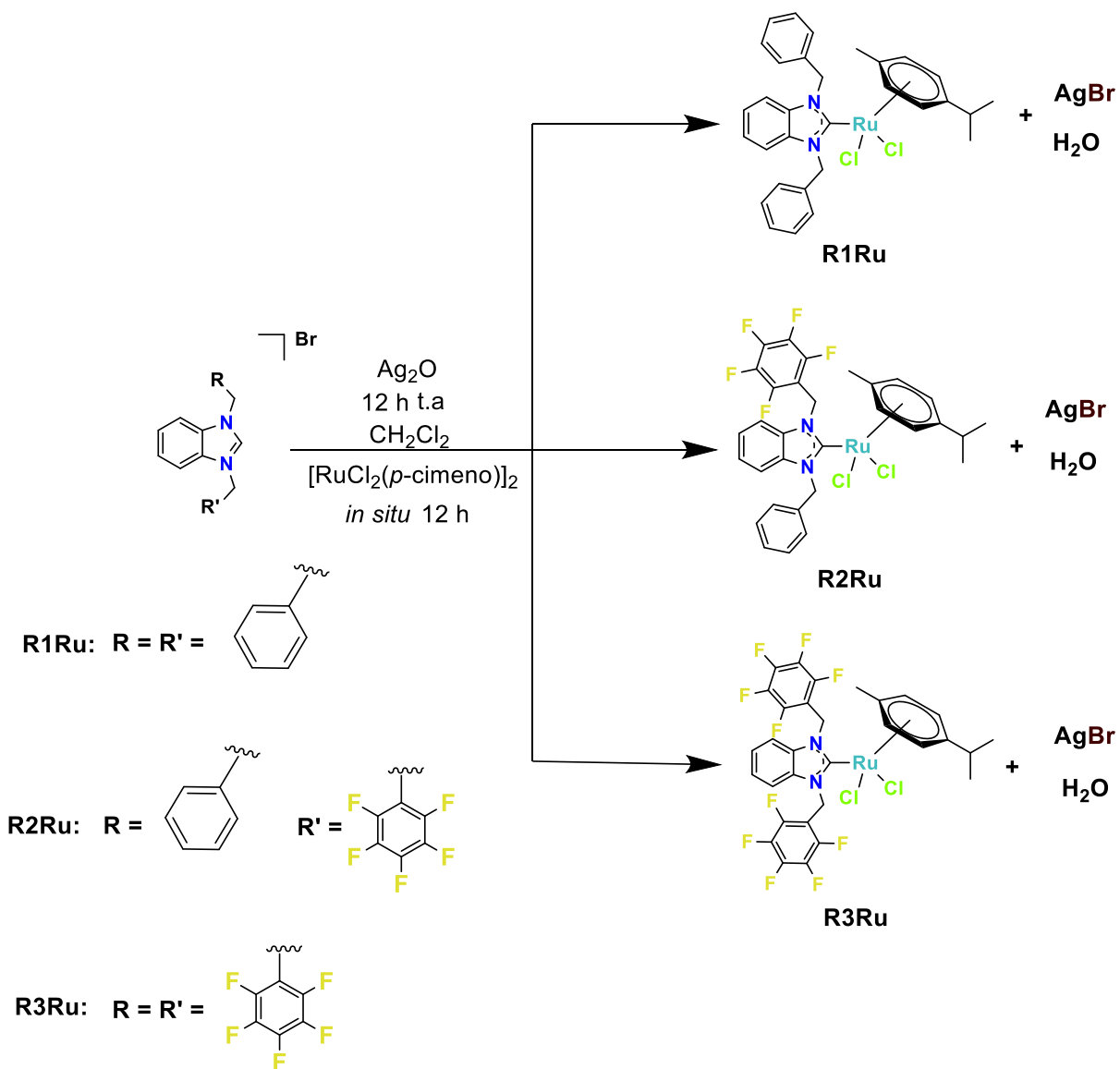
**Figura 37** Espectro RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  correspondiente al compuesto **R3Ni** (76 MHz, t.a.,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura 38** Espectro de masas por ESI<sup>+</sup> del compuesto R3Ni.

### 5.3 Síntesis y caracterización de los derivados de Ru(II)

La preparación de los complejos derivados de Ru(II) se llevó a cabo mediante una reacción de transmetalación, empleando una metodología similar a la descrita por Oehninger,<sup>8</sup> (**Esquema 3**) que consiste en hacer reaccionar Ag<sub>2</sub>O con la sal de azolio correspondiente en diclorometano anhidro durante 12 h en ausencia de luz. Después de este tiempo, se agregó [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub> a la mezcla de reacción, y se dejó en agitación por 12 h más. Al finalizar el tiempo de reacción, se observa un precipitado blanco, que corresponde al bromuro de plata. La precipitación de este compuesto, junto con la formación del enlace C-Ru, son consideradas la fuerza motriz de la reacción.<sup>10</sup> Posteriormente, la mezcla es filtrada sobre celita, y la disolución es evaporada obteniendo un sólido de color marrón-rojizo. Los rendimientos para **R1Ru**, **R2Ru** y **R3Ru** son 39%, 39% y 39%, respectivamente.



**Esquema 3** Ruta de síntesis para los complejos **R1Ru**, **R2Ru** y **R3Ru**.

## Caracterización de R1Ru

En la **Figura 39** se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **R1Ru**. Al igual que en los casos anteriores, la desaparición de la señal del hidrógeno ácido (NCHN), nos da el primer indicio que la reacción se llevó a cabo. Las señales de los protones diastereotópicos del fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  se observan en 5.05-5.07 ppm (**d**) y 5.34-5.36 ppm (**e**). Ahora, para el ligante *p*-cimeno se esperan cinco grupos de señales. La primera se muestra como una señal doble en 1.19 ppm (**b**), siendo un desplazamiento típico para los protones del grupo  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ . La segunda corresponde los protones del fragmento  $-\text{CH}_3$ , y aparece como una señal simple en 1.89 ppm (**c**). La tercera esta asignada al protón del grupo  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ , y se observa como un heptuplete en 2.73 ppm (**a**). La cuarta y quinta señales correspondientes a los protones aromáticos del ligante *p*-cimeno, aparecen como dos señales dobles en 5.85 ppm (**f**) y 6.55 ppm (**g**). Las demás señales de fragmentos aromáticos se muestran asignados en el espectro de la **Figura 39**.

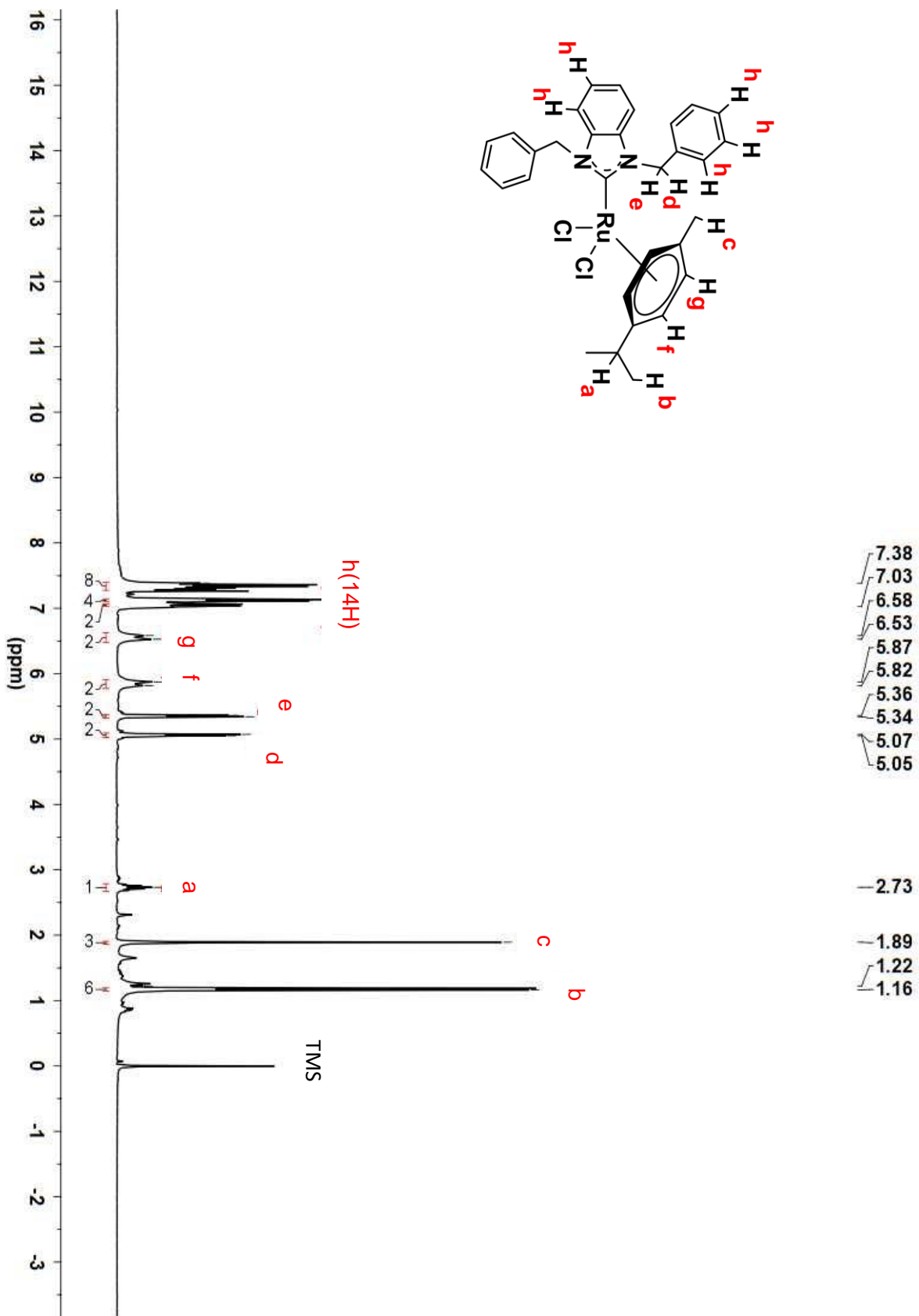
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **R1Ru** (**Figura 40**) se observa la señal característica del carbono carbénico C-Ru en 191.7 ppm (**a**). Las señales de los carbonos alifáticos del ligante *p*-cimeno se muestran en 18.3 ppm (**c**), 22.5 ppm (**d**) y 30.6 ppm (**e**), mientras que las señales asignadas a los carbonos aromáticos aparecen en 84.6 (**f**), 85.5 (**f**), 97.3 y 108.0 ppm (**g**). La señal correspondiente al carbono del fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  se observa en 53.0 ppm (**b**) y finalmente, las señales correspondientes a los carbonos aromáticos se encuentran asignadas en el espectro de la **Figura 40**.

La coordinación de Ru al ligante NHC también se confirmó mediante el espectro de masas, el cual fue realizado por la técnica de ionización  $\text{ESI}^+$ . En el espectro de masas del compuesto **R1Ru** (**Figura 41**) se muestra un pico en 569.3 m/z que corresponde al fragmento  $[\text{M}-\text{Cl}]$ .

Finalmente, se realizó el análisis elemental de **R1Ru**. En la **Tabla 7** se muestran los resultados obtenidos; el porcentaje experimental de C, N y H, concuerdan con la fórmula  $[\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Ru}] \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ . Esto indica que por cada molécula de compuesto hay 1/3 de  $\text{H}_2\text{O}$

**Tabla 7** Análisis elemental del compuesto **R1Ru**

	N %	C%	H%
<b><math>[\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Ru}] \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}</math></b>	4.58	60.88	5.55
<b>Experimental</b>	4.33	60.22	5.16
<b>Error Absoluto</b>	0.25	0.66	0.39



**Figura 39** Espectro RMN-<sup>1</sup>H correspondiente al compuesto **RIRu** (300 MHz, t.a., CDCl<sub>3</sub>)

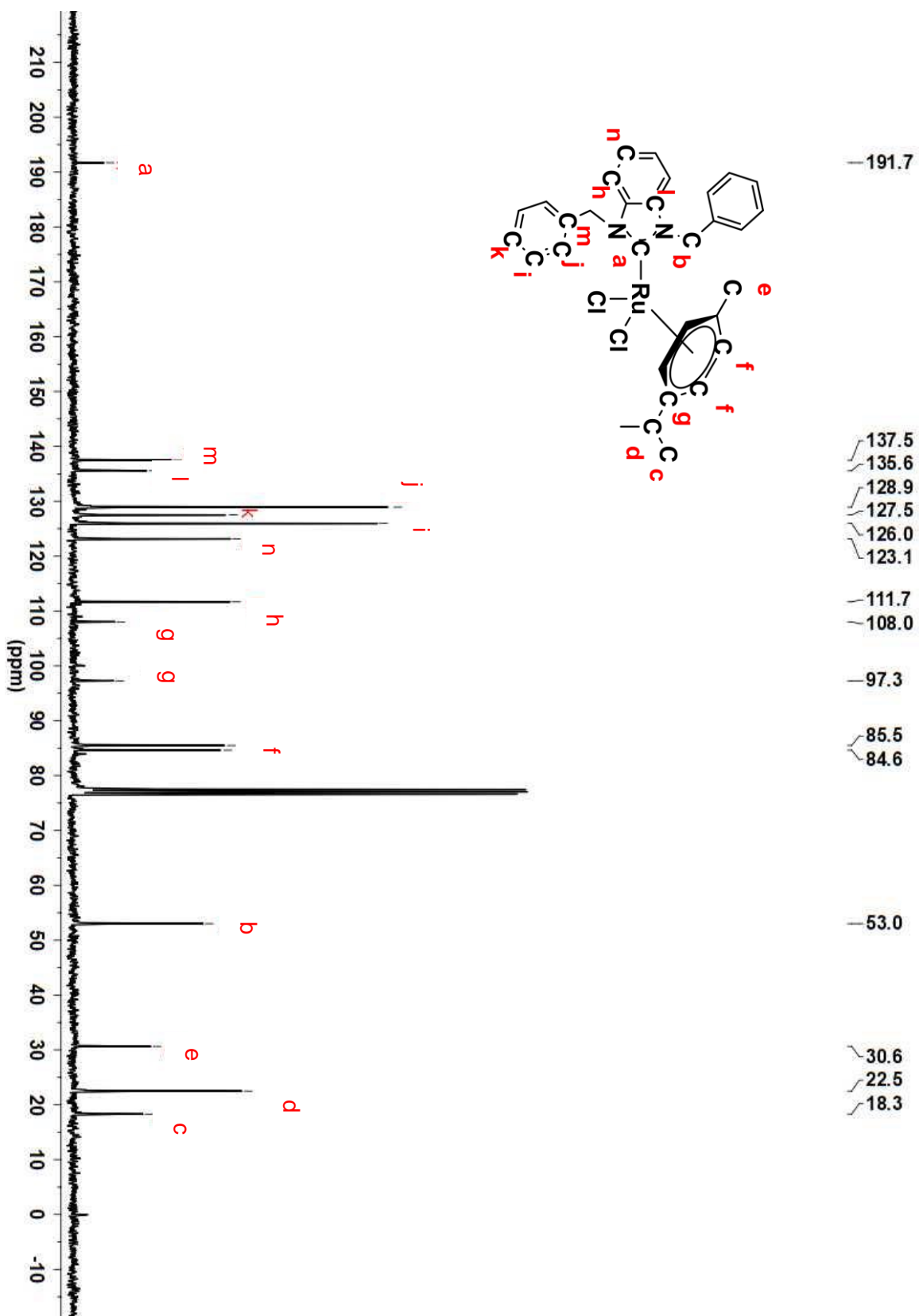
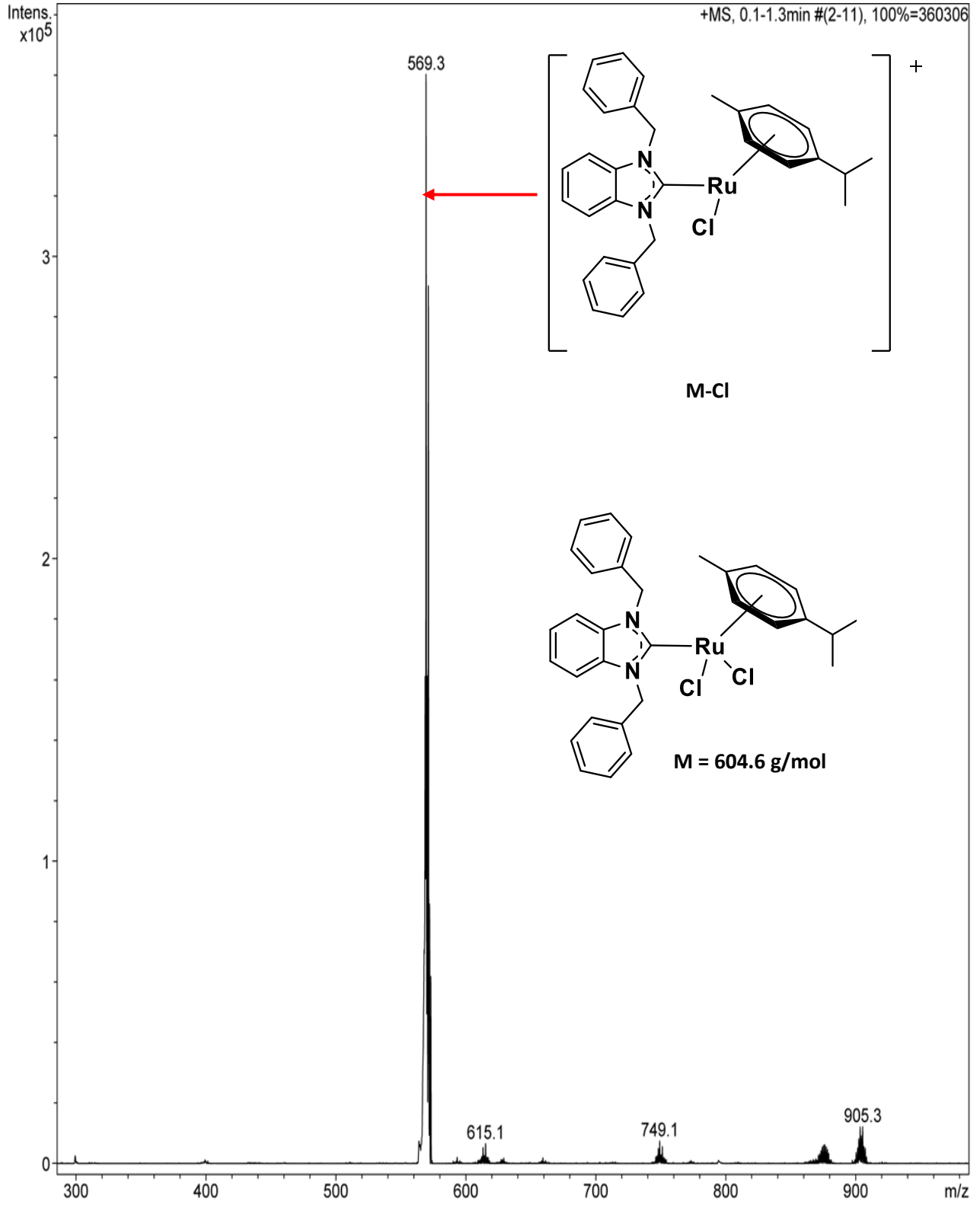


Figura 40 Espectro RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  correspondiente al compuesto **RIRu** (76 MHz, t.a,  $\text{CDCl}_3$ )





**Figura 41** Espectrometría de masas por ESI<sup>+</sup> del compuesto **R1Ru**.

## Caracterización de R2Ru

La **Figura 42** muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **R2Ru**. Las señales de los hidrógenos alifáticos del ligante *p*-cimeno se observan en 1.16 ppm (**b**), 1.95 ppm (**c**) y 2.74 ppm (**a**), mientras las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos aparecen como una señal múltiple en 5.23 – 5.43 ppm (**h**). Al igual que para el compuesto **R2Ni**, las señales de los protones de los fragmentos  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  y  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  del compuesto **R2Ru** no son químicamente equivalentes y son protones diastereotópicos, por lo que esperamos cuatro señales. Para realizar, la adecuada asignación de estas señales se realizaron los espectros de RMN COSY y HSQC del compuesto **R2Ru**. En la **Figura 43** se muestra el espectro COSY; donde se puede distinguir claramente que la señal en 5.60 ppm (**d**) correlaciona con aquella en 6.52 ppm (**e**), mientras que la señal en 5.98 ppm (**f**) correlaciona con la ubicada en 6.34 ppm (**g**). Sin embargo, hasta este punto no se puede asignar a cuál de los fragmentos de los N-sustituyentes corresponde cada señal. Para ello se realizó el espectro de RMN HSQC (**Figura 44**), en el cual se observa que las señales que aparecen en 5.60(**d**) ppm y 6.53 ppm (**e**) correlacionan con la señal en 53.2 ppm y por lo tanto, este grupo de señales corresponden al fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ . Haciendo un análisis similar, se determinó que las señales correspondientes a los protones del fragmento  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  se sitúan en 5.98 ppm (**g**) y 6.34 ppm (**f**). El resto de las señales concuerdan perfectamente con la estructura propuesta y su asignación se encuentra en el espectro de la **Figura 42**.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **R2Ru** se muestra en la **Figura 45**. En este compuesto la señal del carbono carbénico C-Ru aparece en 194.0 ppm(**a**), estando ligeramente desplazado a mayores frecuencias (campo bajo) en comparación con **R1Ru** (191.7 ppm). Las señales de los carbonos alifáticos del ligante *p*-cimeno se muestran en 18.4 ppm (**f**), en 22.2 ppm (**d**), 22.9 ppm (**d**) y 31.0 ppm (**e**). Las señales correspondientes a los carbonos aromáticos del *p*-cimeno se encuentran en 84.2 ppm, 85.2 ppm, 86.1 ppm, 87.2 ppm (**g**), 95.8 ppm y 108.6 ppm (**h**). Mientras que las señales de los carbonos de los fragmentos  $\text{NCH}_2\text{Ar}$  y  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  se observan en 53.2 ppm (**b**) y 44.6 ppm (**c**), respectivamente. Por otro lado las señales de los carbonos del benzimidazol se encuentran en 109.8 ppm, 112.1 ppm (**k**), 123.7 ppm (**l**), 134.7 ppm y 135.6 ppm (**i**). Y las señales de los carbonos del fragmento bencilo se observan en 129.3 ppm (**o**), 127.7 ppm (**n**), 125.4 ppm (**m**) y 137.3 ppm (**j**). Finalmente, y como era de esperarse, las señales de C-F se muestran como señales de muy baja intensidad y múltiples en 146.1 ppm, 144.1 ppm y 139.0 ppm (**p**).

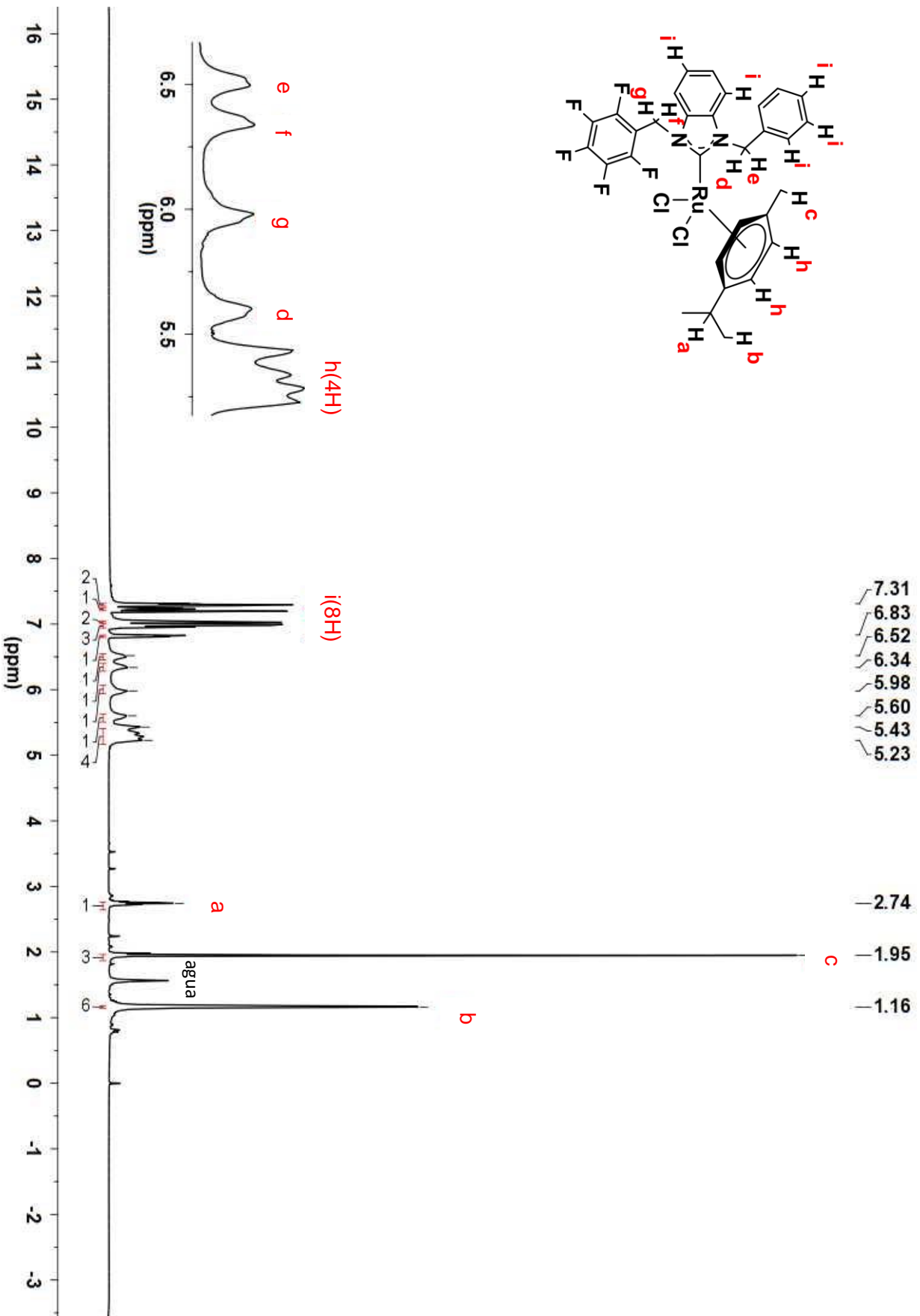
De manera adicional se realizó el espectro de masas del compuesto **R2Ru** mediante la técnica de ionización ESI<sup>+</sup> (**Figura 46**). Al igual que en los casos anteriores, se detecta la pérdida de un ligante halogenuro, observándose un pico en 659.3 m/z. De esta manera comprobamos que el ligante NHC se encuentra coordinado al Ru(II)

Finalmente, se determinó el análisis elemental de **R2Ru**. Los resultados se muestran en la

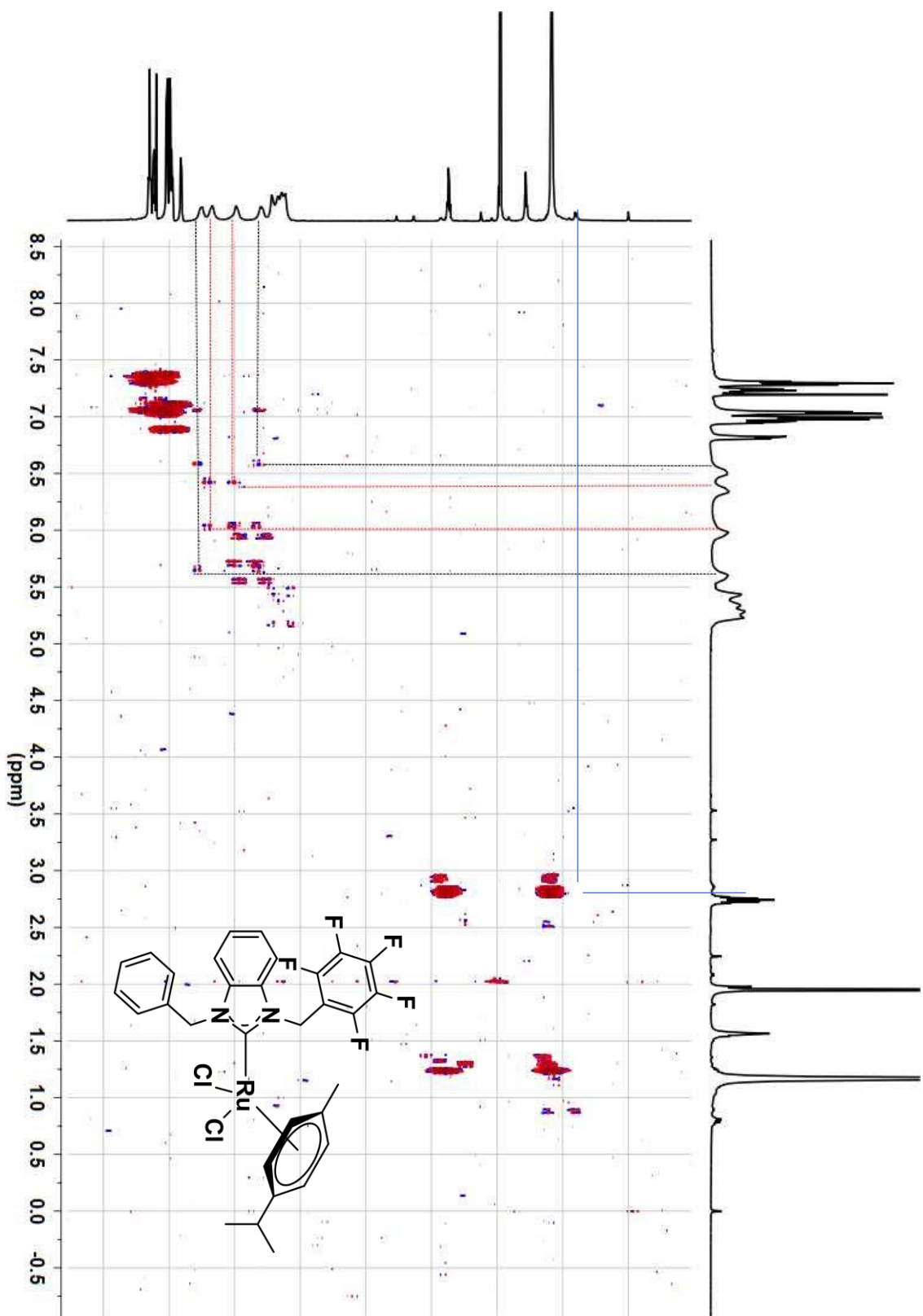
**Tabla 8.** Como se puede observar, los porcentajes de C, N y H del análisis elemental experimental concuerdan con la fórmula esperada [ $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_5\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Ru}$ ].

**Tabla 8** Análisis elemental del compuesto **R2Ru**

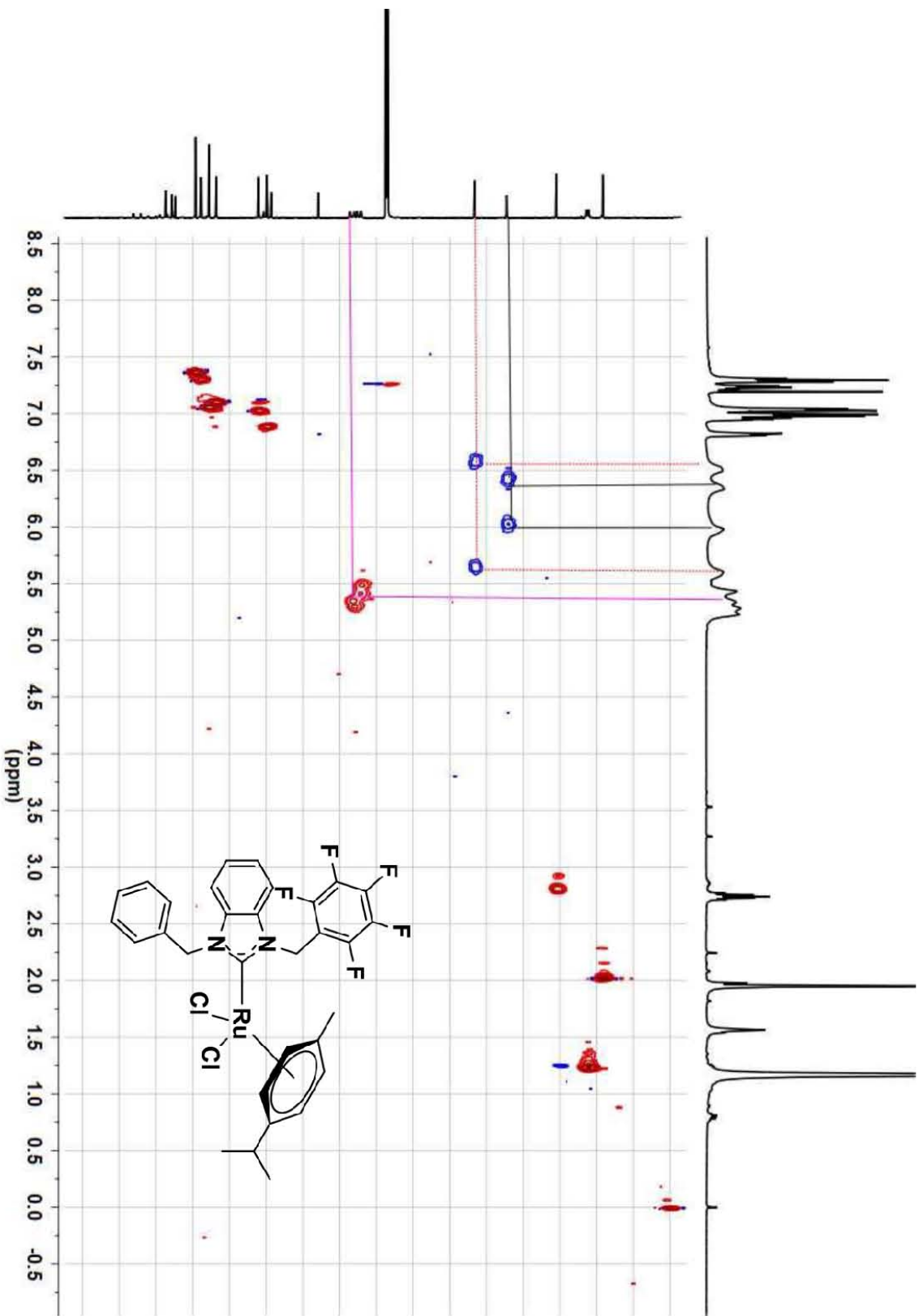
	<b>N %</b>	<b>C%</b>	<b>H%</b>
<b>[C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru]</b>	4.03	53.61	3.92
<b>Experimental</b>	3.61	52.41	3.96
<b>Error Absoluto</b>	0.42	1.2	-0.04



**Figura 42** Espectro RMN- $^1\text{H}$  correspondiente al compuesto **R2Ru** (500 MHz, t.a,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura 43** Espectro RMN bidimensional COSY del compuesto R<sub>2</sub>Ru



**Figura 44** Espectro RMN bidimensional HSQC del compuesto **R2Ru**

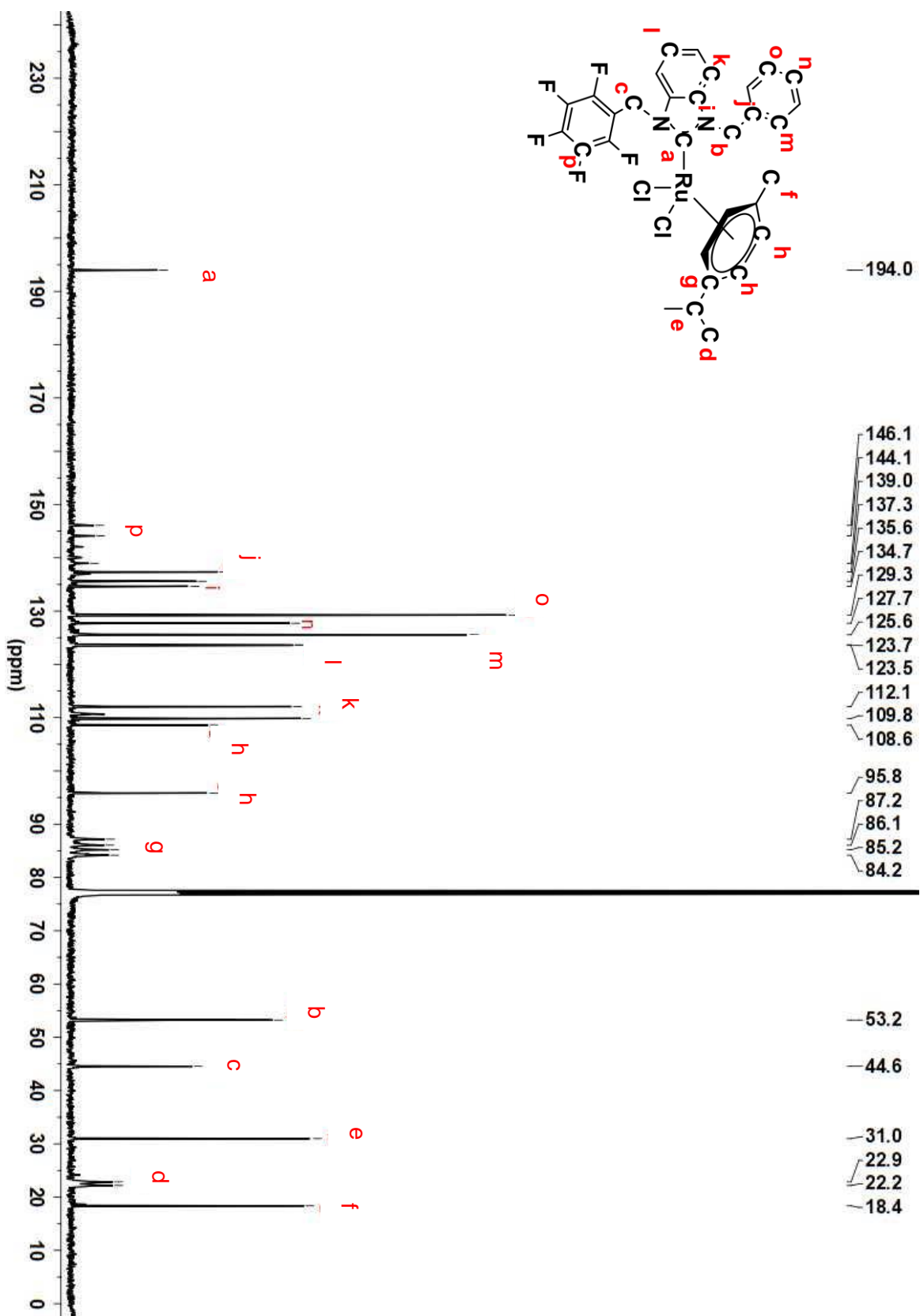
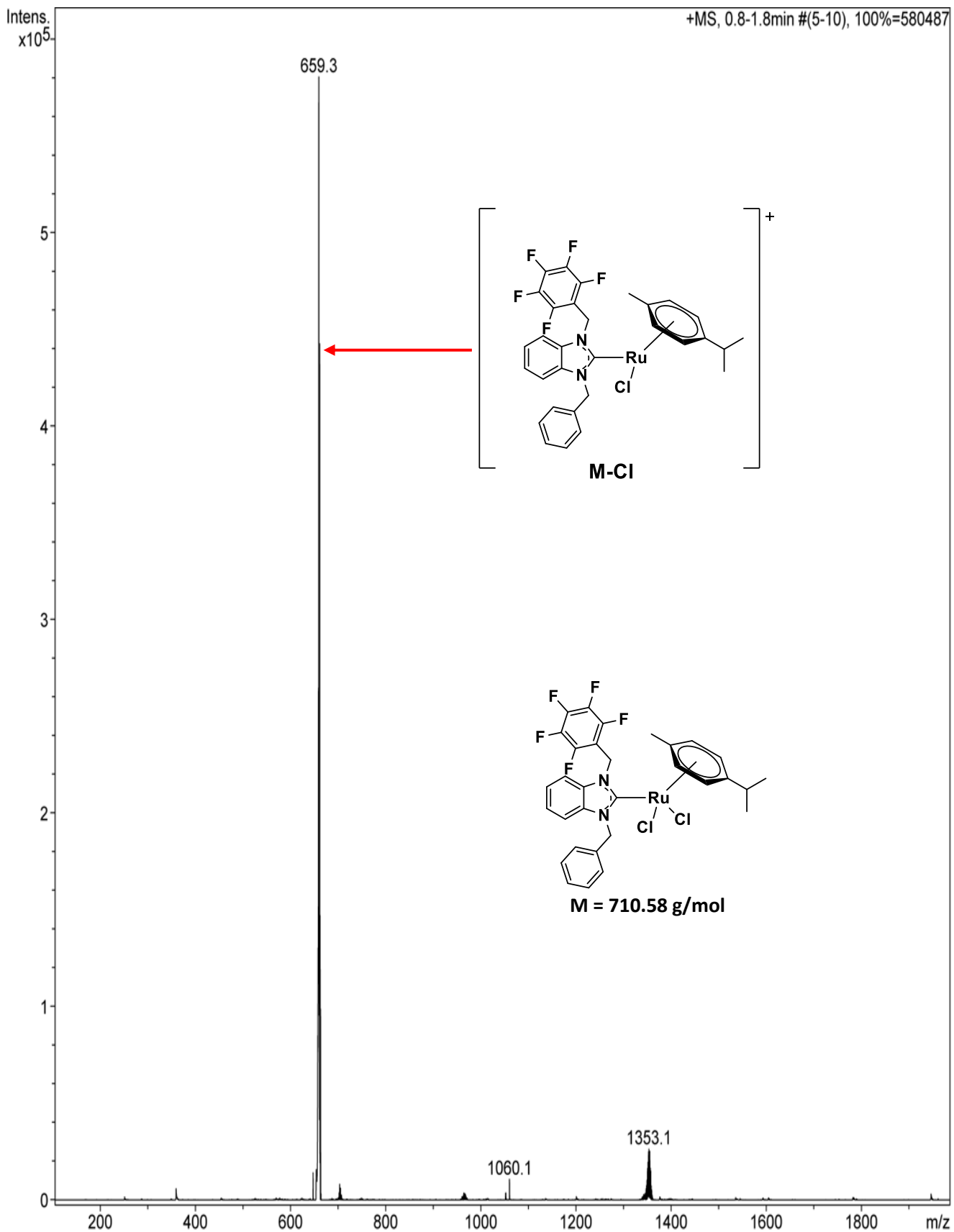


Figura 45 Espectro RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  correspondiente al compuesto **R2Ru** (126 MHz, t.a,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura 46** Espectro de masas por ESI<sup>+</sup> del compuesto **R2Ru**.



## Caracterización de R3Ru

En la **Figura 47** se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **R3Ru**. En el espectro no se observa la señal del hidrógeno ácido (NCHN), lo que sugiere que el ligante NHC se coordinó al átomo de Ru. Las señales de los hidrógenos alifáticos del ligante *p*-cimeno aparecen en 1.31-1.33 ppm (**b**), 2.16 ppm (**c**) y 2.92 ppm (**a**), mientras que los hidrógenos aromáticos se muestran como señales dobles en 5.96 ppm (**e**) y 6.38 ppm (**f**). La señal de los protones de los fragmentos  $\text{NCH}_2\text{Ar-F}$  se observan como múltiple en 5.61 ppm. El resto de las señales de los fragmentos aromáticos fueron asignadas en el espectro de la **Figura 47**.

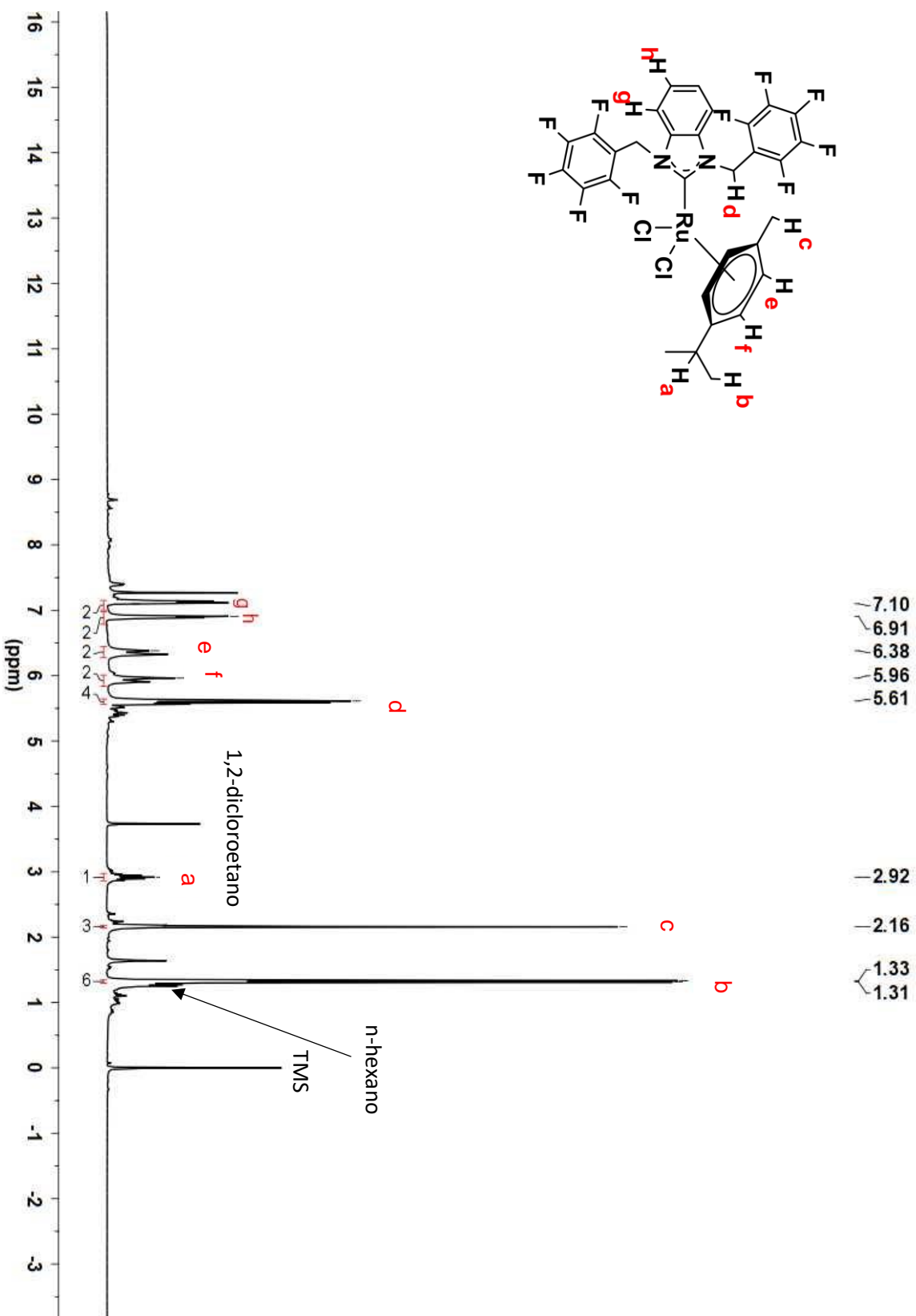
El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **R3Ru** se muestra en la **Figura 48**. La señal característica del carbono carbénico C-Ru se observa en 196.1 ppm (**a**). Al igual que en los compuestos de níquel, se observa que a medida aumenta el número de átomos de flúor en los N-sustituyentes esta señal se desplaza a campo bajo. Las señales de los carbonos alifáticos asignadas al ligante *p*-cimeno se observan en 18.5 ppm (**e**), 22.4 ppm (**c**) y 31.2 ppm (**d**), mientras que las señales correspondientes a los carbonos aromáticos se observan en 110.1 ppm (**j**), 123.8 ppm (**h**), y el carbono cuaternario se encuentra en 139.5 ppm (**i**). El carbono del fragmento  $\text{N-CH}_2\text{Ar-F}$  se muestra en 44.4 ppm (**b**). Al igual que los ejemplos anteriores, las señales debidas a C-F (**l**) son de baja intensidad y se observan como múltiples en 146.7 ppm, 143.4 ppm, 139.5 ppm. El resto de las señales se encuentran asignadas en el espectro de la **Figura 48**.

De manera adicional el espectro de masas de **R3Ru** que se muestra en la **Figura 49** fue determinado empleando la técnica de ionización  $\text{ESI}^+$ . En el espectro se observa un pico en 785 m/z, el cual corresponde con la masa molecular del compuesto esperado. Además, el pico en 751.2 m/z concuerda con el ion  $[\text{M-Cl}]^+$ . Todo esto indica que efectivamente, la estructura propuesta es la correcta.

El análisis que se muestra en la **Tabla 9** no concuerda con lo esperado del compuesto **R3Ru**, se pudieron apreciar ciertas impurezas de 1,2-dicloroetano, como confirmamos en la **Figura 48**, sin embargo, podemos suponer que existe alguna impureza de disolventes de cadena alifática como hexano cuya presencia se puede observar igualmente en la **Figura 48** debido al proceso de síntesis y cristalización del compuesto.

**Tabla 9** Análisis elemental del compuesto **R3Ru**.

	N %	C%	H%
$[\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{F}_{10}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Ru}]$ 1/4 1,2-dicloroetano 3/4 hexano	3.21	49.48	3.86
Experimental	2.87	52.62	4.36
Error Absoluto	0.34	-3.14	-0.50



**Figura 47** Espectro RMN-<sup>1</sup>H correspondiente al compuesto **33Ru** (300 MHz, t.a., CDCl<sub>3</sub>)

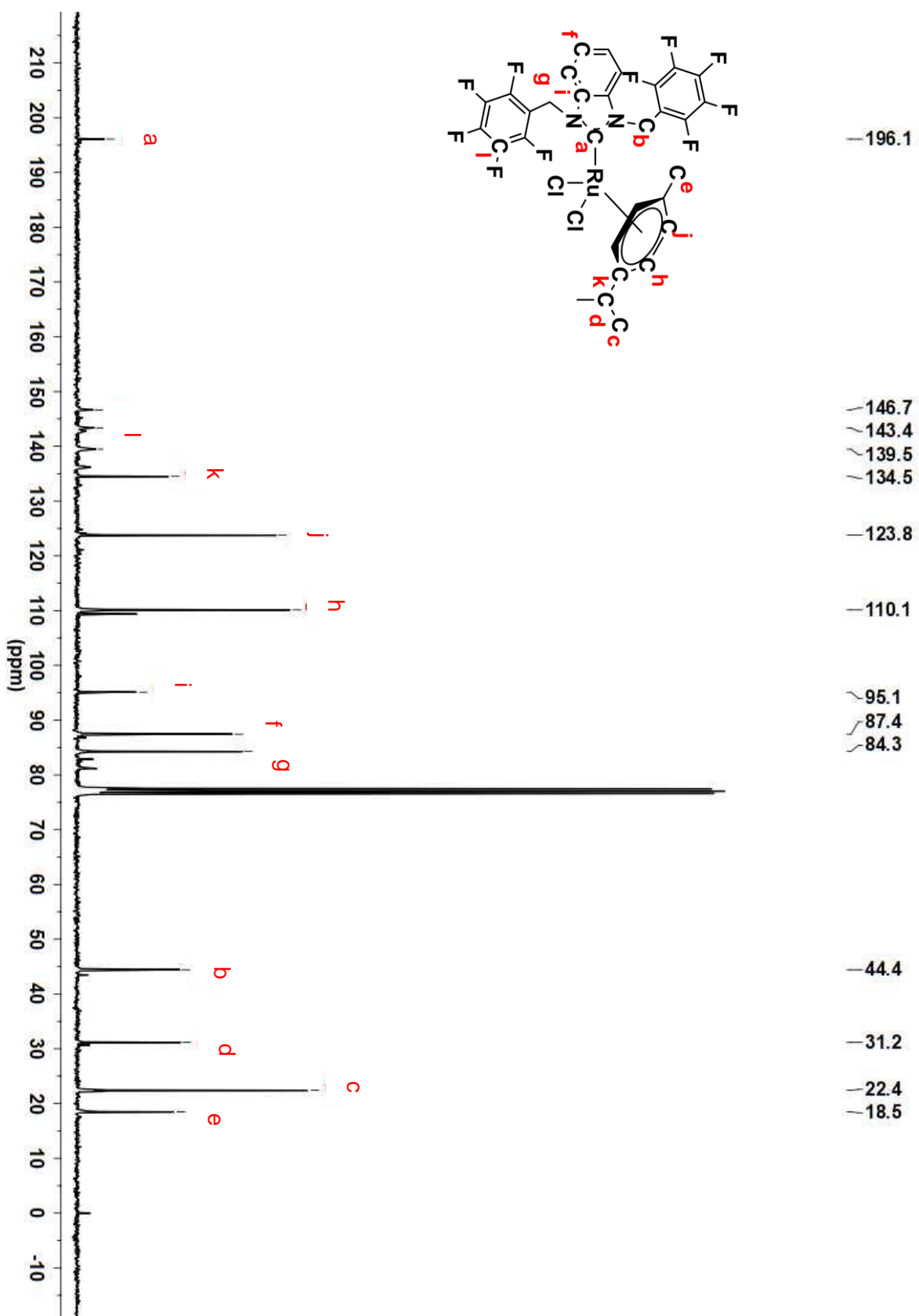
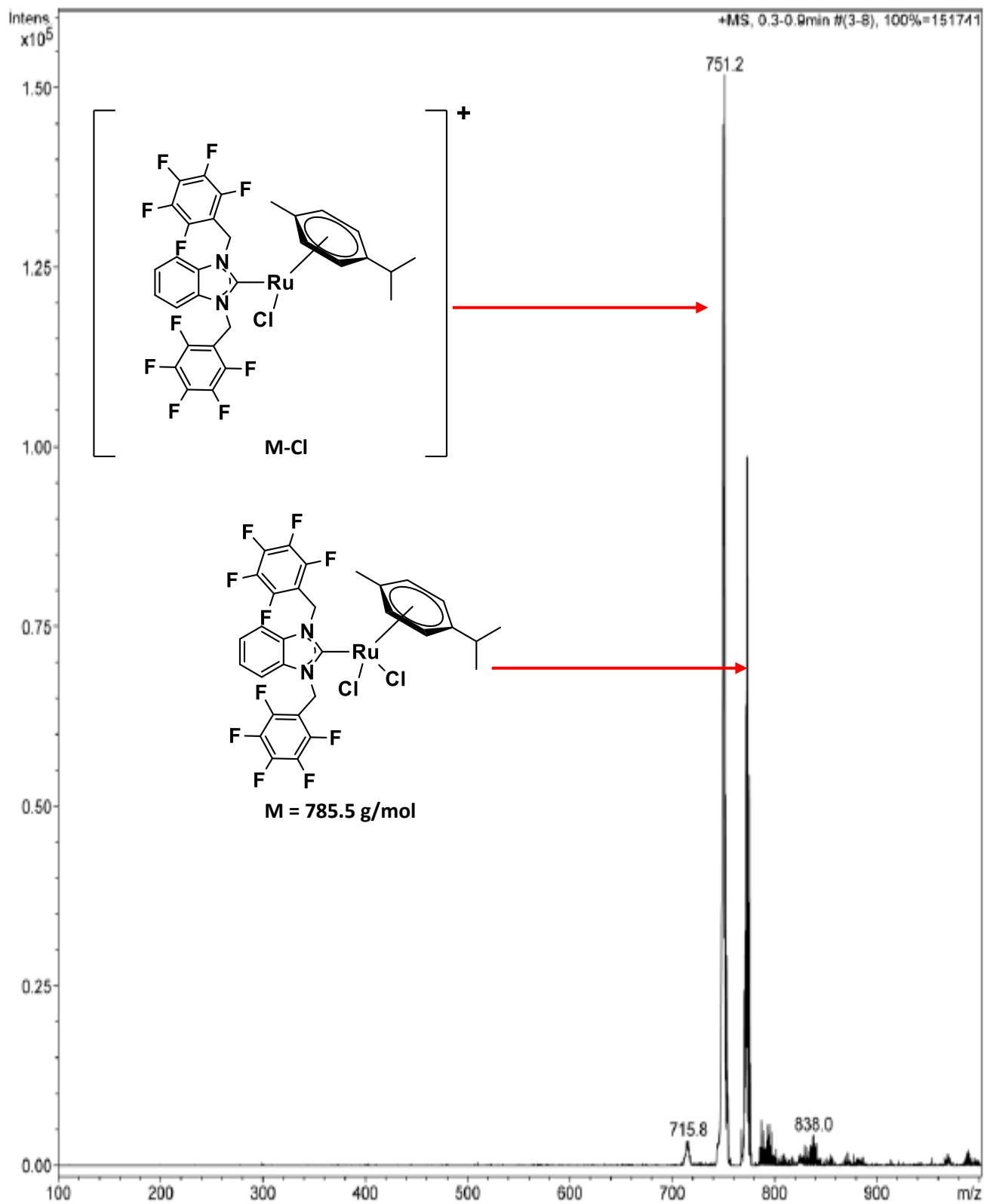


Figura 48 Espectro RMN- $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } correspondiente al compuesto **R3Ru** (76 MHz, t.a,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura 49** Espectro de masas por ESI<sup>+</sup> del compuesto **R3Ru**.

## Capítulo 6 Análisis cristalográfico

Las interacciones supramoleculares se encuentran presentes en numerosos sistemas que van desde las proteínas hasta el agua. Estas interacciones proporcionan diferentes propiedades químicas y fisicoquímicas únicas en dichos sistemas, como la alta tensión superficial que tienen el agua, la estructura del ADN, el reconocimiento molecular que tienen diversas enzimas con ciertos sustratos únicos para su sitio activo. Toda la investigación alrededor de la química supramolecular ha sido un precursor para el desarrollo de nuevas medicinas, complejos selectivos para extracción de ciertos metales, sensores, y nuevos sistemas catalíticos. En el tema de la catálisis uno de los principales objetivos es el reconocimiento molecular gracias a diversas interacciones que tienen los catalizadores con los sustratos como lo son las interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$ .

### 6.1 Estructura molecular de **R2**

Los cristales adecuados de **R2** para su análisis por difracción de rayos X se obtuvieron por medio de difusión lenta, empleando una disolución de **R2** en diclorometano y hexano. El precursor de ligante **R2** (**Figura 50**) cristalizó en un sistema monoclinico, con un grupo espacial P21/c. Los datos cristalográficos más relevantes se encuentran en la **Tabla 10**. La estructura molecular de **R2** comprueba que los dos N-sustituyentes son distintos entre sí, por un lado, se encuentra un bencilo fluorado y por el otro un bencilo sin átomos de flúor. La distancia C1-N1 es 1.328(4)Å, mientras que la distancia C1-N2 es 1.325(4). El ángulo formado entre los átomos N1-C1-N2 es 110.3(3)°, el cual es característico para este tipo de compuestos. (**Tabla 11**)

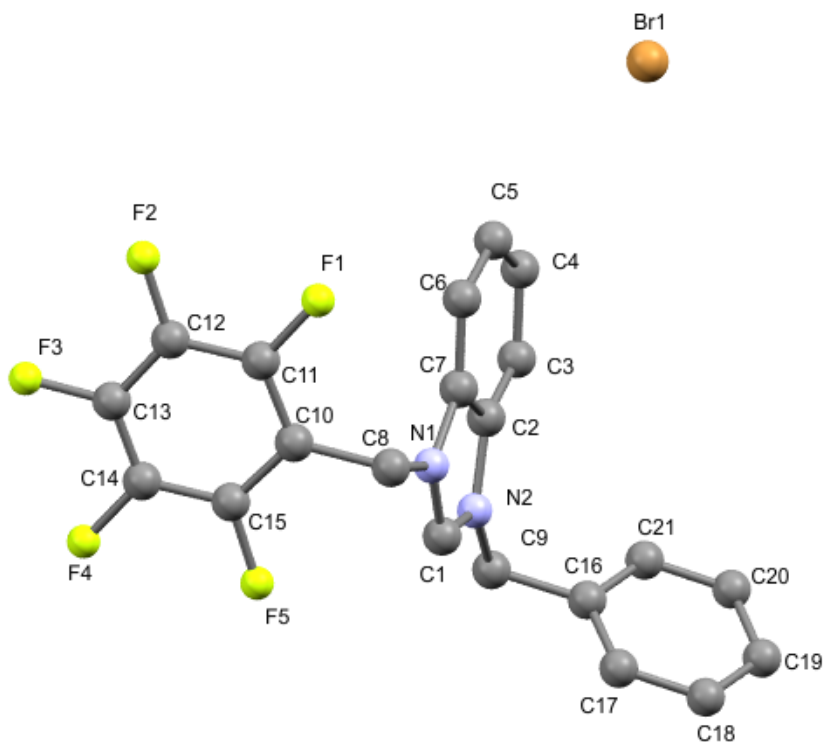
Un análisis más detallado del empaquetamiento molecular revela que el bromo interactúa con cuatro moléculas de **R2** mediante puentes de hidrógeno (**Figura 51**). La distancia que se encontró entre bromo e hidrógeno ronda los  $\approx 2.8$  Å. La interacción más fuerte posee una distancia Br $\cdots$ H de 2.995 Å, un ángulo C-H $\cdots$ Br de 168.3°. Además, existe una interacción  $\pi$ - $\pi$  entre pares moleculares (**Figura 52**). La distancia entre los fragmentos de benzimidazol fue de 3.717Å y un ángulo de 72.10°. Asimismo, se observa un apilamiento desplazado entre anillos bencílicos de dos moléculas de **R2**, de tal manera que forma una interacción F- $\pi$  entre el átomo F5 y el centroide C10-C15, la distancia es de 3.836 Å. (**Figura 53**).

**Tabla 10** Datos cristalográficos del compuesto **R2**.

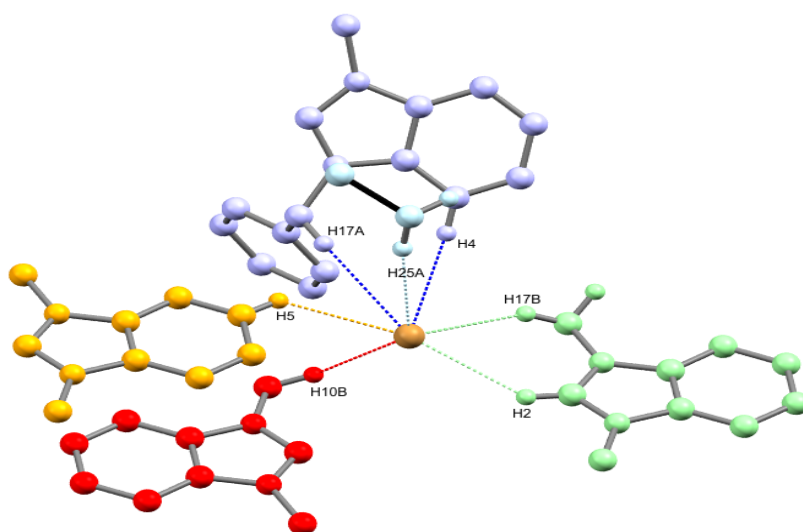
Compuesto	R2
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> Br F <sub>5</sub> N <sub>2</sub> * C H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
<b>Peso molecular</b>	554.18
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	P 2 <sub>1</sub> /c
<b>Datos de celda</b>	
<b>a(Å)</b>	12.9486
<b>b(Å)</b>	16.5052
<b>c(Å)</b>	11.3035
<b>α(°)</b>	90
<b>β(°)</b>	98.811
<b>γ(°)</b>	90
<b>V(Å<sup>3</sup>)</b>	2387.27
<b>Z</b>	4
<b>δ(g/cm<sup>3</sup>)</b>	0.1542
<b>Temperatura (K)</b>	293
<b>R(%)</b>	5.63

**Tabla 11** Distancias de enlace y ángulos entre algunos átomos de la molécula **R2**

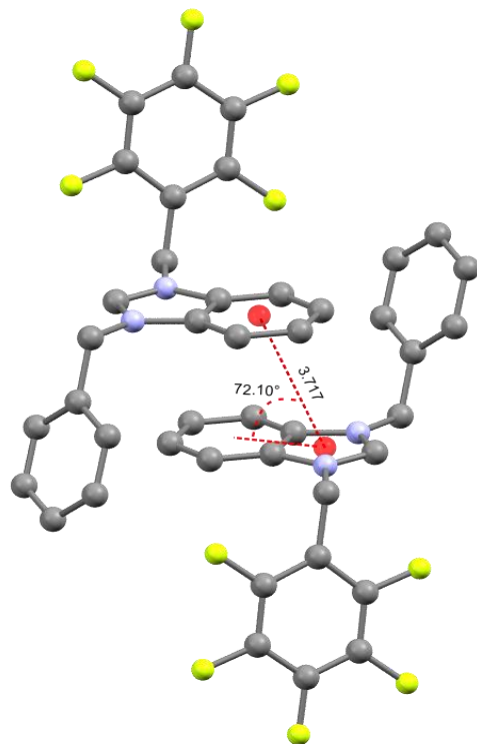
Distancias de enlace		Ángulos de enlace	
Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
<b>N2-C1</b>	1.325(4)	<b>N1-C1-N2</b>	110.3(3)
<b>N2-C9</b>	1.395(3)	<b>C1-N1-C2</b>	108.5(2)
<b>N2-C2</b>	1.472(4)	<b>N1-C8-C10</b>	111.3(3)
<b>N1-C1</b>	1.328(4)	<b>N2-C9-C16</b>	113.4(3)
<b>N1-C8</b>	1.466(4)	<b>C1-N2-C7</b>	108.3(2)
<b>N1-C7</b>	1.398(3)	<b>C1-N2-C9</b>	125.7(3)
<b>C8-C10</b>	1.494(6)	<b>C1-N1-C8</b>	125.3(3)
<b>C9-C16</b>	1.500(6)		



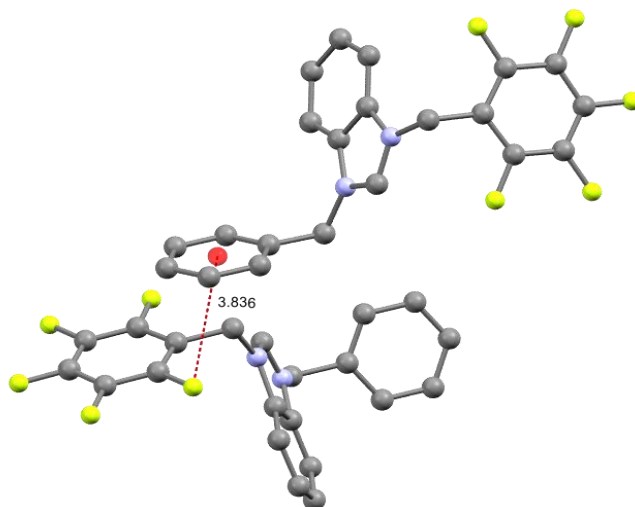
**Figura 50** Estructura cristalina del compuesto **R2**. Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad



**Figura 51** Interacciones del contraión  $\text{Br}^-$  con 4 moléculas del compuesto **R2** y una molécula de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (azul claro). Algunos átomos fueron omitidos para mayor claridad



**Figura 52** Fragmento de la estructura molecular de **R2**.



**Figura 53** Interacción F- $\pi$  del compuesto **R2**.



## 6.2 Estructura molecular de R3

La estructura molecular del ligante **R3** fue determinada mediante difracción de rayos X; los cristales adecuados fueron obtenidos mediante difusión lenta de hexano en una disolución de **R3** en diclorometano. **R3** cristalizó en un sistema triclínico con un grupo espacial P-1 (**Tabla 12**). Algunas distancias y ángulos de enlace se encuentran en la **Tabla 13**. En la estructura molecular de **R3** se puede apreciar que los dos N-sustituyentes contienen los bencilos fluorados (**Figura 54**).

De acuerdo con la celda unitaria, los N-sustituyentes de dos moléculas forman una interacción del tipo  $\pi$ - $\pi$  paralelo desplazado (**Figura 55**), la distancia entre ambos centroides es de 4.104 Å y un ángulo de 60.54°. Además, como consecuencia de la cercanía del fragmento benzimidazol con los N-sustituyentes, se forma una interacción intramolecular F- $\pi$ , que posee una distancia de 3.310 Å y un ángulo C-F $\cdots$   $\pi$  de 83.89°, por lo que esta interacción es considerada como fuerte.

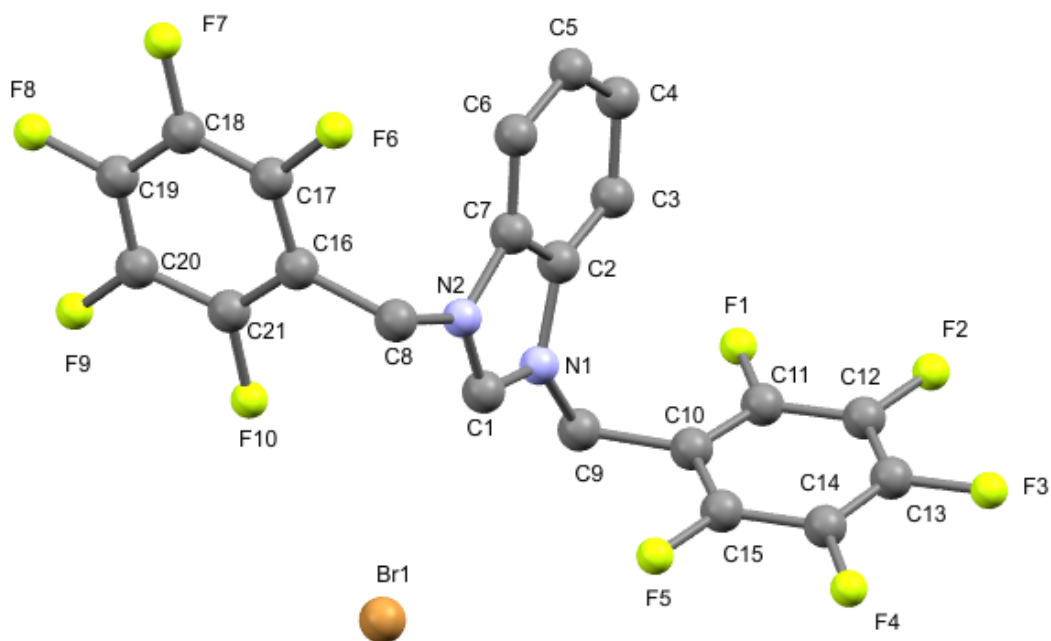
El bromo forma un puente de hidrógeno con el fragmento NCHN, la distancia Br $\cdots$ H es de 2.572 Å y el ángulo formado entre C-H $\cdots$ Br es de 187.53°. Por lo cual es una interacción fuerte. Además, el átomo de bromo forma puentes de hidrógeno con otras tres moléculas de sal de azolio, cuyas distancias son 2.572 Å para Br1 $\cdots$ H2, 2.890 Å para Br1 $\cdots$ H6 y 2.825 Å para Br1 $\cdots$ H10A (**Figura 56-57**).

**Tabla 12** Datos cristalográficos del compuesto **R3**.

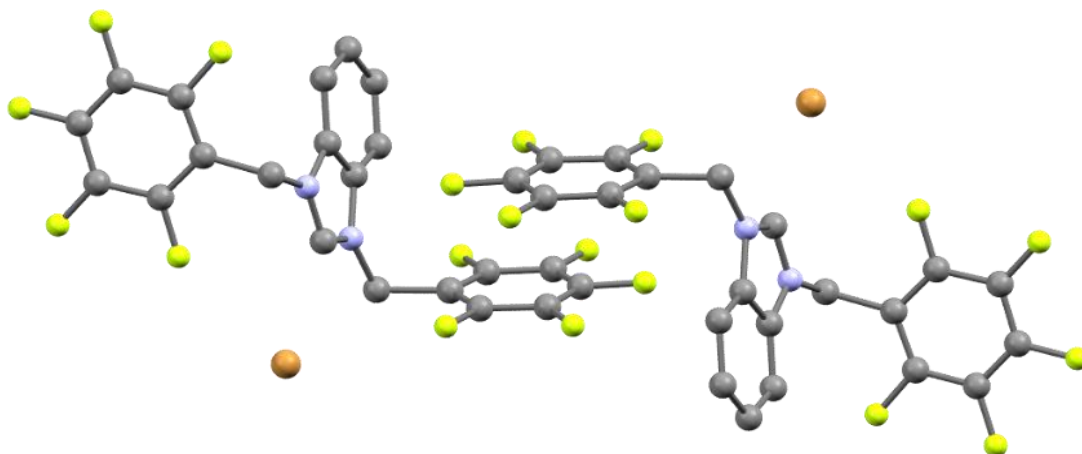
Compuesto	R3
Fórmula molecular	C <sub>21</sub> H <sub>9</sub> Br F <sub>10</sub> N <sub>2</sub>
Peso molecular	559.2
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P -1
Datos de celda	
a(Å)	7.233
b(Å)	7.633
c(Å)	18.772
$\alpha$ (°)	97.756
$\beta$ (°)	98.149
$\gamma$ (°)	102.608
V(Å <sup>3</sup> )	986.316
Z	2
$\delta$ (g/cm <sup>3</sup> )	0.1884
Temperatura (K)	295
R(%)	9.45

**Tabla 13** Distancias de enlace y ángulos entre algunos átomos de la molécula **R3**

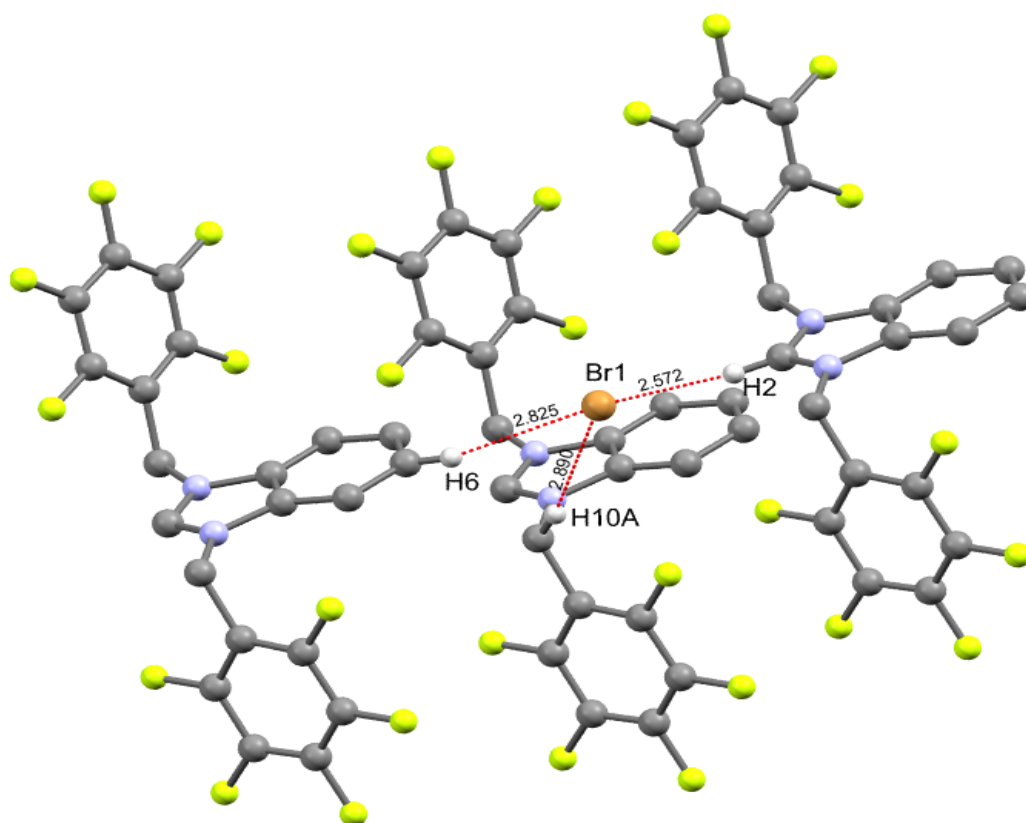
Distancias de enlace		Ángulos de enlace	
Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
N2-C1	1.31(1)	N1-C1-N2	113(1)
N2-C8	1.44(1)	C1-N2-C2	106.2(9)
N2-C2	1.42(1)	N1-C9-C10	111.1(8)
N1-C1	1.32(2)	N2-C8-C16	112.1(9)
N1-C9	1.46(1)	C1-N1-C7	106.7(9)
N1-C7	1.42(1)	C1-N2-C9	127.4(9)
C8-C16	1.53(2)	C1-N1-C8	126.9(9)
C9-C10	1.54(2)		



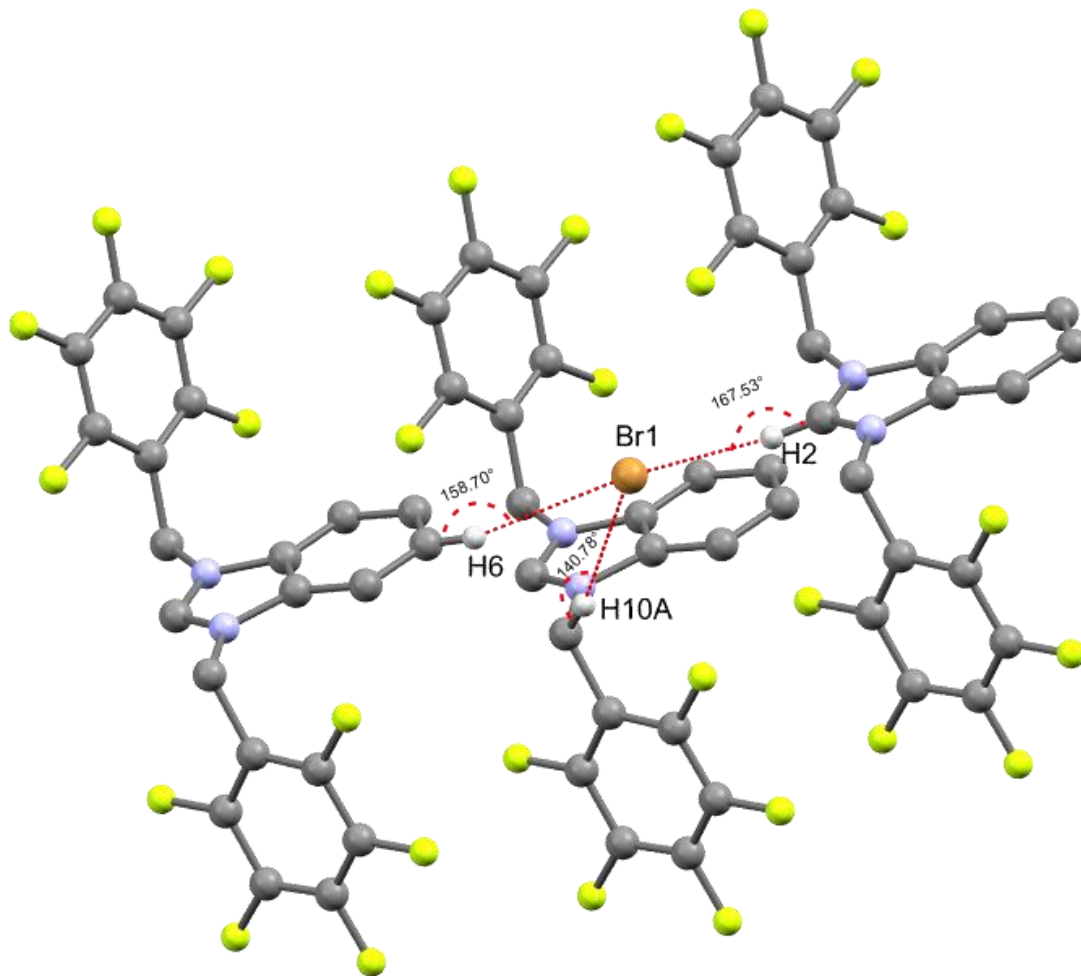
**Figura 54** Representación de la estructura molecular del ligante **R3**. Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad



**Figura 55.** Celda unitaria del sistema monoclinico del compuesto **R3**.



**Figura 56** Interacciones H...Br intermoleculares entre tres moléculas del ligante **R3**.



**Figura 57** Ángulos entre las interacciones de puente de hidrógeno

## 6.3 Estructura molecular de R1Ni

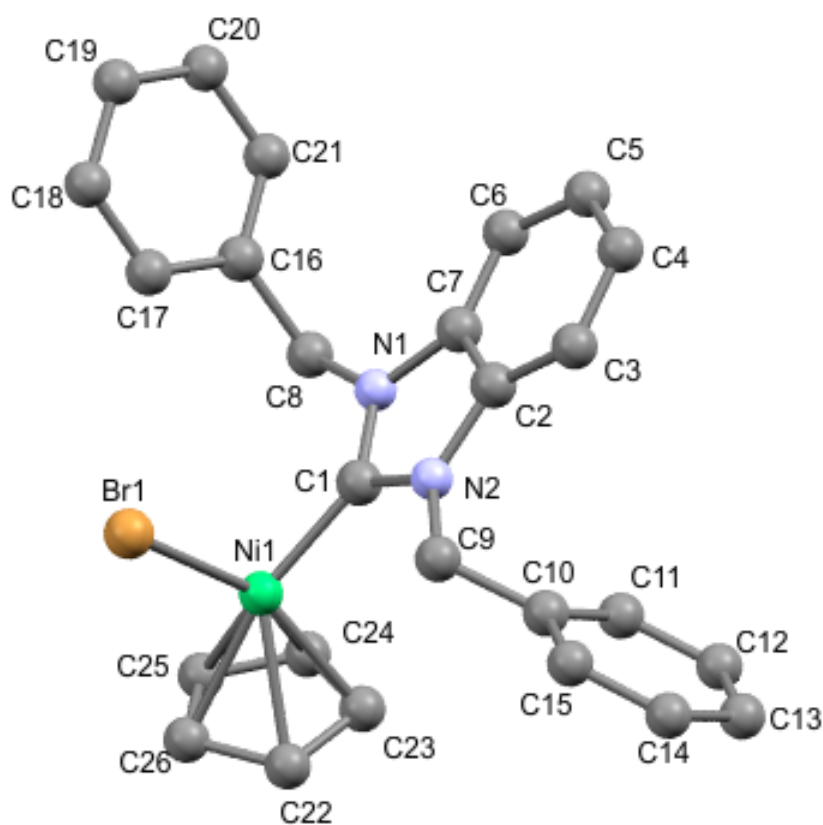
Los cristales adecuados de R1Ni para determinar su estructura molecular, se obtuvieron mediante difusión lenta de hexano en una disolución concentrada de R1Ni en diclorometano. El compuesto cristalizó en sistema monoclinico con un grupo espacial P2/c. Los datos más relevantes se muestran en la **Tabla 14**. La estructura molecular de R1Ni (**Figura 58**) revela que el átomo de níquel se encuentra coordinado a un NHC, un ligante ciclopentadienilo y un bromo que completan su esfera de coordinación. La distancia C<sub>carbeno</sub>-Ni es de 1.872(3) Å, mientras que las distancias de Cp-Ni y Ni-Br son de 1.764 Å y 2.324(6) Å, (**Tabla 14**) respectivamente. Estos valores son muy similares para compuestos análogos.<sup>74</sup> Un análisis más detallado del empaquetamiento molecular, revela una interacción  $\pi$ - $\pi$  antiparalela de un par de moléculas (**Figura 59**). La interacción se presenta entre fragmentos de benzimidazol, que se encuentran alejados a una distancia de 3.617 Å, y exhiben un ángulo de 79.97°.

**Tabla 14** Datos cristalográficos del compuesto R1Ni.

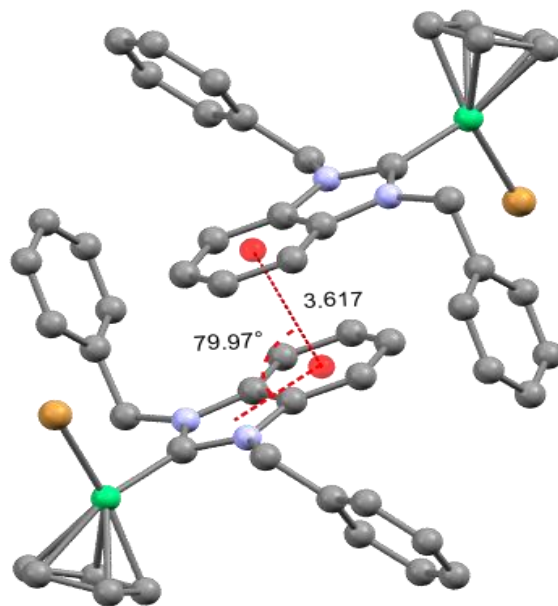
Compuesto	R1Ni
<b>Fórmula molecular</b>	2 · (C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> Br N <sub>2</sub> Ni), C H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
<b>Peso molecular</b>	899.28
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclinico
<b>Grupo espacial</b>	P 2/c
<b>Datos de celda</b>	
<b>a(Å)</b>	11.2386
<b>b(Å)</b>	9.1592
<b>c(Å)</b>	23.5342
<b><math>\alpha</math>(°)</b>	90
<b><math>\beta</math>(°)</b>	102.243
<b><math>\gamma</math>(°)</b>	90
<b>V(Å<sup>3</sup>)</b>	2367.43
<b>Z</b>	2
<b><math>\delta</math>(g/cm<sup>3</sup>)</b>	0.1262
<b>Temperatura (K)</b>	296
<b>R (%)</b>	3.95

**Tabla 15** Distancias de enlace y ángulos entre algunos átomos de la molécula **R1Ni**

Distancias de enlace		Ángulos de enlace	
Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
N2-C1	1.369(4)	N1-C1-N2	105.2(3)
N1-C8	1.458(5)	C1-N2-C2	111.3(3)
N2-C2	1.394(4)	N2-C9-C10	112.1(3)
N1-C1	1.362(4)	N1-C8-C16	114.7(3)
N2-C9	1.471(4)	C1-N1-C7	110.8(2)
N1-C7	1.392(4)	C1-N1-C9	124.9(3)
C8-C16	1.508(5)	C1-N2-C8	123.9(3)
C9-C10	1.513(5)	C1-Ni1-Br1	96.4(1)
C1-Ni1	1.872(3)	N1-C1-Ni1	126.4(2)
Ni1-Br1	2.324(6)	N2-C1-Ni1	128.4(2)



**Figura 58** Estructura cristalina del compuesto **R1Ni**. Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad



**Figura 59** Interacciones entre anillos de benzimidazol mostrando un apilamiento antiparalelo tipo  $\pi$ - $\pi$ .

## 6.4 Estructura molecular de **R3Ni**

Se obtuvieron cristales adecuados de **R3Ni** para su estudio por difracción de rayos X, mediante difusión lenta de hexano en una disolución concentrada de **R3Ni** en diclorometano. El compuesto **R3Ni** cristalizó en un sistema monoclinico con un grupo espacial C2/c. Los datos cristalográficos más importantes se muestran en la **Tabla 16**. La estructura molecular de **R3Ni** revela que el ligante NHC se encuentra coordinado al centro metálico, un ligante ciclopentadienilo y un bromo completan la esfera de coordinación alrededor del níquel (**Figura 61**). La distancia Ni-Cp es de 1.764 Å, mientras que las distancias entre C<sub>carbeno</sub>-Ni y Ni-Br son de 1.874(3) Å y 2.3319(6) Å, respectivamente. (**Tabla 17**) La distancia C<sub>carbeno</sub>-Ni de **R3Ni** es muy similar que la encontrada en **R1Ni** (1.872(3) Å), a pesar de la presencia de los átomos de flúor.

La celda unitaria de **R3Ni** muestra esencialmente dos interacciones  $\pi$ - $\pi$  intermoleculares. (**Figura 62**) La primera se presenta entre dos N-sustituyentes, la interacción es cara-cara desplazada, la distancia entre anillos es de 3.527 Å (**Figura 63**). La segunda se presenta entre fragmentos de benzimidazol, en este caso la distancia es ligeramente mayor, 3.739 Å (**Figura 64**). Ambas interacciones son consideradas como fuertes. Además, la celda unitaria muestra varias interacciones intermoleculares de puente de hidrógeno, por ejemplo, el átomo de fluor F10 interacciona con un hidrógeno del ligante Cp (H12), la distancia F10...H12 es de 2.503 Å, y el ángulo entre C-H...F es de 167.65°, esto quiere decir que la interacción es fuerte (**Figura 65**). También se encuentran interacciones intermoleculares por puente de hidrógeno entre los átomos Br1...H13 con una distancia de 3.050 Å la cual es una interacción débil (**Figura 66**). Asimismo, se pueden apreciar interacciones interhalógenas entre los átomos de flúor, las cuales se pueden apreciar en la **Figura 67**.

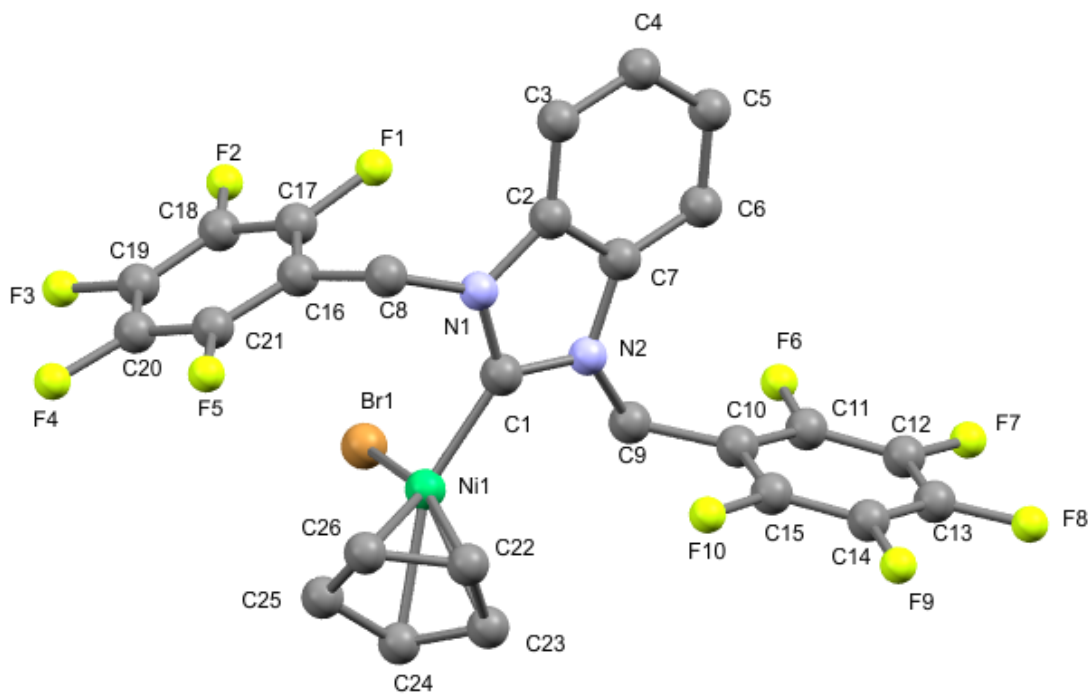


**Tabla 16.** Datos cristalográficos del compuesto **R3Ni**.

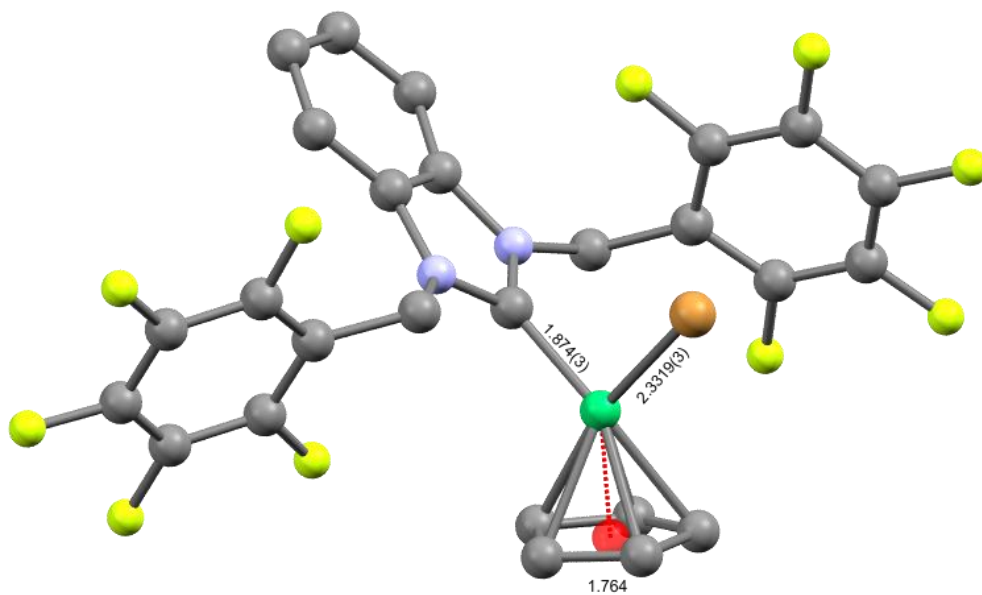
Compuesto	R3Ni
<b>Fórmula molecular</b>	C26 H13 Br F10 N2 Ni
<b>Peso molecular</b>	681.98
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	C 2/c
<b>Datos de celda</b>	
<b>a(Å)</b>	25.4842
<b>b(Å)</b>	7.8276
<b>c(Å)</b>	25.2119
<b>α(°)</b>	90
<b>β(°)</b>	102.487
<b>γ(°)</b>	90
<b>V(Å<sup>3</sup>)</b>	4910.31
<b>Z</b>	8
<b>δ(g/cm<sup>3</sup>)</b>	0.1846
<b>Temperatura (K)</b>	293
<b>R(%)</b>	3.84

**Tabla 17** Distancias de enlace y ángulos entre algunos átomos de la molécula **R3Ni**

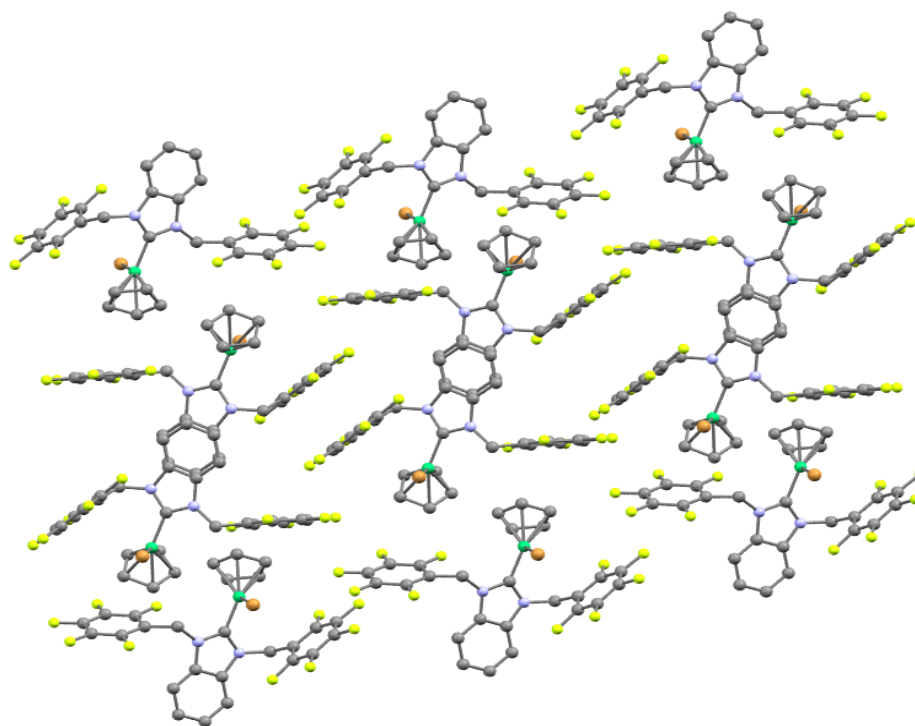
Distancias de enlace		Ángulos de enlace	
Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
N2-C1	1.350(4)	N1-C1-N2	105.8(3)
N1-C8	1.460(4)	C1-N2-C2	110.9(3)
N1-C2	1.399(5)	N2-C9-C10	114.9(3)
N1-C1	1.358(4)	N1-C8-C16	112.8(3)
N2-C9	1.463(4)	C1-N1-C7	111.2(3)
N2-C7	1.407(4)	C1-N1-C9	123.8(3)
C8-C16	1.503(5)	C1-N2-C8	122.7(3)
C9-C10	1.508(5)	C1-Ni1-Br1	94.3(1)
C1-Ni1	1.874(3)	N1-C1-Ni1	125.9(2)
Ni1-Br1	2.3319(6)	N2-C1-Ni1	128.0(2)



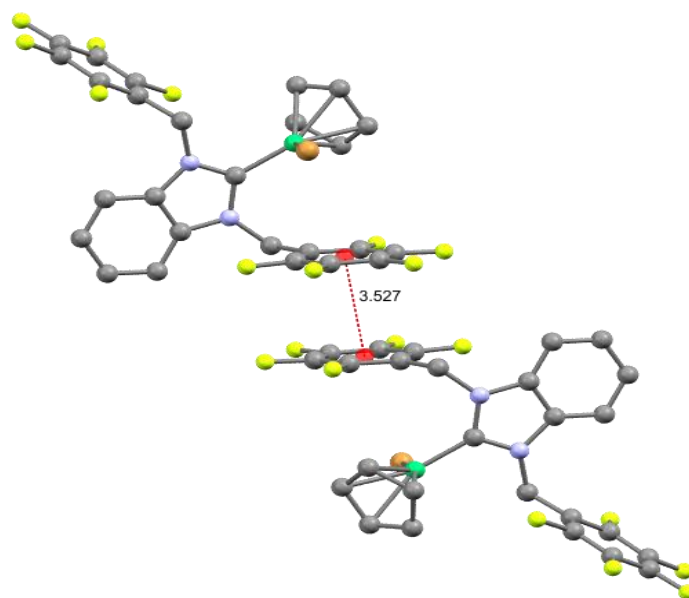
**Figura 60** Datos cristalográficos del compuesto **R3Ni**. Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad



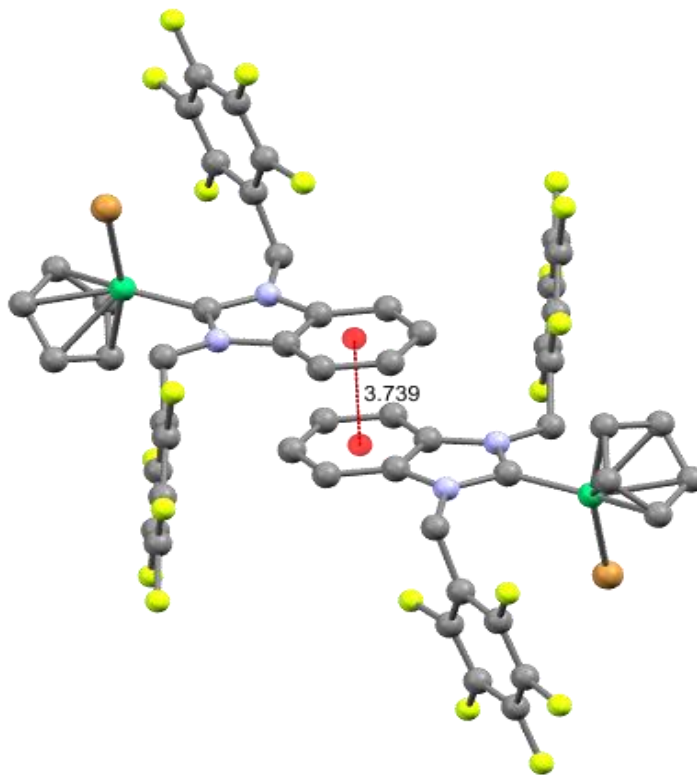
**Figura 61** Distancias de enlace de átomos adyacentes al núcleo metálico



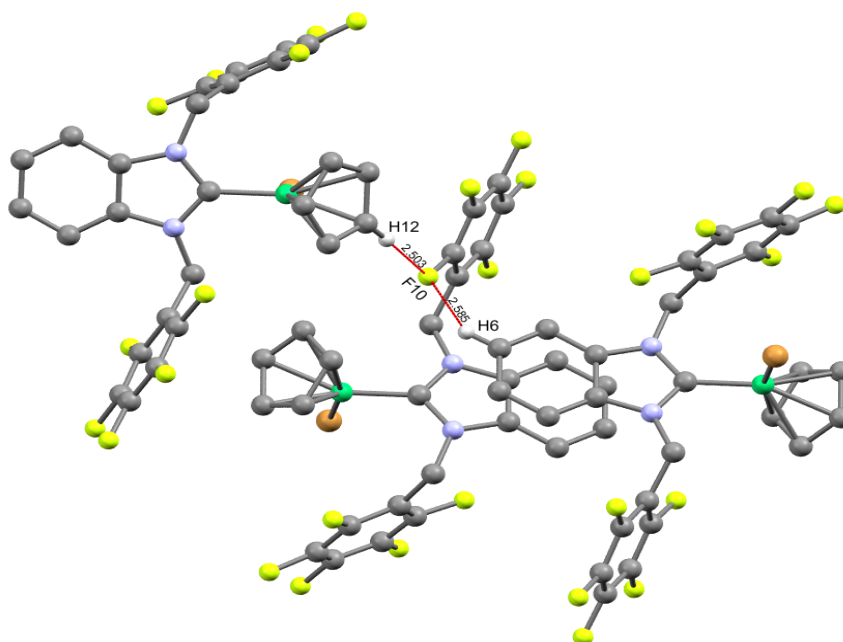
**Figura 62** Celda unitaria del compuesto R3Ni.



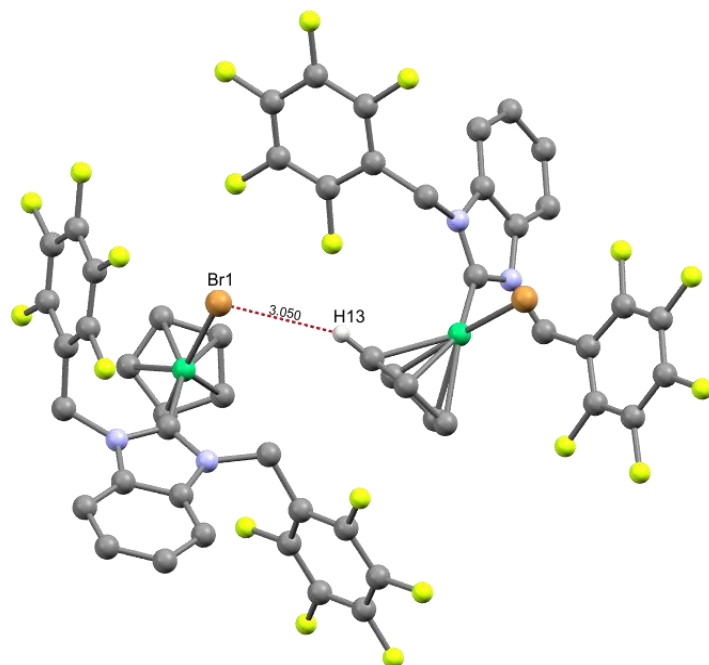
**Figura 63** Interacción  $\pi$ - $\pi$  entre anillos aromáticos del compuesto R3Ni.



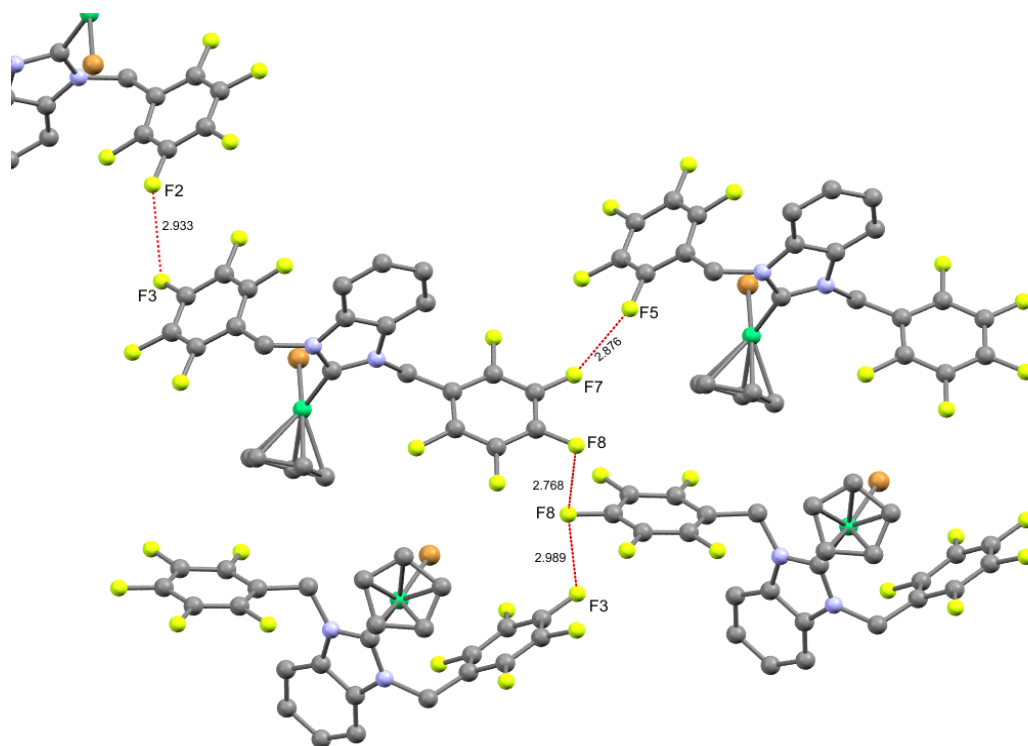
**Figura 64** Interacción  $\pi$ - $\pi$  entre anillos aromáticos del benzimidazol en el compuesto R3Ni.



**Figura 65** Interacciones por puentes de hidrógeno entre átomos H...F.



**Figura 66** Interacciones por puentes de hidrógeno entre átomos H···Br.



**Figura 67** Interacciones interhalógenas tipo F···F.

## 6.5 Estructura molecular de R3Ru

Al igual que todos los ejemplos anteriores, los cristales adecuados de **R3Ru** para su análisis por difracción de rayos X, se obtuvieron mediante difusión lenta de hexano en una disolución concentrada del complejo en diclorometano. El compuesto **R3Ru** (**Figura 68-69**) cristalizó en un sistema monoclinico con un grupo espacial P21/n, los datos cristalográficos más relevantes se encuentran en la **Tabla 18**. Como se puede apreciar en la **Figura 70**, el centro metálico presenta una geometría pseudooctaédrica, el Ru(II) se encuentra coordinado al ligante NHC, un ligante *p*-cimeno y dos cloros completan su esfera de coordinación. En este complejo la distancia C<sub>carbeno</sub>-Ru es de 2.084(8) Å, y las distancias entre Ru-Cl son de 2.44(2) Å (**Tabla 19**). Estas distancias son típicas para este tipo de complejos.<sup>8</sup>

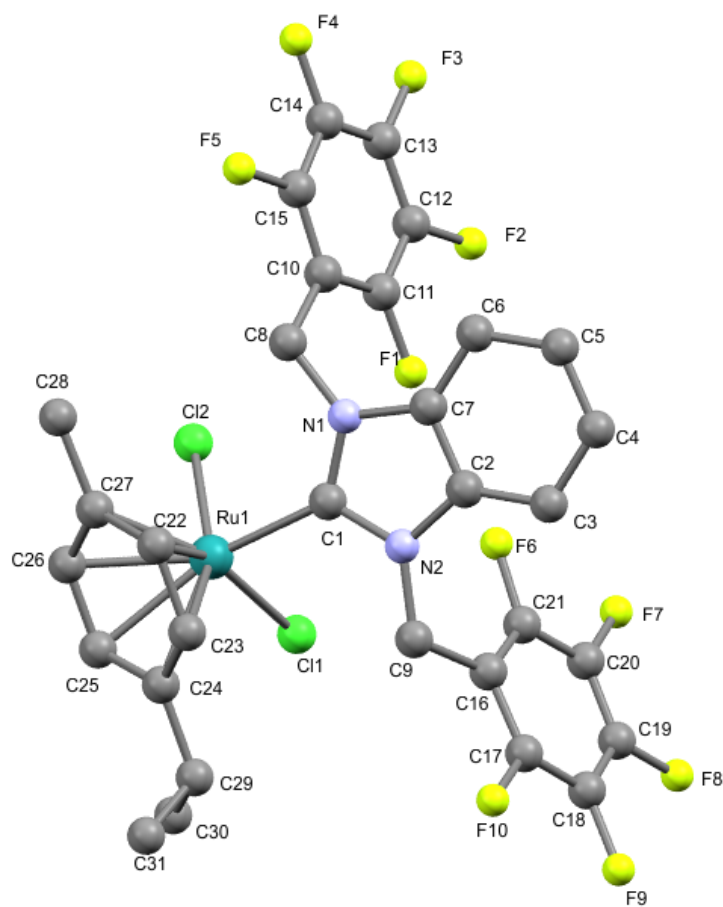
La celda unitaria revela interacciones de puente de hidrógeno entre pares moleculares. La más relevante se muestra en la **Figura 71**; los átomos de cloro interactúan con los hidrógenos del ligante *p*-cimeno, las distancias son 2.925 Å para Cl1...H27 y 2.935 Å para Cl2...H28. Los ángulos formados entre C22-H27...Cl1 y C23-H28...Cl2 son 122.88° y 159.60°, respectivamente.

**Tabla 18** Datos cristalográficos del compuesto **R3Ru**.

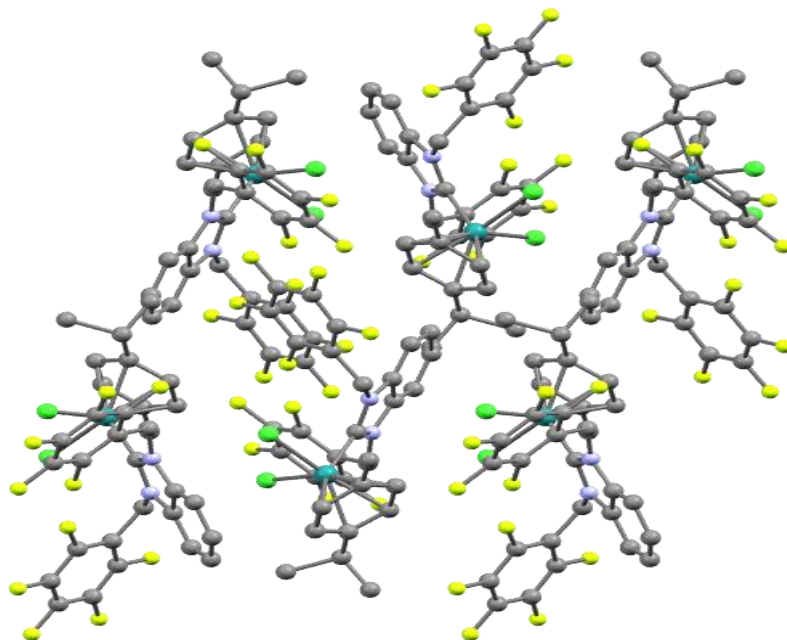
Compuesto	R3Ru
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>31</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>10</sub> N <sub>2</sub> Ru
<b>Peso molecular</b>	784.48
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclinico
<b>Grupo espacial</b>	P 2 1/n
<b>Datos de celda</b>	
a(Å)	13.9664
b(Å)	12.2841
c(Å)	17.8899
α(°)	90°
β(°)	91.6407°
γ(°)	90°
V(Å <sup>3</sup> )	3068.02
Z	4
δ(g/cm <sup>3</sup> )	0.1699
<b>Temperatura (K)</b>	293
<b>R(%)</b>	8.33

**Tabla 19** Distancias de enlace y ángulos entre algunos átomos de la molécula **R3Ru**.

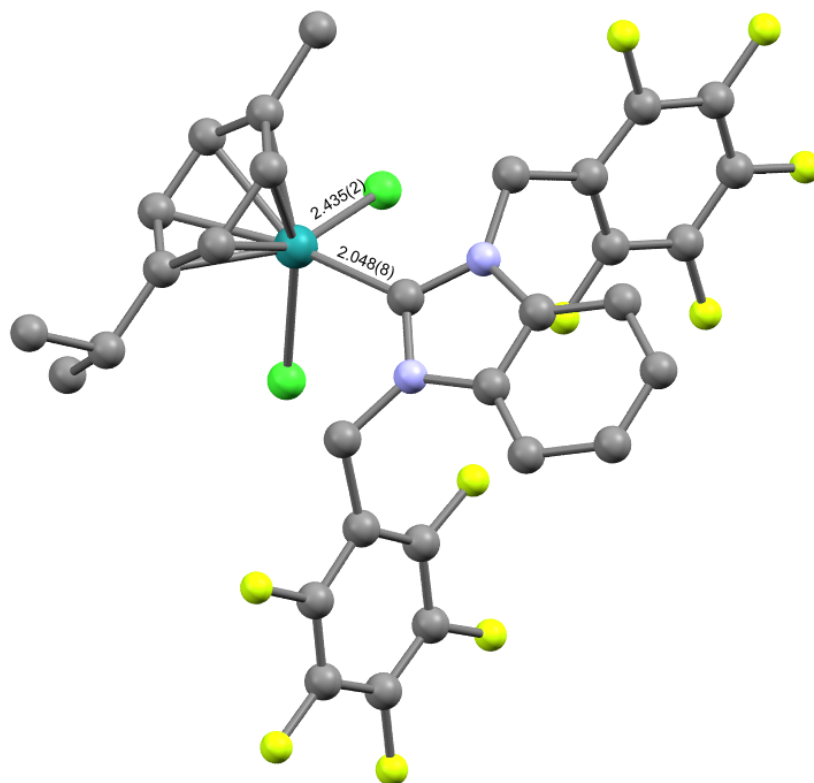
Distancias de enlace		Ángulos de enlace	
Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
N2-C1	1.37(1)	N1-C1-N2	105.2(6)
N1-C8	1.43(1)	C1-N2-C2	110.7(6)
N1-C7	1.39(1)	N2-C9-C16	115.3(3)
N1-C1	1.35(1)	N1-C8-C10	108.7(3)
N2-C9	1.42(1)	C1-N1-C7	111.0(7)
N2-C2	1.391(9)	C1-N2-C9	126.3(7)
C9-C16	1.54(1)	C1-N1-C8	127.5(7)
C8-C10	1.52(1)	C1-Ru1-Cl1	88.6(2)
C1-Ru1	2.084(8)	N1-C1-Ru1	128.6(6)
Ru1-Cl1	2.435(2)	N2-C1-Ru1	126.0(5)



**Figura 68** Estructura cristalina del compuesto **R3Ru**. Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad

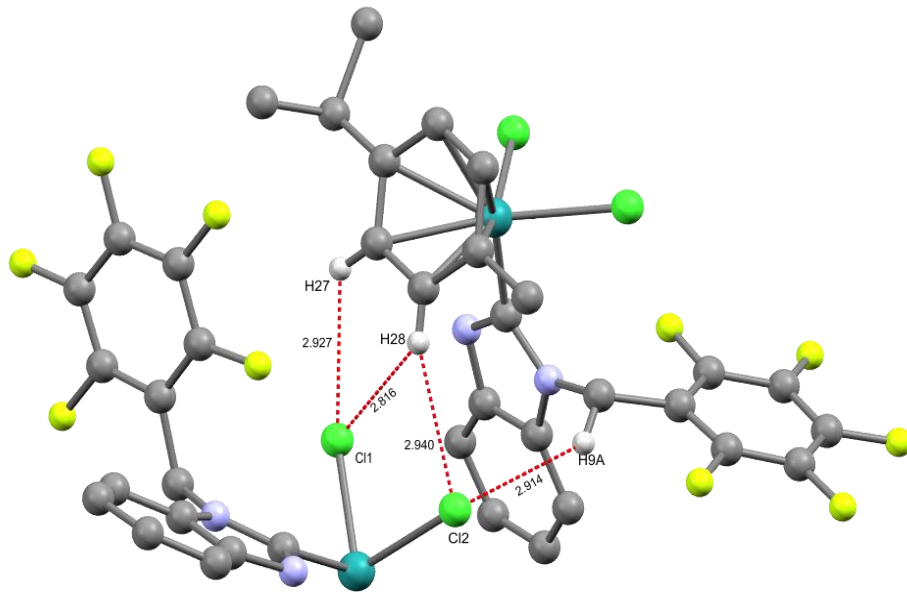


**Figura 69** Empaquetamiento de la celda unitaria de **R3Ru**.



**Figura 70** Distancias de enlace entre los ligandos Cl y NHC con su núcleo metálico.





**Figura 71** Fragmento para representar interacciones de puente de hidrógeno intermoleculares por los cloruros. Algunos átomos fueron omitidos para mayor claridad

## Capítulo 7 Evaluación citotóxica

El número de casos de pacientes con cáncer crece anualmente. En México de acuerdo al Director General del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), el número de casos es de 42 mil, y cada año ese número se incrementa. La mayoría de los medicamentos para el tratamiento de cáncer se basan en el uso de compuestos de Pt, sin embargo, estos poseen numerosos efectos secundarios muy graves, como, por ejemplo, daño renal y resistencia al fármaco. Por estos motivos, es de suma importancia diseñar nuevos medicamentos que presenten menos efectos secundarios. En este sentido, los complejos de Ru(II) han mostrado poseer muy buena actividad, de hecho, en la actualidad dos compuestos de Ru se encuentran en fase clínica. Así en este capítulo, se presentan los resultados *in vitro* de la evaluación citotóxica de los compuestos preparados.

### 7.1 Evaluación citotóxica de los complejos

Con toda la serie de complejos y sales azolio en mano, se evaluó su actividad, con fines comparativos también se incluyó el compuesto  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$ . Los compuestos fueron evaluados de acuerdo con el protocolo de sulforrodamina B descrito por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América. Las células evaluadas corresponden a las de mayor incidencia en México; glía de sistema nervioso central [U251], próstata [PC-3], leucemia [K562], colon [HCT-15], mama [MCF-7], pulmón [SKLU], línea de células sanas de riñón de mono [COS-7]. Todas las pruebas se realizaron empleando una concentración de  $25 \mu\text{M}$  (Tabla 20).

La evaluación de las sales de azolio muestra que **R1** posee una excelente actividad contra todas las células cancerosas evaluadas, de manera particular mostró una elevada actividad contra células de leucemia y mama, exhibiendo un 89.4 % y 72.7 % de inhibición, respectivamente. Para células sanas solamente presentó un 25.8 %. La tendencia general que se observa en la actividad de las sales de azolio es que a medida que se incrementa el número de átomos de flúor, la actividad citotóxica disminuye, por ejemplo, la inhibición en células de sistema nervioso central para **R1**, **R2** y **R3**, es 54.3 %, 34.0 %, y 24.9 %, respectivamente.

En lo que respecta a los complejos de Ru(II), el precursor  $[\text{RuCl}_2p\text{-cimeno}]_2$  posee una actividad citotóxica muy baja; siendo la más alta contra células del sistema nerviosos central, de apenas del 26.1 %. La coordinación de los ligantes NHC a Ru(II) favoreció la actividad citotóxica, por ejemplo, la sal de azolio **R2** y el precursor  $[\text{RuCl}_2p\text{-cimeno}]_2$  fueron inactivos contra células cancerosas de próstata, sin embargo, **R2Ru** presenta una actividad del 41.5 %. Un caso similar ocurre cuando se evaluaron estos mismos compuestos en células cancerosas de mama. Otro ejemplo similar, es el caso del precursor de ligante NHC **R3**; este compuesto tiene una actividad del 33.9 % para células de pulmón y  $[\text{RuCl}_2p\text{-cimeno}]_2$  de solo el 2.3%, mientras que el complejo **R3Ru** presenta una actividad superior al 60%. Lamentablemente, la actividad citotóxica en células sanas también se ve incrementada, para **R1** es del 25.8% mientras que para su complejo análogo es del 45.3 %, la misma tendencia se observa para los análogos metálicos de **R2** y **R3**.

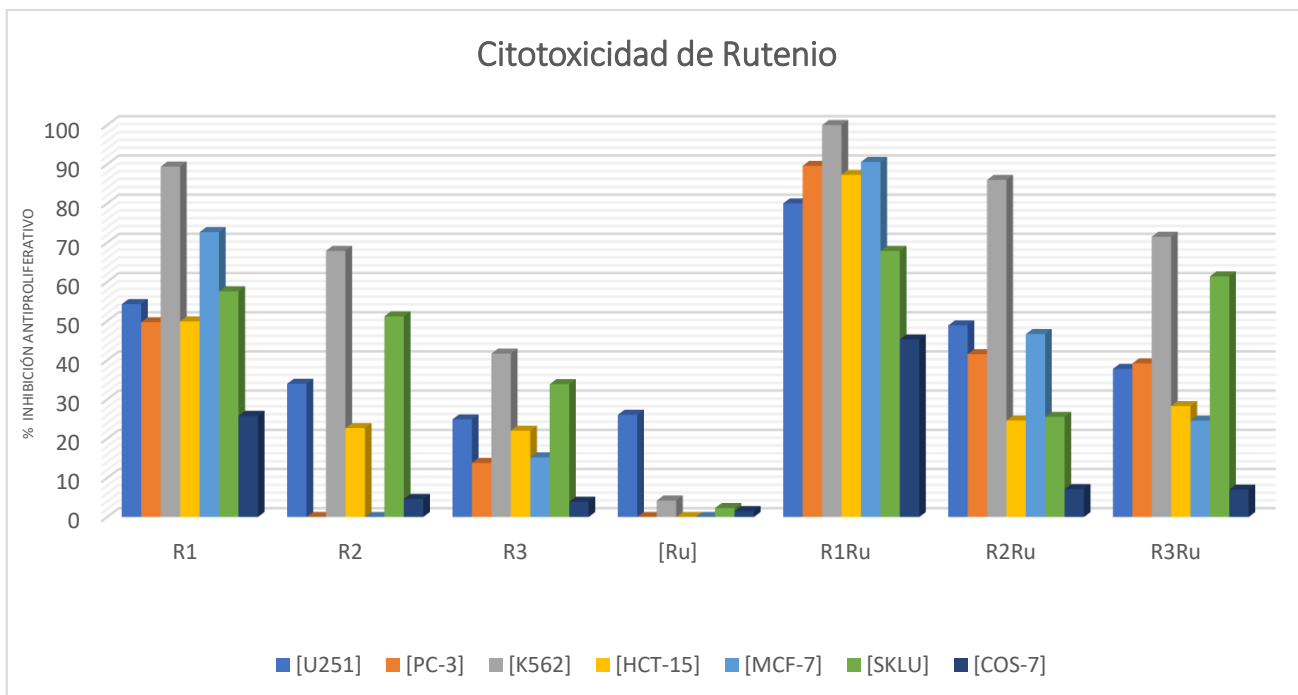
El complejo **R1Ru** exhibió la actividad más elevada en todas las células evaluadas, siendo superior a 67.9 % en todos los casos. Al igual que en los ligantes se observa que a mayor número de átomos de flúor menor es la actividad citotóxica de los compuestos. Todas las tendencias anteriormente descritas se ilustran de una mejor manera en la **Gráfica 1**.

La actividad citotóxica de los complejos de Ni fue sorprendentemente alta en todos los casos, incluyendo células sanas. El complejo **R2Ni** mostró una actividad superior al 88.1 % en todas las líneas celulares, siendo el más activo de los tres complejos derivados de Ni. **R3Ni** mostró la menor actividad, exhibiendo una actividad entre el 66.0% al 100.0 %.

Con base en los resultados de la evaluación citotóxica que se obtuvieron, se decidió determinar el IC<sub>50</sub> de los complejos **R1Ru**, **R2Ru** y **R3Ru**, en las líneas celulares de colon [PC-3] y leucemia [K562]. El criterio de selección consistió en escoger las líneas celulares en las que los complejos fueron más activos. El ensayo fue realizado siguiendo el protocolo de sulforrodamina B, empleando el ensayo de curva concentración respuesta, y como vehículo DMSO. Los resultados son mostrados en la **Tabla 21**. El complejo **R1Ru** mostró los valores más bajos, siendo de  $7.5 \pm 2.9 \mu\text{M}$  y  $5.1 \pm 1.8 \mu\text{M}$ , para las células de colon y leucemia, respectivamente. El complejo **R2Ru** mostró la concentración más alta para células de colon ( $38.2 \pm 2.9 \mu\text{M}$ ), mientras que para las células de leucemia fue necesario una concentración de  $17.1 \pm 0.7 \mu\text{M}$  y  $18.4 \pm 1.8 \mu\text{M}$  para los complejos **R2Ru** y **R3Ru**, respectivamente. La tendencia de IC<sub>50</sub> que se observa para las células de leucemia es que a medida se aumenta el número de átomos de flúor se eleva la concentración. En la **Gráfica 2** se ilustra de mejor manera esta tendencia (línea naranja). Para el caso de las células de colon, no se observa esta tendencia (línea azul).

**Tabla 20** Porcentajes de crecimiento antiproliferativo (screening primario).

Compuesto	sistema nervioso central	próstata	leucemia	colon	mama	pulmón	células sanas de riñón de mono
	[U251]	[PC-3]	[K562]	[HCT-15]	[MCF-7]	[SKLU]	[COS-7]
<b>R1</b>	54.3	49.7	89.4	49.9	72.7	57.6	25.8
<b>R2</b>	34.0	NC	67.9	22.7	NC	51.2	4.6
<b>R3</b>	24.9	13.8	41.7	22	15.2	33.9	3.9
[RuCl <sub>2</sub> ( <i>p</i> -cimeno)] <sub>2</sub>	26.1	----	4.2	----	----	2.3	1.5
<b>R1Ru</b>	80.0	89.6	100.0	87.3	90.6	67.9	45.3
<b>R2Ru</b>	48.9	41.5	86.0	24.6	46.7	25.5	7.1
<b>R3Ru</b>	37.8	39.2	71.5	28.3	24.6	61.4	7.0
<b>R1Ni</b>	100.0	NC	100.0	79.0	85.3	100.0	100.0
<b>R2Ni</b>	100.0	100.0	100.0	88.1	100.0	100.0	100.0
<b>R3Ni</b>	90.9	70.3	66.0	90.4	95.33	100.0	100.0

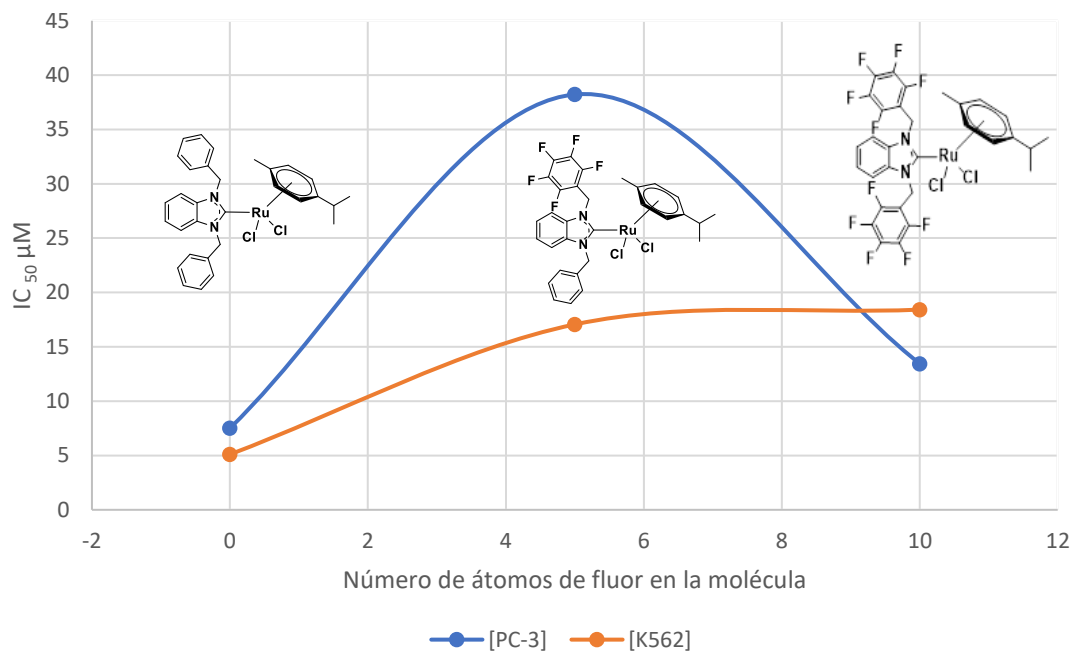


**Gráfica 1** Porcentajes de citotoxicidad de los compuestos de rutenio comparada a sus precursores. [Ru] =  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2$

**Tabla 21** Resultados  $\text{IC}_{50}$  en  $\mu\text{M}$ .

Compuesto	Próstata	Leucemia
	[PC-3]	[K562]
R1Ru	7.5±2.9	5.1±1.8
R2Ru	38.2±2.9	17.1±0.7
R3Ru	13.5±1.9	18.4±1.8

## IC<sub>50</sub> para los complejos de Rutenio



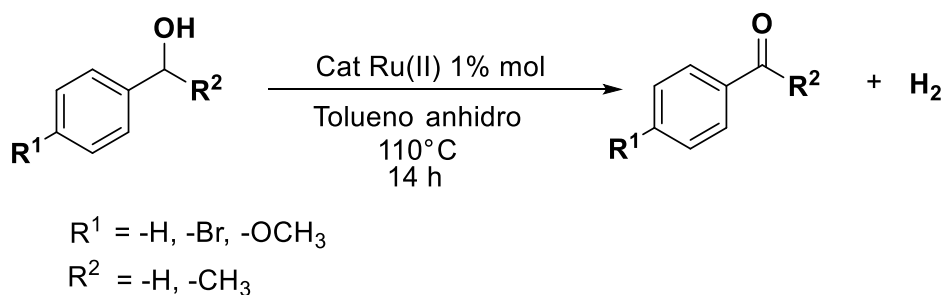
**Gráfica 2** IC<sub>50</sub> con respecto a la diferencia de átomos de flúor de cada compuesto.

## Capítulo 8 Evaluación catalítica

La oxidación de alcoholes a compuestos carbonílicos ha sido el principal interés en los últimos años para la industria energética y para la producción de nuevas materias primas, teniendo como objetivo desarrollar procesos más amigables con el medio ambiente. Por lo que en esta década la investigación se ha enfocado a desarrollar una reacción de oxidación de alcoholes mediante catalizadores más baratos y efectivos. Por lo que el rutenio es un metal muy demandado para la oxidación de alcoholes cobrando especial importancia debido a la síntesis de compuestos NHC-Ru los cuales han mostrado alta eficiencia en dicha reacción.<sup>76</sup>

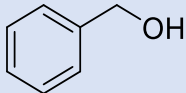
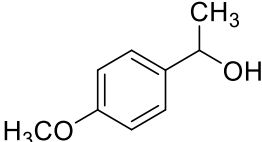
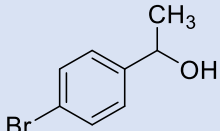
### 8.1 Evaluación catalítica de los NHC de Ru(II) en reacciones de oxidación de alcoholes bencílicos

Se evaluó la actividad catalítica de los complejos de Ru(II) en la reacción de oxidación de alcoholes bencílicos (**Esquema 4**). Las reacciones se realizaron empleando 1 mol % de catalizador, tolueno anhidro y el alcohol bencílico correspondiente. La mezcla de reacción fue calentada durante 14 h a 110°. Cabe destacar que no se agregó ninguna base, en la literatura solamente se encuentran pocos ejemplos en los cuales no se emplean bases. En la **Tabla 22** se muestran los resultados obtenidos. Los sustratos que se emplearon fueron tres; alcohol bencílico, alcohol 4-metoxi- $\alpha$ -metilbencílico y alcohol 4-bromo- $\alpha$ -metilbencílico. En el caso del alcohol bencílico se observa una clara tendencia, a mayor número de átomos de flúor mayor rendimiento. Es decir, el complejo que posee los N-sustituyentes fluorados (**R3Ru**) posee la mayor actividad catalítica, obteniendo un 30 % de conversión, mientras que con el complejo sin sustituyentes fluorados **R1Ru**, se obtiene la menor conversión, con solamente el 5 %. Esta tendencia no se observó con los otros dos sustratos. Para el caso de 4-metoxi- $\alpha$ -metilbencil alcohol, el complejo que mostró mayor actividad fue **R2Ru** con 14 % de conversión, seguido de **R3Ru** con 7 % de conversión y finalmente **R1Ru** con 2 % de conversión. Empleando 4-bromo- $\alpha$ -metilbencil alcohol como sustrato, es difícil definir una tendencia clara, ya que los porcentajes de conversión que se obtuvieron son muy similares para los tres complejos, rondando entre 6 % y 9 %.



**Esquema 4** Condiciones de pruebas catalíticas de los complejos de Ru(II).

**Tabla 22** Resultados de pruebas catalíticas de los complejos de Ru(II) para oxidación de alcoholes.

Sustrato	Catalizador 1% mol	Rendimiento %
	R1Ru	5
	R2Ru	16
	R3Ru	30
	R1Ru	2
	R2Ru	14
	R3Ru	7
	R1Ru	8
	R2Ru	6
	R3Ru	9

## Capítulo 9 Conclusiones

Se logró sintetizar una serie de sales de azolio con N-sustituyentes fluorados y sus complejos derivados de Ni(II) y Ru(II). Todos los compuestos fueron caracterizados completamente mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , espectrometría de masas y análisis elemental. Además, se logró determinar la estructura molecular de los compuestos **R1**, **R3**, **R3Ru**, **R1Ni** y **R2Ni** mediante técnicas de difracción de rayos X de monocristal. Debido a la presencia de los anillos aromáticos (fluorados y no fluorados), su empaquetamiento molecular muestra interacciones del tipo  $\pi$ - $\pi$ . Los complejos de Ru(II) presentaron una estructura pseudooctaédrica tipo “piano stool”, mientras que en los complejos de Ni el centro metálico posee una geometría trigonal plana.

En lo que respecta a la actividad citotóxica, los complejos de Ni mostraron una actividad elevada para todas las líneas celulares estudiadas, desafortunadamente inclusive en células sanas. Los complejos de Ru(II) fueron activos solamente en ciertas líneas celulares; mostrando una mayor actividad el complejo que no contiene átomos de flúor **R1Ru**. Las sales de azolio también mostraron una buena actividad citotóxica, en especial **R1**. En general, a medida que se aumenta el número de átomos de flúor disminuye la actividad citotóxica de los compuestos.

La actividad catalítica de los complejos de Ru(II) fue evaluada en la reacción de oxidación de alcoholes. De manera relevante las reacciones se realizaron en ausencia de base, y los resultados que se obtuvieron fueron moderados. El complejo que contiene el mayor número de átomos de flúor presentó la mayor actividad usando alcohol bencílico como sustrato.



# Capítulo 10 Sección experimental

## 10.1 Instrumentación

Todas las mediciones de gramaje fueron realizadas en una balanza analítica modelo Explorer PRO, marca OHAUS, resolución 0.0001 gramos.

Para realizar los experimentos de RMN se empleó el equipo Bruker-Avance de 300 MHz y Bruker-Avance III HD de 500 MHz. Usando como disolventes DMSO-*d*<sub>6</sub> y CDCl<sub>3</sub>, y TMS como estándar interno. El manejo e interpretación de datos se desarrolló mediante el software MestReNova6.

El análisis elemental se llevó a cabo en un analizador elemental, marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000 con una temperatura del horno de 950 °C y una microbalanza, marca Mettler Toledo, modelo XP6.

El análisis de masas se llevó a cabo en un espectrómetro de masas Jeol, marca SX 102 A, por medio de la técnica de impacto electrónico positivo. Para la técnica de ESI se empleó un espectrómetro de masas Bruker Esquire.

Los análisis cristalográficos se llevaron a cabo mediante la técnica de difracción de rayos X de monocristal con el equipo Bruker Smart Apex II.

Las pruebas citotóxicas se llevaron a cabo mediante el protocolo de Sulforrodamina B del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica. Con un lector de placas SYNERGY HT, Bio Tek. Lavador de placas Elx405, Biotek. El procedimiento se llevó a cabo en una campana de flujo laminar, ESCO. Y una balanza analítica BP61S, Sartorius.

## 10.2 Síntesis de sales de azolio

**Síntesis general para R1 y R3.** Una mezcla de benzimidazol (472 mg, 4 mmol), NaH (144 mg, 6 mmol) y el bromuro de bencilo correspondiente (11 mmol) en tolueno, fue calentada a reflujo por 24 h. Pasado este tiempo, la disolución fue filtrada, y el sólido lavado con tolueno. Después, el sólido es disuelto en diclorometano y filtrado. La disolución fue evaporada obteniendo un sólido blanco opaco.

**R1.** Rendimiento: 900 mg (60%). <sup>1</sup>H NMR (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.05 (s, 1H), 7.57 – 7.35 (m, 14H), 5.88 (s, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.12, 140.91, 139.76, 138.68, 136.20, 130.70, 112.99, 106.62, 39.66. MS(IE<sup>+</sup>) (M-Br<sup>-</sup>): 299 m/z. Análisis elemental para [C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>Br] 1.6 NaBr (% calculado/experimental): C(46.29/46.77), H(3.70/3.76), N(5.14/5.30)

**R3.** Rendimiento: 1.78 g (81%). <sup>1</sup>H NMR (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.41 (s, 2H), 7.86 – 7.65 (m, 4H), 6.32 (s, 6H) <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.12, 140.91, 139.76, 138.68, 136.20, 130.70, 112.99, 106.62, 39.66. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (283 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -140.24, -149.68, -159.14. MS(IE<sup>+</sup>) (M-Br<sup>-</sup>): 479.06 m/z. Análisis elemental para [C<sub>21</sub>H<sub>9</sub>F<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Br]·7/8C<sub>7</sub>H<sub>8</sub> (% calc/exp): C(50.64/50.20), H(2.68/1.88), N(4.35/4.85).

**Síntesis de R2.** Una mezcla de becimidazol (656 mg, 5.55 mmol), NaH (200 mg, 8.3 mmol) y bromuro de bencilo (0.7 mL, 5.9 mmol) en 10 mL de tolueno anhidro fue calentada a reflujo por 24 h. Pasado este tiempo, la disolución es filtrada y el sólido lavado con tolueno (10 ml). Todos los volátiles fueron removidos de la disolución, obteniendo un sólido blanco, el cual fue usado sin mayor purificación. Posteriormente, se hizo reaccionar el sólido obtenido (200 mg, 0.96 mmol) con bromuro de 2,3,4,5,6-Pentafluorobencilo (0.4 mL, 2.65 mmol), empleando 10 mL de tolueno anhidro. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 24 h. El sólido obtenido fue filtrado y lavado con tolueno anhidro. Rendimiento: 402 mg (94%).  $^1\text{H}$  NMR (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.70 (s, 1H), 7.79 – 7.52 (m, 6H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 6.26 (s, 2H), 6.01 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.64, 140.75, 139.64, 136.24, 132.38, 131.08, 129.38, 129.02, 128.37, 125.28, 114.36, 112.54, 51.83, 39.35.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (283 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -139.77, -149.83, -159.31. MS(ESI<sup>+</sup>) (M-Br<sup>-</sup>): 389.13 m/z. Análisis elemental para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrF}_5\text{N}_2] \cdot 1/16 \text{ C}_7\text{H}_8$  (% calc/exp): C(54.21/53.08), H(3.08/2.96), N(5.90/5.94).

### 10.3 Síntesis de NHC derivados de Ni(II)

**Procedimiento general.** Una disolución de la sal de azolio correspondiente (1 eq) y NiCp<sub>2</sub> (5 eq) en una mezcla 5:3 de THF/DMF anhidros fue calentada a 60 °C durante 6 h. Pasado este tiempo los volátiles fueron removidos al alto vacío. El compuesto deseado fue purificado mediante cromatografía usando sílica gel y diclorometano como eluyente.

**R1Ni.** El complejo **R1Ni** fue preparado empleando **R1** (100 mg, 0.263 mmol) y con NiCp<sub>2</sub> (100 mg, 5.3 mmol). Rendimiento: 24 mg (26%).  $^1\text{H}$  NMR (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.36 (m, 10H), 7.08 (s, 4H), 6.91-6.86 (d,  $J = 16.2$  Hz, 2H), 6.17-6.11 (d,  $J = 16.2$  Hz, 2H), 5.12 (s, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.56, 136.04, 135.58, 129.02, 127.91, 126.58, 122.86, 110.74, 92.37, 53.83. MS(ESI<sup>+</sup>) (M-Br<sup>-</sup>): 421.3 m/z. Análisis elemental para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{BrNi}]$  (% calc/exp): C(62.20/61.88), H(4.62/4.67), N(5.58/5.60).

**R2Ni.** El complejo **R2Ni** fue preparado empleando **R2** (120 mg, 0.255 mmol) y con NiCp<sub>2</sub> (100 mg, 5.3 mmol). Rendimiento: 36 mg (34%).  $^1\text{H}$  NMR (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (s, 4H), 7.23 – 6.98 (m, 6H), 6.89 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.27 (s, 5H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185.87, 147.14, 143.83, 139.58, 136.19, 134.86, 123.59, 109.82, 109.01, 93.01, 43.57. MS(ESI<sup>+</sup>) (M-Br<sup>-</sup>): 511.1 m/z. Análisis elemental para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_2\text{BrNi}]$  (% calc/exp): C(52.75/52.86), H(30.6/2.91), N(4.73/4.63).

**R3Ni.** El complejo **R3Ni** fue preparado empleando **R3** (100 mg, 0.178 mmol) y con NiCp<sub>2</sub> (100 mg, 5.3 mmol). Rendimiento: 38 mg (31%).  $^1\text{H}$  NMR (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (d,  $J = 16.9$  Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 5.97 (d,  $J = 16.0$  Hz, 2H), 5.42 (s, 5H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185.87, 147.14, 143.83, 139.58, 136.19, 134.86, 123.59, 109.82, 109.01, 93.01, 43.57. MS(ESI<sup>+</sup>) (M): 681.9 m/z. Análisis elemental para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{13}\text{F}_{10}\text{N}_2\text{BrNi}]$  (% calc/exp): C(45.79/48.27), H(1.92/1.84), N(4.11/4.06)

## 10.4 Síntesis de NHC derivados de Ru(II)

**Procedimiento general.** Un disolución de la sal de azolio correspondiente (0.158 mmol) y Ag<sub>2</sub>O (20 mg, 0.086 mmol) en 1,2-dicloroetano fueron agitadas a temperatura ambiente en ausencia de luz durante 24 h. Pasado este tiempo se añadió una disolución de [Ru (p-cimeno)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (50 mg, 0.086 mmol) en 10 mL de diclorometano, y la mezcla de reacción fue agitada por 14 h. Después de esto la disolución fue filtrada en celita, todos los volátiles fueron removidos en vacío. El sólido obtenido fue redisoluto en la mínima cantidad de diclorometano y se le añadió hexano para favorecer la precipitación del producto, el cual fue filtrado.

**R1Ru.** Rendimiento: 38 mg (39%). <sup>1</sup>H NMR (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.28 (m, 8H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.07 – 7.03 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 5.85 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 5.35 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 5.06 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.71, 137.48, 135.56, 128.93, 127.50, 125.96, 123.14, 111.66, 108.03, 97.28, 85.49, 84.63, 53.01, 30.64, 22.50, 18.31. MS(ESI<sup>+</sup>) (M-Cl<sup>-</sup>): 569.3 m/z. Análisis elemental para [C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru] 1/3 H<sub>2</sub>O (% calc/exp): C(60.88/60.22), H(5.55/5.16), N(4.58/4.33).

**R2Ru.** Rendimiento: 30 mg (39%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.04 – 6.93 (m, 5H), 6.84 – 6.78 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.46 – 5.22 (m, 4H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 3.7 Hz, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, , CDCl<sub>3</sub>) δ 194.00, 146.08, 144.11, 138.97, 137.35, 135.59, 134.66, 129.26, 127.72, 125.55, 123.66, 123.55, 112.08, 109.84, 108.59, 95.84, 87.17, 86.05, 85.19, 84.17, 53.23, 44.56, 30.98, 22.85, 22.18, 18.36. MS(ESI<sup>+</sup>) (M-Cl<sup>-</sup>): 659.3 m/z. Análisis elemental para [C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru] (% calc/exp): C(53.61/52.41), H(3.92/3.96), N(4.03/3.61)

**R3Ru.** Rendimiento: 52 mg (39%). <sup>1</sup>H NMR (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 – 7.01 (m, 2H), 6.96 – 6.78 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 5.93 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 5.60 (dd, *J* = 13.5, 6.1 Hz, 4H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.17 (s, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.08, 146.65, 143.37, 139.47, 134.50, 123.77, 110.13, 95.11, 87.45, 84.28, 44.44, 31.16, 22.41, 18.48. MS(ESI<sup>+</sup>) (M-Cl<sup>-</sup>): 751.2 m/z. Análisis elemental para [C<sub>31</sub>H<sub>22</sub>F<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru] 1/4 1,2 dicloroetano 3/4 hexano (% calc/exp): C (49.48/52.62), H(3.86/4.36), N(3.21/2.87)

## 10.5 Evaluación catalítica. Oxidación de alcoholes bencílicos

Procedimiento general. Una disolución de alcohol bencílico correspondiente (6.87x10<sup>-4</sup> mol) y el catalizador (6.87x10<sup>-6</sup> mol) en tolueno (5 mL) fueron calentadas a reflujo durante 14 h. Pasado este tiempo la mezcla fue analizada mediante GC-MS.

## 10.6 Evaluación citotóxica

Se siguió el protocolo de Sulforrodamina B descrito por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica. En dos etapas: cernimiento primario a una sola concentración de 25 μM, seguido de curva de concentración-respuesta para obtener la IC<sub>50</sub>.

# Capítulo 11 Referencias

1. Nelson, J.; Nolan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6723- 6753.
2. Ritleng, V.; Oertel, A. *Dalton Trans.* **2010**, 35, 8153-8160.
3. Gasser, G.; Ott, I.; Metzler-Nolte, N. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3-25.
4. Aher S.; Muskawar, P. N. *Eur J. Chem.*, **2014**, 81, 408-419.
5. Wukun, L.; Gust, R. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 755-773
6. Hindi, K. M.; Pazner, M. J.; Tessier, C.A.; Cannon, C.L. *Chem Rev.*, **2009**, 109, 3859-3884
7. Santos, E. R.; Graminha, A. E.; Schultz, M.S.; Correira, I. *J. Inorg. Biochem.* **2018**, 182, 48-60
8. Oehninger, L., Stefanopoulou, M.; Alborzina, H.; Schur, J. *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 1657-1666
9. Serrano, J. M.; Morales, D.; Ortega, H. *CrystEngComm*, **2009**, 11, 226-228.
10. Peris, E. *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 5777-5787.
11. Sabater, S.; Mata A.; Peris E. *Organometallics*, **2015**, 7, 1186-1190.
12. Wanzlick, W. *Angew. Chem*, **1962**, 1, 75-80
13. Díez, S.; Marion, N.; Nolan, S. *Chem. Rev*, **2009**, 109, 3612-3676.
14. Arduengo, J.; Harlow, R.; Kline, M. *Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361-363
15. Crabtree, R. “*The organometallic chemistry of the transition metals*”. First Edition Wiley, **2014**, p. 290-302
16. Nolan, S. P. N-Heterocyclic Carbenes: “Effective Tools for Organometallic Synthesis.” First Edition Wiley, **2014**. p 1-22
17. Han, W.; Dyson P. *Eur J. Inorg. Chem.*, **2006**, 20, 4003-4018.
18. Gasser, G.; Metzler, N. *Curr. Opin. Chem. Bio.*, **2012**, 16, 84-91.
19. Hartinger, C.; Dyson, P. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 391-401.
20. Oehninger, L.; Rubbiani, R.; Ott, I. *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 3269-3272
21. Raynal, M.; Ballester, P.; Videl-Ferren, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 1660-1733
22. Botella, S.; Peris, E; *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 15263-15271
23. Patrick, C.; Prosser, G. *Nature*, **1960**, 187, 1021
24. Bacchi, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F. *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 3538-3546
25. (1) Cozzi, F.; Bacchi S.; Filippini, G.; Pilati, T.; Gavezzotti, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7177-7184. (2) Cozzi, F.; Pozzini, F.; Annunziata, R.; Cinquini, M. *Angew. Chem. Inorg.* **1995**, 34, 1019-1020
26. Facchetti, A.; Yoon, M.; Stern, C.; Katz, H. *Angew. Chem. Int.*, **2003**, 42, 3900-3903
27. Reichenbacher, K.; Heike, I.; Hulliger, J. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 22-30
28. Knapp, C. *Angew. Chem. Int.*, **2007**, 46, 7617-7620
29. Perez, S.; Hernandez, J.; Costas, M. *J. Phys. Chem*, **2003**, 107, 4167-4174.
30. Stephen, W.; Choyang, D.; Scott, A., *Angew. Chem. Int.*, **2004**, 43, 3061-3063.
31. Meyer, E.; Castellano, R.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 1210-1250
32. Weck, M.; Dunn, A.; Matsumoto, K.; Coates, G.; Lobkovsky, E.; Grubbs, R. *Angew. Chem. Int.* **1999**, 38, 2741-2745
33. Hori, A.; Shinohe, A.; Yamsaki, M.; Nishibori, E.; Nishibori, E.; Aoyagi, S.; Sakata, M. *Angew. Chem. Int.*, **2007**, 46, 3900-3903
34. Ramasubbu, N.; Parthasarathy, R.; Murray-Rus, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4308-4314
35. Prasanna, M.; Guru, T. *CrystEngComm*, **2000**, 2, 133-140
36. Sanshiro, K. “*Synthesis of organometallics compounds.*” John Wiley and Sons. May **1997**, 20-32.
37. Hartinger, C.; Phillips, A.; Nazarov, A. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2011**, 21, 2688-2702
38. Chen, T.; Yanan, L.; Wen-Jie, Z. *Inorg. Chem*, **2010**, 49, 6366-6368

39. Timerbaev, A.; Hartinger, C.; Aleksenko, S. *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2224-2248
40. Pizarro, A.; Sadler, P. *Biochimie*, **2009**, 91, 1198-1211
41. Will, W.; Sheldrick, S. *Bio. Inorg. Chem*, **2007**, 12, 883-894
42. Hong-Ke, L.; Berners, S.; Wang, F. *Angew. Chem. Int*, **2006**, 45, 8153-8156
43. Casini, A.; Gabbiani, C.; Sorrentino, F. *J. Med. Chem*, **2008**, 51, 6773-6781
44. Grubbs, R., Nobel Lecture, **2005** Caltech, 194-204
45. Colacino, E.; Martinez, J. *Coord. Chem. Rev*, **2007**, 251, 726-764
46. Vougioukalakis, G.; Grubbs, R. *Chem. Rev*, **2010**, 110, 1746-1787
47. Chatterjee, A.; Choi, T.; Sanders, D.; Grubbs, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360-11370
48. Love, J.; Morgan, J.; Trnka, T.; Grubbs, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4035-4037
49. Heim, E.; Schllörer N.; Choi, J. *Nature Comm*, **2014**, 5 1-8.
50. Malineni, J.; Möller, M.; Keul, H. *Dalton Trans*, **2015**, 44, 17409-17414
51. Dobereiner, G.; Crabtree, R. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 681-703
52. Zengiin, D.; Qin, L.; Huan, J. *Catal. Sci. Technol.*, **2017**, 7, 2506-2511.
53. Howard, A. *Organometallics*, **1982**, 1, 678.
54. Junge, H.; Beller, M. *Tetra. Lett.*, **2005**, 46, 1031-1034
55. Seoksun, K.; Hyeok, H. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, 798-810
56. Huining, C.; Liandi, W.; Tingting, L. *Organometallics*, **2017**, 36, 4936-4942.
57. Siah, P.; Shan, X.; Gnanaprakasam, B. *R. Soc. Chem. Adv.*, **2015**, 5, 4434-4442.
58. Gnanamgari, D.; Sauer, L.; Schley, N.; Butler, C.; Incarvito, C.; Crabtree, R. *Organometallics*, **2009**, 28, 321-325.
59. Ritleng, V.; Henrion, M.; Chetcuti, M. *Am. Chem. Soc. Catal*, **2016**, 6, 890-906.
60. Hermrmann, W.; Gerstberger, G.; Spiegler, M. *Organometallics*, **1997**, 16, 2209-2212.
61. Matsubara, K.; Ueno, K.; Shibata, Y. *Organometallics*, **2006**, 25, 3422-3427.
62. Abu-Surrah, A.; Kettunen, M. *Curr. Med. Chem*, **2006**, 13, 1337-1357.
63. (1) Zdrojewic, P.; Winiarski, P.; *Pol. Merkur Lekarski*. **2016**, 41, 115-8. (2) Ivano, B.; Gray, H.; Lippard, S. "Bioinorganic Chemistry" University Science Books. California: Mill Valley. 1994. 1-5
64. Sriparna, R.; Asthanab, J.; Tanski, M. *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 2328-2335
65. Chakraborty, S.; Pizsel, P.; Brennessel, W. *Organometallics*, **2015**, 34, 5203-5206
66. Siegler, L.; Bouwman, E.; *Eur. J. Inorg. Chem*, **2016**, 4693-4700
67. Liping, X.; Lung, C.; Yun-Dong, W. *Am. Chem. Soc. Catal*, **2016**, 6, 483-493
68. Kainan, Z.; Sheridan, M. *Organometallics*, **2011**, 30, 2546-2552
69. Shaojin, G.; Peng, N; Wanzhi, Ch. *Chin. J. Catal.*, **2010**, 31, 875-886.
70. Arduengo, J.; Anthony, J.; Dolphin, J.; Gura, G.; *Angew. Chem. Int.*, **2013**, 16, 1-6
71. Zhang, J.; Jin, X.; Yanchao, X. *Organometallics*, **2015**, 34, 5792-5800
72. Huynh, H.; *Chem. Rev.*, **2018**. ASAP DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00067
73. Fulmer, G.; Miller, A.; Sherden, N.; Gottlieb, H.; Nudelman, A.; Stoltz, B.; Bercaw, J.; Goldberg, K. *Organometallics*, **2010**, 29, 2176-2179
74. Ritleng, V.; Brenner, E.; Chetcuti, M. *J. Chem. Educ*, **2008**, 85, 1646.
75. Valdes, H.; Poyatos, M.; Peris, E.; *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 1578-1588
76. Kopylovich, M.; Ribeiro, P. *ChemInform*, **2016**, 47, 48-60