



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Síntesis, caracterización, evaluación catalítica y citotóxica de
carbenos NHC de Ru(II), Ir(III) y Ni(II) con sustituyentes fluorados**

INFORME DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. José Eduardo Jaimes Romano

Dr. David Morales Morales
Instituto de Química

CDMX, SEPTIEMBRE 2021



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Síntesis, caracterización, evaluación catalítica y citotóxica de
carbenos NHC de Ru(II), Ir(III) y Ni(II) con sustituyentes fluorados**

INFORME DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. José Eduardo Jaimes Romano

Dr. David Morales Morales
Instituto de química



Ciudad de México, 2021

AGRADECIMIENTOS

A mi padre, a mi madre por brindarme la fortaleza y el apoyo para seguir adelante ante cualquier problema.

A mis abuelitas por su cariño, comprensión. Gracias por siempre haberme cuidado. Al resto de mi familia por sus platicas y su cariño.

A Rosheyla López por sus palabras, su cariño y su compañía durante toda esta travesía. Espero que sigamos compartiendo una historia juntos.

A mis amigos: Alex Guerra, Leticia Muñoz, Estefania Rosas, Rubén Coronel, Bryan de Jesus, Fabiola Valencia, Diana Rivera, Jacobo Vázquez, Carlos Cesar López; por todos los momentos que hemos vivido juntos.

A mis compañeros de laboratorio, por su ayuda, charlas y consejos. A Hugo Valdés, Moises Vera, Ernesto Rufino, Rebeca Osorio; por su ayuda, consejos, recomendaciones y guía durante la maestría. No se podría haber logrado este trabajo sin su apoyo.

Al Dr. David Morales por incluirme en sus proyectos, por la experiencia compartida y los grandes momentos.

A mis profesores que conocí durante la maestría, gracias por sus palabras y su inspiración. Y aquellos que hoy en día ya no se encuentran con nosotros; Marel Monroy, Caridad Fuster, Yolanda Castells. Gracias por dejarme grandes enseñanzas y la motivación por aprender química.

A los miembros del jurado: Dr. José Norberto Farfán, Dr. Jean Michel Grevy, Dra. Norah Yolanda Barba, Dr. Noé Zúñiga y a la Dra. Larissa Alexandrova, por sus comentarios y correcciones a este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por la formación académica y cultural que me han otorgado. A los técnicos del instituto de química, ya que sin ellos este informe no se podría haber realizado.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM y al CONACyT por el otorgamiento de la beca nacional para estudios de maestría . (Número de CVU: 837819)

1. INTRODUCCIÓN

En años recientes la química organometálica se ha enfocado en solucionar problemas actuales como el calentamiento global y enfermedades como el cáncer. La solución a estos problemas es el desarrollo de nuevos catalizadores que disminuyan el impacto ambiental que genera una reacción. Por otro lado, se han experimentado con nuevos metalofármacos para tratamientos contra el cáncer. Debido a esto, se decidió estudiar la actividad catalítica de una serie de NHC's coordinados a Ni(II) y Ru(II). Además, la misma serie de ligantes NHC se coordinó a Ir(III) y se evaluó su actividad biológica.

2. ANTECEDENTES

La síntesis de nuevos ligantes para compuestos organometálicos ha tenido un gran interés en los últimos años, con el propósito de mejorar las propiedades de los metales a los que se coordinan. Un ejemplo de esto han sido los ligantes carbeno N-heterocíclicos (NHC), los cuales han sido utilizados para la síntesis de materiales multifuncionales^{1,2} (Figura 1), enfocados principalmente en el desarrollo de nuevos catalizadores o agentes anticancerígenos. El interés en esta clase de ligantes se debe principalmente a su carácter sigma donador lo cual permite la formación de un enlace C–M estable.

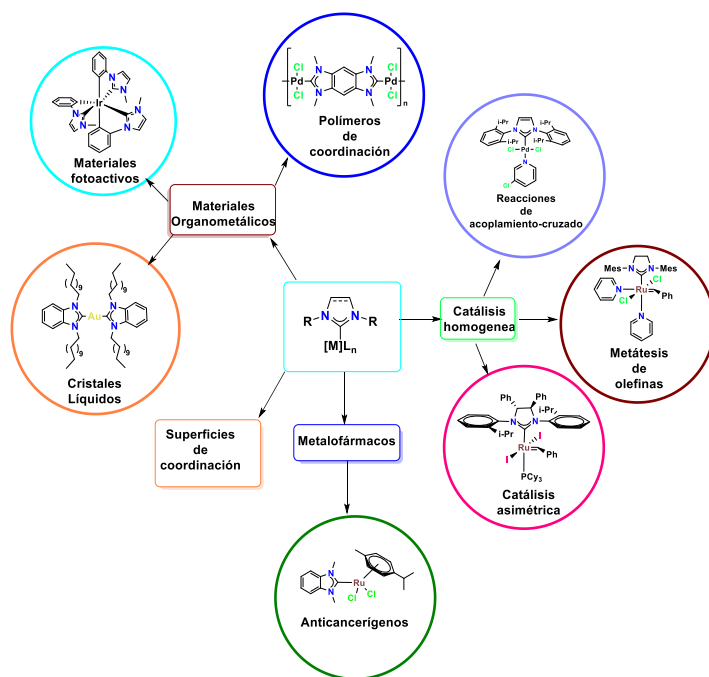


Figura 1. Áreas de aplicación de los complejos metálicos con ligantes NHC

El carácter multifuncional^{1,3} de los NHC ha permitido que esta clase de ligantes sean utilizados como fármacos en quimioterapia. Actualmente se han desarrollado diferentes metalofármacos con diferentes metales como oro, iridio, rutenio, osmio y paladio por lo que son una alternativa al *cis*-platino y sus derivados para el tratamiento del cáncer.^{3,4} Diversos estudios han demostrado que los compuestos principalmente de oro e iridio tienen mecanismos de acción diferentes a los derivados de platino que derivan en la apoptosis celular.^{5,6} Los complejos de Ir(I) han sido muy utilizados en pruebas citotóxicas debido a su geometría cuadrada plana, similar al *cis*-platino, sin embargo también se ha buscado el aprovechamiento de Ir(III) debido a sus propiedades fluorescentes para desarrollar estudios de bioimagen.

Por otra parte, el desarrollo de nuevos catalizadores ha sido impulsado principalmente por la química verde,⁷ con el objetivo de buscar metodologías más limpias y eficientes para la síntesis orgánica. Entre estos catalizadores, los compuestos organometálicos derivados de iridio, rodio, rutenio, paladio y níquel con ligantes NHC,² han mostrado ser muy eficientes para diversas reacciones de síntesis orgánica, particularmente en las reacciones de acoplamiento cruzado de C-C y C-S, así como en la síntesis de amidas, aminas e iminas. Debido a esto, la comunidad científica se ha dado a la tarea de desarrollar nuevos complejos organometálicos que posean ligantes NHCs en su estructura, con el objetivo de mejorar sus propiedades catalíticas.⁶

Los compuestos NHC-Ni han demostrado ser muy efectivos como catalizador en las reacciones de acoplamiento C-S^{8,9} a diferencia de sus análogos de grupo que parten de precursores metálicos de costos elevados, esto se ha visto reflejado como un problema económico y de operación para la industria.⁸

Los compuestos NHC-Ru han servido como catalizadores en múltiples reacciones que involucran la oxidación de alcoholes, este tipo de reacciones son una herramienta muy versátil como la síntesis de iminas y aminas, la cual es muy importante en el desarrollo de múltiples fármacos.¹⁰ Esto ha permitido aprovechar materias primas como alcoholes primarios y fomentar una economía atómica en las reacciones.^{11,12}

Adicionalmente, la incorporación de los átomos de flúor en diversos compuestos ha permitido la modificación de las propiedades en comparación de sus análogos no fluorados. Esta aplicación se ha centrado principalmente en el desarrollo de anticancerígenos, un ejemplo de esta aplicación fue desarrollada por Casini donde se observa un aumento del IC₅₀ de un NHC-Au(I) con fragmentos fluorados en comparación con su análogo no fluorado.¹³ En el área de catálisis Grubbs observo rendimientos diferentes en diferentes reacciones de metatesis de olefinas entre NHC-Ru(II) con fragmentos fluorados y sus análogos.^{14,15} En el área de la química supramolecular se han sintetizado compuestos fluorados para el diseño de cristales no centrosimétricos mediante interacciones no covalentes tipo $\pi \cdots \pi$.¹⁶

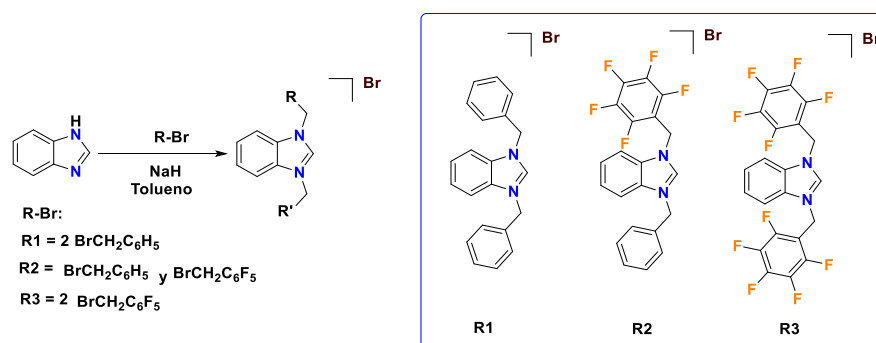
3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este proyecto es elaborar una serie de NHC-Ir(III) con bencilos fluorados y no fluorados, evaluarlos en pruebas de citotoxicidad. Además de evaluar los complejos de Ru(II) y Ni(II) en pruebas catalíticas.

- Evaluar la actividad catalítica de los complejos de Ni(II) y la influencia de los fragmentos de bencilos fluorados en reacciones de acoplamiento C-S.
- Evaluar la actividad catalítica de los complejos Ru(II) y la influencia de los fragmentos de bencilos fluorados para sintetizar aminas e iminas a partir de alcoholes bencílicos.
- Sintetizar y caracterizar una serie de complejos NHC-Ir(III) derivados de bencimidazol, con fragmentos de bencilos fluorados y no fluorados.
- Evaluar la influencia de los fragmentos fluorados en la actividad citotóxica para los complejos de Ir(III) en líneas celulares cancerosas y células sanas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

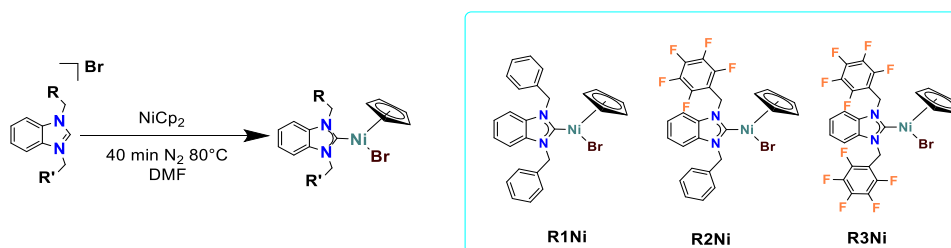
Los ligandos R1, R2 y R3 fueron preparados como se describe en el trabajo reportado por Morales-Morales (Esquema 1).^{17,18}



Esquema 1. Síntesis de las sales de azolio¹⁸

Síntesis de los complejos NHC-Ni(II)

La preparación de los compuestos NHC-Ni(II) fue basada principalmente en el trabajo descrito por Morales en el 2021.¹⁷

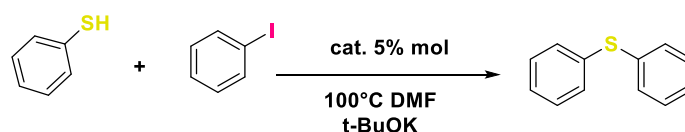


Esquema 2. Síntesis general de carbenos NHC-Ni(II)

Una vez obtenidos los complejos NHC-Ni(II), decidimos evaluar su actividad catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado de C-S, debido al éxito que ha mostrado este tipo de compuestos en esta reacción.

Evaluación de la actividad catalítica empleado de complejos NHC-Ni(II) en reacciones de acoplamiento cruzado C-S

Los complejos **R1Ni**, **R2Ni** y **R3Ni** fueron evaluados en la reacción de acoplamiento cruzado de C-S. Las condiciones de reacción empleadas fueron similares a las establecidas por Morales-Morales.¹⁹ Se usó una carga de catalizador del 5 mol% con respecto al tiofenol, en presencia de *t*BuOK, usando DMF anhidro como disolvente a 100 °C. Las reacciones fueron monitoreadas a través de la formación del tioéter por medio de GC-MS y los datos se muestran en el Figura 2.



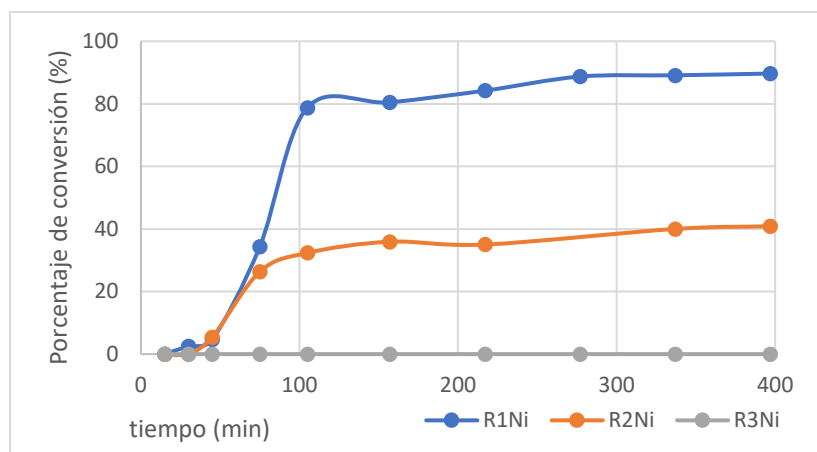
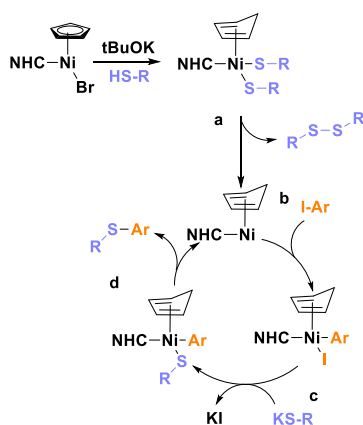


Figura 2. Monitoreo de la formación del tioéter en la reacción de acoplamiento C-S utilizando los complejos NHC-Ni(II)

El catalizador **R1Ni** mostró una conversión de 80% a los 100 min de reacción (Figura 2) y el compuesto **R2Ni** mostró solamente un 30% de conversión. Mientras que el compuesto **R3Ni** no mostró actividad.

El compuesto **R1Ni**, que no presenta átomos de flúor en su estructura mostró una mayor actividad catalítica que los compuestos que incorporan átomos de flúor. Esta disminución en la actividad catalítica se ve reducida, debido quizás porque los átomos de flúor retiran densidad electrónica del carbono carbénico disminuyendo la donación sigma hacia el metal afectando el rendimiento de la reacción. De acuerdo con el mecanismo propuesto por el grupo de Morales,¹⁹ la falta de actividad del compuesto **R3Ni** posiblemente se debe a la formación del complejo generado por la desaromatización del ciclopentadieno y la coordinación de tioles (Esquema 3a), la estabilidad de esta especie no permite la formación del disulfuro mediante una eliminación reductiva, por lo que no puede dar inicio al ciclo catalítico.



Esquema 3. Mecanismo de reacción del acoplamiento C-S catalizada por NHC-Ni(II)

Después de determinar el catalizador que obtuvo un mayor porcentaje de conversión, se continuó con el estudio del alcance de esta metodología empleando el catalizador **R1Ni** con diversos tioles y

iodobenceno. Las reacciones realizadas utilizaron las mismas condiciones de reacción y solo se cambió el tiempo de reacción por 18 h (Esquema 4).

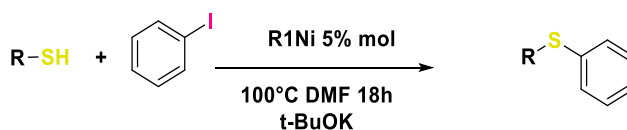
Los sustratos evaluados y su porcentaje de conversión se muestran en la Tabla 1. En general, el catalizador **R1Ni** logró obtener conversiones moderadas a altas del tioeter, por encima del 70%.

Se observó un bajo porcentaje de conversión (entrada 8, 39%), cuando se utilizan sustratos con grupos electroattractores como $-CF_3$ en posiciones orto comparados con sustituyentes electrodonadores como CH_3 (entrada 3, 88%).

Sin embargo, esta tendencia, no se observó al utilizar sustratos disustituídos. Los sustratos disustituídos con átomos de cloro en las posiciones 2 y 5 mostraron una excelente conversión, respecto a su isómero con sustituyentes en las posiciones 3 y 4. Similar a los sustratos diclorados, los sustratos disustituídos con fragmentos $-CF_3$ en las posiciones 3 y 5 muestran un aumento en la conversión de 94%.

Se observa una conversión moderada a baja para los sustituyentes electroattractores y poco voluminosos como el flúor en las posiciones orto y para. Se puede encontrar un comportamiento similar en los sustratos evaluados por Morales-Morales en 2020.¹⁹ Sin embargo, en la posición meta no se obtuvo conversión alguna. Por otro lado, se observa que los sustituyentes difluorados en las posiciones 3 y 5 tuvieron una mayor actividad respecto a los sustituyentes monofluorados en las mismas posiciones.

De la misma manera que lo observado en la literatura,¹⁹ los sustratos heterociclos y alifáticos mostraron bajos porcentajes de conversión. En el caso de los compuestos heterociclos y de acuerdo con la literatura, esto se debe a que estos sustratos posiblemente envenenan el catalizador al coordinarse, desactivando el ciclo catalítico. Como era de esperarse, el catalizador presenta un mayor porcentaje de conversión en los sustratos alifáticos más impedidos, posiblemente se deba a que los sustratos más impedidos presentan una menor interacción con otros fragmentos de la molécula y el catalizador, mejorando la coordinación del átomo de azufre con el metal.



Esquema 4. Reacción de acoplamiento C-S catalizada por R1Ni

Tabla 1. Porcentaje de reacción de los sustratos evaluados en las pruebas catalíticas de acoplamiento C-S catalizada por R1Ni*

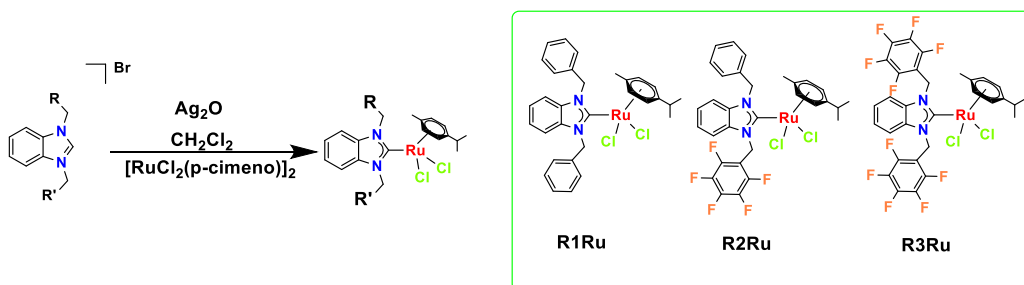
Entrada	Sustrato	Producto	%conversión	Entrada	Sustrato	Producto	%conversión
1			36	9			71

2		94	10		20
3		88	11		0
4		99	12		16
5		68	13		57
6		0	14		0
7		58	15		0
8		39	16		26

* Los porcentajes de conversión fueron determinados por GC-MS

Síntesis de los complejos de rutenio NHC-Ru(II)

La síntesis de los complejos NHC-Ru se realizó mediante una reacción de transmetalación con Ag_2O , de acuerdo a la síntesis de Wang²⁰ como se observa en el Esquema 5. Todos los compuestos fueron purificados por cromatografía en columna y sus datos espectroscópicos coinciden con lo reportado.¹⁸



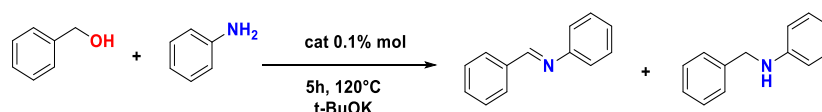
Esquema 5. Síntesis general de NHC-Ru(II)¹⁸

El principal objetivo de estos compuestos es realizar el estudio de la influencia de los NHC-Ru(II) con sustituyentes fluorados, en la reacción de síntesis de aminas e iminas a partir de la oxidación de alcoholes bencílicos. Esta reacción es muy importante debido al uso de materias primas mas económicas como el uso de alcoholes y utilizar temperaturas mas bajas reduciendo el impacto ambiental.

Síntesis de iminas utilizando los catalizadores de rutenio NHC-Ru(II)

Los complejos **R1Ru**, **R2Ru** y **R3Ru** fueron evaluados en la reacción de N-Alquilación de aminas a partir de la oxidación de alcoholes bencílicos. Las condiciones de reacción utilizadas en los presentes experimentos fueron similares a las descritos por Özdemir.²¹ Las reacciones se llevaron a 120 °C empleado 0.1 mol% de catalizador respecto a la anilina, como base se usó *t*BuOK y el alcohol bencílico fue usado como disolvente (Esquema 6). La reacción fue monitoreada mediante GC-MS, y los resultados son mostrados en la Tabla 2 y la Figura 2.

Como se puede observar, los catalizadores mostraron porcentajes de reacción de altos a moderados, siendo el compuesto más activo el **R1Ru** (90%), presentando una selectividad del 100% en la formación de la amina. Por otro lado, el compuesto **R3Ru** presentó la conversión más baja (30%) teniendo una selectividad del 100% en la formación de la imina. El compuesto **R2Ru** mostró una conversión moderada (67%). En el caso del compuesto **R2Ru** se obtuvo una mezcla de ambos productos amina/imina en una relación 67 y 33%.



Esquema 6. Reacción general de síntesis de aminas e iminas catalizadas por NHC-Ru(II)

Tabla 2. Relación de selectividad de formación de aminas e iminas

Catalizador	Conversión	Selectividad	
		Amina	Imina
R1Ru	99%	100%	0%
R2Ru	67%	67%	33%
R3Ru	30%	0%	100%

El Figura 3, muestra el monitoreo de la reacción catalizada por **R1Ru**. La reacción en la primera hora muestra una alta conversión a la imina correspondiente, posteriormente, el porcentaje de conversión de la imina disminuye dando lugar a la formación de la amina correspondiente. La formación de todas los de intermediarios observados durante el monitoreo de la reacción (Figura 3) corresponden con el mecanismo propuesto por Seayad¹⁰ (Esquema 7) para el ligante **R1Ru**. La diferencia de conversión entre los catalizadores fluorados para la formación de iminas posiblemente se deba a la falta de la reducción de la imina como se observa en el Esquema 7c. Sin embargo, la posibilidad de un mecanismo alternativo al propuesto requiere experimentos adicionales.

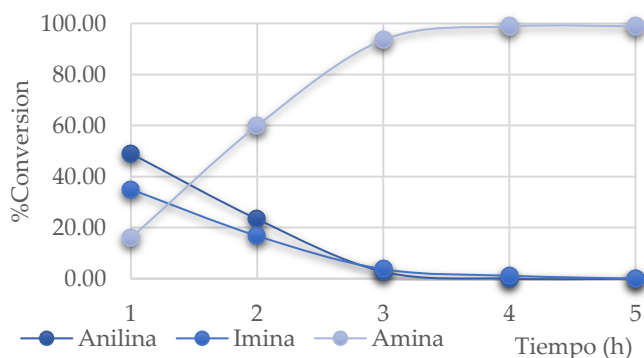
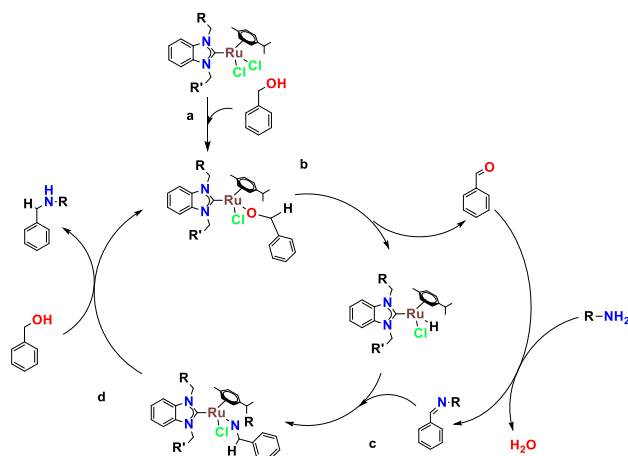


Figura 3. Monitoreo de la reacción de síntesis de aminas catalizada por el compuesto **R1Ru**

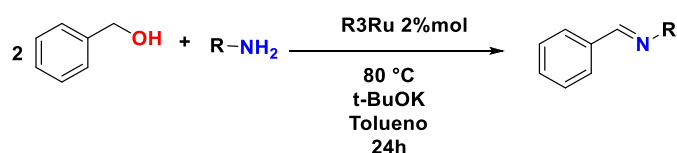


Esquema 7. Mecanismo de reacción para la síntesis de aminas catalizadas por R1Ru

Tabla 3. Pruebas catalíticas para la optimización de síntesis de iminas

Entrada	Catalizador % mol	Tiempo de reacción	Temperatura	Disolvente	Equivalentes de alcohol benzílico	% conversión
1	R3Ru 0.1%	5h	120 °C	-----	Exceso	30%
2	R3Ru 2%	24h	25 °C	Tolueno	2 eq	0%
3	R3Ru 2%	24h	80°C	Etanol	2 eq	0%
4	R3Ru 2%	24h	80°C	Tolueno	2 eq	82%

Posteriormente, se llevó a cabo la optimización de la reacción utilizando como catalizador el compuesto **R3Ru**, con el objetivo de estudiar la influencia de los catalizadores fluorados, estos resultados se muestran en la Tabla 3. Debido a los bajos rendimientos obtenidos con los complejos de rutenio en el tiempo de 6 horas, se decidió incrementar la carga de catalizador a 2 mol% y el tiempo de reacción por 24h. Esto permitió reducir la temperatura de la reacción a 80°C. Se evaluaron dos disolventes (tolueno y etanol), se obtuvieron mejores resultados utilizando tolueno como disolvente, en comparación con etanol. Cabe mencionar que el uso de disolventes aromáticos como tolueno, restringe las posibles interacciones que se den entre los sustratos y el ligante del catalizador,²² lo que permite observar únicamente las interacciones entre el centro metálico y el sustrato. Finalmente, las condiciones que se eligieron para el resto de los experimentos se muestran en la entrada 4 y en el Esquema 8.



Esquema 8. Síntesis de iminas a partir de alcoholes benzílicos catalizada por R3Ru

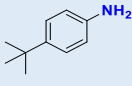
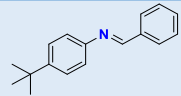

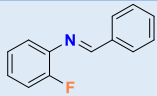
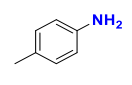
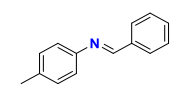

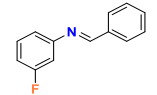
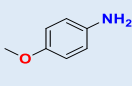
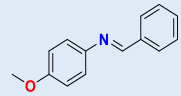

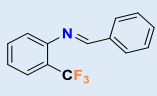
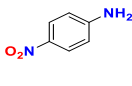
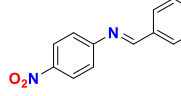

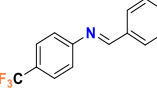
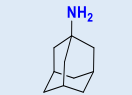
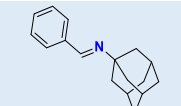

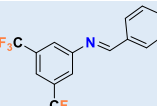
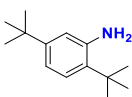
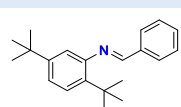
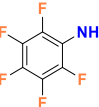
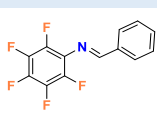
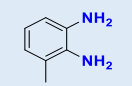
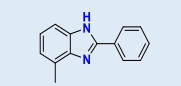
En general los porcentajes de conversión en todos los sustratos evaluados fueron de bajos a altos. Las reacciones evaluadas con sustratos que contenían en su estructura grupos voluminoso en la posición orto, mostraron bajas conversiones (0-46%). Esto a consecuencia de factores estéricos como los

sustituyentes ter-butilos (0%, Entrada 6) y sustituyentes electroattractores como los sustituyentes -F y -CF₃ (Entradas 8 (47 %) y 10 (30 %)).

Los sustratos con sustituyentes fluorados en las posiciones *orto* (47% Entrada 8), muestran una menor conversión que los sustituidos en la posición *meta* (85% Entrada 9). Al evaluar el sustrato de la anilina pentafluorada mostró una conversión baja (13% Entrada 13) esto se atribuye a las repulsiones electrónicas entre el sustrato y los bencilos fluorados del catalizador.

Por otro lado, podemos observar que no hay una diferencia significativa entre sustituyentes voluminosos en las posiciones para al comparar los sustituyentes -CH₃ (59% Entrada 2) y ter-butilo (55% Entrada 1). El catalizador no mostró afinidad hacia sustituyentes electroattractores o electrodonadores en posiciones para (Entradas 1-4, 11). Adicionalmente, el catalizador demostró tener buenas conversiones en síntesis de bencimidazoles (99% Entrada 7) además de síntesis de iminas con aminas alifáticas voluminosas como adamantilamina (97% Entrada 5)

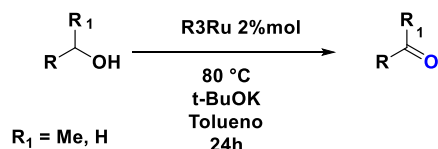
Tabla 4. Porcentajes de diferentes sustratos es síntesis de iminas a partir de alcoholes bencílicos catalizada por R3Ru

Entrada	Sustrato	Producto	%conversión*	Entrada	Sustrato	Producto	%conversión*
1			55	8			47
2			59	9			85
3			99	10			30
4			69	11			29
5			97	12			51
6			0	13			13
7			99	* Los porcentajes de conversión fueron medidos por GC-MS			

Evaluación catalítica en oxidación de alcoholes bencílicos

Finalmente, el complejo **R3Ru** fue evaluado en la reacción de oxidación de varios alcoholes. Esto se llevó a cabo con el propósito de evaluar la influencia de ciertos sustituyentes en la formación del carbonilo correspondiente, el cual es un intermediario esencial para la formación de la imina como se observa en el mecanismo de reacción. Las condiciones de reacción se pueden observar en el Esquema

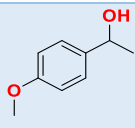
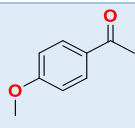
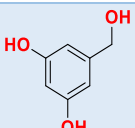
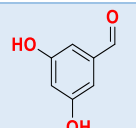
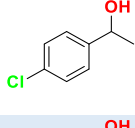
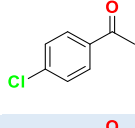
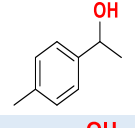
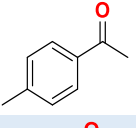
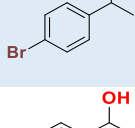
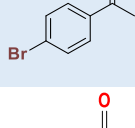
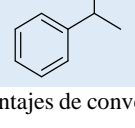
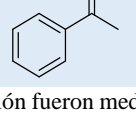
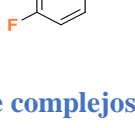
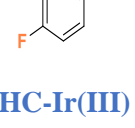
9. Los porcentajes de conversión fueron medidos a través de GC-MS y los resultados son mostrados en la Tabla 5.



Esquema 9. Reacción de oxidación de alcoholes bencílicos catalizada por R3-Ru

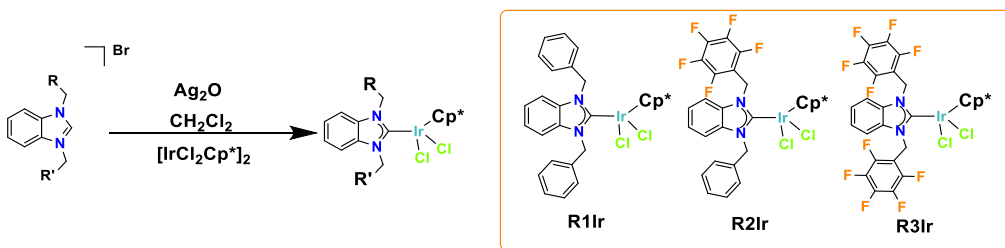
En general el complejo **R3Ru** logró conversiones moderadas a altas del producto de oxidación (99 a 76%). Las reacciones que se realizaron con sustituyentes halógenos en la posición *para* mostraron porcentajes de conversión mayores del 76%, sin embargo, el sustrato con el sustituyente -Br fue el más activo con 80% de conversión, posiblemente a efectos electrónicos. En general, se observa una conversión alta con sustituyentes electrodonadores como los sustituyentes -OCH₃ (80% Entrada 1) y -CH₃ (93% Entrada 6). Sin embargo, la mejor conversión se obtuvo con el sustrato sin sustituyentes en la posición *para* (99% Entrada 7). Cabe mencionar que el sustrato con dos sustituyentes -OH en las posiciones 3,5 no mostró actividad, posiblemente porque a través de estos grupos -OH se coordinan al centro metálico envenenando al catalizador. (Entrada 5).

Tabla 5. Porcentajes de conversión en la evaluación de diferentes sustratos en la reacción de oxidación de alcoholes

Entrada	Sustrato	Producto	%conversión	Entrada	Sustrato	Producto	%conversión
1			80	5			0
2			76	6			93
3			90	7			99
4			77	* Los porcentajes de conversión fueron medidos por GC-MS			

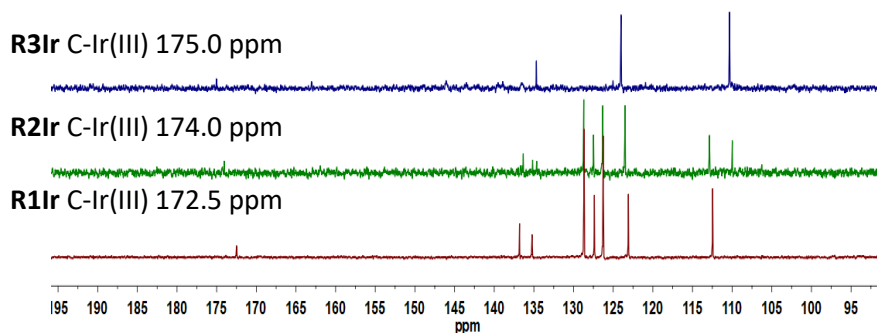
Síntesis de complejos NHC-Ir(III)

La síntesis de los complejos de Ir(III) se llevó a cabo mediante una transmetalación por medio de Ag₂O y la sal de azolio correspondiente, como se observa en el Esquema 10. Todos los compuestos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas convencionales RMN (¹H, ¹³C{¹H}) y 2D RMN) y espectrometría de masas con método de ionización ESI⁺ y DART⁺.



Esquema 10. síntesis de los complejos NHC-Ir(III)

Como es de esperarse, en los espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los tres complejos (Esquema 11) se observa un desplazamiento a mayores ppm (campo bajo) del carbono carbénico en los compuestos que incluyen átomos de flúor en su estructura, ya que retiran densidad electrónica del carbono carbénico.



Esquema 11. Espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ apilados de la serie de NHC-Ir(III), 100 MHz, CDCl_3

En el caso del complejo **R2Ir** fue posible el análisis estructural por difracción de rayos X de monocristal. Cristales adecuados del complejo se obtuvieron mediante difusión lenta de hexano en una disolución concentrada del complejo en diclorometano. La estructura molecular se muestra en las Figuras 4-7. El compuesto cristalizó en un sistema triclinico con un grupo espacial P1, presentando una molécula del compuesto y una molécula del disolvente en la celda unitaria. Los ángulos y distancias de enlace se encuentran descritos en la Tabla 6.

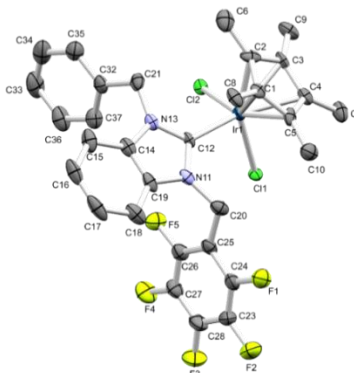


Figura 4. Representación ORTEP al 50% de la estructura molecular del compuesto R2-Ir. Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad

La estructura molecular de **R2Ir** revela que el átomo de iridio presenta una geometría del tipo pseudo-octaédrica o también conocida como asiento de piano, algo común para este tipo de compuestos (Figura 4). Por otro lado, se corrobora la coordinación del ligante NHC al centro metálico de Ir(III) a través del carbono carbénico, con una distancia de enlace de 2.015(7) Å. Completando la esfera de coordinación se encuentran dos ligantes cloruros, los cuales se encuentran a distancias de M-Cl de 2.4365(16) Å y 2.4504(17) Å. Además, se encuentra coordinado en η⁵-pentametilciclopentadieno, ocupando tres sitios dentro de la esfera de coordinación, a una distancia 1.804 Å del centro metálico al centroide del anillo (Figura 5).

Tabla 6. Distancias y ángulos de enlace entre los ligantes y el centro metálico

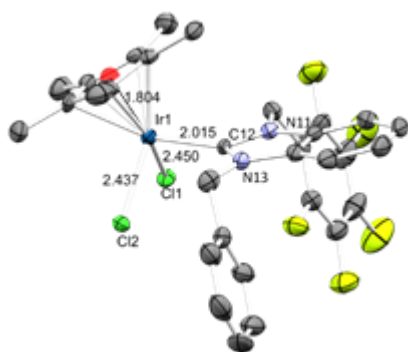


Figura 5. Distancias de enlace entre los ligantes y el centro metálico.

Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Ir1-C12	2.015(6)	C12-Ir1-Cl2	93.0(2)
Ir1-Cl2	2.4365(16)	C12-Ir1-Cl1	93.5(2)
Ir1-Cl1	2.4504(17)	C12-Ir1-Cl1	87.83(6)
C12-N13	1.371(10)	N13-C12-N11	103.8(6)
C12-N11	1.375(10)	N13-C12-Ir1	128.4(5)
Ir1-Centromero(Cp*)	1.804	N11-C12-Ir1	126.(5)

Al analizar las interacciones intermoleculares en la red cristalina, se encontró que el empaquetamiento se encuentra estabilizado por enlaces de hidrógeno del tipo C-H...Cl, C-H...F e interacciones π ...F. En la red cristalina se observa interacciones intermoleculares débiles de enlace de hidrógeno. Al determinar la geometría de las interacciones se encuentran que existe una geometría tipo donador bifurcado entre los átomos Cl2...H8a...Cl1 que se propaga sobre el eje a con distancias de enlace de H8a...Cl2 de 2.771 Å y H8a...Cl1 de 2.863 Å. Otra geometría de enlace de hidrógeno que se presenta es la geometría de aceptor bifurcado²³ presentes entre los átomos H17, Cl1 teniendo distancia de enlace entre los átomos H17...Cl1 de 2.947 Å, esta interacción se propaga a través del eje b. Al igual, la interacción entre los átomos H16 y Cl2, donde la distancia de H16...Cl2 es de 2.779 Å, también se propaga sobre el eje b

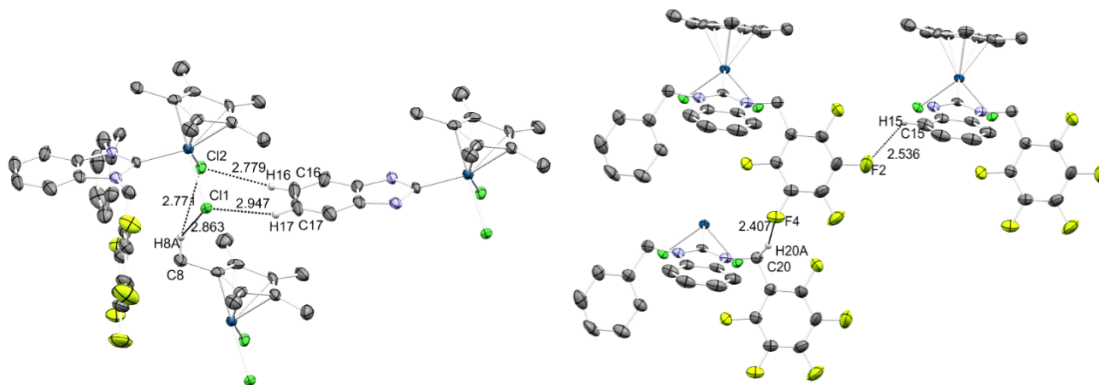


Figura 6. Interacciones intermoleculares por enlace de hidrógeno

Otro de los tipos de interacciones de enlace de hidrógeno encontradas, fueron las interacciones de enlace de hidrógeno con geometría angular,²³ como se puede observar en la Figura 6. Las interacciones mencionadas son débiles debido al ángulo y a sus distancias intermoleculares. Estas interacciones se encuentran entre los átomos H15...F2 a lo largo del eje c, con una distancia de 2.536 (Figura 4) y entre los átomos H20A...F4 la cual se propaga sobre el eje a, teniendo una distancia de enlace de hidrógeno de 2.407 Å, como se muestra en la Figura 6

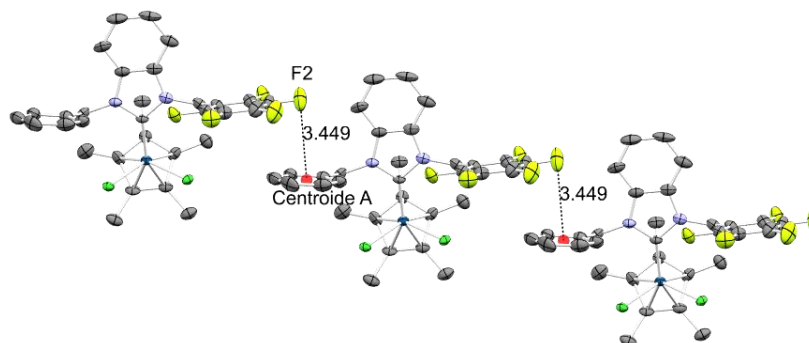


Figura 7. Interacciones intermoleculares F... π entre los bencilos

Otra interacción que favorecen el ordenamiento del monocristal fue las interacciones tipo π ...F entre el flúor de un anillo de bencilo fluorado y otro anillo de bencilo no fluorado de otra molécula; formando un apilamiento paralelo desplazado entre los anillos de bencilo con una distancia de 3.449 Å entre el átomo de flúor F2 y el centroide A (Figura 7), la cual se propaga a través del eje c.

Evaluación citotóxica de los complejos iridio

Las pruebas de citotoxicidad de barrido primario se realizaron utilizando el protocolo de Sulforrodamina B, utilizando una concentración de 25 μ M, usando como vehículo DMSO. El ensayo se realizó sobre diversas líneas celulares cancerosas, perteneciente a diferentes secciones de tejido humano como glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKUL). Al mismo tiempo se realizó el mismo ensayo sobre células sanas usando células de riñón de mono (COS-7).

Como se ha observado anteriormente en los ensayos de los compuestos de rutenio, los ligantes mostraron la misma actividad citotóxica que en los mostrados en el ensayo de iridio (Tabla 7). Como se puede observar, los ligantes mostraron un aumento de citotoxicidad inversamente proporcional al porcentaje de flúor que contiene la molécula.

En el caso del ligante R3 de la Tabla 7 se puede observar que presenta una baja citotoxicidad en la mayoría de las líneas celulares cancerosas. Sin embargo, en el caso de células sanas de riñón de mono se muestra una nula actividad citotóxica, a diferencia del compuesto análogo no fluorado que muestra un porcentaje de inhibición del 31.5%. Una causa probable podría deberse al cambio de polaridad que muestran los anillos bencilo fluorados lo que incrementan las interacciones no covalentes de tipo apilamiento tipo $\pi \cdots \pi$ con fragmentos proteicos de la célula, lo que facilita el transporte intermembranal. A diferencia de lo anterior, el compuesto R1 muestra una alta citotoxicidad, en la mayoría de las células debido al ambiente hidrofóbico que tiene la molécula generado por los bencilos.

Al comparar los compuestos de NHC-Ir(III) de la Tabla 7 con sus respectivos ligantes se observa que la tendencia de aumentar su citotoxicidad al formar el complejo organometálico en las muestras **R3Ir** y **R2Ir**. Sin embargo, la citotoxicidad se ve disminuida en el complejo **R1Ir** con respecto a su ligante, esto puede deberse a que aumenta su transporte a ciertos organelos de la célula como mitocondrias al añadirle el fragmento metálico, lo que aumentó las interacciones con residuos proteicos en la célula.

Tabla 7. Porcentajes de inhibición de crecimiento antiproliferativo en células de diferentes tejidos a 25 μ M de los compuestos NHC-Ir(III) y sus precursores

Compuesto	sistema nervioso central [U251]	próstata [PC-3]	leucemia [K562]	colon [HCT-15]	mama [MCF-7]	pulmón [SKLU]	células sanas de riñón de mono [COS-7]
R1	29.7	46.5	40.6	NC	51.9	20.8	31.5
R2	13.8	27.0	19.7	NC	30.2	16.1	6.4
R3	8.4	12.1	NC	NC	9.1	10.6	NC
R1Ir	60.9	14.4	12.2	NC	36.2	13.0	NC
R2Ir	100	100	70.6	100	100	100	100
R3Ir	21.7	58.8	20.2	NC	46	44.3	33.2
IrCp*	24.3	8.4	NC	NC	23.2	4.9	NC

NC: No citotóxico

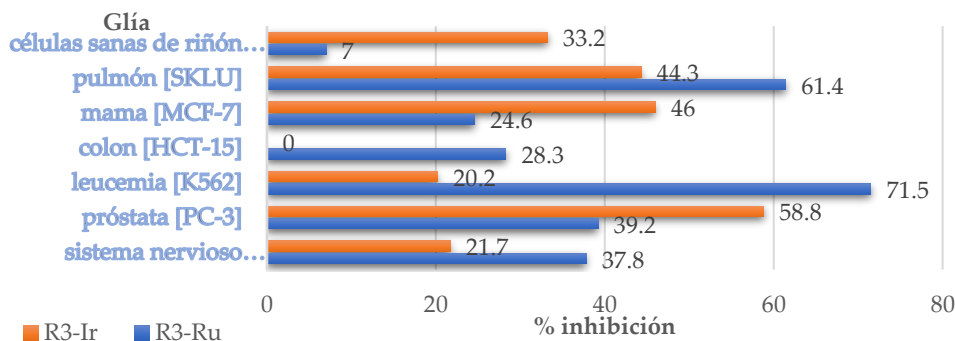


Figura 8. Comparación gráfica del crecimiento antiproliferativo de diferentes células entre los NHC-Ru(II)¹⁸ y NHC-Ir(III)

Al comparar los datos obtenidos con los compuestos de Ir(III); con los resultados observados de los compuestos de Ru(II)¹⁸, se observa que los compuestos de Ir presentan una actividad citotóxica más baja que en la mayoría de las líneas celulares. Esto se puede observar en la Figura 8 donde se lleva a cabo la comparación de los compuestos fluorados de los complejos de iridio y rutenio, en los que se observa una baja actividad citotóxica para el compuesto de iridio **R3Ir** en las líneas celulares de sistema nervioso central, leucemia, colon y pulmón. Sin embargo, presenta una citotoxicidad más alta que su análogo de rutenio en líneas celulares de próstata, mama y células sanas de riñón de mono. Por otro lado, el compuesto **R2Ir** presenta una alta citotoxicidad en todas las líneas celulares, en comparación a su análogo de rutenio; a excepción de leucemia, donde presentó un menor porcentaje de inhibición. Dados los resultados se decidió realizar pruebas de IC₅₀ para el compuesto **R3Ir** sobre las líneas celulares MCF-7 y PC-3 como se muestra en la Tabla 8

Tabla 8. IC₅₀ para el compuesto R3Ir

Compuesto	Mama [MCF-7]	Próstata [PC-3]
R3Ir	42.2 ±3.0 μM	30.2±0.9 μM

Debido a los resultados obtenidos se decidió realizar estudios de docking molecular; con el propósito de poder emular las posibles interacciones no covalentes que se formarían con diferentes macromoléculas dentro de la célula. Siendo el ADN un sistema clave para una apoptosis celular, se decidió comenzar los cálculos de docking molecular utilizando esta macromolécula.

Cálculos DFT

Se realizó un cálculo computacional aplicando el método de DFT para la optimización geométrica de los complejos de iridio. La geometría de la estructura obtenida por los cálculos DFT se comparó con los cristales obtenidos del compuesto **R2Ir** como se muestra en la Figura 9. Con la comparación se logró obtener un bajo valor de RMSD (0.225 Å) lo cual demuestra la precisión de los cálculos en las longitudes y ángulos de enlaces de los complejos de iridio.

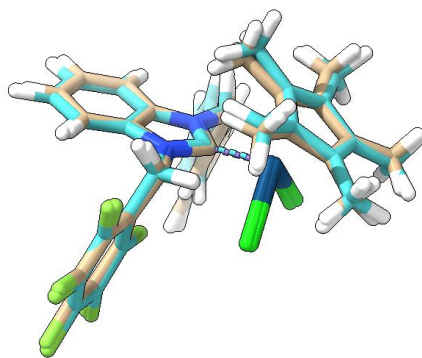


Figura 9. Alineación de estructura cristalográfica (café claro) y la estructura optimizada (azul) RMSD 0.255 Å

Todos los complejos mostraron interacciones hidrofóbicas en los estudios de docking molecular, sin embargo, el cambio de polaridad debido al flúor en los compuesto **R2Ir** y **R3Ir** disminuye estas interacciones. Al mismo tiempo la energía de enlace puede ser afectada por los bencilos con sustituyentes fluorados como se muestra en la Tabla 9 y Figura 10. La alta hidrofiliicidad del compuesto **R3Ir** cambia el sitio de enlace y disminuye la energía de enlace.

Tabla 9. Energías de enlace, LogP e interacciones entre los compuestos de iridio y DNA

Compuesto	Energía de enlace (Kcal/mol)	LogP	Interacciones
R1Ir	-6.41	5.09	Interacciones hidrofóbicas con Citosina 9, Timina 5 y 8, Guanina 6 y 7
R2Ir	-6.07	5.62	Interacciones hidrofóbicas con Timina 5, y 8, Guanina 6 y 7
R3Ir	-5.39	6.16	Interacciones hidrofóbicas con Guanina 14,16 y Adenina 15

El LogP de todos los complejos es alto, lo cual esto se ve reflejado en una alta absorción por parte de la bicapa lipoproteica de las células. También se observa un comportamiento inverso a la energía de enlace lo que significa una clave importante en el diseño de este tipo de compuestos anticancerígenos al cambiar las interacciones con el DNA debido a sustituyentes hidrofóbicos e hidrofílicos

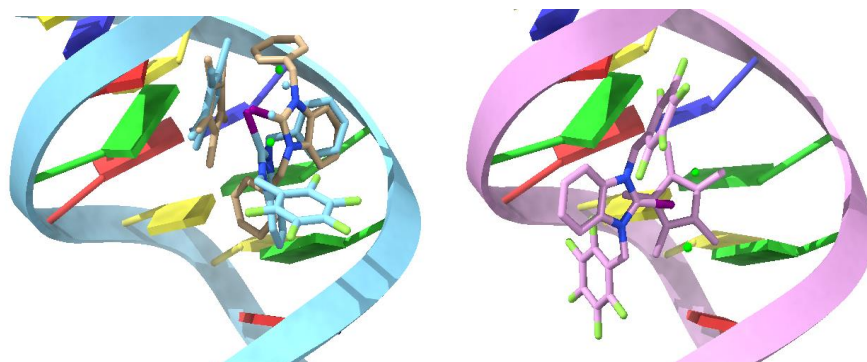


Figura 10. Docking molecular con modelo de ADN y R1Ir color café (izquierda), R2Ir color azul (izquierda) y R3Ir (derecha)

5. CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología para el acoplamiento cruzado de C-S para la formación de tioéteres empleando un catalizador níquel NHC-Ni(II) derivados de bencimidazol. En estas reacciones el compuesto no fluorado **R1Ni** presentó la mayor actividad catalítica, esto comparado con sus análogos fluorados, debido que el compuesto **R1Ni** presenta el carbeno con una mayor electrodonación σ hacia el metal. En estas reacciones, los sustratos que favorecen el acoplamiento son electroattractores, i.e.: los sustituyentes 1,5 diclorotiofenol y el 3,5-bis-trifluorometiltiofenol. Como se esperaba, los sustratos de heterociclos son los que mostraron menos actividad, debido a un envenamiento del catalizador.

Se desarrolló una metodología para la síntesis selectiva de iminas empleando un catalizador NHC-Ru(II) derivado de bencimidazol. Durante la selección del catalizador se observó una selectividad de la formación de iminas para el catalizador **R3Ru**, a diferencia del catalizador **R1Ru** que mostró una selectividad hacia la formación de aminas. En las reacciones evaluadas con derivados de anilinas, se seleccionó el compuesto **R3Ru** para la síntesis de iminas correspondientes. En estas reacciones, los sustratos que favorecen el acoplamiento son electrodonadores como la 4-metoxianilina. Se realizó una evaluación con diferentes derivados de alcoholes bencílicos, con el propósito de demostrar la formación del carbonilo, igualmente observado en el monitoreo de la reacción de **R1Ru**.

Se desarrolló una metodología para las síntesis de complejos iridio derivados de bencimidazol. Se obtuvieron los cristales adecuados para hacer experimentos de rayos X de monocristal del compuesto **R2Ir**, al tener las distancias de enlace de los átomos de este compuesto permitió realizar los cálculos correspondientes para la optimización geométrica de los complejos faltantes gracias a su similitud, permitiendo realizar estudios de docking molecular sobre un fragmento de DNA. Por otro lado, las interacciones observadas mediante rayos X nos pueden ayudar a realizar estudios de docking molecular, simulando dichas interacciones con fragmentos de diferentes biomoléculas como el fragmento de ADN evaluado que mostró interacciones hidrofóbicas intrahebrales entre los bencilos del compuesto y las bases nitrogenadas.

La actividad citotóxica de los complejos de iridio fue evaluada en líneas cancerosas de pulmón, mama, colon, leucemia, próstata y sistema nervioso central y una línea de células sanas de riñón de mono. De esta serie de complejos, el complejo **R3Ir** fue el que mostró mejor actividad anticancerígena en la línea de próstata con valores de 58.8% de inhibición, debido posiblemente al cambio de polaridad de los bencilos fluorados, lo cual favorece el transporte membranal y disminuye su energía de enlace al tener un sitio de interacción diferente al de sus análogos, como se observa en los estudios de docking molecular. Además, se realizaron los estudios de IC_{50} del compuesto **R3Ir** en las líneas celulares de mama ($42.2 \pm 3.0 \mu M$) y próstata ($30.2 \pm 0.9 \mu M$) donde se observa una mayor actividad en la inhibición de células cancerosas pertenecientes a próstata, posiblemente esto se deba a un mejor transporte celular para este tipo de células, en comparación de la línea celular de mama.

6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Todos los reactivos empleados en este trabajo fueron adquiridos por parte de la distribuidora Merck-Sigma-Aldrich®, los reactivos no requirieron alguna purificación adicional. Los disolventes que se utilizaron fueron de grado reactivo siendo secados y destilados previo a su uso. Todos los reactivos fueron pesados usando una balanza analítica OHAUS modelo Explorer PRO con resolución mínima

de 0.0001g. Durante la síntesis se utilizó un rotavapor BÜCHI R-144 con baño de agua BÜCHI B480. Los datos cristalográficos fueron determinados mediante la difracción de rayos X de monocristal con un equipo Bruker modelo Smart Apex II equipado con radiación de MoK α ($\lambda = 0.71073$), el análisis de la determinación se llevó a cabo utilizando el software Mercury 4.1.0. Las pruebas de citotoxicidad se realizaron siguiendo el protocolo de sulforodamina B²⁴

Síntesis de los ligantes y compuestos NHC-Ru(II) y NHC-Ni(II)

La síntesis y caracterización de las sales de azolio y de los compuestos NHC-Ru fueron preparadas utilizando la metodología que se elaboró en la tesis supervisada por Morales.^{17,18} La caracterización y una síntesis alterna de los compuestos NHC-Ni(II) puede ser observada en la misma referencia que la síntesis de los ligantes.¹⁸ Sin embargo, durante el desarrollo de este trabajo se modificó la metodología de síntesis que se menciona.

Síntesis de los compuestos NHC-Ni(II)

Una mezcla de la respectiva sal de azolio (0.18 mmol) y NiCp₂ (100 mg, 0.53 mmol) fue disuelta en DMF anhidro (v/v) a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y se hizo agitar durante 30-40 min con lo que se observó un cambio de color de la disolución de verde a rojo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y todos los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo sólido remanente se disolvió en 3 mL de CH₂Cl₂ y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente CH₂Cl₂. Al finalizar la purificación fue recolectada una disolución roja que contenía al complejo. La solución roja fue concentrada y un sólido rosa se obtuvo al inducir a la precipitación con *n*-hexano.

Síntesis de los compuestos NHC-Ir(III)

La síntesis de los complejos se realizó disolviendo 0.1 mmol de la sal de azolio correspondiente en dicloroetano. Una vez disuelta la sal, se añadió 15mg (0.05 mmol) de Ag₂O, dejando en agitación protegido de la luz por 12 horas. Después del tiempo indicado se añadió *in situ* 0.051 mg (0.05 mmol) del dímero de cloruro de penta-metil-ciclopentadienil iridio (III), dejando en agitación por 12 horas más. Terminado el tiempo de reacción la disolución fue filtrada a través de celita. Posteriormente fue purificado el compuesto mediante cromatografía en columna usando diclorometano como eluyente. La disolución del compuesto fue concentrada y precipitada mediante mezcla de disolventes de diclorometano-hexano, el sólido amarillo resultante fue filtrado al vacío.

R1Ir: sólido amarillo. Rendimiento 28.7mg 82.38%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.27 (m, 6H), 7.11 (m, 4H), 7.01 (dd, ³J_{HH} = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 6.92 (dd, ³J_{HH} = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 6.42 (d, ²J_{HH} = 17.0 Hz, 2H), 5.87 (d, ²J_{HH} = 17.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 15H). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 172.5 (C-Ir), 136.8(C_{Ar}), 135.2(C_{Benzl}), 128.7(CH_{Ar}), 127.4(CH_{Ar}), 126.3(CH_{Ar}), 123.1(CH_{Benzl}), 112.5(CH_{Benzl}), 90.1(C_{Cp*}), 53.3(-CH₂-), 9.1(CH₃ C_{p*}). MS-DART⁺: [M-Cl]⁺ 661 m/z

R2Ir: sólido amarillo. Rendimiento 30.8mg 76%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 3H), 7.12 – 7.03 (m, 4H), 6.98 – 6.93 (m, 1H), 6.88-6.85 (m,1H), 6.33 – 5.92 (m, 4H), 1.61 (s, 15H) ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 174.1(C-Ir), 136.3(C_{Ar}), 135.2(C_{Benzl}), 128.7(CH_{Ar}), 127.4(CH_{Ar}), 126.3(CH_{Ar}), 123.5(CH_{Benzl}), 112.8, 109.9(CH_{Benzl}), 90.3(C_{Cp*}), 53.4(-CH₂-Ar), 44.1 (-CH₂-Ar_F)*, 9.1(CH₃ C_{p*}). NMR MS-DART⁺: [M-Cl]⁺ 751 m/z, M: 786 m/z.

R3Ir:sólido amarillo. Rendimiento: 38.7mg 86.69% ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (dd, ³J_{HH} = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 6.95 (dd, ³J_{HH} = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 6.54 (d, ²J_{HH} = 16.6 Hz, 2H), 5.86 (d, ²J_{HH} = 16.6

Hz, 2H), 1.83 – 1.34 (m, 15H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.0 (C-Ir), [163.0, 146.0, 143.5 139.0, 136.4] (Ar_F)* 134.7 (C_{Benzl}), 124.1(CH_{Benzl}), 110.3 (CH_{Benzl}), 90.5(C_{Cp^*}), 44.2 ($-\text{CH}_2-\text{Ar}_F$), 9.1, ($\text{CH}_3_{\text{Cp}^*}$). MS-ESI⁺: $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 841.3 m/z

Evaluación catalítica.

Elección de catalizador y monitoreo de reacción de oxidación de alcoholes catalizada por NHC-Ru.

Para la elección del catalizador y el monitoreo de esta se preparó una disolución con el catalizador correspondiente (0.1 % mol), se añadió 0.77 mmol de anilina y *t*BuOK (1.0 equivalentes), en 3 mL de alcohol bencílico. La reacción se mantuvo en agitación a una temperatura de 120 °C y monitoreó retirando alícuotas de 0.20 mL cada hora de la reacción con el catalizador R1Ru. Las alícuotas fueron diluidas con dicloroetano, filtradas y analizadas mediante cromatografía de gases acoplado a masas (GC-MS)

Pruebas de oxidación de alcoholes con el catalizador R3Ru.

Las pruebas catalíticas se realizaron utilizando (5 mg, 2% mol) de catalizador R3Ru, (0.32 mmol, 1 equivalente) del derivado de alcohol bencílico y (0.32mmol, 1 eq) de *t*BuOK, Todos los reactivos fueron disueltos en 5 mL de tolueno anhidro, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 24 horas a una temperatura de reacción de 80°C, en atmósfera de nitrógeno. Terminando el tiempo de reacción se analizó la reacción por CG-MS

Pruebas catalíticas de formación de iminas con diferentes sustratos usando R3Ru como catalizador

Las pruebas catalíticas se realizaron utilizando (5 mg, 2% mol) de catalizador R3Ru, (0.64 mmol, 2 eq) alcohol bencílico y (0.32mmol, 1 eq) *t*BuOK, (0.32mmol) anilina correspondiente. Todos los reactivos fueron disueltos en 5 mL de tolueno anhidro, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 24 horas a una temperatura de reacción de 80°C, en atmósfera de nitrógeno. Terminando el tiempo de reacción se analizó la reacción por GC-MS

Elección de catalizador y monitoreo de reacción C-S catalizada por Níquel

La elección y monitoreo de la reacción se llevó a cabo utilizando 5% mol del catalizador correspondiente, (0.17 mmol, 1eq) *t*BuOK, (0.17 mmol 1 eq) tiofenol , 0.17 mmol yodobenceno. Todos los reactivos fueron mezclados y disueltos en 3 mL de DMF anhidro, la reacción se mantuvo en agitación a 100 °C. Las tres reacciones se fueron monitoreandas, las alícuotas obtenidas fueron diluidas con dicloroetano, filtradas y analizadas mediante cromatografía de gases acoplado a masas (GC-MS)

Pruebas catalíticas usando diferentes sustratos de tioles utilizando R1Ni como catalizador

Las pruebas catalíticas de acoplamiento C-S frente a diferentes sustratos de tioles, se realizaron utilizando (5mg, 5 % mol) catalizador R1Ni, (0.2 mmol, 1 eq) *t*BuOK, (0.2 mmol, 1 eq) yodobenceno y 0.2mmol del tiol correspondiente. Los reactivos fueron disueltos en 3 mL de DMF anhidra, la reacción se mantuvo en agitación a 100 °C por 18 horas. Al finalizar el tiempo de reacción se analizó por CG-MS

Cálculos para docking molecular

Todos los cálculos electrónicos fueron realizados por el programa Gaussian 16,²⁵ utilizando como templete los datos cristalográficos de la estructura R2Ir. Se realizó una optimización utilizando B3LYP, utilizando una base 6-31+g para los átomos ligeros y SDD + para iridio. El punto mínimo de energía fue caracterizado por el cálculo de una matriz Hessian. Los efectos del disolvente DMSO en la estructura electrónica fueron añadidos después de su optimización usando un método implícito de disolvente SMD²⁶ y NPA para calcular las cargas que se utilizaron en el estudio de Docking. La preparación del archivo para los estudios del Docking se realizó con AutoDock Tools suit.²⁷ El fragmento de DNA fue tomado de la base de datos PDB (code: 1AIO sequence 5'-CCTCTGGTCTCC-3'), las moléculas de agua y el compuesto 1,2-cis-{Pt(NH₃)₂}²⁺ fueron removidos y se adicionaron los hidrógenos utilizando el programa Maestro Schrodinger.²⁸

El Docking molecular fue realizado con AutoDock4 con los siguientes parámetros de tamaño de celda: 40x40x60 Å³ sobre los ejes X,Y y Z. Se utilizó el algoritmo genético de Lamarck para explorar las interacciones de enlace donde se utilizó una población de 150 con 2500000 evaluaciones de energía. Las interacciones de acoplamiento se analizaron con Ligplot+²⁹, Pymol³⁰ y ChimeraX. Las propiedades hidrofóbicas LogP se calcularon utilizando un Molinspiration³¹ para conocer la interacción con la membrana celular.

7. REFERENCIAS

1. Hopkinson MN, Richter C, Schedler M, Glorius F. An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature*. 2014;510(7506):485–496. doi:10.1038/nature13384
2. Díez-González S, Marion N, Nolan SP. N-heterocyclic carbenes in late transition metal catalysis. *Chem Rev*. 2009;109(8):3612–3676. doi:10.1021/cr900074m
3. Ott I. Medicinal Chemistry of Metal N-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes. En: *Inorganic and Organometallic Transition Metal Complexes with Biological Molecules and Living Cells*. Elsevier Inc.; 2017:147–179. doi:10.1016/B978-0-12-803814-7.00005-8
4. Lo KKW, Zhang KY. Iridium(III) complexes as therapeutic and bioimaging reagents for cellular applications. *RSC Adv*. 2012;2(32):12069–12083. doi:10.1039/c2ra20967e
5. Gasser G, Ott I, Metzler-Nolte N. Organometallic anticancer compounds. *J Med Chem*. 2011;54(1):3–25. doi:10.1021/jm100020w
6. Liu Z, Sadler PJ. Organoiridium complexes: Anticancer agents and catalysts. *Acc Chem Res*. 2014;47(4):1174–1185. doi:10.1021/ar400266c
7. US EPA O. Basics of Green Chemistry.
8. Yugen Z, Kao CN, Ying JY. The first N-heterocyclic carbene-based nickel catalyst for C-S coupling. *Org Lett*. 2007;9(18):3495–3498. doi:10.1021/ol071248x
9. Dorta R, Stevens ED, Hoff CD, Nolan SP. Stable, three-coordinate Ni(CO)₂(NHC) (NHC = N-heterocyclic carbene) complexes enabling the determination of Ni-NHC bond energies. *J Am Chem Soc*. 2003;125(35):10490–10491. doi:10.1021/ja0362151
10. Shan SP, Xiaoke X, Gnanaprakasam B, et al. Benzimidazolin-2-ylidene N-heterocyclic carbene complexes of ruthenium as a simple catalyst for the N-alkylation of amines using alcohols and diols. *RSC Adv*. 2015;5(6):4434–4442. doi:10.1039/c4ra15398g
11. Yao W, DeRegnaucourt AR, Shrewsbury ED, et al. Reinvestigating catalytic alcohol dehydrogenation with an iridium dihydroxybipyridine catalyst. *Organometallics*. Published online el 26 de octubre de 2020. doi:10.1021/acs.organomet.0c00398
12. Higuchi T, Tagawa R, Iimuro A, Akiyama S, Nagae H, Mashima K. Tunable Ligand Effects on Ruthenium Catalyst Activity for Selectively Preparing Imines or Amides by Dehydrogenative Coupling Reactions of Alcohols and Amines. *Chem - A Eur J*. 2017;23(52):12795–12804. doi:10.1002/chem.201701342

13. Bertrand B, Stefan L, Pirrotta M, et al. Caffeine-based gold(I) N-heterocyclic carbenes as possible anticancer agents: Synthesis and biological properties. *Inorg Chem.* 2014;53(4):2296–2303. doi:10.1021/ic403011h
14. Vougioukalakis GC, Grubbs RH. Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with Unsymmetrical N-Heterocyclic Carbene Ligands: Synthesis, Structure, and Catalytic Activity. *Chem - A Eur J.* 2008;14(25):7545–7556. doi:10.1002/chem.200800470
15. Rufino-Felipe E, Valdés H, Germán-Acacio JM, Reyes-Márquez V, Morales-Morales D. Fluorinated N-Heterocyclic carbene complexes. Applications in catalysis. *J Organomet Chem.* 2020;921:121364. doi:10.1016/j.jorganchem.2020.121364
16. Serrano-Becerra JM, Hernández-Ortega S, Morales-Morales D, Valdés-Martínez J. Bottom-up design and construction of a non-centrosymmetric network through π - π Stacking interactions. *CrystEngComm.* 2009;11(2):226–228. doi:10.1039/b816630g
17. Eduardo Jaimes-Romano, Hugo Valdes, Simon Hernández-Ortega DM-M. Manuscript number: cctc.202100207 submitted to ChemCatChem. Publicado online 2021.
18. Jaimes Romano José Eduardo. Síntesis y caracterización de carbenos tipo NHC con Ru(II) y Ni(II) con bencilos fluorados y no fluorados: evaluación catalítica y citotóxica. Tesis de licenciatura, publicado en línea 2018.
19. Rodríguez-Cruz MA, Hernández-Ortega S, Valdés H, Rufino-Felipe E, Morales-Morales D. C-S cross-coupling catalyzed by a series of easily accessible, well defined Ni(II) complexes of the type [(NHC)Ni(Cp)(Br)]. *J Catal.* 2020;383:193–198. doi:10.1016/j.jcat.2020.01.016
20. Wang HMJ, Lin IJB. Facile synthesis of silver(I)-carbene complexes. Useful carbene transfer agents. *Organometallics.* 1998;17(5):972–975. doi:10.1021/om9709704
21. Kaloğlu N, Achard M, Bruneau C, Özdemir İ. Ruthenium(II)-(Arene)-N-Heterocyclic Carbene Complexes: Efficient and Selective Catalysts for the N -Alkylation of Aromatic Amines with Alcohols. *Eur J Inorg Chem.* 2019;2019(21):2598–2606. doi:10.1002/ejic.201900191
22. Peris E. Polyaromatic N-heterocyclic carbene ligands and π -stacking. Catalytic consequences. *Chem Commun.* 2016;52(34):5777–5787. doi:10.1039/c6cc02017h
23. Sweigers G, Atwood J, Steed J. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry, Vols. 1–2.* Vol 2.; 2004.
24. Vichai V, Kirtikara K. Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. *Nat Protoc.* 2006;1(3):1112–1116. doi:10.1038/nprot.2006.179
25. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, et al. Gaussian 16 Revision D.01. Published online 2016.
26. Marenich A V, Cramer CJ, Truhlar DG. Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J Phys Chem B.* 2009;113:6378–6396. doi:10.1021/jp810292n
27. Morris G, Huey R. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.* 2009;30(16):2785–2791. doi:10.1002/jcc.21256.AutoDock4
28. Schrödinger L. Maestro. Published online 2020.
29. Laskowski RA, Swindells MB. LigPlot + : Multiple Ligand À Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery. Published online 2011:2778–2786. doi:10.1021/ci200227u
30. Schrödinger L. *The PyMOL Molecular Graphics System, Version~1.8.*; 2015.
31. free web services. Molinspiration Cheminformatics.