



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CARBENOS
N-HETEROCÍCLICOS FLUORADOS TIPO PINZA
CCC-NHC DE Pd(II) DERIVADOS DE
1,3-DI(IMIDAZOLIL)BENCENO.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO**

PRESENTA

DANIEL HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

Ciudad Universitaria, CDMX 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. José Manuel Méndez Stivalet
VOCAL	Dr. David Morales Morales
SECRETARIO	Dra. Carmela Crisóstomo Lucas
1er. SUPLENTE	Dr. Jorge Luis López Zepeda
2do. SUPLENTE	Dr. Juan Manuel German Acacio

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

Laboratorio 3, Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Química,
Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, CDMX, México. C.P. 04510
Universidad Nacional Autónoma de México

SUSTENTANTE

Daniel Hernández Hernández

SUPERVISOR TÉCNICO

Dr. Ernesto Rufino Felipe

ASESOR DEL TEMA

Dr. David Morales Morales

Agradecimientos

A mi *alma mater*, la **Universidad Nacional Autónoma de México** y a la **Facultad de Química** las cuales me forjaron y me brindaron las herramientas para poder ser un profesional de la ciencia y poder ejercer con orgullo esta profesión.

Al **Dr. David Morales Morales** por permitirme formar parte de su grupo de investigación, así como todo el apoyo, consejos, conocimiento y confianza brindados durante este proyecto, muchas gracias. Al **Dr. Ernesto Rufino Felipe** por todo el apoyo académico y los consejos brindado para el desarrollo de este trabajo.

Al **CONACyT** por el financiamiento otorgado como ayudante de investigador SNI III Expendiente **19259 CVU 1005751**. Al **Instituto de química** por la beca otorgada y por los servicios prestados. A la Q. María de la Paz Orta Pérez por los servicios de análisis elemental brindados, a la Dra. María del Carmen García González por los experimentos de espectrometría de masas, a la Dra. Nuria Esturau Escofet y la Dra. Beatriz Quiroz García, por los estudios de RMN en el Laboratorio Universitario de Resonancia Magnética Nuclear, así como a todo el personal involucrado para la realización de este proyecto.

A los miembros de mi jurado, al **M. C. José Manuel Méndez Stivalet**, al **Dr. David Morales Morales**, a la **Dra. Carmela Crisóstomo Lucas**, al **Dr. Jorge Luis López Zepeda** y al **Dr. Juan Manuel German Acacio** por todas las observaciones y comentarios brindados para la mejora de este trabajo y de mi desarrollo académico y profesional.

A todos mis compañeros del laboratorio IN3 que me proporcionaron muchos conocimientos, momentos agradables, risas y sobretodo mucho aprendizaje.

A mis padres, **María Regina** y **Cesar** por haberme brindado todo su apoyo y cariño, por todos los momentos inolvidables que he pasado y vivido con ustedes y por enseñarme que la vida viene con mucho aprendizaje, a enseñarme que el cambio es una de las cosas más difíciles pero bonitas de lograr para poder ser una mejor persona.

A mi hermano **Bruno Cesar** por apoyarme en los momentos más importantes, por alentarme a seguir adelante, a no darme por vencido y por enseñarme que la vida tiene muchos altibajos, pero que todos tienes que vivirlos con mucho entusiasmo y aprender las lecciones para las que la vida te prepara.

A **Carmen, Arnulfo** y **Josué** por haberme brindado la oportunidad y la confianza de conocerlos, por enseñarme muchas cosas valiosas y por el apoyo brindado durante estos últimos años, los cuales fueron de gran ayuda para mi crecimiento personal y por todos los momentos agradables que he vivido junto a ustedes.

Y a ti **Anaí** por enseñarme lo maravillosa que es esta vida, por permitirme compartir demasiadas enseñanzas a tu lado, por toda la confianza que me has brindado y permitirme conocer nuevas experiencias que me han ayudado a crecer no solo desde el ámbito externo sino también desde el ámbito interno. Me has enseñado lo que es amar a otra persona incondicionalmente y también lo que es el amor propio, los cuales son indispensables para poder estar en armonía con uno mismo. Estoy muy feliz y agradecido de haber encontrado a una persona como tú, porque contigo descubrí el significado del verdadero amor. Gracias por todo el amor que me has proporcionado y no cabe duda que tú eres la mujer a la cual amare hoy, mañana y siempre.

*“Felicidad no es hacer lo que uno quiere,
sino querer lo que uno hace”*

Jean Paul Sartre

Índice general

Abreviaturas	2
Índice de compuestos	3
Índice de figuras	5
Índice de tablas	8
Índice de reacciones	9
1. Introducción	10
2. Antecedentes	12
2.1 Compuestos pinza. Aspectos generales	12
2.2 Síntesis de compuestos pinza	13
2.3 Complejos pinza CCC-NHC (NHC como grupos donadores).....	17
2.4 Síntesis de compuestos pinza CCC-NHC	24
2.5 Complejos pinza con actividad citotóxica	31
3. Hipótesis y objetivos	35
3.1 Hipótesis.....	35
3.2 Objetivos.....	35
4. Resultados y discusión	36
4.1 Síntesis de sales de bis(imidazolio).....	33
4.1.1 Caracterización de las sales de bis(imidazolio).....	39
4.2 Síntesis de complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II).....	52
4.2.1 Caracterización de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd (II).....	54
5. Evaluación citotóxica	62
6. Conclusiones	67
7. Desarrollo Experimental	68
7.1 Reactivos e instrumentación.....	68
7.2. Metodología general para la síntesis de las sales de bis-(imidazolio).....	69
7.3. Metodología general para la síntesis de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II)	74
7.4. Evaluación citotóxica.....	77
Bibliografía	79
Anexos	90
Anexo I. Espectros de RMN.....	90
Anexo II. Espectros de espectrometría de masas.....	101
Anexo III. Datos cristalográficos para las sales de bis(imidazolio).....	112

Abreviaturas

°C Grados Celsius

[CuO] Catalizador de óxido de cobre

μM Micromolar

¹H RMN Resonancia Magnética Nuclear de hidrogeno

¹³C RMN Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13

¹⁹F RMN Resonancia Magnética Nuclear de flúor 19

³¹P RMN Resonancia Magnética Nuclear de fósforo 31

CHCl₃ Cloroformo

CH₂Cl₂ Diclorometano

COSY Espectroscopia de correlación

DART⁺ Análisis directo en tiempo real

DMAc Dimetilacetamida

DMSO Dimetilsulfoxido

DMSO-d₆ Dimetilsulfoxido deuterado

Et₂O Éter etílico

FAB⁺ Bombardeo de átomos rápidos

Hz Hertz

HSQC Coherencia heteronuclear cuántica simple

HMBC Conectividad heteronuclear a enlaces múltiples

IC₅₀ Concentración inhibitoria de un fármaco al 50%

ⁿJ_{A-B} Constante de acoplamiento entre A-B a *n* enlaces de distancia

K₂CO₃ Carbonato de potasio

KPF₆ Hexafluoruro de potasio

[M]⁺ Ion molecular

m/z Relación masa-carga

MeCN Acetonitrilo

MeOH Metanol

MHz Megahertz

NHC Carbeno N-Heterocíclico

OLED Diodo orgánico de emisión de luz

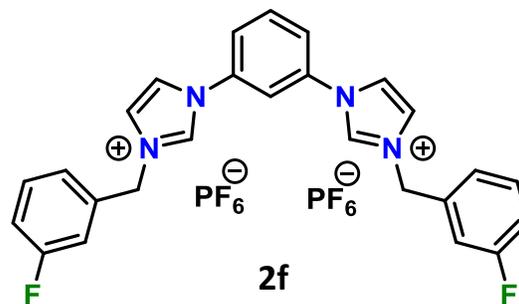
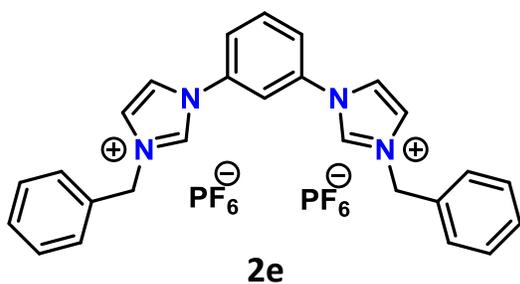
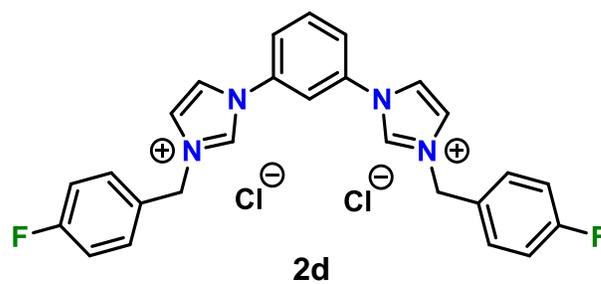
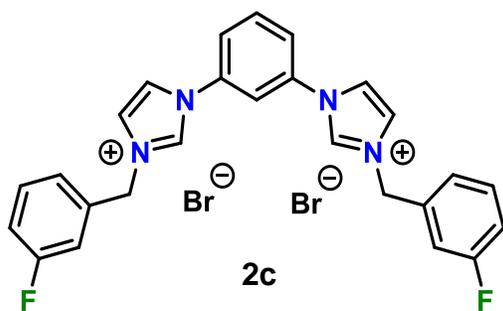
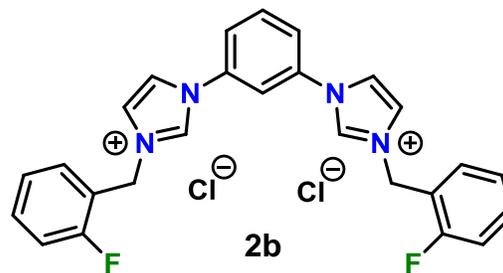
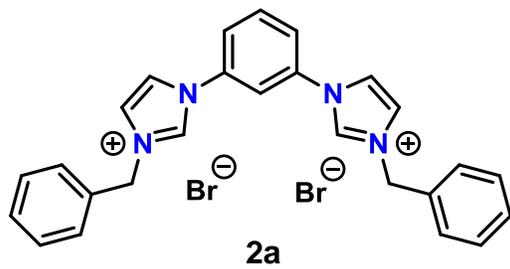
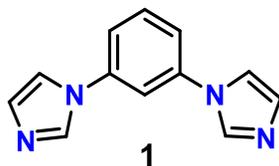
Pd(OAc)₂ Acetato de paladio

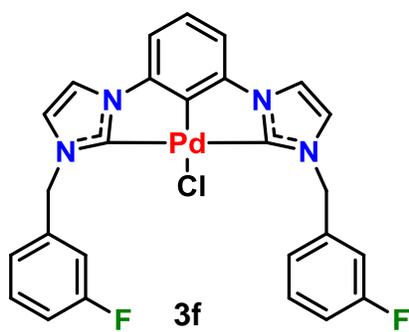
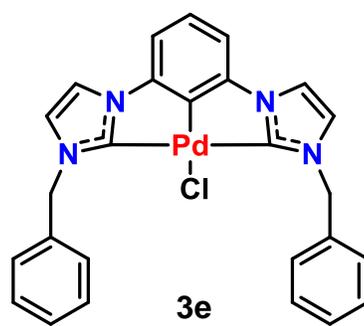
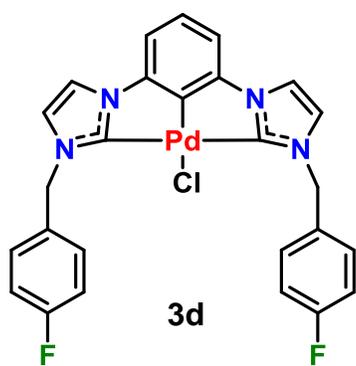
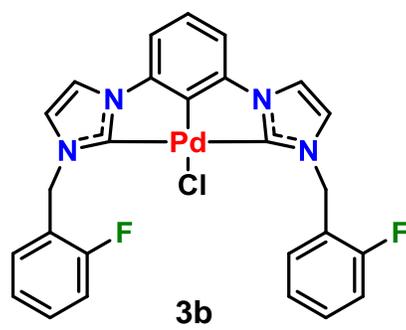
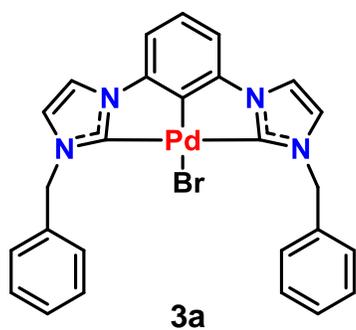
ppm partes por millon

R-X halogenuro de alquilo

%V_{Bur} Porcentaje de volumen enterrado

Índice de compuestos





Índice de figuras

Figura 2.1 Estructura general de un compuesto pinza.....	12
Figura 2.2 Síntesis de los primeros compuestos pinza metálicos PCP de Shaw.....	13
Figura 2.3 Síntesis general de compuestos pinza por activación C-H.....	14
Figura 2.4 Mecanismos por la cual se lleva la activación del enlace C-H.....	14
Figura 2.5 Estados electrónicos de un carbeno.....	17
Figura 2.6 Representación del enlace M-C en los carbenos de Fischer y Schrock.....	17
Figura 2.7 Efecto Push-Pull presente en los NHC.....	18
Figura 2.8 Estructuras de algunos de los NHC's comúnmente más utilizados....	19
Figura 2.9 Representación del impacto estérico con (a) el ángulo de Tolman para fosfinas y (b) volumen enterrado para NHC.....	20
Figura 2.10 Principales tipos de compuestos pinza CCC-NHC.....	21
Figura 2.11 Metodología para la síntesis de los precursores para los complejos pinza CCC-NHC.....	24
Figura 2.12 Metodología empleada por Hollis y colaboradores para la síntesis de los primeros compuestos pinza CCC-NHC.....	25
Figura 2.13 Compuestos pinza CCC-NHC con diferentes centros metálicos.....	25
Figura 2.14 Síntesis de complejos pinza CCC-NHC de Rh e Ir obtenidos por transmetalación.....	26
Figura 2.15 Ruta sintética para complejos pinza CCC-NHC de Pd(II) desarrollada y patentada por Hollis y colaboradores.....	27
Figura 2.16 Compuestos pinza CCC-NHC de Ru sintetizados por metalación directa.....	28
Figura 2.17 Compuestos CCC-NHC de Co y Ni con diferentes estados de oxidación.....	29
Figura 2.18 Complejos pinza de Pt(II) empleados como agentes anticancerígenos en diferentes líneas celulares cancerígenas.....	31
Figura 2.19 Compuestos pinza de Pd(II) con gran actividad citotóxica evaluados en diferentes líneas celulares cancerígenas.....	33
Figura 4.1 Espectro de RMN de ^1H para el compuesto 2a (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C).....	38
Figura 4.2 Espectros de RMN de ^1H de las sales de bis(imidazolio) (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C).....	39
Figura 4.3 Capacidad σ -donadora medida en una escala de $^1J_{\text{C-H}}$	41
Figura 4.4 Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto 2a (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C).....	42
Figura 4.5 Espectros de RMN de ^{13}C de las sales de bis(imidazolio) (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C).....	43
Figura 4.6 Espectro de masas (FAB $^+$) para el compuesto 2a	45
Figura 4.7 Figura ORTEP del compuesto 2b , elipsoides al 30% de probabilidad.....	48
Figura 4.8 Figura ORTEP del compuesto 2d , elipsoides al 30% de probabilidad.....	49

Figura 4.9 Puentes de hidrogeno para el compuesto 2b	50
Figura 4.10 Puentes de hidrogeno para el compuesto 2d	50
Figura 4.11 Espectro de RMN de ^1H para el compuesto 3a (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C).....	54
Figura 4.12 Espectros de RMN de ^1H de los complejos CCC-NHC de Pd(II) (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25 °C).....	55
Figura 4.13 Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto 3a (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C).....	56
Figura 4.14 Espectros de RMN de ^{13}C de los complejos CCC-NHC de Pd(II) (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25 °C).....	57
Figura 4.15 Espectro de masas (FAB $^+$) para el compuesto 3a	60
Figura 5.1 Gráfico del porcentaje de inhibición celular de la serie de sales de bis(imidazolío).....	64
Figura 5.2 Gráfico del porcentaje de inhibición celular de la serie de complejos tipo pinza de Pd(II).....	66
Figura A.1 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (superior) y RMN de ^{13}C para el compuesto 2a (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (inferior).....	90
Figura A.2 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (superior) y RMN de ^{13}C para el compuesto 2b (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (inferior).....	87
Figura A.3 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (superior) y RMN de ^{13}C para el compuesto 2c (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (inferior).....	88
Figura A.4 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (superior) y RMN de ^{13}C para el compuesto 2d (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (inferior).....	89
Figura A.5 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (superior) y RMN de ^{13}C para el compuesto 2e (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (inferior).....	90
Figura A.6 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (superior) y RMN de ^{13}C para el compuesto 2f (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (inferior).....	91
Figura A.7 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (superior) y RMN de ^{13}C para el compuesto 3a (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (inferior).....	92
Figura A.8 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (superior) y RMN de ^{13}C para el compuesto 3b (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (inferior).....	93
Figura A.9 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (superior) y RMN de ^{13}C para el compuesto 3d (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (inferior).....	94
Figura A.10 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (superior) y RMN de ^{13}C para el compuesto 3e (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (inferior).....	95
Figura A.11 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (superior) y RMN de ^{13}C para el compuesto 3f (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (inferior).....	96
Figura A.12 Espectro de masas (FAB $^+$) para el compuesto 2a	101
Figura A.13 Espectro de masas (FAB $^+$) para el compuesto 2b	102
Figura A.14 Espectro de masas (FAB $^+$) para el compuesto 2c	103
Figura A.15 Espectro de masas (FAB $^+$) para el compuesto 2d	104
Figura A.16 Espectro de masas (FAB $^+$) para el compuesto 2e	105
Figura A.17 Espectro de masas (FAB $^+$) para el compuesto 2f	106
Figura A.18 Espectro de masas (FAB $^+$) para el compuesto 3a	107
Figura A.19 Espectro de masas (FAB $^+$) para el compuesto 3b	108
Figura A.20 Espectro de masas (FAB $^+$) para el compuesto 3d	109

Figura A.21 Espectro de masas (FAB+) para el compuesto 3e	110
Figura A.22 Espectro de masas (FAB+) para el compuesto 3f	111

Índice de tablas

Tabla 1. Rendimientos para las sales de bis(imidazolio) presentadas en este trabajo.....	37
Tabla 2. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H para las sales de bis(imidazolio).....	40
Tabla 3. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para señales características en las sales de bis(imidazolio).....	42
Tabla 4. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para las señales del bencilo fluorado en las sales de bis(imidazolio).....	44
Tabla 5. Iones característicos y su respectiva abundancia relativa determinada por espectrometría de masas (FAB^+) de las sales de bis(imidazolio).....	46
Tabla 6. Valores calculados y experimentales de análisis elemental para las sales de bis(imidazolio).....	47
Tabla 7 distancias de enlace y ángulos selectos para el compuesto 2b	51
Tabla 8 distancias de enlace y ángulos selectos para el compuesto 2d	51
Tabla 9. Rendimientos para los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II) presentados en este trabajo.....	53
Tabla 10. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para señales características en los complejos pinza tipo CCC-NHC de Pd(II).....	58
Tabla 11. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para las señales del bencilo fluorado en los complejos pinza tipo CCC-NHC de Pd(II).....	59
Tabla 12. Iones característicos y su respectiva abundancia relativa determinada por espectrometría de masas (FAB^+) de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II).....	61
Tabla 13. Valores calculados y experimentales de análisis elemental para los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II)	61
Tabla 14. Inhibición del crecimiento en diferentes líneas celulares por efecto de las sales de bis(imidazolio).....	63
Tabla 15. Inhibición del crecimiento en diferentes líneas celulares por efecto de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II).....	65
Tabla 16 Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para el compuesto 2b	112
Tabla 17 Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para el compuesto 2d	113
Tabla 18 Distancias de enlace para el compuesto 2b	114
Tabla 19 Distancias de enlace para el compuesto 2d	115
Tabla 20 Ángulos de enlace para el compuesto 2b	116
Tabla 21 Ángulos de enlace para el compuesto 2d	117

Índice de reacciones

Reacción 1. Síntesis del compuesto 1 utilizado como precursor para la síntesis de las sales de bis(imidazolio).....	35
Reacción 2. Síntesis general de las sales de bis(imidazolio).....	36
Reacción 3. Intercambio de aniones por reacción de metátesis para las sales de bis(imidazolio).....	36
Reacción 4. Síntesis de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II) por el método A.....	48
Reacción 5. Síntesis de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II) por el método B.....	49

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades responsables de un gran número de muertes alrededor del mundo. Tan solo en el 2021 se han registrado cerca de 10 millones de muertes ocasionadas por esta enfermedad por lo que se ha convertido en un gran problema de salud pública.¹ Uno de los tratamientos más eficaces para tratar esta enfermedad es la quimioterapia; la cual emplea un metalofármaco, siendo el cisplatino y sus derivados los más empleados. Sin embargo, presentan varios efectos adversos en el cuerpo humano^{2,3}, por lo que la búsqueda de nuevos compuestos capaces de ser más selectivos y menos tóxicos, es el objetivo de varios grupos de investigación. Una de las estrategias para mejorar la actividad de los metalofármacos es aumentar la lipofilicidad, para proporcionar una mayor permeabilidad en la membrana celular. Esto se ha logrado introduciendo grupos funcionales que contengan enlaces C-F.⁴

Por otra parte, los complejos pinza han tenido un gran éxito en diferentes áreas de la ciencia, específicamente en el área de catálisis. Sin embargo, este tipo de compuestos se han comenzado a evaluar en el área biológica para explorar su actividad citotóxica, específicamente compuestos derivados de metales como Ru, Ag, Au, Rh, así como los metales pertenecientes al grupo 10 análogos al Pt como el Pd y Ni. Esto debido en gran parte a la robustez que presentan y a su gran estabilidad que poseen gracias a su diseño estructural.⁵⁻⁸ Los compuestos pinza de Pd presentan propiedades físicas y químicas similares a sus análogos de Pt. En algunos casos estos han presentado una mayor actividad citotóxica, así como una menor toxicidad que sus análogos, esto hace que los compuestos de Pd sean una gran alternativa.⁹⁻¹¹

Actualmente existe una gran variedad de compuestos pinza, entre estos los del tipo CCC-NHC, los cuales desde su aparición en 2005¹² han llamado la atención debido a que presentan una mayor estabilidad y robustez que los compuestos pinza derivados de fosfinas.¹³ Una de sus grandes aplicaciones recientemente ha sido en el área biológica al ser empleados como agentes anticancerígenos, los cuales han mostrado buenos resultados al presentar en algunos casos, una mayor actividad citotóxica en concentraciones menores al cisplatino.^{14,15}

Por todo lo mencionado con anterioridad, en este trabajo se plateó la síntesis y caracterización de complejos pinza del tipo CCC-NHC de Pd(II) con *N*-sustituyentes fluorados con el propósito de llevar a cabo la evaluación de su actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares cancerígenas.

2. ANTECEDENTES

2.1 Compuestos pinza. Aspectos generales

El desarrollo de compuestos pinza ha tenido un gran impacto en la química de coordinación y organometálica, no solo por la amplia variedad de estructuras de estos compuestos, si no por su aplicación en diferentes áreas. Entre estas se encuentran la ciencia de materiales, química supramolecular, bioinorgánica y particularmente en el área de catálisis. En esta última se ha empleado para la ruptura y formación de enlaces usualmente inactivos como C-H, C-C, C-F, entre otros.¹⁶

Los compuestos pinza poseen propiedades muy particulares e interesantes, esto gracias a su estructura química y a su estabilidad.¹⁷ En la **Figura 2.1** se muestra la estructura general de los compuestos pinza, en donde se observa que el ligante se encuentra coordinando al centro metálico (**M**) por medio de tres átomos donadores formando dos metalociclos. El tamaño de cada uno de estos puede variar de 5 a 6 miembros dependiendo del número de átomos, en el grupo espaciador (**Z**). El átomo central donador (**E**), así como los átomos donadores (**D**) pueden ser neutros o iónicos, siendo esta última característica una de las razones por la cual los compuestos pinza han sido generalizados, estudiados y explotados, debido a la amplia variedad de átomos donadores que se pueden emplear, lo que ha permitido modular las propiedades del centro metálico. Por último la naturaleza del ligante pinza puede ser de carácter aromático o alifático lo que puede proporcionar una protección aun mayor y propiedades químicas diferentes según sea el caso.^{18,19}

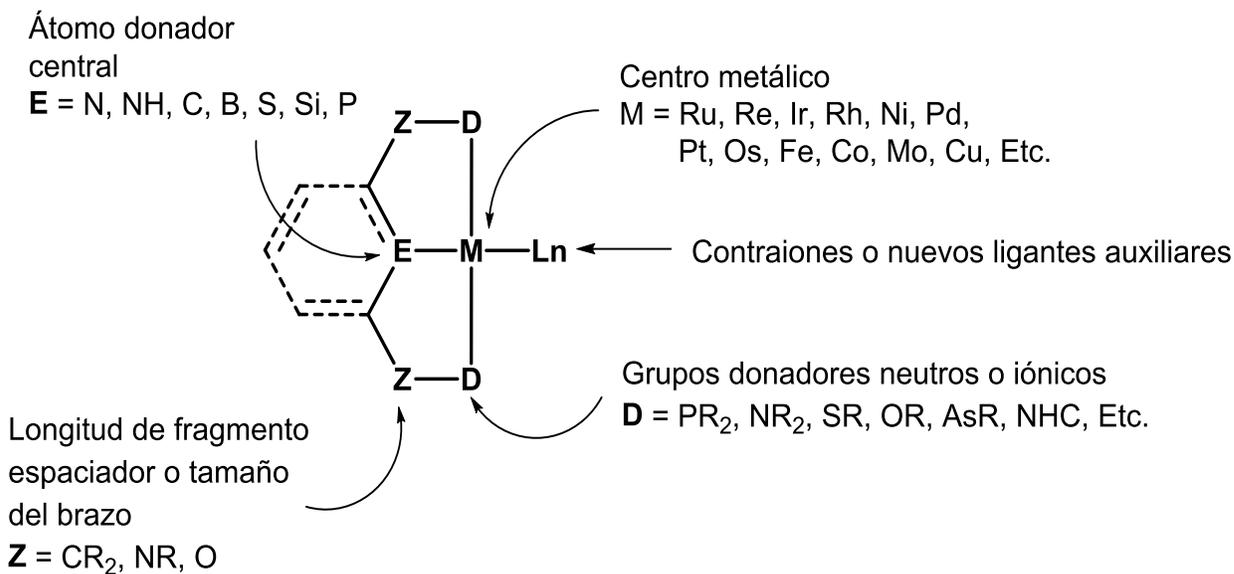


Figura 2.1 Estructura general de un compuesto pinza¹⁸

Si bien el término “pinza” acuñado por van Koten²⁰ hace referencia en como el ligante toma con fuerza al centro metálico, también hace alusión en el modo de coordinación por parte de esta familia de ligantes tridentados, usualmente llamados “compuestos pinza”. Esto no solo proporciona una gran estabilidad al centro metálico, sino que favorece la capacidad de adoptar una estructura rígida a través de una configuración meridional. De esta manera se modifican las propiedades tanto estéricas como electrónicas de los complejos metálicos, de una manera superior en comparación con ligantes quelatantes similares, ocasionando que dichos complejos soporten condiciones de reacción más drásticas.^{21–23}

2.2 Síntesis de compuestos pinza

Desde la aparición de los primeros compuestos pinza reportados por Moulton y Shaw²⁴ en 1976, han adquirido una gran relevancia debido a que el proceso de síntesis permite obtener productos con relativa facilidad. Esto gracias a que involucra reactivos comerciales que permiten que dicho proceso se lleve a cabo en dos o hasta tres pasos de reacción.

En la **Figura 2.2** se puede observar la síntesis de los primeros compuestos pinza, estos son conocidos como compuestos pinza tipo PCP, en donde se observa a dos átomos de fósforo como grupos donadores que coordinan al centro metálico, así como la coordinación del metal por medio del átomo de carbono que pertenece al fragmento aromático conocido como carbono *ipso* y dando como resultado la formación de los metalociclos presentes en los compuestos pinza.

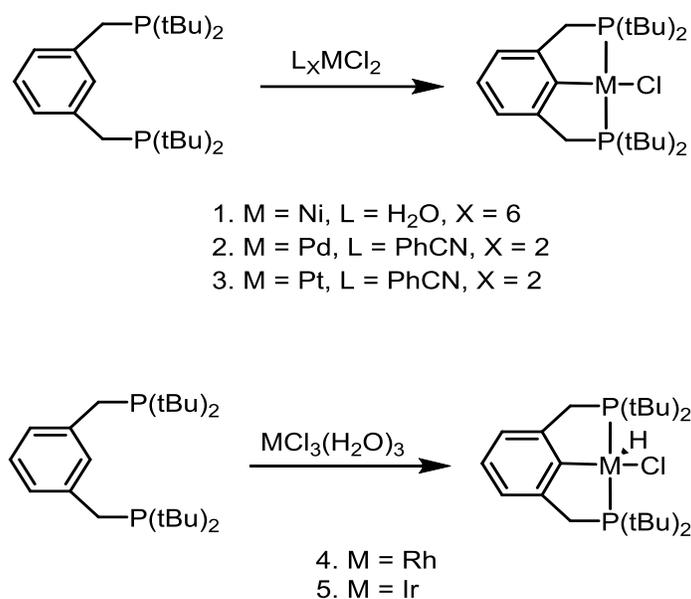


Figura 2.2 Síntesis de los primeros compuestos pinza metálicos PCP de Shaw²²

La síntesis general de este tipo de compuestos involucra dos pasos, la coordinación del metal por parte de los átomos donadores y la activación del enlace C-H (**Figura 2.3**). El primer paso depende de la capacidad de los grupos donadores para coordinar al centro metálico. La teoría de ácidos y bases duros y blandos de Pearson, es una herramienta muy útil para poder predecir y tener una aproximación más certera de cómo se llevará a cabo el proceso de coordinación.²⁵ El segundo paso es la activación del enlace C-H para formar el nuevo enlace C-M.

En la literatura, podemos encontrar diversas metodologías para llevar a cabo la síntesis de complejos pinza por medio de activación C-H, sin embargo, entre las más comunes y utilizadas se encuentran la a) Adición Oxidativa, b) Metátesis del enlace σ y c) Disociación iónica (**Figura 2.4**). Cada metodología se lleva a cabo por diferentes mecanismos los cuales dependen de diversas variables. Entre estas se encuentran la naturaleza del centro metálico, la capacidad de los átomos donadores, el tipo de sustituyentes en el ligante pinza, la hibridación del átomo de carbono, así como las condiciones de reacción.^{18,26,27}

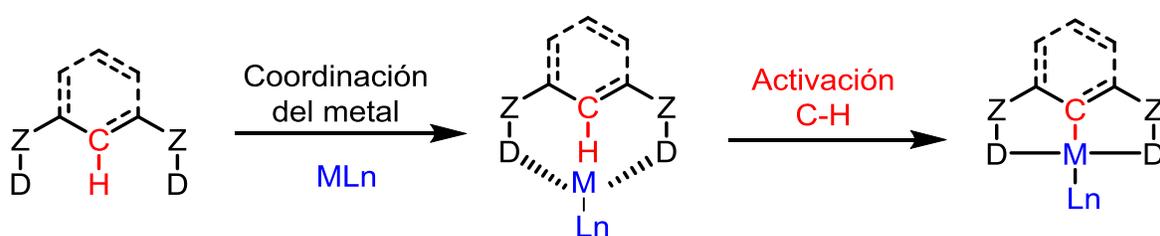


Figura 2.3 Síntesis general de compuestos pinza por activación C-H²⁸

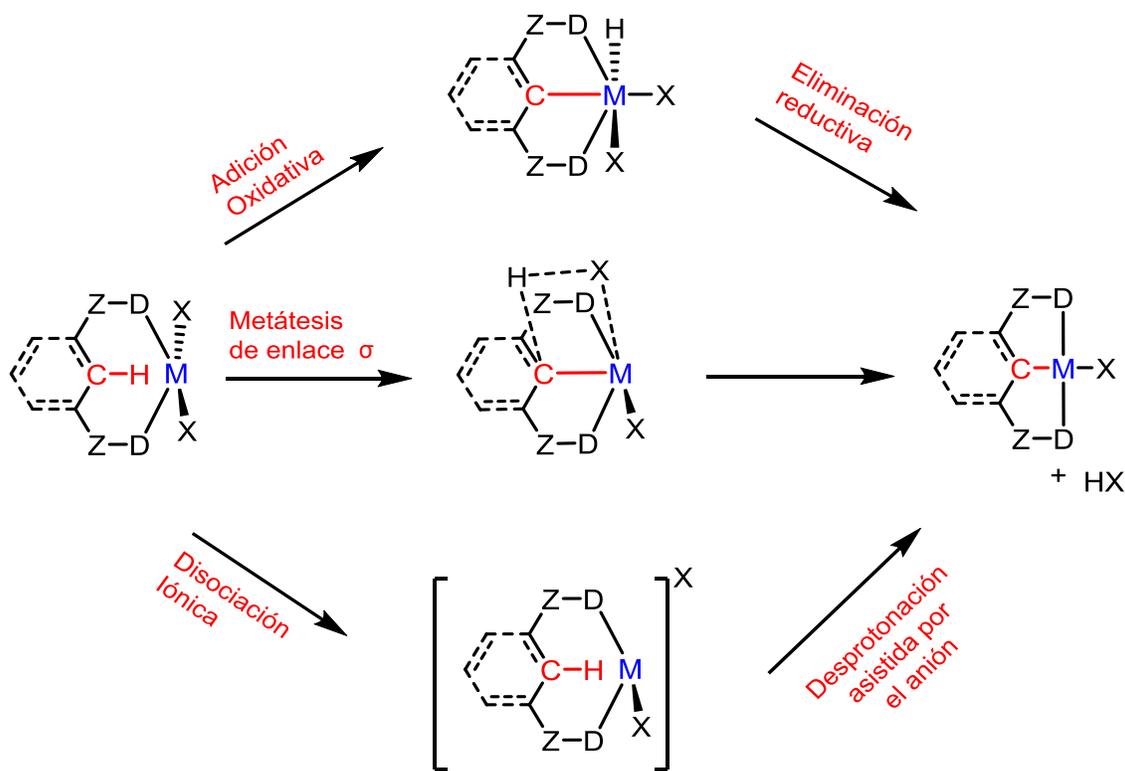


Figura 2.4 Mecanismos por la cual se lleva la activación del enlace C-H²⁸

La síntesis de compuestos pinza por medio de la metalación directa, activando el enlace **C-H**, no solo abrió la puerta para llevar a cabo la síntesis de un gran número de estos compuestos, sino que también implicó una gran relevancia desde el punto de vista económico y ambiental. Esto debido a que no hubo necesidad de utilizar una mayor cantidad de reactivos, energía, uso de disolventes, sino que también generó una menor cantidad de desperdicios y una disminución en los pasos de reacción. Además, también ayudó a posicionar a estos compuestos como excelentes candidatos en el área de la catálisis para llevar a cabo la funcionalización del enlace **C-H**.²⁸

Recientemente los compuestos pinza del tipo CCC-NHC, han adquirido una gran atención ya que los grupos donadores que poseen estos compuestos, no solo forman enlaces de coordinación con metales de transición lejana (Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, etc.), sino que también tienden a formar enlaces con metales de transición temprana, como lo son los metales del grupo 3 (Sc, Y), grupo 4 (Ti, Zr, Hf) así como lantánidos (La, Nd, Sm, Dy, Lu).^{13,21,25,26,29-34}

2.3 Complejos pinza CCC-NHC (NHC como grupos donadores)

El diseño de compuestos pinza que sean mucho más robustos y estables ha sido objeto de estudio por varios grupos de investigación a nivel mundial.^{15,35} La incorporación de los NHC como grupos donadores en los compuestos pinza, ha venido en constante crecimiento gracias a la gran estabilidad y facilidad de formar complejos metálicos con gran parte de los metales de transición. Esto ha ocasionado que se encuentren en un gran número de transformaciones catalíticas, entre las cuales se encuentran el acoplamiento C-C, metátesis de olefinas, arilación de aldehídos, hidrogenación de olefinas, transferencia de hidrogeno, hidrosililación de alquinos, reducción de CO₂, entre muchas otras más.³⁵⁻⁴⁴

Para poder comprender porque los NHC como grupos donadores han tenido una gran relevancia y un gran impacto en esta área, es necesario entender porque estos compuestos ofrecen estas propiedades y porque pueden convertirse en un gran sustituto de las fosfinas como grupos donadores.^{38,45,46}

Los carbenos son compuestos derivados del metileno (H₂C:), que poseen un carbono divalente con seis electrones en su capa de valencia y son eléctricamente neutros (R₂C:). La inherente deficiencia de electrones en estos compuestos, convierte a los carbenos en intermediarios reactivos, debido a la necesidad de completar el octeto electrónico.^{47,48} Estos compuestos pueden encontrarse en múltiples estados electrónicos, sin embargo, los más estudiados han sido los que se encuentran en un estado singulete y en un estado triplete (**Figura 2.5**). El carbeno singulete es aquel que posee su par de electrones con un spin apareado en el orbital σ adquiriendo una geometría angular, mientras que el carbeno triplete posee su par de electrones desapareado, cada electrón ocupa de forma individual y paralela los orbitales σ y p_{π} obteniendo una geometría lineal.⁴⁹

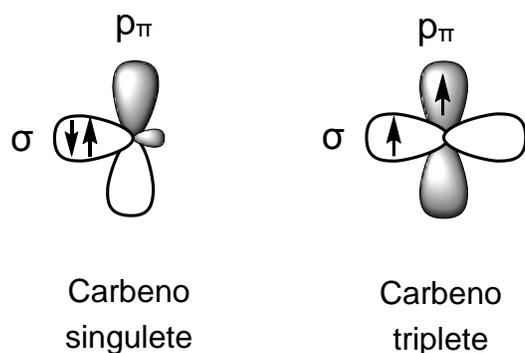


Figura 2.5 Estados electrónicos de un carbena⁴⁸

La gran reactividad que poseían los carbenos, ocasionaba que solo fueran considerados como intermediarios en muchos mecanismos de reacción, sin embargo, se descubrió un método el cual consistía en fijar el carbena a la esfera de coordinación de un metal de transición en forma de ligante. Este método se convirtió en uno de las herramientas más importantes para estabilizar a los carbenos y dar lugar a los carbenos metálicos.^{48,50}

Estos carbenos metálicos se clasificaron en dos grandes grupos, carbenos de Fischer y carbenos de Schrock (**Figura 2.6**), donde el carbena en estado singlete se encuentra coordinado al centro metálico y el carbena triplete se encuentra coordinado al centro metálico, respectivamente.^{44,51-54}

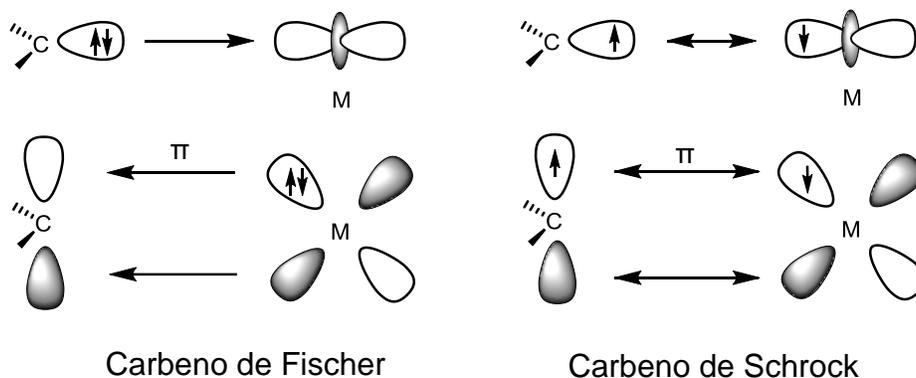


Figura 2.6 Representación del enlace M-C en los carbenos de Fischer y Schrock⁵²

Los carbenos N-Heterocíclicos (NHC; por sus siglas en inglés) son compuestos cíclicos que poseen al menos un átomo de nitrógeno, enlazado a un átomo de carbono divalente con un par de electrones libre.⁵⁵ Estos compuestos se encuentran dentro de la clasificación de carbenos de Fischer, ya que poseen un estado electrónico singulete, con una geometría angular y enlazado a un donador π . Sin embargo, los NHC son considerados fuertes donadores σ y débiles aceptores π contrario a los carbenos de Fisher que son débiles donares σ . Estas características propician a los NHC una gran estabilidad, así como una gran capacidad de formar complejos metálicos con la mayor parte de los metales del bloque d.^{39,52,55-57}

La gran estabilidad de los NHC se encuentra favorecida principalmente por dos factores. El primero es debido a la estructura cíclica que posee este tipo de compuestos, ya que la configuración electrónica del carbono (C_2) adyacente a los átomos de nitrógeno (N_1 y N_3), sea de una hibridación sp^2 y por lo tanto adquiera una geometría angular, dando como resultado que dicho carbono obtenga un estado singulete.⁵⁸ Este estado electrónico se encuentra favorecido en mayor proporción por el segundo factor y que tiene una mayor relevancia; el “efecto Push-Pull”.

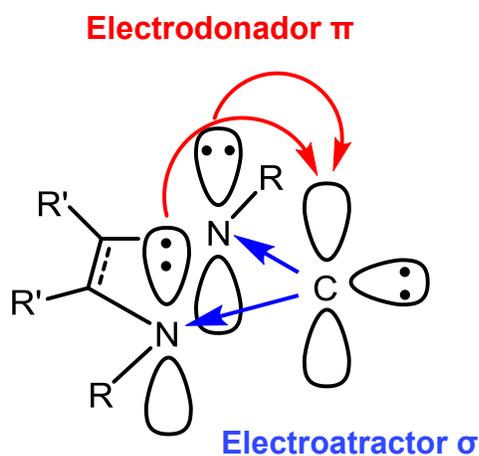


Figura 2.7 Efecto Push-Pull presente en los NHC⁵⁹

Este consiste en un efecto electrodonador π (“Push”) por parte de los pares electrónicos que se encuentran en los átomos de N¹ y N³ sobre el orbital p_{π} vacío del átomo carbénico C₂. Por otro lado, se presenta un efecto inductivo negativo por parte de los átomos de nitrógeno, al presentar una mayor electronegatividad dando como resultado un efecto electrotractor σ (“Pull”) sobre el átomo carbénico (**Figura 2.7**).^{39,59–61}

Entre los NHC más comunes y estudiados podemos encontrar aquellos que se encuentran conformados por anillos aromáticos de 5 miembros conocidos como imidazolilidenos y los que se encuentran fusionados con un anillo de benceno conocidos como benzimidazolilidenos. Sin embargo, existen diferentes NHC como los triazolilidenos, anillos con diferentes heteroátomos, anillos de 6 miembros, así como anillos de 5 y 6 miembros no aromáticos (**Figura 2.8**).^{55,58,59,62}

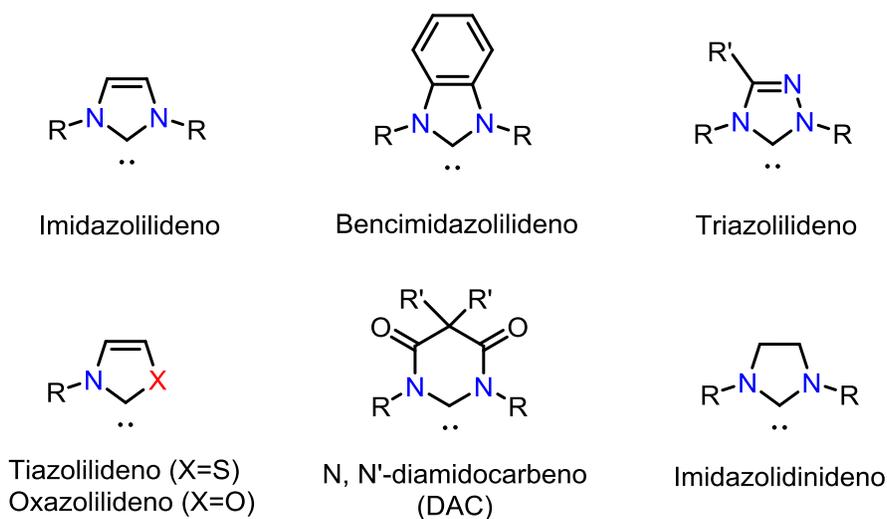


Figura 2.8 Estructuras de algunos de los NHC's comúnmente más utilizados⁵⁵

Otra de las características principales de los NHC como grupos donares, es su capacidad para modular y predecir sus propiedades estereoelectrónicas. Esto con la finalidad de elegir al NHC más indicado para controlar la selectividad y reactividad frente a diferentes centros metálicos, para su evaluación en catálisis y su uso como medicamentos antitumorales, por mencionar algunos ejemplos.^{6,63}

Uno de los parámetros estereoelectrónicos más importantes a modular y cuantificar en los NHC es el impacto estérico que estos compuestos ejercen en un centro metálico, dicho parámetro lleva por nombre $\%V_{bur}$ o también conocido como porcentaje de volumen enterrado (**Figura 2.9**). El nombre de $\%V_{bur}$ fue acuñado por Nolan, Cavallo y colaboradores, debido a la necesidad de explicar el comportamiento de los *N-sustituyentes* ya que, a diferencia de los sustituyentes en las fosfinas, los cuales se acomodan en forma de cono apuntando lejos del centro metálico, los *N-sustituyentes* en los NHC apuntan hacia el centro del metal lo que implica una mayor demanda estérica.^{64,65}

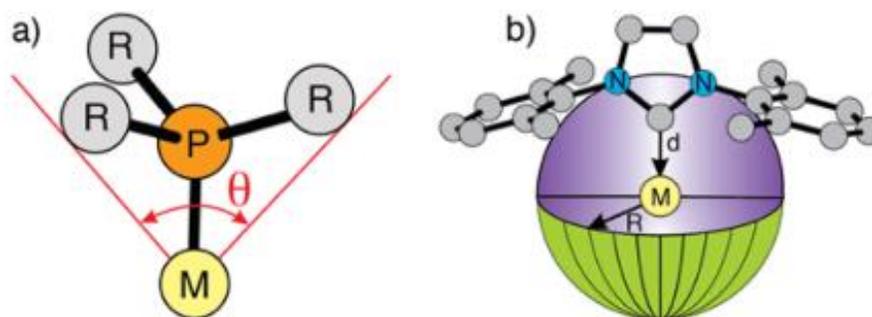


Figura 2.9 Representación del impacto estérico con **(a)** el ángulo de Tolman para fosfinas y **(b)** volumen enterrado para NHC⁶⁶

El $\%V_{bur}$ se define como el porcentaje de volumen enterrado que ejerce un ligante NHC sobre una esfera de radio 3.5 Å, por el efecto de la coordinación sobre un metal siendo este último, el centro de la esfera donde la distancia entre el centro metálico y el ligante es de 2.0 Å. Para el cálculo de este parámetro se toman los valores del radio de la esfera y la distancia entre el ligante NHC con el centro metálico, así como los datos de la estructura cristalina. Este parámetro se puede modular gracias a la inserción de *N-sustituyentes* voluminosos que son de gran ayuda para proteger los sitios activos, dar una mayor reactividad y proporcionar un mayor impacto estérico frente a los centros metálicos, lo que conlleva a obtener un valor de $\%V_{bur}$ más grande.⁶⁶⁻⁶⁸

La baja o nula disociación que presentan frente a los centros metálicos por tener una distancia de enlace más corta, mostrar muy buenas propiedades electrónicas como fuertes donores σ y débiles aceptores π , así como la fácil modulación de las propiedades estereoelectrónicas por parte de los *N*-sustituyentes, hace que los NHC sean considerados como muy buenos grupos donadores y sean una mejor alternativa a las fosfinas terciarias en complejos pinza PCP y dar lugar a los compuestos pinza CCC-NHC.^{40,45,69,70}

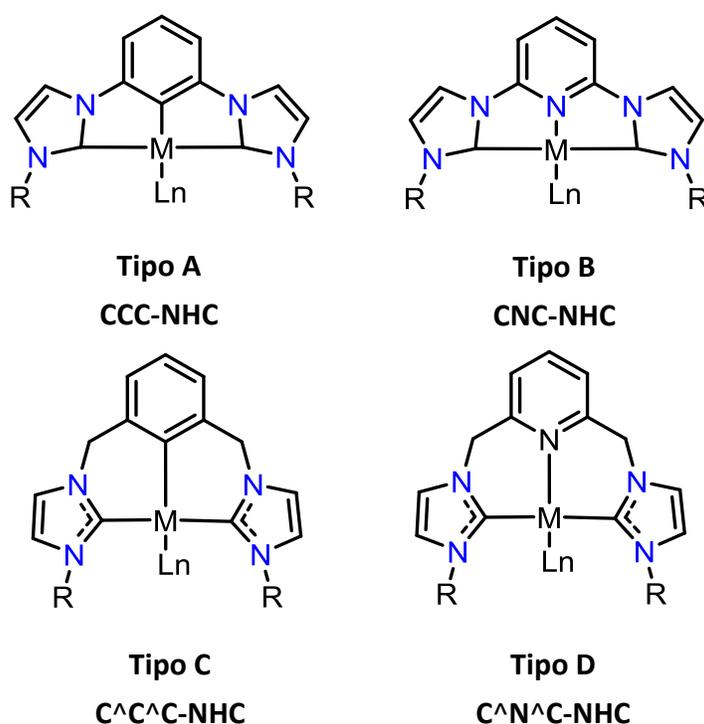


Figura 2.10 Principales tipos de compuestos pinza CCC-NHC^{45,71}

En la literatura podemos encontrar al menos cuatro tipos de compuestos pinza que involucran dentro de su estructura NHC como grupos donadores (**Figura 2.10**). Estos compuestos comparten dos características, la primera es la variación del átomo central donador en la que típicamente encontramos carbono o nitrógeno (**tipo A y tipo B**).

La segunda característica es aquella en la que encontramos un grupo metileno (CH_2), que actúa como espaciador o puente entre el fragmento aromático que posee al átomo donador central y los NHC que actúan como donadores laterales (**tipo C y tipo D**).^{19,45,71–73}

En los últimos años los complejos del tipo CCC-NHC (**tipo A**) han tomado una gran relevancia alrededor del mundo, gracias a que estos compuestos presentan una mayor estabilidad en comparación con sus análogos C[^]C[^]C-NHC (**tipo C**). Gran parte de esto es debido a que los anillos que se forman en el proceso de metalación son más rígidos, ocasionando que tengan una gran estabilidad térmica, posean una geometría plana y se favorezca la formación de compuestos pinza meridionales. Estas cualidades han ocasionado un gran interés por parte de la comunidad científica no solo por su aplicación en catálisis, sino también como medicamentos con actividad anticancerígena y más reciente en el área de materiales midiendo las propiedades fotofísicas como OLEDs.^{14,15,74–76}

2.4 Síntesis de compuestos pinza CCC-NHC

Uno de los procesos de síntesis ampliamente utilizados para la obtención de complejos CCC-NHC, es la formación de sus precursores conocidos como sales de bis(imidazolio). Estos compuestos además de ser muy estables y llevar a cabo un proceso de metalación *in situ*, generan una síntesis más económica y eficiente, en comparación con la formación de los ligantes bis(NHC), los cuales son muy reactivos, presentan baja estabilidad frente a condiciones ambientales y requieren de fuertes condiciones de reacción para su obtención. Estas condiciones son favorables para la activación del enlace C-H en la posición C₂ en el imidazol y obtener el NHC libre, pero también genera la activación del enlace C-H en diferentes de posiciones del imidazol (C₄ o C₅). Dando como resultado una baja o nula selectividad en el proceso de metalación, ocasionando que sea vea imposibilitado el proceso de *orto*-metalación y la formación del compuesto pinza esperado.^{41,75,77}

En la literatura, podemos encontrar diferentes métodos para llevar a cabo la síntesis de sales de bis(imidazolio) que involucran rutas sintéticas con buenos rendimientos, sin embargo, algunas de estas rutas suelen ser muy sofisticadas debido al uso de catalizadores de Pd en acoplamientos de Buchwald-Hartwig, así como la utilización de una mayor cantidad de reactivos.^{38,74,75,78}

En el 2003 Hollis y colaboradores⁷⁹ presentaron una ruta sintética para la síntesis de estos precursores, la cual es una extensión de la metodología presentada por So⁸⁰ en 1992. Esta metodología consiste en dos pasos, la síntesis del 1,3-di(imidazolil)benceno (**1**) a partir de una reacción de *N*-arilación del 1,3-dibromobenceno y utilizando un catalizador de Cu. El segundo paso de esta metodología es la alquilación de este sistema a partir de halogenuros de alquilo (R-X) dando como resultado el precursor deseado (**2**) (**Figura 2.11**).

Los resultados y rendimientos obtenidos son muy buenos, dejando en claro que el 1,3-di(imidazolil)benceno presenta una muy buena respuesta a las reacciones de alquilación y que esta metodología es lo bastante efectiva para la obtención de las sales de bis(imidazolio).^{12,41,69,70}

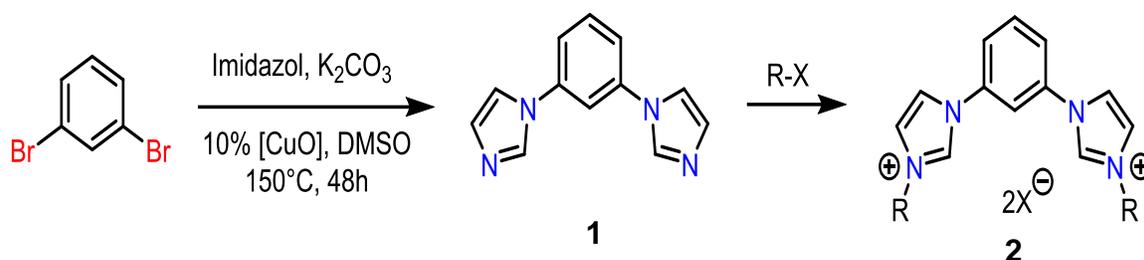


Figura 2.11 Metodología para la síntesis de los precursores para los complejos pinza CCC-NHC⁷⁹

El proceso de metalación de las sales de bis(imidazolio) implica dos pasos, el uso de dos equivalentes de base para la formación de los NHC, así como un electrófilo para la activación del enlace C-H arílico, siguiendo la misma metodología para la síntesis general de compuestos pinza (**Figura 2.3**). Sin embargo, debido a la naturaleza de los reactivos se genera una incompatibilidad de estos reactivos, ocasionando que el desarrollo de una síntesis eficiente y directa para complejos CCC-NHC se vea imposibilitada. Ante este hecho, el grupo de Hollis desarrollo una metodología de metalación directa para obtener los primeros complejos CCC-NHC con muy buenos resultados. Dicha metodología emplea el uso del reactivo $Zr(NMe_2)_4$ en donde los grupos $-NMe_2$ actúan como base para formar los NHC y el zirconio actúa como electrófilo para llevar a cabo la activación del enlace C-H arílico y a su vez funciona como centro metálico para dar paso a la formación del complejo metálico (**Figura 2.12**).^{12,69}

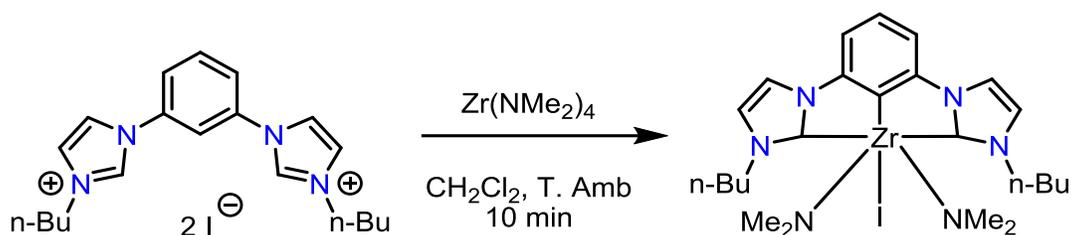


Figura 2.12 Metodología empleada por Hollis y colaboradores para la síntesis de los primeros compuestos pinza CCC-NHC⁶⁹

A partir de la síntesis de estos compuestos y la implementación de esta metodología como una forma eficaz de obtener compuestos pinza CCC-NHC, comenzó a surgir un número considerable de compuestos pinza utilizando diferentes centros metálicos como lo son Titanio y Hafnio (**Figura 2.13**). Los cuales se encuentran presentes en la misma familia del Zirconio, así como la extensión hacia diferentes centros metálicos de diferentes familias como el Tantalio por mencionar alguno.^{12,19,35,77}

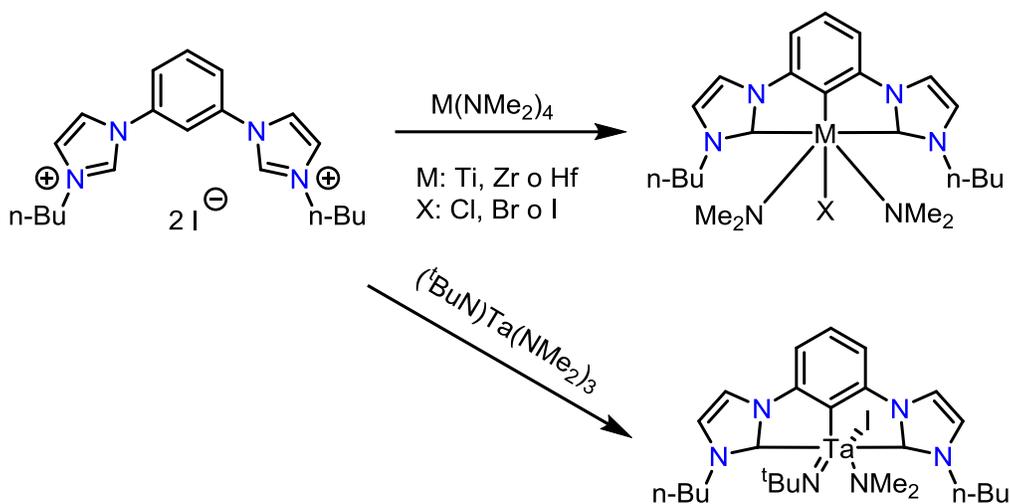


Figura 2.13 Compuestos pinza CCC-NHC con diferentes centros metálicos¹²

Si bien esta metodología presenta un parteaguas para la síntesis de complejos CCC-NHC, estos compuestos solo corresponden a complejos con metales de transición temprana. De manera que obtener complejos con metales de transición tardía, se convirtió en un objetivo claro por la importancia de estos metales a nivel catalítico, así como a nivel biológico. Por lo que una forma efectiva de llevar a cabo la síntesis de estos compuestos, fue por medio de la transmetalación. Utilizando la metodología empleada por Hollis como punto de partida, es que se pudo generar una ruta sintética eficaz para obtener los primeros complejos CCC-NHC con metales de transición tardía.^{41,81}

Utilizando y desarrollando una metodología de transmetalación, es como el grupo de Hollis pudo obtener complejos pinza CCC-NHC con metales del grupo 9 como lo son Rh e Ir (**Figura 2.14**). Esta metodología se convirtió en una ruta sintética bastante favorable, no solo por los buenos rendimientos que presentó sino porque pudo extenderse hacia otros centros metálicos ubicados en diferentes grupos.^{43,69,82}

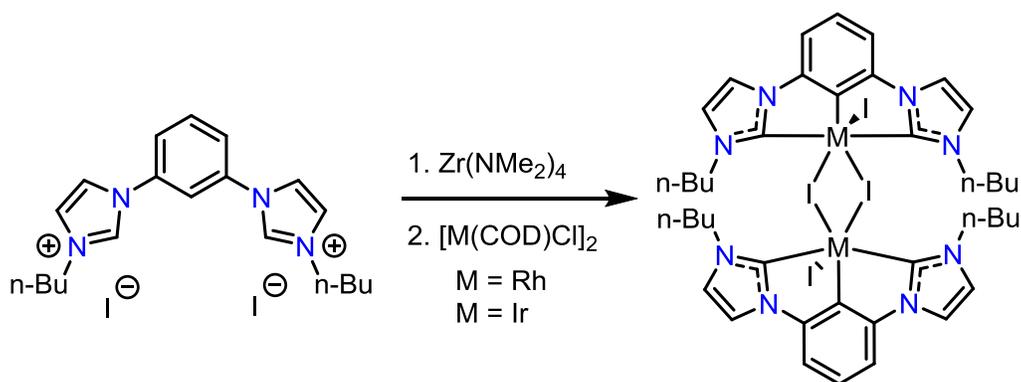


Figura 2.14 Síntesis de complejos pinza CCC-NHC de Rh e Ir obtenidos por transmetalación^{41,43}

Posteriormente se pudo llevar a cabo la síntesis de complejos pinza CCC-NHC con diferentes centros metálicos como lo son Pd⁸³, Pt⁸⁴⁻⁸⁶, Re⁸⁷, así como con elementos de la primera serie de transición como Co^{81,88} y Ni.^{42,89} Estos últimos son de gran importancia debido a su bajo costo por su gran abundancia en la corteza terrestre, así como por su importancia a nivel biológico.^{46,88,89}

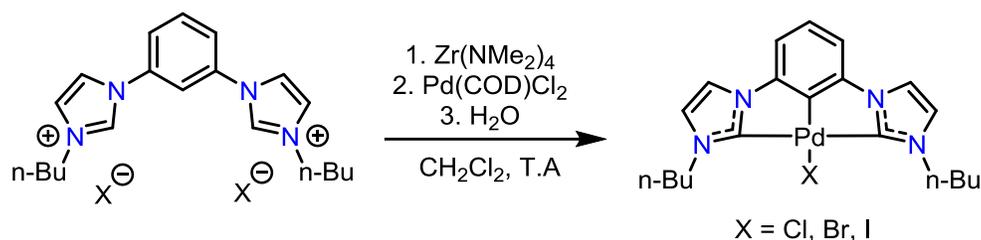


Figura 2.15 Ruta sintética para complejos pinza CCC-NHC de Pd(II) desarrollada y patentada por Hollis y colaboradores⁸³

Si bien la transmetalación como metodología empleada para la síntesis de complejos pinza CCC-NHC tuvo muy buenos resultados, diferentes grupos de investigación se han encaminado por utilizar una metodología de metalación directa para el desarrollo y síntesis de estos complejos. Utilizando una metodología de metalación directa y empleando una base adecuada para la formación de los NHC en las sales de bis(imidazolio), es como pudo llevarse a cabo la síntesis de los primeros complejos pinza CCC-NHC con metales del grupo 8 como lo son Ru^{14,40,90}, Os^{91,92} y más tarde con Fe⁹³ (**Figura 2.16**) obteniendo muy buenos resultados.

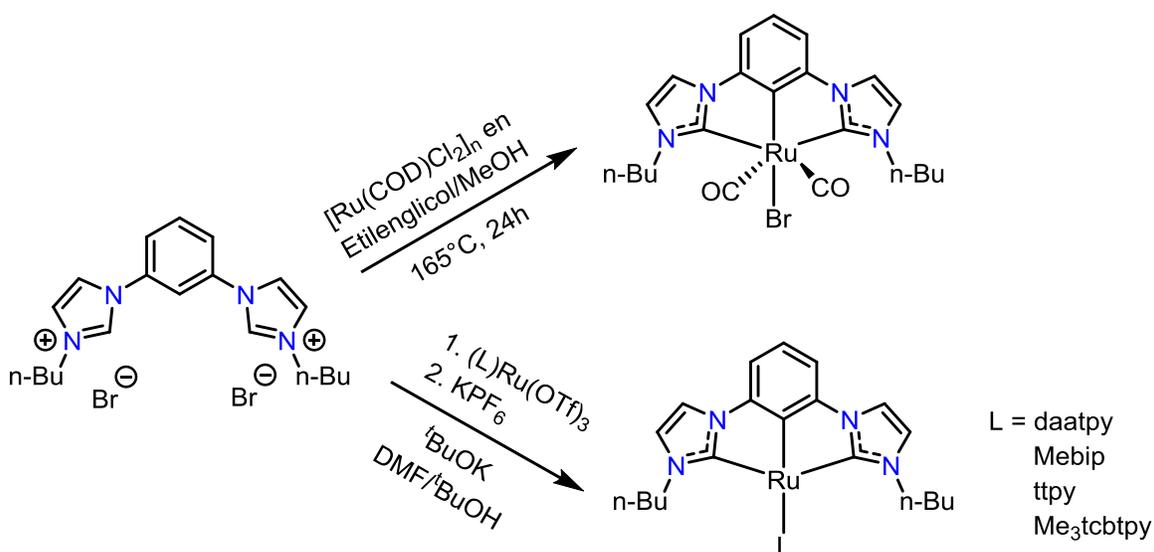


Figura 2.16 Compuestos pinza CCC-NHC de Ru sintetizados por metalación directa^{40,90}

La metodología de metalación directa también permito llevar a cabo la síntesis de complejos con metales del grupo 9 y 10 de forma similar a la metodología de transmetalación empleada para la síntesis de estos complejos. Tal es el caso del grupo de Braunstein⁹⁴ los cuales llevaron a cabo la síntesis de una serie de complejos CCC-NHC de Ir, similares a los complejos reportados por Hollis⁴³ dejando como evidencia que ambas metodologías resultan ser favorables para sintetizar este tipo de compuestos.

Más tarde Fout y colaboradores lograron sintetizar y aislar complejos de Co^{95,96} y Ni^{97,98} con diferentes estados de oxidación (I, II, III) y (II, IV) respectivamente, con muy buenos resultados. Esto demostró una vez más la capacidad que los donadores NHC poseen para estabilizar a centros metálicos tanto en bajo como alto estado de oxidación.⁴⁶

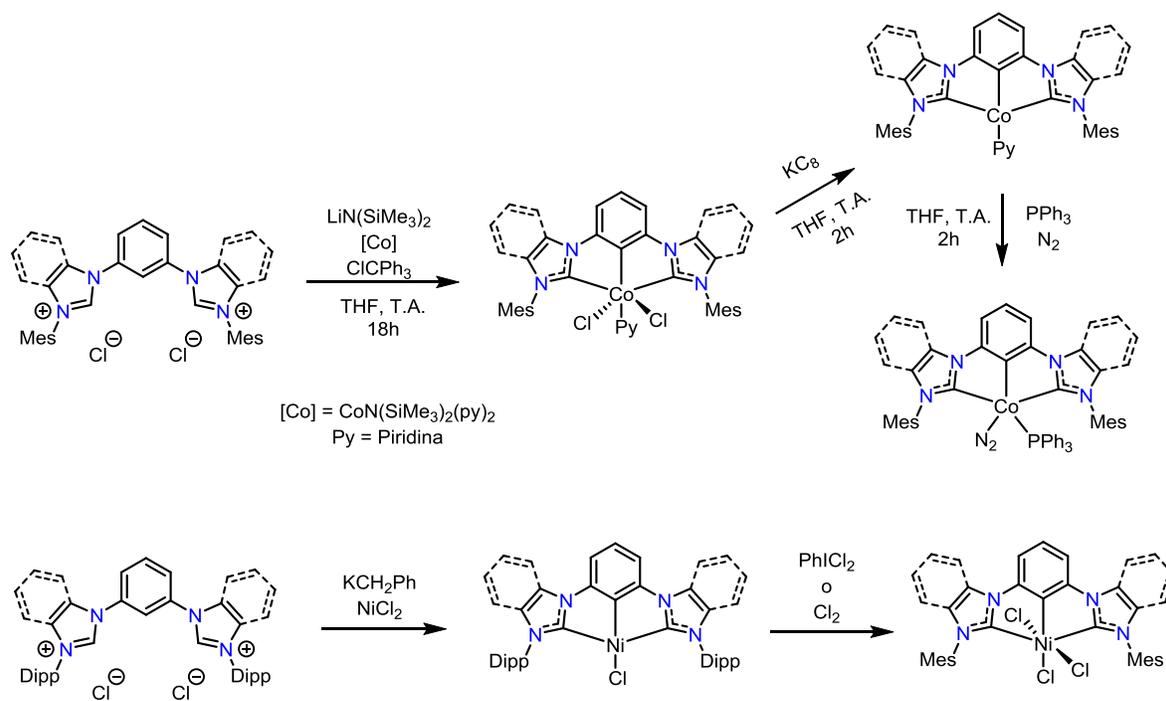


Figura 2.17 Compuestos CCC-NHC de Co y Ni con diferentes estados de oxidación^{95,97,98}

2.5 Complejos pinza con actividad citotóxica

De acuerdo con la organización mundial de la salud, el cáncer es un gran conjunto de enfermedades que afectan las células del cuerpo humano, al haber un incremento descontrolado de células anormales o dañadas y que se puede suscitar en cualquier parte del cuerpo, llamase tejido u órgano. Tan en solo en 2020 se tiene registro que cerca de 10 millones de muertes son a causa de este padecimiento, convirtiéndolo así en la segunda causa de muerte más importante a nivel mundial.¹

Existen en el mundo diversos tratamientos para este padecimiento, entre los más importantes se encuentran la cirugía oncológica, la quimioterapia, la radioterapia, así como una mezcla de algunos de estos tratamientos. Sin embargo, la quimioterapia es uno de los tratamientos con una mayor accesibilidad en cuanto a costo y es un tratamiento mucho menos invasivo en comparación con los mencionados con anterioridad.³ Existe un gran número de medicamentos contra el cáncer, entre los cuales se encuentran aquellos de origen orgánico (5-fluoruracilo, doxorubicina, paclitaxel), así como aquellos de origen inorgánico o también conocidos como metalofarmacos (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) sin embargo, se tiene conocimiento que los efectos secundarios que este tipo de medicamentos ocasionan son muy marcados, así como la resistencia que presentan las células cancerígenas a este tipo de medicamentos.^{4,6,7,99} Por lo que la búsqueda y necesidad de desarrollar nuevos medicamentos que tengan una mayor selectividad, una menor cantidad de efectos adversos en el cuerpo humano, así como medicamentos un mayor potencial citotóxico es de vital importancia.¹⁰⁰

Los complejos del tipo pinza son compuestos que han sobresalido y llamado la atención de diferentes grupos de investigación, ya que poseen una notable estabilidad gracias al diseño estructural que poseen. Esto se debe en gran medida a la incorporación de fuertes donadores generando enlaces metal-ligante mucho más estables y resistentes a las condiciones reductoras presentes en el medio fisiológico, favoreciendo el suministro de estos medicamentos en los tejidos tumorales y teniendo una menor cantidad de efectos adversos en el cuerpo humano.^{8,101}

Los complejos de Pt(II) del tipo NCN con ligantes auxiliares NHC (**Figura 2.18**) han mostrado ser una mejor alternativa, al presentar resultados de IC₅₀ superiores al cisplatino en ensayos *in vitro* con células de carcinoma de cuello uterino (células HeLa). Estos resultados se asocian principalmente a las propiedades del complejo antes mencionadas, así como la presencia de los ligantes NHC que proporciona un mayor lipofilidad, gracias a los grupos alquílicos que este fragmento posee y dando como resultado una mayor biodisponibilidad, una mayor selectividad, así como una menor cantidad de efectos adversos al tener un menor efecto tóxico sobre células sanas.^{8,102,103}

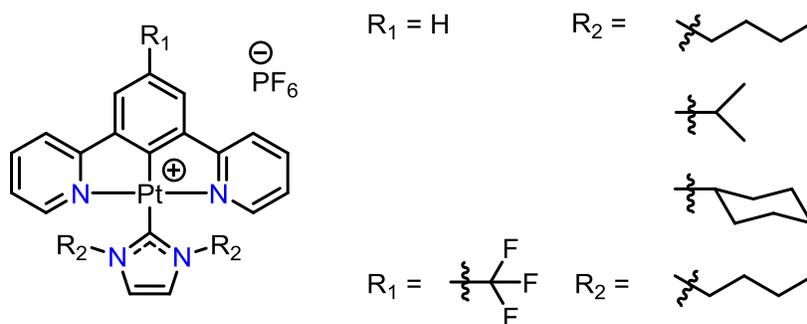


Figura 2.18 Complejos pinza de Pt(II) empleados como agentes anticancerígenos en diferentes líneas celulares cancerígenas^{102,104}

Otros ejemplos de complejos de Pt(II) pero del tipo CNC también han mostrado ser de gran interés, al introducir dentro del diseño estructural NHC como grupos donadores. Estos compuestos presentaron una buena actividad citotóxica al obtener valores de IC₅₀ superiores a cisplatino y similares a carboplatino además de ser selectivos hacia carcinoma de pulmón.¹⁰⁴

El uso de metales de transición isoelectrónicos al Pt(II) en combinación con las propiedades que los complejos tipo pinza ofrecen, así como el uso de moléculas biológicamente activas, se ha convertido en una gran alternativa para el desarrollo de nuevos metalofarmacos de brinden una mayor selectividad, así como una menor toxicidad sobre células sanas.^{7,99,105}

Los complejos de Pd(II) son una alternativa a los complejos de Pt(II) ya que son centros metálicos que poseen propiedades electrónicas y termodinámicas similares, tienen como objetivo el ADN de la célula, sin embargo, el Pd(II) tiene una mayor interacción al inducir la detención del ciclo celular y fomentar la apoptosis en células cancerígenas. Se ha observado que el intercambio de ligantes en el medio fisiológico es mucho más rápido en Pd(II) en comparación con el Pt(II), dando como resultado la desactivación del metalofarmaco, sin embargo, el ligante pinza proporciona una mayor estabilidad por su diseño estructural, en conjunto con fuertes grupos donadores formando enlaces más robustos (M-N, M-S, M-C_{arilico}, M-NHC) obteniendo complejos pinza de Pd(II) con una mayor resistencia al medio fisiológico.^{10,101,105-111}

Che y colaboradores⁹ presentaron una serie de compuestos CNN de Pd(II) con fragmentos NHC como ligantes auxiliares, los cuales fueron evaluados presencia de suero de albúmina humana (HSA, por sus siglas en inglés). Esta proteína es conocida por su capacidad para unirse fuertemente a fármacos disminuyendo la biodisponibilidad, debido a la cantidad de tioles y puentes disulfuro presentes en su estructura.¹¹²

Se encontró que los complejos $[Pd(CNN)(NHC)]^+$ evaluados tenían una interacción muy débil con HSA favoreciendo la biodisponibilidad y presentando una gran estabilidad. Estos compuestos fueron evaluados como agentes anticancerígenos *in vitro* y presentaron un gran potencial, así como actividad citotóxica muy superior a cisplatino en 5 líneas celulares cancerígenas presentando valores de IC_{50} entre 0.09-0.5 μM . Pruebas anticancerígenas de estos compuestos *in vivo* presentaron una significativa inhibición en crecimiento tumoral además pruebas bioquímicas *in vitro* demostraron que también inducen la disfunción mitocondrial.

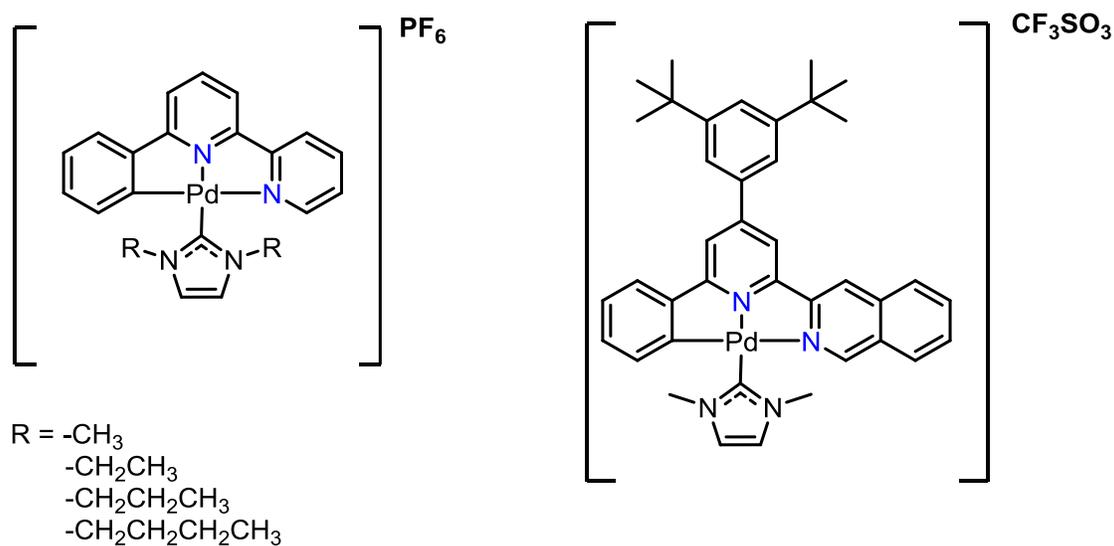


Figura 2.19 Compuestos pinza de Pd(II) con gran actividad citotóxica evaluados en diferentes líneas celulares cancerígenas⁹

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

Se podrá llevar a cabo la síntesis de una serie de sales de bis(imidazolio) derivadas de 1,3-di(imidazolil)benceno, así como la obtención de los respectivos compuestos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II). El diseño estructural del compuesto tipo pinza, el carácter de fuerte donador sigma (σ) de los grupos donadores NHC, así como el uso e implementación de átomos de flúor en diferentes posiciones del *N*-sustituyente bencílico, proporcionarán una mayor estabilidad y permeabilidad en la membrana celular obteniendo compuestos con una buena actividad anticancerígena en el ensayo de citotoxicidad.

3.2 Objetivos

- **Objetivo general**

Sintetizar y caracterizar la síntesis de carbenos N-heterocíclicos fluorados pinza tipo CCC-NHC de Pd(II) derivados de 1,3-di(imidazolil)benceno. Además, llevar a cabo la evaluación de su actividad citotóxica.

- **Objetivos particulares**

1. Realizar la síntesis del precursor 1,3-di(imidazolil)benceno y obtener una serie de sales de bis(imidazolio) con bencilos fluorados que contengan los átomos de flúor en diferentes posiciones.
2. Sintetizar y caracterizar los complejos pinza tipo CCC-NHC de Pd(II).
3. Evaluar la actividad citotóxica *in vitro* de las sales de bis(imidazolio) así como de sus respectivos complejos metálicos por medio de un ensayo de citotoxicidad en diferentes líneas celulares cancerígenas.

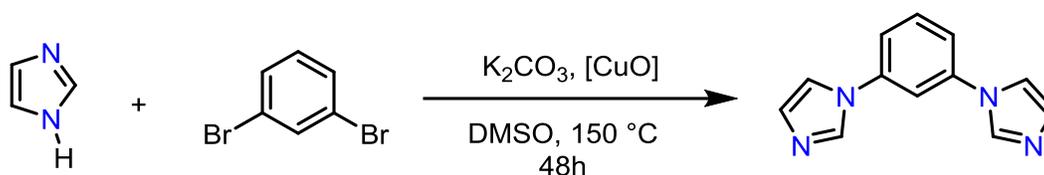
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este capítulo se encuentra dividido en dos secciones; en la primera sección encontraremos la síntesis y caracterización de las sales de bis(imidazolio) que actúan como precursores de ligantes pinza. En la segunda sección se describirá la ruta sintética empleada para la obtención de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II), así como la caracterización de esta serie de compuestos. Todos los compuestos fueron analizados por técnicas de caracterización como lo son RMN (^1H , ^{13}C , ^{19}F ^{31}P , COSY, HSQC, HMBC), espectrometría de masas (DART+ y FAB+) y análisis elemental.

4.1 Síntesis de sales de bis(imidazolio)

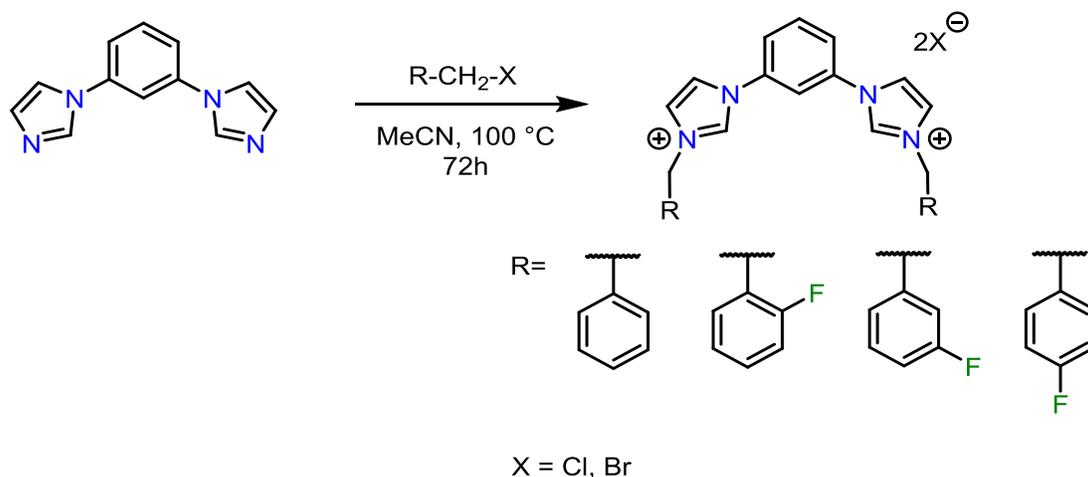
Para llevar a cabo la síntesis de las sales de bis(imidazolio) fue necesario llevar a cabo primero la síntesis del precursor 1,3-di(imidazolil)benceno (**1**), de manera similar a lo reportado por Hollis y colaboradores⁷⁹ con algunas modificaciones.

Esta reacción se llevó a cabo en un solo paso de reacción. Se colocó una mezcla de 1,3-dibromobenceno, imidazol, carbonato de potasio, óxido de cobre (II) como catalizador y DMSO (**Reacción 1**). El producto se obtuvo con un rendimiento del 74%, el cual fue caracterizado y los datos espectroscópicos obtenidos concuerdan con los descritos en la literatura.⁷⁹



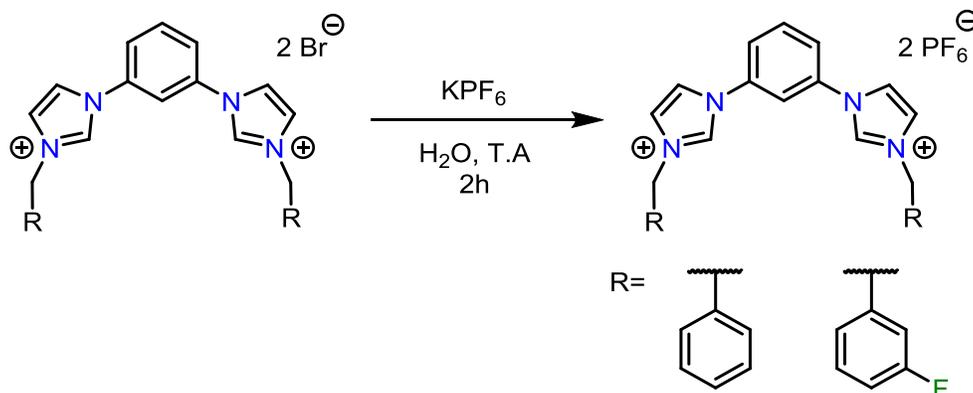
Reacción 1. Síntesis del compuesto **1** utilizado como precursor para la síntesis de las sales de bis(imidazolio)

Posteriormente se realizó una reacción de alquilación del compuesto **(1)** con el correspondiente halogenuro de bencilo como *N*-sustituyente y MeCN (**Reacción 2**). La mezcla de reacción resultante fue filtrada, obteniendo para cada uno de los casos un sólido de color blanco y adquiriendo la serie de compuestos **2a-2d**.



Reacción 2. Síntesis general de las sales de bis(imidazolio)

A las sales de bis(imidazolio) bromadas se les intercambia el anión por medio de una reacción de metátesis al mezclarlas con KPF_6 en agua (**Reacción 3**), obteniendo los respectivos compuestos **2e y 2f**, esto con la finalidad sintetizar los respectivos complejos metálicos clorados análogos, los cuales se abordarán con mayor detalle en la siguiente sección.



Reacción 3. Intercambio de aniones por reacción de metátesis para las sales de bis(imidazolio)

Los rendimientos de las sales de bis(imidazolio) obtenidos por ambos métodos (**Tabla 1**), se encuentran en un intervalo de 75-94% dejando claro que estas metodologías son muy buenas para la síntesis de este tipo de compuestos.

Tabla 1. Rendimientos para las sales de bis(imidazolio) presentadas en este trabajo

Sal de bis(imidazolio)	<i>N</i> -sustituyente	Anión	Rendimiento (%)
2a	Bz	Br	91
2b	BzF-2	Cl	79
2c	BzF-3	Br	75
2d	BzF-4	Cl	94
2e	Bz	PF ₆	87
2f	BzF-3	PF ₆	84

4.1.1 Caracterización de las sales de bis(imidazolio)

Todos los experimentos de RMN de las sales de bis(imidazolio), se llevaron a cabo en DMSO-d₆. Todo el patrón de señales de los compuestos fue consistente con una simetría C_{2v}, observando solo la mitad de la molécula debido al plano σ . En la **Figura 4.1** se muestra el espectro de RMN de ¹H correspondiente al compuesto **2a**. En este se observa que las señales, así como la integración concuerdan con la estructura propuesta.

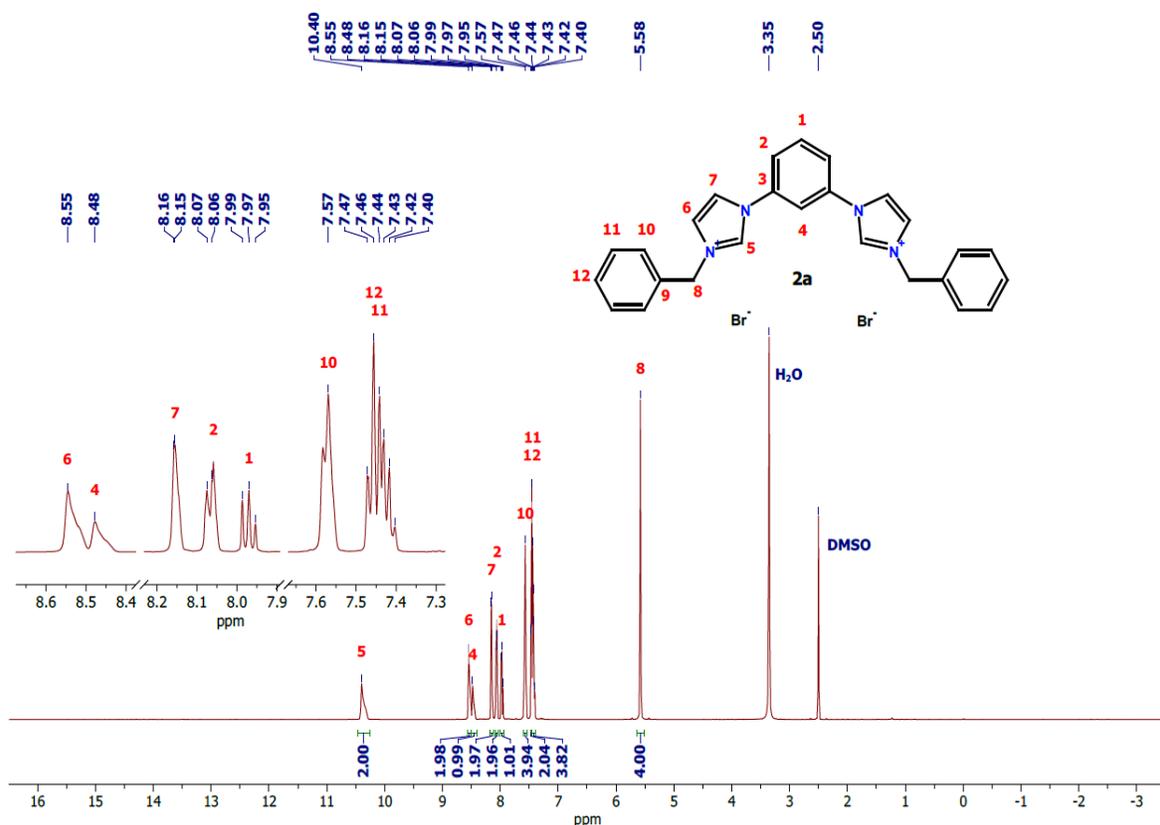


Figura 4.1 Espectro de RMN de ¹H para el compuesto **2a** (DMSO-d₆, 500 MHz, 25°C)

En este espectro se observó la señal característica del protón precarbenico en el fragmento *NCHN* (H-5) a 10.79 ppm. La señal observada a 5.57 ppm es la que corresponde al metileno del bencilo (H-8).

Otra señal característica observada es la correspondiente al anillo bencénico (H-4) en 8.48 ppm. Además, se observaron el resto de las señales de los protones aromáticos, las cuales se encuentran debidamente asignadas y concuerdan con el desplazamiento típico entre 7 y 9 ppm.

Así mismo se llevó a cabo la comparación de todos los compuestos y los espectros de RMN de ^1H se pueden observar en la **Figura 4.2**.

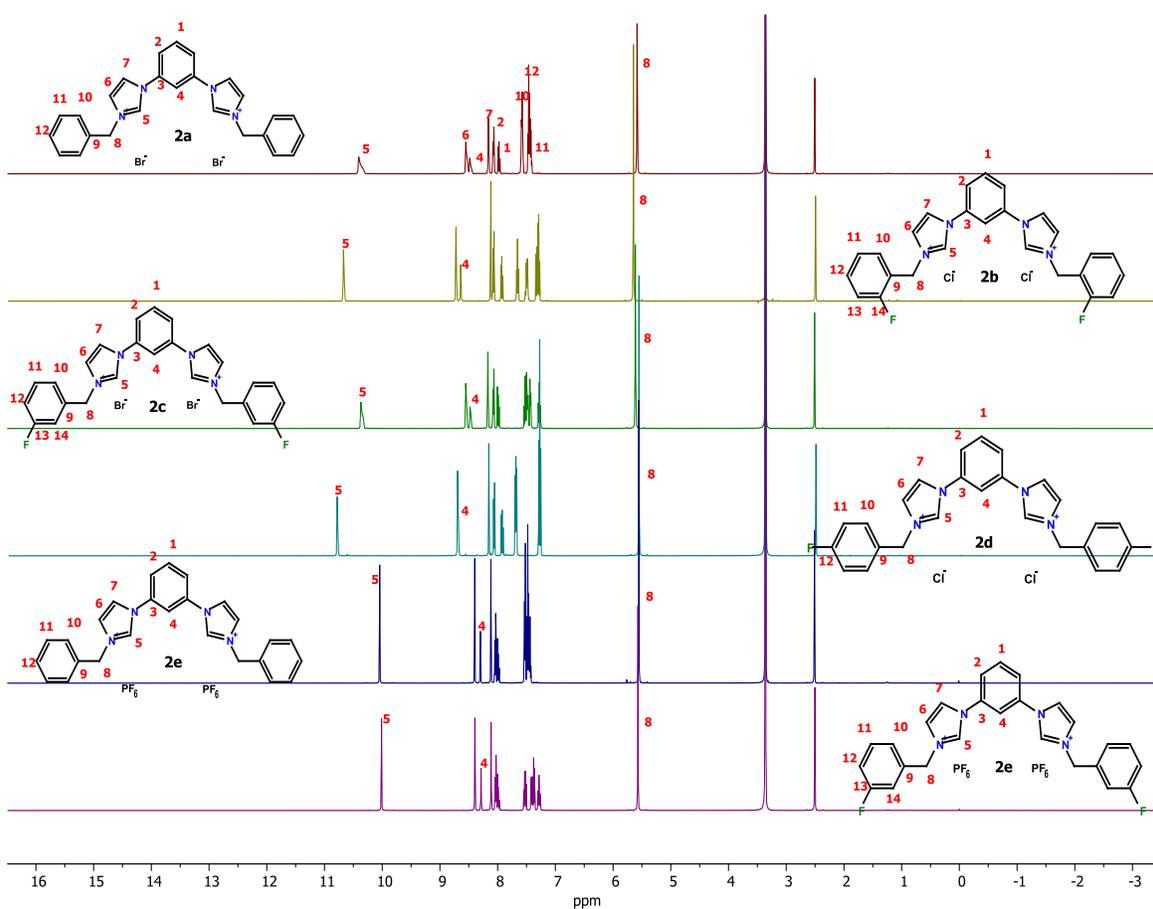


Figura 4.2 Espectros de RMN de ^1H de las sales de bis(imidazolio) (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C)

En todos los espectros se pueden observar la señal del proton precarbenico (H-5) por arriba de 10 ppm. Sin embargo, la señal que se observa a mayor campo bajo es la que corresponde al compuesto **2d** debido a la presencia del átomo de flúor en posición *para* la cual genera una mayor desprotección sobre este protón.

La señal del anillo bencénico (H-4) sigue esta misma tendencia, al observar la señal a campo más bajo debido a la presencia del átomo de flúor en posición *para* y que corresponde al compuesto **2d**. La señal que corresponde al metileno del bencilo (H-8) no presenta un cambio significativo en su desplazamiento y no se ve afectada debido a la presencia de los átomos de flúor. Así mismo se observan todas las señales de los protones aromáticos entre 7 y 9 ppm. En la **Tabla 2** se pueden observar los datos de las señales características para estos compuestos.

Tabla 2. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H para las sales de bis(imidazolio)

Compuesto	N-sustituyente	H-5 (ppm)	H-4 (ppm)	H-8 (ppm)	$^1J_{\text{C-H}}$ (Hz)
2a	Bz	10.40*	8.48*	5.58	221.1
2b	BzF-2	10.68*	8.65	5.66	225.3
2c	BzF-3	10.35*	8.47	5.61	224.9
2d	BzF-4	10.79	8.69*	5.57	224.1
2e	Bz	10.03	8.29	5.54	224.3
2f	BzF-3	10.01	8.29	5.57	224.5

* Se tomó el punto medio debido a que es una señal multiplete

A partir del espectro de RMN de ^1H , se pudieron determinar las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$ del protón precarbenico (**Tabla 2**) presente en el fragmento *NCHN* (H-5). Este es un parámetro que nos indica la capacidad donadora σ que pueden llegar a presentar los compuestos NHC.^{63,113} En esta tabla se observa que el compuesto **2a**, es el que posee la constante de acoplamiento más pequeña de toda la serie y es el compuesto con la mayor capacidad donadora σ . Esto se atribuye principalmente a la ausencia de átomos de flúor en el *N*-sustituyente. En la **Figura 4.3** se puede observar una escala en donde se pueden apreciar distintas sales de azolio, bis(imidazolio), así como su poder como donador σ y en donde se observa que la capacidad como donador σ es inversamente proporcional a la constante de acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$.

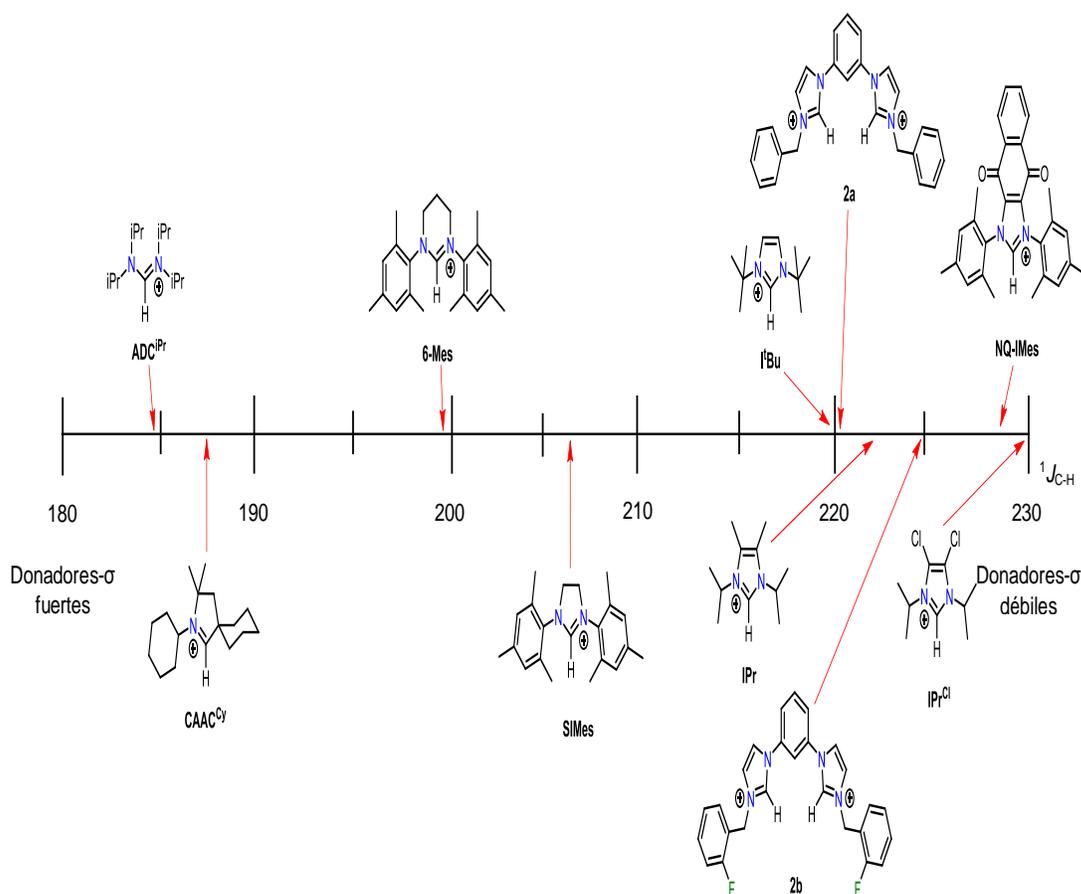


Figura 4.3 Capacidad donadora σ medida en una escala de $^1J_{C-H}$ ⁶³

En la **Figura 4.4** se puede observar el espectro de RMN de ^{13}C para **2a**. En este espectro se observó la señal del carbono precarbenico (C-5) en 136.16 ppm. La señal que pertenece al anillo bencénico (C-4) se observa en 122.16 ppm. La otra señal característica es la del metileno del bencilo y se observó en 53.04 ppm. Además, se observaron el resto de las señales de los carbonos aromáticos, las cuales se encuentran debidamente asignadas y concuerdan con el desplazamiento típico entre 110 y 170 ppm. En la **Tabla 3** se observan los datos de las señales características para todos los compuestos.

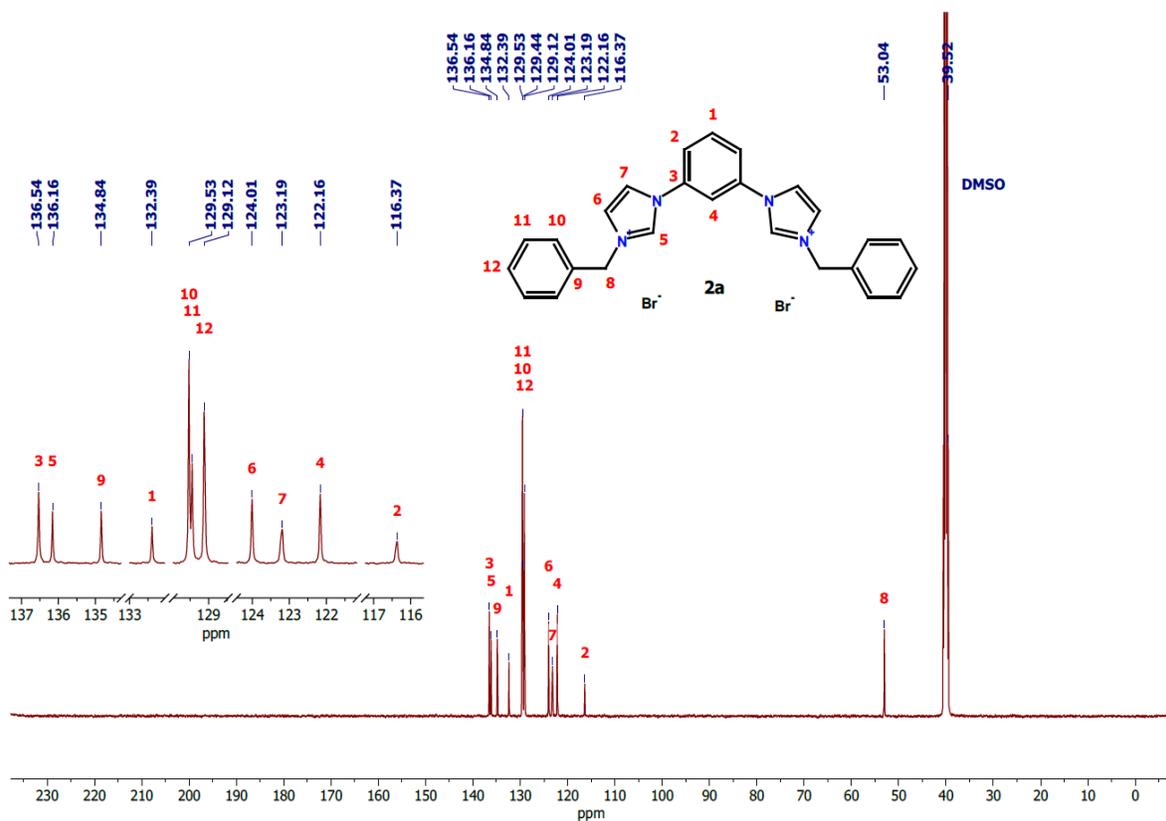


Figura 4.4 Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **2a** (DMSO-d_6 , 126 MHz, 25°C)

Tabla 3. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para señales características en las sales de bis(imidazolio)

Compuesto	N-sustituyente	C-5 (ppm)	C-4 (ppm)	C-8 (ppm)
2a	Bz	136.16	116.37	53.04
2b	BzF-2	136.07	116.36	47.27
2c	BzF-3	137.37	116.04	52.31
2d	BzF-4	136.77	115.82	52.18
2e	Bz	136.20	116.63	53.18
2f	BzF-3	137.33	116.31	52.47

De igual forma se llevó a cabo la comparación de todos los compuestos y los espectros de RMN de ^{13}C se observan en la **Figura 4.5**.

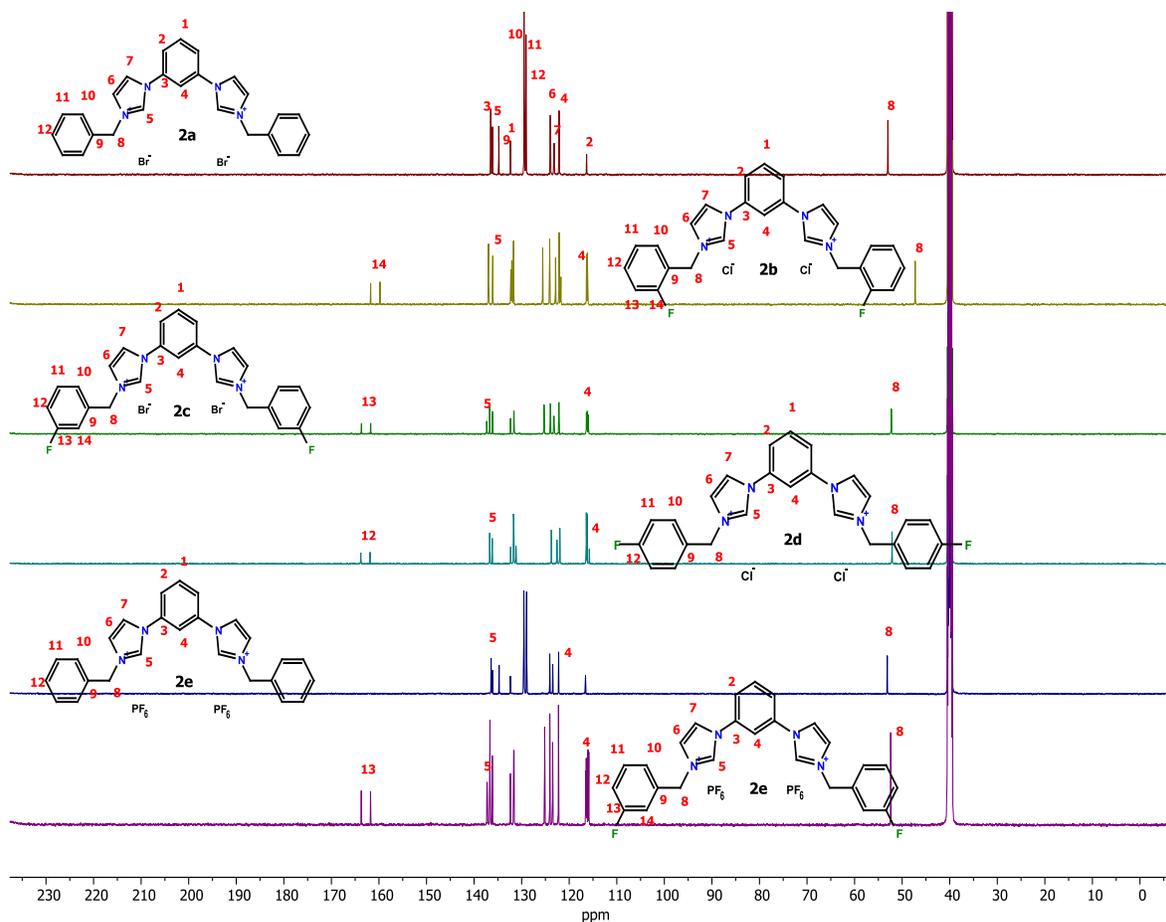


Figura 4.5 Espectros de RMN de ^{13}C de las sales de bis(imidazolio) (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C)

En todos los espectros se observa la señal del carbono precarbenico (C-5) por encima de 130 ppm. Estas señales no presentan algún efecto en su desplazamiento a causa de los átomos de flúor. Las señales del anillo bencénico (C-4) se ven afectadas por la presencia de los átomos de flúor. Ya que los compuestos con presencia de átomos de flúor presentan un efecto protector, ocasionando que estas señales se desplacen hacia campo alto. La señal que corresponde al metileno del bencilo (C-8) sigue esta misma tendencia. Específicamente la señal que corresponde al compuesto **2b** es la que desplaza hacia campo alto debido a la presencia del átomo de flúor en posición *orto*.

En la **Tabla 4** se pueden observar los desplazamientos, así como las constantes de acoplamiento C-F para un enlace de distancia ($^1J_{C-F}$). Así mismo en la **Figura 4.5** se pueden observar como sobresalen las señales del enlace C-F, las cuales son las que se encuentran más desplazadas hacia campo bajo y se presentan como dobletes.

Tabla 4. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para las señales del *N*-sustituyente en las sales de bis(imidazolio)

Compuesto	<i>N</i> -sustituyente	C-10 (ppm)	$^1J_{C-F}$ (Hz)	C-11 (ppm)	C-12 (ppm)	C-13 (ppm)	C-14 (ppm)
2a	Bz	129.53	-	129.12	129.44	-	-
2b	BzF-2	131.70	247.2	125.56	132.04	121.79	160.76
2c	BzF-3	125.32	244.6	131.62	116.40	162.74	116.24
2d	BzF-4	131.74	245.4	116.37	162.87	-	-
2e	Bz	129.59	-	129.50	129.01	-	-
2f	BzF-3	125.22	244.6	131.69	116.54	162.80	116.02

En esta tabla se observa que el compuesto **2b** es el que posee la constante de acoplamiento $^1J_{C-F}$, pero posee un desplazamiento hacia campo alto. Mientras que el compuesto **2c** tiene la $^1J_{C-F}$ más pequeña pero su desplazamiento se observa ligeramente hacia campo bajo. A partir de este hecho se puede establecer cierta tendencia al establecer una relación inversamente proporcional entre la constante de acoplamiento $^1J_{C-F}$ y el desplazamiento del átomo de carbono unido al flúor.

Análogo a este comportamiento, los carbonos vecinos que se encuentran a dos enlaces de distancia, presentan un desplazamiento hacia campo alto. Este efecto se puede atribuir al efecto mesomérico que ejerce el flúor sobre estos carbonos al brindar una mayor protección. Con esto se deja en claro que los átomos de flúor si generan un impacto considerable sobre las propiedades electrónicas en este tipo de compuestos.

En la **Figura 4.6** se puede apreciar el espectro de masas del compuesto **2a** el cual fue adquirido por la técnica de FAB⁺.

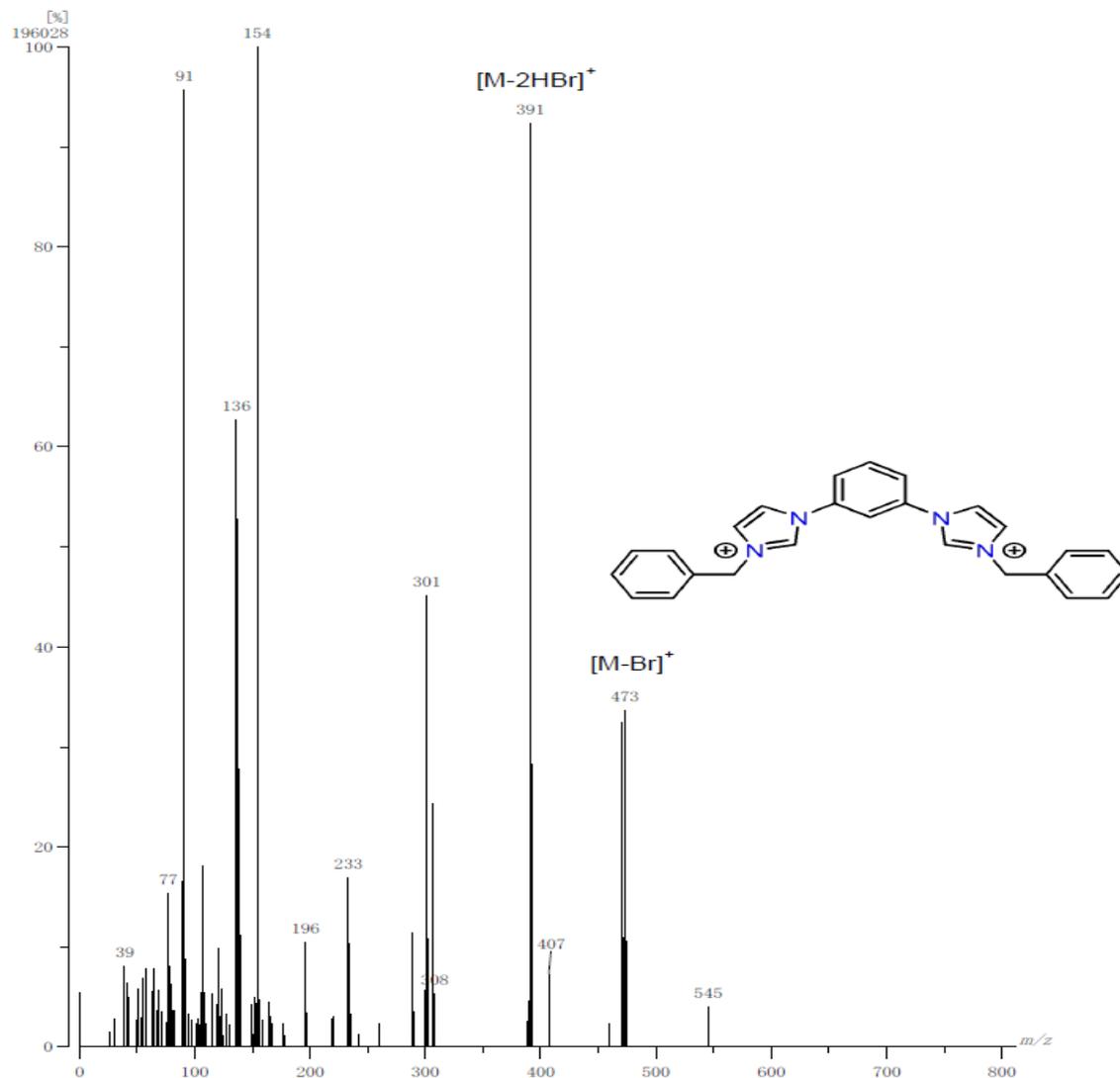


Figura 4.6 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto 2a

En este espectro se puede observar el ion molecular en 473 m/z el cual corresponde al fragmento [M-Br]⁺ con una abundancia de 35%, el cual exhibe la pérdida de un anión bromuro. Además se observa la abundancia isotópica de los átomos de bromo con una relación 1:1 correspondiente a los átomos de ⁷⁹Br y ⁸¹Br. También se puede observar un ion en 391 m/z el cual corresponde al fragmento [M-2HBr]⁺ con una abundancia de 92%.

En la **Tabla 5** se pueden observar los principales iones característicos determinados por espectrometría de masas por la técnica FAB⁺ de estos compuestos. En todos los compuestos se observa la pérdida del anión X respectivo (Cl⁻, Br⁻ o PF₆⁻), la cual representa una pérdida lógica para estos compuestos. También se pueden observar la pérdida de ambos aniones X acompañados de un átomo de hidrogeno por cada anión, dando como resultado el ion [M-2HX]⁺ en donde solo se observa que para el compuesto **2a** representa el pico base.

Tabla 5. Iones característicos y su respectiva abundancia relativa determinada por espectrometría de masas (FAB⁺) de las sales de bis(imidazolio)

Compuesto	[M-X] ⁺ (m/z)	Abundancia (%)	[M-2HX] ⁺ (m/z)	Abundancia (%)
2a	473	35	391	94
2b	463	12	427	42
2c	507	10	427	38
2d	463	12	427	42
2e	537	32	391	28
2f	573	72	427	44

Finalmente, se pueden observar los datos de análisis elemental en la **Tabla 6** para los átomos de C, H y N para todos los compuestos. Se observa que los valores teóricos y experimentales coinciden para todos los compuestos. En el caso de los compuestos **2a** y **2b** fue necesario ajustar con una molécula de agua los datos teóricos. Mientras que para el compuesto **2d** fue necesario el uso de dos moléculas de agua.

Tabla 6. Valores calculados y experimentales de análisis elemental para las sales de bis(imidazolio)

Compuesto	%C (Calc/Exp)	% H (Calc/Exp)	%N (Calc/Exp)
2a	54.76/55.03	4.60/4.71	9.82/9.88
2b	60.36/60.08	4.68/4.44	10.83/10.89
2c	53.08/52.71	3.77/3.75	9.52/9.55
2d	58.33/57.98	4.89/4.67	10.46/10.51
2e	45.76/46.04	3.54/3.84	8.21/8.17
2f	43.47/43.83	3.09/2.92	7.80/7.75

Para el análisis cristalográfico por difracción de rayos X de monocristal, se lograron obtener cristales para los compuestos **2b** y **2d**. Estos fueron obtenidos por difusión lenta en un sistema MeOH/Et₂O a baja temperatura. El compuesto **2b** presento una molécula de metanol ocluida en el cristal. En la **Figura 4.7** y **4.8** se pueden observar las estructuras cristalinas de los compuestos **2b** y **2d**, respectivamente.

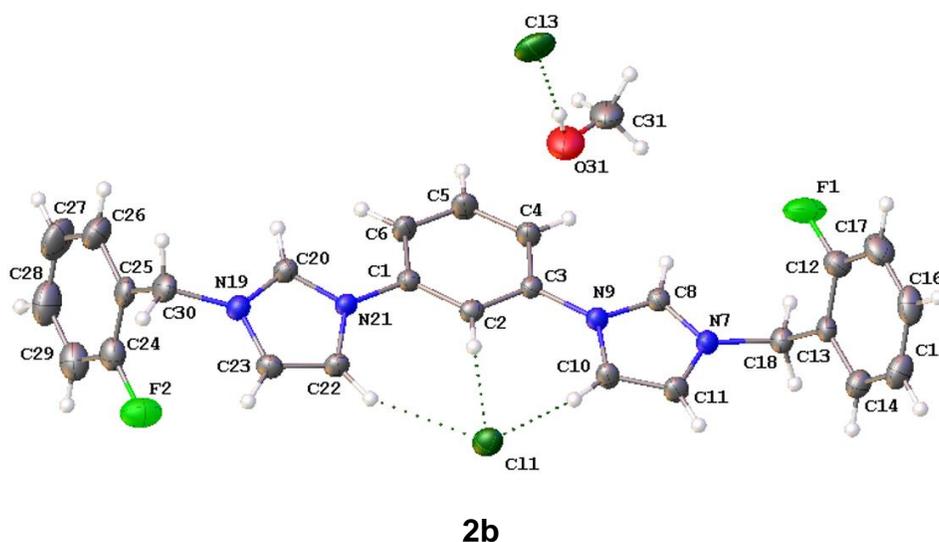
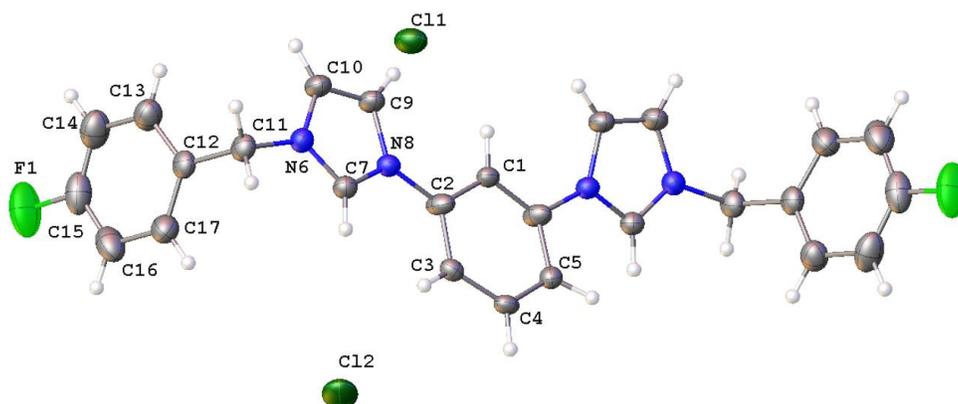


Figura 4.7 Figura ORTEP del compuesto **2b**, elipsoides al 30% de probabilidad. Se omitió el desorden estructural para una mayor claridad del compuesto.



2d

Figura 4.8 Figura ORTEP del compuesto **2d**, elipsoides al 30% de probabilidad. Se omitió el desorden estructural para una mayor claridad del compuesto.

El compuesto **2b** cristalizó en un sistema monoclinico, con un grupo espacial C_2/c . Mientras que el compuesto **2d** cristalizó en un sistema tetragonal, con un grupo espacial $I41/acd$. En el **Anexo III** se pueden observar los datos cristalográficos para ambos compuestos. En el compuesto **2b** podemos observar una distancia de enlace entre el N_7-C_8 y N_9-C_8 de $1.324(3)$ Å y $1.335(3)$ Å, respectivamente. De manera similar, se puede observar que el compuesto **2d** presenta una distancia de enlace entre el N_6-C_7 y N_8-C_7 de $1.312(3)$ Å y $1.330(3)$ Å, respectivamente. De esta forma se puede ver que no existe una diferencia significativa en el fragmento N-C-N para ambos compuestos, a pesar de poseer diferentes sistemas cristalinos. Además, la distancia de enlace presentada en este fragmento para ambos compuestos, concuerda con lo reportado previamente en la literatura para este tipo de compuestos.^{79,114}

Por otra parte, se pueden observar que el ángulo de enlace entre el $N_7-C_8-N_9$ es de $108.44(18)^\circ$ para el compuesto **2b**. Mientras que en el compuesto **2d** podemos observar un ángulo de enlace entre el $N_6-C_7-N_8$ de $109.1(2)^\circ$. Estos valores son consistentes para un carbeno *N*-heterocíclico.

De igual forma se muestran interacciones no covalentes, como lo son puentes de hidrogeno en ambos compuestos. En la **Figura 4.9** y **4.10** se pueden observar los puentes de hidrogeno presentes en ambos compuestos.

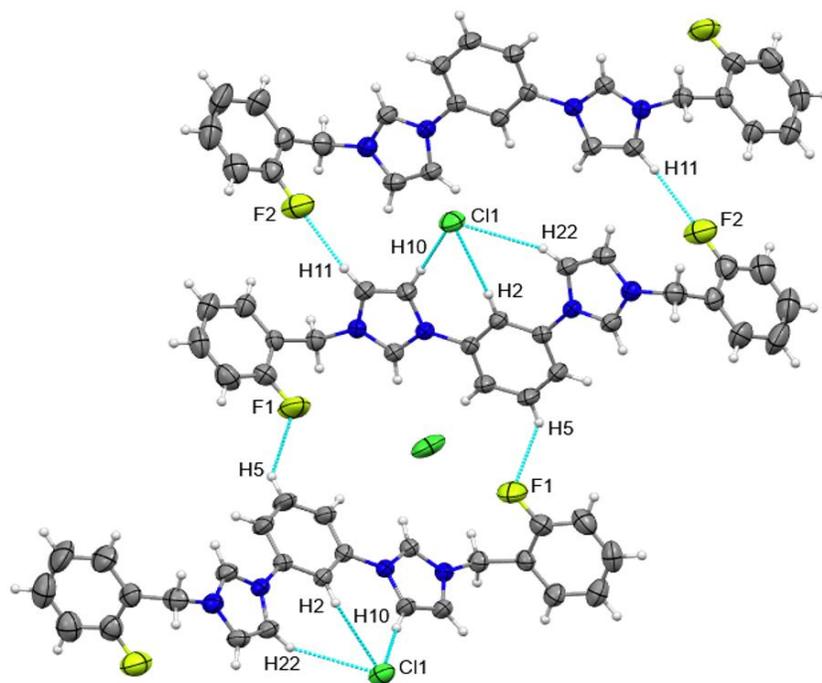


Figura 4.9 Puentes de hidrogeno para el compuesto **2b**

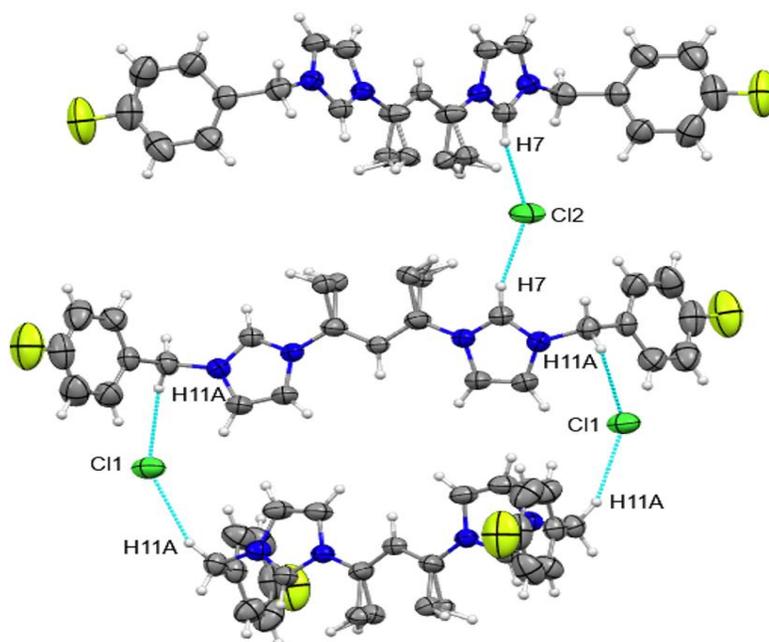


Figura 4.10 Puentes de hidrogeno para el compuesto **2d**

En las **tablas 7 y 8** se pueden observar las distancias, así como el ángulo de enlace, para enlaces de hidrogeno de fuerza baja para los compuestos **2b** y **2d**.¹¹⁵

Tabla 7 distancias de enlace y ángulos selectos para el compuesto **2b**

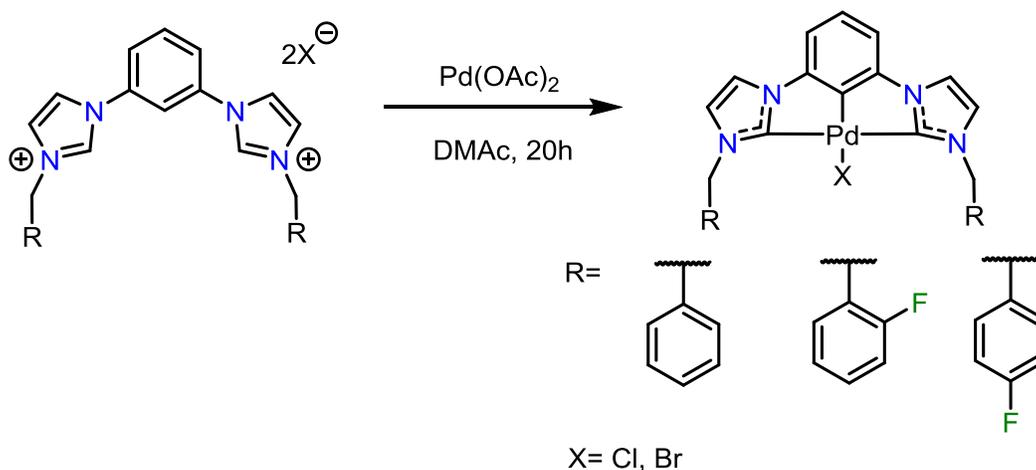
D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
C(7)	H(7)	Cl(1)	0.93	2.82	3.740 (2)	172.8
C(4)	H(4)	Cl(2)	0.93	2.91	3.837 (2)	172.5
C(5)	H(5)	F(1)	0.93	2.41	3.312 (3)	173.0
C(8)	H(8)	Cl(2)	0.93	2.46	3.384 (2)	171.8
C(10)	H(10)	Cl(1)	0.93	2.55	3.456 (2)	166.0
C(11)	H(11)	F(2)	0.93	2.38	3.302 (3)	173.3
C(18)	H(18)	Cl(1)	0.93	2.63	3.538 (2)	156.2
C(22)	H(22)	Cl(1)	0.93	2.85	3.680 (2)	149.8
C(30)	H(30)	Cl(1)	0.97	2.56	3.518 (3)	168.4

Tabla 8 distancias de enlace y ángulos selectos para el compuesto **2d**

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
C(2)	H(2)	Cl(2)	0.93	2.82	3.740 (2)	172.8
C(9)	H(9)	Cl(1)	0.93	2.91	3.837 (2)	172.5
C(11)	H(11)	Cl(1)	0.93	2.41	3.312 (3)	173.0

4.2 Síntesis de complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II)

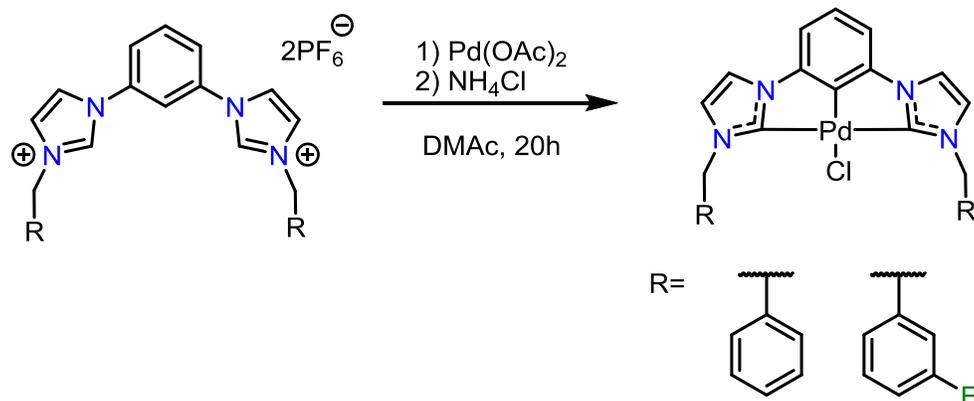
Para llevar a cabo la síntesis de estos compuestos, se ha hecho uso de la metodología empleada por Danopoulos y colaboradores⁷², con diversas modificaciones. Los complejos de Pd(II) presentados en este trabajo fueron sintetizados a partir de la reacción de la respectiva sal de bis(imidazolio) (2a-2d) con Pd(OAc)₂ y DMAc (**Reacción 4**), esta mezcla se colocó en agitación y con un gradiente de temperatura por 20 horas. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía en columna y se obtuvieron los complejos 3a, 3b y 3d obteniendo para cada uno de los casos, un sólido blanco.



Reacción 4. Síntesis de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II) por el método A

Posteriormente, se llevó a cabo la síntesis de los complejos de Pd(II) al hacer reaccionar las sales de bis(imidazolio) (2e y 2f) de forma similar a lo planteado en la **Reacción 4**. Sin embargo, en dichas condiciones de reacción no se obtendría el compuesto pinza esperado, por lo que para obtener el compuesto pinza clorado tal y como se mencionó en la sección 4.1, se utilizó NH₄Cl como una fuente de cloruros para llevar a cabo una reacción de metátesis y así obtener el compuesto pinza esperado.

La reacción se llevó a cabo mezclando las respectivas sales de bis(imidazolio) (2e y 2f) con Pd(OAc)₂, NH₄Cl, DMAc (**Reacción 5**), la mezcla resultante se colocó en agitación y con un gradiente de temperatura por 20 horas. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía en columna y se obtuvieron los complejos 3e y 3f que de igual forma se obtuvo un sólido blanco, para cada uno de los casos.



Reacción 5. Síntesis de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II) por el método B

En la **Tabla 9** se puede observar los rendimientos obtenidos por ambas metodologías para los complejos metálicos de Pd(II), los cuales se encuentran en un intervalo de 15-75%.

Tabla 9. Rendimientos para los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II) presentados en este trabajo.

Compuesto	N-sustituyente	Metodología	Rendimiento (%)
3a	Bz	A	15
3b	BzF-2	A	45
3c	BzF-3	A	Trazas
3d	BzF-4	A	70
3e	Bz	B	75
3f	BzF-3	B	58

4.2.1 Caracterización de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd (II)

Todos los experimentos de RMN de los complejos de Pd(II) se llevaron a cabo en DMSO-d₆. De igual forma, todo el patrón de señales de los compuestos fue consistente con una simetría C_{2v}, observando solo la mitad de la molécula debido al plano σ . En la **Figura 4.11** se muestra el espectro de RMN de ¹H correspondiente al compuesto **3a**. En este se observa que las señales, así como la integración concuerdan con la estructura propuesta.

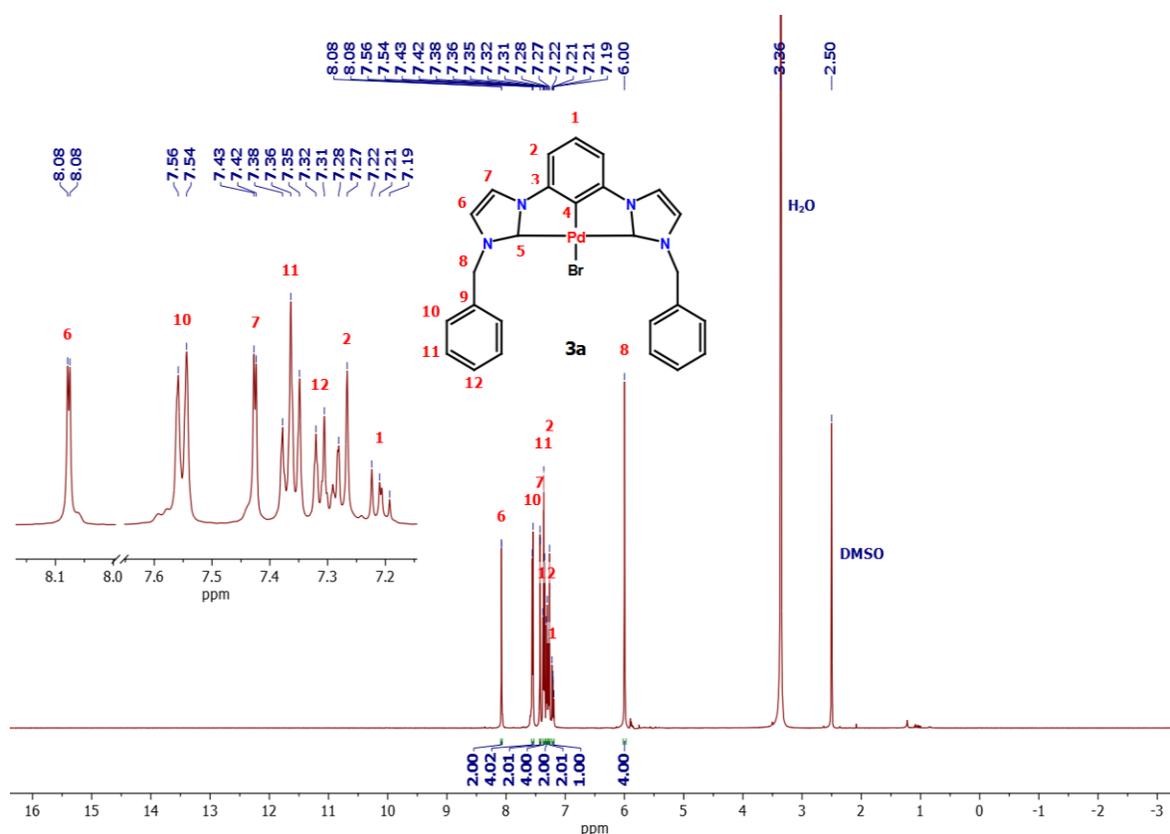


Figura 4.11 Espectro de RMN de ¹H para el compuesto **3a** (DMSO-d₆, 500 MHz, 25°C)

En el espectro no se observa la señal que corresponde al fragmento *NCHN* (H-5) lo cual es una señal inequívoca de la formación de los dos grupos donadores NHC. De igual forma, no se observa la señal que corresponde al anillo bencénico (H-4) la cual nos indica la formación del enlace metálico por *orto*-metalación.

La señal que corresponde al metileno del bencilo (H-8) se observa en 5.88 ppm. Las señales restantes correspondientes a los protones aromáticos se encuentran debidamente asignadas y concuerdan con el desplazamiento típico entre 7 y 9 ppm.

De igual forma, se llevó a cabo la comparación de todos los complejos de Pd(II) y los espectros de RMN de ^1H se observan en la **Figura 4.12**.

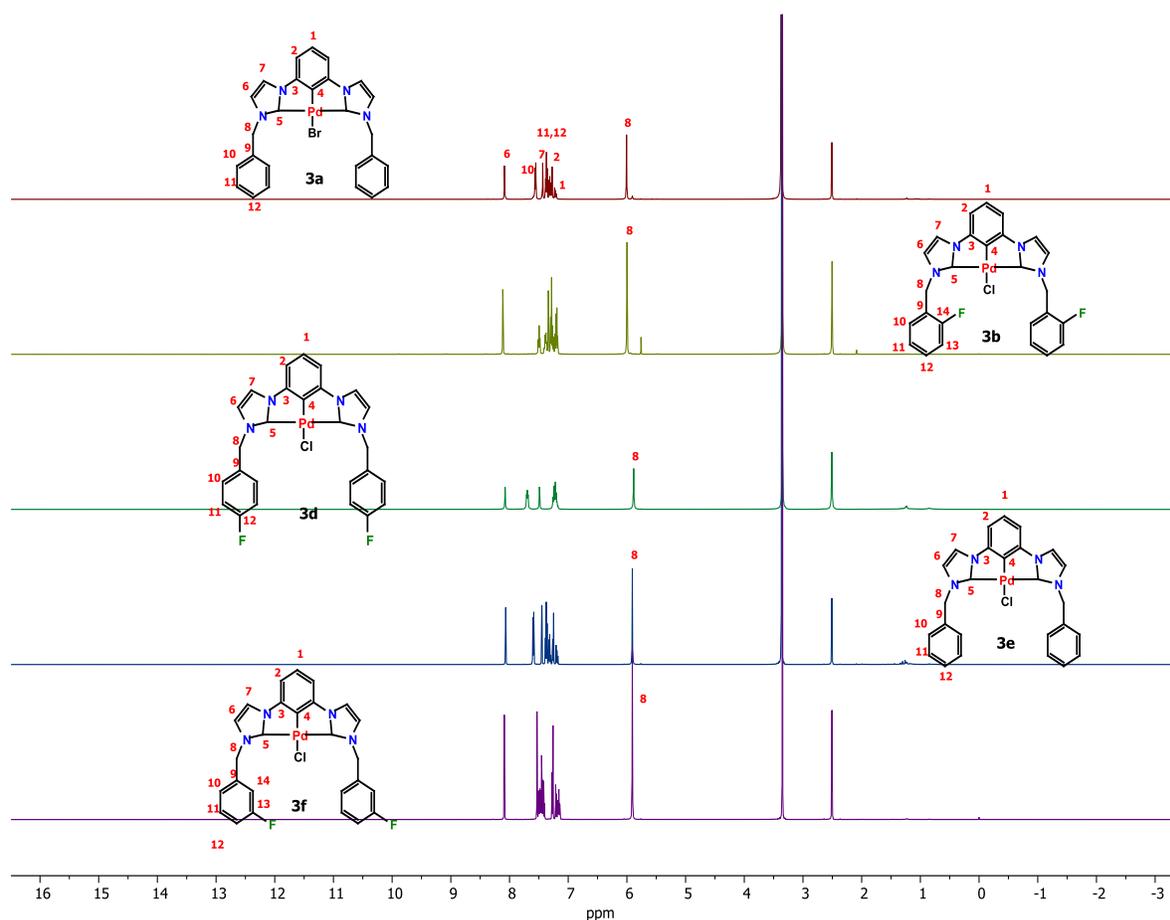


Figura 4.12 Espectros de RMN de ^1H de los complejos CCC-NHC de Pd(II) (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25 °C)

En el espectro se pueden observar claramente la ausencia de las señales correspondían al fragmento *NCHN* (H-5), así como al anillo bencénico (H-4). Esto es más que un indicio claro de la formación de los compuestos pinza.

La señal correspondiente al metileno del bencilo (H-8) se observa entre 6 y 5.9 ppm. Estas señales se encuentran a un mayor campo bajo que sus precursores, las cuales se encontraban entre 5.7 y 5.5 ppm. Este efecto se atribuye a la ausencia de las cargas positivas y a una mayor desprotección por parte de los átomos de nitrógeno. Así mismo se observan todas las señales de los protones aromáticos entre 7 y 9 ppm, las cuales coinciden de igual forma con los valores reportados previamente en la literatura para complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II).⁸³

En la **Figura 4.13** se puede observar el espectro de RMN de ¹³C para **3a**. En este espectro se observó la señal del carbono carbénico (C-5) en 175.25 ppm, así como la señal del anillo bencénico (C-4) que se observa en 144.53 ppm. Estas señales confirman la coordinación a Pd(II) y la formación del compuesto pinza.

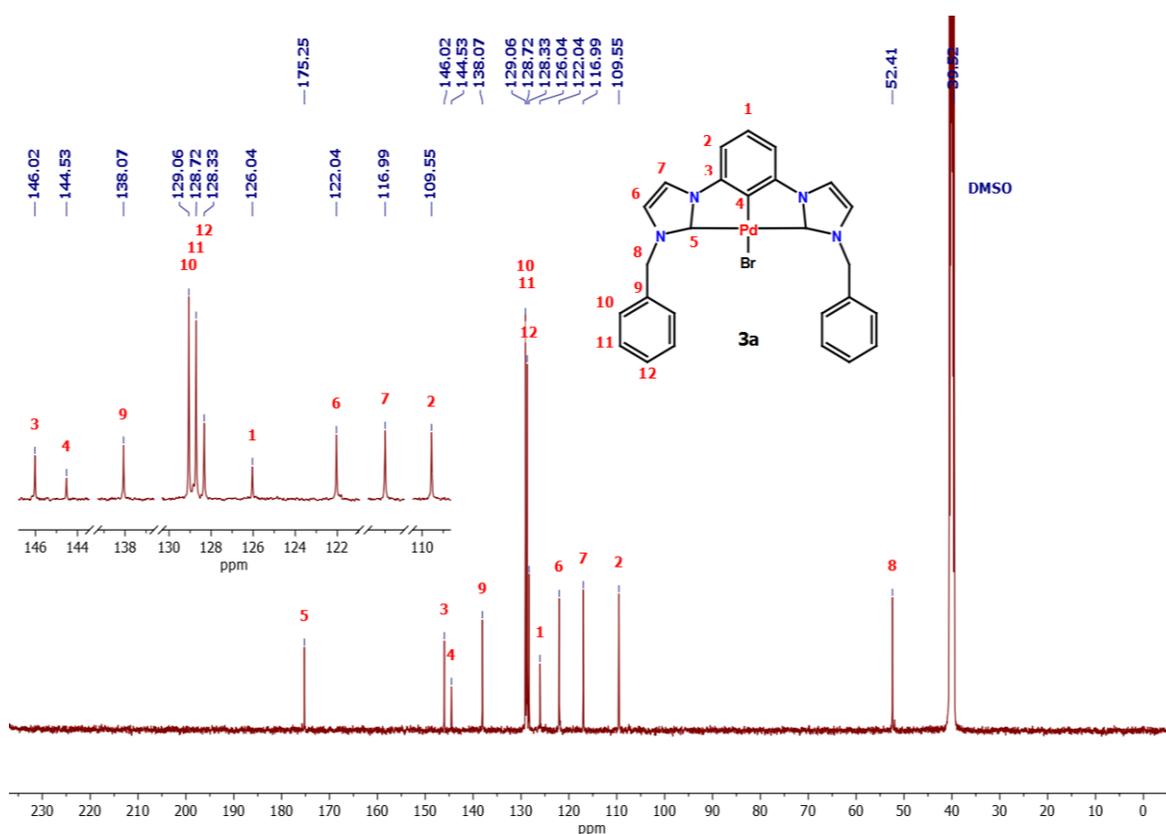


Figura 4.13 Espectro de RMN de ¹³C para el compuesto **3a** (DMSO-d₆, 126 MHz, 25°C)

La señal correspondiente al metileno del bencilo se observa en 52.41 ppm. El resto de las señales de los carbonos aromáticos, se encuentran debidamente asignadas y concuerdan con el desplazamiento esperado entre 110 y 170 ppm.

De igual forma, se llevó a cabo el análisis comparativo de todos los compuestos y los espectros de RMN de ^{13}C se pueden observar en la **Figura 4.14**. En la **Tabla 10** se observan los datos de las señales características para todos los compuestos.

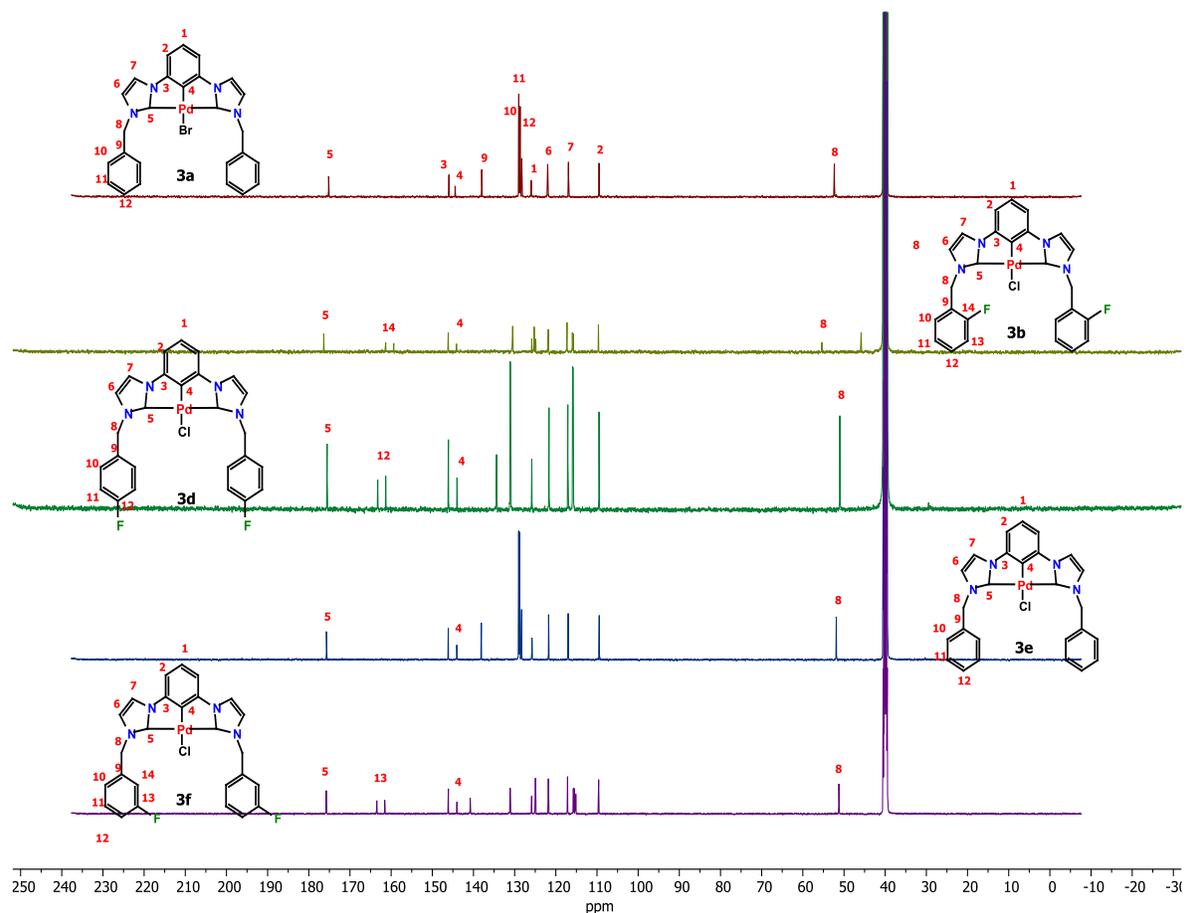


Figura 4.14 Espectros de RMN de ^{13}C de los complejos CCC-NHC de Pd(II) (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25 °C)

Tabla 10. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para señales características en los complejos pinza tipo CCC-NHC de Pd(II)

Compuesto	N-sustituyente	C-5 (ppm)	C-4 (ppm)	C-8 (ppm)
3a	Bz	175.25	144.53	52.41
3b	BzF-2	176.42	144.17	55.44
3d	BzF-4	175.60	144.05	51.06
3e	Bz	175.77	144.11	51.93
3f	BzF-3	175.79	144.07	51.29

En todos los espectros se puede observar la señal del carbono carbénico (C-5) la cual se encuentra por arriba de 170 ppm y es la señal que se encuentra a mayor campo bajo. Las señales correspondientes al anillo bencénico (C-4) se observan por encima de 140 ppm. Así mismo se observa que no se ven afectadas por los átomos de flúor como en el caso de sus precursores y esto se atribuye a la coordinación que tiene hacia el Pd(II). Sin embargo, la señal del metileno del bencilo (C-8) si se ve afectada por la presencia de los átomos de flúor. Específicamente en el compuesto **3b** el cual se desplaza hacia campo bajo debido a la desprotección que ejerce el flúor que se encuentra en posición *orto*.

En la **Tabla 11** se pueden observar los desplazamientos, así como la constante de acoplamiento $^1J_{\text{C-F}}$ para los átomos de carbono de los diferentes N-sustituyentes. En la **Figura 4.14** se pueden observar como figuran las señales del enlace C-F, las cuales son las señales que se observan como dobletes. En esta tabla se puede observar un ligero desplazamiento hacia campo alto en todas las señales de los complejos con respecto a sus precursores (**Tabla 4**).

Tabla 11. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para las señales del bencilo fluorado en los complejos pinza tipo CCC-NHC de Pd(II)

Compuesto	N-sustituyente	C-10 (ppm)	$^1J_{\text{C-F}}$ (Hz)	C-11 (ppm)	C-12 (ppm)	C-13 (ppm)	C-14 (ppm)
3a	Bz	129.06	-	128.72	128.33	-	-
3b	BzF-2	125.29	245.5	130.61	130.51	115.94	160.38
3d	BzF-4	131.11	243.8	115.90	162.34	-	-
3e	Bz	129.08	-	128.85	128.36	-	-
3f	BzF-3	125.00	243.8	131.12	115.69	162.57	115.26

De igual forma se observa que la constante de acoplamiento $^1J_{\text{C-F}}$ disminuye su valor con respecto a sus precursores, indicando una menor interacción entre los átomos de carbono enlazados directamente al flúor a causa de la formación del complejo pinza y de la eliminación de la carga positiva sobre el fragmento *NCHN* que ejercía un efecto de menor protección sobre estos átomos.

En la **Figura 4.15** se observa el espectro de masas que corresponde al compuesto **3a**, el cual se llevó a cabo por la técnica FAB⁺. En este espectro se observa el ion molecular [M⁺] el cual se observa en 575 m/z y posee una abundancia relativa del 5%, también se observar el ion [M-Br]⁺ el cual se encuentra en 495 m/z y posee una abundancia relativa de 50%.

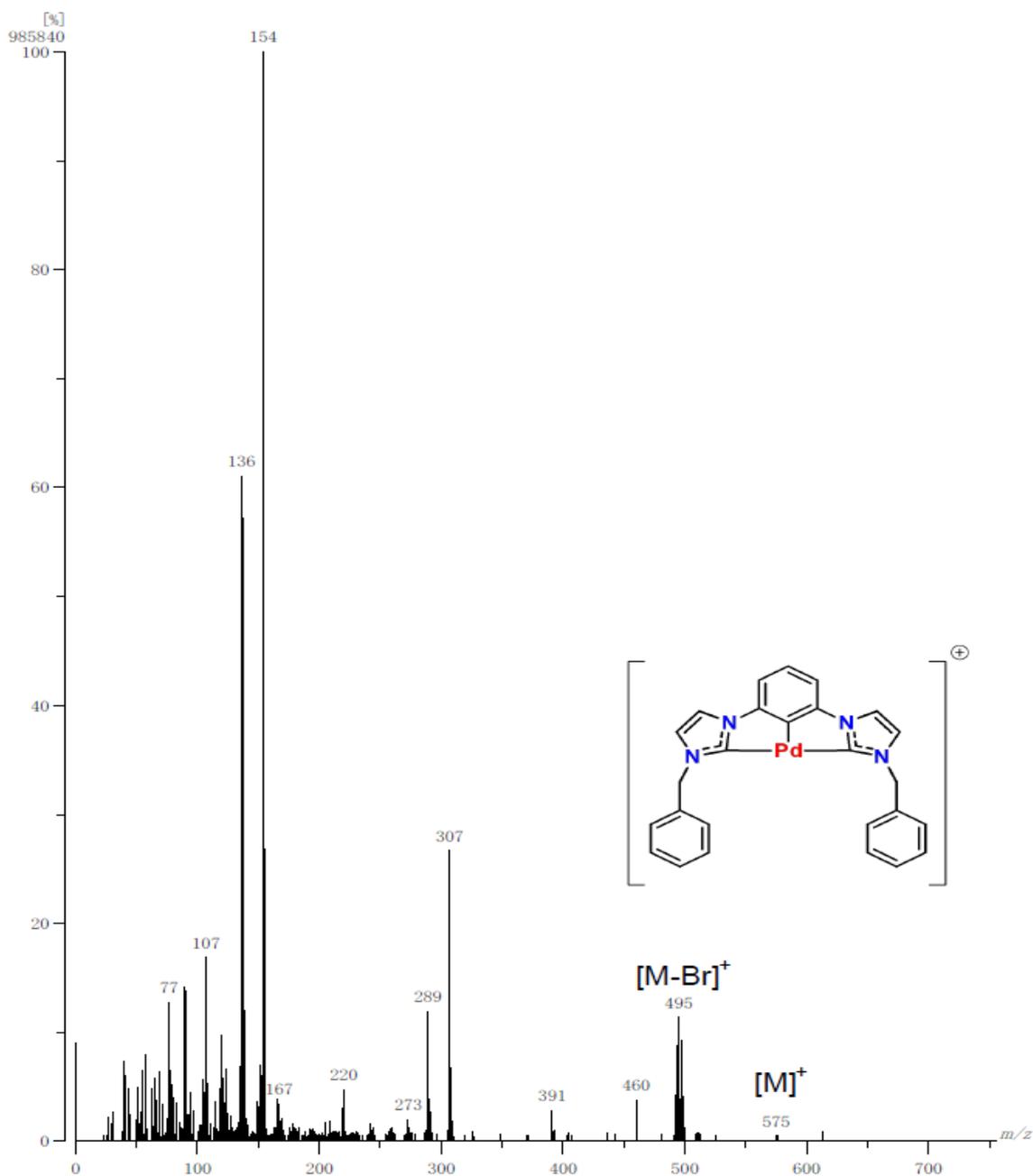


Figura 4.15 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto 3a

En la **Tabla 12** se pueden observar los principales iones característicos determinados por espectrometría de masas por la técnica FAB⁺. Se puede observar que solo los compuestos **3a**, **3e** y **3d** presentan del ion molecular $[M]^+$, mientras que para todos los compuestos se observa la presencia del ion $[M-X]^+$ la cual representa una pérdida lógica.

Cabe destacar que, el compuesto **3f** presenta un ion que corresponde a la dimerización de dos fragmentos $[M]^+$ con la pérdida de un halógeno que este caso es cloro y que corresponde al ion $[2M-X]^+$.

Tabla 12. Iones característicos y su respectiva abundancia determinada por espectrometría de masas (FAB⁺) para los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II)

Compuesto	$[M]^+$ (m/z)	Abundancia (%)	$[M-X]^+$ (m/z)	Abundancia (%)	$[2M-X]^+$ (m/z)	Abundancia (%)
3a	575	5	495	15	-	-
3b	-	-	531	10	-	-
3d	-	-	531	50	-	-
3e	531	5	495	35	-	-
3f	567	5	531	60	1099	5

En la **Tabla 13** se pueden observar los valores de análisis elemental de todos los complejos para los átomos de C, H y N. Los valores teóricos y experimentales coinciden entre sí para todos los compuestos. Los valores teóricos de los compuestos **3a** y **3b** se tuvieron que ajustar con una molécula de agua para que coincidieran con los valores experimentales.

Tabla 13. Valores calculados y experimentales de análisis elemental para los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II)

Compuesto	%C (Calc/Exp)	% H (Calc /Exp)	%N (Calc/Exp)
3a	52.59/53.03	3.90/3.81	9.44/9.36
3b	53.35/53.64	3.62/3.50	9.57/9.46
3d	55.04/54.79	3.38/3.51	9.88/9.69
3e	58.77/58.89	3.98/4.01	10.54/10.22
3f	55.04/54.68	3.38/3.33	9.88/9.58

5. EVALUACIÓN CITOTÓXICA

En este capítulo se aborda y analiza la evaluación de la actividad citotóxica de las sales de bis(imidazolio) (**2a-2f**), así como los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II) (**3a-3f**). Esto bajo el protocolo de sulforodamina B (SRB), para la determinación del crecimiento e inhibición celular por parte de los compuestos que se evalúan en esta prueba, tal y como lo indican los protocolos establecidos por instituto nacional del cáncer (NCI, por sus siglas en inglés).^{116,117}

Este ensayo se llevó a cabo sobre las líneas celulares cancerígenas de mayor incidencia en México, las cuales son: Glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU), así como una línea celular no cancerígena (COS-7) que se utilizara como control.

Esta prueba se llevó a cabo utilizando el disolvente DMSO como vehículo, para los compuestos a prueba bajo una concentración de 10 μ M. Esto bajo una exposición de 48h sobre las líneas celulares y generando la evaluación citotóxica preliminar de los compuestos analizados. Los resultados se pueden observar en las **Tablas 14** y **15** para las sales de bis(imidazolio) y los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II), respectivamente.

Tabla 14. Inhibición del crecimiento en diferentes líneas celulares por efecto de las sales de bis(imidazolio)

Compuesto	Porcentaje de inhibición del crecimiento por línea celular (%)						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
2a	7.71	14.54	60.02	2.69	42.90	0.82	4.08
2b	NC	24.07	38.44	NC	32.80	NC	0.12
2c	8.30	19.20	30.76	1.31	32.10	NC	NC
2d	4.69	12.85	49.46	NC	21.00	7.43	3.31
2e	21.05	1.41	56.20	1.62	49.24	NC	9.41
2f	5.98	11.56	42.01	1.83	26.90	4.29	0.21

NC = No citotóxico

Tal y como se puede observar en la **Tabla 14**, las sales de bis(imidazolio) poseen una gran actividad contra la gran mayoría de células cancerígenas. Específicamente sobre las células de leucemia (K562) y mama (MCF-7), mientras que para las células no cancerígenas presentaron una baja actividad. Los compuestos **2a** y **2e** son los compuestos que mejor actividad citotóxica presentaron frente a estas dos líneas celulares cancerígenas. Además, cabe destacar que el compuesto **2e** también es ligeramente selectivo hacia glía de sistema nervioso central (U251). Los compuestos **2b** y **2c** también poseen resultados que hay que considerar, ya que presentan una muy baja actividad en células sanas y no solo presentan actividades considerables sobre leucemia y mama, sino que también presentan una ligera actividad sobre las células cancerígenas de próstata (PC-3). En la **Figura 5.1** se puede apreciar de manera gráfica los resultados de citotoxicidad que mostraron estos compuestos.

Actividad citotóxica de sales de bis(imidazolio)

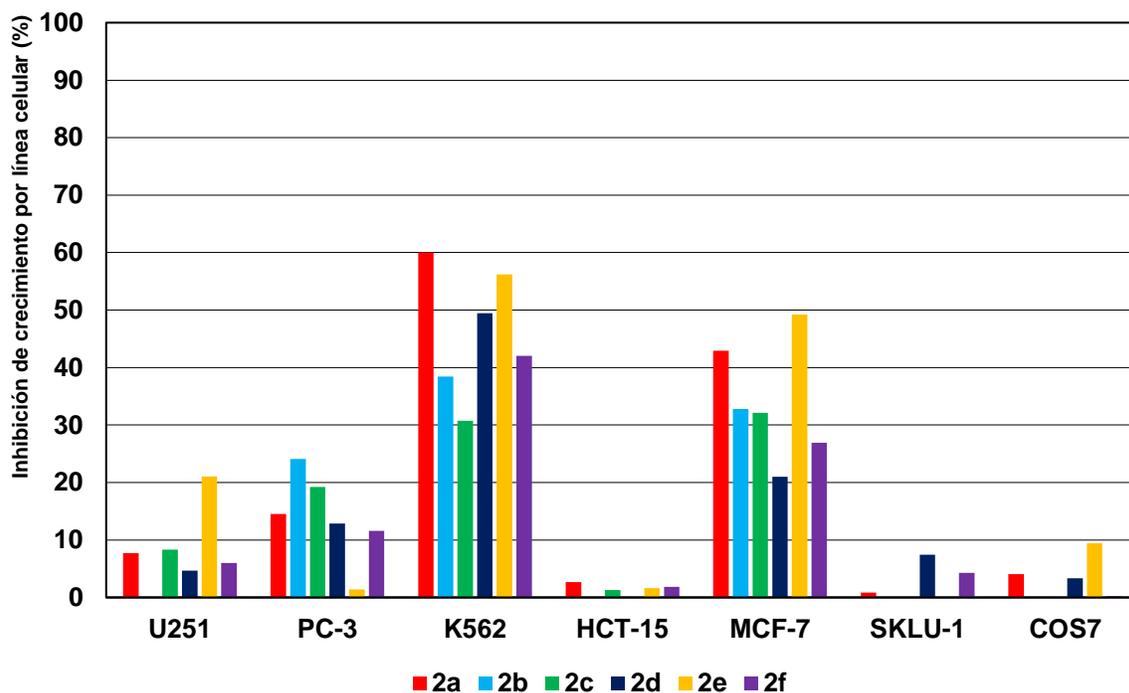


Figura 5.1 Gráfico del porcentaje de inhibición celular de la serie de sales de bis(imidazolio)

Los resultados obtenidos para los complejos tipo pinza de Pd(II) se observan en la **Tabla 15** los cuales resultaron ser muy activos frente a todas las líneas células cancerígenas, así como en las células sanas por lo que no se observa una selectividad. Sin embargo, estos resultados se pueden atribuir a dos principales factores.

Tabla 15. Inhibición del crecimiento en diferentes líneas celulares por efecto de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II)

Compuesto	Porcentaje de inhibición del crecimiento por línea celular (%)						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
3a*	99.07	100	100	90.35	100	NC	100
3b*	1.38	NC	2.23	NC	1.5	11.34	1.4
3d	98.50	99.10	100	98.94	100	99.25	99.80
3e	95.90	95.90	89.78	79.77	100	90.01	90.40
3f	100	100	100	100	100	100	100

NC = No citotóxico * = Baja solubilidad

El primero de ellos es la concentración a la cual fueron evaluados estos compuestos, ya que la exposición de una alta concentración se puede expresar en una alta actividad y una baja selectividad frente a células cancerígenas, así como a células sanas, por lo que encontrar la concentración adecuada para observar valores representativos de estos compuestos es fundamental. El segundo factor a considerar es la baja solubilidad de los compuestos **3a** y **3b** ya que, a pesar de tener poca disponibilidad de los compuestos en el medio fisiológico, se observó una gran actividad frente a las líneas celulares. Este hecho refuerza el primer punto ya que la concentración si es un factor muy importante a considerar, debido a que a una concentración pequeña se observó una gran actividad. Los factores antes mencionados nos dan una explicación representativa de la gran actividad estos complejos de Pd(II), así como la nula selectividad que presentan frente a las células cancerígenas y las células sanas. En la **Figura 5.2** se puede apreciar de manera gráfica los resultados obtenidos para esta serie de compuestos.

Actividad citotóxica de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II)

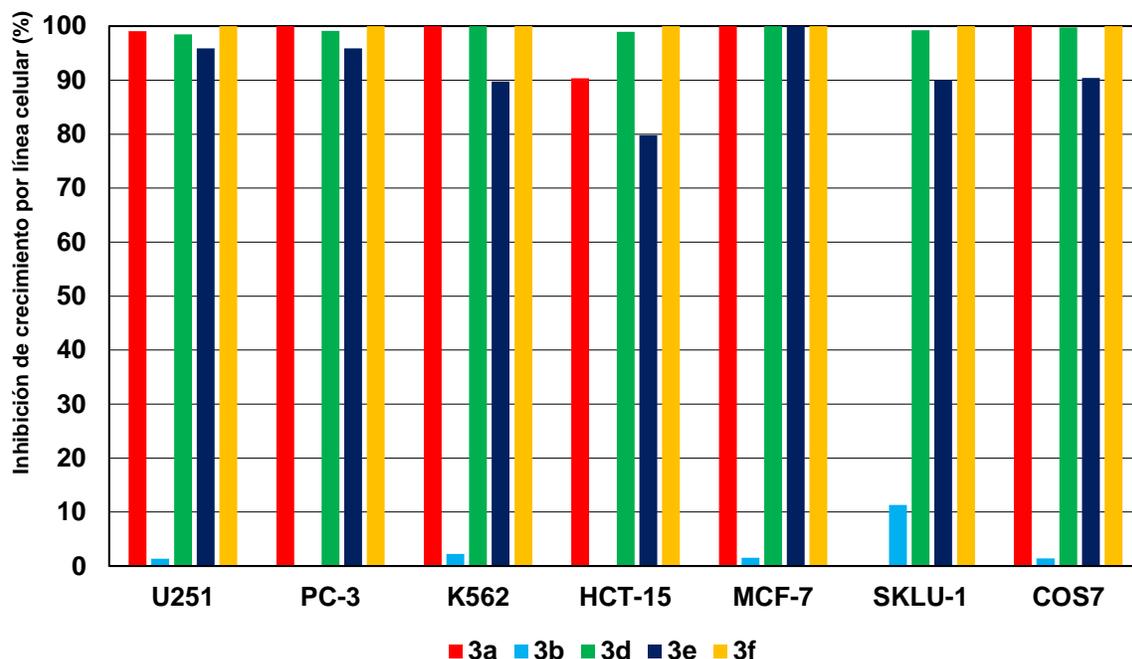


Figura 5.2 Gráfico del porcentaje de inhibición celular de la serie complejos tipo pinza de Pd(II)

Como se puede observar la gran mayoría de las sales de bis(imidazolio), presentaron una gran actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares cancerígenas. Sin embargo, los complejos de Pd(II) presentaron una gran actividad, pero una nula selectividad frente a células cancerígenas y células sanas. Estos resultados permiten ver que para trabajos futuros se podrán realizar experimentos que impliquen una evaluación citotóxica preliminar a una menor concentración para los complejos Pd(II). Esto con la finalidad de observar un cambio en la actividad y selectividad de cada uno de estos compuestos. También llevar a cabo la determinación del IC₅₀ de todos los compuestos, que nos permitan observar su potencial como agentes anticancerígenos.

6. CONCLUSIONES

Se logró diseñar una ruta sintética efectiva para la obtención de sales de bis(imidazolio) a partir de la funcionalización del 1,3-di(imidazolil)benceno con halogenuros de bencilo fluorados, así como los respectivos compuestos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II).

Se pudo evaluar la capacidad como donador σ de los fragmentos NHC presentes en estos compuestos, a partir de la constante de acoplamiento $^1J_{C-H}$ y del estudio de sus propiedades electrónicas. Se pudo apreciar que la posición de los átomos de flúor presentes en los diferentes bencilos fluorados es significativa.

La evaluación citotóxica *in vitro* de las sales de bis(imidazolio), demostró que estos compuestos son activos y selectivos frente a líneas celulares cancerígenas de leucemia y mama. Sin embargo, los complejos de Pd(II) resultaron ser muy activos, pero poco selectivos frente a células cancerígenas como a células sanas, debido a la alta concentración presente en el medio fisiológico. Estos resultados nos permitieron observar de manera clara la estabilidad de estos compuestos frente al medio fisiológico, así como su permeabilidad en la célula al tener una mayor biodisponibilidad y en consecuencia una mayor actividad.

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

7.1 Reactivos e instrumentación

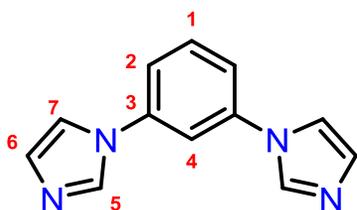
Los reactivos y disolventes empleados para la síntesis y purificación, así como los disolventes deuterados empleados (CDCl_3 y DMSO-d_6) para la caracterización de los compuestos presentados en este trabajo, fueron adquiridos comercialmente en su mayoría de Sigma-Aldrich y del proveedor J.T. Baker. Estos fueron utilizados sin previa purificación a excepción del disolvente DMA, el cual fue pre-secado con tamiz molecular de 4 Å y posteriormente destilado sobre P_2O_5 bajo atmósfera inerte de N_2 .

La caracterización de los compuestos obtenidos se realizó utilizando diferentes instrumentos como lo son: Balanza analítica OHAUS modelo EXPLORER PRO con una precisión de 0.0001 g, un equipo MELT-TEMP II Laboratory Devices, equipado con termómetro de mercurio con escala de 0-400 °C, para la determinación de los puntos de fusión por medio de tubos capilares. Equipo Bruker Avance III HD 500 MHz para los experimentos de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ así como los experimentos bidimensionales. Los análisis para masas por las técnicas DART y FAB^+ fueron realizados en espectrómetros de masas The AccuTOF JMS-T100LC y MStation JMS-700, respectivamente. Los experimentos para análisis elemental se realizaron en un analizador elemental marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000 a una temperatura de 950 °C y una microbalanza marca Mettler Toledo, modelo XP6.

7.2 Metodología general para la síntesis de las sales de bis(imidazolio)

Síntesis de 1,3-di(imidazolil)benceno. **(1)**

En un matraz bola se mezclaron 1,3-dibromobenceno (1 eq., 21 mmol), imidazol (2.5 eq., 52 mmol), K_2CO_3 (2.5 eq., 52 mmol) y CuO (10%, 5.2 mmol) con 25 mL de DMSO. La mezcla de reacción se colocó en agitación por 48 h a 150 °C. Transcurrido este tiempo, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente y al crudo obtenido se le agregaron 100 mL de agua para posteriormente realizar una extracción líquido-líquido con diclorometano para extraer la fase orgánica. Esta se secó con sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente y se precipitó con hexano obteniendo un sólido blanco el cual fue filtrado y fue secado al vacío.

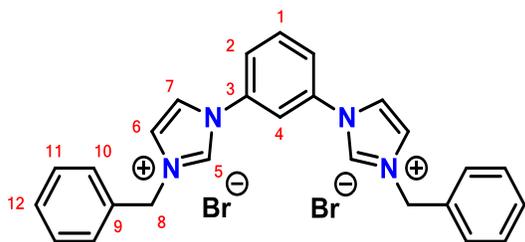


Sólido blanco. Rendimiento: 74% (3.18 g). **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):** δ 7.91 (pseudo-t, $J = 1.3$ Hz, 2H, H-5), 7.63-7.58 (m, 1H, H-1), 7.43 – 7.41 (m, $J = 2.0$ Hz, 2H, H-6), 7.41 – 7.39 (m, 1H, H-4), 7.33 (t, $J = 1.4$ Hz, 2H, H-2), 7.26 – 7.23 (m, 2H, H-7). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$):** δ 138.89 (C-3), 135.67 (C-5), 131.68 (C-1), 131.20 (C-6), 120.34 (C-7), 118.24 (C-2), 114.71 (C-4). **MS (DART⁺; m/z):** 211 $[M+H]^+$ (100%). **EA:** Calculado ($C_{12}H_{10}N_4$ PM = 210.24): C 68.56, H 4.79, N 26.65. Experimental: C 68.05, H 4.82, N 26.08.

Síntesis de las sales halogenadas de bis(imidazolio). **(2a-2d)**

En un tubo Schlenk se mezcló **(1)** (1 equivalente, 2.4 mmol), el correspondiente halogenuro de bencilo (2.5 equivalentes) con 5 mL de MeCN. El tubo Schlenk se selló con una válvula de alto vacío y se colocó en agitación por 72 h a 100 °C. La mezcla de reacción resultante se filtró al vacío, el sólido filtrado se lavó con éter etílico frío (3x10 mL) y posteriormente el sólido obtenido se dejó secando con vacío a 110 °C durante una noche.

Bromuro de 1,3-bis(1-bencilimidazolio-3-il) benceno. (**2a**)

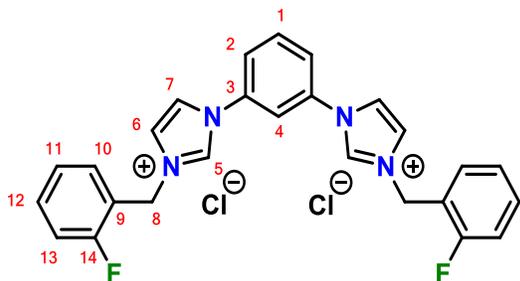


Sólido blanco. Rendimiento: 91% (2.39 g).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) 10.44-10.36 (m, 2H, H-5), 8.57-8.52 (m, 2H, H-6), 8.51-8.44 (m, 1H, H-4), 8.16 (d, 2H, H-7), 8.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-2), 7.97 (t,

J = 8.1 Hz, 1H, H-1), 7.57 (s, 4H, H-10), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-12), 7.45-7.41 (m, 4H, H-11), 5.58 (s, 4H, H-8). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 136.54 (C-3), 136.16 (C-5), 134.84 (C-9), 132.39 (C-1), 129.53 (C-10), 129.44 (C-12), 129.12 (C-11), 124.01 (C-6), 123.19 (C-7), 122.16 (C-2), 116.37 (C-4), 53.04 (C-8). **MS (FAB⁺; *m/z*):** 473 [M-Br]⁺ (35%), 391 [M-2HBr]⁺ (94%). **EA:** Calculado (C₂₆H₂₄Br₂N₄·H₂O PM = 570.33) C 54.76, H 4.60, N 9.82. Experimental: C 55.03, H 4.71, N 9.88. p.f. 247-249 °C.

Cloruro de 1,3-bis((2-fluoro)1-bencilimidazolio-3-il) benceno. (**2b**)

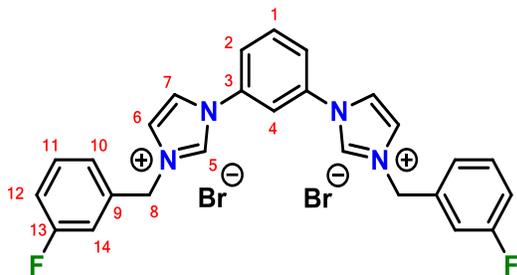


Sólido blanco. Rendimiento 79% (1.86 g) **¹H**

NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) 10.69-10.66 (m, 2H, H-5), 8.73 (s, 2H, H-6), 8.65 (s, 1H, H-4), 8.13 (d, 2H, H-7), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-2), 7.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-1), 7.70-7.63 (m, 2H, H-10), 7.55-7.46

(m, 2H, H-12), 7.36-7.27 (m, 4H, H-11, H-13), 5.66 (s, 2H, H-8). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 160.76 (d, *J*_{C-F} = 247.2 Hz, C-14), 136.97 (C-3), 136.07 (C-5), 132.27 (C-1), 132.04 (d, *J*_{C-F} = 8.2 Hz, C-12), 131.70 (d, *J*_{C-F} = 2.3 Hz, C-10), 125.56 (d, *J*_{C-F} = 2.9 Hz, C-11), 124.11 (C-6), 122.88 (C-7), 122.12 (C-2), 121.79 (d, *J*_{C-F} = 14.4 Hz, C-13), 116.36 (C-4), 116.16 (d, *J*_{C-F} = 8.2 Hz, C-9), 47.27 (d, *J*_{C-F} = 4.0 Hz, C-8). **¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) -117.07 (s). **MS (FAB⁺; *m/z*):** 463 [M-Cl]⁺ (12%), 427 [M-2HCl]⁺ (42%). **EA:** Calculado (C₂₆H₂₂Cl₂F₂N₄·H₂O PM = 517.38) C 60.36, H 4.68, N 10.83. Experimental: C 60.08, H 4.44, N 10.89. p.f. 231-233 °C.

Bromuro de 1,3-bis((3-fluoro)1-bencilimidazolio-3-il) benceno. (**2c**)

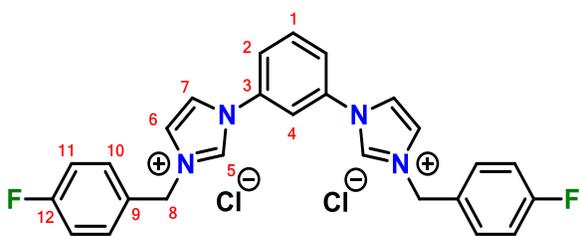


Sólido blanco. Rendimiento: 75% (2.09 g) ¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 10.40 – 10.30 (m, 2H, H-5), 8.54 (d, 2H, H-6), 8.47 (s, 1H, H-4), 8.16 (d, 2H, H-7), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2), 7.98 (t, 1H, H-1), 7.50 (td, *J* = 13.5, 13.1, 8.6 Hz, 4H, H-11, H-14),

7.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-10), 7.27 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-12), 5.61 (s, 4H, H-8). ¹³C **NMR (126 MHz, DMSO-d₆):** δ (ppm) 162.74 (d, *J*_{C-F} = 244.6 Hz, C-13), 137.37 (d, *J*_{C-F} = 7.7 Hz, C-5), 136.77 (C-3), 136.18 (C-1), 132.39 (C-9), 131.62 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz, C-11), 125.32 (C-10), 124.00 (C-6), 123.24 (C-7), 122.20 (C-2), 116.40 (d, *J*_{C-F} = 6.6 Hz, C-12), 116.24 (d, *J*_{C-F} = 5.3 Hz, C-14), 116.04 (C-4), 52.31 (C-8). ¹⁹F **NMR (376 MHz, DMSO-d₆):** δ (ppm) -112.27 (s). **MS (FAB⁺; *m/z*):** 507 [M-Br]⁺ (10%), 427 [M-2HBr]⁺ (38%). **EA:** Calculado (C₂₆H₂₂Br₂F₂N₄ PM= 588.29) C 53.08, H 3.77, N 9.52. Experimental: C 52.71, H 3.75, N 9.55. p.f. 238-240 °C.

Cloruro de 1,3-bis((4-fluoro)1-bencilimidazolio-3-il) benceno. (**2d**)



Sólido blanco. Rendimiento: 94% (2.24

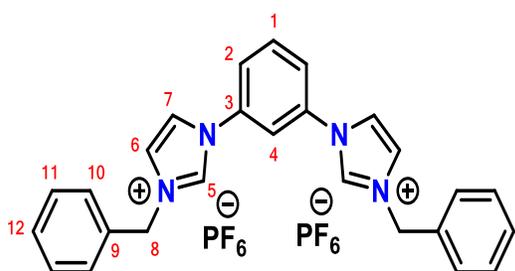
g) ¹H **NMR (500 MHz, DMSO-d₆):** δ(ppm) 10.79 (s, 2H, H-5), 8.75 – 8.67 (m, 3H, H-6, H-4), 8.17 (s, 2H, H-7), 8.08 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H, H-2), 7.94 (t, 1H,

H-1), 7.74 – 7.66 (m, 4H, H-10), 7.29 (t, *J* = 8.9 Hz, 4H, H-11), 5.57 (s, 4H, H-8). ¹³C **NMR (126 MHz, DMSO-d₆):** δ (ppm) 162.87 (d, *J*_{C-F} = 245.4 Hz, C-12), 136.77 (C-5), 136.23 (C-3), 132.37 (C-1), 131.74 (d, *J*_{C-F} = 8.5 Hz, C-10), 131.22 (d, *J*_{C-F} = 2.4 Hz, C-9), 123.80 (C-6), 122.62 (C-7), 122.02 (C-2), 116.37 (d, *J*_{C-F} = 21.6 Hz, C-11), 115.82 (C-4), 52.18 (C-8). ¹⁹F **NMR (376 MHz, DMSO-d₆):** δ (ppm) -112.89 (s). **MS (FAB⁺; *m/z*):** 463 [M-Cl]⁺ (12%), 427 [M-2HCl]⁺ (42%). **EA:** Calculado (C₂₆H₂₂Cl₂F₂N₄ · 2 H₂O PM= 535.42) C 58.33, H 4.89, N 10.46. Experimental: C 57.98, H 4.67, N 10.51. p.f. 256-258 °C.

Síntesis de las sales de hexafluorofosfato de bis(imidazolio).

En un matraz bola adecuado se colocó la respectiva sal bromada de bis(imidazolio) (1 equivalente), se disolvió con 25 mL de agua destilada y posteriormente se agregó KPF_6 (2.5 equivalentes) y se dejó en agitación por 2 h precipitando un sólido blanco el cual fue filtrado al vacío y lavado con agua destilada. El sólido obtenido se dejó secando con vacío a 110 °C durante toda una noche.

Hexafluorofosfato de 1,3-bis(1-bencilimidazolio-3-il) benceno. (**2e**)

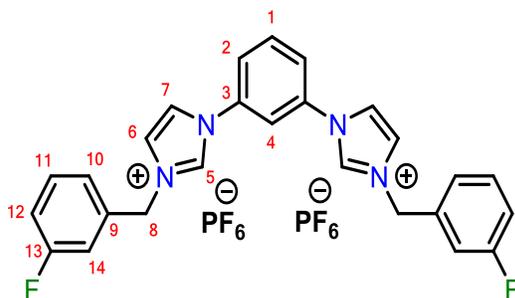


Sólido blanco. Rendimiento: 87% (2.13 g). **^1H**

NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 10.03 (s, 2H, H-5), 8.39 (d, 2H, H-6), 8.29 (s, 1H, H-4), 8.11 (d, 2H, H-7), 8.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2), 8.00 – 7.95 (m, 1H, H-1), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H, H-10), 7.50 – 7.40 (m, 6H,

H-11, H-12), 5.54 (s, 4H, H-8). **^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6):** δ (ppm) 136.47 (C-3), 136.20 (C-5), 134.78 (C-9), 132.42 (C-1), 129.59 (C-10), 129.50 (C-11), 129.01 (C-12), 124.14 (C-6), 123.52 (C-7), 122.27 (C-2), 116.63 (C-4), 53.18 (C-8). **^{31}P NMR (202 MHz, DMSO-d_6):** δ (ppm) -144.19 (Hept, $J_{\text{F-P}} = 711.4$ Hz). **MS (FAB⁺; m/z):** 537 [M-PF_6]⁺ (32%), 391 [M-2HPF_6]⁺ (28%). **EA:** Calculado ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_{12}\text{N}_4\text{P}_2$ PM= 682.43) C 45.76, H 3.54, N 8.21. Experimental: C 46.04, H 3.84, N 8.17. p.f. 165-167 °C.

Hexafluorofosfato de 1,3-bis((3-fluoro)1-bencilimidazolio-3-il) benceno. (**2f**)



Sólido blanco: Rendimiento: 84% (2.44 g).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm)

10.01 (t, 2H, H-5), 8.39 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H,

H-6), 8.29 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-4), 8.11 (s,

2H, H-7), 8.06 – 8.00 (m, 2H, H-2), 7.98 (dd,

J = 9.5, 6.4 Hz, 1H, H-1), 7.57 – 7.48 (m, 2H,

H-14), 7.39 (dd, *J* = 19.4, 8.8 Hz, 4H, H-10, H-11), 7.28 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-12),

5.57 (s, 4H, H-8). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆):** δ (ppm) 162.80 (d, *J*_{C-F} = 244.6

Hz, C-13), 137.33 (d, *J*_{C-F} = 7.7 Hz, C-5), 136.72 (C-3), 136.22 (C-1), 132.42 (C-9),

131.69 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz, C-11), 125.22 (C-10), 124.14 (C-6), 123.55 (C-7), 122.32

(C-2), 116.54 (d, *J*_{C-F} = 15.8 Hz, C-12), 116.31 (C-4), 116.02 (d, *J*_{C-F} = 22.3 Hz,

C-14), 52.47 (C-8). **¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆):** δ (ppm) -70.11 (d, *J*_{F-P} = 711.3

Hz), -112.25 (s). **³¹P NMR (202 MHz, DMSO-d₆):** δ (ppm) -144.20 (hept, *J*_{P-F} = 711.4

Hz). **MS (FAB⁺; *m/z*):** 573 [M-PF₆]⁺ (72%), 427 [M-2HPF₆]⁺ (44%). **EA:** Calculado

(C₂₆H₂₂F₁₄N₄P₂ PM= 682.43) C 43.47, H 3.09, N 7.80. Experimental: C 43.83, H 2.92,

N 7.75. p.f. 200-202 °C.

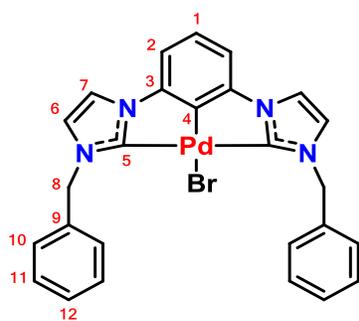
7.3 Metodología general para la síntesis de los complejos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II)

Sales halogenadas de bis(imidazolio) (**Método A**)

En un tubo Schlenk seco y bajo atmosfera de N₂, se adicionó la correspondiente sal halogenada de bis(imidazolio) (1 equivalente), Pd(OAc) (1 equivalente) y 5 mL de DMAc anhidra. El tubo Schlenk se selló con una válvula de alto vacío bajo atmosfera de N₂ y se colocó en agitación a temperatura ambiente por 3 h, posteriormente se puso en calentamiento a 60 °C por 15 h y por último la mezcla se dejó en calentamiento a 160 °C por 2 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró sobre celita y al filtrado obtenido se le eliminó el disolvente. El crudo de reacción obtenido fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel y utilizando una mezcla de diclorometano/acetona 40:1 como fase móvil. La fracción resultante fue concentrada, se adicionó éter etílico, precipitando un sólido blanco el cual se filtró y secó al vacío a 110 °C durante una noche.

Complejo [CCC-NHC-PdBr] (**3a**)

Sólido blanco. Rendimiento: 15% (0.024 g). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm)

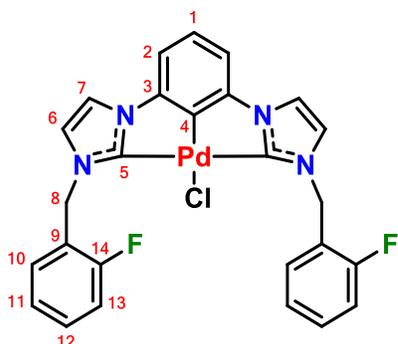


8.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, H-6), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, H-10), 7.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, H-7), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H, H-11), 7.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-12), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-2), 7.21 (dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz, 1H, H-1), 6.00 (s, 4H, H-8). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) δ 175.25 (C-5), 146.02 (C-3), 144.53 (C-4), 138.07 (C-9), 129.06 (C-10), 128.72 (C-11), 128.33 (C-12), 126.04 (C-1),

122.04 (C-6), 116.99 (C-7), 109.55 (C-2), 52.41 (C-8). **MS (FAB⁺; *m/z*):** 575 [M]⁺ (5%), 495 [M-Br]⁺ (15%). **EA:** Calculado (C₂₆H₂₁BrN₄Pd·H₂O PM = 593.82) C 52.59, H 3.90, N 9.44. Experimental: C 53.03, H 3.81, N 9.36. p.f. >300 °C.

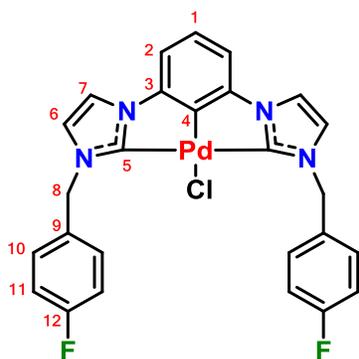
Complejo [CCC-NHC-PdCl] (**3b**)

Sólido blanco. Rendimiento: 45 % (0.1 g) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 8.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, H-6), 7.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 7.42 – 7.34 (m, 2H, H-10), 7.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, H-2), 7.27 (q, $J = 8.8, 8.2$ Hz, 4H, H-12, H-13), 7.20 (q, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-1, H-11), 5.99 (s, 4H, H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 176.42 (C-5), 160.38 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.5$ Hz, C-14), 146.17 (C-3), 144.17 (C-4), 130.61 (C-11), 130.51 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz, C-12), 125.90 (C-1), 125.29 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz, C-10), 124.97 (d, $J_{\text{C-F}} = 14.6$ Hz, C-9), 121.86 (C-6), 117.32 (C-7), 115.94 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.0$ Hz, C-13), 109.69 (C-2), 55.44 (C-8). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) -118.10 (s). **MS (FAB⁺; m/z)**: 531 [M-Cl]⁺ (10%). **EA**: Calculado: ($\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{Pd}\cdot\text{H}_2\text{O}$ PM = 585.35) C 53.35, H 3.62, N 9.57. Experimental: C 53.64, H 3.50, N 9.46. p.f. >300 °C.



Complejo [CCC-NHC-PdCl] (**3d**)

Sólido blanco. Rendimiento: 70 % (0.16 g) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 8.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H-6), 7.69 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 4H, H-10), 7.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H-7), 7.28 – 7.16 (m, 7H, H-11, H-2, H-1), 5.88 (s, 4H, H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 175.60 (C-5), 162.34 (d, $J_{\text{C-F}} = 243.8$ Hz, C-12), 146.14 (C-3), 144.05 (C-4), 134.44 (C-9), 131.11 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz, C-10), 125.89 (C-1), 121.71 (C-6), 117.14 (C-7), 115.90 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.6$ Hz, C-11), 109.55 (C-2), 51.06 (C-8). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) -114.44 (s). **MS (FAB⁺; m/z)**: 531 [M-Cl]⁺ (50%). **EA**: Calculado ($\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{Pd}$ PM = 567.33) C 55.04, H 3.38, N 9.88. Experimental: C 54.79, H 3.51, N 9.69. p.f. >300 °C.

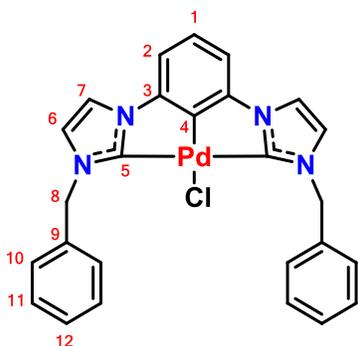


Sales de hexafluorofosfato de bis(imidazolio) (**Método B**)

En un tubo Schlenk seco y bajo atmosfera de N₂, se adicionó la correspondiente sal de hexafluorofosfato de bis(imidazolio) (1 equivalente), Pd(OAc) (1 equivalente), NH₄Cl (2 equivalentes) y 5 mL de DMA anhidra. El tubo Schlenk se selló con una válvula de alto vacío bajo atmosfera de N₂ y se colocó en agitación a temperatura ambiente por 3 h, posteriormente se puso en calentamiento a 60 °C por 15 h y por último la mezcla se dejó en calentamiento a 160 °C por 2 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró sobre celita y al filtrado obtenido se le elimino el disolvente. El crudo de reacción obtenido fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel y utilizando una mezcla de diclorometano/acetona 40:1 como fase móvil. La fracción resultante fue concentrada, se adiciono éter etílico, precipitando un sólido blanco el cual filtrado y secado al vacío a 110 °C durante una noche.

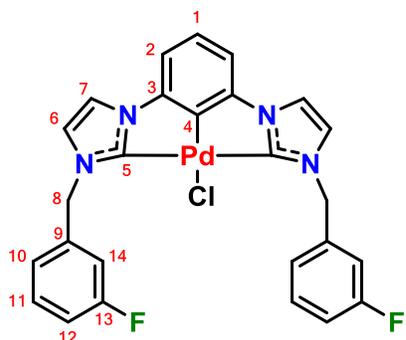
Complejo [CCC-NHC-PdCl] (**3e**)

Sólido blanco. Rendimiento: 75 % (0.11 g). **¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆):** δ(ppm) 8.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-6), 7.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H, H-10), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-7), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H, H-11), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-12), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-2), 7.18 (dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 1H, H-1), 5.90 (s, 4H, H-8). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆):** δ (ppm) 175.77 (C-5), 146.18 (C-3), 144.11 (C-4), 138.15 (C-9), 129.08 (C-10), 128.85 (C-11), 128.36 (C-12), 125.85 (C-1), 121.81 (C-6), 117.05 (C-7), 109.51 (C-2), 51.93 (C-8). **MS (FAB⁺; *m/z*):** 531 [M]⁺ (5%), 495 [M-Cl]⁺ (35%). **EA:** Calculado (C₂₆H₂₁ClN₄Pd PM = 531.35) C 58.77, H 3.98, N 10.54. Experimental: C 58.89, H 4.01, N 10.22. p.f. >300 °C.



Complejo [CCC-NHC-PdCl] (**3f**)

Sólido blanco. Rendimiento: 58% (0.1 g) **¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆):** δ(ppm) 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-6), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-7), 7.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H, H-12), 7.47 – 7.39 (m, 4H, H-14, H-11), 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-10), 7.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-1), 7.18 – 7.12 (m, 2H, H-2), 5.90 (s, 4H, H-8). **¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆):** δ (ppm) 175.79 (C-5), 162.57 (d, *J*_{C-F} = 243.8 Hz, C-13), 146.14 (C-3), 144.07 (C-4), 140.81 (d, *J*_{C-F} = 7.5 Hz, C-9), 131.12 (d, *J*_{C-F} = 8.2 Hz, C-11), 125.92 (C-1), 125.00 (C-10), 121.85 (C-6), 117.19 (C-7), 115.69 (d, *J*_{C-F} = 21.8 Hz, C-12), 115.26 (d, *J*_{C-F} = 20.8 Hz, C-14), 109.63 (C-2), 51.29 (C-8). **¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆):** δ (ppm) -112.88 (s). **MS (FAB⁺; *m/z*):** 567 [M]⁺ (5%), 531 [M-Cl]⁺ (60%). **EA:** Calculado (C₂₆H₁₉ClF₂N₄Pd PM= 567.33) C 55.04, H 3.38, N 9.88. Experimental: C 54.68, H 3.33, N 9.58. p.f. >300 °C.



7.4 Evaluación citotóxica

El ensayo de citotóxica de las sales de bis(imidazolio), así como de los compuestos tipo pinza CCC-NHC de Pd(II), fue realizado en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM. Estos se cultivaron *in vitro* contra líneas celulares cancerígenas de glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1) y línea celular no cancerígena (COS7). Las líneas celulares fueron suministradas por el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos de América (NCI) y la citotóxica fue determinada con base a los protocolos establecidos por este mismo organismo¹¹⁷.

Las líneas celulares fueron cultivadas en medio RPMI 1640 con suero fetal bovino al 10%, 2 mM de L-glutamina, 10000 unidades/mL de penicilina G sódica, 10mg/mL de sulfato de estreptomicina y 25 µg/mL de anfotericina B (invitrogen/GibcoTM), así como 1% de aminoácidos no esenciales (invitrogen/GibcoTM) para que posteriormente fueran incubadas a 37 °C durante 24 h en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂, 95% de aire y 100% de humedad. Posteriormente las líneas celulares recibieron un tratamiento con tripsina y diluidas con medio fresco para tomar 100 µL las cuales poseen entre 5000 y 10000 células y depositadas en microplacas de titulación para ser incubadas a 37 °C por 24 h en una atmósfera de CO₂ al 5%.

Los compuestos que fueron sometidos a este ensayo fueron disueltos con DMSO bajo una concentración de 10 µM, se tomaron 100 µL de cada compuesto los cuales se combinaron con 100 µL del medio celular resultante, mencionado con anterioridad y los cultivos resultantes fueron colocados nuevamente en incubación durante 48 h. Al finalizar este periodo de incubación, a los cultivos se les adiciono 50 µL de ácido tricloroacético acuoso frío al 50% y colocados nuevamente a incubación a 4 °C por 1 h. Los cultivos resultantes se lavan con agua desionizada y colocados al aire para secarse.

Para realizar el conteo de las células, se tiñen al agregar a los medios de cultivo resultantes 100 µL de una solución de sulforodamina B (SRB) al 0.4% e incubando por 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de SRB libre que no se unió es removida con 3 lavados de ácido acético al 1% y se dejan secar al aire. Posteriormente se agregan 100 µL de un buffer de tris no tamponada 10 mM a los cultivos teñidos y se agitan por 10 minutos. El conteo y la determinación de la inhibición celular se llevó a cabo por la determinación de la densidad óptica (DO) midiendo la absorbancia a una longitud de onda de 515 nM en un lector de microplacas ELISA Ultra Microplate (Synergy/HT BIOTEK Instrument, Inc.)

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cancer. World Health Organization <https://www.who.int/healthtopics/cancer> (Consulted 20-Oct-22).
- (2) T. Zou. Anti-Cancer N-Heterocyclic Carbene Complexes of Gold(III), Gold(I) and Platinum(II), (Tesis doctoral) The University of Hong Kong, China **2015**.
- (3) What is Cancer? National Cancer Institute <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> (Consulted 20-Oct-22).
- (4) I. Ojima. *J. Fluor. Chem.* **2017**, 198, 10–23.
- (5) A. Erxleben. *Curr. Med. Chem.* **2018**, 26 (4), 694–72.
- (6) W. Liu, R. Gust. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 329, 191–213.
- (7) S. Jurgens, F. E. Kuhn, A. Casini. *Curr. Med. Chem.* **2017**, 25 (4), 437–461.
- (8) S. Wu, Z. Wu, Q. Ge, X. Zheng, Z. Yang. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19 (24), 5254-5273.
- (9) T. T. H. Fong, C. N. Lok, C. Y. S. Chung, Y. M. E. Fung, P. K. Chow, P. K. Wan, C. M. Che. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, 55 (39), 11935–11939.
- (10) E. Guney, V. T. Yilmaz, F. Ari, O. Buyukgungor, E. Ulukaya. *Polyhedron* **2011**, 30 (1), 114-122.
- (11) M. Hosseini-Kharat, R. Rahimi, A. M. Alizadeh, D. Zargarian, S. Khalighfard, L. P. Mangin, N. Mahigir, S. H. Ayati, A. A. Momtazi-Borojeni. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2021**, 43, 128107.

-
- (12) J. A. Denny, G. M. Lang, T. K. Hollis, in: D. Morales-Morales (Ed.), *Pincer Compounds: Chemistry and Application*, Elsevier Inc., **2018**, 251-272.
- (13) K. Lv, D. Cui. *Organometallics* **2010**, 29 (13), 2987–2993.
- (14) L. Tabrizi, L. O. Olasunkanmi, O. A. Fadare. *Dalt. Trans.* **2019**, 48 (2), 728–740.
- (15) L. Tabrizi, H. Chiniforoshan. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 818, 98–105.
- (16) M. Albrecht, M. M. Lindner. *Dalt. Trans.* **2011**, 40 (35), 8733–8744.
- (17) J. M. Serrano-Becerra, S. Hernández-Ortega, D. Morales-Morales. *Inorganica Chim. Acta* **2010**, 363 (6), 1306–1310.
- (18) H. Valdés, M. A. García-Eleno, D. Canseco-Gonzalez, D. Morales-Morales. *Chem. Cat. Chem.*, **2018**, 10, 3136-3172.
- (19) H. K. Box. The Development of next Generation Unsymmetrical CCC-NHC Pincer Ligand Architectures and Metalation to Form Unsymmetrical CCC-NHC Pincer Ta Complexes, (Tesis doctoral), Mississippi State University, **2015**.
- (20) G. Van Koten. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61 (10), 1681–1694.
- (21) A. Ramos-Espinosa, H. Valdés, E. Rufino-Felipe, D. Morales-Morales. *J. Organomet. Chem.* **2020**, 919, 2–5.
- (22) P. A. Chase, R. A. Gossage, G. Van Koten. *The Privileged Pincer-Metal Platform: Coordination Chemistry and Applications*, Springer **2015**, 1–16.

-
- (23) R. D. Adams, T. Strassner. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *845*, 1.
- (24) C. J. Moulton, B. L. Shaw. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1976**, No. 11, 1020–1024.
- (25) R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (22), 3533–3539.
- (26) G., R. Coronel Síntesis y Caracterización de Compuestos No-Simétricos Fosfinito Tipo Pinza de Ni(II) y Su Evaluación Catalítica En Reacciones de Acoplamiento C-S., Universidad Nacional Autónoma de México, **2019**.
- (27) A. M. Voutchkova, R. H. Crabtree. *J. Mol. Catal.* **2009**, *312*, 1–6.
- (28) H. Valdés, E. Rufino-Felipe, D. Morales-Morales. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *898*, 120864.
- (29) M., R. Favela. Síntesis, Caracterización y Evaluación Catalítica de Compuestos Tipo Pinza No Simétricos Derivados Del 1,7-Dihidroxinaftaleno y Metales Del Grupo 10, Universidad Nacional Autónoma de México, **2018**.
- (30) B. Vabre, M. L. Lambert, A. Petit, D. H. Ess, D. Zargarian. *Organometallics* **2012**, *31* (17), 6041–6053.
- (31) R. Taakili, Y. Canac. *Molecules* **2020**, *25* (9), 2231.
- (32) R. G. Pearson. *Inorg. Chemistry* **1973**, *12* (3), 712–713.
- (33) K. Lv, D. Cui. *Organometallics* **2008**, *27* (21), 5438–5440.
- (34) D. Zhang, G. Zi. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (7), 1898–1921.

-
- (35) T. R. Helgert, T. K. Hollis, E. J. Valente. *Organometallics* **2012**, 31 (8), 3002–3009.
- (36) V. Charra, P. de Frémont, P. Braunstein. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 341, 53–176.
- (37) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2768-2813.
- (38) A. R. Chianese, S. E. Shaner, J. A. Tendler, D. M. Pudalov, D. Y. Shopov, D. Kim, S. L. Rogers, A. Mo. *Organometallics* **2012**, 31 (21), 7359–7367.
- (39) L. A. Turcio G., Síntesis y Caracterización de Carbenos N-Heterocíclicos Fluorados de Ru(II) y Rh(I) Derivados de Imidazo[1,5-a]Piridinas: Estudio de Su Actividad Catalítica y Citotóxica., Universidad Nacional Autónoma de México, **2020**.
- (40) A. R. Naziruddin, Z. J. Huang, W. C. Lai, W. J. Lin, W. S. Hwang. *Dalt. Trans.* **2013**, 42 (36), 13161–13171.
- (41) G. T. S. Andavan, E. B. Bauer, C. S. Letko, T. K. Hollis, F. S. Tham. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690 (24–25), 5938–5947.
- (42) J. D. Cope, N. P. Liyanage, P. J. Kelley, J. A. Denny, E. J. Valente, C. E. Webster, J. H. Delcamp, T. K. Hollis. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (68), 9442–9445.
- (43) E. B. Bauer, G. T. S. Andavan, T. K. Hollis, R. J. Rubio, J. Cho, G. R. Kuchenbeiser, T. R. Helgert, C. S. Letko, F. S. Tham. *Org. Lett.* **2008**, 10 (6), 1175–1178.

-
- (44) G. Occhipinti, V. R. Jensen. *Organometallics* **2011**, 30 (13), 3522–3529.
- (45) R. E. Andrew, L. González-Sebastián, A. B. Chaplin. *Dalt. Trans.* **2016**, 45 (4), 1299–1305.
- (46) Y. Wang, B. Zhang, S. Guo. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 2021 (3), 188–204.
- (47) D. Gerbig, D. Ley. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2013**, 3 (3), 242–272.
- (48) P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, Carbenes. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253 (7–8), 862–892.
- (49) R. A. Moss, M. P. Doyle. *Contemporary Carbene Chemistry*, Wiley **2014**, 3-35, 40-67.
- (50) W. von E. Doering, A. K. Hoffmann. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76 (23), 6162–6165.
- (51) C. D. Montgomery. *J. Chem. Educ.* **2015**, 92 (10), 1653–1660.
- (52) J. Santamaría, E. Aguilar. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3 (11), 1561–1588.
- (53) M. A. Esteruelas, A. I. González, A. M. López, E. Oñate. *Organometallics* **2003**, 22 (3), 414–425.
- (54) O. T. Summerscales, J. C. Gordon. *RSC Adv.* **2013**, 3 (19), 6682–6692.
- (55) M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius. *Nature* **2014**, 510 (7506), 485–496.

-
- (56) K. H. Dötz, J. Stendel. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (8), 3227–3274.
- (57) J. Won, H. Jung, M. V. Mane, J. Heo, S. Kwon, M. H. Baik. *Adv. Inorg. Chem.* **2019**, *73*, 385–443.
- (58) M. S. Morales E., *Complejos de Metales de Transición Con Ligantes Carbenos N-Heterocíclicos. Aplicación En Catálisis.*, Universidad Nacional Autónoma de México, **2017**.
- (59) V. Nesterov, D. Reiter, P. Bag, P. Frisch, R. Holzner, A. Porzelt, S. Inoue. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (19), 9678–9842.
- (60) A. T. Sánchez M., *Síntesis, Caracterización y Evaluación Citotóxica de Complejos NHC de Ir(I) Derivados de 5,6-Dinitro-1H-Benzo[d]imidazol*, Universidad Nacional Autónoma de México, **2019**.
- (61) O. Kühl. *Functionalised N-Heterocyclic Carbene Complexes*, Wiley **2010**, 7-39.
- (62) T; Dröge, F. Glorius. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (39), 6940–6952.
- (63) G. Meng, L. Kakalis, S. P. Nolan, M. A Szostak. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60* (4), 378–381.
- (64) D. J. Nelson, S. P. Nolan. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (16), 6723–6753.
- (65) S. Ando, M. Otsuka, T. Ishizuka. *Organometallics* **2020**, *39* (21), 3839–3848.
- (66) L. Falivene, R. Credendino, A. Poater, A. Petta, L. Serra, R. Oliva, V. Scarano, L. Cavallo. *Organometallics* **2016**, *35* (13), 2286–2293.

-
- (67) H. Clavier, S. P. Nolan. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (6), 841–861.
- (68) A. Gómez-Suárez, D. J. Nelson, S. P. Nolan. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (18), 2650–2660.
- (69) R. J. Rubio, G. Thangavelu, S. Andavan, E. B. Bauer, T. K. Hollis, J. Cho, F. S. Tham, B. Donnadieu. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5353–5364.
- (70) A. J. Huckaba, T. K. Hollis, T. O. Howell, H. U. Valle, Y. Wu. *Organometallics* **2013**, 32, 1, 63–69.
- (71) E. Peris, R. H. Crabtree. Pincer Carbene Complexes, in: D. Morales-Morales and C. M. Jensen (Ed.), *The chemistry of pincer compounds*, Elsevier **2007**, 107-124.
- (72) A. A. Danopoulos, A. A. D. Tulloch, S. Winston, G. Eastham, M. B. Hursthouse. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2003**, 3 (5), 1009–1015.
- (73) F. E. Hahn, M. C. Jahnke, V. Gomez-Benitez, D. Morales-Morales, T. Pape. *Organometallics* **2005**, 24 (26), 6458–6463.
- (74) A. R. Chianese, A. Mo, N. L. Lampland, R. L. Swartz, P. T. Bremer. *Organometallics* **2010**, 29 (13), 3019–3026.
- (75) L. González-Sebastián, A. B. Chaplin. *Inorganica Chim. Acta* **2017**, 460, 22–28.
- (76) J. D. Cope, J. A. Denny, R. W. Lamb, L. E. McNamara, N. I. Hammer, C. E. Webster, T. K. Hollis. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 845, 258–265.
- (77) T. R. Helgert, C. E. Webster, T. K. Hollis, H. U. Valle, P. Hillesheim, A. G. Oliver. *Inorganica Chim. Acta* **2018**, 469, 164–172.

-
- (78) A. R. Chianese, M. J. Drance, K. H. Jensen, S. P. McCollom, N. Yusufova, S. E. Shaner, D. Y. Shopov, J. A. Tendler. *Organometallics* **2014**, 33 (2), 457–464.
- (79) V. C. Vargas, R. J. Rubio, T. K. Hollis, M. E. Salcido. *Org. Lett.* **2003**; 5(25), 4847–4849.
- (80) S. Ying-Hung. *Macromolecules* **1992**, 25 (2), 516–520.
- (81) S. W. Reilly, C. E. Webster, T. K. Hollis, H. U. Valle. *Dalt. Trans.* **2016**, 45 (7), 2823–2828.
- (82) S. W. Reilly, G. Akurathi, H. K. Box, H. U. Valle, T. K. Hollis, C. E. Webster. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 802, 32–38.
- (83) T. K. Hollis, J. H. Delcamp, C. E. Webster. Symmetrical CCC-NHC Pincer Metal Complexes and Symmetrical Bimetallic Complexes: Bio-Activity and Applications to Organic Transformations and Energy-Related Catalytic Methods, US11084839B2, **2017**.
- (84) A. J. Huckaba, B. Cao, T. K. Hollis, H. U. Valle, J. T. Kelly, N. I. Hammer, A. G. Oliver, C. E. Webster. *Dalt. Trans.* **2013**, 42 (24), 8820–8826.
- (85) X. Zhang, A. M. Wright, N. J. Deyonker, T. K. Hollis, N. I. Hammer, C. E. Webster, E. J. Valente. *Organometallics* **2012**, 31 (5), 1664–1672.
- (86) X. Zhang, B. Cao, E. J. Valente, T. K. Hollis. *Organometallics* **2013**, 32 (3), 752–761.
- (87) H. H. Pham, B. Donnadieu, T. K. Hollis. *Appl. Organomet. Chem.* **2022**, 6789, 1–9.

-
- (88) J. A. Denny, R. W. Lamb, S. W. Reilly, B. Donnadieu, C. E. Webster, T. K. Hollis. *Polyhedron* **2018**, *151*, 568–574.
- (89) J. D. Cope, J. A. Denny, R. W. Lamb, L. E. McNamara, N. I. Hammer, C. E. Webster, T. K. Hollis. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *845*, 258–265.
- (90) Y. M. Zhang, J. Y. Shao, C. J. Yao, Y. W. Zhong. *Dalt. Trans.* **2012**, *41* (31), 9280–9282.
- (91) R. G. Alabau, B. Eguillor, J. Esler, M. A. Esteruelas, M. Oliván, E. Oñate, J. Y. Tsai, C. Xia. *Organometallics* **2014**, *33* (19), 5582–5596.
- (92) L. H. Chung, S. C. Chan, W. C. Lee, C. Y. Wong. *Inorg. Chem.* **2012**, *51* (16), 8693–8703.
- (93) B. J. Jackson, D. C. Najera, E. M. Matson, T. J. Woods, J. A. Bertke, A. R. Fout. *Organometallics* **2019**, *38* (15), 2943–2952.
- (94) M. Raynal, C. S. J. Cazin, C. Vallée, H. Olivier-Bourbigou, P. Braunstein. *Chem. Commun.* **2008**, *34*, 3983–3985.
- (95) A. D. Ibrahim, K. Tokmic, M. R. Brennan, D. Kim, E. M. Matson, M. J. Nilges, J. A. Bertke, A. R. Fout. *Dalt. Trans.* **2016**, *45* (24), 9805–9811.
- (96) S. R. Muhammad, J. W. Nugent, K. Tokmic, L. Zhu, J. Mahmoud, A. R. Fout. *Organometallics* **2019**, *38* (16), 3132–3138.
- (97) E. M. Matson, G. Espinosa Martinez, A. D. Ibrahim, B. J. Jackson, J. A. Bertke, A. R. Fout. *Organometallics* **2015**, *34* (2), 399–407.
- (98) G. E. Martinez, C. Ocampo, Y. J. Park, A. R. Fout. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (13), 4290–4293.

-
- (99) E. Márquez, E. Sánchez, R. Peña, D. Hernández, J. M. Rivera, R. Colorado, D. Morales-Morales. *Tecnociencia Chihuahua* **2022**, 16 (3), e1010.
- (100) B. A. Chabner, T. G. Roberts. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, 5 (1), 65–72.
- (101) T. Zou, C. N. Lok, P. K. Wan, Z. F. Zhang, S. K. Fung, C. M. Che. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, 43, 30–36.
- (102) K. Li, T. Zou, Y. Chen, X. Guan, C. M. Che. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21 (20), 7441–7453.
- (103) R. W. Y. Sun, A. L. F. Chow, X. H. Li, J. J. Yan, S. S. Y. Chui, C. M. Che. *Chem. Sci.* **2011**, 2 (4), 728–736.
- (104) J. Dinda, S. D. Adhikary, G. Roymahapatra, K. K. Nakka, M. K. Santra. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, 413, 23–31.
- (105) M. Serhan, M. Sprowls, D. Jackemeyer, M. Long, I. D. Perez, W. Maret, N. Tao, E. Forzani. *IEEE J Transl Eng Health Med*, **2020**, 8, 2800309.
- (106) J. Y. Lee, J. Y. Lee, Y. Y. Chang, C. H. Hu, N. M. Wang, H. M. Lee. *Organometallics* **2015**, 34 (17), 4359–4368.
- (107) T. Scattolin, V. A. Voloshkin, F. Visentin, S. P. Nolan. *Cell Reports Phys. Sci.* **2021**, 2 (6), 100446.
- (108) F. Ari, E. Ulukaya, M. Sarimahmut, V. T. Yilmaz. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, 21 (11), 3016–3021.

-
- (109) I. Ott. Medicinal Chemistry of Metal N-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes, in: K. Kam-Wing (Ed.), *Inorganic and Organometallic Transition Metal Complexes with Biological Molecules and Living Cells*, Elsevier, **2017**, 147-179.
- (110) K. Farrell, M. Albrecht. Late Transition Metal Complexes with Pincer Ligands That Comprise N-Heterocyclic Carbene Donor Sites, in: G. van Koten, R. Gossage, (Ed.), *The Privileged Pincer-Metal Platform: Coordination Chemistry & Applications. Topics in Organometallic Chemistry*, Springer **2015**, 45–92.
- (111) E. Gao, C. Liu, M. Zhu, H. Lin, Q. Wu, L. Liu. *Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 356–368.
- (112) G. Fanali, A. Di Masi, V. Trezza, M. Marino, M. Fasano, P. Ascenzi. *Mol. Aspects Med.* **2012**, *33* (3), 209–290.
- (113) H. V. Huynh. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (19), 9457–9492.
- (114) H. K. Box, T. O. Howell, E. Kennon, G. A. Burk, H. U. Valle, T. K. Hollis. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 2191-2195.
- (115) J. W. Steed, J. L. Atwood. *Supramolecular chemistry*, Wiley **2013**, 1216.
- (116) V. Vichai, K. Kirtikara. *Nat. Protoc.* **2006**, *1* (3), 1112–1116.
- (117) NCI-60 Screening Methodology - National Cancer Institute
https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/methodology.htm.
(Consulted 20-Nov-22).

ANEXOS

Anexo I. Espectros de RMN

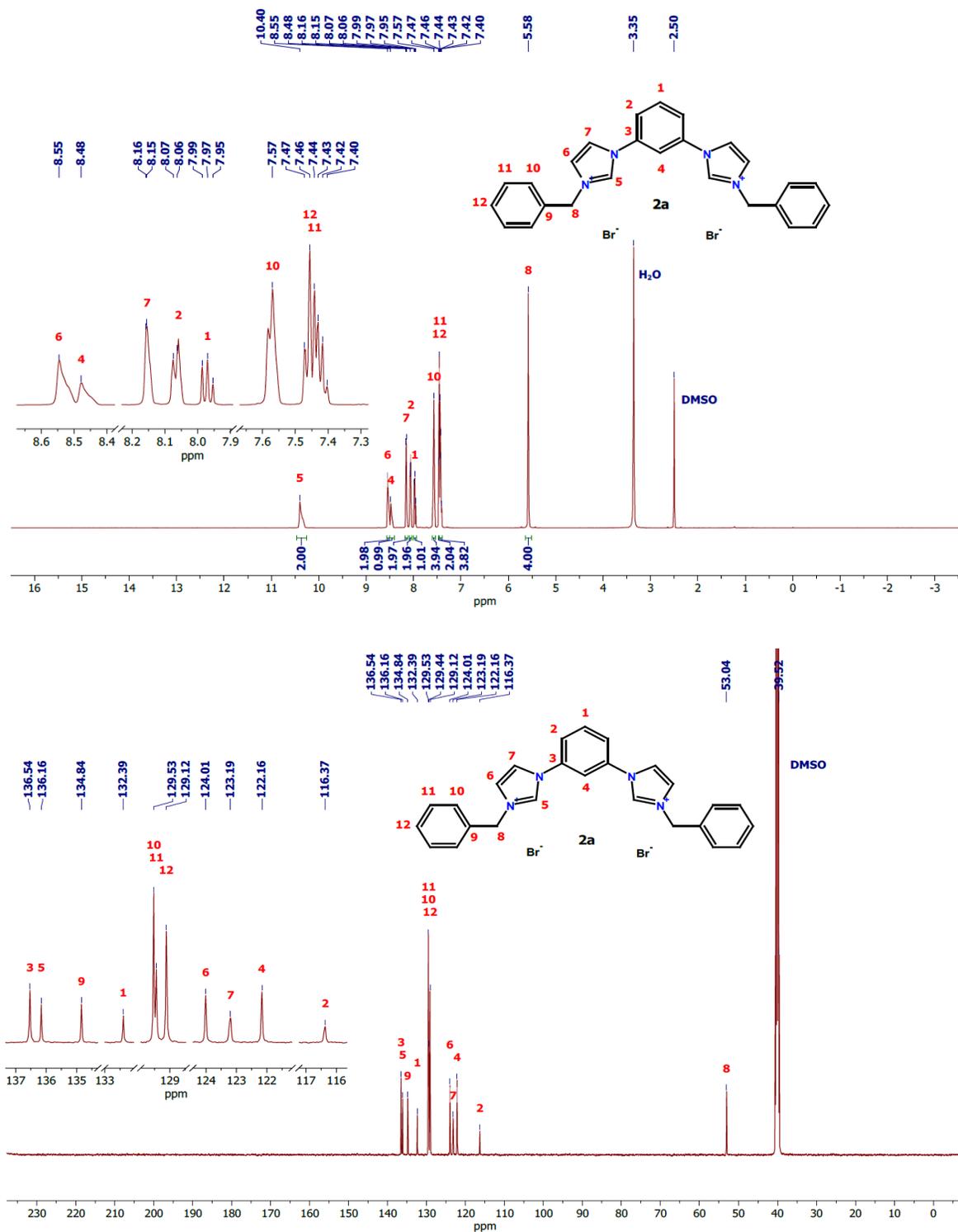


Figura A.1 Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 500 MHz, 25°C) (**superior**) y RMN de ^{13}C para el compuesto **2a** (DMSO-d_6 , 126 MHz, 25°C) (**inferior**)

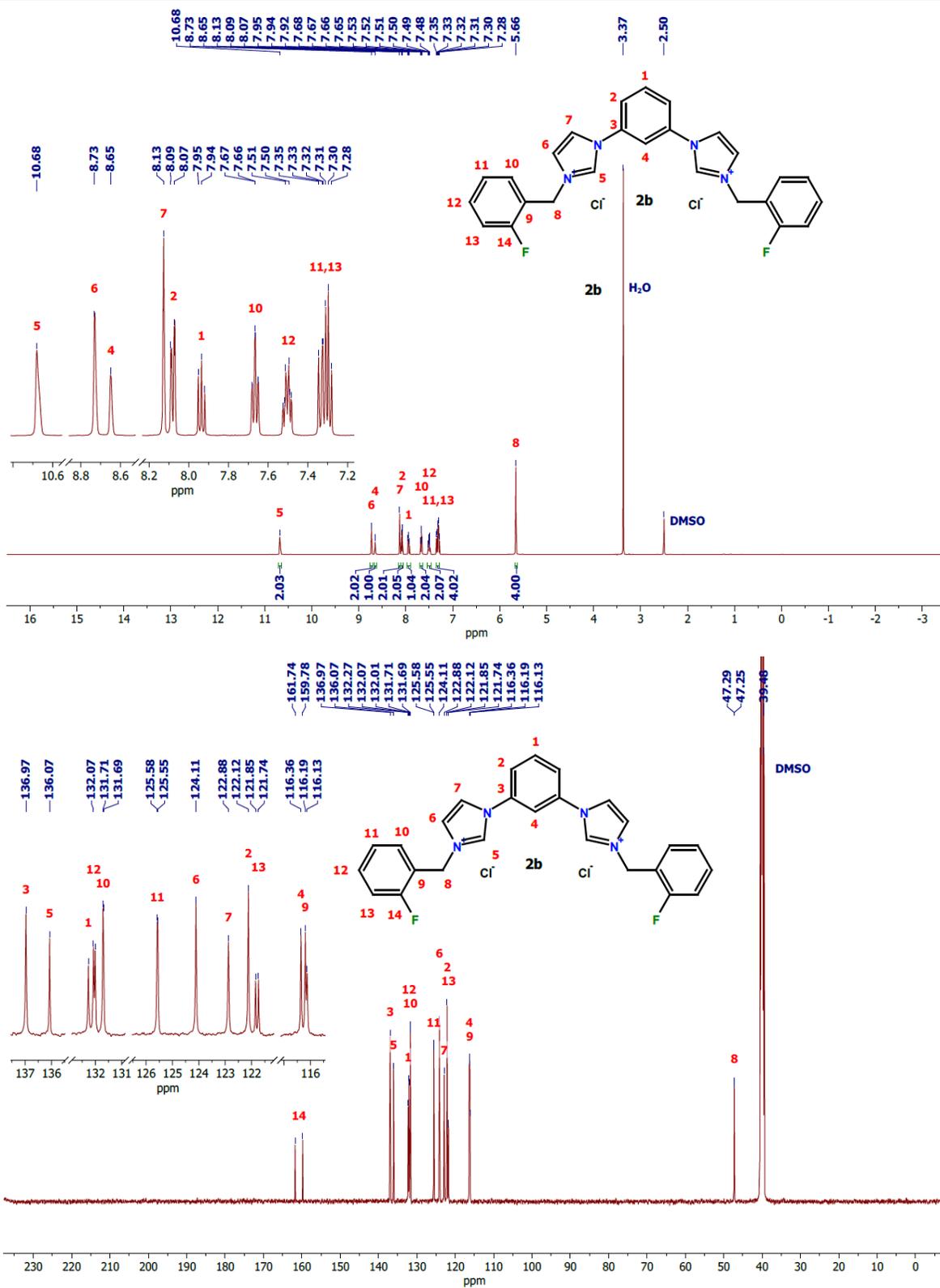


Figura A.2 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz, 25°C) (**superior**) y RMN de ¹³C para el compuesto **2b** (DMSO-d₆, 126 MHz, 25°C) (**inferior**)

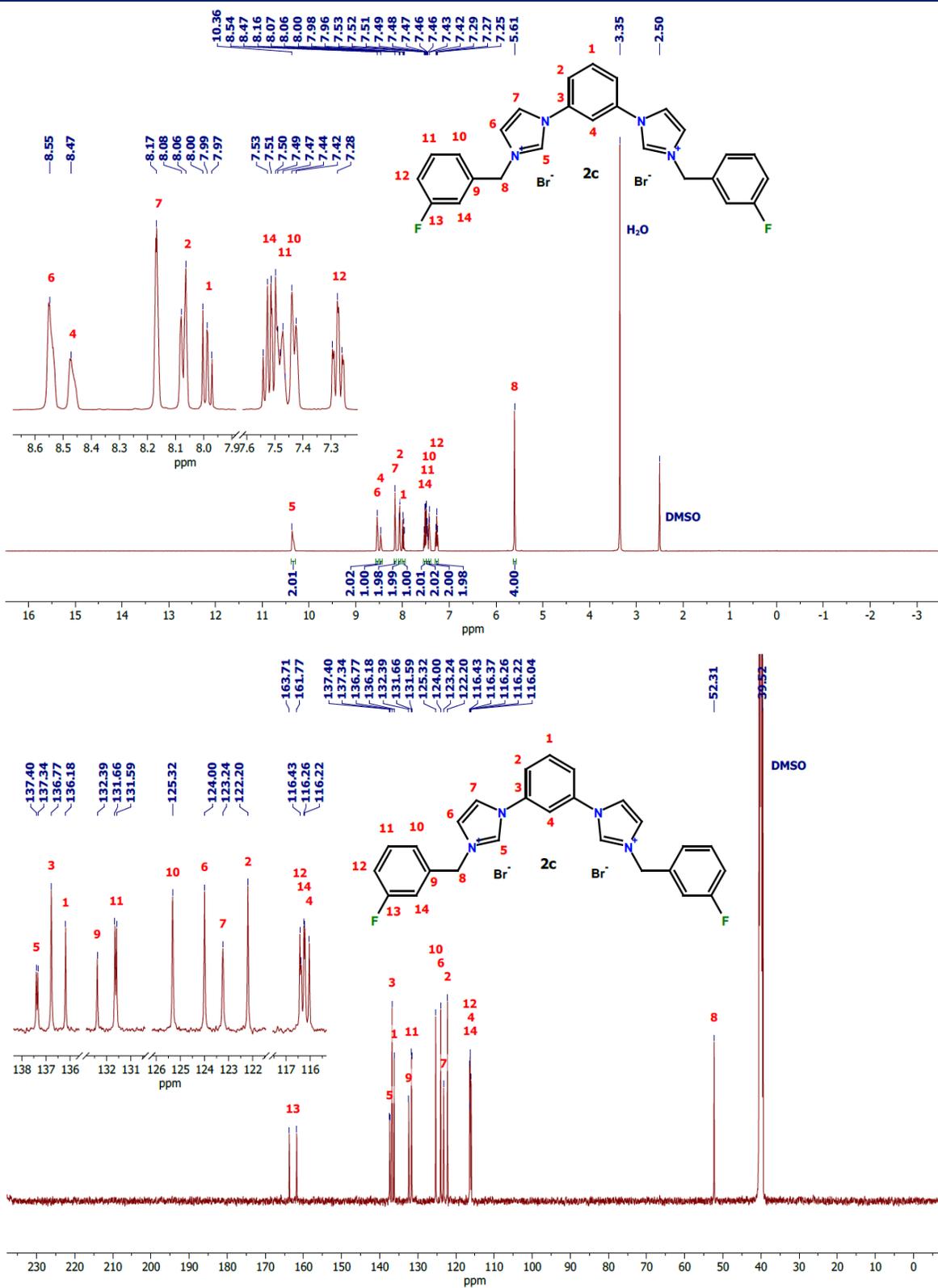


Figura A.3 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz, 25°C) (**superior**) y RMN de ¹³C para el compuesto **2c** (DMSO-d₆, 126 MHz, 25°C) (**inferior**)

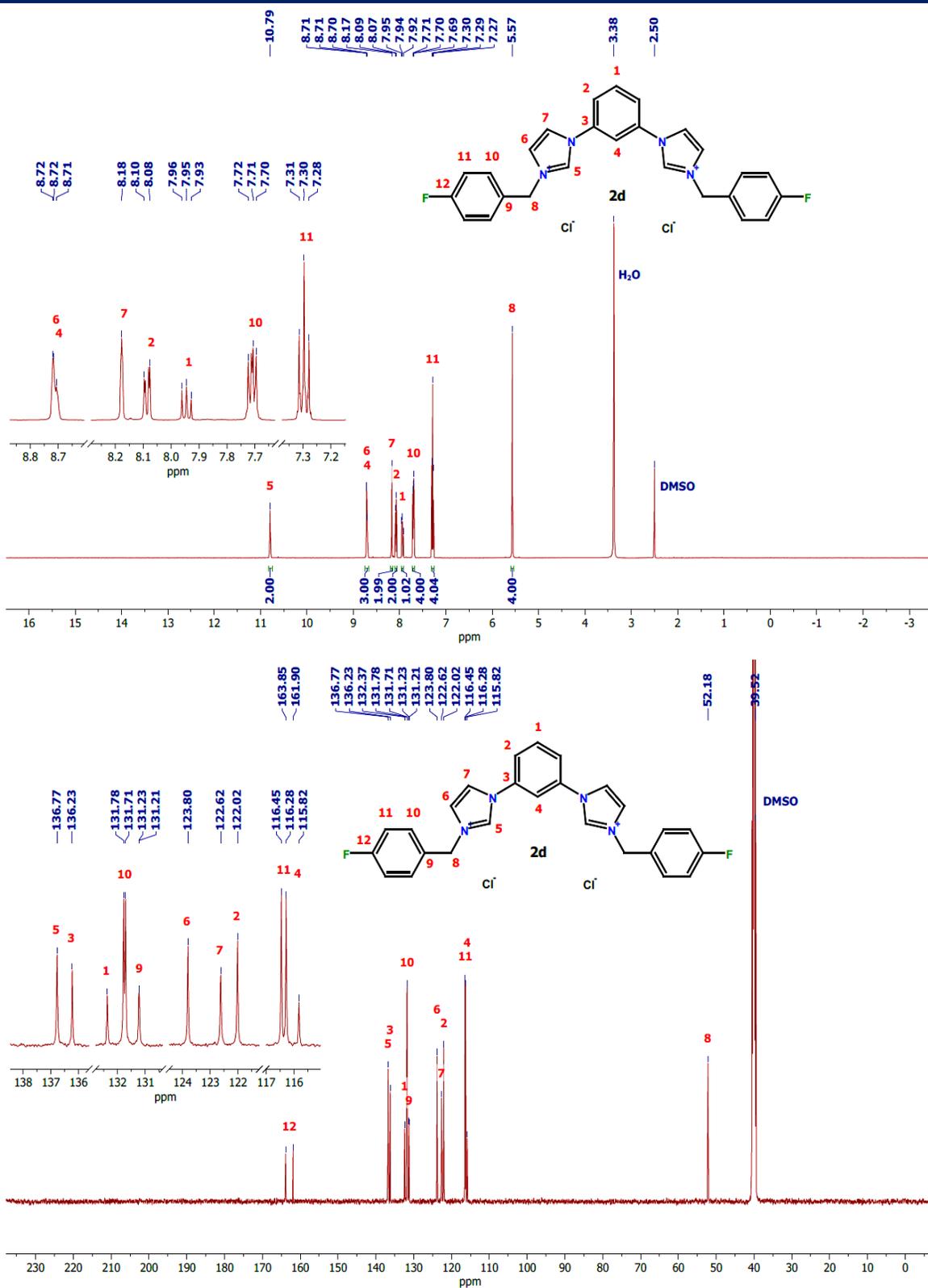


Figura A.4 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (**superior**) y RMN de ^{13}C para el compuesto **2d** (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (**inferior**)

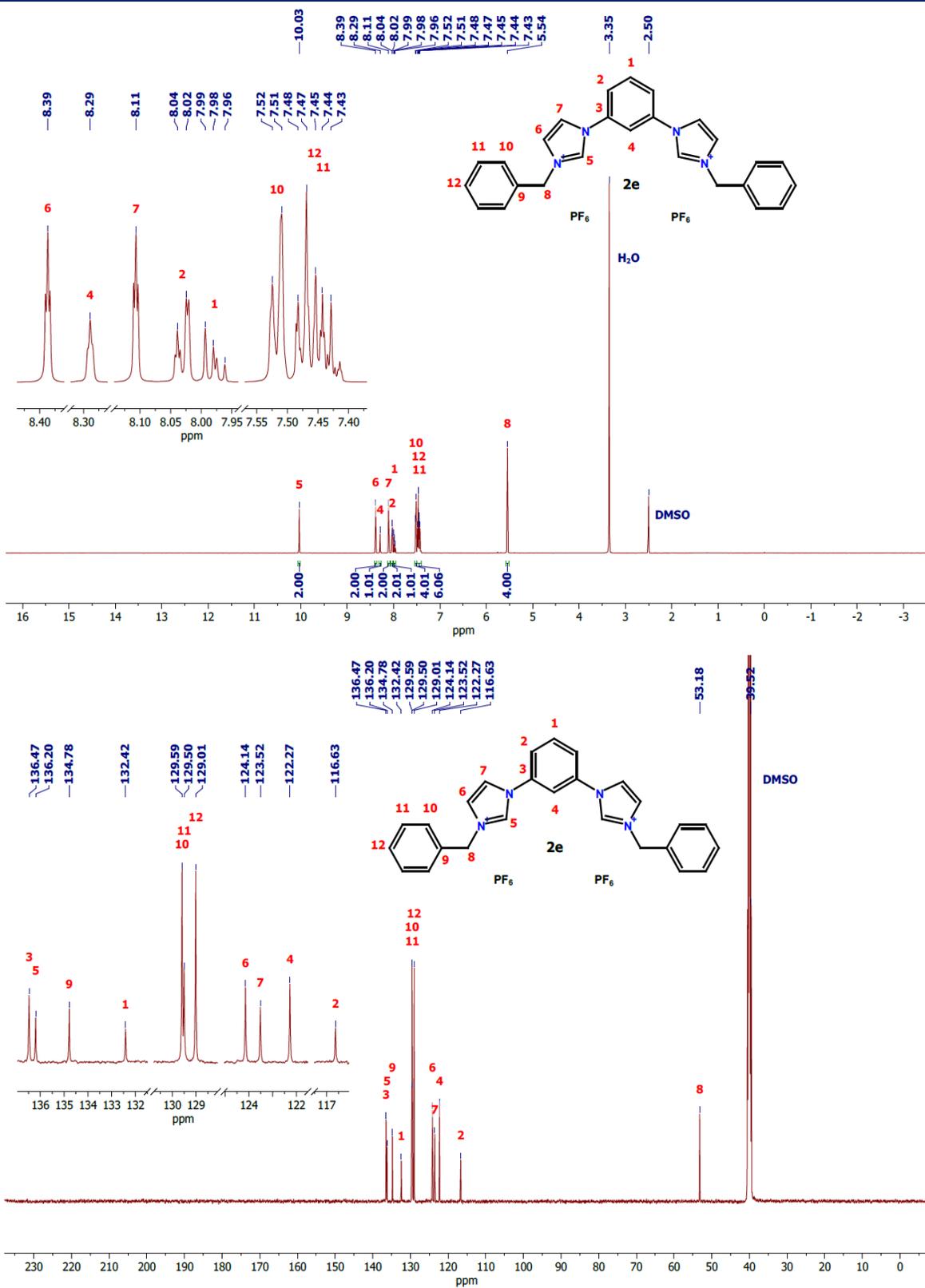


Figura A.5 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (**superior**) y RMN de ^{13}C para el compuesto **2e** (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (**inferior**)

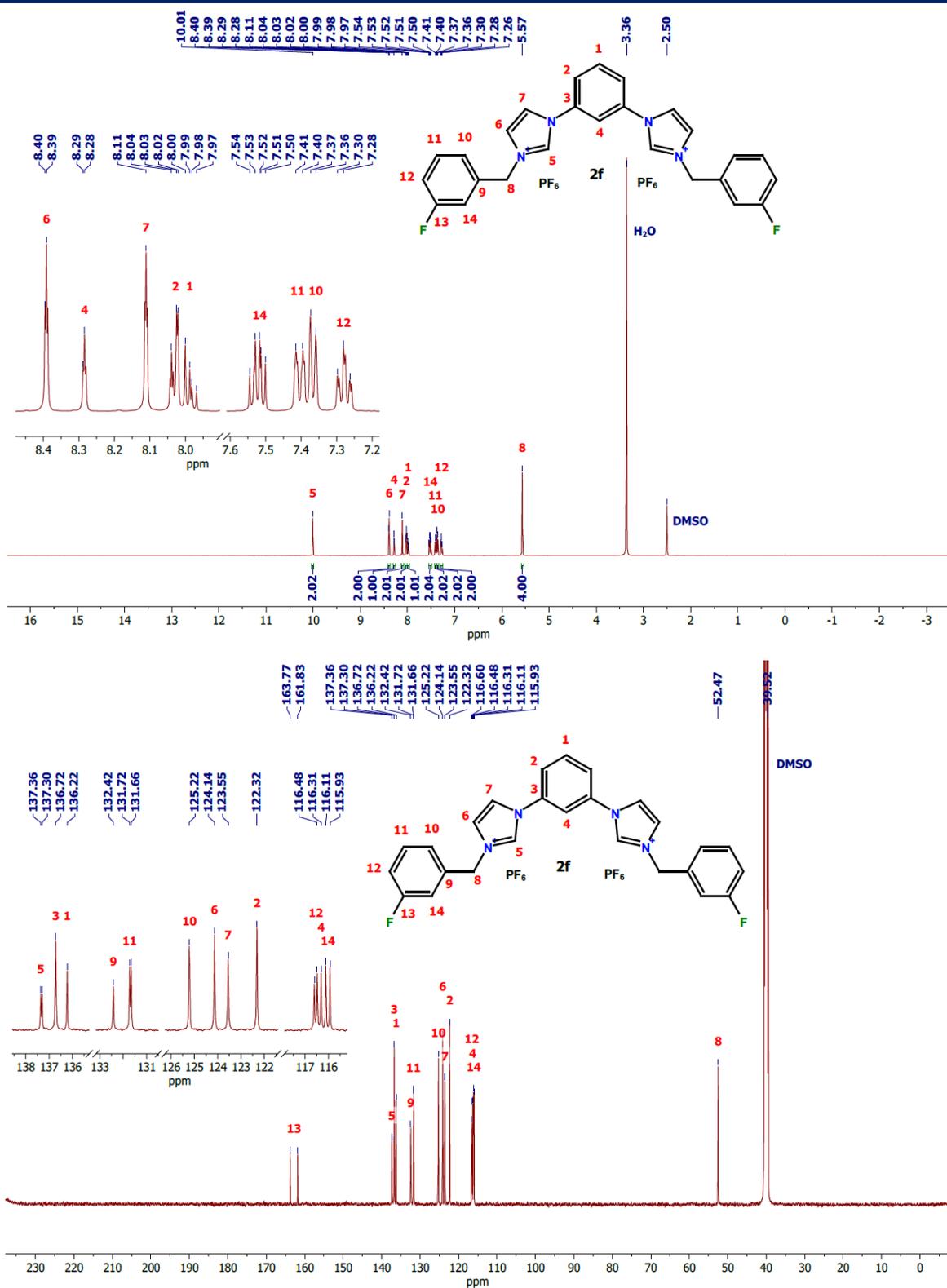


Figura A.6 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 25°C) (**superior**) y RMN de ¹³C para el compuesto **2f** (DMSO-*d*₆, 126 MHz, 25°C) (**inferior**)

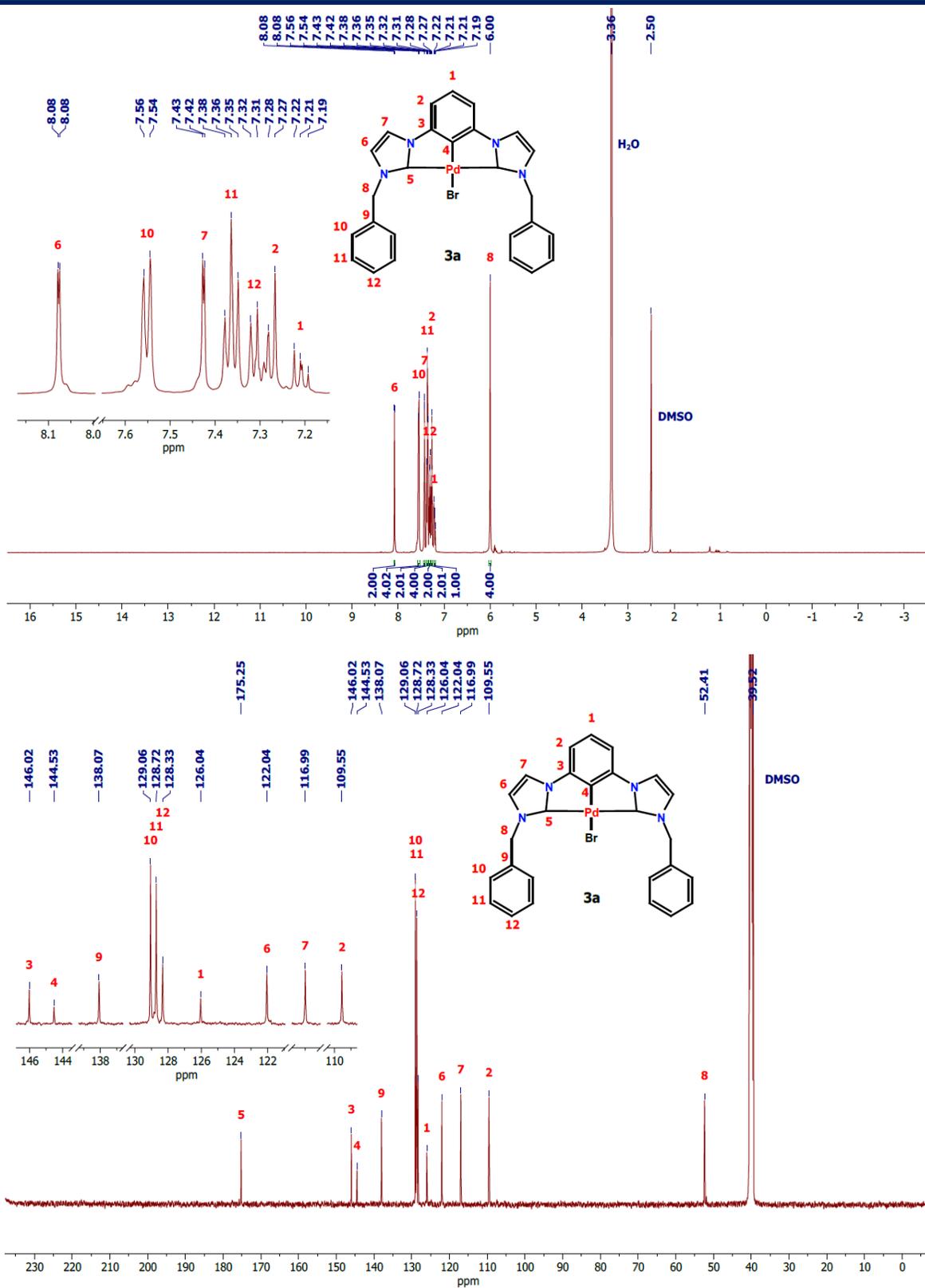


Figura A.7 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz, 25°C) (**superior**) y RMN de ¹³C para el compuesto **3a** (DMSO-d₆, 126 MHz, 25°C) (**inferior**)

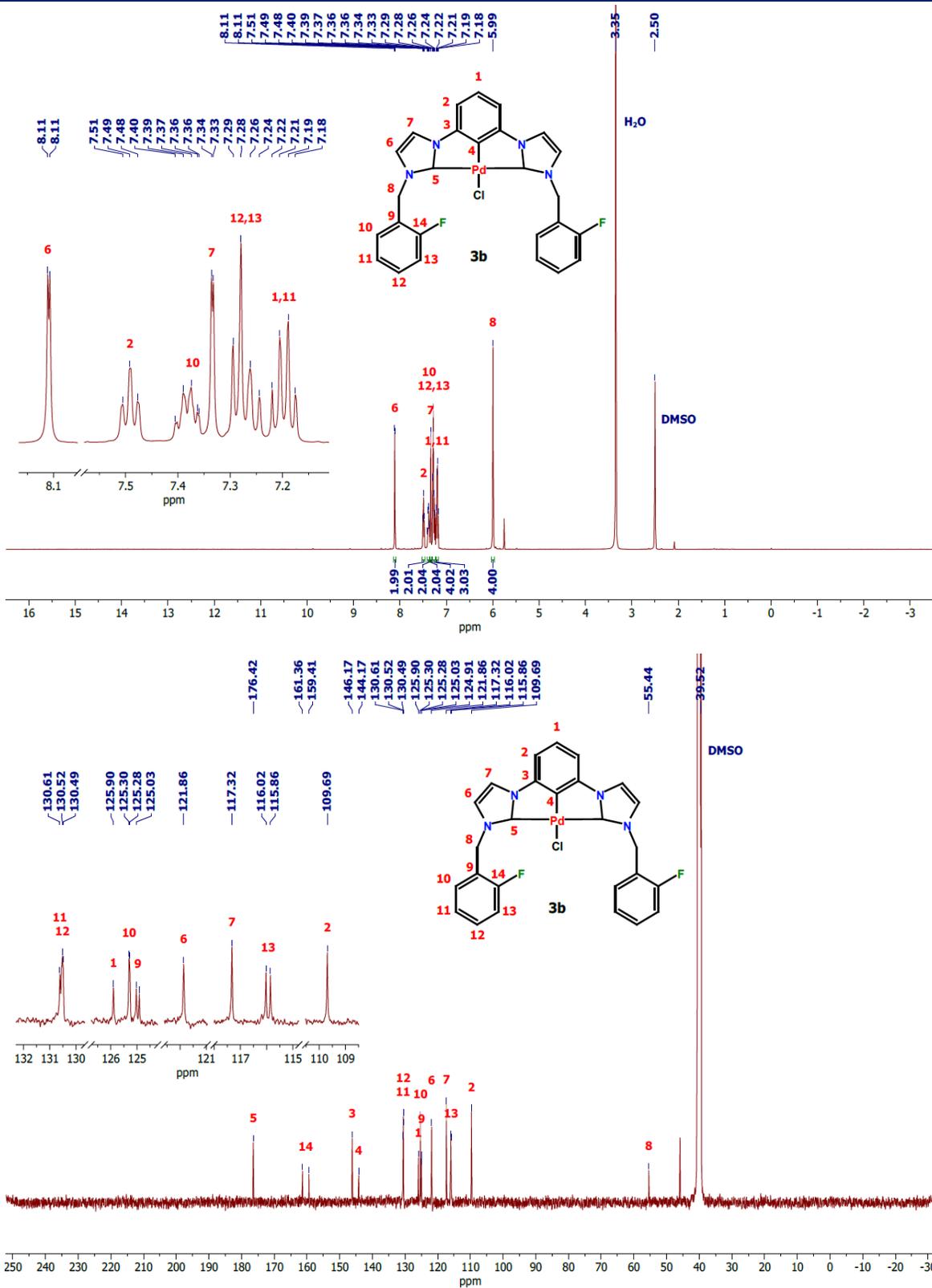


Figura A.8 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz, 25°C) (**superior**) y RMN de ¹³C para el compuesto **3b** (DMSO-d₆, 126 MHz, 25°C) (**inferior**)

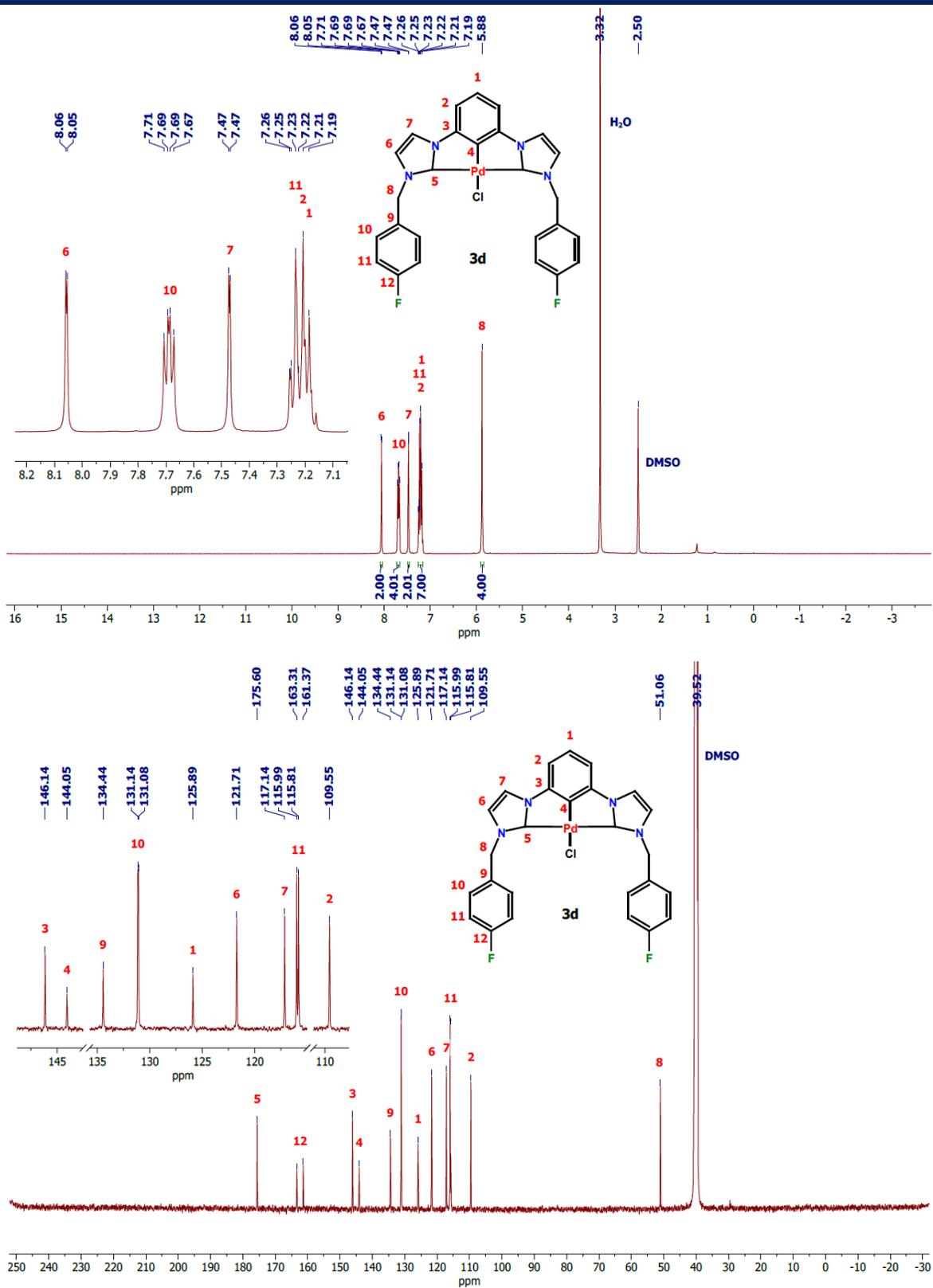


Figura A.9 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz, 25°C) (**superior**) y RMN de ¹³C para el compuesto **3d** (DMSO-d₆, 126 MHz, 25°C) (**inferior**)

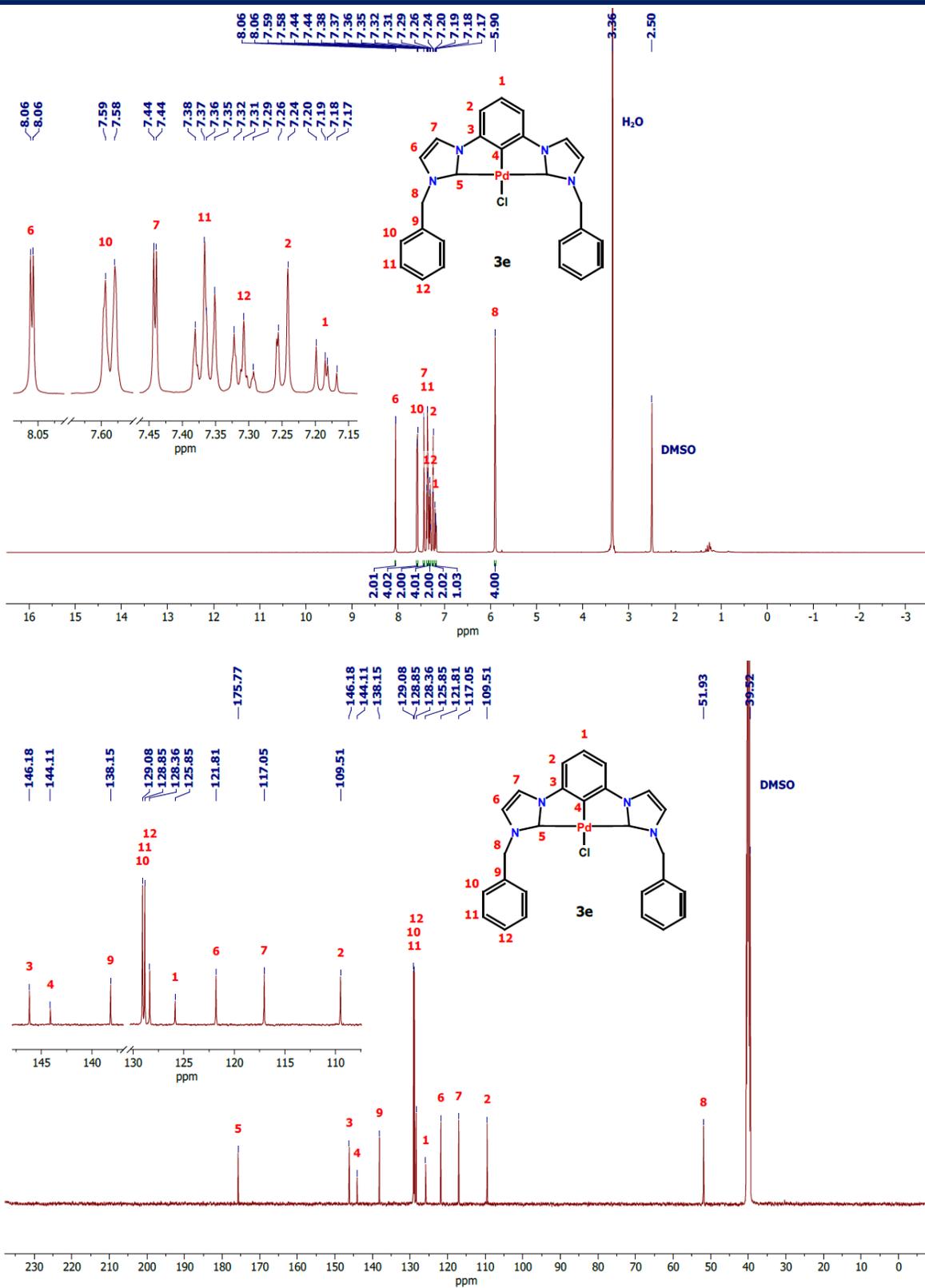


Figura A.10 Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz, 25°C) (**superior**) y RMN de ^{13}C para el compuesto **3e** (DMSO- d_6 , 126 MHz, 25°C) (**inferior**).

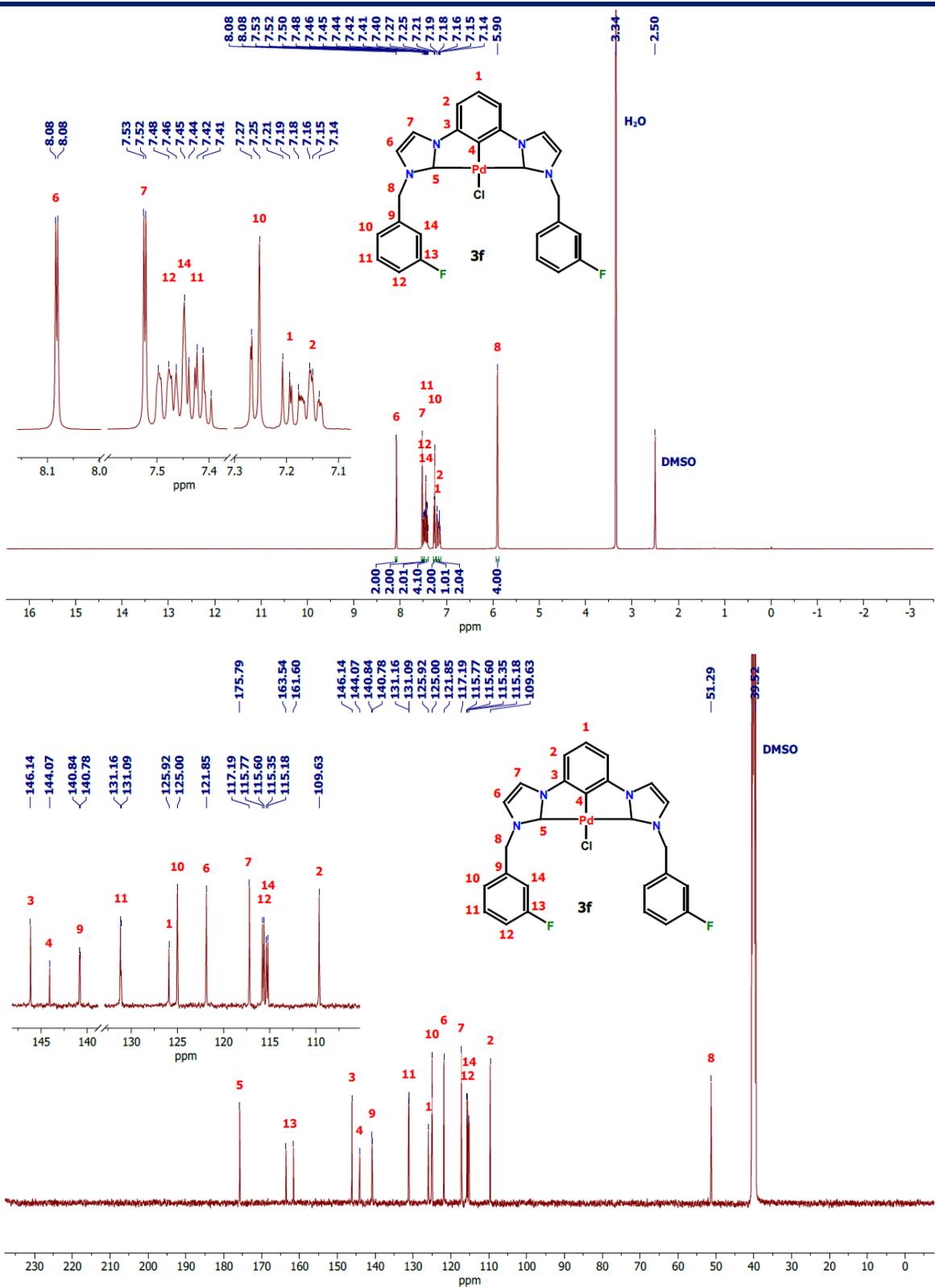


Figura A.11 Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz, 25°C) (**superior**) y RMN de ¹³C para el compuesto **3f** (DMSO-d₆, 126 MHz, 25°C) (**inferior**)

Anexo II. Espectros de espectrometría de masas

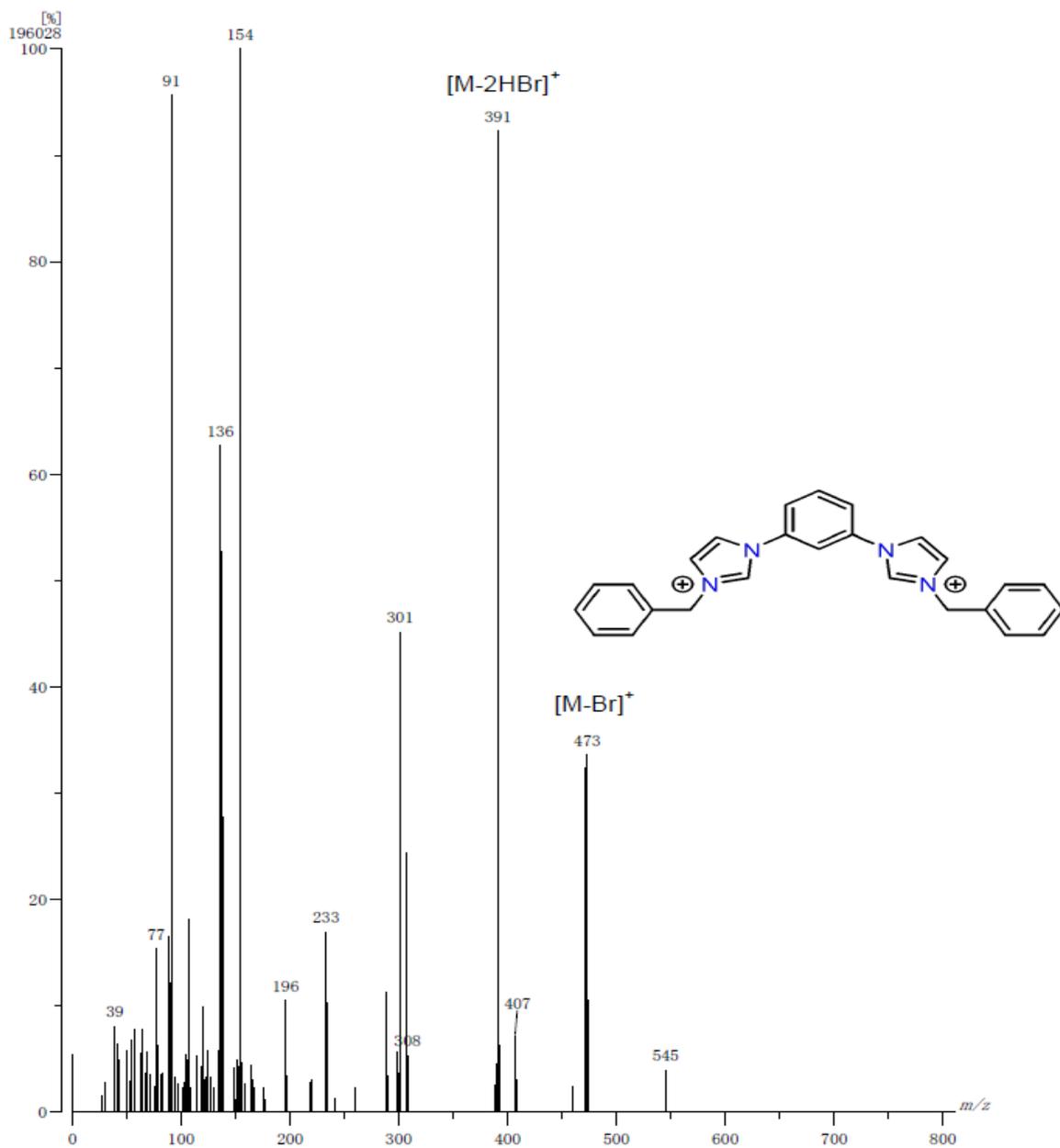


Figura A.12 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto **2a**

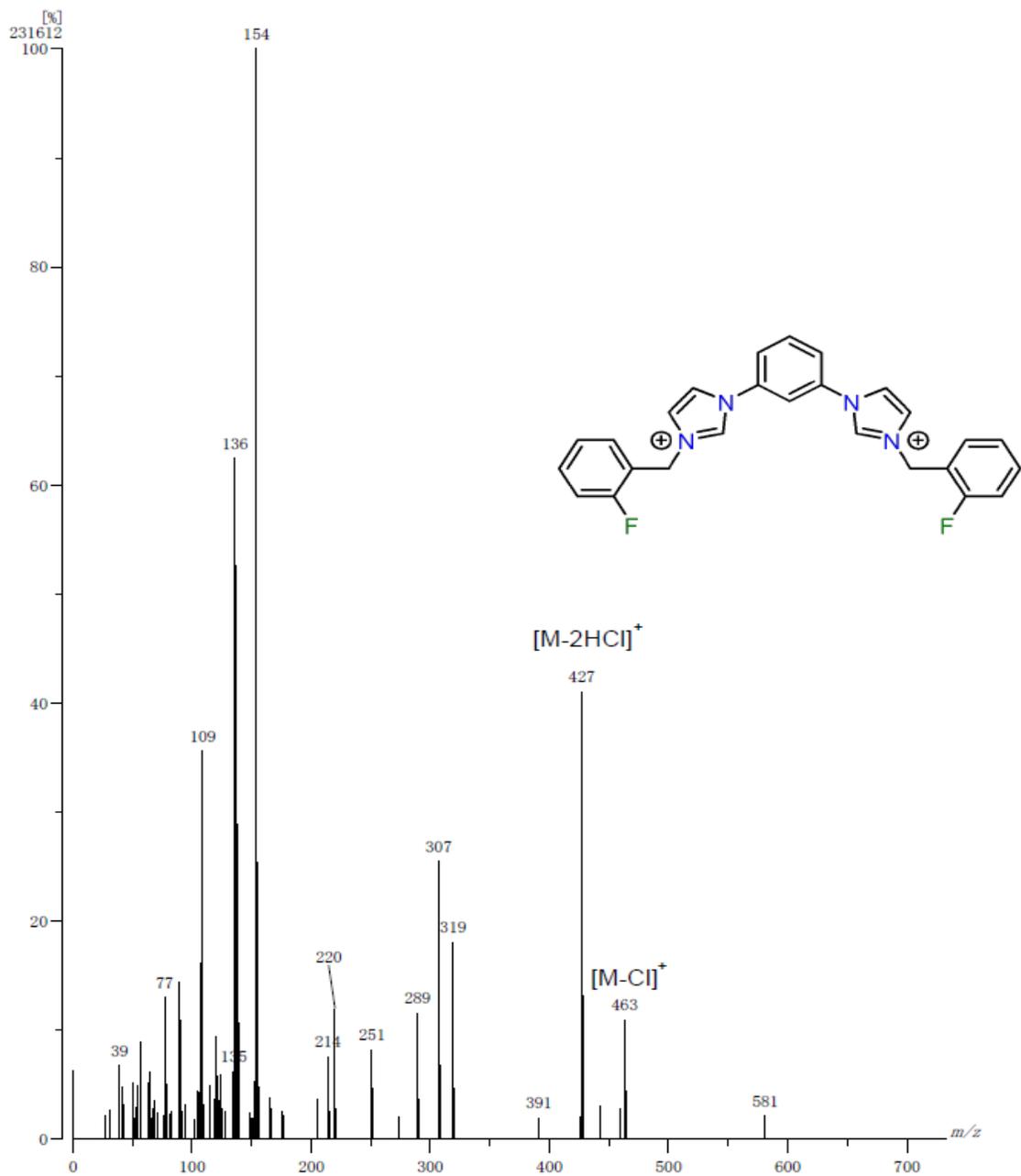


Figura A.13 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto **2b**

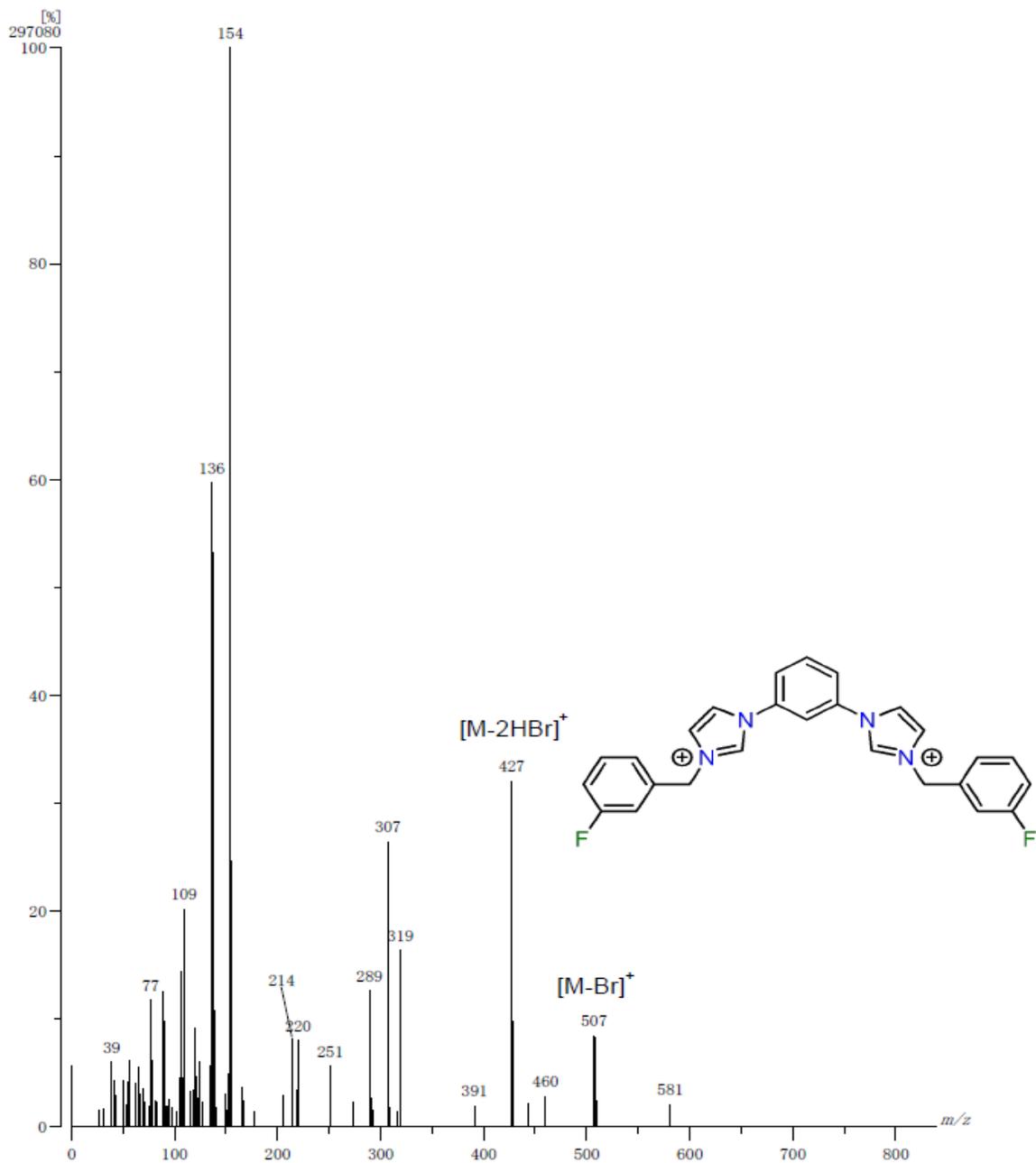


Figura A.14 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto 2c

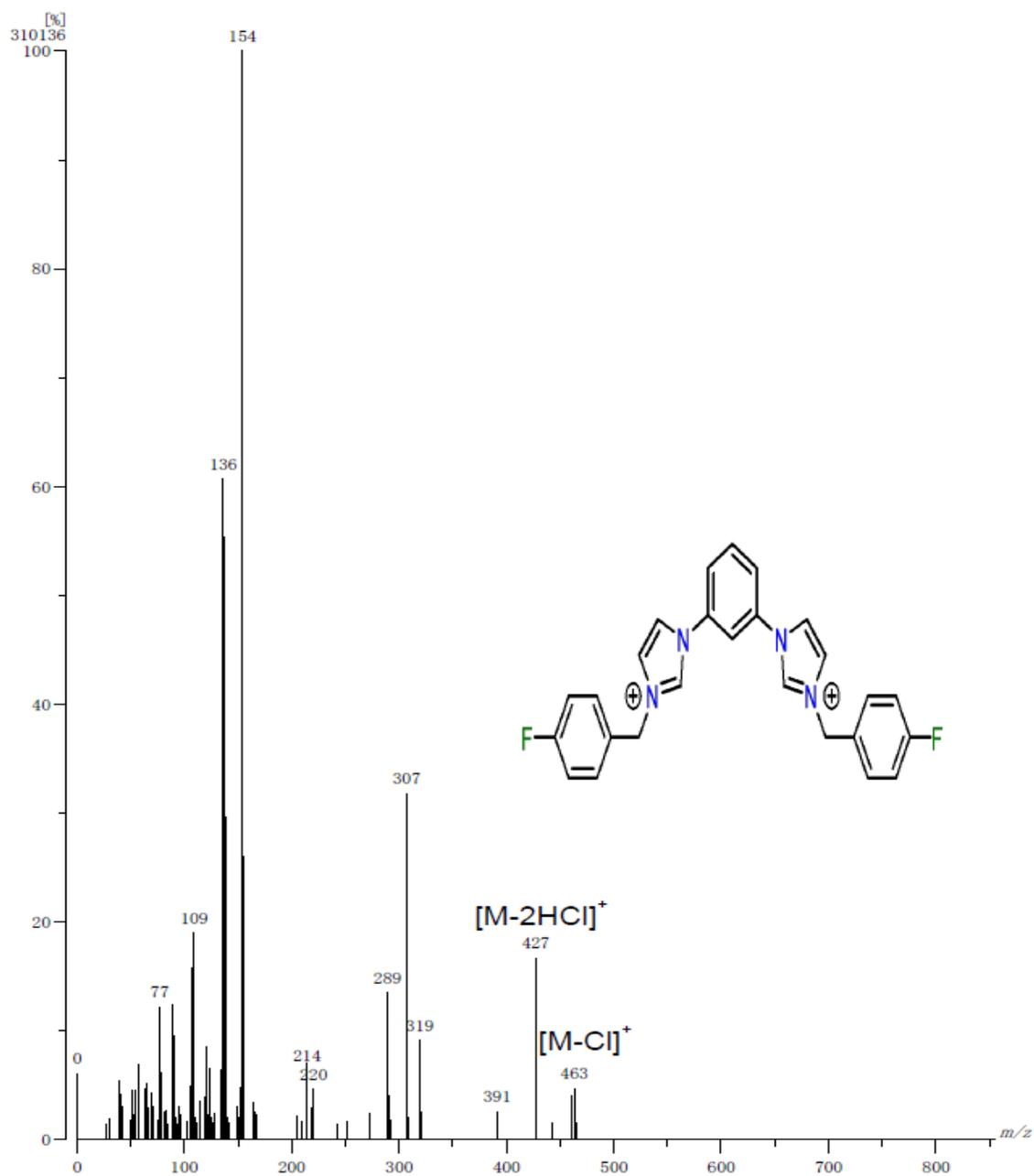


Figura A.15 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto 2d

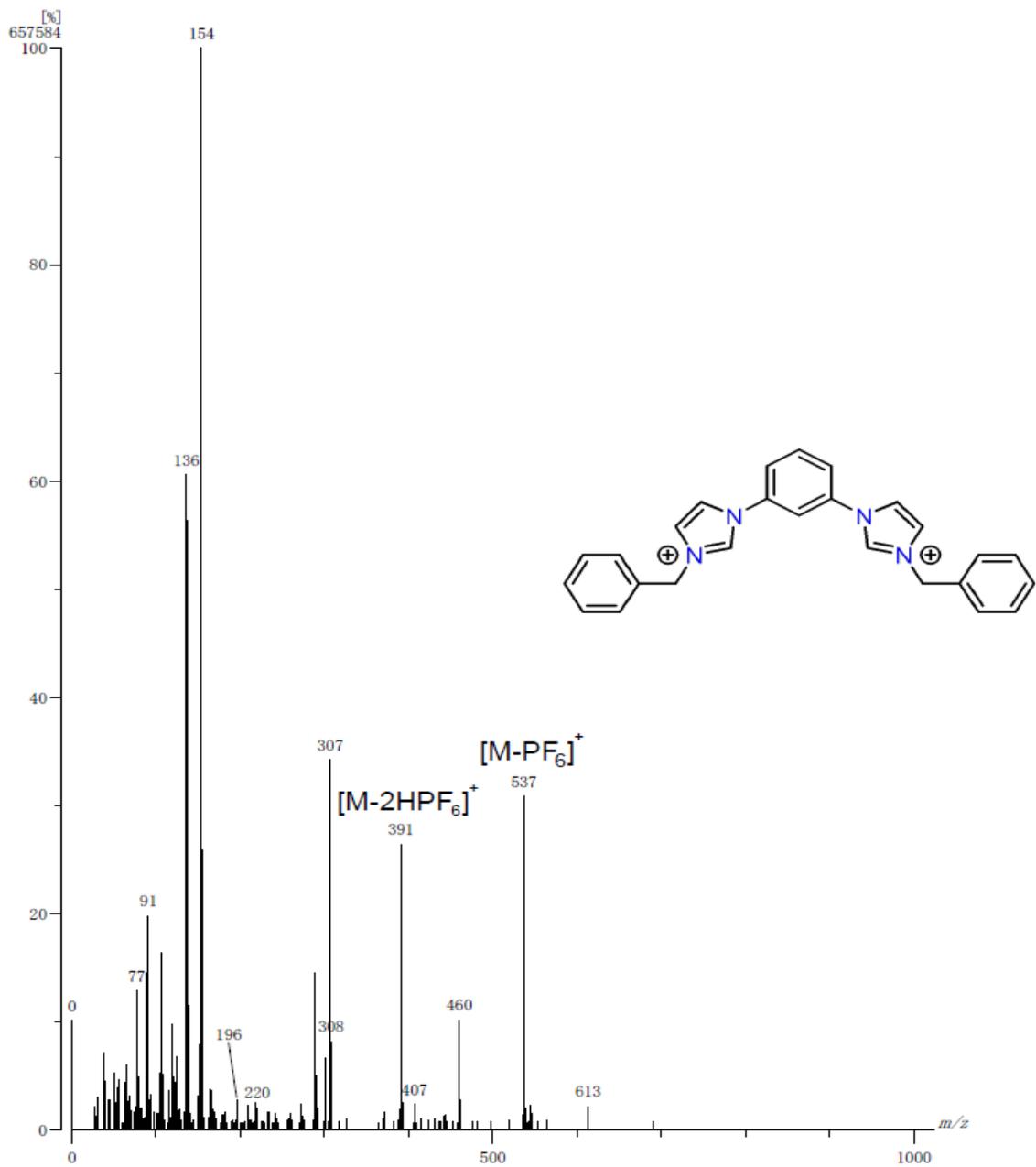


Figura A.16 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto 2e

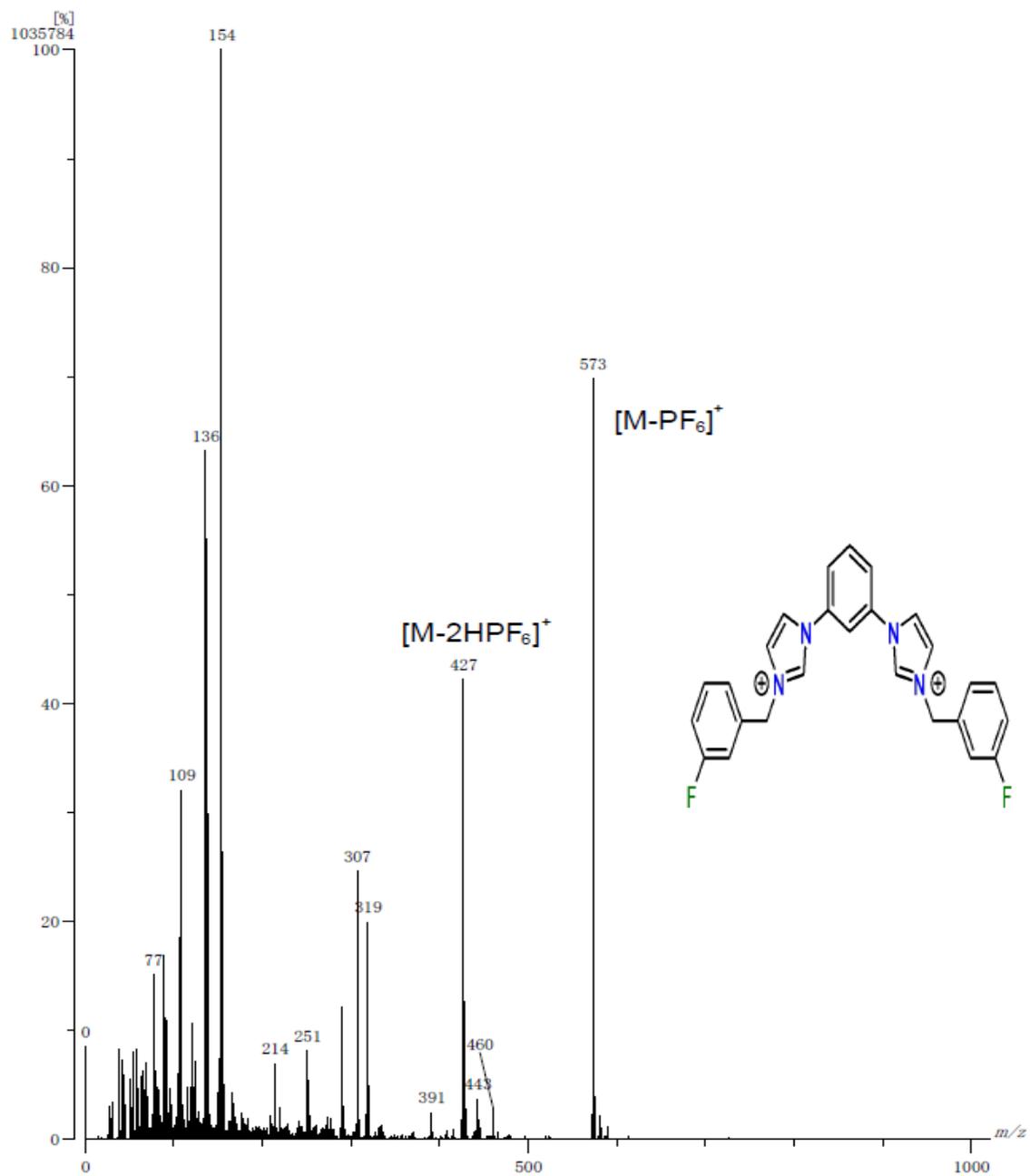


Figura A.17 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto 2f

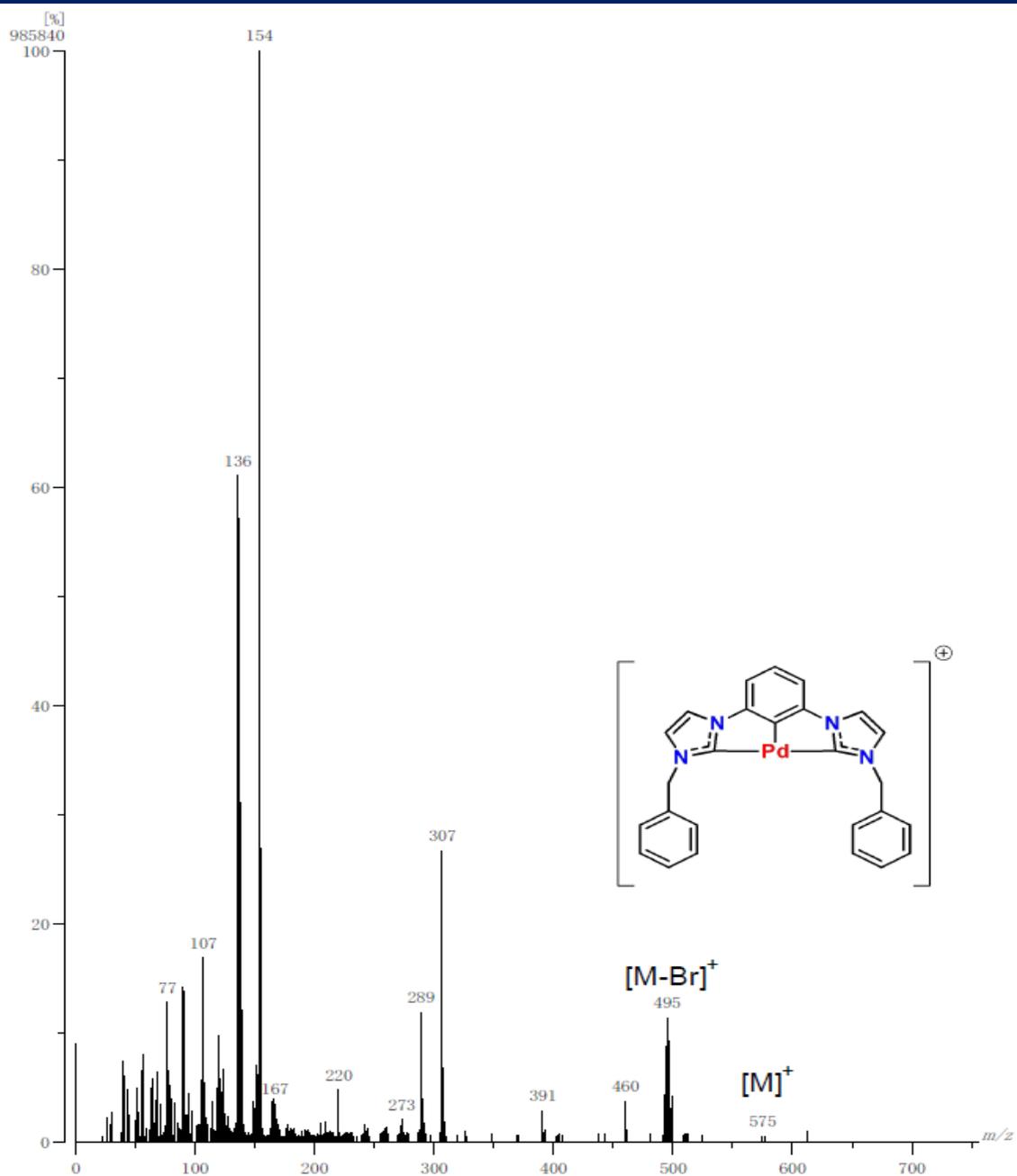


Figura A.18 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto 3a

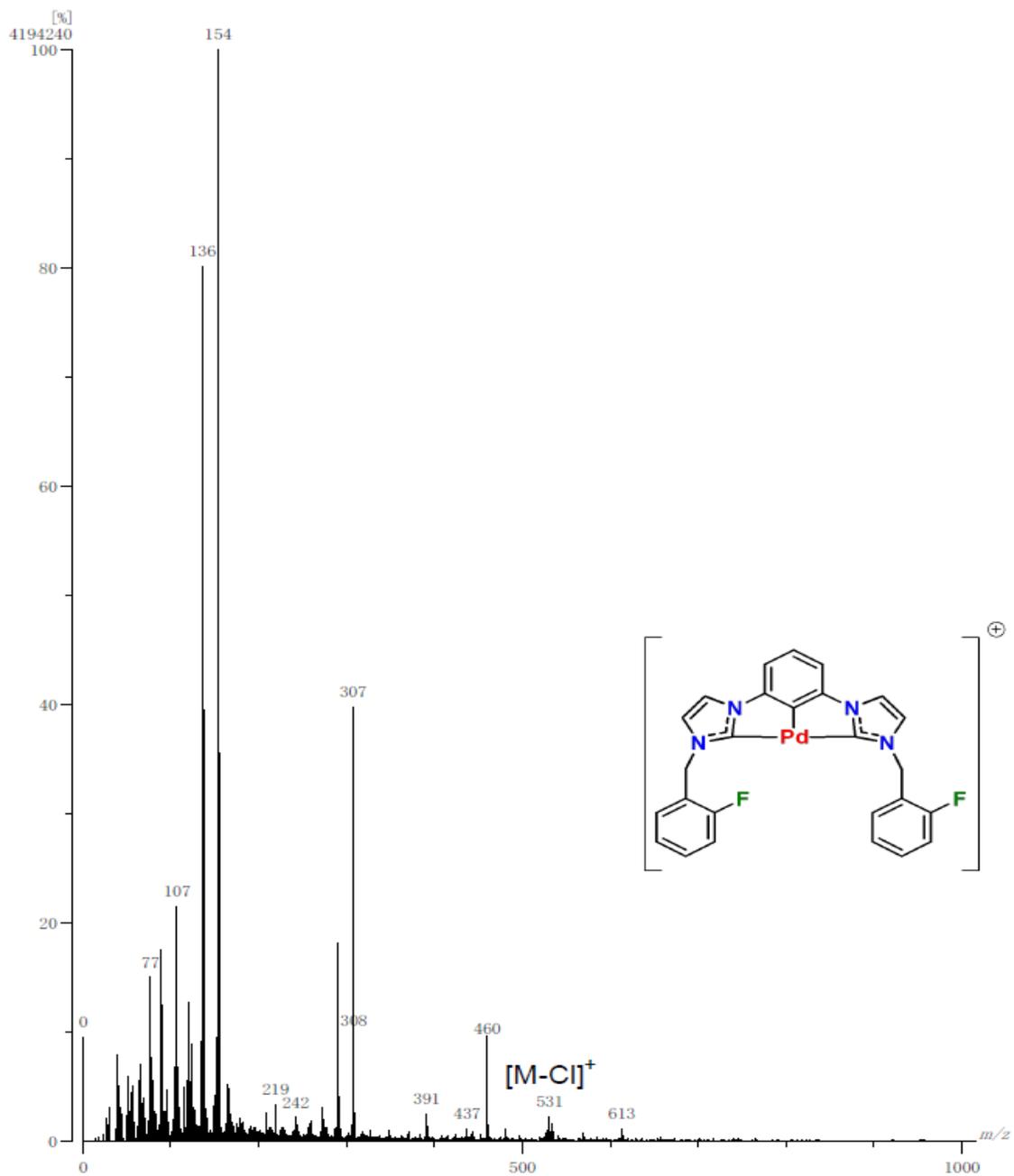


Figura A.19 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto 3b

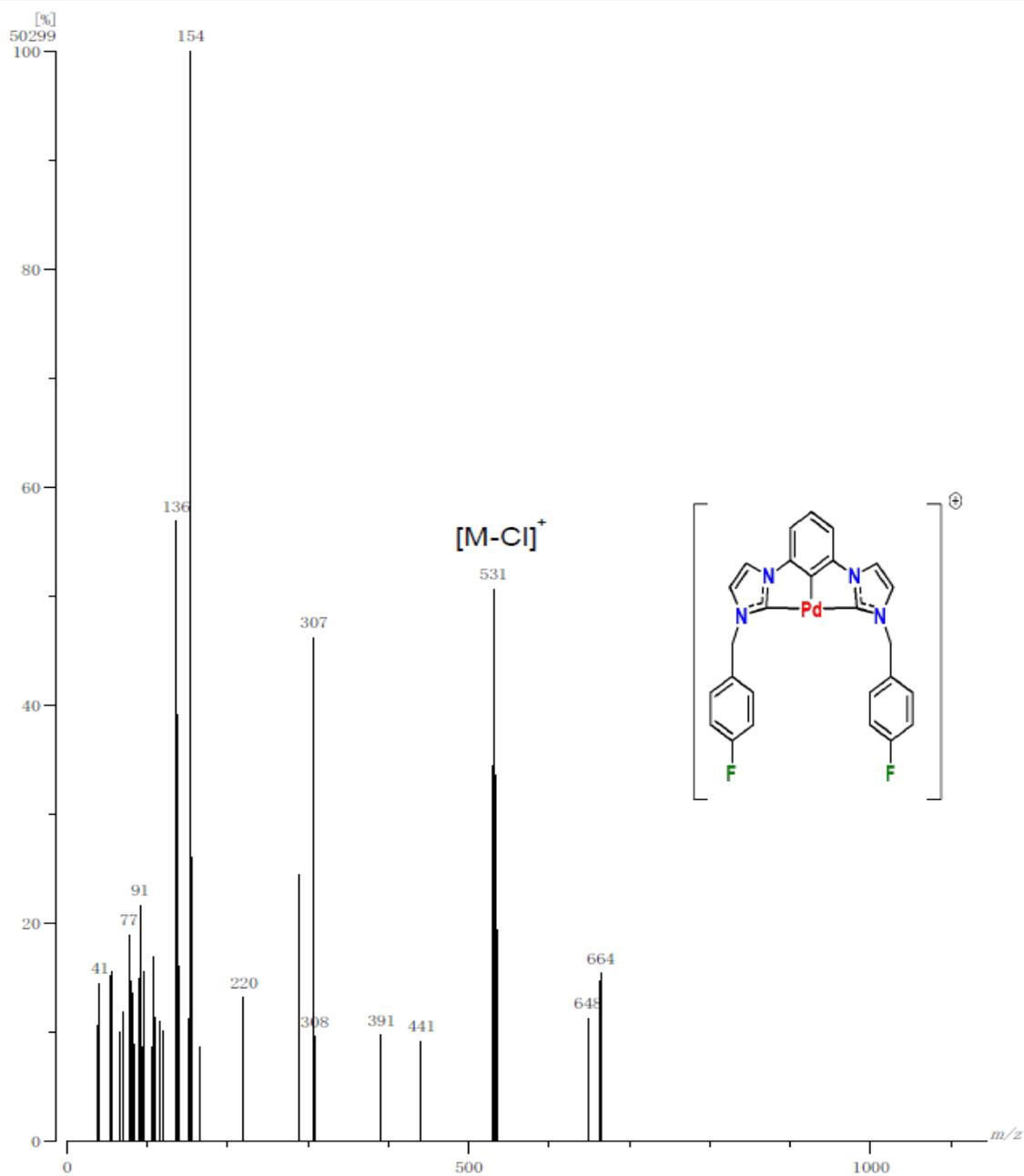


Figura A.20 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto 3d

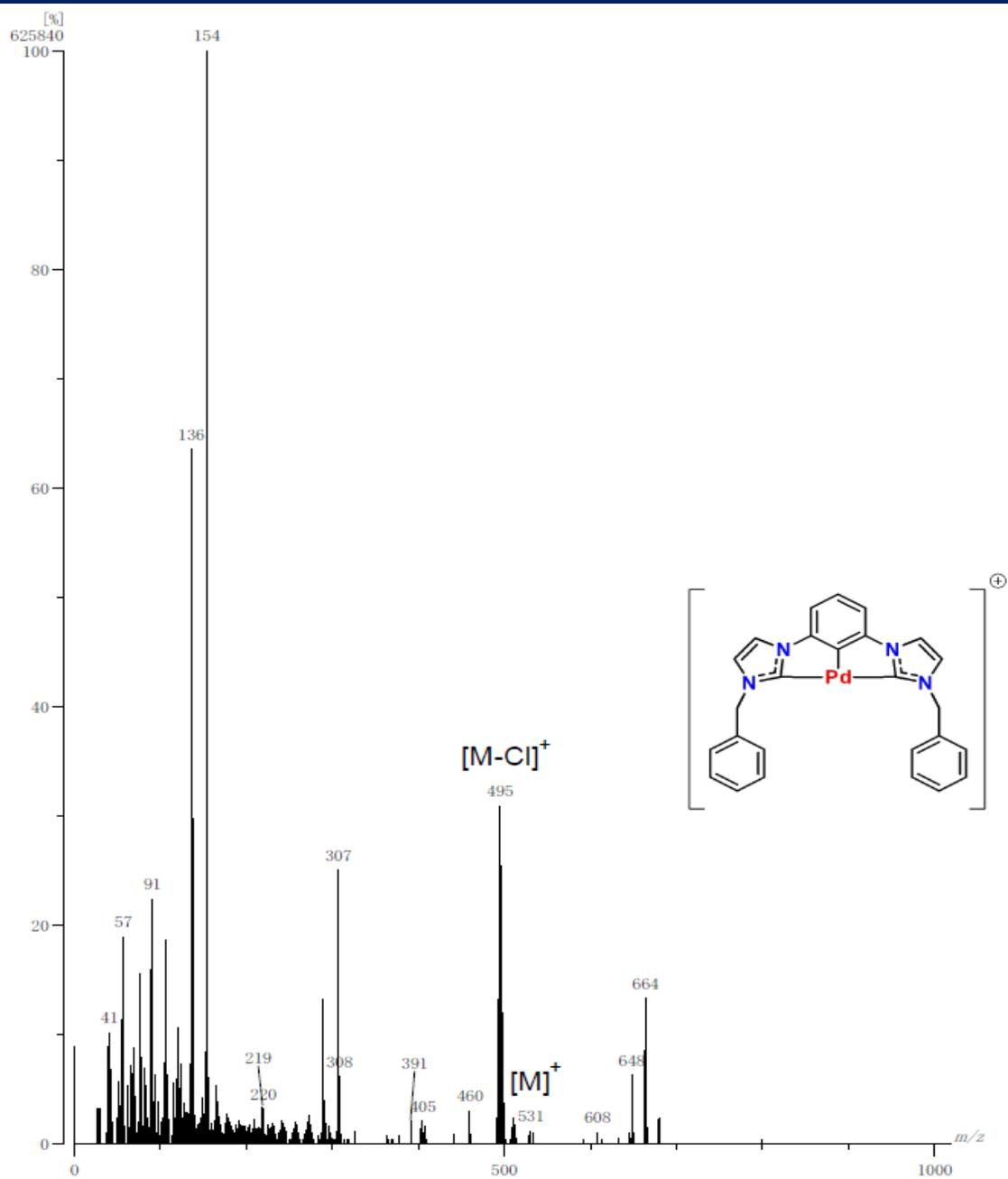


Figura A.21 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto 3e

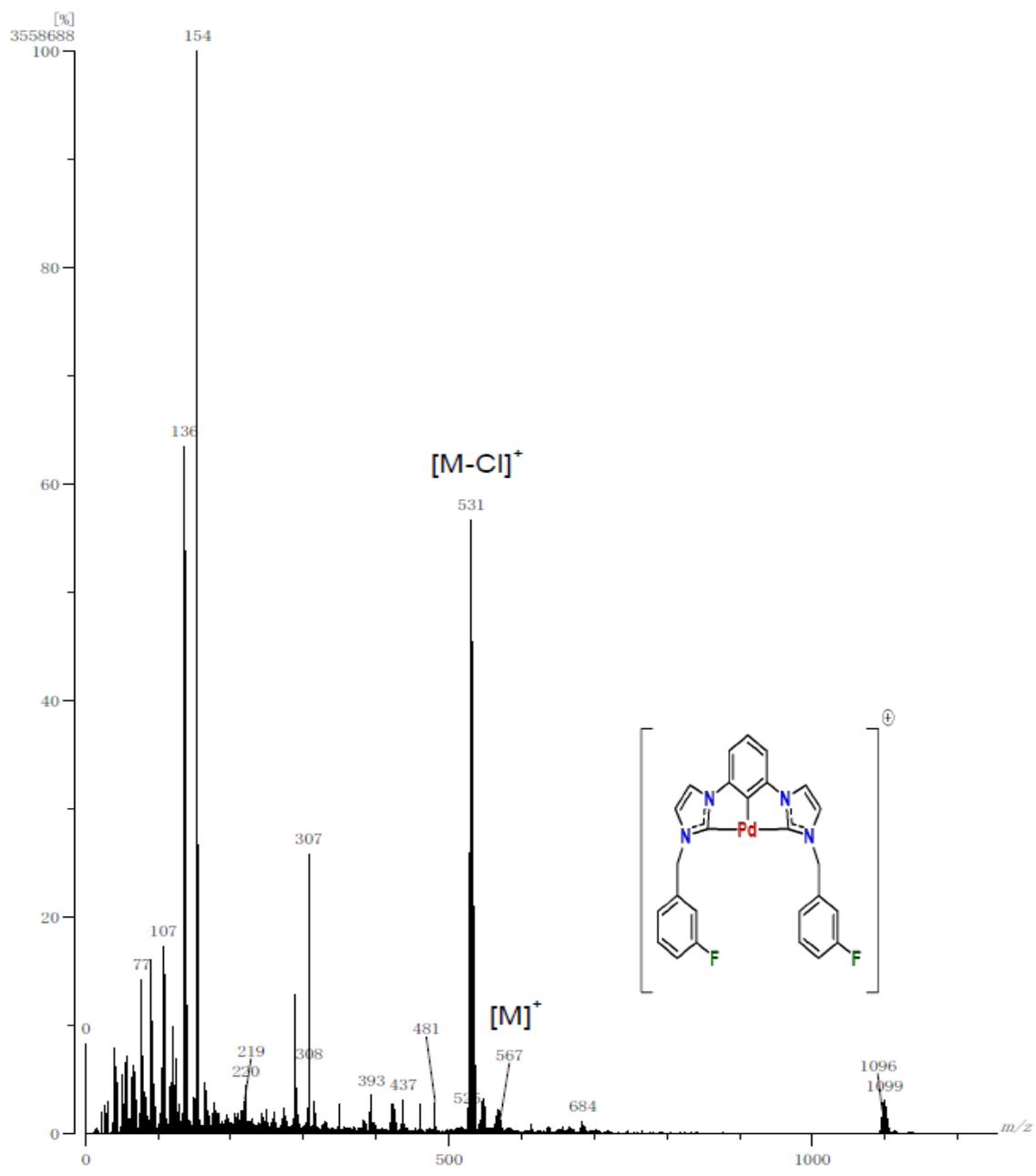


Figura A.22 Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto 3f

Anexo III. Datos cristalográficos para las sales de bis(imidazolio)

Tabla 16 Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para el compuesto **2b**

Compuestos	2b
Formula	C ₅₃ H ₄₈ N ₈ F ₄ Cl ₄ O
Peso molecular	1030.79
Temperatura	298(2) K
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C ₂ /c
Dimensiones de la celda unitaria	a = 27.382(5) Å α = 90° b = 13.089(3) Å β = 90.717(6)° c = 13.612(3) Å γ = 90°
Volumen	4878.1(16) Å ³
Z	4
Densidad calculada	1.404 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.307 mm ⁻¹
F(000)	2136.0
Tamaño del cristal	0.405 x 0.276 x 0.272
Radiación	λ = 0.71073
Intervalo 2θ para la colección de datos	4.554° a 59.144°
Intervalos	-38 ≤ h ≤ 38, -18 ≤ k ≤ 18, -18 ≤ l ≤ 18
Reflexiones colectadas	30834
Reflexiones independientes	6820 [R _{int} = 0.0679, R _{sigma} = 0.0755]
Datos/Restricciones/Parametros	6820/34/350
Bondad del ajuste en F ²	0.991
Indices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0539, wR2 = 0.0989
Indices R (Todos los datos)	R1 = 0.1535, wR2 = 0.1273
Diferencia pico y hueco más grande	0.28/-0.18 e.Å ³

Tabla 17 Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para el compuesto **2d**

Compuestos	2b
Formula	C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ F ₂ N ₄
Peso molecular	499.37
Temperatura	298(2) K
Sistema cristalino	Tetragonal
Grupo espacial	I4 ₁ /acd
Dimensiones de la celda unitaria	a = 13.368(4) Å α = 90° b = 13.368(4) Å β = 90° c = 54.83(2) Å γ = 90°
Volumen	9798(6) Å ³
Z	16
Densidad calculada	1.354 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.302 mm ⁻¹
F(000)	4128.0
Tamaño del cristal	0.388 x 0.36 x 0.156
Radiación	λ = 0.71073
Intervalo 2θ para la colección de datos	4.558° a 55.752°
Intervalos	-17 ≤ h ≤ 17, -17 ≤ k ≤ 17, -72 ≤ l ≤ 71
Reflexiones colectadas	69444
Reflexiones independientes	2922 [R _{int} = 0.1162, R _{sigma} = 0.0360]
Datos/Restricciones/Parametros	2922/75/196
Bondad del ajuste en F ²	1.006
Indices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0531, wR2 = 0.1289
Indices R (Todos los datos)	R1 = 0.1266, wR2 = 0.1717
Diferencia pico y hueco más grande	0.40/-0.20 e.Å ³

Tabla 18 Distancias de enlace para el compuesto **2b**

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
F ₁ -C ₁₂	1.351(3)	C ₁₃ -C ₁₈	1.499(3)
F ₂ -C ₂₄	1.354(3)	C ₁₄ -C ₁₅	1.372(3)
F ₂ -C ₂₆	1.353(10)	C ₁₅ -C ₁₆	1.361(4)
C ₁ -C ₂	1.380(3)	C ₁₆ -C ₁₇	1.371(4)
C ₁ -C ₆	1.376(3)	N ₁₉ -C ₂₀	1.315(3)
C ₁ -N ₂₁	1.432(3)	N ₁₉ -C ₂₃	1.366(3)
C ₂ -C ₃	1.383(3)	N ₁₉ -C ₃₀	1.475(3)
C ₃ -C ₄	1.383(3)	C ₂₀ -N ₂₁	1.335(3)
C ₃ -N ₉	1.435(3)	N ₂₁ -C ₂₂	1.380(3)
C ₄ -C ₅	1.375(3)	C ₂₂ -C ₂₃	1.334(3)
C ₅ -C ₆	1.376(3)	C ₂₄ -C ₂₅	1.366(4)
N ₇ -C ₈	1.324(3)	C ₂₄ -C ₂₉	1.362(4)
N ₇ -C ₁₁	1.365(3)	C ₂₅ -C ₂₆	1.383(4)
N ₇ -C ₁₈	1.474(3)	C ₂₅ -C ₃₀	1.491(3)
C ₈ -N ₉	1.335(3)	C ₂₆ -C ₂₇	1.390(5)
N ₉ -C ₁₀	1.384(2)	C ₂₇ -C ₂₈	1.367(5)
C ₁₀ -C ₁₁	1.338(3)	C ₂₈ -C ₂₉	1.356(5)
C ₁₂ -C ₁₃	1.365(3)	O ₃₁ -C ₃₁	1.34(4)
C ₁₂ -C ₁₇	1.367(4)		
C ₁₃ -C ₁₄	1.383(3)		

Tabla 19 Distancias de enlace para el compuesto **2d**

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
F ₁ -C ₁₅	1.358(4)	N ₈ -C ₉	1.376(3)
C ₁ -C ₂	1.366(3)	C ₉ -C ₁₀	1.337(4)
C ₂ -C ₃	1.44(2)	C ₁₁ -C ₁₂	1.497(4)
C ₂ -N ₈	1.417(3)	C ₁₂ -C ₁₃	1.377(4)
C ₃ -C ₄	1.375(19)	C ₁₂ -C ₁₇	1.368(4)
C ₄ -C ₅	1.375(19)	C ₁₃ -C ₁₄	1.371(5)
N ₆ -C ₇	1.312(3)	C ₁₄ -C ₁₅	1.340(6)
N ₆ -C ₁₀	1.373(3)	C ₁₅ -C ₁₆	1.350(6)
N ₆ -C ₁₁	1.471(3)	C ₁₆ -C ₁₇	1.398(5)
C ₇ -N ₈	1.330(3)		

Tabla 20 Ángulos de enlace para el compuesto **2b**

Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
C ₂ -C ₃ -N ₉	119.19(18)	C ₂₃ -C ₂₂ -N ₂₁	106.81(19)
C ₆ -C ₁ -C ₂	121.4(2)	N ₇ -C ₁₈ -C ₁₃	111.67(18)
C ₃ -C ₄ -N ₉	119.64(19)	C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₈	120.9(2)
C ₁ -C ₂ -C ₃	118.47(19)	C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	117.0(2)
C ₂ -C ₃ -C ₄	121.14(19)	C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₈	122.1(2)
C ₄ -C ₅ -C ₆	121.4(2)	C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅	120.4(2)
C ₁ -C ₆ -C ₅	118.8(2)	C ₁₄ -C ₁₅ -C ₁₆	120.6(3)
C ₈ -N ₉ -C ₃	125.26(17)	C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇	120.5(3)
N ₇ -C ₈ -N ₉	108.44(18)	C ₁₂ -C ₁₆ -C ₁₇	117.7(3)
C ₃ -C ₄ -C ₅	118.7(2)	C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₇	123.8(2)
C ₈ -N ₉ -C ₁₀	108.23(17)	C ₁₂ -C ₁₃ -F ₁	116.9(2)
N ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	106.63(19)	C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅	120.4(2)
C ₁₀ -C ₁₁ -N ₇	108.01(19)	C ₁₂ -C ₁₇ -F ₁	119.4(2)
C ₈ -N ₇ -C ₁₈	125.51(18)	C ₂₂ -C ₂₃ -N ₁₉	108.0(2)
C ₁₁ -N ₇ -C ₁₈	125.77(18)	C ₂₄ -C ₂₅ -F ₂	118.2(2)
C ₂₀ -N ₁₉ -C ₂₃	108.40(19)	C ₂₄ -C ₂₉ -F ₂	117.5(3)
C ₂₀ -N ₁₉ -C ₃₀	124.95(19)	C ₂₄ -C ₂₅ -C ₂₆	116.5(3)
N ₁₉ -C ₂₀ -N ₂₁	108.91(19)	C ₂₄ -C ₂₅ -C ₃₀	121.7(2)
C ₂₃ -N ₁₉ -C ₃₀	126.7(2)	C ₂₆ -C ₂₅ -C ₃₀	121.8(3)
C ₂₀ -N ₂₁ -C ₂₂	107.85(18)	C ₂₅ -C ₂₆ -C ₂₇	120.2(3)
C ₂₀ -N ₁₉ -C ₁	125.52(12)	C ₂₆ -C ₂₇ -C ₂₈	120.5(3)
C ₂₂ -N ₂₁ -C ₁	127.88(17)	C ₂₇ -C ₂₈ -C ₂₉	120.1(3)

Tabla 21 Ángulos de enlace para el compuesto **2d**

Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
C ₁ -C ₂ -C ₃	118.1(10)	C ₉ -C ₁₀ -N ₆	107.8(2)
C ₁ -C ₂ -N ₈	121.5(2)	N ₆ -C ₁₁ -C ₁₂	109.9(2)
N ₈ -C ₂ -C ₃	118.8(10)	C ₁₃ -C ₁₂ -C ₁₁	120.2(3)
C ₄ -C ₃ -C ₂	118.7(15)	C ₁₇ -C ₁₂ -C ₁₁	120.7(3)
C ₃ -C ₄ -C ₅	121.5(8)	C ₁₇ -C ₁₂ -C ₁₃	119.0(3)
C ₇ -N ₆ -C ₁₀	108.2(2)	C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂	120.9(3)
C ₇ -N ₆ -C ₁₁	124.9(2)	C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃	118.3(4)
C ₁₀ -N ₆ -C ₁₁	126.6(2)	C ₁₄ -C ₁₅ -F ₁	120.0(4)
N ₆ -C ₇ -N ₈	109.1(2)	C ₁₄ -C ₁₅ -C ₁₆	123.7(4)
C ₇ -N ₈ -C ₂	124.4(2)	C ₁₆ -C ₁₅ -F ₁	116.2(4)
C ₇ -N ₈ -C ₂	108.1(2)	C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇	117.7(4)
C ₉ -N ₈ -C ₂	127.4(2)	C ₁₂ -C ₁₇ -C ₁₆	120.2(3)
C ₁₀ -C ₉ -N ₈	106.8(2)		