



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE  
Ru(II) CON LIGANDOS CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS  
CON SUSTITUYENTES AROMÁTICOS Y AROMÁTICOS  
FLUORADOS. ACTIVIDAD CITOTÓXICA Y CATALÍTICA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA**

**PRESENTA**

**ITZEL ACOSTA SÁNCHEZ**



**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:** MENDEZ STIVALET JOSÉ MANUEL  
**VOCAL:** MORALES MORALES DAVID  
**SECRETARIO:** ESCALANTE TOVAR SIGFRIDO  
**1ER. SUPLENTE:** DEL RIO PORTILLA JOSÉ FEDERICO  
**2° SUPLENTE:** HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ MARCOS

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO 3. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA. INSTITUTO DE QUÍMICA.  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**ASESOR DEL TEMA:**

**Dr. David Morales Morales**

---

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

**Dr. Hugo Christian Valdés Rivas**

---

**SUSTENTANTE:**

**Itzel Acosta Sánchez**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, Manuel y Angela, por haberme brindado una educación, por su apoyo y sacrificio en todo momento para formarme como persona y por siempre estar pendientes de que no me faltara nada y tuviera a mi alcance las herramientas necesarias para un buen desarrollo profesional y personal.

A mi hermano, Misael, por siempre ser mi ejemplo a seguir y porque gracias a él he aprendido que siempre puedes cumplir las metas que te propones.

A la UNAM, por brindarme una educación de calidad desde el nivel bachillerato.

Al Dr. David Morales Morales, por permitirme ser parte de su grupo de estudio y por haberme brindado las herramientas necesarias para poder desarrollar este proyecto.

Al Dr. Hugo Christian Valdés Rivas, por su apoyo en el laboratorio y al momento de hacer la revisión de este trabajo.

A Karen, Denisse, Lilian (“Campanita”), Ale y Luis, por siempre apoyarme en la carrera.

A Yara y Lili, por esos arduos días de estudio para los finales y departamentales.

A Sandy y Tovarín, por siempre estar para sacarme una sonrisa.

A Pao y Jaz, porque, además de ser team, con ellas siempre había tiempo para disfrutar del futbol y hablar un poco de química.

A mis amigos de ARJ: a Martha, Cielo, Jesús y Tania, por el apoyo y la presión para culminar este paso en mi vida, y a Javier, Cony, Lau, Cesar, Ara y Rosita, por todas las enseñanzas profesionales.

# ÍNDICE GENERAL

---

ÍNDICE GENERAL .....	I
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES .....</b>	<b>3</b>
2.1. CARBENOS .....	3
2.2. CARBENOS TIPO FISCHER Y SCHROCK .....	4
2.3. CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS .....	5
2.4. PROPIEDADES DE LOS NHC .....	7
2.4.1. CARÁCTER ELECTRÓNICO .....	7
2.4.2. EFECTOS ESTÉRICOS .....	8
2.5. IMPORTANCIA DEL RUTENIO .....	8
2.5.1. ACTIVIDAD CITOTÓXICA .....	9
2.5.2. ACTIVIDAD CATALÍTICA .....	11
<b>CAPÍTULO 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS .....</b>	<b>14</b>
3.1. OBJETIVO GENERAL .....	14
3.2. OBJETIVOS PARTICULARES .....	14
3.3. HIPÓTESIS .....	14
<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>15</b>
4.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LA SAL DE AZOLIO .....	15
4.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE RU (II) .....	17
<b>CAPÍTULO 5. EVALUACIÓN CITOTÓXICA .....</b>	<b>29</b>
5.1. EVALUACIÓN CITOTÓXICA DE LOS COMPUESTOS DE RU (II) .....	29
<b>CAPÍTULO 6. EVALUACIÓN CATALÍTICA .....</b>	<b>32</b>
6.1. EVALUACIÓN CATALÍTICA EN LA SÍNTESIS DE IMINAS .....	32
<b>CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>37</b>
<b>CAPÍTULO 8. DESARROLLO EXPERIMENTAL .....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>43</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>59</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> a) Presentación esquemática de un carbeno y b) Geometría de los carbenos.....	3
<b>Figura 2.</b> Configuración electrónica de lo carbenos.....	4
<b>Figura 3.</b> Tipos de carbenos. <sup>13</sup> .....	4
<b>Figura 4.</b> Reacción de Arduengo para aislar el IAd. ....	5
<b>Figura 5.</b> Estructuras de NHC más encontradas en la literatura. <sup>25</sup> .....	6
<b>Figura 6.</b> Clasificación de los diaminocarbenos cíclicos. <sup>12</sup> .....	6
<b>Figura 7.</b> Retrodonación de un centro metálico al orbital $\pi^*$ del carbonilo. <sup>29</sup> .....	7
<b>Figura 8.</b> Ilustración del “volumen enterrado” en un compuesto NHC. <sup>28</sup> .....	8
<b>Figura 9.</b> Ubicación del rutenio en la tabla periódica. ....	9
<b>Figura 10.</b> Estructura del cisplatino y sus análogos.....	9
<b>Figura 11.</b> Estructuras de compuestos anticancerígenos de Ru. ....	10
<b>Figura 12.</b> Compuesto NHC fluorado de Ru (II) que mostro tener mayor lipofilia que su análogo con hidrógenos. <sup>44</sup> .....	11
<b>Figura 13.</b> Metátesis de olefina con catalizador de Grubbs a) de primera y b) segunda generación.....	11
<b>Figura 14.</b> Acoplamiento de alcoholes y aminas, con un catalizador NHC de Ru (II). <sup>54</sup> .....	12
<b>Figura 15.</b> Mecanismo propuesto para la iminación. <sup>54</sup> .....	13
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>IA2</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ta.) .....	16
<b>Figura 17.</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ de los complejos ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ta.) ....	19
<b>Figura 18.</b> Espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos ( $\text{CDCl}_3$ , 76 MHz, ta.).....	21
<b>Figura 19.</b> Estructura molecular de <b>IA1-Ru</b> . Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad.....	24
<b>Figura 20.</b> Celda unitaria de <b>IA1-Ru</b> .....	25
<b>Figura 21.</b> Interacciones de tipo $\pi$ - $\pi$ y de puente de hidrógeno para <b>IA1-Ru</b> . ....	26
<b>Figura 22.</b> Estructura molecular de <b>IA4-Ru</b> . Los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad.....	26
<b>Figura 23.</b> Interacciones de la molécula <b>IA4-Ru</b> , a) H-F, b) F-F y c) H-Cl.....	28
<b>Figura 24.</b> Porcentajes de inhibición del screening primario.....	31
<b>Figura 25.</b> Espectro de masas por $\text{FAB}^+$ del compuesto <b>IA1-Ru</b> . ¡Error! Marcador no definido.	
<b>Figura 26.</b> Espectro de masas por $\text{FAB}^+$ del compuesto <b>IA2-Ru</b> . ¡Error! Marcador no definido.	
<b>Figura 27.</b> Espectro de masas por $\text{FAB}^+$ del compuesto <b>IA3-Ru</b> . ¡Error! Marcador no definido.	
<b>Figura 28.</b> Espectro de masas por $\text{FAB}^+$ del compuesto <b>IA5-Ru</b> . ¡Error! Marcador no definido.	
<b>Figura 29.</b> Espectro de masas por $\text{FAB}^+$ del compuesto <b>IA4-Ru</b> . ¡Error! Marcador no definido.	
<b>Figura 30.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA1-Ru</b> .....	47
<b>Figura 31.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> .....	47
<b>Figura 32.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA3-Ru</b> .....	48
<b>Figura 33.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA4-Ru</b> .....	48
<b>Figura 34.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA5-Ru</b> .....	49
<b>Figura 35.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 4-nitroanilina.....	49

<b>Figura 36.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 2,6-diisopropilanilina....	50
<b>Figura 37.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 2,6-dietilanilina. ....	50
<b>Figura 38.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 4-tert-butilanilina. ....	51
<b>Figura 39.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 2,5-di-tert-butilanilina. ....	51
<b>Figura 40.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 4-bromoanilina.....	52
<b>Figura 41.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 4-cloroanilina.....	52
<b>Figura 42.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 2,3-dicloroanilina. ...	53
<b>Figura 43.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 2,4-dicloroanilina. ...	53
<b>Figura 44.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 2,5-dicloroanilina. ...	54
<b>Figura 45.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 2,6-dicloroanilina. ...	54
<b>Figura 46.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 3,4-dicloroanilina. ...	55
<b>Figura 47.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 3,5-dicloroanilina. ...	55
<b>Figura 48.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 2,4,6-tricloroanilina. ...	56
<b>Figura 49.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 3,4,5-tricloroanilina. ...	56
<b>Figura 50.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 4-fluoroanilina.....	57
<b>Figura 51.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 3,5-difluoroanilina. ...	57
<b>Figura 52.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 2-(trifluorometil)anilina. ....	58
<b>Figura 53.</b> Cromatograma del catalizador <b>IA2-Ru</b> , sustrato: 3-(trifluorometil)anilina. ....	58

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Resultados de la espectrometría de masas por medio de la técnica FAB <sup>+</sup> para los complejos. ....	22
<b>Tabla 2.</b> Análisis elemental de los complejos.....	23
<b>Tabla 3.</b> Distancias y ángulos distintivos de <b>IA1-Ru</b> . ....	25
<b>Tabla 4.</b> Distancias y ángulos distintivos de <b>IA4-Ru</b> . ....	27
<b>Tabla 5.</b> Inhibición del crecimiento de los compuestos obtenidos (screening primario). ....	30
<b>Tabla 6.</b> Conversión a imina con cada uno de los catalizadores. ....	32
<b>Tabla 7.</b> Rendimiento de las diferentes aminas. ....	33
<b>Tabla 8.</b> Datos estructurales y de refinamiento para las estructuras de rayos X de los compuestos <b>IA1-Ru</b> e <b>IA4-Ru</b> . ....	46

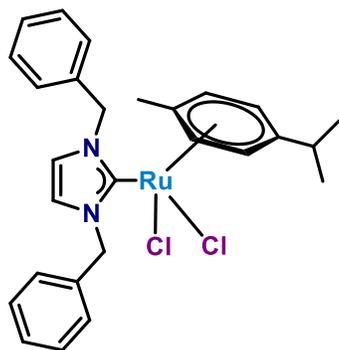
## Índice de reacciones

<b>Reacción 1.</b> Síntesis de la sal de azolio <b>IA2</b> .....	15
<b>Reacción 2.</b> Síntesis de los compuestos organometálicos de Ru (II).....	17

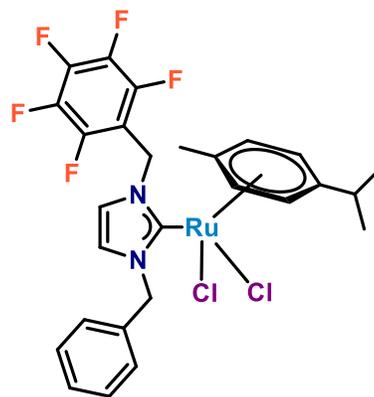
## Abreviaturas

Å	Angstrom
°	Grados
°C	Grados Celsius
ta.	Temperatura ambiente
cat.	Catalizador
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
<sup>1</sup> H	Isótopo de hidrógeno 1
<sup>13</sup> C	Isótopo de carbono 13
<sup>19</sup> F	Isótopo de flúor 19
ppm	Partes por millón
NHC	Carbeno N-Heterocíclico
m/z	Relación masa carga
FAB <sup>+</sup>	Bombardeo rápido de átomos (Fast Atom Bombardment)
MHz	Mega Hertz
h	hora
<i>p</i> -cimeno	<i>para</i> cimeno
cm	Centímetros
g	Gramos
mm	Milímetros
min	Minutos
mL	Mililitros
NC	No citotóxico
HMBC	Conectividad heteronuclear a enlaces múltiples (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)
HSQC	Correlación cuántica única heteronuclear (Heteronuclear Single Quantum Correlation)

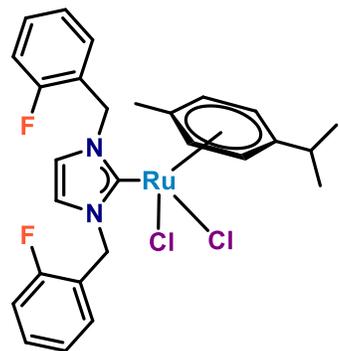
## Complejos



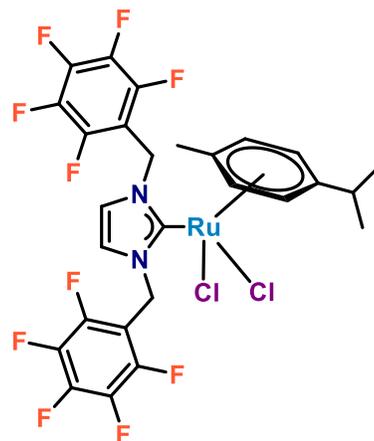
IA1-Ru



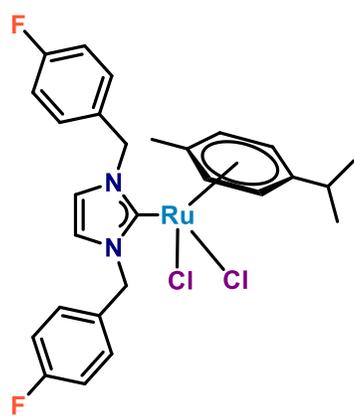
IA5-Ru



IA2-Ru



IA4-Ru



IA3-Ru

# CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

---

En los últimos años el uso de ligantes carbenos N-heterocíclicos (NHC, por sus siglas en inglés N-heterocyclic carbenes) ha ido en aumento debido a que generan complejos muy estables, lo que ha dado lugar a la síntesis de complejos organometálicos derivados de Pd, Ni, Pt, Au, Ru, Ir, entre otros, los cuales resultan ser altamente resistentes a la oxidación, altas temperaturas e, inclusive, a algunas bases y ácidos fuertes.

De manera particular, los complejos NHC que contienen Ru han sido ampliamente estudiados y usados como catalizadores en reacciones de metátesis de olefinas.<sup>1</sup> De hecho, se ha observado que los ligantes NHC que contienen N-sustituyentes fluorados son considerablemente catalizadores más activos en esta reacción.<sup>2</sup> En otro ejemplo, los complejos de Pd con NHC fluorados fueron más activos en la reacción de esterificación de ácidos carboxílicos con yoduros de arilos si se comparan con sus análogos que no contienen flúor.<sup>3</sup> Asimismo, algunos complejos de Rh(I) fluorados, fueron más activos en la reacción de transferencia de hidrógeno que sus contrapartes sin fluorar.<sup>4</sup>

Recientemente, los NHC de Ru han sido empleados para reacciones de hidrogenación y deshidrogenación, las cuales resultan ser una estrategia excelente para generar líquidos orgánicos acarreadores de hidrógeno, lo cual acerca aún más el uso extendido de hidrógeno como combustible alternativo a aquellos de origen fósil. Asimismo, las reacciones de hidrogenación y deshidrogenación han permitido sintetizar compuestos con alto valor agregado, como iminas, aminas, cetonas, ácidos carboxílicos, entre otros, de una manera más limpia y eficiente, lo cual evita el uso de agentes contaminantes como borohidruros, hidruros metálicos, etc.<sup>5</sup> Todas estas especies de alto valor agregado forman parte del día al día de diversas industrias, que van desde la farmacéutica hasta cosmética. Entonces, obtenerlas de una manera más “verde” tiene un impacto directo en el medio ambiente, y desde luego, en la economía.

Otra aplicación que tienen los complejos de Ru es en el área de medicina, ha mostrado resultados muy sobresalientes para el desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer. En este sentido, han sido tres complejos de Ru que han llegado hasta fase clínica. Como se sabe, el cáncer es, hoy en día, una de las principales

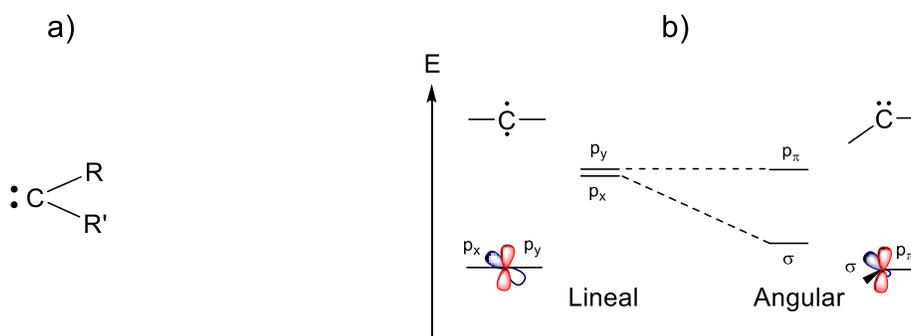
causas de muerte en el mundo, reportándose anualmente varios millones de casos nuevos.<sup>6,7</sup> Todo esto lleva a pérdidas humanas invaluable, y a numerosas pérdidas económicas debidas a los costosos tratamientos actuales, incapacidades y pensiones. Por lo que, el desarrollo de fármacos nuevos más específicos y baratos es algo primordial.

Por todo lo anterior, en este trabajo se describe la síntesis de una serie de complejos de Ru(II) con ligantes NHC fluorados y su evaluación catalítica y citotóxica. En lo que respecta a la evaluación catalítica esta se realizó en la síntesis de iminas y aminas secundarias a partir de alcoholes primarios y aminas. Mientras que la evaluación citotóxica fue realizada en seis células cancerígenas de mayor incidencia en México, y con fines comparativos se evaluó en una línea celular sana.

## CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES

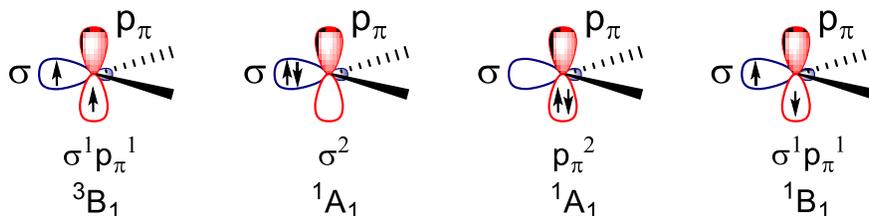
### 2.1. CARBENOS

Los carbenos se definen como compuestos que poseen un átomo de carbono divalente neutro con seis electrones en su capa de valencia (**Figura 1a**).<sup>8</sup> La geometría del carbono carbénico puede ser lineal o angular (**Figura 1b**), esto dependerá del tipo de hibridación. La geometría lineal involucra un centro de carbono con hibridación  $sp$ , con dos orbitales  $p$  no enlazantes energéticamente degenerados  $p_x$  y  $p_y$ . Por otra parte, la geometría angular se observa cuando el carbono carbénico posee una hibridación  $sp^2$ , en la cual el orbital  $p_y$  no sufre alteración, pero se nombra  $p_\pi$ ; mientras que el orbital  $p_x$  se estabiliza y adquiere cierto carácter  $\sigma$ , por lo que el orbital se denomina  $\sigma$ .<sup>9</sup>



**Figura 1.** a) Presentación esquemática de un carbeno y b) Geometría de los carbenos

Existen cuatro configuraciones electrónicas posibles para los carbenos angulares como se muestra en la **Figura 2**.<sup>10</sup> La configuración  $^3B_1$  se debe a que los dos electrones de no enlace se encuentran en diferentes orbitales  $\sigma$  y  $p_\pi$  con espines paralelos, lo que indica un estado triplete y por consiguiente tendrá una configuración  $\sigma^1 p_\pi^1$ . Para la configuración  $^1A_1$ , estado singulete, se observa que hay dos estados, en los cuales los electrones de no enlace se encuentran emparejados ocupando el mismo orbital, que puede ser  $\sigma$  o  $p_\pi$ , siendo el  $\sigma$  generalmente el más estable. Por último se encuentra la configuración  $^1B_1$ , un estado singulete excitado con los electrones de no enlace con spin antiparalelo y localizados en diferentes orbitales, una con ocupación en  $\sigma$  y el otro en  $p_\pi$ .<sup>11</sup>

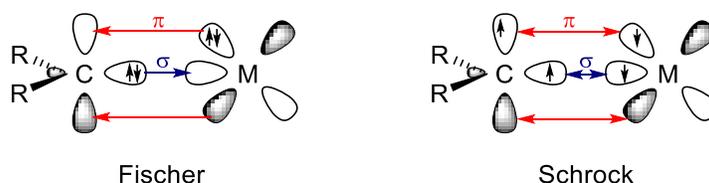


**Figura 2.** Configuración electrónica de los carbenos

Las propiedades y las reactividades de los carbenos angulares están principalmente determinadas por su multiplicidad de espín del estado basal. Los dos orbitales ocupados individualmente en los carbenos tripletes son insaturados y pueden acomodar un electrón más de espín opuesto cada uno. Por lo tanto, es intuitivo asignar un carácter electrofílico al carbono carbénico. Los carbenos singlete, por otra parte, contienen un orbital  $\sigma$  totalmente ocupado (nucleófilo) y un orbital  $p_\pi$  vacío (electrofílico). La presencia de ambos sitios, electrofílicos y nucleófilos, hace que los carbenos singlete sean formalmente ambifílicos.<sup>12</sup>

## 2.2. CARBENOS TIPO FISCHER Y SCHROCK

Los carbenos tipo Fischer y Schrock fueron nombrados así en honor a sus descubridores. Estos compuestos tienen una fórmula general  $R_2C=ML_n$  y se distinguen por la naturaleza del doble enlace en la unión metal-carbono.



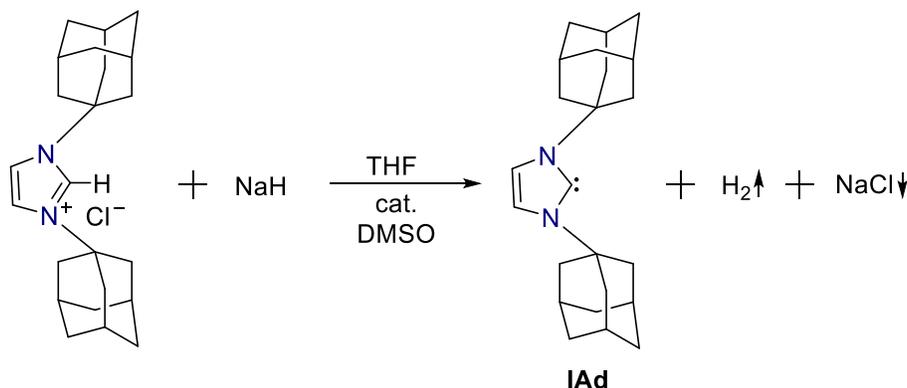
**Figura 3.** Tipos de carbenos<sup>13</sup>

Los carbenos Fischer se encuentran en un estado singlete, lo que indica que tienen el orbital  $\sigma$  lleno y el orbital  $p_\pi$  vacío; lo que los hace buenos donadores  $\sigma$  y débiles aceptores  $\pi$ . La reactividad de estos compuestos los hace susceptibles a un ataque nucleofílico, mientras que su enlace metal-carbono es electrofílico. Estos compuestos se caracterizan por estar coordinados a metales con bajos estados de oxidación.

Por otra parte, los carbenos Schrock son aquellos que forman un doble enlace covalente, debido a que tienen dos electrones del carbeno triplete y dos electrones desapareados del metal. El enlace metal-carbono se encuentra polarizado hacia el carbono lo que hace al enlace nucleófilo, y es propenso a un ataque electrofílico. Como resultado estos compuestos estabilizan metales de transición y de valencia alta.

### 2.3. CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS

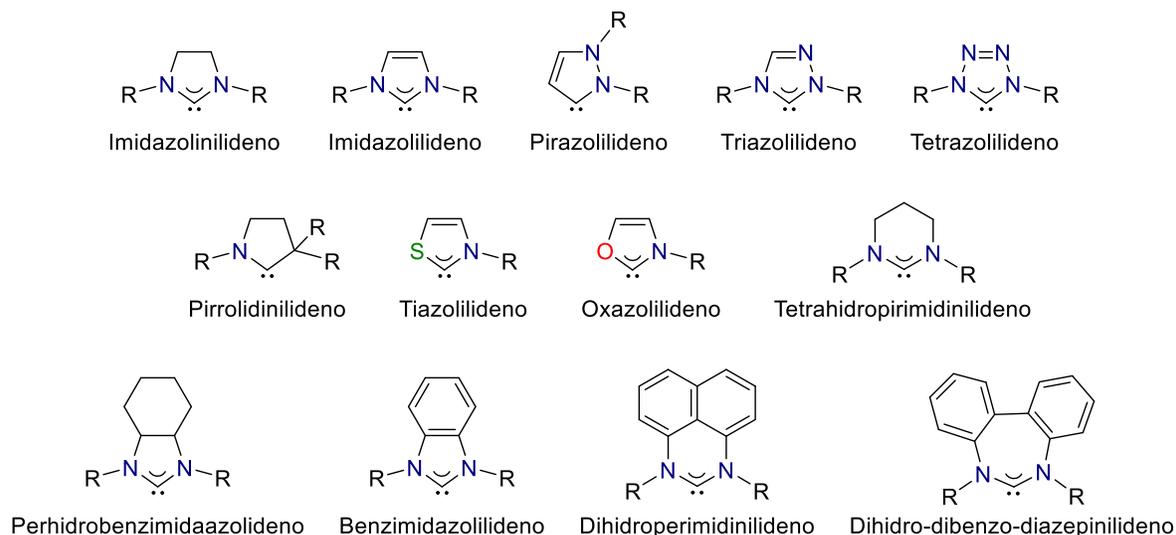
Los carbenos N-heterocíclicos (NHC) se definen como carbenos singuletes, en los que el centro carbénico divalente está conectado directamente con al menos un átomo de nitrógeno dentro del heterociclo.<sup>14</sup> Desde el año de 1960 se intentó aislar un NHC libre, tal cual como lo describieron las investigaciones de Wanzlick, Öfele y, años más tarde, de Lappert.<sup>15-19</sup> Sin embargo, no fue hasta 1991 que Arduengo logró aislar y caracterizar el 1,3-di-1-adamantilimidazolín-2-ilideno (IAd)<sup>20</sup>, el primer NHC libre descrito.



**Figura 4.** Reacción de Arduengo para aislar el IAd

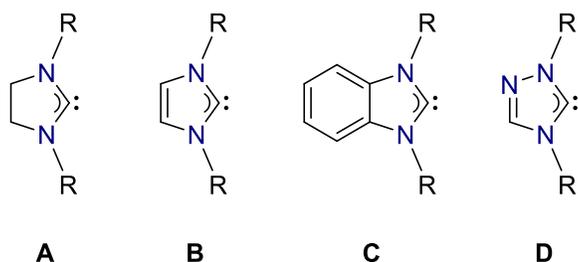
Los NHC pueden considerarse como un tipo especial de los carbenos de Fischer, ya que comúnmente los carbenos Fischer son considerados relativamente débiles donadores  $\sigma$ , mientras que los NHC son considerados donadores  $\sigma$  muy fuertes con una alta nucleofilia,<sup>21</sup> y por lo tanto, estos ligantes son capaces de formar enlaces más fuertes con los centros metálicos que la mayoría de los ligantes clásicos, como las fosfinas. En consecuencia muchos complejos NHC son estables frente al aire y la humedad, lo que facilita y amplía sus aplicaciones en numerosos campos.<sup>22,23</sup>

Hoy en día, hay tantas variantes de NHC que se pueden encontrar con uno o más átomos de nitrógeno en el anillo y uno o dos carbenos por anillo. Aunque también existen ciclos de tres a ocho miembros, los cuales pueden tener boro, fósforo u otros heteroátomos. Asimismo, pueden tener sustituyentes voluminosos y pequeños.<sup>24</sup>



**Figura 5.** Estructuras de NHC más encontradas en la literatura<sup>25</sup>

Los compuestos NHC más comunes son los diamino carbenos cíclicos de cinco miembros; estos se pueden clasificar en cuatro tipos diferentes: (A) saturados, (B) insaturados, (C) benzoanulado y (D) que contienen un tercer átomo de nitrógeno.



**Figura 6.** Clasificación de los diaminocarbenos cíclicos<sup>12</sup>

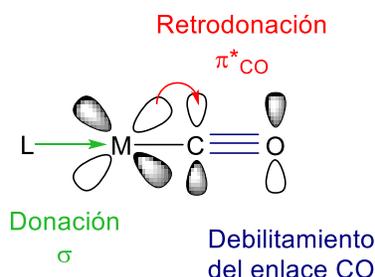
Las propiedades únicas de los NHC, y la facilidad de su preparación son las razones de su popularidad general en la química sintética actual; teniendo como principal aplicación la medicina y la catálisis.<sup>26,27</sup>

## 2.4. PROPIEDADES DE LOS NHC

Una de las principales aplicaciones de los NHC es en el área de catálisis, esto debido a que muestran una versatilidad catalítica única. Los complejos NHC son capaces de catalizar reacciones que van desde acoplamiento cruzados hasta reacciones de hidrogenación. Esta amplia gama de aplicaciones se debe en parte a que las propiedades electrónicas y estéricas de los ligantes NHC pueden ser moduladas fácilmente. A continuación, se describen algunas técnicas experimentales y teóricas para determinar las propiedades electrónicas y estéricas de los NHC.

### 2.4.1. CARÁCTER ELECTRÓNICO

Las propiedades electrónicas de los NHC pueden determinarse usando el parámetro electrónico de Tolman (TEP). El TEP, desarrollado originalmente para fosfinas y fosfitos terciarios, se obtiene por medio de espectroscopia infrarroja (IR), al evaluar la capacidad de donación de electrones de un ligante (L) midiendo las frecuencias de estiramiento del enlace  $C\equiv O$  de los ligantes carbonilo en un complejo del tipo  $[(L)Ni(CO)_3]$ .<sup>28</sup> Cuando se tiene un donador fuerte como ligante del metal, la densidad electrónica en el centro del metal aumenta, por lo tanto el enlace metal-carbono se hace más fuerte debido a la retrodonación en el orbital de antienlace  $\pi^*_{CO}$ , haciendo que se debilite el triple enlace del carbonilo. Por otro lado, si el metal no es tan rico en electrones, la retrodonación será menor y el enlace triple carbono-oxígeno será fuerte.

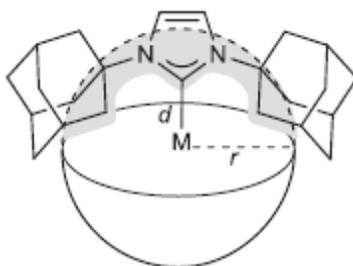


**Figura 7.** Retrodonación de un centro metálico al orbital  $\pi^*$  del carbonilo<sup>29</sup>

Para la evaluación de los NHC por este método, se deben utilizar complejos del tipo  $[(\text{NHC})\text{Ni}(\text{CO})_3]$ . Sin embargo, la alta toxicidad y el bajo punto de ebullición del  $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$  plantean una severa limitación de este método. Por lo tanto, sólo algunos NHC han sido evaluados experimentalmente usando el sistema de níquel-carbonilo.<sup>30</sup> Nolan y colaboradores, describieron que se pueden usar complejos del tipo  $[(\text{NHC})\text{M}(\text{CO})_2\text{Cl}]$ , donde el metal puede ser Ir(I) o Rh(I). Esta serie de complejos se pueden preparar fácilmente a partir de materias primas simples.

### 2.4.2. EFECTOS ESTÉRICOS

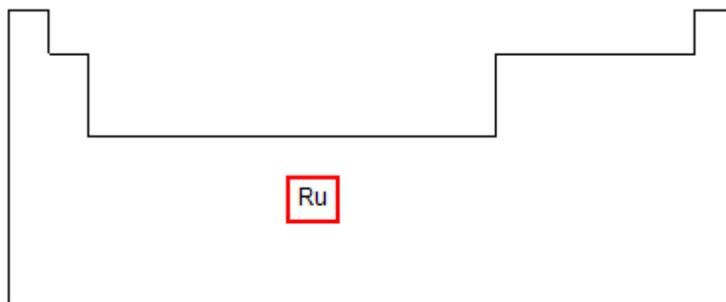
Las propiedades estéricas son cuantificadas por medio del parámetro de "volumen enterrado" ( $\% V_{\text{Bur}}$ ) desarrollado por Nolan y Cavallo; este parámetro mide el porcentaje que un determinado ligante ocupa o "se entierra". Como se muestra en la **Figura 8**, el volumen de la esfera representa el espacio alrededor del átomo de metal que debe ser compartido por los diferentes ligantes al coordinarse; cuando el ligante sea más voluminoso, el  $\% V_{\text{Bur}}$  será mayor, ya que la cantidad de esfera ocupada por el ligante será mayor.<sup>31-33</sup>



**Figura 8.** Ilustración del "volumen enterrado" en un compuesto NHC<sup>28</sup>

### 2.5. IMPORTANCIA DEL RUTENIO

El rutenio es un metal que fue descubierto en 1844 por Ernest Claus, es un sólido de color blanco-plateado, duro y con una superficie brillante.<sup>34</sup> Tiene un porcentaje de abundancia en la corteza terrestre de  $5 \times 10^{-7} \%$ . En la tabla periódica se localiza dentro de los metales de transición (bloque d), específicamente en el periodo 5, grupo 8 y tiene el número atómico 44.



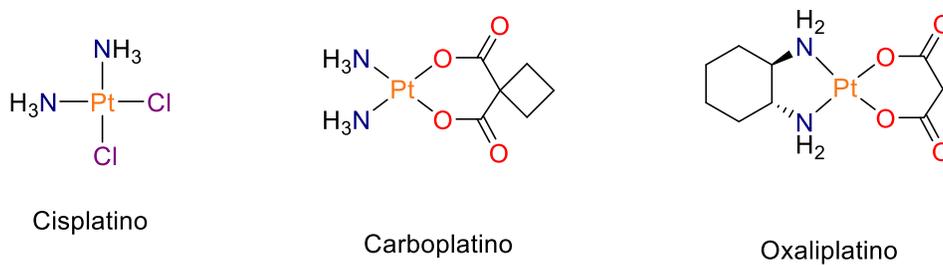
**Figura 9.** Ubicación del rutenio en la tabla periódica

La característica más importante del Ru y por lo cual es un metal muy atractivo es que puede existir en muchos estados de oxidación que van desde -2 hasta +8. Por lo que, forma fácilmente compuestos de coordinación y estos tienen aplicaciones en diversos campos como la medicina, catálisis, biología, nanociencia, redox y materiales fotoactivos.<sup>35</sup>

### 2.5.1. ACTIVIDAD CITOTÓXICA

El descubrimiento de la propiedad antitumoral del cisplatino ha sido de interés entre químicos, farmacólogos, bioquímicos, biólogos e investigadores médicos ya que cambió el enfoque que se tenía sobre los compuestos de coordinación, y como consecuencia se empezó hacer investigación donde se incluían estos compuestos.

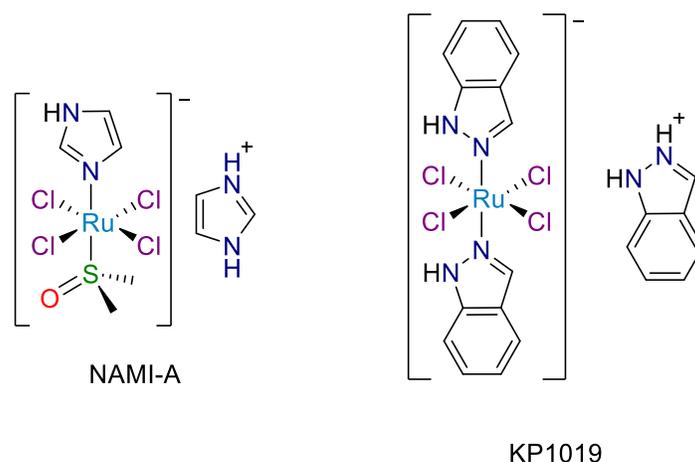
El cisplatino, junto con sus análogos de segunda generación, representa a los agentes quimioterapéuticos más utilizados. Cabe señalar que el cisplatino, como sus análogos, el carboplatino y el oxaliplatino, han sido aprobados en todo el mundo para su uso clínico. Otros complejos de platino como el nedaplatino (Japón), el lobaplatino (China) o el heptaplatino (Corea del Sur) fueron aprobados solo regionalmente.



**Figura 10.** Estructura del cisplatino y sus análogos

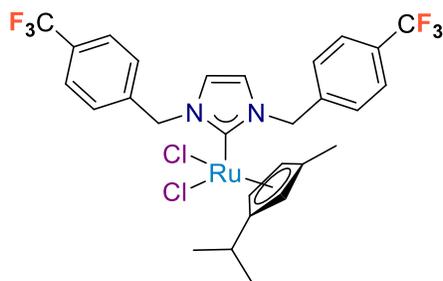
El cisplatino a pesar de ser anticancerígeno se recomienda en dosis limitada debido a la toxicidad general que presenta, ya que tiene efectos secundarios como náuseas, vómitos, pérdida de sensación en las extremidades y es nefrotóxico. Además, algunos tipos importantes de cáncer son resistentes al cisplatino y otros pueden adquirir resistencia durante el tratamiento.<sup>36</sup>

Los efectos adversos que se encuentran, han llevado a la búsqueda de nuevos compuestos intentando incluso con otros metales como el rutenio, oro y hierro.<sup>37-39</sup> Aunque todavía no se ha utilizado ningún metalofármaco anticancerígeno que no contenga platino para quimioterapia, hay muchos compuestos con metales de transición que actualmente están siendo estudiados. Entre ellos destacan los derivados de Ru, como NAMI-A y KP1019<sup>40,41</sup> (**Figura 11**), los cuales ya han sido aprobados en ensayos clínicos.



**Figura 11.** Estructuras de compuestos anticancerígenos de Ru

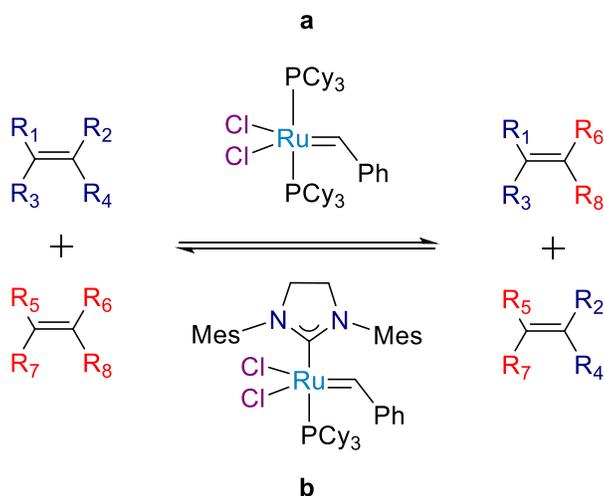
El rutenio puede formar complejos octaédricos que dan la oportunidad de explorar más ligantes,<sup>38</sup> y se ha demostrado que son mucho menos tóxicos que los de platino. Asimismo son capaces de superar la resistencia inducida por los fármacos de platino en las células cancerosas.<sup>40,42,43</sup> Cabe señalar que esto se debe a la capacidad que tiene el Ru de imitar al hierro en la unión a las moléculas biológicas como la transferrina. En la Figura 12 se muestra un ejemplo de un complejo de Ru(II) con un ligante NHC fluorado. La ventaja de introducir átomos de flúor en la estructura del ligante NHC radica en que se pueden modificar ciertas propiedades claves desde el punto de vista farmacológico como lipofilicidad, hidrofiliicidad, siendo propiedades importantes para el diseño de fármacos.



**Figura 12.** Compuesto NHC fluorado de Ru (II) que mostró tener mayor lipofilia que su análogo con hidrógenos<sup>44</sup>

### 2.5.2. ACTIVIDAD CATALÍTICA

En 1995, Herrmann y su equipo de trabajo reportaron la primera aplicación catalítica de complejos con ligantes NHC.<sup>45,46</sup> Desde entonces, los complejos NHC forman parte de procesos de importancia académica y comercial. Entre las reacciones que más se utilizan estos catalizadores son: metátesis de olefinas catalizada con rutenio (**Figura 13**),<sup>18</sup> la activación de los enlaces  $\pi$  catalizada por Au, la hidrosililación catalizada por Rh y Pt<sup>28</sup> y las reacciones de acoplamiento cruzado C-C catalizadas por paladio.<sup>26</sup>



**Figura 13.** Metátesis de olefina con catalizador de Grubbs a) de primera y b) segunda generación

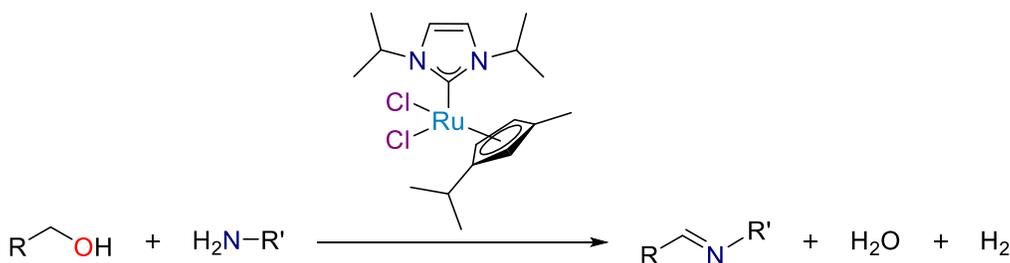
El catalizador de Grubbs de primera generación (a, Figura 13) presenta dos ligantes PCy<sub>3</sub> unidos al rutenio, mientras que el de segunda generación (b, Figura 13) solo presenta un ligante fosfina y un NHC. El catalizador de segunda generación al estar coordinado con un NHC muestra una actividad catalítica mayor

que su predecesor, y ha ampliado la gama de sustratos para las reacciones de metátesis.<sup>1,28,47</sup>

Interesantemente, la incorporación de átomos de flúor en el ligante NHC produjo un aumento en la actividad catalítica debido a una interacción flúor-Ru.<sup>2,4,48,49</sup> Además, el átomo de flúor también cumple la función de evitar reacciones de orto metalación, las cuales llevan a que el catalizador se descomponga, y por ende, una menor actividad y selectividad.<sup>5</sup>

Otra aplicación relevante de los complejos NHC de Ru, es su uso para la síntesis de iminas. Estos compuestos orgánicos presentan la fórmula general  $RR'C=NR''$  y son importantes debido a su alta reactividad en el doble enlace  $C=N$ , ya que son electrófilos en numerosas reacciones químicas como reducciones, condensaciones, adiciones y ciclaciones; las cuales son llevadas a cabo con fines farmacéuticos e industriales.<sup>50,51</sup>

Las iminas se pueden sintetizar por la condensación de un aldehído o una cetona con una amina primaria, por la oxidación de aminas secundarias, y más recientemente se ha descrito su síntesis por medio de acoplamiento de alcoholes y aminas catalizadas con metales de transición como rutenio (Figura 14).<sup>52,53</sup>



**Figura 14.** Acoplamiento de alcoholes y aminas, con un catalizador NHC de Ru (II)<sup>54</sup>

En la **Figura 15** se puede observar el mecanismo propuesto para la iminación cuando se ocupan catalizadores NHC de Ru (II). En primera instancia, se intercambian los dos ligantes cloruro por hidruro mediante la sustitución con el alcohol, la liberación de cloruro de hidrógeno y la  $\beta$ -eliminación de hidruro, lo que genera pequeñas cantidades de aldehído que se convertirán en la imina después de reaccionar con la amina. Es así como se forma la especie catalíticamente activa **2**, que se coordina al alcohol para formar el complejo **3**. Por medio de transferencia de hidrógeno al hidruro se libera gas hidrógeno y se obtiene el

complejo **4**, que después se convierte en el aldehído por medio de una  $\beta$ -eliminación de hidruro **5**. Luego la amina ataca al aldehído coordinado para formar el hemiaminal **6**, es posible que el aldehído se libere de **5** y la formación de la imina se produzca en solución, sin embargo, la iminación es sensible a impedimentos estéricos. Posteriormente mediante una transferencia de hidrógeno se formará el complejo **7** e inmediatamente la imina después de la eliminación del hemiaminal.

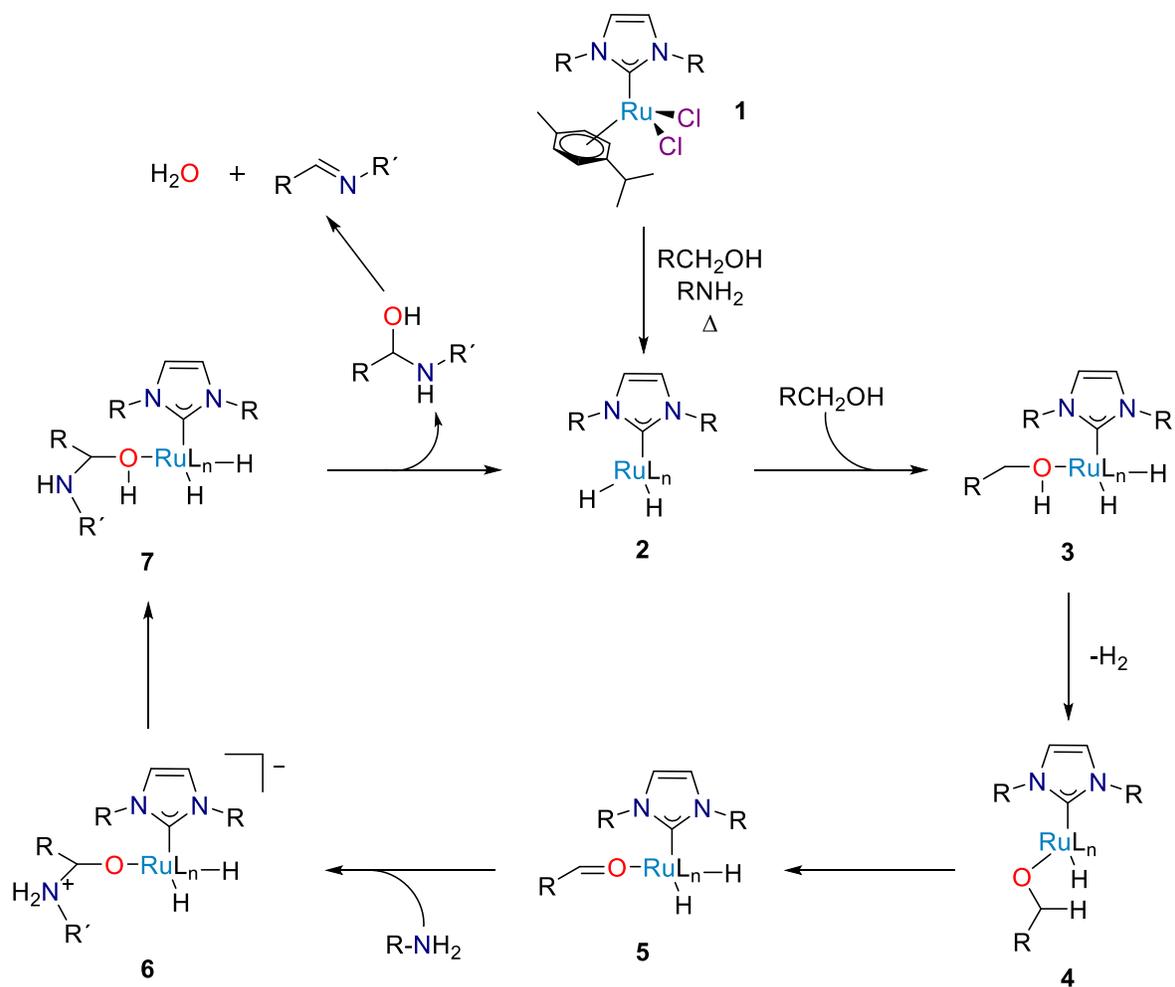


Figura 15. Mecanismo propuesto para la iminación<sup>54</sup>

## **CAPÍTULO 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

---

### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

Síntesis y caracterización de compuestos NHC de Ru(II) con sustituyentes aromáticos fluorados.

### **3.2. OBJETIVOS PARTICULARES**

- Evaluar la actividad citotóxica de los compuestos de Ru(II) sintetizados en diferentes líneas celulares cancerígenas, siendo estas la de mayor incidencia en México: sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HTC-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1).
- Evaluar la actividad catalítica de los compuestos de Ru(II) en la síntesis de iminas por acoplamiento cruzado de alcoholes y aminas.

### **3.3. HIPÓTESIS**

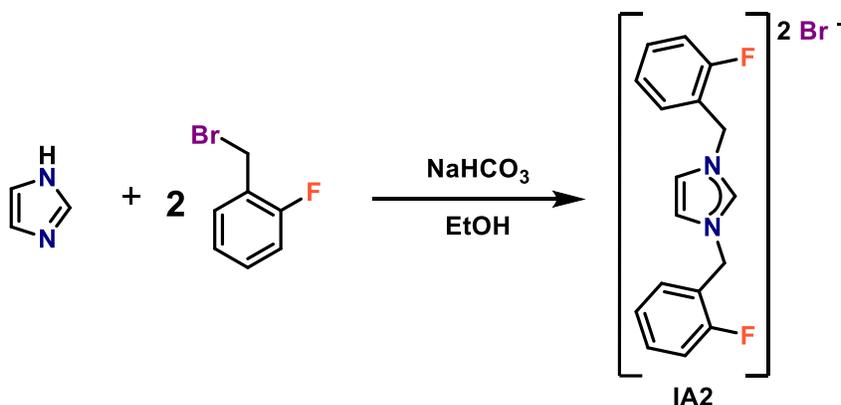
La presencia de los átomos de flúor modificará la actividad catalítica y citotóxica de los complejos de Ru(II). Se espera que debido a su presencia ambas actividades sean mayores.

## CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LA SAL DE AZOLIO

La síntesis y caracterización de las sales de azolio que se usaron en la preparación de esta tesis fue reportada previamente por nuestro grupo de investigación.<sup>55</sup> Por tal motivo, en el presente trabajo sólo se discutirá la síntesis y caracterización de una sal de azolio (**IA2**), la cual no se encuentra previamente reportada.

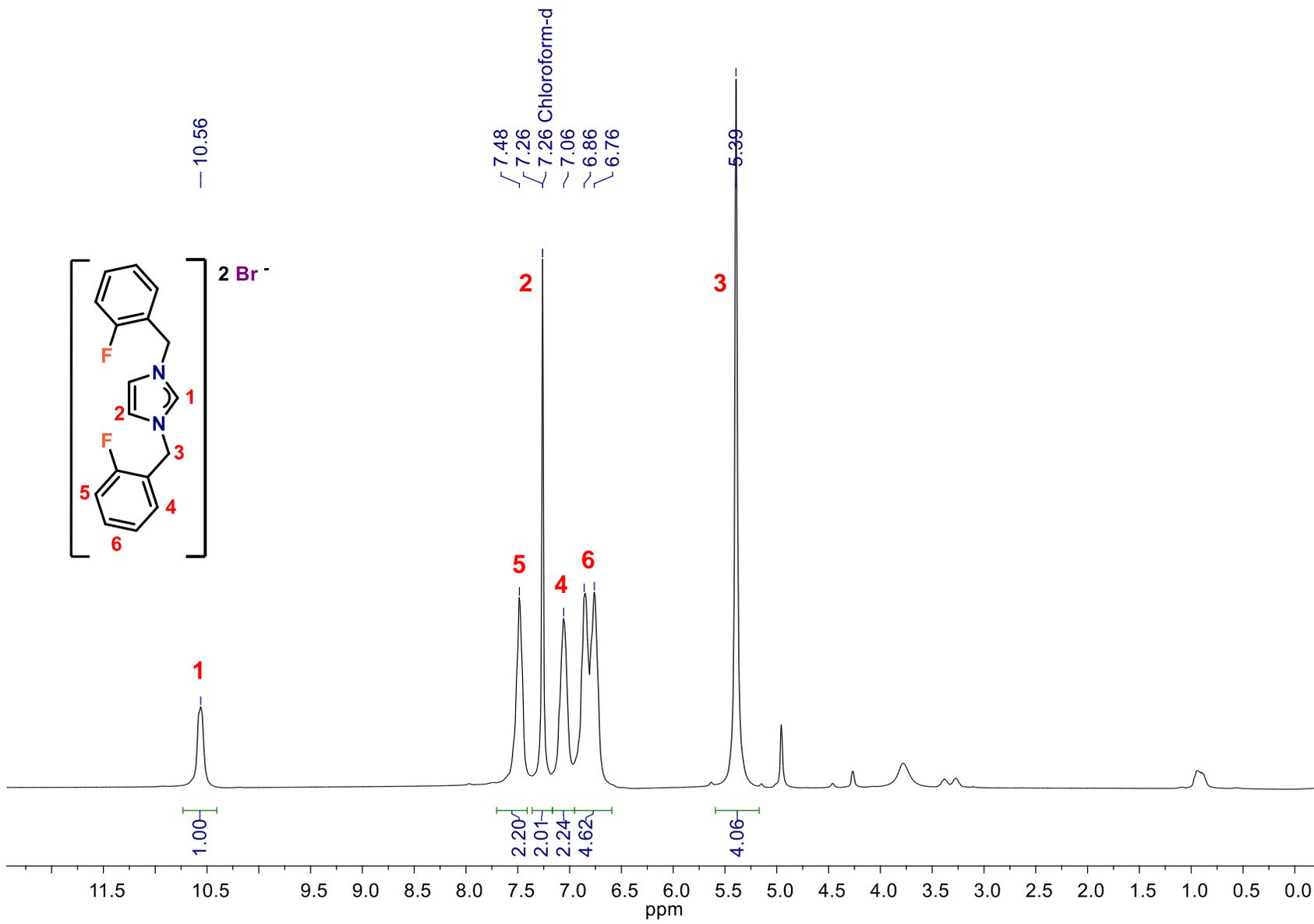
La síntesis de **IA2** se llevó a cabo como se observa en la **Reacción 1**, que consiste en hacer reaccionar un equivalente de imidazol con 2 equivalentes de bromuro de 2-fluorobencilo en presencia de un equivalente de base ( $\text{NaHCO}_3$ ), en etanol a reflujo por 24 h. La sal de azolio **IA2** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 65 %.



**Reacción 1.** Síntesis de la sal de azolio **IA2**

#### Espectro de RMN de $^1\text{H}$

En la **Figura 16** se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **IA2** donde se puede observar que la señal correspondiente al hidrógeno del carbono pre-carbénico se encuentra en 10.56 ppm; mientras que los hidrógenos restantes del imidazol aparecen en 7.26 ppm. También se observa que el fragmento alifático  $\text{NCH}_2\text{C}$  se encuentra en 5.39 ppm y las señales aromáticas se encuentran 7.06, 7.48 y 6.86 ppm.

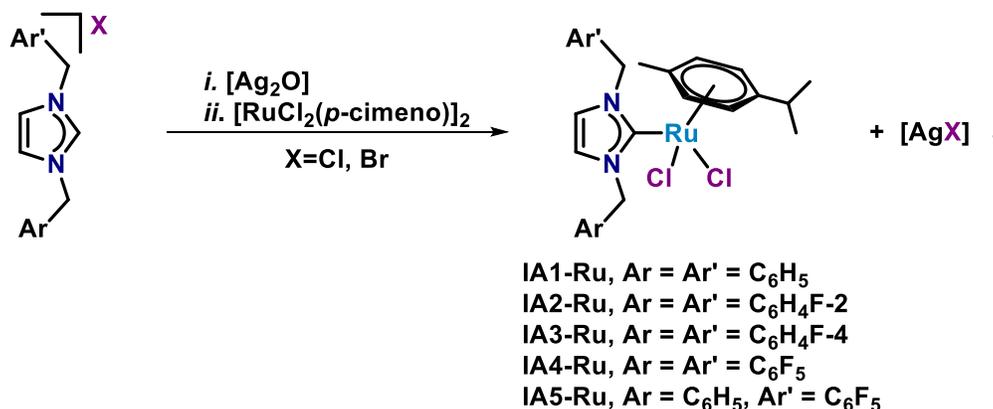


**Figura 16.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **IA2** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ta.)

## 4.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE RU (II)

La síntesis de los compuestos de Ru (II) se llevó a cabo mediante una reacción de transmetalación con  $\text{Ag}_2\text{O}$  y la sal de azolio correspondiente en 1,2-dicloroetano y ausencia de luz por 3 horas. Después se añadió el compuesto  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ , esta mezcla se dejó en agitación por 12 horas. Se obtuvo una mezcla con el compuesto esperado de Ru y la sal de plata correspondiente, por lo que fue necesario filtrar en celita y posteriormente evaporar el disolvente, los sólidos tienen una apariencia roja-naranja. Los rendimientos obtenidos fueron de 75 %, 76 %, 87 %, 50 % y 70 % para **IA1-Ru**, **IA2-Ru**, **IA3-Ru**, **IA4-Ru** e **IA5-Ru**, respectivamente.

Los compuestos  $\text{Ag}_2\text{O}$  y  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ , se obtienen de forma comercial.



Reacción 2. Síntesis de los compuestos organometálicos de Ru (II)

### Caracterización por RMN de $^1\text{H}$

En la **Figura 17** se muestra los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los complejos donde se puede observar que son muy similares y solo varían las señales que se encuentran después de 7 ppm, las cuales pertenecen a los sustituyentes aromáticos fluorados. Para el complejo **IA1-Ru** e **IA5-Ru** se observa un multiplete en 7.32 ppm, mientras que para el compuesto **IA2-Ru** se observan 3 multipletes en 7.17, 7.36 y 7.48 ppm y para **IA3-Ru** se observan 2 multipletes en 7.03 y 7.35 ppm. Finalmente, el compuesto **IA4-Ru** solo muestra la señal del disolvente en esa zona.

También se puede notar que la señal correspondiente al fragmento *NCHN* ha desaparecido, lo que nos indica que se llevó a cabo la coordinación del ligante NHC al fragmento de Ru (II). Las señales que se encuentran a menores ppm son las correspondientes a los sustituyentes alifáticos del *p*-cimeno, mientras que las señales aromáticas de este se encuentran en 5.03 y 5.35 ppm, 5.22 y 5.48 ppm, 5.07 y 5.38 ppm, 5.42 y 5.64 ppm, y 5.22 y 5.49 ppm para los complejos **IA1-Ru**, **IA2-Ru**, **IA3-Ru**, **IA4-Ru**, e **IA5-Ru**, respectivamente. El fragmento *NCH<sub>2</sub>-Ar* se observa como un par diasterotópico y en el complejo **IA3-Ru**, es donde se aprecia una mayor separación.

El compuesto **IA5-Ru** es el único que tiene dos señales para el fragmento del imidazol *NCHCH*, debido a que la molécula no es simétrica.

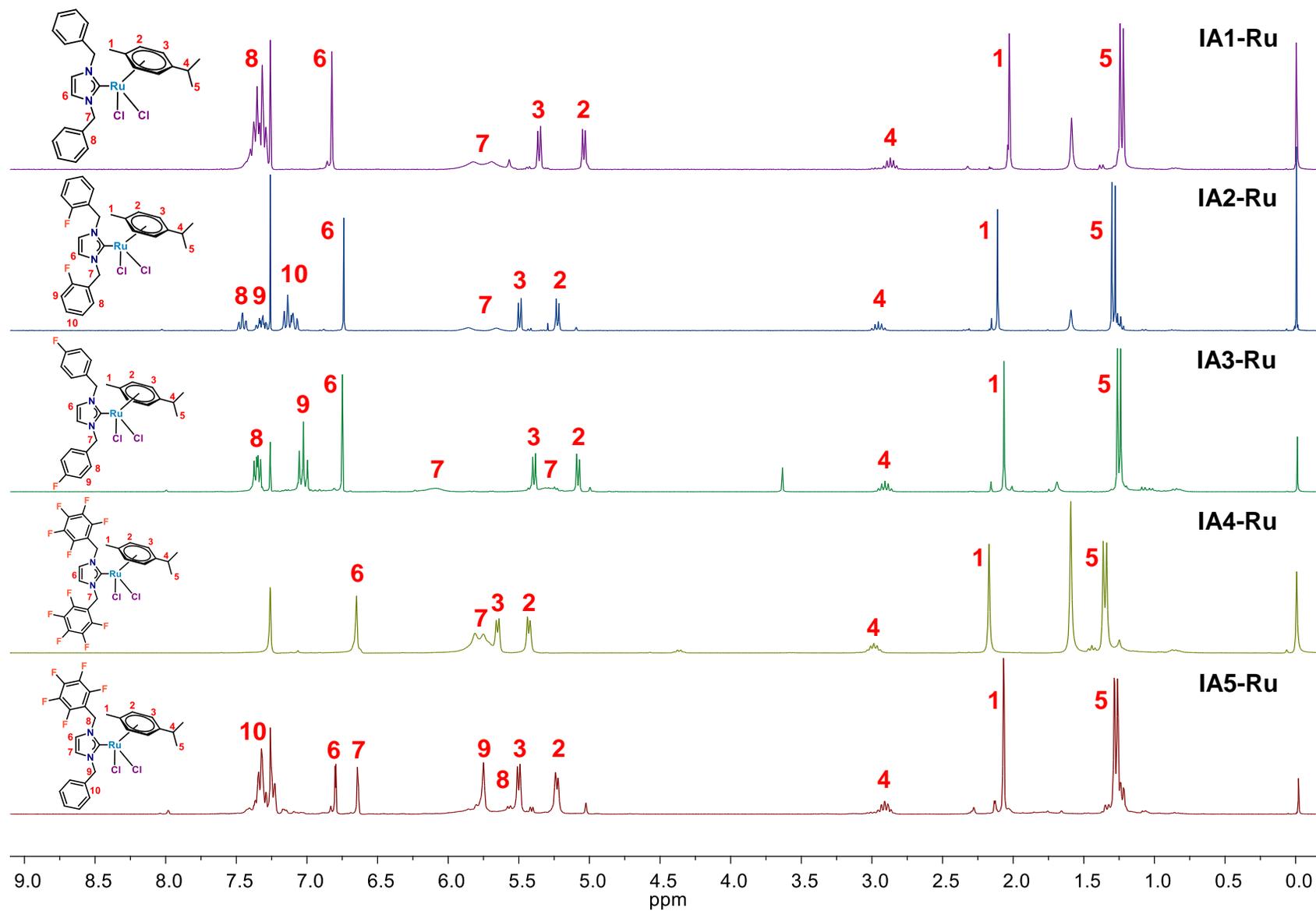


Figura 17. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los complejos ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ta.)

### Caracterización por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

En la **Figura 18** se puede observar los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de todos los complejos preparados en esta tesis. Como se puede notar, son muy similares entre sí, al igual que en la RMN de  $^1\text{H}$ . Las señales numeradas del 1 al 7 aparecen en las mismas zonas en todos los espectros, esto es debido a que pertenecen al *p*-cimeno. También la señal alifática del fragmento  $\text{NCH}_2\text{C}$  (número 10) se observa entre 50 y 55 ppm, sin embargo, para el compuesto **IA5-Ru** esta tendencia cambia y se observaron dos señales para el mismo fragmento, en 44.4 y 55.4 ppm, esto debido a que es la única molécula que no es simétrica y su ambiente químico cambia.

La señal perteneciente al carbono carbénico se encuentra en 175.7, 175.8, 175.8 y 177.1 ppm para **IA1-Ru**, **IA2-Ru**, **IA3-Ru** e **IA5-Ru** respectivamente.

Las señales de los sustituyentes aromáticos se encuentran desplazados entre 115 y 140 ppm, sin embargo, en los espectros de **IA2-Ru** e **IA3-Ru** se observa una señal en 162.3 y 161.0 ppm, respectivamente, las cuales pertenecen a los carbonos unidos a los sustituyentes fluorados.

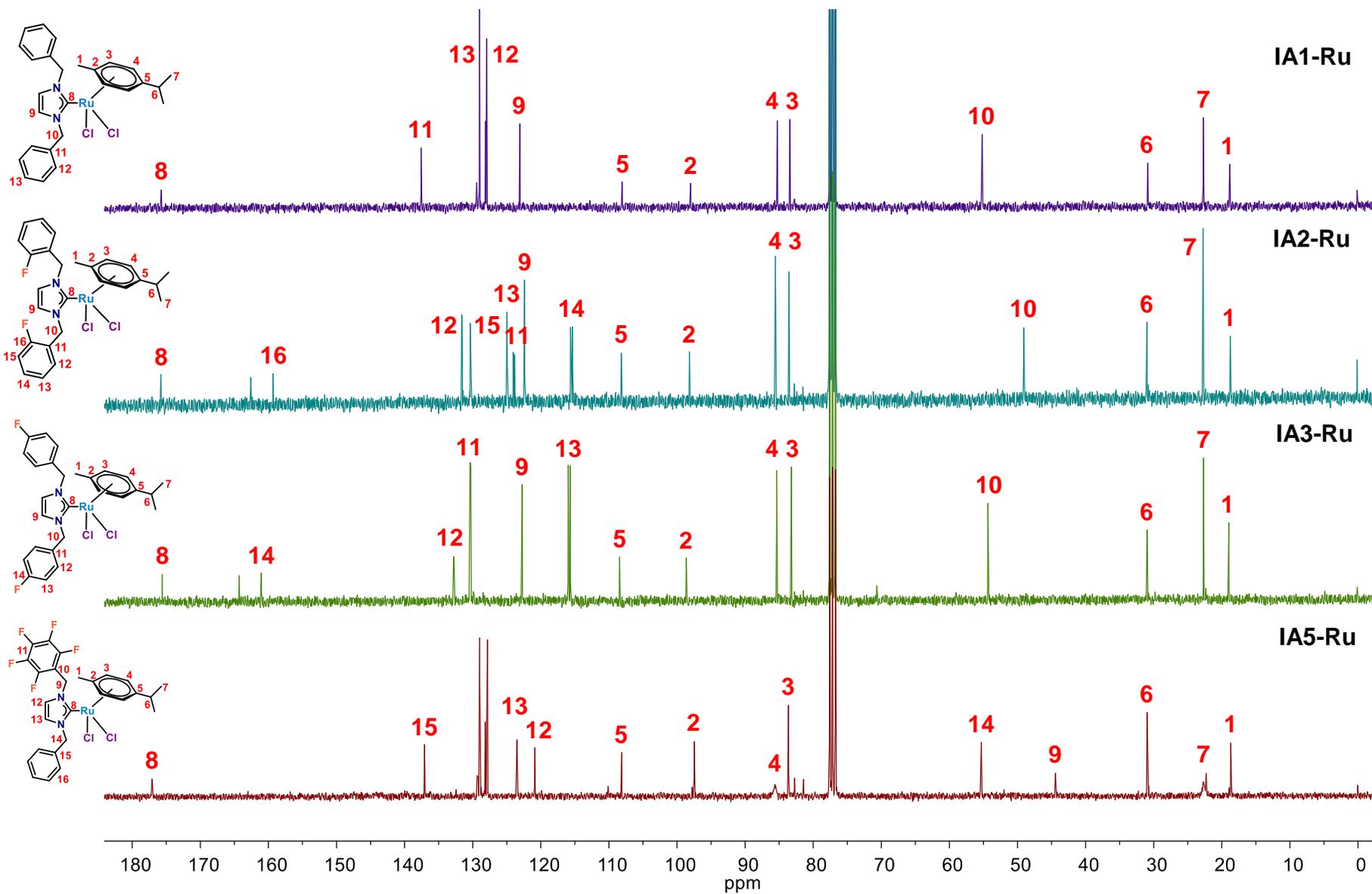
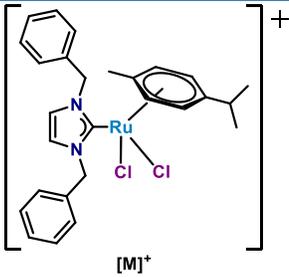
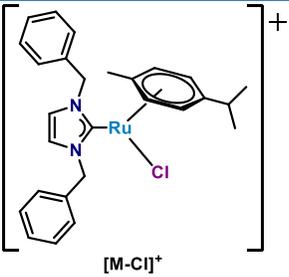
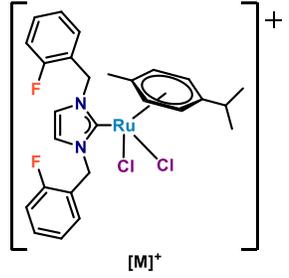
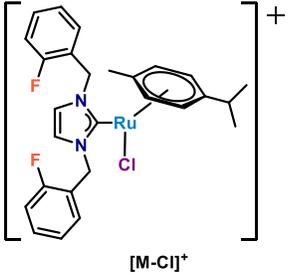
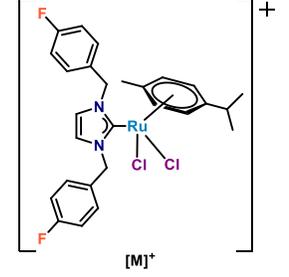
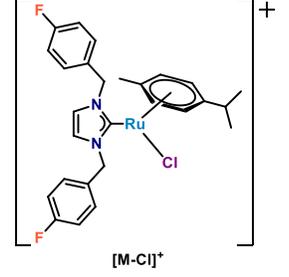
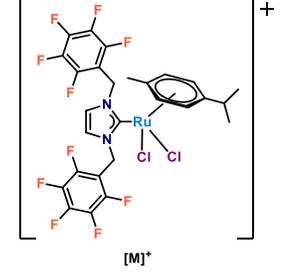
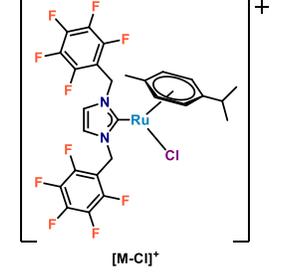


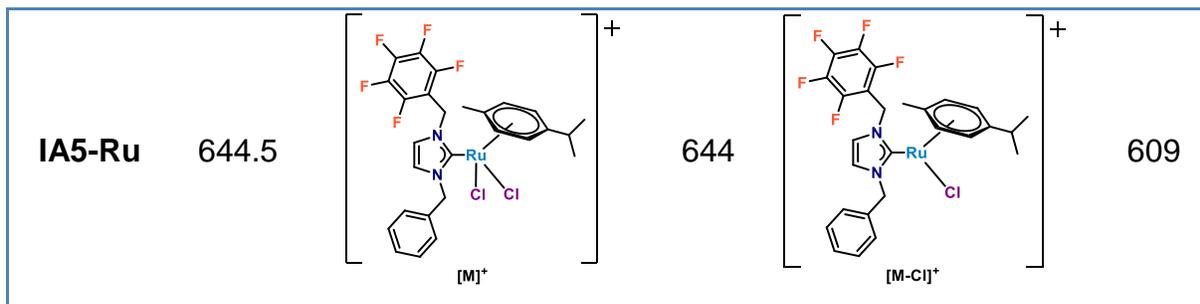
Figura 18. Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de los complejos ( $\text{CDCl}_3$ , 76 MHz, ta.)

## Caracterización por espectrometría de masas

La espectrometría de masas se realizó por medio de la técnica FAB<sup>+</sup> y como se muestra en la **Tabla 1**, los cinco complejos tienen el ion molecular esperado para su masa. Además la primera fragmentación de todos los complejos se da al ser eliminado un átomo de cloro. Los espectros se encuentran en los **Anexos**.

**Tabla 1.** Resultados de la espectrometría de masas por medio de la técnica FAB<sup>+</sup> para los complejos

Compuesto		Ion molecular		Primera fragmentación	
Nombre	Masa (g/mol)	Fórmula	m/z	Fórmula	m/z
IA1-Ru	554.5		554		519
IA2-Ru	590.5		590		555
IA3-Ru	590.5		590		555
IA4-Ru	734.4		734		699



### Caracterización por análisis elemental

Como se puede observar en la **Tabla 2**, los valores teóricos concuerdan con los experimentales para cada uno de los 5 complejos. Lo que indica que los compuestos propuestos se confirman ya que los porcentajes de carbono, nitrógeno e hidrógeno son similares a los obtenidos.

**Tabla 2.** Análisis elemental de los complejos

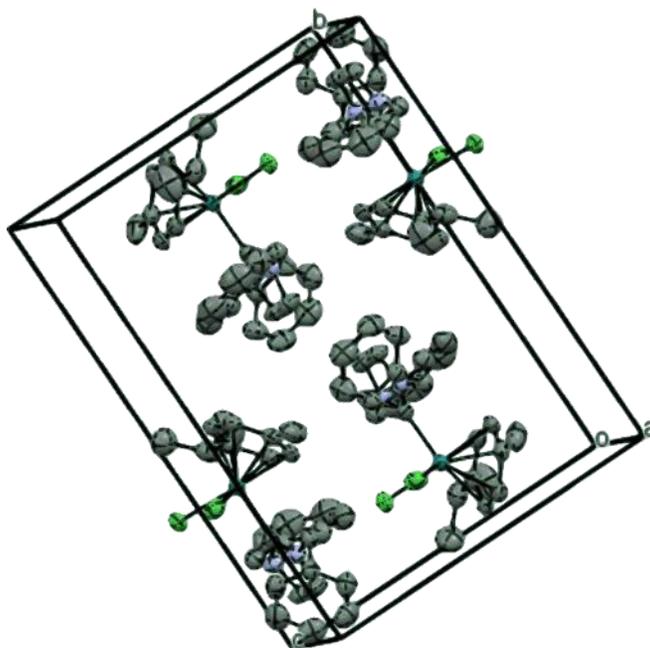
Compuesto		N (%)	C (%)	H (%)
<b>IA1-Ru</b> [C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Ru]	Teórico	5.05	58.48	5.45
	Experimental	5.07	56.82	5.15
	Error absoluto	0.02	1.66	0.30
<b>IA2-Ru</b> [C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Ru]	Teórico	4.74	54.92	4.78
	Experimental	5.43	54.58	4.88
	Error absoluto	0.69	0.34	0.10
<b>IA3-Ru</b> [C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Ru]	Teórico	4.74	54.92	4.78
	Experimental	5.49	53.58	5.08
	Error absoluto	0.75	1.34	0.30
<b>IA4-Ru</b> [C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>10</sub> N <sub>2</sub> Ru]	Teórico	3.81	44.16	2.75
	Experimental			
	Error absoluto			
<b>IA5-Ru</b> [C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>5</sub> N <sub>2</sub> Ru]	Teórico	4.35	50.32	3.91
	Experimental	4.80	50.60	4.38
	Error absoluto	0.45	0.28	0.47



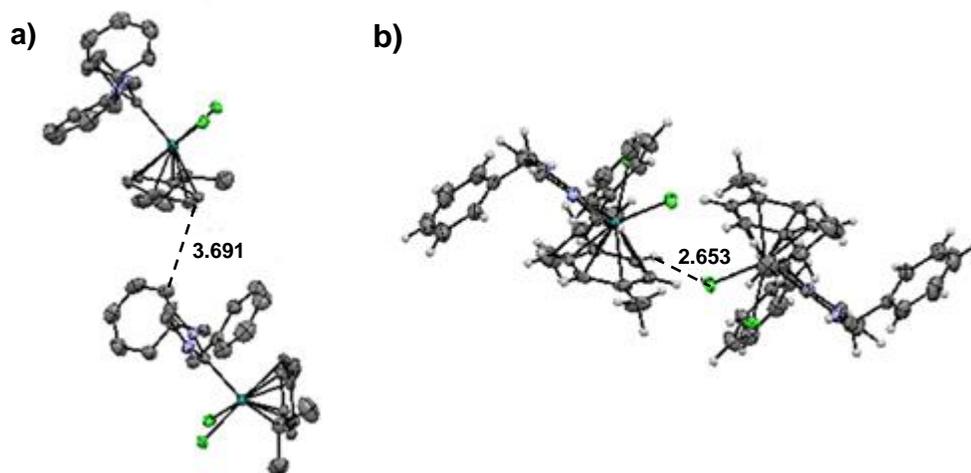
**Tabla 3.** Distancias y ángulos distintivos de **IA1-Ru**

Átomos	Longitud de enlace (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Ru-Cl1	2.445(8)	Cl1-Ru-Cl2	83.61(3)
Ru-Cl2	2.440(9)	Cl1-Ru-C2	89.33(9)
Ru-C2	2.087(3)	Cl2-Ru-C2	90.95(9)
Ru- <i>p</i> -cimeno	1.457	Cl1-Ru- <i>p</i> -cimeno	127.63
		Cl2-Ru- <i>p</i> -cimeno	125.92
		C2-Ru- <i>p</i> -cimeno	126.39

En la **Figura 20** se puede observar la celda unitaria de **IA1-Ru**, en la cual se encontraron interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$  entre uno de los sustituyentes aromáticos y el sustituyente *p*-cimeno. La distancia de esta interacción es de 3.691 Å. También se presenta otra interacción entre un átomo de cloro y un átomo de hidrógeno del anillo aromático del sustituyente *p*-cimeno; esta tiene una distancia de 2.653 Å.



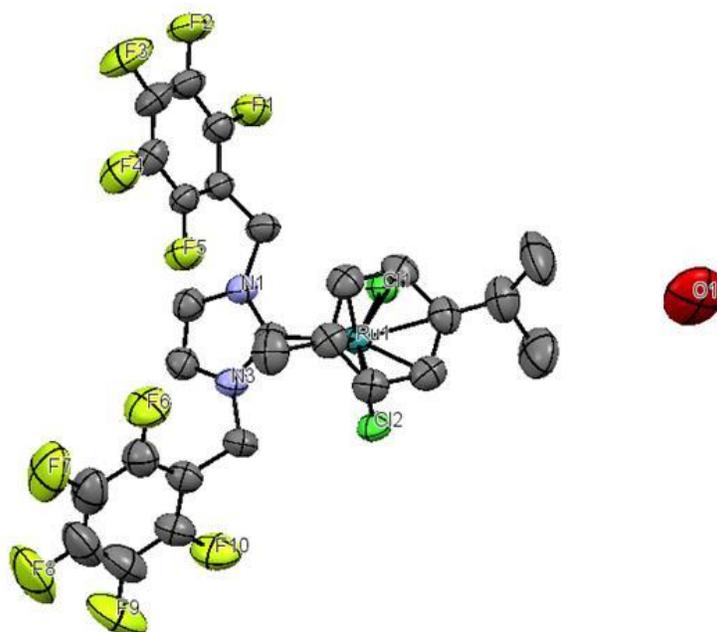
**Figura 20.** Celda unitaria de **IA1-Ru**



**Figura 21.** Interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$  y de puente de hidrógeno para **IA1-Ru**

### Estructura molecular de IA4-Ru

El compuesto **IA4-Ru** cristalizó en un sistema trigonal con un grupo espacial R-3, con una molécula en la unidad asimétrica y diez moléculas en la celda unitaria. Las distancias y ángulos más representativos se encuentran descritos en la **Tabla 4**. En el **Anexo** se detalla la información cristalográfica obtenida a partir de la resolución de la estructura.

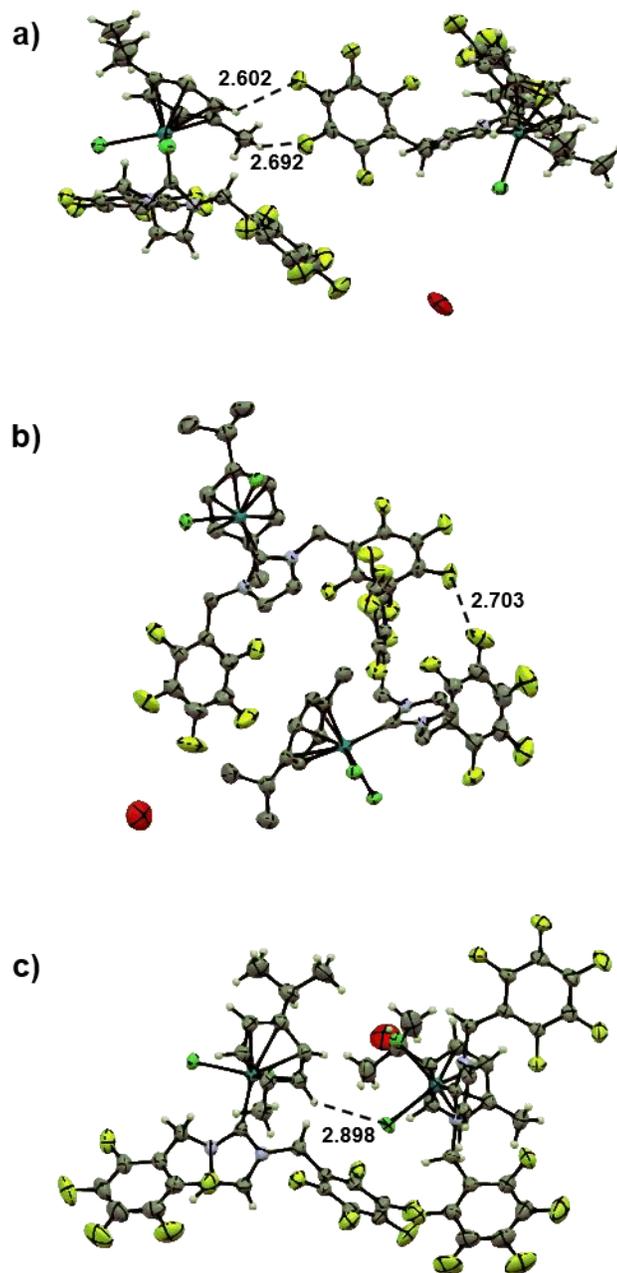


**Figura 22.** Estructura molecular de **IA4-Ru** (los hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad)

**Tabla 4.** Distancias y ángulos distintivos de **IA4-Ru**

Átomos	Longitud de enlace (Å)	Átomos	Ángulo (°)
<b>Ru-Cl1</b>	2.445(1)	Cl1-Ru-Cl2	82.91(5)
<b>Ru-Cl2</b>	2.424(2)	Cl1-Ru-C2	85.9(1)
<b>Ru-C2</b>	2.074(4)	Cl2-Ru-C2	89.2(1)
<b>Ru-<i>p</i>-cimeno</b>	1.456	Cl1-Ru- <i>p</i> -cimeno	126.75
		Cl2-Ru- <i>p</i> -cimeno	125.07
		C2-Ru- <i>p</i> -cimeno	131.78

En la **Figura 23** se observan las interacciones de la molécula, entre las que se encuentran F-F con una distancia de 2.703 Å, puentes de hidrógeno H-F con 2.602 Å y 2.692 Å de distancia y al igual que en la molécula **IA1-Ru**, se presentan interacciones Cl-H con 2.898 Å de distancia; siendo un poco más débil en el compuesto **IA4-Ru**.



**Figura 23.** Interacciones de la molécula **IA4-Ru**, a) H-F, b) F-F y c) H-Cl

## CAPÍTULO 5. EVALUACIÓN CITOTÓXICA

---

El cáncer es una de las primeras causas de muerte en el mundo, y en México es la tercera causa de muerte. Entre el 2010 y el 2018 hubo un aumento del 22 % en decesos a causa del cáncer, siendo los más frecuentes mama, próstata, cervicouterino, colon y pulmón. El medicamento que más se utiliza para tratar esta enfermedad es el cisplatino. Sin embargo, es un medicamento que presenta muchos efectos secundarios, además algunas líneas cancerígenas son resistentes. Por esta razón, hoy en día se han efectuado diversos estudios con compuestos de coordinación entre los que destacan los de Ru. A continuación, se muestran los resultados obtenidos para los compuestos sintetizados y caracterizados anteriormente (**IA1-Ru**, **IA2-Ru**, **IA3-Ru**, **IA4-Ru** e **IA5-Ru**).

### **5.1. EVALUACIÓN CITOTÓXICA DE LOS COMPUESTOS DE RU (II)**

Para la evaluación se siguió el procedimiento de sulforodamina B, el cual se llevó a cabo en el instituto de química, por la M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan, quien se encuentra en el laboratorio de pruebas biológicas.

Dicho experimento se llevó a cabo 7 diferentes líneas celulares cancerígenas, glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7), pulmón (SKLU-1), y línea celular sana de riñón de mono (COS-7). Todas las muestras se realizaron a una concentración de 25  $\mu$ M y se utilizó DMSO como vehículo.

Como se puede observar en la **Tabla 5** y la **Figura 24**, (II) los compuestos activos en las seis líneas celulares cancerosas fueron **IA2-Ru** e **IA1-Ru**, seguido del compuesto **IA3-Ru** que fue activo en cuatro líneas cancerosas y los tres compuestos también presentaron inhibición en la línea celular sana menor al 20 %. Dentro de estos tres compuestos, el más activo fue **IA2-Ru** con el 100 % de inhibición hacia K562, mientras que las líneas celulares restantes no superan el 50 % de inhibición. El compuesto **IA1-Ru** presenta una inhibición de 73.8 % hacia K562 y para las líneas restantes no tiene un porcentaje mayor al 30 %. Finalmente, el compuesto **IA3-Ru** es el que presenta una menor inhibición, siendo

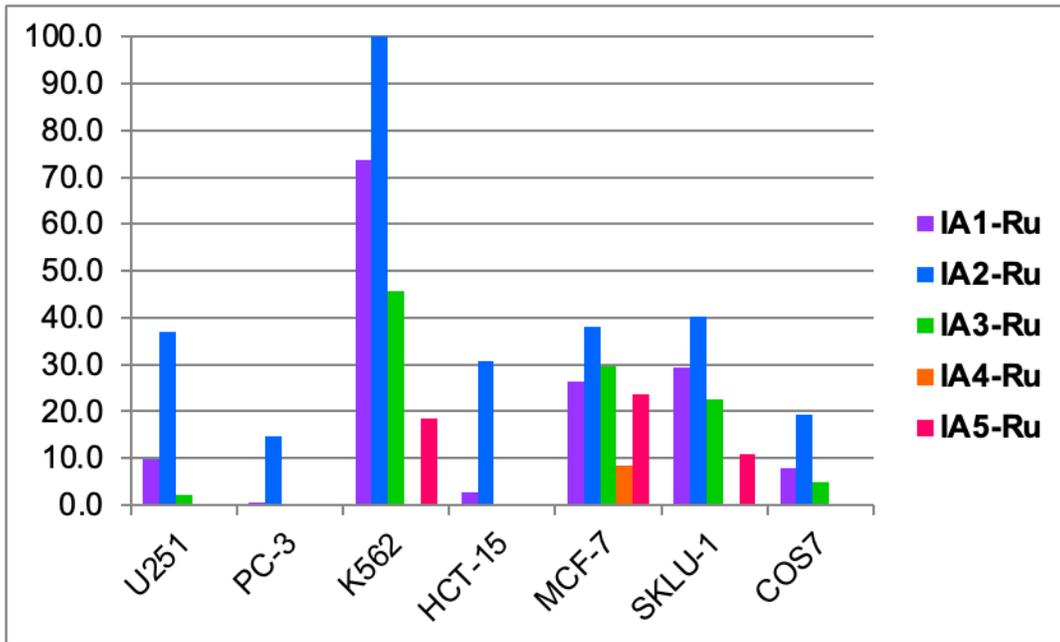
45.6 % hacia la línea K562, y para las otras tres en las que presenta actividad no es mayor al 30 %.

Los compuestos **IA5-Ru** e **IA4-Ru** presentaron una menor inhibición en comparación a los tres compuestos anteriores. Sin embargo, no fueron citotóxicos en la línea COS-7. El compuesto **IA5-Ru** tuvo inhibición en las líneas MCF-7, K562 y SKLU-1 con 23.6 %, 18.4 % y 11.0 %, respectivamente. Mientras que el compuesto **IA4-Ru** solo tuvo inhibición en MCF-7 con 8.5 %.

En resumen, se puede observar una tendencia dependiendo de los sustituyentes fluorados que presentan las moléculas. Las moléculas con menor inhibición son las que presentan más átomos de flúor, lo que indica que no por tener más átomos de flúor se tendrá una mejor inhibición. Por otro lado, los que tuvieron una mayor inhibición no presentan sustituyentes fluorados (**IA1-Ru**) o presentan uno en la posición *orto* (**IA2-Ru**) o *para* (**IA3-Ru**). Siguiendo así una clara tendencia donde se nota que el sustituyente flúor hace más activa la molécula siempre y cuando se encuentre en la posición orto.

**Tabla 5.** Inhibición del crecimiento de los compuestos obtenidos (screening primario)

Compuesto	% de inhibición del crecimiento por línea celular						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
IA1-Ru	9.8	0.5	73.8	2.7	26.5	29.5	7.9
IA2-Ru	37.0	14.6	100.0	30.8	38.1	40.28	19.38
IA3-Ru	2.3	NC	45.6	NC	29.7	22.7	4.8
IA4-Ru	NC	NC	NC	NC	8.5	NC	NC
IA5-Ru	NC	NC	18.4	NC	23.6	11.0	NC



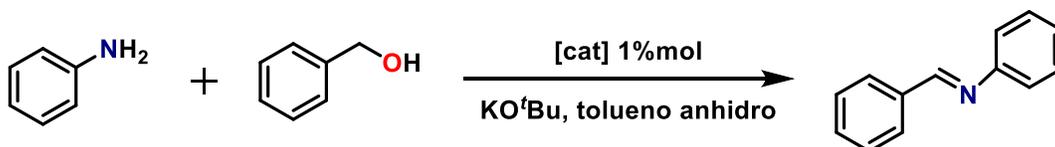
**Figura 24.** Proyección de los porcentajes de inhibición

## CAPÍTULO 6. EVALUACIÓN CATALÍTICA

### 6.1. EVALUACIÓN CATALÍTICA EN LA SÍNTESIS DE IMINAS

Se llevó a cabo la evaluación catalítica de todos los complejos en la reacción de síntesis de iminas a partir de alcoholes y aminas. Para ello se usó 1 mol % de catalizador, KO<sup>t</sup>Bu, anilina y alcohol bencílico. La reacción fue calentada durante 1 h a reflujo de tolueno. Como se puede observar en la **Tabla 6** el catalizador más eficiente fue el compuesto **IA2-Ru** con 72 % de conversión y el catalizador menos eficiente fue **IA1-Ru** con el 35 % de conversión, lo que nos indica que el átomo de flúor sí mejora el rendimiento de la reacción, ya que el menor rendimiento se obtuvo con el compuesto que no contiene flúor. Por otro lado, no necesariamente el compuesto que tiene mayor número de átomos de flúor es el mejor catalizador, sino que depende de la posición de estos, ya que el compuesto **IA2-Ru**, el cual presentó la mayor actividad, contiene un átomo de flúor en cada sustituyente aromático del NHC en la posición *orto*.

**Tabla 6.** Conversión a imina con cada uno de los catalizadores



Catalizador	Conversión (%)
<b>IA1-Ru</b>	35
<b>IA2-Ru</b>	72
<b>IA3-Ru</b>	48
<b>IA4-Ru</b>	61
<b>IA5-Ru</b>	46

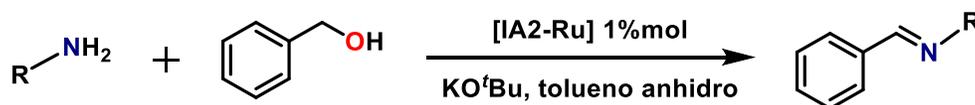
Tomando en cuenta que el mejor catalizador fue **IA2-Ru**, se llevaron a cabo nuevos experimentos variando la amina como se muestra en la **Tabla 7**. Las aminas que no forman la imina tienen en común que contienen dos o tres sustituyentes en el anillo aromático y uno de estos se encuentra en la posición *orto* a la amina lo que puede ocasionar que no se lleve a cabo la reacción por un impedimento estérico.

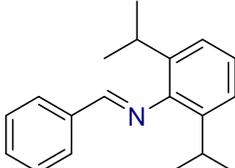
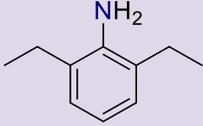
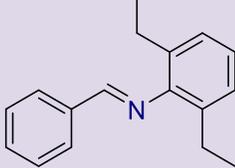
Las reacciones que tuvieron un mayor rendimiento fueron aquellas donde la amina aromática tenía el sustituyente en la posición *para*, siendo el de menor conversión el grupo nitro con 4 % y el de mayor rendimiento, el sustituyente *tert*-butilo con 75 %.

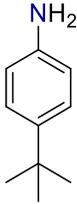
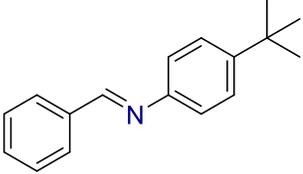
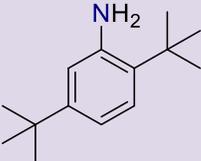
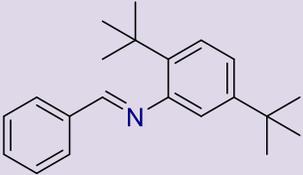
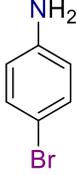
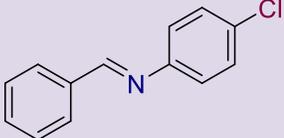
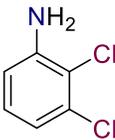
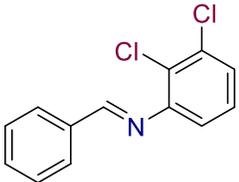
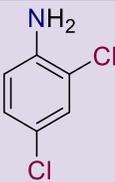
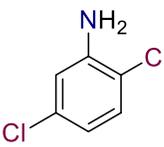
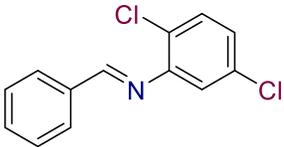
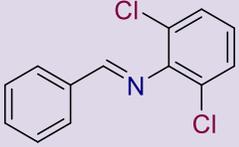
Entre las aminas cloradas la que obtuvo un mayor rendimiento fue la 3,5-dicloroanilina con un rendimiento del 49 %, mientras que la 2,4,6-tricloroanilina, la 3,4,5-tricloroanilina y la 2,6-dicloroanilina no reaccionaron.

Para las aminas fluoradas se puede observar un mayor rendimiento en todos los sustituyentes y esto puede ser debido al tamaño del átomo de flúor en comparación a los otros sustituyentes. También es importante ver que se sigue una tendencia pues la posición del sustituyente afecta el rendimiento ya que en la posición *orto* (2-fluoroanilina) se tiene un rendimiento de 38 %, la posición *meta* (3-fluoroanilina) dio 54.4 % y en la posición *para* (4-fluoroanilina) 67.6 %. Sin embargo, es todavía más activa la 3,5-difluoroanilina con 76 %. Esta tendencia también se sigue con las trifluorometil-anilina, donde el mayor rendimiento es de 66 %.

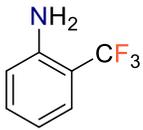
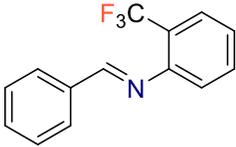
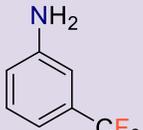
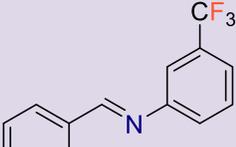
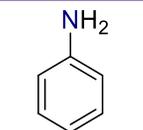
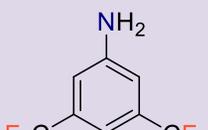
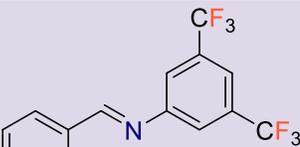
Tabla 7. Rendimiento de las diferentes aminas



Entrada	Amina	Producto	Rendimiento (%)
1			4
2			NR
3			NR

4			76
5			NR
6			39
7			28
8			2
9			8
10			19
11			NR

12			9
13			49
14			NR
15			NR
16			38
17			54
18			68
19			76

20			34
21			62
22			65
23			66

## CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

---

- Se logró sintetizar los compuestos **IA2**, **IA1-Ru**, **IA2-Ru**, **IA3-Ru**, **IA4-Ru** e **IA5-Ru**, y se caracterizaron por resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , espectroscopia de masas (FAB<sup>+</sup>) y análisis elemental. Además, se logró obtener la estructura de rayos X de **IA1-Ru** e **IA4-Ru**.
- La evaluación citotóxica de los compuestos fue buena tomando en cuenta que son activos en las diferentes líneas celulares, así mismo, el compuesto **IA2-Ru** mostró el mayor porcentaje de inhibición para la línea celular K562 (leucemia).
- Igualmente, el compuesto **IA2-Ru** fue el que presentó una mayor actividad catalítica en la formación de iminas a partir de aminas y alcoholes con un rendimiento del 72 %. También se observó que al momento de modificar el sustituyente de las aminas estas pueden generar un cambio en el rendimiento de la reacción y en el producto.
- No necesariamente la molécula con mayor sustituyentes de átomos de flúor es la que tiene un mejor desempeño en la actividad catalítica y citotóxica.
- Los sustituyentes fluorados y la posición en la que se encuentran estos son de mucha importancia tanto en la actividad citotóxica como en la catalítica, demostrando que se obtiene un mejor rendimiento con el sustituyente flúor en la posición *orto*.

## CAPÍTULO 8. DESARROLLO EXPERIMENTAL

---

### 8.1. Reactivos e instrumentación

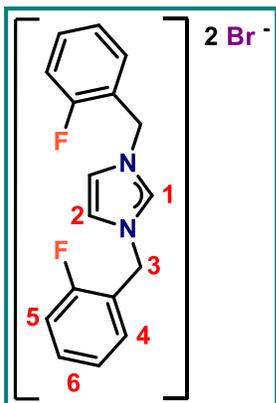
Todos los reactivos utilizados en la síntesis, catálisis y disolventes deuterados ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizados para los experimentos de RMN, se obtuvieron comercialmente de Sigma-Aldrich. Todos los disolventes utilizados fueron de grado reactivo de la marca J.T. Baker. La caracterización de los compuestos sintetizados se efectuó en diversos equipos entre los que se encuentran:

- Balanza analítica OHAUS modelo EXPLORER PRO con una precisión de 0.0001 g.
- Rotavapor BÜCHER R-144 con baño de agua BÜCHI B480.
- Puntos de fusión: Electrothermal IA9000 Series.
- RMN: BRUKER AVANCE III 300 MHz.
- Espectroscopia de masas (FAB+): JEOL JMS-SX-102A.
- Análisis elemental: analizador elemental Thermo Scientific, modelo Flash 2000, temperatura de horno 950 °C.
- Análisis cristalográfico: técnica de difracción de rayos X de monocristal con el equipo Bruker Smart Apex II.

### 8.2. Procedimiento general para las sales de azolio

A una disolución de imidazol (1 eq.),  $\text{NaHCO}_3$  (1 eq.) y el bromuro de bencilo correspondiente (1 eq) en EtOH fue agitada por 24 h a reflujo. Terminado el tiempo la disolución fue filtrada y lavada con diclorometano. Todos los volátiles fueron removidos al alto vacío y el sólido se recristaliza en una mezcla de diclorometano/pentano.

### 8.2.1. IA2-L

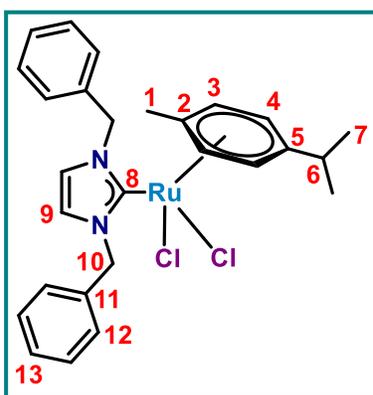


Sólido blanco. Rendimiento 65 %. **RMN  $^1\text{H}$  (300,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6.65 (s, 4H), 5.78 (d,  $J = 17.7$  Hz, 19H), 5.66 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.00 (dd,  $J = 13.7, 6.8$  Hz, 4H), 2.17 (s, 8H), 1.36 (s, 1H).

### 8.3. Procedimiento general para la síntesis de compuestos de Ru (II)

A una disolución de la sal de azolio correspondiente (1 eq.) y  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.55 eq) en 1,2-dicloroetano fue agitada durante 3 h a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  (0.5 eq.) a la disolución, dejándola en agitación por 12 h a temperatura ambiente. Terminado el tiempo la disolución se filtró sobre celita y todos los volátiles fueron removidos al alto vacío. El sólido obtenido fue disuelto en la mínima cantidad de diclorometano y se le agregó hexano para precipitar el producto, el cual se filtró.

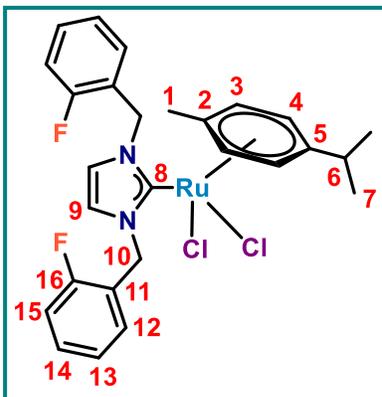
#### 8.3.1. IA1-Ru



Sólido rojizo. Rendimiento 75 %. **RMN  $^1\text{H}$  (300,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.29 (m,  $J = 17.0$  Hz, 10H, h-12, H-13), 6.82 (s, 2H, H-9), 5.76 (d,  $J = 39.4$  Hz, 4H, H-10), 5.36 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-4), 5.04 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-3), 2.87 (m,  $J = 13.9, 6.9$  Hz, 1H, H-6), 2.03 (s,  $J = 3.4$  Hz, 3H, H-1), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H, H7). **RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (76,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  175.7 (C-8), 137.6 (C-11), 129.0 (C-13), 128.0(C-12), 123.1(C-9), 108.1 (C-5), 98.0 (C-2), 85.3

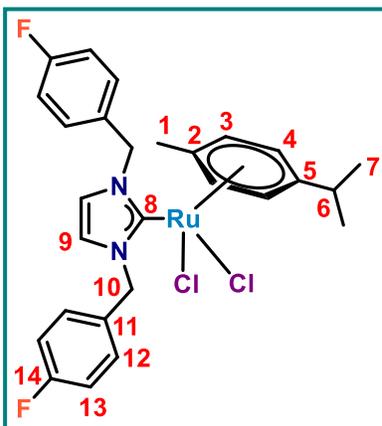
(C-4), 83.4 (C-3), 55.2 (C-10), 30.9 (C-6), 22.7 (C-7), 18.8 (C-1). **MS-FAB $^+$  (m/z):** 554  $[\text{M}]^+$ , 519  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ . **AE:** calculado ( $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Ru}$ , PM: 554.5 g/mol) C, 58.48; H, 5.45; N, 5.05; experimental C, 56.82; H, 5.15; N, 5.05.

### 8.3.2. IA2-Ru



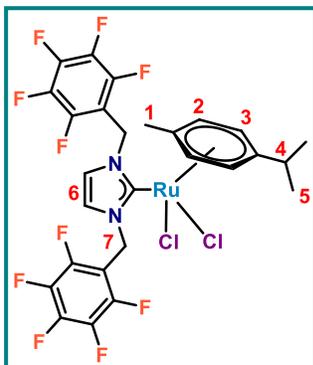
Sólido rojizo. Rendimiento 76 %. **RMN  $^1\text{H}$  (300,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.48 -7.34 (m,  $J$  = 16.7 Hz, 2H, H-12), 7.36-7.29 (m, 2H, H-15), 7.17-7.07 (m,  $J$  = 29.5 Hz, 4H, H-13,14), 6.74 (s, 2H, H-9), 5.76 (d,  $J$  = 59.4 Hz, 4H, H-10), 5.49 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H-4), 5.23 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H-3), 2.95 (m,  $J$  = 13.9, 7.0 Hz, 1H, H-6), 2.11 (s, 3H, H-1), 1.29 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H, H-7). **RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (76,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  175.8 (C-8), 162.3 (C-16), 131.3 (C-12), 130.2 (C-15), 125.3 (C-13), 123.7 (C-11), 122.4 (C-9), 115.4 (C-14), 108.6 (C-5), 98.2 (C-2), 85.6 (C-4), 83.6 (C-3), 49.7 (C-10), 30.8 (C-6), 23.6 (C-7), 19.9 (C-1). **MS-FAB $^+$  (m/z):** 590  $[\text{M}]^+$ , 555  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ . **AE:** calculado ( $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{Ru}$ , PM: 590.5 g/mol) C, 54.92; H, 4.78; N, 4.74; experimental C, 54.58; H, 4.88; N, 5.43.

### 8.3.3. IA3-Ru



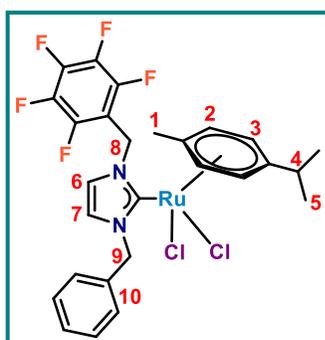
Sólido rojizo. Rendimiento 87 %. **RMN  $^1\text{H}$  (300,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.35 (m, 4H, H-12), 7.03 (m, 4H, H-13), 6.75 (s, 2H, H-9), 6.09 (s, 2H, H-10), 5.39 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H-4), 5.29 (s, 2H, H-10), 5.08 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H-3), 2.91 (m,  $J$  = 13.9, 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.06 (s, 3H, H-1), 1.25 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H, H-7). **RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (76,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  175.6 (C-8), 164.3 (C-14), 161.0 (C-14), 132.8 (d,  $J$  = 3.2 Hz, C-11), 130.3 (C-12), 122.7 (C-9), 115.7 (C-13), 108.4 (C-5), 98.6 (C-2), 85.4 (C-4), 83.2 (C-3), 54.4 (C-10), 31.0 (C-6), 22.7 (C-7), 19.0 (C-1). **MS-FAB $^+$  (m/z):** 590  $[\text{M}]^+$ , 555  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ . **AE:** calculado ( $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{Ru}$ , PM: 590.5 g/mol) C, 54.92; H, 4.78; N, 4.74; experimental C, 53.58; H, 5.08; N, 5.49.

### 8.3.4. IA4-Ru



Sólido rojizo. Rendimiento 70 %. RMN  $^1\text{H}$  (300,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.65 (s, 4H), 5.78 (d,  $J = 17.7$  Hz, 19H), 5.66 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.00 (dd,  $J = 13.7, 6.8$  Hz, 4H), 2.17 (s, 8H), 1.36 (s, 1H).

### 8.3.5. IA5-Ru



Sólido naranja. Rendimiento 50 %. RMN  $^1\text{H}$  (300,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32 (s, 14H), 7.25 – 7.12 (m, 7H), 6.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 4H), 6.64 (d,  $J = 1.9$  Hz, 3H), 5.75 (s, 10H), 5.50 (d,  $J = 5.6$  Hz, 12H), 5.23 (d,  $J = 5.5$  Hz, 8H), 2.91 (dt,  $J = 13.8, 6.9$  Hz, 4H), 2.07 (d,  $J = 1.3$  Hz, 12H), 1.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 26H).

## 8.4. Evaluación catalítica

Para la evaluación de los cinco compuestos de Ru (II): en un matraz bola se colocó el catalizador (1 % mol) y *tert*-butóxido de potasio (1 eq.) en 5 mL de tolueno anhidro, fue agitada por 5 min a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó el alcohol bencílico (1 eq.) y la anilina (1 eq.), se dejó en agitación 1 h a reflujo. Al finalizar el tiempo se analizó por CG-MS.

Para la evaluación de sustratos, se colocó en un matraz bola el catalizador IA1-Ru (1 %mol) y *tert*-butóxido de potasio (1 eq.) en 5 mL de tolueno anhidro, se agitó por 5 min a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó el alcohol bencílico (1 eq.) y la amina correspondiente (1 eq.), se agito por 1 h a reflujo. Al finalizar el tiempo se analizó por CG-MS

## 8.5. Evaluación citotóxica

Las pruebas citotóxicas se llevaron a cabo en el Instituto de Química por la M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan, quien la realizó bajo el protocolo de sulforodamina B, descrito por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica; a una concentración de 25  $\mu\text{M}$  con dmsO como vehículo.

Estas se llevaron a cabo en las siguientes líneas celulares:

- U251= glía de sistema nervioso central
- PC-3= próstata
- K562= leucemia
- HCT-15= colon,
- MCF-7= mama
- SKLU= pulmón
- COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa)

## Anexo 1. Espectros de espectrometría de masas

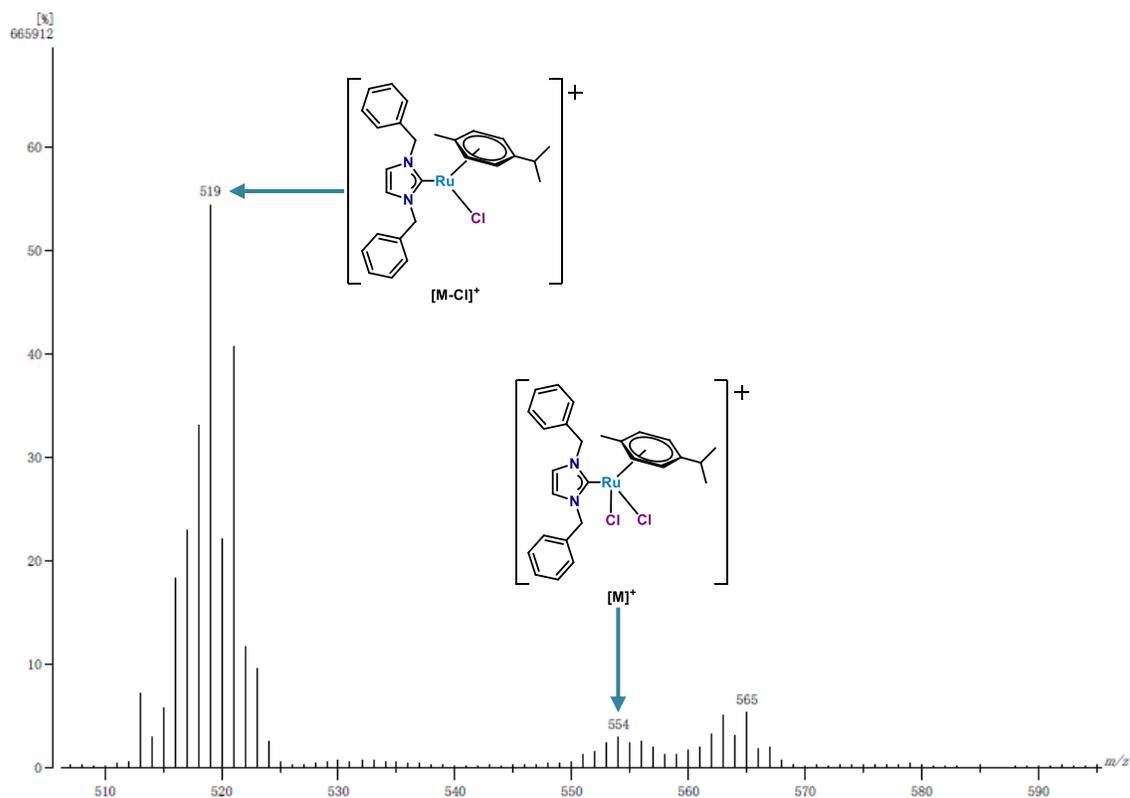


Figura 25. Espectro de masas por FAB<sup>+</sup> del compuesto IA1-Ru

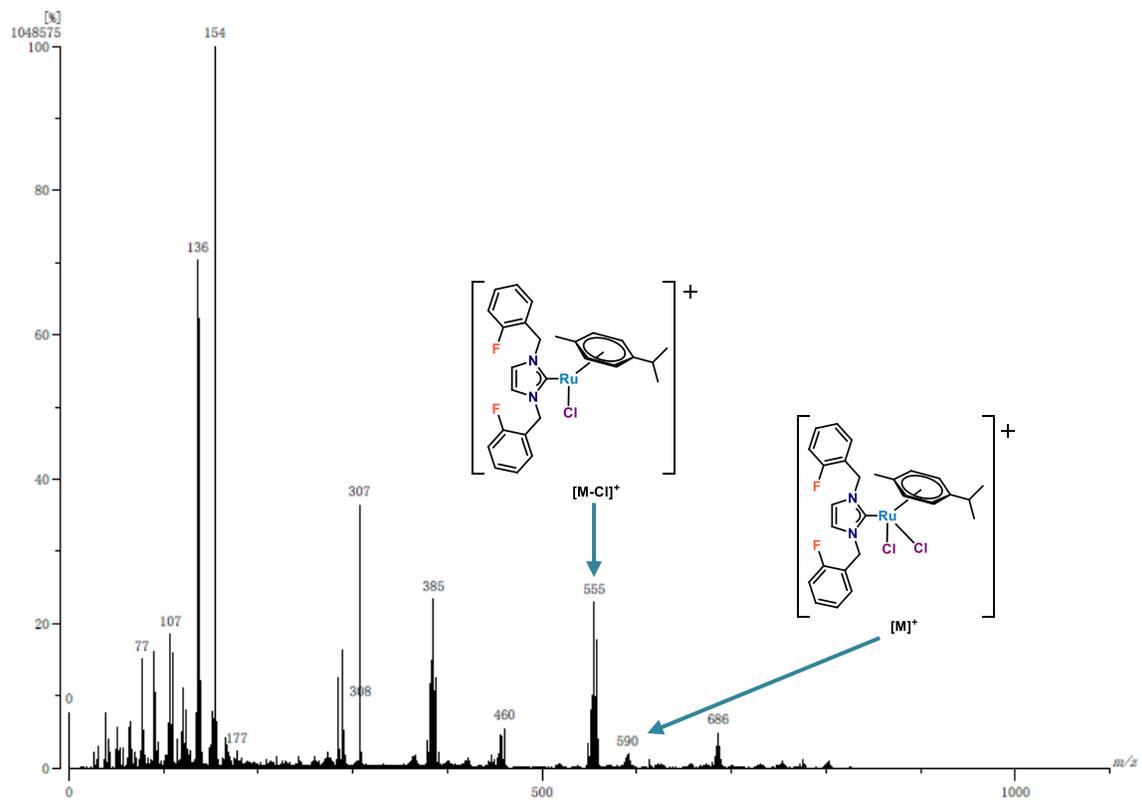


Figura 26. Espectro de masas por FAB<sup>+</sup> del compuesto IA2-Ru

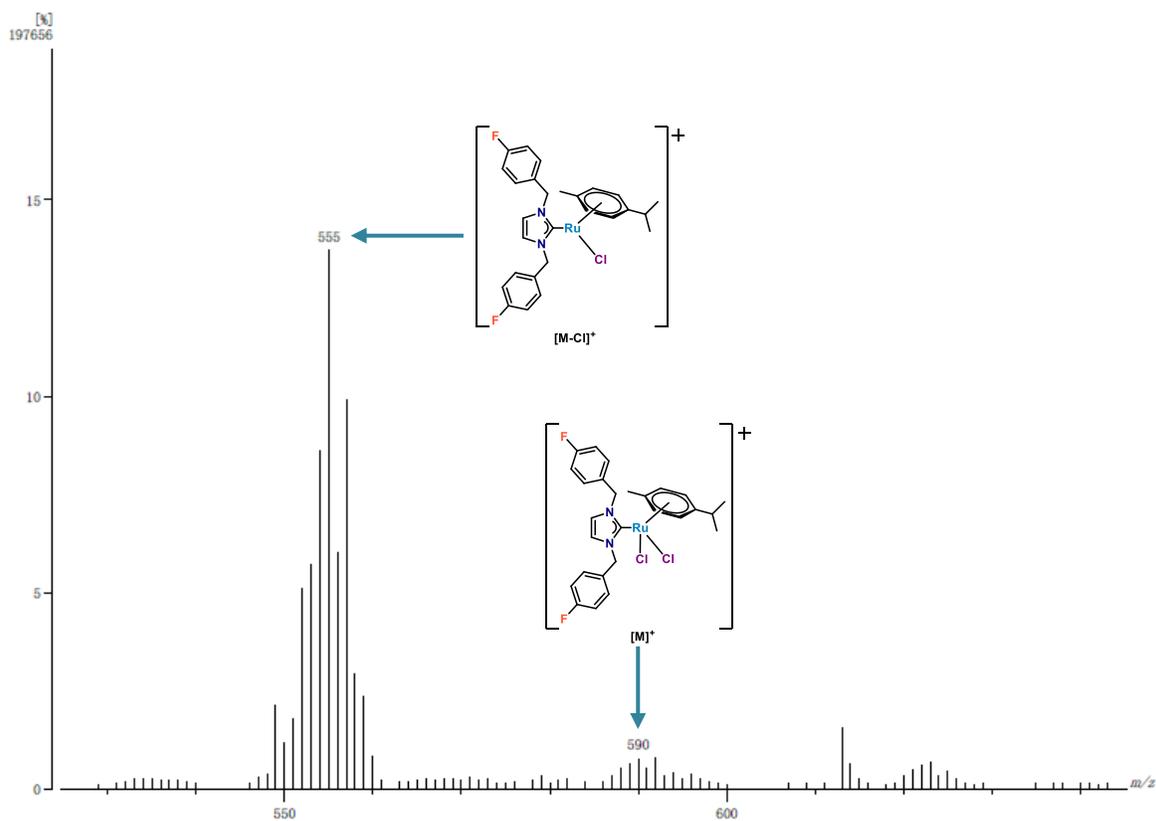


Figura 27. Espectro de masas por FAB<sup>+</sup> del compuesto IA3-Ru

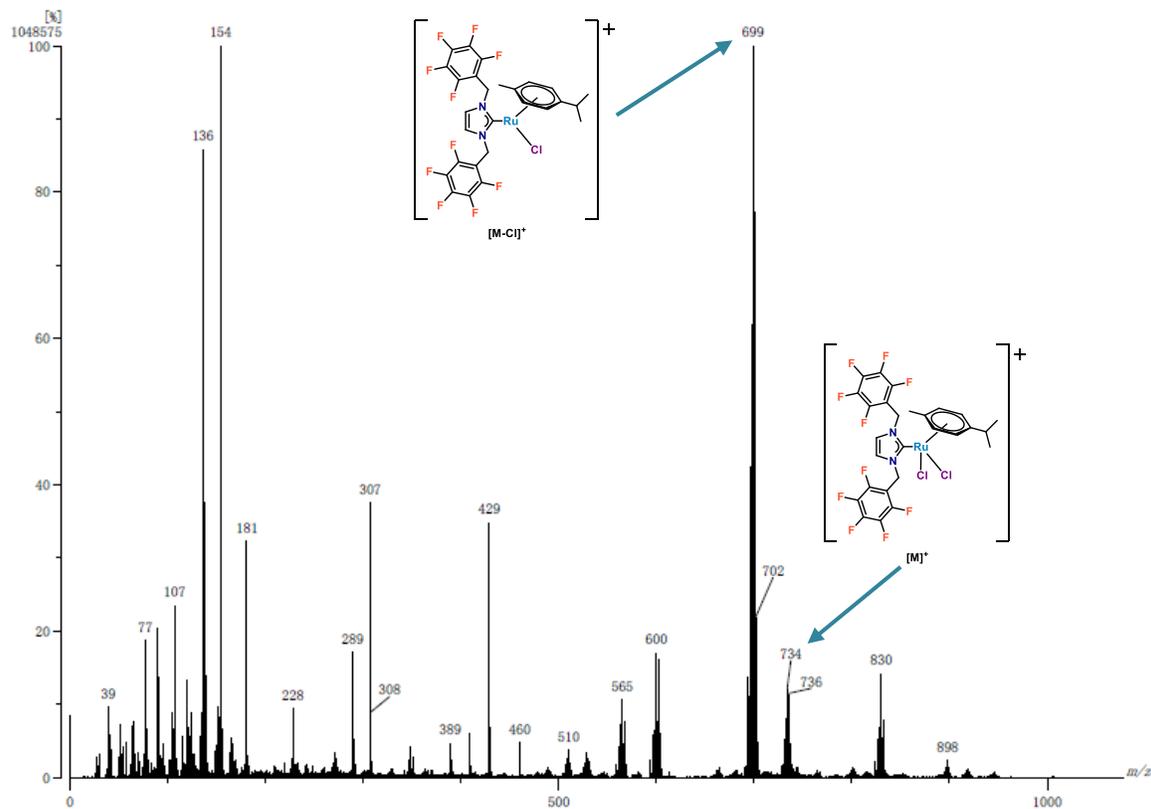


Figura 28. Espectro de masas por FAB<sup>+</sup> del compuesto IA4-Ru

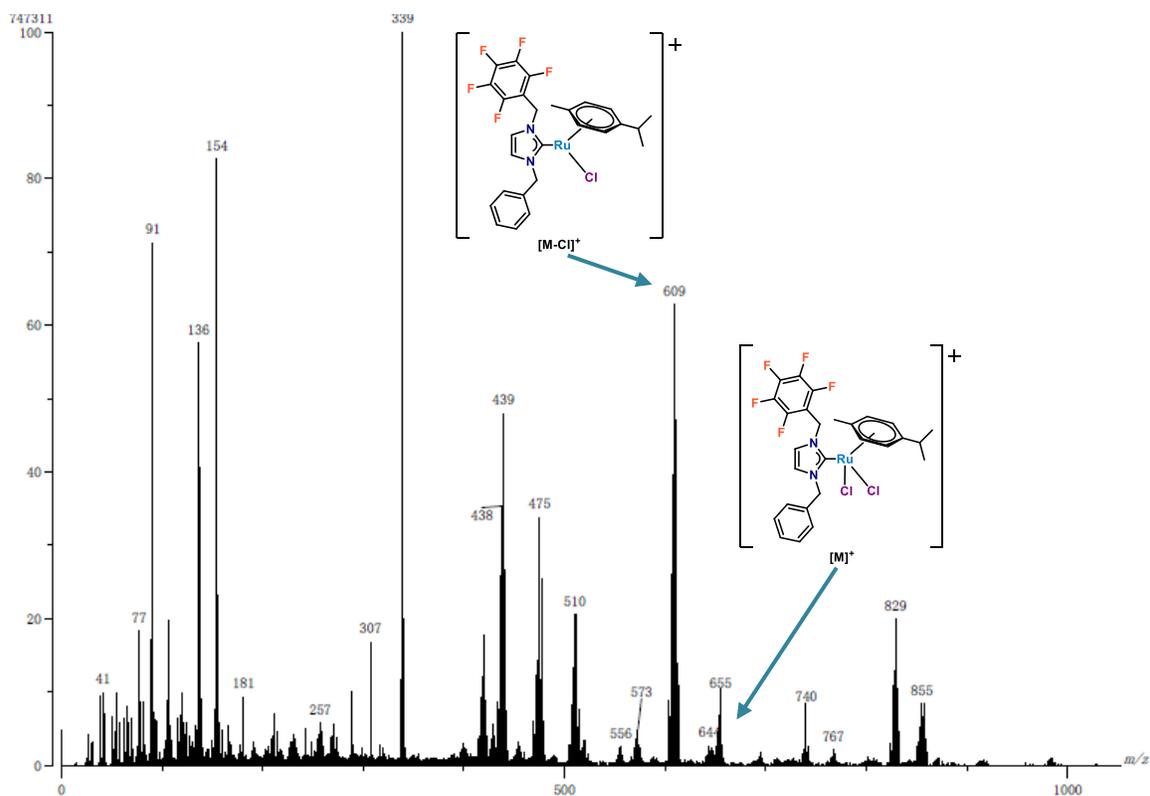


Figura 25. Espectro de masas por FAB<sup>+</sup> del compuesto IA5-Ru

## Anexo 2. Datos cristalográficos

**Tabla 8.** Datos estructurales y de refinamiento para las estructuras de rayos X de los compuestos **IA1-Ru** e **IA4-Ru**

	Compuesto IA1-Ru	Compuesto IA4-Ru
Fórmula empírica	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Ru	C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>10</sub> N <sub>2</sub> Ru
Peso molecular	554.50	734.4
Temperatura (K)	298(2)	
Longitud de onda (Å)	0.71073	
Sistema Cristalino	Monoclinico	Triclinico
Grupo espacial	P21/c	R-3
a (Å)	12.2765(4)	33.174(2)
b (Å)	17.0462(6)	33.174(2)
c (Å)	12.2979(4)	13.4893(9)
α (°)	90	90
β (°)	102.3190(10)	90
γ (°)	90	120
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2514.28(15)	12856.3
Z	4	3
ρ calc (g/cm <sup>3</sup> )	1.465	
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.853	
F (0 0 0)	1136	
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0.394x0.244x0.155	
2θ rango de los datos colectados (°)	2.390, 25.388	
Max. y min. de transmisión	0.7452 and 0.6680	
Reflexiones colectadas	27749	
Reflexiones independiente	4622	
GOF	1.131	
Datos /restricciones/parámetros	4622 / 0 / 292	
R1 I≥2σ(I)	0.0368	
wR2 I≥2σ(I)	0.0825	

### Anexo 3. Cromatogramas de las reacciones de catálisis

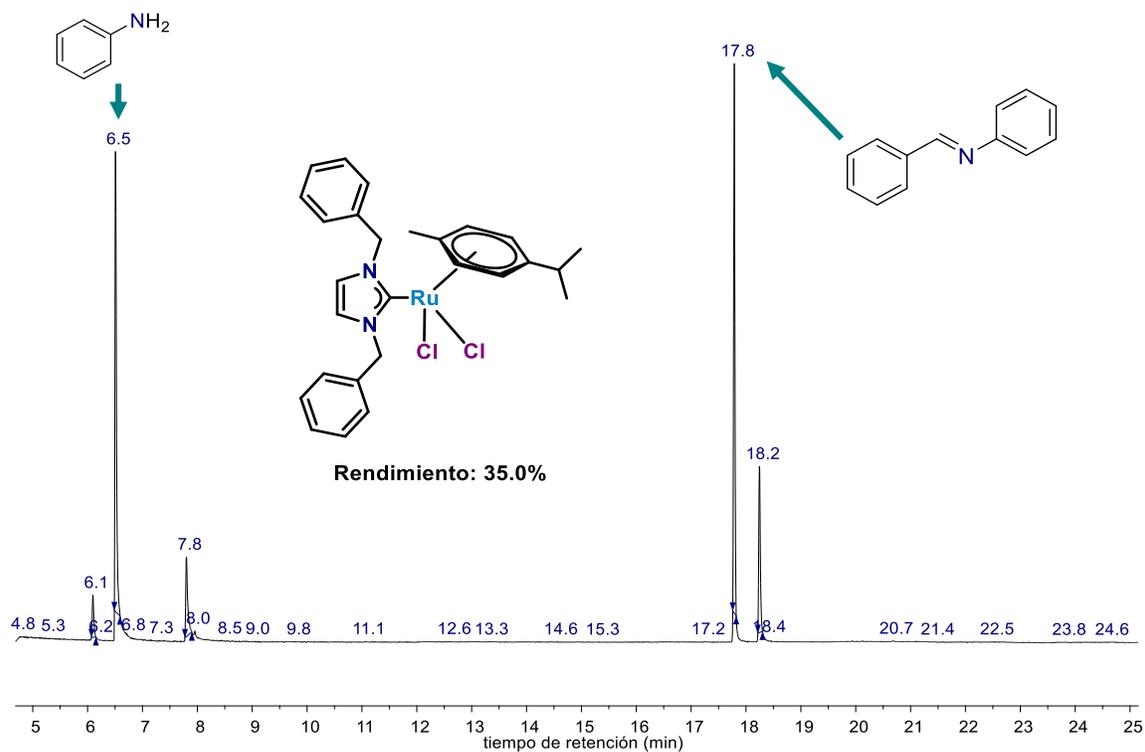


Figura 30. Cromatograma del catalizador IA1-Ru

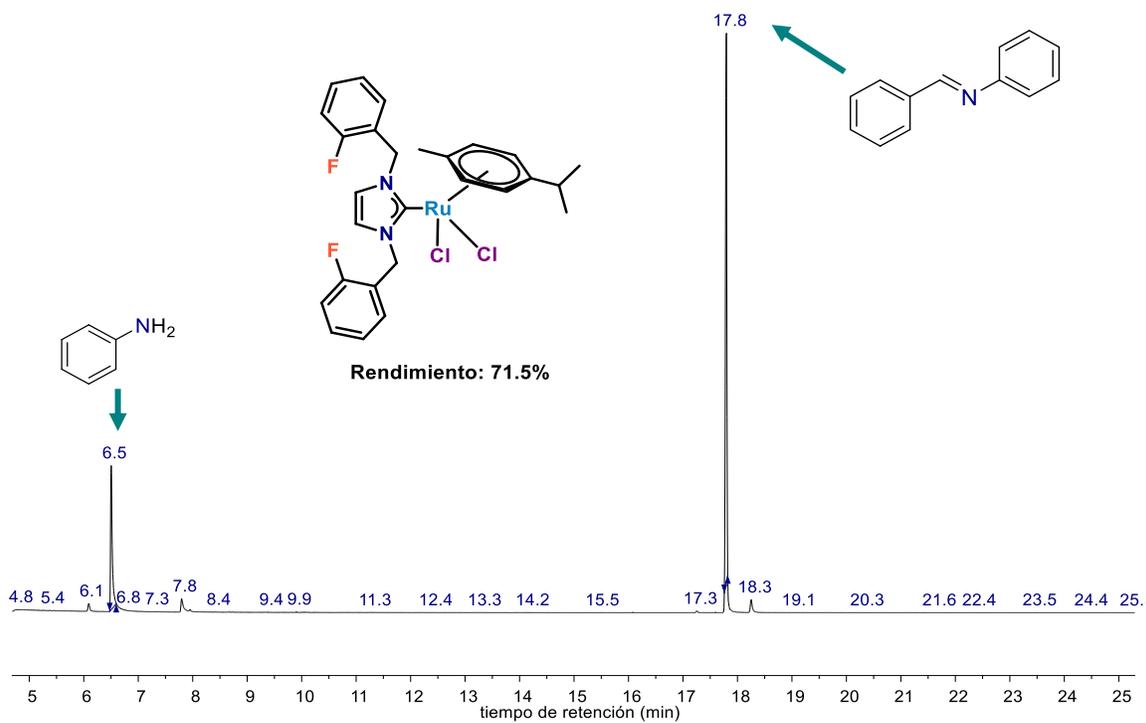


Figura 31. Cromatograma del catalizador IA2-Ru

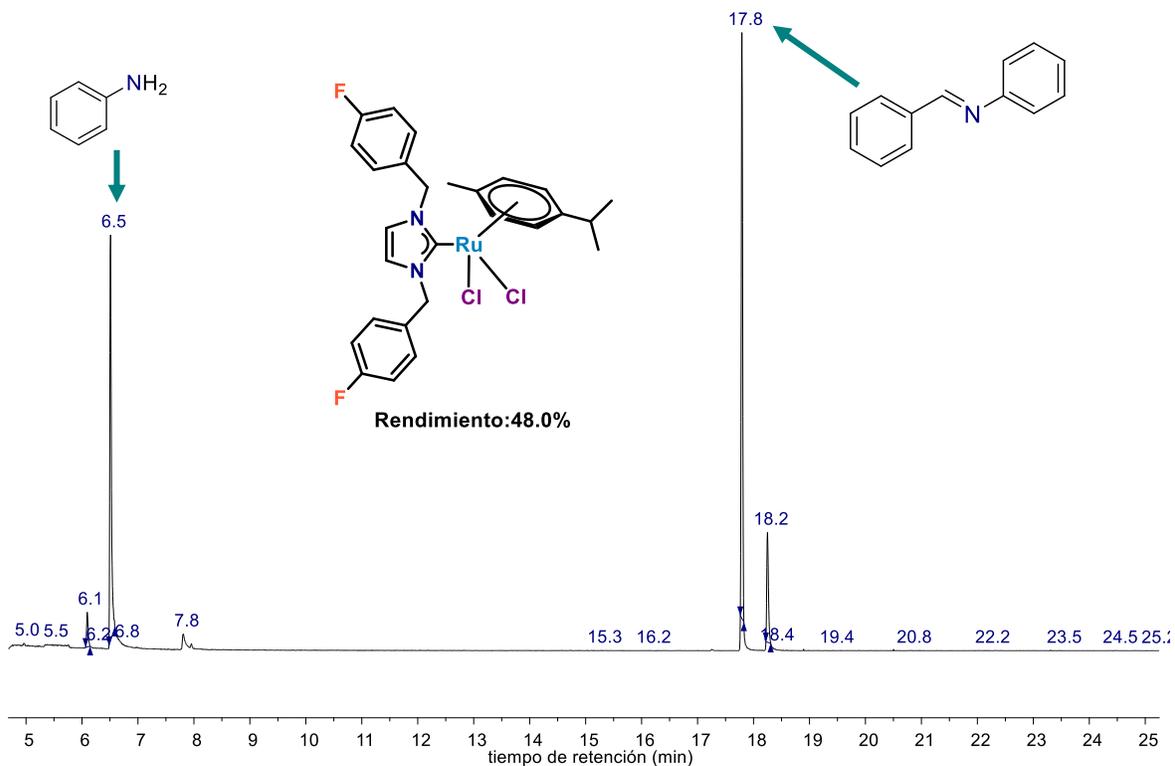


Figura 32. Cromatograma del catalizador IA3-Ru

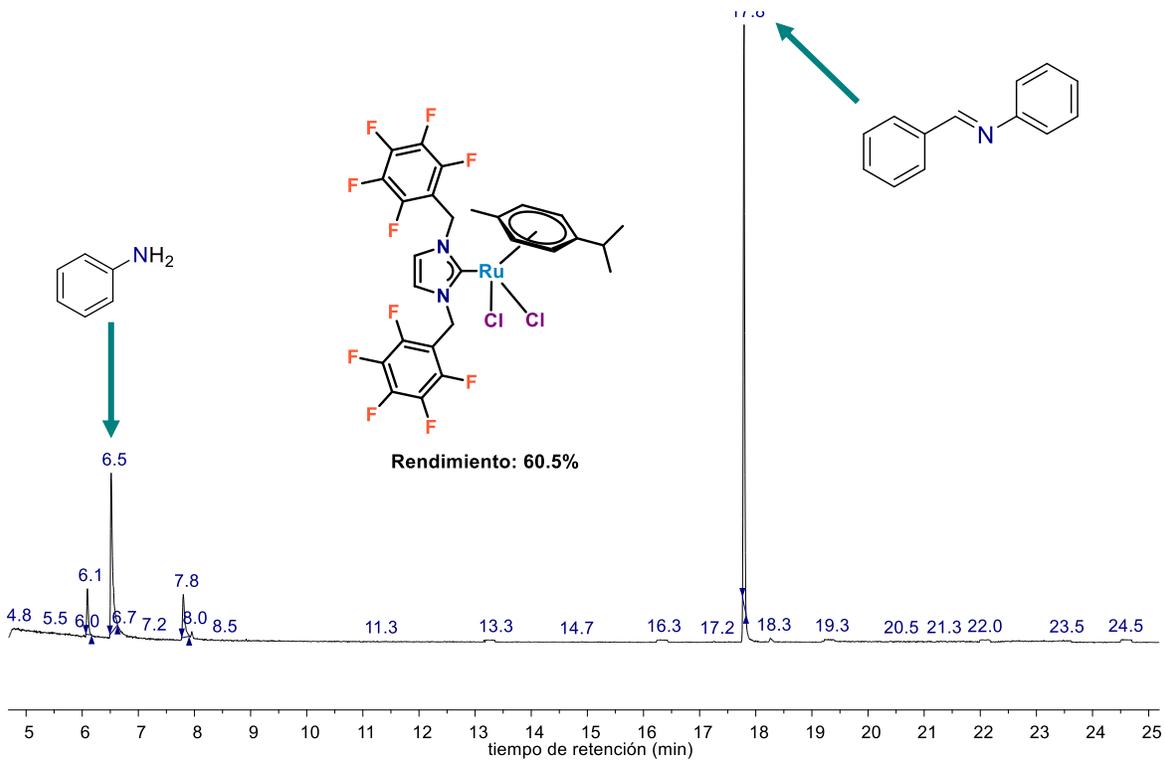


Figura 33. Cromatograma del catalizador IA4-Ru

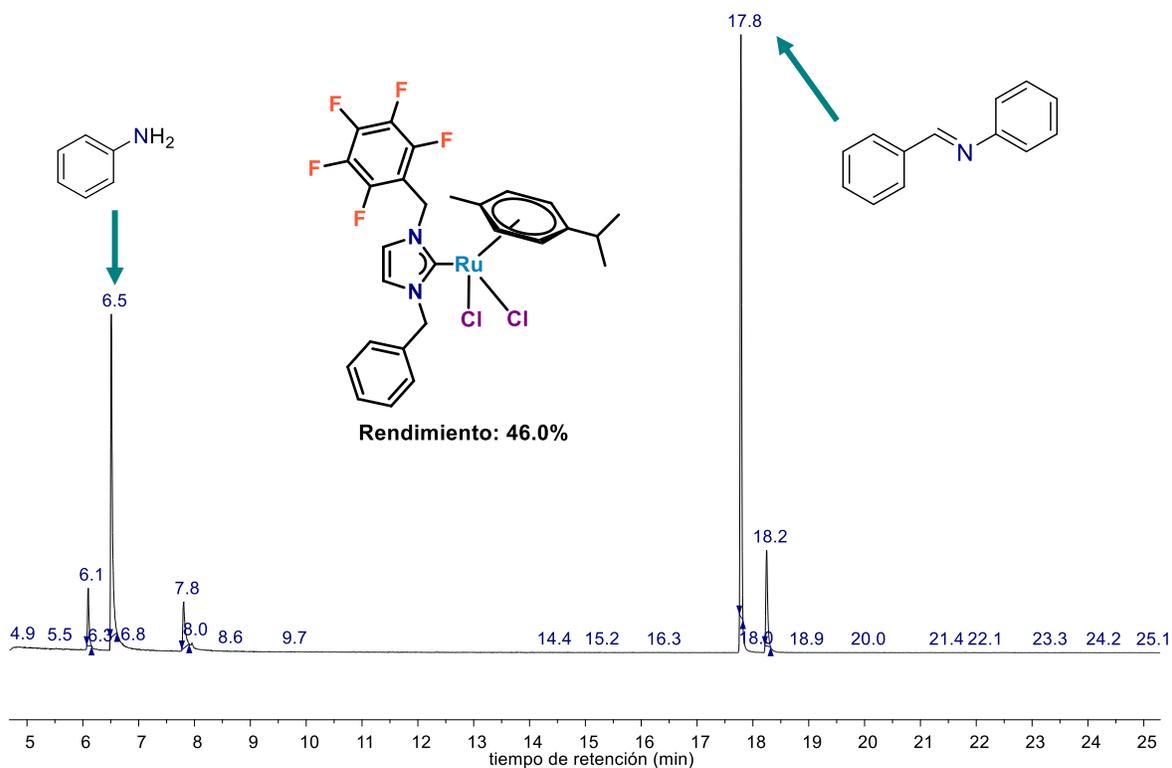


Figura 34. Cromatograma del catalizador IA5-Ru

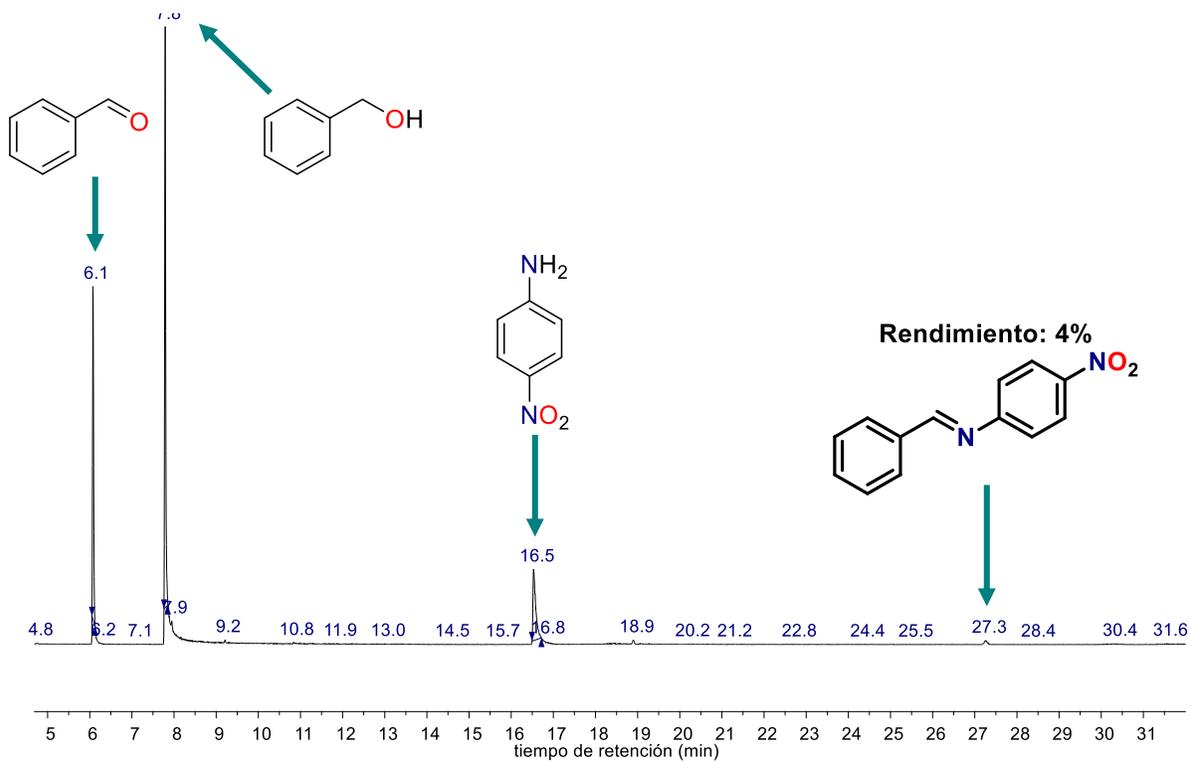


Figura 35. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 4-nitroanilina

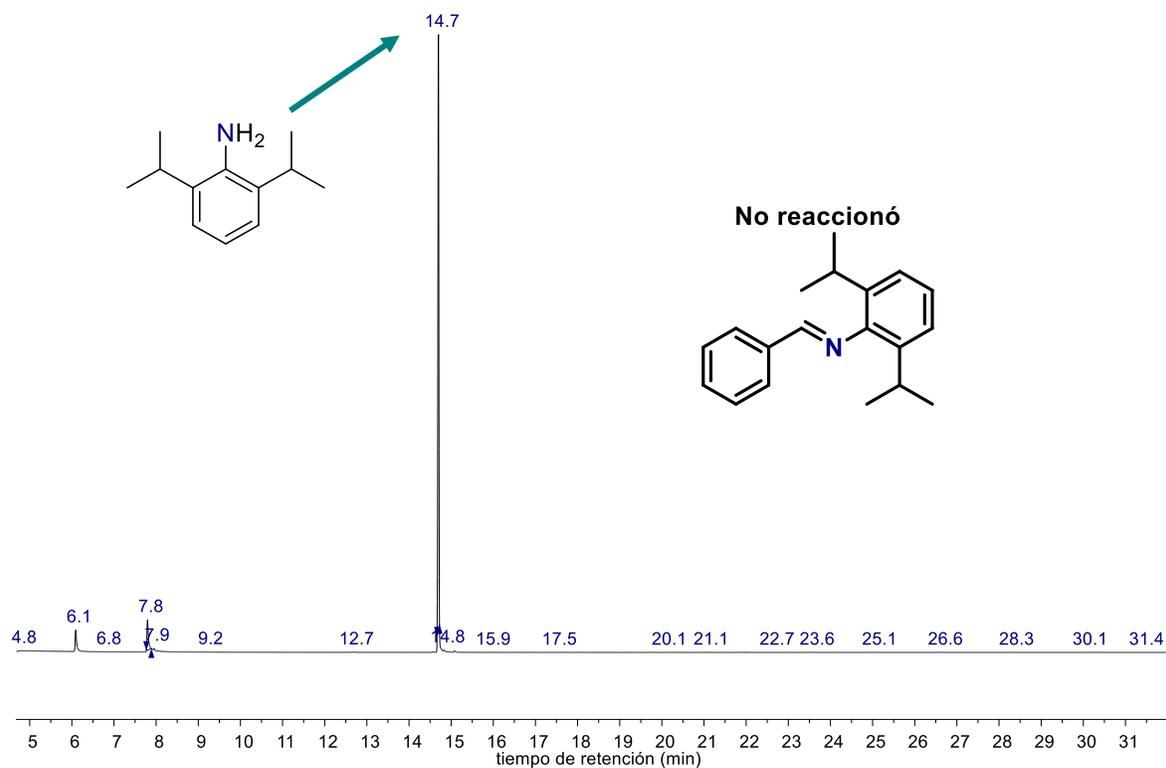


Figura 36. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 2,6-diisopropilanilina

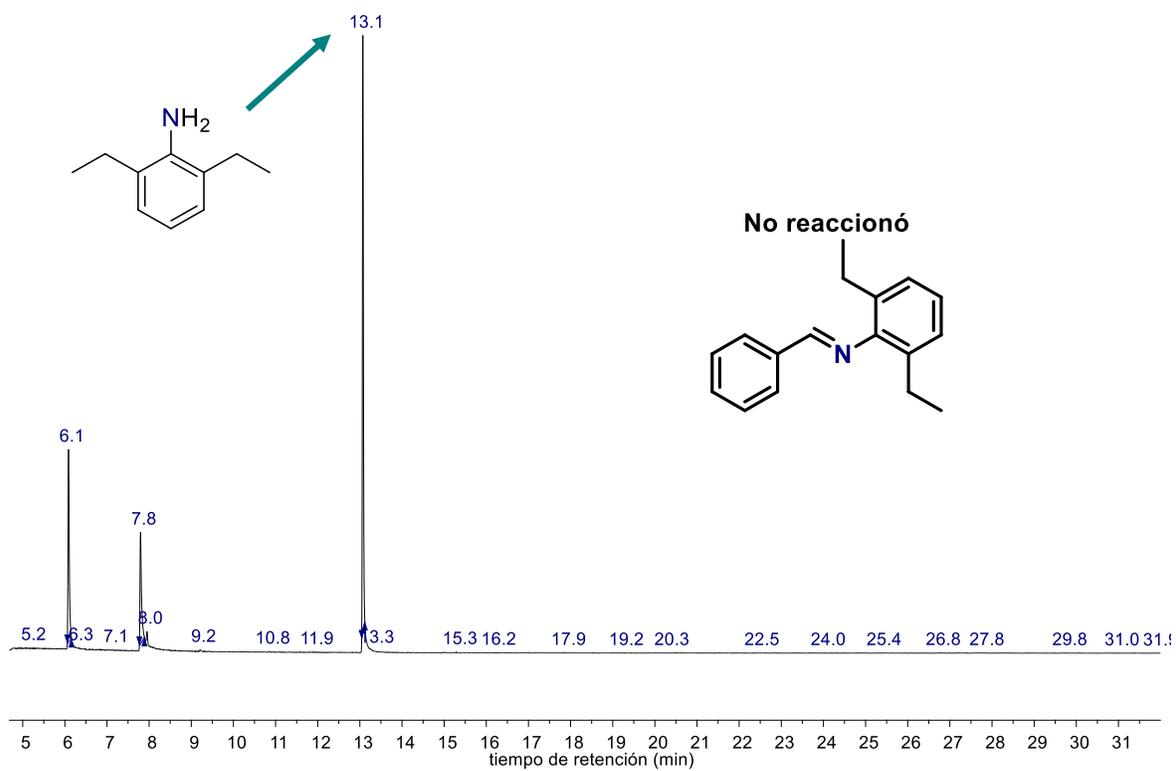


Figura 37. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 2,6-dietilanilina

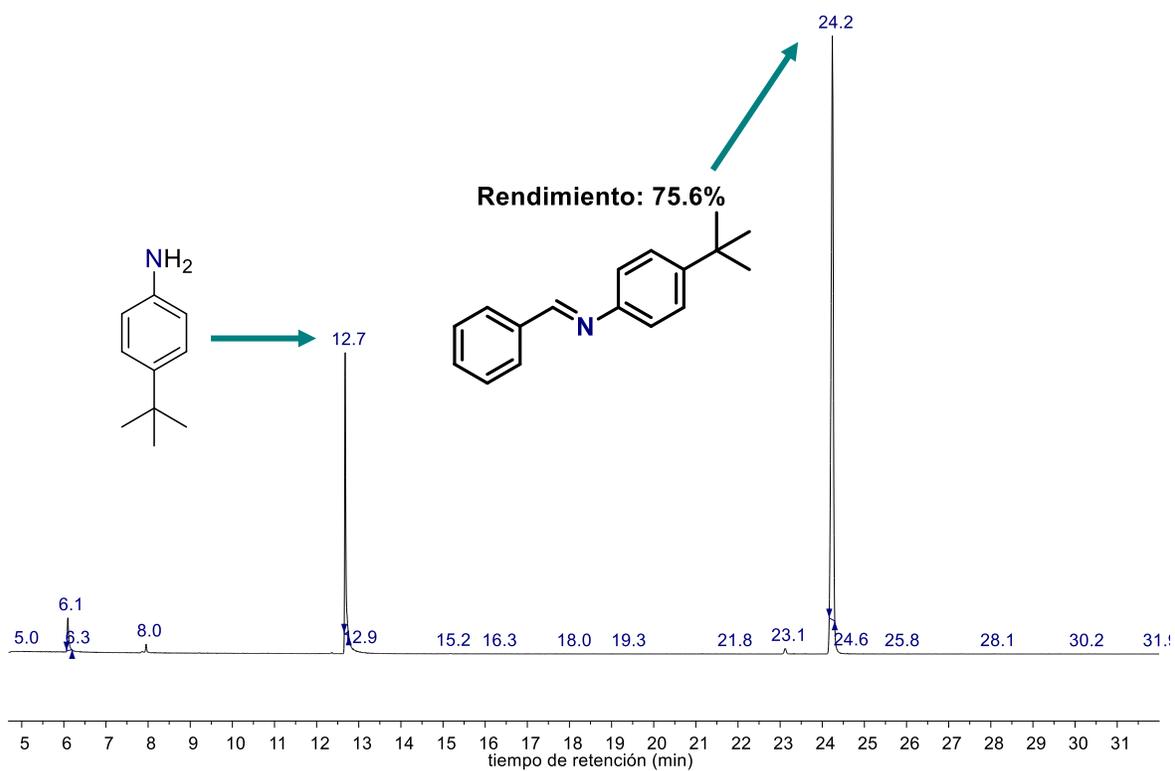


Figura 38. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 4-tert-butilanilina

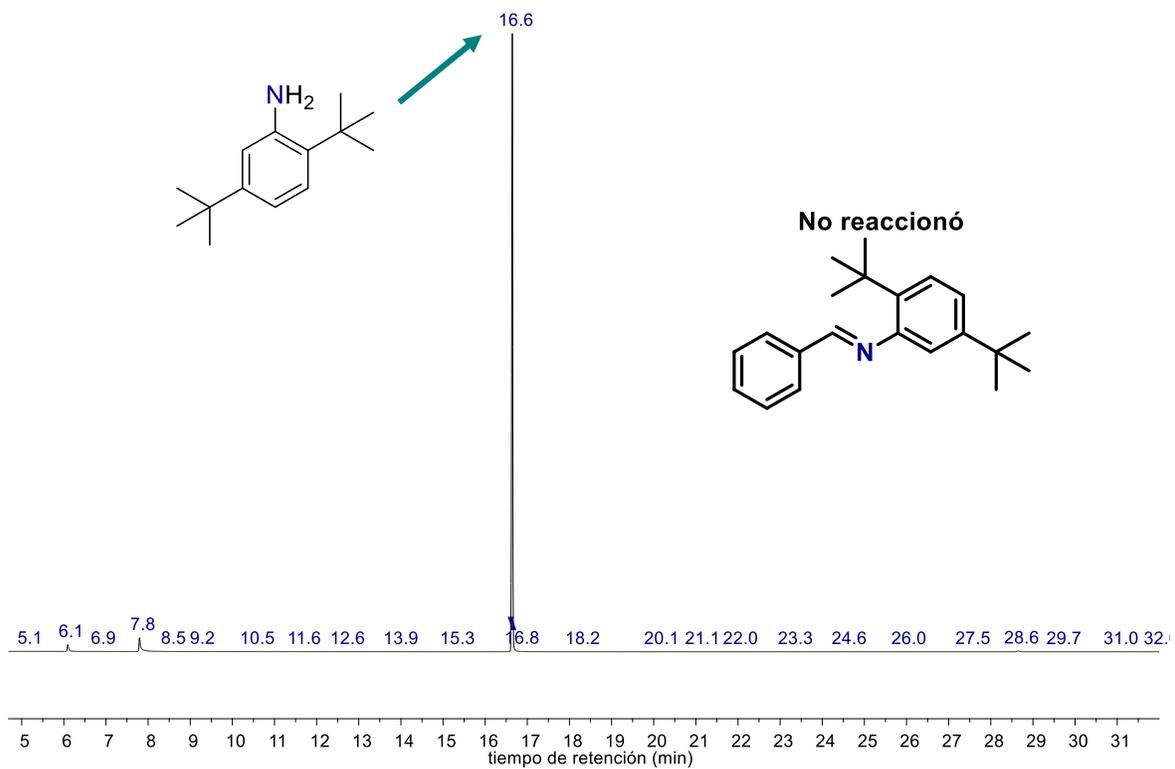


Figura 39. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 2,5-di-tert-butilanilina

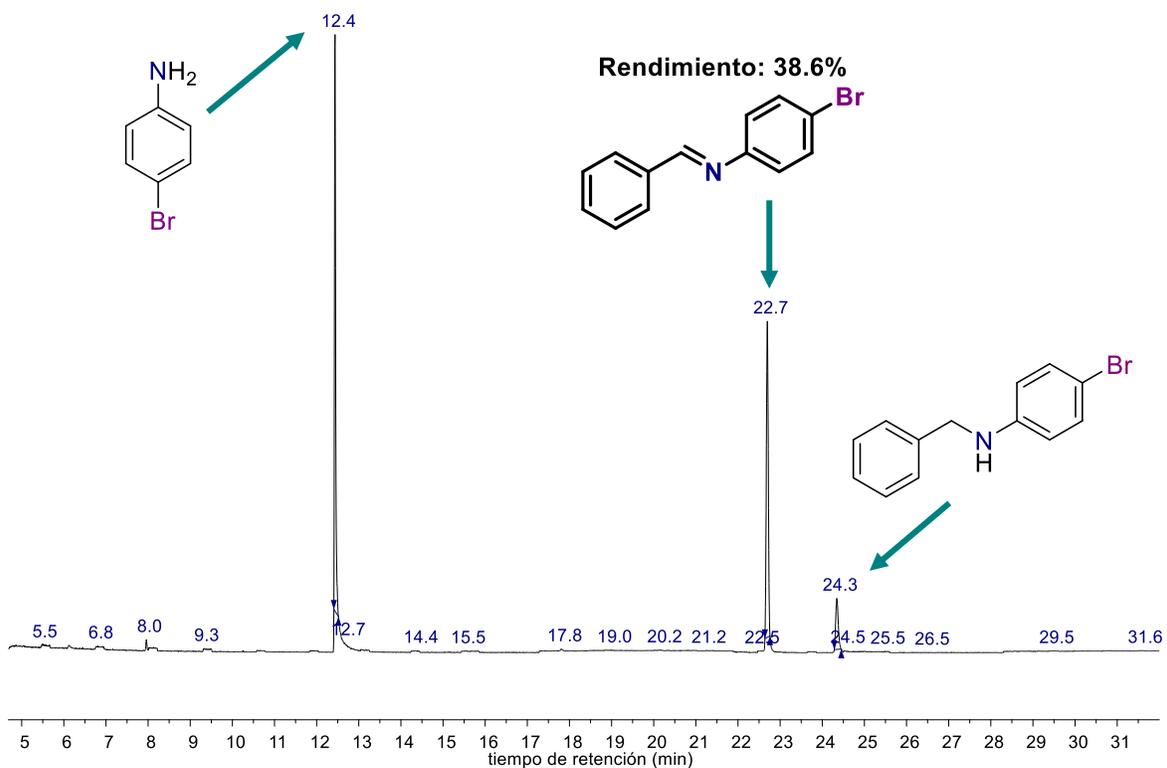


Figura 40. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 4-bromoanilina

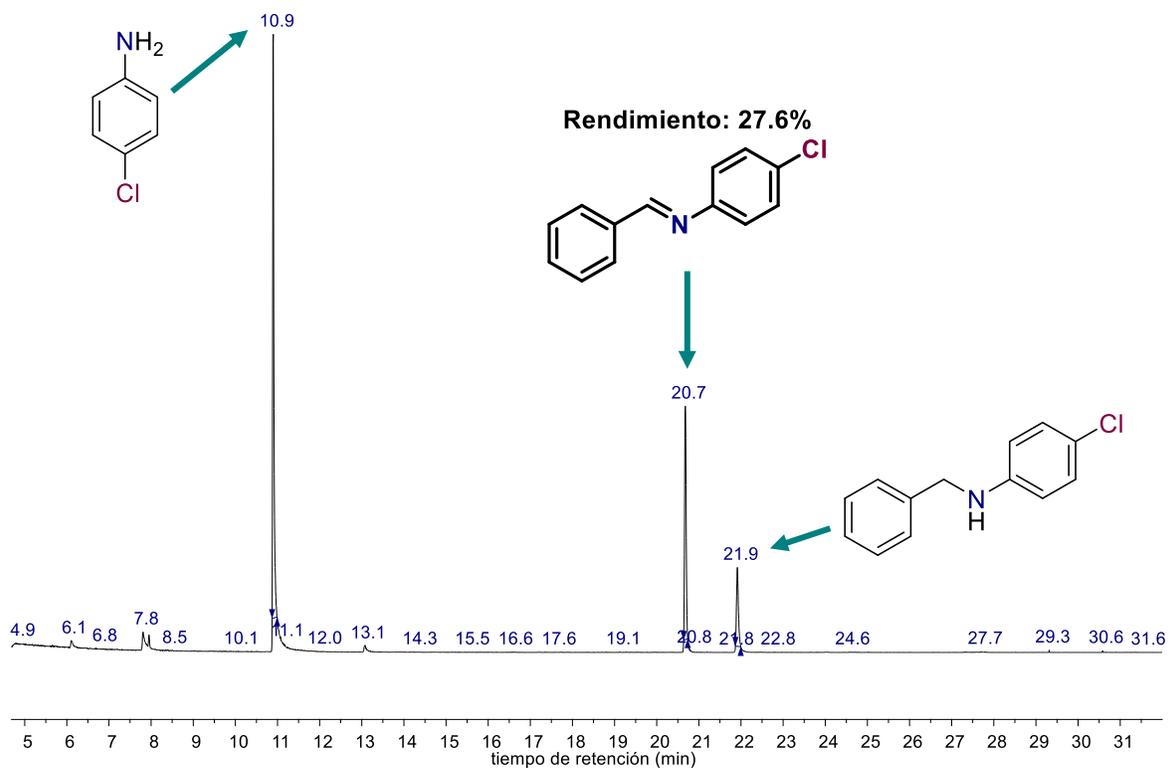


Figura 41. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 4-cloroanilina

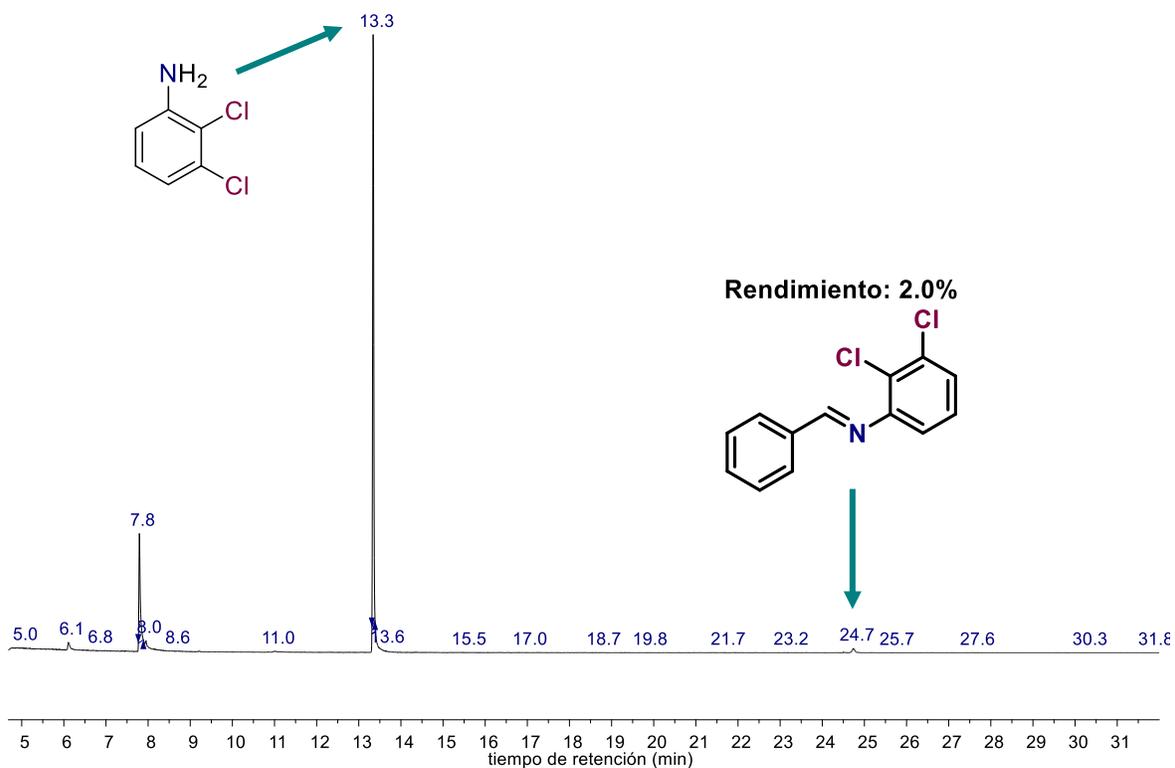


Figura 42. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 2,3-dicloroanilina

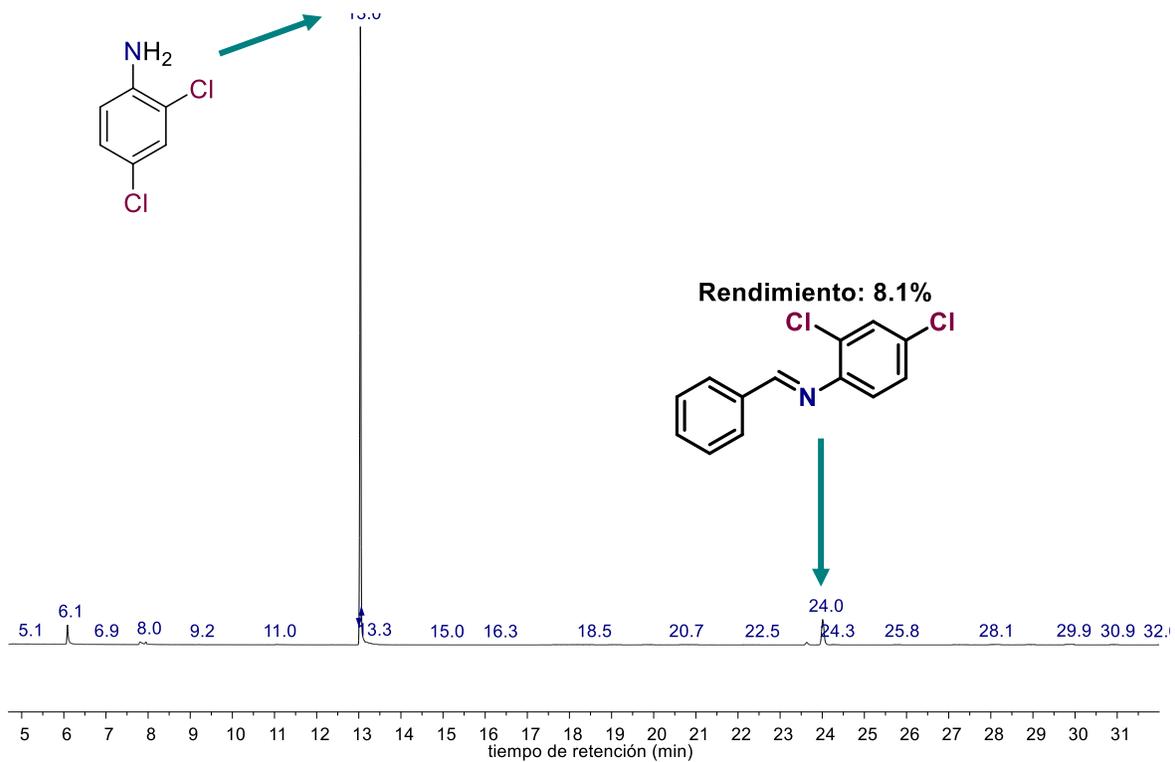


Figura 43. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 2,4-dicloroanilina

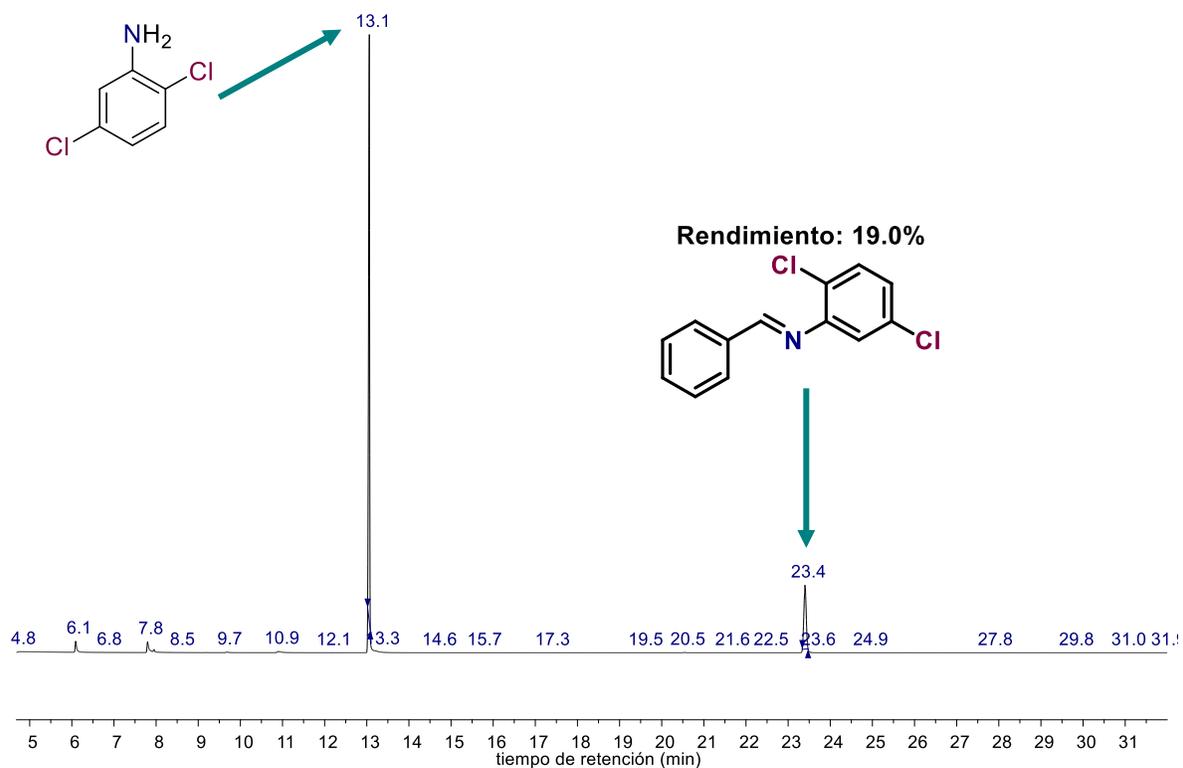


Figura 44. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 2,5-dicloroanilina

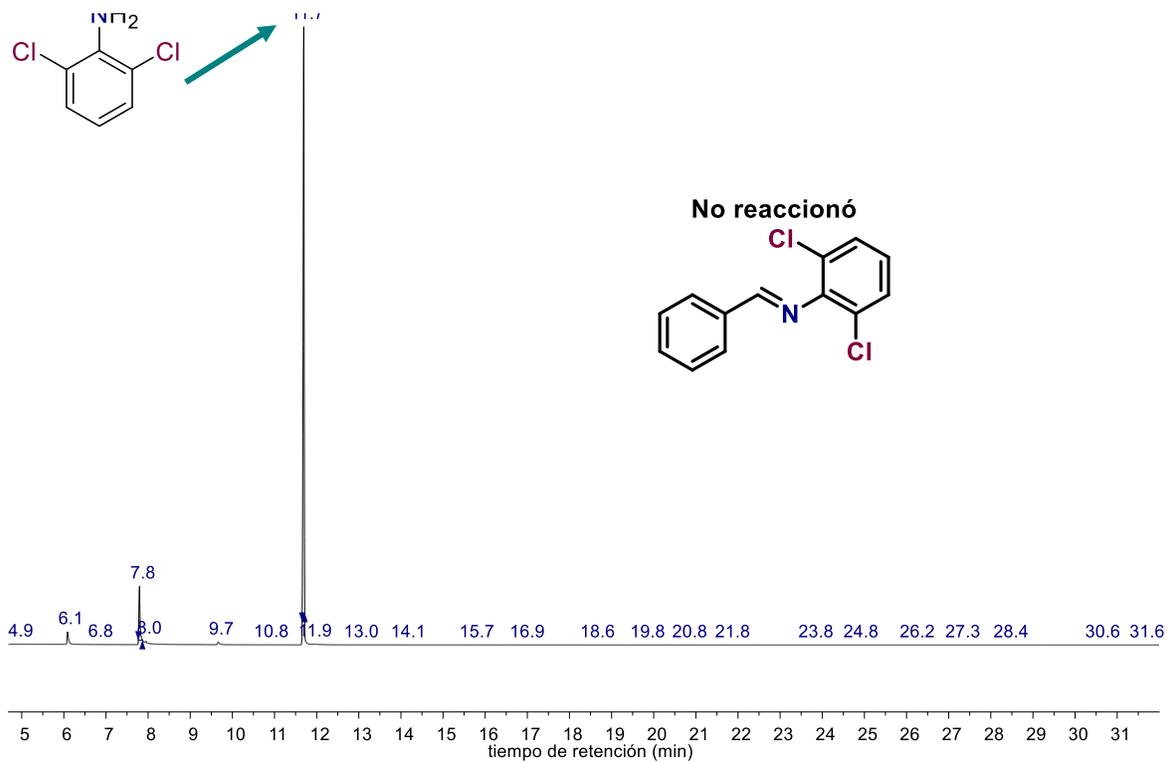
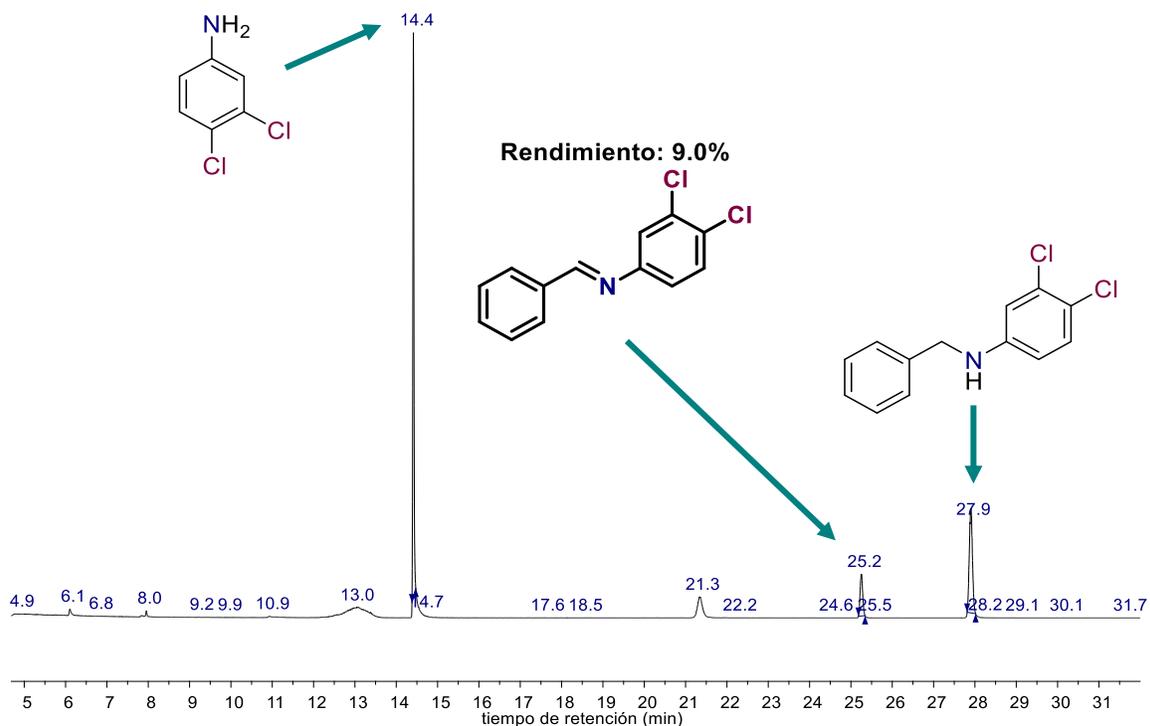
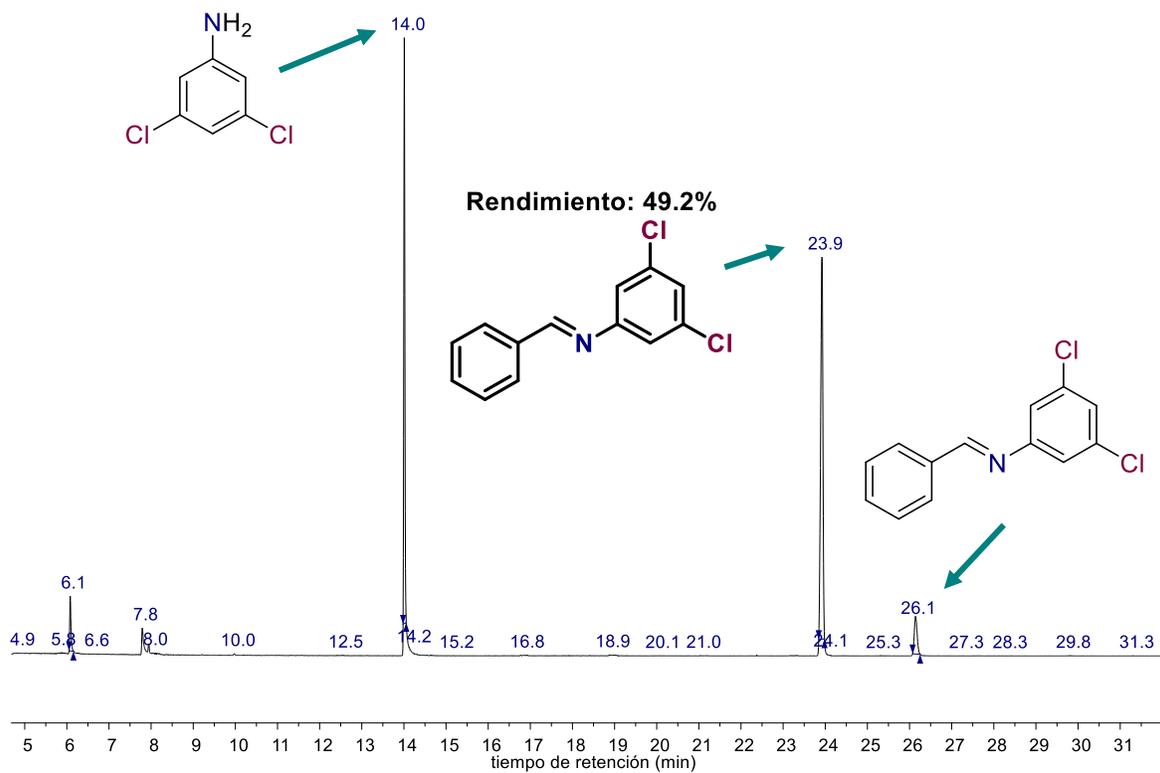


Figura 45. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 2,6-dicloroanilina



**Figura 46.** Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 3,4-dicloroanilina



**Figura 47.** Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 3,5-dicloroanilina

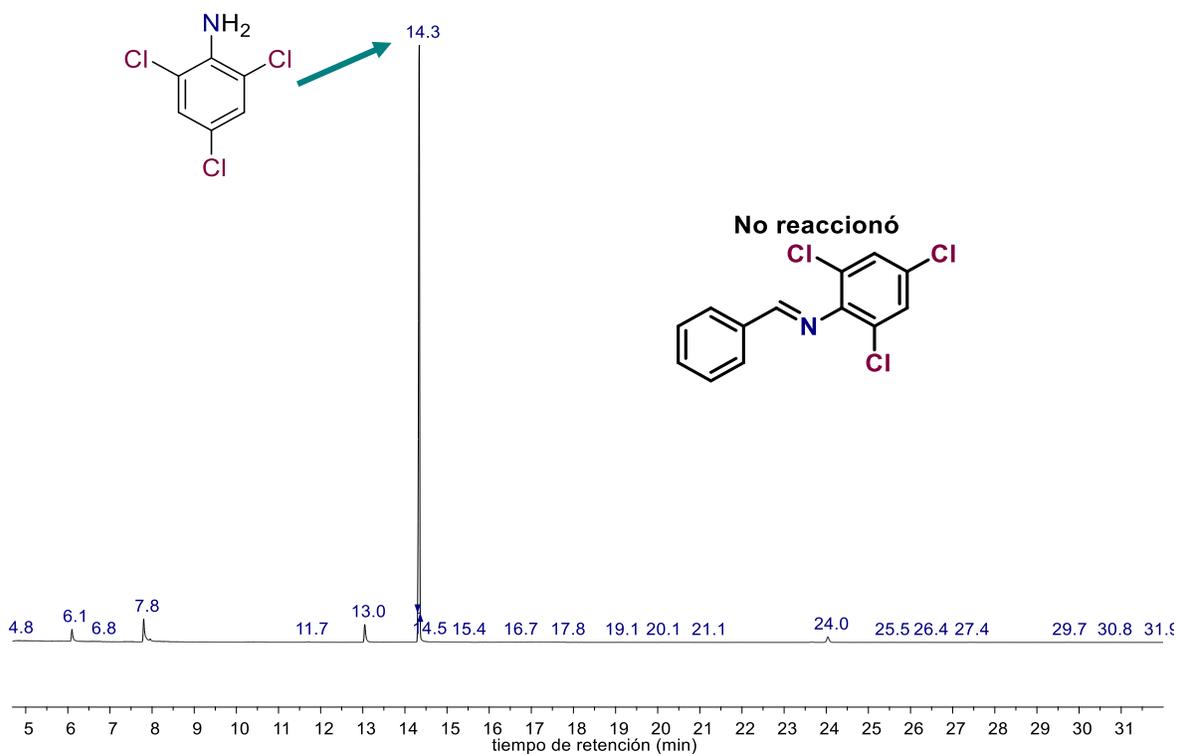


Figura 48. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 2,4,6-tricloroanilina

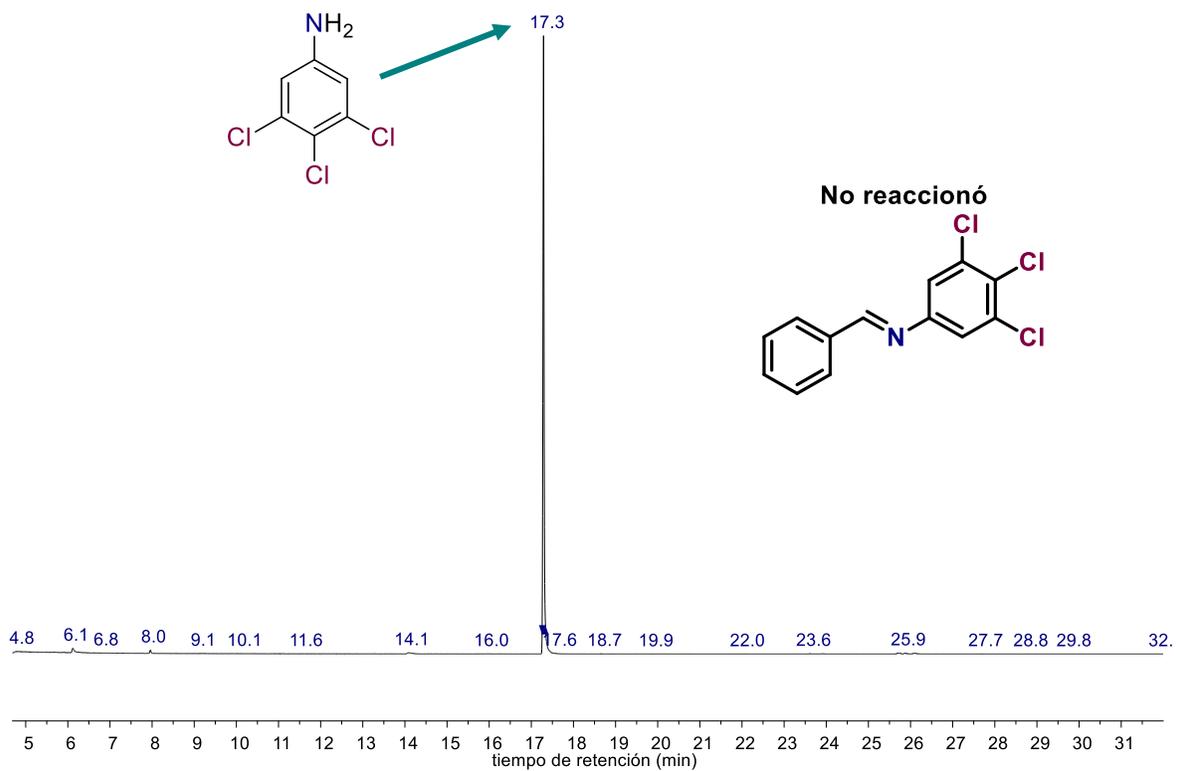


Figura 49. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 3,4,5-tricloroanilina

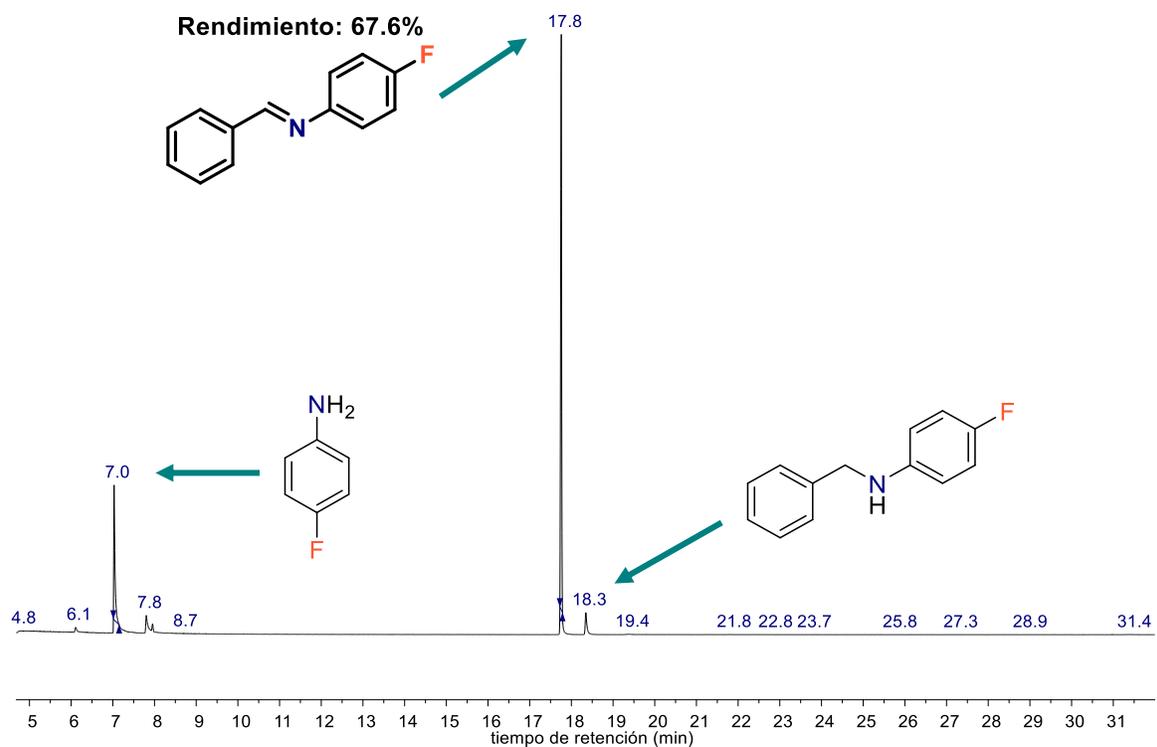


Figura 50. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 4-fluoroanilina

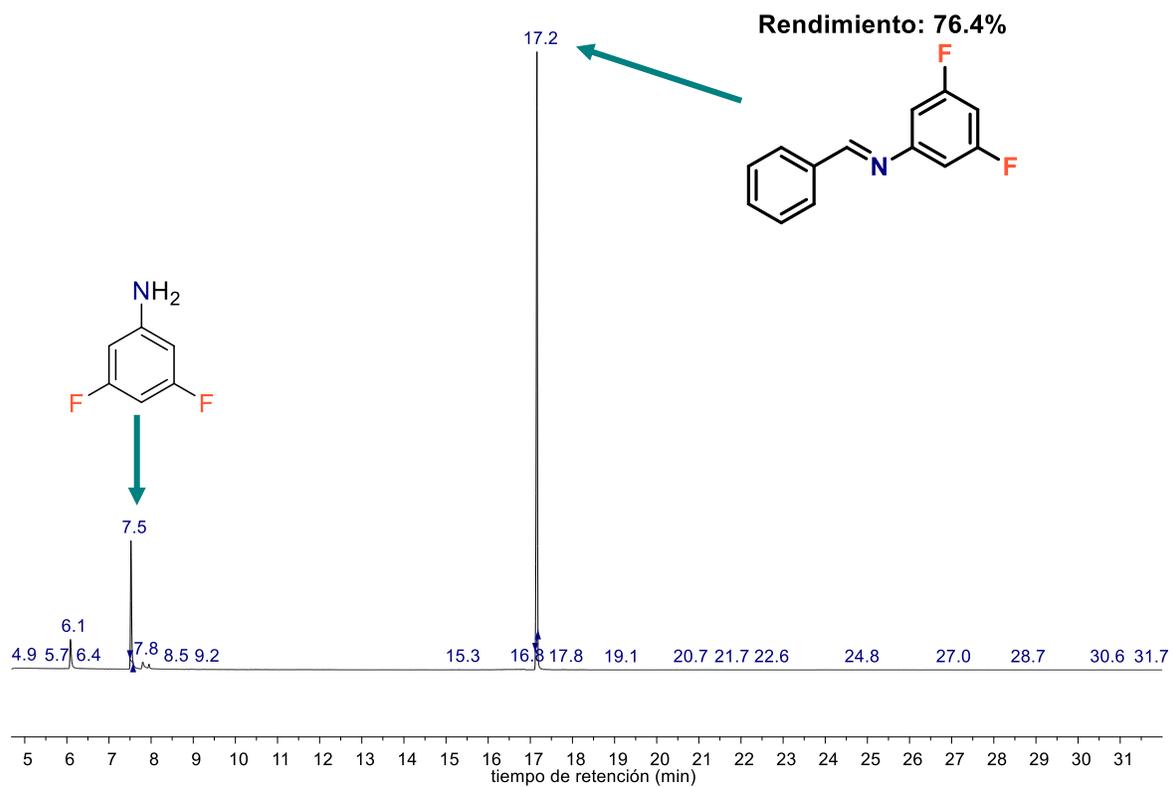


Figura 51. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 3,5-difluoroanilina

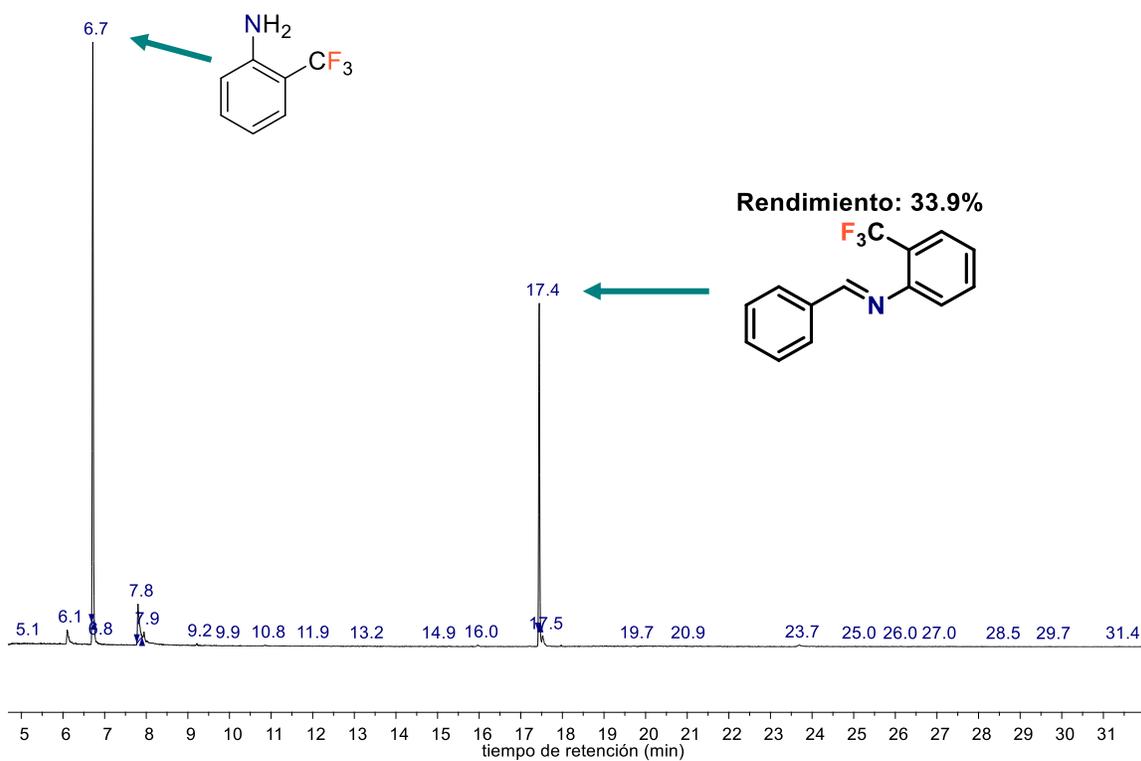


Figura 52. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 2-(trifluorometil)anilina

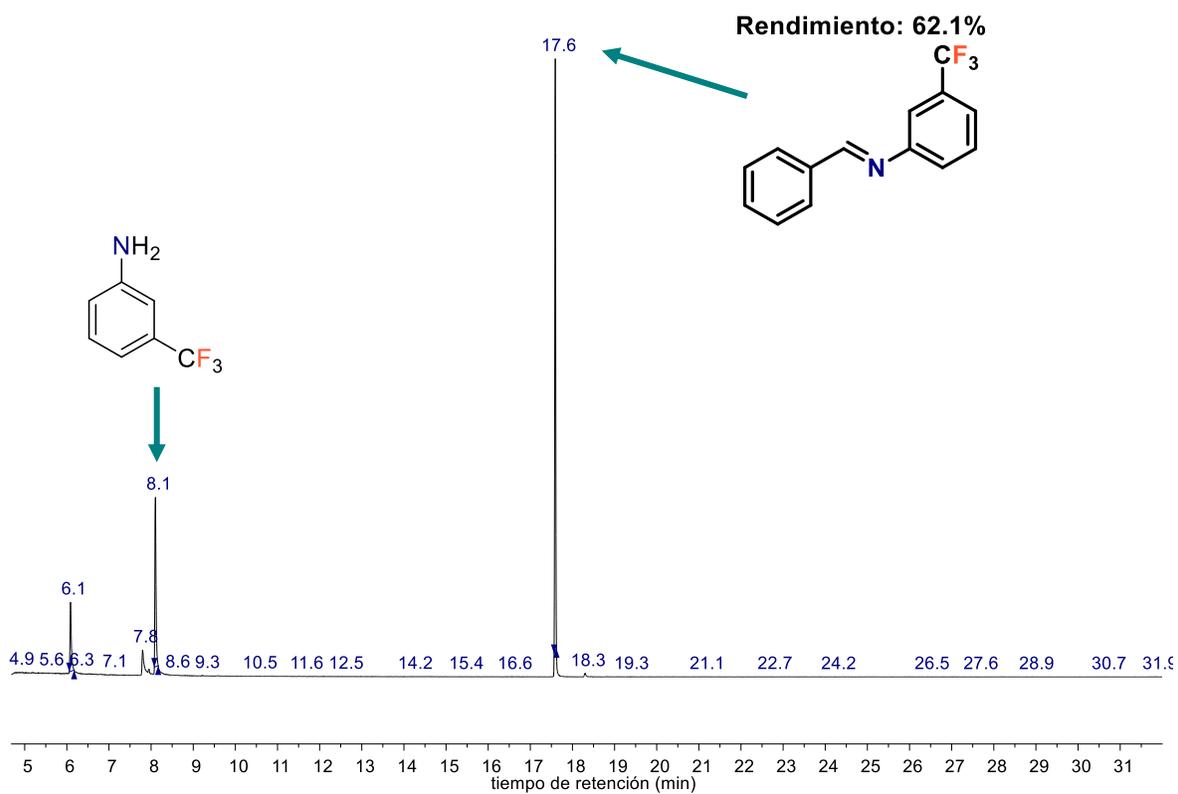


Figura 53. Cromatograma del catalizador IA2-Ru, sustrato: 3-(trifluorometil)anilina

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- (1) Colacino, E.; Martinez, J.; Lamaty, F. Preparation of NHC-ruthenium complexes and their catalytic activity in metathesis reaction. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251* (5–6), 726–764.
- (2) Ritter, T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. Rate acceleration in olefin metathesis through a fluorine-ruthenium interaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (36), 11768–11769.
- (3) Kitano, H.; Ito, H.; Itami, K. Palladium-Catalyzed Esterification of Carboxylic Acids with Aryl Iodides. *Org. Lett.* **2018**, *20* (8), 2428–2432.
- (4) Jamil, M. S. S.; Alkaabi, S.; Brisdon, A. K. Simple nmr predictors of catalytic hydrogenation activity for [Rh(cod)Cl(NHC)] complexes featuring fluorinated nhc ligands. *Dalt. Trans.* **2019**, *48* (25), 9317–9327.
- (5) Liu, Z.; Xu, C.; Del Pozo, J.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. Ru-Based Catechothiolate Complexes Bearing an Unsaturated NHC Ligand: Effective Cross-Metathesis Catalysts for Synthesis of (Z)- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters, Carboxylic Acids, and Primary, Secondary, and Weinreb Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (17), 7137–7146.
- (6) Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R. L.; Torre, L. A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* **2018**, *68* (6), 394–424.
- (7) McGuire, S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv. Nutr.* **2016**, *7* (2), 418–419.
- (8) de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253* (7–8), 862–892.
- (9) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. Heterocyclic carbenes: Synthesis and coordination chemistry. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47* (17), 3122–3172.
- (10) Kirmse, W. Persistent triplet carbenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, *42* (19), 2117–2119.
- (11) Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemin, J. C.; Mauduit, M. Design and synthesis of new bidentate alkoxy-NHC ligands for enantioselective copper-catalyzed conjugate addition. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690* (23), 5237–5254.

- (12) Huynh, H. V. General Properties of Classical NHCs and Their Complexes. En *The Organometallic Chemistry of N-heterocyclic Carbenes*. Wiley. 2017. pp 17-51.
- (13) Kühl, O. The Nature of N-Heterocyclic Carbenes. En *Functionalised N-Heterocyclic Carbene Complexes*. Wiley. 2010. pp 7-37.
- (14) Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Laponnaz, S.; César, V. Synthetic routes to N-heterocyclic carbene precursors. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (4), 2705–2733.
- (15) Herrman, W. A.; Köcher, C. N-Heterocyclic Carbenes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162-2187.
- (16) Crudden, C. M.; Allen, D. P. Stability and reactivity of N-heterocyclic carbene complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248* (21–24), 2247–2273.
- (17) Martin, D.; Melaimi, M.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. A brief survey of our contribution to stable carbene chemistry. *Organometallics* **2011**, *30* (20), 5304–5313.
- (18) Nair, V.; Bindu, S.; Sreekumar, V. N-heterocyclic carbenes: Reagents, not just ligands! *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43* (39), 5130–5135.
- (19) Peris, E. Routes to N-heterocyclic carbene complexes. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *21* (May-2006), 83–116.
- (20) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. A Stable Crystalline Carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (1), 361–363.
- (21) Weskamp, T.; Bhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. N-Heterocyclic carbenes: state of the art in transition-metal-complex synthesis. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 12–22.
- (22) Herrman, W. A. N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309.
- (23) Frey, G. D.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A. Structural investigations of metallocarbonyl complexes with acyclic diamino carbenes. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691* (11), 2465–2478.
- (24) Moerdyk, J. P.; Bielawski, C. W. Alkyne and reversible nitrile activation: N, N'-diamidocarbene-facilitated synthesis of cyclopropenes, cyclopropenones, and azirines. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (14), 6116–6119.
- (25) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. N-heterocyclic carbenes in late transition metal catalysis. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (8), 3612–3676.

- (26) Arduengo, A. J.; Iconaru, L. I. Fused polycyclic nucleophilic carbenes - Synthesis, structure, and function. *Dalt. Trans.* **2009**, Núm. 35, 6903–6914.
- (27) Kirmse, W. The beginnings of N-heterocyclic carbenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, 49 (47), 8798–8801.
- (28) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature* **2014**, 510 (7506), 485–496.
- (29) Nelson, D. J.; Nolan, S. P. Quantifying and understanding the electronic properties of N-heterocyclic carbenes. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (16), 6723–6753.
- (30) Huynh, H. V. Electronic Properties of N-Heterocyclic Carbenes and Their Experimental Determination. *Chem. Rev.* **2018**, 118 (19), 9457–9492.
- (31) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. A combined experimental and theoretical study examining the binding of N-heterocyclic carbenes (NHC) to the Cp<sup>\*</sup>RuCl (Cp<sup>\*</sup> = η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>) moiety: Insight into stereoelectronic differences between unsaturated and saturated NHC ligands. *Organometallics* **2003**, 22 (21), 4322–4326.
- (32) Cavallo, L.; Correa, A.; Costabile, C.; Jacobsen, H. Steric and electronic effects in the bonding of N-heterocyclic ligands to transition metals. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690 (24–25), 5407–5413.
- (33) Glorius, F. N-heterocyclic carbenes in catalysis - An introduction. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, 21, 1–20.
- (34) Neikov, O. D.; Naboychenko, S. S.; Murashova, I. B. Production of Rare Metal Powders. En *Handbook of Non-Ferrous Metal Powders*; Elsevier Ltd., 2019; pp 757–829.
- (35) Sahu, A. K.; Dash, D. K.; Mishra, K.; Mishra, S. P.; Yadav, R.; Kashyap, P. Properties and Applications of Ruthenium. En *Noble and Precious Metals - Properties, Nanoscale Effects and Applications*; 2018; Vol. 17.
- (36) Allardyce, C. S.; Dyson, P. J. Metal-based drugs that break the rules. *Dalt. Trans.* **2016**, 45 (8), 3201–3209.
- (37) Reedijk, J. Metal-ligand exchange kinetics in platinum and ruthenium complexes: Significance for effectiveness as anticancer drugs. *Platin. Met. Rev.* **2008**, 52 (1), 2–11.
- (38) Ndagi, U.; Mhlongo, N.; Soliman, M. E. Metal complex in cancer therapy-an update from drug design perspective. *Dovepress.* **2017**, 599–616.

- (39) Oehninger, L.; Rubbiani, R.; Ott, I. N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry. *Dalt. Trans.* **2013**, 42 (10), 3269–3284.
- (40) Liu, W.; Gust, R. Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (2), 755–773.
- (41) Liu, W.; Gust, R. Update on metal N-heterocyclic carbene complexes as potential anti-tumor metallodrugs. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 329, 191–213.
- (42) Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. The medicinal applications of imidazolium carbene-metal complexes. *Chem. Rev.* **2009**, 109 (8), 3859–3884.
- (43) Gautier, A.; Cisnetti, F. Advances in metal-carbene complexes as potent anti-cancer agents. *Metallomics* **2012**, 4 (1), 23–32.
- (44) Lv, G.; Guo, L.; Qiu, L.; Yang, H.; Wang, T.; Liu, H.; Lin, J. Lipophilicity-dependent ruthenium N-heterocyclic carbene complexes as potential anticancer agents. *Dalt. Trans.* **2015**, 44 (16), 7324–7331.
- (45) Dröge, T.; Glorius, F. The measure of all rings - N-Heterocyclic carbenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, 49 (39), 6940–6952.
- (46) Guerra, J. NHC ruthenium complexes as second generation Grubbs catalysts. *Synlett* **2003**, Núm. 3, 423–424.
- (47) Grubbs, R. H. Olefin Metathesis Catalysts for the. *Nobel Lect.* **2005**, *Stockholm*, 194–204.
- (48) Brahm, D. L. S.; Dailey, W. P. Fluorinated carbenes. *Chem. Rev.* **1996**, 96 (5), 1585–1632.
- (49) Delgado-Rebollo, M.; García-Morales, C.; Maya, C.; Prieto, A.; Echavarren, A. M.; Pérez, P. J. Coinage metal complexes bearing fluorinated N-Heterocyclic carbene ligands. *J. Organomet. Chem.* **2019**, 898.
- (50) Tang, L.; Sun, H.; Li, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. Highly active and selective synthesis of imines from alcohols and amines or nitroarenes catalyzed by Pd/DNA in water with dehydrogenation. *Green Chem.* **2012**, 14 (12), 3423–3428.
- (51) Tian, H.; Yu, X.; Li, Q.; Wang, J.; Xu, Q. General, green, and scalable synthesis of imines from alcohols and amines by a mild and efficient copper-catalyzed aerobic oxidative reaction in open air at room temperature. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354 (14–15), 2671–2677.
- (52) Xu, J.; Zhuang, R.; Bao, L.; Tang, G.; Zhao, Y. KOH-mediated transition

metal-free synthesis of imines from alcohols and amines. *Green Chem.* **2012**, *14* (9), 2384–2387.

- (53) Gnanaprakasam, B.; Zhang, J.; Milstein, D. Direct synthesis of imines from alcohols and amines with liberation of H<sub>2</sub>. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (8), 1468–1471.
- (54) Maggi, A.; Madsen, R. Dehydrogenative synthesis of imines from alcohols and amines catalyzed by a ruthenium N-heterocyclic carbene complex. *Organometallics* **2012**, *31* (1), 451–455.
- (55) Serrano Becerra, J. M. Síntesis y Caraterización de Compuestos de Ag(I) Derivados de Sales de Imidazolio Fluoradas. Aplicación en Reacciones de Transmetalación con Compuestos de Pd(II). Tesis, Universidad Nacional Autónoma de México. 2007