



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Síntesis y caracterización de carbenos  
N-Heterocíclicos de Ru(II) derivados de ftalimida.  
Evaluación catalítica y citotóxica.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA**

**PRESENTA**

**ASHLY ABIGAIL HUIDOBRO ZAVALETA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

**VOCAL:** M. en C. Jorge Luis López Zepeda

**SECRETARIO:** Dr. David Morales Morales

**1er. SUPLENTE:** Dra. Carmela Crisóstomo Lucas

**2° SUPLENTE:** Dr. Juan Manuel German Acacio

## **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:**

Ashly Abigail Huidobro Zavaleta

---

## **Agradecimientos**

A los proyectos PAPIIT IN207317 y CONACYT CB-A1-S-33933, así como también al CONACYT por el financiamiento proporcionado a través del programa de Ayudante de Investigador.

# Índice general

Índice general .....	I
Índice de figuras .....	III
Índice de tablas .....	V
Índice de reacciones .....	V
Abreviaturas .....	VI
Sales de azolio .....	VII
Compuestos de Ru(II) .....	VIII

## Capítulo I. Introducción, objetivos e hipótesis

1.1 Introducción .....	2
1.2 Objetivos .....	3
1.3 Hipótesis .....	4

## Capítulo II. Antecedentes

2.1 Tipos de Carbenos .....	6
2.2 Complejos con ligantes carbeno .....	8
2.3 Carbenos <i>N</i> -heterociclos .....	9
2.4 Propiedades de los NHC .....	11
2.4.1 Carácter electrónico .....	11
2.4.2 Efectos estéricos inducidos por los sustituyentes .....	12
2.5 Aplicaciones citotóxicas de complejos de Ru .....	12
2.6 Aplicaciones catalíticas de complejos NHC de Ru .....	14
2.7 Hidrogenación catalítica y transferencia de hidrógeno .....	17

## Capítulo III. Resultados y discusión

3.1 Síntesis y caracterización de los precursores de ligante NHC .....	22
3.2 Síntesis y caracterización de complejos de Ru(II) .....	40

## Capítulo IV. Evaluación citotóxica

4.1 Evaluación citotóxica de los compuestos sintetizados .....	59
--	----

## Capítulo V. Evaluación catalítica

5.1 Evaluación catalítica de los compuestos de Ru(II) .....	62
---	----

## Capítulo VI. Conclusiones

6.1 Conclusiones .....	67
------------------------	----

## Capítulo VII. Procedimientos experimentales

7.1 Reactivos e instrumentación .....	69
7.2 Procedimiento general para la síntesis de las sales de imidazol .....	69
7.3 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de Ru(II) .....	71

7.4 Evaluacion catalítica .....	74
7.5 Evaluacion citotóxica.....	74

### **Anexos**

Anexo I. Datos cristalográficos de la sal 1 .....	76
Anexo II. Datos cristalográficos de la sal 2.....	81
Anexo III. Espectros bidimensionales de RMN de los distintos compuestos.....	86
Anexo IV. Espectros de RMN <sup>1</sup> H de las reacciones de transferencia de hidrógeno .....	91

# Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Relación entre el ángulo de enlace del carbeno y la naturaleza de los orbitales contiguos	6
<b>Figura 2.</b> Configuraciones electrónicas de los carbenos	7
<b>Figura 3.</b> Tipos de carbeno	7
<b>Figura 4.</b> Representación esquemática de enlaces en (a) complejos de carbenos tipo Schrock y (b) complejos de carbenos tipo Fischer	8
<b>Figura 5.</b> Estructura de 1,3-di(1-adamantil)imidazol-2-ilideno	10
<b>Figura 6.</b> Estructuras de algunos NHC	10
<b>Figura 7.</b> Representación de complejos con ligante fosfina y NHC	12
<b>Figura 8.</b> Compuestos citotóxicamente activos de Ru(III) y Ru(II)	13
<b>Figura 9.</b> Ejemplos de complejos NHC de Ru para tratamiento de cáncer	14
<b>Figura 10.</b> Catalizador de Grubbs de segunda generación y metátesis de olefinas	15
<b>Figura 11.</b> Esquemas de reacciones catalizadas por compuestos Ru(NHC)	16
<b>Figura 12. a)</b> Hidrogenación y <b>b)</b> Transferencia de hidrógeno	18
<b>Figura 13.</b> Ciclo catalítico para la transferencia de hidrógeno	19
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>1</b> . Frecuencia 300 MHz. Disolvente DMSO- $d_6$ . Temperatura 24°C	244
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de <b>1</b> . Frecuencia 76 MHz. Disolvente DMSO- $d_6$ . Temperatura 24°C	25
<b>Figura 16.</b> Espectro de masas FAB $^+$ de <b>1</b>	27
<b>Figura 17.</b> Estructura molecular de <b>1</b> , elipsoides al 30% de probabilidad. Los hidrógenos y el átomo de Br fueron omitidos para mayor claridad	28
<b>Figura 18.</b> Celda unitaria de <b>1</b>	29
<b>Figura 19.</b> Interacciones tipo $\pi$ - $\pi$ y de puente de hidrógeno para <b>1</b>	29
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>2</b> . Frecuencia 300 MHz. Disolvente DMSO- $d_6$ . Temperatura 24°C	31
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de <b>2</b> . Frecuencia 76 MHz. Disolvente DMSO- $d_6$ . Temperatura 24°C	32
<b>Figura 22.</b> Espectro de masas FAB $^+$ de <b>2</b>	34
<b>Figura 23.</b> Estructura molecular y celda unitaria de <b>2</b> , elipsoides al 30% de probabilidad. Los hidrógenos y el átomo de Br fueron omitidos para mayor claridad	35
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>3</b> . Frecuencia 500 MHz. Disolvente DMSO- $d_6$ . Temperatura 24°C	37
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de <b>3</b> . Frecuencia 126 MHz. Disolvente DMSO- $d_6$ . Temperatura 24°C	38
<b>Figura 26.</b> Espectro de masas FAB $^+$ de <b>3</b>	39
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>1-Ru</b> . Frecuencia 500 MHz. Disolvente $\text{CDCl}_3$ . Temperatura 24°C	43

<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>1-Ru</b> . Frecuencia 126 MHz. Disolvente $\text{CDCl}_3$ . Temperatura $24^\circ\text{C}$	44
<b>Figura 29.</b> Espectro HSQC del compuesto <b>1-Ru</b>	45
<b>Figura 30.</b> Espectro HMBC del compuesto <b>1-Ru</b>	46
<b>Figura 31.</b> Espectro de masas MALDI-TOF de <b>1-Ru</b>	47
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>2-Ru</b> . Frecuencia 500 MHz. Disolvente $\text{CDCl}_3$ . Temperatura $24^\circ\text{C}$	49
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de <b>2-Ru</b> . Frecuencia 126 MHz. Disolvente $\text{CDCl}_3$ . Temperatura $24^\circ\text{C}$	50
<b>Figura 34.</b> Espectro de masas MALDI-TOF de <b>2-Ru</b>	52
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>3-Ru</b> . Frecuencia 500 MHz. Disolvente $\text{CDCl}_3$ . Temperatura $24^\circ\text{C}$	54
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>3-Ru</b> . Frecuencia 126 MHz. Disolvente $\text{CDCl}_3$ . Temperatura $24^\circ\text{C}$	55
<b>Figura 37.</b> Espectro de masas MALDI-TOF de <b>3-Ru</b>	57
<b>Figura 38.</b> Porcentajes de inhibición del screening primario en 7 líneas celulares frente a los compuestos sintetizados	60

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Distancias y ángulos distintivos de <b>1</b>	28
<b>Tabla 2.</b> Distancias y ángulos distintivos de <b>2</b>	35
<b>Tabla 3.</b> Correlaciones C-H obtenidas del espectro HSQC del compuesto <b>1-Ru</b>	42
<b>Tabla 4.</b> Screening primario de inhibición del crecimiento en 7 líneas celulares frente a los compuestos sintetizados	60
<b>Tabla 5.</b> Optimización de las condiciones de reacción de la evaluación catalítica	63
<b>Tabla 6.</b> Rendimiento de los distintos sustratos	64

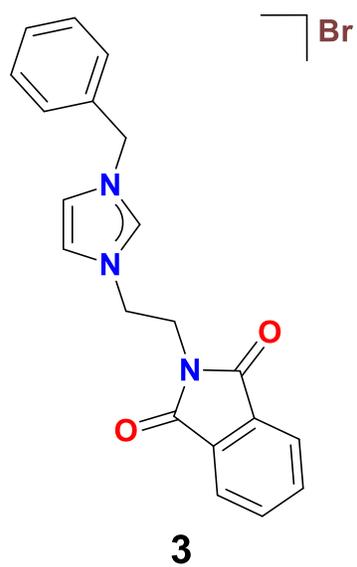
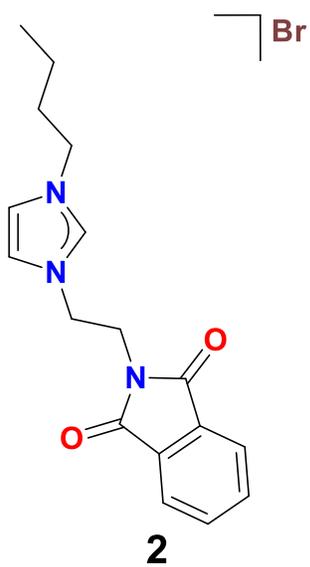
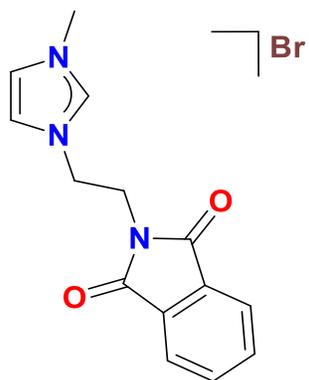
## Índice de reacciones

<b>Reacción 1.</b> Síntesis general de las sales de azolio	22
<b>Reacción 2.</b> Síntesis de los complejos de Ru(II)	40
<b>Reacción 3.</b> Transferencia de hidrógeno	62

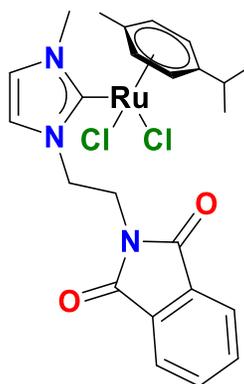
## Abreviaturas

Å	Armstrong ( $1 \times 10^{-10}$ m)
°C	Grados Celsius
Ag <sub>2</sub> O	Óxido de plata
Bn	Bencilo
Bu	Butilo
[cat]	Catalizador
C-C	Enlace carbono-carbono
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
C-H	Enlace carbono-hidrógeno
cm	Centímetro
C-N	Enlace carbono-nitrógeno
C=O	Doble enlace carbono-oxígeno
COSY	Correlación espectroscópica (Correlated spectroscopy)
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppm	Bis(difenilfosfino)metano (Bis(diphenylphosphino)methane)
EtOH	Etanol
FAB <sup>+</sup>	Bombardeo rápido de átomos (Fast Atom Bombardment)
h	horas
HMBC	Conectividad heteronuclear a enlaces múltiples (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)
HSQC	Correlación cuántica única heteronuclear (Heteronuclear Single Quantum Correlation)
IR	Infrarrojo
M <sup>+</sup>	Ión molecular
MALDI-TOF	Desorción/ionización láser asistida por matriz (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization)
M-C	Enlace metal-carbono
Me	Metilo
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitro
mmol	Milimol
m/z	Relación masa carga
Mw	Microondas (Microwaves)
NC	No citotóxico
NHC	Carbeno N-heterocíclico (N-Heterocyclic Carbene)
<i>p</i> -cim	<i>para</i> -cimeno
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN de <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN de <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
TEP	Parámetro electrónico de Tolman
W	Watt

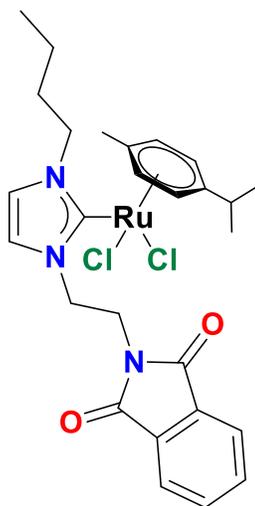
## Sales de azolio



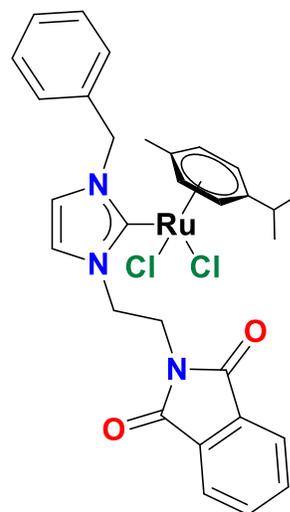
## Compuestos de Ru(II)



1-Ru



2-Ru



3-Ru

# **Capítulo I**

## **Introducción, objetivos e hipótesis**

---

## 1.1 Introducción

Debido a su topología y versatilidad coordinativa, los ligantes carbeno N-heterocíclicos (NHC, por las siglas en inglés de N-heterocyclic carbene) han sido muy útiles para soportar metales de transición. Los NHC libres son a menudo más sensibles al aire y a la humedad, que sus correspondientes complejos metálicos, los cuales han demostrado ser altamente resistentes a la oxidación. Esta característica, junto con su fácil modulación estereoelectrónica, convierte a los complejos NHC en especies con un gran número de aplicaciones, especialmente en el área de catálisis.<sup>1,2</sup>

La importancia de los complejos NHC de Ru(II) se debe a su uso como catalizadores en reacciones de metátesis de olefinas.<sup>3</sup> Otras reacciones capaces de catalizar los complejos de Ru(II) son la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo a través de la activación directa del enlace C-H.<sup>4</sup> Asimismo se han empleado para la formación de enlaces C-N a partir de alcoholes y aminas,<sup>5</sup> hidrogenación de cetonas,<sup>6,7</sup> entre otras.

Entre los medicamentos con centros metálicos más utilizados en terapias anticancerígenas, se encuentran aquellos a base de platino, un ejemplo de éstos es el cisplatino,<sup>8,9</sup> sin embargo su uso ha sido asociado con efectos adversos como lo son la neurotoxicidad, nefrotoxicidad y envenenamiento de la médula ósea,<sup>10,11</sup> lo cual ha provocado la búsqueda de nuevos medicamentos a base de metales de

---

<sup>1</sup> Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *Chem. Rev.* **2009**, 3561–3598.

<sup>2</sup> Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (12), 5606–5655.

<sup>3</sup> Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, 109 (8), 3708–3742.

<sup>4</sup> Köhl, O. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (4), 592–607.

<sup>5</sup> Nirmala, M.; Viswanathamurthi, P. *J. Chem. Sci.* **2016**, 128 (1), 9–21.

<sup>6</sup> Hollering, M.; Albrecht, M.; Kühn, F. E. *Organometallics* **2016**, 35 (17), 2980–2986.

<sup>7</sup> Balamurugan, G.; Ramesh, R.; Malecki, J. G. *ChemistrySelect* **2017**, 2 (32), 10603–10608.

<sup>8</sup> Sava, G.; Bergamo, A.; Dyson, P. J. *Dalt. Trans* **2011**, 40(36), 9069–9075.

<sup>9</sup> Wiltshaw, E. *Platin. Met. Rev.* **1979**, 23(3), 90–98.

<sup>10</sup> Saleh, S. El-Demerdash, E. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, 97(2), 91-97.

<sup>11</sup> Im, G. J.; Chang, J.; Lee, S.; Choi, J.; Jung, H. H.; Lee, H. M.; Ryu, S. H.; Park, S. K.; Kim, J. H.; Kim, H. J. *Hear. Res.* **2015**, 330, 113–118.

transición, entre los cuales el rutenio ha mostrado buena actividad en la metástasis de tumores invasivos sólidos.<sup>12,13</sup>

Con todo esto en mente, se sintetizó una serie de complejos NHC de Ru(II), que incluya en el ligante NHC un fragmento ftalimida, la presencia de este grupo funcional, le puede conferir a sus complejos relacionados propiedades relevantes desde el punto de vista medicinal, así como también, desde el punto de vista catalítico.

## 1.2 Objetivos

- Sintetizar una serie de sales de imidazolio con diferentes N-sustituyentes, las cuales serán usadas como precursores de ligantes NHC para preparar complejos de Ru(II).
- Caracterizar tanto las sales de azolio como los complejos NHC de Ru(II) mediante RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, espectrometría de masas y análisis elemental. De ser posible, se determinará la estructura molecular mediante difracción de rayos X de monocristal.
- Evaluar la actividad citotóxica de las sales de azolio y de los complejos de Ru(II) frente a diferentes líneas celulares, las cuales incluyen las de mayor incidencia en México.
- Evaluar la actividad catalítica de los complejos de Ru(II) en reacciones de transferencia de hidrógeno.

---

<sup>12</sup> Kurzwernhart, A.; Kandioller, W.; Bartel, C.; Bachler, S.; Trondl, R.; Muhlgassner, G.; Jakupec, M. A.; Arion, V. B.; Marko, D.; Keppler, B. K.; *Chem. Commun.* **2012**, 48 (40), 4839–4841.

<sup>13</sup> Yan, Y. K.; Melchart, M.; Habtemariam, A.; Sadler, P. J. *Chem. Commun.* **2005**, 2005 (38), 4764-4776.

### **1.3 Hipótesis**

Será posible la síntesis de una serie de sales de imidazolio derivadas de N-(etil)ftalimida, así como de sus complejos de Ru(II). Los complejos presentarán una buena actividad citotóxica frente a líneas celulares cancerígenas de alta incidencia en México. Del mismo modo, los complejos serán catalíticamente activos en la reacción de transferencia de hidrógeno.

# **Capítulo II**

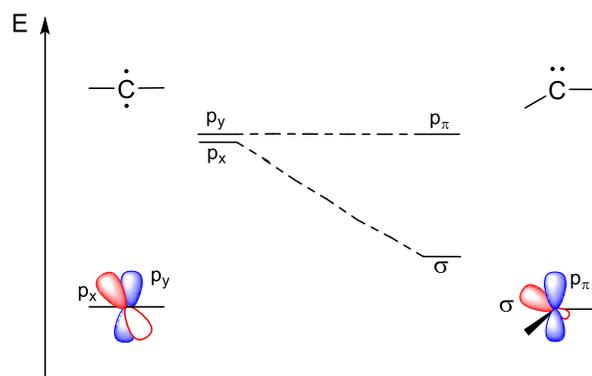
## **Antecedentes**

---

## 2.1 Tipos de carbenos

Los carbenos son compuestos que están formados por un átomo de carbono divalente con solo seis electrones de valencia.<sup>14</sup> De acuerdo a los modelos actuales, un carbono carbénico puede presentar una geometría lineal o angular, y cada una de estas geometrías puede ser descrita por el grado de hibridación.

La geometría lineal implica un centro de carbono con hibridación  $sp$  con dos orbitales no enlazantes degenerados,  $p_x$  y  $p_y$ . La flexión de la molécula rompe con esta degeneración y el átomo de carbono adopta una hibridación tipo  $sp^2$ . El orbital  $p_y$  permanece sin cambios, el cual es usualmente llamado  $p_\pi$ , mientras que el orbital  $p_x$  se estabiliza y adquiere un carácter tipo  $s$ , llamándolo  $\sigma$  (**Figura 1**).

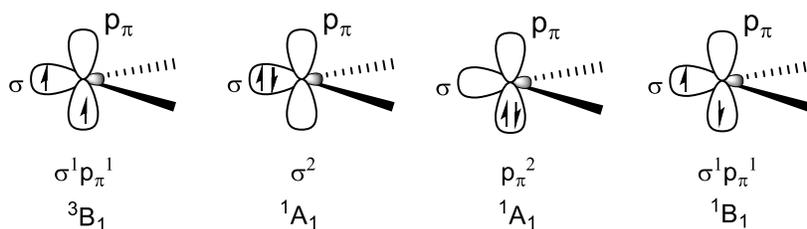


**Figura 1.** Relación entre el ángulo de enlace del carbeno y la naturaleza de los orbitales contiguos

Se pueden predecir cuatro configuraciones electrónicas, como se muestra en la **Figura 2**. La primera de estas configuraciones corresponde al estado  $^3B_1$ ; es cuando los dos electrones de no enlace se encuentran en dos diferentes orbitales con spines paralelos, generando un estado triplete, por lo tanto, al carbono se le asigna la configuración  $\sigma^1 p_\pi^1$ .

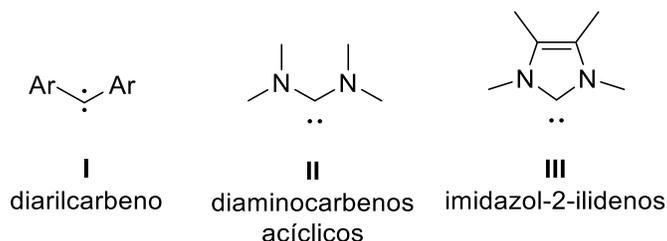
<sup>14</sup> Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Lapponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (4), 2705–2733.

La segunda configuración se genera cuando los dos electrones se encuentran en el mismo orbital, ya sea  $\sigma$  o  $p_\pi$ , a este estado se le conoce como singlete. Como consecuencia de esto, se pueden presentar dos diferentes estados  $^1A_1$ , siendo el más estable cuando los electrones se encuentran en el orbital  $\sigma$ . El último estado es cuando los dos electrones de no enlace se encuentran en dos orbitales diferentes con espines antiparalelos, generando estado triplete con una configuración  $\sigma^1 p_\pi^1$  y un estado  $^1B_1$ .



**Figura 2.** Configuraciones electrónicas de los carbenos

La multiplicidad del spin del estado basal es una característica que dicta la reactividad de los carbenos.<sup>15</sup> Los carbenos en estado triplete son conocidos como tipo Schrock; como se mencionó anteriormente, tienen dos orbitales ocupados con un solo electrón y se consideran generalmente como radicales, un ejemplo de estos son los diarilcarbenos (**I, Figura 3**). Por otro lado, los carbenos en estado singlete, son conocidos como tipo Fischer. Estos presentan un orbital lleno y uno vacío, motivo por el cual poseen un carácter anfílico; entre éstos se encuentran los diaminocarbenos acíclicos (**II, Figura 3**) y los imidazol-2-ilidenos (**III, Figura 3**).

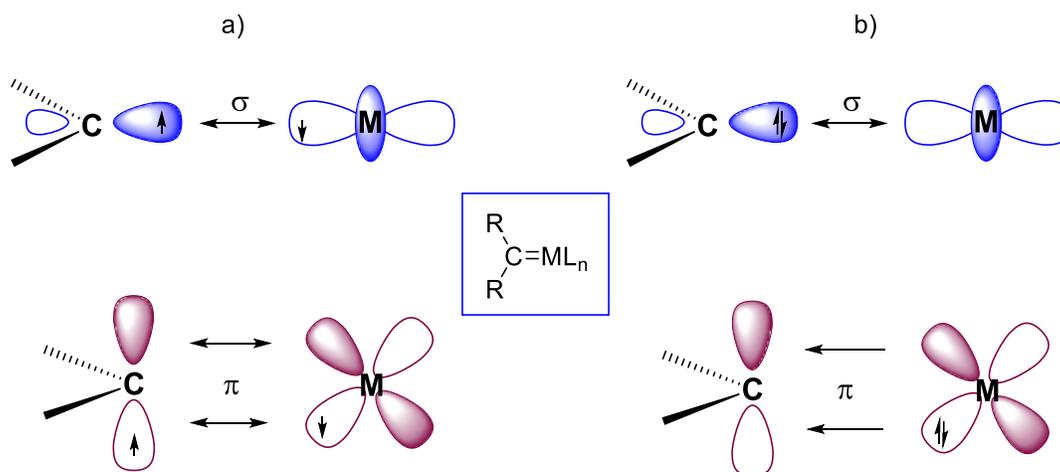


**Figura 3.** Tipos de carbenos

<sup>15</sup> Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaie, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (1), 39–91.

## 2.2 Complejos con ligantes carbeno

Los complejos con ligantes carbeno han sido divididos en dos tipos, dependiendo de la naturaleza del enlace entre el metal y el carbono (**Figura 4**). Los primeros son los carbenos tipo Schrock, los cuales forman dos enlaces covalentes mediante la interacción del fragmento triplete  $CR_2$  con el metal que posee dos electrones desapareados (**a, Figura 4**). Cada enlace M-C está polarizado hacia el carbono, debido a que en este caso, el carbono es más electronegativo que el metal, lo que conduce a un carácter nucleofílico del carbono carbénico, presentando una carga parcial negativa  $\delta^-$  sobre el carbono. Debido a esto, los carbenos de Schrock pueden estabilizar metales de transición temprana en altos estados de oxidación. La fórmula general de un complejo carbeno es  $L_nM=CR_2$ , en donde L es un ligante no aceptor  $\pi$  y R posee un carácter atractor  $\pi$ .



**Figura 4.** Representación esquemática de enlaces en (a) complejos de carbenos tipo Schrock y (b) complejos de carbenos tipo Fischer

El segundo tipo son los carbenos tipo Fischer, los cuales se forman debido a la donación  $\sigma$  vía el orbital híbrido  $sp^2$  del carbeno singulete hacia el metal y la retrodonación del orbital  $d_\pi$  del metal dirigido al orbital  $p_\pi$  del carbono (**b, Figura 4**), presentando así una carga parcial positiva  $\delta^+$  sobre el átomo de carbono; por consiguiente presenta un carácter electrófilo. Este tipo de carbenos son formados

generalmente con metales de transición tardía con bajos estados de oxidación, estabilizados por ligantes L aceptores  $\pi$  como lo son los carbonilos y sustituyentes R donadores  $\pi$  entre los que se encuentran el grupo arilo, los oxígenos, nitrógenos o azufres.

### 2.3 Carbenos N-heterocíclicos

Un caso particular de carbenos tipo Fischer son los carbenos N-heterocíclicos. Los ligantes NHC contienen al menos un átomo de nitrógeno perteneciente al ciclo, con al menos un N-sustituyente.<sup>16,17,18</sup> Estos ligantes son fuertes donadores  $\sigma$  neutros,<sup>19</sup> que generan enlaces fuertes con centros metálicos ricos en electrones. Por lo general, los complejos NHC son resistentes a la descomposición y a las altas temperaturas, lo que les permite ser ampliamente usados en el área de catálisis.

Los primeros trabajos de estos compuestos fueron llevados a cabo de forma independiente por Wanzlick<sup>20</sup> y Öfele<sup>21</sup> a finales de los años 60, y fue seguido por Lappert.<sup>22</sup> Posteriormente, Arduengo y colaboradores reportaron la primera estructura molecular de un NHC libre.<sup>23</sup> Ellos emplearon adamantilos como N-sustituyentes, los cuales son lo bastante voluminosos para evitar la descomposición del NHC, lo que permite la generación del 1,3-di(1-adamantil)imidazol-2-ilideno (**Figura 5**).

---

<sup>16</sup> Glorius, F. *Organometallics* **2007**, 21, 1–20.

<sup>17</sup> Herrmann, W. a. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (8), 1290–1309.

<sup>18</sup> de Fremont, P., Marion, N., Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253(7-8), 862-892.

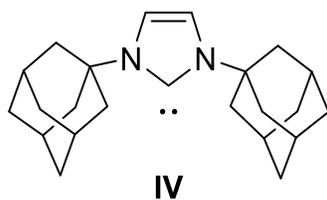
<sup>19</sup> Würtz, S.; Rakshit, S.; Neumann, J. J.; Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (38), 7230–7233.

<sup>20</sup> Wanzlick, H.-W. *Angew. Chem.* **1962**, 74 (4), 129–134.

<sup>21</sup> Öfele, K. J. *Organomet. Chem.* **1968**, 12(3), 42–43.

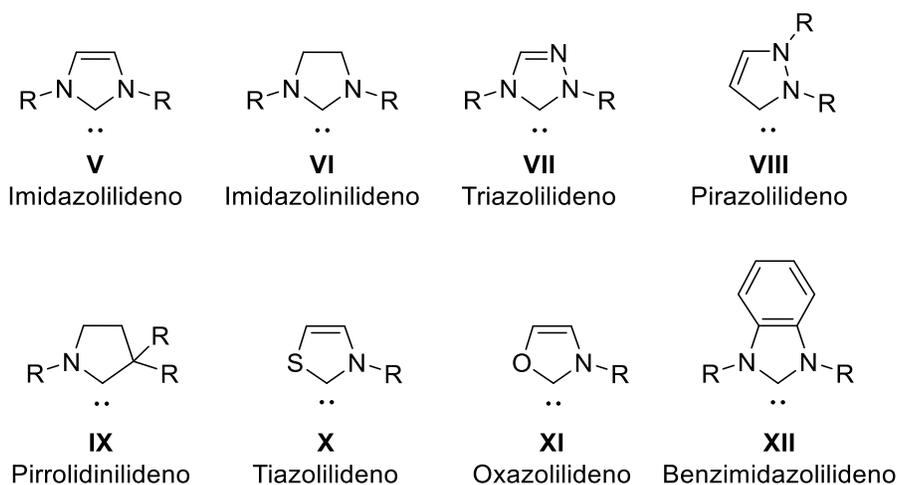
<sup>22</sup> Lappert, M. F. *Organometallics* **1989**, 358 (1988), 185–214.

<sup>23</sup> Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (1), 361–363.



**Figura 5.** Estructura de 1,3-di(1-adamantil)imidazol-2-ilideno

Existen diferentes clases de ligantes NHC, entre los que se encuentran las especies de cuatro, cinco, seis y siete miembros, siendo los de cinco miembros los más estudiados, algunos ejemplos se muestran en la **Figura 6**.



**Figura 6.** Estructuras de algunos NHC

## 2.4 Propiedades de los NHC

El uso de ligantes NHC en el área de catálisis resulta muy atractivo, ya que sus propiedades estéricas y electrónicas pueden ser moduladas fácilmente mediante la modificación de los N-sustituyentes o en la naturaleza del N-heterociclo.<sup>24,25</sup> A continuación se describen a grandes rasgos las propiedades electrónicas y estéricas de los NHC.

### 2.4.1 Carácter electrónico

El carácter electrónico de los NHC puede ser medido experimentalmente mediante experimentos de RMN, IR y voltamperometría.<sup>26,27</sup> Entre todas estas técnicas, la más común es el IR. En este caso se emplea el parámetro electrónico de Tolman (TEP).<sup>28</sup> Originalmente, el TEP se definió como la frecuencia de estiramiento de CO de un complejo del tipo  $[\text{Ni}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$ .<sup>29,30</sup> Posteriormente, el TEP fue extendido para complejos NHC por Nolan, debido a las similitudes en la forma en la que los NHC se enlazan al centro metálico, es decir, al ser un ligante neutro y donador de un par de electrones.

De acuerdo a estos estudios podemos decir que los NHC insaturados son donadores ligeramente mejores a sus análogos saturados y los donadores más fuertes son los NHC que tienen sustituyentes N-alquil en lugar de N-aril.<sup>31</sup> Además, como consecuencia de su fuerte propiedad donadora de electrones, los carbenos N-heterocíclicos son considerados ligantes de campo alto, así como alto efecto *trans*.

---

<sup>24</sup> Delaude, L.; Demonceau, A.; Wouters, J. *J. Inorg. Chem.* **2009**, 1882–1891.

<sup>25</sup> Crabtree, R. H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690 (24–25), 5451–5457.

<sup>26</sup> Falivene, L.; Poater, A.; Cavallo, L. *N-Heterocyclic Carbenes* **2014**, Ed. Nolan, S. P. 25–38.

<sup>27</sup> Nelson, D. J.; Nolan, S. P. *N-Heterocyclic Carbenes* **2014**, 1–24.

<sup>28</sup> Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77 (3), 313–348.

<sup>29</sup> Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92 (10), 2953–2956.

<sup>30</sup> Huynh, H. V. *Chem. Rev.* **2018**, 118(19), 9457–9492

<sup>31</sup> Magill, A. M.; McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Britovsek, G. J. P.; Gibson, V. C.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; White, A. H.; Skelton, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 546–560.

### 2.4.2 Efectos estéricos inducidos por los sustituyentes

Al igual que en las fosfinas, la modulación de las propiedades estéricas de los NHC se lleva a cabo mediante la modificación de sus sustituyentes. Los NHC se han representado como un abanico,<sup>32</sup> en donde los N-sustituyentes se encuentran apuntando al metal, de tal manera que lo rodean, mientras que en las fosfinas los sustituyentes apuntan en dirección opuesta al centro metálico (**Figura 7**). Debido a esta “protección” que aportan los N-sustituyentes, la utilización de sustituyentes voluminosos favorece la estabilización cinética del enlace metal-carbeno. (**Figura 7**).



**Figura 7.** Representación de complejos con ligantes fosfina y NHC

### 2.5 Aplicaciones citotóxicas de complejos de Ru y ligantes NHC

El compuesto *cis*-diaminodicloroplatino(II), conocido como *cis*-platino, ha sido un agente antineoplásico utilizado en el tratamiento de varios tipos de cáncer.<sup>33</sup> A pesar de su éxito en el tratamiento de tumores, su eficacia clínica se ha visto limitada debido a la resistencia hacia otros tratamientos médicos, así como la presencia de efectos secundarios.<sup>34</sup> Estas limitaciones han desencadenado el desarrollo de otros complejos de metales de transición, en un intento de desarrollar medicamentos novedosos que superen las desventajas que presentan las terapias que utilizan platino.

<sup>32</sup> Huang, J., Stevens, E. D., Nolan, S. P., Herrmann, W. a. *Angew. Chem.* **2002**, 41(11), 1290-1309.

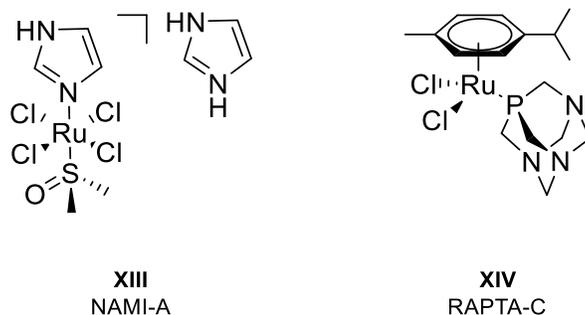
<sup>33</sup> Rosenberg, B., Vancamp, L., Trosko, J. E., Mansour, V. H. *Nature* **1969**, 222(5191), 385-386.

<sup>34</sup> Alama, A., Tasso, B., Novelli, F., Sparatore, F. *Drug Discovery Today* **2009**, 14(9-10), 500-508.

El grupo 8, en el que se encuentran los metales hierro, rutenio y osmio, ha sido explorado extensivamente como base para la preparación de medicamentos anticancerígenos.<sup>35</sup> Los compuestos de rutenio, en particular, han sido utilizados en los últimos años como una alternativa a los medicamentos derivados de platino para su uso en quimioterapia. En general estos compuestos inducen menos efectos secundarios además de tener diferentes modos de acción.<sup>36,37</sup>

Estos compuestos se han clasificado en dos grupos dependiendo del estado de oxidación del cual se parte.<sup>38</sup> En el primer grupo se encuentran los complejos donde el rutenio se encuentra en un estado de oxidación 3+, un ejemplo de estos es el compuesto NAMI-A (**XIII, Figura 8**).<sup>39</sup>

En el segundo grupo el rutenio tiene un estado de oxidación 2+, como lo son los  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})]$ <sup>40,41</sup> y  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-ciclopentadienil})]$ ,<sup>42</sup> en donde ambos tienen una estructura en la que tres sitios de coordinación se encuentran ocupados por el ligante, lo cual estabiliza al centro metálico (**XIV, Figura 8**)



**Figura 8.** Compuestos citotóxicamente activos de Ru(III) y Ru(II)

<sup>35</sup> Suss-Fink, G. *Dalton Trans.* **2010**, 39 (7), 1673–1688.

<sup>36</sup> Komeda, S., Casini, A. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2012**, 12(3), 219–235.

<sup>37</sup> Motswainyana, W. M., Ajibade, P. A. *Adv Chem* **2015**, 2015, 1–21.

<sup>38</sup> Bergamo, A.; Sava, G. *Dalton Trans.* **2007**, 13, 1267–1272.

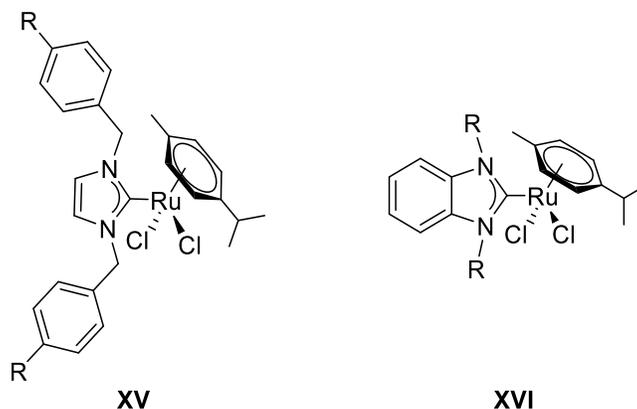
<sup>39</sup> Liu, W.; Gust, R. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 329, 191–213.

<sup>40</sup> Mandal, P., Malviya, N., Kundu, B. K., Dhankhar, S. S., Nagaraja, C. M., Mukhopadhyay, S. *Appl Organomet. Chem.* **2018**, 32(3), 1–12.

<sup>41</sup> Murray, B. S., Babak, M. V., Hartinger, C. G., Dyson, P. J. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 306, 86-114.

<sup>42</sup> Morais, T. S.; Valente, A.; Tomaz, A. I.; Marques, F.; Garcia, M. H. *Future Med. Chem.* **2016**, 8 (5), 527–544.

Entre los compuestos  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})]$  se encuentra una serie descrita por Lin<sup>43</sup> (**XV**, **Figura 9**) en donde el ligante utilizado es NHC y fue evaluada su citotoxicidad frente a líneas celulares cancerígenas. Se encontró que la citotoxicidad está correlacionada con su lipofilicidad. De igual manera el grupo de investigación de Ott<sup>44</sup> determinó que los complejos  $[(p\text{-cimeno})(\text{NHC})\text{RuCl}_2]$  (**XVI**, **Figura 9**) interactúan con tioles y selenoides presentes en diversas biomoléculas.



**Figura 9.** Ejemplos de complejos NHC de Ru para tratamiento de cáncer

## 2.6 Aplicaciones catalíticas de complejos NHC de Ru

El uso de ligantes NHC para diseñar catalizadores posee una serie de ventajas: los precursores de NHC son estables frente a la oxidación,<sup>45</sup> las propiedades estéricas y electrónicas del NHC pueden ser fácilmente modulables, además, la coordinación de NHC crea centros metálicos ricos en electrones,<sup>46,47</sup> favoreciendo en muchos casos reacciones de adición oxidante, el cual es el paso determinante de diversas reacciones catalíticas.

<sup>43</sup> Holtkamp, H. U.; Hartinger, C. G.; Lv, G.; Guo, L.; Qiu, L.; Yang, H.; Wang, T.; Liu, H.; Lin, J.; Schmitt, F.; *J. Inorg. Biochem.* **2018**, *32* (3), 1–21.

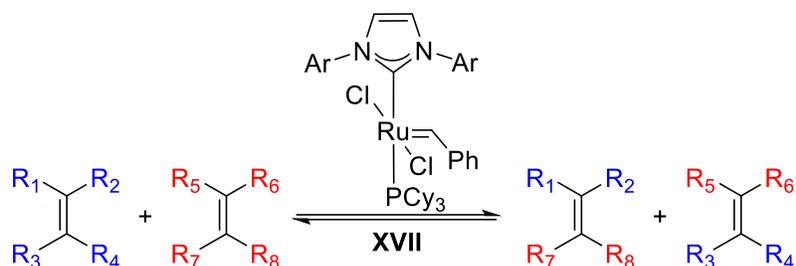
<sup>44</sup> Oehninger, L.; Stefanopoulou, M.; Alborzina, H.; Schur, J.; Ludewig, S.; Namikawa, K.; Muñoz-Castro, A.; Köster, R. W.; Baumann, K.; Wölfl, S.; *Dalton Trans.* **2013**, *42* (5), 1657-1666.

<sup>45</sup> Dupont, J.; Spencer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (40), 5296–5297.

<sup>46</sup> Özdemir, İ., Çetinkaya, B., Demir, S., Çetinkaya, E., Gürbüz, N. Çiçek, M., *Appl Organomet. Chem.* **2004**, *18*, 15-18.

<sup>47</sup> Guisado-Barrios, G.; Bouffard, J.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (28), 4759–4762.

En las últimas décadas, el uso de complejos NHC de Ru en catálisis ha presentado un aumento, debido a que son fáciles de preparar y poseen una elevada actividad catalítica en numerosas reacciones. Probablemente, el catalizador de Grubbs de segunda generación sea el complejo NHC de Ru más conocido. Este compuesto ha sido empleado como catalizador en la reacción de metátesis de olefinas (**Figura 10**).<sup>48,49</sup>



**Figura 10.** Catalizador de Grubbs de segunda generación y metátesis de olefinas

Además, los complejos NHC de Ru han sido empleados como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado C-C,<sup>50</sup> transferencia de hidrógeno,<sup>51</sup> polimerización,<sup>52</sup> entre otras (**Figura 11**).<sup>53</sup> Más recientemente han sido usados en reacciones de oxidación de alcoholes y formación de iminas.

<sup>48</sup> Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7* (15), 3236–3253.

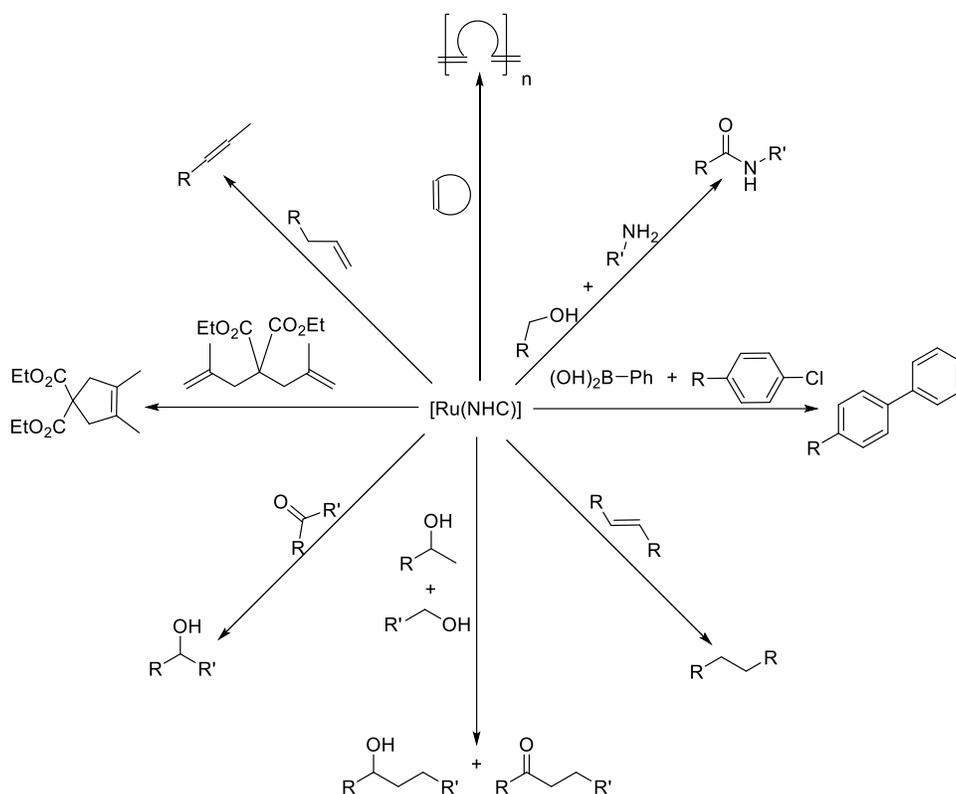
<sup>49</sup> Sandford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (27), 6543–6554.

<sup>50</sup> Pugh, D.; Danopoulos, A. A. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251* (5–6), 610–641.

<sup>51</sup> Blaser, H.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345* (1), 103–151.

<sup>52</sup> Opstal, T.; Verpoort, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (25), 2876–2879.

<sup>53</sup> Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (8), 3612–3676.



**Figura 11.** Esquemas de reacciones catalizadas por compuestos Ru(NHC)

La oxidación de alcoholes a grupos carbonilos es tradicionalmente realizada mediante el uso de reactivos oxidantes, como lo son algunas especies de Cr(VI). Estos oxidantes además de generar desechos de metales pesados utilizan disolventes no amigables con el medio ambiente.<sup>54</sup>

La amidación directa a partir de alcoholes y aminas, son reacciones de alta eficiencia atómica en la que se obtiene hidrógeno como único subproducto, lo que hace de esta reacción una opción más limpia en comparación a la síntesis tradicional de amidas. Los compuestos de Ru(NHC) están clasificados entre los mejores catalizadores para esta reacción,<sup>55,56</sup> debido a que se puede usar una amplia variedad de sustratos.<sup>57,58</sup>

<sup>54</sup> Brink, G.-J. ten; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Science* **2000**, 287 (5458), 1636-1639.

<sup>55</sup> Ghosh, S. C. Hong, S. H., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010(22), 4266-4270.

<sup>56</sup> Lanigan, R. M. Sheppard, T. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013(33), 7453-7465.

<sup>57</sup> Chen, C.; Hong, S. H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9 (1), 20–26.

<sup>58</sup> Ray, R.; Hazari, A. S.; Chandra, S.; Maiti, D.; Lahiri, G. K. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24 (5), 1067-1071.

## 2.7 Hidrogenación catalítica y transferencia de hidrógeno

Las reacciones de hidrogenación son aquellas en que uno o más hidrógenos se adicionan a sustratos insaturados. La hidrogenación es una de las reacciones más importantes para la síntesis de materias primas.<sup>59</sup> El uso de catalizadores homogéneos permite hidrogenaciones directas, de una olefina a otra, o bien una hidrogenación selectiva de diversos grupos funcionales como acetilenos, aldehídos, cetonas, ésteres, arenos y heteroarenos.<sup>60</sup>

Entre estos catalizadores se encuentran especies neutras y catiónicas de Rh, Ru e Ir, los cuales tienen sitios vacantes en sus esferas de coordinación o enlaces lábiles que permiten la coordinación de grupos funcionales auxiliares capaces de dirigir la estereoselectividad y regioselectividad del catalizador.

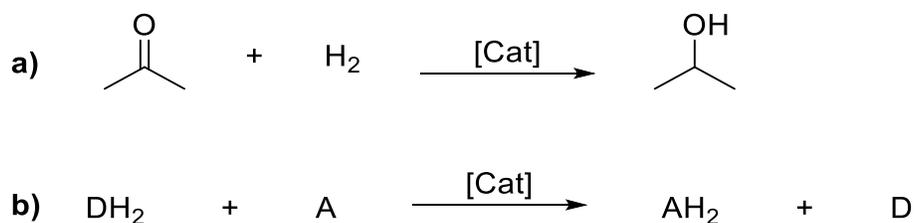
El proceso de hidrogenación puede realizarse con hidrógeno molecular (**a**, **Figura 12**); sin embargo, debido a los altos costos y riesgos que tiene el utilizar reactores que operan a alta presión y temperatura, ha generado un auge a la hidrogenación por transferencia de hidrógeno (**b**, **Figura 12**). El uso de la transferencia de hidrógeno es preferida a escalas industriales con la esperanza de desarrollar un proceso más ecológico al reducir la generación de subproductos, el uso de energía y la toxicidad.<sup>61</sup>

---

<sup>59</sup> Gürbüz, N.; Özcan, E. Ö.; Özdemir, İ.; Çetinkaya, B.; Şahin, O.; Büyükgüngör, O. *Dalton Trans.* **2012**, 41 (8), 2330–2339.

<sup>60</sup> Hartwig, J. F. *Organotransition metal chemistry: From bonding to catalysis* **2010**. 575-657

<sup>61</sup> Hauwert, P., Maestri, G., Sprengers, J. W., Catellani, M., Elsevier, C. J. *Angew. Chem.* **2008**, 47(17), 3223–3226.



**Figura 12. a)** Hidrogenación y **b)** Transferencia de hidrógeno

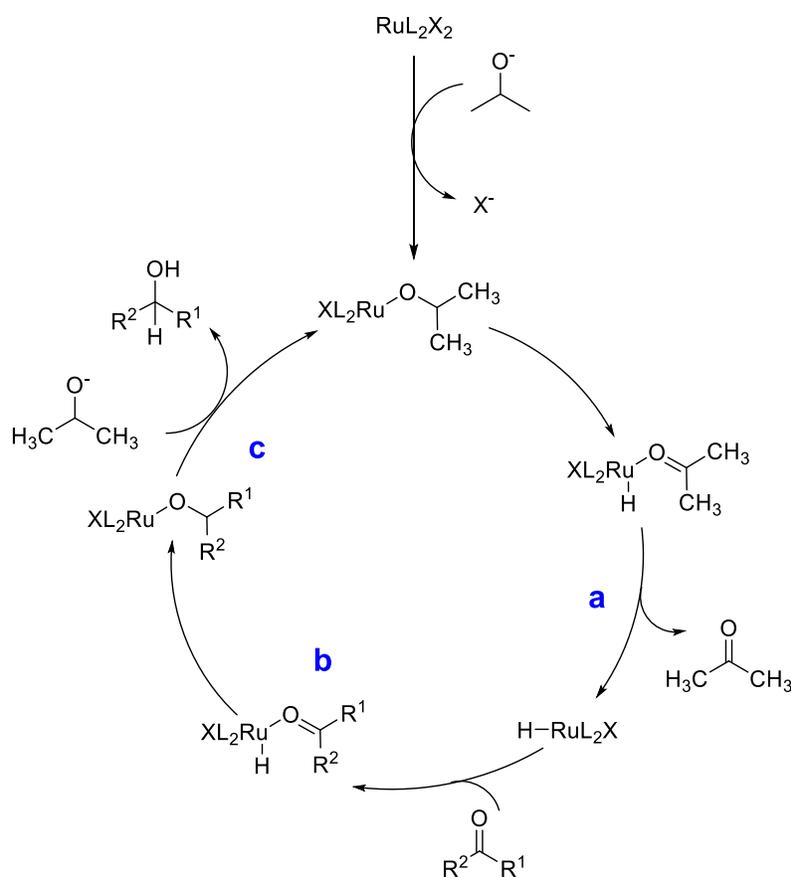
En las reacciones por transferencia, la fuente dadora de hidrógeno corresponde a una molécula que durante el curso de la reacción se deshidrogena. Las especies donantes de hidrógeno más utilizadas suelen ser el ácido fórmico o alcoholes secundarios, como el 2-propanol, junto con una base fuerte y un catalizador de Ru, Rh o Ir. Esta reacción genera dióxido de carbono o acetona, dependiendo del donador ocupado, subproductos que son estables, que no interfieren en la reacción y son fácilmente removibles.<sup>62</sup>

Los mecanismos por los que transcurren muchas reacciones de hidrogenación homogénea han sido estudiados, por lo cual se sabe que la reducción de un sustrato insaturado ocurre mediante la formación de un monohidruro metálico. Backvall y su equipo de trabajo evidenciaron esta especie utilizando el catalizador  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ , el cual reacciona con 2-propanol en presencia de una base fuerte.<sup>63</sup>

<sup>62</sup> Gnanamgari, D.; Moores, A.; Rajaseelan, E.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2007**, 26 (5), 1226–1230.

<sup>63</sup> Samec, J. S. M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35 (3), 237–248.

El ciclo catalítico mostrado en la **Figura 13** es el mecanismo más aceptado para el proceso de hidrogenación por transferencia de hidrógeno. En este se observa, en una primera etapa, un mecanismo concertado de adición oxidativa generando un hidruro metálico y acetona (a),<sup>64</sup> la que es desplazada fácilmente de la esfera de coordinación del metal por el sustrato de interés, esta etapa es el paso limitante del ciclo catalítico. Posterior a esto, se produce una inserción migratoria (b),<sup>65</sup> mientras que se incorpora otro ion isopropóxido, que aporta otro hidruro al metal, el que por  $\beta$ -eliminación libera el sustrato ya reducido (c), generando de este modo la especie catalíticamente activa.<sup>66</sup>



**Figura 13.** Ciclo catalítico para la transferencia de hidrógeno

<sup>64</sup> Langer, R.; Leitus, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (9), 2120-2124.

<sup>65</sup> Garcia, M. P.; Millan, J. L.; Esteruelas, M. A.; Oro, L. A. *Polyhedron* **1987**, *6* (6), 1427-1431.

<sup>66</sup> Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (24), 7931-7944.

La primera aplicación de complejos NHC en reacciones de transferencia de hidrógeno fue reportada por Nolan en 2001.<sup>67</sup> Con respecto a esta reacción se ha utilizado diferentes sistemas de carbenos o carbeno-fosfanos con metales como Rh,<sup>68</sup> Ir<sup>69</sup> y Ru.<sup>70</sup>

Aunque los complejos de rutenio requieren de temperaturas elevadas y largos tiempos de reacción, han demostrado ser excelentes catalizadores para la reducción de cetonas; sin embargo, hasta ahora solo existen relativamente pocos ejemplos de catalizadores NHC-Ru.<sup>71,72,73</sup>

---

<sup>67</sup> Hillier, A. C.; Lee, H. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Hauwert, P.; Maestri, G.; Sprengers, J. W.; Catellani, M.; Elsevier, C. J. *Organometallics* **2001**, *20* (20), 4246–4252.

<sup>68</sup> Mata, J. A.; Chianese, A. R.; Miecznikowski, J. R.; Poyatos, M.; Peris, E.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2004**, *23*(6), 1253–1263.

<sup>69</sup> Hahn, F. E.; Holtgrewe, C.; Pape, T.; Martin, M.; Sola, E.; Oro, L. A. *Organometallics* **2005**, *24* (9), 2203–2209.

<sup>70</sup> Naskar, S.; Bhattacharjee, M. *J Organometal Chem* **2005**, *690*, 5006-5010.

<sup>71</sup> Dragutan, V.; Dragutan, I.; Delaude, L.; Demonceau, A. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251* (5–6), 765–794.

<sup>72</sup> Günay, M. E.; Gençay Çoğuşlıoğlu, G. *Turkish J. Chem.* **2016**, *40*, 296–304.

<sup>73</sup> Aktaş, A.; Gök, Y. *Catal. Letters* **2015**, *145* (2), 631–639.

# **Capítulo III**

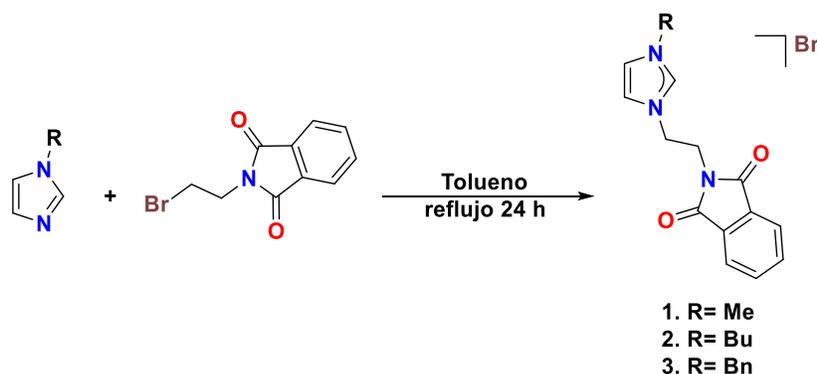
## **Resultados y discusión**

---

Esta sección está dividida en dos partes. En la primera se discutirán todos los aspectos relacionados con la síntesis y caracterización de los precursores de ligantes NHC, mientras que en la segunda se describe la estrategia de coordinación que se siguió, junto con la caracterización de los complejos que se obtuvieron. Todos los compuestos nuevos fueron caracterizados mediante RMN, espectrometría de masas y análisis elemental.

### 3.1 Síntesis y caracterización de los precursores de ligante NHC

Se llevó a cabo la síntesis de tres precursores de ligante NHC, mediante la reacción de N-(2-Bromoetil)ftalimida con el 1-(R)imidazol correspondiente (**Reacción 1**). Una disolución de estos dos compuestos en tolueno fue calentada a reflujo durante 24 h. Pasado este tiempo, el sólido formado fue filtrado y lavado con éter, los rendimientos fueron del 40.45%, 31.62% y 87.92% para **1**, **2** y **3**, respectivamente. Con fines comparativos se escogieron tres N-sustituyentes distintos; metil (Me), butil (Bu) y bencil (Bn), estos compuestos permitirán establecer una relación entre estructura y actividad.



**Reacción 1.** Síntesis general de las sales de azolio

### 3.1.1 Caracterización del compuesto 1

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

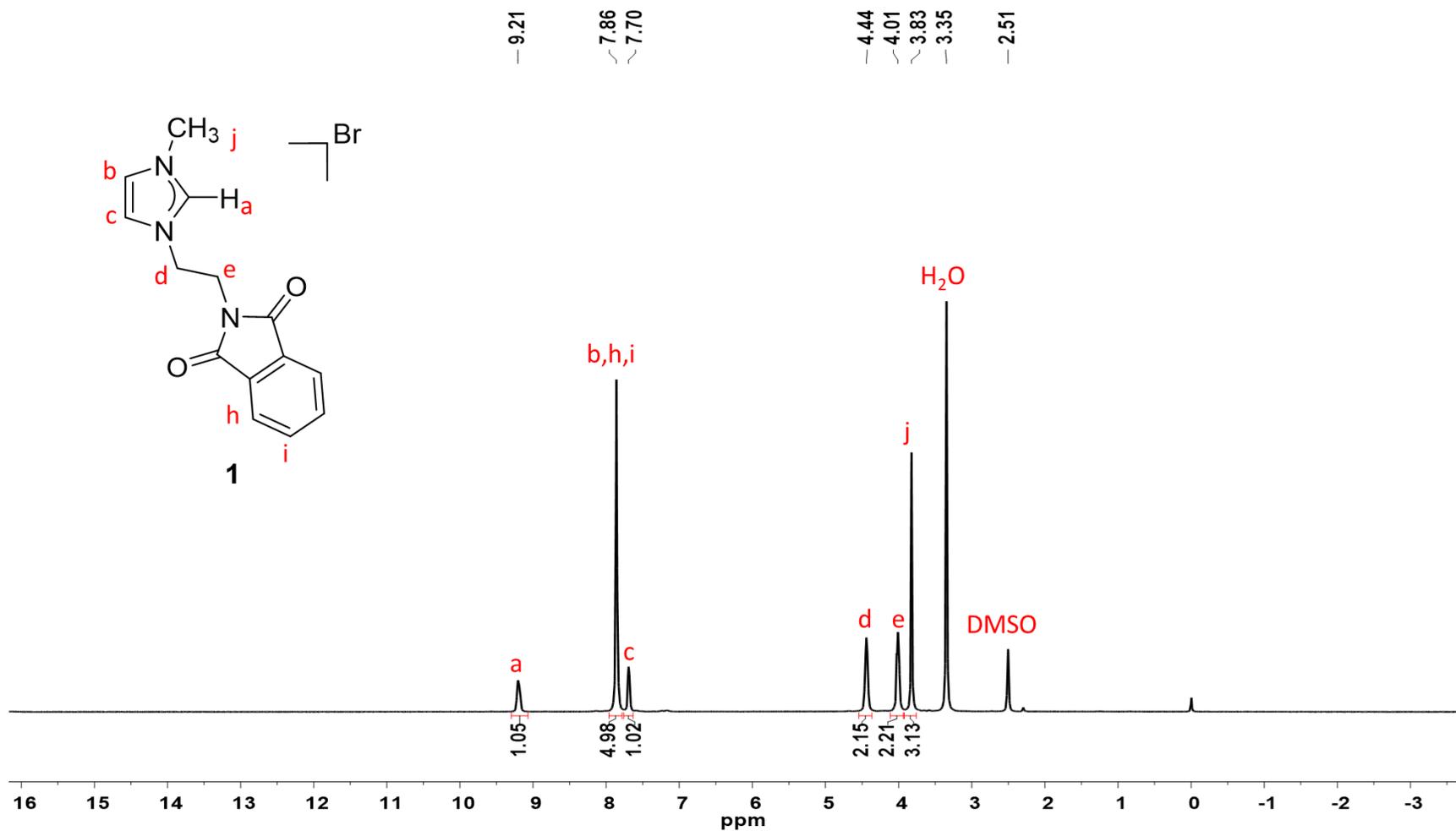
En la **Figura 14** se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **1**. El espectro fue obtenido empleando  $\text{DMSO-}d_6$  como disolvente; en él se observan las señales esperadas para la estructura propuesta. La señal más característica de **1** corresponde al fragmento  $\text{NCHN}$  (**a**). En la materia prima esta señal aparece en 7.38 ppm,<sup>74</sup> mientras que en **1** se observa en 9.21 ppm. Este desplazamiento a campo bajo es debido a la formación del nuevo enlace C-N. Las señales que se encuentran en 7.86 (**b**) y 7.70 ppm (**c**) son asignadas al anillo de imidazolio. Las señales en 4.44 (**d**) y 4.01 ppm (**e**) corresponden al fragmento  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$  y la señal observada en 7.86 ppm (**h, i**) pertenece al anillo aromático del grupo ftalimida. Por último, la señal en 3.83 ppm (**j**) es asignada al grupo  $\text{N-CH}_3$ .

#### *Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 1*

En la **Figura 15** se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **1**, el cual fue realizado en  $\text{DMSO-}d_6$ . En el espectro se observa la señal correspondiente al fragmento  $\text{NCHN}$  en 137.1 ppm (**a**), así como también se observan las señales asignadas al anillo de imidazolio en 123.6 (**b**) y 122.9 ppm (**c**). Las señales que se encuentran en 47.9 (**d**) y 38.1 ppm (**e**) son asignadas al fragmento  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ . La señal que se ubica en 167.7 ppm (**f**) pertenece al grupo carbonilo del fragmento ftalimida. Las señales del anillo aromático de la ftalimida se muestran en 134.6 (**i**), 131.5 (**g**) y 123.3 ppm (**h**). Por último, el carbono del grupo metilo  $\text{CH}_3$  se encuentra en 35.8 ppm (**j**).

---

<sup>74</sup> [http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_disp.cgi?sdbno=3569](http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=3569) (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 10 de mayo de 2018)



**Figura 14.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **1**. Frecuencia 300 MHz. Disolvente DMSO-*d*<sub>6</sub>. Temperatura 24 °C

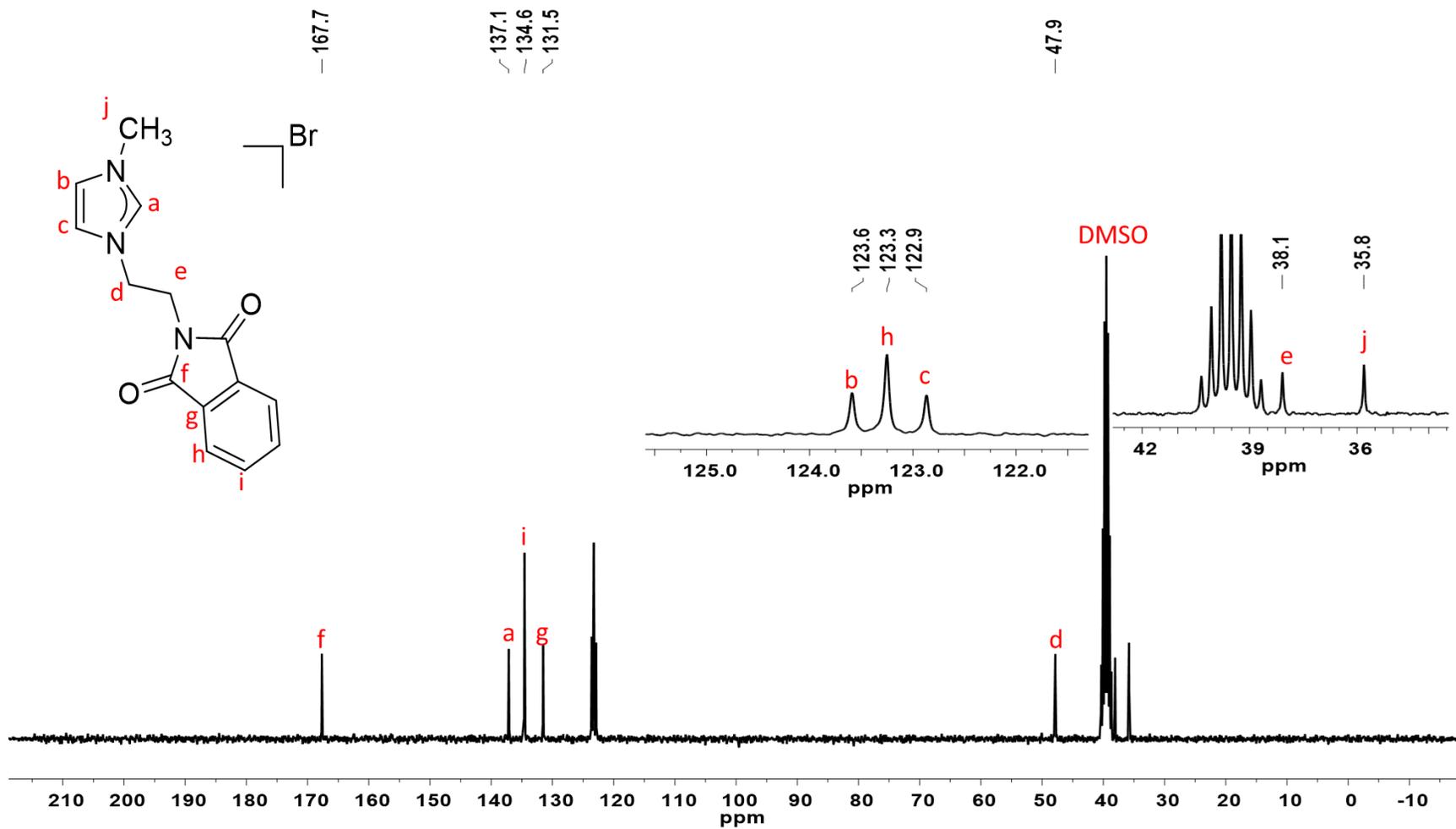


Figura 15. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} de 1. Frecuencia 76 MHz. Disolvente DMSO-d<sub>6</sub>. Temperatura 24°C

### *Espectrometría de masas y análisis elemental de 1*

Las composiciones porcentuales experimentales de los átomos de C, N y H fueron de 47.51, 11.76 y 4.29%, respectivamente. Estos valores coinciden con los valores teóricos calculados para la sal **1** con la presencia de una molécula de agua ( $C_{14}H_{14}N_3O_2Br \cdot H_2O$ ), dichos valores son 47.47, 11.86 y 4.55% para los átomos de C, N e H respectivamente.

El espectro de masas FAB<sup>+</sup> se muestra en la **Figura 16** en el cual el ión molecular se encuentra en 256 m/z ( $[M-Br]^+$ ). Además de observar un patrón de abundancia isotópica experimental análoga al calculado.

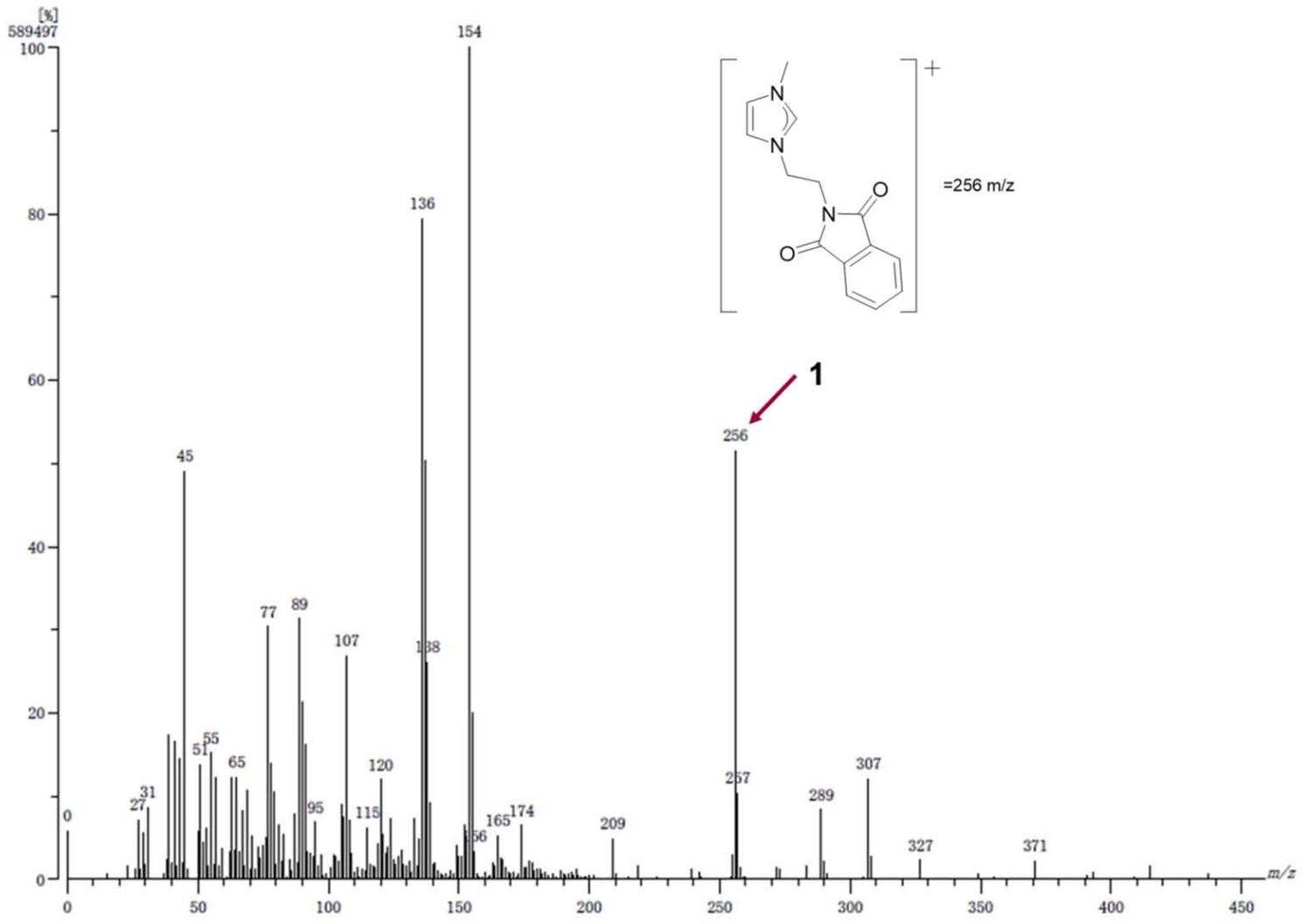
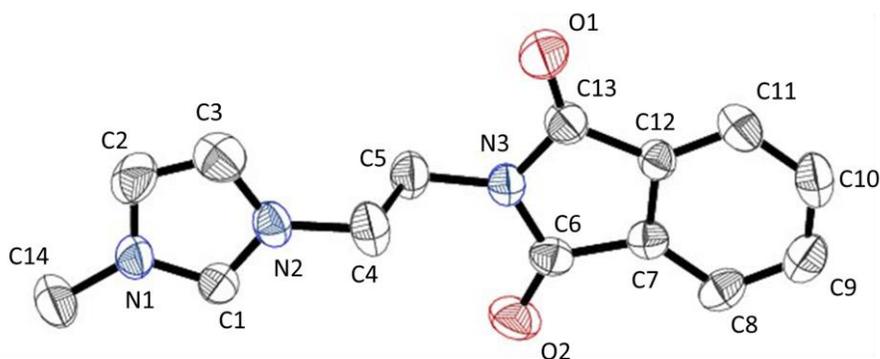


Figura 16. Espectro de masas FAB<sup>+</sup> de 1

### Estructura molecular de **1**

Los cristales adecuados para el análisis de difracción de rayos X de monocristal para la sal **1**, fueron obtenidos por difusión lenta de hexano en una disolución de **1** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La sal de azolio **1** (**Figura 17**) cristalizó en un sistema monoclinico (P2<sub>1</sub>/c) con una molécula en la unidad asimétrica y cuatro en la celda unitaria. En el **Anexo I** se detalla la información cristalográfica obtenida a partir de la resolución de la estructura. Las distancias y ángulos más representativos se encuentran descritos en la **Tabla 1**.

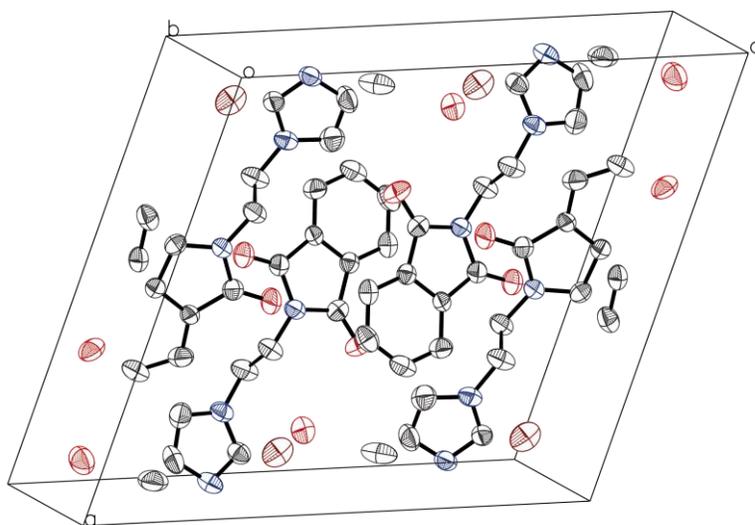


**Figura 17.** Estructura molecular de **1**, elipsoides al 30% de probabilidad. Los hidrógenos y el átomo de Br fueron omitidos para mayor claridad

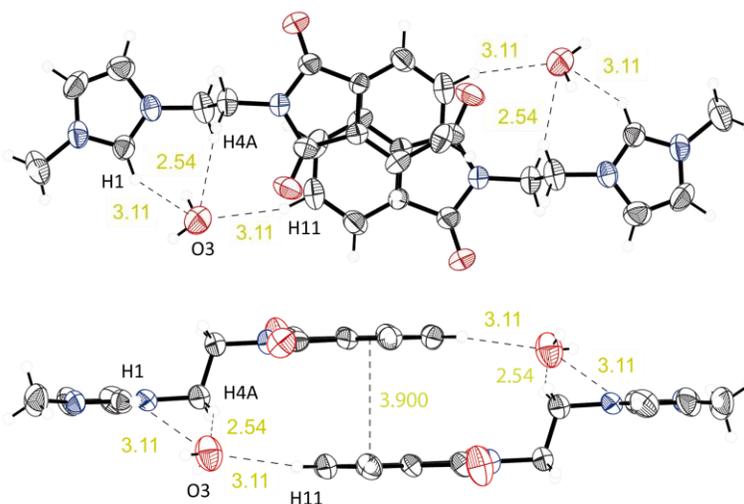
**Tabla 1.** Distancias y ángulos distintivos de **1**

Átomos	Longitud de enlace (Å)	Átomos	Ángulo (°)
C1-N1	1.320(4)	C1-N1-C2	108.4(3)
C1-N2	1.323(5)	C1-N2-C3	108.2(3)
C2-C3	1.336(6)	N1-C1-N2	108.8(3)
C6-N3	1.394(4)	C6-N3-C13	111.9(3)
C13-N3	1.398(4)		

De acuerdo con la celda unitaria (**Figura 18**), existe una interacción  $\pi$ - $\pi$ , la cual se genera entre los dos anillos de ftalimida de forma alternada, esta distancia es de 3.900 Å; sin embargo, las interacciones más fuertes son los puentes de hidrógeno formados entre una molécula de agua y los hidrógenos pertenecientes al fragmento NCHN, CH<sub>2</sub> y el hidrógeno 11 (**Figura 19**).



**Figura 18.** Celda unitaria de 1



**Figura 19.** Interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$  y de puente de hidrógeno para 1

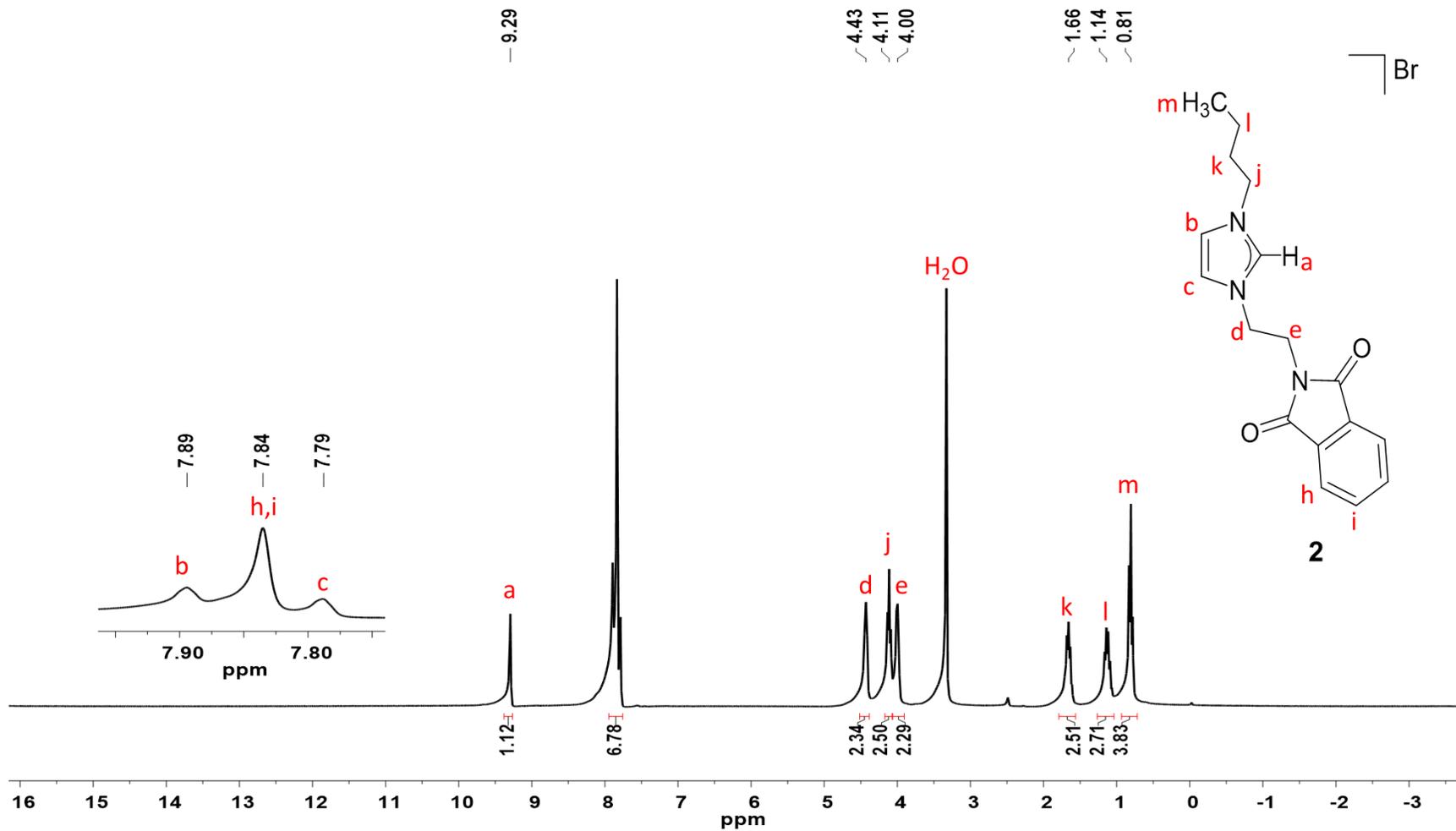
### 3.1.2 Caracterización del compuesto 2

#### *Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 2*

En la **Figura 20** se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2**, empleando  $\text{DMSO-}d_6$  como disolvente. En este compuesto la señal debida al fragmento  $\text{NCHN}$  se muestra en 9.29 ppm (**a**), el cual es un desplazamiento químico muy similar al observado en **1**. Las señales que aparecen en 7.89 (**b**) y 7.79 ppm (**c**) son asignadas al anillo de imidazolio. En 4.43 (**d**) y 4.00 ppm (**e**) se muestran dos señales múltiples que son atribuidas al fragmento  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ , mientras que la señal del anillo aromático del grupo ftalimida se muestra en 7.84 ppm (**h, i**). Por último, las señales que se encuentran en 4.11 (**j**), 1.66 (**k**), 1.14 (**l**) y 0.81 ppm (**m**) corresponden a la cadena de *n*-butilo

#### *Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 2*

En la **Figura 21** se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **2**, el cual fue realizado en  $\text{DMSO-}d_6$ . El número y desplazamiento químico de las señales concuerda perfectamente con la estructura y geometría propuesta para el compuesto **2**. La señal en 136.5 ppm (**a**) es asignada al fragmento  $\text{NCHN}$ , mientras que las señales que aparecen en 123.0 (**b**) y 122.6 ppm (**c**) corresponden al anillo de imidazolio. En 48.0 (**d**) y 38.0 ppm (**e**) se muestran dos señales que son asignadas al fragmento  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ . La señal en 167.6 ppm (**f**) corresponde al grupo carbonilo, mientras que las señales de los carbonos restantes del grupo ftalimida se muestran en 134.5 (**i**), 131.4 (**g**) y 123.2 ppm (**h**).



**Figura 20.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **2**. Frecuencia 300 MHz. Disolvente DMSO-*d*<sub>6</sub>. Temperatura 24°C

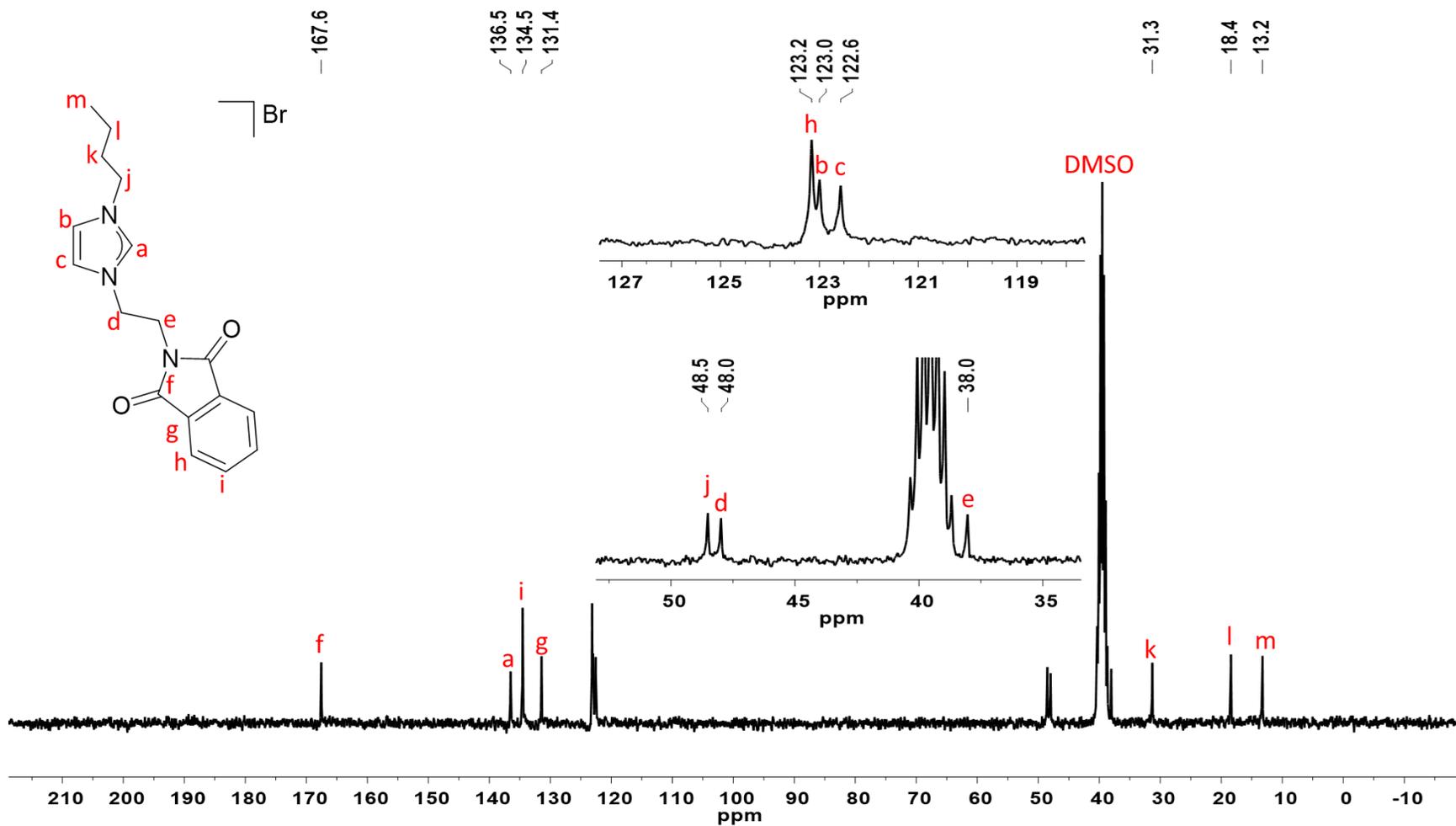


Figura 21. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de 2. Frecuencia 76 MHz. Disolvente  $\text{DMSO-}d_6$ . Temperatura 24°C

### *Espectrometría de masas y análisis elemental de 2*

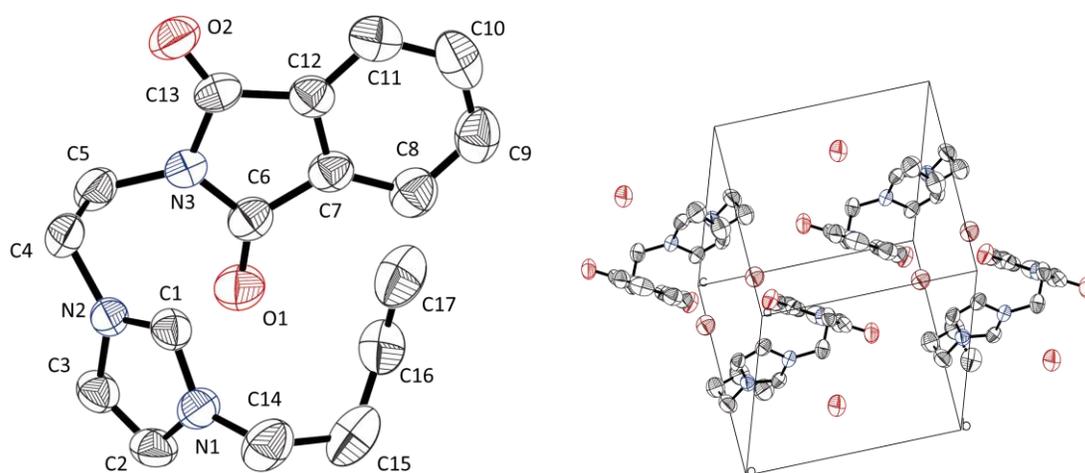
En la **Figura 22** se muestra el espectro de masas FAB<sup>+</sup> del compuesto **2** en donde se observa el ión molecular ([M-Br]<sup>+</sup>) en 298 m/z, el cual también representa el pico base.

Al analizar los valores teóricos y experimentales para las composiciones porcentuales de los átomos de C, N y H, se obtiene que la sal **2** tiene una molécula de agua ocluida en su composición (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br•H<sub>2</sub>O). Los valores calculados fueron 51.53, 10.60 y 5.60%, mientras que los experimentales fueron de 50.99, 10.65 y 5.48% para los átomos antes mencionados.



## Estructura molecular de **2**

Se obtuvieron los cristales adecuados para el análisis de difracción de rayos X de monocristal de **2** de manera análoga a la sal **1**. La sal **2** (**Figura 23**) cristalizó en un sistema triclinico (P-1) con una molécula en la unidad asimétrica y dos en la celda unitaria, además de tener una molécula de H<sub>2</sub>O por cada molécula de sal ocluida en el cristal. En el **Anexo II** se detalla la información cristalográfica obtenida a partir de la resolución de la estructura. Las distancias y ángulos característicos se resumen en la **Tabla 2**.



**Figura 23.** Estructura molecular y celda unitaria de **2**, elipsoides al 30% de probabilidad. Los hidrógenos y el átomo de Br fueron omitidos para mayor claridad

**Tabla 2.** Distancias y ángulos distintivos de **2**

Átomos	Longitud de enlace (Å)	Átomos	Ángulo (°)
C1-N1	1.318(4)	C1-N1-C2	108.3(3)
C1-N2	1.368(4)	C1-N2-C3	108.2(3)
C2-C3	1.332(6)	N1-C1-N2	108.8(3)
C6-N3	1.389(4)	C6-N3-C13	112.1(3)
C13-N3	1.399(4)		

### 3.1.3 Caracterización del compuesto 3

#### *Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 3*

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **3** se muestra en la **Figura 24**. El número de señales y su integración concuerdan con la estructura propuesta para **3**. Las señales del fragmento imidazolio se muestran como señales simples en 9.32 ppm (**a**), 7.89 ppm (**b**) y 7.76 (**c**). Las señales de los átomos de hidrógeno de la N-etil-ftalimida se muestran como tres singuletes en 7.81 ppm (**h**, **i**), 4.42 ppm (**d**) y 3.97 ppm (**e**). El resto de las señales atribuidas al fragmento bencilo son convenientemente mostradas en el espectro de la **Figura 24**.

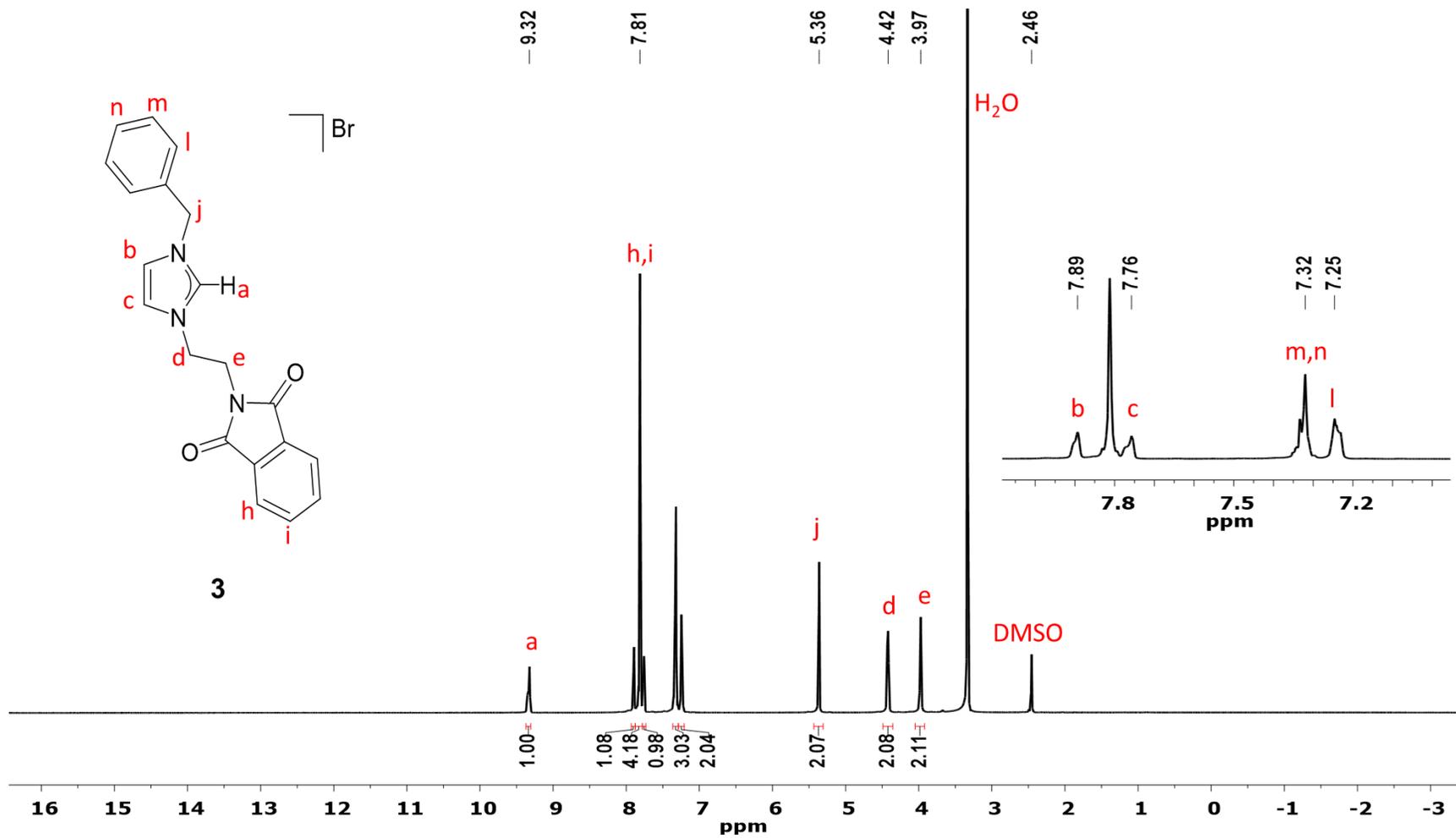
#### *Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 3*

En la **Figura 25** se muestra el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **3**. La señal correspondiente al fragmento NCHN (**a**) aparece en 136.8 ppm. Las señales restantes del imidazolio se muestran en 123.5 ppm (**b**) y 122.8 ppm (**c**). Las señales atribuidas a los fragmentos aromáticos se muestran entre 137 y 123 ppm. El resto de las señales debidas los hidrógenos alifáticos son asignadas en el espectro de RMN mostrado en la **Figura 25**.

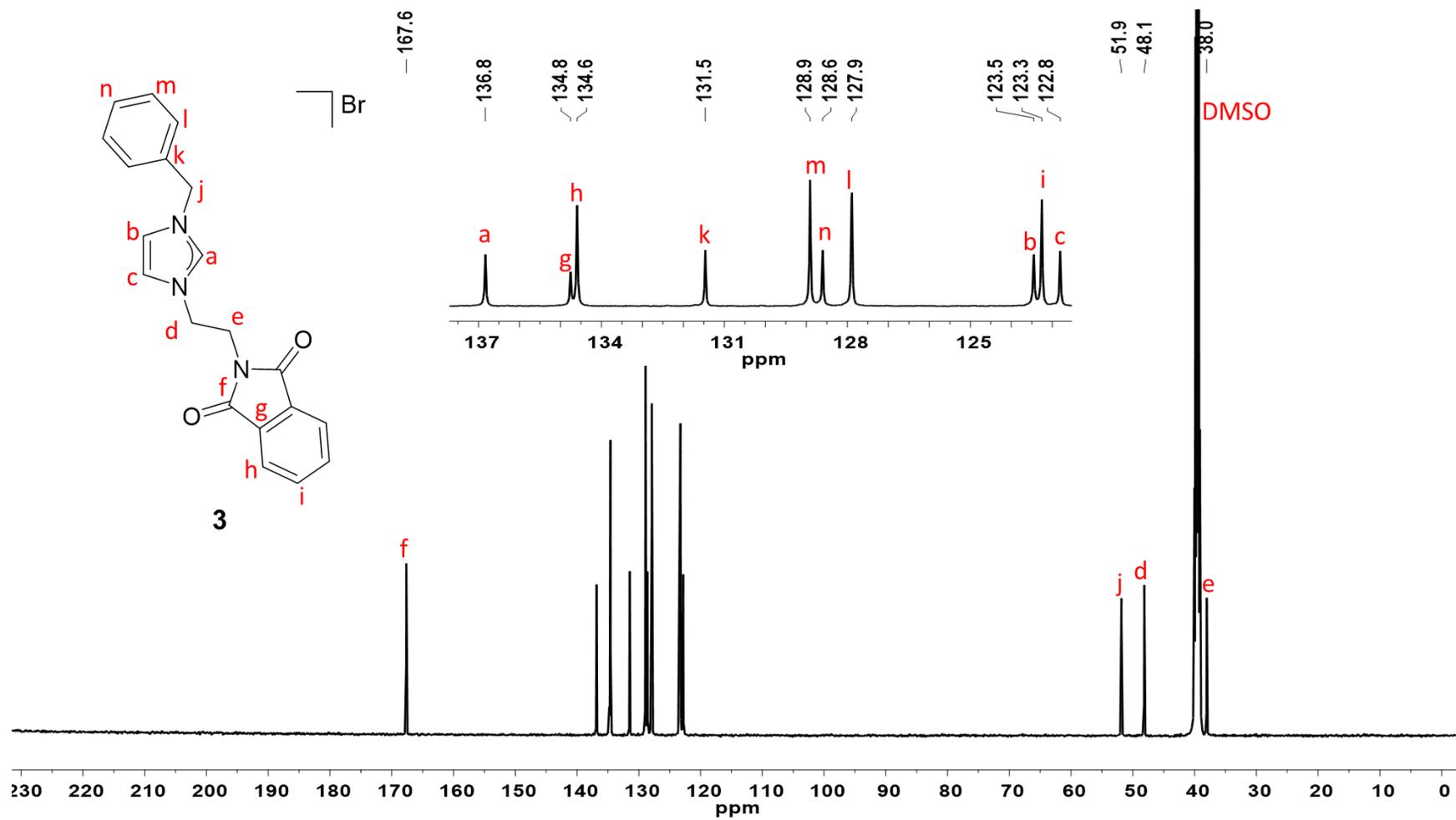
#### *Espectrometría de masas y análisis elemental de 3*

En la **Figura 26** se encuentra el espectro de masas en la técnica FAB<sup>+</sup> en donde el ión molecular ( $[\text{M}-\text{Br}]^+$ ) se ubica en 332 m/z, siendo este también el pico base y mostrando un patrón de abundancia isotópica experimental similar al calculado.

Las composiciones porcentuales teóricas para este compuesto ( $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$ ) son de 58.27, 10.19 y 4.40% para los átomos de C, N y H, respectivamente. Estos concuerdan con los valores experimentales obtenidos los cuales fueron 57.69, 10.06 y 4.24%



**Figura 24.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **3**. Frecuencia 500 MHz. Disolvente DMSO-d<sub>6</sub>. Temperatura 24°C



**Figura 25.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} de **3**. Frecuencia 126 MHz. Disolvente DMSO-d<sub>6</sub>. Temperatura 24°C

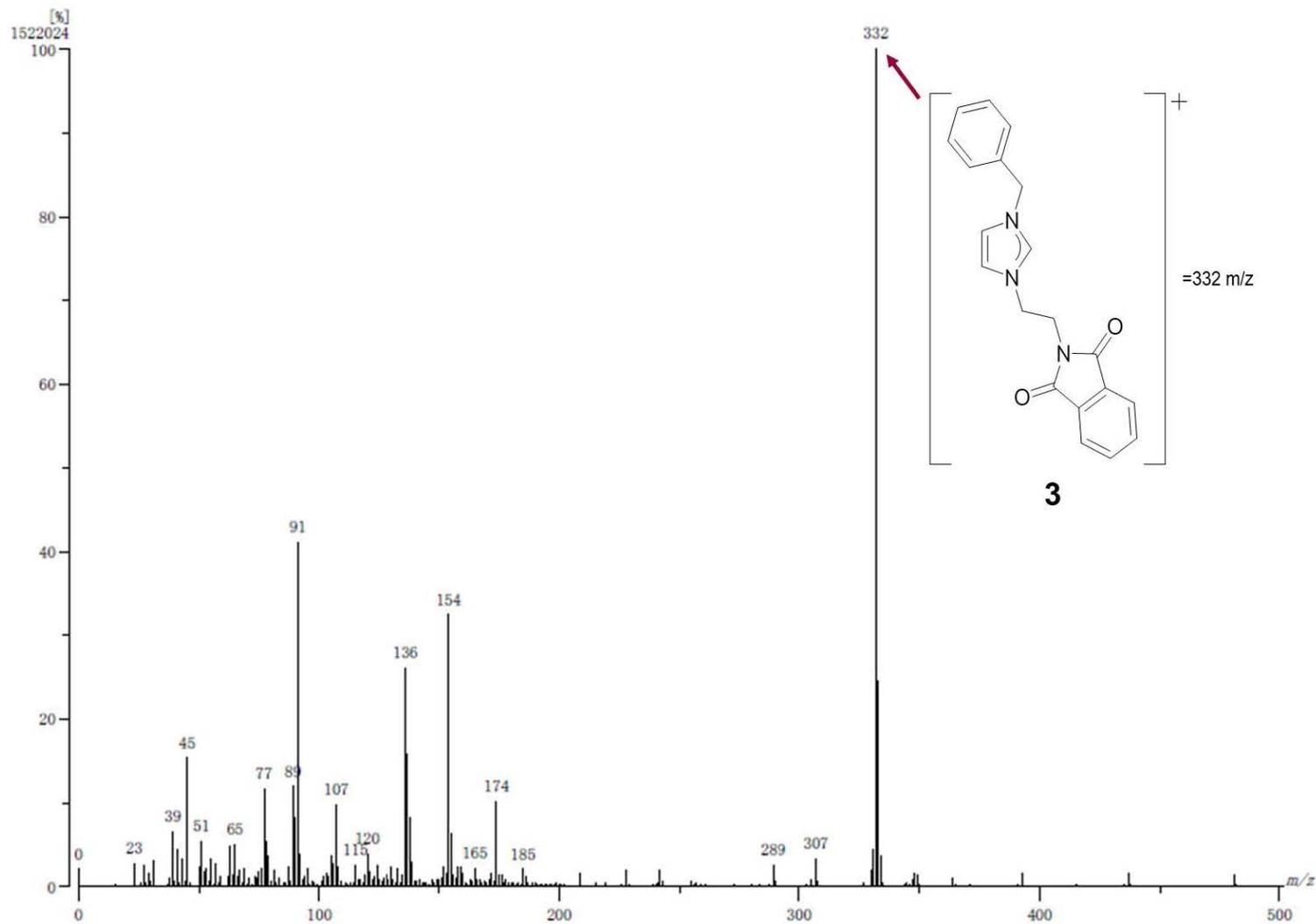
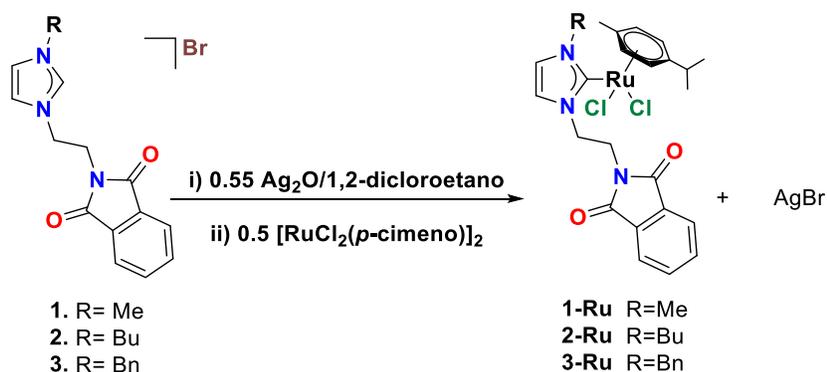


Figura 26. Espectro de masas FAB<sup>+</sup> de 3

### 3.2 Síntesis y caracterización de complejos de Ru(II)

Con todas las sales de azolio sintetizadas, y convenientemente caracterizadas, se decidió preparar los complejos de Ru(II) relacionados. La coordinación de los ligantes imidazolilidenos se realizó mediante una reacción de transmetalación del correspondiente complejo de Ag(I) (**Reacción 2**). El uso de complejos NHC de Ag(I) como reactivos de transferencia de carbeno, provee una ruta sintética que evita el uso de bases fuertes, atmósferas inertes y purificaciones complicadas. Además, esta estrategia resulta ser conveniente para la preparación de complejos de Au, Cu, Ni, Pd, Pt, Rh, Ir y Ru.<sup>75,76,77</sup> La labilidad del enlace Ag-NHC y la baja solubilidad del haluro de plata son consideradas la fuerza motriz de la reacción de transmetalación.

La síntesis de los complejos **1-Ru**, **2-Ru** y **3-Ru** fue realizada mediante la reacción de la sal de azolio respectiva con Ag<sub>2</sub>O en 1,2-dicloroetano. Esta mezcla fue agitada durante 3 h a temperatura ambiente y en ausencia de la luz. Pasado este tiempo se le añadió [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub>, y la reacción fue agitada durante otras 12 h. Posteriormente, la disolución fue filtrada en celita, y concentrada hasta la aparición de un sólido marrón-rojizo. Los rendimientos fueron del 72.8%, 76.2% y 53.5%, respectivamente.



**Reacción 2.** Síntesis de los complejos de Ru(II)

<sup>75</sup> Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, 17 (5), 972–975.

<sup>76</sup> Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 642–670.

<sup>77</sup> Garrison, J. C.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2005**, 105 (1), 3978–4008.

### 3.2.1 Caracterización del compuesto 1-Ru

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

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1-Ru** se muestra en la **Figura 27**. El número e integración de las señales mostradas en el espectro están en concordancia con la estructura propuesta para **1-Ru**. El primer indicio de que la coordinación de Ru se ha llevado a cabo se observa en la desaparición de la señal correspondiente al fragmento  $\text{NCHN}$ . Las señales correspondientes a los hidrógenos del fragmento  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$  aparecen en el espectro como dos pares diastereotópicos en 4.95 (**d**), 4.41 (**d'**) y 4.22 (**e**), 3.89 ppm (**e'**). El resto de señales se encuentran convenientemente asignadas en el espectro mostrado en la **Figura 27**.

#### *Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 1-Ru*

En la **Figura 28** se muestra el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo **1-Ru**. La señal más característica de **1-Ru** es sin lugar a dudas es la correspondiente al carbono carbénico, que se observa en 176.1 ppm (**a**). Esto confirma que la coordinación del centro metálico ha ocurrido. Para realizar la asignación correcta del resto de señales se realizaron los experimentos bidimensionales HSQC (**Figura 29**) y HMBC (**Figura 30**); el primero muestra la correlación C-H a uno y dos enlaces de distancia, mientras que en el segundo la correlación es a dos y tres enlaces de distancia. Las correlaciones encontradas en el espectro HSQC se presentan en la **Tabla 3**. De esta manera se lograron distinguir claramente las señales correspondientes a los carbonos enlazados a hidrógeno. La asignación de los carbonos cuaternarios se logró con ayuda del experimento HMBC, de esta manera se determinó que la señal del carbonilo se observa en 168.2 ppm (**f**).

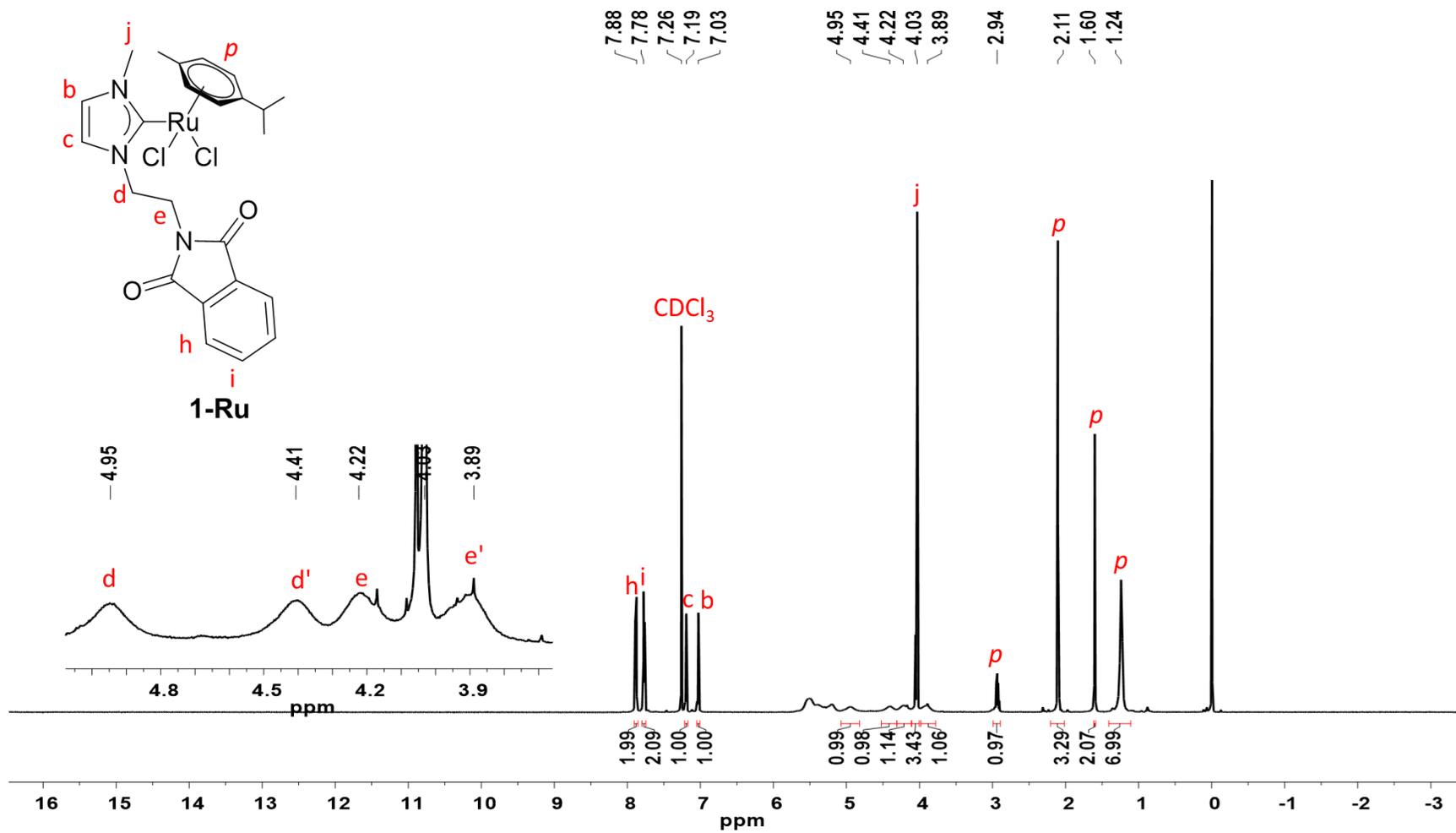
**Tabla 3.** Correlaciones C-H obtenidas del espectro HSQC del compuesto **1-Ru**

Correlación C-H	
[C <sub>i</sub> ] (134.6 ppm) – H <sub>i</sub> (7.78 ppm, m)	
[C <sub>b</sub> ] (124.5 ppm) – H <sub>b</sub> (7.03 ppm, d)	
[C <sub>h</sub> ] (123.8 ppm) – H <sub>h</sub> (7.88 ppm, m)	
[C <sub>c</sub> ] (121.8 ppm) – H <sub>c</sub> (7.19 ppm, d)	
[C <sub>d</sub> ] (49.2 ppm) – H <sub>d</sub> (4.95 ppm, s)	
[C <sub>d</sub> ] (49.2 ppm) – H <sub>d'</sub> (4.41 ppm, s)	
[C <sub>j</sub> ] (40.0 ppm) – H <sub>j</sub> (4.03 ppm, d)	
[C <sub>e</sub> ] (39.0 ppm) – H <sub>e</sub> (4.22 ppm, s)	
[C <sub>e</sub> ] (39.0 ppm) – H <sub>e</sub> (3.89 ppm, s)	

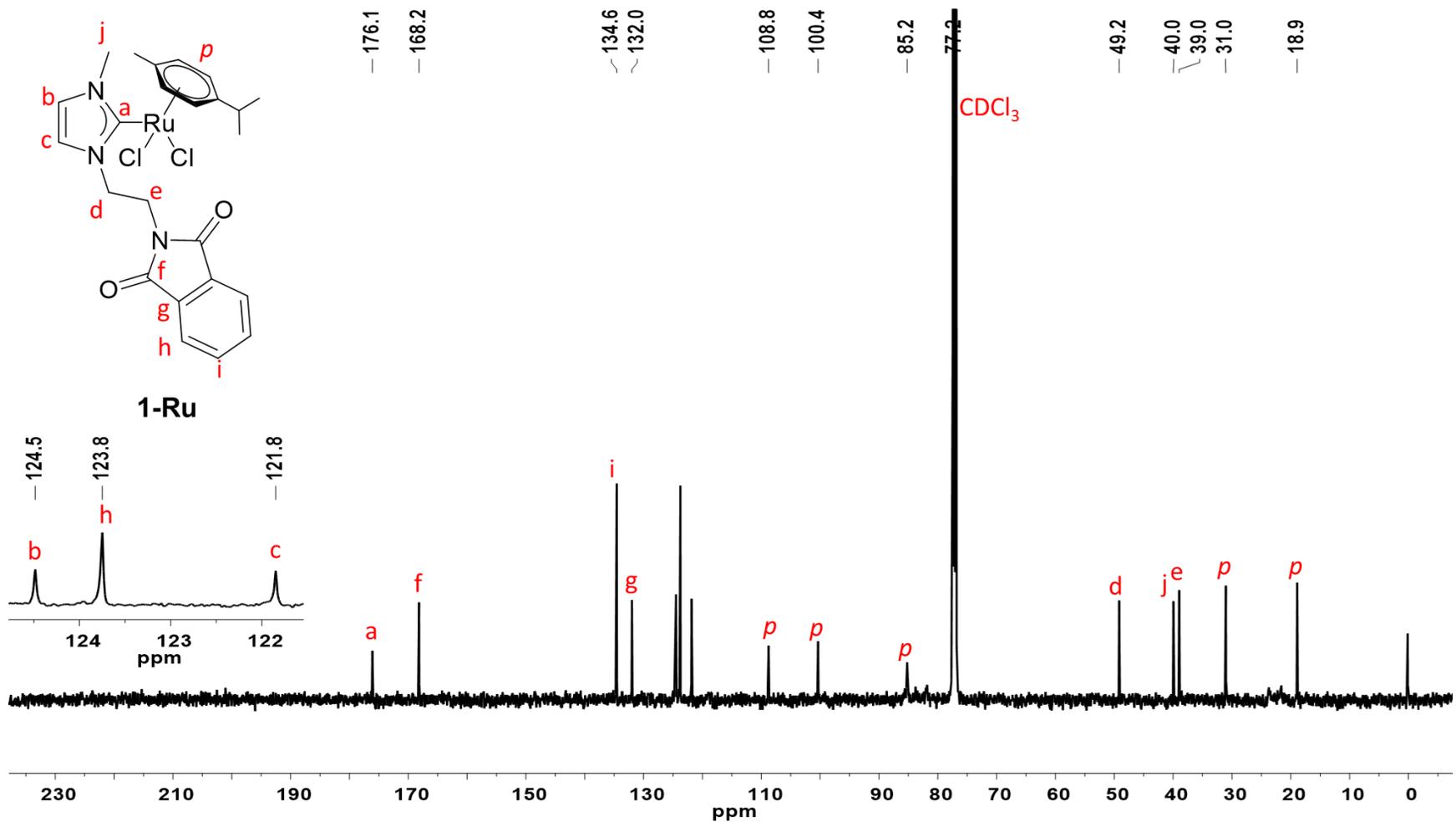
### *Espectrometría de masas y análisis elemental de 1-Ru*

Las composiciones porcentuales calculadas para este compuesto fueron de 50.53, 7.37 y 4.95% para los átomos de C, N e H, respectivamente. Esto indicaría la presencia de una molécula de complejo de Ru(II) y media molécula de agua ( $C_{24}H_{27}N_3O_2Cl_2Ru \cdot \frac{1}{2}H_2O$ ). Estos valores concuerdan con los valores experimentales obtenidos, los cuales fueron 50.50, 7.02 y 4.95% para los átomos antes mencionados.

El espectro de masas fue obtenido por la técnica MALDI-TOF, el cual se muestra en la **Figura 31**, en donde no se observa el ión molecular esperado  $[M]^+$  (561 m/z); sin embargo, el pico en 525.753 m/z, la cual representa el pico base corresponde a la pérdida de un átomo de cloro ( $[M-Cl]^+$ ) y presenta la distribución isotópica esperada.



**Figura 27.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **1-Ru**. Frecuencia 500 MHz. Disolvente CDCl<sub>3</sub>. Temperatura 24°



**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **1-Ru**. Frecuencia 126 MHz. Disolvente  $\text{CDCl}_3$ . Temperatura 24°C

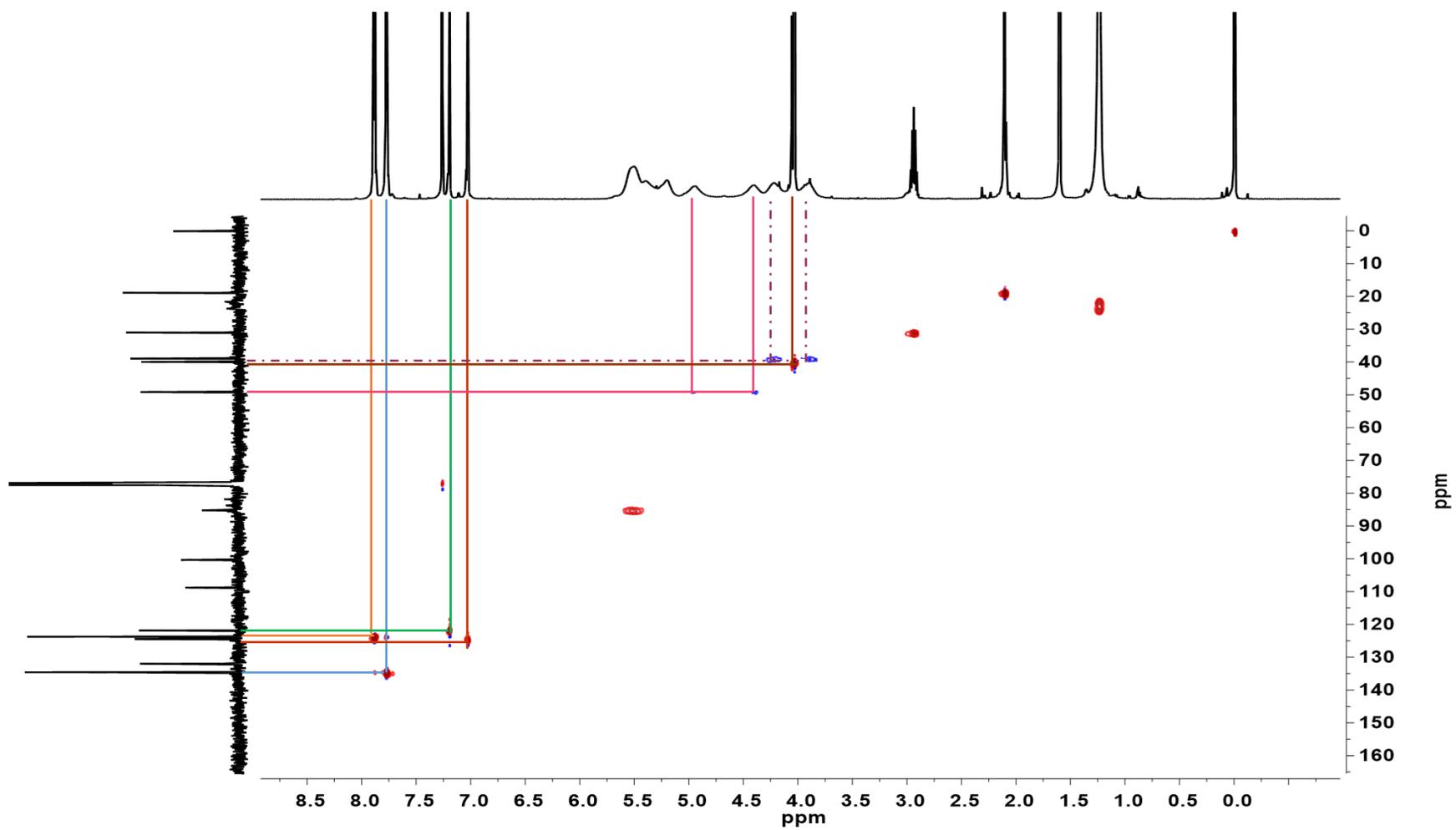


Figura 29. Espectro HSQC del compuesto 1-Ru

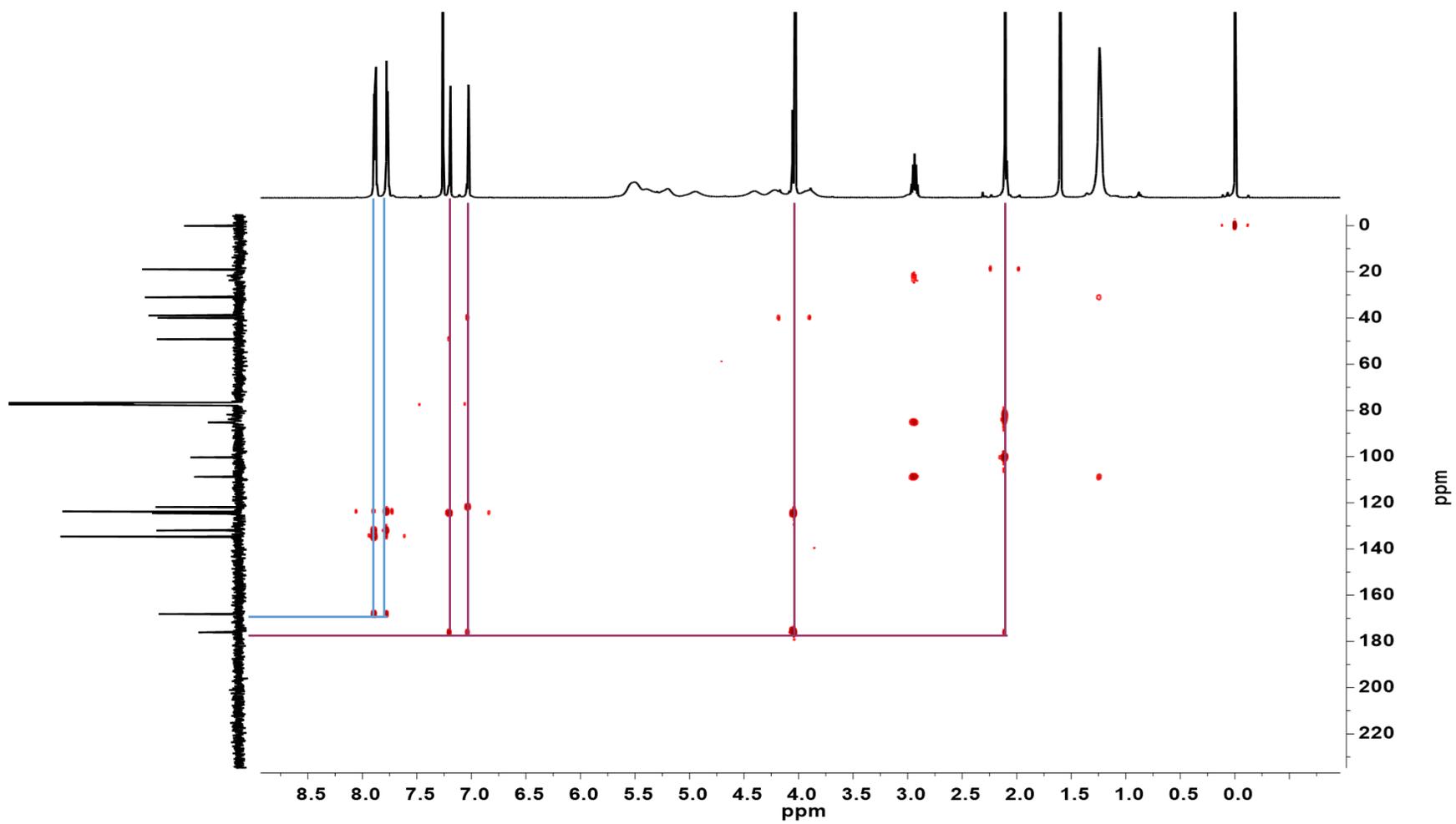


Figura 30. Espectro HMBC del compuesto 1-Ru

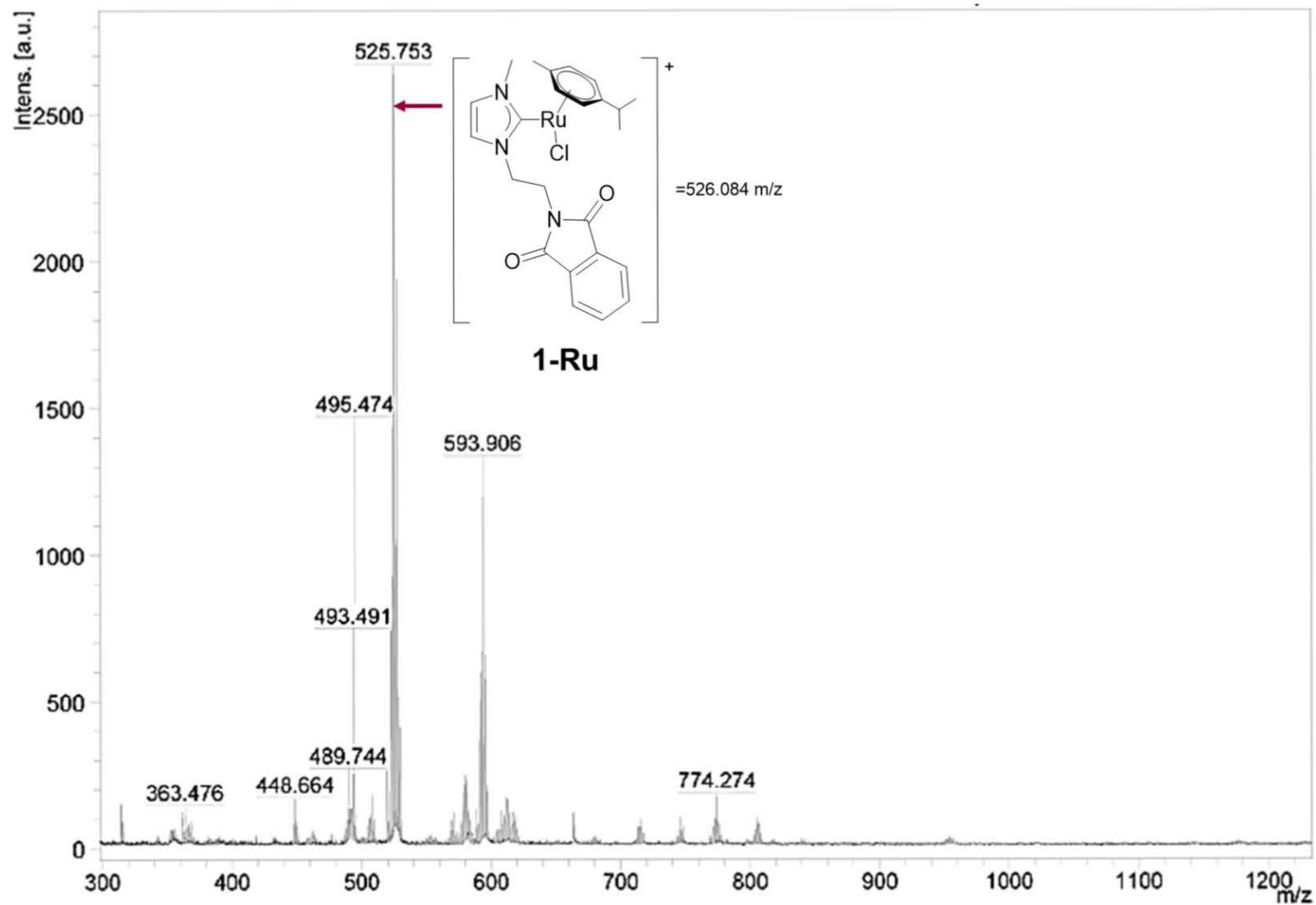


Figura 31. Espectro de masas MALDI-TOF de 1-Ru

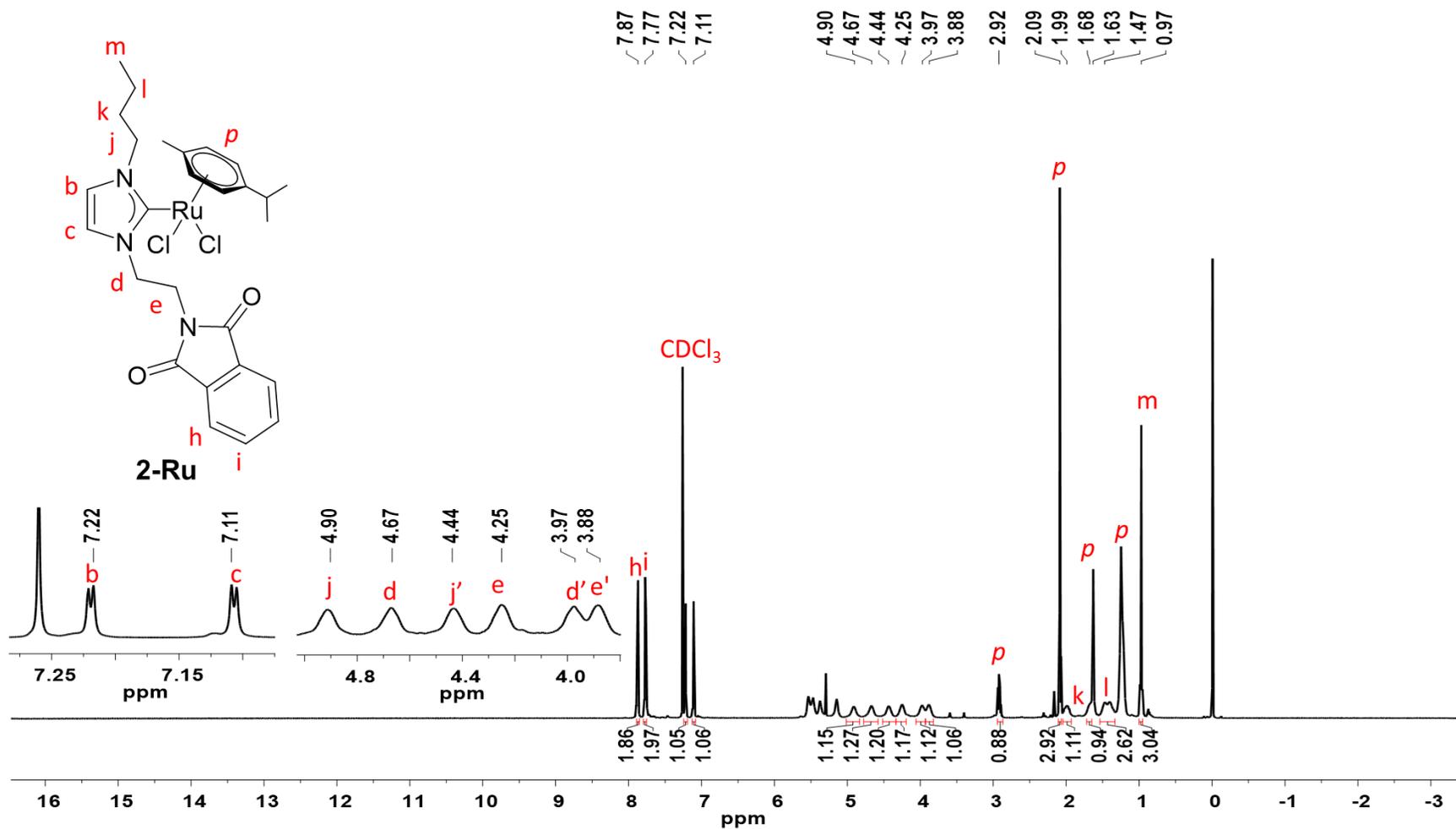
### 3.2.2 Caracterización del compuesto 2-Ru

#### *Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 2-Ru*

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **2-Ru** se muestra en la **Figura 32**. El espectro fue obtenido empleando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Al igual que en el complejo **1-Ru**, la señal del fragmento  $\text{NCHN}$  no se observa en el espectro, este es el primer indicio de que la coordinación del fragmento metálico se ha realizado. Las señales correspondientes al anillo de imidazol se muestran como señales simples en 7.22 (**b**) y 7.11 (**c**) ppm. Las señales asignadas a la cadena alifática de  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$  aparecen como dos pares diastereotópicos en 4.67 (**d**), 3.87 (**d'**) y 4.25 (**e**), 3.88 (**e'**) ppm. El resto de señales se encuentran convenientemente asignadas en el espectro de la **Figura 32**.

#### *Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 2-Ru*

En la **Figura 33** se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **2-Ru**. Al igual que en el caso del complejos **1-Ru**, la asignación de las señales del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **2-Ru** se realizó con ayuda de los espectros bidimensionales HSQC y HMBC (**Anexo III**). La señal más característica del espectro corresponde a la señal debida al carbono carbénico que se muestra en 175.9 ppm (**a**). Como era de esperarse las señales correspondientes a los carbonos aromáticos del fragmento ftalimida se muestran en la región de 135 – 123 ppm. Las señales del anillo de imidazolilideno se muestran en 122.3 (**c**) y 121.9 (**b**) ppm. El resto de las señales se encuentran convenientemente asignadas en espectro de la **Figura 33**.



**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **2-Ru**. Frecuencia 500 MHz. Disolvente  $\text{CDCl}_3$ . Temperatura  $24^\circ\text{C}$

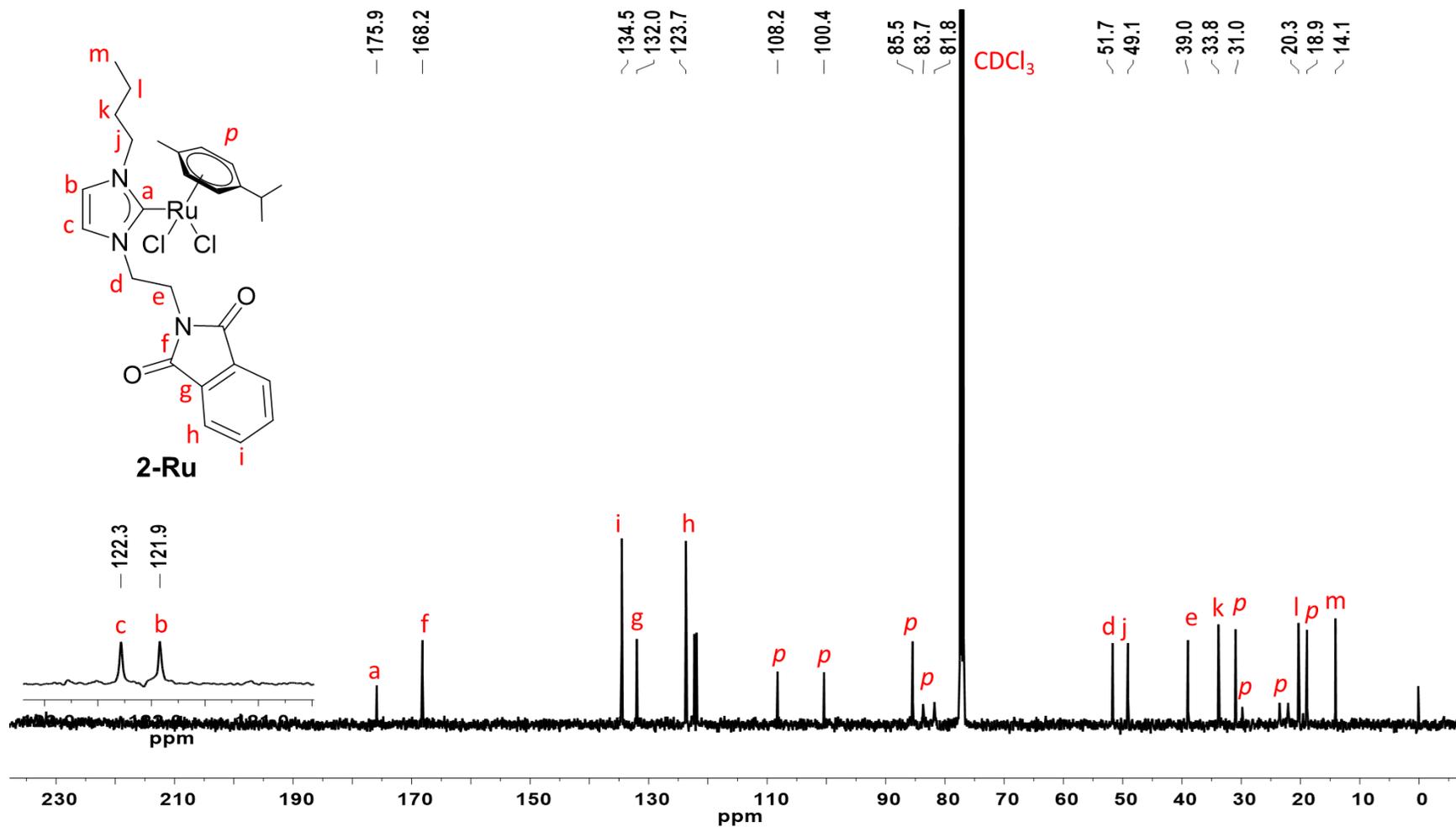


Figura 33. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **2-Ru**. Frecuencia 126 MHz. Disolvente  $\text{CDCl}_3$ . Temperatura  $24^\circ\text{C}$

### *Espectrometría de masas y análisis elemental de 2-Ru*

El espectro mostrado en la **Figura 34** corresponde al experimento MALDI-TOF para el complejo **2-Ru** en el cual el pico que corresponde a el pico base es también el pico que nos indica la presencia del compuesto  $[M-Cl]^+$ , dicha pico se encuentra en 567.884 m/z.

Los cálculos de análisis elemental para los átomos de C, N y H fueron de 52.17, 6.76 y 5.68%, respectivamente. Estos valores concuerdan con los obtenidos experimentalmente, los cuales fueron de 52.55, 6.72 y 5.42%, indicando que el compuesto **2-Ru** tiene una molécula de agua ocluida en su composición ( $C_{27}H_{33}N_3O_2Cl_2Ru \cdot H_2O$ )

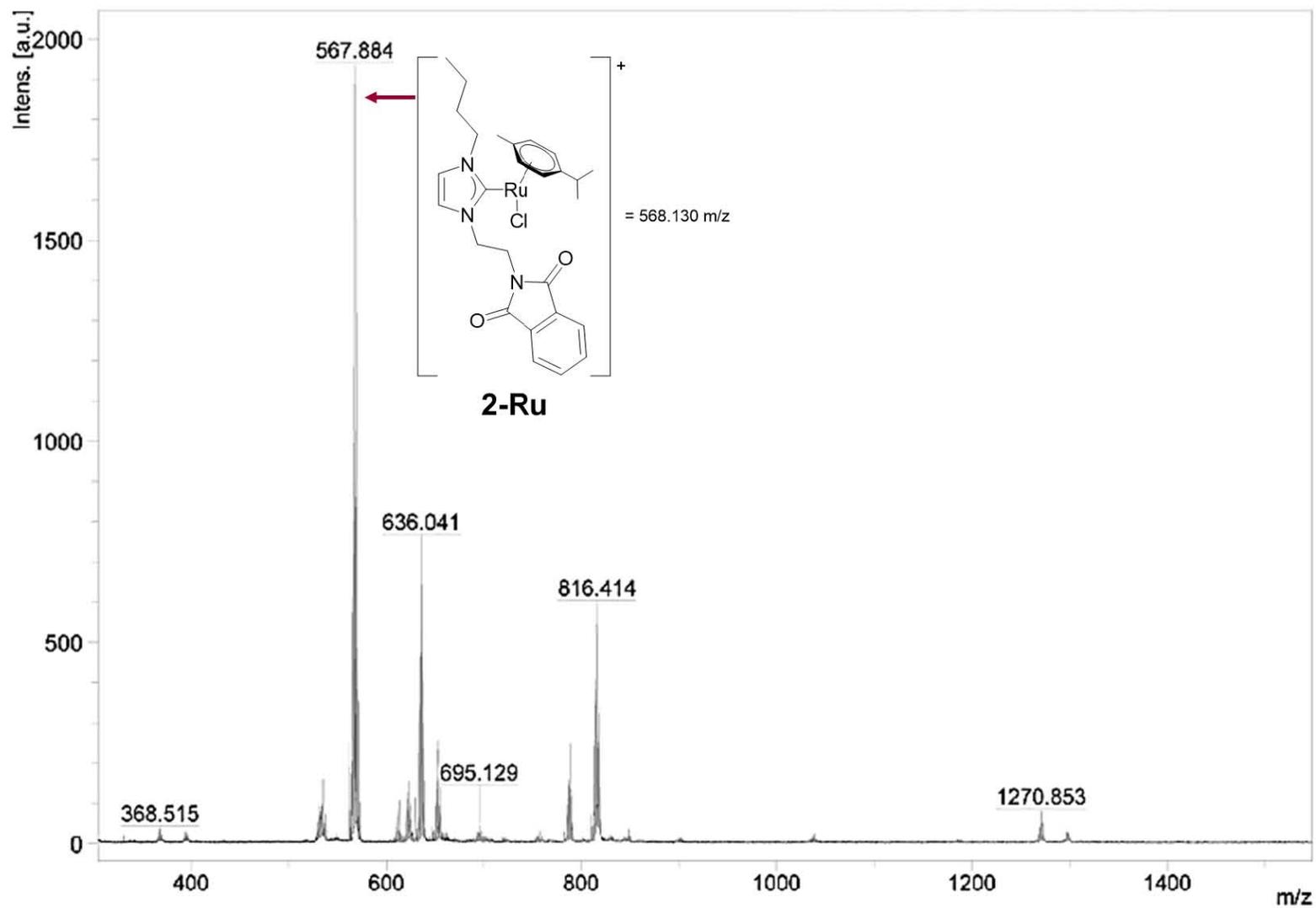


Figura 34. Espectro de masas MALDI-TOF de 2-Ru

### 3.2.3 Caracterización del compuesto 3-Ru

#### *Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 3-Ru*

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **3-Ru** se muestra en la **Figura 35**. Al igual que en los complejos anteriores, en el espectro no se observa la señal correspondiente al fragmento  $\text{NCHN}$ , lo que sugiere que se ha coordinado el ligante NHC al Ru. Las señales asignadas al ligante imidazolilideno aparecen en 7.17 (**c**) y 6.85 (**b**) ppm. Las señales del fragmento  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$  se muestran como dos pares diasterotópicos en 4.93 (**d**), 4.57 (**d'**) y 4.31 (**e**), 3.94 (**e'**) ppm. En 7.87 y 7.78 ppm aparecen las señales asignadas al fragmento ftalimida. El resto de las señales se encuentran convenientemente asignadas en el espectro de la **Figura 35**.

#### *Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 3-Ru*

La **Figura 36** muestra el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **3-Ru**. La asignación de las señales del espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  se realizó mediante el experimento bidimensional HSQC (**Anexo III**). La señal del carbono carbénico se observa en 177.2 (**a**) ppm. Las señales de los fragmentos aromáticos de los N-sustituyentes se muestran en la región típica de carbonos aromáticos, entre 138 y 124 ppm. En 168.4 ppm (**f**) aparece la señal del carbonilo. El resto de señales están asignadas convenientemente en el espectro de la **Figura 36**.

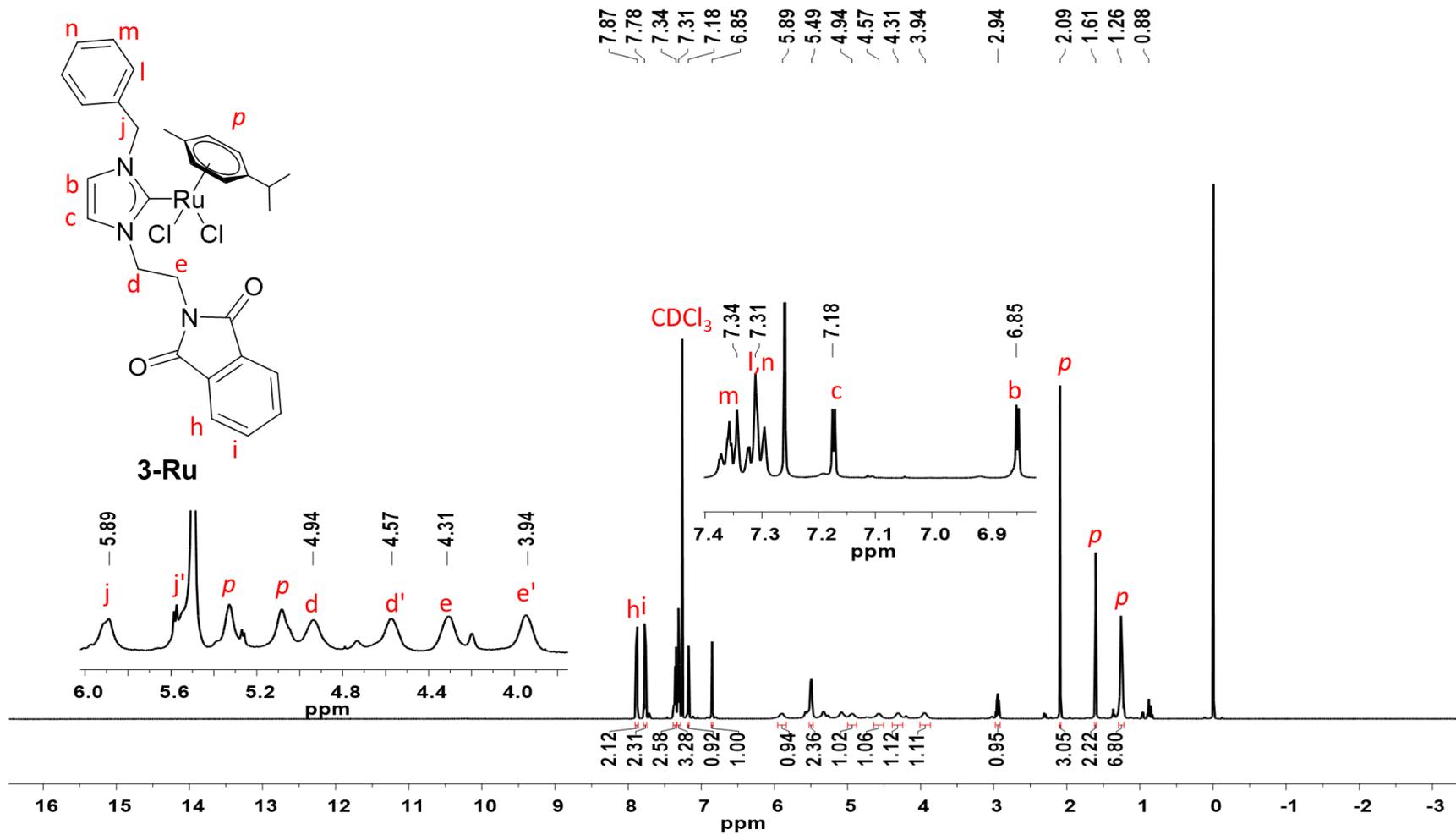


Figura 35. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **3-Ru**. Frecuencia 500 MHz. Disolvente  $\text{CDCl}_3$ . Temperatura  $24^\circ\text{C}$

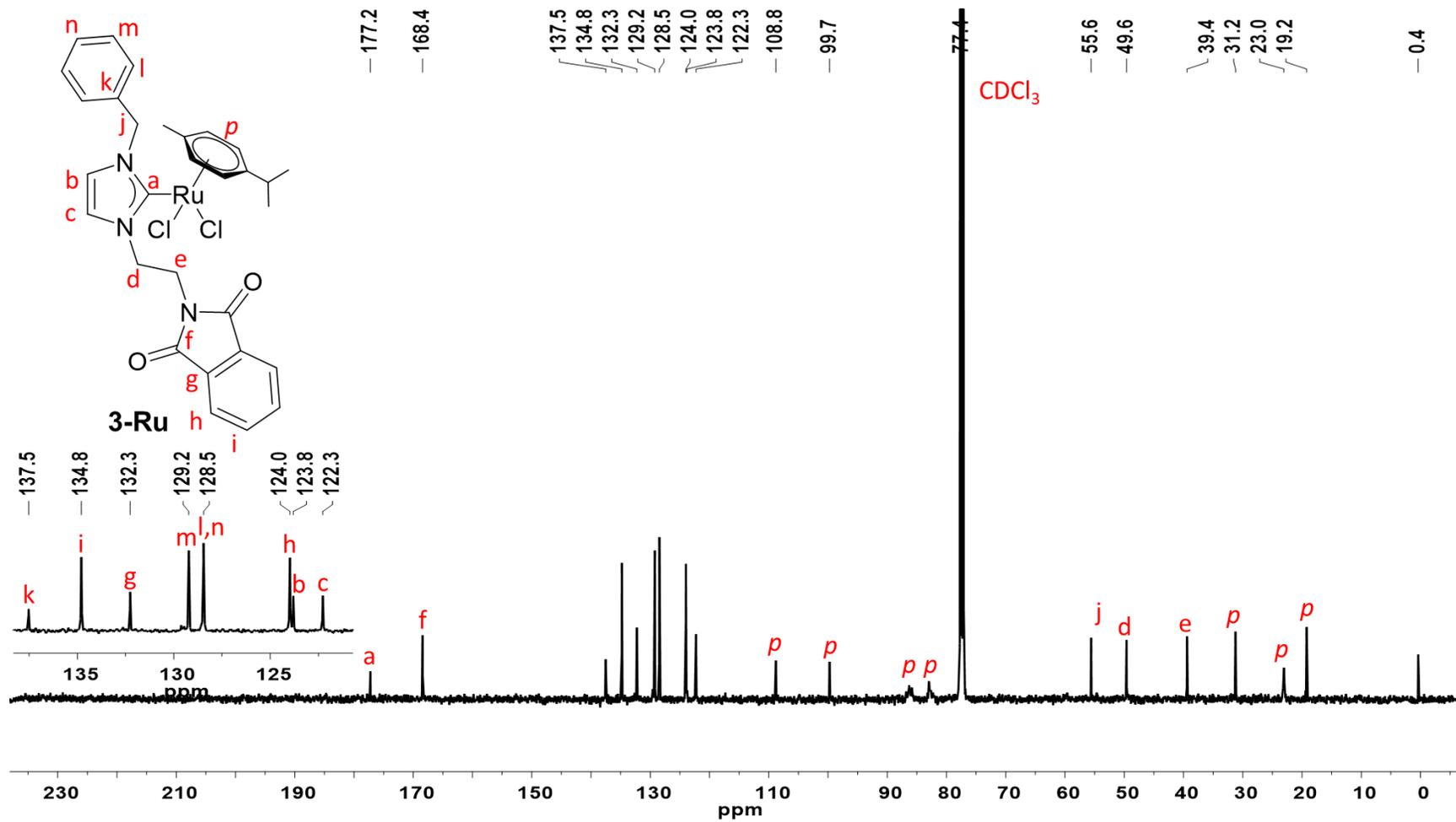


Figura 36. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **3-Ru**. Frecuencia 126 MHz. Disolvente  $\text{CDCl}_3$ . Temperatura 24°C

### *Espectrometría de masas y análisis elemental de 3-Ru*

El espectro de masas en la modalidad MALDI-TOF se muestra en la **Figura 37**, en este se observa un pico en 601.948 m/z, el cual corresponde al fragmento  $[M-Cl]^+$  concordando con el patrón de abundancia isotópica esperado. Otra señal de importancia es la que corresponde al pico base, localizada en 331.584 m/z y que indica la presencia del ligante carbeno.

Analizando los valores teóricos y experimentales obtenidos de porcentajes elementales, se observa que el compuesto 3-Ru tiene una molécula de agua ocluida ( $C_{30}H_{31}N_3O_2Cl_2Ru \cdot H_2O$ ). Los valores teóricos fueron 54.96, 6.41 y 5.07%, para los átomos de C, N e H, respectivamente, mientras que los experimentales fueron de 54.58, 5.98 y 4.81% para los átomos antes mencionados.

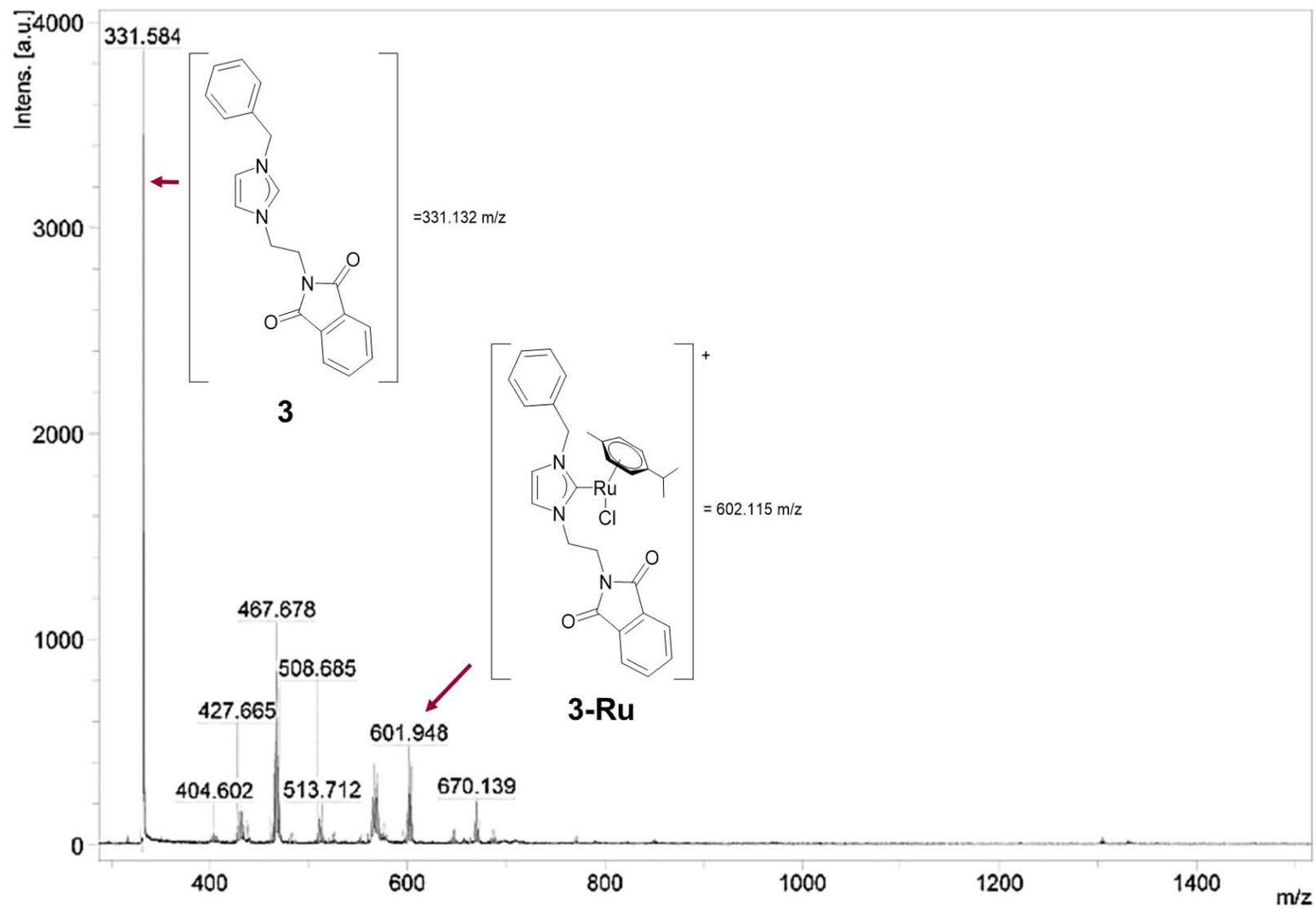


Figura 37. Espectro de masas MALDI-TOF de **3-Ru**

# **Capítulo IV**

## **Evaluación citotóxica**

---

El cáncer es uno de los principales problemas de salud pública, ya que es la principal causa de muerte en el mundo. Siendo en México, a partir de la década de 1990 la segunda causa. Los cinco tipos de cáncer de mayor incidencia en el país son los de mama, próstata, cervico uterino, colorectal y pulmón.<sup>78</sup> Entre los principales medicamentos que se usan, el *cis*-platino es el más empleado y estudiado. Sin embargo, este compuesto presenta numerosos efectos secundarios como por ejemplo náuseas, alopecia, entre otros. Todo esto ha contribuido a la búsqueda de nuevos tratamientos. Desde 2005 se describió el posible uso de complejos de Ru(II) para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer,<sup>79</sup> inclusive hay complejos de Ru(II) que se encuentran bajo estudio clínico. Teniendo todo esto en mente, se decidió evaluar la actividad citotóxica de los complejos preparados, así como también los precursores de ligantes NHC. A continuación se describen los resultados obtenidos.

#### 4.1 Evaluación citotóxica

Ya con toda la serie de compuestos preparados, se llevó a cabo la evaluación citotóxica tanto de las sales de azolio como de sus respectivos complejos de Ru(II). Los compuestos fueron evaluados siguiendo el procedimiento de sulforodamina B (SRB), empleando una concentración de 50  $\mu$ M. Las células cancerosas en que se evaluaron fueron seis; U251 (glioblastoma humano), PC-3 (adenocarcinoma prostático humano), K562 (leucemia mielógena crónica humana), HTC-15 (adenocarcinoma colorectal humano), MCF-7 (adenocarcinoma mamario humano) y SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón humano), así como también en una línea celular sana FGH (cultivo primario de fibroblastos gingivales humanos sanos).

Los resultados de la evaluación citotóxica se muestra en **Tabla 4** y la **Figura 1** **Figura 38**. Las sales de azolio presentan una nula inhibición en cuatro de las siete líneas celulares, siendo la sal **3** la de menor actividad, al presentar solo 5.6 % de

---

<sup>78</sup> [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) (International Agency for Research on Cancer, Organización Mundial de la Salud, 25 de Agosto de 2018)

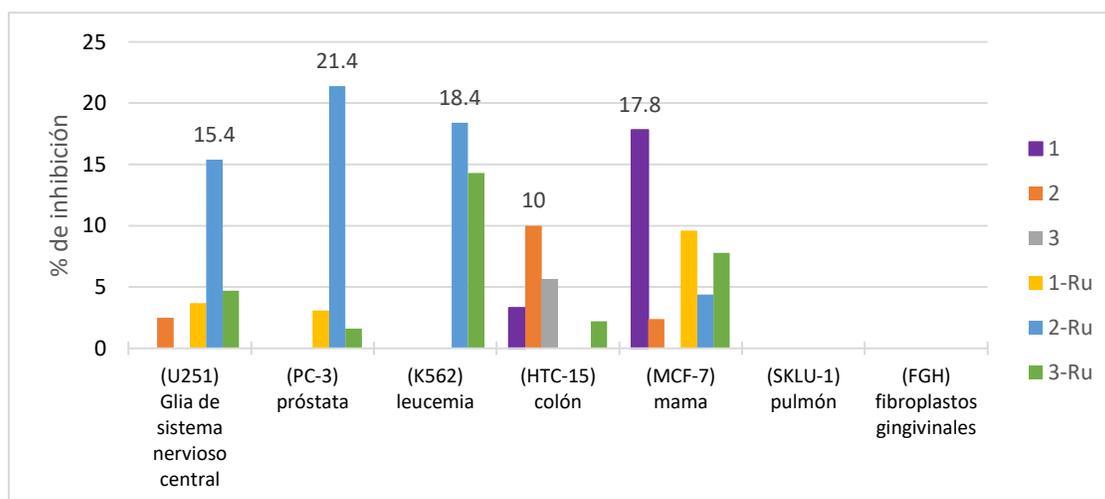
<sup>79</sup> Scolaro, C., Bergamo, A., Brescacin, L., Delfino, R., Cocchietto, M., Laurencyzy, G., Dyson, P. J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48(12), 4161–4171.

inhibición frente a la células HTC-15. El compuesto **1** mostró el porcentaje de inhibición más elevado, con un 17.8 % frente a células de MCF-7.

En general los complejos de Ru mostraron una mayor actividad. Por ejemplo, el complejo **2-Ru** presentó un mayor porcentaje de inhibición en comparación con su sal de azolio relacionada; **2-Ru** mostró un 15.4%, 21.4% y 18.4% para las células U251, PC-3 y K562, respectivamente, mientras que **2** solo presentó un 2.5% para U251 y una actividad nula para PC-3 y K562. De manera similar ocurre para la pareja **3** y **3-Ru**; la sal de azolio **3** presentó una nula inhibición frente a las líneas celulares U251, PC-3, K562 y MCF-7, mientras que el complejo mostró una actividad moderada frente a estas células. Cabe destacar que ninguno de los compuestos evaluados presentó actividad frente a células sanas FGH.

**Tabla 4.** Screening primario de inhibición del crecimiento de los compuestos obtenidos

	% de inhibición del crecimiento por la línea celular						
Muestra 50 $\mu$ M	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	FGH
<b>1</b>	NC	NC	NC	3.3	17.8	NC	NC
<b>2</b>	2.5	NC	NC	10	2.4	NC	NC
<b>3</b>	NC	NC	NC	5.6	NC	NC	NC
<b>1-Ru</b>	3.7	3.1	NC	NC	9.6	NC	NC
<b>2-Ru</b>	15.4	21.4	18.4	NC	4.4	NC	NC
<b>3-Ru</b>	4.7	1.6	14.3	2.2	7.8	NC	NC



**Figura 38.** Porcentajes de inhibición del screening primario en siete líneas celulares

# **Capítulo V**

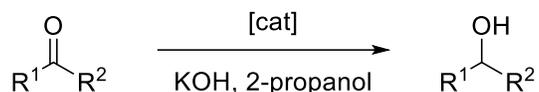
## **Evaluación catalítica**

---

En los últimos años los carbenos N-heterocíclicos se han utilizado como ligantes alternativos a las fosfinas para la síntesis de catalizadores homogéneos; a pesar de que estos ligantes pueden utilizarse con diversos metales de transición, su uso para complejos NHC-Ru en catálisis es amplia, ya que son utilizados en reacciones de metátesis de olefinas, acoplamiento C-C, síntesis de amidas, acoplamiento de alcohol y aminas, transferencia de hidrógeno, entre otras. Las reacciones de transferencia de hidrógeno utilizando complejos de metales de transición como catalizadores, han sido estudiadas extensamente, debido a que la mayoría de los principios activos utilizados en la industria farmacéutica contienen grupos alcohol.<sup>80,81</sup> Esta reacción catalítica es más conveniente que la hidrogenación directa con hidrógeno gaseoso, debido a que las condiciones de reacción son más suaves, económicas y amigables con el ambiente.<sup>82</sup>

### 5.1 Evaluación catalítica de los compuestos de Ru(II)

Se evaluó la actividad catalítica de los compuestos **1-Ru**, **2-Ru** y **3-Ru** en la reacción de transferencia de hidrógeno (**Reacción 3**).



#### **Reacción 3.** Transferencia de hidrógeno

Con la finalidad de determinar cual de los complejos posee una mayor actividad catalítica, se empleó benzofenona como sustrato, 0.15% mol de catalizador e isopropanol como disolvente. Las reacciones fueron calentadas a 100°C, durante 30 min, con una potencia de 150 W en microondas.

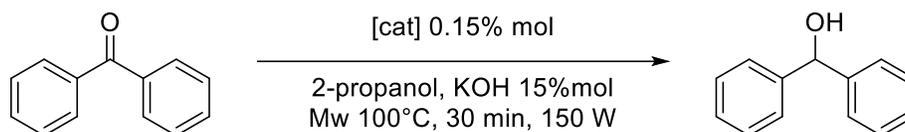
<sup>80</sup> Ohkuma, T., Kitamura, M., Noyori, R., & Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis. Asymmetric Hydrogenation* **2005**. 1-110

<sup>81</sup> Ding, N., Hor, T. S. A. *Dalton Trans.* **2010**, 39(42), 10179–10185.

<sup>82</sup> Ekström, J., Wettergren, J., Adolfsson, H., *Adv. Synth. Catal* **2007**, 349(10), 1609-1613.

Bajo estas condiciones, el complejo **1-Ru** presento la mejor actividad catalítica, seguido de **3-Ru** y **2-Ru**, respectivamente (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Optimización de las condiciones de reacción de la evaluación catalítica



Catalizador	Rendimiento (%) <sup>1</sup>
<b>1-Ru</b>	80.8
<b>2-Ru</b>	53.4
<b>3-Ru</b>	58.0

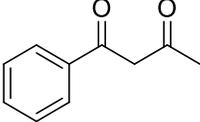
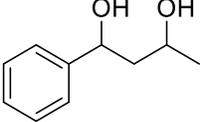
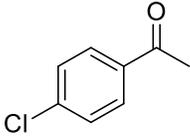
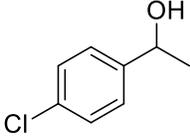
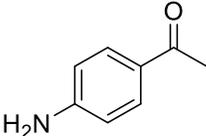
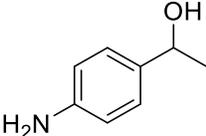
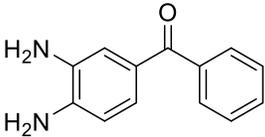
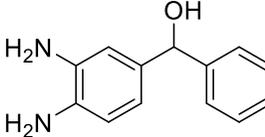
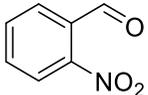
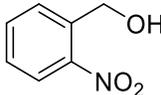
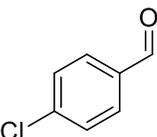
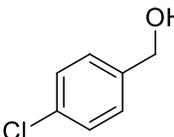
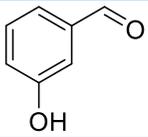
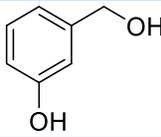
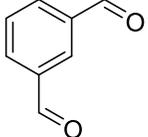
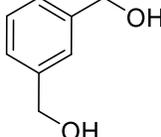
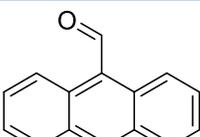
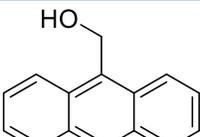
<sup>1</sup> El rendimiento obtenido se midió mediante RMN <sup>1</sup>H, con ayuda de 1,2,4,5-tetrametilbenceno como estándar. Los espectros de dicha técnica se encuentran en el **Anexo IV**.

Probablemente. La mayor actividad de 1-Ru se deba a que el N-sustituyente metilo posee una menor donación  $\sigma$  en comparación con los otros sustituyentes.<sup>27</sup>

Una vez que se determinó cual compuesto era el más activo, se exploró su regioselectividad en la reacción de transferencia de hidrógeno frente a diferentes sustratos como por ejemplo 1-fenil-1,3-butadiona, 4'-cloroacetofenona, 4'-aminoacetofenona, 3,4-diaminobenzofenona, 2-nitrobenzaldehido, 4-clorobenzaldehido, 3-hidroxibenzaldehido, isoftalaldehido y 9-antralaldehido (

**Tabla 6).**

**Tabla 6.** Rendimiento de los distintos sustratos

Entrada	Sustrato	Producto	Rendimiento (%)
1			37.6
2			81.9
3			0.0
4			46.7
5			68.3
6			89.9
7			45.5
8			90.6
9			91.6

En general, los grupos aldehídos se hidrogenan más fácilmente que los grupos cetona. En el caso de tener un sustituyente amino (**3, Tabla 6**) el catalizador es inactivo, mientras que si hay dos grupos amino como en el caso de 3,4-diaminobenzofenona se obtendrá un rendimiento del 46.7% (**4, Tabla 6**). Además, las condiciones de reacción toleran grupos como NO<sub>2</sub>, Cl, OH, aminas y grupos aromáticos.

# **Capítulo VI**

## **Conclusiones**

---

## 6.1 Conclusiones

- Se logró sintetizar tres precursores de ligantes NHC derivados de diferentes 1-imidazoles y N-(2-Bromoetil)ftalimida (**1-3**), así como también la síntesis de tres complejos NHC de Ru(II) (**1-Ru-3-Ru**).
- Fue posible la caracterización completa de los compuestos sintetizados mediante técnicas analíticas convencionales ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , MS-FAB<sup>+</sup> y análisis elemental).
- Se evaluó la actividad citotóxica para la serie de ligantes y complejos, observando que los compuestos sintetizados demostraron una acción inhibitoria regular, presentando el mejor porcentaje de inhibición (21.4%) para la línea celular PC-3 (adenocarcinoma prostático humano) en un screening primario para el compuesto **2-Ru**.
- Los complejos de Ru(II) presentaron una buena actividad catalítica en la reacción de transferencia de hidrógeno, siendo el complejo **1-Ru** el mejor catalizador bajo las condiciones de reacción establecidas experimentalmente. Es posible que dicho compuesto sea el que presenta una mayor actividad, debido a que es el que tiene presenta una menor donación. Además, de que las condiciones de reacción establecidas toleran grupos funcionales como el  $\text{NO}_2$ .

# **Capítulo VII**

## **Procedimientos experimentales**

---

## 7.1 Reactivos e instrumentación

Todos los reactivos utilizados en la síntesis, pruebas catalíticas, así como también los disolventes deuterados utilizados para los experimentos de RMN, se obtuvieron comercialmente de Sigma-Aldrich. Todos los disolventes utilizados fueron de grado reactivo marca J.T. Baker.

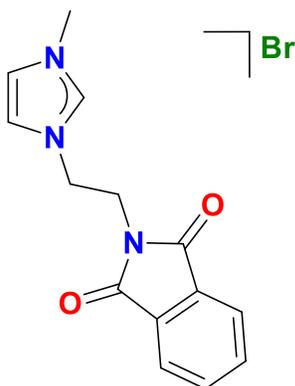
La caracterización de los compuestos sintetizados fue realizada mediante el uso de diversos equipos según la técnica a utilizar, entre estos equipos se encuentran:

Balanza analítica OHAUS modelo EXPLORER PRO con precisión de 0.0001 g. Rotavapor BÜCHI R-144 con un baño de agua BÜCHI B480. Los puntos de fusión fueron determinados en tubos capilares en un medidor digital de punto de fusión, Electrothermal 9000. Los experimentos de resonancia magnética nuclear se efectuaron en los equipos BRUKER AVANCE III 300 MHz y VARIAN, Unity Inova de 500 MHz. Los análisis de masas por la técnica FAB<sup>+</sup> se realizaron en un espectrofotómetro Joel JMS-SX102A en voltaje de 10 kV y para la técnica de MALDI-TOF se utilizó el equipo FLEX-PC de tipo microflex. Los análisis elementales se llevaron a cabo en un analizador elemental Thermo Scientific, modelo Flash 2000, y la temperatura del horno fue de 950 °C. El análisis cristalográfico se realizó con mediante la técnica de difracción de rayos X de monocristal con el equipo Bruker Smart Apex II y analizados mediante los softwares Mercury 3.7 y Olex2-1.2.

## 7.2 Procedimiento general para la síntesis de las sales de imidazol

A una disolución del correspondiente 1-(R)-imidazol (1.57 mmol) en 5 mL de tolueno, bajo agitación magnética constante, se le adiciona N-(2-bromoetil)ftalimida (0.4 g, 1.57 mmol). La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 24 h. Posteriormente el sólido formado es filtrado al vacío y lavado con éter etílico.

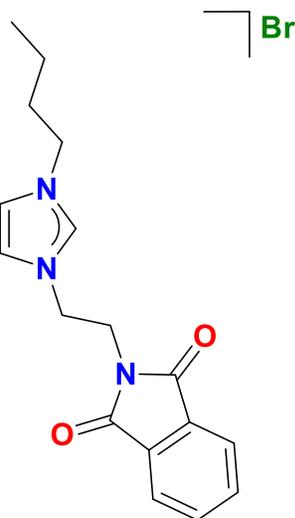
### 7.2.1 Síntesis de 1



La sal **1**, bromuro de 3-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)-1-metilimidazolio, fue preparada utilizando 1-metilimidazol (0.12 mL, 1.57 mmol) obteniendo un sólido de color blanco con un rendimiento del 40.5% (0.2730 g, 0.812 mmol). Punto de fusión: 178.4°C. FAB<sup>+</sup> MS (m/z): 256 ([M-Br]<sup>+</sup>) (56%). <sup>1</sup>H RMN (301 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H, NCHN), 7.99 – 7.75 (m, 5H, CH<sub>Ar</sub>, CH<sub>Im</sub>), 7.70 (s, 1H, CH<sub>Im</sub>), 4.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (76 MHz, DMSO) δ 167.7 (C=O), 137.1 (NCHN<sub>Im</sub>), 134.6 (C<sub>Ar</sub>), 131.5 (C<sub>Ar</sub>), 123.6 (C<sub>Im</sub>), 123.3 (C<sub>Ar</sub>), 122.9 (C<sub>Im</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>3</sub>).  
Análisis elemental: Calculado (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br Mr = 336.19) C, 50.02; N, 12.50; H, 4.20. Experimental (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br•H<sub>2</sub>O) C, 47.51; N, 11.76; H, 4.29.

### 7.2.2 Síntesis de 2

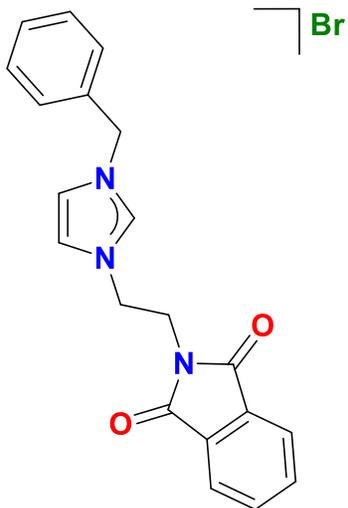


El compuesto bromuro de 3-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)-1-butylimidazolio, fue preparado a partir de 1-butylimidazol (0.21 mL, 1.57 mmol). Dicha sal se obtuvo como un sólido de color blanco con un rendimiento del 31.6% (0.1883 g, 0.498 mmol). Punto de fusión: 104.0°C. FAB<sup>+</sup> MS (m/z): 298 ([M-Br]<sup>+</sup>) (100%). <sup>1</sup>H RMN (301 MHz, DMSO) (301 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.29 (s, 1H, NCHN), 7.89 (s, 1H, CH<sub>Im</sub>), 7.84 (s, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.79 (s, 1H, CH<sub>Im</sub>), 4.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.11 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.00 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.79 – 1.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.14 (td, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (76 MHz, DMSO) δ 167.6 (C=O), 136.5 (NCHN<sub>Im</sub>), 134.5 (C<sub>Ar</sub>), 131.4 (C<sub>Ar</sub>), 123.2 (C<sub>Ar</sub>), 123.0 (C<sub>Im</sub>), 122.6 (C<sub>Im</sub>), 48.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.0 (CH<sub>2</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Análisis elemental: Calculado ( $C_{17}H_{20}N_3O_2Br$  Mr = 378.27) C, 53.98; N, 11.11; H, 5.33. Experimental ( $C_{17}H_{20}N_3O_2Br \cdot H_2O$ ) C, 50.99; N, 10.65; H, 5.48.

### 7.2.3 Síntesis de 3.



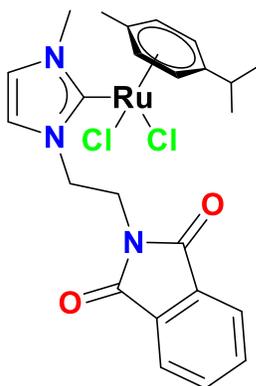
La sal bromuro de 3-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)etil)-1-bencilimidazolio, fue realizada a partir de 1-bencilimidazol (0.2490 g, 1.57 mmol) obteniendo un sólido de color blanco con un rendimiento del 87.9% (0.5707 g, 1.38 mmol). Punto de fusión: 192.0-193.0°C. FAB<sup>+</sup> MS (m/z): 332 ([M-Br]<sup>+</sup>) (100%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.32 (s, 1H, NCHN), 7.89 (s, 1H, CH<sub>Im</sub>), 7.88 – 7.78 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.76 (s, 1H, CH<sub>Im</sub>), 7.36 – 7.29 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 7.29 – 7.21 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 5.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.49 – 4.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.05 – 3.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (126 MHz, DMSO)  $\delta$  167.6 (C=O), 136.8 (NCHN<sub>Im</sub>), 134.8 (C<sub>Ar</sub>), 134.6 (C<sub>Ar</sub>), 131.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 123.5 (C<sub>Im</sub>), 123.3 (C<sub>Ar</sub>), 122.8 (C<sub>Im</sub>), 51.9 (CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH<sub>2</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>). Análisis elemental para  $C_{20}H_{18}N_3O_2Br$  (Mr = 412.29) Calculado C, 58.27; N, 10.19; H, 4.40. Experimental C, 57.69; N, 10.06; H, 4.24.

### 7.3 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de Ru(II)

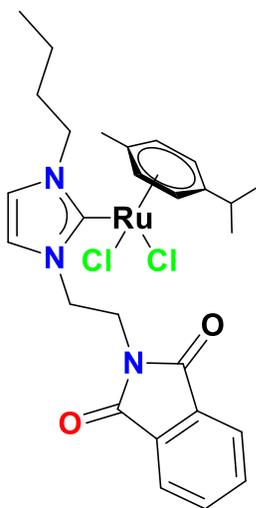
A una disolución de la sal de imidazolio correspondiente (0.1 g) en 15 mL de 1,2-dicloroetano, se le adiciona 0.55 mol de óxido de plata, la mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se agrega 0.5 mol de [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> a la disolución, dejándola en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Una vez terminado este tiempo la disolución fue filtrada en celita y todos los volátiles fueron removidos al alto vacío. El crudo de reacción es redisoluto en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se le añaden 3 mL de pentano, el sólido obtenido es filtrado.

### 7.3.1 Síntesis de 1-Ru



El complejo **1-Ru** fue preparado a partir de la sal **1** (0.1 g, 0.29 mmol), Ag<sub>2</sub>O (37.9 mg, 0.16 mmol) y [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> (95.5 mg, 0.15 mmol). El sólido se obtuvo con un rendimiento del 72.4% (0.1179 g, 0.21 mmol). Punto de descomposición: 229.0°C. MALDI-TOF MS: 525 m/z ([M-Cl]<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 – 7.86 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.80 – 7.75 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH<sub>Im</sub>), 7.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH<sub>Im</sub>), 4.95 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.41 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.22 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 4H, CH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.94 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H, CH<sub>p-cym</sub>), 2.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H, CH<sub>p-cym</sub>), 1.60 (s, 2H, CH<sub>p-cym</sub>), 1.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 7H, CH<sub>p-cym</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.1 (NCHN<sub>Im</sub>), 168.2 (C=O), 134.6 (C<sub>Ar</sub>), 132.0 (C<sub>Ar</sub>), 124.5 (C<sub>Im</sub>), 123.8 (C<sub>Ar</sub>), 121.8 (C<sub>Im</sub>), 108.8 (C<sub>p-cym</sub>), 100.4 (C<sub>p-cym</sub>), 85.2 (C<sub>p-cym</sub>), 77.2 (CDCl<sub>3</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>3</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (C<sub>p-cym</sub>), 18.9 (C<sub>p-cym</sub>). Análisis elemental: Calculado (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru Mr = 561.48) C, 51.34; N, 7.48; H, 4.85. Experimental (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru•<sup>1</sup>/<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O) C, 50.50; N, 7.02; H, 4.79.

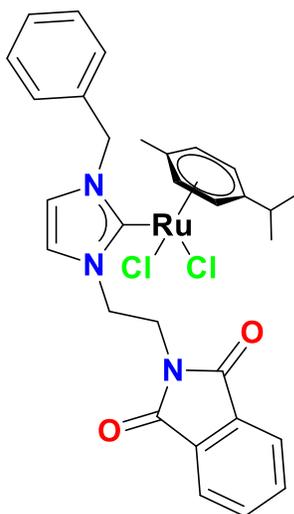
### 7.3.2 Síntesis de 2-Ru



Para síntesis del compuesto **2-Ru** se utilizó la sal **2** (0.1 g, 0.26 mmol), y por lo tanto las cantidades de Ag<sub>2</sub>O y [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> utilizadas fueron 33.0 mg (0.14 mmol) y 86.9 mg (0.13 mmol) respectivamente. El sólido se obtuvo con un rendimiento del 76.2% (0.1218 g, 0.20 mmol). Punto de fusión: 185.5-186.8°C. Punto de descomposición: 190.8°C MALDI-TOF MS: 567 m/z ([M-Cl]<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 - 7.85 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.80 – 7.75 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH<sub>Im</sub>), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH<sub>Im</sub>), 4.90 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.67 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.44 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.25 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.92 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H, CH<sub>p-cym</sub>), 2.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 3H, CH<sub>p-cym</sub>), 1.99 (s, 1H,

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.68 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.47 (d, *J* = 30.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.9 (NCHN<sub>Im</sub>), 168.2 (C=O), 134.5 (C<sub>Ar</sub>), 132.0 (C<sub>Ar</sub>), 123.7 (C<sub>Ar</sub>), 122.3 (C<sub>Im</sub>), 121.9 (C<sub>Im</sub>), 108.2 (C<sub>p-cym</sub>), 100.4 (C<sub>p-cym</sub>), 85.5 (C<sub>p-cym</sub>), 83.7 (C<sub>p-cym</sub>), 81.8 (C<sub>p-cym</sub>), 51.7 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.0 (C<sub>p-cym</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.9 (C<sub>p-cym</sub>), 14.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Análisis elemental: Calculado (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru Mr = 603.56) C, 53.73; N, 6.96; H, 5.51. Experimental (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru•H<sub>2</sub>O) C, 52.55; N, 6.72; H, 5.42.

### 7.3.3 Síntesis de 3-Ru



Al igual que los complejos antes mencionados, el complejo **3-Ru** fue sintetizado a partir la sal de imidazolio **3** (0.1 g, 0.24 mmol), Ag<sub>2</sub>O (30.9 mg, 0.13 mmol) y [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> (77.9 mg, 0.12 mmol). El sólido se obtuvo con un rendimiento del 53.5% (0.0829 g, 0.14 mmol). Punto de fusión: 183.0°C. Punto de descomposición: 191.2°C. MALDI-TOF MS: 601 m/z ([M-Cl]<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.78 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.34 (ddd, *J* = 6.7, 3.9, 1.6 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.31 (dd, *J* = 9.9, 4.6 Hz, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 7.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH<sub>Im</sub>), 6.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH<sub>Im</sub>), 5.89 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.93 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.57 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.31 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.94 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H, CH<sub>p-cym</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>p-cym</sub>), 1.61 (s, 2H, CH<sub>p-cym</sub>), 1.26 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H, CH<sub>p-cym</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.2 (NCHN<sub>Im</sub>), 168.4 (C=O), 137.5 (C<sub>Ar</sub>), 134.8 (C<sub>Ar</sub>), 132.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (C<sub>Ar</sub>), 124.0 (C<sub>Ar</sub>), 123.8 (C<sub>Im</sub>), 122.3 (C<sub>Im</sub>), 108.8 (C<sub>p-cym</sub>), 99.7 (C<sub>p-cym</sub>), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (C<sub>p-cym</sub>), 23.0 (C<sub>p-cym</sub>), 19.2 (C<sub>p-cym</sub>).

Análisis elemental: Calculado (C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru Mr = 637.58) C, 56.52; N, 6.59; H, 4.90. Experimental (C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru•H<sub>2</sub>O) C, 54.58; N, 5.98; H, 4.81.

#### 7.4 Evaluación catalítica

Para la evaluación de los tres complejos de Ru(II) se colocó en un tubo para microondas el catalizador (5 mg, 0.15% mol), benzofenona (5 mmol), isopropanol (2 mL), KOH (1.5%mol) y 1,2,4,5-tetrametilbenceno (2.5 mmol), este último utilizado como estándar. Los parámetros utilizados fueron 150 W de potencia, 100°C durante 30 min. Al finalizar el tiempo de reacción se evaporó el disolvente y se analizó por RMN  $^1\text{H}$  con  $\text{DMSO-}d_6$  como disolvente.

Para la catálisis de los diversos sustratos con el compuesto **1-Ru** se preparó una disolución con 10 mg del catalizador en 50 mL de isopropanol ( $3.6 \times 10^{-4}$  M), y otra disolución de 50 mg de KOH en 25 mL de isopropanol. De cada una de las disoluciones se tomó 1 mL y se colocaron en un tubo para microondas. Se le adicionó 0.23 mmol de los sustratos y del estándar.

#### 7.5 Evaluación citotóxica

Las líneas celulares utilizadas en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM, pertenecen al panel del Instituto Nacional de Cancerología (NCI por sus siglas en inglés), y fueron determinadas usando el colorante sulforodamina B (SRB) en los ensayos de microcultivo para medir el crecimiento celular, como se describe en los protocolos establecidos por el NCI. Las líneas celulares fueron adaptadas al medio de cultivo RPMI-1640 adicionado con suero fetal bovino (10%), una mezcla de antibióticos-antimicóticos al 10% y 2 mM de glutamina. Se mantuvieron a 37°C por 24 h en una atmósfera humidificada de  $\text{CO}_2$  al 5%, para favorecer la estabilidad antes de adicionar los compuestos a probar. Para un crecimiento primario de un compuesto se prueba la concentración más alta permitida 50  $\mu\text{M}$ . Todas las muestras son solubilizadas en DMSO.

# Anexos

---

## Anexo I. Datos cristalográficos de la sal 1

Tabla 7. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura de 1

Código de identificación	050MMD17	
Fórmula empírica	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2.5</sub>	
Peso molecular (UMA)	345.2	
Temperatura (K)	298(2)	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 13.992(3) Å	α = 90°
	b = 7.1983(15) Å	β = 109.967(11)°
	c = 15.666(3) Å	γ = 90°
Volumen	1483.0(6) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
ρ <sub>calc</sub>	1.546 g/cm <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción (μ)	2.781 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	700	
Tamaño de cristal	0.493 × 0.466 × 0.240 mm <sup>3</sup>	
Radiación	MoKα (λ = 0.71073)	
Rango 2θ para colección de datos	5.34 to 59.142°	
Rango	-19 ≤ h ≤ 19, -9 ≤ k ≤ 9, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflexiones colectadas	22847	
Reflexiones independientes	4135 [R <sub>int</sub> = 0.0442, R <sub>sigma</sub> = 0.0365]	
Datos/Restricciones/Parámetros	4135/2/197	
F <sup>2</sup>	1.035	
Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0534, wR <sub>2</sub> = 0.1161	
Índices T (todos los datos)	R <sub>1</sub> = 0.0997, wR <sub>2</sub> = 0.1363	
Diferencia mayor pico/hueco / e Å <sup>-3</sup>	1.46/-1.39	

Tabla 8. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **1**.  $U_{\text{(eq)}}$  se define como un tercio de la traza del tensor de  $U_{\text{ij}}$  ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	$U_{\text{(eq)}}$
Br1	1233.5(4)	7118.0(6)	1233.1(3)	70.67(19)
O1	3121.8(19)	3420(4)	4553.9(17)	57.9(7)
O2	5282(2)	3299(5)	7487.0(17)	74.3(10)
O3	932(5)	374(11)	4518(4)	72.6(17)
N1	181(2)	3679(4)	6611(2)	46.1(7)
N2	1694(2)	2834(4)	6728(2)	42.2(6)
N3	4004(2)	3448(4)	6095.7(18)	40.2(6)
C1	770(3)	3173(5)	6150(2)	43.8(8)
C2	747(3)	3677(6)	7510(3)	59.2(10)
C3	1689(3)	3151(6)	7589(3)	58.5(10)
C4	2565(3)	2304(5)	6470(3)	53.0(9)
C5	3178(3)	3995(5)	6401(3)	46.8(8)
C6	4997(3)	3130(5)	6673(2)	44.0(8)
C7	5576(2)	2587(5)	6080(2)	36.6(7)
C8	6575(3)	2063(6)	6294(3)	49.6(9)
C9	6892(3)	1587(5)	5570(3)	53.6(10)
C10	6243(3)	1686(5)	4681(3)	50.9(9)
C11	5242(3)	2217(5)	4470(2)	44.1(8)
C12	4919(2)	2642(4)	5187(2)	35.3(7)
C13	3903(3)	3201(4)	5184(2)	38.9(7)
C14	-876(3)	4309(7)	6209(3)	75.2(14)

Tabla 9. Longitudes de enlace ( $\text{\AA}$ ) para **1**

O1-C13	1.207(4)	C2-C3	1.336(6)
O2-C6	1.205(4)	C4-C5	1.514(5)
N1-C1	1.320(4)	C6-C7	1.479(5)
N1-C2	1.360(5)	C7-C8	1.374(5)
N1-C14	1.467(5)	C7-C12	1.388(4)
N2-C1	1.323(5)	C8-C9	1.394(5)
N2-C3	1.371(5)	C9-C10	1.381(6)
N2-C4	1.460(4)	C10-C11	1.380(5)
N3-C5	1.448(4)	C11-C12	1.380(5)
N3-C6	1.394(4)	C12-C13	1.477(5)
N3-C13	1.398(4)		

Tabla 10. Ángulos de enlace (°) para **1**

O1-C13-C12	129.8(3)	C7-C12-C13	108.5(3)
O1-C13-N3	124.5(3)	C8-C7-C6	130.5(3)
O2-C6-C7	129.6(3)	C8-C7-C12	121.5(3)
O2-C6-N3	124.5(3)	C10-C9-C8	121.7(3)
C1-N1-C2	108.4(3)	C11-C10-C9	121.3(3)
C1-N1-C14	125.2(3)	C11-C12-C7	121.7(3)
C1-N2-C3	108.2(3)	C11-C12-C13	129.8(3)
C1-N2-C4	124.9(3)	C12-C7-C6	108.0(3)
C2-C3-N2	106.9(3)	C12-C11-C10	117.0(3)
C2-N1-C14	126.1(3)	C13-N3-C5	123.9(3)
C3-C2-N1	107.7(3)	N1-C1-N2	108.8(3)
C3-N2-C4	126.9(3)	N2-C4-C5	110.9(3)
C6-N3-C5	124.2(3)	N3-C5-C4	109.9(3)
C6-N3-C13	111.9(3)	N3-C6-C7	105.9(3)
C7-C8-C9	116.7(3)	N3-C13-C12	105.7(3)

Tabla 11. Ángulos de torsión para **1**

O1-C13-C12-C7	179.8(3)	C10-C11-C12-C7	1.6(5)
O1-C13-C12-C11	-0.3(6)	C10-C11-C12-C13	-178.3(3)
O1-C13-N3-C5	0.2(5)	C11-C12-C7-C6	179.5(3)
O1-C13-N3-C6	-178.9(3)	C11-C12-C7-C8	-1.5(5)
O2-C6-C7-C12	-178.3(4)	C12-C13-N3-C5	-179.7(3)
O2-C6-C7-C8	2.8(7)	C12-C13-N3-C6	1.1(4)
C1-N1-C2-C3	-0.3(5)	C13-C12-C7-C6	-0.6(4)
C1-N2-C3-C2	0.2(4)	C13-C12-C7-C8	178.4(3)
C3-N2-C1-N1	-0.4(4)	C13-N3-C5-C4	84.0(4)
C4-N2-C1-N1	-177.7(3)	C13-N3-C6-O2	178.1(4)
C4-N2-C3-C2	177.4(3)	C13-N3-C6-O9	-1.5(4)
C5-C4-N2-C1	93.3(4)	C14-N1-C2-C3	-174.9(4)
C5-C4-N2-C3	-83.5(5)	N1-C2-C3-N2	0.1(5)
C5-N3-C6-O2	-1.1(6)	N2-C1-N1-C2	0.4(4)
C5-N3-C6-C7	179.3(3)	N2-C1-N1-C14	175.0(4)
C6-N3-C5-C4	-96.9(4)	N3-C5-C4-N2	-176.8(3)
C7-C8-C9-C10	1.7(6)	N3-C6-C7-C8	-177.6(4)
C8-C9-C10-C11	-1.7(6)	N3-C6-C7-C12	1.3(4)
C9-C8-C7-C6	178.6(4)	N3-C13-C12-C7	-0.3(3)
C9-C8-C7-C12	-0.2(5)	N3-C13-C12-C11	179.6(3)
C9-C10-C11-C12	0.0(5)		

Tabla 12. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **1**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2a^*2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .

Átomo	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
Br1	77.1(3)	45.6(2)	77.4(3)	0.5(2)	10.9(2)	0.0(2)
O1	44.5(15)	64.5(17)	50.4(15)	-2.1(13)	-2.3(12)	5.2(13)
O2	59.1(18)	132(3)	31.4(13)	0.1(16)	15.2(12)	5.3(18)
O3	69(4)	98(5)	57(4)	11(3)	29(3)	11(4)
N1	38.5(15)	46.1(16)	60.0(19)	-11.4(14)	25.0(14)	-7.2(13)
N2	35.6(15)	39.4(14)	55.1(17)	1.1(13)	19.8(13)	-3.5(12)
N3	34.5(14)	48.0(16)	40.1(14)	-1.3(12)	15.5(12)	0.6(12)
C1	41.4(18)	46(2)	47.1(19)	-8.9(15)	18.9(15)	-6.5(15)
C2	70(3)	71(3)	50(2)	-3(2)	37(2)	-9(2)
C3	58(2)	68(3)	47(2)	9.3(19)	15.1(18)	-4(2)
C4	41.4(19)	46(2)	79(3)	2.9(19)	29.6(19)	1.8(16)
C5	42.1(19)	45(2)	60(2)	-4.2(17)	26.8(17)	-2.0(16)
C6	41.2(18)	54(2)	36.3(18)	2.9(15)	12.9(14)	-3.0(16)
C7	34.3(16)	44.6(19)	32.9(15)	3.0(13)	14.2(13)	-3.5(13)
C8	36.5(17)	58(2)	51(2)	6.9(18)	10.2(16)	-1.4(17)
C9	43(2)	50(2)	77(3)	2.6(19)	32(2)	2.0(16)
C10	64(2)	41(2)	59(2)	-5.8(16)	36(2)	-4.0(17)
C11	59(2)	39.9(17)	37.0(17)	-0.5(14)	20.3(16)	-2.1(17)
C12	38.0(16)	32.2(16)	35.7(16)	1.2(12)	12.6(13)	-2.9(13)
C13	39.7(18)	33.7(17)	39.7(17)	-0.6(13)	8.7(14)	-2.9(13)
C14	39(2)	82(3)	104(4)	-27(3)	24(2)	-1(2)

Tabla 13. Puentes de hidrógeno para **1**.

D	H	A	$d(D-H)/\text{\AA}$	$d(H-A)/\text{\AA}$	$d(D-A)/\text{\AA}$	$D-H-A^\circ$
C1	H1	O3 <sup>2</sup>	0.93	3.11	3.902(4)	144.6
C2	H2	Br1 <sup>1</sup>	0.93	2.32	3.142(7)	147.5
C3	H3	Br1 <sup>2</sup>	0.93	2.39	3.249(5)	153.2
C4	H4A	O3 <sup>2</sup>	0.97	2.54	3.425(8)	152.2
C11	H11	O3 <sup>1</sup>	0.96	3.11	4.008(5)	156.3
O3	H3A	Br1 <sup>1</sup>	0.853(10)	2.28(3)	3.115(7)	166(11)
O3	H3B	Br1 <sup>2</sup>	0.852(10)	2.31(3)	3.137(6)	164(11)

<sup>1</sup>-X, -1/2+Y, 1/2-Z; <sup>2</sup>+X, 1/2-Y, 1/2+Z

Tabla 14. Coordenadas atómicas de hidrógeno ( $\text{\AA} \times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para 1.

<b>Átomo</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
H3A	300(20)	650(160)	4310(70)	109
H3B	1000(90)	-100(150)	5030(40)	109
H1	569.16	3070.61	5521.14	53
H2	518.79	3986.19	7984.35	71
H3	2237.71	3023.63	8126.87	70
H4A	2328.49	1667.17	5889.7	64
H4B	2994	1454.32	6918.87	64
H5A	2742.34	4877.6	5976.18	56
H5B	3449.74	4593.56	6989.57	56
H8	7017.4	2028.11	6892.03	59
H9	7558.46	1192.5	5689.74	64
H10	6486.63	1388.98	4214.87	61
H11	4803.22	2284.36	3871.8	53
H14A	-890.35	5636.38	6148.59	113
H14B	-1250.85	3947.97	6593.54	113
H14C	-1179.21	3752.82	5620.58	113

Tabla 15. Ocupación atómica de 1.

<b>Átomo</b>	<b>Ocupación</b>
O3	0.5
H3A	0.5
H3B	0.5

## Anexo II. Datos cristalográficos de la sal 2

Tabla 16. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura de **2**

Código de identificación	240MMD17	
Fórmula empírica	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	
Peso molecular (UMA)	394.27	
Temperatura (K)	298.15(2)	
Sistema cristalino	triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones celda unitaria	a = 8.2302(3) Å	α = 80.937(1)°
	b = 9.5527(4) Å	β = 82.830(1)°
	c = 11.7942(5) Å	γ = 84.611(1)°
Volumen	905.92(6) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
ρ <sub>calc</sub>	1.4453 g/cm <sup>3</sup>	
Coeficiente de absorción (μ)	2.288 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	403.6	
Tamaño de cristal	0.285 × 0.272 × 0.248 mm <sup>3</sup>	
Radiación	MoKα (λ = 0.71073)	
Rango 2θ para colección de datos	4.34 to 50.58°	
Rango	-9 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 10, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflexiones colectadas	6653	
Reflexiones independientes	3283 [R <sub>int</sub> = 0.0704, R <sub>sigma</sub> = 0.0619]	
Datos/Restricciones/Parámetros	3283/18/236	
F <sup>2</sup>	1.114	
Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0433, wR <sub>2</sub> = 0.1091	
Índices T (todos los datos)	R <sub>1</sub> = 0.0647, wR <sub>2</sub> = 0.1176	
Diferencia mayor pico/hueco / e Å <sup>-3</sup>	0.60/-0.73	

Tabla 17. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **2**.  $U_{\text{(eq)}}$  se define como un tercio de la traza del tensor de  $U_{\text{ij}}$  ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	$U_{\text{(eq)}}$
Br1	498.4(4)	2466.6(4)	9464.0(3)	66.0(2)
O1	6218(3)	1482(3)	3697(2)	64.4(6)
O2	4442(3)	6031(2)	2337(2)	63.5(6)
O3	1595(4)	4391(3)	1286(4)	105.3(11)
N1	3971(3)	121(3)	1526(2)	47.2(6)
N2	5571(3)	1821(2)	1031.9(19)	40.8(6)
N3	5582(3)	3740(3)	2765(2)	45.6(6)
C1	4018(4)	1513(3)	1282(2)	44.1(7)
C2	5549(4)	-481(3)	1438(3)	52.0(8)
C3	6550(4)	565(3)	1129(2)	48.5(7)
C4	6102(4)	3273(3)	747(3)	52.5(8)
C5	6783(4)	3735(3)	1751(3)	55.0(8)
C6	5433(4)	2621(3)	3670(3)	48.6(7)
C7	4139(4)	3114(3)	4540(2)	46.7(7)
C8	3512(4)	2422(4)	5596(3)	59.4(9)
C9	2326(5)	3155(5)	6254(3)	65.4(10)
C10	1789(5)	4525(5)	5860(3)	71.6(11)
C11	2395(4)	5221(4)	4782(3)	63.0(9)
C12	3591(4)	4483(3)	4131(3)	47.4(7)
C13	4515(4)	4923(3)	2978(3)	47.9(7)
C14	2464(5)	-615(4)	1855(3)	69.5(10)
C15	2034(5)	-876(4)	3148(3)	81.2(12)
C16	1788(5)	405(5)	3760(3)	75.6(10)
C17	576(12)	1597(12)	3655(11)	84(2)
C17A	182(18)	1189(15)	3262(12)	83(3)

Tabla 18. Longitudes de enlace (Å) para **2**

O1-C6	1.210(4)	C6-C7	1.481(4)
O2-C13	1.202(4)	C7-C8	1.378(4)
N1-C1	1.318(4)	C7-C12	1.375(4)
N1-C2	1.368(4)	C8-C9	1.378(5)
N1-C14	1.463(4)	C9-C10	1.369(6)
N2-C1	1.325(4)	C10-C11	1.394(5)
N2-C3	1.378(4)	C11-C12	1.381(5)
N2-C4	1.469(4)	C12-C13	1.492(4)
N3-C5	1.454(4)	C14-C15	1.508(5)
N3-C6	1.389(4)	C15-C16	1.502(6)
N3-C13	1.399(4)	C16-C17	1.442(11)
C2-C3	1.332(4)	C16-C17A	1.588(15)
C4-C5	1.511(5)		

Tabla 19. Ángulos de enlace (°) para **2**

C1-N2-C4	124.2(3)	C8-C7-C6	130.0(3)
C2-C3-N2	106.8(3)	C10-C9-C8	120.6(3)
C2-N1-C1	108.3(3)	C11-C10-C9	121.8(3)
C3-C2-N1	107.8(3)	C11-C12-C13	130.8(3)
C3-N2-C1	108.2(2)	C12-C7-C6	108.1(3)
C3-N2-C4	127.5(3)	C12-C7-C8	121.9(3)
C4-C5-N3	112.6(2)	C12-C11-C10	117.3(4)
C5-C4-N2	111.9(2)	C12-C13-O2	130.4(3)
C5-N3-C6	124.4(3)	C12-C13-N3	105.0(3)
C5-N3-C13	123.4(2)	C14-N1-C1	124.5(3)
C6-N3-C13	112.1(3)	C14-N1-C2	127.2(3)
C7-C6-O2	128.8(3)	C15-C14-N1	111.8(3)
C7-C6-N3	106.1(3)	C16-C15-C14	116.9(3)
C7-C8-C9	117.9(3)	N1-C1-N2	108.8(3)
C7-C12-C13	108.7(3)	N3-C6-O1	125.0(3)
C7-C12-C11	120.5(3)	N3-C13-O2	124.6(3)

Tabla 20. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **2**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: -  $2\pi^2[h^2a^*U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .

Átomo	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
Br1	56.1(3)	59.7(3)	80.2(3)	7.14(17)	-1.70(18)	-15.71(19)
O1	65.9(15)	49.4(15)	70.9(15)	8.5(12)	-4.8(12)	2.4(11)
O2	70.9(16)	41.3(14)	74.5(15)	-7.1(12)	-4.9(12)	2.5(12)
O3	112(3)	54.5(19)	155(3)	-0.9(17)	-55(3)	-4(2)
N1	56.1(16)	41.7(15)	44.1(13)	-8.9(12)	-5.3(12)	-4.3(11)
N2	44.9(14)	36.5(13)	37.7(12)	2.1(11)	-0.1(10)	-1.9(10)
N3	51.4(15)	36.1(14)	48.2(14)	-5.6(11)	-2.3(11)	-4.7(11)
C1	42.8(17)	43.6(18)	43.0(15)	4.5(13)	-3.3(13)	-3.7(13)
C2	69(2)	38.5(18)	46.9(17)	8.7(16)	-10.0(16)	-6.8(14)
C3	47.6(17)	47.1(19)	47.7(16)	9.0(15)	-2.5(14)	-6.8(14)
C4	56.1(19)	44.4(18)	50.7(17)	-5.9(15)	6.7(15)	3.3(14)
C5	48.6(18)	43.7(19)	69(2)	-11.6(15)	4.4(16)	-1.6(15)
C6	49.9(18)	47(2)	49.8(17)	-7.8(15)	-10.7(14)	-4.2(14)
C7	52.2(18)	43.4(18)	47.2(17)	-8.9(14)	-10.8(14)	-8.2(14)
C8	66(2)	61(2)	52.1(19)	-9.4(18)	-11.4(17)	-3.3(16)
C9	68(2)	81(3)	48.5(19)	-18(2)	-4.7(17)	-7.1(18)
C10	55(2)	101(3)	64(2)	-10(2)	3.0(18)	-34(2)
C11	63(2)	56(2)	72(2)	0.3(17)	-10.7(18)	-15.3(18)
C12	46.1(17)	48.4(19)	51.7(17)	-8.1(14)	-9.4(14)	-14.3(14)
C13	50.7(18)	39.2(18)	57.0(18)	-11.2(14)	-11.7(15)	-8.1(15)
C14	74(2)	68(3)	70(2)	-28(2)	-11.6(19)	-5.5(19)
C15	76(3)	78(3)	86(3)	-30(2)	-13(2)	16(2)
C16	74(2)	77(3)	72(2)	-15.2(18)	11.5(19)	-9.8(19)
C17	70(5)	88(5)	88(6)	-21(3)	-3(3)	9(4)
C17A	85(5)	84(6)	73(6)	-2(4)	11(4)	-8(4)

Tabla 21. Coordenadas atómicas de hidrógeno ( $\text{\AA}\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2\times 10^3$ ) para **2**.

<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>U(eq)</b>
H6a	900(40)	5020(40)	1510(50)	126.4(13)
H6b	1230(50)	3670(30)	1090(40)	126.4(13)
H8	3877(4)	1489(4)	5856(3)	71.3(11)
H9	1887(5)	2716(5)	6973(3)	78.5(11)
H10	999(5)	5004(5)	6323(3)	85.9(13)
H11	2009(4)	6145(4)	4513(3)	75.6(11)
H5a	7154(4)	4682(3)	1517(3)	66(1)
H5b	7727(4)	3097(3)	1950(3)	66(1)
H4a	6938(4)	3319(3)	88(3)	63.0(9)
H4b	5176(4)	3924(3)	533(3)	63.0(9)
H1	3110(4)	2170(3)	1284(2)	52.9(8)
H2	5866(4)	-1448(3)	1571(3)	62.4(9)
H3	7690(4)	467(3)	1002(2)	58.3(9)
H14a	1567(5)	-48(4)	1503(3)	83.4(12)
H14b	2603(5)	-1517(4)	1562(3)	83.4(12)
H15a	1035(5)	-1370(4)	3312(3)	97.4(15)
H15b	2900(5)	-1511(4)	3478(3)	97.4(15)
H17a	690(50)	2200(30)	4220(40)	126(4)
H17b	740(50)	2130(40)	2890(20)	126(4)
H17c	-503(12)	1257(12)	3790(50)	126(4)
H17d	380(30)	1400(70)	2437(13)	124(4)
H17e	-710(30)	580(30)	3470(50)	124(4)
H17f	-100(50)	2050(40)	3580(50)	124(4)

Tabla 22. Ocupación atómica de **2**.

<b>Átomo</b>	<b>Ocupación</b>	<b>Átomo</b>	<b>Ocupación</b>
C17	0.554(17)	C17A	0.446(17)
H17a	0.554(17)	H17d	0.446(17)
H17b	0.554(17)	H17e	0.446(17)
H17c	0.554(17)	H17f	0.446(17)

### Anexo III. Espectros bidimensionales de RMN

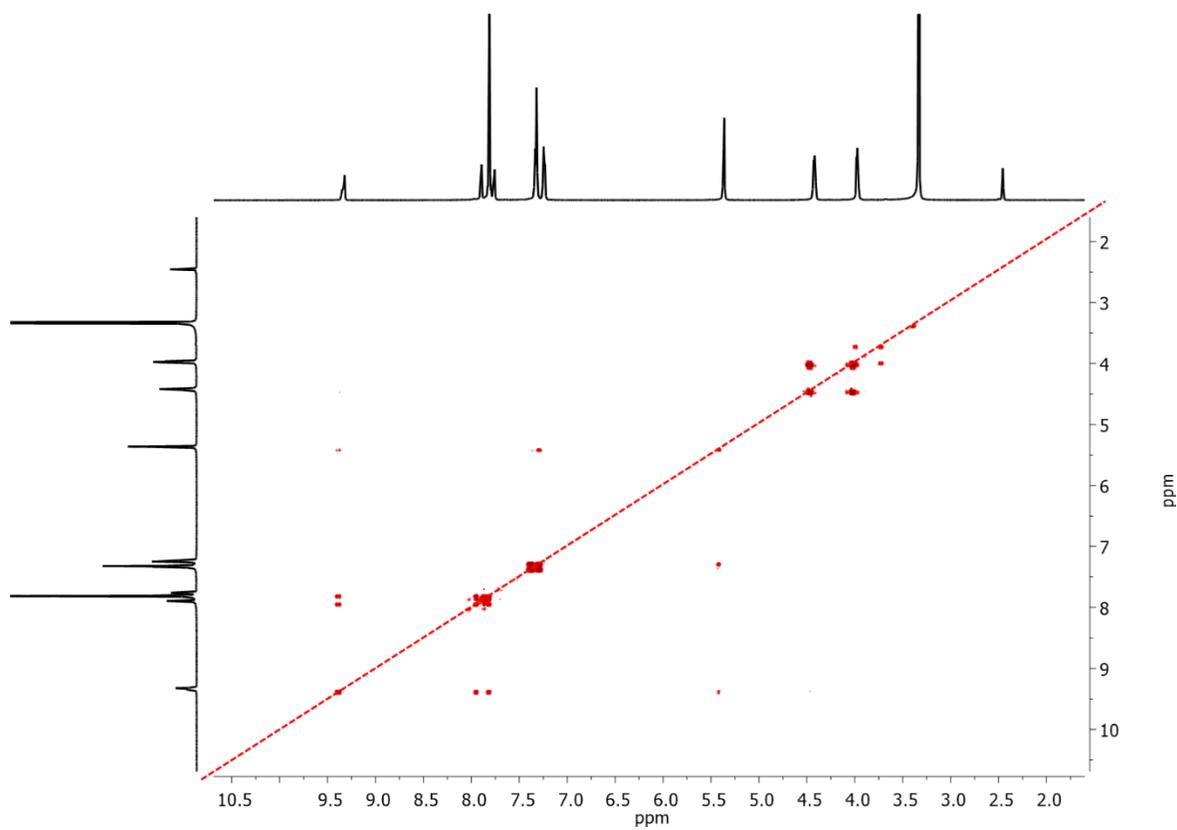


Figura 39. Espectro COSY de 3

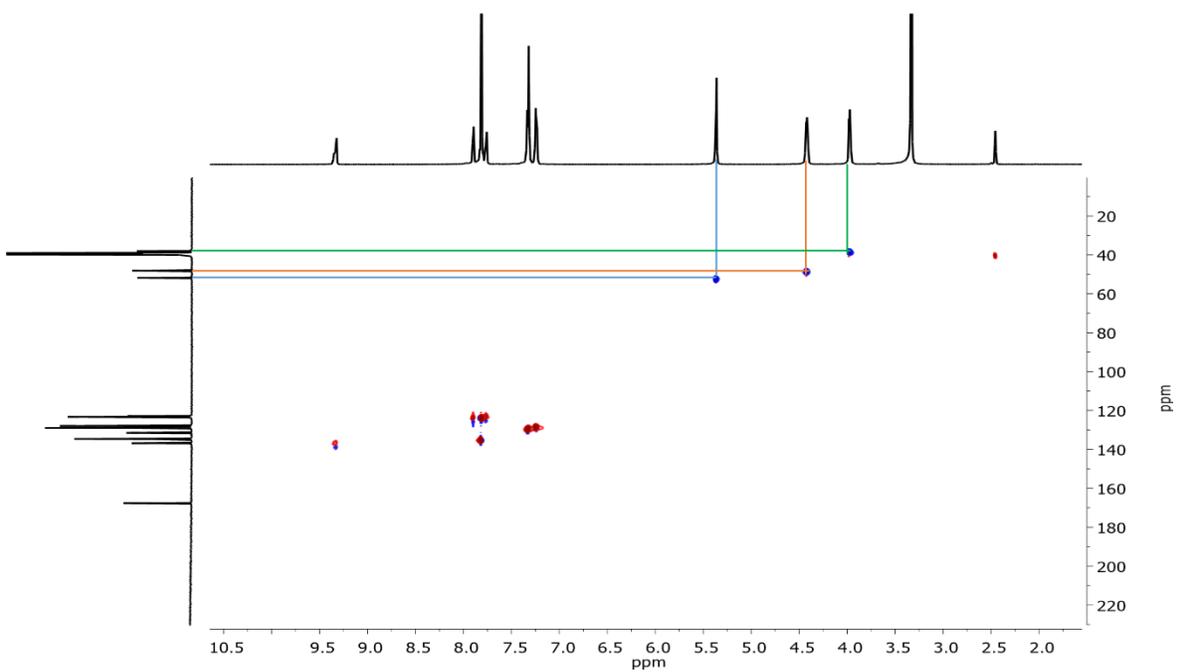
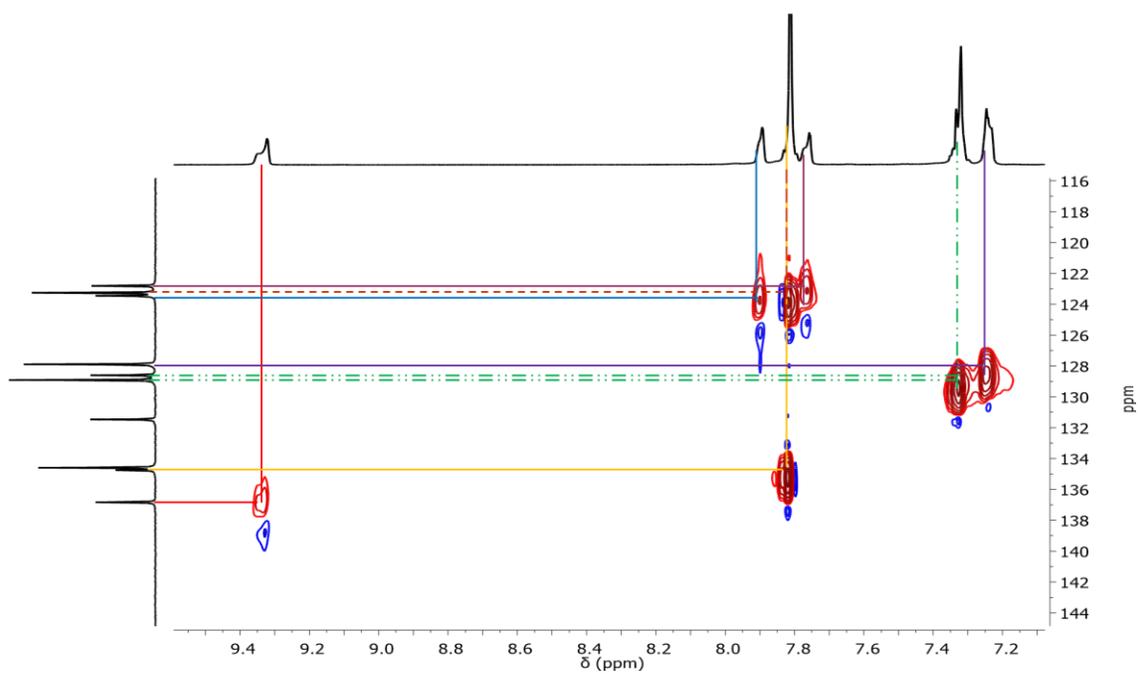
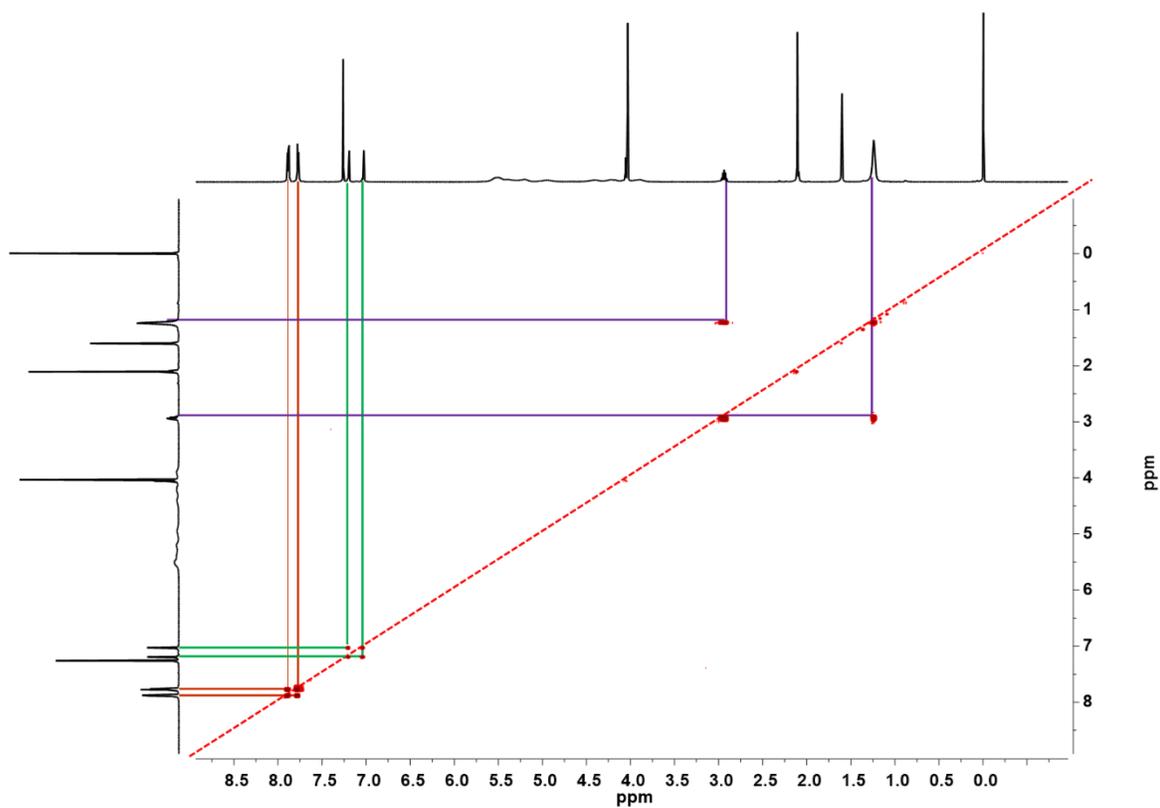


Figura 40. Espectro HSQC de 3



**Figura 41.** Zona aromática del espectro HSQC de **3**



**Figura 42.** Espectro COSY de **1-Ru**

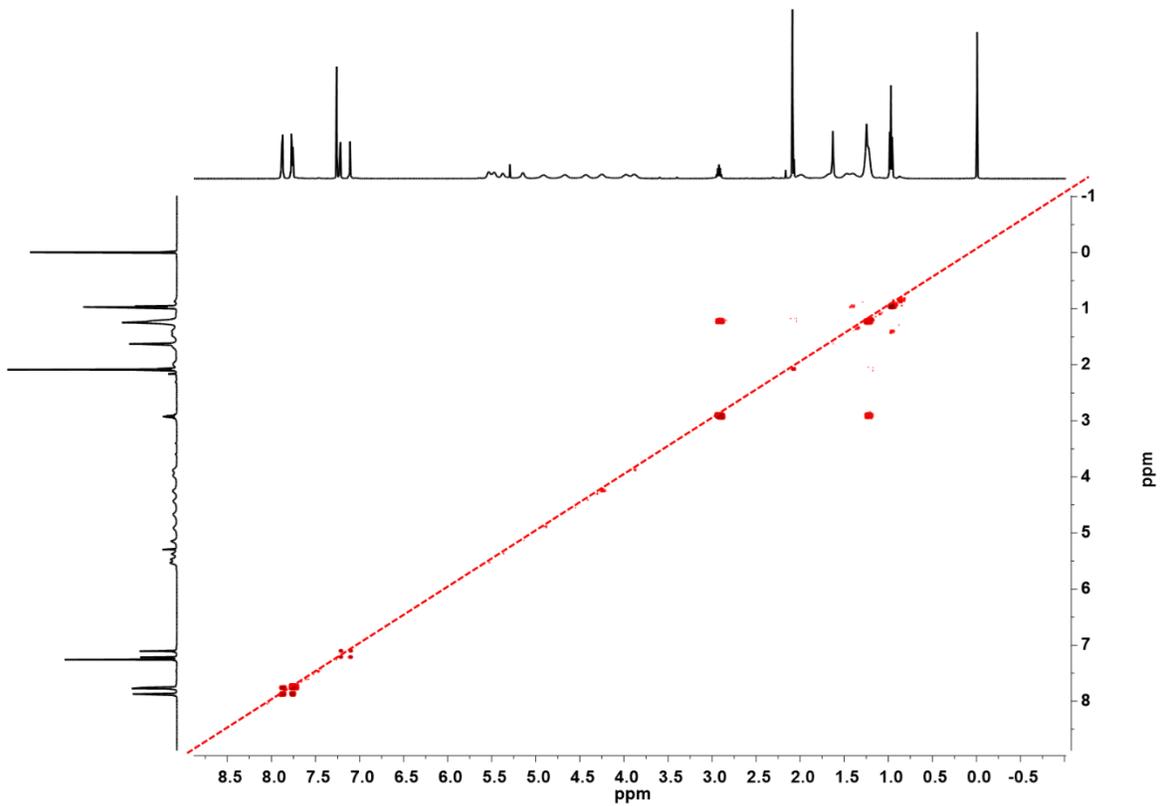


Figura 43. Espectro COSY de 2-Ru

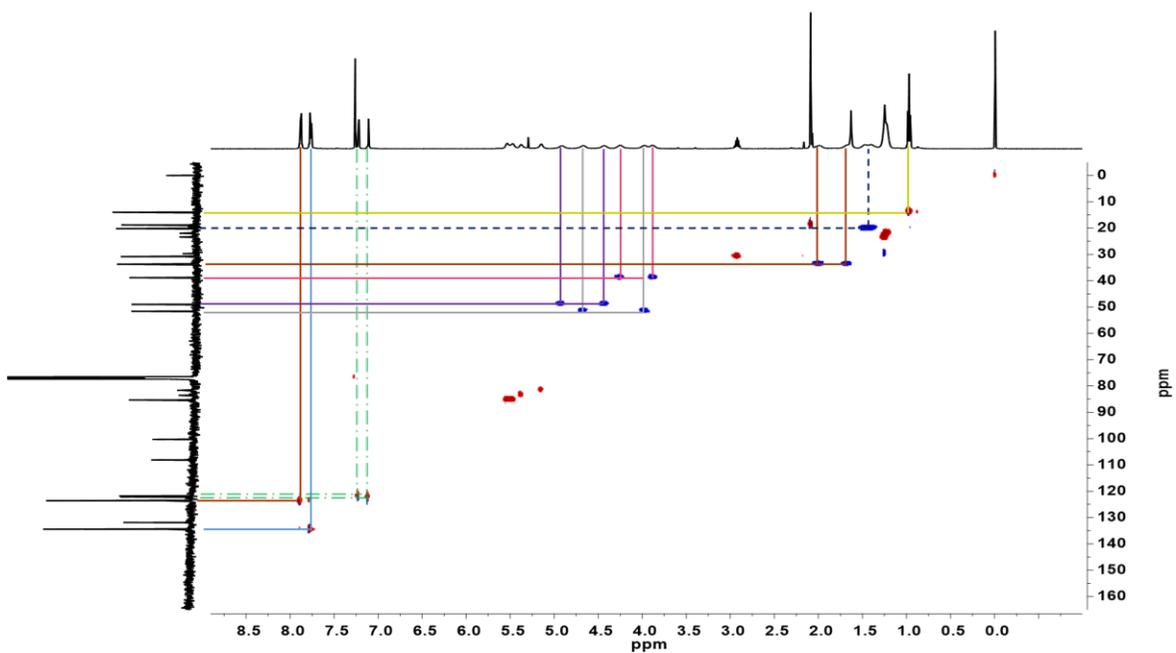
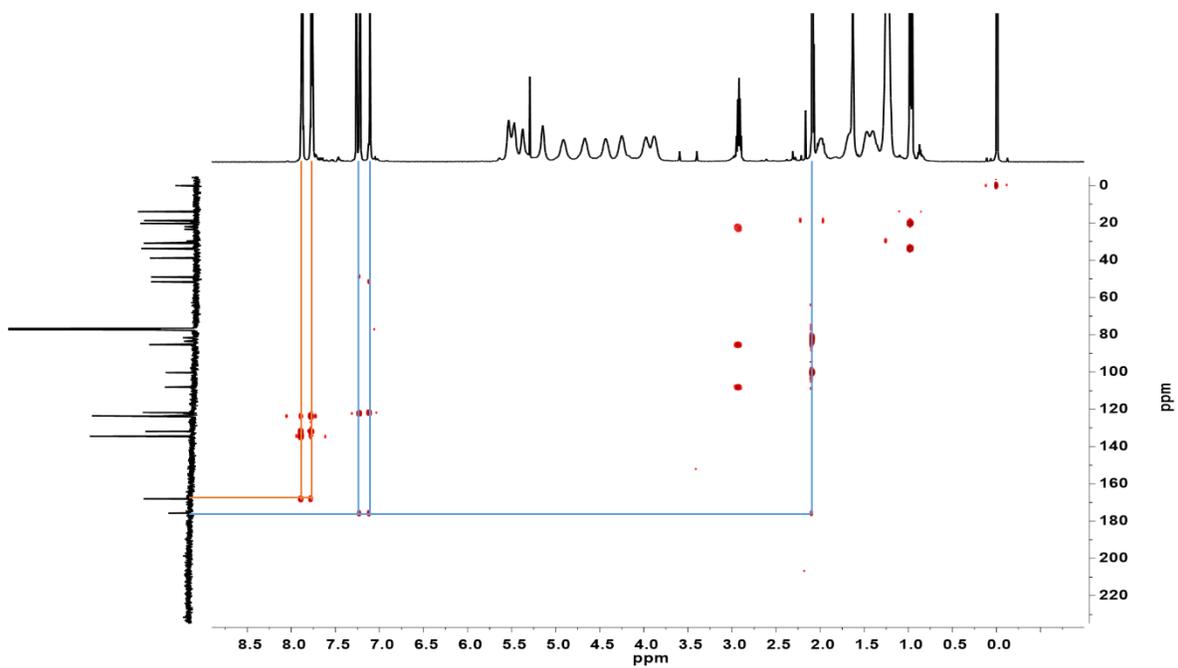
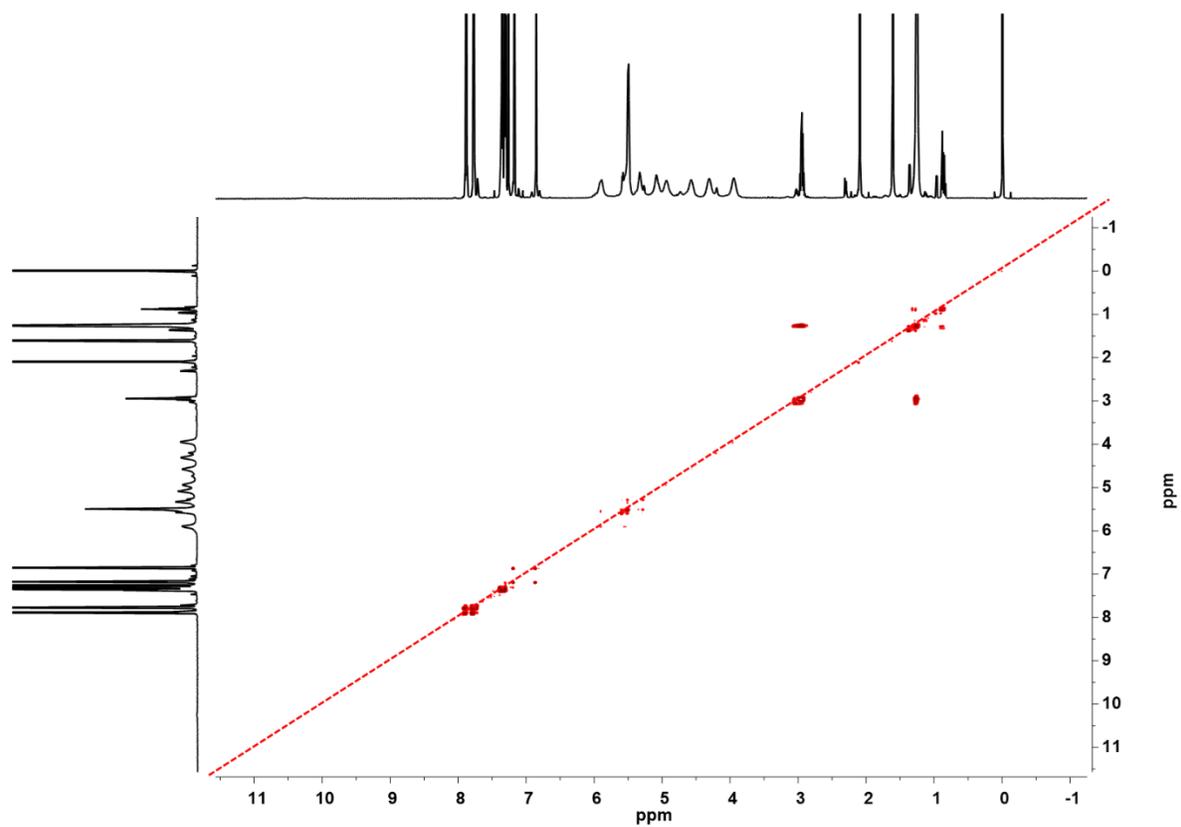


Figura 44. Espectro HSQC de 2-Ru



**Figura 45.** Espectro HMBC de 2-Ru



**Figura 46.** Espectro COSY de 3-Ru

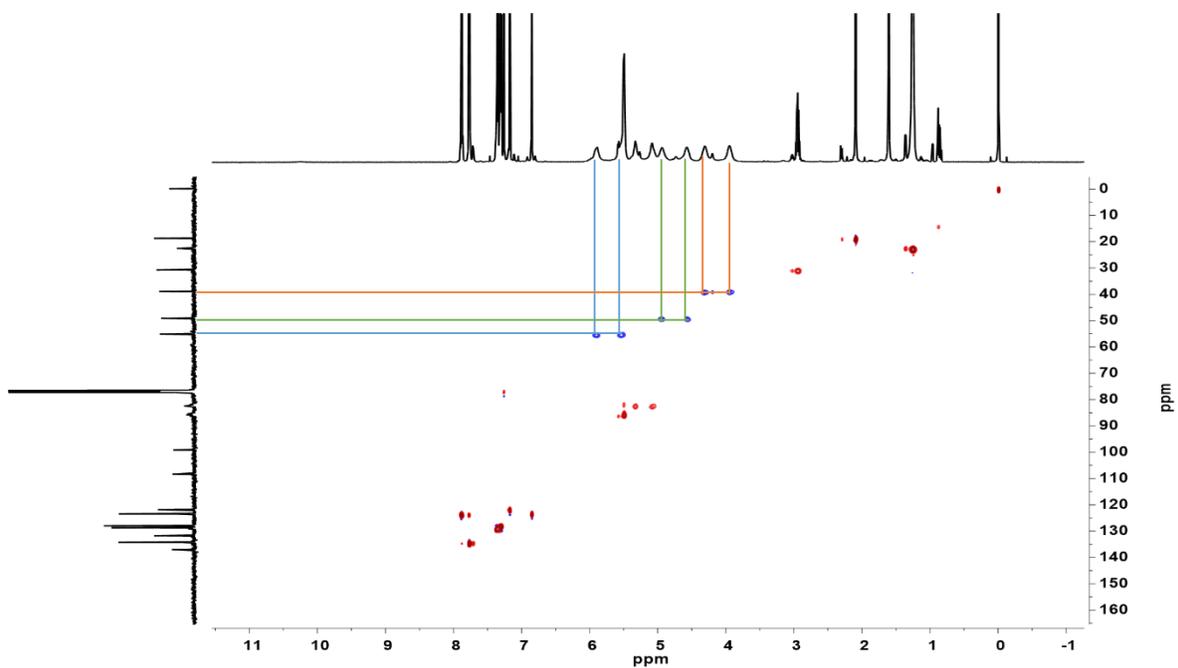


Figura 47. Espectro HSQC de 3-Ru

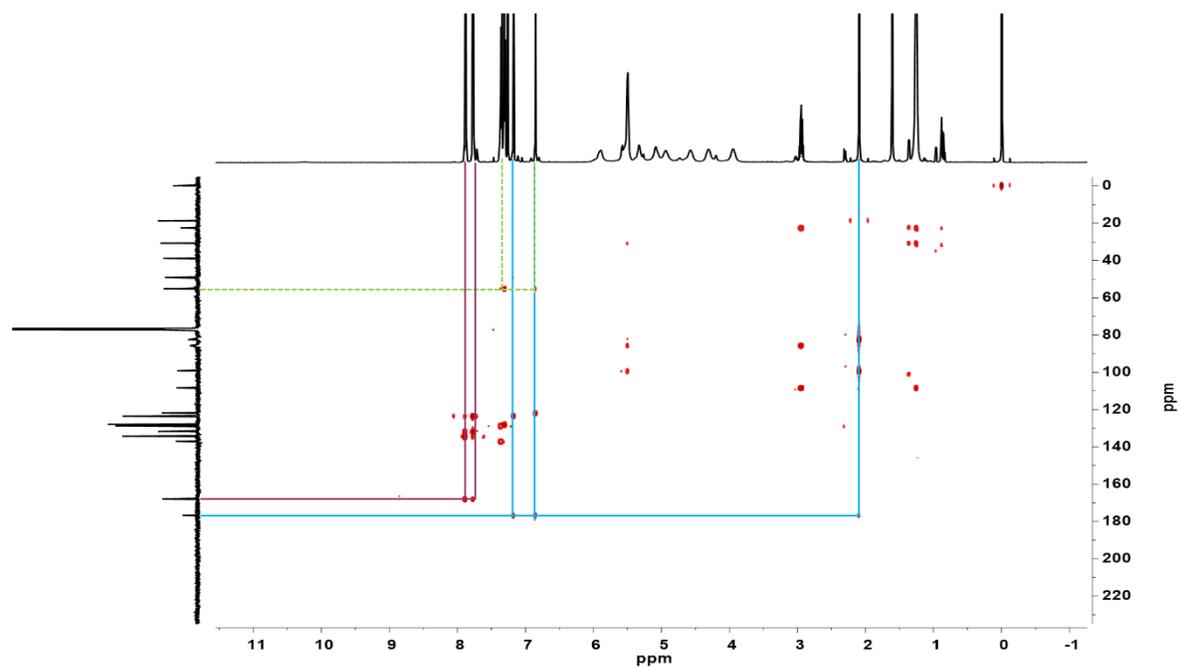


Figura 48. Espectro HMBC de 3-Ru

## Anexo IV. Espectros de RMN $^1\text{H}$ de las reacciones de transferencia de hidrógeno

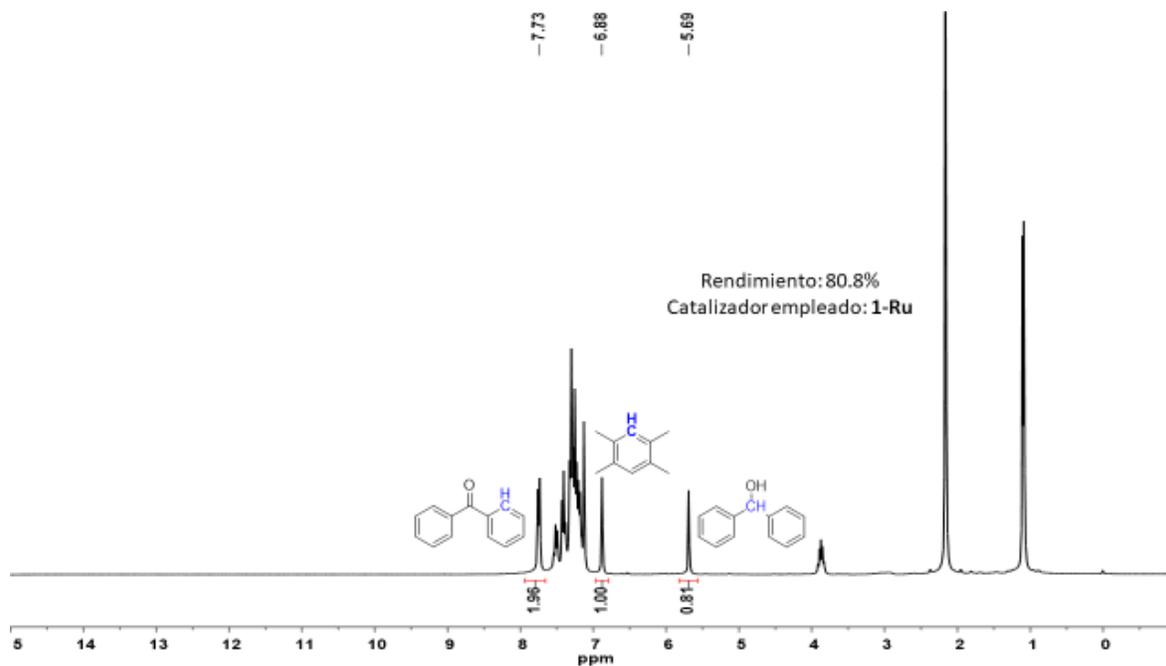


Figura 49. Sustrato: benzofenona con **1-Ru** como catalizador

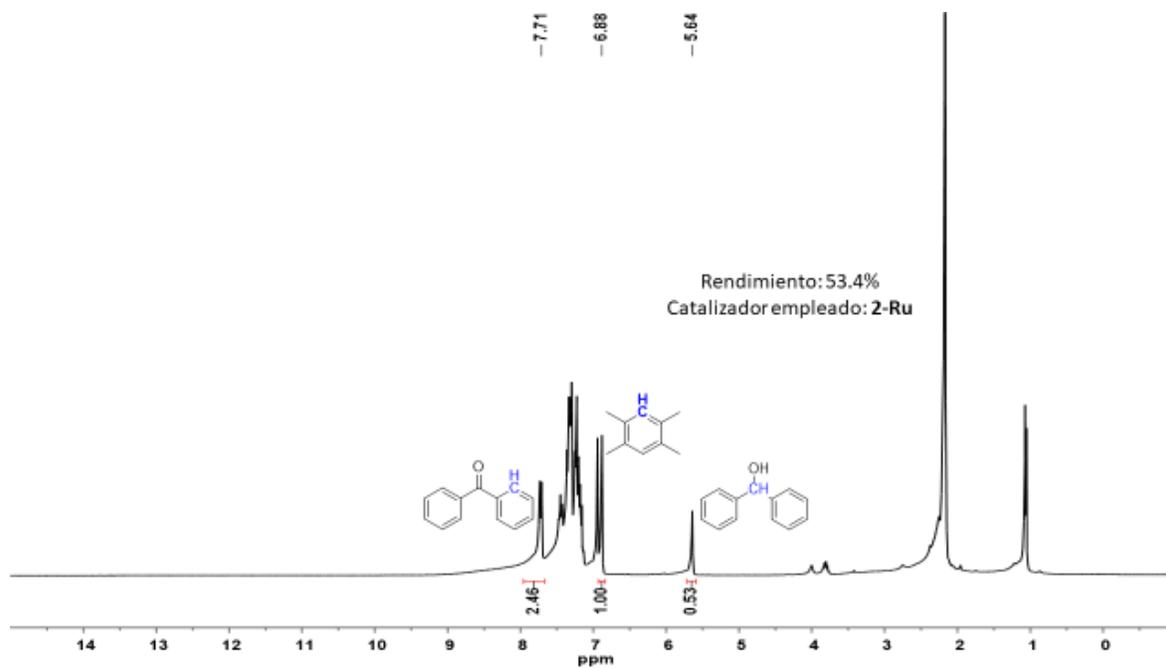
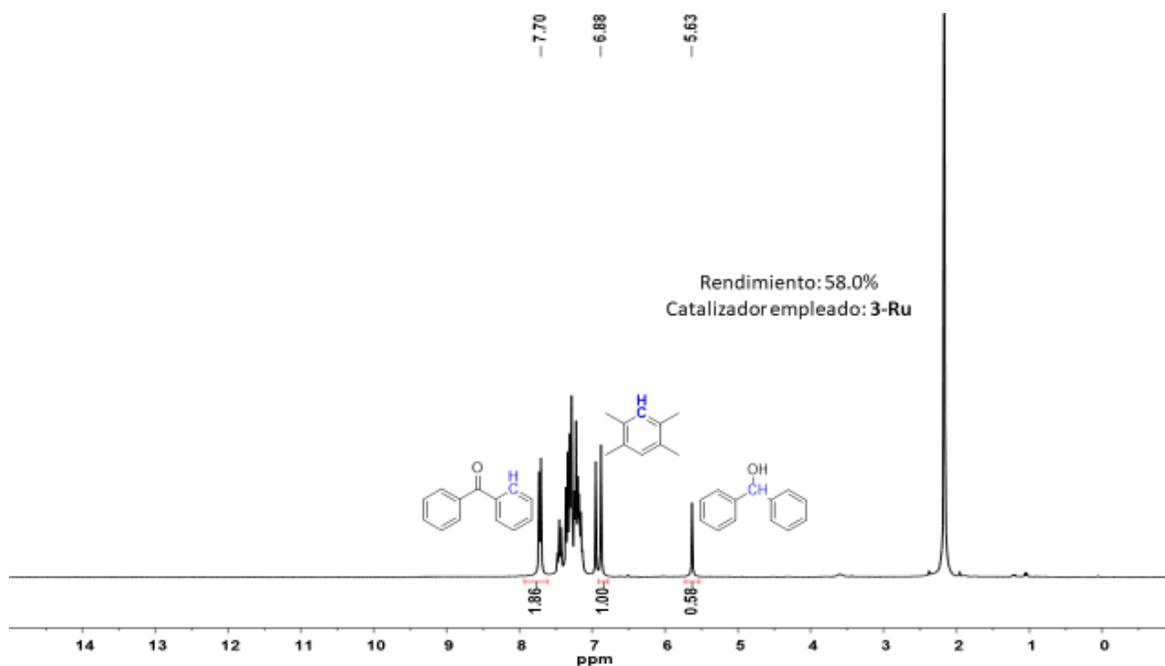
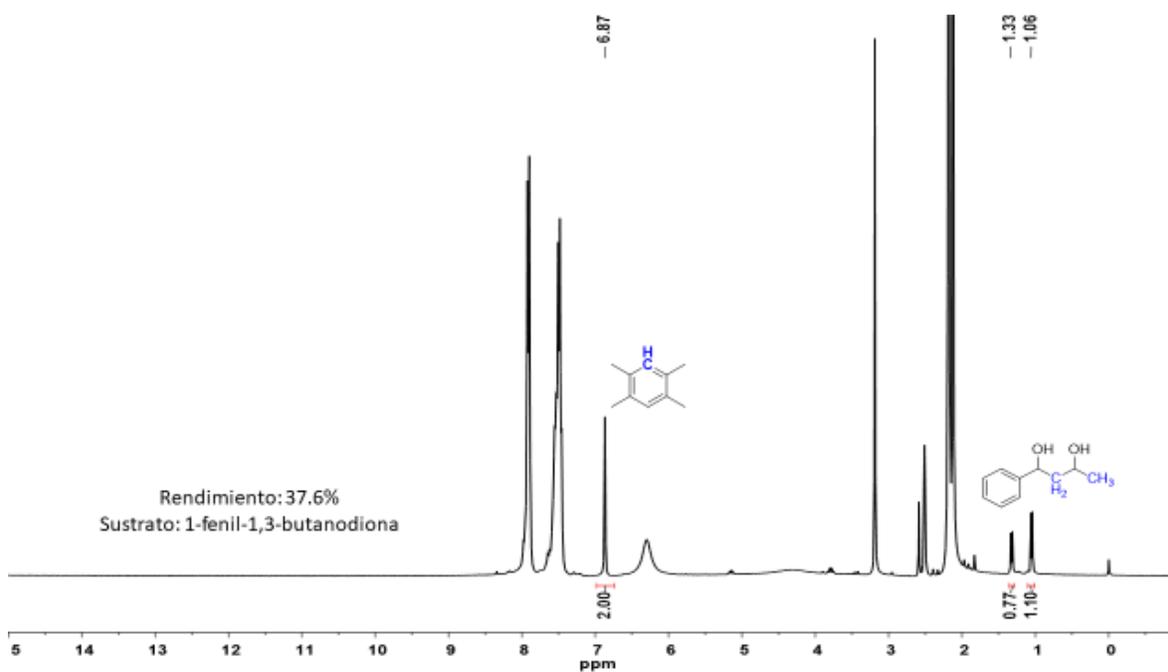


Figura 50. Sustrato: benzofenona con **2-Ru** como catalizador



**Figura 51.** Sustrato: benzofenona con **3-Ru** como catalizador



**Figura 52.** Sustrato: 1-fenil-1,3-butanodiona con **1-Ru** como catalizador

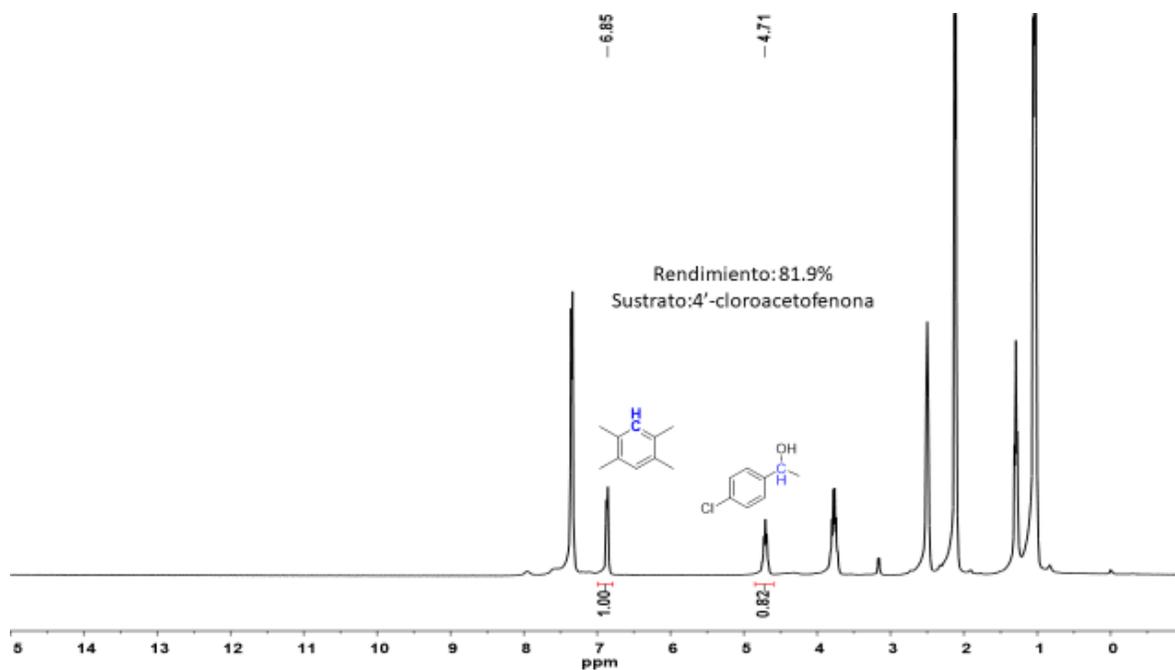


Figura 53. Sustrato: 4'-cloroacetofenona con **1-Ru** como catalizador

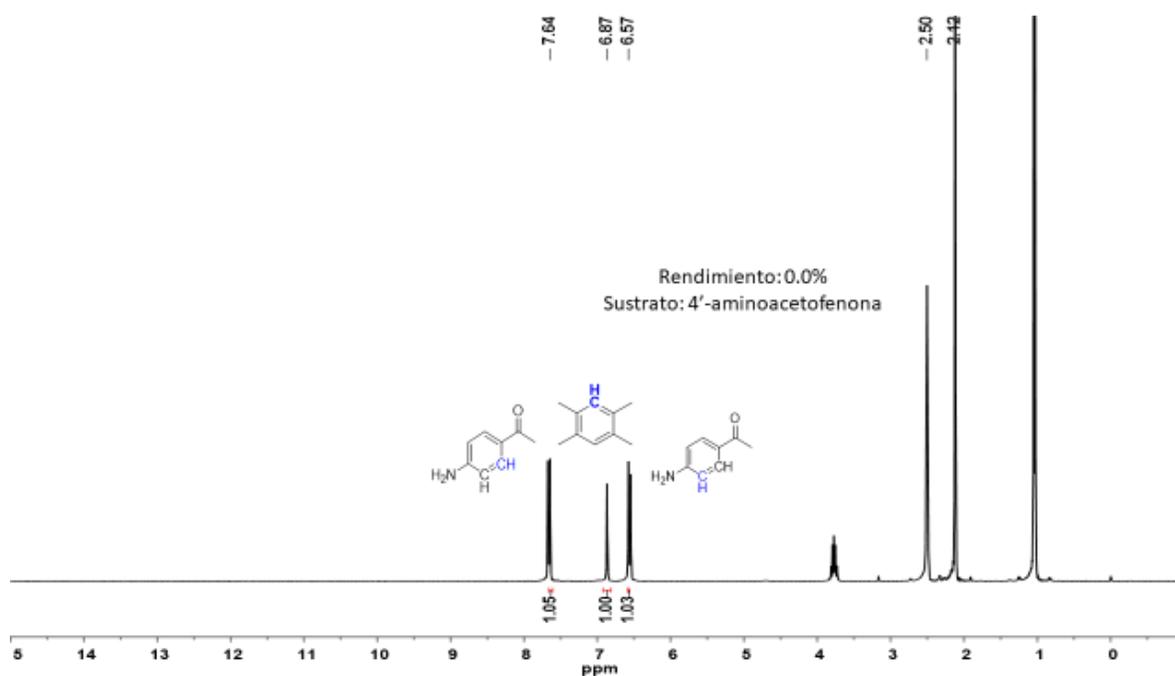


Figura 54. Catálisis de 4'-aminoacetofenona con **1-Ru** como catalizador

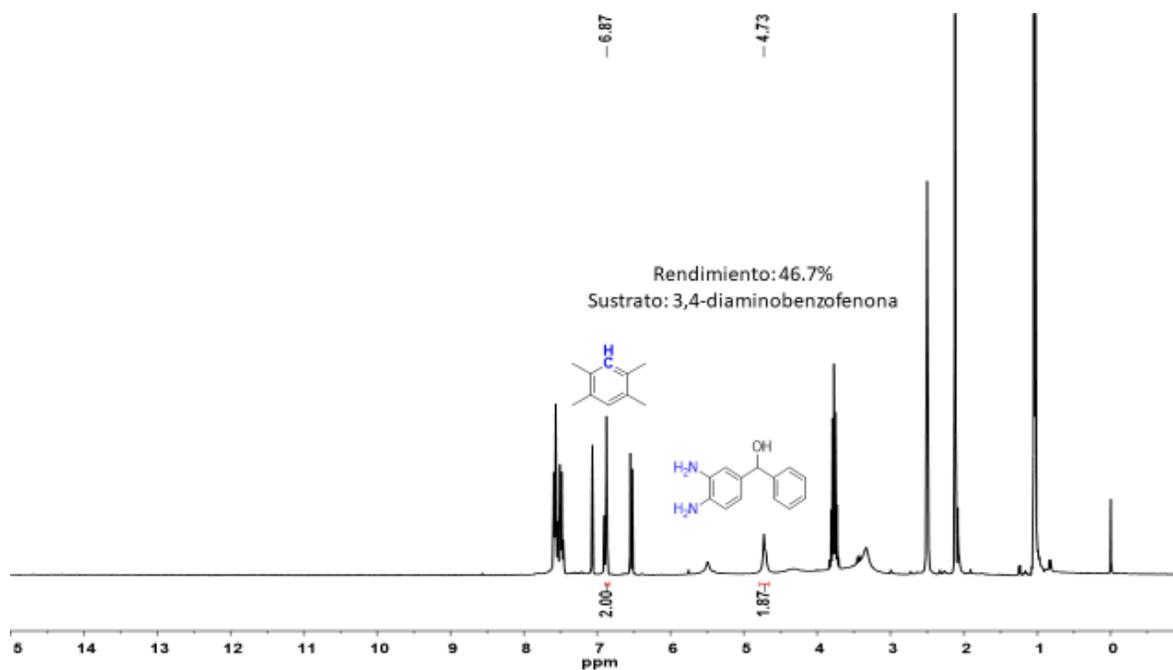


Figura 55. Sustrato: 3,4-diaminobenzofenona con **1-Ru** como catalizador

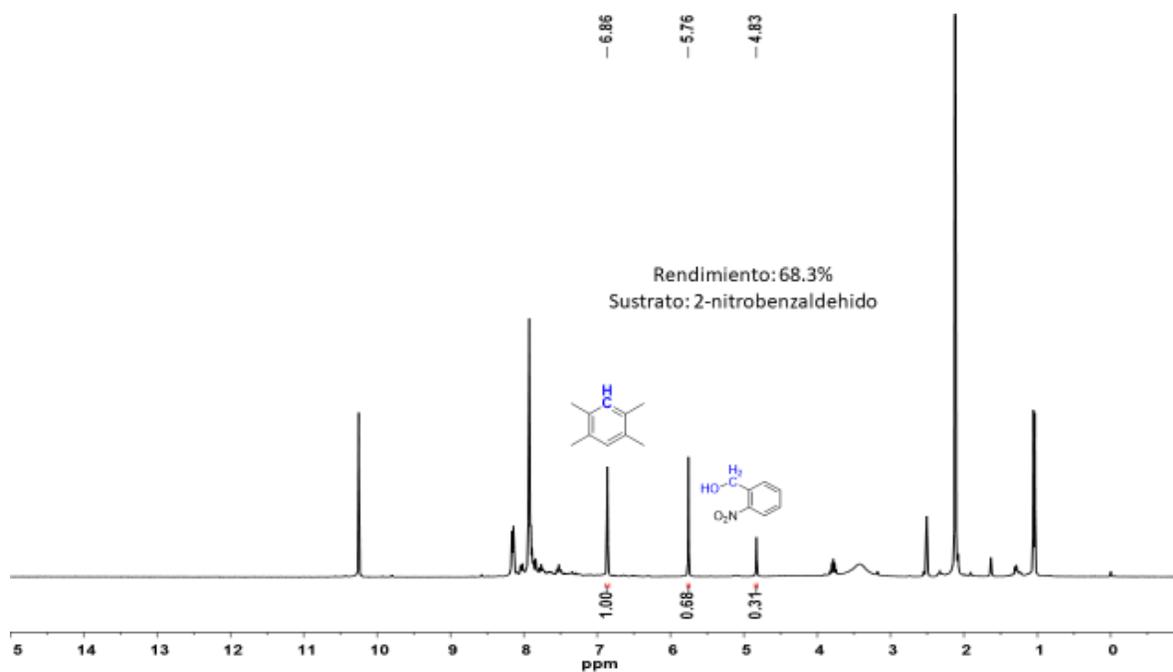


Figura 56. Sustrato: 2-nitrobenzaldehido con **1-Ru** como catalizador

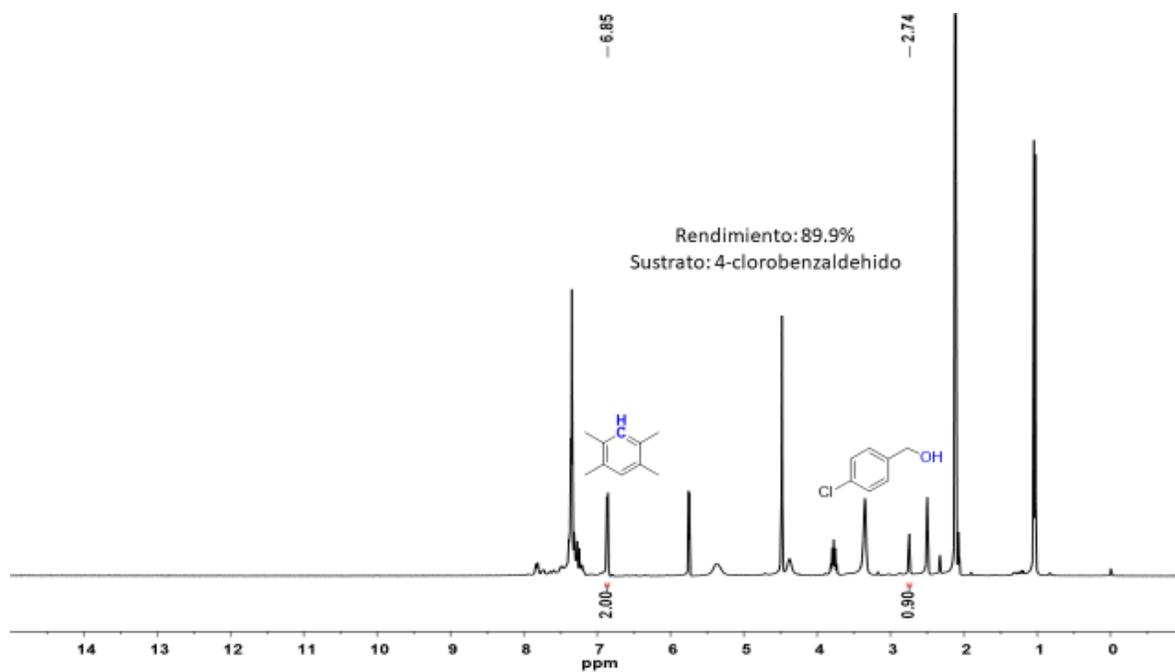


Figura 57. Sustrato: 4-clorobenzaldehido con **1-Ru** como catalizador

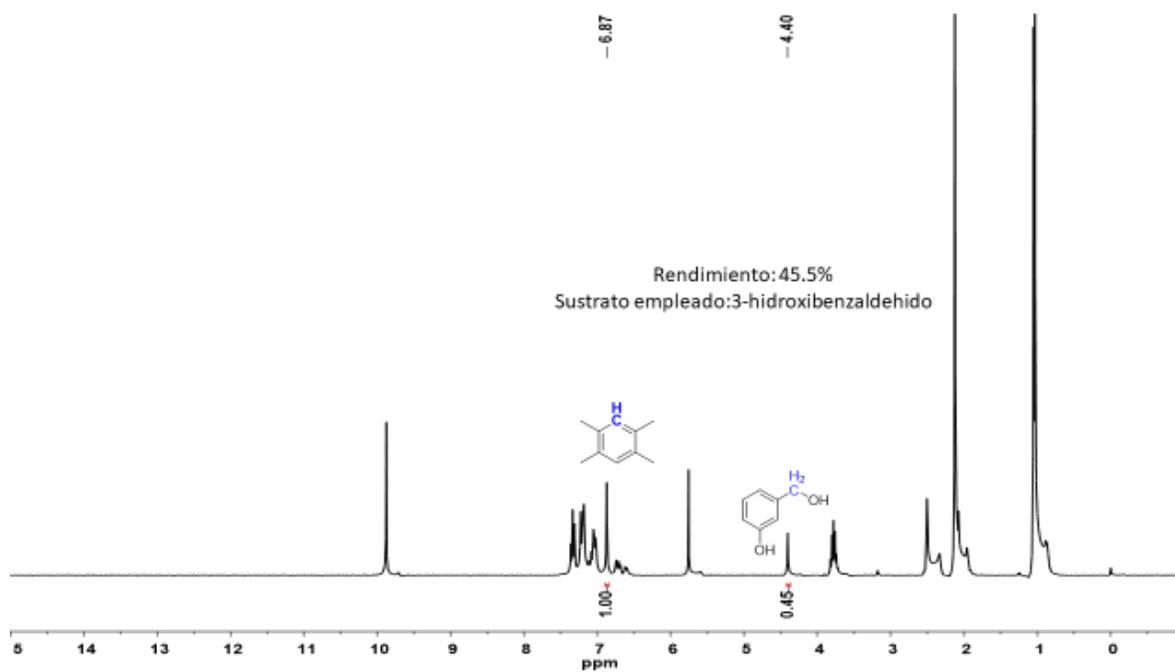


Figura 58. Sustrato: 3-hidroxibenzaldehido con **1-Ru** como catalizador

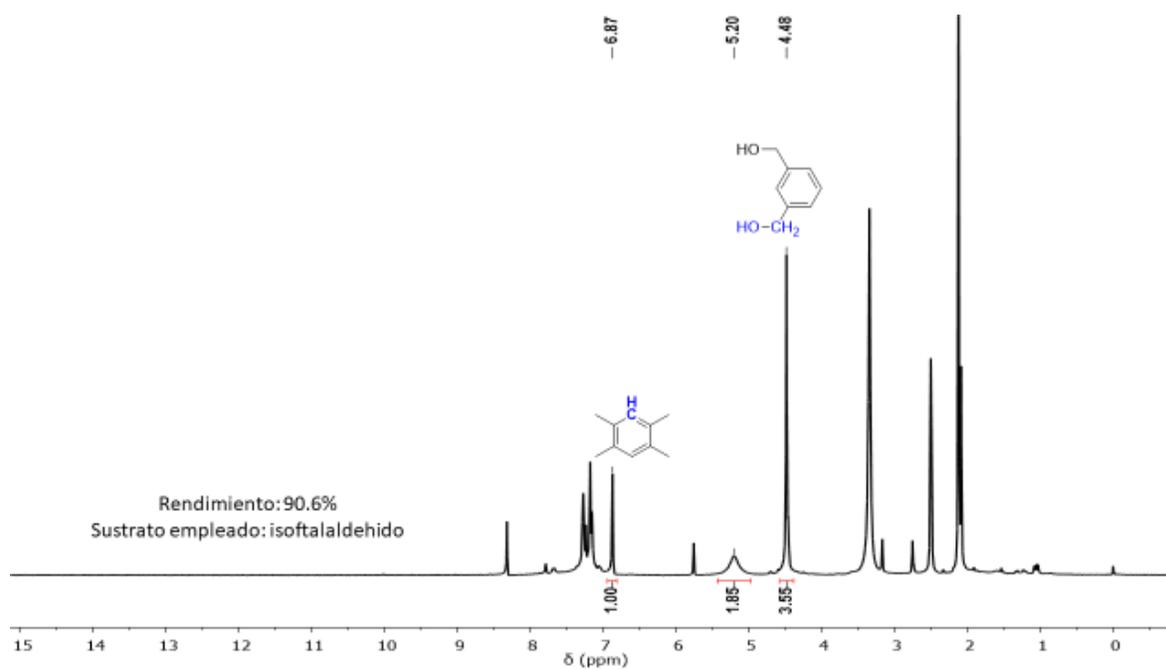


Figura 59. Sustrato: isosafaldehyde con 1-Ru como catalizador

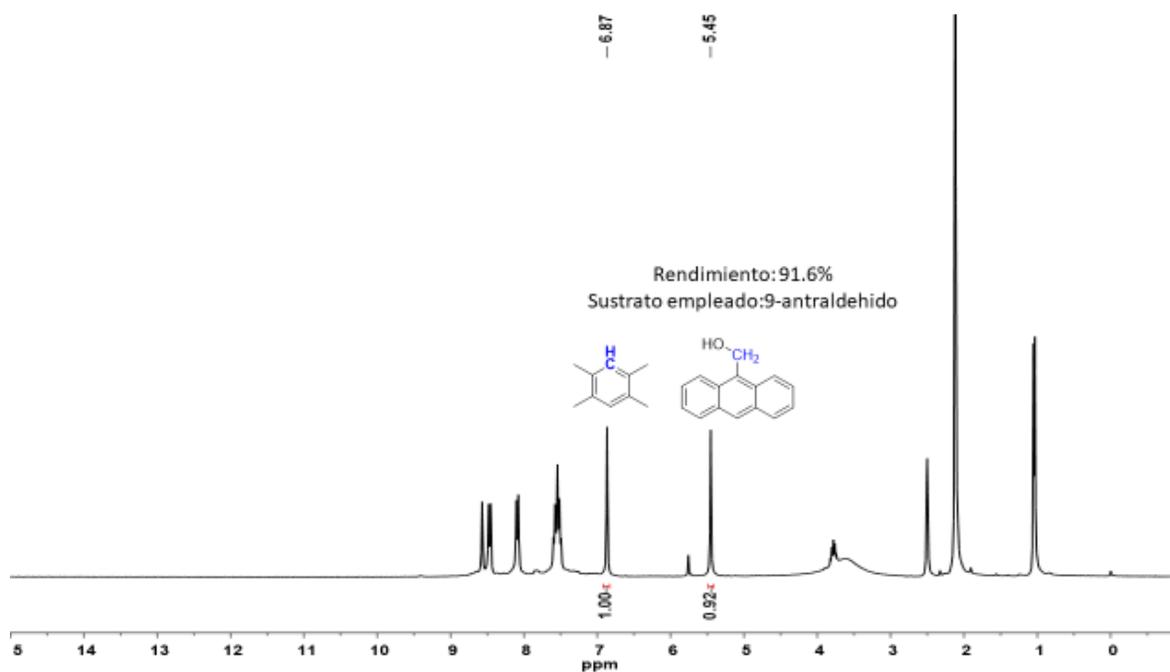


Figura 60. Sustrato: 9-antraldehyde con 1-Ru como catalizador