



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE COMPLEJOS
DE Ir(III) CON LIGANTES NHC DERIVADOS
DE FTALIMIDA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A:

ADRIAN RUÍZ MARTÍNEZ



CDMX

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO.

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

*SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: Laboratorio 3 del
Departamento de Química Inorgánica. Instituto de Química.*

Asesor del tema:

Dr. David Morales Morales

Supervisor técnico:

Dr. Hugo Christian Valdés Rivas

SUSTENTANTE (S):

Adrian Ruíz Martínez

AGRADECIMIENTOS

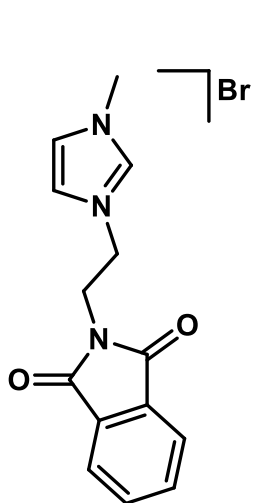
A los proyectos PAPIIT IN207312 y CONACYT CB-A1-S-33933 por el financiamiento otorgado

Este trabajo se realizó con el uso del laboratorio de RMN: LURMN del Instituto de Química de la UNAM, fundado por CONACYT México (Proyecto: 0224747), y la UNAM.

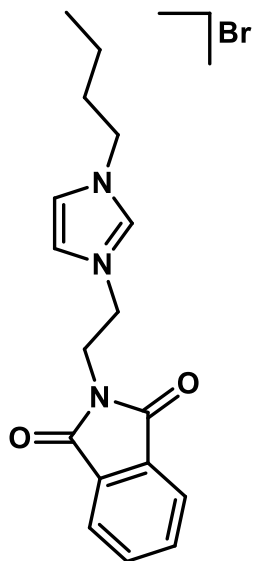
Contenido

Compuestos sintetizados.....	1
Símbolos y abreviaturas	2
Índice de figuras	3
Índice de esquemas	5
Índice de tablas	6
Índice de gráficas	6
1. Introducción	7
1.1. Ligantes tipo carbeno.....	9
1.1.1. Carbenos metálicos.....	16
1.1.2. Carbenos N-Heterocíclicos	20
1.1.3. Rutas de síntesis de complejos NHC	23
1.2. Metalofármacos para el tratamiento de cáncer	28
2. Antecedentes	32
2.1. Complejos NHC de Iridio usados en el tratamiento de cáncer	32
2.2. Complejos NHC derivados de ftalimida.....	36
3. Objetivos	37
3.1. Objetivo general.....	37
3.2. Objetivos particulares.....	37
4. Hipótesis	37
5. Resultados	37
5.1. Síntesis y caracterización de las sales de azolio.....	37
5.2. Síntesis y caracterización de los complejos metálicos	52
5.3. Evaluación citotóxica.....	75
6. Conclusiones.....	80
7. Sección experimental.....	81
7.1. Reactivos e instrumentación	81
7.2. Síntesis de las sales de azolio.	82
7.3. Síntesis de los complejos de Ir(III)	83
7.4. Evaluación citotóxica.....	85
8. Referencias.....	85
9. Anexos	92

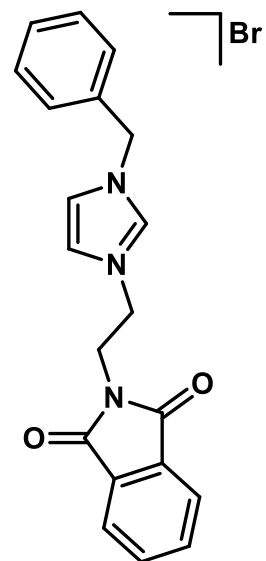
Compuestos sintetizados



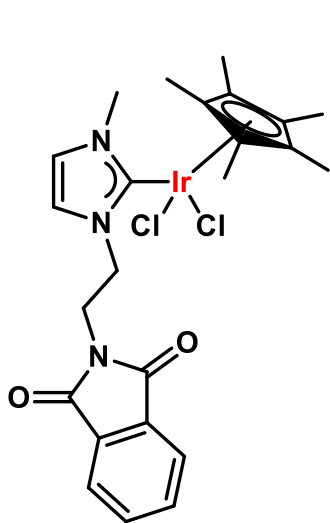
Ft1



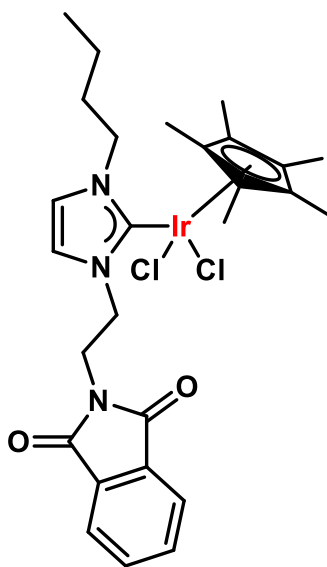
Ft2



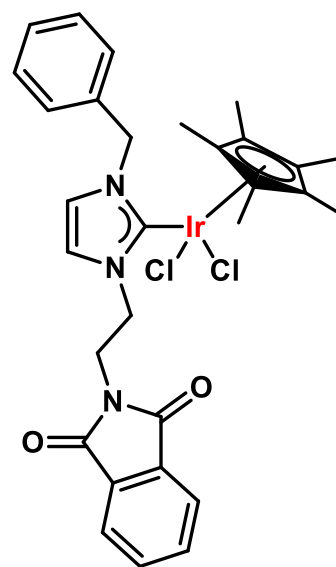
Ft3



Ft1-Ir



Ft2-Ir



Ft3-Ir

Símbolos y abreviaturas

Cp*	Pentametilciclopentadienilo
DMSO	Dimetil sulfóxido
ESI	Ionización por ElectroSpray
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
M	Molar
m/z	Relación masa/carga
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
NHC	Carbeno N-Heterocíclico
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
°C	Grados Celsius
μM	Micromolar
¹³ C	Isótopo de carbono 13
¹ H	Isótopo de hidrógeno 1
Å	Angstrom
eV	Electronvolts
ADN	Ácido desoxirribonucleico
OCT	Transportadores de cationes orgánicos
CTR1	Transportado celular de cobre 1
IC ₅₀	Concentración media máxima inhibitoria
MM	Masa molecular
COD	Ciclooctadieno
TMS	Tetrametilsilano
Me	Metilo
Bu	Butilo
Bz	Benzilo

Índice de figuras

Figura 1 NHC aislado por Arduengo.....	8
Figura 2 Ejemplos de complejos NHC usados en pruebas antitumorales.....	9
Figura 3 Estados singulete y triplete de un carbeno.....	10
Figura 4 Posibles estados singulete y triplete que pueden presentarse en los carbenos....	11
Figura 5 Efecto de algunos sustituyentes en los carbenos.....	12
Figura 6 Diagramas de orbitales moleculares para los ligantes A) electrodonadores y b) electroattractores.....	13
Figura 7 Diagrama de orbitales moleculares para los tres diferentes casos que puede presentar un carbeno, de derecha a izquierda X-X, Z-Z, X-Z..	15
Figura 8 Influencia del ángulo NCN en la multiplicidad del carbeno.....	16
Figura 9 Interacción de los orbitales de un centro metálico y un carbeno singulete..	19
Figura 10 Interacción de los orbitales de un centro metálico y un carbeno triplete...	20
Figura 11 Ejemplos de NHC con diferentes centros metálicos.....	25
Figura 12 Importancia biológica de diversos elementos.....	29
Figura 13 Estructura del <i>cis</i> platino y sus derivados.....	30
Figura 14 Mecanismo de acción del <i>cis</i> platino para inducir la apoptosis celular.....	31
Figura 15 NHC metálicos sintetizados por Maffei con mejores resultados de IC ₅₀	33
Figura 16 Compuesto, sintetizado por Lui y Chao, con mejor actividad sobre células cancerígenas.....	34
Figura 17 Compuesto sintetizado por Sadler con mejores resultados de IC ₅₀	35
Figura 18 Compuesto sintetizado por Mao con mejores resultados de IC ₅₀	35
Figura 19 Precursor del ligante NHC derivado de la etil-ftalimida y su respectivo complejo de Pd(II).....	36
Figura 20 Espectro de RMN de ¹ H de Ft1 (DMSO-d ₆ , 300 MHz, t. a.).....	39
Figura 21 Espectro de RMN de ¹ H de Ft2 (DMSO-d ₆ , 300 MHz, t. a.).....	40
Figura 22 Espectro de RMN de ¹ H de Ft3 (DMSO-d ₆ , 300 MHz, t. a.).....	41
Figura 23 Espectro de RMN de ¹³ C{ ¹ H} de Ft1 (DMSO-d ₆ , 76 MHz, t. a.).....	42
Figura 24 Espectro de RMN de ¹³ C{ ¹ H} de Ft2 (DMSO-d ₆ , 76 MHz, t. a.).....	43
Figura 25 Espectro de RMN de ¹³ C{ ¹ H} de Ft3 (DMSO-d ₆ , 76 MHz, t. a.).....	44
Figura 26 Espectro de masas de Ft1 por ESI ⁺	46
Figura 27 Espectro de masas de Ft2 por ESI ⁺	47
Figura 28 Espectro de masas de Ft3 por ESI ⁺	48

Figura 29 Celda unitaria de la sal Ft1 . Se omiten los átomos de hidrógeno para claridad...	50
Figura 30 Estructura molecular de la sal de azolio Ft1 . Se omiten los hidrógenos para mayor claridad.....	50
Figura 31 Puentes de hidrógeno en la estructura de compuesto Ft1	51
Figura 32 Interacciones π - π en el sistema cristalino de la sal Ft1	52
Figura 33 Espectro de RMN de ^1H de Ft1-Ir (CDCl_3 , 300 MHz, t. a.).....	54
Figura 34 Espectro de RMN de ^1H de Ft2-Ir (CDCl_3 , 300 MHz, t. a.).....	55
Figura 35 Espectro de RMN de ^1H de Ft3-Ir (CDCl_3 , 300 MHz, t. a.).....	56
Figura 36 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de Ft1-Ir (CDCl_3 , 76 MHz, t. a.).....	57
Figura 37 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de Ft2-Ir (CDCl_3 , 76 MHz, t. a.).....	58
Figura 38 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de Ft3-Ir (CDCl_3 , 76 MHz, t. a.).....	59
Figura 39 Espectro de masas de Ft1-Ir por ESI^+	60
Figura 40 Ampliación del pico base del espectro de masas de Ft1-Ir	61
Figura 41 Espectro de masas obtenido con el simulador Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter para la especie química M-Cl, M: Ft1-Ir	61
Figura 42 Espectro de masas de Ft2-Ir por ESI^+	62
Figura 43 Ampliación del pico base del espectro de masas de Ft2-Ir	63
Figura 44 Espectro de masas obtenido con el simulador Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter para la especie química M-Cl, M: Ft2-Ir	63
Figura 45 Espectro de masas de Ft3-Ir por ESI^+	64
Figura 46 Ampliación del pico base del espectro de masas de Ft3-Ir	65
Figura 47 Espectro de masas obtenido con el simulador Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter para la especie química M-Cl, M: Ft2-Ir	65
Figura 48 Celda unitaria del complejo Ft1-Ir	67
Figura 49 Celda unitaria del complejo Ft2-Ir	67
Figura 50 Estructura del compuesto Ft1-Ir	68
Figura 51 Puentes de hidrógeno $\text{O}\cdots\text{H}$ de Ft1-Ir	69
Figura 52 Puentes de hidrógeno $\text{Cl}_1\cdots\text{H}$ de Ft1-Ir	70
Figura 53 Estructura del complejo Ft2-Ir	72
Figura 54 Puentes de hidrógeno $\text{O}\cdots\text{H}$ de Ft2-Ir	73
Figura 55 Puentes hidrógeno $\text{H}\cdots\text{Cl}$ de Ft2-Ir	74
Figura 56 Interacciones π - π en el complejo Ft2-Ir	75

Índice de esquemas

Esquema 1 Ruta de síntesis para obtener el carbeno de Butler.	17
Esquema 2 Ruta de síntesis del metoxifenilmetileno tungsteno(0) pentacarbonilo..	17
Esquema 3 Ruta de síntesis del carbeno de Schrock reportado en 1974.....	17
Esquema 4 Síntesis de sales de azolio simétricas.....	22
Esquema 5 Síntesis de sales de azolio estéricamente impedidas.....	22
Esquema 6 Síntesis de sales de azolio asimétricas a partir de glioxal.....	23
Esquema 7 Síntesis de sales de azolio asimétricas a partir de imidazol.....	23
Esquema 8 Síntesis de NHC metálicos utilizando trialkilborano-2-imidazol.....	25
Esquema 9 Síntesis de NHC metálicos utilizando carboxilato-2-imidazol.....	25
Esquema 10 Síntesis de NHC metálicos por el método de adición oxidativa de sales de imidazol y 2-haloimidazol.....	26
Esquema 11 Síntesis de NHC metálicos por el método de desprotonación in situ de sales de imidazol.....	27
Esquema 12 Síntesis de NHC metálicos por el método de transmetalación.....	27
Esquema 13 Síntesis de las sales de azolio.....	38
Esquema 14 Síntesis de los complejos de iridio(III).....	53

Índice de tablas

Tabla 1 Resultados de IC ₅₀ obtenidos para el compuesto 2	34
Tabla 2 Resultados de IC ₅₀ obtenidos para el compuesto 21	35
Tabla 3 Resultados de IC ₅₀ obtenidos para el compuesto 23	36
Tabla 4 Análisis elemental de las sales de azolio.....	49
Tabla 5 Análisis elemental de los complejos de Ir(III).....	66
Tabla 6 Distancias y ángulos de enlace del centro metálico de Ft1-Ir	68
Tabla 7 Distancias y ángulos de enlace del centro metálico de Ft2-Ir	70
Tabla 8 Distancias y ángulo de enlace del fragmento NCN en Ft1-Ir y Ft2-Ir	71
Tabla 9 % de inhibición del crecimiento celular con Ft1 , Ft2 y Ft3	76
Tabla 10 % de inhibición del crecimiento celular con Ft1-Ir , Ft2-Ir y Ft3-Ir	78

Índice de gráficas

Gráfica 1. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular obtenido con las sales de azolio.....	77
Gráfica 2. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular obtenido con los complejos de Ir(III).....	78

1. Introducción

Los carbenos son compuestos orgánicos considerados intermediarios reactivos en muchas reacciones orgánicas. Por lo anterior fueron considerados, por mucho tiempo, inestables y sin oportunidad de aislamiento. Sin embargo, al tratar dichas especies con metales de transición se observó que podían estabilizar metales en altos estados de oxidación, logrando aislar compuestos organometálicos que contenían al menos, una molécula del carbeno.

El trabajo realizado por Curtius y Staudinger es considerado como pionero en el campo de los carbenos. En la década de los años 50, Doering comenzó a trabajar con estos compuestos enfocándose al campo de la química orgánica. Más tarde, a inicios de la década de los años 60 Fischer introduce estos compuestos como ligantes, iniciando así los estudios organometálicos con carbenos.¹

En 1960 Wanzlick reportó por primera vez la síntesis de un tipo específico de carbeno. En estos compuestos, el carbeno se encuentra dentro de un heterocíclico con, al menos, un átomo de nitrógeno presente, a los cuales se les conoce como *carbenos N-Heterocíclicos (NHC* por sus siglas en inglés). Posteriormente en 1968 Wanzlick y Öfele realizaron las primeras síntesis de compuestos organometálicos utilizando los NHC como ligantes.

En 1991 Arduengo reportó el aislamiento de un NHC libre, conocido como IAd (Figura 1). A partir de este descubrimiento las investigaciones en torno a los compuestos organometálicos con ligantes NHC experimentó un gran crecimiento.²

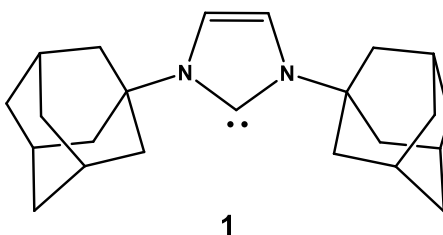


Figura 1. NHC aislado por Arduengo

Actualmente existen diversos NHC, los cuales se derivan de diferentes materias primas, inclusive se han logrado obtener polímeros metálicos. No obstante, los complejos con ligantes NHC más estudiados, son los derivados del imidazol.³

Entre las aplicaciones que se les han dado a los complejos metálicos derivados de los NHC destacan su utilidad como catalizadores y agentes con actividad biológica.

Siendo el cáncer una enfermedad que actualmente representa una de las causas de mortandad a nivel mundial, los estudios contra el cáncer son una de las principales líneas de investigación de amplio interés en todos los campos de las ciencias bioquímicas.

En este contexto, se han realizado diferentes pruebas con complejos NHC siendo los compuestos de Au(I) los que han reportado mejores resultados en el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, se ha incursionado también en el uso de otros metales como Pd, Pt, Rh e Ir obteniendo resultados favorables (Figura 2).^{4,5}

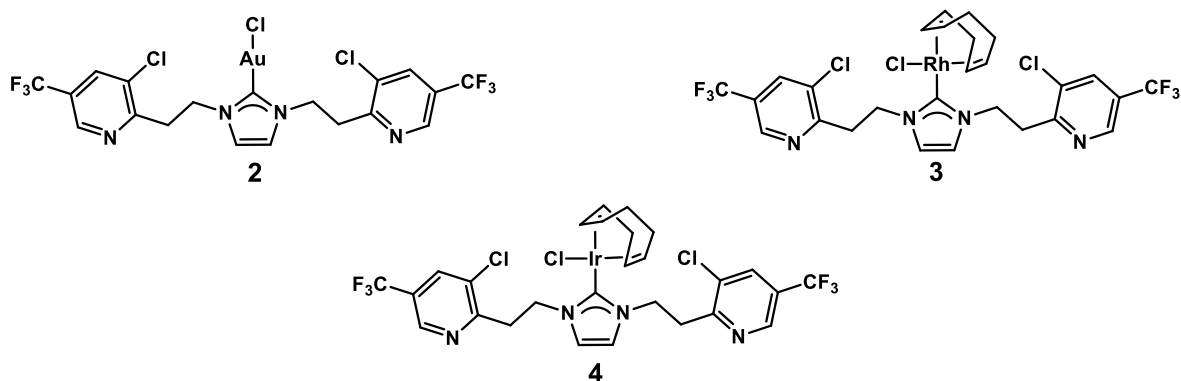


Figura 2. Ejemplos de complejos NHC usados en pruebas antitumorales.

1.1. Ligantes tipo carbeno

El término *carbeno* suele usarse para hacer referencia a una especie química en particular: H_2C . No obstante, el término puede aplicarse a compuestos orgánicos similares que contienen, al menos, un carbono divalente, es decir, contiene seis electrones de valencia de los cuales dos no se encuentran enlazados.

Gracias a este par electrónico libre, los carbenos pueden presentar dos estados electrónicos. En uno de estos, ambos electrones se encuentran en un orbital híbrido sp^2 , es decir, se encuentran apareados por lo que uno presentará un espín de $\frac{1}{2}$ mientras que el otro electrón presentará un espín igual a $-\frac{1}{2}$ dando un espín total igual a 0, es decir, tendrá una multiplicidad de 1, conocido como estado *singulete*. En el segundo caso cada uno de los electrones se encuentran en orbitales p degenerados por lo que ambos presentan el mismo espín, $\frac{1}{2}$, teniendo entonces un espín total igual a 1 y una multiplicidad igual a 3 por lo que este estado es conocido como estado *triplete* (Figura 3).¹

Debido a estos estados, la geometría del centro de carbono es diferente, teniendo, para el estado singulete, una geometría angular mientras que para el estado triplete se tiene una geometría lineal.

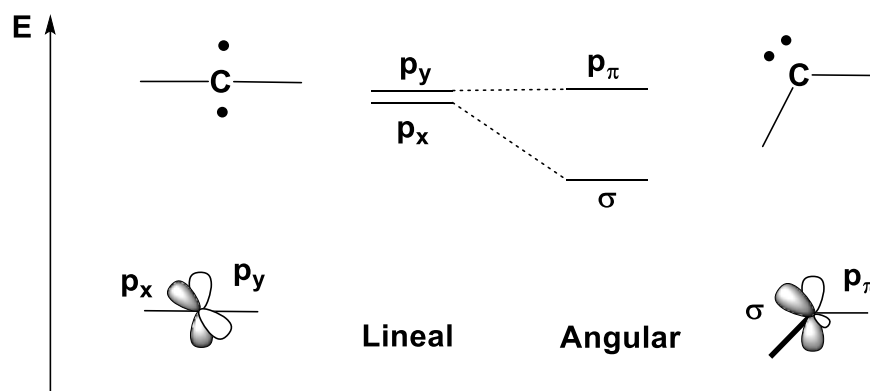


Figura 3. Estados singulete y triplete de un carbeno

Profundizando en los estados electrónicos presentados por los carbenos, en el estado triplete (geometría lineal) los orbitales p_x y p_y permanecen sin cambios de energía, es decir, son orbitales degenerados. En el caso del estado singulete (geometría angular), y debido a la hibridación, el orbital p_y permanece sin cambios y se le asigna la etiqueta de p_π , el orbital p_x se estabiliza adquiriendo carácter s y se le asigna la etiqueta de σ . Con base en lo anterior, al estado triplete se le puede reconocer utilizando la etiqueta de $\sigma^1 p_\pi^1$, siendo los superíndices el número de electrones en cada orbital. Para el caso del estado singulete podemos tener la posibilidad que ambos electrones se encuentren en el orbital σ o bien ambos en el orbital p_π por lo que sus respectivas etiquetas serán σ^2 y p_π^2 . Se ha encontrado también que el estado singulete puede presentar una tercera variante en la que uno de los electrones pasa a un orbital de mayor energía conservando su spín, debido a esto se le conoce como estado singulete excitado y se le etiqueta como

$\sigma^1 p_x^1$ (Figura 4). De los estados singulete basales, se ha observado que aquellos en el estado σ^2 suelen ser más estables que los que se encuentran en el estado p_π^2 .

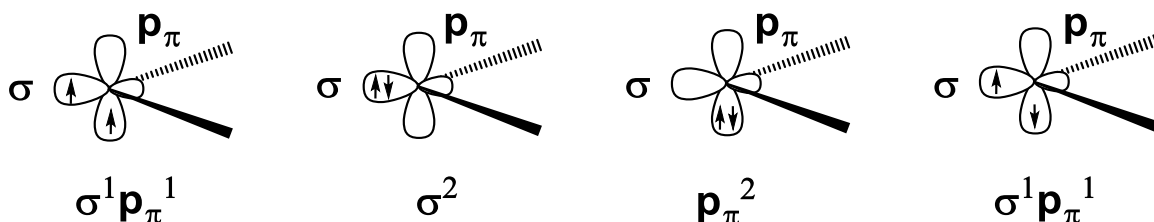


Figura 4. Posibles estados singulete y triplete que pueden presentarse en los carbenos

Referirse a un estado triplete o singulete puros representa un error, puesto que la energía que se requiere para establecer un estado singulete basal es de al menos 2 eV, este estado se ve favorecido debido a la diferencia energética existente entre los orbitales σ - p_π . En el caso del estado triplete, un valor inferior a 1.5 eV conduce a un estado triplete. Es decir, ambos estados se encuentran en equilibrio sin embargo, el equilibrio tiende a favorecer al estado singulete.^{1,6,7}

La multiplicidad del estado basal de los carbenos es, probablemente, su característica más importante pues será esta la que regirá la reactividad del carbeno. Al presentar un orbital lleno y uno vacío se espera que en el estado singulete el carbeno presente propiedades anfifílicas, en tanto los carbenos en estado triplete son considerados di radicales.¹

Los efectos estéricos y electrónicos debidos a la presencia de sustituyentes en la molécula que contiene al carbeno, afecta la brecha energética entre los orbitales σ - p_π desplazando el equilibrio que existe entre los estados singulete y triplete de tal forma que el equilibrio se favorezca a alguno de los estados electrónicos e, inclusive, desplazando en su totalidad al equilibrio. Por tal motivo es importante

analizar, de forma general, los efectos de los sustituyentes sobre la multiplicidad del estado basal del carbeno (Figura 5).¹

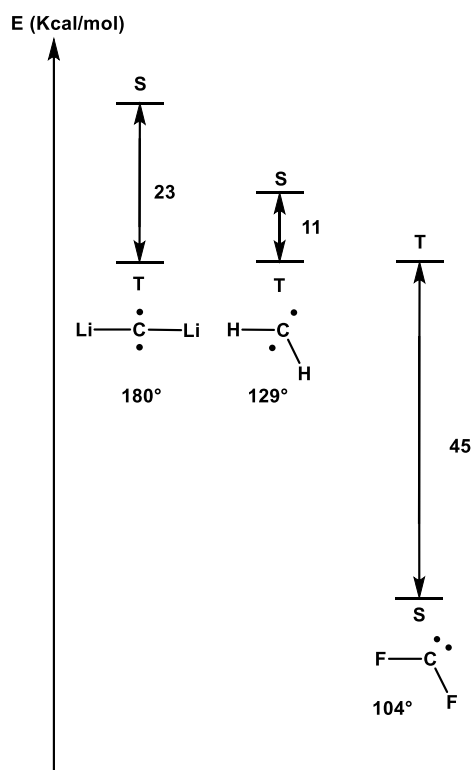


Figura 5. Efecto de algunos sustituyentes en los carbenos.

Efectos electrónicos

La influencia de la electronegatividad de los sustituyentes en las moléculas que contienen un carbono carbénico se conoce desde mediados del siglo XX. Los efectos inductivos se ven influenciados por la electronegatividad de dichos sustituyentes. La presencia de sustituyentes σ -electroattractores favorecen el estado singulete, mientras que los sustituyentes σ -electrodonadores favorecen el estado triplete. Lo anterior debido a que los sustituyentes σ -attractores estabilizan al orbital no enlazante ya que aumenta su carácter s y el orbital p prácticamente se conserva

inalterado, esto genera que la diferencia de energía sea mayor. Al contrario, los sustituyentes σ -electroattractores reducen esta diferencia de energía (Figura 6).

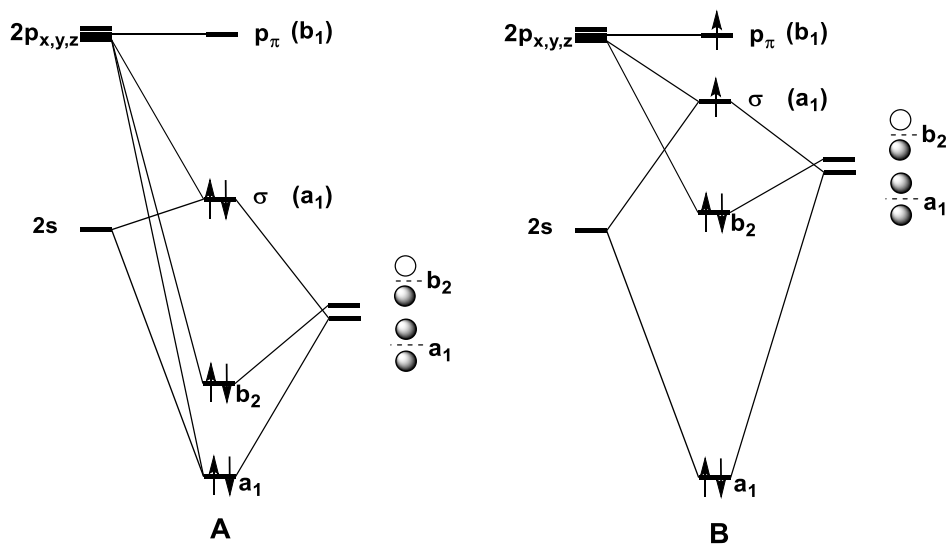


Figura 6. Diagramas de orbitales moleculares para los ligantes A) electrodonadores y B) electroattractores

Otro de los efectos importantes provocados por los sustituyentes es el efecto mesomérico o de resonancia. Con base en esto podemos considerar tres casos: (1) en el que ambos sustituyentes sean electrodonadores (X-X), (2) en el que ambos sustituyentes sean electroattractores (Z-Z) y (3) en el que uno de los sustituyentes sea electrotractor mientras que el otro sea electrodonador (X-Z).

En el caso de tener carbenos X-X se presenta un estado singulete angular. La energía del orbital p_x se ve disminuida debido a la combinación simétrica de los pares electrónicos libres de los sustituyentes. El orbital σ permanece sin cambios por lo que la brecha energética $\sigma-p\pi$ se incrementa, lo que deriva en un estado singulete favorecido.

En el caso de los carbenos de tipo Z-Z, la combinación simétrica de los orbitales vacantes de los sustituyentes interaccionan con el orbital p_y el cual es perpendicular al plano de valencia por lo que el orbital p_x no se ve afectado. Gracias a esto la degeneración de orbitales se ve rota, derivando en un estado singulete lineal.

Al tener un carbeno X-Z, el par electrónico del sustituyente X interacciona con el orbital p_y vacante del carbeno, mientras que, los orbitales vacantes del sustituyente Z, interaccionan con el orbital p_x del carbeno, derivando en un estado singulete cuasi lineal (Figura 7).^{1,8-12}

Efectos estéricos

La influencia del volumen y geometría de los sustituyentes α al carbono carbénico cobra importancia si observamos el carbeno IAd de Arduengo. Los sustituyentes voluminosos estabilizan cinéticamente a todo tipo de carbenos, más aún si los efectos electrónicos tienen poca relevancia para definir la multiplicidad del carbeno, son los efectos estéricos y su influencia en la geometría quienes la definirán.

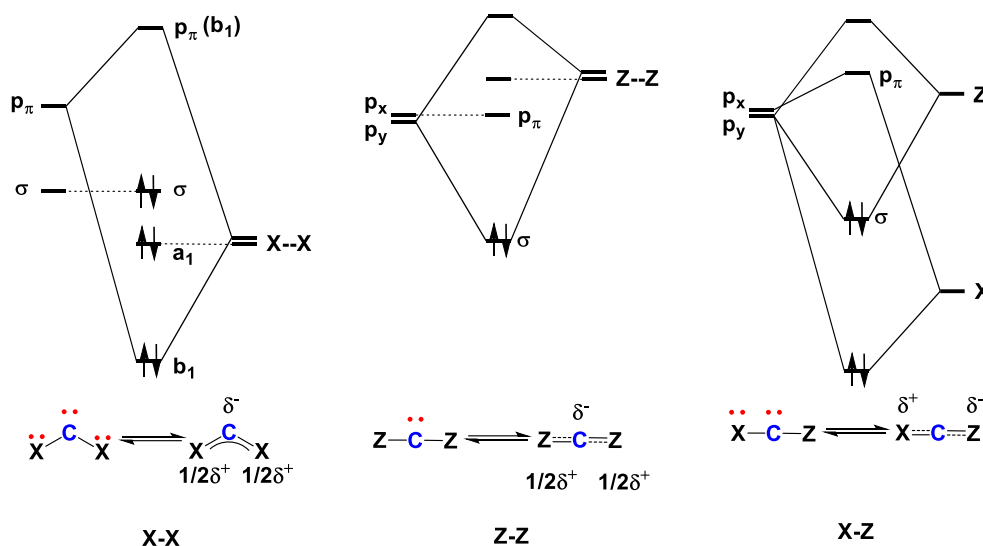


Figura 7. Diagrama de orbitales moleculares para los tres diferentes casos que puede presentar un carbeno, de derecha a izquierda X-X, Z-Z, X-Z

La geometría lineal favorece un estado triplete, mientras que el estado singulete se ve favorecido por una geometría angular, por tanto, si el ángulo formado por los sustituyentes y el carbono carbénico es menor a 90° , el estado singulete se verá favorecido. Si el volumen de los sustituyentes aumenta, esto provocará que el impedimento estérico aumente y por tanto el ángulo de enlace aumentará tendiendo a una geometría plana favoreciendo el estado triplete. Así, por ejemplo, el dimetilcarbeno presenta un ángulo de 111° , lo que favorece su estado singulete, mientras que el diadamantilcarbeno, con un ángulo de 152° , favorece un estado triplete (Figura 8).^{1,13,14}

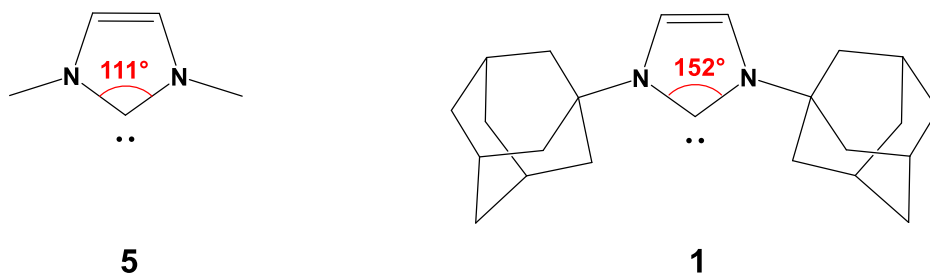
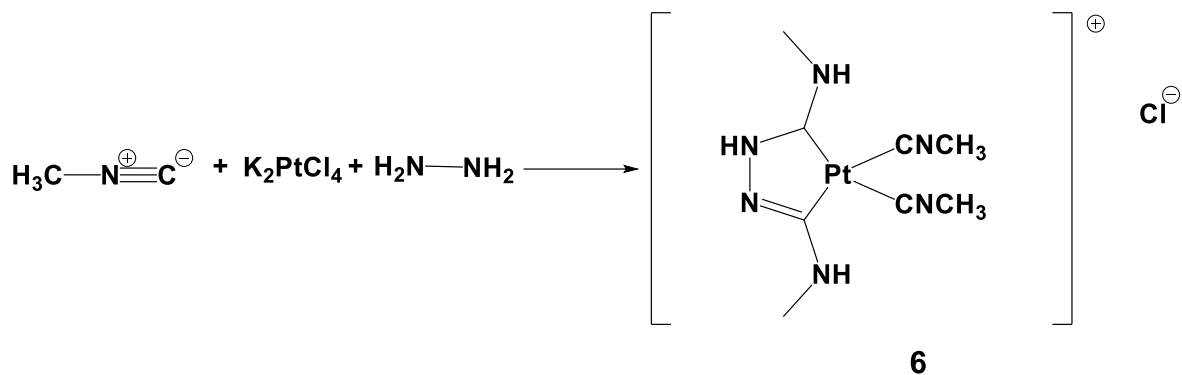


Figura 8. Influencia del ángulo NCN en la multiplicidad del carbeno

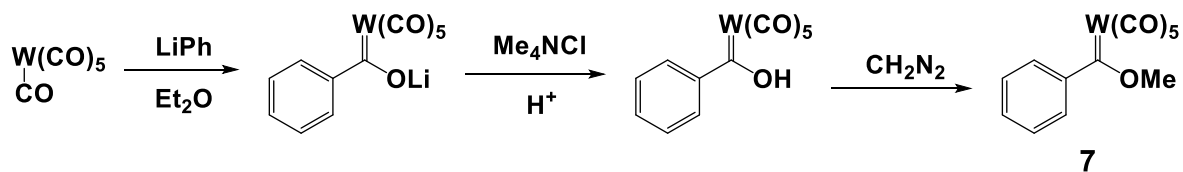
1.1.1. Carbenos metálicos

El primer complejo metal-carbeno del que se tiene conocimiento es el reportado en 1915 por Chugaev y colaboradores. Obtenido a partir de hidracina, Pt(II) e isocianuro. Para esa época las técnicas espectroscópicas no eran adecuadas para determinar que, en efecto, se había logrado llevar a cabo la primera síntesis de un complejo metal-carbeno. A partir de ese momento la experimentación con hidracina e isocianuro para formar complejos de la misma naturaleza tuvo un gran auge y en 1970 se propone una estructura que contiene un ligante carbeno. A pesar de esto, no fue hasta 1973 que Butler y colaboradores determinaron la estructura, por medio de RMN y difracción de rayos X de un complejo metal-carbeno (Esquema 1). A partir de este descubrimiento las investigaciones alrededor de los carbenos comenzaron a enfocarse en la síntesis de compuestos organometálicos derivados de estos ligantes.^{13,15-18}

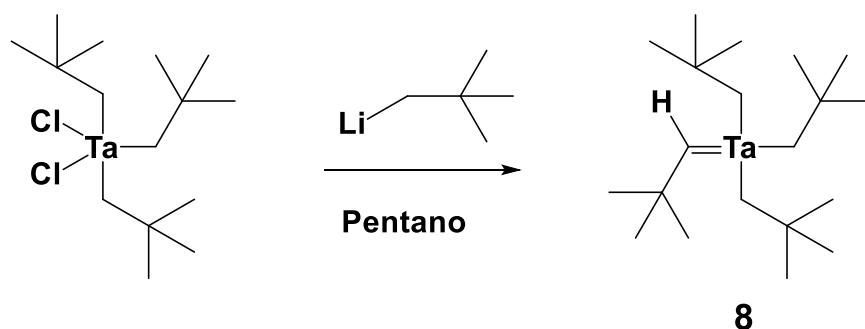


Esquema 1. Ruta de síntesis para obtener el carbeno de Butler

En 1964 Fischer reportó el primer complejo metal-carbeno (metoxifenilmetil tungsteno(0) pentacarbonilo) y a partir de esto siguió experimentando con metales como el Cr(0), Fe(0) y Mg(0) usando diferentes sustituyentes α al carbeno del tipo alcoholes y alquilo (Esquema 2). En 1974, Schrock reportó la primera síntesis de un complejo alquilideno de un metal en alto estado de oxidación (Esquema 3).^{11,15,17,19,20}



Esquema 2. Ruta de síntesis del metoxifenilmetil tungsteno(0) pentacarbonilo



Esquema 3. Ruta de síntesis del carbeno de Schrock reportado en 1974.

Como se mencionó, la geometría y las propiedades electrónicas que presentan los complejos metal-carbeno son afectadas por la naturaleza del ligante carbeno presente, es decir la multiplicidad del carbeno afectará la química del complejo ^{1, 11}

Consideraciones estéricas

La formación del enlace metal-carbeno del complejo se da por la interacción entre los orbitales del metal y del carbeno, por tanto, el ángulo formado por el carbono carbénico y sus α sustituyentes tendrá un efecto importante en la formación del complejo. Se ha observado que, la reducción de este ángulo favorece la formación del complejo.^{20,21-23}

Los carbenos X-X (singulete) cuyo ángulo es pequeño, presentan una mayor facilidad para formar un enlace con fragmentos metálicos. En contra parte los carbenos tripletes presentan una geometría desfavorable, lineal, y cualquier intento de reducir el ángulo se ve termodinámicamente desfavorecido por lo que los complejos metal-carbeno triplete generan un enlace más débil que los singulete. ^{1,8-}

14

Consideraciones electrónicas

Los carbenos con heteroátomos como los diaminocarbenos o bien los dialcoxicarbenos, que estabilizan al carbono carbénico, presenta una brecha energética significativa entre sus estados triplete y singulete favoreciendo a este último. El enlace metal-carbeno se forma debido a la mutua interacción donador-

aceptor (Figura 9). La formación del enlace metal-carbeno se ve favorecido gracias a la donación σ que se presenta simultáneamente con una retrodonación π .

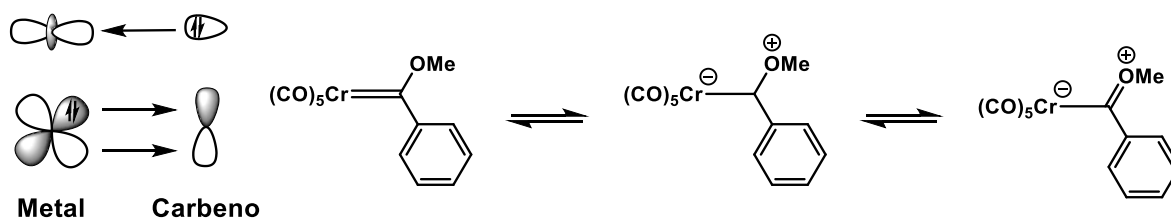


Figura 9. Interacción de los orbitales de un centro metálico y un carbeno singlete.

Los electrones π suelen polarizarse hacia el metal y el enlace metal-carbeno presenta un enlace parcial doble, el cual puede verse disminuido hasta alcanzar el carácter de un enlace sencillo por efecto de los sustituyentes α al carbono carbénico. Ejemplos de lo anterior son los diaminoaminocarbenos, entre los que se cuentan los NHC, pues el carbeno se encuentra estabilizado por una donación π entre los grupos amino y el carbono carbénico, lo que hace poco probable la retrodonación π que daría paso a que el enlace metal-carbeno mostrara un carácter de enlace doble parcial.

Estos carbenos (derivados del estado singlete) son conocidos como carbenos tipo Fischer y presentan un carácter electrófilo en el enlace metal-carbeno propiciando que el centro carbénico sea propenso a un ataque nucleofílico. Los carbenos tipo Fischer se asocian a complejos con metales en bajo estado de oxidación.^{1,23-26}

Los carbenos pobremente estabilizados como los dialquicarbenos o los alquilidenos muestran una brecha energética pequeña entre los estados singlete y triplete. En el enlace metal-carbeno es meramente covalente y se produce por la

interacción de dos estados triplete (Figura 10). En este tipo de complejos carbeno-metal los electrones π se encuentran distribuidos de manera homogénea entre el metal y el carbono carbénico lo que genera que el enlace metal-carbeno sea un enlace doble.

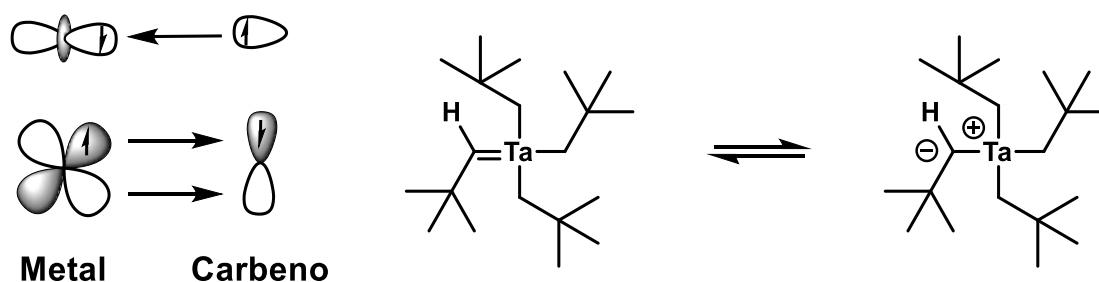


Figura 10. Interacción de los orbitales de un centro metálico y un carbeno triplete

Este tipo de carbenos (derivados del estado triplete) se conocen como carbenos Schrock. Su naturaleza es nucleofílica en el enlace metal-carbeno por lo que son susceptibles a un ataque electrófilo al carbono carbénico. Los carbenos tipo Schrock se presentan sólo en los primeros metales de transición y en su máximo estado de oxidación (d^0).^{19,23,24,27}

Un tercer grupo de carbenos metálicos es el conformado por aquellos carbenos no estabilizados por heteroátomos. Suelen unirse a metales de transición tardía o bien a metales de transición temprana en bajos estados de oxidación. Son electrófilos en el enlace metal-carbeno.

1.1.2. Carbenos N-Heterocíclicos

Los NHC, que se conocen también como carbenos de Arduengo, son un tipo de carbenos caracterizados por tener, al menos, un átomo de nitrógeno en posición α al carbono carbénico. Los correspondientes complejos con metales de transición,

presentan carácter singulete y dan pie a la formación de complejos del tipo Fischer. Desde la década de los años 60, en la que Wanzlick realizó las primeras síntesis de complejos NHC-metal, el estudio de estos compuestos cobraron gran importancia. Sin embargo, el mayor avance en este campo se presenta a partir de 1991 cuando Arduengo y colaboradores logran sintetizar y aislar exitosamente el primer ligante NHC libre. A partir de ese momento, el interés por la síntesis de una gran variedad de ligantes NHC fue en aumento y por tanto la síntesis de los correspondientes complejos con diferentes metales de transición aumentó exponencialmente.^{1-3,6,7}

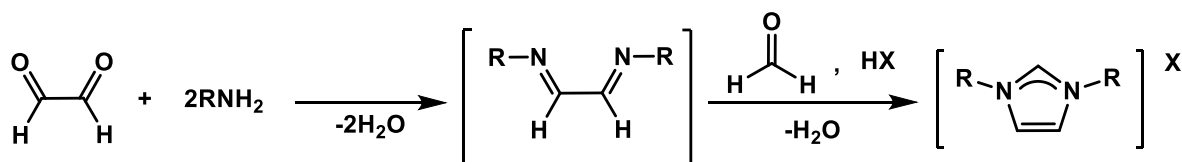
En la actualidad, tanto los ligantes NHC como sus correspondientes complejos con metales de transición, son reconocidos como una útil y práctica alternativa ante las limitaciones sintéticas que presentan los ligantes fosfina y por lo tanto también en sus aplicaciones en catálisis y química organometálica.^{1,2,28}

Por pequeños que sean, los cambios en la arquitectura de las moléculas de compuestos NHC representan un cambio drástico en las propiedades electrónicas del carbeno y, debido a esto, los N-sustituyentes se ven sujetos a restricciones geométricas, lo que se traduce en una modulación estérica, que le permitirá estabilizarse en forma de molécula libre o bien permitirá modular su afinidad frente a ciertos metales.^{29, 30}

Actualmente, el anillo de cinco miembros, imidazolilidenos o bien imidazolidinilidenos, es el más usado para la obtención de NHC, mientras que los otros ciclos se emplean raramente como andamiaje principal del carbeno.¹¹

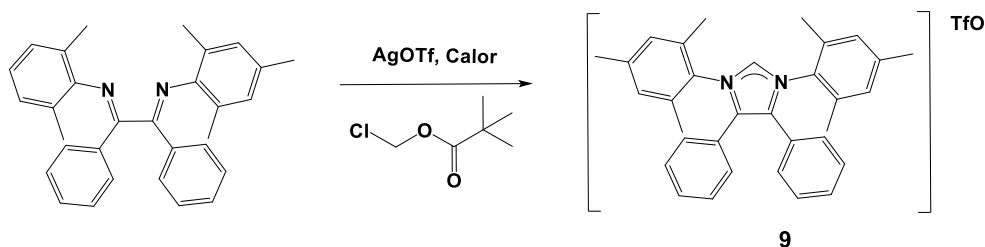
Al utilizar imidazolilidenos o imidazolidinilidenos el cambio en la arquitectura del ciclo se presenta principalmente en los sustituyentes amino de dicho ciclo. Para obtener los precursores de imidazolio simétricos, también conocidas como sales de

azolio, la ruta de síntesis consiste en hacer reaccionar dos equivalentes de una amina primaria y un equivalente de glicoxal formando la correspondiente base de Schiff. Posteriormente, en medio ácido, se realiza la condensación de la sal de azolio al agregar formaldehído (Esquema 4).^{11,31,32}



Esquema 4. Síntesis de sales de azolio simétricas

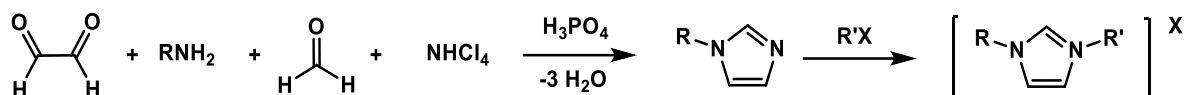
No obstante, los sustituyentes estéricamente impedidos presentan una etapa de ciclación desfavorecida, por lo que Glorius y colaboradores propusieron una ruta alternativa. El triflato de plata en presencia de clorometilo genera, *in situ*, un agente alquilante que, de manera efectiva, genera la ciclación de diiminas, tanto impedidas como no impedidas (Esquema 5).^{11, 33, 34}



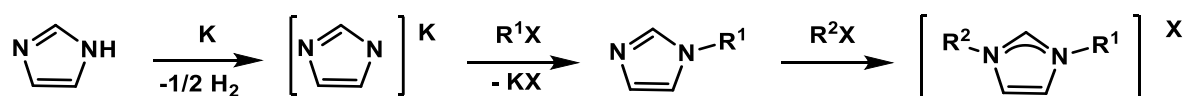
Esquema 5. Síntesis de sales de azolio estéricamente impedidas

Para la síntesis de sales de azolio asimétricas, se colocan glicoxal, cloruro de amonio, paraformaldehído y un equivalente de la amina primaria, lo que conduce al imidazol mono N-sustituido. Posteriormente, mediante la reacción de este imidazol y un halogenuro de alquilo se obtiene la sal de azolio asimétrica N, N'-sustituida (Esquema 6). Otra ruta de síntesis de sales de azolio asimétricas es la alquilación

por etapas de un anión imidazolio, generado a partir de la reacción de imidazol con una base (Esquema 7).^{13,31}



Esquema 6. Síntesis de sales de azolio asimétricas a partir de glioxal



Esquema 7. Síntesis de sales de azolio asimétricas a partir de imidazol

1.1.3. Rutas de síntesis de complejos NHC

El interés por la síntesis de diversos complejos organometálicos que contienen ligantes NHC, se ha visto avivado debido a las similitudes que estos ligantes presentan con las fosfinas, ambas especies químicas son consideradas ligantes monodentados y se han utilizado ampliamente en el área de la catálisis organometálica. Dentro de los estudios comparativos que se han realizado entre ambos ligantes, se destaca el realizado vía espectroscopia infrarroja en compuestos carbonílicos de Ni(0), comparando el efecto que tienen los ligantes NHC y fosfina frente a la vibración simétrica C-O de un grupo carbonilo en posición *trans* al ligante NHC, o fosfina. La vibración de este enlace es una forma de determinar las capacidades de donación y retrodonación del enlace entre el metal y el ligante *trans* al carbonilo. Con base en los resultados obtenidos mediante este estudio se determinó que el enlace metal-carbeno presentó mayor electrodonación y poca

retrodonación, por lo que este enlace es más fuerte que el correspondiente con las fosfinas. Otra de las ventajas que los carbenos tienen frente a las fosfinas es que los NHC, frente a metales alcalinos, lantánidos o con alto estado de oxidación no exhiben retrodonación.^{13, 35-38}

Debido a esto, los complejos organometálicos con ligantes NHC presentan una variación en la distancia del enlace metal-carbeno. Si la distancia del enlace metal-carbeno es pequeña, es probable que se presente un efecto de retrodonación debido a la cercanía entre los orbitales p del carbeno y los orbitales d del metal, por lo que, el enlace carbeno-metal exhibirá un carácter de doble enlace, característico de los carbenos tipo Schrock. Por otro lado, si dicho enlace exhibe una distancia mayor, la retrodonación se verá desfavorecida por la poca cercanía de orbitales presentando un enlace sencillo entre el carbeno y el metal (carbeno tipo Fischer). El efecto de retrodonación se ve disminuido prácticamente en su totalidad en el caso de los carbenos NHC ya que los nitrógenos alfa al carbeno carbénico presentan un par electrónico libre que ocupa el orbital p del carbono carbénico. Sin embargo, frente a metales del grupo 11; Cu, Ag y Au; este efecto se vuelve significativo.^{1,11,19,39-40}

Gracias a estas características, los NHC pueden generar complejos con diversos elementos que van desde los metales alcalinos o alcalino térreos, hasta compuestos con metales del bloque p (Figura 11).⁴¹⁻⁴³ No obstante, los compuestos organometálicos más investigados son los de metales de transición del bloque d .

Estos compuestos se obtienen por la adición directa del carbeno o por desplazamiento de otro ligante. A continuación, se presentan las formas más comunes para sintetizar complejos con ligantes NHC derivados de metales de transición:

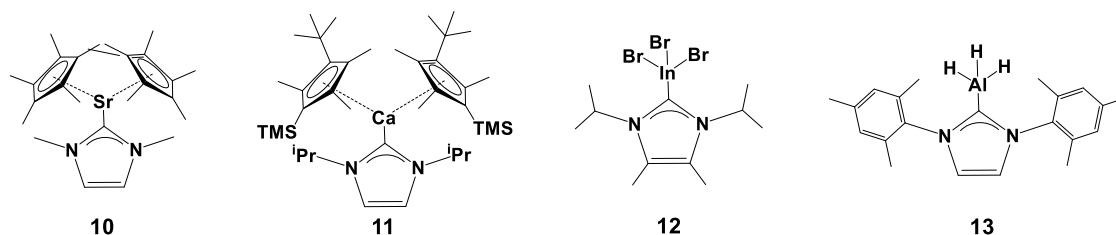
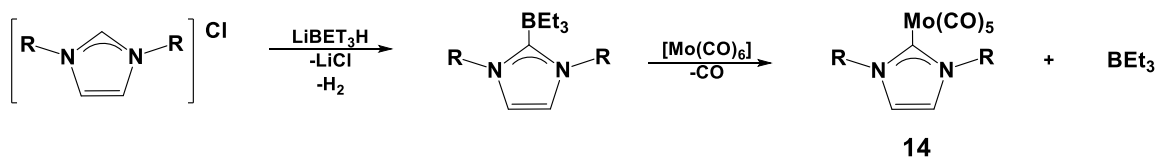


Figura 11. Ejemplos de NHC con diferentes centros metálicos

Trialquilborano-2-imidazol.

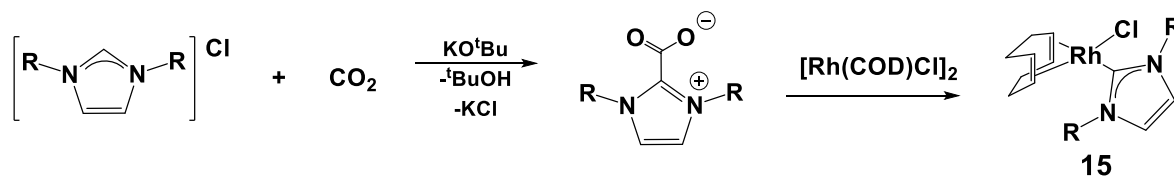
A partir de la respectiva sal de azolio y en presencia de un hidruro de trialquil boro se genera el respectivo trialquilborano-2-imidazolio, el cual, en presencia de precursores de metal similares al hexacarbonilmolibdeno(0) y a reflujo de tolueno, desplaza al trialquil borano generando el correspondiente carbeno metálico (Esquema 8).^{11, 44-46}



Esquema 8. Síntesis de NHC metálicos utilizando de trialquilborano-2-imidazolio

Carboxilato-2-imidazol

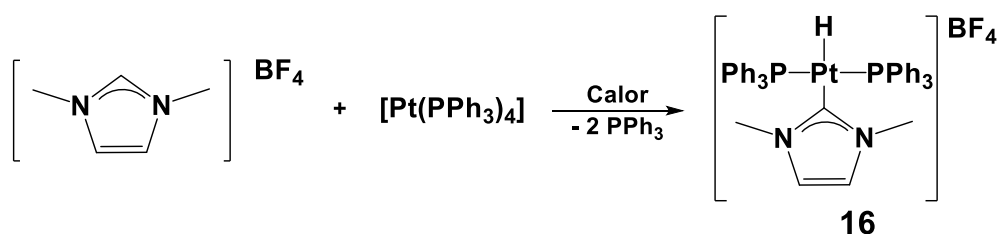
En presencia de CO₂, o bien un cloroformiato de alquilo, y bajo condiciones básicas, la sal de azolio genera el correspondiente 2-carboxilato, o bien el respectivo 2-esterimidazol. Posteriormente, en presencia del precursor metálico se obtiene el correspondiente complejo. Los complejos organometálicos que se han obtenido por este procedimiento son los derivados de Rh, Ir y Pd (Esquema 9).^{11,47-49}



Esquema 9. Síntesis de NHC metálicos utilizando carboxilato-2-imidazol

Adición oxidativa de sales de imidazolio y 2-haloimidazolio

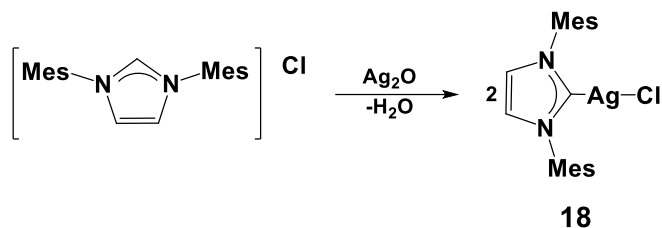
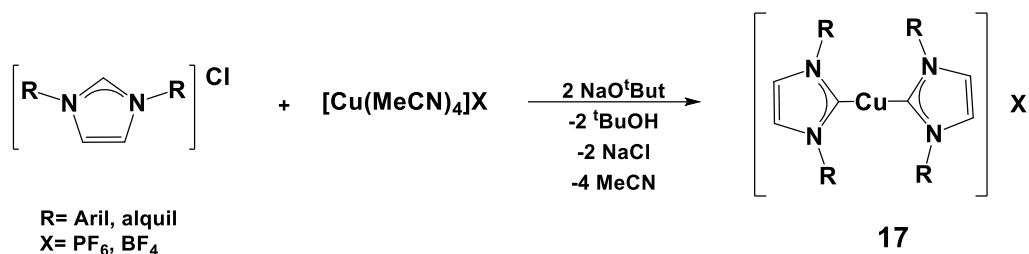
Esta ruta se ha probado con metales del grupo 10 en estado de oxidación (0). En presencia de la respectiva sal de imidazolio se obtiene el hidruro del complejo. En caso de estar en presencia de una sal de 2-haloimidazol se obtienen el halogenuro del complejo. Aunque la mayoría de los complejos obtenidos por esta vía incluyen metales del grupo 10 (Esquema 10), recientemente Peris y sus colaboradores obtuvieron el hidruro de un complejo NHC con Ir(III).^{11,50-52}



Esquema 10. Síntesis de NHC metálicos por el método de adición oxidativa de sales de imidazolio y 2-haloimidazolio

Desprotonación *in situ* de sales de imidazolio

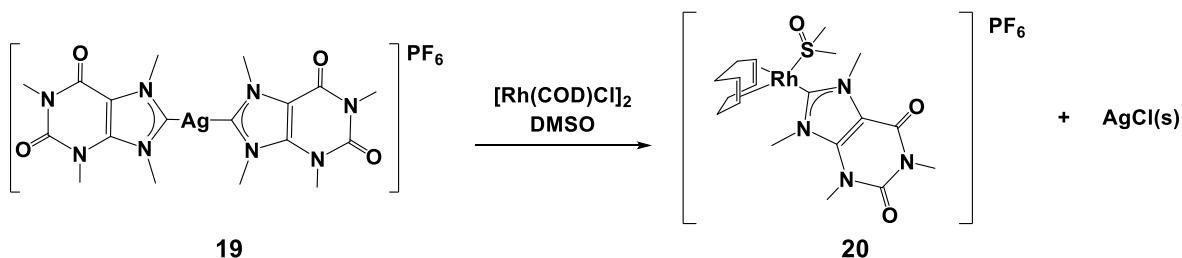
La correspondiente sal de imidazolio, en presencia del precursor metálico, se desprotona y se obtiene el respectivo complejo metálico. La desprotonación puede ocurrir por tres vías diferentes, se puede optar por tener en el medio de reacción una base como trietilamina, terbutóxido de sodio o potasio o un carbonato. Otra forma de realizar la desprotonación es en presencia de un fragmento básico dentro del precursor del metal tales como alcóxidos, hidruros o acetatos. Si el precursor del metal es un óxido simple como Ag_2O la desprotonación también ocurre, generando agua (Esquema 11).^{1,11,53-56}



Esquema 11. Síntesis de NHC metálicos por el método de desprotonación *in situ* de sales de imidazolio

Transmetalación

Los complejos NHC de plata son muy atractivos, ya que son estables al aire y sus síntesis no es complicada. En presencia de un precursor metálico que presente un metal más electronegativo en el enlace carbeno-Ag se rompe y el carbeno se coordina al nuevo centro metálico. La reacción se ve favorecida por la formación del halogenuro de plata correspondiente. Este método se ha empleado de manera profusa para la obtención de los respectivos carbenos son Ru(IV), Rh(I), Ir(I), Pd(II), Pt(II) y Au(I) (Esquema 12).^{13,56-59}



Esquema 12. Síntesis de NHC metálicos por el método de transmetalación

1.2. Metalofármacos para el tratamiento de cáncer

El estudio y desarrollo de la química inorgánica ha jugado un papel esencial, en el descubrimiento de diversos compuestos presentes en el cuerpo humano que contienen elementos químicos diferentes a C, H, O, N, S, P (oligoelementos) abriendo la puerta a la investigación de su efecto potencial en el organismo (Figura 12). De estos compuestos, han sido de gran interés aquellos que incluyen en su estructura metales de transición, tales como la hemoglobina y todas las metaloproteínas.^{60,61} Dando lugar al desarrollo de un campo de investigación para la determinación de aquellos metales que podrían ser utilizados para la obtención de compuestos con posible actividad biológica. Dichos compuestos son conocidos como *metalofármacos* y presentan ventajas frente a los fármacos convencionales de origen orgánico, siendo considerados profármacos, que, al momento de ser administrados no muestran actividad o su actividad es baja y cuya posterior metabolización forma un metabolito activo que optimiza su absorción, distribución, acción y excreción.^{60,61}

Elementos esenciales
 Elementos presentes en compuestos con efectos anticancerígenos *in vivo*
A Elementos presentes en compuestos con efectos anticancerígenos *in vitro*

IA	IIA											IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIIIA
1	2											5	6	7	8	9	10
H	He											B	C	N	O	F	Ne
3	4	IIIB										13	14	15	16	17	18
Li	Be											Al	Si	P	S	Cl	Ar
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
Cs	Ba	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	
87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104
Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	

Figura 12. Importancia biológica de diversos elementos

La contribución más relevante de los metalofármacos fue el desarrollado en la década de los años 60 por Rosenberg y colaboradores, quienes informaron sobre la actividad anticancerígena del *cis*-diamindicloroplatinato(II) (*cis-platino*). Este compuesto y sus derivados mostraron ser anticancerígenos altamente eficientes (Figura 13). A pesar de esto, la implementación de los tratamientos con *cis*-platino y sus derivados se ha visto obstaculizada, ya que las células cancerosas exhiben resistencia ante este compuesto, además de causar efectos secundarios. De aquí, la importancia de desarrollar metalofármacos más efectivos con diferentes metales y ligantes que potencialicen su actividad anticancerígena, disminuyendo los efectos secundarios. Dentro de los iones metálicos que se han utilizado en pruebas *in vivo* se encuentran Au(I), Au(III), Os(VI), Ga(III), Cu(II), Zn(II), Bi(III), a pesar de que, las

pruebas *in vitro* han dado resultados positivos para la implementación de una mayor cantidad de iones metálicos.⁶⁰⁻⁶³

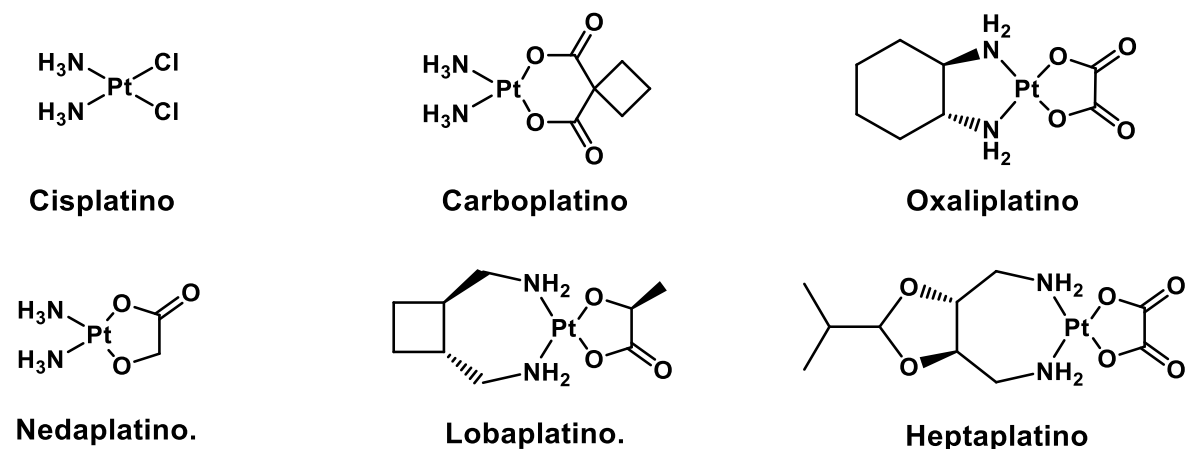


Figura 13. Estructuras del *cis* platino y sus derivados

Desde su implementación, el *cis*-platino y sus derivados han sido ampliamente estudiados siendo su mecanismo de acción una de sus mayores áreas de interés ya que se piensa que la mayoría de los fármacos siguen este mecanismo.

Si bien no se tiene un mecanismo único por el cual se explica como el *cis*-platino abate el crecimiento de células tumorales, todos presentan cuatro pasos de acción: captación celular, activación, unión Pt(II)-ADN y apoptosis asociada al daño en el ADN.^{60,64-66}

El *cis* platino puede traspasar la membrana celular por medio de procesos de difusión pasiva o, más probablemente, a través de transportadores celulares como el transportador celular de cobre 1 (CTR1), o bien los transportadores de cationes orgánicos (OCT). Ya en el interior de la célula, y debido a la baja concentración intracelular de iones cloruro, el *cis*-platino sufre una hidrólisis por etapas para formar $[Pt(NH_3)(H_2O)_2]^{2+}$ que, debido a su baja lipofilia, se difunde con dificultad, facilitando su unión al ADN. El *cis*-platino hidrolizado puede unirse covalentemente a la

guanina y en menor proporción a la adenina, esta unión desestabiliza, distorsiona y desenrolla la estructura del ADN. Debido a estas variaciones en la cadena de ADN se activa una serie de señales que incluyen la interrupción del ciclo celular, el reconocimiento y reparación del daño conduciendo, finalmente, la apoptosis (Figura 14).^{60, 67-70}

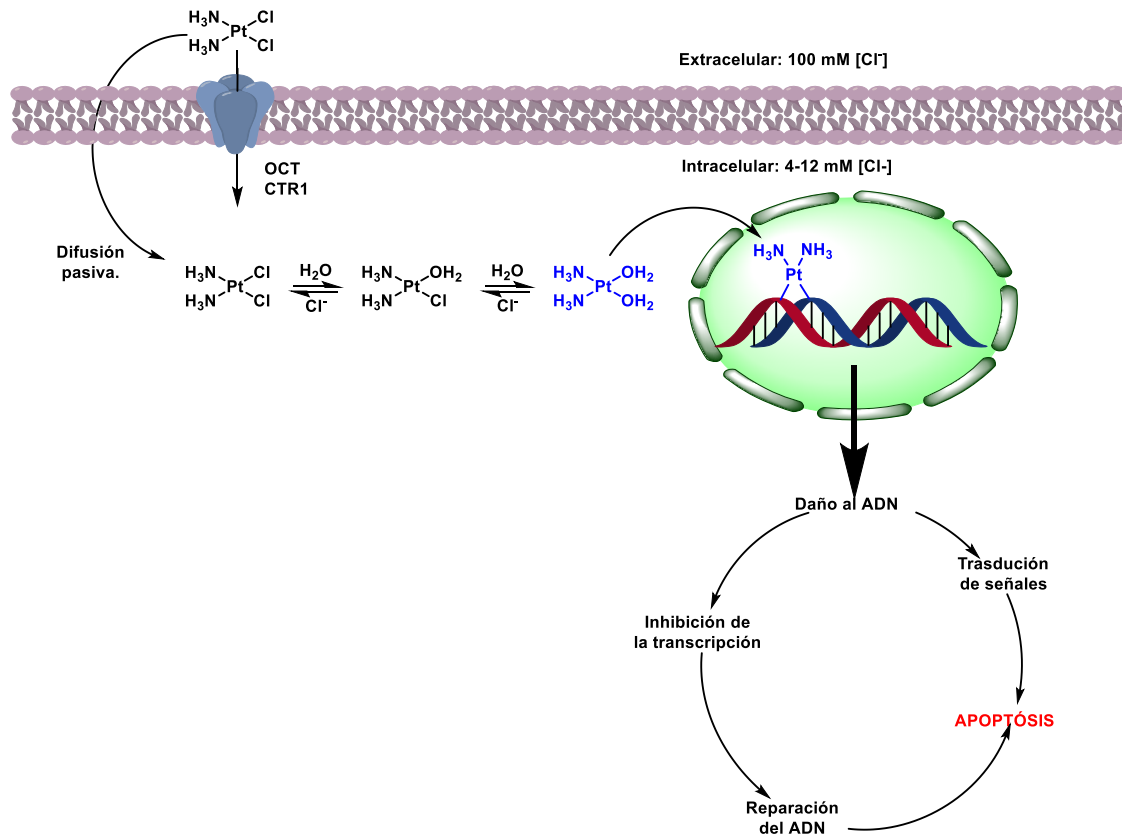


Figura 14. Mecanismo de acción del *cis* platino para inducir la apoptosis celular

Si bien los tratamientos con *cis*-platino han sido los más efectivos, no significa que den los mejores resultados, ya que presenta dos serias desventajas. Debido a la presencia de diversas biomoléculas que contienen átomos de azufre, el Pt(II) puede coordinarse a ellas, disminuyendo así la cantidad de *cis*-platino activo. De igual forma, la presencia de agua en la sangre puede provocar una hidrólisis temprana del *cis*-platino haciendo que su transporte hacia dentro de la célula

tumoral se vea mermado. Teniendo en cuenta lo anterior, se podría pensar que el aumento de la dosis mejoraría los resultados de citotoxicidad, desgraciadamente, los efectos secundarios que presenta el *cis* platino (nefrotoxicidad, neurotoxicidad, efectos adversos al sistema inmunológico, entre otros) no permiten aumentar la dosis.^{60,67,71-73}

2. Antecedentes

2.1. Complejos NHC de Iridio usados en el tratamiento de cáncer

La implementación del *cis*-platino y sus derivados en el tratamiento del cáncer abrieron la puerta a la investigación de metalofármacos, sin embargo, los efectos secundarios representan una seria desventaja. Aunado a lo anterior muchos metalofármacos presentaron baja estabilidad en medio fisiológico. Para solucionar dicho problema, se incluyeron ligantes fuertemente donadores, capaces de generar enlaces metal-ligante más estables aún frente a reductores o nucleófilos propios del medio fisiológico (por ejemplo -SH, -NR₂). En este contexto, los ligantes NHC representan un excelente grupo de ligantes pues la presencia de los nitrógenos alfa al carbono carbénico y a sus efectos inductivos, así como su capacidad π donadora facilitan la donación sigma del carbono carbénico.^{5,73}

Como se mencionó, los ligantes NHC han sido comparados con las fosfinas y en el ámbito de los metalofármacos no es la excepción. A menudo la presencia de fosfinas representa toxicidad fuera de la deseada en células tumorales, ya que pueden sufrir reacciones de intercambio, dejando a los ligantes fosfina libres produciendo resultados nocivos. En comparación, los ligantes NHC presentan un enlace más fuerte con el metal, evitando así su fácil liberación, además, el complejo

NHC-metal puede usarse como andamio estructural para el diseño de compuestos específicos para determinadas biomoléculas relevantes en el tratamiento del cáncer.^{5,73,74}

Fue a partir del estudio realizado por Berns-Price y colaboradores, en 2004, sobre las propiedades anticancerígenas de complejos NHC de Au(I), que la investigación sobre complejos metálicos derivados de ligantes NHC cobró un gran interés. Actualmente los metales más estudiados en este ámbito son: Ag, Au, Pt, Pd, Cu, Ru e Ir en sus diferentes estados de oxidación, por ejemplo, en el caso del iridio, se han reportado diversos complejos NHC en sus estados de oxidación (I) y (III).^{5,75,76-78}

Además, también se puede citar el estudio realizado por Maftéia y colaboradores, quienes sintetizaron una serie de complejos de Au(I), Rh(I) e Ir(I) con ligantes NHC cuya citotoxicidad fue examinada en 12 líneas celulares (CXF HT-29, GXF 251, LXFA 629, LXFL 529, MAXF 401, MEXF 462, OVXF 899, PAXF 1657, PRXF 22Rv1, PXF 1752, RXF 486 y UXF 1138). El compuesto con el que se obtuvieron mejores resultados fue **2** (Figura 15).⁶

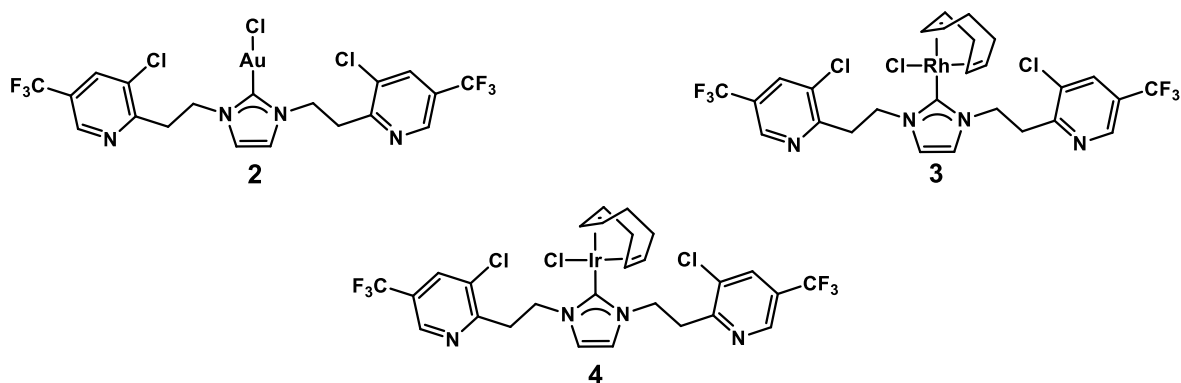


Figura 15. NHC metálicos sintetizados por Maftéia con mejores resultados de IC₅₀

Tabla 1. Resultados de IC₅₀ obtenidos para el compuesto **2**

Línea celular	PRXF 22 Rv1 (Próstata)	RXF 486 (Riñón)	UXF 1138 (Útero)
IC ₅₀ (μM) 2	4.97	9.25	7.28
IC ₅₀ (μM) cisplatino	3.57	8.79	2.77

Además, se han realizado diversos estudios con compuestos de Ir(III), evaluando diferentes ligantes, por ejemplo, en 2015 Lu y Chao obtuvieron una serie de complejos iónicos con ligantes tipo piridina. El compuesto **21** fue el que mejores resultados produjo en la prueba de citotoxicidad sobre seis líneas celulares evaluadas (A2780, HepG2, SKOV3, HeLa, A375, A2058) (Figura 16), presentado porcentajes de inhibición cercanos al 100%.⁷⁹

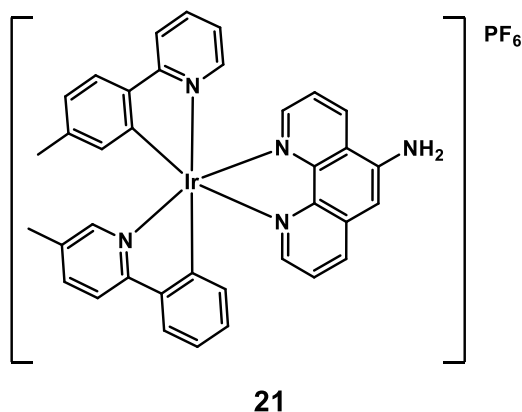
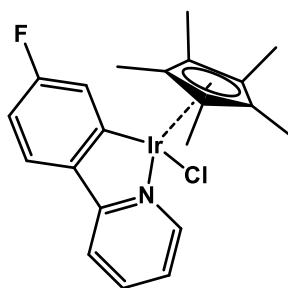


Figura 16. Compuesto sintetizado por Lui y Chao, con mejor actividad sobre células cancerígenas

En el mismo año, Sadler y colaboradores obtuvieron complejos con ligantes tipo piridina derivados de IrCp*. Los compuestos fueron probados en cuatro líneas celulares (A2780, HCT-116, MCF-7 y A549) obteniendo con el compuesto **22** (Figura 17) resultados competentes con los del *cis*-platino (Tabla 2).⁸⁰



22

Figura 17. Compuesto sintetizado por Sadler con mejores resultados de IC₅₀

Tabla 2. Resultados de IC₅₀ obtenidos para el compuesto **21**

Línea celular	A278 (Pancras)	HCT-116 (Colon)	MCF-7 (Seno)	A549 (Adenocarcinoma)
IC ₅₀ (μM) 21	2.7±0.3	6.8±0.1	4.8±0.3	2.1±0.3
IC ₅₀ (μM) cisplatino	1.2±0.2	5.2±0.3	7.0±0.1	3.5±0.2

Por otro lado, en 2015, Mao y colaboradores sintetizaron una serie de complejos de Ir(III) con ligantes bis-NHC (Figura 18). Estos compuestos fueron utilizados en pruebas de citotoxicidad frente a cinco líneas celulares (HeLa, A549, A549R, HepG2 y MCF-7) obteniendo los resultados con el compuesto **23** que se muestra en la Tabla 3.⁸¹

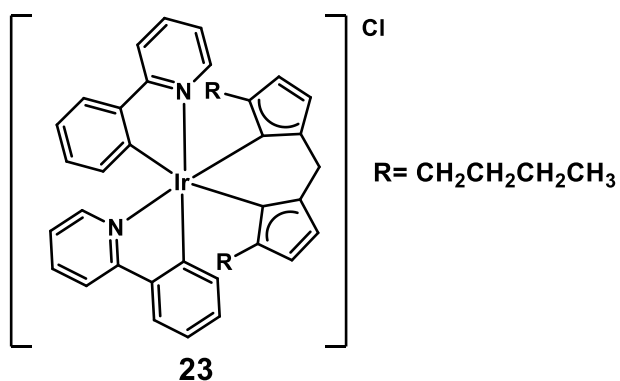


Figura 18. Compuesto sintetizado por Mao con mejores resultados de IC₅₀

Tabla 3. Resultados de IC₅₀ obtenidos para el compuesto **23**

Línea celular	HeLa (Utero)	HepG2 (Higado)	MCF-7 (Seno)	A549 (Adenocarcinoma)
IC ₅₀ (μM) 23	1.0±0.1	3.3±0.2	2.7±0.2	3.1±0.4
IC ₅₀ (μM) cisplatino	11.4±0.7	12.0±1.3	10.9±0.9	16.4±0.2

2.2. Complejos NHC derivados de ftalimida.

En 2018 Mink y colaboradores reportan el único trabajo conocido que incluye complejos metálicos con ligantes NHC derivados de la ftalimida. Este trabajo reporta la síntesis y caracterización de un complejo de Pd(II) con un ligante NHC derivado de la etilftalimida, dicho ligante es similar al compuesto **Ft1** obtenido en el presente trabajo (Figura 19).⁸²

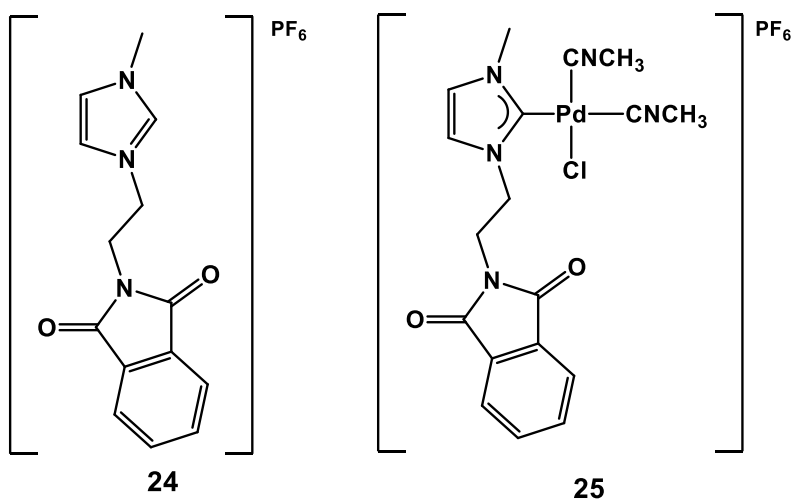


Figura 19. Precursor del ligante NHC derivado de la etil-ftalimida y su respectivo complejo de Pd(II)

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Realizar la síntesis y caracterización de ligantes NHC derivados de la N-etilftalimida y sus correspondientes complejos de Ir(III) para su posterior evaluación citotóxica en diversas líneas celulares cancerosas de mayor incidencia en México.

3.2. Objetivos particulares

- ❖ Realizar la síntesis y caracterización de las sales de azolio derivadas de la N-etilftalimida.
- ❖ Realizar la síntesis y caracterización de los complejos derivados de Ir(III).
- ❖ Evaluar la actividad citotóxica de los complejos de Ir(III) en las siguientes líneas celulares: U251, PC-3, K562, HCT-15, MCF-7, SKLU y FGH.

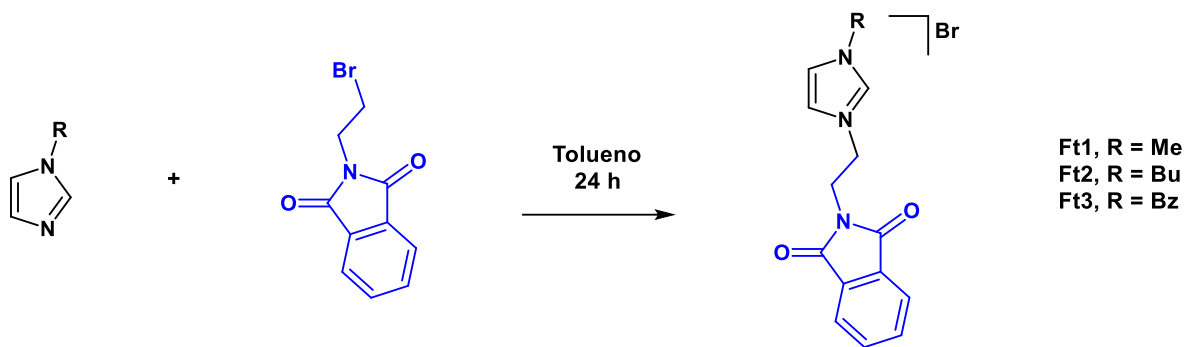
4. Hipótesis

Será posible la síntesis de una serie de sales de azolio derivadas de la N-etilftalimida, así como sus respectivos complejos NHC-Ir(III) que exhibirán buena actividad citotóxica en diversas líneas celulares de alta incidencia en México.

5. Resultados

5.1. Síntesis y caracterización de las sales de azolio.

Las sales de azolio se obtuvieron de la reacción entre la N-(2-bromoetil)ftalimida y una serie de 1-alkilimidazoles (Esquema 13). Ambos reactivos se colocaron en 5 mL de tolueno anhidro y se dejaron en agitación a reflujo por 24 h.



Esquema 13. Síntesis de las sales de azolio

Las sales de azolio se obtuvieron con rendimientos mayores al 70% (**Ft1** 91%, **Ft2** 98%, **Ft3** 73%), siendo todas sólidos de color blanco que fueron caracterizadas por resonancia magnética nuclear de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, espectrometría de masas, análisis elemental y, en los casos que fue posible, por técnicas de difracción de rayos X de monocristal.

Espectroscopía RMN de ^1H .

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H de **Ft1** (Figura 20) se observa una señal en $\delta = 3.82$ ppm con una integración de tres asignable a los protones del metilo del 1-metilimidazol. Mientras que las señales en $\delta = 4.01$ y 4.4 ppm con integración de dos protones para cada una, corresponden a los protones de los metilenos de la N-etilftalimida. La primera señal corresponde al metileno más próximo al fragmento de ftalimida, H_5 , mientras que la señal en 4.44 ppm se asigna al metileno más cercano al anillo de imidazol, H_4 . Mientras que la señal en $\delta = 7.69$ ppm e integración de uno, se asigna a los protones H_3 , perteneciente al imidazol. Por otro lado, la señal en $\delta = 7.86$ ppm presenta un desplazamiento químico típico para protones aromáticos, correspondientes a H_6 y H_7 . Esta señal integra para cinco

protones, cuatro de los cuales corresponden a la ftalimida y el quinto sería el protón del imidazol, H₂.

La señal en $\delta = 9.20$ ppm e integración de uno es, quizá, la señal más importante asignable al protón H₁. Esta señal es relevante, dado que este hidrógeno será sustituido por el metal dando lugar a la formación del carbeno NHC por lo que la señal correspondiente en ¹H RMN desaparecerá.

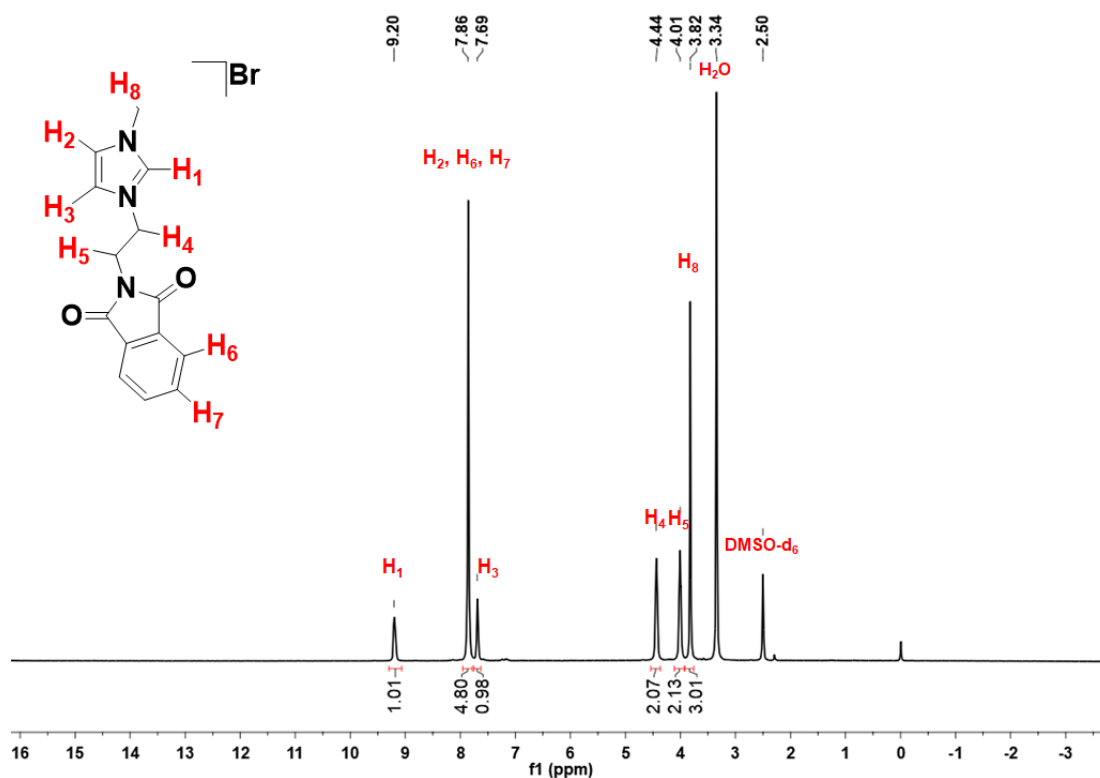


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H de **Ft1** (DMSO-d₆, 300 MHz, t. a.)

Por otro lado, el espectro de RMN de ¹H de **Ft2** (Figura 21), al presentar una cadena alifática más larga presenta una cantidad mayor de señales correspondiente a los protones H₈ ($\delta = 4.01$, 2H, CH₂, triplete), H₉ ($\delta = 1.67$, 2H, CH₂, quintuplete), H₁₀ ($\delta = 1.15$, 2H, CH₂, sextuplete), H₁₁ ($\delta = 0.82$, 2H, CH₃, triplete). Mientras que las

señales de los protones H₄ (4.12 ppm) y H₅ (4.44 ppm) corresponden al etilo de la ftalimida.

Además, se observan tres señales entre 7.80 y 7.91 ppm que integran en conjunto para seis protones. Una ampliación de este conjunto revela dos señales en $\delta = 7.80$ y 7.91 ppm que integran, para uno cada una, y son asignadas a los protones H₂ y H₃ del fragmento de imidazol. La señal ancha restante, en $\delta = 7.85$ ppm e integración de cuatro es típica de protones aromáticos, H₆ y H₇.

Finalmente, la señal observada en $\delta = 9.31$ ppm, corresponde al proton unido al carbono precarbénico del imidazol, H₁.

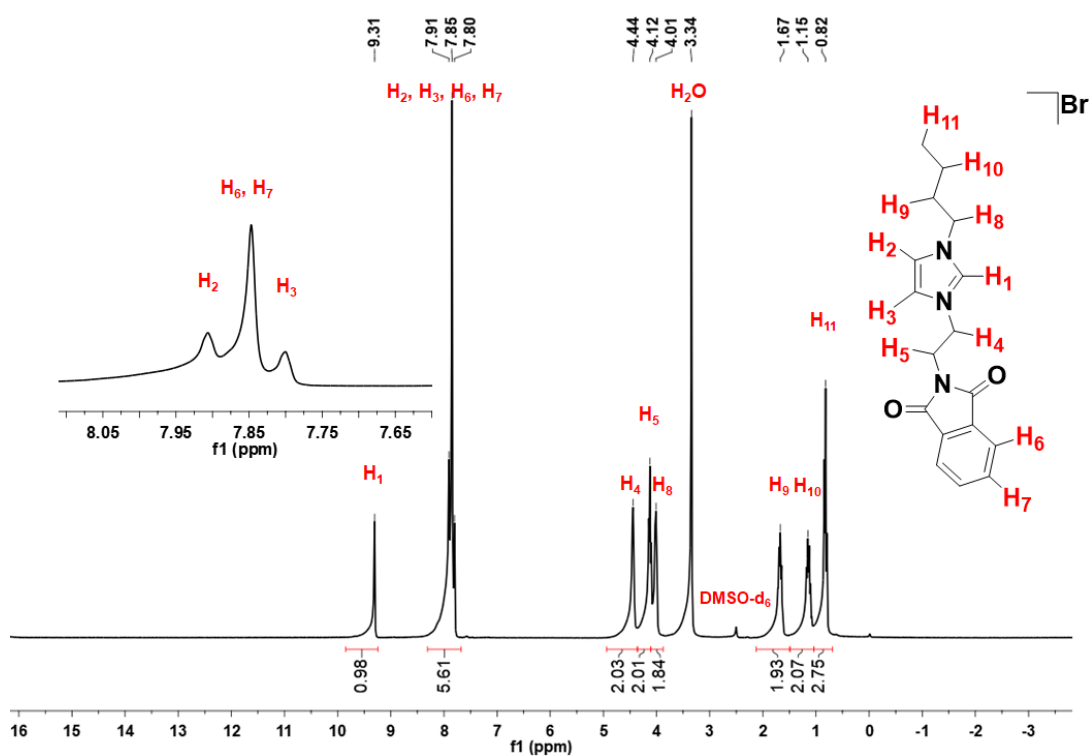


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H de Ft2 (DMSO-d₆, 300 MHz, t. a.)

Al igual que sus análogos, el espectro de RMN de ¹H de Ft3 (Figura 22) presenta señales similares a las observadas para Ft1 y Ft2. En este caso, las señales de los

protones H₄ y H₅ de los metilenos correspondientes a la ftalimida se observan en δ = 4.02 y 4.45 ppm. Mientras que la señal del metileno del bencilo (2H) se observa en δ = 5.41 ppm, H₈. En la zona de aromáticos observamos dos conjuntos de señales, el primero, entre δ = 7.27 a 7.38 ppm, que integra para cinco protones y presenta una distribución típica para un anillo aromático monosustituido asignables a los protones del bencilo, H₁₁, H₁₀ y H₉.

El otro grupo de señales, entre δ = 7.08 y 7.94 ppm presentan una distribución similar a la observada en el espectro del compuesto **Ft2**, correspondiente a los protones H₃ (δ = 7.80 ppm), H₂ (δ = 7.94), H₆ y H₇ (δ = 7.86 ppm) de los grupos imidazol y ftalimida respectivamente.

Finalmente, a campo bajo se observa la señal correspondiente al protón del carbono precarbénico, H₁.

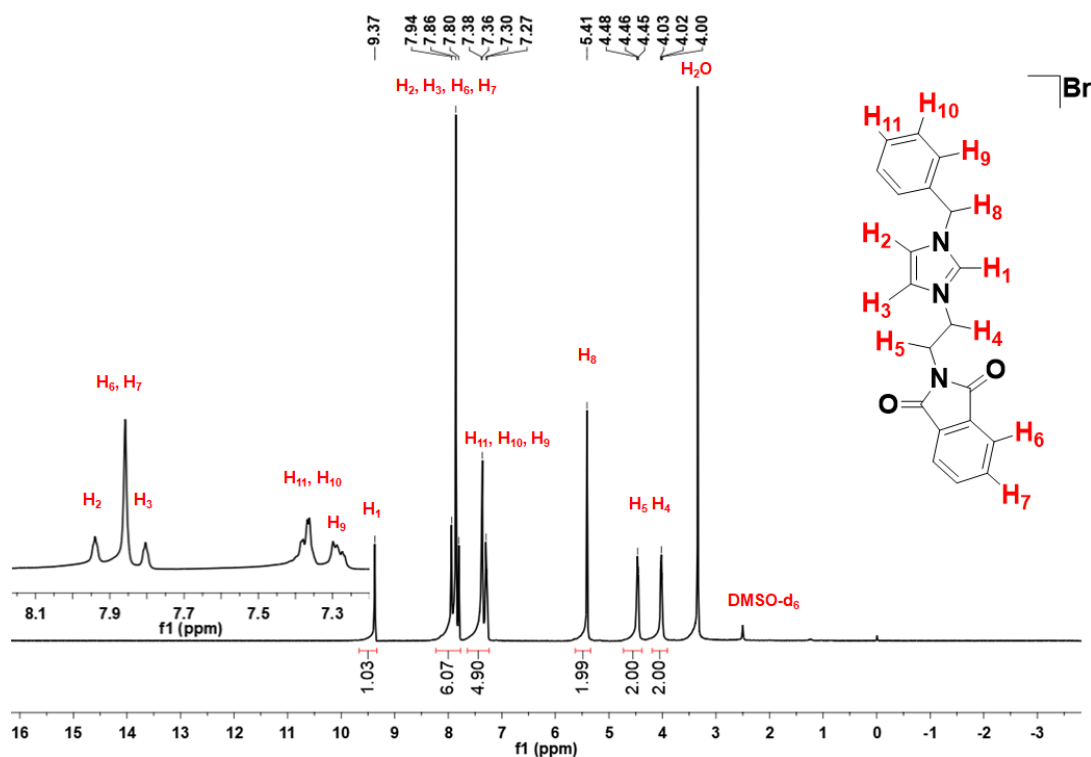


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H de **Ft3** (DMSO-d₆, 300 MHz, t. a.)

Espectroscopía RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Ft1** (Figura 23) muestra las diez señales esperadas. La señal con $\delta = 35.8$ ppm correspondiente al carbono del metilo del anillo de imidazol, C_{10} . Dos señales más en $\delta = 38.1$ ppm correspondientes al carbono C_4 del metileno unido a la ftalimida y en $\delta = 47.9$ ppm debido al metileno unido al imidazol, C_5 . Dos señales más, correspondientes a los carbonos C_2 y C_3 del imidazol se observan en $\delta = 122.9$ y 123.6 ppm.

Las señales de los carbonos C_6 , C_7 , C_8 y C_9 de la ftalimida se observan en $\delta = 167.7$, 131.5 , 123.3 y 134.6 ppm respectivamente. Mientras que la señal en $\delta = 137.1$ ppm corresponde al carbono precarbónico, C_1 .

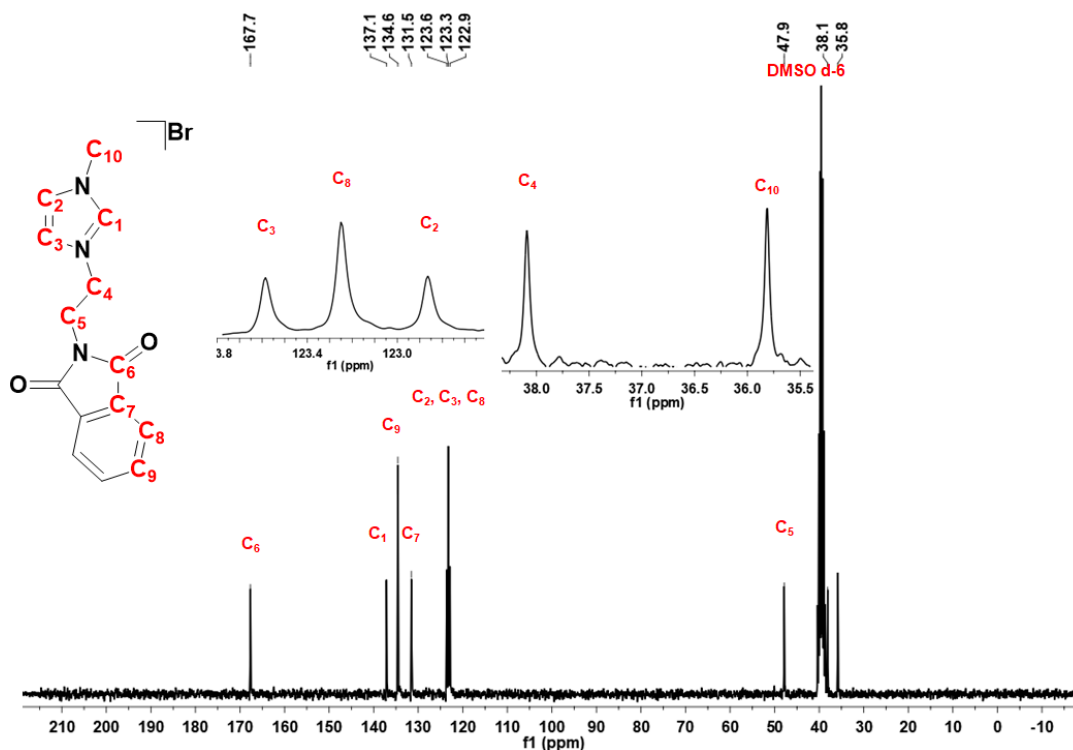


Figura 23. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Ft1** (DMSO-d_6 , 76 MHz, t. a.)

Siendo compuestos similares, el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **Ft2** (Figura 24) muestra señales similares al de su análogo **Ft1**. Las señales

correspondientes a los carbonos C₄ y C₅ ($\delta=38$ y 48.0 ppm) se asignan a los metilenos que unen a la ftalimida y al imidazol. Para los carbonos *sp*² del imidazol, C₂ y C₃, sus señales se observan en $\delta= 122.6$ y 123.0 ppm. Mientras que aquellos carbonos que constituyen el fragmento de ftalimida; C₆, C₇, C₈ y C₉; se observan en $\delta= 167.6$, 131.4, 123.2 y 134.5 ppm y la señal correspondiente al carbono precarbénico, C₁, se observa en $\delta= 136.5$ ppm

Finalmente, las señales correspondientes a los carbonos de la cadena de *n*-butilo unida al imidazolio; C₁₃, C₁₂, C₁₁ y C₁₀; se observa en $\delta= 13.2$, 18.4, 31.3 y 48.5 ppm respectivamente.

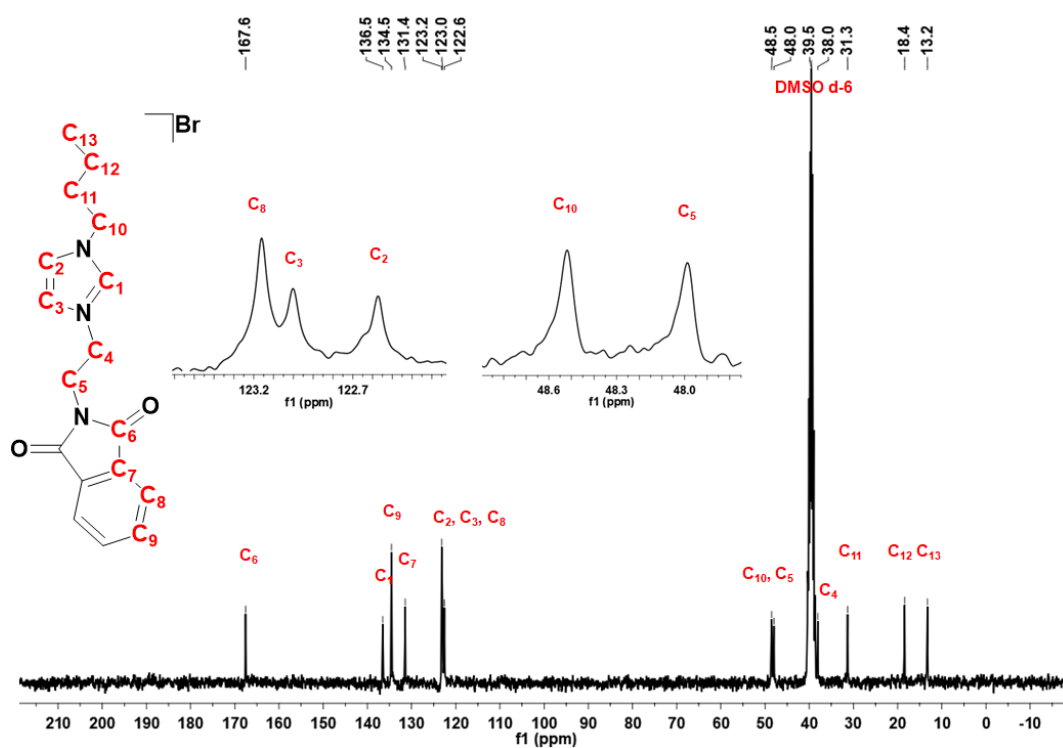


Figura 24. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} de **Ft2** (DMSO-d₆, 76 MHz, t. a.)

Para el caso del derivado con sustituyente bencilo, **Ft3**, el espectro RMN ¹³C{¹H} (Figura 25) muestra las señales correspondientes a los carbonos de los

metilenos que unen la ftalimida con el imidazol, C₄ y C₅, δ = 38.0 y 48.1 ppm, respectivamente. Mientras que aquella del CH₂ del bencilo, C₁₀, se encuentra en δ = 51.8 ppm y carbono unido al oxígeno y nitrógeno de la ftalimida, C₆, presenta un desplazamiento químico similar a los observados en las sales anteriormente analizadas, δ = 167.7 ppm y en la zona correspondiente a los carbonos aromáticos se observan diez señales, C₂ y C₃, δ = 122.8 y 123.4 ppm, respectivamente, correspondientes a los carbonos *sp*² del imidazol. A los carbonos C₆, C₇, C₈ y C₉ en δ = 167.7, 134.5, 123.2 y 131.4 ppm, respectivamente. Finalmente, los carbonos aromáticos C₁₁, C₁₂, C₁₃ y C₁₄ del bencilo se observan en δ = 131.4, 128.9, 128.6 y 127.8 ppm, respectivamente.

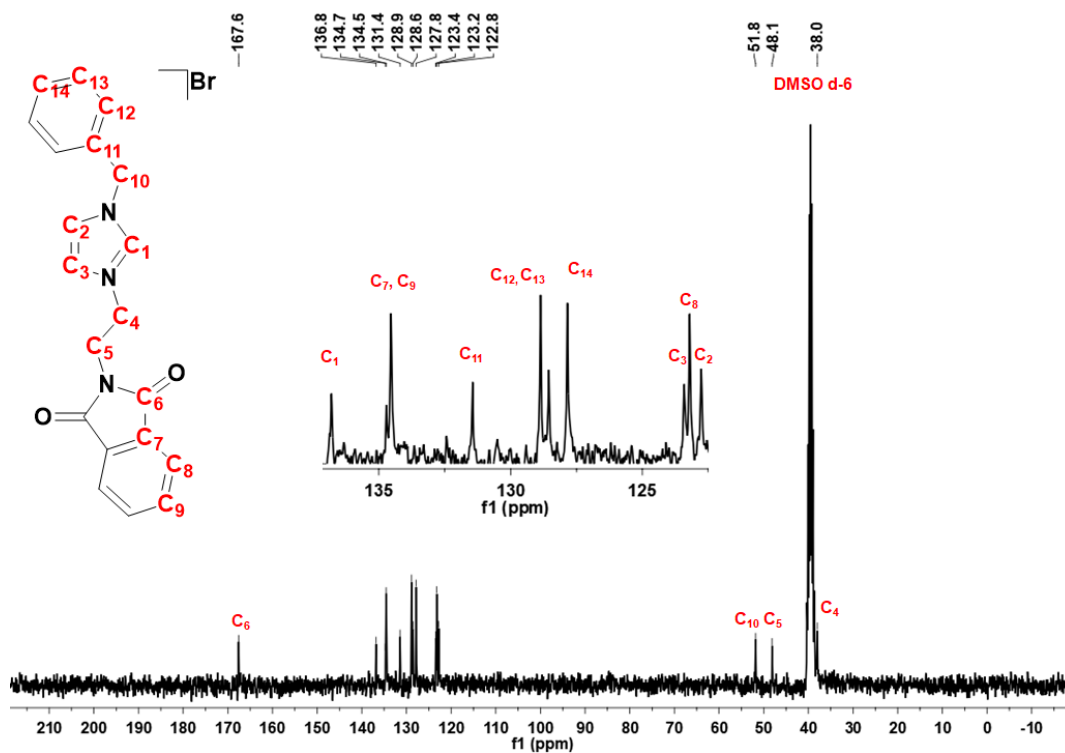


Figura 25. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} de Ft3 (DMSO-d₆, 76 MHz, t. a.)

Espectrometría de masas

Los espectros de masas de las sales de azolio fueron obtenidas mediante la técnica de ionización por electrospray (ESI).

En el espectro correspondiente al compuesto **Ft1** (Figura 26) se observa el pico base en 256 m/z el cual coincide con la masa molecular de la sal de azolio sin el anión bromuro. Se observa también un pico en 593 m/z el cual coincide con la masa de dos moléculas de la sal de azolio sin un anión bromuro.

En el caso de los espectros de masas de las sales de azolio **Ft2** (Figura 27) y **Ft3** (Figura 28) presentan similitudes con el espectro de la sal de **Ft1**. Se observan picos base en 298.1 y 332 m/z que coinciden con la masa de la sal de azolio sin el anión bromuro. Posteriormente se observan picos en 677.2 y 745.2 m/z, respectivamente, los cuales coinciden con la masa de dos moléculas de la respectiva sal de azolio sin un átomo de bromo (Figura 29 y Figura 31).

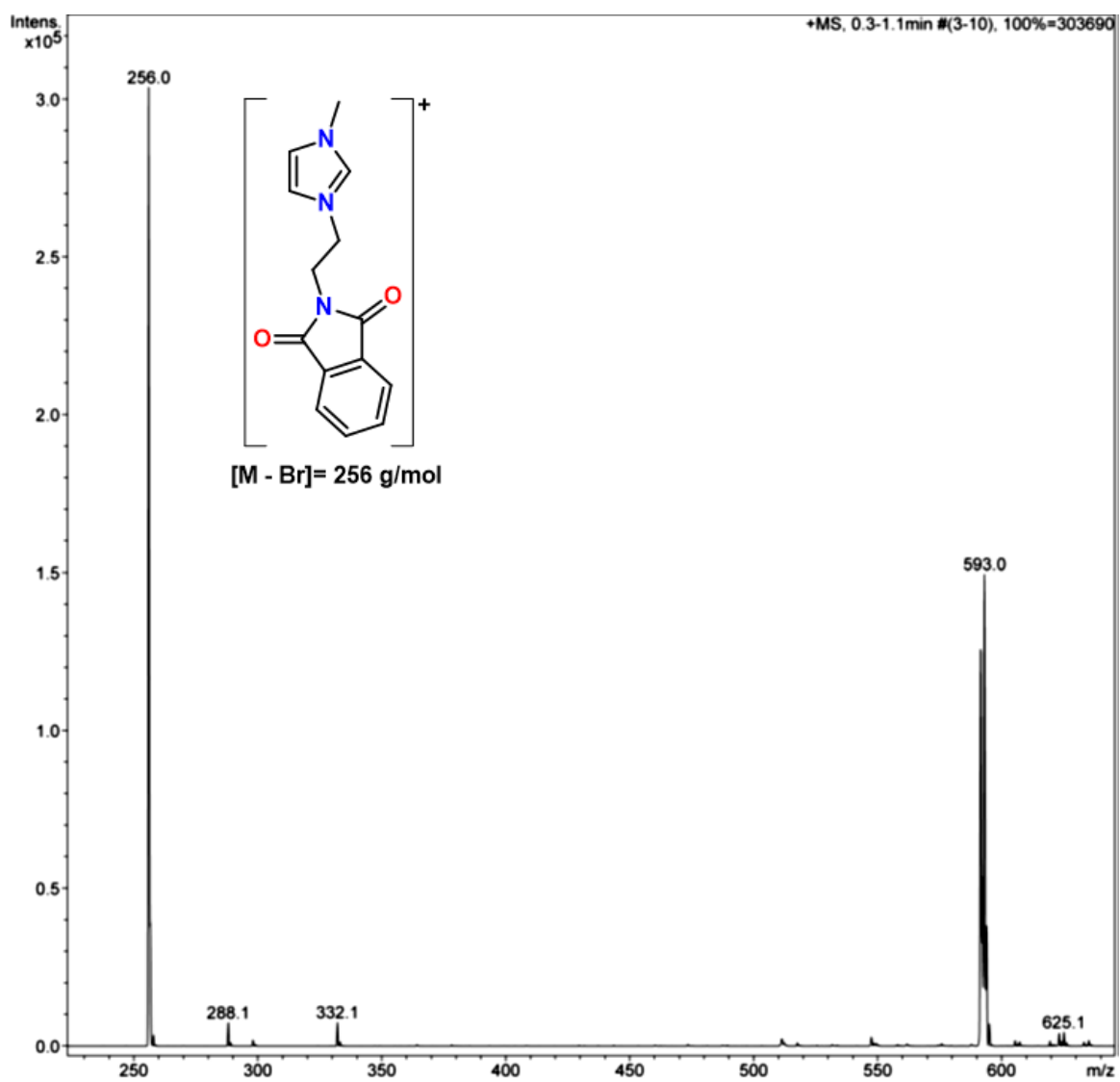


Figura 26. Espectro de masas de Ft1 por ESI⁺

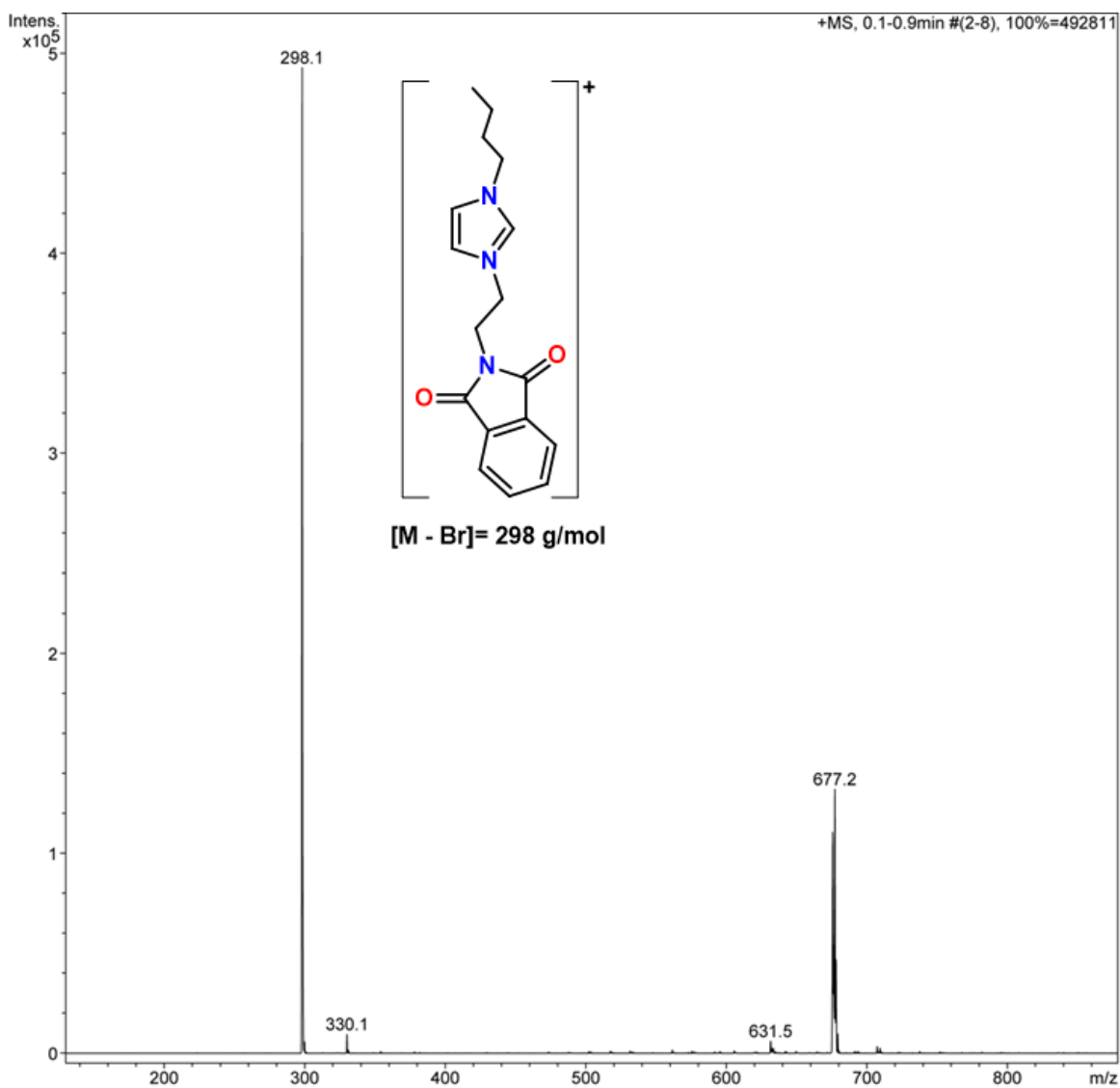


Figura 27. Espectro de masas de Ft2 por ESI⁺.

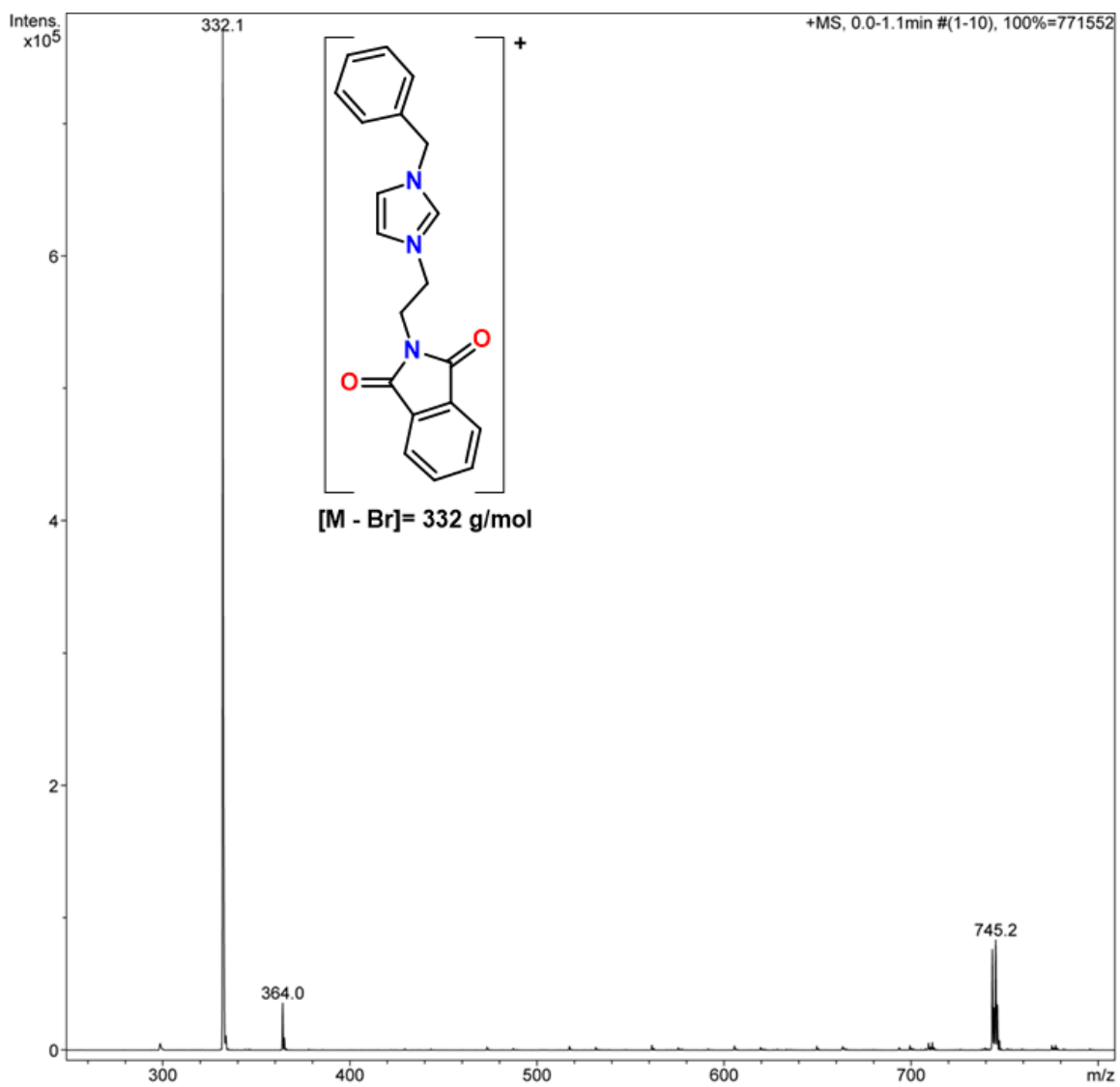


Figura 28. Espectro de masas de Ft3 por ESI⁺

Analisis elemental

Los compuestos obtenidos tambien fueron caracterizados por análisis elemental por calcinación. Los resultados obtenidos coinciden con los porcentajes teóricos esperados para las estructuras propuestas para cada una de las sales y una molecula de agua.

Tabla 4. Análisis elemental de las sales de azolio

	Compuesto	Ft1·H₂O	Ft2 H₂O	Ft3 H₂O
% C	Teórico	47.47	51.53	55.83
	Experimental	47.85	51.34	57.67
% N	Teórico	11.86	10.6	9.77
	Experimental	11.89	10.48	9.99
% H	Térmico	4.55	5.6	4.69
	Experimental	4.32	5.53	4.25

Análisis cristalográfico por difracción de rayos X de monocristal

Se obtuvieron cristales adecuados de la sal **Ft1** de un sistema de disolventes CH₂Cl₂-hexano para realizar su estudio mediante de difracción de rayos X de monocristal

La sal cristalizó en un sistema monoclinico con un grupo espacial P 2₁/c. La celda unitaria muestra cuatro moléculas del compuesto, se observa también que el compuesto cristalizó con una molécula de agua por cada molécula del compuesto (Figura 29).

Las distancias de enlace N₁₂-C₁₄ (1.323(4) Å) y N₁₃-C₁₄ (1.319(5) Å) en la sal **Ft1** son similares. Estas distancias se encuentran entre los valores de un enlace simple C-N y uno doble C=N, 1.43 y 1.38 Å respectivamente⁸³. Por lo que el enlace doble N=C se encuentra deslocalizado en N₁₂-C₁₃-N₁₄. Por otro lado, el ángulo de

enlace observado entre los átomos N₁₂–C₁₃–N₁₄ tiene un valor de 108.9(3)° consistente para un carbeno tipo Fischer (Figura 30).

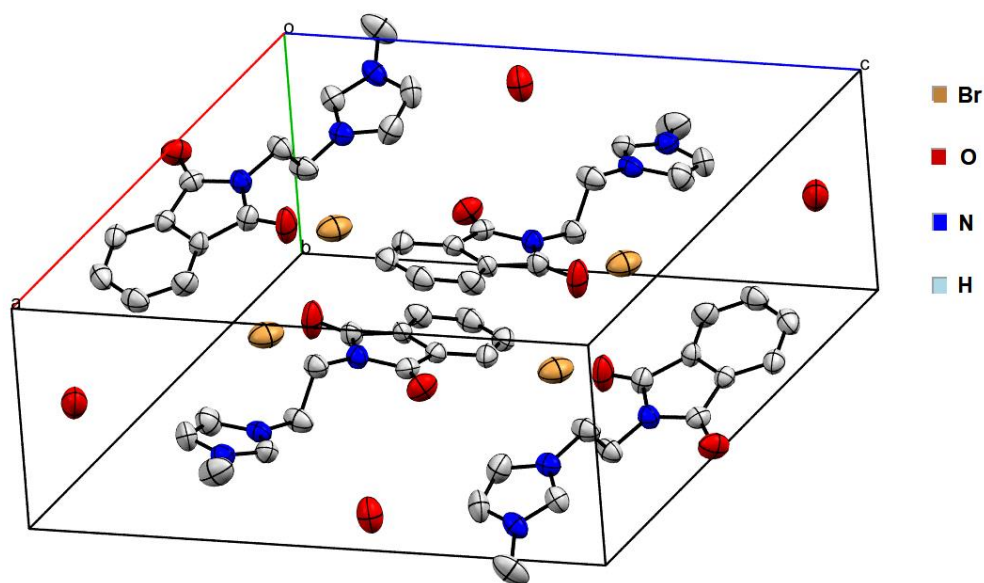


Figura 29. Celda unitaria de la sal **Ft1**. Se omiten los átomos de hidrógeno para claridad

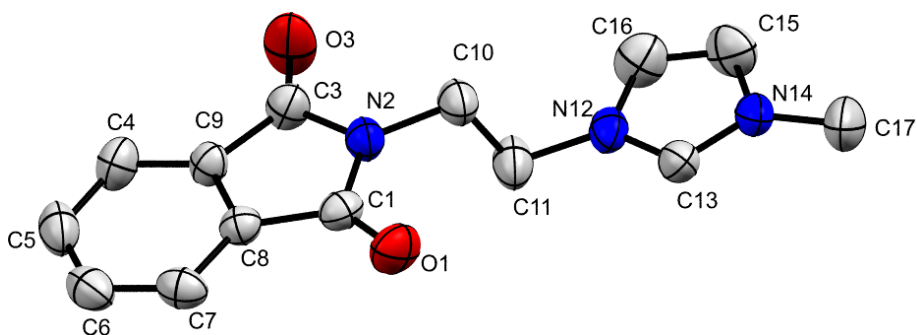


Figura 30. Estructura molecular de la sal de azolio **Ft1**. Se omiten los hidrógenos para mayor claridad

El sistema cristalino presenta dos tipos de interacciones no covalentes; puentes de hidrógeno e interacciones π - π .

Se observan seis puentes de hidrógeno (Figura 31). Dos de ellos, entre dos aniones bromuro y dos moléculas de agua, generando un paralelogramo de vértices los átomos O₂Br₁O₂Br₁ y con distancias de enlace de 2.280 (Br₁⋯H₂A) y 2.313 Å (Br₁⋯H₂B) (figura 31). Un tercer puente de hidrógeno se presenta entre uno de los

átomos de oxígeno de agua y el átomo de hidrógeno ácido de la sal de azolio ($O_2 \cdots H_{13}$) con una distancia de enlace de 2.653 Å.

Un cuarto puente hidrógeno se presenta entre el átomo hidrógeno perteneciente a uno de los carbonos sp^2 pertenecientes al fragmento de imidazol y el oxígeno de la ftalimida de una segunda molécula, este puente de hidrogeno tiene una distancia de enlace ($O_1 \cdots H_{16}$) de 2.391 Å.

El quinto y sexto puentes de hidrógeno se presentan entre el átomo oxígeno perteneciente al fragmento de ftalimida y dos átomos de hidrógenos del anillo aromático de la ftalimida de una segunda molécula, teniendo valores de 2.515 ($O_3 \cdots H_7$) y 2.665 Å ($O_3 \cdots H_6$).

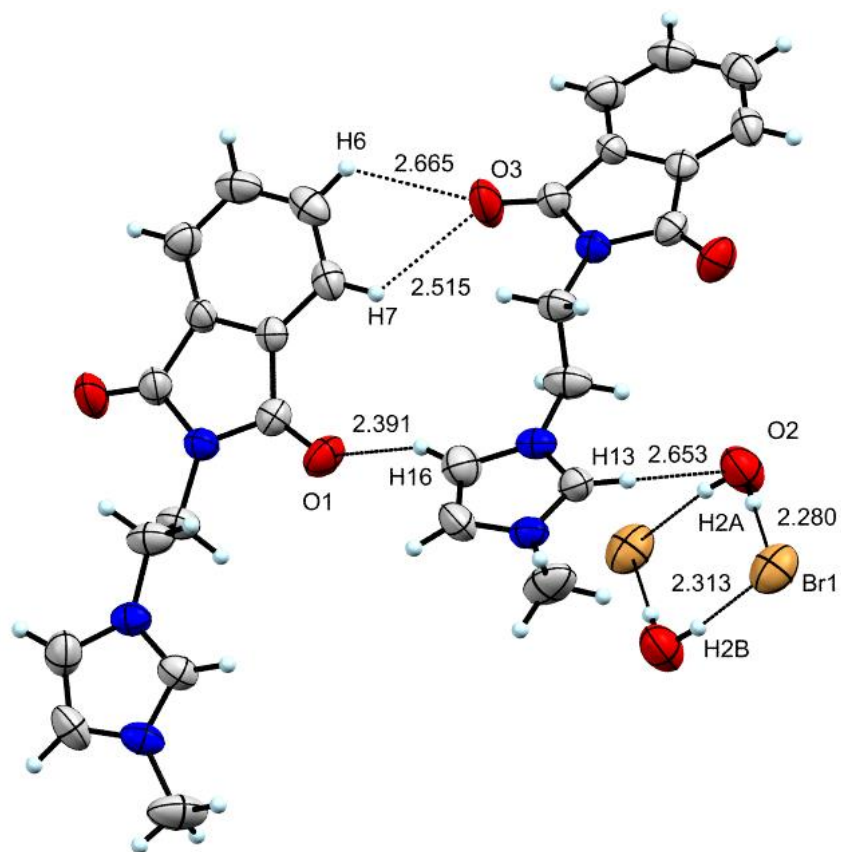


Figura 31. Puentes de hidrógeno en la estructura de compuesto Ft1

Las interacciones del tipo π - π son del tipo paralelas desplazadas, producto de la interacción entre los anillos aromáticos de dos moléculas de la sal. Estas distancias son de 3.900 Å. Se observan también, entre el anillo aromático de una molécula y el heterociclo de ftalimida interacciones π - π paralelas desplazadas con una distancia de 3.944 Å (Figura 32).

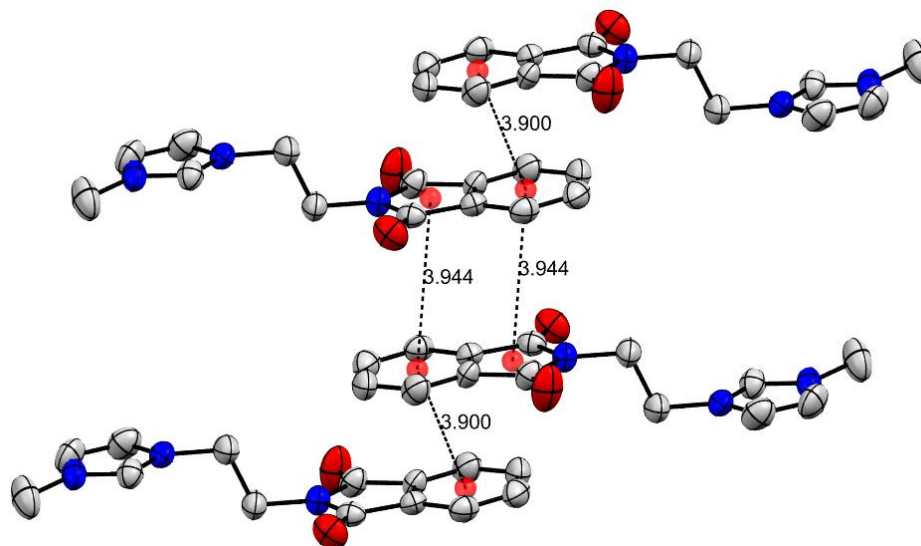
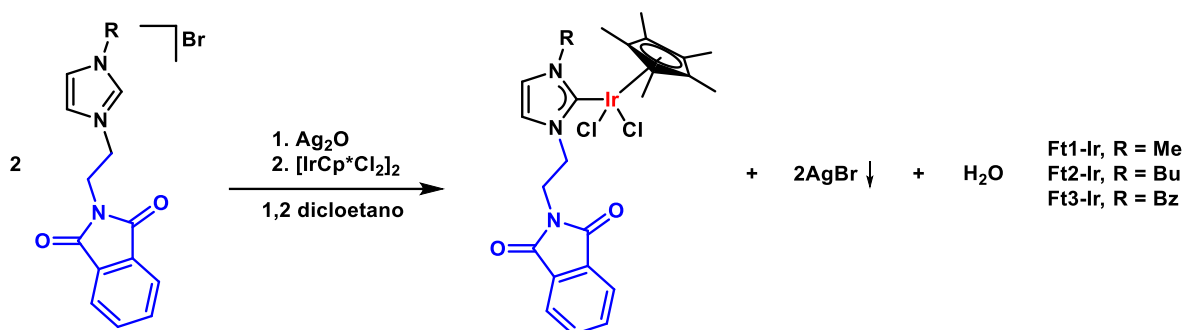


Figura 32. Interacciones π - π en el sistema cristalino de la sal **Ft1**. Se omiten los hidrógenos para mayor claridad

5.2. Síntesis y caracterización de los complejos metálicos

Los complejos metálicos se obtuvieron de la reacción de la sal de azolio correspondiente (0.28 mmol) y Ag_2O (0.15 mmol) en 15 mL de 1,2 dicloroetano, en agitación, a temperatura ambiente y en ausencia de luz durante 4 horas. Al cabo de este tiempo, se agregó a la mezcla de reacción resultante, $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (0.15 mmol) y se dejó en agitación por 3 horas a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se filtró con celita para eliminar el AgBr formado y el complejo NHC-Ir(III) se precipitó de las aguas madre, utilizando éter dietílico. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico (Esquema 14)



Esquema 14. Síntesis de los complejos de iridio (III).

Los complejos se obtuvieron como polvos microcristalinos con rendimientos mayores al ochenta por ciento en colores que van del naranja (**Ft1-Ir**, 85%), rojo-naranja (**Ft2-Ir**, 88%) y amarillo (**Ft3-Ir**, 96%), fueron caracterizados por resonancia magnética de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, espectrometría de masas, análisis elemental y, en los casos que fue posible, por difracción de rayos X de monocristal.

Espectroscopía RMN ^1H .

Una de las características fundamentales en el espectro de RMN de ^1H del compuesto **Ft1-Ir** (Figura 33) es que la señal perteneciente al hidrógeno H_1 , desaparece. Por otro lado, se observa una señal extra entre 1.66 y 1.63 ppm la cual integra para 15 hidrógenos, correspondientes al anillo Cp^* . Lo anterior es coherente con la formación del complejo NHC-Ir(III) , **Ft1-Ir**. Por último, es importante resaltar que el hidrógeno H_4 , presenta diastereotopía, dando lugar a dos señales, cada una con integración de 1, H_4 (4.96-4.93 ppm) y H_4' (4.06 ppm).

El resto de las señales observadas en el espectro están de acuerdo con la estructura propuesta para el complejo **Ft1-Ir**.

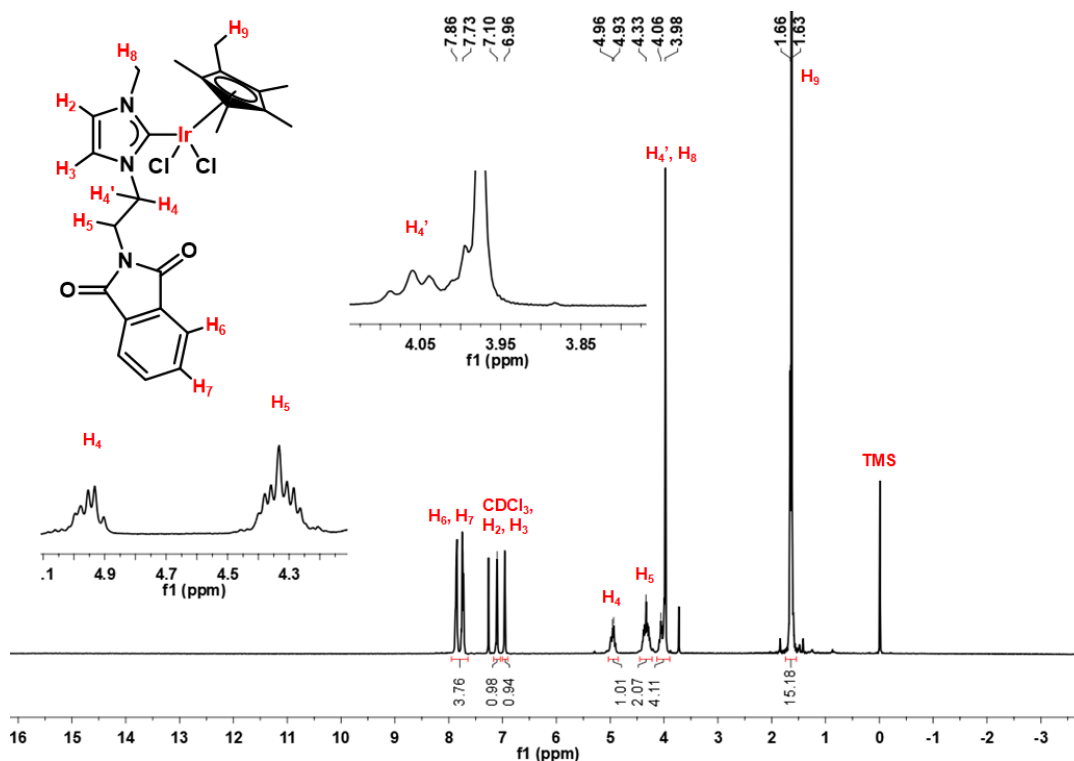


Figura 33. Espectro de RMN de ¹H de **Ft1-Ir** (CDCl₃, 76 MHz, t. a.)

Al igual que para **Ft1-Ir**, el espectro RMN de ¹H del compuesto **Ft2-Ir** (Figura 34) no presenta la señal correspondiente a H₁, en el espectro correspondiente a **Ft2**. También, se observa una señal con integración para 15 protones en $\delta = 1.65$ ppm, que corresponde al anillo Cp*. Para este compuesto el protón H₄ también presenta diasterotopía. Sin embargo, en este caso, no es el único protón afectado con este fenómeno ya que los protones H₈ y H₉, del sustituyente *n*-butilo, también exhiben dicho fenómeno observando señales en $\delta = 4.66$ y 3.85 ppm para H₈ y H_{8'}, y en 2.06 y 1.41 (sobre puesta con H₁₀) ppm para H₉ y H_{9'}, respectivamente.

También en este caso, el resto de las señales observadas en el espectro son coherentes con la estructura propuesta.

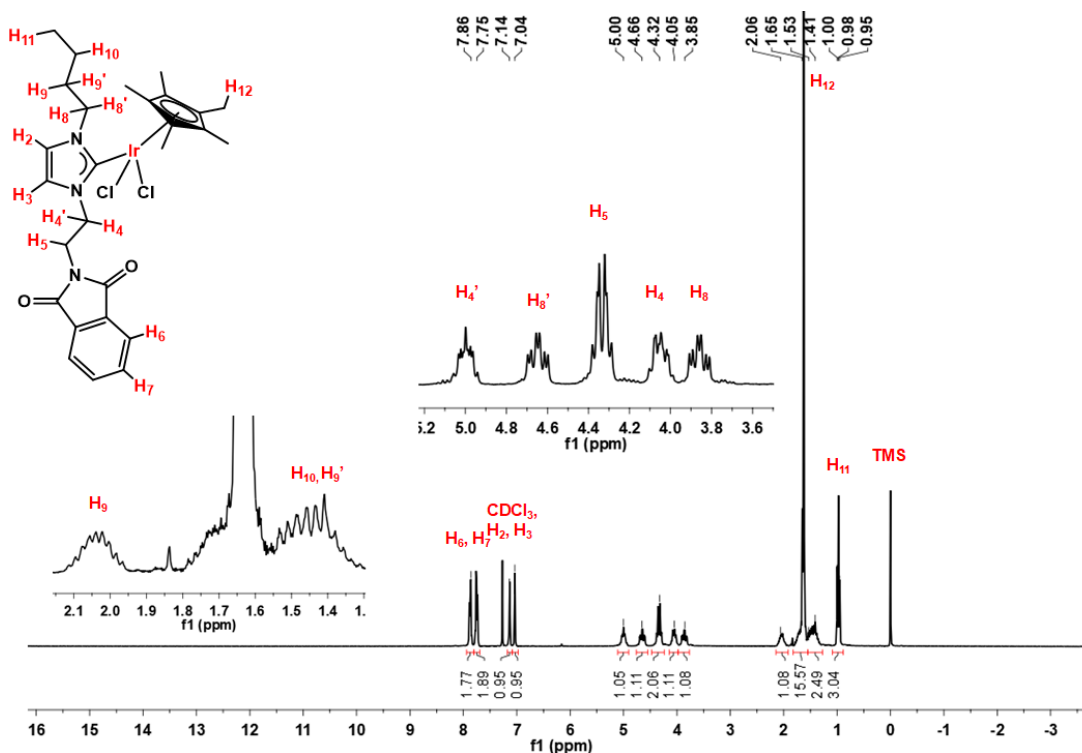


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H de **Ft2-Ir** (CDCl_3 , 76 MHz, t. a.)

Consistente con los espectros anteriores, el espectro del compuesto **Ft3-Ir** (Figura 35) no presenta la señal correspondiente a H_1 de la sal de azolio libre **Ft3** y se observa de manera adicional una señal, de integración igual a 15 protones, en $\delta=1.66$ ppm confirmando la presencia del anillo de Cp^* .

En este espectro también se observa la diasterotopía del hidrógeno H_4 y, en este caso, aquella del protón H_8 .

Como fue para los complejos **Ft1-Ir** y **Ft2-Ir**, el resto de las señales observadas en el espectro del complejo **Ft3-Ir** son coherentes con la estructura propuesta.

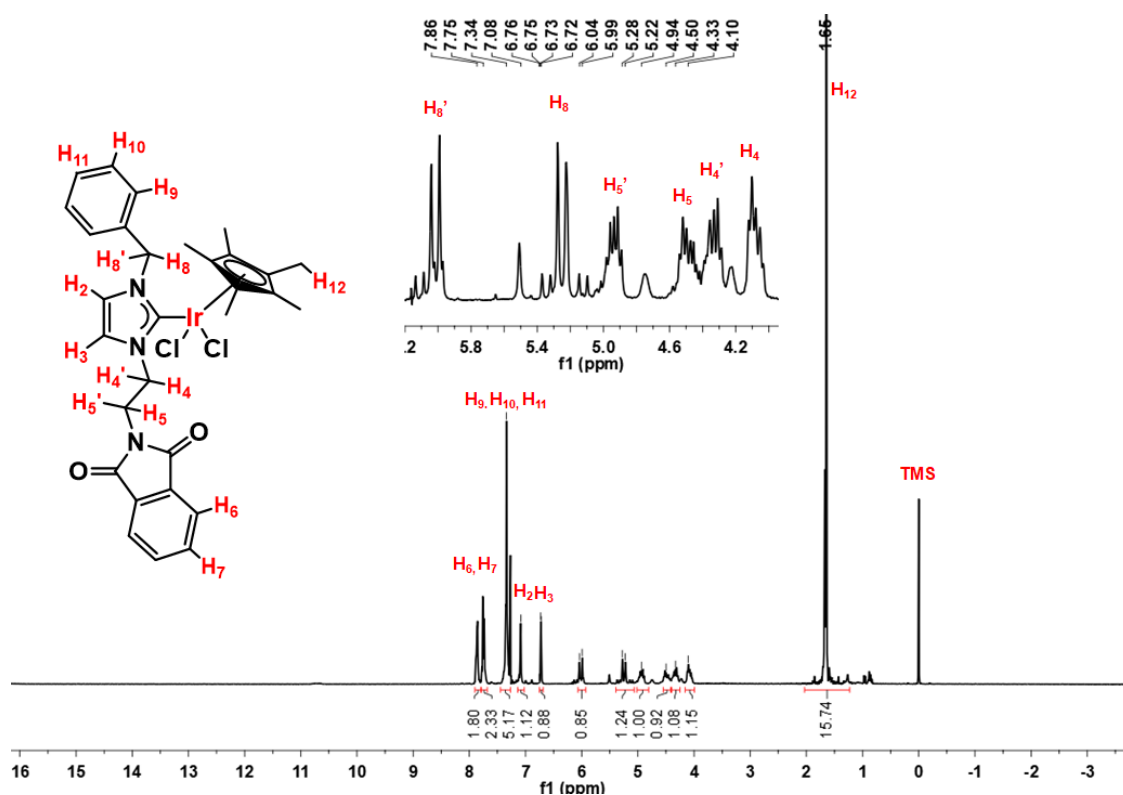


Figura 35. Espectro de RMN de ¹H de **Ft3-Ir** (CDCl₃, 76 MHz, t. a.)

Espectroscopía RMN ¹³C{¹H}

El espectro de RMN de ¹³C{¹H} del compuesto **Ft1-Ir** (Figura 36) presenta una señal en $\delta = 157.9$ ppm para el carbono carbénico (C₁), señal que se desplaza a campo bajo comparada con aquella de la sal de azolio **Ft1** libre. Además, se observan dos señales nuevas correspondientes a los carbonos C₁₁ y C₁₂ en $\delta = 88.9$ y 9.3 ppm, respectivamente, debidos a los metilos y carbonos que constituyen el anillo del ligante Cp*.

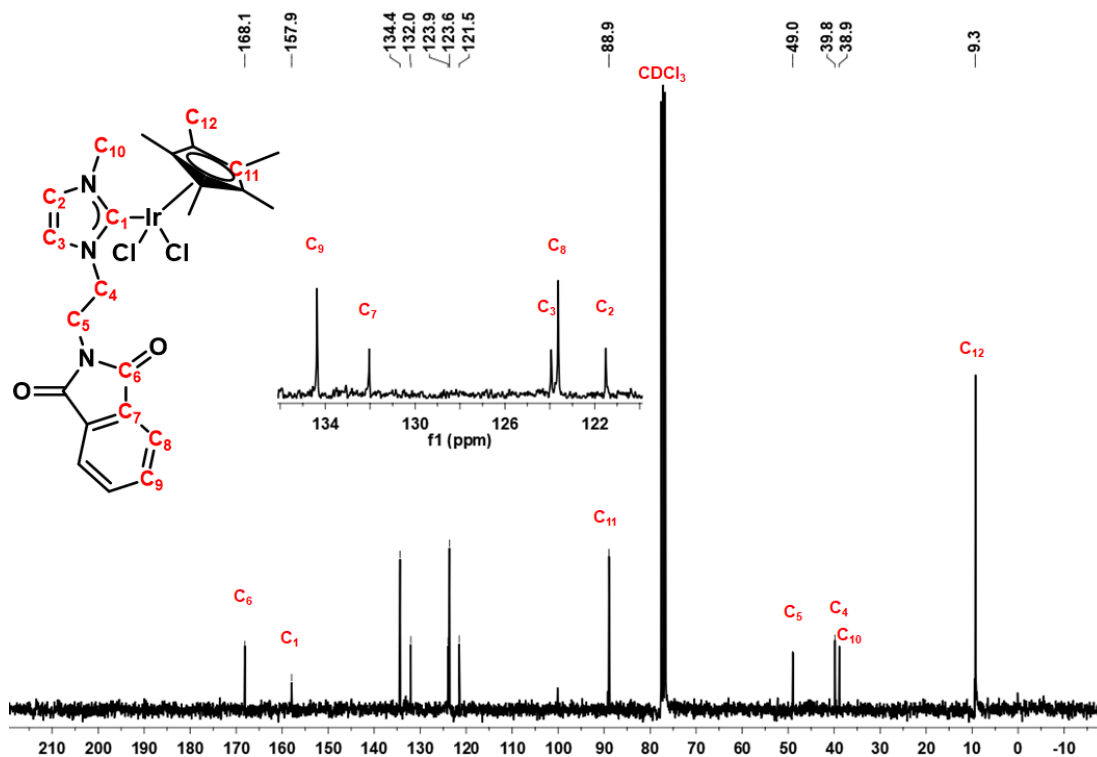


Figura 36. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Ft1-Ir** (CDCl₃, 76 MHz, t. a.)

Al igual que para **Ft1-Ir**, en el espectro correspondiente al compuesto **Ft2-Ir** (Figura 37) la señal debida al carbono carbénico está desplazada a campo bajo, con respecto a su sal de azolio libre y también se observan dos nuevas señales, correspondientes a los carbonos C₁₄ y C₁₅ en $\delta = 88.8$ y 9.1 ppm, respectivamente a los carbonos del anillo Cp*.

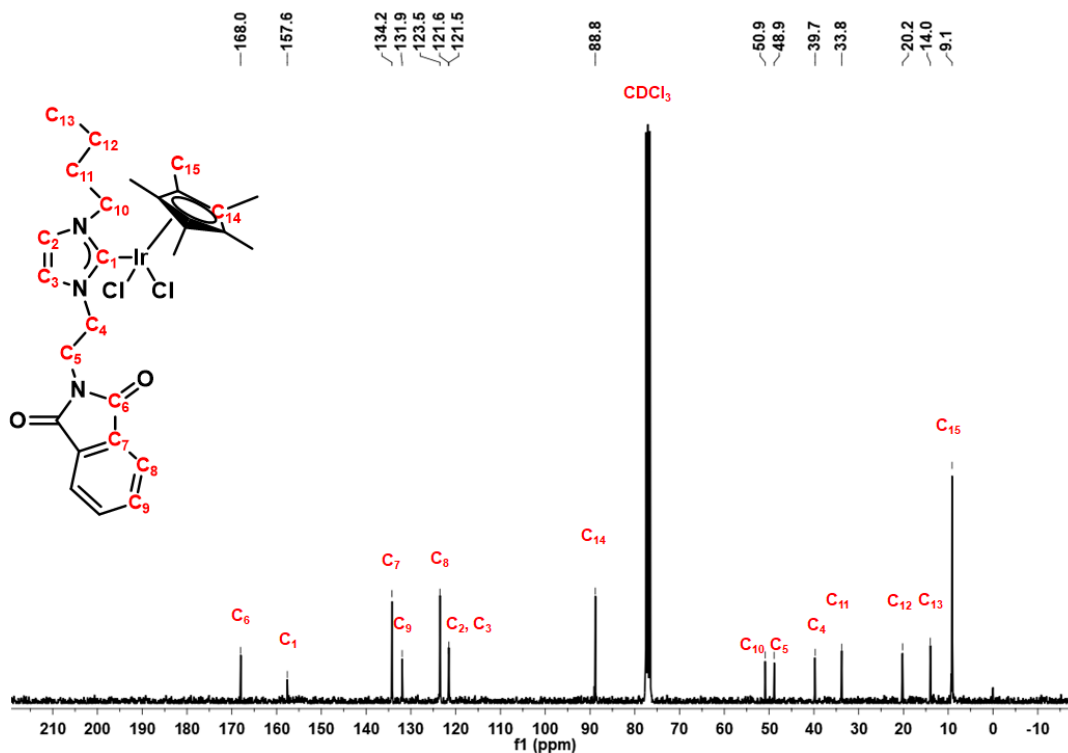


Figura 37. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Ft2-Ir** (CDCl_3 , 76 MHz, t. a.)

Como era de esperarse, dada la similitud estructural, el espectro correspondiente a **Ft3-Ir** (Figura 38) tiene el mismo comportamiento para el carbono carbénico, así como la presencia de señales adicionales correspondientes al anillo Cp^* C_{15} y C_{16} en $\delta=89.1$ y 9.1 ppm, respectivamente.

Nuevamente, el resto de las señales observadas en los espectros, son coherentes a las esperadas para las estructuras propuestas de los complejos NHC-Ir(III) **Ft1-Ir**, **Ft2-Ir** y **Ft3-Ir**.

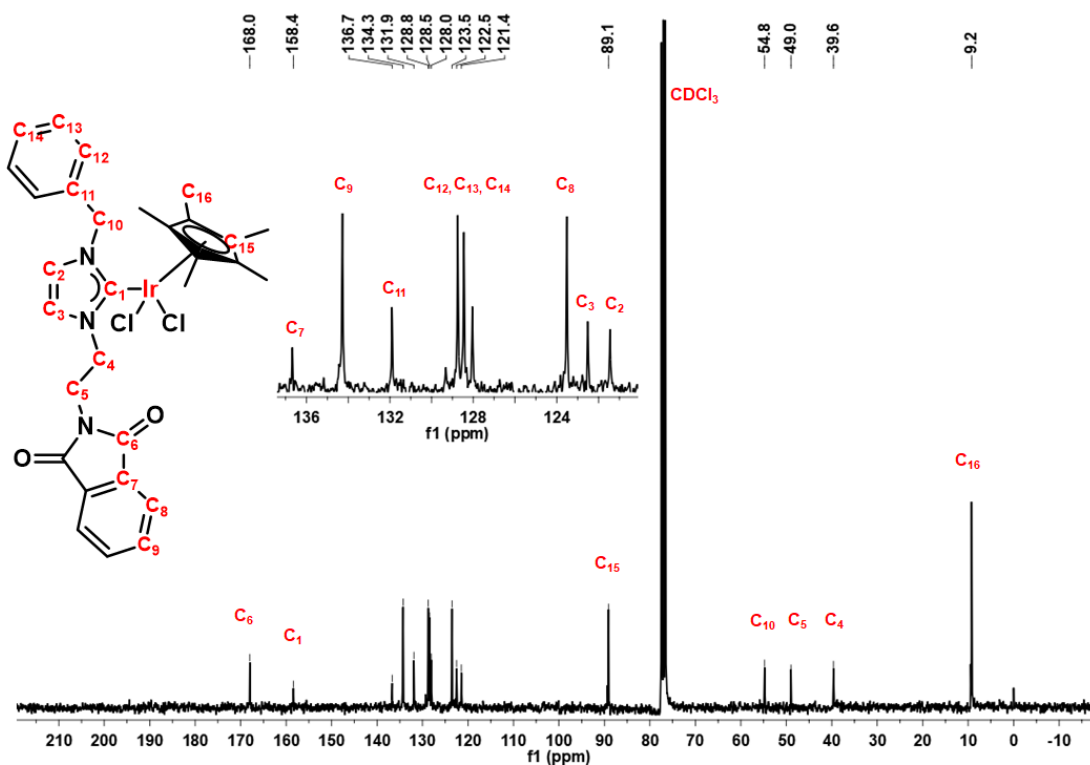


Figura 38. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Ft3-Ir** (CDCl_3 , 76 MHz, t. a.)

Espectrometría de masas.

Al igual que los respectivos espectros de masas de las sales de azolio, los correspondientes a los complejos fueron obtenidos mediante la técnica de ionización por electrospray.

En el espectro del complejo **Ft1-Ir** (Figura 39) se observa el pico base en 618 m/z , el cual coincide con la masa esperada para este complejo después de la pérdida de un átomo de cloro. Una ampliación del pico base (Figura 40), permite observar la distribución isotópica debida a la abundancia relativa de los isótopos estables de cloro, ^{35}Cl (75.77 %) y ^{37}Cl (24.23 %) que es consistente con la obtenida teóricamente con el simulador *Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter* (<https://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm>) (Figura 41) para la especie química M-Cl.

Los espectros corespondientes a los complejos **Ft2-Ir** y **Ft3-Ir** (Figuras 42 y 44) son similares al del complejo **Ft1-Ir**. Presentando picos base en 660.2 y 694 m/z respectivamente, correspondientes a la masa del complejo despues de la perdida de un átomo de cloro. El patrón isotópico de los pico bases (Figuras 43 y 46) coincide con la abundancia relativa de los isótopos estables del cloro presentes en sus respectivos espectros simulados (Figuras 44 y 47).

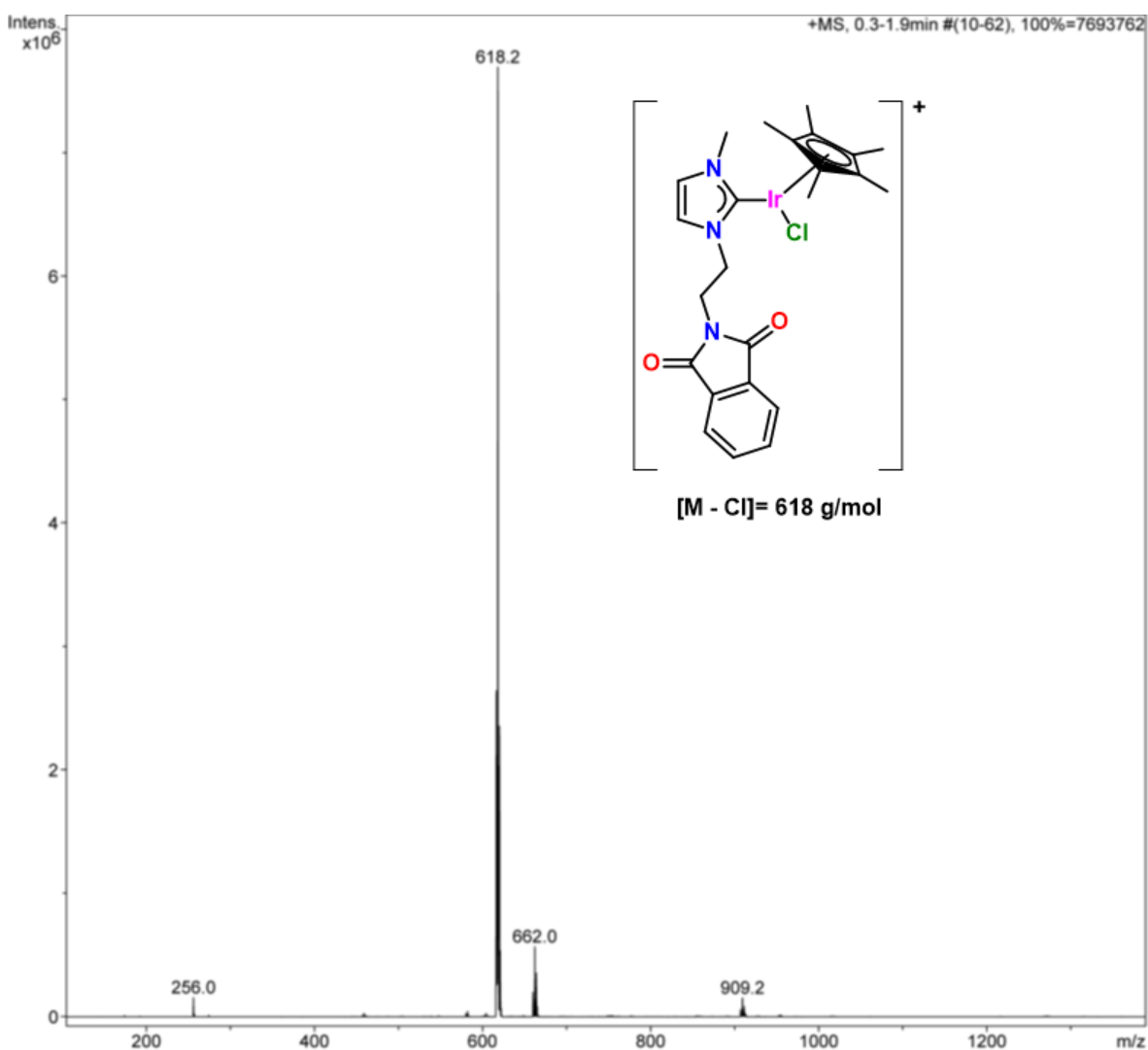


Figura 39. Espectro de masas de **Ft1-Ir** por ESI⁺

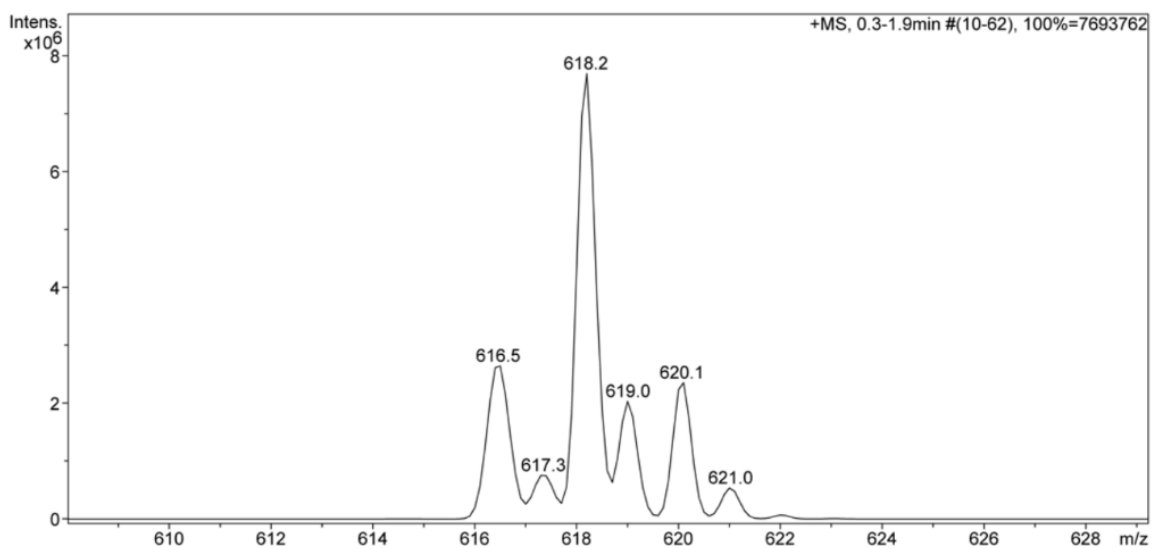


Figura 40. Ampliación del pico base del espectro de masas de **Ft1-Ir**

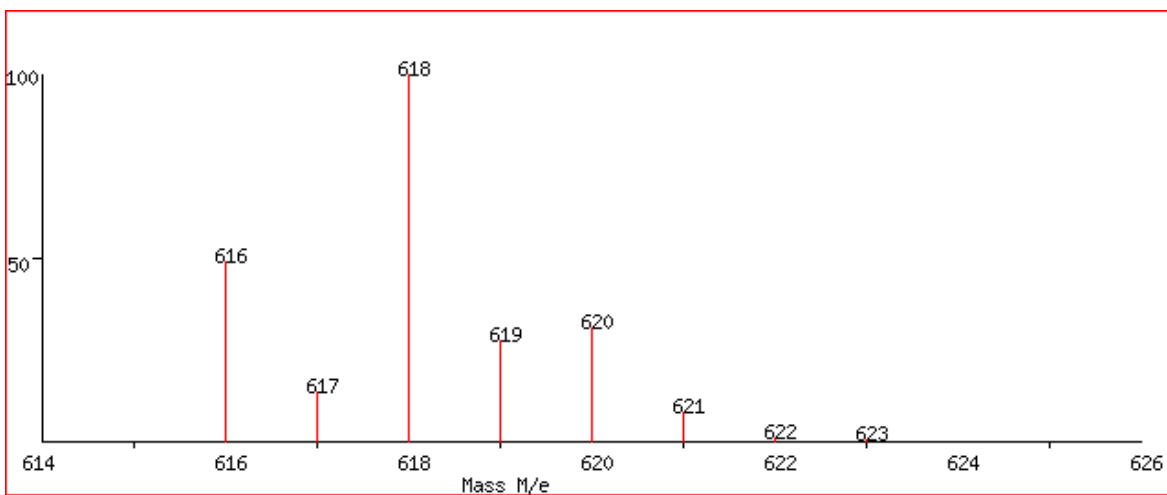


Figura 41. Espectro de masas obtenido con el simulador *Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter* para la especie química M-Cl, M: **Ft1-Ir**

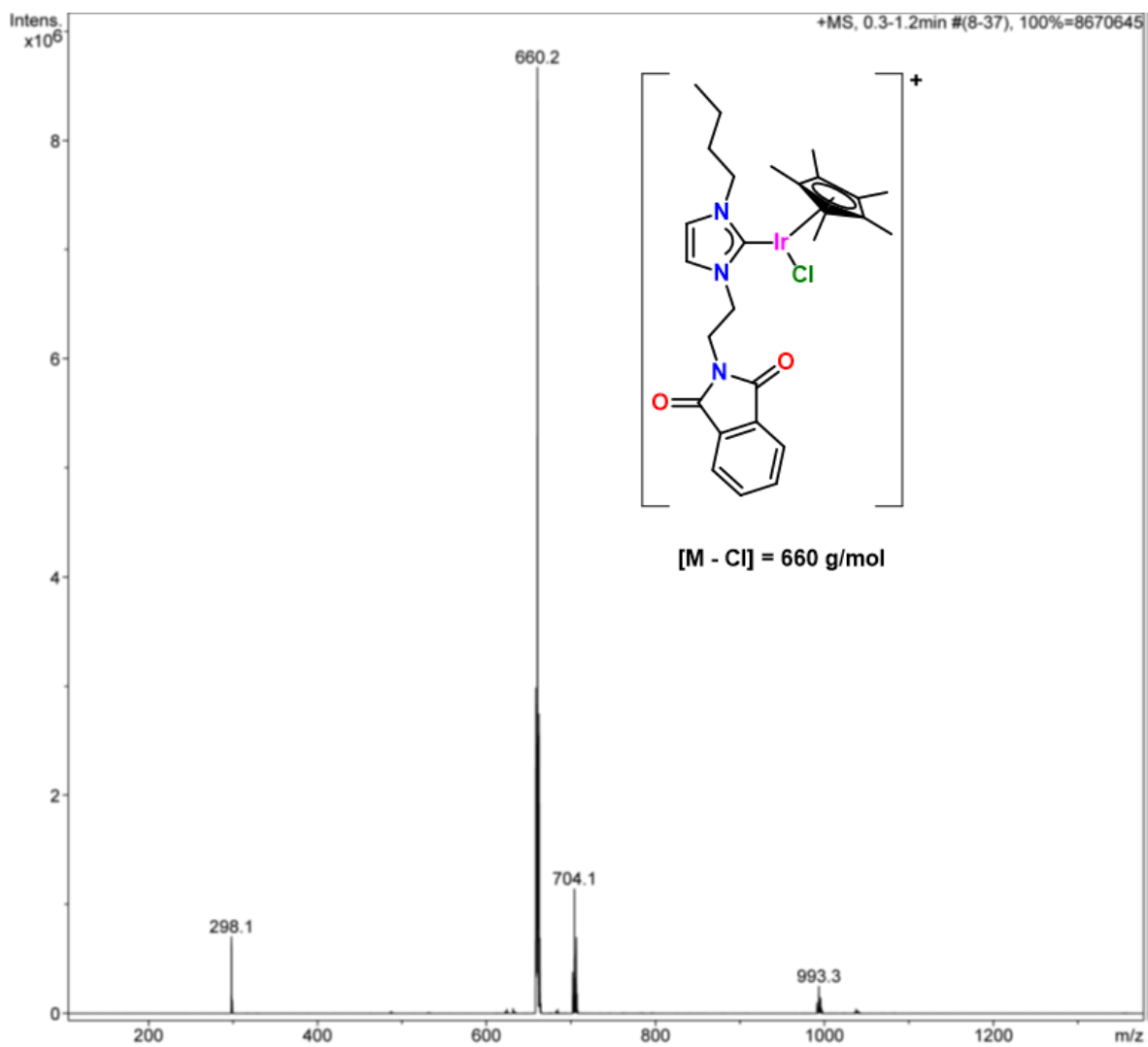


Figura 42. Espectro de masas de Ft2-Ir por ESI ⁺

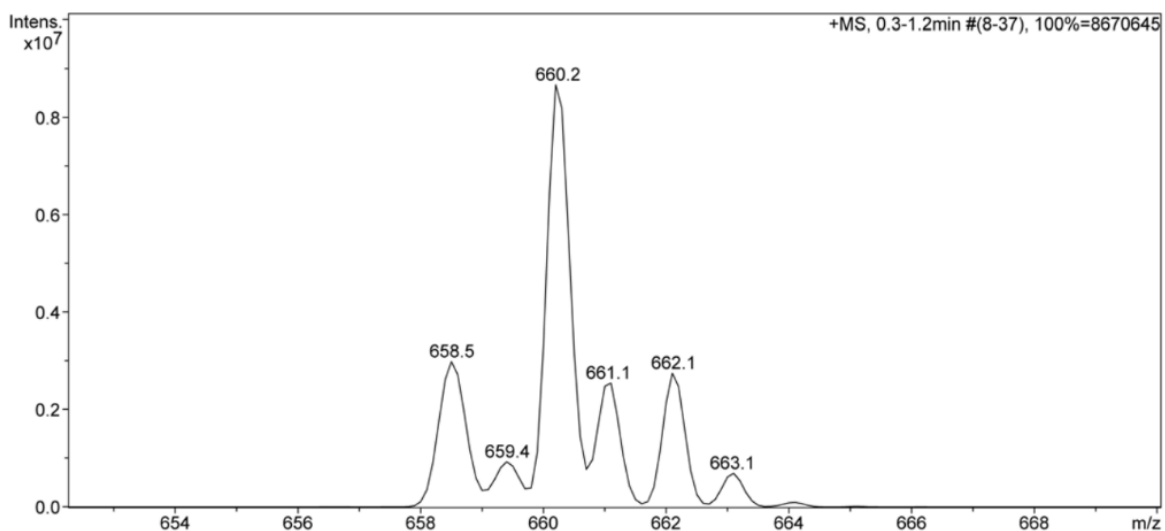


Figura 43. Ampliación del pico base del espectro de masas de **Ft2-Ir**

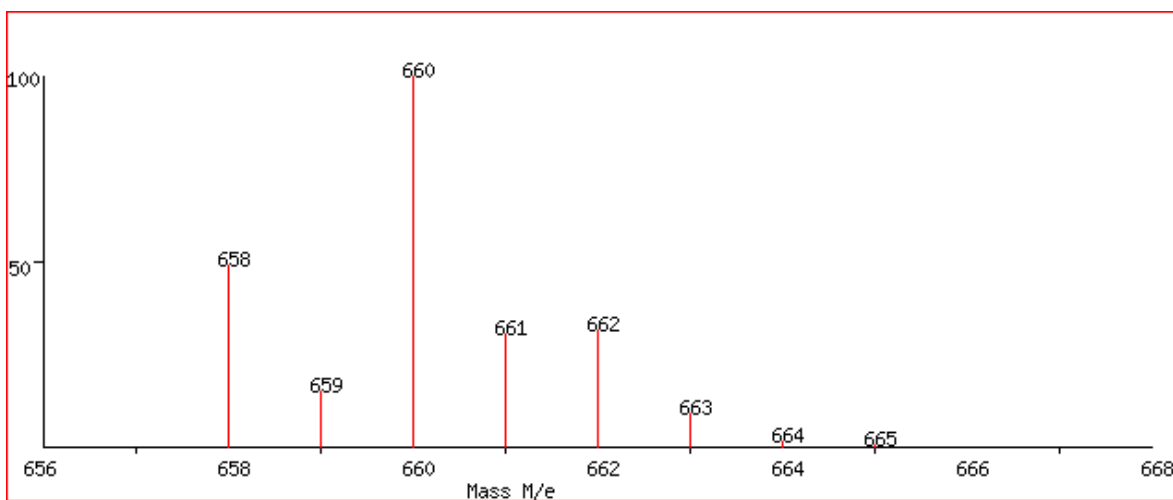


Figura 44. Espectro de masas obtenido con el simulador *Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter* para la especie química M-Cl, M: **Ft2-Ir**

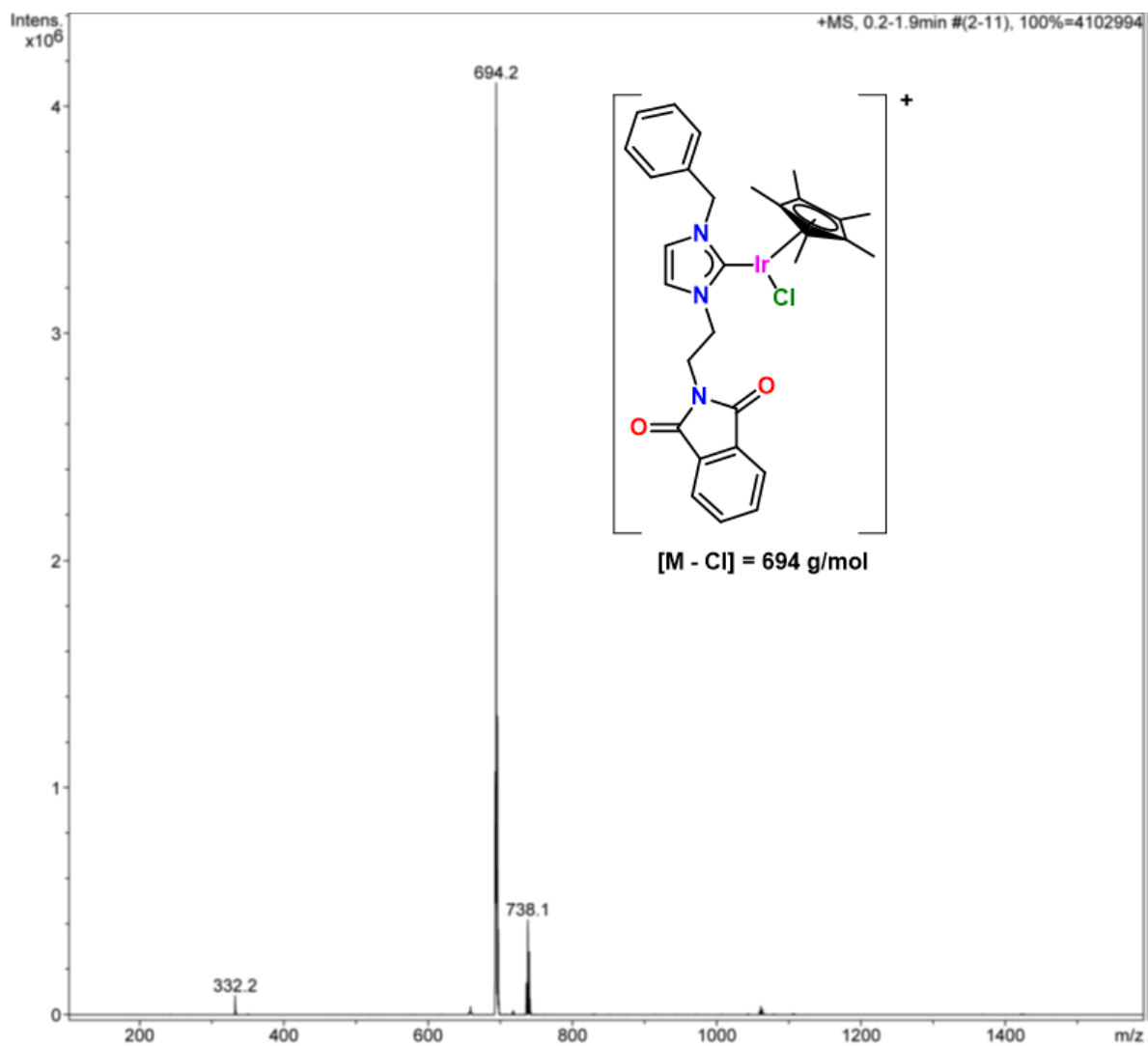


Figura 45. Espectro de masas de Ft3-Ir por ESI +

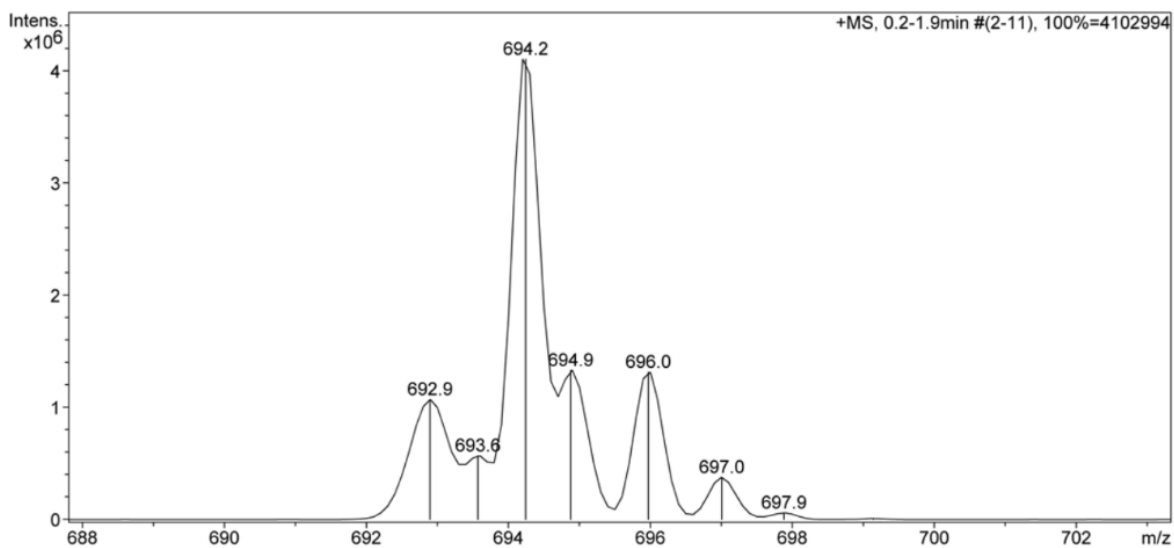


Figura 46. Ampliación del pico base del espectro de masas de **Ft3-Ir**

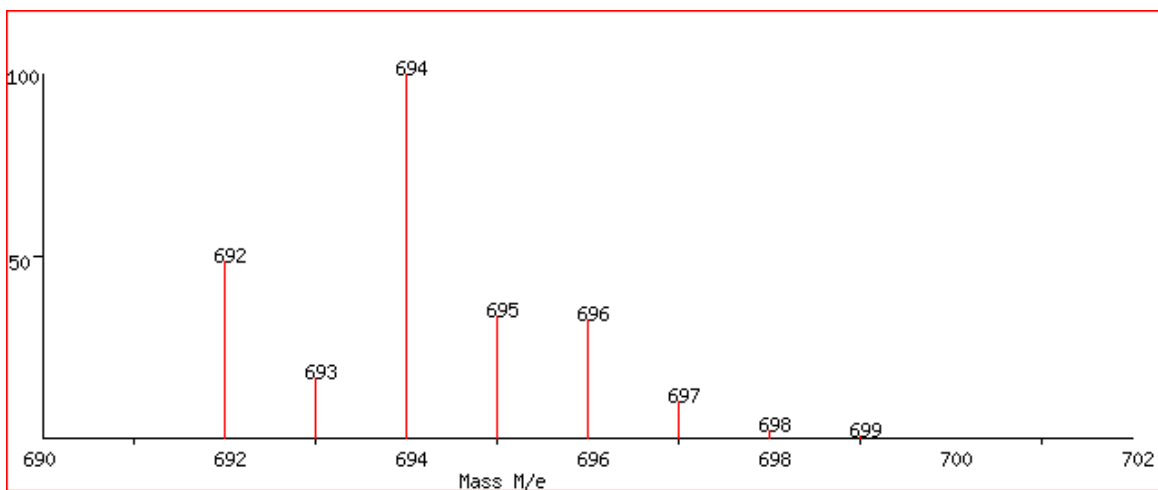


Figura 47. Espectro de masas obtenido con el simulador *Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter* para la especie química M-Cl, M: **Ft2-Ir**

Análisis elemental

Los complejos también fueron analizados por la técnica de análisis elemental por calcinación. Los resultados obtenidos coinciden con los porcentajes teóricos esperados para cada uno de los complejos (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis elemental de los complejos de Ir(III)

	Compuesto	Ft1-Ir	Ft2-Ir	Ft3-Ir
% C	Teórico	44.10	46.61	49.33
	Experimental	43.0	46.62	49.35
% N	Teórico	6.43	6.04	5.76
	Experimental	6.12	6.03	5.71
% H	Teórico	4.32	4.93	4.42
	Experimental	4.12	4.89	4.46

Análisis cristalográfico por difracción de rayos X de monocristal.

Se lograron obtener cristales adecuados para el estudio por difracción de rayos X de monocristal de los complejos **Ft1-Ir** y **Ft2-Ir** obtenidos de una mezcla de disolventes CH₂Cl₂-hexano.

Como puede observarse ambos compuestos cristalizaron en un sistema monoclinico, con una celda unitaria primitiva y con cuatro moléculas por celda (Figuras 48 y 49).

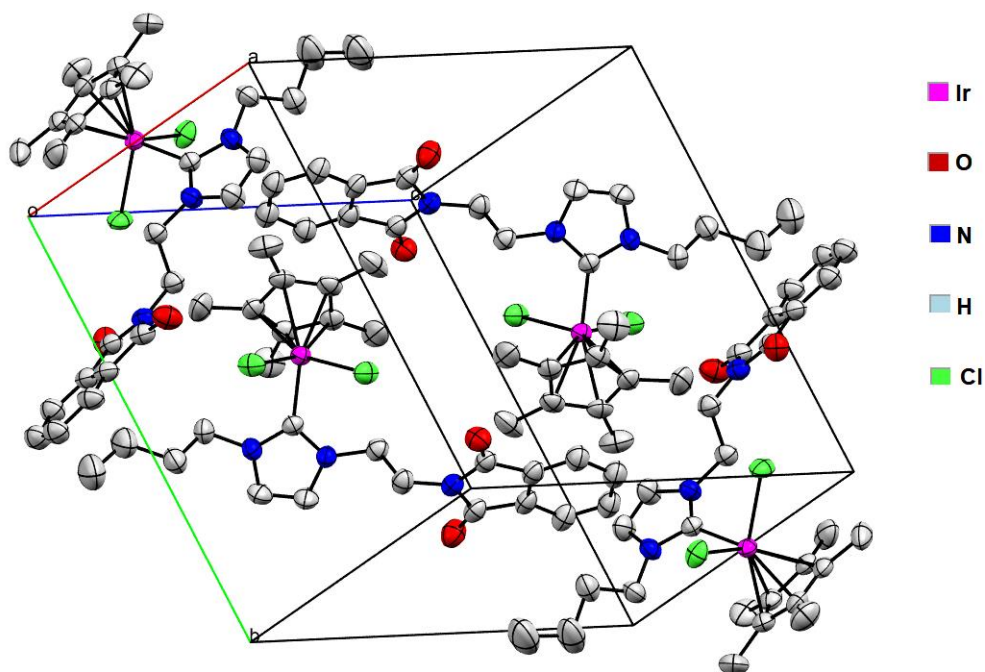


Figura 48. Celda unitaria del complejo **Ft1-Ir**. Se omiten los hidrógenos para mayor claridad

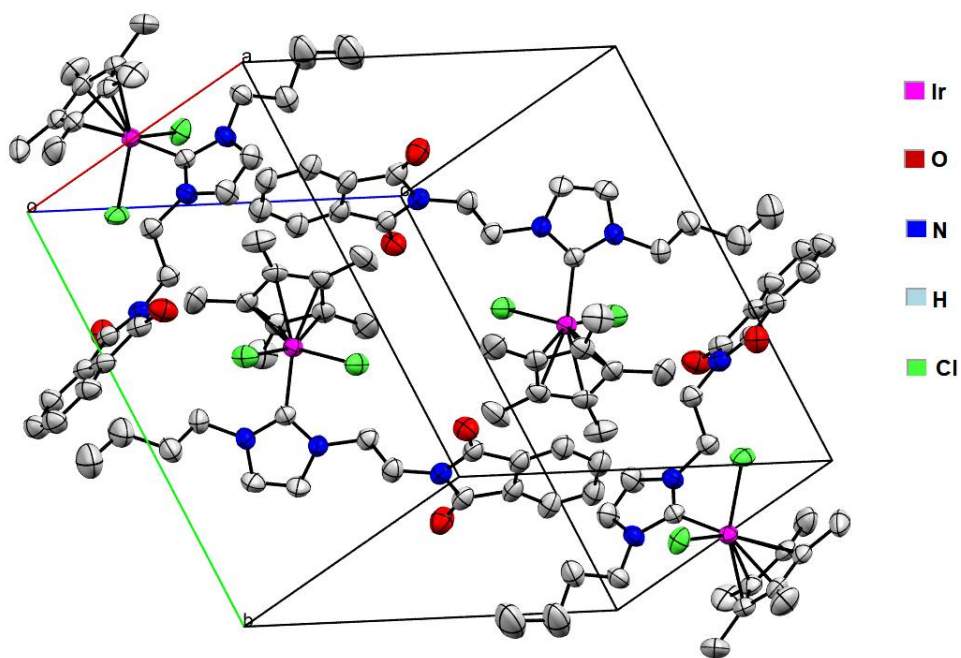


Figura 49. Celda unitaria del complejo **Ft2-Ir**. Se omiten los hidrógenos para mayor claridad

El compuesto **Ft1-Ir** exhibe alrededor del centro metálico una geometría tetraédrica distorsionada, esto debido al volumen ocupado por el ligante Cp* (Tabla 6).

Tabla 6. Distancias y ángulos de enlace del centro metálico de **Ft1-Ir**.

Distancia		Ángulos	
Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Cl ₁ -Ir ₁	2.450(1)	Cl ₁ -Ir ₁ -Cl ₂	86.59(5)
Cl ₂ -Ir ₁	2.460(2)	Cl ₁ -Ir ₁ -C ₁₂	90.62(2)
C ₁₂ -Ir ₁	2.060(6)	Cl ₂ -Ir ₁ -C ₁₂	93.97(2)
Cp* ⁻ -Ir ₁	1.817	Cl ₂ -Ir ₁ -Cp*	124.01
		Cl ₁ -Ir ₁ -Cp*	122.4
		C ₁₂ -Ir ₁ -Cp*	128.04

Con respecto al compuesto **Ft1**, el complejo **Ft1-Ir** presenta una disminución de 4.81° en el ángulo N₁₁-C₁₂-N₁₂ (104.0(5)°) lo que coincide con lo esperado para un carbeno tipo Fischer. Las distancias de N₁₁-C₁₂ y N₁₃-C₁₂ son de 1.367(7) y 1.356(7) Å, respectivamente, valores que, comparados con aquellos de la sal de azolio **Ft1**, exhiben un ligero incremento (Figura 50).

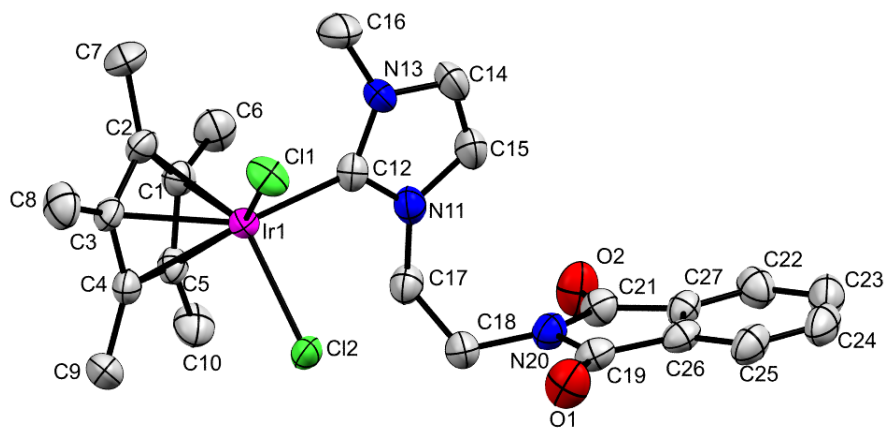


Figura 50. Estructura del compuesto **Ft1-Ir**. Se omiten los hidrógenos para mayor claridad

Las interacciones no covalentes más relevantes presentes en la estructura cristalina del complejo **Ft1** son los puentes de hidrógeno. La estructura presenta dos principales puentes de hidrógeno de tipo O···H. Uno de ellos, entre uno de los

átomos de oxígeno de la ftalimida de una molécula y el átomo de hidrógeno más próximo del anillo aromático de una segunda molécula ($O \cdots H_{25}$), dicho puente de hidrógeno tiene una distancia de 2.399 Å.

Un segundo tipo de puente de hidrógeno se presenta entre el segundo oxígeno del fragmento de ftalimida de una molécula y uno de los hidrógenos del metilo, del anillo de pentametilciclopentadienilo más cercano ($O_1 \cdots H_{6B}$), este puente de hidrógeno tiene una distancia de 2.550 Å (Figura 51).

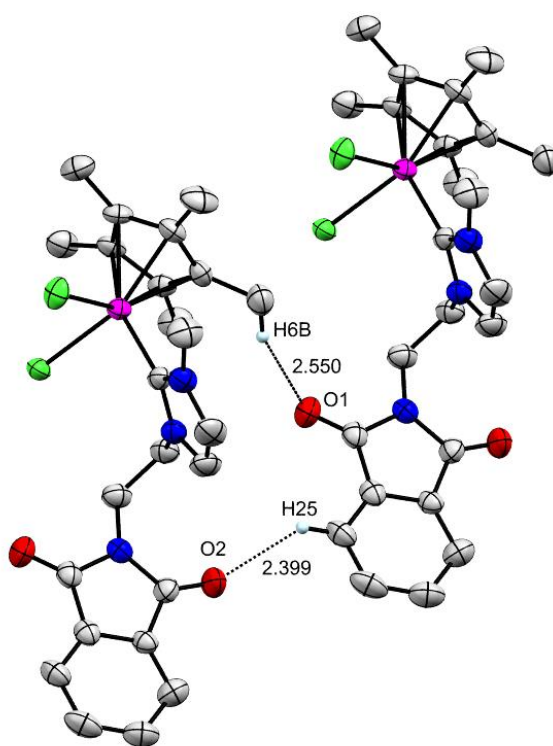


Figura 51. Puentes de hidrógeno $O \cdots H$ de **Ft1-Ir**

Otra de las interacciones no covalentes importantes observadas en el cristal de **Ft1-Ir** es el puente de hidrógeno entre uno de los átomos de cloro de una de las moléculas del complejo y un átomo de hidrógeno perteneciente al carbono sp^2 del anillo de imidazol ($Cl_1 \cdots H_{14}$), con una distancia de enlace de 2.819 Å, siendo más

débil que los observados entre los átomos de oxígeno de ftalimida y los átomos de hidrógeno ya mencionados (Figura 52).

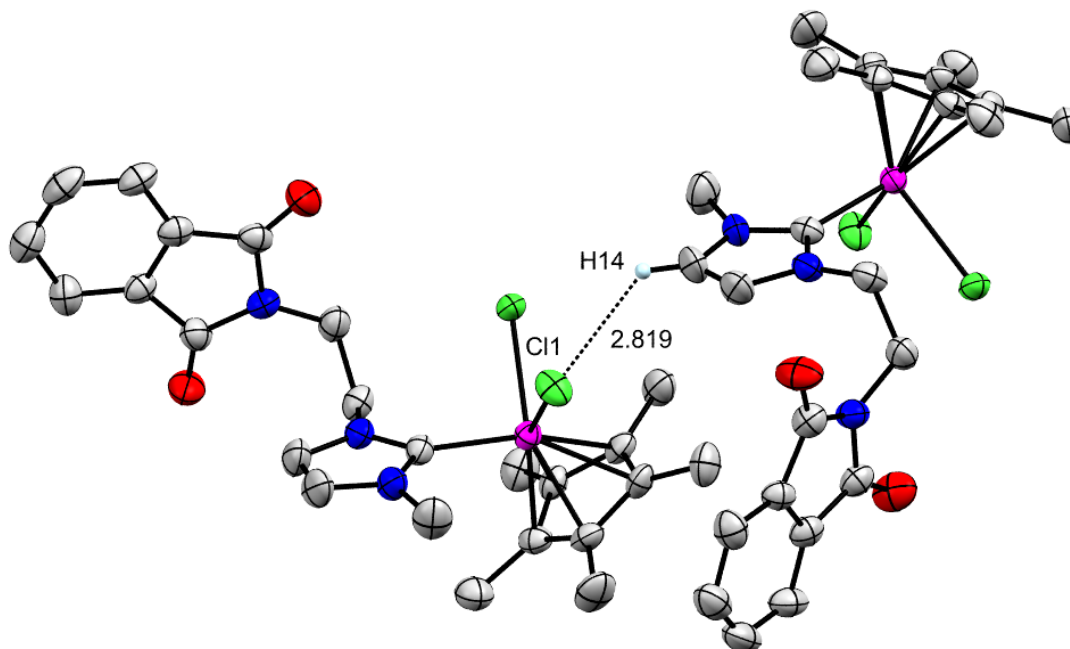


Figura 52. Puentes de hidrógeno Cl1...H de **Ft1-Ir**

Por otro lado, en comparación a su análogo **Ft1-Ir**, el compuesto **Ft2-Ir** muestra la misma geometría al rededor del centro metálico, tetraédrica distorsionada. Presentando valores de distancias y ángulos de enlace muy similares (tabla 7)

Tabla 7. Distancias y ángulos de enlace del centro metálico de **Ft2-Ir**.

Distancia		Ángulos	
Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Cl ₁ -Ir ₁	2.432(1)	Cl ₁ -Ir ₁ -Cl ₂	85.49(4)
Cl ₂ -Ir ₁	2.413(1)	Cl ₁ -Ir ₁ -C ₂	91.32(1)
C ₁₂ -Ir ₁	2.043(4)	Cl ₂ -Ir ₁ -C ₂	91.57(1)
Cp* [*] -Ir ₁	1.815	Cl ₂ -Ir ₁ -Cp* [*]	122.92
		Cl ₁ -Ir ₁ -Cp* [*]	125.49
		C ₂ -Ir ₁ -Cp* [*]	128.05

El compuesto **Ft2-Ir** presenta un ángulo $N_1C_2N_3$ de $103.5(4)^\circ$, ligeramente menor a su análogo **Ft1-Ir** (Figura 53).

Las distancias de enlace $C_{\text{carbénico}}-N$ observadas en el compuesto **Ft2-Ir** tienen valores de $1.364(6)$ (N_1-C_2) y $1.355(5)$ (N_3-C_2) Å que, comparadas con aquellas del compuesto **Ft1-Ir**, no presentan una variación significativa. Los enlaces Ir-Cl en ambos complejos tienen valores similares, **Ft1-Ir** ($2.450(1)$ y $2.460(2)$ Å) siendo ligeramente mas cortos para el compuesto **Ft2-Ir** cuyos valores son $2.432(1)$ y $2.413(1)$ Å (Tabla 8).

El enlace $C_{\text{carbénico}}-Ir$ tampoco presenta una variación significativa siendo $2.060(6)$ Å para el complejo **Ft1-Ir** y un valor de $2.043(4)$ Å para el complejo **Ft2-Ir** (tabla 8)

Tabla 8. Distancias y ángulo de enlace del fragmento NCN en **Ft1-Ir** y **Ft2-Ir**

Compuesto	Ft1-Ir	Ft2-Ir
Ángulo $NC_{\text{carbénico}}N$ ($^\circ$)	104.0(5)	103.5(4)
Enlace $N-C_{\text{carbénico}}$ (Å)	1.356(7) y 1.367(7)	1.355(5) y 1.364(6)
Enlace $Ir-C_{\text{carbénico}}$ (Å)	2.060(6)	2.043(4)

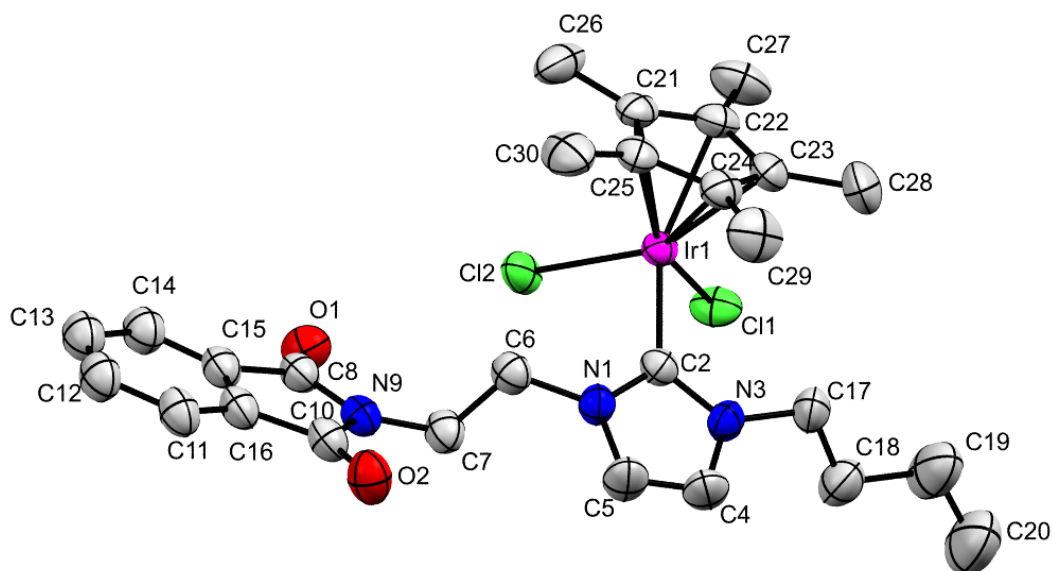


Figura 53. Estructura del complejo **Ft2-Ir**

La estructura cristalina del complejo **Ft2-Ir**, al igual que su análogo **Ft1-Ir** presenta interacciones de puentes de hidrógeno.

El compuesto presenta dos tipos de puentes de hidrógeno $O \cdots H$. El primero, entre el oxígeno de la ftalimida y el átomo de carbono sp^2 del anillo de imidazol más cercano a la cadena de butilos de una segunda molécula del compuesto ($O_1 \cdots H_4$). Con una distancia de enlace de 2.543 Å (Figura 54). El segundo puente de hidrógeno de este tipo se da entre el otro átomo de oxígeno de la ftalimida y el hidrógeno del tercer carbono de la cadena de butilo más alejado al anillo de imidazol ($O_1 \cdots H_{19A}$), dicho enlace tiene una distancia de 2.517 Å (Figura 54).

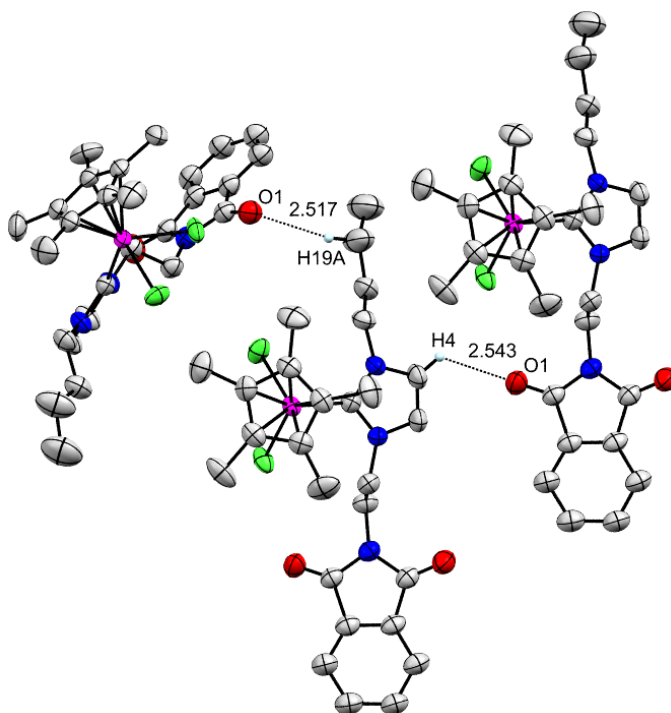


Figura-54. Puentes de hidrógeno O \cdots H de **Ft2-Ir**

La estructura presenta también, puentes de hidrógeno del tipo Cl \cdots H, siendo producto de la interacción de uno de los cloros y el hidrógeno más cercano del anillo aromático de ftalimida de una segunda molécula (Cl₁ \cdots H₁₂), dicho enlace tiene una distancia de 2.731 Å. El segundo puente de hidrógeno de este tipo se genera entre el otro átomo de cloro presente en la molécula y el hidrógeno del carbono sp^2 del anillo de imidazol más cercano a la cadena de butilos de una segunda molécula del compuesto (Cl₂ \cdots H₄). Dicho puente tiene una distancia de enlace de 2.917 Å (Figura 55).

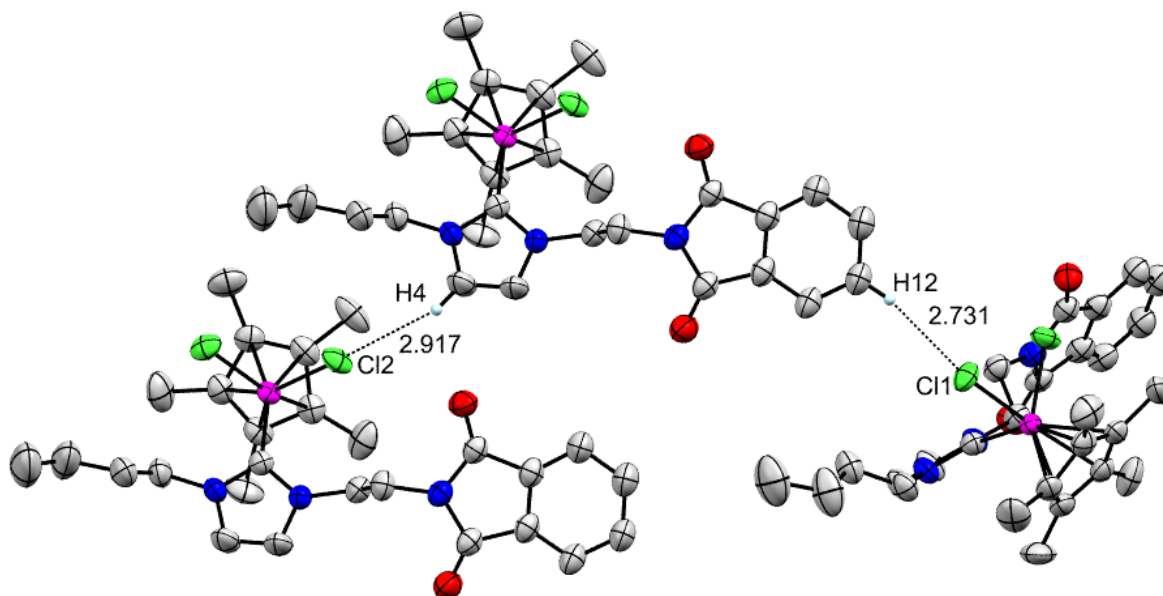


Figura 55. Puentes hidrógeno H \cdots Cl de **Ft2-Ir**

Además de los puentes de hidrógeno, el compuesto presenta dos tipos de interacción π - π ambas de tipo paralelas ligeramente desplazadas. Una de ellas, entre dos anillos aromáticos de ftalimida, con una distancia de 4.109 Å y un ángulo de 90.10°, aunque la interacción π - π más relevante se presenta entre el anillo aromático de la ftalimida y el anillo de Cp* de una segunda molécula. Dicha interacción tiene una distancia de 3.658 Å y un ángulo de 84.95° (Figura 56).

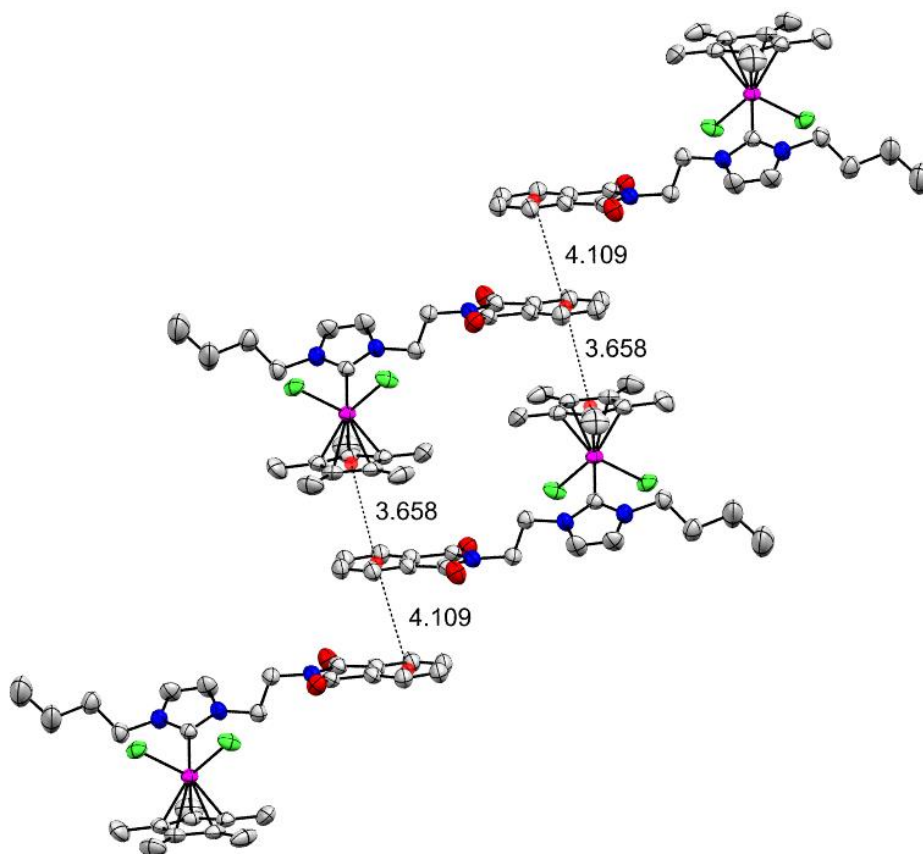


Figura 56. Interacciones π - π en el complejo **Ft2-Ir**

5.3. Evaluación citotóxica.

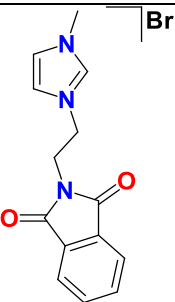
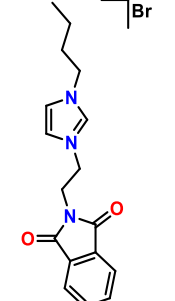
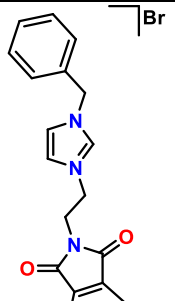
Las sales de azolio y los correspondientes complejos de iridio fueron sometidas a pruebas de citotoxicidad en líneas celulares cancerosas de alta incidencia en México, dichas líneas celulares son:

- U251: Glía de sistema nervioso central
- PC-3: Próstata
- K562: Leucemia
- HCT-15: Colon
- MCF-7: Mama
- SKLU-1: Pulmón

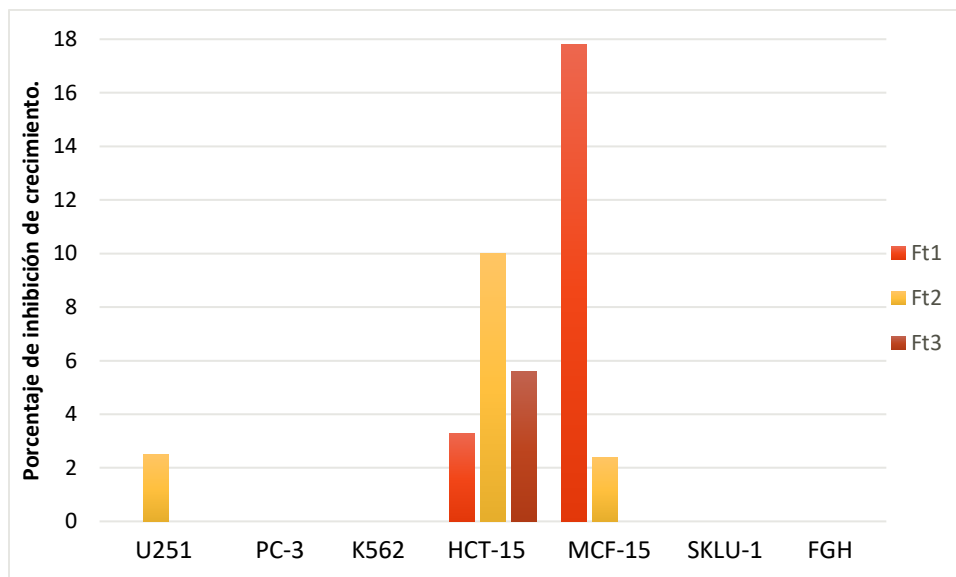
Además, también se realizaron ensayos citotóxicos sobre células sanas de fibroblastos gingivales humanos (FGH) y de riñón de mono (COS-7) para fines comparativos.

Las pruebas con las sales de azolio se llevaron a cabo con una concentración 50 μM , utilizando DMSO como vehículo. Para la cuantificación se utilizó un ensayo del tipo Screening primario, utilizando el método de cuantificación de sulforodamina B (SRB).

Tabla 9. % de inhibición del crecimiento celular con Ft1, Ft2 y Ft3

Compuesto	Porcentaje de inhibición del crecimiento por línea celular.						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-15	SKLU-1	FGH
	NC	NC	NC	3.3	17.8	NC	NC
	2.5	NC	NC	10.00	2.4	NC	NC
	NC	NC	NC	5.6	NC	NC	NC

NC: No citotóxico.

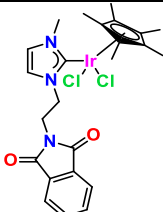
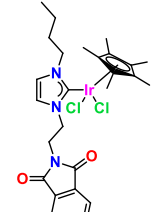
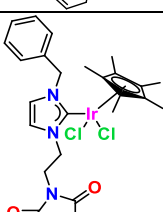


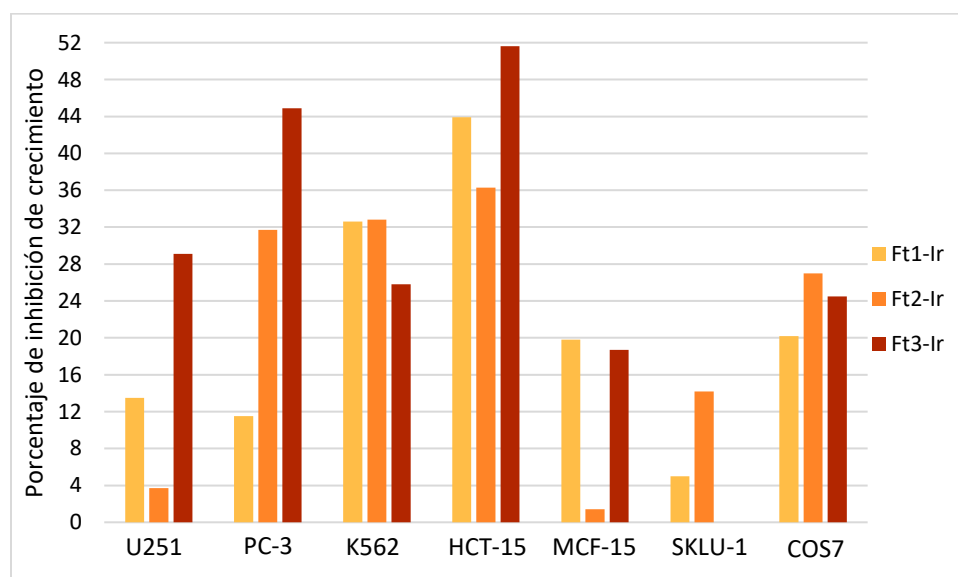
Gráfica 1. % de inhibición del crecimiento celular obtenido con **Ft1**, **Ft2** y **Ft3**

Como puede observarse, las sales de azolio muestran baja o nula actividad citotóxica en las líneas celulares cancerosas analizadas, siendo las líneas de glía del sistema nervioso (U251), colon (HCT-15) y mama (MCF-15) aquellas que presentaron alguna actividad citotóxica.

La evaluación de los complejos de iridio se llevó a cabo a una concentración $25 \mu\text{M}$, utilizando DMSO como vehículo. Al igual que el caso de las sales de azolio, se realizó un screening primario, utilizando el método de cuantificación de sulforodamina B (SRB) (Tabla 10).

Tabla 10. % de inhibición del crecimiento celular con los complejos de **Ft1-Ir**, **Ft2-Ir** y **Ft3-Ir**

Compuesto	Porcentaje de inhibición del crecimiento por línea celular.						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-15	SKLU-1	COS7
	13.5	11.5	32.6	43.91	19.8	5.0	20.2
	3.7	31.7	32.8	36.29	1.4	14.2	27.0
	29.1	44.9	25.8	51.62	18.7	NC	24.5



Gráfica 2. % de inhibición del crecimiento celular con los complejos **Ft1-Ir**, **Ft2-Ir** y **Ft3-Ir**

Puede observarse que, a pesar de haber realizado el ensayo a la mitad de concentración que sus respectivas sales, los complejos presentan mayor actividad citotóxica (Tabla 10, Gráfica 2).

Siendo el compuesto **Ft3-Ir** presenta mejor en la mayoría de las líneas celulares estudiadas, exhibiendo también una citotoxicidad baja frente a células sanas, sobresaliendo los resultados obtenidos en las líneas celulares de próstata (PC-3) y colon (HCT-15) (Tabla 10, Gráfica 2).

6. Conclusiones

Se lograron sintetizar y caracterizar tres sales de azolio derivadas de la etil ftalimida, con rendimientos superiores al 70%, así como sus correspondientes complejos de Ir(III) en rendimientos superiores al 80%.

Además, se obtuvieron tres cristales, una sal de azolio y dos complejos, para su estudio por difracción de rayos X logrando de esta forma la determinación inequívoca de los compuestos sintetizados en este trabajo. El análisis cristalográfico también permitió determinar las distancias y ángulos más importantes de cada estructura, exhibiendo interacciones no covalentes relevantes en las redes cristalinas de estos compuestos como son puentes de hidrógeno e interacciones π - π .

Los seis compuestos obtenidos se sometieron a pruebas citotóxicas, mostrando diferencias significativas entre las sales de azolio y sus respectivos complejos de iridio, presentado las sales de azolio, nula o baja actividad citotóxica frente a las líneas celulares estudiadas.

En contraste, los correspondientes complejos de iridio mostraron mayor citotoxicidad siendo el complejo **Ft3-Ir**, el mejor en las líneas celulares tumorosas de leucemia (PC-3) y colon (HCT-15) y exhibiendo una baja toxicidad en células sanas.

7. Sección experimental

7.1. Reactivos e instrumentación

Para la síntesis de las sales de azolio se utilizaron los siguientes reactivos, comprados a Sigma-Aldrich:

- a) N-(2-Bromoetil) ftalimida, 95%.
- b) 1-Metilmidazol, 99%, $\rho = 1.03 \text{ g/mL}$.
- c) 1-Butilimidazol, 98%, $\rho = 0.945 \text{ g/mL}$.
- d) 1-Benzilimidazol, 99%.

En cuanto a los reactivos utilizados para la síntesis de los complejos de Ir(III) se utilizó:

- e) $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ sintetizado mediante el procedimiento descrito por Graham, Heinekey y colaboradores.⁸⁴
- f) Oxido de plata, 99% comprado a Sigma-Aldrich.

Para la determinación de la masa se utilizó una balanza analítica modelo Explorer PRO, marca OHAUS, lectura mínima de 0.1 mg.

Los experimentos de RMN se hicieron en un equipo Bruker-Advance de 300 MHz. Los disolventes empleados fueron DMSO- d_6 y CDCl_3 los cuales contenían TMS como estándar primario, obtenidos de Cambridge Isotopos Inc.

La espectrometría de masas por la técnica ESI fue realizada en un espectrómetro de masas Bruker Smart Apex II.

El análisis elemental se obtuvo mediante la técnica de calcinación utilizando un analizador elemental, marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000 con

temperatura de horno de 950 °C y una microbalanza, marca Mettler Toledo, modelo XP6.

Los análisis cristalográficos fueron obtenidos mediante la técnica de difracción de rayos X de monocristal con un equipo Bruker Smart Apex II.

Las pruebas citotóxicas se realizaron bajo el protocolo de Sulforrodamina B establecido por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica⁸⁵. Se utilizaron, un lector de placas SYNERGY HT, Bio Tek, lavador de placas Elx405, Biotek. El procedimiento se realizó en una campana de flujo laminar, ESCO. Para las mediciones gravimétricas se utilizó una balanza analítica BP61S, Sartorius.

7.2. Síntesis de las sales de azolio.

Procedimiento general. En 5 mL de tolueno anhidro se colocaron, N-(2-Bromoetil)ftalimida (4 mmol) y el respectivo 1-alkilimidazol (4.5 mmol), durante 24 horas se dejaron en agitación y reflujo. Posteriormente, el sólido obtenido fue filtrado y lavado con tolueno.

Ft1. Rendimiento: 1.23 g (91%) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.86 (s, 5H), 7.70 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.51 (s, 1H). RMN ¹³C{¹H} RMN (76 MHz, DMSO-d₆) δ 167.68, 137.13, 134.57, 131.52, 123.59, 123.25, 122.87, 47.86, 38.09, 35.81. MS(ESI⁺) [M-Br]: 256.0 m/z. Análisis elemental para [C₁₄H₁₄BrN₃O₂]-H₂O (% calc/exp): C(47.47/47.85), N(11.86/11.89), H(4.55/4.32).

Ft2. Rendimiento 1.52 g (98 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.86 (s, 3H), 7.81 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H),

1.76 – 1.60 (m, 2H), 1.15 (td, J = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (76 MHz, DMSO- d_6) δ 167.56, 136.52, 134.54, 131.44, 123.16, 123.00, 122.57, 48.52, 47.99, 38.04, 31.31, 18.42, 13.24. MS(ESI $^+$) [M-Br]; 298.1 m/z. Análisis elemental para $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (%calc/exp): C(51.53/51.34), N(10.6/10.48), H(5.6/5.53)

Ft3. Rendimiento 1.64 g (73 %) ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.38 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.56 – 4.39 (m, 2H), 4.17 – 3.97 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (76 MHz, DMSO- d_6) δ 167.59, 136.80, 134.72, 134.55, 131.44, 128.87, 128.55, 127.85, 123.42, 123.21, 122.77, 51.82, 48.12. MS(ESI $^+$) [M-Br]: 332.1 m/z. Análisis elemental para $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (%exp/calc): C(55.83/57.67), N(9.77/9.99), H(4.69/4.25)

7.3. Síntesis de los complejos de Ir(III)

Procedimiento general. En 15 mL de 1,2 dicloroetano se colocó la respectiva sal de azolio (0.28 mmol) y Ag_2O (0.15 mmol). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, se mantuvo en agitación y en ausencia de la luz por 4 horas. Posteriormente se agregó a la mezcla de reacción $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (0.15 mmol), se dejó por 3 horas en agitación a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se filtró con celita para eliminar el AgBr generado. El complejo se precipitó de las aguas madre utilizando éter dietílico. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico.

Ft1-Ir. Rendimiento: 17.50 mg (85 %) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 167.99, 157.83, 134.24, 131.92, 123.82, 123.51, 121.39, 88.83, 48.87, 39.72, 38.76, 9.17. MS(ESI⁺) [M-Cl]: 618.2 m/z. Análisis elemental de $[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{IrN}_3\text{O}_2]$ (%cal/exp): C(44.10/43.0), N(6.43/6.12), H(4.32/4.12).

Ft2-Ir. Rendimiento: 16.47 mg (88 %) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.47 (d, $J = 37.1$ Hz, 1H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 168.00, 157.60, 134.22, 131.95, 123.50, 121.60, 121.52, 88.80, 50.89, 48.85, 39.74, 33.77, 20.21, 14.00, 9.12. MS(ESI⁺) [M-Cl]: 660.2 m/z. Análisis elemental de $[\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{IrN}_3\text{O}_2]$ (%calc/exp): C(46.61/46.62), N(6.04/6.03), H(4.93/4.89).

Ft3-Ir. Rendimiento: 17.93 mg (96 %) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.16 – 6.99 (m, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.04 – 5.98 (m, 1H), 5.25 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.93 (dt, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.46 (ddd, $J = 19.0, 13.0, 6.9$ Hz, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 1.83 – 1.58 (m, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 167.98, 158.41, 136.68, 134.28, 131.90, 128.75, 128.46, 128.05, 123.52, 122.52, 121.45, 89.10, 54.77, 48.98, 39.61, 9.25. MS(ESI⁺) [M-Cl]: 694.2 m/z. Análisis elemental de $[\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{IrN}_3\text{O}_2]$ (%calc/exp): C(49.33/49.35), N(5.76/5.71), H(4.42/4.46).

7.4. Evaluación citotóxica.

La evaluación citotóxica se llevó a cabo bajo el protocolo de Sulforrodamina B, establecido por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica⁸⁵. Realizando un cernimiento primario a una sola concentración (50 μM para las sales de azolio y 25 μM para los complejos de Ir(III) y con DMSO como vehículo.

8. Referencias.

1. D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand. *Chem. Rev.* **(2000)** 100, 39-91.
2. F. Glorius, *Top. Organomet. Chem.* **(2007)** 21, 1-1322-43.
3. M. Poyatos, J. A. Mata, E. Peris. *Chem. Rev.* **(2009)** 109, 3677–3707.
4. J. E. Valpuesta, E. Alvarez, J. Lopez-Serrano, C. Maya, E. Carmona *Chem. Eur. J.* **(2012)** 18, 13149–13159
5. J. A. Mata, M. Poyatos, E. Peris *Coord. Chem. Rev.* **(2007)** 25, 841–859
6. E. Maftéia, C. V. Maftéia, P. G. Jonesa, M. Freytaga, M. H. Franz, G. Kelter, H.-H. Fiebig, M. Tamm, I. Neda. *Helv. Chim.* **(2016)** 99, 469 – 481.
7. T. Zou, C.-N. Lok, P.-K. Wan, Z.-F. Zhang, S.-K. Fung, C.-M. Che. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **(2018)** 43, 30–36.
8. P. B. Grasse, B-E Brauer, J. J. Zupancic, K. J. Kaufmann, G. B. Schuster. *J. Am. Chem. Soc.* **(1983)** 105, 6833-6845.
9. R. Gleiter, R. Hoffmann. *Org. Biol. Chem.* **(1968)** 90, 5457-60.
10. M. Feroci, I. Chiarotto, A. Inesi. *Catalysts* **(2016)** 6, 178-201.

11. D. Feller, W. T. Borden, E. R. Davidson. *Chem. Phys. Lett.* **(1979)** 71, 22-26
12. K. Hirai, T. Itoh, H. Tomioka. *Chem. Rev.* **(2009)** 109, 3275–3332.
13. P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan. *Coord. Chem. Rev.* **(2009)** 253, 862–892.
14. J. F. Harrison, R. C. Liedtke, J. F. Liebman. *J. Am. Chem. Soc.* **(1979)** 101, 7162-7168.
15. D. R. Myer, V. P. Senthilnathan, M. S. Platz, M. Jones, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **(1986)** 108, 4232-42333
16. J. E. Gano; R. H. Wettach; M. S. Platz; V. P. Senthilnathan. *J. Am. Chem. Soc.* **(1982)** 104, 2326-7
17. G. Rouschias, B. L. Shaw. *Chem Comm.* **(1970)** 183.
18. W. M. Butler, J. H. Enemark, J. Parks, A. L. Balch. *Inorg. Chem.* **(1973)** 12, 451-455.
19. Y. Xia, D. Qiu, J. Wang. *Chem. Rev.* **(2017)** 117, 13810–13889.
20. M. C. Jahnke, F. E. Hahn. *Coord. Chem. Rev.* **(2015)** 293–294, 95–115.
21. D. J. Cardin, B Cetinkaya, M- F. Lappert. *Chem. Rev.* **(1972)** 72, 545-74.
22. D. Munz. *Organometallics*, **(2018)** 37, 275–289.
23. W. W. Schoeller, D. Eisner, S. Grigoleit, A. B. Rozhenko, A. Alijah. *J. Am. Chem. Soc.* **(2000)** 122, 10115-10120.
24. S. G. Eaves, D. S Yufit, B. W. Skelton, J. A. K. Howard, P. J. Low, *Dalton Trans.* **(2015)** 44, 14341–14348.
25. A. Fernández, M. López-Torres, J. J. Fernández, D. Vázquez-García, I. Marcos. *J. Chem. Educ.* **(2017)** 94, 1552–1556.
26. R. Peloso, E. Carmona *Coord. Chem. Rev.* **(2018)**. 355, 116–132

27. S. Yasar, S. Cekirdek, N. E. Binbay, A. Tombak, Y. S. Ocake, N. Arslan, A. Baysal, M. Aydemir, F. Durap. *Optik* **(2018)** 156, 514–521.
28. G. Frenking, M. Sola, S. F. Vyboishchikov. *J. Organomet. Chem.* **(2005)** 690, 6178–6204.
29. H. Bauer, L. Orzechowski, A. Escalona, G. Jansen, S. Harder. *Organometallics* **(2017)**, 36, 4883–4890.
30. P. Bazinet, T. G. Ong, J. S. O'Brien, N. Lavoie, E. Bell, G. P. A. Yap, I. Korobkov, D. S. Richeson. *Organometallics*. **(2007)** 26, 2885–2895.
31. N. Marion, S. P. Nolan. *Chem. Soc. Rev.* **(2008)** 37, 1776–1782.
32. V. Dragutan, I. Dragutan, L. Delaude, A. Demonceau. *Coord. Chem. Rev.* **(2007)** 251, 765–794.
33. N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan. *Angew. Chem. Int. Ed.* **(2007)** 46, 2988–3000.
34. W. A. Herrmann. *Angew. Chem. Int. Ed.* **(2002)** 41, 1290–1309
35. D. Zhao, L. Candish, D. Paul, F. Glorius. *ACS Catalysis*, **(2016)**. 6, 5978–5988.
36. G. Altenhoff, R. Goddard, Ch. W. Lehmann, F. Glorius. *J. Am. Chem. Soc* **(2004)** 126, 15195–15201.
37. W. Zhang, L. Peng, Ch. Deng, Y. Zhang, Hao Qian. *J. Mol. Catal.* **(2018)** 445, 170–178.
38. R. H. Crabtree. *J. Organomet. Chem.* **(2005)** 690, 5451–5457.
39. R. Dorta, E. D. Stevens, N. M. Scott, Ch. Costabile, L. Cavallo, C. D. Hoff, S. P. Nolan. *J. Am. Chem. Soc.* **(2005)** 127, 2485–2495.
40. S. Díez-Gonzalez, S. P. Nolan. *Coord. Chem. Rev.* **(2007)** 251, 874–883.

41. M.-T. Lee, C.-H. Hu. *Organometallics* (2004) 23, 976-983.
42. D. Nemcsok, K. Wichmann, G. Frenking. *Organometallics* (2004) 2004, 23, 3640-3646.
43. S. Fantasia, J. L. Petersen, H. Jacobsen, L. Cavallo, S. P. Nolan. *Organometallics* (2007) 26, 5880-5889.
44. P.L. Arnold, M. Rodden, C. Wilson. *Chem. Commun.* (2005) 13, 1743–1745.
45. A.J. Arduengo III, F. Davidson, R. Krafczyk, W.J. Marshall, M. Tamm. *Organometallics* (1999) 17, 3375-3382.
46. N. Marion, E. C. Escudero-Adán, J. Benet-Buchholz, E.D. Stevens, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan. *Organometallics* (2007) 26, 3256-3259.
47. Y. Yamaguchi, T. Kashiwabara, K. Ogata, Y. Miura, Y. Nakamura, K. Kobayashi, T. Ito. *Chem. Commun.* (2004) 19, 2160-2161
48. S. Ono, T. Watanabe, Y. Nakamura, H. Sato, T. Hashimoto, Y. Yamaguchi. *Polyhedron*. (2017) 137, 296-305.
49. Y. Wang, M. Y. Abraham, R. J. Gilliard, Jr., P. Wei, J. C. Smith, G. H. Robinson. *Organometallics* (2012) 31, 791–793.
50. H. A. Duong, T. N. Tekavec, A. M. Arif, J. Louie. *Chem. Commun.* (2004), 1, 112–113 .
51. A. M. Voutchkova, L. N. Appelhans, A. R. Chianese, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* (2005) 127, 17624-17625.
52. P. U. Naik, L. Petitjean, K. Refes, M. Picquet, L. Plasserauda. *Adv. Synth. Catal*, (2009) 351, 1753 – 1756.

53. N. D. Clement, K. J. Cavell, C. Jones, C. J. Elsevier. *Angew. Chem. Int. ed.* **(2004)** 116, 1297–1299.
54. M. A. Duin, A. N. D. Clement, K. J. Cavell, C. J. Elsevier *Chem. Commun.* **(2003)** 3, 400-401.
55. M. Viciano, E. Mas-Marz, M. Poyatos, M. Sanaffl, R. H. Crabtree, E. Peris. *Angew. Chem. Int. ed.* **(2005)** 117, 448–451.
56. P. de Frémont, N.M. Scott, E. D. Stevens, T. Ramnial, O. C. Lightbody, C. L. B. Mac-Donald, J. A. C. Clyburne, S. P. Nolan. *Organometallics.* **(2005)** 24, 6301-6309.
57. S. Díez-González, E. D. Stevens, N. M. Scott, J. L. Petersen, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **(2008)** 14,158-168.
58. N. Marion, E.C. Ecarnot, O. Navarro, D. Amoroso, A. Bell, S.P. Nolan, *J. Org. Chem.* **(2006)** 71, 3816-3821.
59. J. M. Hayes, M. Viciano, E. Peris, G. Ujaque, A. Lledós. *Organometallics,* **(2007)** 26, 6170-6183.
60. J. C. Garrison, W.J. Youngs. *Chem. Rev.* **(2005)** 105, 3978-4008.
61. D. Hollmann, A. R. Kennedy, M. D. Spicer, T. Ramnial, J. A. C. Clyburne, C. D. Abernathy. *J. Organomet. Chem.* **(2005)** 690, 5346–5352.
62. T. Zou. Anti-cancer N-Heterocyclic carbenes of Gold(III), Gold(I) and platinum (II), (Tesis doctoral), The University of Hong Kong, Hong Kong, China. **(2015)**
63. N. J. Farrer, P. J. Sadler, *Bioinorg. Med. Chem.* Wiley-VCH, Germany, pp 1–37, **(2011)**
64. L. Ronconi, P. J. Sadler. *Coord. Chem. Rev.* **(2007)** 251,1633–1648.

65. Ch. Chi-Ming, R. S. Wai-Yin, Y. Wing-Yiu, K. Chi-Bun, N. Zhu, H. Sun. *Chem Commun* **(2003)** 14, 1718–1719.
66. T. Zou, C. T. Lum; L. Chu-Nam; Z., Jing-Jing; Ch. Chi-Ming. *Chem. Soc. Rev.*, **(2015)** 44, 8786–8801.
67. T. Zou; C. T. Lum; L. Chu-Nam; T. Wai-Pong; L. Kam-Hung; Ch. Chi-Ming, *Angew. Chem. Int. Ed.* **(2014)** 53, 5810–5814.
68. T. Zou, C. T. Lum, S. Ch. Sin-Yin, Ch. Chi-Ming. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **(2013)** 52, 2930–2933.
69. L. Kelland, *Nat. Rev. Cancer.* **(2007)** 7, 573–584.
70. H. S. Oberoi, N. V. Nukolova, A. V. Kabanov, T. K. Bronich. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **(2013)** 65, 1667–1685.
71. A. Mandic, J. Hansson, S. Linder, M. C. Shoshan. *J. Biol. Chem.* **(2003)** 278, 9100–9106.
72. S. Lacour, A. Hammann, S. Graziade, D. Lagadic-Gossmann, A. Athias, O. Sergent, G. Laurent, P. Gambert, E. Solary, M-T. Dimanche-Boitrel. *Cancer Res.* **(2004)** 64, 3593–3598.
73. J. Reedijk. *Chem. Rev.* **(1999)** 99, 2499–2510.
74. M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius. *Nature* **(2014)** 510, 485–496.
75. C. Bazzicalupi, M. Ferraroni, F. Papi, L. Massai, B. Bertrand, L. Messori, P. Gratteri, A. Casini. *Angew. Chem. Int. Ed.* **(2016)** 55, 4256–4259.
76. S. K. Fung, T. Zou, B. Cao, P. Y. Lee, Y. M. E. Fung, D. Hu, L. Chu-Nam, Ch. Chi-Ming. *Angew. Chem. Int. Ed.* **(2017)** 56, 3892–3896.

77. P. J. Barnard, M V. Baker, S. J. Berners-Price, D. A. Day. *J. Inorg. Biochem.* **(2004)** 98, 1642-1647.
78. M. L. Teyssot, A. S. Jarrousse, M. Manin, A. Chevry, S. Roche, F. Norre, C. Beaudoin, L. Morel, D. Boyer, R. Mahiou, A. Gautier. *Dalton Trans* **(2009)** 35, 6894-6902.
79. L. Lu, L-J Li, W. Chao, H-J. Zhong, M. Wang, X-P. Chen, J-J. Lu, R. Li, D-L. Ma and C-H. Leung. *Sci. Rep.* **(2015)** 5, 5-9.
80. A. J. Millett, A. Habtemariam, I. Romero-Canelón, G. J. Clarkson and P. J. Sadler. *Organometallics* **(2015)** 34, 2683-269.
81. Y. Li, C-P Tan, W. Zhang, L. He, L-N. Ji, Z-W. Mao. *Biomaterials* **(2015)** 39, 95-104.
82. J. Mink, S. L. M. Goh, M. P. Högerl, F. E. Kühn, M. Drees, J. Mihály, C. Németh, L. Haj. *Organometallics* **(2018)** 37, 233-250.
83. Chang R, **(2010)**, 10^a edición, *Química*, McGraw Hill.
84. R. G. Ball, W. A. G. Graham, D. M. Heinekey, J. K. Hoyano, A. D. McMaster, B. M. Mattson, S. T. Michel. *Inorg. Chem.* **(1990)** 29, 2023–2025.
85. P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M. R. Boyd *JNCI* **(1990)** 82, 1107-1112.

9. Anexos

Anexo 1. Datos cristalográficos de Ft1, Ft1-Ir y Ft2-Ir

Compuesto	Ft1	Ft1-Ir	Ft2-Ir
Fórmula	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₃ O _{2.5}	C ₂₄ H ₂₈ Cl ₂ IrN ₃ O ₂	C ₂₇ H ₃₄ Cl ₂ IrN ₃ O ₂
MM (g/mol)	345.20	653.59	695.67
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /n
a (Å)	13.992(3)	7.7635(2)	8.6726(4)
b (Å)	7.1983(15)	14.6723(5)	13.977
c (Å)	15.666(3)	20.8557(8)	22.5797(10)
α (°)	90	90	90
β (°)	109.967(11)	95.8930(10)	93.4620(10)
γ (°)	90	90	90
V (Å ³)	1483.01	2363.09	2732.18
Z	4	4	4
R(%)	5.34	4.28	2.76
Temperatura (K)	298(2)	298(2)	298(2)
δ(g/cm ³)	1.546	1.937	1.691
Coefficiente de absorción (μ)	2.781	5.903	5.111
F(000)	700	1280	1376
Radiación	MoKα (λ= 0.71073)	MoKα (λ= 0.71073)	MoKα (λ= 0.71073)
Tamaño del cristal	0.493 x 0.466 x 0.240 mm ³	0.243 x 0.238 x 0.072 mm ³	0.279 x 0.125 x 0.084 mm ³
Rango 2θ para recolección de datos	5.34 a 59.142°	4.81 a 57.406°	4.642 a 50.602°

Compuesto	Ft1	Ft1-lr	Ft2-lr
Rango	-19 ≤ h ≤ 19 -9 ≤ k ≤ 9 -21 ≤ l ≤ 21	-9 ≤ h ≤ 10 -19 ≤ k ≤ 19 -28 ≤ l ≤ 28	-10 ≤ h ≤ 10 -16 ≤ k ≤ 16 -27 ≤ l ≤ 27
Reflexiones colectadas	22847	47010	12985

Anexo 2. Distancias de enlace de Ft1

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
O1-C1	1.207(4)	C10-C11	1.514(6)
O3-C3	1.205(4)	C11-H11A	0.97
C1-N2	1.398(4)	C11-H11B	0.97
C1-C8	1.476(5)	C11-N12	1.460(6)
N2-C3	1.394(4)	N12-C13	1.323(4)
N2-C10	1.448(6)	N12-C16	1.370(6)
C3-C9	1.479(5)	C13-H13	0.931
C4-H4	0.93	C13-N14	1.319(5)
C4-C5	1.394(7)	N14-C15	1.360(5)
C4-C9	1.374(5)	N14-C17	1.467(5)
C5-H5	0.931	C15-H15	0.93
C5-C6	1.380(6)	C15-C16	1.336(6)
C6-H6	0.93	C16-H16	0.931
C6-C7	1.379(6)	C17-H17A	0.96
C7-H7	0.93	C17-H17B	0.96
C7-C8	1.381(5)	C17-H17C	0.961
C8-C9	1.388(4)	O2-H2A	0.85(4)
C10-H10A	0.97	O2-H2B	0.85(8)
C10-H10B	0.97		

Anexo 3. Ángulos de enlace de Ft1

Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
O1-C1-N2	124.5(3)	H10A-C10-C11	109.7
O1-C1-C8	129.8(3)	H10B-C10-C11	109.7
N2-C1-C8	105.7(3)	C10-C11-H11A	109.5
C1-N2-C3	111.9(3)	C10-C11-H11B	109.5
C1-N2-C10	124.0(3)	C10-C11-N12	110.9(3)
C3-N2-C10	124.2(3)	H11A-C11-H11B	108.1
O3-C3-N2	124.5(3)	H11A-C11-N12	109.5
O3-C3-C9	129.6(3)	H11B-C11-N12	109.4
N2-C3-C9	105.9(3)	C11-N12-C13	124.9(3)
H4-C4-C5	121.7	C11-N12-C16	127.0(3)
H4-C4-C9	121.6	C13-N12-C16	108.1(3)
C5-C4-C9	116.7(4)	N12-C13-H13	125.5
C4-C5-H5	119.1	N12-C13-N14	108.9(3)
C4-C5-C6	121.7(4)	H13-C13-N14	125.6
H5-C5-C6	119.2	C13-N14-C15	108.4(3)
C5-C6-H6	119.3	C13-N14-C17	125.2(3)
C5-C6-C7	121.4(4)	C15-N14-C17	126.2(3)
H6-C6-C7	119.3	N14-C15-H15	126.1
C6-C7-H7	121.5	N14-C15-C16	107.7(4)
C6-C7-C8	117.0(3)	H15-C15-C16	126.2
H7-C7-C8	121.4	N12-C16-C15	107.0(4)
C1-C8-C7	129.8(3)	N12-C16-H16	126.5
C1-C8-C9	108.5(3)	C15-C16-H16	126.5
C7-C8-C9	121.7(3)	N14-C17-H17A	109.5
C3-C9-C4	130.5(3)	N14-C17-H17B	109.5
C3-C9-C8	108.0(3)	N14-C17-H17C	109.5
C4-C9-C8	121.5(3)	H17A-C17-H17B	109.5
N2-C10-H10A	109.7	H17A-C17-H17C	109.4
N2-C10-H10B	109.7	H17B-C17-H17C	109.4
N2-C10-C11	109.9(3)	H2A-O2-H2B	103(9)
H10A-C10-H10B	108.2		

Anexo 4. Distancias de enlace de Ft1-Ir

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
Ir1-Cl1	2.450(1)	C10-H10C	0.959
Ir1-Cl2	2.460(2)	N11-C12	1.367(7)
Ir-1C1	2.159(5)	N11-C15	1.391(7)
Ir-1C2	2.159(6)	N11-C17	1.461(7)
Ir1-C3	2.234(6)	C12-N13	1.356(7)
Ir1-C4	2.237(6)	N13-C14	1.371(8)
Ir1-C5	2.161(5)	N13-C16	1.452(8)
Ir1-C12	2.060(6)	C14-H14	0.93
O1-C19	1.196(7)	C14-C15	1.33(1)
O2-C21	1.196(7)	C15-H15	0.929
C1-C2	1.445(8)	C16-H16A	0.96
C1-C5	1.436(9)	C16-H16B	0.96
C1-C6	1.499(8)	C16-H16C	0.96
C2-C3	1.441(8)	C17-H17A	0.97
C2-C7	1.488(9)	C17-H17B	0.97
C3-C4	1.405(9)	C17-H8	1.514(9)
C3-C8	1.488(9)	C18-H18B	0.97
C4-C5	1.462(8)	C18-H18B	0.969
C4-C9	1.487(9)	C18-N20	1.470(8)
C5-C10	1.503(9)	C19-N20	1.398(8)
C6-H6A	0.96	C19-C26	1.488(8)
C6-H6B	0.96	N2-C21	1.397(7)
C6-H6C	0.959	C21-C27	1.486(8)
C7-H7A	0.96	C22-H22	0.93
C7-H7B	0.96	C22-C23	1.39(1)
C7-H7C	0.96	C22-C27	1.369(8)
C8-H8A	0.96	C23-H23	0.93
C8-H8B	0.96	C23-C24	1.38(1)
C8-H8C	0.96	C24-H24	0.93
C9-H9A	0.96	C24-C25	1.36(1)
C9-H9B	0.96	C25-H25	0.93
C9-H9C	0.96	C25-C26	1.365(9)
C10-H10A	0.96	C26-C27	1.382(8)
C10-H10B	0.96		

Anexo 5. Ángulos de enlace de Ft1-Ir

Átomos	Ángulo(°)	Átomos	Ángulo(°)
Cl1-Ir1-Cl2	86.59(5)	H8A-C8-H8C	109.5
Cl1-Ir1-C1	136.3(2)	H8B-C8-H8C	109.4
Cl1-Ir1-C2	99.8(2)	C4-C9-H9A	109.5
Cl1-Ir1-C3	92.7(2)	C4-C9-H9B	109.5
Cl1-Ir1-C4	118.6(2)	C4-C9-H9C	109.5
Cl1-Ir1-C5	156.0(2)	H9A-C9-H9B	109.5
Cl1-Ir1-C12	90.6(2)	H9A-C9-H9C	109.5
Cl2-Ir1-C1	136.3(2)	H9B-C9-H9C	109.4
Cl2-Ir1-C2	153.6(2)	C5-C10-H10A	109.4
Cl2-Ir1-C3	116.4(2)	C5-C10-H10B	109.5
Cl2-Ir1-C4	90.8(2)	C5-C10-H10C	109.5
Cl2-Ir1-C5	99.3(2)	H10A-C10-H10B	109.4
Cl2-Ir1-C12	94.0(2)	H10A-C10-H10C	109.5
C1-Ir1-C2	39.1(2)	H10B-C10-H10C	109.5
C1-Ir1-C3	64.0(2)	C12-N11-C15	110.2(5)
C1-Ir1-C4	64.1(2)	C12-N11-C17	127.2(5)
C1-Ir1-C5	38.8(2)	C15-N11-C17	122.2(5)
C1-Ir1-C12	93.4(2)	Ir1-C12-N11	128.0(4)
C2-Ir1-C3	38.3(2)	Ir1-C12-N13	127.7(4)
C2-Ir1-C4	63.5(2)	N11-C12-N13	104.0(5)
C2-Ir1-C5	65.2(2)	C12-N13-C14	111.3(5)
C2-Ir1-C12	111.4(2)	C12-N13-C16	127.7(5)
C3-Ir1-C4	36.6(2)	C14-N13-C16	120.8(5)
C3-Ir1-C5	63.8(2)	N13-C14-H14	126.4
C3-Ir1-C12	149.6(2)	N13-C14-C15	107.4(6)
C4-Ir1-C5	38.8(2)	H14-C14-C15	126.2
C4-Ir1-C12	150.6(2)	N11-C15-C14	107.0(6)
C5-Ir1-C12	111.9(2)	N11-C15-H15	126.5
Ir1-C1-C2	70.5(3)	C14-C15-H15	126.5
Ir1-C1-C5	70.7(3)	N13-C16-H16A	109.4
Ir1-C1-C6	125.6(4)	N13-C16-H16B	109.5
C2-C1-C5	107.8(5)	N13-C16-H16C	109.5
C2-C1-C6	126.7(5)	H16A-C16-H16B	109.5
C5-C1-C6	125.6(5)	H16A-C16-H16C	109.5
Ir1-C12-C1	70.4(3)	H16B-C16-H16C	109.5
Ir1-C2-C3	73.7(3)	N11-C17-H17A	108.2
Ir1-C2-C7	131.0(4)	N11-C17-H17B	108.2
C1-C2-C3	107.7(5)	N11-C17-C18	116.3(5)
C1-C2-C7	126.1(5)	H17A-C17-H17B	107.4

Átomos	Ángulo(°)	Átomos	Ángulo(°)
C3-C2-C7	125.1(5)	H17A-C17-C18	108.2
Ir1-C3-C2	68.1(3)	H17B-C17-C18	108.2
Ir1-C3-C4	71.8(3)	C17-C18-H18A	107.9
Ir1-C3-C8	127.3(4)	C17-C18-H18B	107.9
C2-C3-C4	108.9(5)	C17-C18-N20	117.5(5)
C2-C3-C8	124.1(6)	H18A-C18-H18B	107.3
C4-C3-C8	127.0(6)	H18A-C18-N20	107.9
Ir1-C4-C3	71.6(3)	H18B-C18-N20	107.9
Ir1-C4-C5	67.8(3)	O1-C19-N20	125.4(6)
Ir1-C4-C9	126.2(4)	O1-C19-C26	128.6(6)
C3-C4-C5	108.2(5)	N20-C19-C26	106.0(5)
C3-C4-C9	127.3(5)	C18-N20-C19	120.8(5)
C5-C4-C9	124.5(5)	C18-N20-C21	126.1(5)
Ir1-C5-C1	70.5(3)	C19-N20-C21	111.5(5)
Ir1-C5-C4	73.4(3)	O2-C21-N20	125.9(6)
Ir1-C5-C10	130.4(4)	O2-C21-C27	128.3(6)
C1-C5-C4	107.4(5)	N20-C21-C27	105.8(5)
C1-C5-C10	127.0(5)	H22-C22-C23	121.3
C4-C5-C10	124.6(5)	H22-C22-C27	121.2
C1-C6-H6A	109.4	C23-C22-C27	117.5(6)
C1-C6-H6B	109.4	C22-C23-H23	119.7
C1-C6-H6C	109.4	C22-C23-C24	120.5(6)
H6A-C6-H6B	109.5	H23-C23-C24	119.8
H6A-C6-H6C	109.5	C23-C23-H24	119.1
H6B-C6-H6C	109.5	C23-C24-C25	121.7(6)
C2-C7-H7A	109.5	H24-C24-C25	119.2
C2-C7-H7B	109.5	C24-C25-H25	121
C2-C7-H7C	109.5	C24-C25-C26	117.9(6)
H7A-C7-H7B	109.5	H25-C25-C26	121.1
H7A-C7-H7C	109.4	C19-C26-C25	130.7(6)
H7B-C7-H7C	109.5	C19-C26-C27	107.9(5)
C3-C8-H8A	109.5	C25-C26-C27	121.3(6)
C3-C8-H8B	109.5	C21-C27-C22	130.5(6)
C3-C8-H8C	109.5	C21-C27-C26	108.5(5)
H8A-C8-H8B	109.4	C22-C27-C26	121.0(6)

Anexo 6. Distancias de enlace de Ft2-Ir

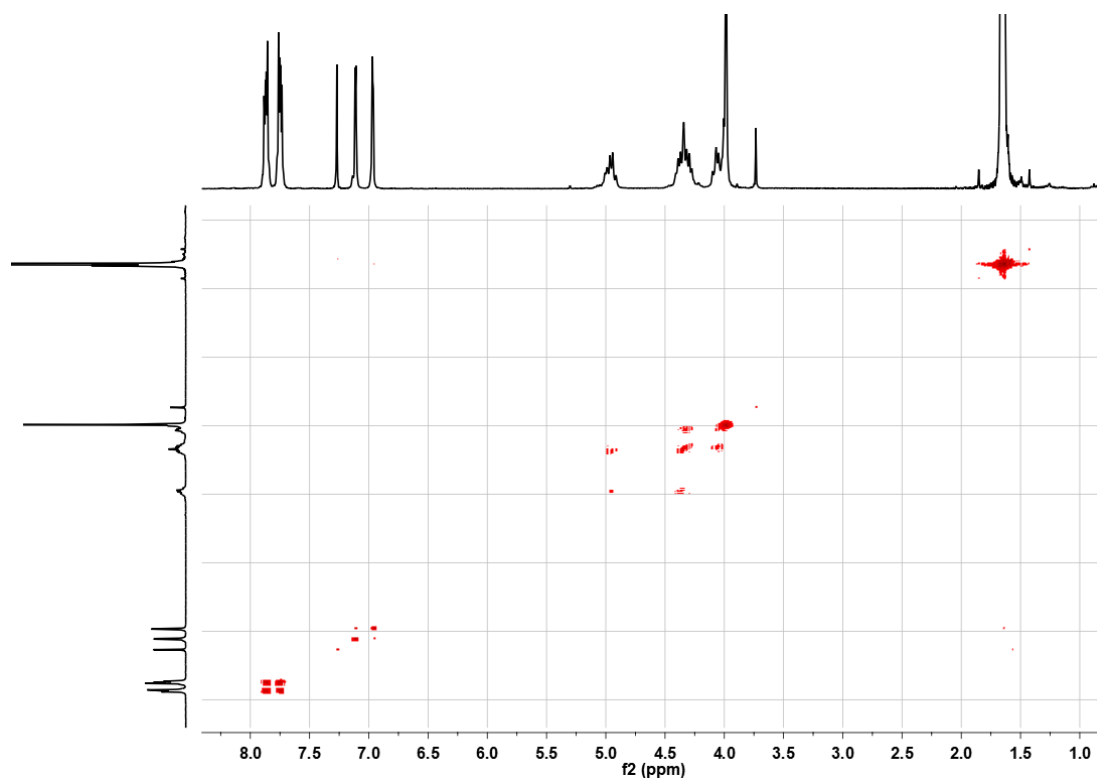
Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
C11-Ir1	2.432(1)	C18-H18B	0.971
C12-Ir1	2.413(1)	C18-C19	1.530(9)
N1-C2	1.364(6)	C19-H19B	0.97
N1-C5	1.382(7)	C19-H19B	0.97
N1-C6	1.457(6)	C19-C20	1.45(1)
C2-N3	1.355(5)	C20-H20A	0.96
C2-Ir1	2.043(4)	C20-H20B	0.96
N3-C4	1.392(7)	C20-H20C	0.96
N3-C17	1.461(6)	Ir1-C21	2.222(8)
C4-H4	0.929	Ir1-C22	2.236(7)
C4-C5	1.322(8)	Ir1-C23	2.165(7)
C5-H5	0.93	Ir1-C24	2.151(7)
C6-H6A	0.97	Ir1-C25	2.151(7)
C6-H6B	0.97	C21-C22	1.41(1)
C6-C7	1.525(6)	C21-C25	1.45(1)
C7-H7A	0.972	C21-C26	1.50(1)
C7-H7B	0.97	C22-C23	1.45(1)
C7-N9	1.447(6)	C22-C27	1.51(1)
N9-C8	1.40(3)	C23-C24	1.42(1)
N9-C10	1.42(2)	C23-C28	1.50(1)
C8-O1	1.21(3)	C24-C25	1.43(1)
C8-C15	1.51(3)	C24-C29	1.51(1)
C10-O2	1.21(2)	C25-C30	1.52(1)
C10-C16	1.48(2)	C26-H26A	0.96
C15-C16	1.39(2)	C26-H26B	0.96
C15-C14	1.37(2)	C26-H26C	0.96
C16-C11	1.37(2)	C27-H27A	0.96
C11-H11	0.93	C27-H27B	0.96
C11-C12	1.38(2)	C27-H27C	0.96
C12-H12	0.93	C28-H28A	0.96
C12-C13	1.40(2)	C28-H28B	0.96
C13-H13	0.93	C28-H28C	0.96
C13-C14	1.39(2)	C29-H29A	0.96
C14-H14	0.93	C29-H29B	0.96
C17-H17A	0.971	C29-H29C	0.96
C17-H17B	0.971	C30-H30A	0.96
C17-C18	1.493(7)	C30-H30B	0.96
C18-H18A	0.97	C30-H30C	0.96

Anexo 7. Ángulos de enlace de Ft2-Ir

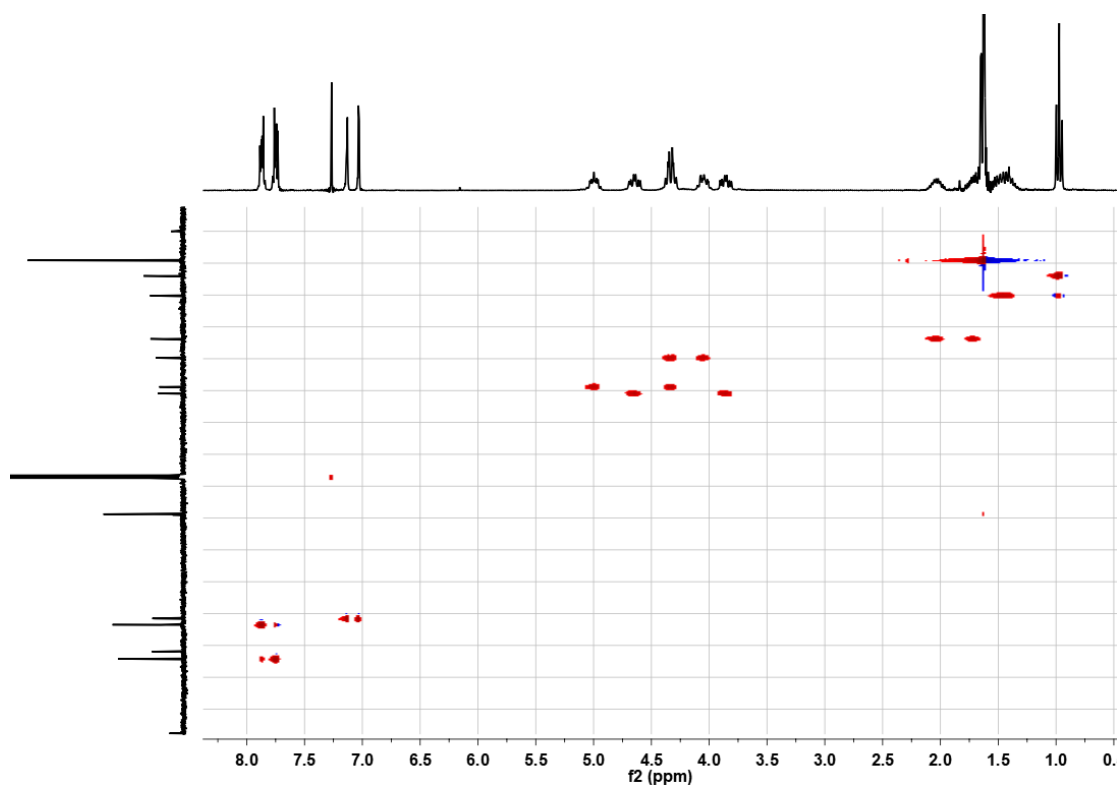
Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
C2-N1-C5	111.0(4)	Cl1-Ir1-C24	131.8(2)
C2-N1-C6	127.8(4)	Cl1-Ir1-C25	156.7(2)
C5-N1-C6	121.2(4)	Cl2-Ir1-C2	91.6(1)
N1-C2-N3	103.5(4)	Cl2-Ir1-C21	93.1(2)
N1-C2-Ir1	128.6(3)	Cl2-Ir1-C22	115.7(2)
N3-C2-Ir1	127.2(3)	Cl2-Ir1-C23	154.0(2)
C2-N3-C4	111.4(4)	Cl2-Ir1-C24	142.1(2)
C2-N3-C17	127.2(4)	Cl2-Ir1-C25	104.4(2)
C4-N3-C17	121.4(4)	C2-Ir1-C21	147.3(2)
N3-C4-H4	126.6	C2-Ir1-C22	152.7(3)
N3-C4-C5	106.6(5)	C2-Ir1-C23	114.1(3)
H4-C4-C5	126.8	C2-Ir1-C24	93.9(2)
N1-C5-C4	107.5(5)	C2-Ir1-C25	109.2(2)
N1-C5-H5	126.2	C21-Ir1-C22	36.9(3)
C4-C5-H5	126.2	C21-Ir1-C23	63.4(3)
N1-C6-H6A	109.4	C21-Ir1-C24	63.7(3)
N1-C6-H6B	109.4	C21-Ir1-25	38.6(3)
N1-C6-C7	111.2(4)	C22-Ir1-C23	38.5(3)
H6A-C6-H6B	108	C22-Ir1-C24	63.8(3)
H6A-C6-C7	109.4	C22-Ir1-C25	64.0(3)
H6B-C6-C7	109.4	C23-Ir1-C24	38.3(3)
C6-C7-H7A	109.4	C23-Ir1-C25	64.9(3)
C6-C7-H7B	109.3	C24-Ir1-C25	38.8(3)
C6-C7-N9	111.3(4)	Ir1-C21-C22	72.1(5)
H7A-C7-H7B	107.9	Ir1-C21-C25	68.1(4)
H7A-C7-N9	109.4	Ir1-C21-C26	124.9(6)
H7B-C7-N9	109.5	C22-C21-C25	109.1(7)
C7-N9-C8	120(1)	C22-C21-C26	129.7(8)
C7-N9-C10	128.9(8)	C25-C21-C26	121.2(8)
C8-N9-C10	111(1)	Ir1-C22-C21	71.0(5)
N9-C8-O1	127(2)	Ir1-C22-C23	68.1(5)
N9-C8-C15	106(2)	Ir1-C22-C27	127.0(7)
O1-C8-15	127(2)	C21-C22-C23	107.3(7)
N9-C10-O2	123(2)	C21-C22-C27	124.4(8)
N9-C10-C16	107(1)	C23-C22-C27	128.3(8)
O2-C10-C16	130(2)	Ir1-C23-C22	73.4(5)
C8-C15-C16	108(2)	Ir1-C23-C24	70.4(4)
C8-C15-C14	130(2)	Ir1-C23-C28	129.6(7)
C16-C15-C14	122(1)	C22-C23-C24	107.9(7)
C10-C16-C15	108(1)	C22-C23-C28	122.5(8)
C10-C16-C11	132(1)	C24-C23-C28	128.9(8)

Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
C15-C16-C11	120(1)	Ir1-C24-C23	71.3(4)
C16-C11-H11	120	Ir1-C24-C25	70.6(4)
C16-C11-C12	120(1)	Ir1-C24-C29	125.4(6)
H11-C11-C12	120	C23-C24-C25	108.8(6)
C11-C12-H12	121	C23-C24-C29	124.4(8)
C11-C12-C13	119(1)	C25-C24-C29	126.8(8)
H12-C12-C13	121	Ir1-C25-C21	73.4(4)
C12-C13-H13	119	Ir1-C25-C24	70.6(4)
C12-C13-C14	122(1)	Ir1-C25-C30	127.9(7)
H13-C13-C14	119	C21-C25-C24	106.8(6)
C15-C14-C13	117(1)	C21-C25-C30	127.4(8)
C15-C14-H14	122	C24-C25-C30	125.3(8)
C13-C14-H14	121	C21-C26-H26A	110
N3-C17-H17A	108.6	C21-C26-H26B	109
N3-C17-H17B	108.7	C21-C26-H26C	109
N3-C17-C18	114.4(4)	H26A-C26-H26B	109
H17A-C17-H17B	107.6	H26A-C26-H26C	109
H17A-C17-C18	108.7	H26B-C26-H26C	110
H17B-C17-C18	108.7	C22-C27-H27A	109
C17-C18-H18A	109.5	C22-C27-H27B	110
C17-C18-H18B	109.5	C22-C27-H27C	109
C17-C18-C19	110.6(5)	H27A-C27-H27B	109
H18A-C18-H18B	108	H27A-C27-H27C	109
H18A-C18-C19	109.5	H27B-C27-H27C	110
H18B-C18-C19	109.5	C23-C28-H28A	109
C18-C19-H19A	108.5	C23-C28-H28B	109
C18-C19-H19B	108.5	C23-C28-H28C	109
C18-C19-C20	115.0(7)	H28A-C28-H28B	109
H19A-C19-H19B	107.5	H28A-C28-H28C	109
H19A-C19-C20	108.6	H28B-C28-H28C	110
H19B-C19-C20	108.6	C24-C29-H29A	109
C19-C20-H20A	109.5	C24-C29-H29B	109
C19-C20-H20B	109.5	C24-C29-H29C	109
C19-C20-H20C	109.4	H29A-C29-H29B	110
H20A-C20-H20B	109.5	H29A-C29-H29C	109
H20A-C20-H20C	109.5	H29B-C29-H29C	110
H20B-C20-H20C	109.5	C25-C30-H30A	109
Cl1-Ir1-Cl2	85.49(4)	C25-C30-H30B	110
Cl1-Ir1-C2	91.3(1)	C25-C30-H30C	109
Cl1-Ir1-C21	121.3(2)	H30A-C30-H30B	109
Cl1-Ir1-C22	92.7(2)	H30A-C30-H30C	110
Cl1-Ir1-C23	97.0(2)	H30B-C30-H30C	109

Anexo 8. Espectro COSY de Ft1-Ir



Anexo 9. Espectro HSQC de Ft2-Ir



Anexo 10. Espectro HSQC de Ft3-Ir

