



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN CITOTÓXICA DE COMPLEJOS
DE NHC-Ir(I) DERIVADOS DE TEOFILINA**

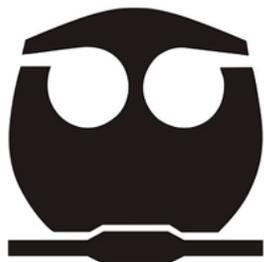
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A :

ITZEL ESLAVA GONZALEZ



CDMX, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

Vocal: Dr. David Morales Morales

Secretario: Dr. Juan Manuel Germán Acacio

1er. Suplente: Dra. Lucero González Sebastián

2do. Suplente: Dr. Sergio Santiago Rozenel Domenella

El proyecto presentado en esta tesis fue desarrollado en el laboratorio de inorgánica 3, Instituto de Química, UNAM

Asesor del tema
Dr. David Morales Morales

Sustentante
Itzel Eslava González

Agradecimientos

A la UNAM por la educación que he tenido en esta institución desde el bachillerato.

Al programa CONACYT CB-A1-S-33933, al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento proporcionado a través del programa ayudante de investigador.

Índice

Precusores de ligante	VII
Compuestos de Ir(I).....	VIII
CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	9
1.1 Introducción.....	2
1.2 Hipótesis	4
CAPÍTULO II ANTECEDENTES	5
2.1 Carbenos	6
2.1.1 Complejos con ligantes Carbeno N-heterocíclicos.....	8
2.2 Xantinas.....	9
2.2.1 Síntesis de xantinas	10
2.2.2 Complejos NHC derivados de xantinas	12
2.3 Generalidades de Iridio	16
2.4 Tiolatos bencenfluorados	18
CAPÍTULO III RESULTADOS	19
3.2 Síntesis y caracterización de los complejos tipo [(NHC)Ir(COD)(SArF _n)]	27
CAPÍTULO IV EVALUACIÓN CITOTÓXICA	41
CAPÍTULO V CONCLUSIONES	44
CAPÍTULO VI SECCIÓN EXPERIMENTAL	46
6.1 Reactivos e instrumentación	47
6.2 Síntesis de los complejos	48
Anexos.....	51

Índice de figuras.

Figura 1. Clasificación de carbenos de acuerdo a su hibridación	7
Figura 2. Carbeno tipo Fischer (singulete) y carbeno tipo Schrock (tripleto)	8
Figura 3. Ejemplos de NHC con heteroátomos diferentes de N	9
Figura 4. Estructuras de xantinas más conocidas	10
Figura 5. Síntesis de xantinas partiendo de derivados de uracilo	10
Figura 6. Síntesis de teofilina	11
Figura 7. Síntesis de teofilina a nivel industrial	11
Figura 8. Complejos descritos por Taube y Clarke	12
Figura 9. Síntesis de sales de azolio derivada de teofilina	12
Figura 10. Complejos NHC derivados de xantinas con actividad anticancerígena y antimicrobiana.	14
Figura 11. Síntesis general de sales de azolio.	14
Figura 12. Estrategias para preparar complejo NHC derivados de xantinas	15
Figura 13. Complejo de Ir(III) con ligante bidentado	15
Figura 14. Compuestos de Pt(II) con bencentiolatos fluorados.	18
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H de compuesto III en CDCl_3 (500 MHz)	24
Figura 16. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuesto III en CDCl_3 (125 MHz)	25
Figura 17. Espectro de masas de compuesto III obtenido mediante MALDI-TOF	26
Figura 18. Espectros de RMN ^1H de a) IV y b) V en CDCl_3 (500 MHz)	31
Figura 19. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuestos a) IV y b) V en CDCl_3 (125 MHz). T.a.	32
Figura 20. Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos a) IV y b) V en CDCl_3 (500 MHz) T.a.	33
Figura 21. Espectro de masas de compuesto IV obtenido mediante MALDI-TOF	34
Figura 22. Espectro de masas de compuesto V obtenido mediante MALDI-TOF	35
Figura 23. Estructura molecular de compuesto IV. Los elipsoides se muestran a un 30% de probabilidad y los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad	36
Figura 24. a) Interacciones π - π intramoleculares e intermoleculares de IV. b) Interacciones halógeno-halógeno de IV. Los átomos de hidrógenos han sido omitidos para mayor claridad.	38
Figura 25. Estructura molecular de compuesto V. Los elipsoides se muestran a un 30% de probabilidad y los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.	39
Figura 26. a) Interacciones C-F. b) Interacciones π - π intramolecular e intermolecular en compuesto V.	40

Índice de esquemas

Esquema 1. Síntesis de la sal de azolio II	20
Esquema 2. Síntesis de complejo III	21
Esquema 3. Síntesis de complejos IV y V	27

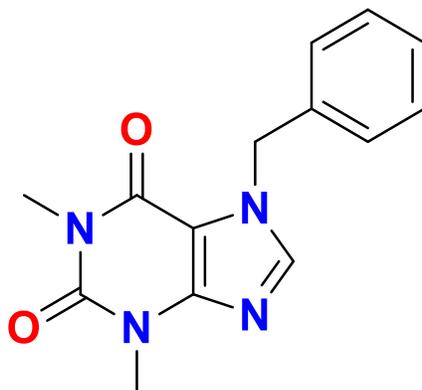
Índice de tablas

Tabla 1. Estados de oxidación y geometrías más comunes de Ir ⁵⁶	17
Tabla 2. Análisis elemental de compuesto III	23
Tabla 3. Análisis elemental de compuesto IV y V	30
Tabla 4. Distancias (Å) y ángulos (°) representativos pertenecientes al compuesto IV	37
Tabla 5. Distancias (Å) y ángulos (°) representativos de V	39
Tabla 6. Porcentaje de inhibición de crecimiento de líneas celulares cancerosas utilizando los cinco compuestos obtenidos	42
Tabla 7. Datos estructurales y de refinamiento para las estructuras de R-X de los compuestos IV y V	50

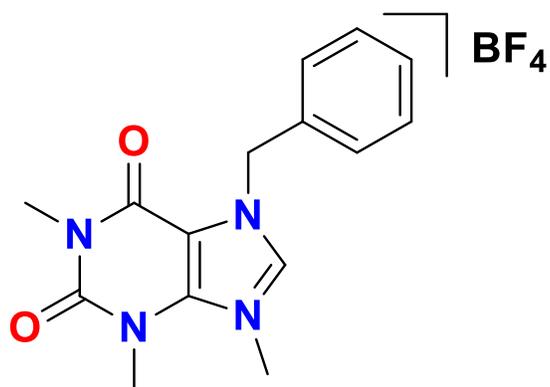
Abreviaturas

DMSO	Dimetil sulfóxido
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
THF	Tetrahidrofurano
DMF	Dimetil formamida
C ₃ H ₆ O	Acetona
IE	Impacto electrónico
MALDI-TOF	Desorción/ionización láser asistida por matriz
MHz	Mega Hertz
g	gramo
mg	miligramo
h	hora
m/z	Relación masa/carga
min	minuto
mL	Mililitro
NHC	Carbeno N-Heterocíclico
ppm	Partes por millón
°C	Grado Celsius
Torr	Torr, unidad de presión, equivalente a 1 mm de Hg
¹³ C{ ¹ H}	Isótopo de carbono 13
¹ H	Isótopo de hidrógeno 1
TMS	Tetrametilsilano
COD	1,5-ciclooctadieno
Å	Angstrom
IC ₅₀	Concentración media máxima Inhibitoria
RMN	Resonancia magnética nuclear
T.a	Temperatura ambiente
uma	Unidades de masa atómica

Precursores de ligante

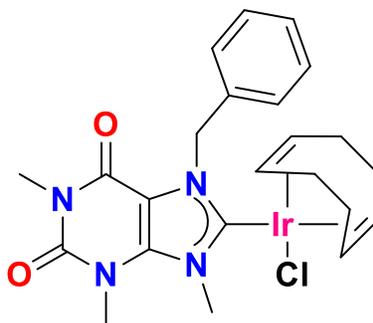


Compuesto I

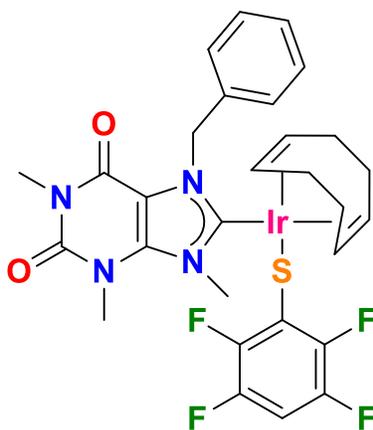


Compuesto II

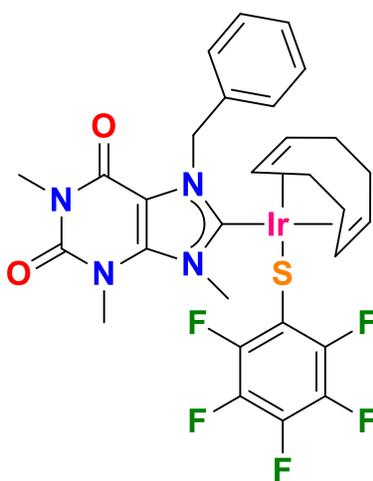
Compuestos de Ir(I)



Compuesto III



Compuesto IV



Compuesto V

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

El cáncer es una enfermedad que aqueja a gran parte de la población mundial, y en septiembre de 2018, la OMS dio a conocer que es la principal causa de muerte a nivel mundial. En 2015 se le atribuyeron 8.8 millones de defunciones. De entre las principales causas de las defunciones podemos encontrar al cáncer pulmonar, hepático, colorrectal, gástrico y mamario. Sólo en el año 2012, 14 millones de personas fueron diagnosticadas con cáncer y anualmente el número de casos se incrementa. Por lo tanto, la necesidad de medicamentos para el tratamiento de cáncer más efectivos y con menores efectos secundarios es imprescindible.

En la actualidad, uno de los tratamientos más utilizados para el cáncer es el cis-platin o alguno de sus derivados. Sin embargo, estos compuestos presentan una larga lista de efectos secundarios como nefrotoxicidad, ototoxicidad, náuseas, vómito, mielosupresión y neurotoxicidad, entre otros. Además, el cis-platin genera resistencia a medicamentos.¹ Por lo anterior, se han buscado otros metales de transición que puedan sustituir al platino, entre ellos el más destacado por sus excelentes resultados es el iridio.

El iridio es un metal precioso ampliamente utilizado para desarrollar catalizadores. Sin embargo, en años recientes, se ha usado en otras áreas. En el área biológica ha sido empleado como marcador biológico luminiscente,² Inhibidor de proteínas^{3,4} y agente anticancerígeno.⁵

Recientemente, se ha descrito la actividad anticancerígena y antimicrobiana de derivados de teofilina y acetileno.^{6,7} Estos estudios indicaron que estos compuestos poseen una buena

¹ Kenny, R. G., Marmion, J. C. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 1058–1137.

² Leung, S. K., Kwok, K. Y., Zhang, K. Y., Lo K. K. W. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 4984–4995.

³ Leung, C. H., Zhong, H. J., Chan, D. S. H., Ma, D. L. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 1764–1776.

⁴ Wilbuer, A., Vlecken, D. H., Schmitz, D. J., Kräling, K., Harms, K., Bagowski, C. P., Meggers E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3839–3842.

⁵ Geldmacher, Y., Oleszak, M., Sheldrick, W. S. *Inorg. Chim. Acta*, **2012**, 393, 84–102.

⁶ Ma, Y.J., Jiang, D. Q., Meng, J. X., Li, M. X., Zhao, H. H., Wang Y., Wang L. Q. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **2016**, 41, 594–601.

⁷ Ruddaraju, R. R., Murugulla, A. C., Kotla, R., Babu, T. M. C., Wudayagiri R., Donthabakthuni S., Maraju R., Baburao K., Parasa, L.S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 123, 379–396.

actividad contra cáncer de mama, de colon, cáncer pulmonar y melanoma. Debido a su naturaleza, la teofilina es un excelente precursor para el diseño de ligantes carbeno N-heterocíclico (NHC), algunos ejemplos derivados de Au(I) y Ag(I) han mostrado resultados sobresalientes en evaluaciones *in-vitro* para cáncer de mama, páncreas, entre otros.^{8 9} Además, los ligantes NHC forman enlaces muy fuertes con la mayoría de los metales de transición, y sus propiedades electrónicas y estéricas pueden ser fácilmente modulables. Por lo que, resulta de gran interés el desarrollo de nuevos compuestos NHC derivados de la teofilina para fines médicos.

Por otra parte, los tiolatos bencenfluorados, han sido empleados como ligantes para el diseño de complejos que han sido capaces de imitar funciones biológicas de centros activos de diferentes metaloenzimas, como la nitrogenasa.¹⁰ Además, de que favorece el transporte a través de la membrana celular.

Con toda esta información en mente, nos hemos planteado los siguientes objetivos:

- ❖ Sintetizar una serie de complejos NHC de Ir(I) derivados de teofilina y bencentiolatos fluorados.
- ❖ Caracterizar todos los compuestos por medio de RMN de ¹H y ¹³C{¹H}, espectrometría de masas y análisis elemental. De ser posible, se determinará la estructura molecular por medio de difracción de rayos X de monocristal.
- ❖ Evaluar la actividad citotóxica de cada uno de los compuestos sintetizados en diferentes líneas celulares cancerosas.

⁸ Bertrand, B., Stefan, L., Pirrotta, M., Monchaud, D., Bodio, E., Richard, P., Le Gendre, P., Warmerdam, E., Jager, M. H., Groothuis, G. M. M., Picquet, M., Casini, A. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 2296-2303.

⁹ Kascatan-Nebioglu, A., Panzner, M. J., Garrison, J.C., Tessier, C.A., Youngs, W. J., *Organometallics*, **2004**, 23, 1928-1931.

¹⁰ Estudiante-Negrete, F., Redón, R., Hernández-Ortega, S., Toscano, R. A., Morales-Morales D. *Inorg. Chim. Acta.* **2007**, 360, 1651-1660.

1.2 Hipótesis

La combinación de un ligante de procedencia natural, como la teofilina, con bencentiolatos fluorados e Ir(I) resultará en una serie de complejos con una actividad citotóxica sobresaliente.

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES

2.1 Carbenos

Los trabajos desarrollados por Curtius y Staudinger, han sido considerados los pioneros en la materia de carbenos,¹¹ unos años más tarde, Doering y Hoffmann los introdujeron a la química orgánica,¹² y una década después, Fischer los introdujo a la química organometálica. Por el interés sintético que tienen los carbenos¹¹ y la facilidad con la que se pueden modular sus propiedades electrónicas y estéricas, se han usado en distintas áreas, como catálisis,^{13, 14, 15} medicina^{16, 17, 18, 19} y materiales.²⁰

De acuerdo con la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés), los carbenos son “especies electrónicamente neutras del tipo $H_2C:$, en las cuales el carbono está covalentemente enlazado con dos grupos univalentes de cualquier tipo o un grupo divalente. El carbono posee un par de electrones no enlazados y puede tener spin-apareado (estado singulete) o spin no apareado (estado triplete)”.²¹ En otras palabras es una especie neutra donde un carbono tiene seis electrones de valencia, de los cuales cuatro son electrones de enlace y dos son de no-enlace.

El estado de hibridación del carbeno va a definir la geometría del mismo, ya sea que se encuentre lineal (estado triplete) o angular (estado singulete) (**Figura 1**). En la geometría lineal el carbono carbénico posee una hibridación sp , con dos orbitales no enlazantes degenerados, p_x y p_y , donde el par electrónico no se encuentra apareado y hay un electrón en cada uno de los orbitales p . Por otro lado, la geometría angular se presenta cuando el carbono del carbeno tiene una hibridación sp^2 , en la cual los electrones se encuentran como

¹¹ Bourissou, D., Guerret, O., Gabbai, F. P., Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39-91.

¹² Doering, W. E., Hoffmann, A.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162-6165.

¹³ Malakar, C. C., Schmidt, D., Conrad, J., Beifuss, U. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1378-1381.

¹⁴ Lo, H. K., Lou, F. T. *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, 59, 394-398.

¹⁵ Scattolin, T., Canovese, L., Visentin, F., Paganelli, S. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, 32, e4034.

¹⁶ Müller, C. E., Shi, Manning, M., Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3341-3349.

¹⁷ Panzner M. J., Hindi, K. M., Wright, B. D., Taylor, J. B., Han, D. S., Youngs W. J., Canon, C. *Dalton Trans.* **2009**, 7308-7313.

¹⁸ Bertrand, B., Stefan, L., Pirrotta, M., Monchaud, D., Bodio, E., Richard, P., Le Gendre, P., Warmerdam, E., Jager, M. H., Groothuis, G. M. M., Picquet, M., Casini, A. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 2296-2303.

¹⁹ Mohamed, H. A., Lake, B. R. M., Laing, T., Phillips, R. M., Willans C. E. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 7563-7569.

²⁰ Hu, J. J., Bai, S. Q., Yeh, H. H., Young, D. J., Chi, Y., Hor, A. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 4402- 4406.

²¹ Moss, G. P., Smith, P. A. S., Tavernier, D. *Pure Appl. Chem.*, **1995**, 67, 1307.

un par electrónico apareado. En la transición de una hibridación sp a una hibridación sp^2 , la energía de un orbital p , generalmente llamado p_π , permanece casi sin cambio, mientras que un orbital híbrido sp^2 , normalmente llamado σ , es energéticamente estabilizado, adquiriendo un carácter parcial s . La geometría lineal es raramente observada, y la mayoría de los carbenos presentan una hibridación sp^2 , por lo que su geometría es angular.^{22 23}

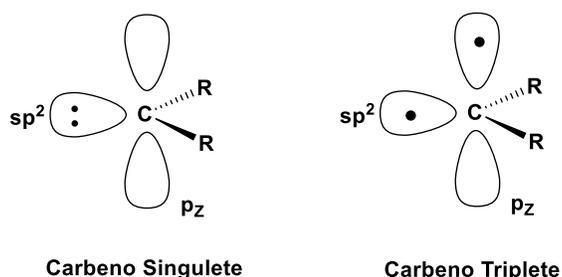


Figura 1. Clasificación de carbenos de acuerdo a su hibridación

Los ligantes carbeno cuando se coordinan a centros metálicos forman complejos con la fórmula general: $L_nM=CR_2$ (Figura 2). Los carbenos en estado triplete, o también conocidos como carbenos tipo Schrock, se enlazan a metales de transición temprana con estados de oxidación alto. Los sustituyentes R del carbono carbénico son no donadores π como NO_2 o CN , mientras que los ligantes L son no aceptores π , y el carbeno tienen un carácter nucleofílico, ya que la densidad de carga sobre este es negativa (δ^-). En contraste, los carbenos en estado singulete, o tipo Fischer, se coordinan a metales de transición tardía con estados de oxidación bajos. Los sustituyentes R son donadores π como $-OMe$ o $-NMe_2$, mientras que los ligantes L son ligantes π aceptores. La densidad de carga sobre el carbeno tipo Fischer es positiva (δ^+), por lo tanto posee un carácter electrófilo.

²² Huynh, H. *The Organometallic Chemistry of N-heterocyclic Carbenes*. 1^{ra} edición, Wiley, **2017**, 2, 3, 19-20.

²³ Crabtree, R. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 4^{ta} edición, Wiley, **2005**, 309-323.

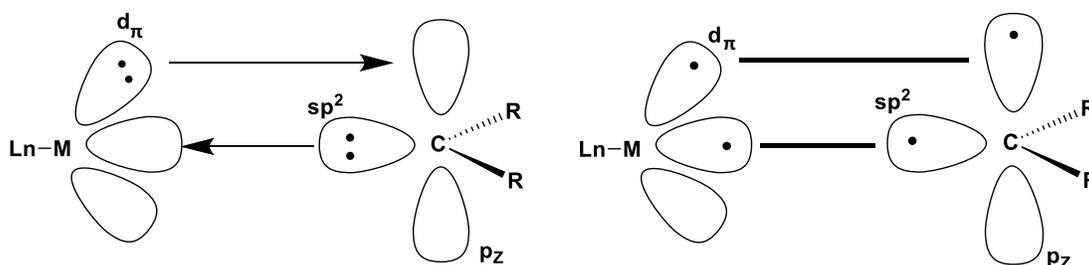


Figura 2. Carbeno tipo Fischer (singlete) y carbeno tipo Schrock (triplete)

2.1.1 Complejos con ligantes Carbeno N-heterocíclicos

Un caso particular de carbenos tipo Fischer, son los NHC. Estos son carbenos que se encuentran en anillos heterocíclicos que contienen al menos un átomo de nitrógeno en la posición α al carbono carbénico y tienen un orbital p_{π} vacío. Además del nitrógeno, otros heteroátomos como azufre, pueden ser parte del sistema del anillo (**Figura 3**).²⁰ En 1960, Wanzlick²⁴ reportó por primera vez la síntesis de un NHC derivado de imidazol, el cual se encontraba formando un dímero, también reportó que los NHC son más estables debido a que la carga del par electrónico libre se puede soportar en los nitrógenos enlazados al carbono procarbénico. Tiempo más tarde, Öfele²⁵ y Wanzlick de forma independiente, introdujeron los NHC a la química organometálica empleando estas especies como ligantes. En 1991, Arduengo²⁶ logró aislar por primera vez un NHC libre, utilizando N-sustituyentes muy voluminosos, lo que permitió su estabilización. Desde entonces, los NHC han sido estudiados desde prácticamente todos los puntos de vista posibles, incluyendo sus propiedades electrónicas y estéricas,^{20, 25, 27} su síntesis,²⁸ y sus aplicaciones.²⁷

²⁴ Wanzlick, H. W., Schikora, R. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 494-494.

²⁵ Öfele, K., J. *Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42-43.

²⁶ Arduengo, A. J., Harlow, R. L., Kline, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361-363.

²⁷ Hahn F. E., Wittenbecher, L., Boese, R., Bläser, D. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1931-1935.

²⁸ Valdés, H., Canseco-González, D., Germán-Acacio, J.M., Morales-Morales D. *J. Organomet. Chem.* **2018**, 867, 51-54.

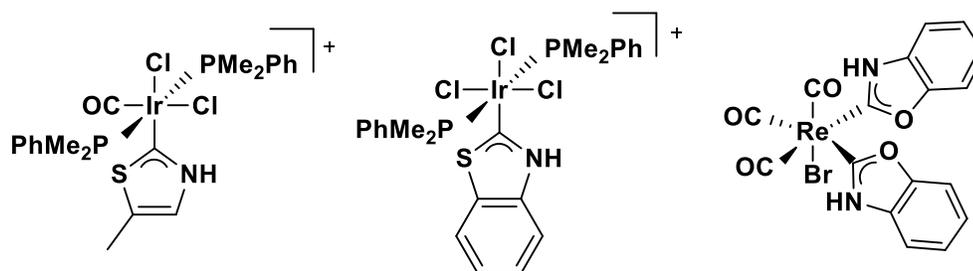


Figura 3. Ejemplos de NHC con heteroátomos diferentes de N

Los ligantes NHC pueden formar enlaces con centros metálicos más fuertes que la mayoría de los ligantes clásicos, como las fosfinas. Esto convierte a los NHC especialmente resistentes a la disociación, y permite la generación de centros metálicos ricos en electrones, lo cual ha resultado beneficioso para el desarrollo de catalizadores altamente estables y activos.²⁹

Junto con su estabilidad química, la amplia versatilidad coordinativa de los ligantes NHC ha ayudado a su desarrollo, generando complejos con prácticamente todos los metales de transición en diferentes estados de oxidación. Además, la fácil preparación de los precursores de los NHC ha permitido el acceso a topologías casi infinitas de nuevas especies organometálicas.

2.2 Xantinas

Las xantinas se han destacado en años recientes por su buena actividad antimicrobiana, anticancerígena y, en especial, por su uso para el tratamiento de asma.^{30,31} Estas son un grupo de bases púricas (derivados de purina), entre las más conocidas destacan la cafeína, la teofilina y la teobromina (**Figura 4**).

²⁹ Öfele, K., Herrmann, W.A., Mihalios, D., Herdtweck, E. Scherer, W., Mink J. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 459, 177-184.

³⁰ Persson, C. G, *Thorax*, **1985**, 40, 881-886.

³¹ Barnes, P. J, Pauwels R.A. *Eur. Respir. J.* **1994**, 7, 579-591.



Figura 4. Estructuras de xantinas más conocidas

Estas xantinas, en especial la cafeína, son conocidas por ser estimulantes del sistema nervioso central³² y se encuentran de forma natural en alimentos como café, té y cacao. Debido a su efecto sobre el sistema nervioso, la cafeína la podemos encontrar en alimentos procesados, como por ejemplo en bebidas energéticas.

2.2.1 Síntesis de xantinas

Las xantinas pueden obtenerse de manera natural, sin embargo, se han desarrollado algunas rutas sintéticas para su generación. En 1962, Hellmut Bredereck y Ulrich Gotsmann³³ desarrollaron dos rutas para la síntesis de xantinas. Específicamente, lograron sintetizar cafeína, teofilina y 7-etilteofilina. En la primera ruta sintética, hicieron reaccionar formamida con el 5-amino-6-alkilamino-uracilo correspondiente (**Figura 5**). Empleando esta estrategia fueron capaces de preparar cafeína y 7-etilteofilina con rendimientos moderados.

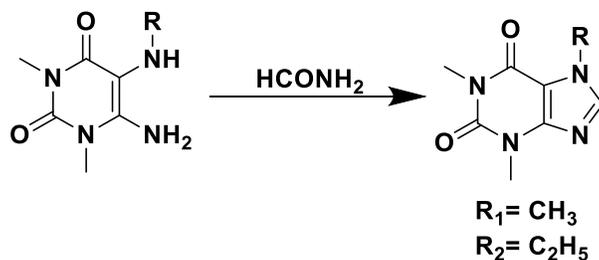


Figura 5. Síntesis de xantinas partiendo de derivados de uracilo

³² Daly, W. J., Bruns F. R., Snyder, S.H. *Life Sci.* **1981**, 28, 2083-2097.

³³ Bredereck. H., Gotsmann. U., *Chem. Ber.* **1962**, 95, 1902-1909.

Para la síntesis de teofilina se empleó otra ruta, la cual involucra tres pasos de reacción (**Figura 6**). En el primero se hizo reaccionar 5-carbamoyl-6-amino-uracilo con cloruro de R''-sulfonilo, posteriormente la adición de piridina, seguido de calentamiento generaron teofilina en un rendimiento moderado.

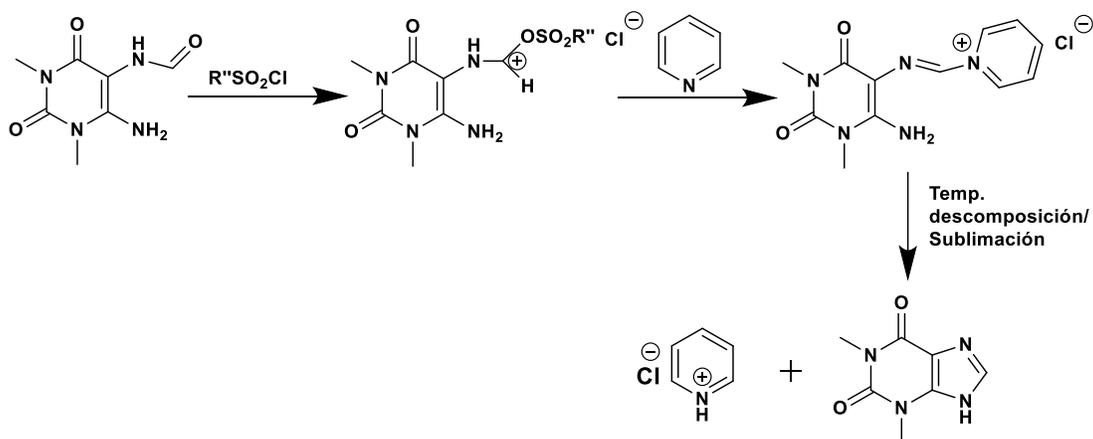


Figura 6. Síntesis de teofilina

En 2016, los investigadores de CSPC Innovation pharmaceutical Co,³⁴ desarrollaron un método de síntesis de teofilina haciendo reaccionar cloruro de 1,3-bis[2,6-diisopropilfenil]imidazolio con trietilamina, utilizando agua como disolvente a 75°C y 4500.45 Torr por 55 min. El rendimiento obtenido fue de 97.7% (**Figura 7**)

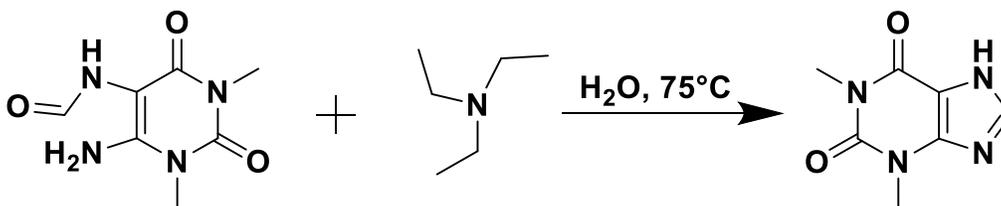


Figura 7. Síntesis de teofilina a nivel industrial

³⁴ CSPC Innovation Pharmaceutical Co., Ltd/CSPC Pharmaceutical Group Limited. Liu, H., Tian, Y., Zhang, H., Zhao X., Han, Z., Xie, L., CN104130259, 2016, B. Location in patent: Paragraph 0040; 0041.

2.2.2 Complejos NHC derivados de xantinas

En 1975, Taube y Clarke³⁵ reportaron uno de los primeros trabajos de complejos derivados de xantinas. Ellos coordinaron una serie de xantinas a Ru(II) y Ru(III) mediante el átomo de nitrógeno (7) y carbono (8) (**Figura 8**). Este es el primer ejemplo de complejos NHC derivados de xantinas.

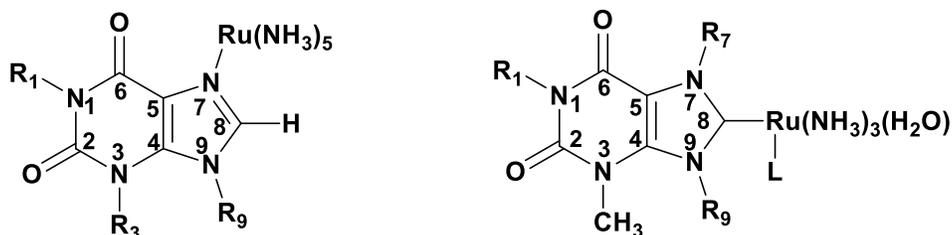


Figura 8. Complejos descritos por Taube y Clarke

Después de más de una década, y tomando en cuenta que los derivados de teofilina ya eran utilizados en la industria farmacéutica, Hinori y su equipo de trabajo,³⁶ describieron la reactividad de algunos derivados de teofilina. De manera notable, ellos prepararon una serie de sales de azolio (**Figura 9**), las cuales son excelentes precursores de ligantes NHC. Hicieron reaccionar TsOMe con la xantina correspondiente, generando así las sales de azolio.

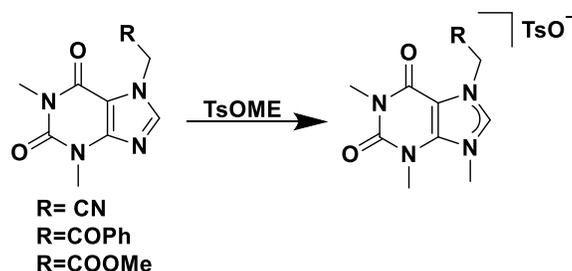


Figura 9. Síntesis de sales de azolio derivada de teofilina

³⁵ Clarke, M. J., Taube, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1397-1403

³⁶ Hori, M. Kataoka, T. Shimizu, H. Imai, E. Matsumoto, Y. Kawachi, M. Kuratani, K. Yokomoto, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 1328-1332.

La química de los complejos NHC derivados de xantinas estuvo casi en el olvido por al menos tres lustros. Sin embargo, durante este lapso de tiempo, los esfuerzos estuvieron centrados en la generación de nuevos derivados orgánicos de xantinas para su aplicación como fármacos y en el estudio de los receptores de estos compuestos.³⁷

Fue hasta 2004, que se volvieron a retomar los complejos NHC derivados de xantinas. Herrmann y Schütz³⁸ sintetizaron una serie de complejos de Rh(I) e Ir(I) y estudiaron las propiedades electrónicas de los ligantes NHC, llegando a la conclusión que son débiles donadores σ . A partir de esa fecha, los compuestos NHC derivados de xantinas se han vuelto más importantes, y se han empleado para preparar catalizadores con centros metálicos tales como Ir(I),^{28, 38, 39} Rh(I),^{28, 40} Pd(II),^{41, 42, 43} y Cu(I).⁴⁴ Además, algunos de ellos han destacado por sus propiedades fotoluminiscentes.⁴⁵ En años recientes, los complejos NHC derivados de xantinas han demostrado ser buenos agentes anticancerígenos y antimicrobianos, especialmente cuando el centro metálico es Ag(I),^{46, 47, 48} Au(I),⁴⁹ Pt(II),⁵⁰ Rh(III),³⁹ Ru(II),⁴⁹ Pd(II).⁵¹ Algunos ejemplos de los compuestos sintetizados con propiedades anticancerígenas y antimicrobianas se muestran en la **Figura 10**.

³⁷ Daly, J.W., Müller, C.E., Shi, D., Manning, M. Jr., *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3341-3349

³⁸ Herrmann, W.A., Schütz, J., *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2995-2999

³⁹ Zhang, J.-J., Muenzner J. K., Maaty, M. A. A., Karge, B., Schobert, R., Ott, I. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 13161-13168.

⁴⁰ Kastan, A., N., Panzner, J. M., Garrison, C., J., Tessier, A., C., Youngs, J., W. *Organometallics.* **2004**, 23, 1928-1931.

⁴¹ Malakar.C.C., Schimidth D., Conrad, J., Beifuss, U., *Org. Lett.* **2011**, 13, 1378-1381.

⁴² Scattolin, T., Canovese, L., Visentin, F., Paganelli, S., Canton, P., Demitri, N. *Appl. Organomet. Chem.* **2017** 4034-4044.

⁴³ Luo, F.T., Lo, H. K., *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, 59, 394-398.

⁴⁴ Szadkowska A., Staszko, S., Zaorska, E. Pawtowski, R. *RSC. Adv.* **2016**, 6, 44248-44256.

⁴⁵ Jin, H.J., Qiang, B.S., Young, J.D., Chi, Y., Hor, A., *Dalton Trans.* **2011**, 40, 4402-4406.

⁴⁶ Kastan, N. A., Melaiye, A., Hindi, K., Durmus, S., Panzner, J. M., Hogue, L. A., Mallet, R. J, Hovis, C. E., Coughenous, M. Crosby, S.D, Milsted, A. Ely, D. L., Tessier, C.A., Cannon, Carolyn. L., Youngs, W. J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6811-6818.

⁴⁷ Panzner, M. J., Hindi, K. M., Wright, B. D., Taylor, J. B., Han, D. S., Ypungs, W. J., Cannon, C. L., *Dalton Trans.* **2009**, 35, 7308-7313.

⁴⁸ Mohamed, H. A., Lake, B. R. M., Laing, T., Phillips, R. M., Willans, C. E. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 7563-7569.

⁴⁹ Bertrand, B., Stefan, L., Pirrotta, M., Monchaud, D., Bodio, E., Richard, P., Gendre, P. L., Warmerdam, E., Jager, M. H., Groothus, Picquet, M., Casini, A. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 2296-203.

⁵⁰ Zhang, J.-J., Che, C.-M., Ott, I. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 782, 37-41.

⁵¹ Scattolin, T., Caligiuri, I., Canovese, L., Demitri, N., Gambari, R., Lampronti, I., Rizzolio, F., Santo, C., Visentin, F. *Dalton Trans.* **2018**, 47, 13616-13630.

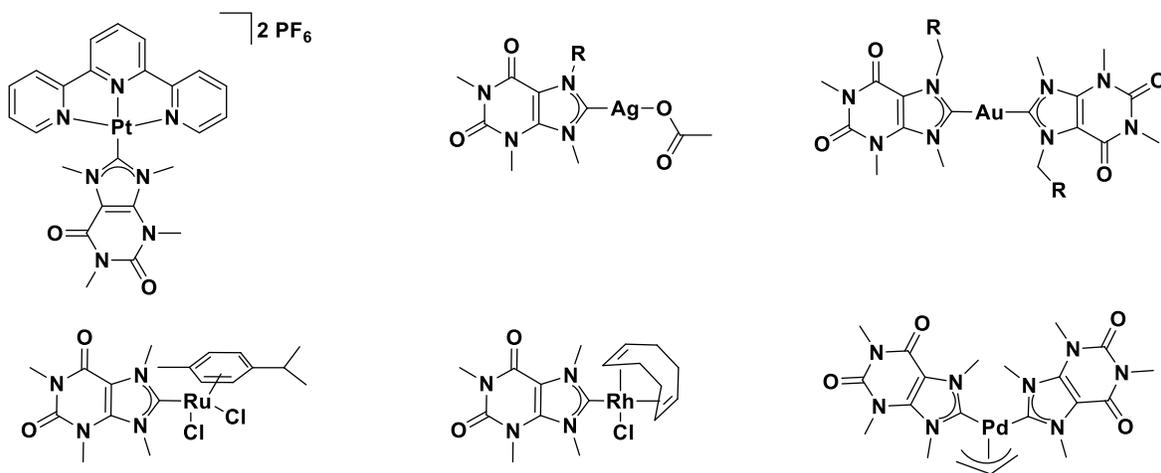


Figura 10. Complejos NHC derivados de xantinas con actividad anticancerígena y antimicrobiana.

Recientemente, nuestro grupo de investigación publicó una revisión donde se incluyen las rutas sintéticas de los complejos NHC derivados de xantinas y sus aplicaciones.^{52, 53} Las rutas sintéticas para este tipo de compuestos son relativamente sencillas, pues se lleva a cabo en tres pasos. En el primero se funcionaliza la xantina, seguido de la síntesis de la sal de azolio, y finalmente se coordina el metal (**Figura 11**). La coordinación al centro metálico puede proceder por dos rutas (**Figura 12**). La primera es mediante una reacción de transmetalación, usualmente se emplea Ag(I) como agente. La otra estrategia consiste en emplear una base.

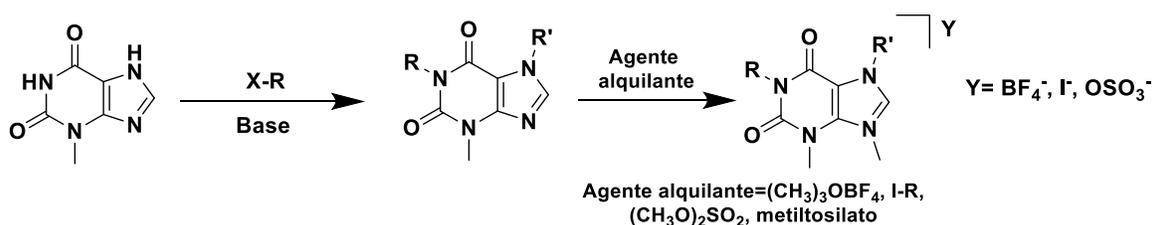


Figura 11. Síntesis general de sales de azolio.

⁵² Valdés, H., Canseco, D. G., Germán, J. M. A., Morales-Morales, D. M., *J. Organomet. Chem.* **2018**, 867, 51-54.

⁵³ Conelly-Espinosa, P., Toscano R. A., Morales-Morales, D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5841-5845.

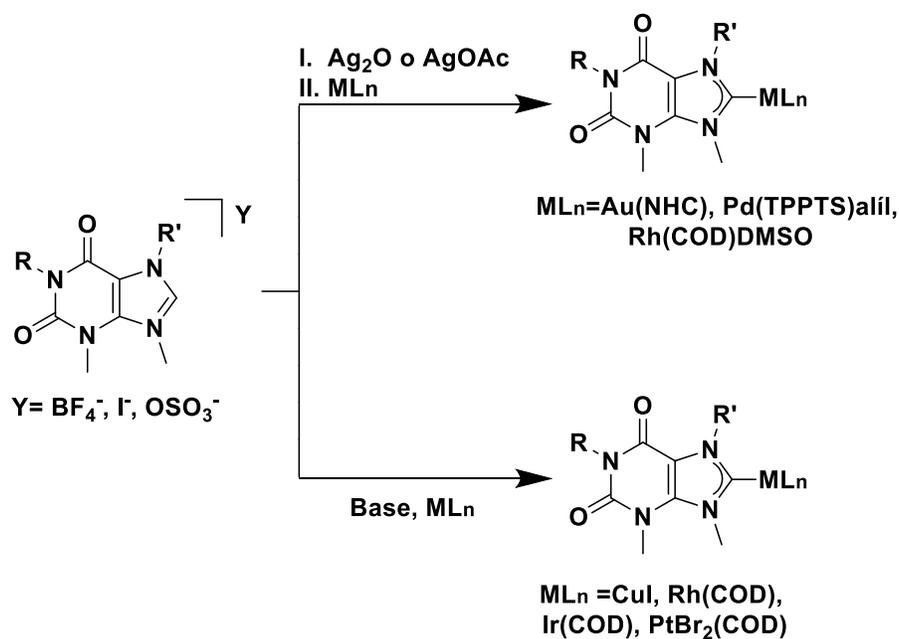


Figura 12. Estrategias para preparar complejo NHC derivados de xantinas

Un ejemplo muy reciente de la síntesis de este tipo de compuestos fue descrito por Hahn⁵⁴ y su grupo de investigación. Ellos sintetizaron una serie de compuestos de Ir(III) y Rh(III) con un ligante bidentado (Figura 13). Lo particularmente interesante, es que el ligante imidazolilideno se coordina al centro metálico como NHC, mientras que el fragmento xantina forma un enlace M-C sin llegar a generar el carbeno.

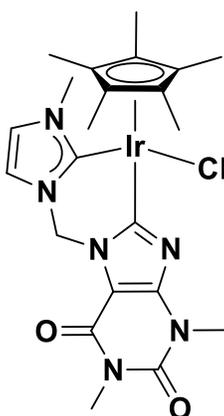


Figura 13. Complejo de Ir(III) con ligante bidentado

⁵⁴ Yuan, T.T. T., Hahn, F. E. *Organometallics*, **2019**, 38, 2250-2258.

2.3 Generalidades de Iridio

El iridio es un metal de transición perteneciente al grupo 9 y periodo 6, su peso molecular promedio es de 192.21 u.m.a. Los isótopos más estables son ^{191}Ir (37.3%) y ^{193}Ir (62.7%), además existen 34 radioisótopos, de entre los cuales el que tiene mayor tiempo de vida media es el ^{192}Ir , siendo de 73.8 días.

El iridio es un metal con diferentes estados de oxidación, yendo de -I hasta V; los estados de oxidación más comunes son I, III y IV, por lo cual la conformación geométrica de los compuestos que forma cambia,^{55, 56} e incluso un mismo estado de oxidación puede tener diferentes conformaciones geométricas, como es el caso de Ir(I). En la **Tabla 1** se muestran algunos ejemplos representativos de los diferentes estados de oxidación del Ir y su geometría.

Hasta el día de hoy el iridio ha sido ampliamente usado como centro metálico para el desarrollo de catalizadores.⁵⁷ En años recientes, se ha iniciado su uso en otras áreas diferentes, por ejemplo en el área biológica ha sido empleado como marcador biológico luminiscente,⁵⁸ Inhibidores de proteínas,^{59,60} agentes anticancerígenos⁶¹ y en aleaciones para la producción de instrumentación quirúrgica, entre otros usos. En lo que respecta al desarrollo de complejos con actividad anticancerígena, se ha estudiado ampliamente especies que contienen Ir(III).^{62, 63} Sin embargo las especies de Ir(I) han sido escasamente estudiadas y se limitan a muy pocos ejemplos.

⁵⁵ Sipos, G., Dorta, R., *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, 375, 13-68.

⁵⁶ Liu, Z., Sadler, P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 47, 1174-1185

⁵⁷ Cabtree, R. H., *Platin. Met. Rev.* **2006**, 50, 171-176.

⁵⁸ Lo, K. K.-W., Leung S.-K., Kwok K.Y., Zhang, K. Y. *New J. Chem.* **2011**, 35, 265-287.

⁵⁹ Leung, C.-H.; Zhong, H.-J.; Chan, D. S.-H.; Ma, D.-L. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 1764-1776.

⁶⁰ Wilbuer, A., Vlecken, D. H., Schmitz, D. J., Kräling, K., Harms, K., Bagowski, C. P., Meggers, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 3839-3842.

⁶¹ Leung, C. H., Zhong, H. J., Chan, D. S. H., Ma, D. L., *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 1764-1776.

⁶² Gelmacher, Y., Oleszak, M., Sheldrick, W. S. *Inorg. Chim. Acta.* **2012**, 393, 84-102.

⁶³ Wilbuer, A., Vlecken, D. H., Schmitz, D. J., Kräling, K., Harms, K., Bagowski, C. P., Meggers, E., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 3839-3842.

Tabla 1. Estados de oxidación y geometrías más comunes de Ir⁵⁶

Estado de oxidación	Geometría	Ejemplo
-1	Tetraédrica	
0	Tetraédrica	
+1	Plano cuadrado	
	Bipirámide trigonal	
+2	Pseudo-octaédrico	
+3	Pseudo-octaédrico	
+4	Pseudo-octaédrico	
+5	-----	

2.4 Tiolatos bencenfluorados

Los tiolatos bencenfluorados, como su nombre lo indica, están conformados por un tío enlazado directamente con un anillo aromático de benceno, el cual debe contener ciertas posiciones del anillo sustituidas por átomos de flúor. Este tipo de compuestos ha sido ampliamente estudiado en años recientes, debido a que son especies que pueden proporcionar hidrofobicidad⁶⁴ a la molécula, además de que este ligante ejerce impedimento estérico debido a la rigidez del anillo aromático y con los sustituyentes fluorados del anillo se puede modular las propiedades electrónicas del ligante, con el simple hecho de cambiar de posición los átomos de flúor o la cantidad de ellos,⁶⁵ e incluso permite estabilizar interacciones tanto intermoleculares como intramoleculares.⁶⁶ Además estas especies han sido empleadas para en el diseño de complejos que han sido capaces de imitar funciones biológicas de centros activos de diferentes metaloenzimas,^{64, 67} un ejemplo es la nitrogenasa.

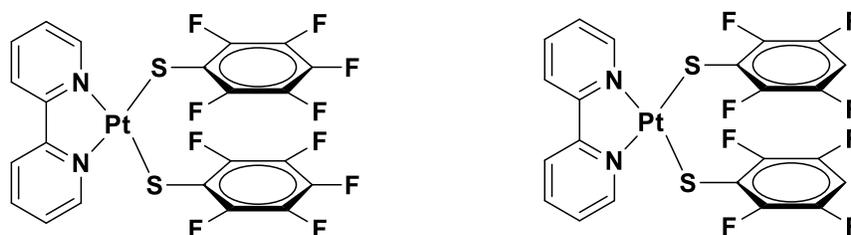


Figura 14. Compuestos de Pt(II) con bencentiolatos fluorados.

⁶⁴ Liu, L., Stelmach, J.E., Natarajan, S. R., Chen, Meng-Hsin., Singh, S. B., Schwartz, D. M., Doherty, J. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3979-1982.

⁶⁵ Corona-Rodríguez, M., Hernández Ortega, S., Valdés-Martínez J., Morales-Morales, D. *Supramol. Chem.* **2007**, 19, 579-585.

⁶⁶ Janiak, C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 21, 3885-3896.

⁶⁷ Niemoth-Anderson, J.D., Clark., George, T.A., Ross, C. R. *J. Am. Chem., Soc.* **2000**, 122, 3977- 3978.

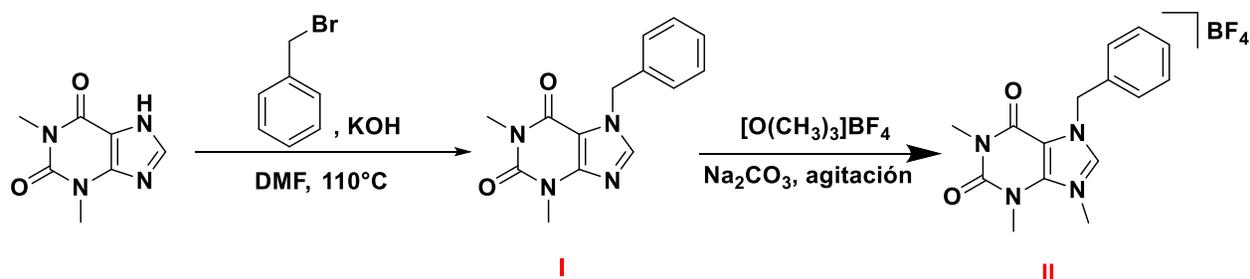
CAPÍTULO III
RESULTADOS

3.1 Síntesis y caracterización de los complejos de Ir(I)

En esta sección se describe la síntesis y caracterización de los compuestos preparados en este trabajo. Todos los compuestos fueron caracterizados por medio de RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$, espectrometría de masas, análisis elemental y en los compuestos que fue posible, se determinó su estructura molecular por difracción de rayos X de monocristal.

i. Síntesis y caracterización del complejo tipo $[(\text{NHC})\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]$

El precursor de ligante se preparó siguiendo lo descrito en la literatura.⁶⁸ La teofilina se hizo reaccionar con bromuro de bencilo en medio básico y, posteriormente, la reacción con $[\text{O}(\text{CH}_3)_3]\text{BF}_4$ generó la sal de azolio deseada.

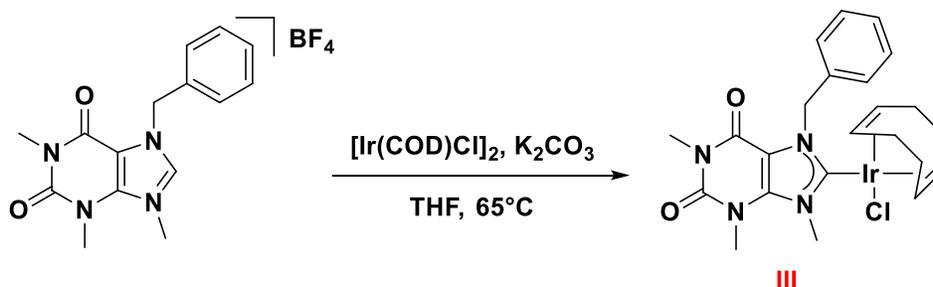


Esquema 1. Síntesis de la sal de azolio II

Ya con la sal de azolio en mano, se hizo reaccionar con $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ y carbonato de potasio en THF anhidro a 65°C por 24 horas (**Esquema 2**). Durante este tiempo, la coloración de la reacción paso de color amarillo a rojiza-café, señal de que la reacción ha ocurrido. Posteriormente, la disolución se filtra sobre celita y se removieron todos los volátiles. El crudo de reacción se purificó mediante

⁶⁸ Scattolin, T., Caligiuri I., Cavovese L., Demitri, N., Gambari. R., Lampronti, I., Santo C., Visentin, F. *Dalton Trans.* **2018**, 47, 13616-13630.

columna cromatográfica eluyendo con una mezcla 49:1 de CH₂Cl₂/acetona. El complejo **III** fue obtenido con un rendimiento del 37%.



Esquema 2. Síntesis de complejo **III**

RMN de ¹H de **III**

El espectro de RMN de ¹H del compuesto **III** se muestra en la **Figura 15**. La evidencia más relevante de la formación del complejo es la desaparición de la señal del protón ácido del fragmento NCHN de la sal de azolio, la cual aparecía en 8.56 ppm.⁶⁸ La señal correspondiente al fragmento -CH₂- se muestra como dos señales correspondiente a un par de hidrógenos diasterotópicos en 5.89 ppm y 6.14 ppm. Otro indicio de que la coordinación del ligante NHC ha ocurrido, es la aparición de las señales correspondientes al ligante 1,5-ciclooctadieno (COD). Debido al efecto *trans* que ejerce el NHC, las señales del fragmento -HC=CH- del COD que se encuentran *trans* al NHC se muestra como dos señales múltiples en 4.83 y 4.70 ppm, mientras que las señales de -HC=CH- en disposición *cis* se encuentran a campo más alto (2.93 y 2.59 ppm). El resto de las señales se encuentran convenientemente asignadas en el espectro de la **Figura 15** y son coherentes con la estructura propuesta.

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

En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **III** (**Figura 16**), la señal más característica es la correspondiente al carbono carbénico que se muestra en 188.4 ppm, esto indica que la formación del complejo ha ocurrido. Del mismo modo que en el espectro de RMN de ^1H el efecto *trans* del NHC también se aprecia, pues el desplazamiento químico de los carbonos *trans* al carbono carbénico se desplazan hacia campo bajo, apareciendo en 88.35 y 87.34 ppm, mientras que los carbonos que se encuentran *trans* al cloro se observan en 53.50 y 52.86 ppm. En el espectro de la **Figura 16** se muestra la asignación completa del resto de señales, concordando con la estructura propuesta.

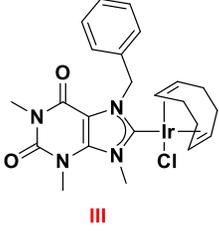
Espectrometría de masas de **III**

El espectro de masas del compuesto **III** fue obtenido por MALDI-TOF (**Figura 17**). En el cual se observa el ion molecular $[\text{M}]^+$ en 619.925 m/z. Además, aparece el fragmento $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ en 584.125 m/z, siendo esta una fragmentación lógica debido a la pérdida del cloruro. Cabe destacar que el patrón isotópico calculado concuerda perfectamente con las señales observadas.

Análisis elemental de **III**

El análisis elemental de **III** se muestra en **Tabla 2**. Los valores experimentales concuerdan con los calculados para la fórmula $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{IrClN}_4\text{O}_2$, lo cual corresponde con la estructura propuesta.

Tabla 2. Análisis elemental de compuesto III

Compuesto	Valor	N [%]	C [%]	H [%]
 <p style="text-align: center; color: red;">III</p>	Teórico	9.02	44.47	4.71
	Experimental	8.54	44.78	4.71

PM= 621.16 g/mol

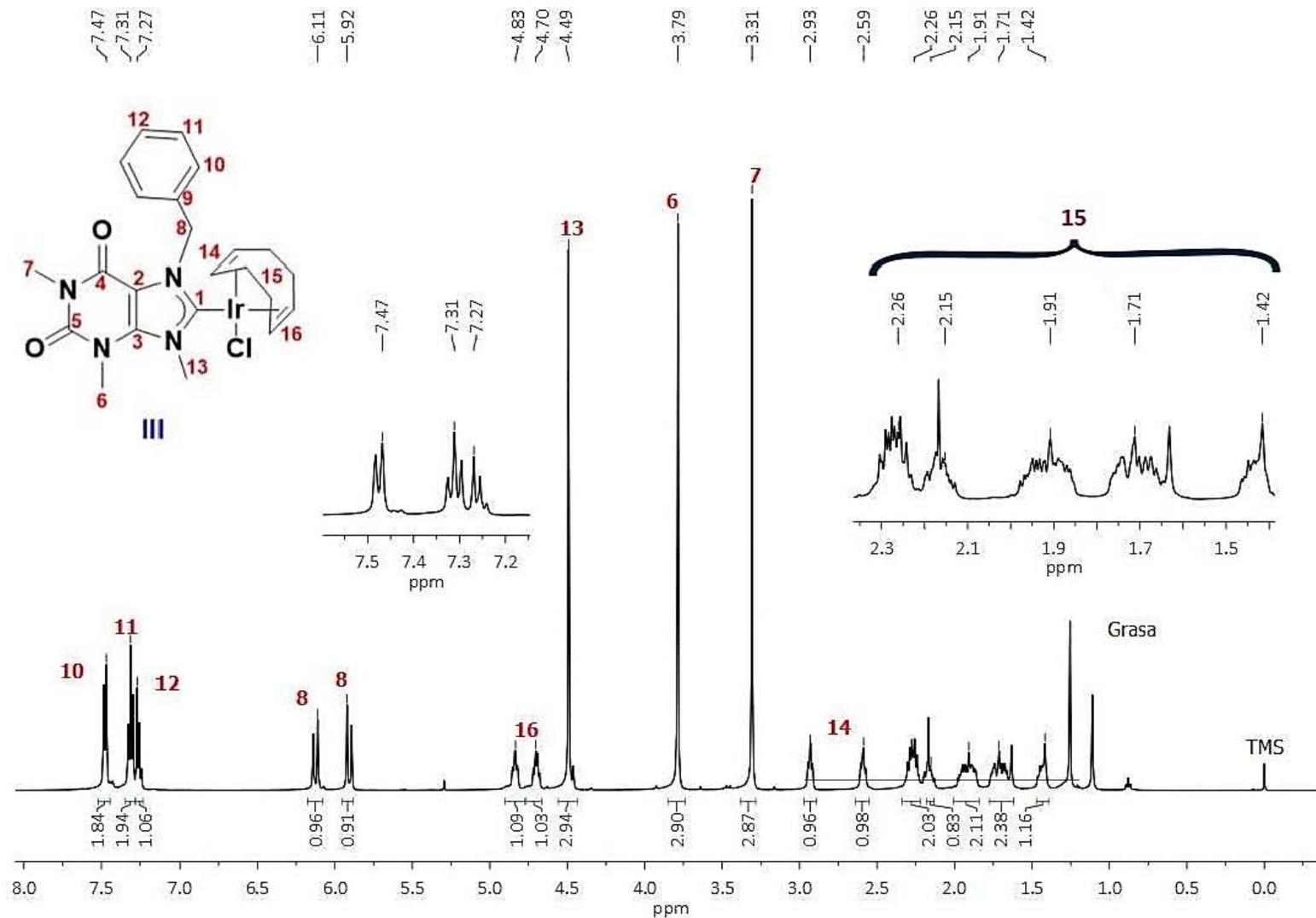


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H de compuesto III en CDCl₃ (500 MHz) T. a.

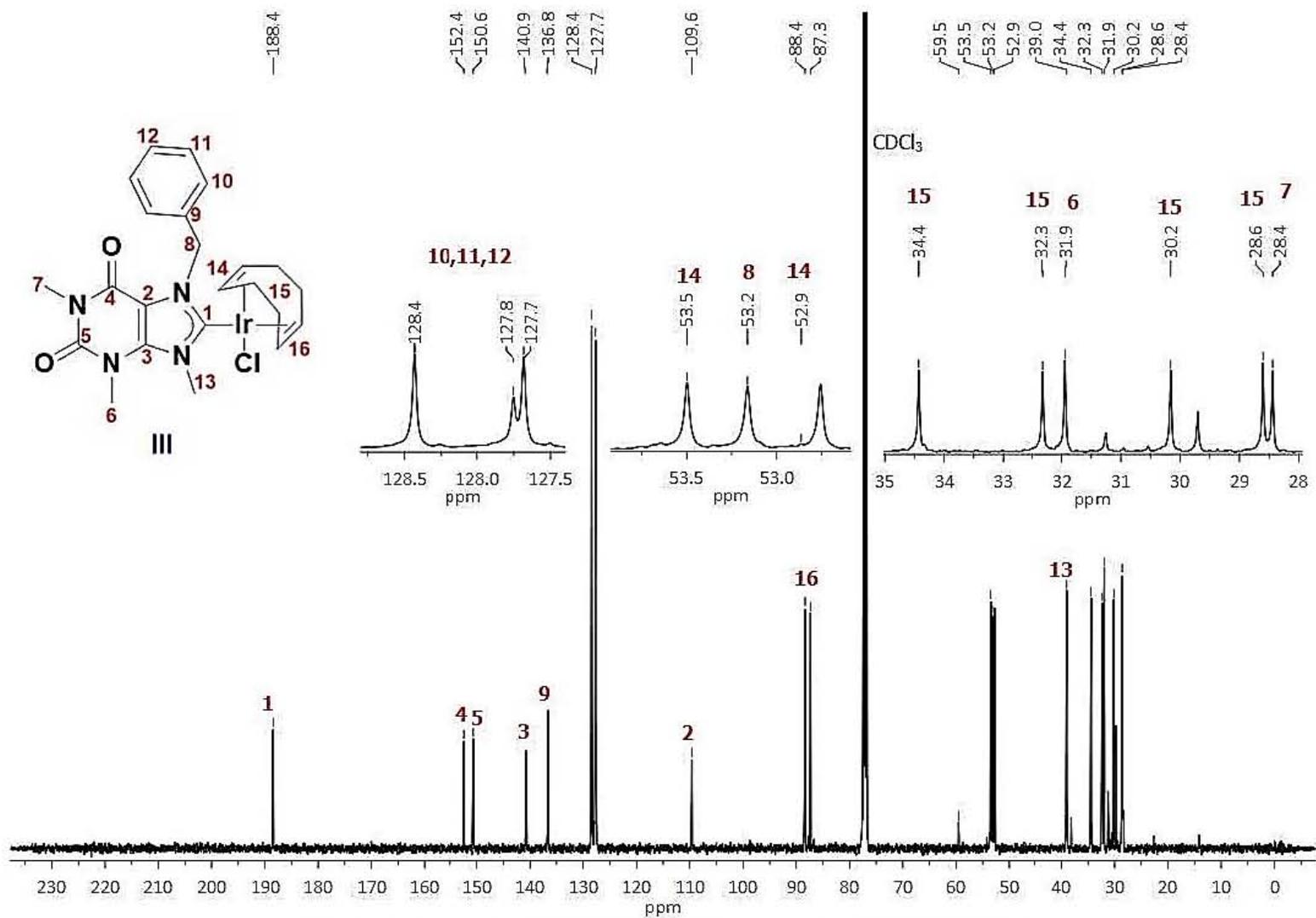


Figura 16. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuesto III en CDCl_3 (125 MHz)

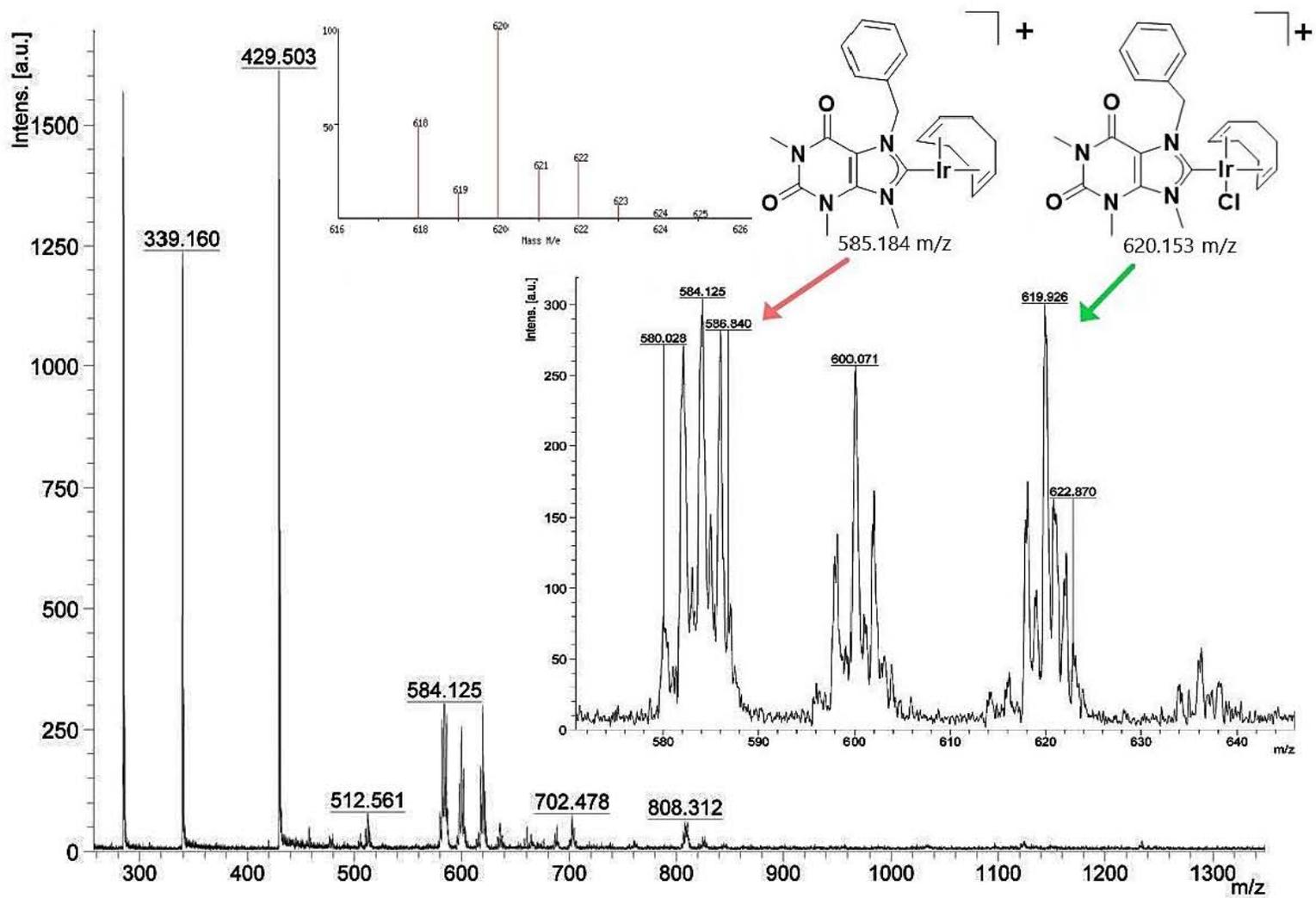
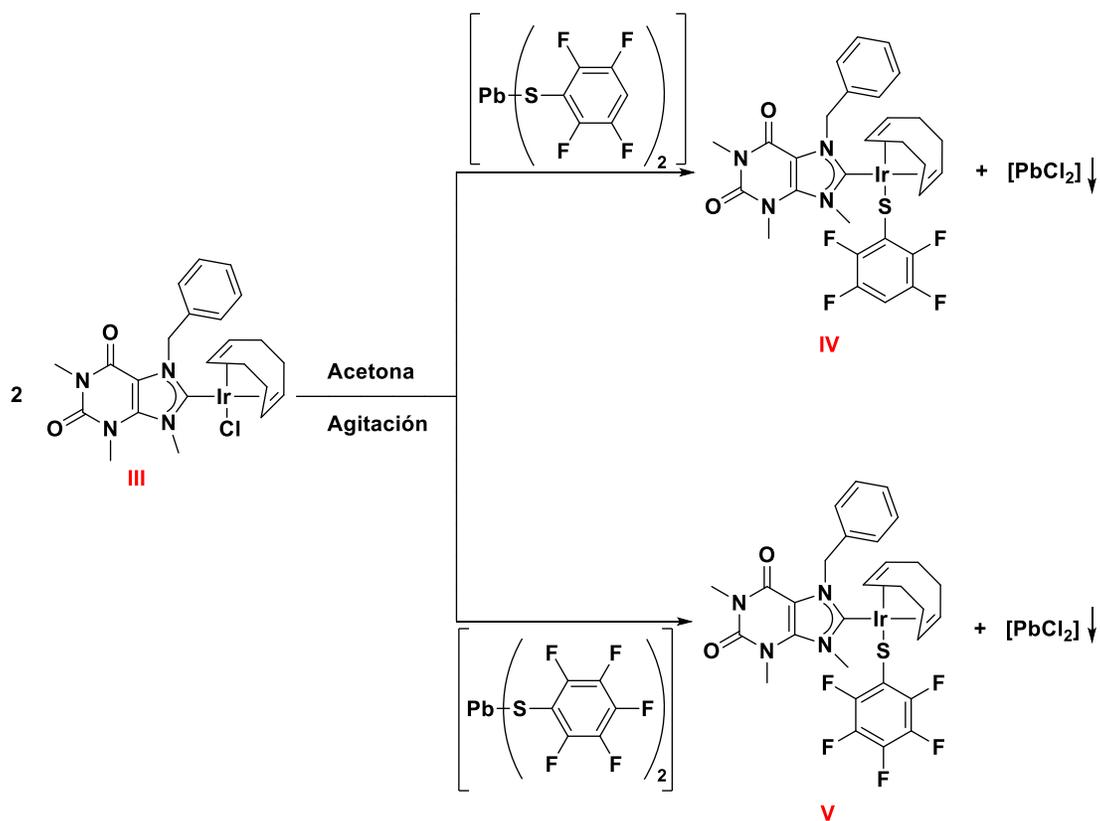


Figura 17. Espectro de masas de compuesto III obtenido mediante MALDI-TOF

3.2 Síntesis y caracterización de los complejos tipo [(NHC)Ir(COD)(SArF_n)]

Con la intención de estudiar el efecto de la presencia de un ligante tiolato en la actividad citotóxica, se preparó una serie de complejos del tipo [(NHC)Ir(COD)(SArF_n)]. El procedimiento para su síntesis consiste en hacer reaccionar el complejo **III** con el [Pb(SArF_n)₂] respectivo (**Esquema 3**). Esta reacción de metátesis de ligante está promovida por la fuerte afinidad que tiene el azufre a Ir(I), así como la formación y precipitación del [PbCl₂]. La reacción procede a temperatura ambiente, usando acetona como disolvente, durante 24 h en agitación constante. Pasado el tiempo de reacción, la suspensión se filtra sobre celita, la disolución se concentra hasta obtener un residuo rojizo. Los rendimientos fueron del 56% y 43% para **IV** y **V**, respectivamente.



Esquema 3. Síntesis de complejos **IV** y **V**

Debido a la similitud de los complejos su caracterización se discutirá de manera conjunta. A continuación, se detalla cada una de las técnicas empleadas para tal fin.

RMN de ^1H de los complejos **IV** y **V**

Los espectros de RMN de ^1H de los complejos **IV** y **V** se muestran en la **Figura 18**. Como era de esperar, ambos espectros presentan un patrón muy similar entre sí y con el correspondiente al complejo **III**. Una diferencia notable es que el espectro de **IV** presenta una señal extra en 6.57 ppm debida al ligante tiolato. Además, la señal del fragmento *HC=CH trans* al NHC se desplaza hacia campo alto conforme se incrementa el número de átomos de flúor en la molécula, un comportamiento similar ocurre con el fragmento *HC=CH trans* al tiolato. El resto de las señales se encuentran asignadas en los espectros de la **Figura 18**, tanto su número como integración concuerdan con la estructura propuesta.

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **IV** y **V**

Los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **IV** y **V** nos proporcionan más información sobre la coordinación del ligante tiolato (**Figura 19**). En la región aromática se muestran las señales debidas a este ligante como multipletes de poca intensidad, lo cual es característico de carbonos cuaternarios unidos a flúor, ya que el átomo de ^{19}F se acopla con ^{13}C . Otro indicio de que la coordinación del tiolato ha ocurrido se observa en las señales de los carbonos olefínicos del ligante COD. Las señales del fragmento *HC=CH trans* al NHC de los complejos **IV** y **V** se desplazaron a campo más alto en comparación con el compuesto **III**, mientras que las señales del fragmento *HC=CH cis* al NHC se desplazaron a campo bajo después de la coordinación del tiolato. El desplazamiento químico de la señal del carbono carbénico no se ve afectado por la coordinación del tiolato, mostrándose en 188.5 ppm para **IV** y 188.3 ppm para **V**. En la **Figura 19** se muestra la asignación del resto de señales, siendo congruentes con las estructuras propuestas.

RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **IV** y **V**

Los espectros de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **IV** y **V** se muestran en la **Figura 20**. En el espectro del compuesto **IV** se observan sólo dos señales a campo alto; con desplazamientos de -132.0 ppm y -140.8 ppm, mientras que el espectro del compuesto **V** presenta tres señales, las cuales se encuentran en -131.6 ppm, -160.0 ppm y -163.8 ppm. Todas estas señales son coherentes con las estructuras propuestas.

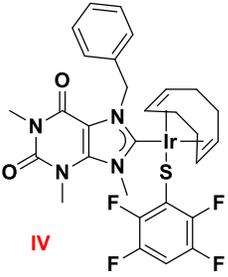
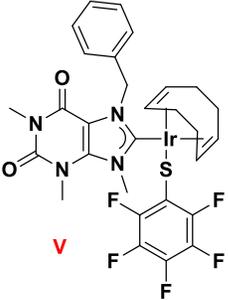
Espectrometría de masas de **IV** y **V**

Los espectros de masas de **IV** y **V** proporcionan más información sobre sus estructuras (**Figuras 21 y 22**). Ambos fueron obtenidos mediante MALDI-TOF, y el ion molecular $[\text{M}]^+$ para **IV** se muestra en 767.252 m/z, mientras que el ion $[\text{M}]^+$ para **V** aparece en 785.326 m/z. Esto corrobora que la sustitución del ligante cloruro por un tiolato ha ocurrido. De manera similar al compuesto **III**, se observa la pérdida del ligante tiolato en 583.908 m/z para **IV** y en 584.032 m/z para **V**.

Análisis elemental de **IV** y **V**

En la **Tabla 3** se muestran los análisis elementales de los complejos **IV** y **V**. Para ambos casos los resultados concuerdan bien con los valores teóricos calculados.

Tabla 3. Análisis elemental de compuesto IV y V

Compuesto	Valor	N [%]	C [%]	H [%]	S [%]
 <p>IV</p>	Teórico	7.31	45.42	3.94	4.18
	Experimental	6.86	44.78	3.80	4.25
PM=767.2 g/mol					
 <p>V</p>	Teórico	7.14	44.38	3.72	4.08
	Experimental	6.22	44.32	3.45	3.87
PM=785.1 g/mol					

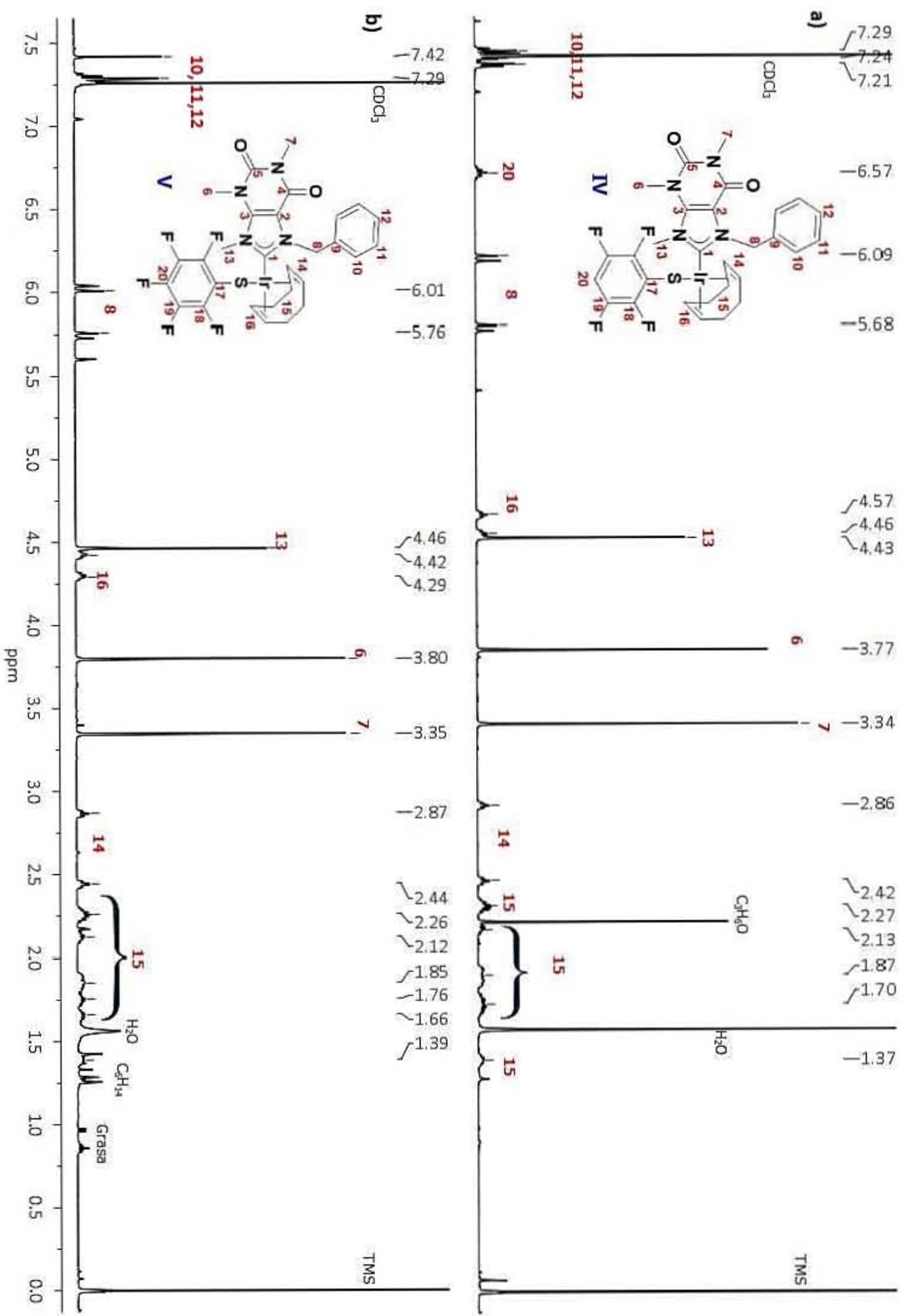


Figura 18. Espectros de RMN ^1H de a) IV y b) V en CDCl_3 (500 MHz). T. a.

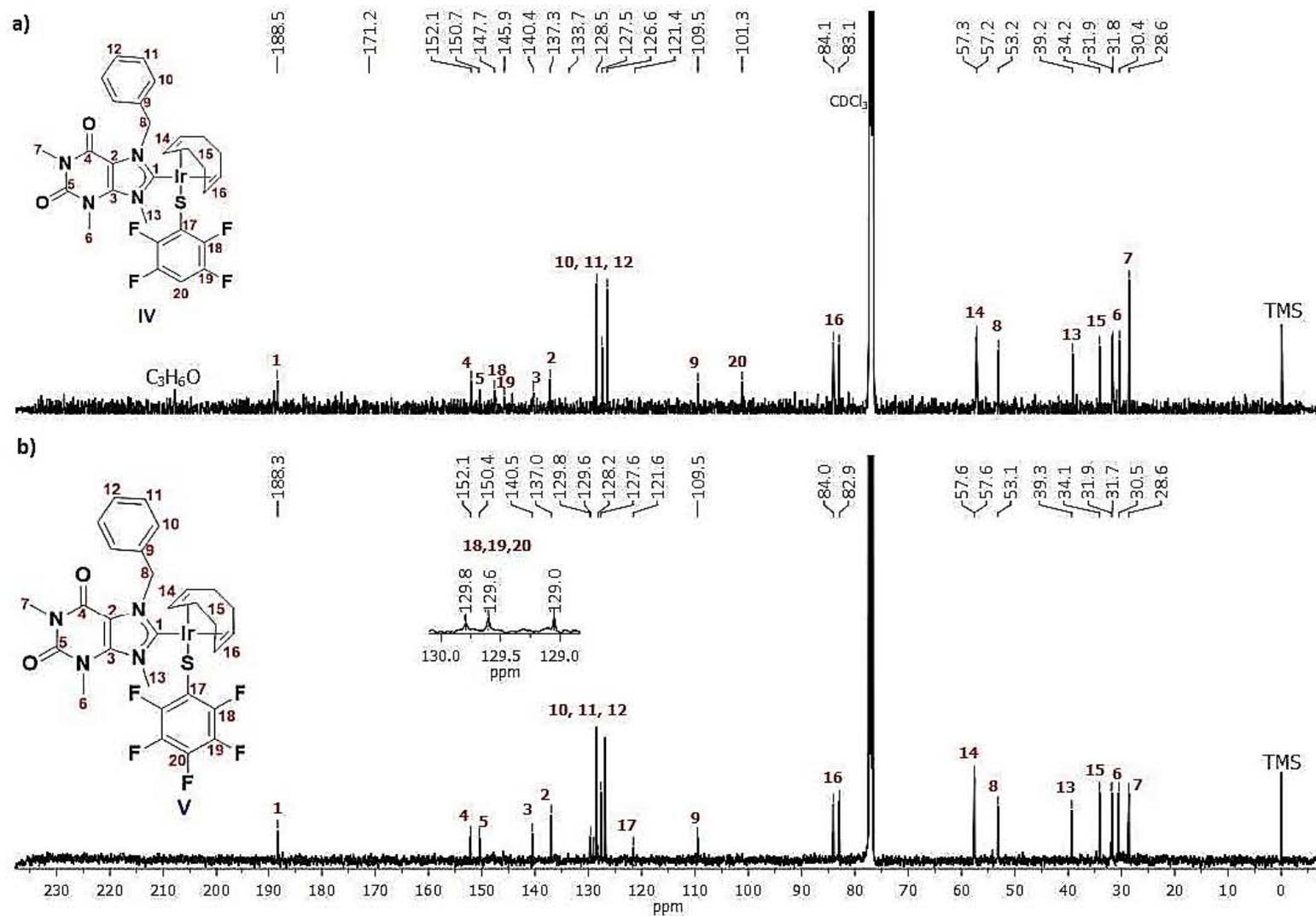


Figura 19. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuestos a) IV y b) V en CDCl_3 (125 MHz). T.a.

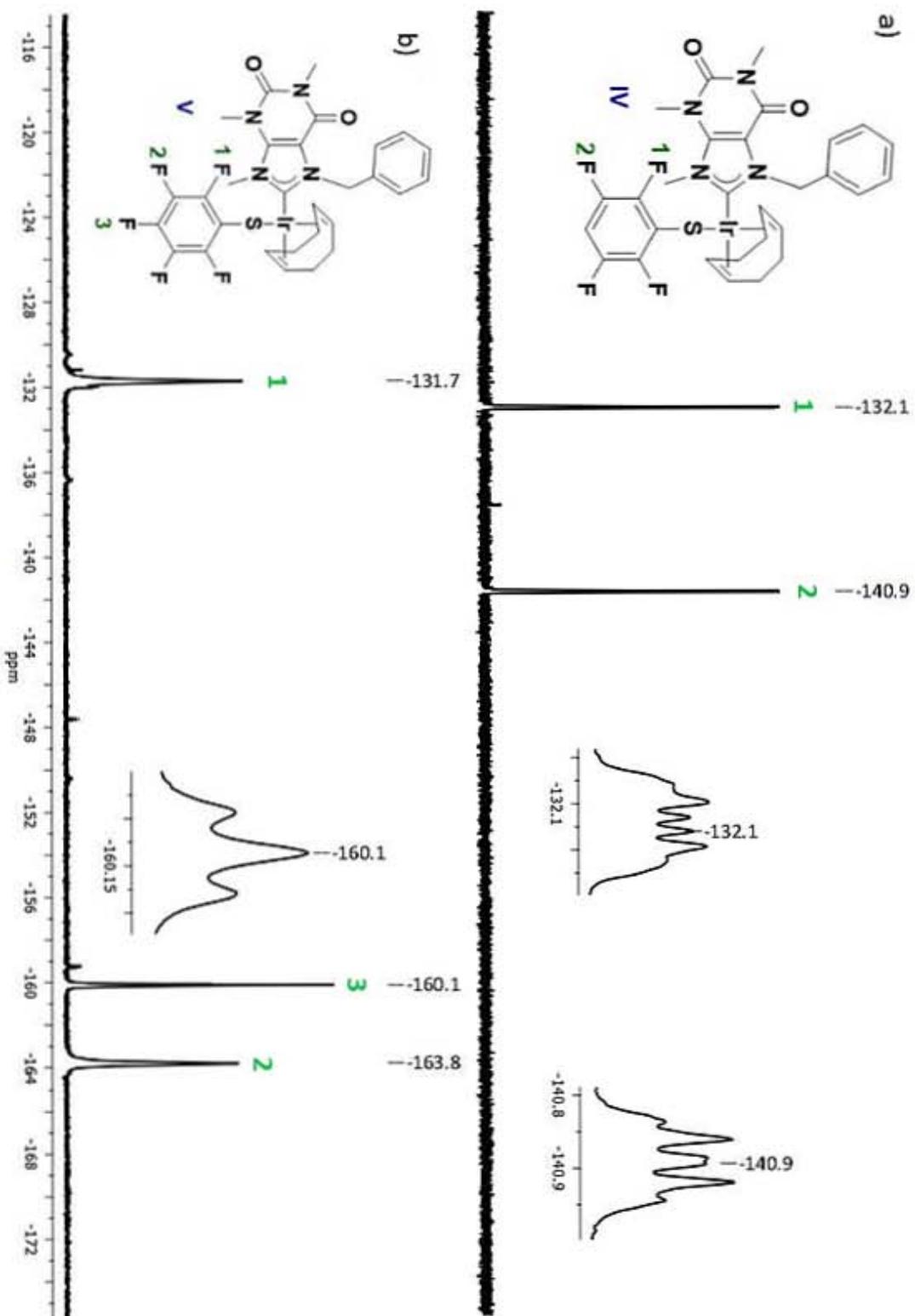


Figura 20. Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos a) IV y b) V en CDCl_3 (500 MHz) T.a.

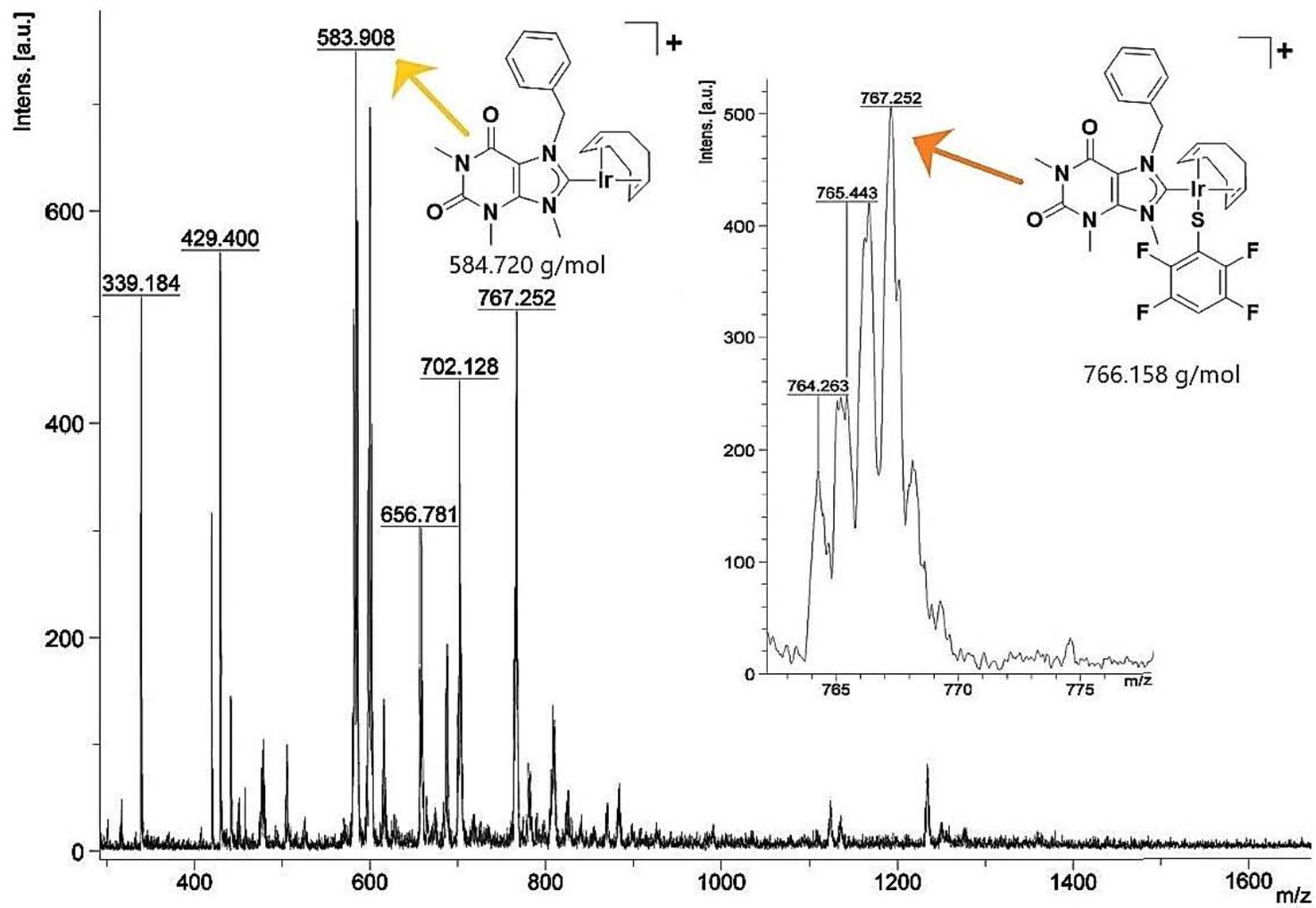


Figura 21. Espectro de masas de compuesto IV obtenido mediante MALDI-TOF

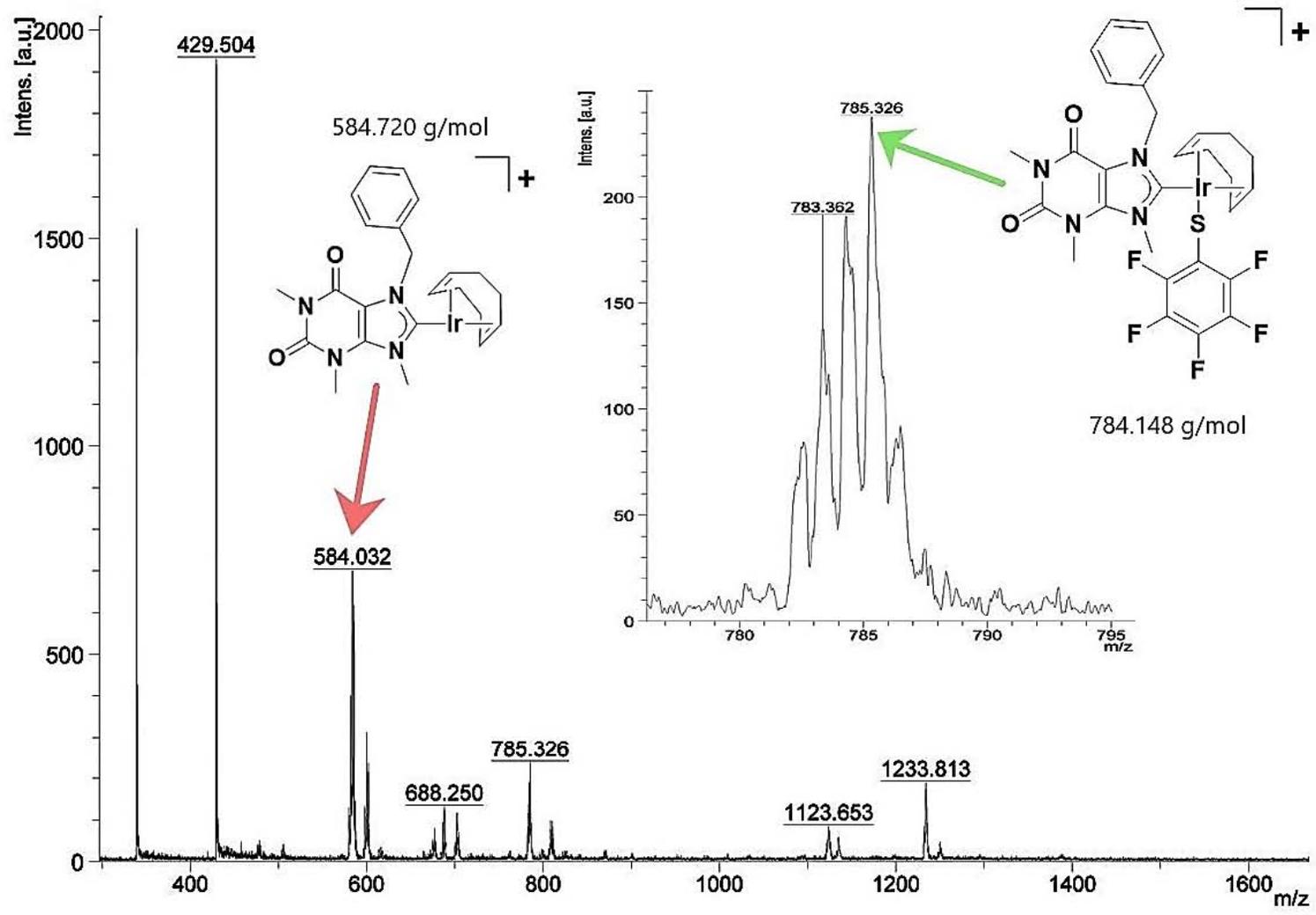


Figura 22. Espectro de masas de compuesto V obtenido mediante MALDI-TOF

3.2 Difracción de rayos X de los compuestos **IV** y **V**

Se lograron obtener cristales adecuados para realizar su análisis mediante difracción de rayos X de mono cristal de los compuestos **IV** y **V**. Los cristales fueron obtenidos mediante difusión lenta de hexano en una disolución concentrada del complejo en CH₂Cl₂. A continuación, se discutirá cada una de las estructuras moleculares elucidadas.

3.2.1 Difracción de rayos X de compuesto **IV**

El compuesto **IV** cristalizó en un sistema triclinico con un grupo espacial P-1, los parámetros de celda del sistema son $a= 7.3026$, $b= 9.4501$, $c= 20.9230$, $\alpha=78.7458$, $\beta=86.3229$, $\gamma=77.6856$. La celda unitaria contiene dos moléculas del compuesto y en la unidad asimétrica solo una molécula. En la **Figura 23** se muestra la estructura molecular de **IV**. El centro metálico se encuentra unido a un ligante NHC, un ligante tiolato y un COD completan su esfera de coordinación, generando una geometría cuadrada ligeramente distorsionada alrededor del Ir(I).

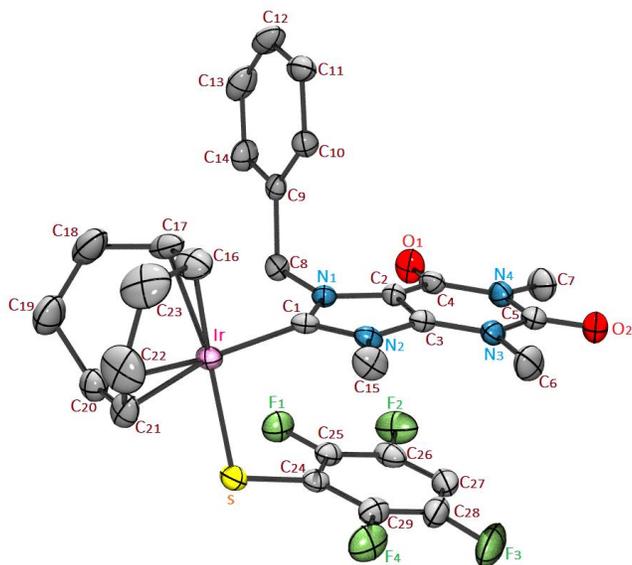


Figura 23. Estructura molecular de compuesto **IV**. Los elipsoides se muestran a un 30% de probabilidad y los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad

En la **Tabla 4** se resumen las distancias de enlace y ángulos más significativos. La distancia de enlace del centro metálico con el carbono carbénico es del 2.0090(4) Å, la cual es típica para Ir-C_{carbeno},⁶⁹ la distancia Ir-S es ligeramente mayor siendo de 2.3387(1) Å. Debida al efecto *trans* del ligante NHC, la distancia entre Ir(I) y C₂₀-C₂₁ es de 2.1010 Å, la cual es mayor en comparación con la medida entre Ir(I) y C₁₆-C₁₇ 2.0090 Å.

Tabla 4. Distancias (Å) y ángulos (°) representativos pertenecientes al compuesto IV

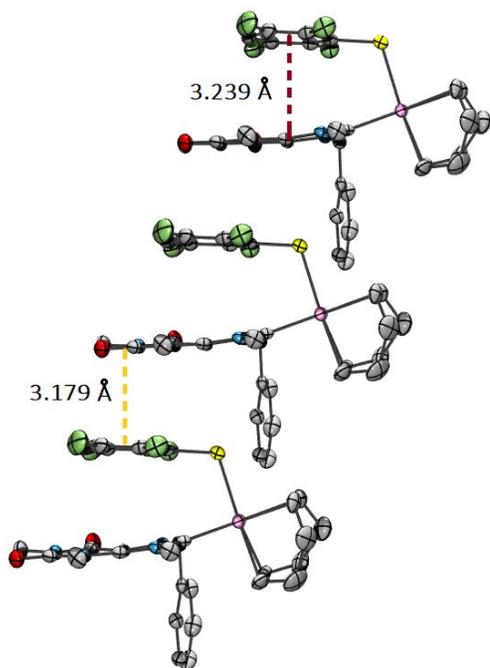
Átomos	Longitud de enlace (Å)	Átomos	Ángulos (°)
Ir-C ₁	2.0090 (4)	C ₁ -Ir- A	93.90
Ir-S	2.3387 (1)	A -Ir- B	86.49
Ir-A	2.0090	B -Ir-S	88.51
Ir-B	2.1010	S-Ir-C ₁	91.01
		Ir-S-C ₂₄	110.68
		N ₁ -C ₈ -C ₉	113.08

Para la determinación de la distancia y los ángulos de enlace del iridio con el ligante COD se tomó el punto intermedio entre los carbonos C₁₆-C₁₇ y C₂₀-C₂₁ a los cuales para mayor simplicidad nombraremos *A* y *B* respectivamente.

Un análisis más detallado del empaquetamiento de IV revela interacciones intramoleculares π - π entre el anillo fluorado y el ligante NHC, cuya distancia plano-centroide es de 3.239 Å (**Figura 24**). Del mismo modo, presenta interacciones intermoleculares π - π entre el ligante NHC y el anillo fluorado de otra molécula, la distancia entre centroides es de 3.179 Å, este apilamiento crece sobre el eje *a*. También podemos observar interacciones intermoleculares halógeno-halógeno, entre los átomos de flúor F₃-F₄, a una distancia de 2.940 Å.

⁶⁹ Valdés H., Poyatos M., Peris E., *Organometallics*, **2015**, 34, 1725-1729.

a)



b)

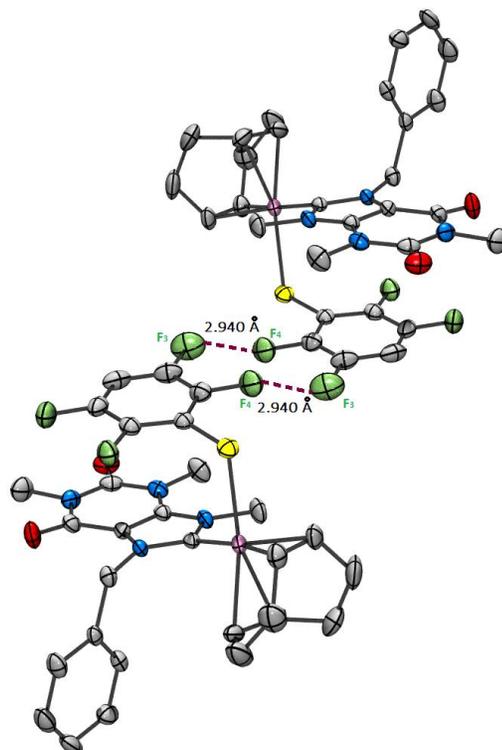


Figura 24. a) Interacciones π - π intramoleculares e intermoleculares de IV. b) Interacciones halógeno-halógeno de IV. Los átomos de hidrógenos han sido omitidos para mayor claridad.

3.2.2 Difracción de rayos X de compuesto V

El compuesto **V** cristalizó en un sistema monoclinico con grupo espacial $P 2_1/n$. La celda unitaria contiene cuatro moléculas del compuesto y la unidad asimétrica corresponde a una molécula del compuesto **V**. En la **Figura 25** se muestra la estructura molecular de **V**, se observa que el centro metálico se encuentra unido al fragmento NHC, y un ligante tiolato y un COD completan su esfera de coordinación, generando una geometría cuadrada plana ligeramente distorsionada alrededor del Ir(I).

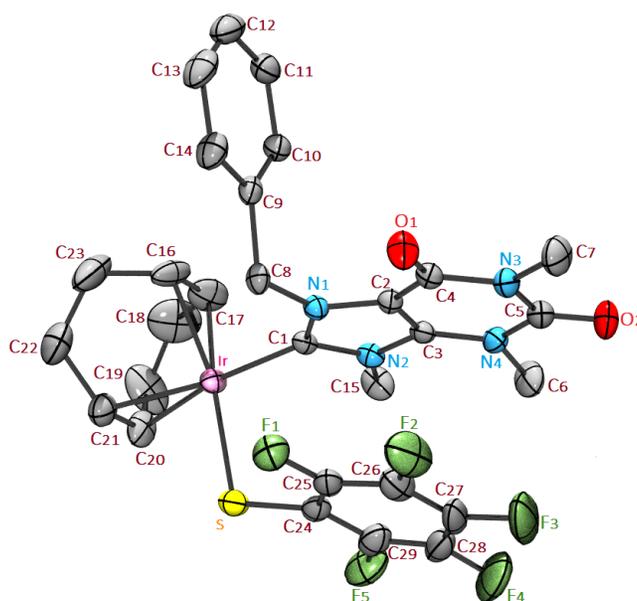


Figura 25. Estructura molecular de compuesto V. Los elipsoides se muestran a un 30% de probabilidad y los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

En la **Tabla 5** se resumen las distancias de enlace y ángulos más significativos de **V**. Las distancias de Ir-C_{carbénico} e Ir-S son 2.0240 (4) Å y 2.3310 (2) Å, siendo muy similares a las observadas para el complejo **IV**. Al igual que en el caso anterior el efecto *trans* de NHC se ve reflejado en las distancias Ir-(C₂₀-C₂₁) e Ir-(C₁₆-C₁₇), siendo ligeramente mayor el enlace *trans* al NHC.

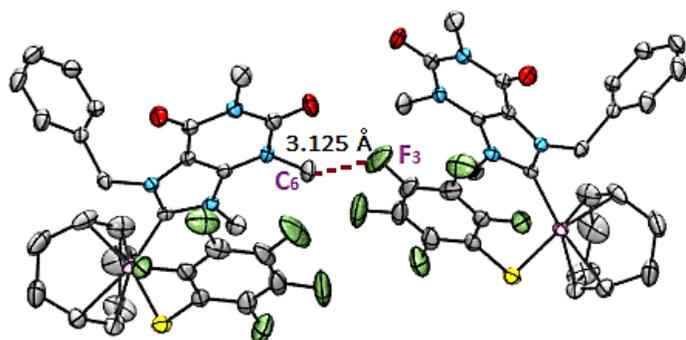
Tabla 5. Distancias (Å) y ángulos (°) representativos de **V**

Átomos	Longitud de enlace (Å)	Átomos	Ángulos (°)
Ir-C ₁	2.024 (4)	C ₁ -Ir-A	93.78
Ir-S	2.331 (2)	A-Ir-B	85.70
Ir-A	2.012	B-Ir-S	88.45
Ir-B	2.097	S-Ir-C ₁	92.00
		Ir-S-C ₂₄	110.22
		N ₁ -C ₈ -C ₉	113.87

Para la determinación de la distancia y los ángulos de enlace del iridio con el ligante COD se tomó el punto intermedio entre los carbonos C₁₆-C₁₇ y C₂₀-C₂₁ a los cuales para mayor simplicidad nombraremos *A* y *B* respectivamente

En esta estructura también podemos encontrar interacciones π - π intermoleculares, las cuales son ligeramente más largas en comparación con la estructura de **IV**, la distancia en **IV** es de 3.239 Å, mientras que en **V** es de 3.284. (**Figura 26**). Otra interacción relevante corresponde a C-F, la cual se observa entre C₆-F₃ y C₁₀-F₁. Las distancias determinadas fueron de 3.125 Å y 3.168 Å, respectivamente.

a)



b)

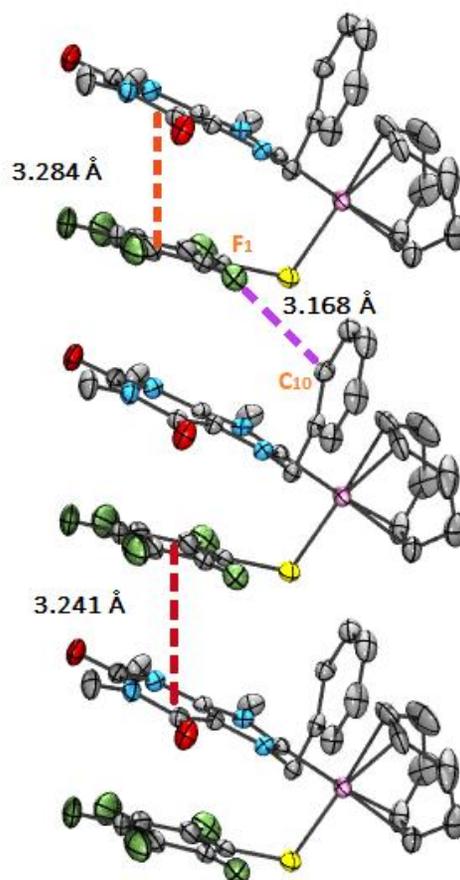


Figura 26. a) Interacciones C-F. b) Interacciones π - π intramolecular e intermolecular en compuesto V.

CAPÍTULO IV
EVALUACIÓN CITOTÓXICA

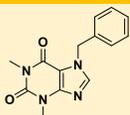
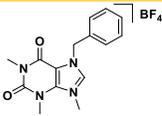
4.1 Evaluación citotóxica.

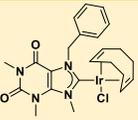
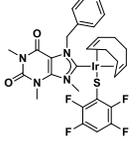
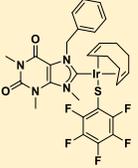
Se determinó la actividad citotóxica de todos los complejos preparados en las líneas celulares cancerosas de glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU). Las pruebas se realizaron a una concentración de 25 μM usando como vehículo DMSO. Con fines comparativos se incluyeron los compuestos **I** y **II**.

En la **Tabla 6** se muestran los resultados de la evaluación citotóxica. Se puede observar que los compuestos **I** y **II** son prácticamente inactivos en todas las líneas celulares evaluadas. Sin embargo, cuando se coordina el ligante al metal la actividad citotóxica se incrementa, llegando a presentar el complejo **III** inhibiciones del 99.5 % y 100 % para las líneas celulares cancerosas de próstata y pulmón, respectivamente. En cuanto a los complejos que contienen los ligantes tiolato fluorados, la actividad se incrementa. Los complejos **IV** y **V** inhibieron prácticamente al 100 % el crecimiento de todas las líneas celulares.

Debido a que el compuesto **III** posee una mayor selectividad, se determinó su valor de IC_{50} en las líneas celulares de cáncer de pulmón (SKLU-1) y próstata (PC-3), siendo de $10.68 \pm 0.7 \mu\text{M}$ y $7.83 \pm 0.4 \mu\text{M}$, respectivamente. Estos valores son muy cercanos a los determinados para cisplatino ($4.3 \pm 0.5 \mu\text{M}$ para SKLU-1 y $8.4 \pm 0.8 \mu\text{M}$ para PC-3), por lo que el compuesto **III** es un buen candidato para seguir estudiando su actividad anticancerígena.

Tabla 6. Porcentaje de inhibición de crecimiento de líneas celulares cancerosas utilizando los cinco compuestos obtenidos. Se empleó una concentración de 25 μM de cada uno de los compuestos y DMSO como vehículo

Compuesto	Glía de					
	sistema nervioso	Próstata	Leucemia	Colon	Mama	Pulmón
 I	1.9	4	---	---	---	22.3
 II	---	1.4	---	---	---	8.9

 III	----	99.5	55.8	55.8	69.3	100
 IV	100	98.4	100	100	100	100
 V	100	99.4	100	100	100	100

CAPÍTULO V
CONCLUSIONES

Se lograron sintetizar y caracterizar tres complejos de Ir(I) con un ligante NHC derivado de teofilina y tiolatos fluorados. Además, se obtuvieron cristales adecuados para realizar el análisis por difracción de rayos X de dos complejos. Debido a la presencia del anillo aromático el empaquetamiento de los complejos presenta interacciones intra- e intermoleculares del tipo π - π . De forma interesante, una de las estructuras contiene interacciones halógeno-halógeno entre los átomos F₄-F₃.

Además se determinó la actividad citotóxica de la serie de complejos, al igual que de los precursores orgánicos. Los compuestos I y II no presentan actividad, mientras que los complejos muestran una actividad muy elevada. La presencia de los ligantes tiolatos incrementa la actividad citotóxica, sin embargo se pierde selectividad.

El valor de IC₅₀ de III para las líneas celulares cancerosas de próstata (PC-3) y pulmón (SKLU-1) son muy cercanas a las del cisplatino, convirtiéndolo en un buen candidato para seguir estudiándolo como posible tratamiento de cáncer.

CAPÍTULO VI
SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.1 Reactivos e instrumentación

Para la síntesis de los compuestos se utilizaron los reactivos siguientes, los cuales fueron comprados en Sigma-Aldrich Chem. Co. y usados como se recibieron:

- Teofilina
- Bromuro de bencilo
- Hidróxido de potasio
- Tetraflouroborato de trimetiloxonio
- Carbonato de sodio
- Carbonato de potasio

Las sales de plomo,⁷⁰ $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ⁷¹, los compuestos **I** y **II** fueron sintetizadas en el laboratorio siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.⁷²

Para la determinación de peso 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 VARIAN, Unity Inova de 500 MHz. Los disolventes empleados fueron DMSO-d₆ y CDCl₃ los cuales contenían TMS como estándar primario, obtenidos de Cambridge Isotopos Inc. La espectrometría de masas por la técnica IE fue realizada en un espectrómetro de masas Jeol, marca SX 102 A. Para la espectrometría de masa obtenida mediante la técnica MALDI-TOF se utilizó un equipo Flex-PC de tipo microflex. 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 y fueron analizamos mediante los programas Mercury 4.1 y Olex2-1.2

⁷⁰ Pech M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, 46, 2699-2706.

⁷¹ Herd J. L., Lambert J. C., Senoff C. V., *Inorg. Synth*, **1974**, 15, 18–20.

⁷² Scattolin, T., Caligiuri I., Cavovese L., Demitri, N., Gambari. R., Lampronti, I., Santo C., Visentin, F. *Dalton Trans.* **2018**, 47, 13616-13630.

Las pruebas citotóxicas se realizaron bajo el protocolo de Sulforrodamina B establecido por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica. 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.

6.2 Síntesis de los complejos

Síntesis de III. Una disolución de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0.100 g, 0.15 mmol), compuesto II (0.108 g, 0.29 mmol) y K_2CO_3 (0.040 g, 0.29 mmol) en THF anhidro (20 mL) fue agitada durante 10 min a temperatura ambiente, pasado este tiempo se calentó la disolución a 65 °C por 24 h. Posteriormente, la disolución fue filtrada sobre celita, y todos los volátiles fueron removidos al alto vacío. El crudo de reacción fue purificado mediante columna cromatográfica empleando una mezcla 49:1 de CH_2Cl_2 /acetona como eluyente. **Rendimiento:** 0.073 g (41 %). **$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3):** δ 7.48 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.31 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.13 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 14.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 5.91 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 14.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.89 – 4.79 (m, 1H, CH_{COD}), 4.75 – 4.65 (m, 1H, CH_{COD}), 4.49 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.79 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.97 – 2.88 (m, 1H, CH_{COD}), 2.66 – 2.51 (m, 1H, CH_{COD}), 2.39 – 2.12 (m, 3H, $\text{CH}_2 \text{COD}$), 1.98 – 1.81 (m, 2H, $\text{CH}_2 \text{COD}$), 1.77 – 1.65 (m, 2H, $\text{CH}_2 \text{COD}$), 1.48 – 1.37 (m, 1H, $\text{CH}_2 \text{COD}$). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CDCl_3):** δ 188.4 (Ir-C_{carbeno}), 152.4 (C=O), 150.6 (C=O), 140.7 (C_{teofilina}), 136.6 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 109.6 (C_{teofilina}), 88.4 (CH_{COD}), 87.3 (CH_{COD}), 53.5 (CH_{COD}), 53.2 ($-\text{CH}_2-$), 52.8 (CH_{COD}), 39.0 ($-\text{CH}_3$), 34.4 (CH_{2 COD}), 32.3 (CH_{2 COD}), 31.9 ($-\text{CH}_3$), 30.2 (CH_{2 COD}), 28.6 (CH_{2 COD}), 28.4 ($-\text{CH}_3$). **Espectroscopía MS:** (20 V, m/z): 619.926 [M]⁺. **Anal. Teórico $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClIrN}_4\text{O}_2$ (620.16):** C, 44.47; H, 4.71; N, 9.02. **Experimental:** C, 44.78; H, 4.71; N, 8.54. **Punto de fusión:** (194-198 °C)

Procedimiento general para la síntesis IV y V. A una disolución de III (0.031 g, 0.05 mmol) en acetona (15 mL) se le añadió gota a gota una disolución de $[\text{Pb}(\text{SArF}_n)_2]$ (0.019 g, 0.03 mmol, para IV y 0.018 g, 0.03 mmol para V) en acetona (30 mL). La disolución fue agitada a temperatura

ambiente durante 24h. Después de este tiempo, la disolución fue filtrada sobre celita, y todos los volátiles fueron removidos al alto vacío.

Compuesto IV. Rendimiento: 0.021 g (53 %). $^1\text{H RMN (500 MHz, CDCl}_3\text{)}$: δ 7.33 – 7.24 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.23 – 7.17 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.63 – 6.52 (m, 1H, CH_{ArF}), 6.07 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 15.2$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 5.67 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 15.2$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.62 – 4.51 (m, 1H, CH_{COD}), 4.49 – 4.38 (m, 4H, $-\text{CH}_3$ and CH_{COD}), 3.77 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.91 – 2.79 (m, 1H, CH_{COD}), 2.45 – 2.36 (m, 1H, CH_{COD}), 2.34 – 2.19 (m, 2H, CH_2 COD), 2.15 – 2.05 (m, 1H, CH_2 COD), 1.95 – 1.79 (m, 2H, CH_2 COD), 1.78 – 1.60 (m, 2H, CH_2 COD), 1.44 – 1.30 (m, 1H, CH_2 COD). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 188.5 (Ir-Ccarbene), 152.1 (C=O), 150.4 (C=O), 144.7 – 144.0 (m, C_{ArF}), 141.3 – 140.5 (m, C_{ArF}), 140.4 ($\text{C}_{\text{teophylline}}$), 137.3 (C_{Ar}), 135.8 – 135.2 (m, $\text{C}_{\text{Ar-F}}$), 128.5 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 109.5 ($\text{C}_{\text{teophylline}}$), 101.3 (CH_{ArF}), 84.1 (CH_{COD}), 83.1 (CH_{COD}), 57.3 (CH_{COD}), 57.2 (CH_{COD}), 53.2 ($-\text{CH}_2-$), 39.2 ($-\text{CH}_3$), 34.2 (CH_2 COD), 31.9 (CH_2 COD), 31.7 ($-\text{CH}_3$), 30.4 (CH_2 COD), 28.7 (CH_2 COD), 28.6 ($-\text{CH}_3$). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (500 MHz, CDCl_3): δ -132.0 (m, $\text{C}_{\text{Ar-F}}$), -140.4 (m, $\text{C}_{\text{Ar-F}}$). **Espectroscopía MS** (20 V, m/z): 767.252 [M+H]⁺. **Anal. Teórico para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{IrN}_4\text{O}_2\text{S}$ (765.84)**: C, 45.42; H, 3.94; N, 7.31; S, 4.18. **Experimental**: C, 44.78; H, 3.80; N, 6.86; S, 4.25. **Punto de fusión**: 263°C

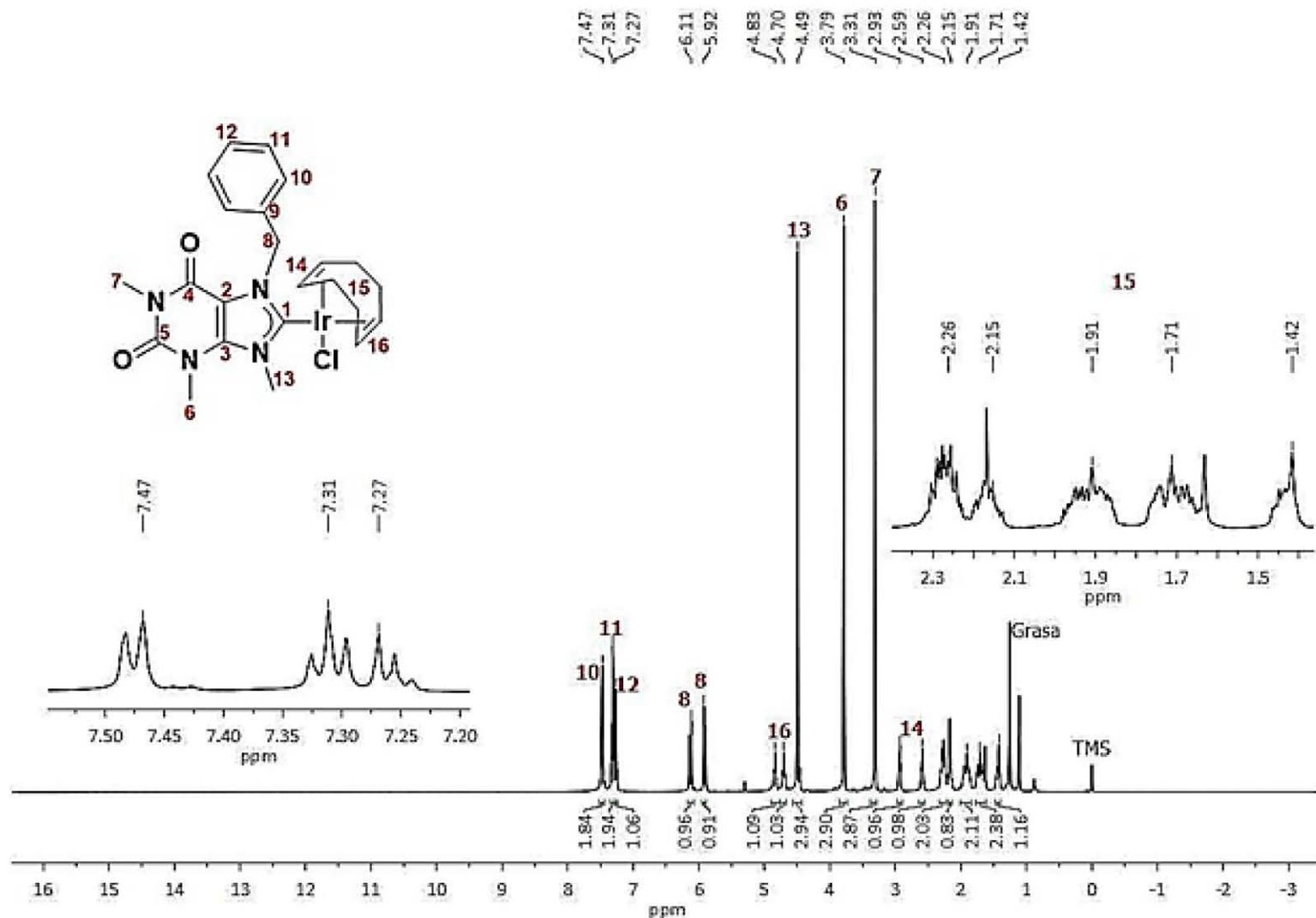
Compuesto V Rendimiento: 0.025 g (64 %). $^1\text{H RMN (500 MHz, CDCl}_3\text{)}$: δ 7.33 – 7.23 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.02 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 14.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 5.74 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 14.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$), 4.46 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 4.45 – 4.37 (m, 1H, CH_{COD}), 4.32 – 4.24 (m, 1H, CH_{COD}), 3.80 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.93 – 2.81 (m, 1H, CH_{COD}), 2.49 – 2.39 (m, 1H, CH_{COD}), 2.35 – 2.18 (m, 2H, CH_2 COD), 2.16 – 2.05 (m, 1H, CH_2 COD), 1.91 – 1.70 (m, 3H, CH_2 COD), 1.70 – 1.61 (m, 1H, CH_2 COD), 1.40 – 1.35 (m, 1H, CH_2 COD). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 188.3 (Ir-Ccarbene), 152.1 (C=O), 150.4 (C=O), 148.4 – 147.6 (m, C_{ArF}), 146.1 – 145.5 (m, C_{ArF}), 140.5 ($\text{C}_{\text{teofilina}}$), 137.0 (C_{Ar}), 136.8 – 135.7 (m, C_{ArF}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 121.6, 109.5 ($\text{C}_{\text{teofilina}}$), 84.0 (CH_{COD}), 82.9 (CH_{COD}), 57.6 (CH_{COD}), 57.6 (CH_{COD}), 53.1 ($-\text{CH}_2-$), 39.3 ($-\text{CH}_3$), 34.1 (CH_2 COD), 31.9 (CH_2 COD), 31.7 ($-\text{CH}_3$), 30.5 (CH_2 COD), 28.7 (CH_2 COD), 28.6 ($-\text{CH}_3$). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (471 MHz, CDCl_3): δ -131.72 (s, $\text{C}_{\text{Ar-F}}$), -160.14 (t, $\text{C}_{\text{Ar-F}}$), -163.81 (s, $\text{C}_{\text{Ar-F}}$). **Espectroscopía MS** (20 V, m/z): 785.326 [M+H]⁺. **Anal. teórico para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{IrN}_4\text{O}_2\text{S}$ (783.83)**: C,

44.38; H, 3.72; N, 7.14; S, 4.08 **Experimental:** C, 44.32; H, 3.45; N, 6.22; S, 3.87. **Punto de fusión:** 228°C

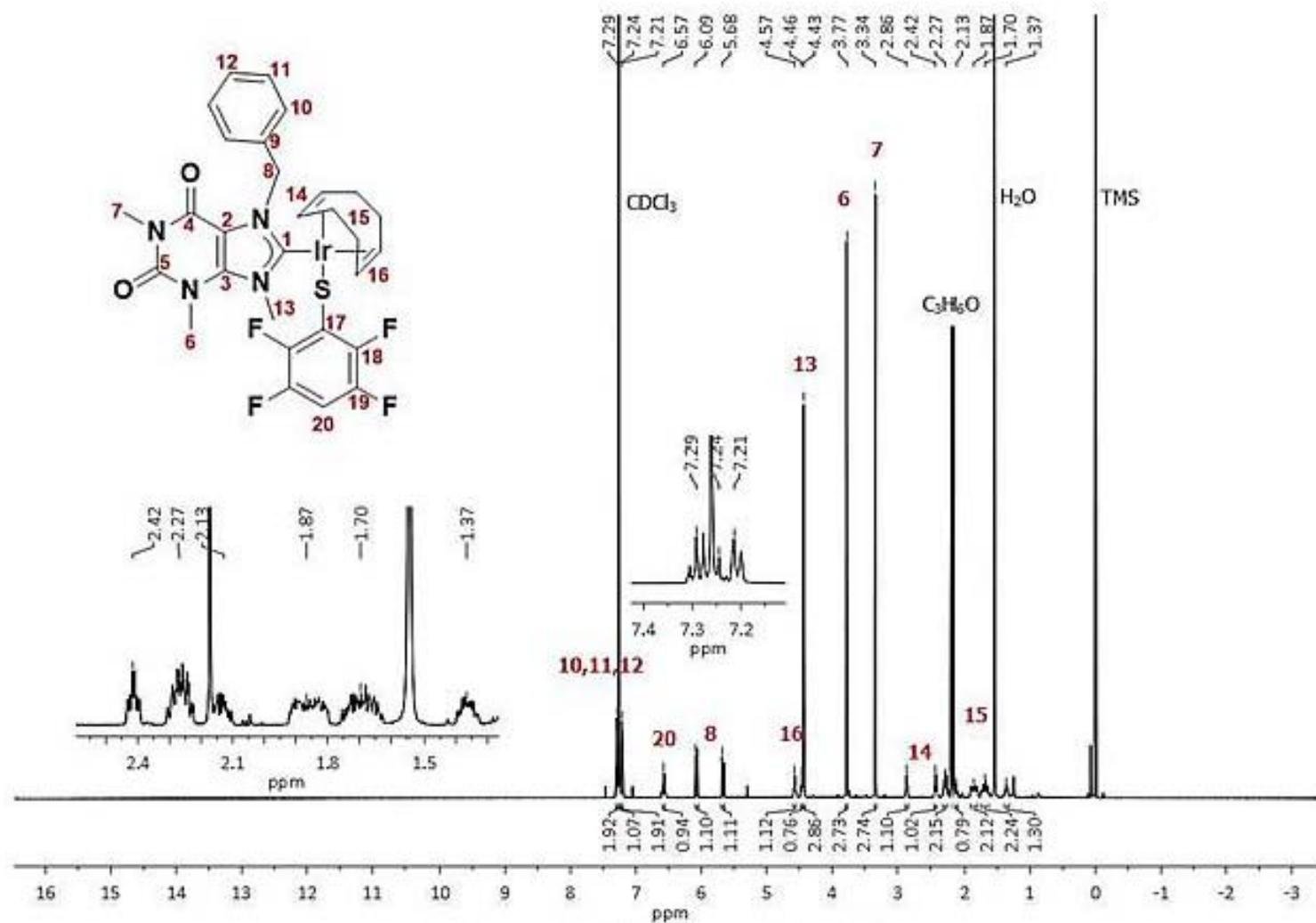
Tabla 7. Datos estructurales y de refinamiento para las estructuras de R-X de los compuestos IV y V

	Compuesto (IV)	Compuesto (V)
Fórmula empírica	C ₂₉ H ₂₈ F ₄ IrN ₄ O ₂ S	C ₂₉ H ₂₇ F ₅ IrN ₄ O ₂ S
Peso molecular	764.81	782.80
Temperatura (K)	298(2)	298(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073	0.71073
Sistema Cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P-1	P2 ₁ /n
a (Å)	7.3026(4)	7.1495(3)
b (Å)	9.4501(5)	41.6834(16)
c (Å)	20.9232(10)	9.7013(4)
α (°)	78.7458(14)	90
β (°)	86.3229(14)	102.4180(10)
γ (°)	77.6856(14)	90
Volumen (Å ³)	1383.19(12)	2823.5(2)
Z	2	4
ρ calc (g/cm ³)	1.836	1.842
μ (mm ⁻¹)	4.964	4.871
F (0 0 0)	750	1532
Tamaño del cristal (mm ³)	0.315 x 0.064 x 0.037	0.389 x 0.209 x 0.138
2θ rango de los datos colectados (°)	2.245, 25.364	2.204, 25.343
Max. y min. transmisión	0.7452 and 0.4839	0.7452 and 0.4910
Reflexiones colectadas	15479	35638
Reflexiones independientes	5059	5165
GOF	1.172	1.258
Datos/restricciones/parámetros	5059 / 0 / 373	5165 / 0 / 382
R1 I ≥ 2σ (I)	0.0306	0.0357
wR2 I ≥ 2σ (I)	0.0619	0.0718

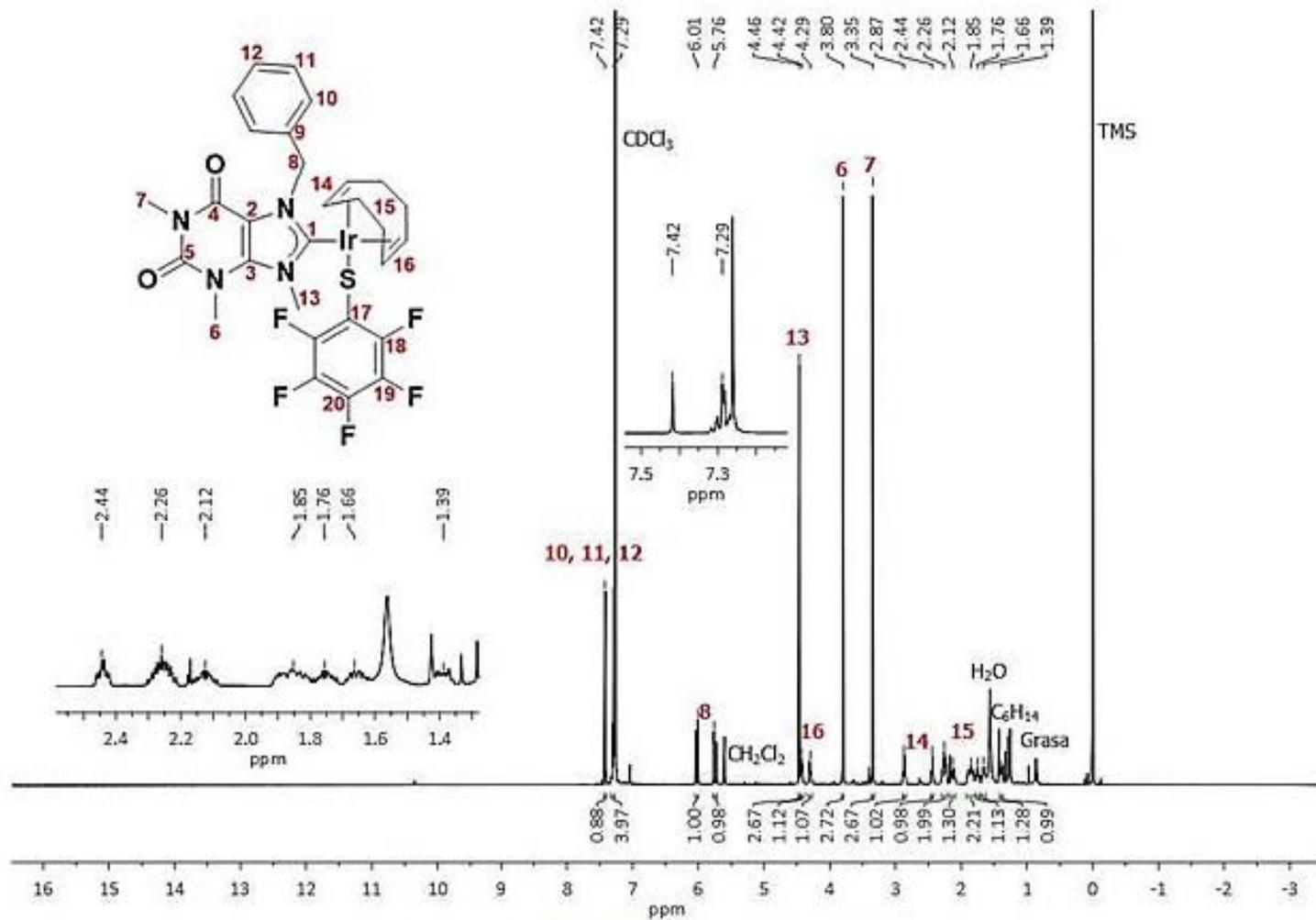
Anexos



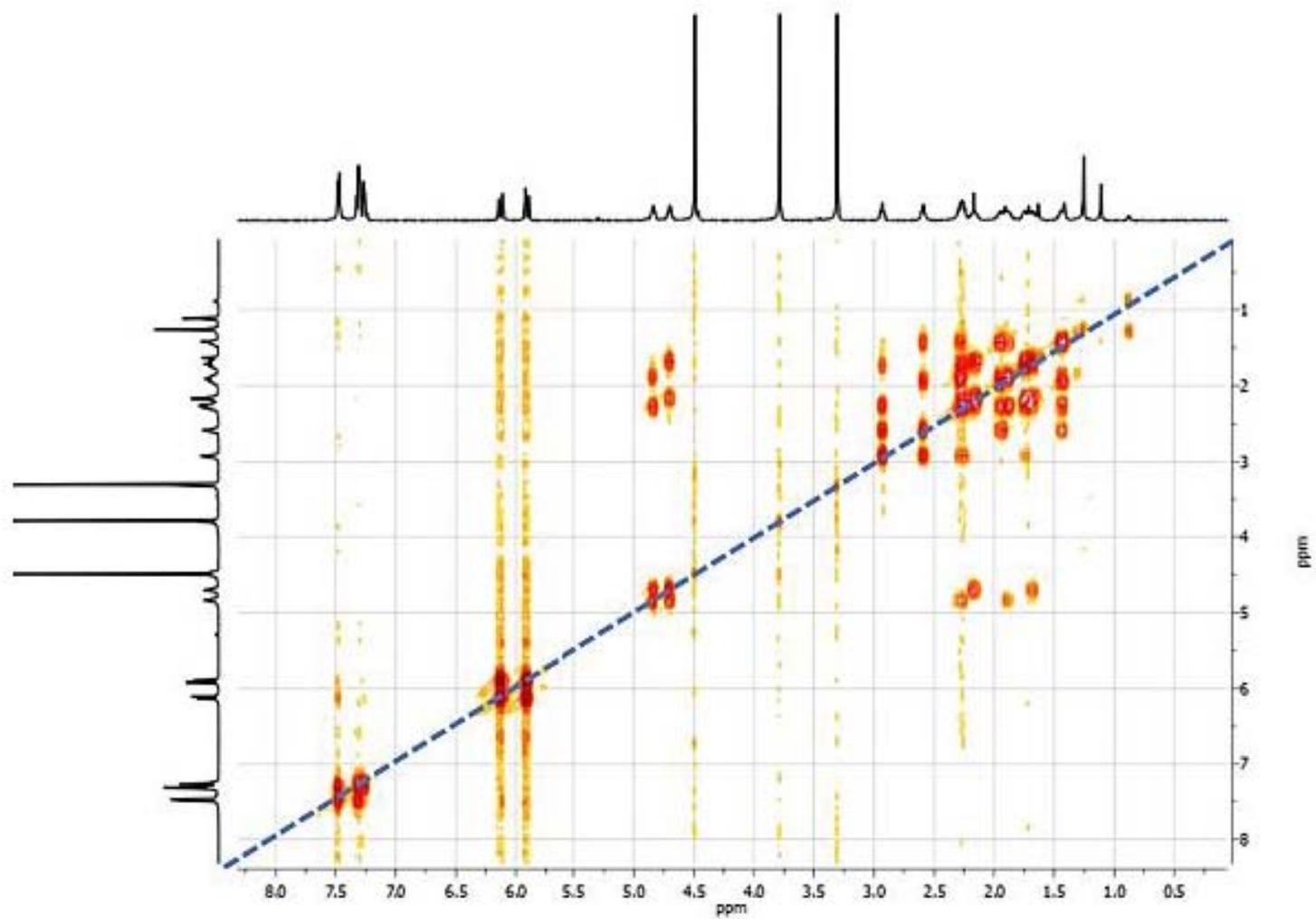
Espectro de RMN de ¹H de compuesto III en CDCl₃ (500 MHz)



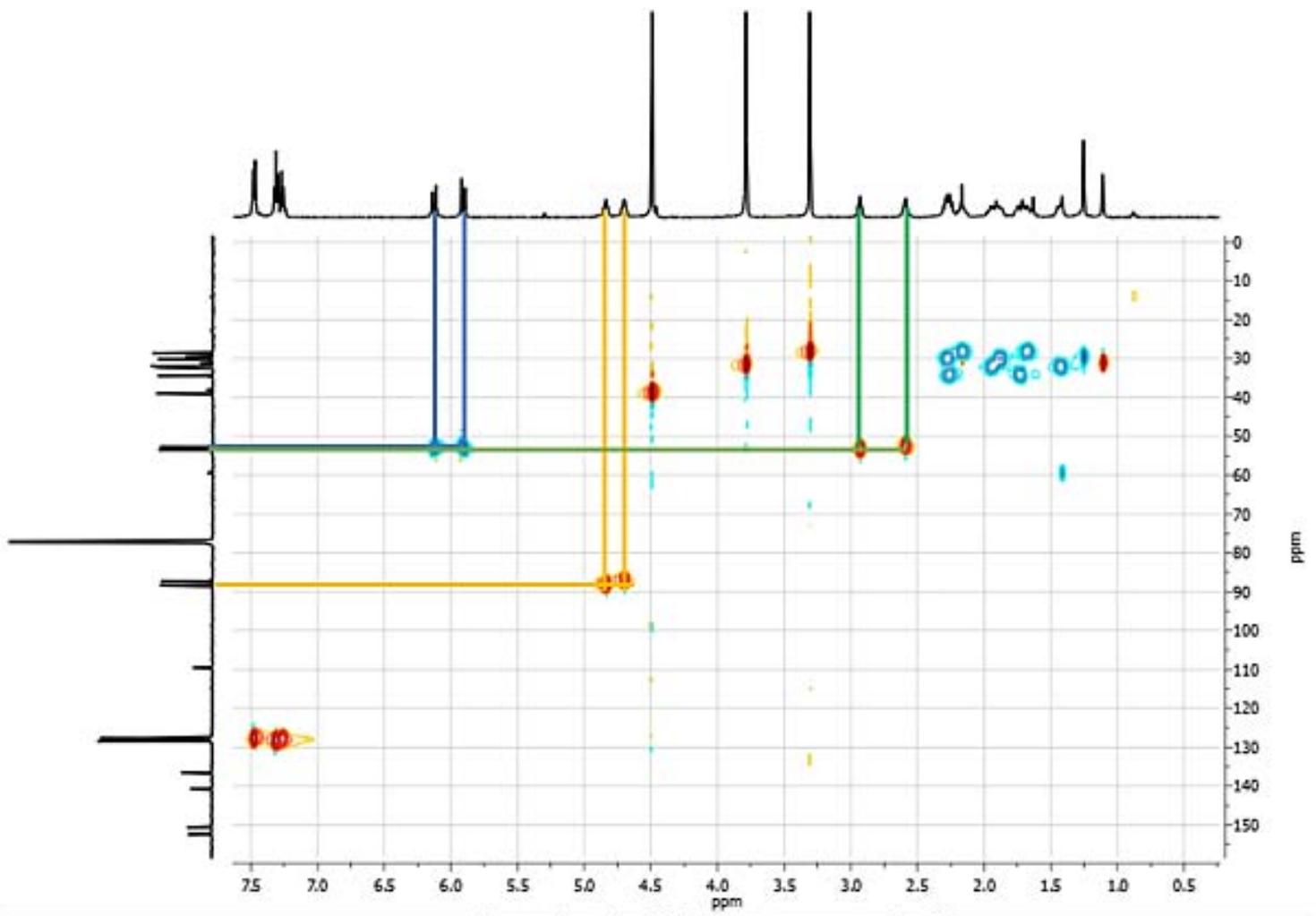
Espectro de RMN ¹H de IV en CDCl₃ (500 MHz)



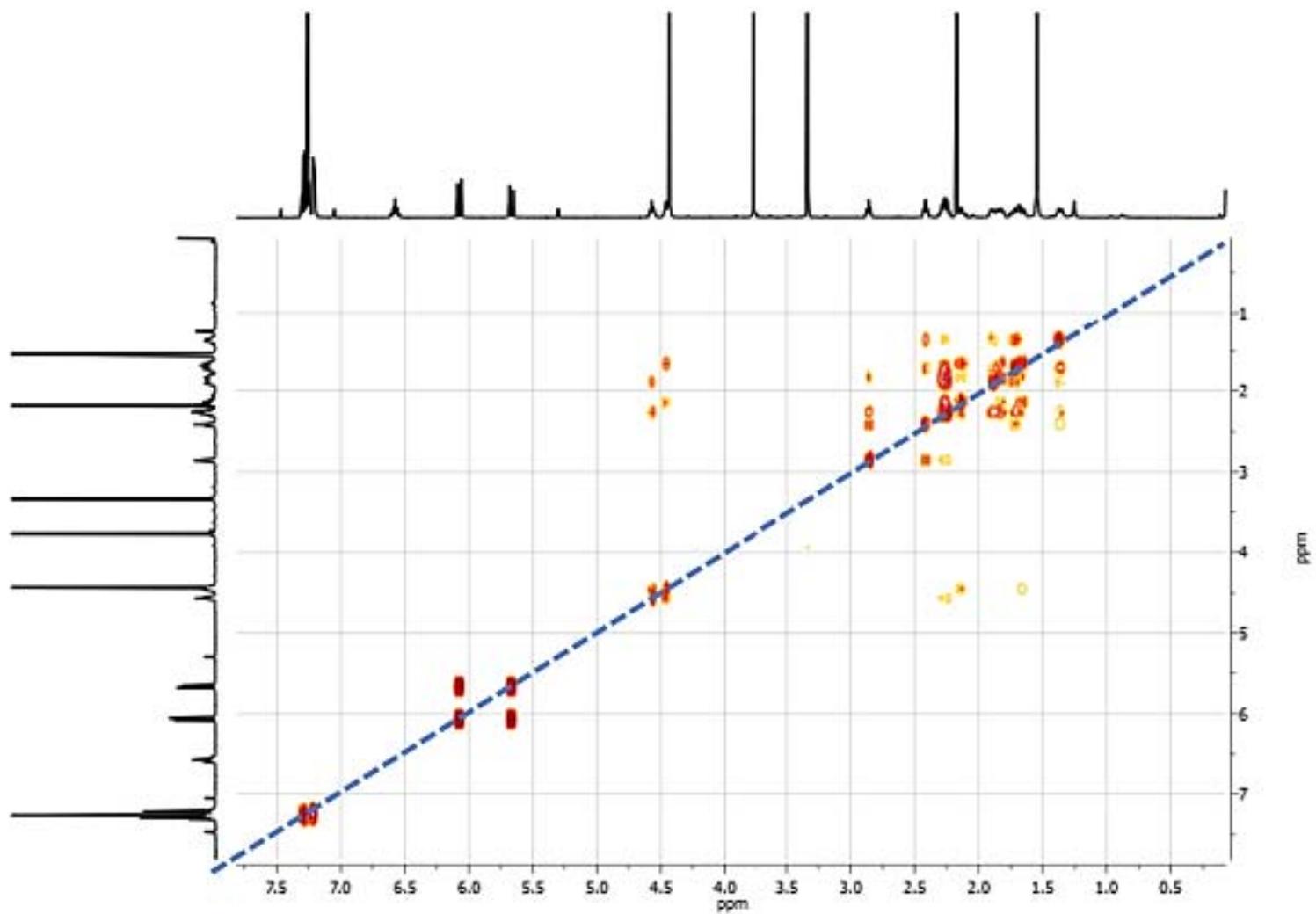
Espectro de RMN ^1H de V en CDCl_3 (500 MHz)



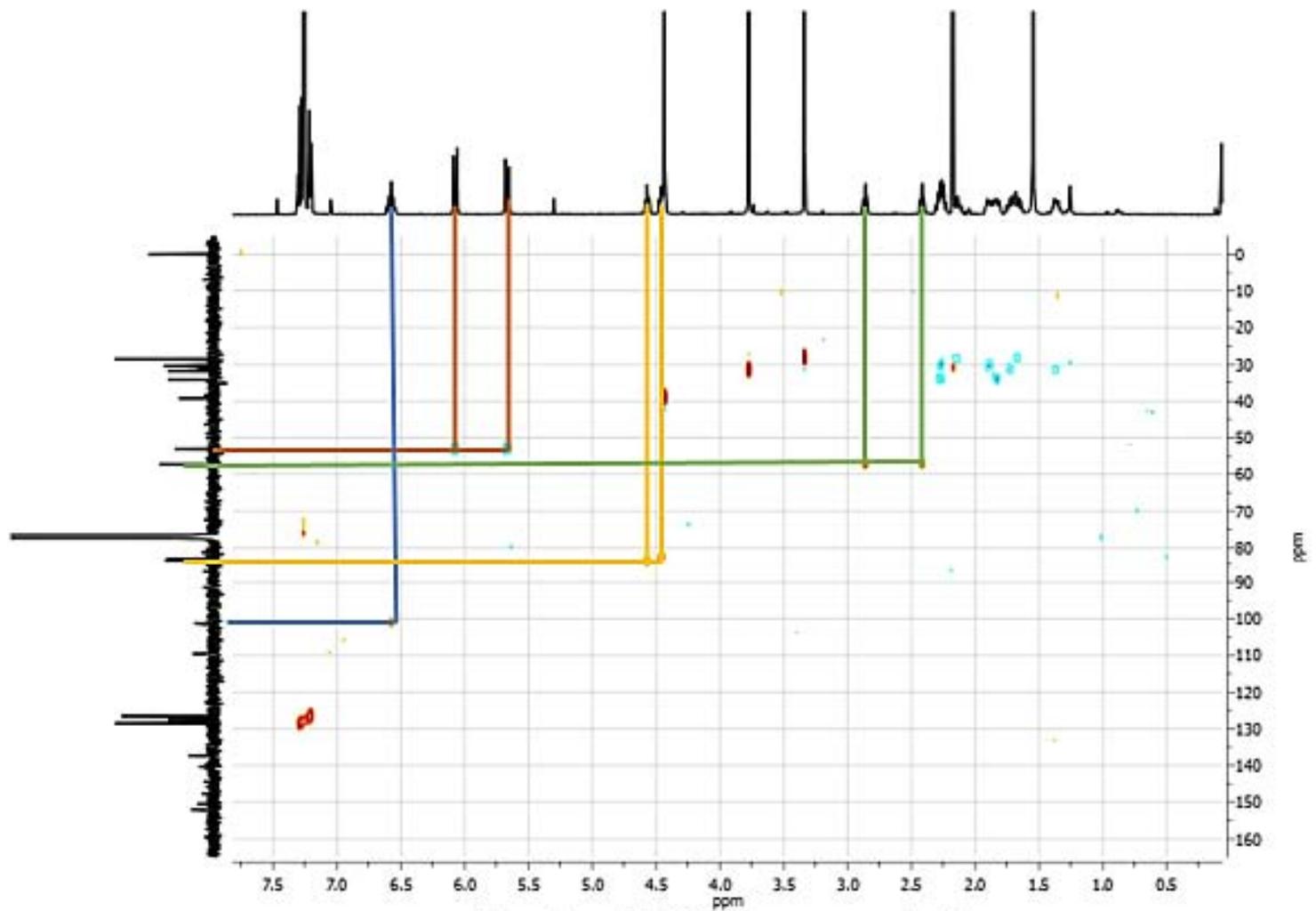
Espectro de COSY de compuesto III



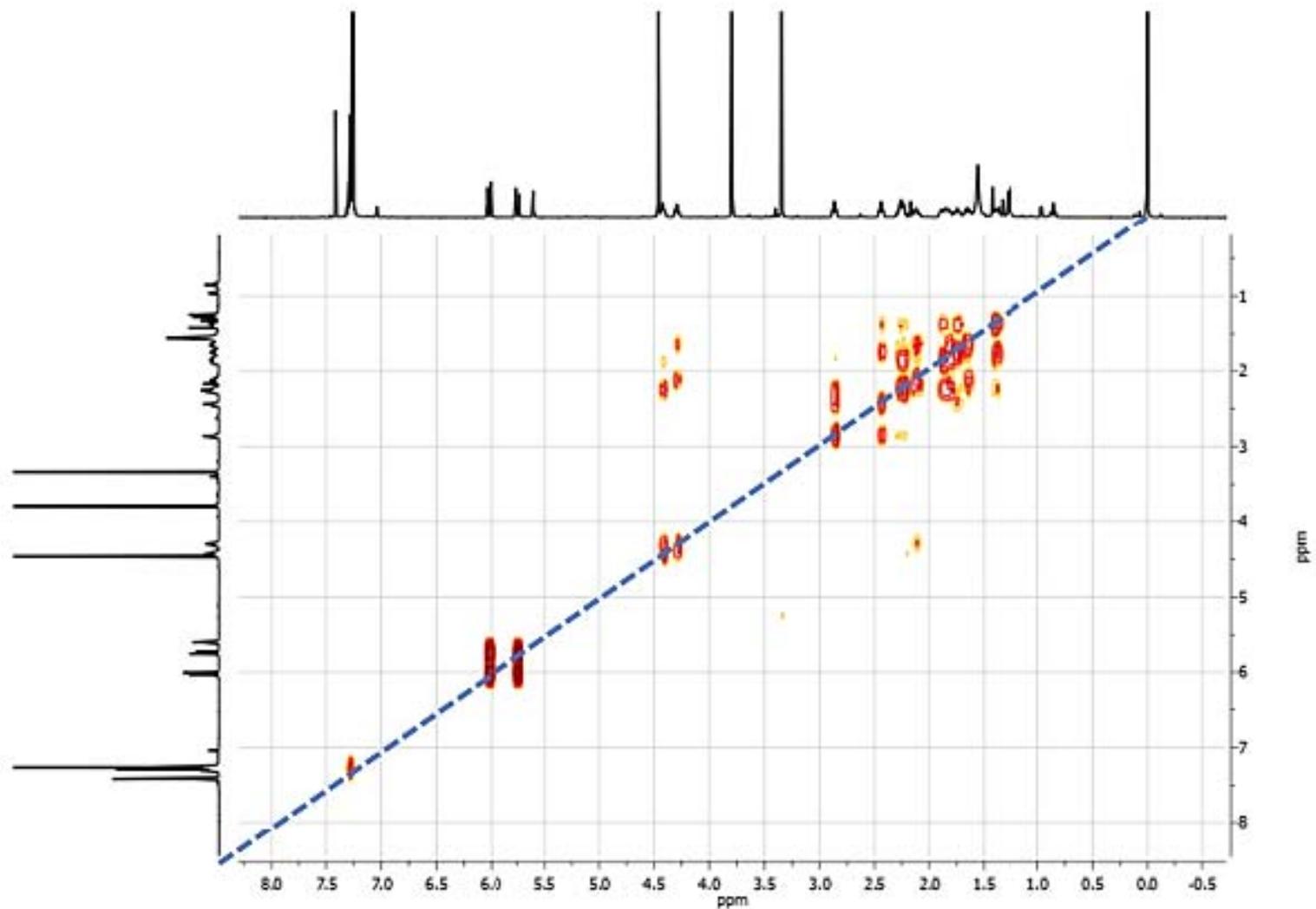
Espectro de HSQC de compuesto III



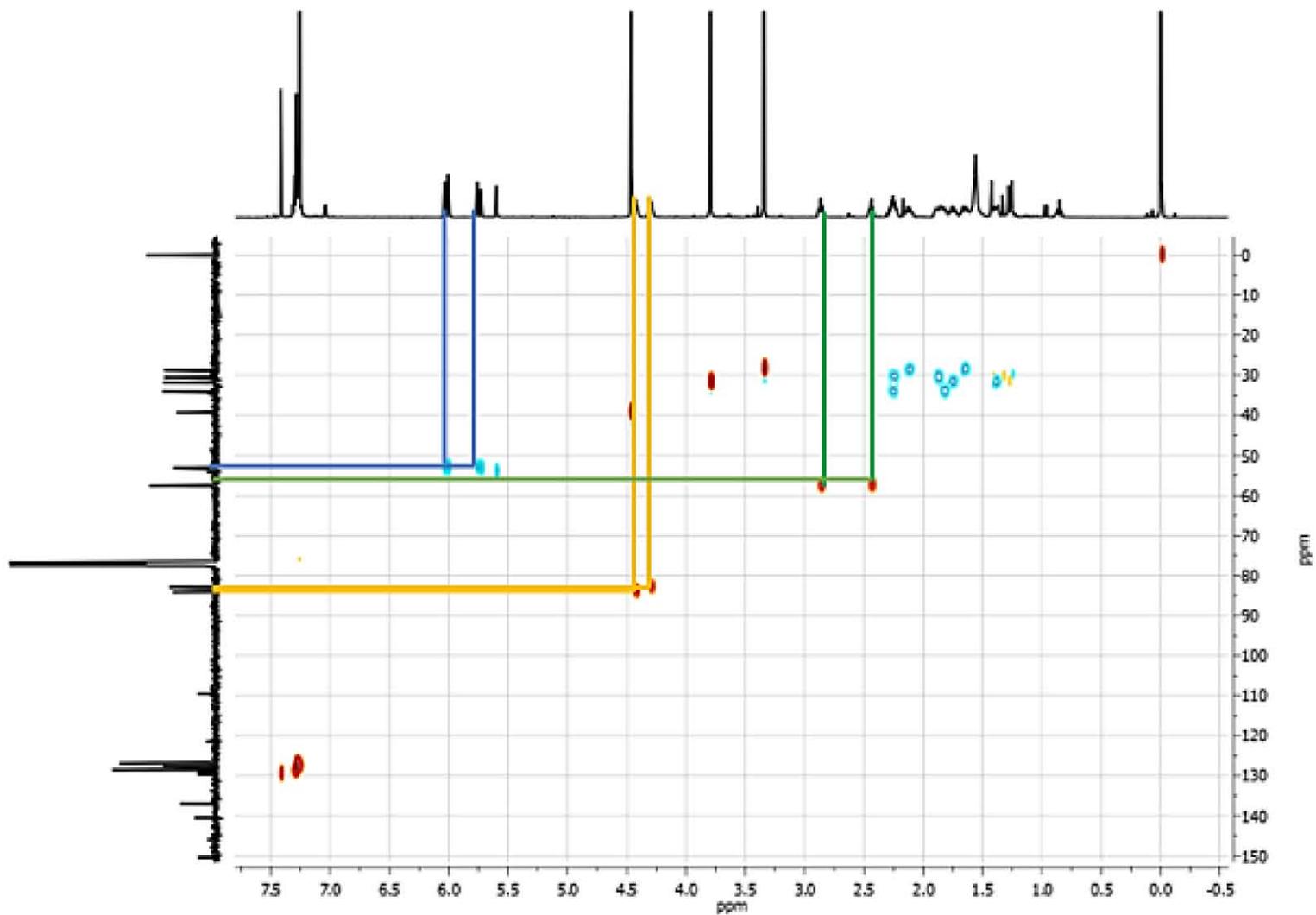
Espectro de COSY de compuesto IV



Espectro de HSQC de compuesto IV



Espectro de COSY de compuesto V



Espectro de HSQC de compuesto V