



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**Síntesis y caracterización de carbenos N – Heterocíclicos
de Ru (II) fluorados derivados de imidazo [1, 5 – a] piridi-
nas. Estudio de su actividad biológica.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Q U Í M I C O
P R E S E N T A :

**JORDI ALAIN ALEJANDRO
RUIZ GALINDO.**



Ciudad Universitaria, CD. MX.

2021



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:

Jorge Luis López Zepeda.

VOCAL:

David Morales Morales.

SECRETARIO:

Héctor García – Ortega.

1ER. SUPLENTE:

Blas Flores Pérez.

2DO. SUPLENTE:

Juan Manuel Germán Acacio.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 3, Departamento de Química Inorgánica. Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. David Morales Morales.

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. Hugo Christian Valdés Rivas.

SUSTENTANTE:

Jordi Alain Alejandro Ruiz Galindo.

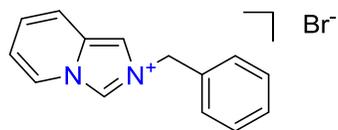
Contenido

Compuestos sintetizados	III
<i>Sales de 3 – bencilimidazo [1, 5 – a] piridinio</i>	III
<i>Complejos tipo NHC de Ru (II)</i>	IV
Símbolos y abreviaturas	V
Índice de Figuras	VII
Índice de Reacciones	VIII
Índice de Tablas	IX
1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1. <i>Carbenos</i>	2
2.2. <i>Carbenos tipo Fischer y tipo Schrock</i>	6
2.3. <i>Carbenos N – heterocíclicos (NHC)</i>	7
2.4. <i>Propiedades electrónicas y estéricas de los NHC</i>	11
2.5. <i>Cambios estructurales en los NHC y su relación con la modulación del carácter π – acceptor del centro carbénico</i>	13
2.6. <i>Los NHC coordinados a metales de transición</i>	15
2.7. <i>La Química Inorgánica Medicinal (QIM) y los metalofármacos</i>	16
2.8. <i>Relación Estructura – Actividad</i>	19
2.9. <i>Especies Reactivas de Oxígeno (ROS)</i>	21
2.10. <i>El cáncer como uno de los grandes padecimientos de la época moderna</i>	22
2.11. <i>Ventajas estructurales y electrónicas del Ru como centro de coordinación</i>	26
2.12. <i>Características estructurales y aplicaciones de las imidazopiridinas</i>	27
3. Hipótesis y Objetivos	29
3.1. <i>Hipótesis</i>	29
3.2. <i>Objetivos</i>	29
4. Resultados y discusión	31
4.1. <i>Síntesis de sales de imidazolio y complejos NHC de Ru (II)</i>	31
4.1.1. <i>Síntesis de sales de 3 – bencilimidazo [1, 5 – a] piridinio</i>	31
4.1.2. <i>Síntesis de los complejos tipo NHC de Ru (II)</i>	34
4.2. <i>Caracterización de los compuestos obtenidos</i>	36
4.2.1. <i>Caracterización de las sales de 3 – bencilimidazo [1, 5 – a] piridinio</i>	37

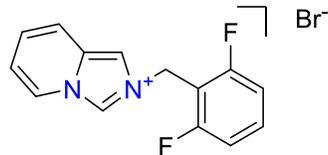
Espectro de RMN – ¹H de L – 8	37
Espectro de RMN – ¹³C {¹H} de L – 8	38
Espectrometría de masas de L – 8 (ESI)	40
Análisis cristalográfico de L – 8	42
4.2.2. Caracterización de Complejos tipo NHC de Ru (II)	45
Espectro de RMN – ¹H de C – 1	45
Espectro de RMN – ¹³C {¹H} de C – 1	47
Espectrometría de masas de C – 1 (ESI)	49
Análisis cristalográfico de C – 1	51
4.2.3. Análisis espectroscópico conjunto	54
Serie de precursores	54
Serie de complejos tipo NHC	59
5. Pruebas biológicas	62
Cultivo de líneas celulares y medio de cultivo	62
Ensayo de citotoxicidad	62
5.1. <i>Medición de la inhibición del crecimiento celular e IC₅₀</i>	63
6. Conclusiones	68
7. Bibliografía	70
8. Anexos	A-1
A. <i>Mecanismos de reacción</i>	A-1
B. <i>Información cristalográfica complementaria</i>	B-1
C. <i>Información adicional</i>	C-1
D. <i>Miscelánea de Espectros de Resonancia Magnética Nuclear</i>	D-1

Compuestos sintetizados.

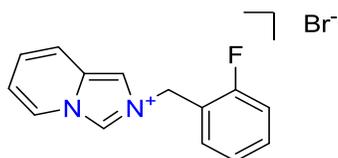
Sales de 3 – bencilimidazo [1, 5 – a] piridinio.



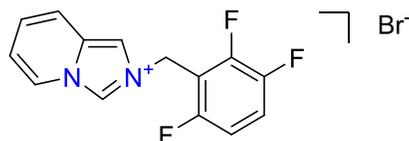
L-1



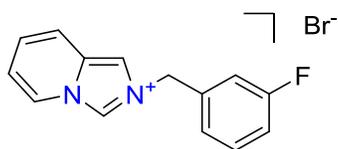
L-5



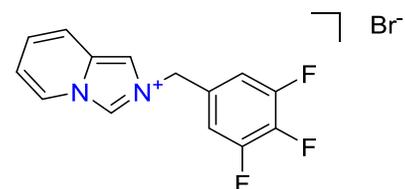
L-2



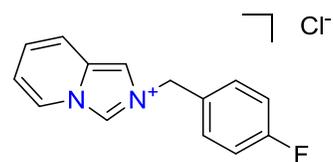
L-6



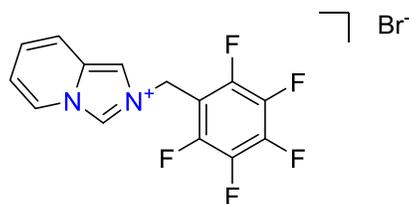
L-3



L-7

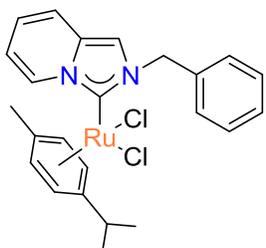


L-4

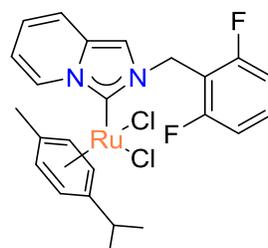


L-8

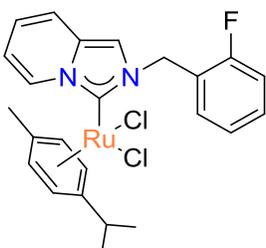
Complejos tipo NHC de Ru (II).



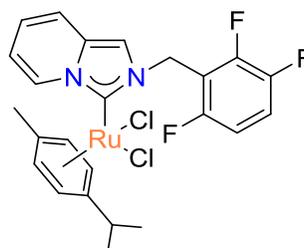
C-1



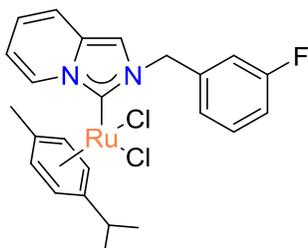
C-5



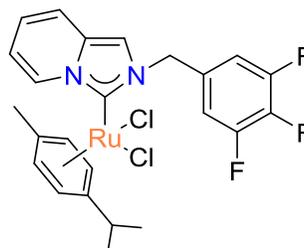
C-2



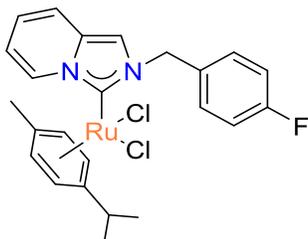
C-6



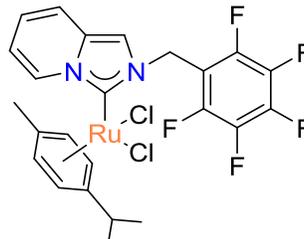
C-3



C-7



C-4



C-8

Símbolos y abreviaturas.

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Adenosín trifosfato
CDA	Análisis de descomposición de carga
Å	Angstrom
ANE	Antes de Nuestra Era
NHC	Carbenos N – Heterocíclicos
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
HSQC	Coherencia Cuántica Heteronuclear Simple
IC ₅₀	Concentración Inhibitoria al 50%
TLC	Cromatografía en Capa Fina
c.b.p.	cuanto baste para
MALDI – TOF	Desorción/ionización mediante láser asistida por matriz acoplada a un analizador de tiempo de vuelo
DBU	Diazobicicoundeceno
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
[Ru(p – cymene)Cl ₂] ₂ (Ru p – cimeno)	Dímero de dicloro (p-cimeno) rutenio (II)
Éter	Dimetileter
DMSO – d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
eV	Electronvolt (1 eV = 1.6 x 10 ⁻¹⁹ J)
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
COSY	Espectroscopía Correlacionada
S	Espín total
EtOH	Etanol
NSAID	Fármacos Antiinflamatorios no Esteroideos
ESI	Ionización por Electrospray
DART	Análisis Directo en Tiempo Real
FAB	Bombardeo de Átomos Rápidos

kcal	kilocaloría
MHz	Megahertz
M	Metal
MeOH	Metanol
M	Multiplicidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
Ag ₂ O	Óxido de Plata
ppm	Partes por millón
$\% V_{Bur}$	Porcentaje de volumen enterrado
QIM	Química Inorgánica Medicinal
SAR	Relación Estructura – Actividad
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Ru	Rutenio
s.	Siglo
SNC	Sistema Nervioso Central
SOD	Súper Óxido – Dismutasa
THF	Tetrahidrofurano
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

Índice de Figuras

[Figura 2.1](#) Representación general de un carbeno

[Figura 2.2](#) Posible geometría y configuración electrónica de un carbeno

[Figura 2.3](#) Relación entre el ángulo de enlace y la brecha de energía entre los orbitales de los carbenos

[Figura 2.4](#) Forma general de los carbenos tipo Fischer y tipo Schrock

[Figura 2.5](#) Complejo metal – carbeno NHC

[Figura 2.6](#) Tipos más comunes de NHC

[Figura 2.7](#) Efecto inductivo (arriba) y mesomérico (abajo)

[Figura 2.8](#) Efecto “*push – pull*” en los NHC

[Figura 2.9](#) Principales aplicaciones de los NHC

[Figura 2.10](#) Parámetros estructurales susceptibles de modificación en un NHC

[Figura 2.11](#) Representación gráfica del parámetro $\% V_{Bur}$

[Figura 2.12](#) Adaptación del gráfico de Bertrand

[Figura 2.13](#) Variedades estructurales y electrónicas de los complejos de Ru

[Figura 2.14](#) Fármacos no benzodiazepinas.

[Figura 2.15](#) Fármacos no benzodiazepinas. Ejemplos de fármacos derivados de imidazopiridinas.

[Figura 3.1](#) Complejos propuestos para sintetizar

[Figura 4.1](#) Espectro de RMN – ^1H de L – 8 (DMSO – d_6 , 400 MHz, 25 °C)

[Figura 4.2](#) Espectro de RMN – ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de L – 8 (DMSO – d_6 , 100 MHz, 25 °C)

[Figura 4.3](#) Patrón de fragmentación propuesto para L – 8

[Figura 4.4](#) Espectro de masas de L – 8 (ESI)

[Figura 4.5](#) Formas mesoméricas de L – 8

[Figura 4.6](#) Estructura cristalina de L – 8

[Figura 4.7](#) Espectro de RMN – ^1H de C – 1 (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C)

[Figura 4.8](#) Espectro de RMN – ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de C – 1 (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C)

[Figura 4.9](#) Patrón de fragmentación propuesto para C – 1

[Figura 4.10](#) Espectro de masas de C – 1 (ESI)

[Figura 4.11](#) Estructura cristalina de C – 1

[Figura 5.1](#) Gráfico del porcentaje de inhibición de la serie NHC por línea celular

[Figura 5.2](#) Gráfico de pIC_{50} de complejos selectos de la serie NHC contra *cis* – platino

[Figura A1](#) Mecanismo de reacción para la formación de la imidazo [1, 5 – a] piridina

[Figura A2](#) Mecanismo de reacción de la formación de la sal de imidazolio

[Figura A3](#) Mecanismo de reacción de la formación del carbeno N – Heterocíclico y su enlace al metal

[Figura B1](#) Estructura cristalina de L – 6

[Figura B2](#) Celda unitaria de L – 6

[Figura B3](#) Celda unitaria de L – 8

[Figura B4](#) Celda unitaria de C – 1

Índice de Reacciones.

[Reacción 4.1](#) Síntesis general de 3 – bencilimidazo [1, 5 – a] piridinio

[Reacción 4.2](#) Síntesis general de los NHC de Ru (II)

Índice de Tablas.

[Tabla 4.1](#) Resumen de la síntesis de los ligantes

[Tabla 4.2](#) Resumen de la síntesis de los complejos

[Tabla 4.3](#) Asignaciones de carbonos bencílicos para L – 8

[Tabla 4.4](#) Distancias de enlace selectas para L – 8

[Tabla 4.5](#) Ángulos de enlace de importancia en L – 8

[Tabla 4.6](#) Asignaciones de los carbonos en el anillo fusionado para C – 1

[Tabla 4.7](#) Distancias de enlace selectas para C – 1

[Tabla 4.8](#) Ángulos de enlace de importancia en C – 1

[Tabla 4.9 a](#) Desplazamiento químico medio para protones selectos de la serie de precursores

[Tabla 4.9 b](#) Constantes de acoplamiento de protones selectos para la serie de precursores

[Tabla 4.10 a](#) Desplazamiento químico para carbonos selectos de la serie de precursores

[Tabla 4.10 b](#) Constantes de acoplamiento de carbonos selectos para la serie de precursores

[Tabla 4.11 a](#) Desplazamiento químico medio para protones selectos de la serie de NHC

[Tabla 4.11 b](#) Constantes de acoplamiento de protones selectos para la serie de NHC

[Tabla 4.12 a](#) Desplazamiento químico para carbonos selectos de la serie de NHC

[Tabla 4.12 b](#) Constantes de acoplamiento de carbonos selectos para la serie de NHC

[Tabla 5.1](#) Listado de líneas celulares

[Tabla 5.2](#) Porcentaje de inhibición del crecimiento por la línea celular

[Tabla 5.3](#) Concentración Inhibitoria al 50% para compuestos selectos de la serie NHC

[Tabla B1](#) Información cristalográfica complementaria de L – 6

[Tabla B2](#) Información cristalográfica complementaria de L – 8

[Tabla B3](#) Información cristalográfica complementaria de C – 1

1. Introducción.

A lo largo de los años los carbenos se han ido abriendo paso a través de las ciencias químicas desde ser un mero descubrimiento casual (al igual que la gran mayoría en la historia), hasta ocupar un lugar importante en varias ramas de la Química desde el momento en el que se logró probar su existencia mediante caracterizaciones espectroscópicas en la década de 1950 y hasta la fecha tanto en la rama orgánica al ser introducidos por Doering y Hoffman como en la organometálica presentados por Fischer y Maasböl¹; con aplicaciones que van desde intermediarios en síntesis, inserciones de Hidrógeno, formación de complejos metal – carbeneo, hasta como catalizadores en diversas reacciones o como agentes con actividad biológica importante (antitumorales, antibióticos, antifúngicos o potenciales inhibidores de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer por mencionar algunas)². La presente investigación tiene por objeto general estudiar una especie en particular de estos; conocida como complejos de carbenos N – heterocíclicos (NHC) y su potencial actividad como agentes citotóxicos y en concreto la síntesis y caracterización de una serie nueva de complejos metálicos derivados de NHC funcionalizados.

Como ligantes, los carbenos N – heterocíclicos (NHC) han sido una de las especies mayormente estudiadas en los últimos años, así como una de las que mayor cantidad de avances ha experimentado debido a factores diversos como una amplia accesibilidad, disponibilidad, facilidad en el manejo, entre otras. La razón por la cual se funcionalizan es para modificar sus propiedades estéricas o electrónicas, al realizar modificaciones sistemáticas es posible determinar qué factores favorecen más a la actividad biológica, la catálisis o cualquier otra aplicación para la cual se tenga pensado emplear el compuesto.

Finalmente, el empleo de metales con el propósito de combatir enfermedades y padecimientos se conoce desde la antigüedad y en años recientes ha sido ampliamente extendido su uso en fármacos. El Rutenio ha surgido como una de las mayores promesas en el combate contra el cáncer debido a su capacidad de mimetizar algunos metales esenciales, así como de disminuir los efectos secundarios en el organismo.

2. Antecedentes.

2.1. Carbenos.

Para comenzar a hablar sobre carbenos es necesario definirlos, según la IUPAC son “la especie eléctricamente neutra H_2C : y sus derivados, en la cual el carbono esta enlazado de manera covalente a dos grupos univalentes de cualquier tipo o a un grupo divalente y posee dos electrones de no enlace, los cuales pueden estar con espín apareado (estado singulete) o con espín desapareado (estado triplete)”³. En términos generales se puede decir que un carbeno es aquella especie neutra del tipo R_2C : con sólo 6 electrones en su entorno químico, de los cuales 4 se encuentran comprometidos en ambos enlaces $\text{R} - \text{C}$ y los dos restantes se localizan como electrones de no enlace, es importante recalcar que una característica propia de los carbenos es la presencia de dos orbitales de no enlace en el carbono carbénico en los cuales es posible distribuir los electrones del par libre⁴; la manera en que estos sean dispuestos será de suma importancia puesto que como se explica más adelante, definirá tanto el estado electrónico como la geometría de la molécula⁵.



Figura 2.1 Representación general de un carbeno⁵.

En lo que respecta a la geometría del carbono carbénico, esta puede ser tanto lineal como angular dependiendo del tipo de hibridación que se exhibe. Cuando se presenta un centro carbénico con hibridación sp y dos orbitales p energéticamente degenerados (p_x y p_y) se trata del caso de la geometría lineal; por otra parte, se puede hablar de una geometría angular en caso de presentarse una hibridación del tipo sp^2 . En la transición de una hibridación sp a una sp^2 la energía de un orbital p (usualmente llamado p_π) permanece casi sin cambios mientras que el recién formado orbital híbrido sp^2 (normalmente llamado σ), se estabiliza energéticamente mientras adquiere un carácter parcial s . Sin

embargo, la geometría lineal raramente es observada ya que la mayoría de los carbenos contienen un carbono carbénico con hibridación tipo sp^2 y por lo tanto serán angulares⁵. Es importante destacar que se han dedicado enormes esfuerzos para entender y caracterizar la estructura electrónica, así como la geometría de los carbenos⁶.

A continuación, se discute el estado basal de un carbeno, el cual resulta de suma importancia predecir teniendo en cuenta que de ello dependerá directamente su estabilidad y reactividad⁷.

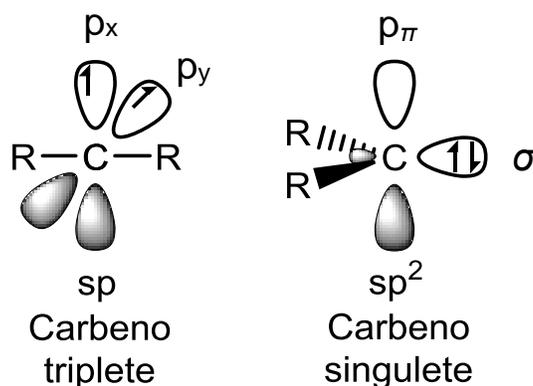


Figura 2.2 Posible geometría y configuración electrónica de un carbeno¹⁴.

Considerando el caso lineal (sin tomar en cuenta las contribuciones π de los sustituyentes) de acuerdo con la primera regla de Hund la única configuración electrónica posible es $p_x^1 p_y^1$ debido a la degeneración de los orbitales p_x y p_y , en los cuales ambos espines se encuentran con la misma orientación dando lugar a un espín total $S=1$ lo cual conduce a una multiplicidad $M=3$ razón por la cual los carbenos de geometría lineal se encuentran, de manera general; en un estado triplete. Al considerar el caso angular se pueden encontrar dos configuraciones electrónicas posibles las cuales se explicarán a continuación. En el primer caso los electrones pueden ocupar singularmente cada uno de los dos distintos orbitales (σ y p_π), lo cual de la misma manera que en el caso de la geometría lineal; conduce a un estado basal de tipo triplete (3B_1); mientras que en el segundo caso los dos electrones de no enlace se encuentran apareados ocupando el orbital σ (energéticamente más favorable).

Adicionalmente a los dos estados basales para la geometría angular, existen dos configuraciones electrónicas menos favorables que también conducen a estados singulete. La primera de ellas tiene ambos electrones apareados en el orbital p_π lo cual resulta en una configuración electrónica $\sigma^0 p_\pi^2$, es así como se deduce su configuración del estado basal singulete (1A_1), mientras que en la segunda de ellas dos electrones se encuentran ocupando de manera individual cada uno de los orbitales σ y p_π , pero con espín opuesto entre ellos con una configuración electrónica $\sigma^1 p_\pi^1$, y al igual que en el caso anterior se obtiene un singulete como estado basal (1B_1), aunque a diferencia del primer caso este es un singulete excitado. A pesar de ser de sumo interés, estas dos configuraciones descritas resultan ser poco probables y por tanto no serán de relevancia en la presente investigación

Como se mencionó anteriormente, las propiedades y reactividad de los carbenos angulares están determinadas principalmente por su multiplicidad de espín en el estado basal. A los carbenos tipo triplete se les conoce como insaturados o de capa abierta puesto que sus dos orbitales se encuentran ocupados únicamente por un solo electrón cada uno de ellos, de manera que tienen la posibilidad de acomodar un electrón de espín opuesto, y es así como al carbono carbénico se le puede asignar un carácter *electrofílico* o *dirradical*. Por el contrario, los carbenos singulete poseen un orbital σ completamente ocupado (capa cerrada) al cual se le puede asignar un carácter *nucleofílico* y un orbital p_π totalmente vacío cuyo carácter se puede definir como *electrofílico*⁸. Al encontrarse presentes sitios tanto nucleofílicos como electrofílicos, se define formalmente al carbeno de tipo singulete como *ambifílico*. El hecho de que un carbeno angular adopte un estado basal singulete o triplete se encuentra determinado por las energías relativas entre los orbitales σ y p_π (los cuales se ven influenciados por los sustituyentes R del carbono carbénico). Mientras que una gran brecha de energía (al menos 2 eV) estabiliza al estado singulete, una diferencia menor a 1.5 eV conduce hacia un estado triplete⁹.

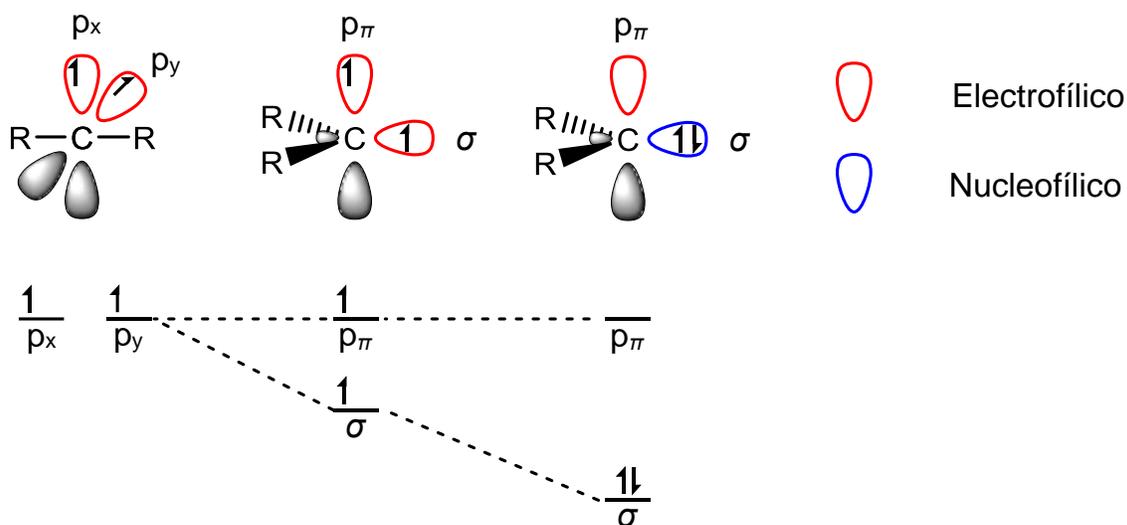


Figura 2.3 Relación entre el ángulo de enlace y la brecha de energía entre los orbitales de los carbenos³³.

No sólo los sustituyentes *per se* del carbono carbénico influyen en la brecha energética, sino que esta también se ve afectada por efectos estéricos y electrónicos. En lo que respecta a grupos electro – atractores, estabilizan el orbital σ al incrementar su carácter *s* mientras dejan al orbital p_π prácticamente igual; lo cual provoca un incremento en la brecha energética entre los orbitales σ y p_π , dicho efecto tiene como resultado un estado basal singlete favorecido. Por otro lado, los grupos electro – donadores disminuyen la distancia de la brecha resultando en un favorecimiento del estado triplete. Mientras que los efectos inductivos juegan un rol fundamental en la multiplicidad de espín del estado basal, los efectos mesoméricos de los sustituyentes tienen un papel fundamental en lo que respecta al ángulo de doblamiento en los carbenos; si este se encuentra enlazado al menos a un grupo π – aceptor Z (por ejemplo carbonilos, nitrilos, silanos, etc.) , se producirá una geometría cuasi lineal puesto que la degeneración inicial entre p_x y p_y se comienza a romper debido a las interacciones π con los sustituyentes Z ¹⁰ ; tal efecto conduce hacia un estado singlete lineal poco común. Por el contrario, un grupo π – donador X (como lo son N, O, P, S o halógenos) incrementan la energía del orbital p_π mientras que la energía del orbital σ permanece sin cambios, la brecha energética se incrementa favoreciéndose una geometría angular en estado singlete⁸. En general, se consideran a los carbenos angulares en estado singlete y triplete como los predecesores de los carbenos tipo Fischer y tipo Schrock respectivamente.

2.2. Carbenos tipo Fischer y tipo Schrock.

Como se mencionó anteriormente, los carbenos en su forma singulete y triplete se pueden considerar como los predecesores de los carbenos de tipo Fischer¹¹ y de tipo Schrock^{12,13} respectivamente; en el primer caso predomina la donación directa del carbono carbénico hacia el metal y, en general; este tiende a soportar una densidad de carga positiva. Por otro lado, al analizar el segundo caso es posible apreciar que se forman dos enlaces covalentes polarizados hacia el carbono carbénico lo cual deriva en una mayor densidad electrónica sobre este átomo¹⁴.

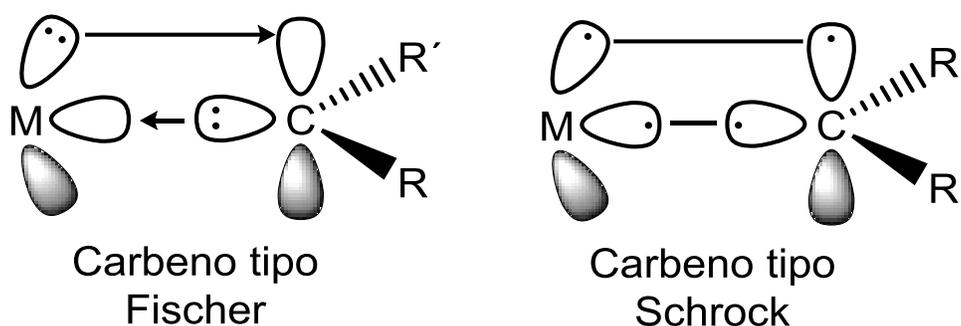


Figura 2.4 Forma general de los carbenos tipo Fischer y tipo Schrock⁴⁹.

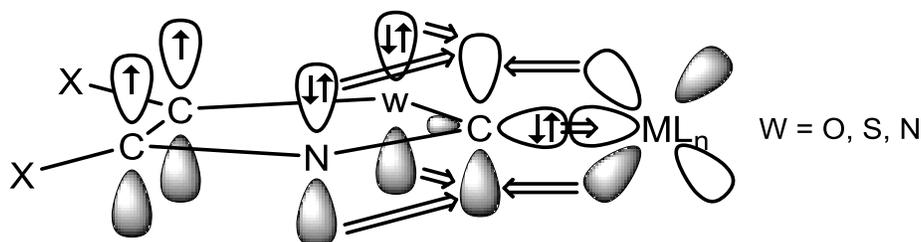
Por lo que se refiere a los carbenos de tipo Fischer se puede decir que son de tipo singulete y se encuentran estabilizados por la presencia de heteroátomos, además de tener una brecha de energía bien diferenciada entre sus estados basales triplete y singulete¹⁵. Es a través de una interacción mutua donador – aceptor de dos fragmentos singulete (capa cerrada), que se llega a formar un enlace metal – carbena¹⁶. Este enlace puede explicarse mediante una donación σ carbena – metal y, de manera simultánea la retrodonación π metal – carbena¹⁷. Es importante destacar que los electrones π usualmente se encuentran polarizados hacia el metal, así mismo el enlace carbena – metal posee un carácter parcial de doble enlace el cual tiende a disminuir con la estabilización del carbono carbénico mediante un efecto inductivo establecido por los grupos en la posición α a este¹⁸. Se debe agregar que los carbenos de tipo Fischer son de carácter electrofílico y susceptibles a un ataque nucleofílico en el carbono carbénico¹⁹.

Por otro lado, se tienen a los carbenos de tipo Schrock; pobremente estabilizados^{20,21} debido a la nula capacidad donadora π de sus grupos sustituyentes (alquilos o

hidrógenos), con brechas de energía difusas entre la forma del estado basal singulete y triplete debido a su estado como “dirradical”, las configuraciones electrónicas de alta energía son más susceptibles^{22,23}. Mediante el acoplamiento de dos fragmentos triplete logran formar un enlace metal – carbeneo de tipo covalente²⁴ en el cual los electrones π se encuentran distribuidos de manera casi uniforme entre el metal y el carbeneo; es de esta manera que se puede afirmar que el enlace metal – carbeneo existente se trata de un verdadero doble enlace²⁵. Como información adicional cabe resaltar que los carbenos de tipo Schrock son de carácter nucleofílico y susceptibles de reaccionar con electrófilos en el carbono carbénico¹⁹. Ahora bien, es importante entender que los ejemplos explicados anteriormente (Fischer y Schrock), representan casos particulares y opuestos de los carbenos lo cual no significa que en la realidad sólo existan dos opciones; sino más bien ocurre que se llegan a presentar características de ambos casos; inclinándose más hacia uno u otro dependiendo de qué cualidades comparten o en que rasgos difieren.

2.3. Carbenos N – heterocíclicos (NHC).

En lo que respecta a carbenos se debe decir que existen tres tipos diferentes de ellos. Ya se han presentado los dos extremos opuestos del tema; pero a medio camino entre uno y otro se encuentra el tercer tipo de carbeneo, divulgado en un principio como carbeneo de Wanzlick²⁶ – Arduengo²⁷ (se decidió nombrarlo así en honor a los investigadores que lograron por primera vez sintetizarlos y aislarlos respectivamente); aunque hoy en día son conocidos como carbenos N – heterocíclicos (NHC). Los NHC se pueden definir como una especie heterocíclica neutra cuya estructura contiene un carbono carbénico y al menos un Nitrógeno adyacente a este, adicionalmente al átomo de Nitrógeno es posible que también existan enlaces a otros heteroátomos (Oxígeno o Azufre) y usualmente (aunque no de manera necesaria) presentan grupos voluminosos como sustituyentes en el átomo de Nitrógeno los cuales les confieren una mayor estabilidad tanto termodinámica²⁸ como cinética, que inhibe la descomposición por dimerización (equilibrio de Wanzlick)²⁹.



Carbeno tipo Wanzlick - Arduengo

Figura 2.5 Complejo metal – carbeno NHC²⁸.

La estructura de los NHC puede ser diversa y muy variada, lo cual sumado a la gran cantidad de ligantes disponibles para su coordinación ha desatado un desarrollo impresionante y muy acelerado en la investigación con respecto a este tipo de compuestos. Entre las estructuras desarrolladas por diversos grupos de investigación, se encuentran heterociclos con anillos que van desde los cuatro hasta los siete miembros así como aquellos funcionalizados, los fusionados a algún ciclo orgánico (arenos generalmente) y los que incluyen más de un NHC en su estructura asociados entre sí por algún tipo de enlazador (son mejor conocidos como compuestos tipo pinza y en los últimos años han surgido como tendencia entre muchos grupos de investigación) siendo los anillos de cinco miembros los más importantes y de mayor desarrollo, entre los que destacan tres tipos de anillos principalmente; los saturados, insaturados y los que contienen un tercer heteroátomo (N es el más usual, aunque también se incluye O y S)³⁰.

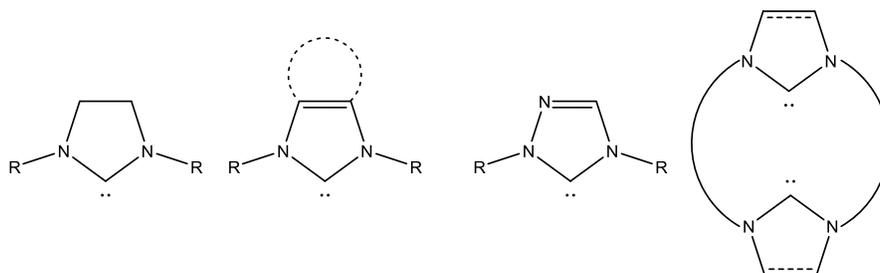


Figura 2.6 Tipos más comunes de NHC³⁴.

Los NHC son una especie única con múltiples propiedades como una alta estabilidad, muy buenos nucleófilos o buenas especies coordinantes (buen donador σ , pobre aceptor π)³¹ debido a ciertas características especiales que poseen. En términos generales, la

estabilización de los NHC puede ser descrita por el “gap” singlete – triplete que no es más que la diferencia de energía entre el estado basal singlete y el estado excitado triplete (para el caso de los NHC, la brecha es de aproximadamente 65 kcal mol^{-1})³²; en caso de que esta brecha energética sea pequeña el NHC tiende a dimerizar formando tetraminoetilenos³³. Es posible explicar esta diferencia energética si se considera que en el estado basal singlete, los dos átomos de Nitrógeno que se encuentran en la posición α al carbono carbénico actúan como electroattractores σ y electrodonadores π ; de esta manera es que la estructura del NHC se encuentra estabilizada por efectos inductivos y mesoméricos³⁴.

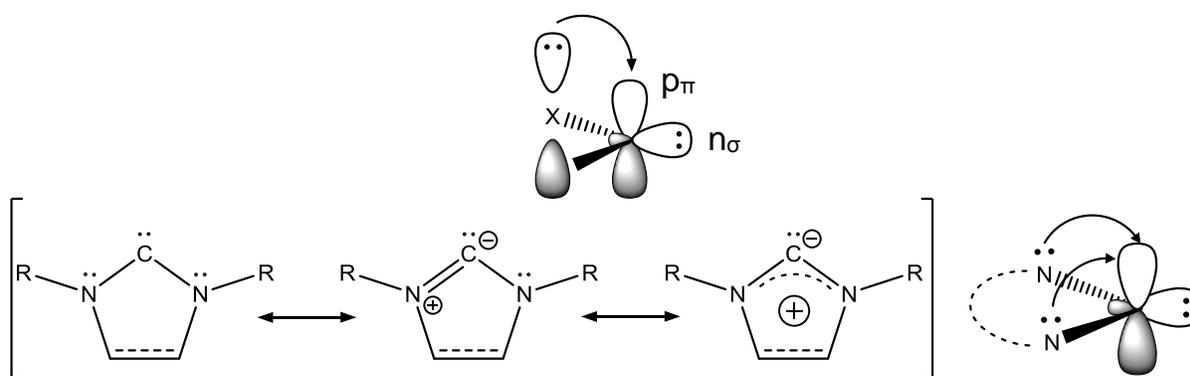


Figura 2.7 Efecto inductivo (arriba) y mesomérico (abajo)³⁵.

La presencia de grupos electroattractores σ aumentan el efecto inductivo al disminuir la energía del orbital σ del carbono carbénico estabilizándolo mediante la abstracción de densidad electrónica; mientras que los grupos electrodonadores π producen un efecto mesomérico al lograr deslocalizar su par electrónico compartiéndolo con el orbital p_{π} vacío del carbeno lo cual conduce a su desestabilización, provocando un aumento de energía de este último. En conjunto, ambos efectos resultan en un aumento de la brecha energética $\sigma - \pi$ que favorece el estado singlete del NHC y contribuyen a mantener la electroneutralidad del centro carbénico; a la suma de estos dos efectos se les conoce como efecto “*push – pull*” el cual se puede explicar de manera simple como una abstracción de densidad electrónica por σ contrarrestada por una donación por π , la cual no permite la retrodonación del metal al centro carbénico produciendo un enlace metal – carbeno mucho más lábil; mientras que en el enlace N – carbeno aparece un carácter

de enlace múltiple parcial; es por ello que los NHC pueden ser considerados como nucleófilos fuertes³⁵.

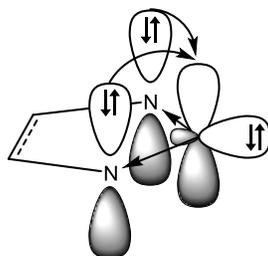


Figura 2.8 Efecto “push – pull” en los NHC⁴⁹

La particular reactividad de los NHC puede ser mediada por distintos factores como la estructura del ciclo, la presencia de heteroátomos como S u O además del N o el tipo de sustituyentes que se presentan en los heteroátomos por mencionar algunos. Se puede mencionar el efecto “*Umpolung*” como una de las singularidades en la reactividad de los NHC, el cual se entiende como el cambio en la polaridad típica del grupo aceptor durante una adición nucleofílica³⁴. Cabe resaltar que debido al par electrónico que se encuentra en el orbital σ del centro carbénico en el NHC, este presenta un carácter básico especialmente importante el cual incrementa al aumentar el carácter donador de los sustituyentes del N y al incrementar el ángulo de enlace N – C – N con valores aproximadamente similares a los que presenta el DBU ($pK_a=24.1$)²⁸. Por último, pero no menos importante se debe señalar su actividad catalítica u organocatalítica³⁵ la cual se ve potenciada debido a la gran estabilidad antes mencionada, y que permite realizar reacciones de activación de aldehídos y ésteres, aperturas de anillos heterocíclicos, activación nucleofílica y de alcoholes²⁸, formación de enlaces C – C³⁶, reacciones de activación C – H³⁷, reacciones de acoplamiento cruzado y metátesis para catálisis asimétrica³⁸ por mencionar algunos.

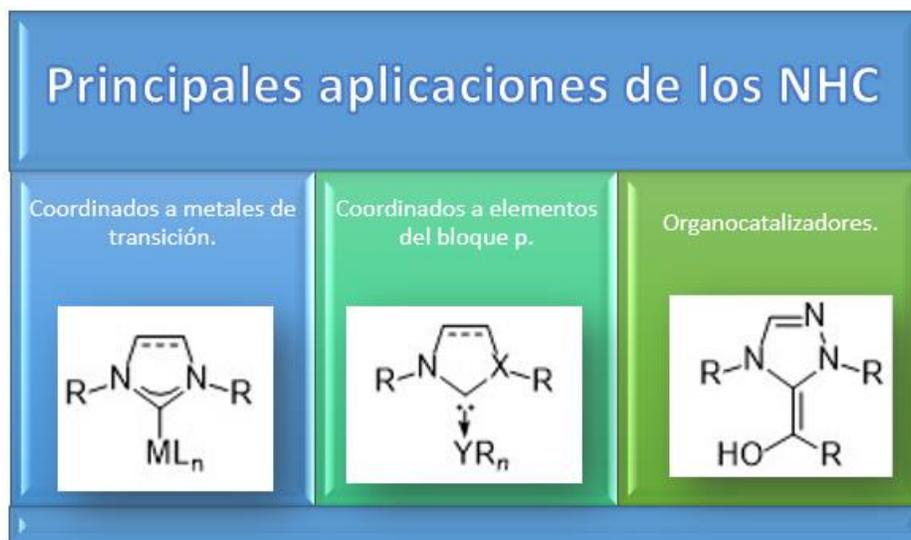


Figura 2.9 Principales aplicaciones de los NHC⁴⁷.

2.4. *Propiedades electrónicas y estéricas de los NHC.*

Por lo que se refiere a las propiedades electrónicas es importante mencionar que modificar pequeños parámetros puede resultar en grandes cambios de la actividad citotóxica y catalítica (en general de la reactividad) de los NHC. La manera de modular las propiedades electrónicas de estos compuestos es al realizar cambios en los parámetros estructurales fundamentales de un NHC; entre ellos se encuentran en primer lugar el esqueleto del NHC mediante el cual se pueden modificar parámetros estéricos o la flexibilidad misma del heterociclo, después los sustituyentes sobre los átomos de carbono C⁴ y C⁵ mediante grupos electrodonadores o electroattractores se puede estabilizar en mayor o menor medida la densidad de carga dentro del anillo y finalmente los N – sustituyentes que pueden mediar el carácter nucleofílico del centro carbénico; cabe mencionar que una modificación en el puente entre los átomos de carbono C⁴ y C⁵ (es decir si este se encuentra o no saturado), no produce un efecto importante en la reactividad del NHC lo cual se puede comprobar con las energías de disociación del enlace, frecuencias de estiramiento en infrarrojo o potenciales de oxidación^{39–42}.

En general, para los NHC la RMN – ¹³C es uno de los mejores métodos de caracterización debido a la señal del carbono carbénico que aparece en una región muy característica del espectro, aproximadamente a 200 ppm^{14,43} la cual tiene un desplazamiento

químico hacia campo alto al encontrarse coordinado mediante un enlace M – carbono. Se sabe también que al incrementar el carácter ácido⁴⁴ del orbital p_{π} en el carbono carbénico la señal sufre un desplazamiento químico hacia campo bajo. Tras varios estudios al respecto⁴⁵, se introdujo el parámetro electrónico de Huynh⁵ el cual, a grandes rasgos explica que, al encontrarse sustituyentes donadores fuertes en el centro metálico, la señal del centro carbénico tiende a sufrir un desplazamiento hacia campo bajo y viceversa, un donador débil produce un desplazamiento hacia campo alto. En el caso de los NHC, en concreto en el N – sustituyente; es posible apreciar una tendencia similar al agregar grupos electroattractores el desplazamiento químico de la señal del centro carbénico tiende a desplazarse hacia campo bajo al disminuir la capacidad donadora del NHC; ocurriendo lo opuesto al añadir grupos electrodonadores.

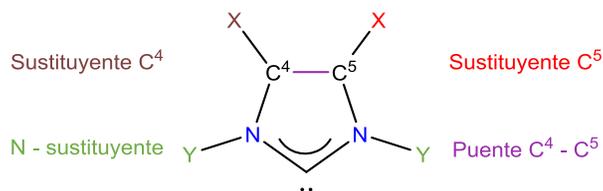


Figura 2.10 Parámetros estructurales susceptibles de modificación en un NHC⁸⁰.

Los parámetros estéricos que se entienden como el resultado de los cambios en las propiedades moleculares por causa de fuerzas (usualmente de no enlace) entre distintas partes de una molécula^{46,47}; pueden ser cuantificados por métodos como el ángulo cónico de Tolman⁴⁶ o el modelo de la cerca⁴⁸; aunque ambos modelos han demostrado tener diversas limitaciones al no lograr describir de manera precisa el comportamiento de los NHC⁴⁹. En años recientes ha emergido el concepto de “*Volumen enterrado*” ($\%V_{Bur}$) como una forma de cuantificar el porcentaje de espacio ocupado por un ligante de tipo NHC dentro de la primera esfera de coordinación de un metal de transición⁴⁷ con la intención de racionalizar las tendencias en la energía de disociación del enlace M – NHC⁴⁹ como resultado de la modulación del carácter donador $\sigma - \pi$ aceptor del centro carbénico con el metal de transición debido a la demanda estérica producida por los sustituyentes en el NHC.

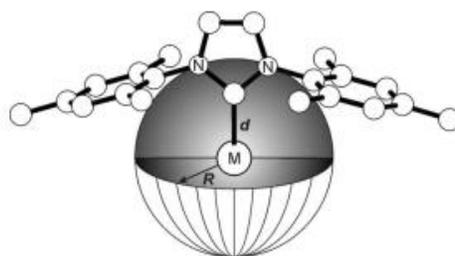


Figura 2.11 Representación gráfica del parámetro $\% V_{Bur}^{131}$.

2.5. Cambios estructurales en los NHC y su relación con la modulación del carácter π – aceptor del centro carbénico

Como se mencionó anteriormente los NHC se destacan, principalmente; por su carácter donador σ metal – carbeno y, a pesar de que existe cierto grado de retrodonación del metal hacia el orbital p_{π} vacío del centro carbénico, no son considerados precisamente como buenos π – aceptores, aunque en los últimos años se ha demostrado que es posible modificar el carácter ácido del orbital p_{π} mediante diversos cambios en la estructura molecular del NHC (similares a las discutidas con anterioridad concernientes a la modulación de las propiedades electrónicas). A continuación, se describen de manera breve y por separado las dos modificaciones que se estudiaron durante la presente investigación para finalmente, hacer una descripción concisa del tipo de estructura por la cual se optó y una rápida discusión del beneficio posible de tal estructura para los propósitos de este trabajo.

Un primer aspecto para discutir es la N – modificación de los sustituyentes y como esto logra incrementar el carácter π – aceptor. Enlazar un grupo electroattractor al átomo de Nitrógeno se traduce en una abstracción de la densidad electrónica sobre este lo cual trae consigo una desestabilización en el heterociclo debido a la ligera ruptura de la aromaticidad en él. El átomo de Nitrógeno disminuye su carácter π – donador hacia el centro carbénico como forma de contrarrestar este efecto, lo que tiene como consecuencia un incremento en el carácter ácido del orbital p_{π} del carbono carbénico lo cual es aprovechado por el metal para establecer un cierto grado de retrodonación hacia él. Tal efecto podría ser observado en un cambio de los órdenes de enlace N – C_{carbénico} – N y C_{carbénico} – Metal al disminuir el orden de enlace múltiple parcial en el primer caso (aproximándose

más a un enlace sencillo), mientras que para el segundo caso este aumentaría hasta estar cerca de un doble enlace formal lo que significa una disminución en la labilidad del enlace M – Carbeno. Esto, en general; debe aportar una mayor estabilidad al complejo NHC metálico, facilitando su uso y almacenamiento.

Por otro lado se tiene la restricción de la funcionalización de los átomos de N a uno solo de ellos mediante la fusión de un anillo aromático al imidazol que puede ser logrado mediante el cierre del anillo en una amina primaria piridín – sustituida lo cual, además de aportar una mayor deslocalización de carga dentro del heterociclo aumentando su estabilidad, tiene el efecto de bloquear una de las caras del centro metálico coordinado; con la posibilidad además de funcionalizar el fragmento piridina o incluso incluir más arenos en la estructura; este efecto es conocido como piridoanulación y entre algunas de sus ventajas se incluye en el caso de catálisis, al bloquear uno de los sitios de coordinación del metal existe la posibilidad de dejarlo disponible para algún sustrato y la posterior reformación del catalizador en el ciclo además de una amplia gama de posibilidades de funcionalización en la parte aromática del carbeno N – heterocíclico

Se ha optado por fusionar las dos modificaciones explicadas anteriormente en una sola estructura con el propósito de estudiar el efecto que, en conjunto; ejercen sobre las propiedades citotóxicas del complejo Metal – NHC. Como una primera aproximación, se cree que las modificaciones realizadas en la estructura tendrán un efecto similar al incremento de la hemilabilidad⁵⁰ del compuesto la cual se encuentra definida para ligantes con al menos dos funciones donadoras de los cuales uno se encarga de enlazarse fuertemente al metal, mientras que el otro lo hace de manera más débil³³. En un ciclo catalítico, el donador débil tiene la capacidad de abandonar el sitio de coordinación dejándolo libre para el sustrato (como se explicó con anterioridad); sin embargo, al encontrarse enlazado al donador fuerte, este se mantiene en la vecindad del metal teniendo la oportunidad de volver a ocupar el sitio en caso de ausencia del sustrato. En el caso de las estructuras diseñadas a lo largo de esta investigación, no se espera una interacción formal que dé lugar al efecto de hemilabilidad pero sí una correlación similar en la cual quien se espera que actúe como grupo donador fuerte es el centro carbénico del NHC, mientras que su contraparte sería el bencilo como N – sustituyente pudiendo incluso

realizar una activación de uno de los C del areno (coordinándose este al centro metálico, formando un ciclo de 3 miembros)⁵¹ lo cual daría lugar al efecto de hemilabilidad formalmente.

2.6. *Los NHC coordinados a metales de transición.*

Uno de los grandes campos de aplicación de los NHC involucra su capacidad de coordinación a metales de transición; las características electrónicas de este tipo de compuestos discutidas previamente se pueden entender como el motivo principal de la idoneidad de los NHC como agentes coordinantes³⁵. Son estas mismas características electrónicas las que conducen a similitudes con las propiedades de coordinación de las fosfinas, tanto que incluso se llegaron a considerar como miméticos de esta clase penetrante de ligantes auxiliares en la química de coordinación⁵². Puesto que, en general; los NHC se consideran mejores y mayores donadores de electrones que las fosfinas (lo cual se puede comprobar mediante un análisis de descomposición de carga (CDA)⁵³), hecho que conduce a una mayor estabilidad termodinámica que se refleja en mayores energías de disociación y menores longitudes de enlace; derivado del análisis anterior se puede afirmar que una interacción metal – ligante más fuerte conduce a un enlace metal – NHC menos lábil, más térmicamente estable y resistente a la oxidación⁵⁴

Debido a todas las interesantes características que exhiben los compuestos con enlaces de coordinación metal – NHC, se ha desarrollado ampliamente el campo de aplicaciones químicas de este tipo de compuestos. Una de las áreas de mayor desarrollo hasta el momento es la de materiales, entre las que se encuentran andamios moleculares, materiales altamente porosos, cristales líquidos, materiales altamente resistentes al aire y la humedad, materiales térmicamente estables incluso después de su punto de ebullición, e incluso polímeros organometálicos^{55–59}. Otra de las grandes áreas de desarrollo es la de aplicaciones medicinales como agentes biológicos antimicrobianos, antiparasitarios, antifúngicos, anticancerígenos, antitumorales o antiproliferativos con blancos celulares como la mitocondria y una mayor capacidad de controlar la lipofilidad de la molécula mediante los cambios en los N – sustituyentes potenciando su actividad debido a la dependencia de la actividad anticancerígena con la capacidad de penetración a través de

la membrana mitocondrial^{53,60-63}. Por último, pero no menos importante cabe destacar el campo de la catálisis que, como se mencionó con anterioridad es uno de los de más grande desarrollo y exponencial crecimiento en un diverso número de reacciones orgánicas⁶⁴⁻⁶⁹.

2.7. *La Química Inorgánica Medicinal (QIM) y los metalofármacos.*

Se tiene registro del uso de metales con propósitos medicinales a lo largo de la historia de la humanidad los cuales pueden ser rastreados hasta hace más de 5000 años; desde el uso del Cobre por los antiguos egipcios con el propósito de esterilizar el agua en el año 3000 ANE; al uso del Oro (más por su estatus como metal precioso que por el conocimiento de sus propiedades medicinales) en diversas medicinas cuyo registro se tiene del año 2500 ANE en China y Arabia; de nuevo en el antiguo Egipto aproximadamente en el 1500 ANE ya se empleaban remedios de Hierro, y al Zinc (descubierto aproximadamente en la misma época) se le atribuía la propiedad de curar heridas; en el año 400 ANE en la antigua Grecia se hacía uso del Mercurio; mientras que las sales de este metal se usaban como diuréticos en época del Renacimiento en Europa; para el s. XVII el físico y alquimista sueco Paracelso (conocido por su célebre frase *sola dosis facit venenum* “Sólo la dosis hace al veneno”), quien fue un pionero en el uso de minerales en la medicina promovió la utilización de sales de Antimonio, Arsénico y Mercurio. Pero no fue sino hasta el s. XX que el empleo de los compuestos inorgánicos se volvió más racional con el descubrimiento del Salvarsan™ para el tratamiento de la sífilis, el cianuro de oro para la tuberculosis o diversas sales de Antimonio para el tratamiento de la Leishmaniasis; hasta llegar a uno de los parteaguas de medicina con el descubrimiento de la potencial actividad antitumoral del cisplatino^{70,71}.

En el diseño y desarrollo de nuevos fármacos, agentes de diagnóstico e imagenología; se sabe que es posible emplear la gran mayoría (sino es que todos) los elementos de la tabla periódica hasta, e incluyendo al Bismuto sin importar que se trate de elementos esenciales o no esenciales. A pesar de que la radiactividad desprendida por ciertos átomos en particular puede ser perjudicial para el organismo, esta puede ser aprovechada ya sea para diagnóstico o terapia; si bien es cierto que los átomos pesados desprenden grandes cantidades de radiación, también existen átomos más ligeros con tiempos de

vida media más cortos los cuales, en dosis bajas, pueden resultar efectivos y benéficos. Las rutas metabólicas de los elementos esenciales pueden ser controlada por agentes farmacéuticos mediante dos formas; ya sea mediante el suministro de ciertos fármacos específicos con la habilidad de fijar blancos moleculares que aseguren la distribución o remoción de algún elemento de un órgano en particular, o por la interferencia de procesos bioquímicos haciendo uso de dicho elemento⁷².

A pesar del uso que se les ha dado a los compuestos inorgánicos en farmacología (y en el cuidado de la salud en general), una aplicación más extendida de estos depende íntimamente de superar el llamado problema de toxicidad. Por ejemplo, es bien conocido que el Arsénico es un elemento sumamente tóxico, pero, entre la gran variedad de compuestos conocidos existe una diferencia muy grande entre sus niveles de toxicidad (la cual no se ha extendido ampliamente); por ejemplo, el As (III) suele ser mucho más tóxico que el As (V) e incluso compuestos como la arsenobetaína resultan ser relativamente no tóxicos (se encuentra en pescados y crustáceos). Con todo lo anterior queda claro uno de los principales puntos de la QIM; los compuestos inorgánicos pueden ser diseñados de manera racional para tener cierta actividad biológica en específico y tal como en el metabolismo se emplean ciertas sustancias peligrosas como cianuro, óxidos de nitrógeno, sulfuros o hipoclorito por mencionar algunas; en la farmacología también es posible emplear compuestos de esta naturaleza de una manera cuidadosa y controlada^{72,73}.

Es bien sabido que la presencia de ciertos iones de metales de transición (conocidos como metales esenciales), principalmente; en sistemas biológicos es indispensable para el correcto funcionamiento de procesos metabólicos y fisiológicos y que su escasez puede conducir a diversos padecimientos como la anemia perniciosa, problemas de crecimiento o enfermedades del corazón (por deficiencias de Hierro, Zinc y Cobre respectivamente), solo por mencionar algunas; así como el hecho que un exceso en la concentración de tales metales puede provocar padecimientos graves como la hemocromatosis en el caso del Hierro; diarreas, vómitos, cólicos o incluso la pérdida del olfato en el caso del Zinc y para el Cobre la enfermedad de Wilson; o que la presencia de iones conocidos como no esenciales como el Plomo, Mercurio o Arsénico entre los más conocidos

(aunque sea en bajas concentraciones), puede provocar un efecto fisiológico negativo severo⁷⁴⁻⁷⁷.

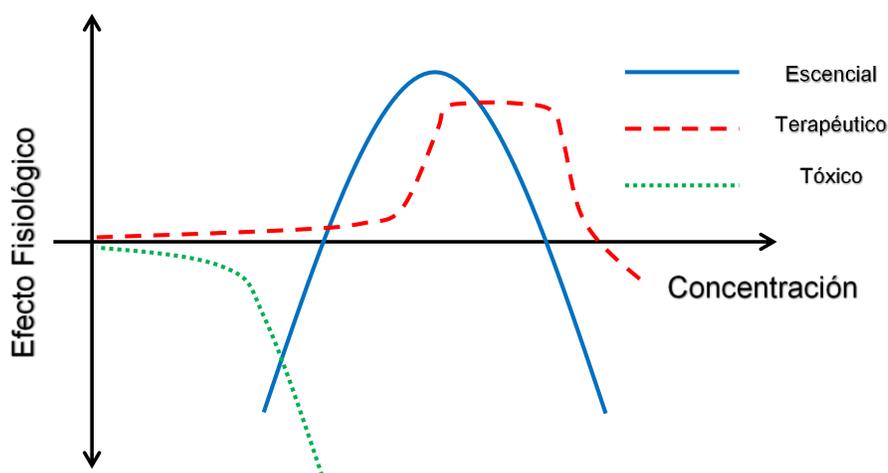


Figura 2.12 Adaptación del gráfico de Bertrand¹⁶⁰.

Es, con todo lo anterior; que surge una nueva e importante área de la Química conocida como Química Inorgánica Medicinal (QIM) que se entiende como el estudio y la aplicación de la Química Inorgánica en terapia y diagnóstico de padecimientos, la cual siendo una ramificación de la Química Bioinorgánica^{78,79} se dedica al estudio de los efectos de la introducción (ya sea intencional o no) de metales o iones metálicos en un sistema biológico^{71,76}, a reconocer y comprender a un nivel molecular enfermedades provocadas por un funcionamiento erróneo de los iones metálicos en el organismo⁷⁷ y a aprovechar las propiedades únicas de estos iones metálicos en el diseño de nuevos agentes terapéuticos y de diagnóstico en el tratamiento y comprensión de padecimientos intratables^{72,73,76,78,80}.

Antes de continuar, se debe aclarar que el objetivo de la QIM depende de la forma en que el metal entra al organismo; tras una introducción fortuita se deben encontrar maneras de quelar al metal para lograr expulsarlo del sistema biológico a fin de evitar efectos adversos ya sea tanto por una sobrecarga de un metal esencial como por envenenamiento debido a un metal tóxico; mientras que en el caso de una introducción intencional como se explicó anteriormente, es con propósitos de tratamiento (la mayoría de elementos hasta el Bismuto tienen capacidad potencial en el diseño de fármacos)⁷² o diagnóstico⁷¹. Por último, se debe resaltar que el efecto fisiológico de un metalofármaco

dependerá *grosso modo* del metal central, su ambiente de coordinación y estado de oxidación; mientras que la sintonía fina se puede conseguir mediante el ligante y las ligeras modificaciones que se realicen sobre este.

2.8. *Relación Estructura – Actividad.*

Tras el descubrimiento del *cis* – platino en 1965 por Rosenberg⁸¹ como un agente anti-tumoral efectivo, el cual fue el inicio de toda una nueva área de investigación anticancerígena basada en metalofármacos⁸², se desarrollaron diversos derivados de este compuesto (algunos de ellos exhibieron una actividad biológica apropiada, mientras que otros no)⁸³, los cuales se han empleado con éxito por más de 30 años hasta la fecha⁸⁴; y cuyo mecanismo de acción comienza mediante una hidrólisis de los ligantes aniónicos y el posterior enlace al DNA de los aquo – complejos formados^{85,86}. Pero a pesar de la gran efectividad que han demostrado tanto el *cis* – platino como sus derivados diversos problemas han surgido a lo largo de los años durante el tratamiento como fármaco – resistencia (tanto inherente como adquirida), reincidencia debido a las lesiones irreversibles que provoca el Pt sobre el DNA (diversos estudios han probado que ocurre tras aproximadamente 10 años)⁸⁷, incremento en las tasas de reparación del DNA, además de los terribles efectos secundarios que sufren los pacientes como vómito o anemia; por mencionar algunos.

Todo lo mencionado hasta el momento se puede entender como consecuencia de un descubrimiento azaroso (aunque afortunado y un ejemplo de cómo una coincidencia se puede transformar en una aplicación farmacéutica), y por lo tanto no es el compuesto más efectivo al no haber sido diseñado racionalmente; y que con ciertas mejoras podría incrementar ampliamente su actividad al tiempo que reduce los efectos secundarios con una mayor especificidad⁸⁸. Esta última idea es lo que se puede entender como “*Relación Estructura – Actividad*” (SAR); una de las modificaciones más importantes que se han realizado es la búsqueda de mecanismos de acción distintos al enlace del metal con el DNA que, como ya se explicó con anterioridad, produce lesiones irreversibles e incluso la reincidencia tras un periodo de tiempo y entre otras cosas al tener como blanco una característica que comparten tanto células sanas como enfermas disminuye en gran

medida su especificidad⁸⁹, lo cual sólo puede lograrse mediante el cambio del metal coordinado.

En vista de lo anterior, surge el Rutenio⁹⁰ como alternativa al Platino debido a diversos motivos como una tasa de intercambio de ligante similar a la mostrada por el Pt ($10^{-3} - 10^{-2} \text{ s}^{-1}$)⁹¹, por su baja toxicidad con respecto a otros metales de transición⁹², debido a que han mostrado una alta selectividad hacia células cancerígenas⁹³ o por su habilidad para mimetizar al Fe durante el instante de enlazarse a biomoléculas; lo cual es de especial utilidad al momento de liberar los metalofármacos basados en Ru sobre las células cancerígenas debido a la tendencia de éstas de sobreexpresar los receptores de transferrina para satisfacer su alta demanda de Fe al contener a su metal homólogo Ru^{94,95}. Una de las mayores ventajas inducidas por el Ru es en el blanco molecular del metalofármaco; mientras que en el Pt se realizan lesiones sobre el DNA mediante la unión irreversible Pt – DNA que conducen hacia la apoptosis; el Ru tiene la capacidad ya sea de realizar uniones metal – DNA reversibles (lo cual previene la posibilidad a futuro de desarrollar cáncer nuevamente), o de apuntar hacia otros blancos moleculares como la modulación redox mediante una disminución en la producción de las especies redox activas como la generación directa de las especies reactivas de oxígeno (ROS) o la disminución en la concentración de moléculas controladores de los niveles de ROS como el glutatión, por interacción con proteincinasas anhidrasas carbónicas o topoisomerasas, la mimetización de la Súper Óxido – Dismutasa (SOD)^{82,89,96–99}.

Uno de los blancos de mayor importancia en las células cancerígenas es la focalización mitocondrial debido a un fenómeno conocido como el efecto Warburg, para entender el porqué es necesario recordar que en las células sanas la producción de energía principalmente ocurre mediante la fosforilación oxidativa en la mitocondria justamente. Otto Warburg descubrió que en las células cancerígenas la producción de energía se lleva a cabo mediante un proceso aerobio-anaerobio en la cual se realizan varias glucólisis continuas, seguidas por la fermentación del ácido láctico incluso con la presencia de altas cantidades de oxígeno. A pesar de que la glucólisis es menos eficiente en la producción de ATP que la fosforilación oxidativa, es probable que al producir energía mediante esta ruta se generan especies que benefician a las células proliferantes. Puesto que las

mitocondrias son altamente sensibles hacia los cambios redox, el colocar un exceso de trabajo sobre un organelo que ya de por sí se encuentra defectuoso y además está lidiando con una alta concentración de ROS; podría hacer posible la interrupción del metabolismo de células cancerígenas al tiempo que proveería selectividad hacia células sanas^{100–105}.

2.9. *Especies Reactivas de Oxígeno (ROS).*

Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) es un término que engloba a diversos derivados del Oxígeno con tiempos de vida cortos, bastante inestables y sumamente reactivos (tanto iones como moléculas, ya sea en su forma radical o no radical), creados como subproducto de diversos procesos en el metabolismo aerobio los cuales pueden actuar como segundos mensajeros en la señalización celular o en cascadas de señalización intracelular e incluso llegan a ser esenciales en diversos procesos biológicos tanto en células sanas como cancerígenas y que, dependiendo de su concentración en el organismo pueden ser tanto promotores como supresores de la carcinogénesis^{106–110}. Como se mencionó anteriormente se pueden clasificar en dos grupos; radicales de Oxígeno y ROS no radicales, entre las primeras se pueden destacar especies como superóxido ($O_2^{\cdot-}$), radicales hidroxilo ($\cdot OH$), radicales peróxido (ROO^{\cdot}), o radicales alcóxido (RO^{\cdot}) entre otros; dentro de los segundos se destacan peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ozono (O_3), hipoclorito ($HOCl$), etc¹⁰⁷.

Entre las ROS más comunes se pueden destacar: el H_2O_2 cuya producción se lleva a cabo principalmente en la cadena oxidativa de transporte de electrones (en la mitocondria) y el cual por sí mismo no es reactivo hacia el ADN, sino que debe sus efectos principalmente a los iones hidroxilo producto de la reacción de Fenton (la cual ocurre en medio ácido y en presencia de Fe^{3+})¹¹¹; el radical hidroxilo ($\cdot OH$) se encuentra entre una de las especies más reactivas hacia el ADN; el daño celular promovido por el superóxido (generado principalmente en la cadena transportadora de electrones de la mitocondria), también se debe a la generación vía la reacción de Haber – Weiss (catalizada también por Fe^{3+})¹¹² del radical hidroxilo el cual se ve como una fuente importante de estrés celular oxidativo¹⁰⁸. Como se mencionó anteriormente, las ROS poseen una dualidad como inductoras y supresoras de carcinogénesis esto debido al hecho de que en bajas

concentraciones inducen la apoptosis en el organismo; pero en grandes concentraciones producen daño en el DNA, mecanismos ineficientes de reparación o índices de proliferación aumentada, entre otros^{107,108}.

Tal como se mencionó anteriormente, dentro del organismo, una de las mayores fuentes de ROS es la mitocondria en la cual se genera radical superóxido puesto que en la reacción de reducción de O₂ a agua no ocurre una transformación total del O₂; aunque dicho radical por medio de las enzimas SOD (tanto de Mn, como de Cu y Zn), es transformado en H₂O₂ (el cual resulta mucho menos reactivo) tanto en la mitocondria como en el espacio intermembranal; razón por la cual es de suma importancia la presencia tanto de la enzima SOD como del adecuado funcionamiento de la mitocondria. Cuando existe una sobreproducción de ROS en la mitocondria, esta se somete a un alto estrés oxidativo lo cual conduce a un mal funcionamiento del organelo que al ser la central energética de la célula y después probablemente hacia la muerte celular, razón por la cual diversas quimioterapias contemplan tal organelo como blanco¹¹³⁻¹¹⁵.

2.10. El cáncer como uno de los grandes padecimientos de la época moderna.

Según datos de la OMS, el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel global y por tanto, representa uno de los problemas médicos más desafiantes en la actualidad. Para comenzar, el cáncer se trata de una enfermedad universal que se conoce incluso desde la época de la antigua Grecia; una característica intrínseca de este padecimiento es la existencia de un metabolismo alterado y es preciso aclarar que a pesar de que siempre se refiere al cáncer como una sola enfermedad, en realidad ésta engloba más de 200 padecimientos los cuales se pueden desarrollar en casi cualquier tejido del organismo y aunque cada una de estas afecciones posee características propias relacionadas a factores de incidencia, formas y velocidad de propagación o tasas de supervivencia, entre otras; la característica en común entre todas ellas es la división celular descontrolada (usualmente) de un único sitio primario es decir, se trata de una enfermedad de las células. Vale la pena aclarar que, si un cáncer se originó, por ejemplo; en pulmón a pesar de que este se haya hecho esparcido a otros tejidos se sigue refiriendo a él como cáncer de pulmón^{116,117}.

La existencia de un mayor y más acelerado desarrollo tecnológico ha hecho posible la identificación de cambios celulares, una sustancial mejora en la imagenología, el diagnóstico asistido, además de un mejor entendimiento de la estructura y función celular lo cual ha llevado a grandes avances en el entendimiento de esta enfermedad. Una alteración en el metabolismo no es un evento dependiente de un único factor; sino que es por causa de múltiples eventos en los cuales un sistema de células, compuesto por genes, proteínas y metabolitos actúan en conjunto para desarrollar cierto fenotipo de cáncer. Entre los factores que influyen en el desarrollo de esta enfermedad se encuentran los rasgos genéticos, tipo de alimentación, lugar y forma de vida, el trabajo, los hábitos de una persona, la exposición a agentes carcinogénicos, factores ambientales, etcétera; pero más que nada se aumenta la probabilidad de desarrollar este padecimiento conforme pasan los años (aunque no se está exento a ninguna edad) además de que es más factible que ciertos tipos de cáncer los desarrollen algunos estratos de la población en particular (la leucemia linfoblástica aguda se presenta, en su mayoría, en niños)¹¹⁸⁻¹²⁰.

Las rutas metabólicas de una célula consisten en una red de interacción entre genes, proteínas y reacciones metabólicas cuyas funciones se encuentran organizadas y son llevadas a cabo por nivel de información organizados y jerárquicos los cuales son controlados por intrincadas estructuras regulatorias que son, en su mayoría, proteínas y moléculas de señalización. Se sabe que la modificación de estas rutas metabólicas está intrínsecamente relacionada a la proliferación y crecimiento descontrolados de células cancerosas las cuales, incluso; llegan a adoptar rutas alternas; motivo por el cual se puede llegar a desarrollar farmacorresistencia. En la actualidad existen diversas opciones de tratamiento para este padecimiento como cirugía, radioterapia, terapia endocrina, inmunoterapia, quimioterapia y terapias dirigidas. Es importante señalar que no todas las terapias son aplicables a cualquiera de los tipos de cáncer y que el hecho de que una de ellas resulte efectiva para un cáncer quiere decir que será efectiva para cualquiera. Ya que se ha encontrado una asociación directa entre ciertos blancos moleculares como la superficie de los receptores celulares, factores de crecimiento y ciertas enzimas con la generación de tumores y la progresión del cáncer; se han desarrollado terapias que modifican o bloquean de manera específica estas funciones^{117,118,121}.

Uno de los factores principales en las altas tasas de mortalidad del cáncer es el desarrollo de la resistencia a la quimioterapia y la farmacorresistencia, eventos que suceden debido a la capacidad que tiene el cáncer, mencionada anteriormente, de desarrollar rutas metabólicas alternas. El motivo por el cual los fármacos quimioterapéuticos tienden a desarrollar este tipo de inconvenientes es multifactorial, como por ejemplo la falta de especificidad, la alta toxicidad que se encuentra asociada a una amplia gama de efectos secundarios o la baja efectividad lo cual en muchas ocasiones conduce hacia un tratamiento fallido^{118,122,123}.

Puesto que las células cancerígenas se encuentran fuera de control creciendo y multiplicándose cuando no deberían hacerlo, las exigencias metabólicas son demasiado altas debido a que se encuentran demandando energía constantemente. Existen dos motivos fundamentales de este erróneo funcionamiento; uno de ellos es que perdieron la habilidad de diferenciación que en pocas palabras se refiere al hecho que no saben en qué momento deben reproducirse y en qué momento se deben detener, y el segundo motivo es el de inhibición por contacto la cual se refiere al cese de funciones de una célula sana en caso de encontrarse en un tejido que no le corresponde, y que a una célula cancerígena le confiere la capacidad de llegar a colonizar otros tipos de tejido lo cual deriva en la “*metástasis*”^{124,125}.

La principal razón del desarrollo de un cáncer es una célula desviada la cual, en el proceso de cambio desde normal hasta maligna, junto a su descendencia irá acumulando diversas mutaciones en distintos genes (una única mutación es poco probable que derive en anaplasia). A un nivel celular, los genes cuyas mutaciones tienen mayor probabilidad de desembocar en cánceres se pueden clasificar en dos tipos: los oncogenes y los genes supresores el primero se trata de un gen cuyo producto está involucrado en inducir un cáncer; mientras que en el segundo tipo se trata de genes encargados de regular el crecimiento (al igual que los antioncógenos), y las mutaciones provocan la pérdida de estos genes o la inhibición de sus funciones regulatorias^{124,126}.

La carcinogénesis se refiere al proceso a nivel celular de cambio y desarrollo de un tumor^{126,127} y se divide en tres etapas: La iniciación que es el cambio permanente e irreversible en una célula debido a la exposición a un carcinógeno, un error aleatorio en la replicación del DNA, entre otros. Esto produce una alteración en el DNA lo cual activa los oncogenes y desactiva los genes supresores. Posteriormente la célula dañada se divide y la descendencia conserva la mutación que puede persistir por cierto tiempo sin provocar cambios en las tasas de crecimiento, o es posible también que no ocurra un mayor desarrollo y el tumor maligno nunca aparezca.

El siguiente paso que ocurre es el de la promoción, que puede suceder de dos maneras distintas: en la primera de ellas una acumulación de alteraciones genéticas repetidas por periodos de tiempo prolongados promueven el desarrollo de tumores, mientras que el segundo camino conduce al desarrollo de tumores mediante interacciones de una célula con factores ambientales entre los que se pueden incluir químicos o virus. Es importante destacar que, en la mayoría de los casos, el desarrollo de tumores ocurre debido a una combinación de ambos caminos, lo anterior se puede explicar ya que los agentes promotores incrementan el riesgo de desarrollar cáncer al alterar las tasas de reproducción celulares; lo cual tiene como consecuencia un incremento en la probabilidad de desarrollar errores genéticos al momento de la transcripción del DNA.

La progresión es la etapa en la cual el tumor tiene características malignas, entre las que se incluyen tasas de multiplicación celular alteradas y muy elevadas y sobre todo la habilidad de invadir tejidos circundantes al desprenderse de su tejido original y viajar a través del sistema linfático o por la sangre hasta órganos distantes, lo cual es conocido como "*metástasis*"; una vez llegado este escenario es sumamente difícil combatir la enfermedad debido a la imposibilidad de atacar todos los tumores formados al mismo tiempo y, principalmente al hecho de que las células cancerígenas continúan esparciéndose por el organismo con tasas de reproducción mucho más altas que al principio contaminando más tejidos sanos, con una demanda metabólica bastante alta que deja expuesto al organismo.

2.11. Ventajas estructurales y electrónicas del Ru como centro de coordinación.

Las aplicaciones del Ru en la Química Organometálica y de Coordinación para problemas desafiantes de la medicina o la catálisis, por ejemplo; ha sufrido un amplio y acelerado proceso de desarrollo y expansión, esto se debe principalmente a la habilidad del Ru de permitir múltiples estados de oxidación (lo cual tiene como consecuencia mecanismos sumamente versátiles en la transferencia de electrones) y un número mayor de sitios de coordinación a su alrededor hecho que conduce a una variedad más amplia de geometrías, aunque la octaédrica es la más usual; en los compuestos de coordinación lo cual tiene como consecuencia una variedad de mecanismos de reacción sumamente diversa, mediante los cuales el Ru puede actuar ya sea en procesos biológicos o catalíticos; donde tiene la capacidad de mimetizar metales esenciales, al ser estables en soluciones fisiológicas se facilita su administración; o al poseer una estructura bastante flexible tiene la capacidad de interactuar de una manera más óptima con los sustratos (DNA, mitocondria, etc.) en el primer caso, o reservar sitios de coordinación específicos que permitan la coordinación únicamente al sustrato y la posterior liberación que conduce a la reformación del catalizador en el segundo caso^{5,128,129}.

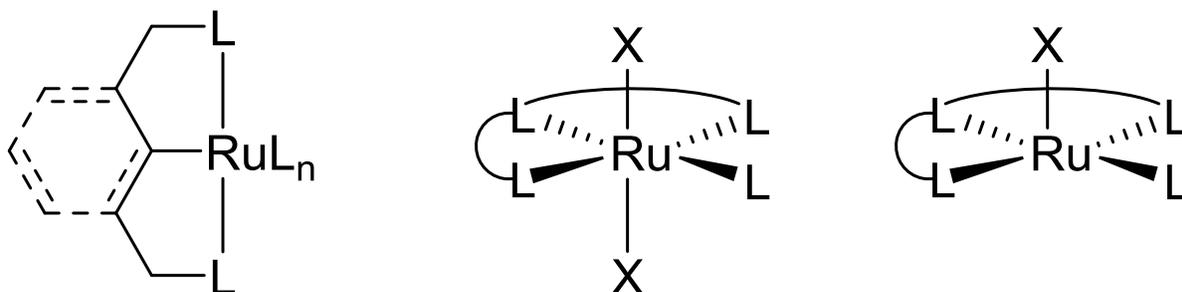


Figura 2.13 Variedades estructurales y electrónicas de los complejos de Ru¹⁶¹.

Una de las mayores ventajas de incluir Ru (así sea en su estado de oxidación tanto 2⁺ como 3⁺), como centro metálico radica en su capacidad de incluir hasta seis entidades de coordinación dispuestas de forma octaédrica a su alrededor; de las cuales los ligantes axiales son de gran importancia al momento de afinar las propiedades electrónicas y estéricas de los complejos en cuestión como se discutió anteriormente; otra de las características de este tipo de complejos es la relativa labilidad de ciertos enlaces metal – ligante (que como ya se ha discutido, confiere ciertas propiedades interesantes), así como la diferencia de estabilidad tanto cinética como termodinámica, entre los complejos de Ru (II) y el Ru (III) que, entre otras cosas; afecta las tasas de intercambio de ligantes; y por último, una apropiada selección de ligantes auxiliares permiten la modulación *ad libitum* de las propiedades redox además de que la interacción entre ligantes ha permitido el desarrollo de una amplia variedad de complejos con configuraciones quirales^{130–134}.

2.12. Características estructurales y aplicaciones de las imidazopiridinas.

Las imidazopiridinas son heterociclos aromáticos con una alta capacidad de deslocalización de densidad electrónica lo cual da lugar a múltiples mesómeros y con la habilidad de fusionarse en distintas posiciones, característica que conduce a diversos regioisómeros. Son compuestos que han encontrado un gran campo de aplicación en el área médica debido a su capacidad de interactuar con los receptores GABA (encargados de la sinapsis neuronal, además de la apertura de canales neurotransmisores). A pesar de tener beneficios, efectos secundarios y riesgos muy similares; así como modos de acción y enlace a sitios alostéricos prácticamente iguales a las benzodiazepinas, estructural y químicamente no se encuentran relacionados con éstas, motivo por el cual se les engloba dentro de un grupo conocido como fármacos “No benzodiazepinas” o fármacos Z con acción psicoactiva entre los que también se encuentran las pirazolopirimidinas y los ciclopirrolones^{135–138}.

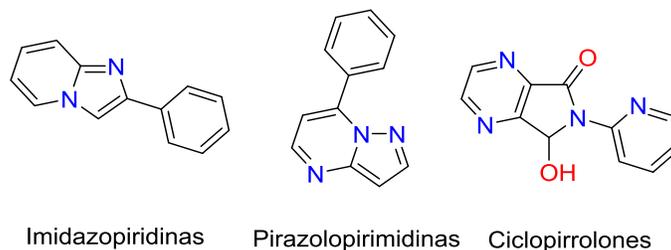


Figura 2.14 Fármacos no benzodiazepinas.

Sus aplicaciones más importantes se pueden dividir en 8 grandes grupos entre los que se encuentran: efectos sedantes como el primer y más grande grupo de aplicación; se usan como ansiolíticos, hipnóticos y sedantes como el Necopidem, el Zolpidem y el Saripidem respectivamente¹³⁹. Como antipsicóticos se emplean principalmente las imidazo [1, 2 – a] piridinas como la Mosapramina¹⁴⁰. Como gastrointestinales se emplean para tratar úlceras, como gastroprotectores o contra el reflujo; entre estos fármacos se puede destacar el Tenatoprazol y la Zolimidina¹⁴¹. Dentro del grupo de antiinflamatorios se destacan sus aplicaciones como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), analgésicos y para combatir la migraña^{141,142}. Como cardiovasculares pueden actuar como estimulantes cardiacos¹⁴². Pueden emplearse para tratar enfermedades de los huesos como el ácido Minodrónico que se usa en el tratamiento de la osteoporosis¹⁴³. Se usan como antineoplásicos en distintas líneas celulares como la leucemia¹⁴⁴. Y finalmente, tienen aplicación en el campo de los antivirales^{145,146}.

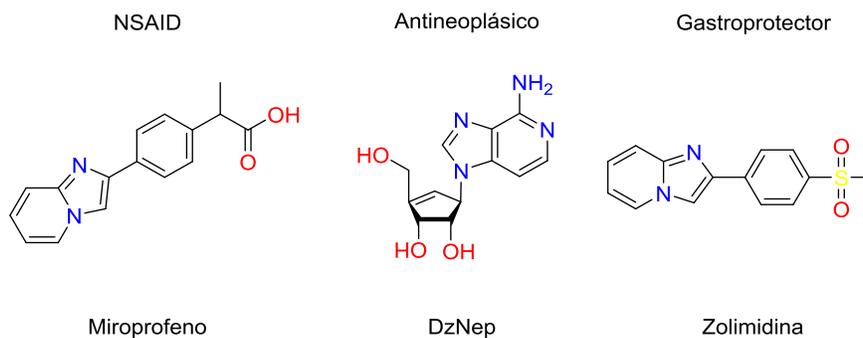


Figura 2.15 Fármacos no benzodiazepinas. Ejemplos de fármacos derivados de imidazopiridinas.

3. Hipótesis y Objetivos.

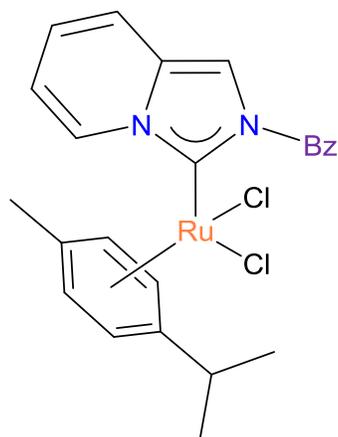
3.1. *Hipótesis.*

Al añadir bencilos fluorados como N – Sustituyentes en la estructura de los compuestos sintetizados, el carácter ácido tanto del fragmento precarbénico, como del orbital p_{π} del centro carbénico aumentará proporcionalmente al incremento de átomos de Flúor en la estructura; lo cual debe hacerse evidente en las señales de RMN – ^1H (para las sales de imidazolio) y de RMN – ^{13}C (para los complejos metálicos) al tener un desplazamiento hacia campo bajo con respecto a las señales del compuesto no fluorado. El diseño racionalizado de estos compuestos empleando Ru (II) como centro metálico tendrá una consecuencia directa en su actividad biológica y catalítica; con la posibilidad de disminuir la toxicidad hacia células sanas debido a la capacidad del Ru para mimetizar al Fe en diversos procesos celulares, así como la de mejorar la selectividad hacia células enfermas al tener (probablemente) a la mitocondria como blanco celular y la generación de estrés oxidativo sobre ella en el primer caso; y al reservar sitios de coordinación específicos para el sustrato mediante un efecto de cuasi – hemilabilidad, así como una alta estabilidad cinética y termodinámica de los complejos metálicos que influirá directamente en el desempeño del catalizador en el segundo caso.

3.2. *Objetivos.*

El objetivo general es obtener una serie de complejos NHC de Ru (II) para su evaluación catalítica y citotóxica frente a diversas líneas celulares. Los complejos que se prepararán se muestran en la **Figura 3.1**. Para lograr el objetivo general se plantean los siguientes objetivos particulares:

- Sintetizar y caracterizar una serie de sales de azolio derivadas de imidazo [1,5 – a] piridinas que contengan bencilos fluorados en distintas posiciones.
- Sintetizar y caracterizar una serie de complejos NHC de Ru (II).
- Evaluar la actividad catalítica y citotóxica de los complejos sintetizados.
- Determinar la influencia electrónica de los fluoruros sobre el centro carbénico.



Estructura general de los complejos NHC de Ru (II)

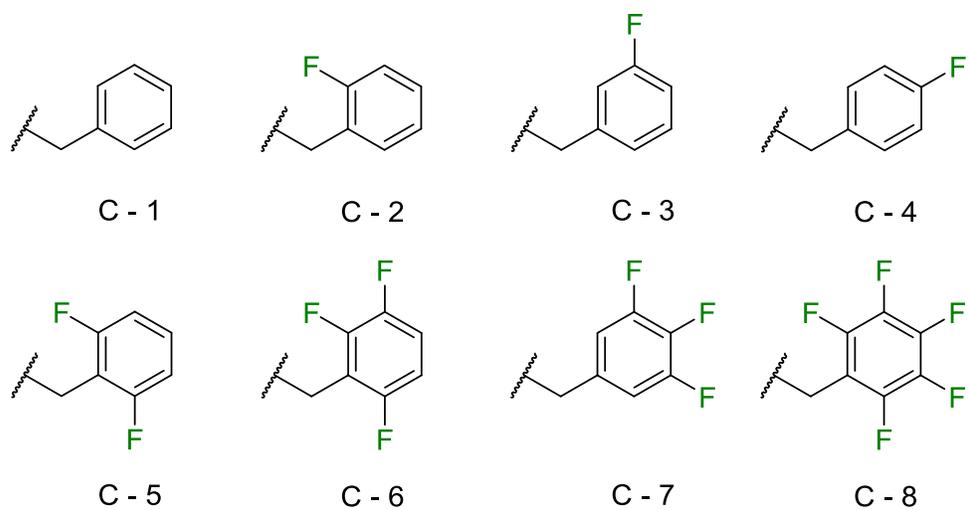


Figura 3.1 Complejos propuestos para sintetizar

4. Resultados y discusión.

El presente capítulo se encuentra dividido en dos secciones; a lo largo de la primera sección se abordará a detalle la ruta sintética general seguida para la elaboración tanto de las sales de imidazolio, como de los complejos propuestos. Mientras que en la segunda sección se discute la caracterización de los compuestos sintetizados y su correspondiente análisis; todos los compuestos fueron sometidos a diversos experimentos de RMN (^1H , ^{13}C , HSQC y COSY) y espectrometría de masas (ESI, DART o FAB). Puesto que se realizó la síntesis de una serie sistemática de complejos; el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear se realizará con el objetivo de lograr apreciar que cambios ocurren en el sistema al realizar modificaciones en el número y posición de los fluoruros como sustituyentes en el anillo bencílico.

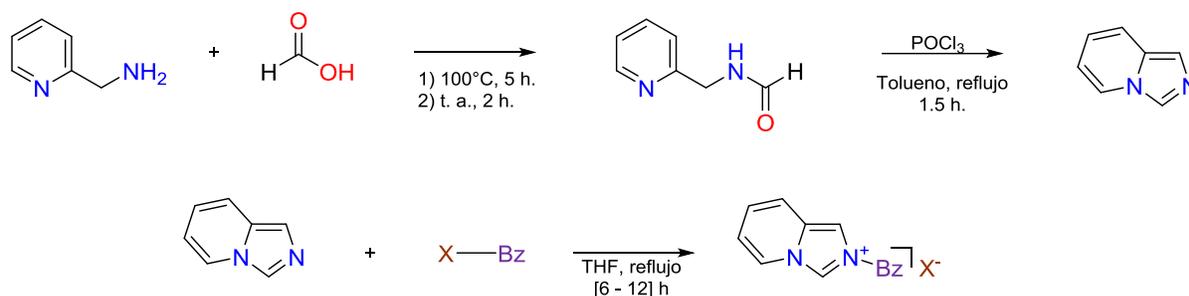
4.1. Síntesis de sales de imidazolio y complejos NHC de Ru (II).

Todos los reactivos empleados tanto en las síntesis, catálisis como los disolventes deuterados para realizar los experimentos de RMN (CDCl_3 y $\text{DMSO} - d_6$), se obtuvieron de manera comercial de Sigma – Aldrich; los disolventes empleados se obtuvieron de grado reactivo o mayor del distribuidor J. T. Baker. En el caso de reactivos y disolventes no deuterados de así requerirlo, antes de su uso fueron sometidos a técnicas de purificación adecuadas descritas por Armarego en su libro “*Purificación de productos químicos de laboratorio*”¹⁴⁷. En cuanto a las síntesis, estas fueron realizadas mediante técnicas estándar Schlenk y en el caso particular de los complejos NHC bajo ausencia de luz.

4.1.1. Síntesis de sales de 3 – bencilimidazo [1, 5 – a] piridinio.

Con el objetivo de obtener una serie sistemática de compuestos con ligeras variaciones en la posición y el número de Flúor del bencilo como N – sustituyente; primeramente, se logró la obtención de la imidazo [1, 5 – a] piridina según la propone Mihorianu y colaboradores¹⁴⁸ mediante una síntesis en dos pasos realizando ligeras modificaciones a su procedimiento en lo que respecta al número de equivalentes de reactivo empleados. El primer paso involucra un ataque nucleofílico de la amina al grupo acilo y su posterior deshidratación para obtener una amida, durante el segundo paso de la reacción, la amida obtenida anteriormente se somete a una ciclización al reaccionar con un ácido de Lewis

(oxicloruro de fósforo) con la consecuente generación de cloruro de hidrógeno resultado de la recuperación de la aromaticidad del heterociclo. Posteriormente se efectuó la funcionalización del heterociclo para lograr la obtención de las sales propuestas mediante una sustitución nucleofílica bimolecular entre el heterociclo formado y los bencilos fluo- rados propuestos como N – sustituyentes.



Reacción 4.1 Síntesis general de 3 – bencilimidazo [1, 5 – a] pirdinio.

Para realizar el primer paso de la reacción, 8 g de 2 – picolilamina se adicionaron a un matraz bola sometido a un baño de hielo y agitación magnética, posteriormente se agregó gota a gota (una gota por minuto aproximadamente) 7.35 equivalentes de ácido fórmico, la mezcla de reacción se sometió a calentamiento de 100 °C por 5 h y se dejó en agitación durante 2 h más para permitir el equilibrio térmico con el ambiente. Una vez que la mezcla de reacción llegó a temperatura ambiente, se le agregaron entre 10 y 15 mL de agua destilada y se sometió a un baño de hielo. Lentamente se adicionó una disolución de hidróxido de sodio al 40% c.b.p. alcanzar un pH = 10 con el objetivo principal de neutralizar el exceso de ácido que haya permanecido sin reaccionar. A continuación, se realizó la extracción de la fase orgánica empleando cloroformo y el conjunto de las fases orgánicas se secó usando sulfato de sodio anhidro. Por último, se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria para obtener un aceite color marrón con un rendimiento del 83%.

En lo que respecta al segundo paso de la reacción, esta se realizó empleando técnicas estándar Schlenk y con un tratamiento previo del oxicloruro de fósforo. A una disolución de la amida obtenida durante la reacción anterior y tolueno destilado se le sometió a un baño de hielo – acetona y agitación magnética; gota a gota (con un flujo de entre uno y dos minutos aproximadamente o hasta que desaparezca el color en el seno de la

reacción) se adicionaron 1.27 equivalentes de oxiclورو de fósforo. Una vez adicionado el oxiclورو de fósforo y estabilizada la disolución, se calentó a reflujo durante 1.5 h (debido al desprendimiento de clورو de hidrógeno durante la reacción se debe colocar una trampa básica al final del condensador la cual se debe retirar antes de detener el calentamiento, en caso contrario se genera vacío dentro del sistema provocando la succión de la disolución básica hacia el seno de la reacción). La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla hielo – agua y se sumerge en un baño de hielo para adicionar lentamente una disolución de hidróxido de sodio c.b.p. alcanzar un pH = 10. Se realiza la extracción de la fase orgánica con cloroformo y el posterior secado de esta con sulfato de sodio anhidro. Para obtener un producto sólido amarillo, se realiza una cromatografía en columna con una mezcla 20:1 DCM/MeOH; el sólido se disuelve en la mínima cantidad de éter y se precipita de hexano. Por último, se evapora el disolvente para obtener el heterociclo con un rendimiento del 82%. Almacenar bajo atmósfera inerte ya que el producto es altamente higroscópico y descompone con la humedad; en caso de que absorber humedad el sólido se tornará marrón, para recuperarlo sólo es necesario repetir los últimos dos pasos.

Para la funcionalización del heterociclo, a una disolución de la imidazo [1, 5 – a] piridina en THF se le adiciona el haluro de bencilo y se lleva a reflujo durante 6 h o preferentemente toda la noche. Se concentra el disolvente hasta la cantidad mínima en que el producto sea soluble, se adiciona éter para precipitar y se deja enfriar por 10 minutos. Posteriormente se filtra al vacío y se lava con éter helado para obtener un sólido blanco el cual se disuelve en la mínima cantidad de MeOH, para precipitar de éter y se filtra al vacío. En caso de que el bencilo empleado se encuentre clorado en lugar de bromado, es posible que no se logre precipitar la sal debido probablemente a su mayor solubilidad, de ser el caso será necesario un cambio de contraión adicionando 9 equivalentes de bromuro de potasio al inicio de la reacción y dejando en agitación con el clورو de bencilo en THF por aproximadamente 45 min a 1 h. Una vez realizado esto, se procede con la reacción como se describe arriba. Para eliminar todo rastro de sales inorgánicas, se evapora el disolvente por evaporación a presión reducida y al sólido remanente se le adiciona diclorometano con la finalidad de disolver la mayor cantidad posible de producto mientras que las sales inorgánicas al ser insolubles se depositarán al fondo como un

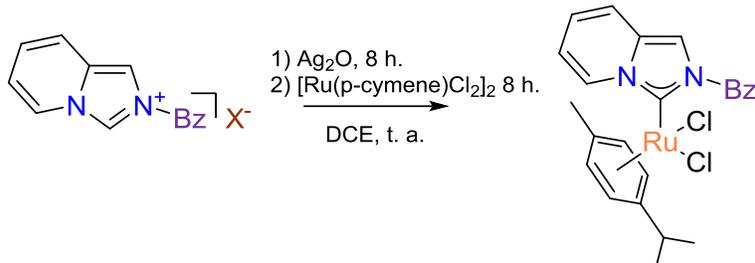
precipitado; se realiza una filtración al vacío y se concentra el disolvente a la mínima cantidad posible para precipitar la sal de imidazolío de éter o hexano. En la tabla 3.1 se presenta de manera resumida información relevante sobre la síntesis de los ligantes como la clave del ligante, el tipo de N – sustituyente, el contraión del compuesto, si fue necesario realizar un intercambio de anión de Cl⁻ → Br⁻ y el rendimiento.

Ligante	N – Sust.	Anión	Cl ⁻ → Br ⁻	Rend. (%)
L – 1	Bz	Br ⁻	No	81.7
L – 2	2 – FBz	Br ⁻	Sí	80.2
L – 3	3 – FBz	Cl ⁻	No	82.1
L – 4	4 – FBz	Br ⁻	No	83.0
L – 5	2, 6 – F ₂ Bz	Br ⁻	Sí	80.7
L – 6	2, 3, 6 – F ₃ Bz	Br ⁻	No	81.6
L – 7	3, 4, 5 – F ₃ Bz	Br ⁻	No	81.8
L – 8	2, 3, 4, 5, 6 – F ₅ Bz	Br ⁻	No	87.2

Tabla 4.1 Resumen de la síntesis de los ligantes.

4.1.2. Síntesis de los complejos tipo NHC de Ru (II).

Para lograr la obtención de los NHC y su posterior coordinación al Ru se llevó a cabo un método empleado para la síntesis de NHC coordinados a Ir y Rh llevado a cabo por Crabtree y colaboradores¹⁴⁹, el cual ha probado ser efectivo para conseguir la síntesis de carbenos que, por otros métodos ha presentado dificultades e involucra, esencialmente; dos pasos. El primer paso de esta ruta sintética consiste en la deprotonación del NHC empleando una base de plata (Ag₂O en este caso), la cual reacciona con la sal de imidazolío para producir el NHC de plata¹⁵⁰. El segundo paso de este método involucra el intercambio de Ag por Ru mediante una reacción de transmetalación lo cual es posible debido a dos factores; el primero de ellos es la labilidad del enlace NHC – Ag (esto se puede comprobar porque a pesar de que estos complejos son lo suficientemente estables como para ser aislados; regularmente son bastante sensibles ya sea a la humedad o la luz, entre otros factores lo cual provoca la pronta escisión del enlace de coordinación) y la mayor estabilidad del enlace entre el NHC y el metal de transición, Ru en este caso; el otro factor decisivo es la fuerza motriz de la reacción, que en este caso se trata de la precipitación de un haluro de plata sumamente insoluble; aunque también puede influir la selección de la base de plata o la fuente del metal a intercambiar por mencionar algunos^{151,152}.



Reacción 4.2 Síntesis general de los NHC de Ru (II).

Una vez que se tuvo claro el método general de síntesis, se comenzó a explorar diversas posibilidades propuestas por varios grupos de investigación como el planteado por Strassner¹⁵³⁷ en el cual se varía el número de equivalentes de Ag₂O, o aquel empleado por Özdemir y colaboradores¹⁵⁴ donde se omite al intermediario de plata para lograr la obtención directa del NHC de Ru al generar el carbeno por deprotonación con base. Finalmente, se decidió emplear el método descrito por Bellemin – Laponnaz y su equipo¹⁵⁵ debido a su mayor eficiencia, condiciones de reacción suaves, el uso de cantidades equimolares de plata y rutenio y fácil tratamiento; aunque se realizaron ligeras modificaciones en los tiempos de reacción. La reacción se realizó adicionando la sal de imidazolio a un matraz bola con agitación magnética y en ausencia de luz, y 1, 2 – dicloroetano (DCE) hasta la total disolución de la sal. Posteriormente se añadieron 0.5 equivalentes de Ag₂O; la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 8 h o hasta la desaparición del Ag₂O del seno de la reacción. Pasado este tiempo se procedió a añadir 0.5 equivalentes de la fuente de rutenio, en este caso se hizo uso del dímero dicloro (p – cimeno) rutenio (II) (Ru p – cimeno) sintetizado previamente; y se dejó bajo agitación durante 8 h más o hasta la aparición de un precipitado blanco que indica el término de la reacción; la cual fue monitoreada mediante TLC empleando como eluyente DCM. Una vez concluida la reacción, la mezcla de reacción se filtra al vacío con celita para eliminar las sales inorgánicas e impurezas insolubles, el filtrado se lleva a sequedad mediante evaporación a presión reducida y se disuelve en la mínima cantidad de DCM; finalmente el producto se obtiene como un sólido rojo o anaranjado mediante precipitación con éter el cual se filtra al vacío y se seca en un horno de calentamiento con presión controlada (no exceder los 70 °C). En la **Tabla 4.2** se muestran las claves de los compuestos, el tipo

de N – Sustituyente, así como los rendimientos obtenidos durante la síntesis de los complejos.

Complejo	N – Sust.	Rend. (%)
C – 1	Bz	93.3
C – 2	2 – FBz	80.1
C – 3	3 – FBz	85.2
C – 4	4 – FBz	84.3
C – 5	2, 6 – F ₂ Bz	91.7
C – 6	2, 3, 6 – F ₃ Bz	88.6
C – 7	3, 4, 5 – F ₃ Bz	84.3
C – 8	2, 3, 4, 5, 6 – F ₅ Bz	92.0

Tabla 4.2 Resumen de la síntesis de los complejos.

4.2. Caracterización de los compuestos obtenidos.

En lo que respecta a la caracterización, se emplearon múltiples equipos entre los cuales se encuentran un rotavapor BÜCHI R – 144 con baño de agua BÜCHI B480, balanza analítica OHAUS modelo EXPLORER PRO con precisión de 0.0001 g, los análisis de masas por la técnica ESI se realizó en un espectrómetro de masas marca Bruker Microflex con MALDI-Tiempo de vuelo (MALDI-TOF), el análisis elemental por combustión se obtuvo mediante un analizador elemental Thermo Scientific/Flash 2000 el cual cuenta con una microbalanza marca Mettler Toledo modelo XP6, el análisis cristalográfico se llevó a cabo mediante la técnica de difracción de rayos X de monocristal empleando un difractómetro marca Bruker modelo Smart Apex equipado con radiación de Mo ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$).y los experimentos de resonancia magnética nuclear se realizaron empleando un espectrómetro de RMN con intensidad de campo de 400 MHz equipado con un automuestreador con capacidad mayor a las 500 muestras y con una criosonda de tres canales enfriada por helio líquido.

4.2.1. Caracterización de las sales de 3 – bencilimidazo [1, 5 – a] piridinio.

Espectro de RMN – ¹H de L – 8.

Para realizar todos los espectros correspondientes a los ligantes se utilizó DMSO – d₆ como disolvente. En la **Figura 4.1** se muestra el espectro de RMN – ¹H que atañe al compuesto L – 8 el cual se eligió para presentar como ejemplo de la serie de ligantes debido a la simplicidad del espectro por causa de la ausencia de señales en la zona aromática puesto que el bencilo unido al fragmento N – CH – N se encuentra totalmente fluorado. En este espectro se puede apreciar que el número y posición de las señales, así como su integración concuerdan con la molécula propuesta y sus características electrónicas. La señal que se presenta en 9.89 ppm es característica de los compuestos NHC y corresponde al Hidrógeno enlazado al carbono precarbenico la cual, contrario a lo esperado; no se presenta como un singulete efecto que puede ser explicado debido a una probable interacción con otra molécula de ligante en disolución. La señal correspondiente al Hidrógeno restante en el anillo de imidazolio es un singulete que se ubica en 8.29 ppm. En lo que respecta al anillo fusionado, las señales se ubican en [7.82 – 7.88] ppm (H – 6), [7.25 – 7.34] ppm (H – 7), [7.16 – 7.25] ppm (H – 8) y [8.57 – 8.61] ppm (H – 9), se puede apreciar que las constantes de acoplamiento de $J_{(H-6)} = 9.3$ Hz y $J_{(H-7)} = 9.3$ Hz), así como las de $J_{(H-8)} = 6.9$ Hz) y $J_{(H-9)} = 7.1$ Hz son similares entre sí, lo cual fue de ayuda para la asignación de las señales y que indica cierto grado de acoplamiento entre dichos átomos; aunque para tener certeza total, se analizó el espectro COSY en el cual se pudo confirmar lo anterior. Las señales correspondientes a (H – 2), (H – 4) y (H – 9) son las que se encuentran más deficientes de densidad electrónica; la que pertenece a (H – 2) es la más desplazada hacia campo bajo debido a que se encuentra entre los dos átomos de N que a través de un efecto mesomérico están soportando la carga positiva del sistema, aumentando la labilidad del enlace C – H lo cual finalmente da lugar a la formación del carbeno; en cuanto a las señales pertenecientes a (H – 4) y (H – 9) su desplazamiento es debido a la proximidad de estos a uno de los átomos de N que se encuentran soportando la carga positiva del sistema. En el caso de este compuesto, no se aprecian las señales correspondientes al bencilo (ya que este se encuentra totalmente fluorado), a excepción de aquella correspondiente al metileno ubicada en un desplazamiento medio de 5.99 ppm (H – 10) y que a pesar de parecer un singulete, presenta una constante de acoplamiento $J_{(H-10)} = 1.5$ Hz, debido probablemente a la interacción de estos Hidrógenos con los átomos de Flúor en el anillo bencénico.

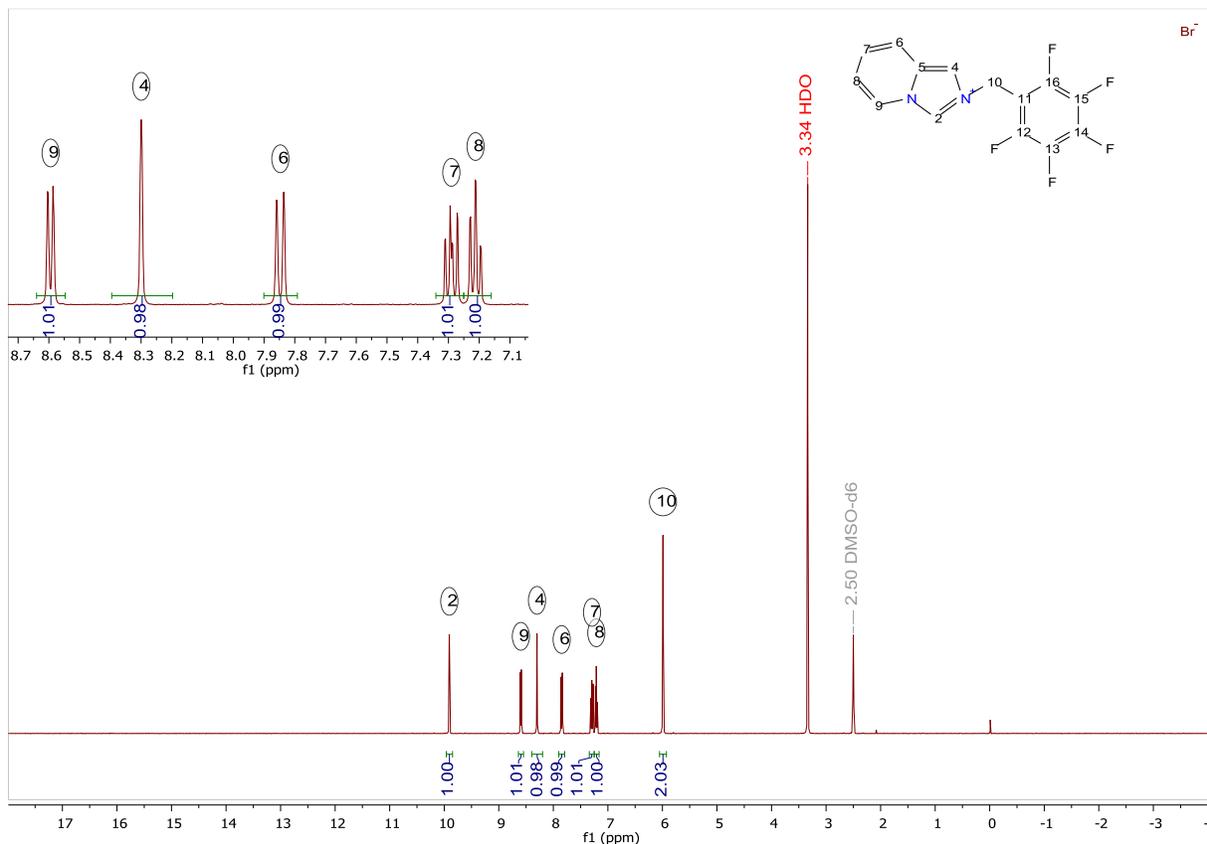


Figura 4.1 Espectro de RMN – ^1H de L – 8 (DMSO – d_6 , 400 MHz, 25 °C).

Espectro de RMN – ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de L – 8.

En la **Figura 4.2** se muestra el espectro de RMN – ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ correspondiente al compuesto L – 8; en este caso, para lograr realizar la correcta asignación de señales se hizo uso de los espectros en dos dimensiones (COSY y HSQC), y en el caso de los carbonos cuaternarios y fluorados se emplearon también las constantes de acoplamiento. En este espectro se puede observar la señal correspondiente al carbono precarbénico (C – 2) en un desplazamiento químico de 127.03 ppm. La señal que se observa en un desplazamiento de 113.61 ppm pertenece al (C – 4) y en este caso, se puede apreciar una señal adicional correspondiente al anillo de imidazolio de baja intensidad (ya que se trata de un carbono cuaternario) en 129.43 ppm a la cual se le asignó el (C – 5). En lo que respecta al anillo fusionado, dos de las señales se encuentran desplazadas hacia campo alto 117.83 ppm (C – 8) y 118.23 ppm (C – 6), mientras que las dos señales restantes se encuentran desplazadas hacia campo bajo 124.20 ppm (C – 9) y 124.98 ppm (C – 7); cómo se puede notar estas cuatro señales presentan un patrón particular el cual se puede justificar al entender que sobre estos átomos están actuando dos efectos distintos en conjunto, en primer

término se hace mención de un efecto mesomérico en el cual al deslocalizarse la carga dentro del anillo quedan zonas más deficientes de densidad electrónica que otras (el cual parece tener mayor peso que el efecto que se explica a continuación ya que los átomos con mayor deficiencia electrónica presentan un mayor desplazamiento sin importar su distancia del anillo de imidazolio), en segundo término esta la distancia a la que se encuentran de los átomos que están soportando la carga positiva en el anillo de imidazolio (a mayor distancia menor desplazamiento). Finalmente, en cuanto a las señales correspondientes al bencilo fluorado; se puede apreciar aquella correspondiente a (C – 10) en 40.93 ppm y las señales restantes, contrario a lo esperado; se observan como multipletes debido al acoplamiento con los átomos de F que se encuentran en el sistema y cuyas constantes de acoplamiento sirvieron como apoyo para poder realizar la asignación de señales que se muestra a continuación:

Asignaciones	δ (ppm)	J (Hz)
C – 11	[107.61 – 108.63]	17.5
C – 12, 16	[143.68 – 147.28]	249.1
C – 13, 15	[135.44 – 138.84]	250.68
C – 14	[139.8 – 142.87]	253.09

Tabla 4.3 Asignaciones de carbonos bencílicos para L – 8.

Con los datos anteriores se puede establecer como tendencia que mientras menos enlaces de distancia existan entre F y C, la constante de acoplamiento será mayor y con un valor característico (como se puede ver en la **Tabla 4.3**, los cinco átomos enlazados directamente a un F presentan una constante mayor a 200 Hz; mientras que para el átomo restante la constante de acoplamiento es sustancialmente menor). Es posible apreciar también que los átomos de C enlazados a F aparecen muy desplazados hacia campo bajo en una región del espectro característica con un patrón de señal de tipo cuaternario.

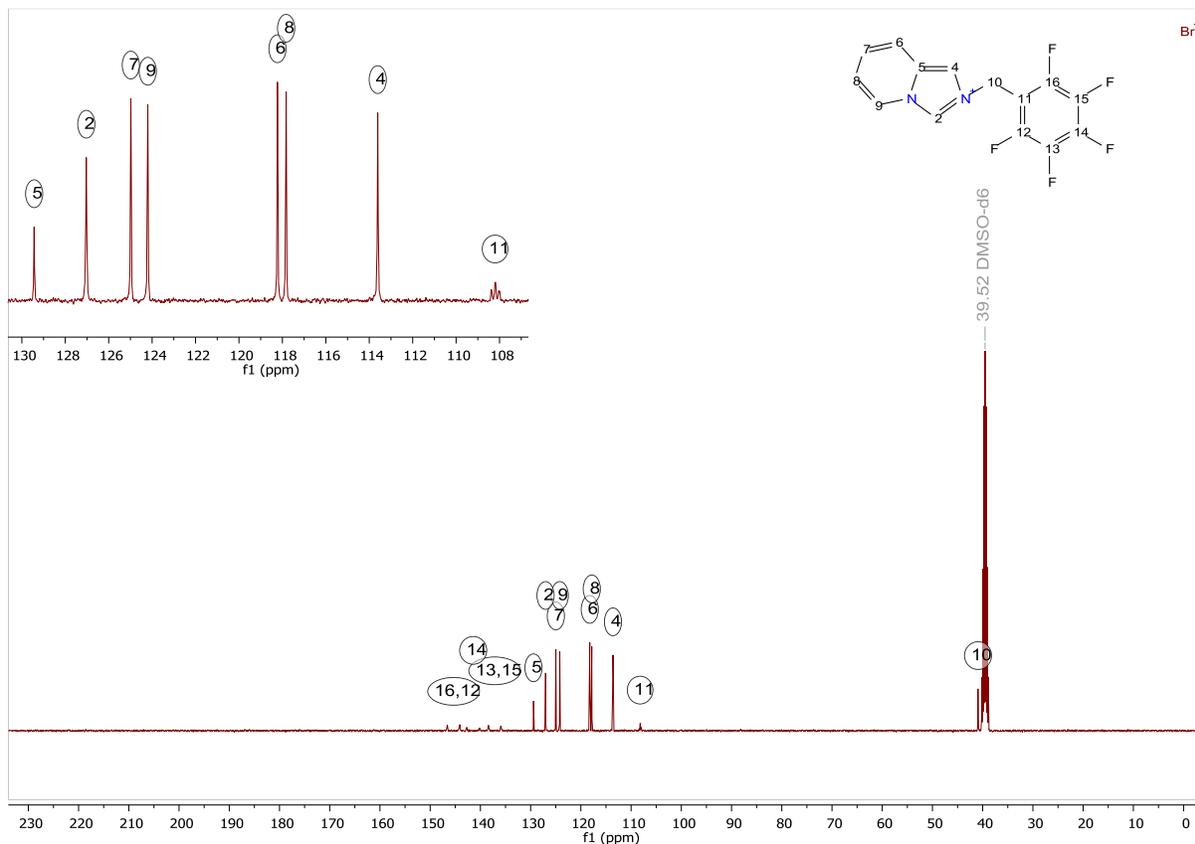


Figura 4.2 Espectro de RMN – ^{13}C (^1H) de L – 8 (DMSO – d_6 , 100 MHz, 25 °C).

Espectrometría de masas de L – 8 (ESI).

En la **Figura 4.4** se muestra el espectro de masas correspondiente al compuesto L – 8 obtenido mediante la técnica ESI. En él se puede apreciar el ion molecular en 679 m/z que corresponde al fragmento $[\text{M}_2 - \text{Br}]^+$ y mediante el cual se confirma la interacción entre los protones (H – 2) que se mencionaba en el apartado de RMN – ^1H , es posible observar el patrón característico que se asocia a la presencia de Br con dos señales muy próximas una a la otra y de intensidades casi 1:1 debida a los isótopos ^{79}Br y ^{81}Br . Se puede ver también una señal en 633 m/z aunque al tener una intensidad mucho menor en relación a las señales restantes del espectro resulta despreciable pero se podría asociar a alguna impureza en el detector o a la matriz misma; y finalmente aparece una señal en 299 m/z la cual se asigna al fragmento $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_5\text{N}_2]^+$ en donde se puede apreciar la pérdida del anión y que resulta ser un efecto común en las sales de imidazolio. En la **Figura 4.3** se presenta el patrón de fragmentación propuesto para este compuesto.

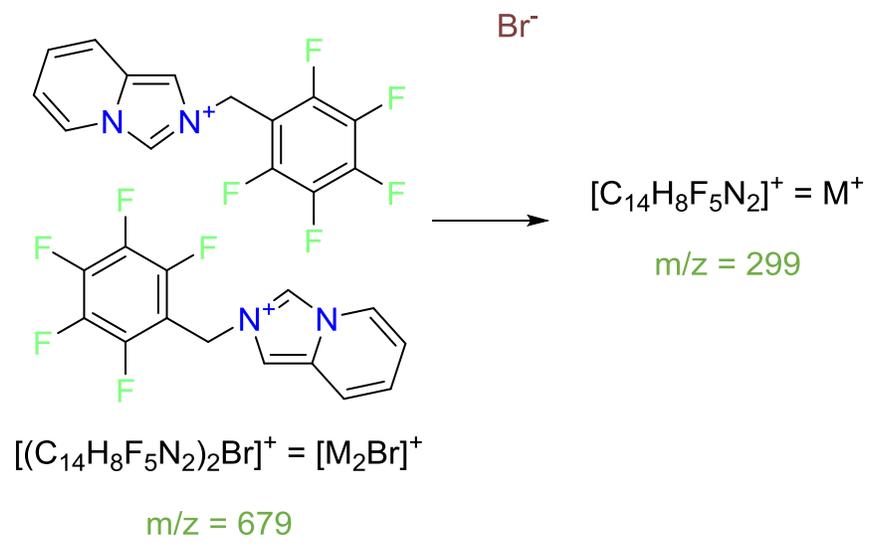


Figura 4.3 Patrón de fragmentación propuesto para L – 8.

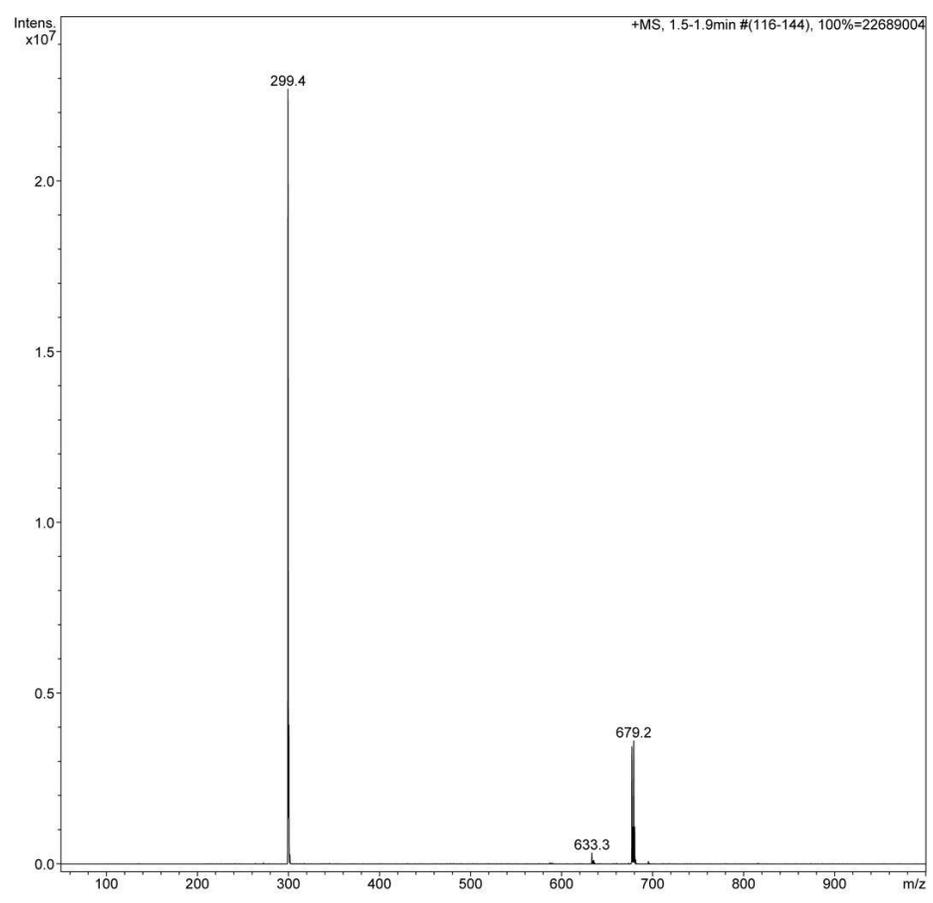


Figura 4.4 Espectro de masas de L – 8 (ESI).

Análisis cristalográfico de L – 8.

Se presenta a continuación un análisis sobre la estructura cristalina del compuesto L – 8, los cristales se obtuvieron mediante difusión líquido – líquido en un sistema MeOH/Et₂O a baja temperatura para favorecer la formación de cristales de mayor calidad en cuanto a tamaño y orden estructural. En la **Tabla 4.4** se encuentran las distancias de enlace selectas medidas de forma experimental a partir de la estructura cristalina mientras que en la **Tabla 4.5** se presentan ángulos de enlace de importancia del compuesto L – 8 y finalmente en la **Figura 4.6** se puede apreciar la estructura cristalina de la sal de imidazolio. En primera instancia se abordarán los enlaces correspondientes el fragmento N – C – N correspondientes al carbono precarbénico, en dicho fragmento es posible notar que en las distancias de enlace entre C(2) – N(2) y C(2) – N(1) no existe una diferencia significativa apreciable; ahora bien al realizar una comparación entre la distancia de enlace C – N existente en N(2) – C(10) (1.474 Å), un pirrol y en una imina (1.372 Å, enlace sencillo y 1.279 Å, enlace doble; respectivamente)¹⁵⁶⁵ con aquella obtenida de forma experimental en el fragmento N – C – N (1.324 Å y 1.342 Å), se puede notar que el enlace correspondiente a dicha parte de la molécula presente en L – 8 no es tan largo como para considerarse un enlace sencillo (ya sea de tipo amina como el existente entre los átomos N(2) – C(10) o de tipo heterocíclico como en el pirrol) ni tampoco tan corto como para considerarlo un enlace doble y que, si ahora se compara con el de la piridina (1.337 Å)¹⁵⁶ se puede notar que es mucho más similar a este último por lo cual es posible afirmar que este fragmento posee un orden de enlace de 1.5, con todo lo anterior se puede afirmar con certeza la existencia de las formas mesoméricas del compuesto tal como se presentan en la **Figura 4.5**.

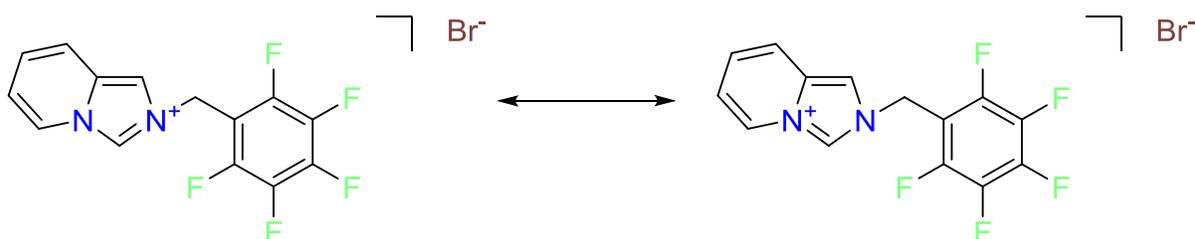


Figura 4.5 Formas mesoméricas de L – 8.

Al dirigir la atención a las distancias de enlace existentes entre los enlaces N(2) – C(4), N(1) – C(5) y N(1) – C(9) es posible apreciar un ligero incremento con respecto a las analizadas anteriormente así como una mayor similitud de estas con la distancia presente en un pirrol; además al recordar los espectros de RMN, eran estos carbonos quienes presentaban mayores desplazamientos químicos (únicamente detrás del carbono precarbénico) y a la luz de estos datos se podría establecer como tendencia que a menor distancia de enlace C – N disminuye la densidad electrónica sobre el átomo de C.

	Distancia (Å)		Distancia (Å)
C(2) – N(2)	1.324(4)	C(4) – C(5)	1.350(5)
C(2) – N(1)	1.342(4)	C(5) – C(6)	1.420(5)
N(2) – C(4)	1.370(4)	C(6) – C(7)	1.337(6)
N(1) – C(9)	1.394(5)	C(8) – C(9)	1.329(5)
N(1) – C(5)	1.399(4)	C(7) – C(8)	1.412(6)
N(2) – C(10)	1.474(4)	C(10) – C(11)	1.502(5)
C(2,4) – H(2,4)	0.930	C(6-9) – H(6-9)	0.930

Tabla 4.4 Distancias de enlace selectas para L – 8.

Como siguiente punto se procede a analizar las distancias de enlace entre átomos de carbono; empleando como referencia de enlace sencillo C(10) – C(11) (1.502 Å) es posible notar que hay dos tipos de enlace bien diferenciados en el heterociclo, aquellos con mayor carácter sencillo (C(5) – C(6) y C(7) – C(8); 1.420 Å y 1.412 Å respectivamente) y los que se asemejan más a un doble enlace (C(4) – C(5), C(6) – C(7) y C(8) – C(9); 1.350 Å, 1.337 Å y 1.329 Å respectivamente). Existe al parecer, un mayor carácter de enlaces conjugados dentro del anillo de imidazolio en lugar de la deslocalización de densidad electrónica que se pensaba en un principio; además recordando el análisis del espectro de RMN – ¹H, se había encontrado cierta tendencia entre las constantes de acoplamiento para los átomos que conforman el anillo fusionado ($J_{H-5} \approx J_{H-6} \neq J_{H-7} \approx J_{H-8}$) y que, en conjunto con la información exhibida en la **Tabla 4.4**; sirve para asegurar con certeza que a menor distancia de enlace entre los átomos, el acoplamiento entre ellos será mayor. En última instancia y contrario a la esperado, todas las distancias de enlace C – H dentro del anillo de imidazolio fueron iguales a pesar de ser el H unido al carbono precarbénico quien exhibía una mayor deficiencia de densidad electrónica y de quien se esperaba una distancia de enlace mayor.

	Ángulo (°)
N(1) – C(2) – N(2)	107.8(3)
C(2) – N(2) – C(4)	110.1(3)
C(2) – N(1) – C(5)	108.3(3)
C(5) – C(4) – N(2)	107.1(3)
C(4) – C(5) – N(1)	106.7(3)

Tabla 4.5 Ángulos de enlace de importancia en L – 8.

Adicionalmente, al revisar los ángulos de enlace de partes selectas de la molécula (aquellas que involucran al anillo de imidazol), es posible apreciar ángulos ligeramente más obtusos en aquellos fragmentos que involucran al carbono precarbénico en comparación que los fragmentos donde no está involucrado; ello debido probablemente a los átomos de N que tiene enlazados a ambos lados y que ayudan a liberar tensión en el anillo.

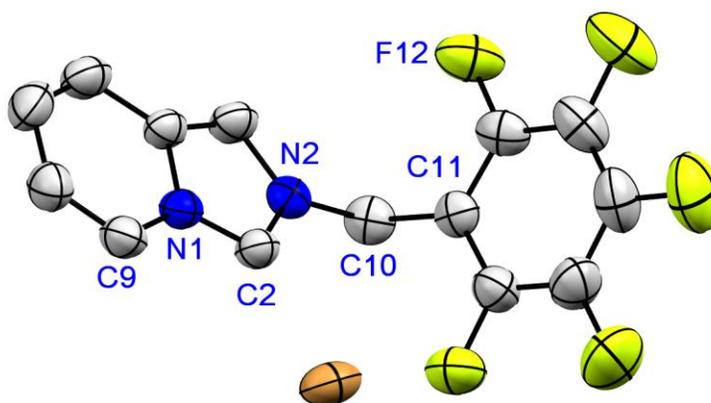


Figura 4.6 Estructura cristalina de L – 8.

4.2.2. Caracterización de Complejos tipo NHC de Ru (II).

Espectro de RMN – ¹H de C – 1.

Para realizar todos los espectros correspondientes a los carbenos tipo NHC se empleó CDCl₃ como disolvente. La **Figura 4.7** muestra el espectro perteneciente al compuesto C – 1, el cual se eligió puesto que, de la serie de complejos sintetizados, fue el único que se logró cristalizar con la calidad suficiente como para realizar una difracción de rayos X; y de haber elegido otro compuesto no se habría podido presentar un análisis sistemático de las técnicas de caracterización empleadas; de forma simplificada, el compuesto elegido para presentar difiere del NHC análogo al ligante mostrado en la sección anterior por la presencia de las señales aromáticas correspondientes al bencilo unido al fragmento N – C – N. Al igual que para el caso del ligante, en este espectro se puede apreciar que el número y posición de las señales, así como su integración concuerdan con la molécula propuesta y sus características electrónicas y adicionalmente, aparecen dos señales en 1.21 y 3.48 con una multiplicidad de triplete y cuarteto respectivamente las cuales se asocian a la presencia de éter etílico en la muestra. Existen dos indicios (principalmente) que confirman la obtención exitosa de este complejo y que se explican a continuación. El primero de ellos es la aparición de una serie de señales que atañen al (Ru p – cimen) las cuales poseen desplazamientos y multiplicidades característicos. En la zona alifática se aprecian tres señales distintas; la primera de ellas corresponde al metilo del isopropilo y es un doblete que aparece en el intervalo de [0.925 – 1.500] ppm es importante mencionar que esta señal se encuentra superpuesta con la señal que pertenece al metilo de la molécula de éter que, como se mencionó anteriormente, se encuentra como impureza en la muestra y que explica la integración que se muestra en el espectro; la siguiente señal es un singulete que aparece a 1.982 ppm y que se asocia al metilo unido directamente al anillo aromático; finalmente, en un intervalo de [2.814 – 3.026] ppm se puede apreciar la señal que se asocia al metino del isopropilo y que es una de las más características de este fragmento de la molécula debido a su multiplicidad (heptuplete) e integración (un átomo). En cuanto a las señales más desplazadas hacia campo bajo (cerca de la zona aromática) se pueden identificar dos señales asociadas al anillo aromático las cuales se asignaron haciendo uso de los espectros COSY y HSQC. En general, el conjunto de estas señales ayuda a confirmar que la coordinación del metal al carbeno se completó de manera exitosa ya que de otra

forma estas señales se verían duplicadas debido a los restos del dímero sin reaccionar; es importante mencionar que las señales correspondientes al p – cimeno sufren un desplazamiento hacia campo bajo con respecto al dímero aislado ya que al formarse el NHC, el carbeno actúa como un nucleófilo fuerte aunado a ello que el M está actuando (en menor medida) como un donador – π resultan en la formación de un enlace M – C robusto y al ocurrir esto, el enlace de coordinación entre el metal y el p – cimeno se vuelve más lábil y disminuye la densidad electrónica sobre el anillo por lo que sus señales sufren un desplazamiento hacia campo bajo. El siguiente indicio que confirma la formación del carbeno es la desaparición de la señal ácida que se encontraba alrededor de 10 ppm en el espectro del ligante la cual correspondía al H enlazado al carbono precarbénico, dicho enlace se rompe para dar lugar al carbeno *per se*. En cuanto al resto de señales, uno de los cambios inmediatos que se aprecian es la protección de H – 4 y H – 6, así como la desprotección de H – 9 y H – 10. Al analizar el entorno del heterociclo se puede apreciar que una vez formado el carbeno, los átomos de N están actuando como donadores π y que a pesar de estar abstrayendo densidad electrónica del carbeno por el enlace σ , esta no resulta suficiente para compensar lo donado por lo que buscan abstraer densidad de otros átomos en su entorno; de entre ellos hay átomos con dos tipos de hibridación diferente, están los sp^2 C (4 – 9) y enlazado al N – 2 con hibridación sp^3 se encuentra C – 10. Resulta de importancia mencionar la hibridación ya que en los carbonos sp^2 abstraer densidad electrónica es más difícil que en los sp^3 debido al incremento en su carácter s, siendo este el motivo por el cual la señal correspondiente a los H enlazados a C – 10 se desplaza hacia campo bajo ya que N – 2 prefiere abstraer densidad electrónica provocando una desprotección sobre este átomo y debilitando el enlace C – H. En cuanto a los átomos con hibridación sp^2 se puede ver una serie de dobles enlaces conjugados de los cuales únicamente la señal del H unido a C – 9 sufre un desplazamiento hacia campo bajo, en este caso el átomo N – 1 podría abstraer densidad electrónica tanto de C – 5 como de C – 9, pero ya que el primero de ellos es un carbono cuaternario no hay una cantidad significativa de densidad electrónica disponible para abstraer, razón por la cual se extrae de C – 9 lo cual tiene como consecuencia que el enlace C – H se debilite y su átomo de H asociado sufra una desprotección desplazando la señal hacia campo bajo.

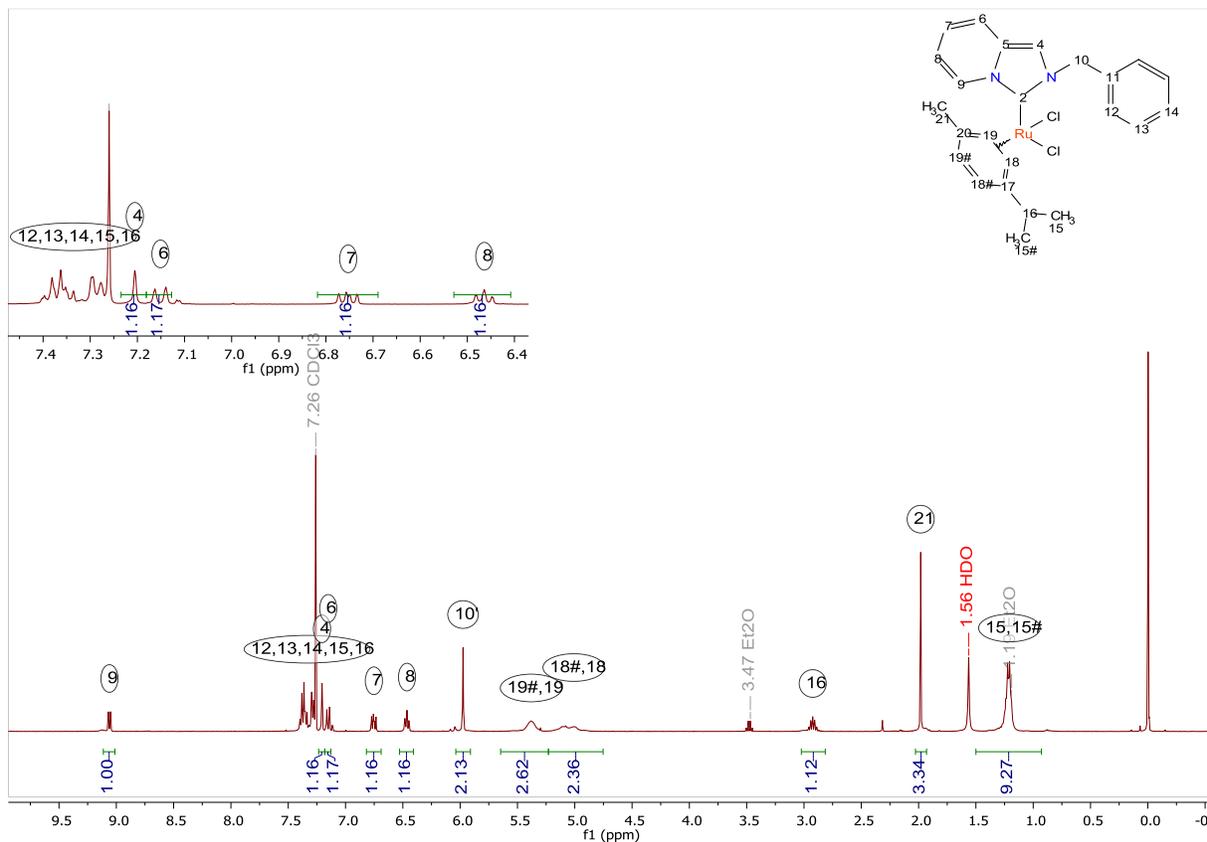


Figura 4.7 Espectro de RMN – ^1H de C – 1 (CDCl_3 , 400 MHz, 25 $^\circ\text{C}$).

Espectro de RMN – ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de C – 1.

En la **Figura 4.8** se muestra el espectro de RMN – ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ correspondiente al compuesto C – 1; al igual que en el espectro anterior para lograr realizar la correcta asignación de señales se hizo uso de los espectros en dos dimensiones (COSY y HSQC). Se presentan en primer lugar las señales correspondientes al fragmento del p – cimeno ya que son nuevas en comparación al análogo no coordinado. En un desplazamiento químico de 18.85 ppm típico de carbonos alifáticos se observa la señal que corresponde al metilo del p – cimeno. La señal del metino del isopropilo se puede observar ligeramente desplazada hacia campo bajo en 30.87 ppm. En cuanto a la señal de los metilos del isopropilo que aparece en un desplazamiento medio de 22.90 ppm y la cual se aprecia (contrario a lo esperado), como una señal dobleteada con $J = 263.6$ Hz y de baja intensidad; lo cual sugiere por consiguiente el acoplamiento del metilo con uno de los átomos de Cl enlazados al metal, este hecho fue de utilidad al realizar la asignación de los átomos que conforman el anillo aromático y que se explica a continuación. En cuanto a los carbonos sp^2 , se aprecian dos tipos de señales; las que aparecen entre 80 ppm y 90 ppm dobleteadas (para este espectro

en particular debido a la relación señal – ruido, no es posible apreciar estas dos señales pero en el resto de los espectro se notó la tendencia que se describe a continuación) al igual que la señal descrita anteriormente y cuya asignación se realizó con ayuda de las constantes de acoplamiento (en general se notó que la señal desplazada a campo alto tenía una mayor J que la que se encontraba hacia campo bajo debido probablemente a una menor distancia con el metilo del isopropilo) y en segundo término, las cuaternarias de baja intensidad en un intervalo de desplazamiento de [99.53 – 108.98] ppm y para las cuales se tomó el criterio de desplazamiento anterior para realizar la asignación. En este espectro la señal que confirma la formación del NHC se puede observar en un desplazamiento químico de 164.50 ppm y es aquella correspondiente al carbono carbénico (C – 2); cómo se puede notar, de acuerdo con lo esperado ha sufrido un desplazamiento químico significativo hacia campo bajo en comparación con su análogo no coordinado y presenta una baja intensidad (característica de las señales cuaternarias) debido a la ausencia de átomos de H. La señal restante del anillo de imidazol asociada a C – 4 aparece en 114.02 ppm de acuerdo con lo esperado. La señal de 55.59 ppm se asignó al C – 10 y en comparación con el espectro del ligante esta, así como la asociada a C – 11 con un desplazamiento de 137.49 ppm sufrieron una fuerte desprotección teniendo como consecuencia un corrimiento hacia campo bajo debido a la demanda electrónica de N – 2. En lo que respecta al anillo fusionado, las señales y sus desplazamientos químicos se resumen en la tabla 4.6.

Asignaciones	δ (ppm)
C – 5	132.73
C – 6	117.29
C – 7	122.74
C – 8	111.76
C – 9	130.71

Tabla 4.6 Asignaciones de los carbonos en el anillo fusionado para C – 1.

Tal como se esperaba, las señales más desplazadas hacia campo bajo son aquellas que se encuentran adyacentes a uno de los átomos de N; y con esto se confirma lo planteado en el apartado anterior sobre a qué átomos se les estaba abstrayendo densidad electrónica. Finalmente, al comparar los desplazamientos del resto de los carbonos con sus análogos no coordinados; se puede notar un ligero desplazamiento hacia campo alto resultado de la protección de estos átomos por efectos electrónicos.

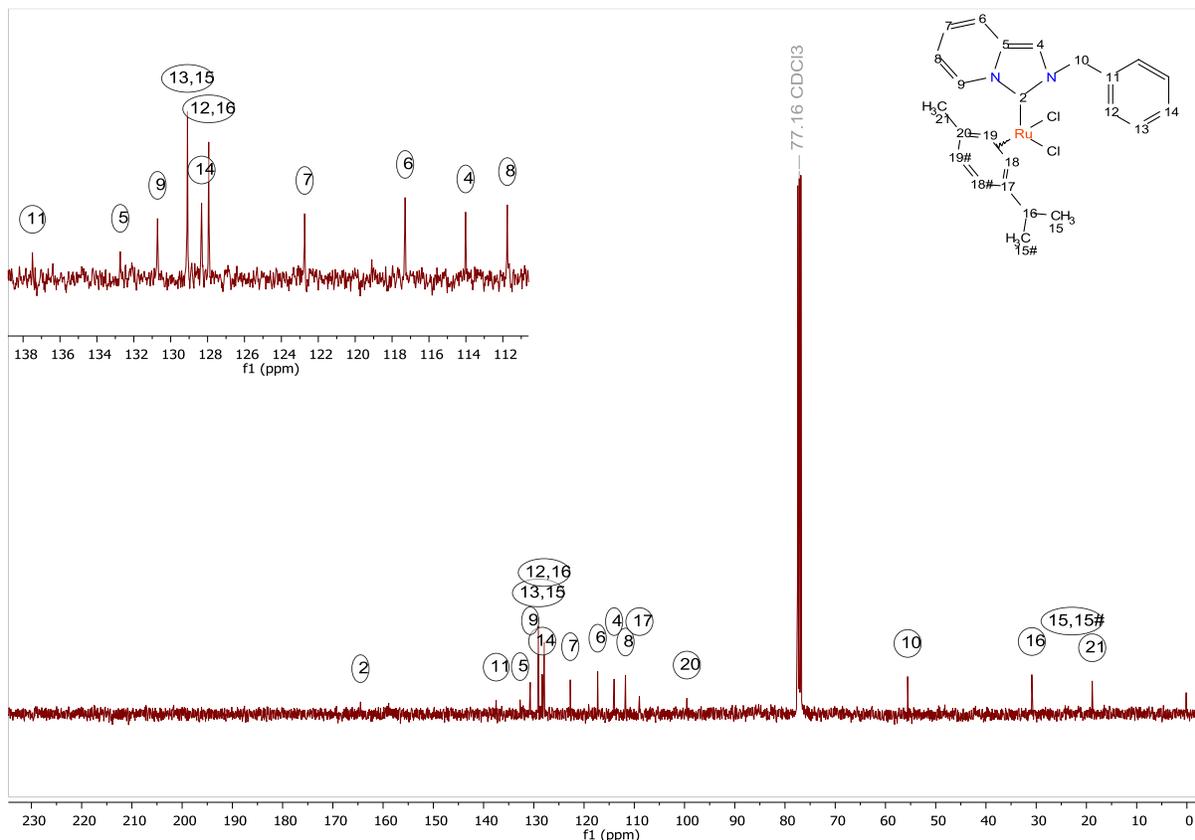


Figura 4.8 Espectro de RMN – ^{13}C (^1H) de C – 1 (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

Espectrometría de masas de C – 1 (ESI).

En la **Figura 4.10** se muestra el espectro de masas correspondiente al compuesto C – 1 obtenido mediante la técnica ESI. En él se puede apreciar el ion molecular en 525 m/z, el cual se propone que corresponda al fragmento $[\text{M} + (\text{EtOH})]^+$ dicho fragmento correspondería a la pérdida de uno de los cloruros enlazados al metal y la inclusión de una molécula de etanol la cual probablemente se debe al hecho que para llevar a cabo esta técnica analítica es necesario disolver la muestra siendo el EtOH uno de los disolventes de uso más común (y efectivamente el empleado en este caso). En 479 m/z se puede observar el pico base, el cual se asocia con la pérdida natural de la molécula de disolvente incluida en el complejo y que conduce al fragmento $[\text{M}]^+$ y finalmente, se observan dos picos adicionales en 443 m/z y 345 m/z que corresponden a la pérdida (ambos partiendo del fragmento $[\text{M}]^+$) de una molécula de HCl y de p – cimeno respectivamente. En la **Figura 4.9** se presenta el patrón de fragmentación propuesto para este compuesto.

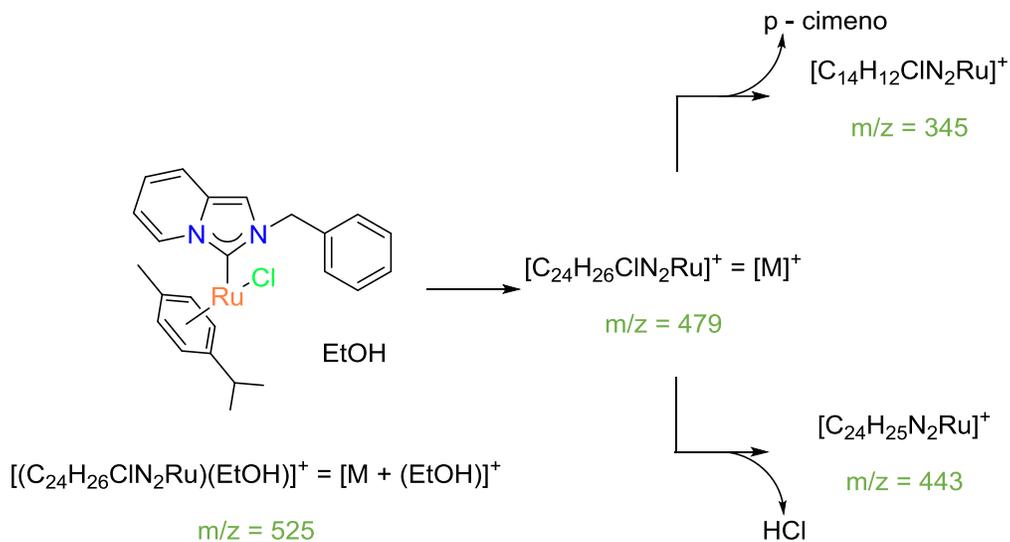


Figura 4.9 Patrón de fragmentación propuesto para C – 1.

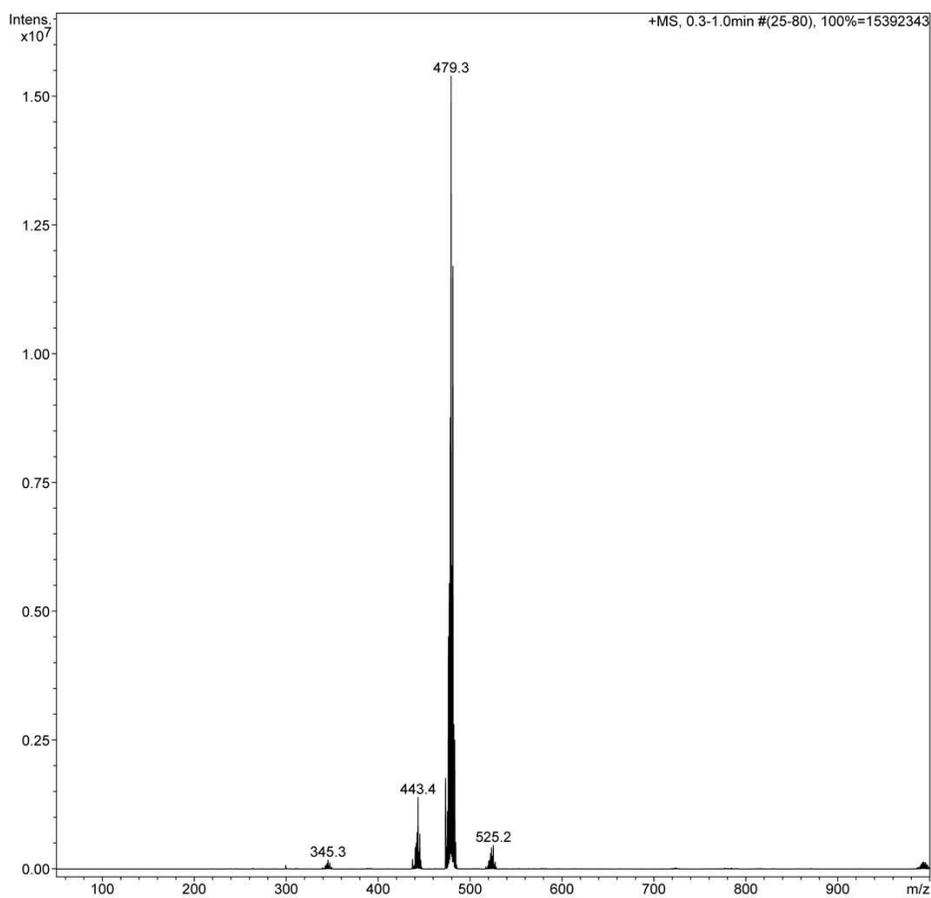


Figura 4.10 Espectro de masas de C – 1 (ESI).

Análisis cristalográfico de C – 1.

Se presenta a continuación un análisis sobre la estructura cristalina del compuesto NHC C – 1, al igual que para el precursor; los cristales se obtuvieron mediante difusión líquido – líquido a baja temperatura para favorecer la formación de cristales de mayor calidad en cuanto a tamaño y orden estructural, pero a diferencia del compuesto anterior; en esta ocasión se empleó un sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$. En la **Tabla 4.7** se encuentran las distancias de enlace selectas medidas de forma experimental a partir de la estructura cristalina (se escogieron los mismos enlaces que en la sal de imidazolio para poder hacer un análisis comparativo y se añadió la distancia carbeno – metal y la interacción de uno de los átomos de Cl con un átomo de H), mientras que en la **Tabla 4.8** se presentan ángulos de enlace de importancia del compuesto C – 1 y finalmente en la **Figura 4.11** se puede apreciar la estructura cristalina del NHC. En primera instancia se abordarán los enlaces correspondientes el fragmento N – C – N correspondientes al fragmento del recién formado carbeno N – heterocíclico, en dicho fragmento es posible notar que (al igual que en el precursor), en las distancias de enlace entre C(2) – N(2) y C(2) – N(1) no existe una diferencia significativa apreciable; pero hubo un ligero elongamiento del enlace en comparación con el precursor; lo cual es esperado (ya que al formarse el carbeno se pierde el doble enlace C – N existente) pero debido al carácter de donador – π que presentan los átomos de N no fue un cambio significativo por lo que, a pesar de ser un enlace sencillo C – N; es un enlace robusto y poco lábil. El siguiente enlace de interés en el compuesto es el enlace metal – carbeno que hay entre C(2) – Ru; al observar la distancia de enlace reportada (2.069 Å), se puede apreciar que es mucho mayor a cualquiera de las analizadas anteriormente lo cual sugiere un enlace lábil en el cual existe una pobre retrodonación por π de parte del metal y poco carácter ácido del orbital p_π por causa de los átomos de N; al dirigir la atención a la **Figura 4.11**, se puede apreciar que el fragmento del metal se coordinó de forma tal que su sustituyente voluminoso (el p – cimeno) quedara orientado en el mismo plano que el del NHC, este fenómeno tal como sugiere Jacobsen¹⁵⁷, ocurre para minimizar las repulsiones electrónicas entre los sustituyentes voluminosos y adoptar así una conformación mucho más estable que aquella en la que el sustituyente se encuentra en un plano ortogonal al NHC; aunado a esto, es de importancia mencionar que por el motivo mencionado anteriormente el libre giro en el

fragmento del metal se ve restringido al punto de orientar el metilo del p – cimeno con una mayor proximidad a la imidazopiridina, mientras que el isopropilo queda más alejado del resto de la molécula.

	Distancia (Å)		Distancia (Å)
C(2) – N(2)	1.363(6)	C(4) – C(5)	1.353(7)
C(2) – N(1)	1.367(6)	C(5) – C(6)	1.411(7)
N(2) – C(4)	1.370(6)	C(6) – C(7)	1.320(8)
N(1) – C(9)	1.390(5)	C(8) – C(9)	1.340(8)
N(1) – C(5)	1.402(6)	C(7) – C(8)	1.429(9)
N(2) – C(10)	1.466(5)	C(10) – C(11)	1.516(6)
C(2,4) – H(2,4)	0.930	C(6-9) – H(6-9)	0.930
C(2) – Ru	2.069(5)	Cl – H(10)*	2.593

*Interacciones Intramoleculares

Tabla 4.7 Distancias de enlace selectas para C – 1.

Si se recuerda el espectro de RMN – ¹H, era posible ver una ligera diferenciación entre los protones enlazados al C (10) y, tras analizar la estructura cristalina se encontró que uno de los átomos de Cl se encuentra lo suficientemente cerca (**Tabla 4.7**) como para establecer una interacción intramolecular lo suficientemente importante con uno de los átomos de H como para volverlo diasterotópico (se afirma que existe esta interacción ya que se analizaron las distancias de estos átomos de Cl con otros H en su entorno inmediato, pero todas ellas excedían los 3 Å y en ningún otro átomo se hizo presente este fenómeno), siendo este el motivo de la señal dobleteada que se mencionaba anteriormente. Para el resto de los enlaces, no se aprecia una diferencia significativa en comparación con el precursor analizado anteriormente por lo que se asume que la formación del enlace metal – carbeno, únicamente afecta al fragmento N – C – N y al H (10) como se acaba de explicar. Por último, en la **Tabla 4.8** se pueden ver ciertos ángulos de enlace de importancia para el NHC; entre los cambios significativos es posible apreciar una disminución en el ángulo de enlace del fragmento N – C – N la cual estaría asociada a una disminución del carácter donador σ del carbeno y que va de acuerdo con la gran distancia de enlace metal – carbeno. Para el resto de los ángulos de enlace (y al igual que con las distancias de enlace asociadas), no se pudo apreciar una diferencia significativa con respecto del precursor analizado en la sección anterior, de tal manera que se asume que la

4.2.3. Análisis espectroscópico conjunto.

Se presenta a continuación el análisis conjunto de la serie sistemática de compuestos sintetizados (en primer lugar para la serie de precursores y después se realiza lo propio con los compuestos NHC) a lo largo de esta investigación con el objetivo de mostrar las tendencias o patrones encontrados de acuerdo con la posición y el grado de fluoración presentes; se presentan los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento concernientes, en primera instancia a los experimentos de RMN – ^1H y finalmente aquellos obtenidos en la RMN – ^{13}C .

Serie de precursores.

Por lo que se refiere a la serie de precursores sintetizados, y como se observa a continuación en la **Tabla 4.9 a** y **Tabla 4.9 b** se encuentra respectivamente la información sobre el desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de los protones en las moléculas; mientras que en la **Tabla 4.10 a** y **Tabla 4.10 b** se muestra lo propio para los átomos de carbono que se consideran de importancia.

Para iniciar, se dirige la atención a (H – 10) y tomando como referencia L – 1 que corresponde al compuesto sin fluorar, se puede establecer que a medida que aumenta el número de átomos de F en la molécula según lo esperado, estos protones se vuelven más ácidos debido a la demanda electrónica en el anillo; al observar el δ de L – 7, se puede apreciar que a pesar de tener 3 átomos de F en el anillo, este valor disminuye drásticamente quedando fuera de la tendencia y contraviniendo lo mencionado anteriormente. Para hallarle una explicación a tal hecho, se notó que el δ también variaba dependiendo de la posición de los sustituyentes de manera tal que, a mayor distancia del carbono cuaternario (C – 11) menor era el desplazamiento químico que exhibían los protones (es decir, inversamente proporcional); y esto se puede confirmar al observar que δ disminuye para L – 2, L – 3 y L – 4 que corresponden a los precursores *orto-*, *meta-* y *para-* sustituidos respectivamente, así como para L – 6 y L – 7 concernientes a los ligantes 2, 3, 6- y 3, 4, 5- trisustituidos, siendo este último quién se ve más fuertemente afectado. Lo planteado anteriormente sirve para establecer que la variación en δ para este protón se ve afectada por el número de los sustituyentes y la distancia de estos con el carbono cuaternario.

Continuando con el análisis de los datos presentados, se puede apreciar que los protones correspondientes al anillo fusionado (H- 6), (H – 7), (H – 8) y (H – 9); a pesar de no mostrar una variación significativa en sus valores de δ , se mantuvieron consistentes en cuanto a su posición en el espectro, motivo por el cual la explicación presentada para el precursor L – 8 en el apartado de RMN – ^1H se puede extrapolar para el resto de la serie de precursores.

Finalmente se realiza un análisis conjunto de los protones correspondientes al anillo de imidazolio (H – 2) y (H – 4), los cuales parecen estar afectados de manera similar con respecto a la densidad electrónica que presenta (H – 10). En primer lugar, es preciso recordar que el N actúa como un atractor σ ; lo cual resulta de especial importancia ya que al comparar la variación de δ entre (H – 10) con (H – 2) y (H – 4), se puede notar que mientras el primero sufre una desprotección (con respecto a L – 1), los otros dos experimentan el efecto opuesto. Teniendo en cuenta que si (H – 10) se encuentra desprotegido es debido a una abstracción de densidad electrónica por parte de su carbono asociado y, en consecuencia, al encontrar una mayor abundancia de densidad sobre este átomo, el N prefiere sustraerla en mayor medida por este enlace σ en lugar de hacerlo por aquellos correspondientes a los carbonos asociados a (H – 2) y (H – 4). En resumen, se puede decir que la relación en la variación de δ que existe entre (H – 10) con (H – 2) y (H – 4) es inversamente proporcional. Adicionalmente se observó en este par de átomos, que no hubo variación significativa entre el ligante sin fluorar y el ligante pentafluorado, de tal forma que se propone que en este último los sustituyentes anulan entre sí los efectos electrónicos mencionados anteriormente.

	δ (ppm)						
	H 10	H 8	H 7	H 6	H 4	H 9	H 2
L – 1	5.79	7.18	7.26	7.84	8.30	8.63	9.92
L – 2	5.86	7.19	7.34	7.85	8.27	8.63	9.88
L – 3	5.80	7.19	7.28	7.84	8.30	8.60	9.89
L – 4	5.79	7.17	7.27	7.83	8.32	8.66	10.03
L – 5	5.87	7.19	7.27	7.83	8.25	8.60	9.88
L – 6	5.91	7.20	7.28	7.83	8.28	8.59	9.89
L – 7	5.75	7.19	7.28	7.84	8.26	8.60	9.81
L – 8	5.99	7.21	7.29	7.85	8.30	8.59	9.91

Tabla 4.9 a Desplazamiento químico medio para protones selectos de la serie de precursores.

Por otro lado; en cuanto a las constantes de acoplamiento es posible apreciar (como ya se había mencionado anteriormente), una mayor interacción entre pares de protones; y aunque no fue posible establecer alguna tendencia, si se puede apreciar una serie de valores homogéneos y consistentes con los hechos explicados hasta el momento con la salvedad de L – 4, cuyos valores tanto de δ como J han salido un poco de la tendencia, pero que se puede deber a que es el único compuesto de la serie que presenta al Cl⁻ como contraión y el cual probablemente está formando un par iónico íntimo con el resto de la molécula, estableciendo una interacción mayor que las sales restantes.

	J (Hz)			
	H 6	H 7	H 8	H 9
L – 1	9.26	9.29	6.96	7.10
L – 2	9.29	9.34	6.87	7.11
L – 3	9.33	ND	6.95	7.12
L – 4	9.32	8.84	6.70	5.45
L – 5	9.34	ND	6.98	7.06
L – 6	9.32	9.35	6.91	7.03
L – 7	9.38	9.27	6.85	7.15
L – 8	9.34	9.34	6.86	7.13

ND No Detectado

Tabla 4.9 b Constantes de acoplamiento de protones selectos para la serie de precursores.

Continuando con el análisis conjunto, se presentan a continuación δ para una serie de carbonos selectos los cuales fueron elegidos porqué ya sea que se encontraran enlazados a un N, fueran parte del anillo de imidazolio, sobre ellos repercutiera directamente el efecto del sustituyente o una mezcla de los tres motivos anteriores.

En primer lugar, se dirige la atención hacia (C – 2) y (C – 4) que, siendo parte del anillo de imidazolio y estando directamente enlazados a átomos de N; se espera se vean afectados de manera similar. Como se esperaba, se puede apreciar una tendencia similar entre ellos y, aunque es opuesta la descrita para sus protones asociados; resulta congruente con esta ya que a medida que incrementa la protección para los protones, disminuye la de los carbonos. Esto ocurre ya que, al tratarse de carbonos sp^2 , cuando incrementa la demanda electrónica por σ esta se ve compensada por la existente en π dejando de esta forma intacta la densidad electrónica sobre el protón. Caso contrario es los que ocurre con (C – 10) y que se explica a continuación.

Al observar δ para (C – 10), se puede ver una tendencia que es opuesta tanto a la que exhiben los átomos (C – 2) y (C – 4) como a la que presenta su protón asociado; y esto se puede explicar ya que al tratarse de un carbono sp^3 y no tener un orbital p_π con densidad electrónica disponible para compensar la demanda electrónica en σ , este se ve obligado a abstraerla de los protones asociados a él; es por ello que este carbono tiene una tendencia de protección a medida que la demanda electrónica aumenta, mientras que en sus protones asociados la tendencia es de desprotección.

Tomando en cuenta el siguiente par de átomos (C -5) y (C – 9), los cuales son característicos por su δ hacia campo bajo debido al carácter de carbono cuaternario enlazado a un N que presentan, y sobre el cual la demanda electrónica por σ es alta y la falta de sitios que la compense se hace notar. En este par de átomos no fue posible establecer una tendencia clara; pero al igual que con otros átomos que presentaron este inconveniente, la serie de valores se mostró homogénea y consistente en lo que respecta a su posición en el espectro.

Finalmente, al dirigir la atención a la última columna de la tabla la cual corresponde al átomo (C – 11); se puede notar una amplia y variada gama de valores para δ los cuales (a diferencia de todos los átomos anteriores) se mostraron inconsistentes en cuanto a su posición en el espectro; siendo imposible establecer alguna tendencia; se piensa que el motivo de una serie de desplazamientos tan heterogénea se debe probablemente a diversos efectos que estén actuando simultáneamente y se estén anulando entre si

	δ (ppm)					
	C 2	C 4	C 5	C 9	C 10	C 11
L – 1	126.45	113.33	129.50	124.41	53.01	134.61
L – 2	126.65	113.46	129.53	124.36	47.42	121.55
L – 3	126.66	113.33	129.58	124.48	52.28	137.19
L – 4	126.57	113.23	129.50	124.48	52.14	130.97
L – 5	126.71	113.46	129.56	124.28	41.48	110.06
L – 6	126.86	113.55	129.50	124.24	41.53	112.03
L – 7	126.87	113.24	129.65	124.49	51.56	131.61
L – 8	127.03	113.61	129.43	124.20	40.93	108.21

Tabla 4.10 a Desplazamiento químico para carbonos selectos de la serie de precursores.

En la **Tabla 4.10 b** se presentan los valores de las constantes de acoplamiento para los carbonos que conforman el anillo aromático sustituido, las cuales se emplearon para realizar la asignación correspondiente; aquellos valores resaltados corresponden a los carbonos sustituidos los cuales, como se puede apreciar son sumamente altos en comparación con aquellos sin sustituir; lo cual se atribuye al acoplamiento existente entre C y F. También es importante mencionar la relación que existe entre el valor de J para el carbono sustituido y el grado de fluoración en el anillo; al respecto se puede decir que, en general; J aumenta al hacerlo el grado de fluoración, pero como se puede notar en el compuesto L – 6, este no es el único efecto que influye en el valor de J ; siendo también de importancia la distancia entre los sustituyentes es decir, a menor distancia entre ellos mayor será la constante de acoplamiento. Todo lo explicado anteriormente aplica también para los carbonos no sustituidos, al incrementar el grado de fluoración y disminuir la distancia entre estos y los carbonos sustituidos, su constante de acoplamiento se incrementa; mientras que para los compuestos monosustituidos se puede notar que, si el carbono sustituido tiene un menor número de vecinos, la J de estos se verá incrementada. Finalmente, en lo que a tendencias se refiere; se hace notar que en el (C – 11) actúan los efectos antes mencionados y adicionalmente, el hecho que el valor de J para L – 8 no fuera tan alto como se esperaba debido a su grado de fluoración, es debido a que este efecto se está anulando con el de la distancia de los sustituyentes; es decir, se encuentra totalmente sustituido lo cual debería incrementar el valor de J pero algunos de estos sustituyentes se encuentran a mayor distancia lo que ocasiona que este valor disminuya, teniendo como resultado una J intermedia.

	J (Hz)					
	C 11	C 12	C 13	C 14	C 15	C 16
L – 1						
L – 2	14.57	8.18	3.23	3.54	20.67	247.18
L – 3	7.89	ND	8.26	14.50	244.65	15.79
L – 4	3.17	8.51	21.65	245.55	21.65	8.51
L – 5	19.08	249.90	23.93	10.49	23.93	249.90
L – 6	36.93	240.49	29.72	19.34	246.80	251.72
L – 7	8.04	ND	ND	ND	ND	ND
L – 8	17.52	249.09	250.68	253.09	250.68	249.09

ND No Detectado

Tabla 4.10 b Constantes de acoplamiento de carbonos selectos para la serie de precursores.

Serie de complejos tipo NHC.

En el caso de la serie de complejos es importante recordar que, una vez formado el carbeno el N continúa actuando como un atractor σ , pero ahora funge también como un donador π ; lo anterior se encuentra íntimamente relacionado con la posición y el grado de sustitución los cuales afectarán directamente la calidad del N como donador π .

En general como se puede observar en la **Tabla 4.11 a**, a pesar de no existir una varianza muy significativa en los valores de δ , se puede observar que, al incrementar el grado de sustitución en el anillo y con ello el carácter atractor del N – sustituyente la tendencia en el desplazamiento de los protones es hacia campo alto, la causa del efecto descrito anteriormente es que un sustituyente electroattractor incrementa el carácter atractor del N y estabiliza su enlace σ con el carbeno, compensando la abstracción de densidad preferentemente de este enlace; de manera tal que los enlaces C – H restantes en el entorno sufran un ligero efecto de protección.

	δ (ppm)					
	H 10	H 8	H 7	H 6	H 4	H 9
C – 1	5.97	6.46	6.75	7.15	7.21	9.06
C – 2	5.94	6.46	6.73	*	*	9.05
C – 3	5.99	6.48	6.77	*	*	9.05
C – 4	5.92	6.44	6.71	7.11	7.14	9.01
C – 5	5.86	6.45	6.72	7.03	6.97	9.01
C – 6	5.92	6.48	6.76	7.11	6.99	9.02
C – 7	*	6.48	6.76	7.13	7.13	9.02
C – 8	5.93	6.48	6.76	7.11	6.95	8.96

* Señales superpuestas

Tabla 4.11 a Desplazamiento químico medio para protones selectos de la serie de NHC.

En cuanto a las constantes de acoplamiento, al igual que para los precursores se pueden apreciar dos grupos bien diferenciados, aunque sin alguna tendencia en particular. En esta ocasión se tomó la decisión de incluir a (H – 10) ya que como se observa en L – 1 (y como se observaba en la serie de precursores) esta señal carece de acoplamiento; pero una vez que aparece la sustitución en el anillo, el acoplamiento se hace presente y con valores no despreciables; lo cual conduce a la conclusión de que tal J es debido al efecto conjunto del Cl enlazado al metal (como se discutió en la sección del análisis cristalográfico) y de la fluoro–sustitución en el anillo ya que por separado, estos efectos

no producen acoplamiento alguno (basta referirse a la sección donde se discute el análisis espectroscópico conjunto de los precursores, o a la **Tabla 4.11 b** en la cual el compuesto L – 1 no presenta acoplamiento). Lo que probablemente esté ocurriendo es que el efecto que produce la distancia del Cl con uno de los protones (H – 10) sea lo suficientemente significativo como para volverlos diasterotópicos, pero únicamente la presencia de los átomos de F (que sí son activos en resonancia) conduce hacia un acoplamiento efectivo.

	J (Hz)				
	H6	H 7	H 8	H 9	H 10
C – 1	9.25	9.27	7.59	7.52	ND
C – 2	*	9.15	7.63	7.55	25.58
C – 3	*	9.05	7.53	7.49	30.21
C – 4	9.35	9.21	7.59	7.49	202.31
C – 5	7.99	9.12	7.60	7.56	23.43
C – 6	9.03	9.29	7.58	7.52	32.27
C – 7	9.31	9.27	6.75	7.49	*
C – 8	9.27	9.28	7.60	7.70	17.94

ND No Detectado

* Señales superpuestas

Tabla 4.11 b Constantes de acoplamiento de protones selectos para la serie de NHC.

Por lo que se refiere a los desplazamientos para los átomos de carbono en la serie de complejos, en particular para (C – 2) y de forma general se puede observar que δ se encuentra en función de la demanda electrónica del anillo (y en consecuencia de su grado de sustitución), es decir que al incrementar el grado de sustitución, el carbono sufre un efecto de desprotección lo cual resulta congruente con el hecho que el carácter donador π del átomo de N disminuya a medida que incrementa el grado de sustitución, ya que por una parte la cantidad de densidad electrónica que recibe el carbeno por este orbital se ve ligeramente disminuida; y simultáneamente se le está retirando densidad por el enlace σ , lo cual en conjunto produce el efecto de desprotección antes mencionado. En cuanto al par de átomos (C – 4) y (C – 9), y debido a que el N prefiere compensar la deficiencia de densidad electrónica con el carbeno; estos en general experimentan un efecto de protección al incrementar la demanda electrónica debida al grado de sustitución del anillo, este efecto de protección resulta ser congruente con lo explicado en el apartado anterior. A pesar de que (C – 5) no presenta una tendencia definida, sus valores de δ resultan consistentes a lo largo de la serie de complejos.

Finalmente, y de forma similar a lo que ocurría para (C – 4) y (C – 9); en los valores de desplazamiento de los átomos (C – 10) y (C – 11) se puede apreciar que, de manera general; están experimentando un efecto de protección a medida que incrementa la demanda electrónica en el anillo.

	δ (ppm)					
	C 2	C 4	C 5	C 9	C 10	C 11
C – 1	164.50	114.02	132.73	130.71	55.59	137.49
C – 2	164.40	112.97	132.73	130.59	49.84	123.67
C – 3	ND	113.83	132.89	130.69	55.04	139.94
C – 4	164.19	113.71	132.74	130.52	54.67	132.97
C – 5	164.50	112.28	132.59	130.53	45.24	112.16
C – 6	164.14	111.96	132.79	130.65	45.44	118.43
C – 7	165.21	113.25	133.08	130.55	54.27	ND
C – 8	165.57	111.44	132.94	130.49	44.94	*

ND No Detectado

* Señales superpuestas

Tabla 4.12 a Desplazamiento químico para carbonos selectos de la serie de NHC.

Por último, se presentan las constantes de acoplamiento de los carbonos que conforman el anillo N – sustituyente de la serie sistemática de complejos; desgraciadamente para ciertos compuestos la intensidad de las señales fue demasiado baja como para poder reportar un valor o se encontraban solapadas con otras señales haciendo complicada su correcta resolución. En estos valores de J se puede apreciar una tendencia similar a aquella encontrada en la serie de precursores; al realizar una comparación entre estos valores, se aprecia que no existe una variación significativa de forma tal que la formación del carbeno no produjo algún cambio importante en el valor de J .

	J (Hz)					
	C 11	C 12	C 13	C 14	C 15	C 16
C – 1						
C – 2	13.97	8.30	3.55	3.67	21.44	246.82
C – 3	7.74	2.68	5.95	20.83	ND	22.38
C – 4	3.27	8.16	21.64	247.42	21.64	8.16
C – 5	13.55	250.48	11.27	10.59	11.27	250.48
C – 6	18.42	ND	ND	ND	ND	ND
C – 7	ND	22.10	250.98	231.37	250.98	22.10
C – 8	*	*	*	*	*	*

ND No Detectado

* Señales superpuestas

Tabla 4.12 b Constantes de acoplamiento de carbonos selectos para la serie de NHC.

5. Pruebas biológicas.

Cultivo de líneas celulares y medio de cultivo.

Los compuestos fueron escaneados in vitro contra las líneas celulares cancerosas humanas: HCT-15 (adenocarcinoma colorrectal humano), MCF-7 (adenocarcinoma mamario humano), K562 (leucemia mielógena crónica humana), U251 (glioblastoma humano), PC-3 (adenocarcinoma prostático humano) y SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón humano), las líneas celulares fueron suministradas por el Instituto Nacional del Cáncer (USA). La citotoxicidad tumoral humana fue determinada empleando el colorante de unión a proteínas Sulforodamina B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento de las células como se describe en los protocolos establecidos por el NCI¹⁵⁸. Las líneas celulares se cultivaron en medio RPMI – 1640 complementado con suero fetal bovino al 10%, 2 mM de L – glutamina, 10000 unidades/mL de penicilina G sódica, 10000 µg/mL de sulfato de estreptomicina y 25 µg/mL de anfotericina B (invitrogen/GibcoTM), así como 1% de aminoácidos no esenciales (invitrogen/GibcoTM). Se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂. La disponibilidad de las células utilizadas en los experimentos excede el 95% según lo determinado con azul tripán.

Ensayo de citotoxicidad.

La citotoxicidad tras el tratamiento de las células tumorales y las células sanas con los compuestos de prueba fue determinada utilizando el agente de tinción enlazante a proteínas Sulforodamina B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular como se describe en los protocolos establecidos por el NCI¹⁵⁸. Las células fueron removidas de los matraces de cultivo de tejidos mediante tratamiento con tripsina y diluidos con medio fresco. De esta suspensión celular, 100 µL los cuales contenían 5000-10000 células por pocillo, fueron pipeteadas en microplacas de titulación de 96 pocillos (Costar, Cambridge, MA) y el material fue incubado a 37 °C por 24 h en una atmósfera de CO₂ al 5%. Subsecuentemente, 100 µL de una solución del compuesto obtenido al diluir los stocks fue añadida a cada pocillo. Los cultivos fueron expuestos por 48 h al compuesto a concentraciones de 50 µM. Tras el periodo de incubación, las células se

fijaron al sustrato plástico mediante la adición de 50 μ L de ácido tricloroacético acuoso frío al 50 %.

Las microplacas fueron incubadas a 4 °C por 1 h, lavadas con agua corriente y secadas al aire. Las células fijadas con el ácido tricloroacético fueron teñidas mediante la adición de 0.4% de SRB. La solución de SRB libre fue removida mediante un lavado con ácido acético acuoso al 1%. Las microplacas fueron secadas al aire, y el colorante de enlace a proteínas se disolvió mediante la adición de base Tris no tamponada 10 mM (100 μ L). Las microplacas se colocaron en un agitador por 10 min, y la absorción fue determinada a 515 nm empleando un lector de microplacas ELISA Ultra Microplate (Synergy/HT BIO-TEK Instrument, Inc.)

5.1. Medición de la inhibición del crecimiento celular e IC₅₀.

Una vez que la serie de complejos NHC fue sintetizada y completamente caracterizada, se procedió a evaluar su actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares con alta incidencia en México; en primera instancia mediante un estudio de inhibición de crecimiento por línea celular para valorar que compuestos presentaban una actividad más favorable para los propósitos de esta investigación y sobre que líneas celulares esta se hacía presente.

Una vez identificados los compuestos y las líneas celulares con los porcentajes de actividad citotóxica más favorables, se condujo un experimento para medir la concentración inhibitoria al 50% o IC₅₀ (típico en este tipo de estudios para compuestos potencialmente anticancerígenos), y poder comparar estos resultados con datos de la literatura del cisplatino el cual es utilizado como referencia en lo que respecta a estudios de efectividad contra líneas celulares cancerosas.

El ensayo de citotoxicidad en líneas celulares cancerosas humanas del tipo Screening primario se llevó a cabo empleando el protocolo de la Sulforodamina B, a una concentración de 25 μ M y usando DMSO como vehículo. En la **Tabla 5.1** se presentan las líneas celulares empleadas durante este ensayo (COS7 se empleó como blanco), mientras que en la **Tabla 5.2** se muestran los resultados del ensayo.

Líneas celulares empleadas	
Línea celular	Descripción
COS7*	Riñón de mono (no cancerosa, Control)
U251	Glioblastoma de SNC (GSNC)
PC – 3	Próstata
K562	Leucemia
HCT – 15	Colon
MCF – 7	Mama
SKLU – 1	Pulmón

* Control empleado para medir la citoespecificidad del compuesto

Tabla 5.1 Listado de líneas celulares.

Los resultados mostrados a continuación son el promedio de dos experimentos independientes con el error estándar de la media asociado, en el caso particular de C – 8 y por motivos de tiempo; sólo fue posible realizar un experimento y por lo tanto no tiene un error estándar asociado; mientras que C – 7 no fue evaluado.

Porcentaje de inhibición por línea celular							
Compuesto	Control	GSNC	Próstata	Leucemia	Colon	Mama	Pulmón
C – 1	24.7±2.8	10.3±3.9	10.5±3.2	49.5±8.0	12.6±2.7	3.7±1.2	15.6±6.1
C – 2	27.9±5.0	21.3±3.0	18.1±8.8	46.1±7.4	39.0±7.0	25.3±4.4	20.4±5.0
C – 3	20.9±2.0	60.3±0.9	49.9±9.1	46.5±3.3	38.5±5.0	44.7±5.9	40.7±0.8
C – 4	12.7±6.1	20.0±7.8	14.7±3.6	38.1±11.1	11.1±3.1	16.3±5.6	22.1±0.2
C – 5	14.9±0.5	20.5±6.0	13.2±1.6	34.4±4.5	7.0±1.8	11.0±7.2	11.7±0.8
C – 6	12.1±0.3	7.2	NC	24.8±5.4	NC	8.4±2.2	8.4±2.3
C – 8	2.3	NC	5.9	61.2	NC	NC	5.1

NC No Citotóxico

Tabla 5.2 Porcentaje de inhibición del crecimiento por línea celular.

En general se puede observar que a medida que el grado de fluoración incrementa en la molécula, su citotoxicidad en la línea control disminuye hasta llegar a un mínimo de 2.3% para el complejo pentafluorado. Al dirigir la atención hacia el porcentaje de inhibición en el resto de las líneas celulares, se aprecia una tendencia al alza al variar la posición en los complejos monosustituídos mientras que, al incrementar el número de sustituyentes, la citotoxicidad disminuye a tal grado de resultar nula en algunas líneas celulares para el compuesto totalmente fluorado.

Con lo anterior se puede asegurar que el grado de fluoración sí influye en la citoespecificidad del complejo, pero una sustitución total afecta la eficacia con la que la molécula ataca a las células cancerígenas y, por lo tanto; es necesario encontrar un balance entre el grado de sustitución y el porcentaje de inhibición. A la luz de estos resultados sobresalen en primer lugar la línea K562 (leucemia) como la de mayor actividad con un máximo de 61.2% con C – 8 que, a pesar de ser inusual resulta esperanzador en dicha línea; y finalmente el compuesto C – 3 por tener los resultados más consistentes y uno de los porcentajes de inhibición más altos del estudio (60.3% para glioblastoma del SNC) con un nivel de citoespecificidad aceptable.

Es así como se eligió la línea K562 y los compuestos C – 1, C – 2, C – 3, C – 4 y C – 5 para el ensayo de IC₅₀, en particular para el compuesto C – 3 debido al alto nivel de inhibición presentado en diversas líneas celulares; se tomó la decisión de correr el ensayo en dos líneas adicionales (U251 y PC – 3 correspondientes a glioblastoma de SNC y próstata respectivamente). La **Tabla 5.3** muestra los resultados obtenidos para el ensayo de IC₅₀ (µM) cabe aclarar que al igual que en el ensayo anterior, se obtuvieron como el promedio de dos experimentos independientes con el error estándar de la media asociado; y nuevamente se empleó el protocolo de Sulforodamina B, DMSO como vehículo y COS7 como línea control y referencia de la citoespecificidad de los compuestos sometidos al análisis. Se incluye al *cis* – platino como compuesto referencia¹⁵⁹.

Compuesto	Control	IC ₅₀ (µM)		
		Leucemia	GSNC	Próstata
C – 1	264.8±34.8	51.7±4.6		
C – 2	103.7±4.2			
C – 3	62.8±0.8	34.0±1.5	18.5±1.4	18.4±0.4
C – 4	73.2±2.0	16.9±1.6		
C – 5	324.8±23.1	46.8±1.7		
<i>cis</i> – platino ¹⁵⁹		35.5	9.4	13.0

Tabla 5.3 Concentración Inhibitoria al 50% para compuestos selectos de la serie NHC.

Con respecto a la línea control se nota que el nivel de citoespecificidad de los compuestos seleccionados para este ensayo es alta ya que su IC₅₀ es bastante alto lo que se traduce en la necesidad de una mayor concentración del complejo para afectar células saludables principalmente en los compuestos difluoro sustituido y en el no sustituido.

En lo que respecta a la leucemia, los compuestos C – 3 y C – 4 presentaron un IC₅₀ menor al del *cis* – platino y finalmente, en C – 3 para el glioblastoma de SNC y próstata se obtuvo una concentración inhibitoria mayor que en el *cis* – platino, aunque no con mucha diferencia. Tomando en cuenta el nivel de citoespecificidad de los compuestos y su grado de inhibición, se puede afirmar que tuvieron un buen desempeño en los ensayos realizados.

Por último, se muestran gráficos con los resultados obtenidos para presentar de forma más ilustrativa y concisa las tendencias explicadas hasta el momento. En la **Figura 5.1** se puede ver el porcentaje de inhibición, por cada línea celular se destaca el complejo con el porcentaje más alto; mientras que en la **Figura 5.2** se muestra un gráfico de la función pIC₅₀ de complejos selectos de la serie NHC contra el *cis* – platino que fungió como compuesto de referencia (esta función resulta de especial utilidad debido al hecho que se trabajó con concentraciones del orden μM y por lo tanto, un valor mayor será indicio de una mayor efectividad del compuesto en cuestión),.

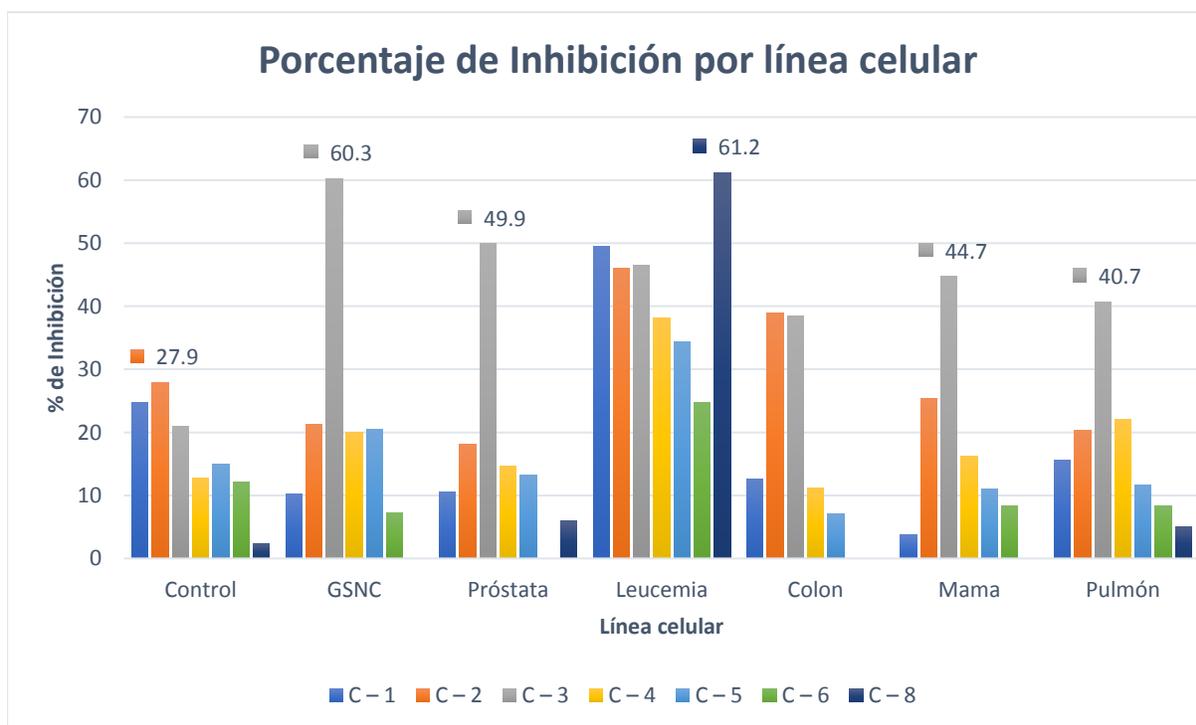


Figura 5.1 Gráfico del porcentaje de inhibición de la serie NHC por línea celular.

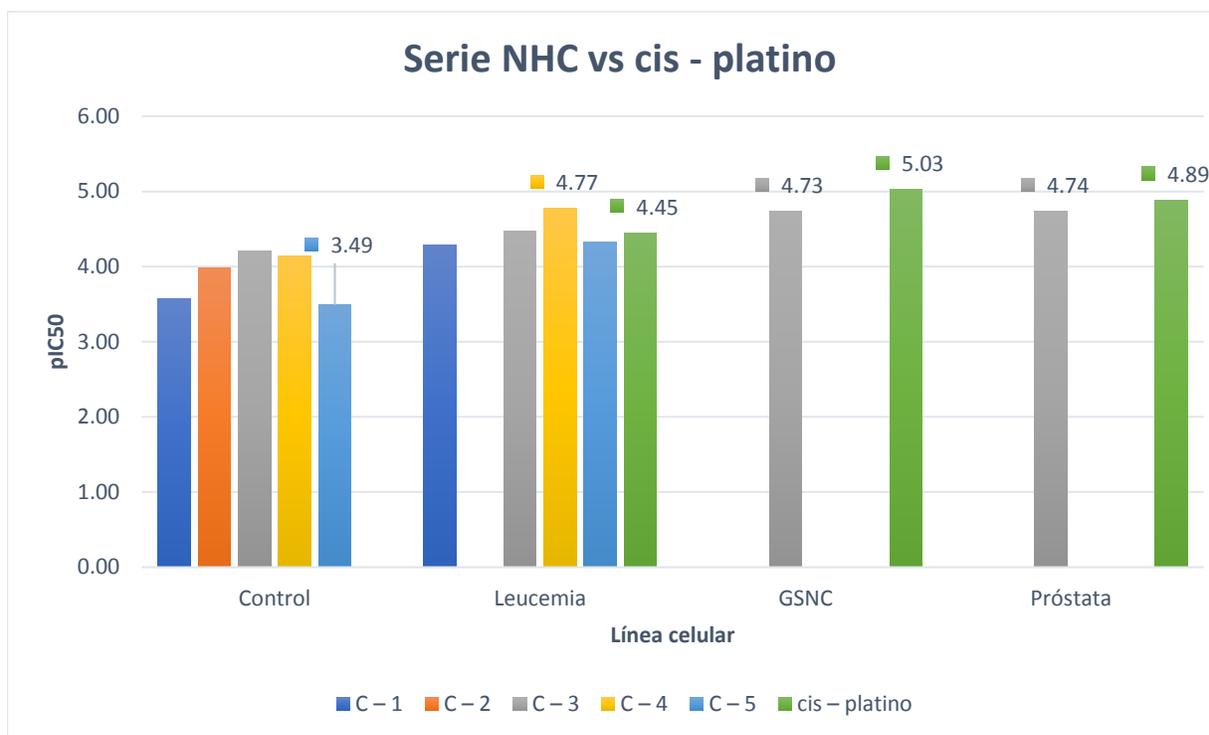


Figura 5.2 Gráfico de pIC_{50} de complejos selectos de la serie NHC contra *cis* – platino.

6. Conclusiones.

Tal como se tenía planeado se logró la síntesis de dos series de compuestos, la primera de ellas consta de ocho sales de imidazolio que sirvieron como precursores de la segunda, la cual se conforma por ocho complejos de Ru tipo NHC). Adicionalmente se lograron obtener tres estructuras cristalinas por difracción de rayos X, el complejo de Ru tiene una estructura tipo taburete de piano y uno de los cristales de las sales de azolio presenta un cierto grado de desorden estructural, es decir; se encuentra maclado.

Se realizó la medición de la actividad citotóxica de la serie de complejos NHC de Ru encontrando una serie de interesantes hallazgos. La mayoría de los compuestos sometidos a análisis presentaron un porcentaje de inhibición aceptable siendo C – 8 quien exhibió el máximo valor con 61.2%, mientras que la línea celular correspondiente a la leucemia fue la más activa en esta serie de compuestos y en general, el complejo C – 3 fue el que presentó la actividad citotóxica más efectiva en el mayor número de líneas celulares.

A lo anterior, se puede agregar que el grado de fluoración así como la posición de la sustitución influye directamente en la citotoxicidad y citoespecificidad de los compuestos de forma tal que, un exceso (el cual incrementa la citoespecificidad a costa de la citotoxicidad) o defecto (incrementa la citotoxicidad a costa de la citoespecificidad) de sustituyentes F disminuyen la efectividad de estos compuestos como potenciales agentes cancerígenos y se hace necesario encontrar un punto intermedio en el cual se maximicen ambas propiedades.

El haber diseñado una serie sistemática de complejos tuvo la ventaja de hacer notorio qué características estructurales impactaban en mayor o menor medida en las capacidades de estos compuestos como agentes anticancerígenos tal que el diseño racional de compuestos con fines biológicos (y cualquier otro fin en realidad) es preferible por sobre los descubrimientos azarosos o las modificaciones estructurales indiscriminadas. En lo que respecta a la relación estructura – actividad se puede hacer mención que un ligero grado de fluoración trajo consigo los compuestos mayormente activos y con resultados más consistentes de la serie.

Finalmente en cuanto a la relación entre el carácter ácido, ya sea del carbono precarbénico en el caso de las sales de imidazolio o del carbeno en el caso de los complejos de Ru tipo NHC; y el grado de fluoración en el compuesto, en la primer serie de compuestos se logró apreciar que el carácter ácido si se ve influenciado por el grado de fluoración del N – sustituyente pero adicionalmente por la distancia a la que estos sustituyentes se encuentran del carbono cuaternario; es decir, al incrementar el grado de sustitución, incrementa el carácter ácido y al incrementar la distancia entre los sustituyentes y el carbono cuaternario disminuye la acidez. Mientras que para la segunda serie de complejos se encontró que, en general; el nivel de acidez del orbital p_{π} del carbeno incrementa al aumentar el grado de fluoración de la molécula.

7. Bibliografía.

- (1) Dörwald, F. Z. *Metal Carbenes in Organic Synthesis*; Wiley, 1998.
- (2) A.Herrmann, W.; Weskamp, T.; Bohm, V. P. W. Metal Complexes of Stable Carbenes. *Advances in Organometallic Chemistry* **2001**, *48*, 1–69.
- (3) CROSS, L. C.; KLYNE, W. Iupac Commission on Nomenclature of Organic Chemistry. *Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry* **1976**, *67*, 13–30.
- (4) Schuster, G. B. Structure and Reactivity of Carbenes Having Aryl Substituents. *Advances in Physical Organic Chemistry* **1986**, *22* (C), 311–361.
- (5) Atwood, D.; Crabtree, B.; Meyer, G.; Kaim, W.; Schwederski, B.; Klein, A.; Rankin, D. W. H.; Mitzel, N. W.; Morrison, C. A. *The Organometallic Chemistry of N-Heterocyclic Carbenes Inorganic Chemistry A Wiley Series of Advanced Textbooks Editorial Board Previously Published Books in This Series Bioinorganic Chemistry-Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction* .
- (6) Arduengo, A. J.; Dixon, D. A.; Harlow, R. L.; Dias, H. V. R.; Booster, W. T.; Koetzle, T. F. Electron Distribution in a Stable Carbene. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116* (15), 6812–6822.
- (7) de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. Carbenes: Synthesis, Properties, and Organometallic Chemistry. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253* (7–8), 862–892.
- (8) Boehme, C.; Frenking, G. Electronic Structure of Stable Carbenes, Silylenes, and Germylenes. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118* (8), 2039–2046.
- (9) Crawford, R. J.; Clark, P.; Hehre, W. J.; Hoffmann, R.; Zeiss, G. D.; Dine, G. W. van. The Electronic Structure. **1966**, *107* (2), 1485–1499.
- (10) Arduengo, A. J. Looking for Stable Carbenes: The Difficulty in Starting Anew. *Accounts of Chemical Research* **1999**, *32* (11), 913–921.

- (11) Nakatsuji, H.; Ushio, J.; Han, S.; Yonezawa, T. Ab Initio Electronic Structures and Reactivities of Metal Carbene Complexes; Fischer-Type Compounds $(\text{CO})_5\text{Cr}=\text{CH}(\text{OH})$ and $(\text{CO})_4\text{Fe}=\text{CH}(\text{OH})$. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105* (3), 426–434.
- (12) Schrock, R. R. Transition Metal-Carbon Multiple Bonds. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2001**, No. 18, 2541–2550.
- (13) Schrock, R. R. High Oxidation State Multiple Metal-Carbon Bonds. *Chemical Reviews* **2002**, *102* (1), 145–179.
- (14) Lappert, M. F. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; 1988; Vol. 354.
- (15) Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemin, J. C.; Mauduit, M. Design and Synthesis of New Bidentate Alkoxy-NHC Ligands for Enantioselective Copper-Catalyzed Conjugate Addition. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, *690* (23), 5237–5254.
- (16) Taylor, T. E.; Hall, M. B. Theoretical Comparison between Nucleophilic and Electrophilic Transition Metal Carbenes Using Generalized Molecular Orbital and Configuration Interaction Methods. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106* (6), 1576–1584.
- (17) Ushio, J.; Nakatsuji, H.; Yonezawa, T. Electronic Structures and Reactivities of Metal-Carbon Multiple Bonds; Schrock-Type Metal Carbene and Metal Carbyne Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106* (20), 5892–5901.
- (18) Cetinkaya, B.; Lappert, M. F.; McMeeking, J. Transition-Metal Complexes with $(\text{CF}_3)_2\text{CN}^-$ as Ligand and a Tautomeric Hydrogen Transfer from Metal to Ligand. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications* **1971**, 1972 (5), 215–216.
- (19) Lappert, M. F. The Coordination Chemistry of Electron-Rich Alkenes (Enetetramines). *Journal of Organometallic Chemistry* **1988**, *358* (1–3), 185–213.

- (20) Cundari, T.; Gordon, M. S. High-Valent Transition-Metal Alkylidene Complexes: Effect of Ligand and Substituent Modification. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114* (2), 539–548.
- (21) Cundari, T. R.; Gordon, M. S. Principal Resonance Contributors to High-Valent, Transition-Metal Alkylidene Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113* (14), 5231–5243.
- (22) Cundari, T. R.; Gordon, M. S. (G)₂([Fe(.R₁₅-CgMe₇)₂]+JS(S + 1). *Organometallics* **1992**, *11*, 55–63.
- (23) Marynick, D. S.; Kirkpatrick, C. M. Localized Valence Structures of Transition-Metal Carbene Complexes¹. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107* (7), 1993–1994.
- (24) Canac, Y.; Soleilhavoup, M.; Conejero, S.; Bertrand, G. Stable Non-N-Heterocyclic Carbenes (Non-NHC): Recent Progress. *Journal of Organometallic Chemistry* **2004**, *689* (24 SPEC. ISS.), 3857–3865.
- (25) Vyboishchikov, S. F.; Frenking, G. Structure and Bonding of Low-Valent (Fischer-Type) and High-Valent (Schrock-Type) Transition Metal Carbene Complexes. *Chemistry - A European Journal* **1998**, *4* (8), 1428–1438.
- (26) Wanzlick, H. -W; Schönherr, H. -J. Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1968**, *7* (2), 141–142.
- (27) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. A Stable Crystalline Carbene. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113* (1), 361–363.
- (28) Fèvre, M.; Pinaud, J.; Gnanou, Y.; Vignolle, J.; Taton, D. N-Heterocyclic Carbenes (NHCs) as Organocatalysts and Structural Components in Metal-Free Polymer Synthesis. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42* (5), 2142–2172.
- (29) Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. The “Wanzlick Equilibrium.” *Angewandte Chemie - International Edition* **2000**, *39* (22), 4036–4038.

- (30) Cazin, C. S. J. *N - Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*.
- (31) Despagnet-ayoub, E.; Grubbs, R. H. A Stable Four-Membered N-Heterocyclic Carbene. **2004**, *21* (13), 10198–10199.
- (32) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Yates, B. F. Unprecedented C-H Bond Oxidative Addition of the Imidazolium Cation to Pt0: A Combined Density Functional Analysis and Experimental Study. *Chemical Communications* **2001**, No. 4, 355–356.
- (33) Complexes, F. N. C. *Functionalised N-Heterocyclic Carbene Complexes*; 2010.
- (34) Feroci, M.; Chiarotto, I.; Inesi, A. Advances in the Knowledge of N-Heterocyclic Carbenes Properties. The Backing of the Electrochemical Investigation. *Catalysts* **2016**, *6* (11).
- (35) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An Overview of N-Heterocyclic Carbenes. *Nature* **2014**, *510* (7506), 485–496.
- (36) Mata, J. A.; Poyatos, M.; Peris, E. Structural and Catalytic Properties of Chelating Bis- and Tris-N-Heterocyclic Carbenes. *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, *251* (5–6), 841–859.
- (37) Zhao, Q.; Meng, G.; Nolan, S. P.; Szostak, M. N-Heterocyclic Carbene Complexes in C-H Activation Reactions. *Chemical Reviews* **2020**, *120* (4), 1981–2048.
- (38) Nolan, S. P. *Asymmetric Organocatalysis Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Handbook of Metathesis*.
- (39) Kelly, R. A.; Clavier, H.; Giudice, S.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Bordner, J.; Samardjiev, I.; Hoff, C. D.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. Determination of N-Heterocyclic Carbene (NHC) Steric and Electronic Parameters Using the [(NHC)Ir(CO)2Cl] System. *Organometallics* **2008**, *27* (2), 202–210.
- (40) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. A Combined Experimental and Theoretical Study Examining the Binding of N-Heterocyclic Carbenes (NHC) to the Cp*RuCl (Cp* = H5-C5Me5) Moiety: Insight

- into Stereoelectronic Differences between Unsaturated and Saturated NHC Ligands. *Organometallics* **2003**, 22 (21), 4322–4326.
- (41) Leuthäuser, S.; Schwarz, D.; Plenio, H. Tuning the Electronic Properties of N-Heterocyclic Carbenes. *Chemistry - A European Journal* **2007**, 13 (25), 7195–7203.
- (42) Dorta, R.; Scott, N. M.; Costabile, C.; Cavallo, L.; Hoff, C. D.; Nolan, S. P. Steric and Electronic Properties of N-Heterocyclic Carbenes (NHC): A Detailed Study on Their Interaction with Ni(CO)₄. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 (8), 2485–2495.
- (43) Ligand, B.; Snii, C.; Alkyls, P.; Sime, M. C. H.; Peter, B.; Davidson, J.; Lappert, F. Stabilisation of Metals in a Low Co-Ordinative Environment Using The. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 317.
- (44) Herrmann, W. A.; Runte, O.; Artus, G. Synthesis and Structure of an Ionic Beryllium-"carbene" Complex. *Journal of Organometallic Chemistry* **1995**, 501 (1–2), 2–5.
- (45) Huynh, H. V.; Han, Y.; Jothibasur, R.; Yang, J. A. ¹³C NMR Spectroscopic Determination of Ligand Donor Strengths Using N-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium(II). *Organometallics* **2009**, 28 (18), 5395–5404.
- (46) Tolman, C. A. Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis. *Chemical Reviews* **1977**, 77 (3), 313–348.
- (47) Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. SambVca: A Web Application for the Calculation of the Buried Volume of N-Heterocyclic Carbene Ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2009**, No. 13 SPEC. ISS., 1759–1766.
- (48) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. Moiety : A Structural and Thermochemical Investigation. *Organometallics* **1999**, No. 18, 2370–2375.
- (49) Cavallo, L.; Cazin, C. S. J. N-Heterocyclic Carbenes: An Introductory Overview. **2010**, 1–22.

- (50) Glorius, F. N-Heterocyclic Carbenes in Catalysis - An Introduction. *Topics in Organometallic Chemistry* **2006**, 21 (September 2006), 1–20.
- (51) Turcio G., L. Á. Síntesis y Caracterización de Carbenos N-Heterocíclicos Fluorados de Ru(II) y Rh(I) Derivados de Imidazo[1,5-a]Piridinas: Estudio de Su Actividad Catalítica y Citotóxica.
- (52) Crabtree, R. H. NHC Ligands versus Cyclopentadienyls and Phosphines as Spectator Ligands in Organometallic Catalysis. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, 690 (24–25), 5451–5457.
- (53) Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. The Medicinal Applications of Imidazolium Carbene-Metal Complexes. *Chemical Reviews* **2009**, 109 (8), 3859–3884.
- (54) Crudden, C. M.; Allen, D. P. Stability and Reactivity of N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, 248 (21–24), 2247–2273.
- (55) Compounds, G. D.; Lee, K. M.; Lee, C. K.; Lin, I. J. B. A : FJi. **1997**, No. 17, 1850–1852.
- (56) Visbal, R.; Gimeno, M. C. N-Heterocyclic Carbene Metal Complexes: Photoluminescence and Applications. *Chemical Society Reviews* **2014**, 43 (10), 3551–3574.
- (57) Mercks, L.; Albrecht, M. Beyond Catalysis: N-Heterocyclic Carbene Complexes as Components for Medicinal, Luminescent, and Functional Materials Applications. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39 (6), 1903–1912.
- (58) Boydston, A. J.; Williams, K. A.; Bielawski, C. W. A Modular Approach to Main-Chain Organometallic Polymers. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 (36), 12496–12497.
- (59) Oisaki, K.; Li, Q.; Furukawa, H.; Czaja, A. U.; Yaghi, O. M. A Metal-Organic Framework with Covalently Bound Organometallic Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (27), 9262–9264.

- (60) Murugappan, A.; Sudarsan, J. S.; Manoharan, A. Effects of Using Lignite Mine Drainage for Irrigation on Soils - A Case Study of Perumal Tank Command Area in Tamilnadu State. *Journal of Industrial Pollution Control* **2006**, 22 (1), 149–160.
- (61) Pernak, J.; Sobaszekiewicz, K.; Mirska, I. Anti-Microbial Activities of Ionic Liquids. *Green Chemistry* **2003**, 5 (1), 52–56.
- (62) Pernak, J.; Skrzypczak, A. 3-Alkylthiomethyl-1-Ethylimidazolium Chlorides. Correlation between Critical Micelle Concentrations and Minimum Inhibitory Concentrations. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, 31 (11), 901–903.
- (63) Hickey, J. L.; Ruhayel, R. A.; Barnard, P. J.; Baker, M. v.; Berners-Price, S. J.; Filipovska, A. Mitochondria-Targeted Chemotherapeutics: The Rational Design of Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes That Are Selectively Toxic to Cancer Cells and Target Protein Selenols in Preference to Thiols. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (38), 12570–12571.
- (64) Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. J. Metal Complexes of N-Heterocyclic Carbenes—A New Structural Principle for Catalysts in Homogeneous Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, 34 (21), 2371–2374.
- (65) Marion, N.; Nolan, S. P. N-Heterocyclic Carbenes in Gold Catalysis. *Chemical Society Reviews* **2008**, 37 (9), 1776–1782.
- (66) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chemical Reviews* **2009**, 109 (8), 3612–3676.
- (67) Normand, A. T.; Cavell, K. J. Donor-Functionalised N-Heterocyclic Carbene Complexes of Group 9 and 10 Metals in Catalysis: Trends and Directions. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2008**, No. 18, 2781–2800.
- (68) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Palladium Complexes of N-Heterocyclic Carbenes as Catalysts for Cross-Coupling Reactions - A Synthetic Chemist's Perspective*; 2007; Vol. 46.

- (69) Herrmann, W. A. ChemInform Abstract: N-Heterocyclic Carbenes. Part 31. N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. *ChemInform* **2010**, 33 (32), no-no.
- (70) Fricker, S. P. Metal Based Drugs: From Serendipity to Design. *Dalton Transactions* **2007**, No. 43, 4903–4917.
- (71) Orvig, C.; Abrams, M. J. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction. *Chemical Reviews* **1999**, 99 (9), 2202–2203.
- (72) Sadler, P. J. Inorganic Chemistry and Drug Design. *Advances in Inorganic Chemistry* **1991**, 36 (C), 1–48.
- (73) Bruijninx, P. C.; Sadler, P. J. New Trends for Metal Complexes with Anticancer Activity. *Current Opinion in Chemical Biology* **2008**, 12 (2), 197–206.
- (74) Baran, E. J. Metalofármacos: Una Nueva Perspectiva Para La Farmacología y La Medicina. *Anales Acad. Nac. de Cs. Ex., Fís. y Nat., tomo* **2014**, 66, 5–21.
- (75) Galanski, M.; Arion, V.; Jakupec, M.; Keppler, B. Recent Developments in the Field of Tumor-Inhibiting Metal Complexes. *Current Pharmaceutical Design* **2005**, 9 (25), 2078–2089.
- (76) Mjos, K. D.; Orvig, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chemical Reviews* **2014**, 114 (8), 4540–4563.
- (77) Raven, E.; le Brun, N. E.; McMaster, J.; Reedijk, J.; Robinson, N. J. *Bioinorganic Chemistry*; 2013; Vol. 42.
- (78) Hanzlik, R. P. Medicinal Inorganic Chemistry. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **1973**, 8 (C), 294–302.
- (79) Thompson, K. H.; Orvig, C. Metal Complexes in Medicinal Chemistry: New Vistas and Challenges in Drug Design. *Dalton Transactions* **2006**, No. 6, 761–764.
- (80) Ronconi, L.; Sadler, P. J. Using Coordination Chemistry to Design New Medicines. *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, 251 (13-14 SPEC. ISS.), 1633–1648.

- (81) Kauffman, S. a; Group, N. P. © 1969 Nature Publishing Group. *Group* **1969**, 224, 177–178.
- (82) Bratsos, I.; Jedner, S.; Gianferrara, T.; Alessio, E. Ruthenium Anticancer Compounds: Challenges and Expectations. *Chimia* **2007**, 61 (11), 692–697.
- (83) Reedijk, J. Platinum Anticancer Coordination Compounds: Study of DNA Binding Inspires New Drug Design. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2009**, No. 10, 1303–1312.
- (84) Süss-Fink, G. Arene Ruthenium Complexes as Anticancer Agents. *Dalton Transactions* **2010**, 39 (7), 1673–1688.
- (85) Reedijk, J. Improved Understanding in Platinum Antitumour Chemistry. *Chemical Communications* **1996**, No. 7, 801–806.
- (86) Ohndorf, U. M.; Rould, M. A.; He, Q.; Pabo, C. O.; Lippard, S. J. Basis for Recognition of Cisplatin-Modified DNA by High-Mobility-Group Proteins. *Nature* **1999**, 399 (6737), 708–712.
- (87) Sava, G.; Bergamo, A.; Dyson, P. J. Metal-Based Antitumour Drugs in the Post-Genomic Era: What Comes Next? *Dalton Transactions* **2011**, 40 (36), 9069–9075.
- (88) Gasser, G.; Ott, I.; Metzler-Nolte, N. Organometallic Anticancer Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 54 (1), 3–25.
- (89) Hartinger, C. G.; Metzler-Nolte, N.; Dyson, P. J. Challenges and Opportunities in the Development of Organometallic Anticancer Drugs. *Organometallics* **2012**, 31 (16), 5677–5685.
- (90) Smith, G. S.; Therrien, B. Targeted and Multifunctional Arene Ruthenium Chemotherapeutics. *Dalton Transactions* **2011**, 40 (41), 10793–10800.
- (91) Reedijk, J. Metal-Ligand Exchange Kinetics in Platinum and Ruthenium Complexes: Significance for Effectiveness as Anticancer Drugs. *Platinum Metals Review* **2008**, 52 (1), 2–11.

- (92) Allardyce, C. S.; Dyson, P. J. Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects. *Platinum Metals Review* **2001**, *45* (2), 62–69.
- (93) Kostova, I. Ruthenium Complexes as Anticancer Agents. *Current Medicinal Chemistry* **2006**, *13* (9), 1085–1107.
- (94) Dyson, P. J.; Sava, G. Metal-Based Antitumour Drugs in the Post Genomic Era. *Dalton Transactions* **2006**, No. 16, 1929–1933.
- (95) Allardyce, C. S.; Dorcier, A.; Scolaro, C.; Dyson, P. J. Development of Organometallic (Organo-Transition Metal) Pharmaceuticals. *Applied Organometallic Chemistry* **2005**, *19* (1), 1–10.
- (96) Romero-Canelón, I.; Sadler, P. J. Next-Generation Metal Anticancer Complexes: Multitargeting via Redox Modulation. *Inorganic Chemistry* **2013**, *52* (21), 12276–12291.
- (97) Hanif, M.; Babak, M. v.; Hartinger, C. G. Development of Anticancer Agents: Wizardry with Osmium. *Drug Discovery Today* **2014**, *19* (10), 1640–1648.
- (98) Muhammad, N.; Guo, Z. Metal-Based Anticancer Chemotherapeutic Agents. *Current Opinion in Chemical Biology* **2014**, *19* (1), 144–153.
- (99) Soldevila-Barreda, J. J.; Sadler, P. J. Approaches to the Design of Catalytic Metallodrugs. *Current Opinion in Chemical Biology* **2015**, *25* (3), 172–183.
- (100) Ang, W. H.; Casini, A.; Sava, G.; Dyson, P. J. Organometallic Ruthenium-Based Antitumor Compounds with Novel Modes of Action. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, *696* (5), 989–998.
- (101) Hearn, J. M.; Romero-Canelón, I.; Qamar, B.; Liu, Z.; Hands-Portman, I.; Sadler, P. J. Organometallic Iridium(III) Anticancer Complexes with New Mechanisms of Action: NCI-60 Screening, Mitochondrial Targeting, and Apoptosis. *ACS Chemical Biology* **2013**, *8* (6), 1335–1343.
- (102) Xu, Z.; Kong, D.; He, X.; Guo, L.; Ge, X.; Liu, X.; Zhang, H.; Li, J.; Yang, Y.; Liu, Z. Mitochondria-Targeted Half-Sandwich Ruthenium(II) Diimine Complexes:

Anticancer and Antimetastasis: Via ROS-Mediated Signalling. *Inorganic Chemistry Frontiers* **2018**, 5 (9), 2100–2105.

- (103) Kumar, R.; Han, J.; Lim, H. J.; Ren, W. X.; Lim, J. Y.; Kim, J. H.; Kim, J. S. Mitochondrial Induced and Self-Monitored Intrinsic Apoptosis by Antitumor Theranostic Prodrug: In Vivo Imaging and Precise Cancer Treatment. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, 136 (51), 17836–17843.
- (104) Xie, C.; Chang, J.; Hao, X. D.; Yu, J. M.; Liu, H. R.; Sun, X. Mitochondrial-Targeted Prodrug Cancer Therapy Using a Rhodamine B Labeled Fluorinated Docetaxel. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2013**, 85 (3 PART A), 541–549.
- (105) Casini, A.; Vessières, A.; Meier-Menches, S. M. *Metal-Based Anticancer Agents*; 2019.
- (106) Simon, H.; Haj-Yehia, A.; Levi-Schaffer, F. Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Apoptosis Induction. **2000**, 415–418.
- (107) Liou, G. Y.; Storz, P. Reactive Oxygen Species in Cancer. *Free Radical Research* **2010**, 44 (5), 479–496.
- (108) Storz, P. Reactive Oxygen Species in Tumor Progression. *Frontiers in Bioscience* **2005**, 10 (2), 1881–1896.
- (109) Apel, K.; Hirt, H. REACTIVE OXYGEN SPECIES: Metabolism, Oxidative Stress, and Signal Transduction. *Annual Review of Plant Biology* **2004**, 55 (1), 373–399.
- (110) Yang, H.; Villani, R. M.; Wang, H.; Simpson, M. J.; Roberts, M. S.; Tang, M.; Liang, X. The Role of Cellular Reactive Oxygen Species in Cancer Chemotherapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* **2018**, 37 (1), 1–10.
- (111) Imiy, J. A.; Chin, S. M.; Linnt, S. Toxic DNA Damage by Hydrogen Peroxide Through the Fenton Reaction in Vivo and in Vitro. *Science* **1986**, 240, 2–5.

- (112) Mello Filho, A. C.; Meneghini, R. In Vivo Formation of Single-Strand Breaks in DNA by Hydrogen Peroxide Is Mediated by the Haber-Weiss Reaction. *BBA - Gene Structure and Expression* **1984**, 781 (1–2), 56–63.
- (113) Kowaltowski, A. J.; de Souza-Pinto, N. C.; Castilho, R. F.; Vercesi, A. E. Mitochondria and Reactive Oxygen Species. *Free Radical Biology and Medicine* **2009**, 47 (4), 333–343.
- (114) Murphy, M. P. How Mitochondria Produce Reactive Oxygen Species. *Biochemical Journal* **2009**, 417 (1), 1–13.
- (115) Turrens, J. F. Mitochondrial Formation of Reactive Oxygen Species. *Journal of Physiology* **2003**, 552 (2), 335–344.
- (116) KING, E. S. The Natural History of Cancer. *The Medical journal of Australia* **1956**, 43 (9), 349–353.
- (117) Schram, F. R.; Ng, P. K. L. What Is Cancer? *Journal of Crustacean Biology* **2012**, 32 (4), 665–672.
- (118) Rahman, M.; Hasan, M. R. Cancer Metabolism and Drug Resistance. *Metabolites* **2015**, 5 (4), 571–600.
- (119) Siegel, R. L.; Miller, K. D.; Jemal, A. Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **2019**, 69 (1), 7–34.
- (120) Seer. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 National Cancer Institute. *Cancer* **2008**, 1975–2006.
- (121) Gutiérrez C., J. Blancos Moleculares. *Rev. Méd. Clín. Condes* **2006**, 17 (2), 44–48.
- (122) Persidis, A. Cancer Multidrug Resistance. *Nature Biotechnology* **1999**, 17 (1), 94–95.
- (123) Tsujii, M. [Cancer Therapy Targeting Cancer Stem Cell]. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine* **2014**, 72 (1), 35–41.

- (124) Weinstein, I. B. Growth Factors, Oncogenes, and Multistage Carcinogenesis. *Journal of Cellular Biochemistry* **1987**, 33 (3), 213–224.
- (125) Armitage, P. Multistage Models of Carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives* **1985**, 63, 195–201.
- (126) Smith, M. T. Key Characteristics of Carcinogens. 8.
- (127) Almudevar, A. *Statistical Modeling for Biological Systems*; 2020.
- (128) Gade, L. H.; Hofmann, P. H. *Molecular Catalysts: Structure and Functional Design*; Wiley-VCH: Weinheim, 2014.
- (129) Dragutan, I.; Dragutan, V.; Démonceau, A. *Editorial of Special Issue Ruthenium Complex: The Expanding Chemistry of the Ruthenium Complexes*; 2015; Vol. 20.
- (130) Biffis, A.; Baron, M.; Tubaro, C. *Poly-NHC Complexes of Transition Metals: Recent Applications and New Trends*, 1st ed.; Elsevier Inc., 2015; Vol. 63.
- (131) Gunanathan, C.; Milstein, D. Bond Activation and Catalysis by Ruthenium Pincer Complexes. *Chemical Reviews* **2014**, 114 (24), 12024–12087.
- (132) Ablialimov, O.; Kedziorek, M.; Malinska, M.; Wozniak, K.; Grela, K. Synthesis, Structure, and Catalytic Activity of New Ruthenium(II) Indenylidene Complexes Bearing Unsymmetrical N - Heterocyclic Carbenes. *Organometallics* **2014**, 33 (9), 2160–2171.
- (133) Tönnemann, J.; Scopelliti, R.; Severin, K. (Arene)Ruthenium Complexes with Imidazolin-2-Imine and Imidazolidin-2-Imine Ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2014**, 2014 (26), 4287–4293.
- (134) Strasser, S.; Pump, E.; Fischer, R. C.; Slugovc, C. On the Chloride Lability in Electron-Rich Second-Generation Ruthenium Benzylidene Complexes. *Monatshefte für Chemie* **2015**, 146 (7), 1143–1151.
- (135) Zden, S. O.; Rtepinar, H. E.; Eban, O. G. QSAR STUDY ON ANTIBACTERIAL EFFECTS OF BENZIMIDAZOLE AND IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES The Imidazole Nucleus and Its Related Structures Are Known to Play a Crucial Role in the

Structure and Functioning of a Number of Biologically Important Molecules . Among. **1995**, *60*, 2178–2188.

- (136) Biftu, T.; Feng, D.; Fisher, M.; Liang, G. B.; Qian, X.; Scribner, A.; Dennis, R.; Lee, S.; Liberator, P. A.; Brown, C.; Gurnett, A.; Leavitt, P. S.; Thompson, D.; Mathew, J.; Misura, A.; Samaras, S.; Tamas, T.; Sina, J. F.; McNulty, K. A.; McKnight, C. G.; Schmatz, D. M.; Wyvratt, M. Synthesis and SAR Studies of Very Potent Imidazopyridine Antiprotozoal Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16* (9), 2479–2483.
- (137) Yang, Y.; Zhang, Y.; Yang, L. Y.; Zhao, L.; Si, L.; Zhang, H.; Liu, Q.; Zhou, J. Discovery of Imidazopyridine Derivatives as Novel C-Met Kinase Inhibitors: Synthesis, SAR Study, and Biological Activity. *Bioorganic Chemistry* **2017**, *70*, 126–132.
- (138) Chen, G.; Liu, Z.; Zhang, Y.; Shan, X.; Jiang, L.; Zhao, Y.; He, W.; Feng, Z.; Yang, S.; Liang, G. Synthesis and Anti-Inflammatory Evaluation of Novel Benzimidazole and Imidazopyridine Derivatives. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *4* (1), 69–74.
- (139) Wafford, K. A.; van Niel, M. B.; Ma, Q. P.; Horridge, E.; Herd, M. B.; Peden, D. R.; Belelli, D.; Lambert, J. J. Novel Compounds Selectively Enhance δ Subunit Containing GABAA Receptors and Increase Tonic Currents in Thalamus. *Neuropharmacology* **2009**, *56* (1), 182–189.
- (140) Takahashi, N.; Terao, T.; Oga, T.; Okada, M. Comparison of Risperidone and Mosapramine Addition to Neuroleptic Treatment in Chronic Schizophrenia. *Neuropsychobiology* **1999**, *39* (2), 81–85.
- (141) Mikami, T.; Ochi, Y.; Suzuki, K.; Saito, T.; Sugie, Y.; Sakakibara, M. A Novel and Selective 5-Hydroxytryptamine 4 Receptor Partial Agonist : Pharmacological Profile in Vitro and Gastroprokinetic Effect in Conscious Dogs. *Pharmacology* **2008**, *325* (1), 190–199.

- (142) Heidari, A. Genomics and Proteomics Studies of Zolpidem, Necopidem, Alpidem, Saripidem, Miroprofen, Zolimidine, Olprinone and Abafungin as Antitumor, Peptide Antibiotics, Antiviral and Central Nervous System (CNS) Drugs. *Journal of Data Mining in Genomics & Proteomics* **2016**, 7 (3), 1–2.
- (143) Mizushige, K.; Ueda, T.; Yukiiri, K.; Suzuki, H. Olprinone: A Phosphodiesterase III Inhibitor with Positive Inotropic and Vasodilator Effects. *Cardiovascular Drug Reviews* **2002**, 20 (3), 163–174.
- (144) Glazer, R. I.; Hartman, K. D.; Knode, M. C.; Richard, M. M.; Chiang, P. K.; Tseng, C. K. H.; Marquez, V. E. 3-Deazaneplanocin: A New and Potent Inhibitor of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase and Its Effects on Human Promyelocytic Leukemia Cell Line HL-60. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1986**, 135 (2), 688–694.
- (145) Long, W. A.; Younossi, Z.; Lawitz, E.; Kotsev, I.; Takov, D.; Tchernev, K.; Rigney, A.; Ghalib, R.; Stoinov, S.; Balabanska, R.; Mehra, P.; Krastev, Z. 446 Timing and Frequency of Depression During Hcv-Treatment With Controlled-Release-Ifna2B (Cr2B) Vs. Pegylated-Ifna2B (Peg2B): Results From Select-2, a Randomized-Open-Label-72-Week-Comparison in 116 Treatment-Naive Patients With Genotype-1 Hcv. *Journal of Hepatology* **2011**, 54, S181–S182.
- (146) Wong, K. A.; Xu, S.; Martin, R.; Miller, M. D.; Mo, H. Tegobuvir (GS-9190) Potency against HCV Chimeric Replicons Derived from Consensus NS5B Sequences from Genotypes 2b, 3a, 4a, 5a, and 6a. *Virology* **2012**, 429 (1), 57–62.
- (147) Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals Eighth Edition*; 1966.
- (148) Mihorianu, M.; Franz, M. H.; Jones, P. G.; Freytag, M.; Kelter, G.; Fiebig, H. H.; Tamm, M.; Neda, I. N-Heterocyclic Carbenes Derived from Imidazo-[1,5-a]Pyridines Related to Natural Products: Synthesis, Structure and Potential Biological Activity of Some Corresponding Gold(I) and Silver(I) Complexes. *Applied Organometallic Chemistry* **2016**, 30 (7), 581–589.

- (149) Chianese, A. R.; Li, X.; Janzen, M. C.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. Rhodium and Iridium Complexes of N-Heterocyclic Carbenes via Transmetalation: Structure and Dynamics. *Organometallics* **2003**, *22* (8), 1663–1667.
- (150) Garrison, J. C.; Youngs, W. J. Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application. *Chemical Reviews* **2005**, *105* (11), 3978–4008.
- (151) Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. Preparation and Application of N-Heterocyclic Carbene Complexes of Ag(I). *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, *251* (5–6), 642–670.
- (152) Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. Coinage Metal-N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Chemical Reviews* **2009**, *109* (8), 3561–3598.
- (153) Schleicher, D.; Tronnier, A.; Leopold, H.; Borrmann, H.; Strassner, T. Unusual Dimer Formation of Cyclometalated Ruthenium NHC P-Cymene Complexes. *Dalton Transactions* **2016**, *45* (8), 3260–3263.
- (154) Kaloğlu, N.; Özdemir, İ.; Gürbüz, N.; Arslan, H.; Dixneuf, P. H. Ruthenium(H⁶,H¹-Arene-CH₂-NHC) Catalysts for Direct Arylation of 2-Phenylpyridine with (Hetero)Aryl Chlorides in Water. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2018**, *23* (3), 1–14.
- (155) Chardon, E.; Dahm, G.; Guichard, G.; Bellemin-Lapponnaz, S. Synthesis and Structural Characterization of Alkyne-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Complexes of Ruthenium, Palladium and Rhodium. *Inorganica Chimica Acta* **2017**, *467*, 33–38.
- (156) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. Tables of Bond Lengths Determined by X-Ray and Neutron Diffraction. Part 1. Bond Lengths in Organic Compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1987**, No. 12, 1–19.
- (157) Jacobsen, H.; Correa, A.; Poater, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. Understanding the M–(NHC) (NHC = N-Heterocyclic Carbene) Bond. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253* (5–6), 687–703.

- (158) Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-wolff, A.; Gray-goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *Journal of the National Cancer Institute* **1991**, *83* (11), 757–766.
- (159) Garnett, M. J.; Edelman, E. J.; Heidorn, S. J.; Greenman, C. D.; Dastur, A.; Lau, K. W.; Greninger, P.; Thompson, I. R.; Luo, X.; Soares, J.; Liu, Q.; Iorio, F.; Surdez, D.; Chen, L.; Milano, R. J.; Bignell, G. R.; Tam, A. T.; Davies, H.; Stevenson, J. A.; Barthorpe, S.; Lutz, S. R.; Kogera, F.; Lawrence, K.; McLaren-Douglas, A.; Mitropoulos, X.; Mironenko, T.; Thi, H.; Richardson, L.; Zhou, W.; Jewitt, F.; Zhang, T.; O'Brien, P.; Boisvert, J. L.; Price, S.; Hur, W.; Yang, W.; Deng, X.; Butler, A.; Choi, H. G.; Chang, J. W.; Baselga, J.; Stamenkovic, I.; Engelman, J. A.; Sharma, S. v.; Delattre, O.; Saez-Rodriguez, J.; Gray, N. S.; Settleman, J.; Futreal, P. A.; Haber, D. A.; Stratton, M. R.; Ramaswamy, S.; McDermott, U.; Benes, C. H. Systematic Identification of Genomic Markers of Drug Sensitivity in Cancer Cells. *Nature* **2012**, *483* (7391), 570–575.

8. Anexos.

A. Mecanismos de reacción.

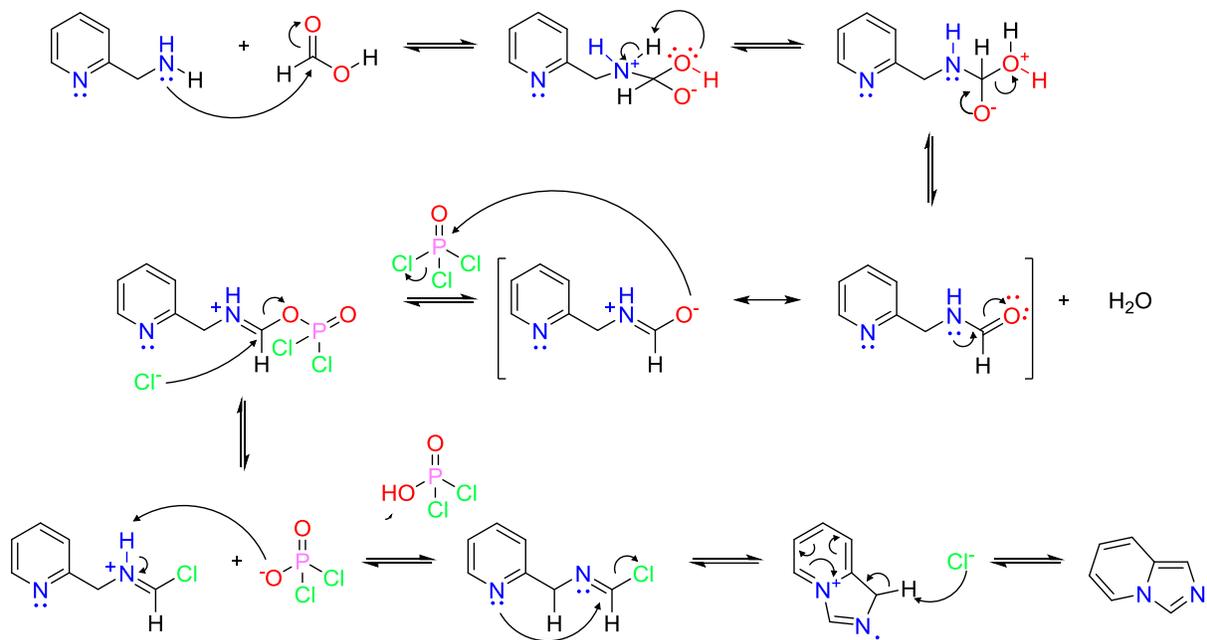


Figura A1. Mecanismo de reacción para la formación de la imidazo [1, 5 – a] piridina.

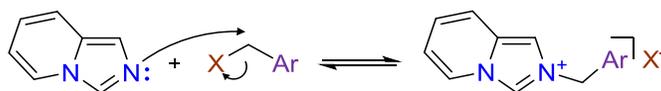


Figura A2. Mecanismo de reacción de la formación de la sal de imidazolio.

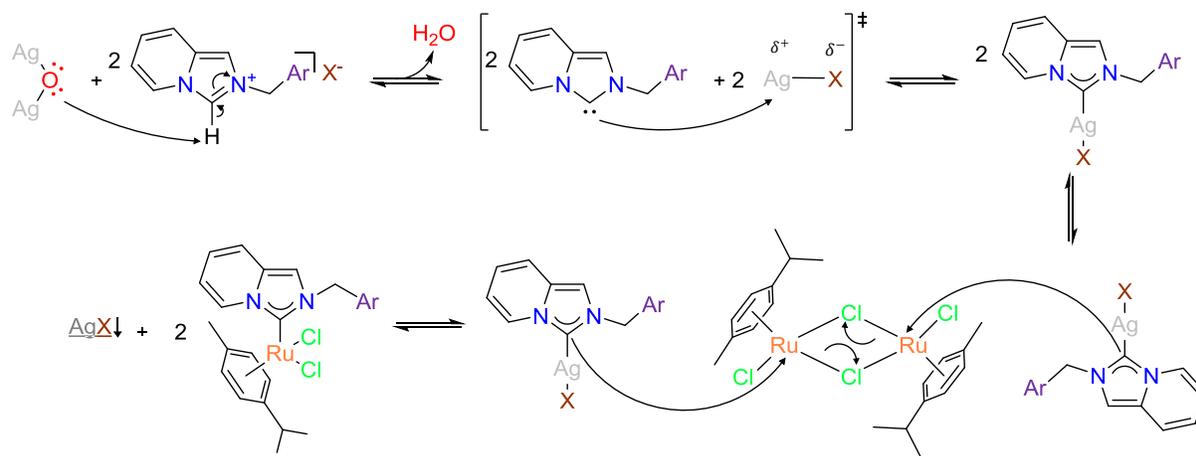


Figura A2. Mecanismo de reacción de la formación del carbeno N – Heterocíclico y su enlace al metal.

B. Información cristalográfica complementaria.

Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₀ BrF ₃ N ₂		
Peso fórmula	343.15		
Temperatura	298(2) K		
Longitud de onda	0.71073 Å		
Sistema cristalino	Ortorrómbico		
Grupo espacial	Pbca		
Dimensiones de la celda unitaria	a = 15.9438(16) Å	α = 90°.	
	b = 7.6934(7) Å	β = 90°.	
	c = 21.9090(2) Å	γ = 90°.	
Volumen	2687.4(4) Å ³		
Z	8		
Densidad (calculada)	1.696 mg/m ³		
Coefficiente de absorción	3.084 mm ⁻¹		
F(000)	1360		
Tamaño del cristal	0.394 x 0.162 x 0.042 mm ³		
Rango para la recolección de datos (θ)	2.256 a 30.089°.		
Rangos de índice	-13 ≤ h ≤ 22	-8 ≤ k ≤ 10	-30 ≤ l ≤ 30
Reflexiones recolectadas	18683		
Reflexiones independientes	3943 [R _(int) = 0.1142]		
Integridad de θ = 25.243°	99.80%		
Corrección de absorción	Semiempírico de equivalentes		
Max. and min. de transmisión	0.7460	0.5107	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F2		
Datos / restricciones / parámetros	3943	283	254
Bondad del ajuste en F2	0.982		
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0622	wR ₂ = 0.0965	
Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.1925	wR ₂ = 0.1281	
Mayor diferencia entre pico y agujero	0.337 – 0.407 Å ⁻³		

Tabla B.1 Información cristalográfica complementaria de L – 6.

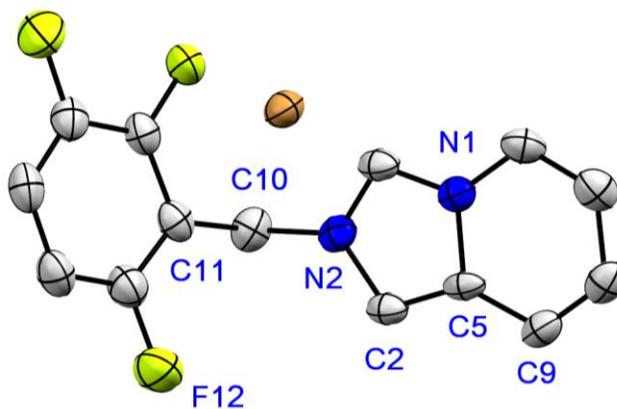


Figura B.1 Estructura cristalina de L – 6.

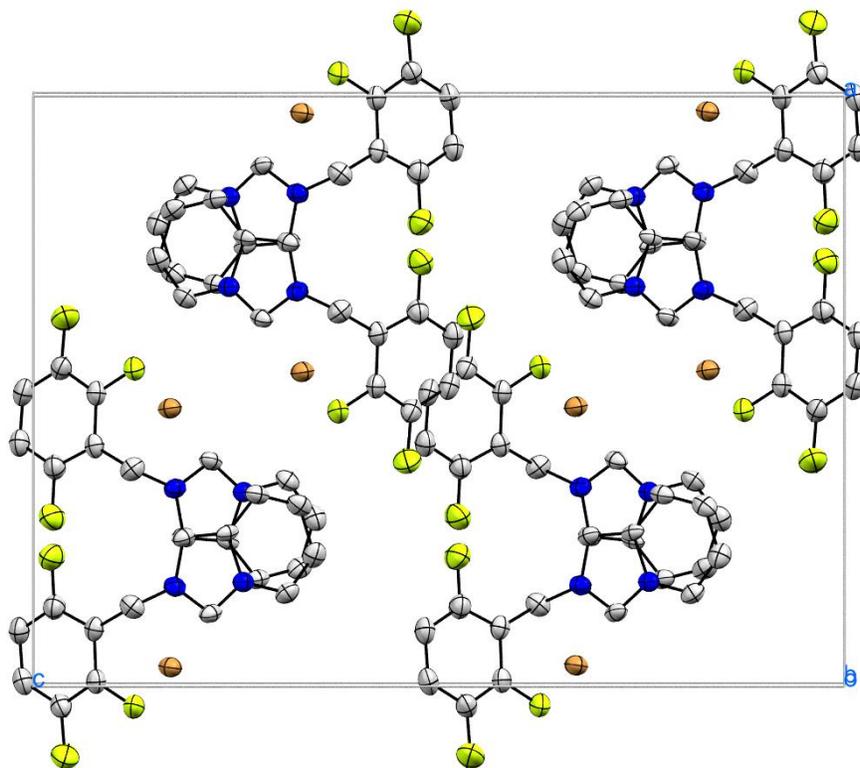


Figura B.2 Celda unitaria de L – 6.

Fórmula empírica	C ₁₄ H ₈ BrF ₅ N ₂		
Peso fórmula	379.13		
Temperatura	298(2) K		
Longitud de onda	0.71073 Å		
Sistema cristalino	Trigonal		
Grupo espacial	R-3		
Dimensiones de la celda unitaria	a = 27.4963(10) Å	α = 90°.	
	b = 27.4963(10) Å	β = 90°.	
	c = 9.8844(3) Å	γ = 120°.	
Volumen	6471.9(5) Å ³		
Z	18		
Densidad (calculada)	1.751 mg/m ³		
Coefficiente de absorción	2.910 mm ⁻¹		
F(000)	3348		
Tamaño del cristal	0.443 x 0.189 x 0.151 mm ³		
Rango para la recolección de datos (θ)	2.231 a 25.396°.		
Rangos de índice	-30 ≤ h ≤ 33	-33 ≤ k ≤ 29	-11 ≤ l ≤ 11
Reflexiones recolectadas	12062		
Reflexiones independientes	2646 [R _(int) = 0.0426]		
Integridad de θ = 25.242°	100.00%		
Corrección de absorción	Semiempírico de equivalentes		
Max. and min. de transmisión	0.7452	0.6386	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F2		
Datos / restricciones / parámetros	2646	0	199
Bondad del ajuste en F2	1.015		
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0428	wR ₂ = 0.0735	
Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.0920	wR ₂ = 0.0883	
Mayor diferencia entre pico y agujero	0.339 – 0.321 Å ⁻³		

Tabla B.2 Información cristalográfica complementaria de L – 8.

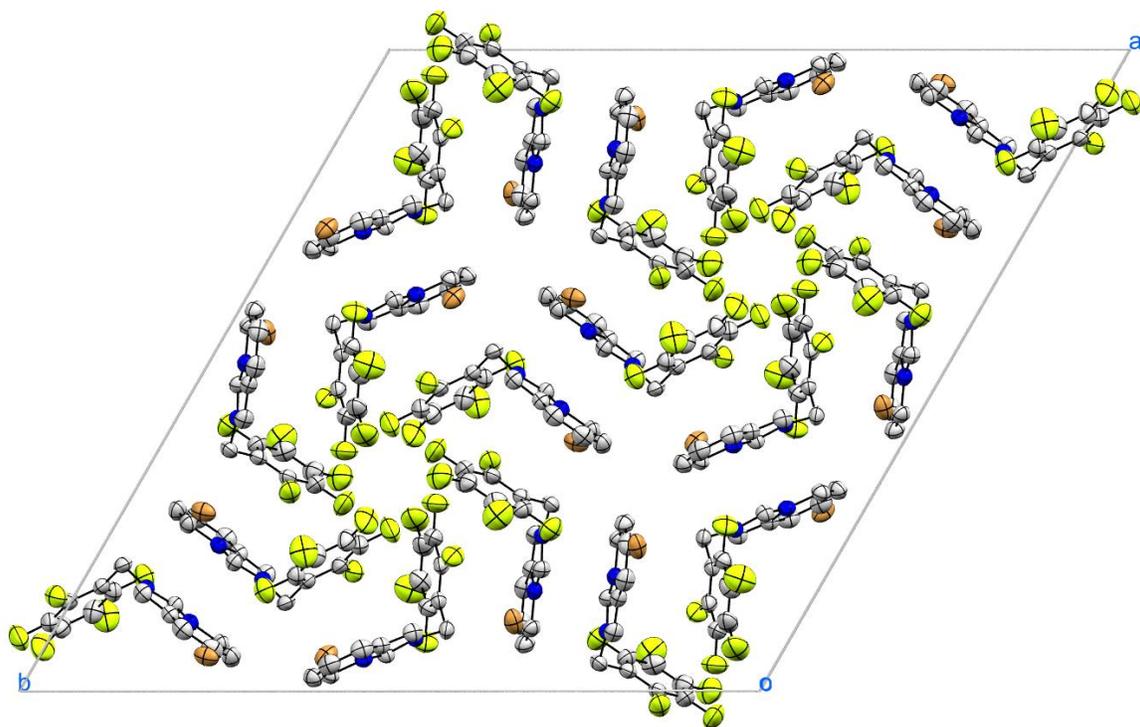


Figura B.3 Celda unitaria de L – 8.

Fórmula empírica	C ₂₄ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ Ru		
Peso fórmula	514.45		
Temperatura	298(2) K		
Longitud de onda	0.71073 Å		
Sistema cristalino			
Grupo espacial	P 21/n		
Dimensiones de la celda unitaria	a = 6.8590(11) Å	α = 90°.	
	b = 14.3520(2) Å	β = 92°.	
	c = 22.6120(4) Å	γ = 90°.	
Volumen	2223.7(6) Å ³		
Z	4		
Densidad (calculada)	1.537 g/cm ³		
Coefficiente de absorción	0.958 mm ⁻¹		
F(000)	1048		
Tamaño del cristal			
Rango para la recolección de datos (θ)			
Rangos de índice	h = 18	k = 18	l = 29
Reflexiones recolectadas	5090		
Reflexiones independientes	2646 [R _(int) = 0.0426]		
Integridad de θ = 27.484°	99.80%		
Corrección de absorción	Semiempírico de los equivalentes		
Max. and min. de transmisión			
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F2		
Datos / restricciones / parámetros			
Bondad del ajuste en F2			
Índices R finales [I > 2σ(I)]			
Índices R (todos los datos)			
Mayor diferencia entre pico y agujero			

Tabla B.3 Información cristalográfica complementaria de C – 1.

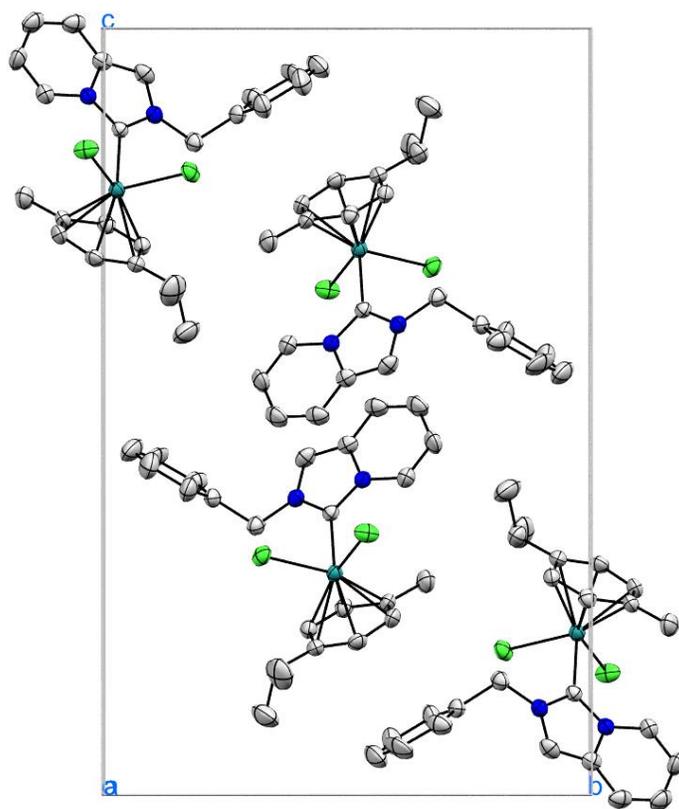


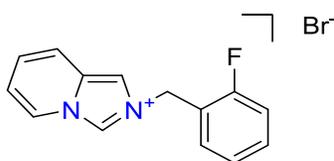
Figura B.4 Celda unitaria de C – 1.

C. Información adicional.



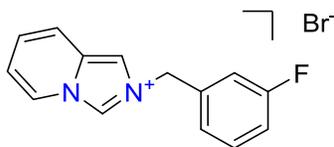
L - 1

RMN – ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 9.92 (d, 1H, $J=4.6$ Hz), 8.63 (d, 1H, $J=7.1$ Hz), 8.30 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 7.43 (q, 3H, $J=8.0, 7.1, 7.1$ Hz), 7.26 (dd, 1H, $J=9.3, 6.7$ Hz), 7.18 (td, 1H, $J=7.0, 6.8, 1.0$ Hz), 5.92 – 5.66 (m, 2H) ppm **RMN – ^{13}C** (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 134.61, 129.50, 129.01, 128.91, 128.68, 126.45, 124.77, 124.41, 118.20, 117.42, 113.33, 53.01 ppm **m/z** 288



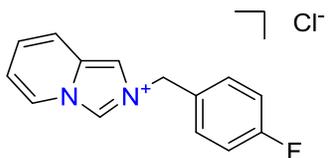
L - 2

RMN – ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 9.88 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J=7.1$ Hz), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.60 (t, 1H, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.55 – 7.41 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.29 (dd, 1H, $J=14.9, 1.2$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J=15.4$ Hz), 7.19 (td, 1H, $J=6.9, 6.8, 1.2$ Hz), 5.86 (s, 1H) ppm **RMN – ^{13}C** (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 160.34 (d, $J=247.2$ Hz), 131.68 (d, $J=8.2$ Hz), 131.29 (d, $J=3.2$ Hz), 129.53, 126.65, 125.15 (d, $J=3.5$ Hz), 124.85, 124.36, 121.55 (d, $J=14.6$ Hz), 118.23, 117.56, 115.86 (d, $J=20.7$ Hz), 113.46, 47.42 (d, $J=3.8$ Hz) ppm **m/z** 306



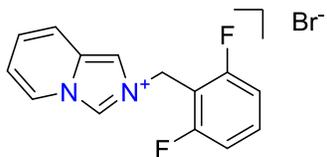
L - 3

RMN – ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 9.89 (s, 1H), 8.62 (dt, 1H, $J=7.1, 0.9, 0.9$ Hz), 8.30 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.49 (td, 1H, $J=8.0, 8.0, 6.1$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=9.9$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.19 (td, 1H, $J=7.0, 6.9, 1.2$ Hz), 5.80 (s, 2H) ppm **RMN – ^{13}C** (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 162.21 (d, $J=244.7$ Hz), 137.19 (d, $J=7.9$ Hz), 131.10 (d, $J=8.3$ Hz), 129.58, 126.66, 124.84, 124.81, 124.48, 118.22, 117.44, 115.82 (d, $J=14.5$ Hz), 115.61 (d, $J=15.8$ Hz), 113.33, 52.28 ppm **m/z** 306



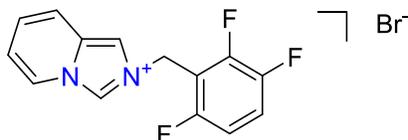
L - 4

RMN – ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 10.03 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 8.32 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.72 – 7.50 (m, 2H), 7.27 (t, 2H, $J=8.8, 8.8$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.17 (t, 1H, $J=6.7, 6.7$ Hz), 5.79 (s, 2H) ppm **RMN – ^{13}C** (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 162.34 (d, $J=245.6$ Hz), 131.26 (d, $J=8.5$ Hz), 130.97 (d, $J=3.2$ Hz), 129.50, 126.57, 124.76, 124.48, 118.21, 117.39, 115.86 (d, $J=21.6$ Hz), 113.23, 52.14 ppm **m/z** 306



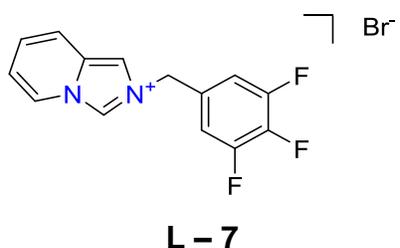
L - 5

RMN – ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 9.88 (d, 1H, $J=0.6$ Hz), 8.60 (dq, 1H, $J=7.1$, 1.1, 1.1, 1.0 Hz), 8.25 (s, 1H), 7.83 (dq, 1H, $J=9.3$, 1.1, 1.1, 1.1 Hz), 7.61 (tt, 1H, $J=8.5$, 8.5, 6.7, 6.7 Hz), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 7.27 (d, 2H, $J=9.4$ Hz), 7.19 (td, 1H, $J=7.0$, 6.9, 1.2 Hz), 5.87 (s, 2H) ppm
RMN – ^{13}C (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 160.88 (dd, $J=249.9$, 7.0 Hz), 132.79 (t, $J=10.5$, 10.5 Hz), 129.56, 126.71, 124.94, 124.28, 118.22, 117.69, 113.46, 112.30 (d, $J=23.9$ Hz), 110.06 (t, $J=19.1$, 19.1 Hz), 41.48 (t, $J=3.9$, 3.9 Hz) ppm **m/z** 324

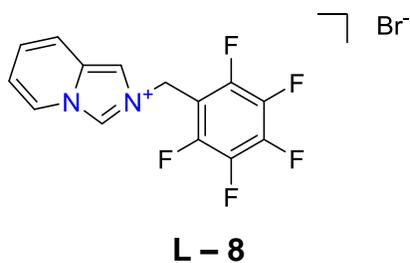


L - 6

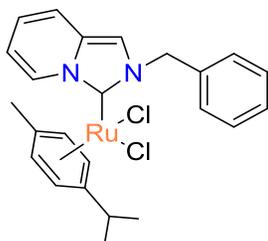
RMN – ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 9.89 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H, $J=7.0$, 1.3 Hz), 8.28 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H, $J=9.3$, 1.2 Hz), 7.69 (qd, 1H, $J=9.6$, 9.6, 9.6, 5.2 Hz), 7.34 (ddd, 1H, $J=9.2$, 3.8, 2.2 Hz), 7.28 (ddd, 1H, $J=9.3$, 6.7, 1.1 Hz), 7.20 (td, 1H, $J=6.9$, 6.8, 1.3 Hz), 5.91 (s, 2H) ppm
RMN – ^{13}C (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 156.24 (d, $J=246.8$ Hz), 148.48 (ddd, $J=251.7$, 15.0, 7.8 Hz), 146.47 (dd, $J=240.5$, 11.8 Hz), 129.50, 126.86, 124.93, 124.24, 119.37 (dd, $J=19.3$, 10.3 Hz), 118.21, 117.72, 113.55, 112.21 (ddd, $J=29.7$, 7.9, 4.9 Hz), 112.03 (d, $J=36.9$ Hz), 41.53 ppm **m/z** 342



RMN – ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 9.81 (s, 1H), 8.60 (dq, 1H, $J=7.2, 1.1, 1.1, 1.1$ Hz), 8.26 (s, 1H), 7.84 (dq, 1H, $J=9.4, 1.1, 1.1, 1.1$ Hz), 7.58 (ddd, 2H, $J=8.7, 6.7, 3.1$ Hz), 7.28 (ddd, 1H, $J=9.3, 6.7, 1.0$ Hz), 7.19 (td, 1H, $J=6.9, 6.9, 1.2$ Hz), 5.75 (s, 2H) ppm **RMN – ^{13}C** (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 131.61 (d, $J=8.0$ Hz), 129.65, 126.87, 124.84, 124.49, 118.23, 117.49, 114.10 – 113.76 (m), 113.24, 51.56 ppm **m/z** 342

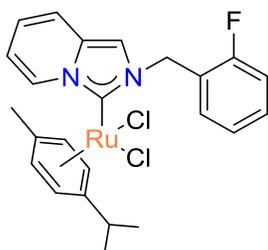


RMN – ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 9.91 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 8.59 (dq, 1H, $J=7.1, 1.1, 1.1, 1.1$ Hz), 8.30 (s, 1H), 7.85 (dq, 1H, $J=9.3, 1.1, 1.1, 1.1$ Hz), 7.29 (ddd, 1H, $J=9.3, 6.7, 1.0$ Hz), 7.21 (td, 1H, $J=6.9, 6.9, 1.2$ Hz), 5.99 (q, 5H, $J=1.5, 1.5, 1.4$ Hz) ppm **RMN – ^{13}C** (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 145.33 (d, $J=249.1$ Hz), 141.44 (d, $J=253.1$ Hz), 137.16 (d, $J=250.7$ Hz), 129.43, 127.03, 124.98, 124.20, 118.23, 117.83, 113.61, 108.21 (t, $J=17.5, 17.5$ Hz), 40.93 ppm **m/z** 377

**C - 1**

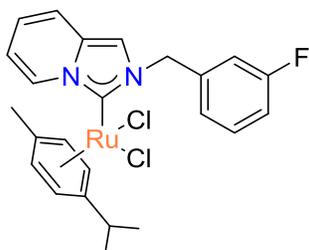
RMN - ^1H (Chloroform-*d*, 400 MHz): δ = 9.06 (dt, 1H, $J=7.5, 1.1, 1.1$ Hz), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (dt, 1H, $J=9.2, 1.2, 1.2$ Hz), 6.75 (ddd, 1H, $J=9.3, 6.4, 1.0$ Hz), 6.46 (ddd, 1H, $J=7.6, 6.4, 1.2$ Hz), 5.97 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.92 (p, 1H, $J=7.0, 7.0, 7.0, 7.0$ Hz), 1.98 (s, 3H), 1.21 (d, 6H, $J=6.5$ Hz) ppm

RMN - ^{13}C (Chloroform-*d*, 101 MHz): δ = 164.50, 137.49, 132.73, 130.71, 129.09, 128.33, 127.94, 122.74, 117.29, 114.02, 111.76, 108.98, 99.54, 55.59, 30.87, 22.90 (d, $J=263.6$ Hz), 18.84 ppm **m/z** 514

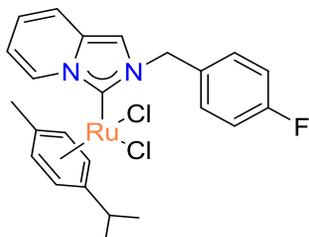
**C - 2**

RMN - ^1H (Chloroform-*d*, 400 MHz): δ = 9.05 (dq, 1H, $J=7.6, 1.1, 1.0, 1.0$ Hz), 7.46 (td, 1H, $J=7.7, 7.7, 1.8$ Hz), 7.36 (tdd, 1H, $J=7.5, 7.5, 5.4, 1.8$ Hz), 7.22 – 7.02 (m, 4H), 6.73 (ddd, 1H, $J=9.1, 6.4, 1.0$ Hz), 6.46 (ddd, 1H, $J=7.6, 6.3, 1.3$ Hz), 5.94 (d, 2H, $J=25.6$ Hz), 5.50 (d, 2H, $J=25.1$ Hz), 5.22 (s, 2H), 2.96 (hept, 1H, $J=7.0, 7.0, 6.9, 6.9, 6.9, 6.9$ Hz), 2.01 (s, 3H), 1.24 (d, 6H, $J=8.8$ Hz) ppm

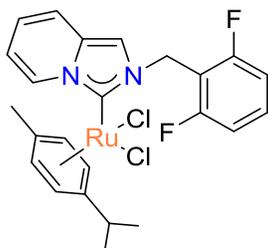
RMN - ^{13}C (Chloroform-*d*, 101 MHz): δ = 164.40, 161.04 (d, $J=246.8$ Hz), 132.73, 131.95 (d, $J=3.7$ Hz), 130.66 (d, $J=8.3$ Hz), 130.59, 125.06 (d, $J=3.6$ Hz), 123.67 (d, $J=14.0$ Hz), 122.69, 117.26, 115.63 (d, $J=21.4$ Hz), 112.97, 111.82, 109.12, 99.68, 85.67 (d, $J=67.9$ Hz), 83.05 (d, $J=181.1$ Hz), 49.84 (d, $J=3.7$ Hz), 30.89, 22.64 (d, $J=209.6$ Hz), 18.81 ppm **m/z**

**C - 3**

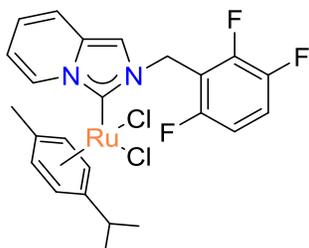
RMN – ^1H (Chloroform-*d*, 400 MHz): δ = 9.05 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.35 (td, 1H, $J=7.9, 7.9, 5.8$ Hz), 7.23 – 6.95 (m, 5H), 6.77 (dd, 1H, $J=9.0, 6.5$ Hz), 6.48 (ddd, 1H, $J=7.5, 6.4, 1.2$ Hz), 5.99 (d, 2H, $J=30.2$ Hz), 5.40 (s, 2H), 5.07 (d, 2H, $J=33.8$ Hz), 2.92 (hept, 1H, $J=7.5, 7.5, 7.5, 7.5, 7.2, 7.2$ Hz), 1.98 (s, 3H), 1.22 (d, 6H, $J=7.5$ Hz) ppm
RMN – ^{13}C (Chloroform-*d*, 101 MHz): δ = 139.94 (d, $J=7.7$ Hz), 132.89, 130.78 (d, $J=6.0$ Hz), 130.69, 123.74 (d, $J=2.7$ Hz), 122.95, 117.31, 115.33 (d, $J=20.8$ Hz), 114.97 (d, $J=22.4$ Hz), 113.83, 111.92, 109.13, 99.53, 55.04, 30.90, 18.86 ppm **m/z**

**C - 4**

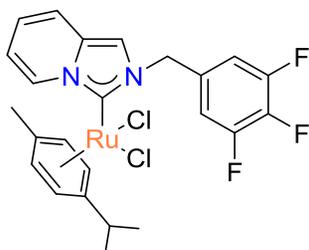
RMN – ^1H (Chloroform-*d*, 400 MHz): δ = 9.01 (dd, 1H, $J=7.5, 1.1$ Hz), 7.32 (dd, 2H, $J=8.5, 5.5$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.11 (dt, 1H, $J=9.3, 1.3, 1.3$ Hz), 7.03 (t, 2H, $J=8.6, 8.6$ Hz), 6.71 (dd, 1H, $J=9.2, 6.3$ Hz), 6.44 (ddd, 1H, $J=7.6, 6.3, 1.3$ Hz), 5.92 (d, 2H, $J=202.3$ Hz), 5.40 (s, 2H), 5.07 (d, 2H, $J=34.5$ Hz), 2.91 (hept, 1H, $J=7.0, 7.0, 7.0, 7.0, 7.0, 7.0$ Hz), 1.96 (s, 3H), 1.20 (d, 6H, $J=10.1$ Hz) ppm
RMN – ^{13}C (Chloroform-*d*, 101 MHz): δ = 164.19, 162.69 (d, $J=247.4$ Hz), 132.97 (d, $J=3.3$ Hz), 132.74, 130.52, 130.18 (d, $J=8.2$ Hz), 122.69, 117.33, 115.90 (d, $J=21.6$ Hz), 113.71, 111.83, 109.17, 99.52, 85.47 (d, $J=63.7$ Hz), 82.97 (d, $J=179.6$ Hz), 54.67, 30.86, 22.59 (d, $J=194.6$ Hz), 18.84 ppm **m/z**

**C - 5**

RMN – ^1H (Chloroform-*d*, 400 MHz): δ = 9.01 (dd, 1H, $J=7.6, 1.1$ Hz), 7.43 (tt, 1H, $J=8.4, 8.4, 6.5, 6.5$ Hz), 7.08 (dt, 1H, $J=9.2, 1.3, 1.3$ Hz), 7.03 (t, 2H, $J=8.0, 8.0$ Hz), 6.97 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H, $J=9.1, 6.5$ Hz), 6.45 (ddd, 1H, $J=7.6, 6.3, 1.3$ Hz), 5.86 (d, 2H, $J=23.4$ Hz), 5.61 (d, 2H, $J=68.5$ Hz), 5.34 (d, 2H, $J=50.7$ Hz), 3.00 (hept, 1H, $J=6.9, 6.9, 6.9, 6.9, 6.9, 6.9$ Hz), 2.02 (s, 3H), 1.25 (d, 6H, $J=26.7$ Hz) ppm **RMN – ^{13}C** (Chloroform-*d*, 101 MHz): δ = 164.50, 161.99 (dd, $J=250.5, 7.4$ Hz), 132.59, 131.50 (t, $J=10.6, 10.6$ Hz), 130.53, 122.58, 117.29, 112.28, 112.16 (d, $J=13.5$ Hz), 112.03, 111.85 (d, $J=11.3$ Hz), 109.19, 99.91, 85.95 (d, $J=126.0$ Hz), 82.68 (d, $J=197.0$ Hz), 45.24 (t, $J=3.7, 3.7$ Hz), 30.89, 22.65 (d, $J=300.6$ Hz), 18.75 ppm **m/z**

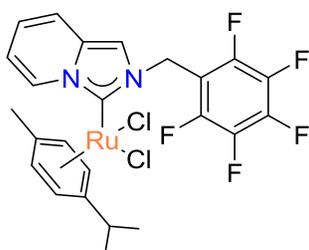
**C - 6**

RMN – ^1H (Chloroform-*d*, 400 MHz): δ = 9.02 (dq, 1H, $J=7.5, 1.0, 1.0, 1.0$ Hz), 7.30 (td, 2H, $J=9.2, 9.2, 5.1$ Hz), 7.11 (dt, 1H, $J=9.0, 1.3, 1.3$ Hz), 6.99 (s, 1H), 6.76 (ddd, 1H, $J=9.3, 6.4, 0.9$ Hz), 6.48 (ddd, 1H, $J=7.6, 6.4, 1.2$ Hz), 5.92 (d, 2H, $J=32.3$ Hz), 5.61 (d, 2H, $J=66.6$ Hz), 5.35 (d, 2H, $J=38.5$ Hz), 3.01 (hept, 1H, $J=7.0, 7.0, 7.0, 7.0, 7.0, 7.0$ Hz), 2.03 (s, 3H), 1.26 (d, 6H, $J=23.3$ Hz) ppm **RMN – ^{13}C** (Chloroform-*d*, 101 MHz): δ = 165.14, 132.79, 130.65, 122.88, 118.48 (d, $J=18.3$ Hz), 118.38 (d, $J=18.6$ Hz), 117.25, 111.96, 111.74, 109.34, 99.89, 86.05 (d, $J=122.0$ Hz), 82.75 (d, $J=179.0$ Hz), 45.44, 30.95, 22.67 (d, $J=297.9$ Hz), 18.82 ppm **m/z**



C-7

RMN – ^1H (Chloroform-*d*, 400 MHz): δ = 9.02 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.13 (s, 1H), 7.05 (t, 2H, $J=7.1$, 7.1 Hz), 6.76 (dd, 1H, $J=9.3$, 6.3 Hz), 6.48 (t, 1H, $J=6.8$, 6.8 Hz), 5.44 (s, 4H), 5.13 (s, 2H), 2.92 (hept, 1H, $J=7.6$, 7.6, 7.6, 7.6, 7.0, 7.0 Hz), 1.97 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, $J=5.3$ Hz), 1.21 (s, 3H) ppm **RMN – ^{13}C** (Chloroform-*d*, 101 MHz): δ = 165.21, 151.56 (d, $J=251.4$ Hz), 151.46 (d, $J=251.0$ Hz), 133.08, 130.55, 123.20, 117.29, 113.25, 112.88 (d, $J=22.1$ Hz), 112.17, 109.50, 99.55, 85.63, 83.02 (d, $J=163.7$ Hz), 54.27, 30.95, 22.60 (d, $J=160.9$ Hz), 18.90 ppm **m/z**

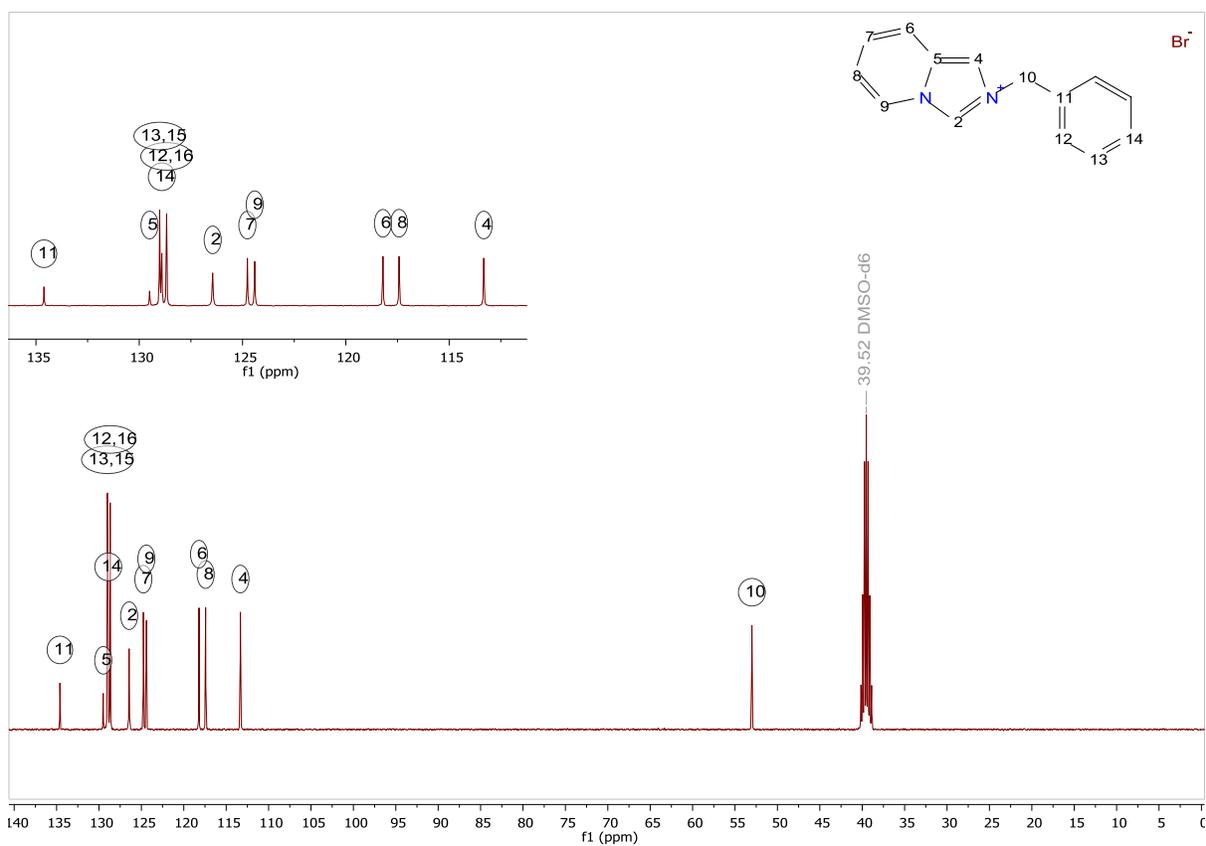
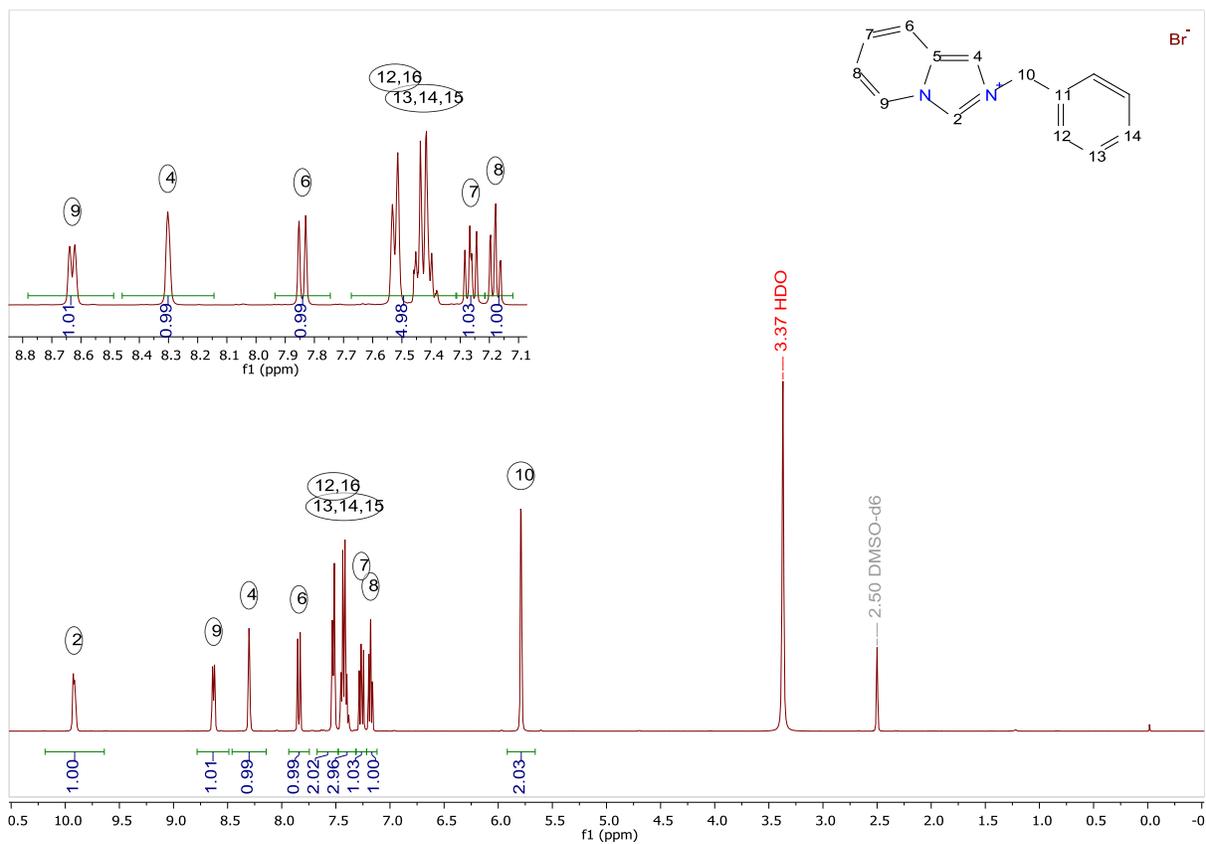


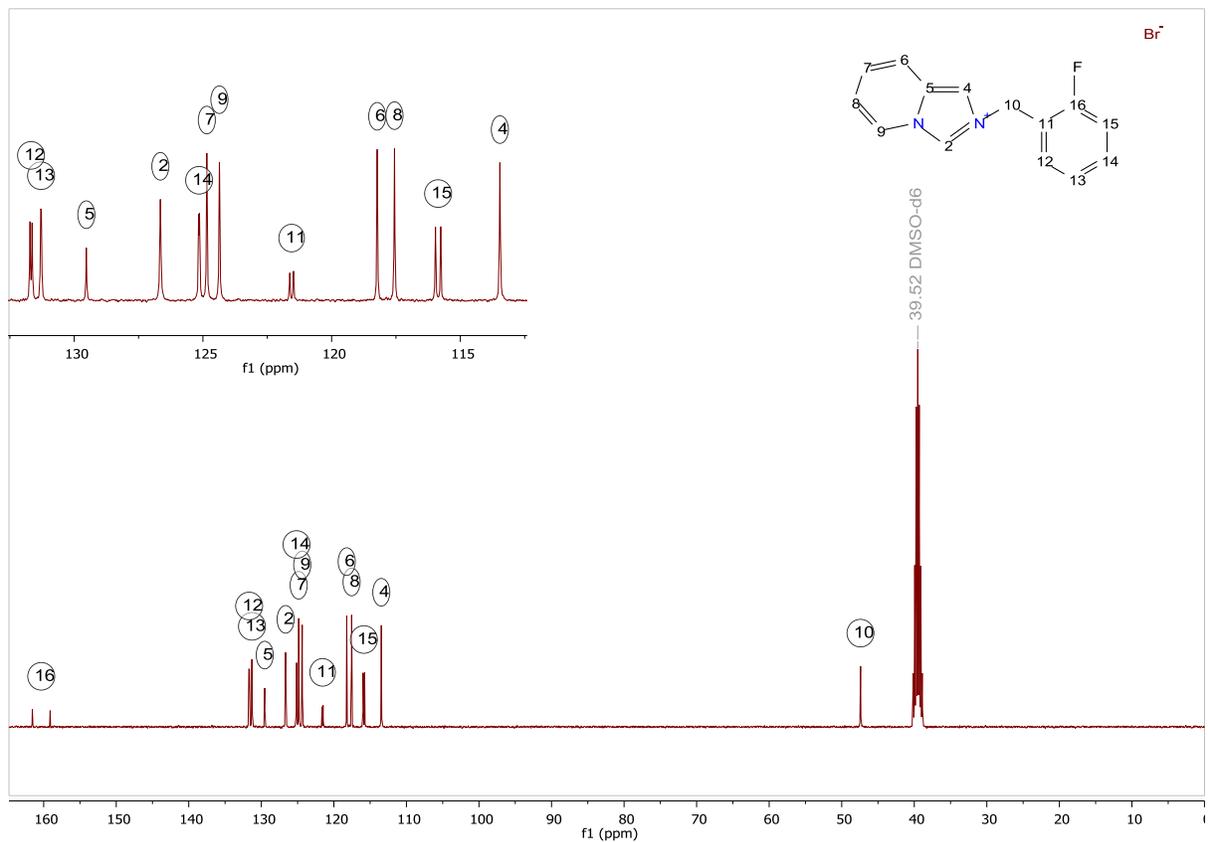
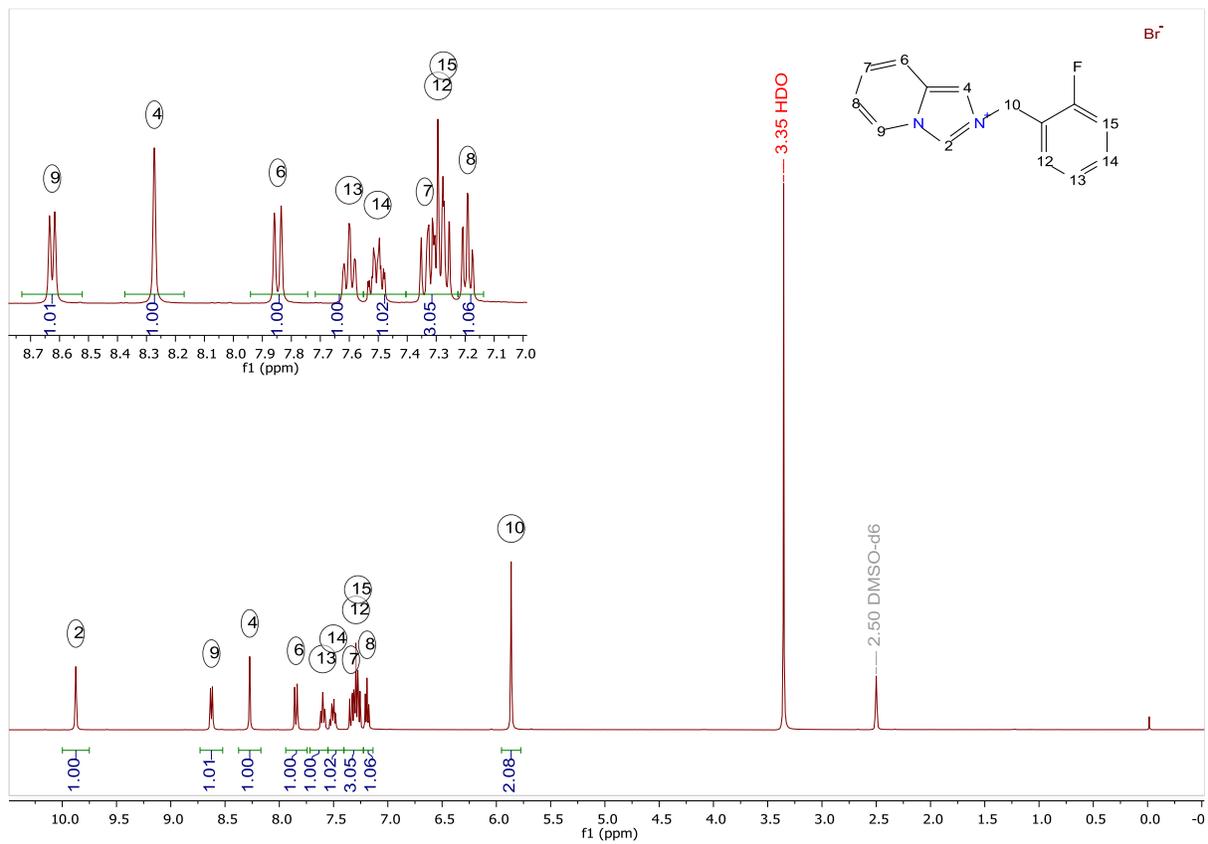
C-8

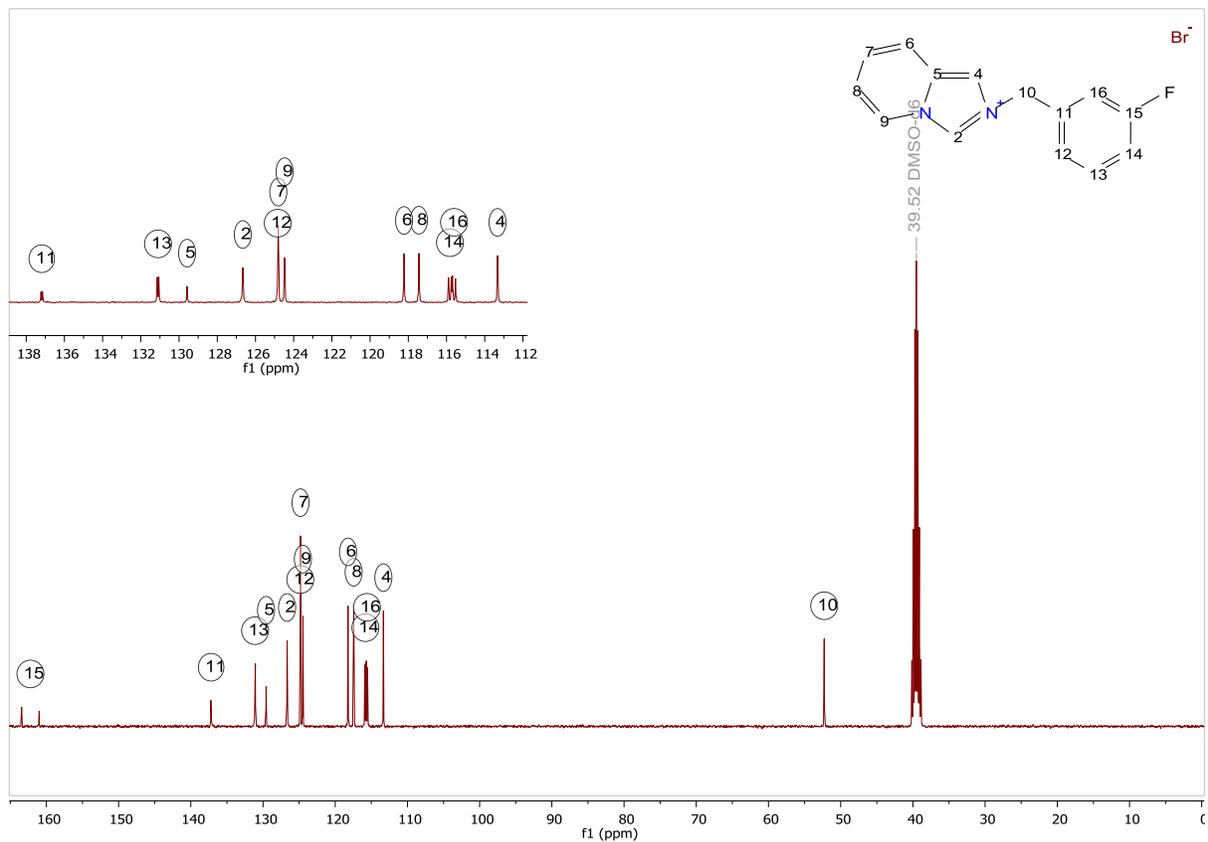
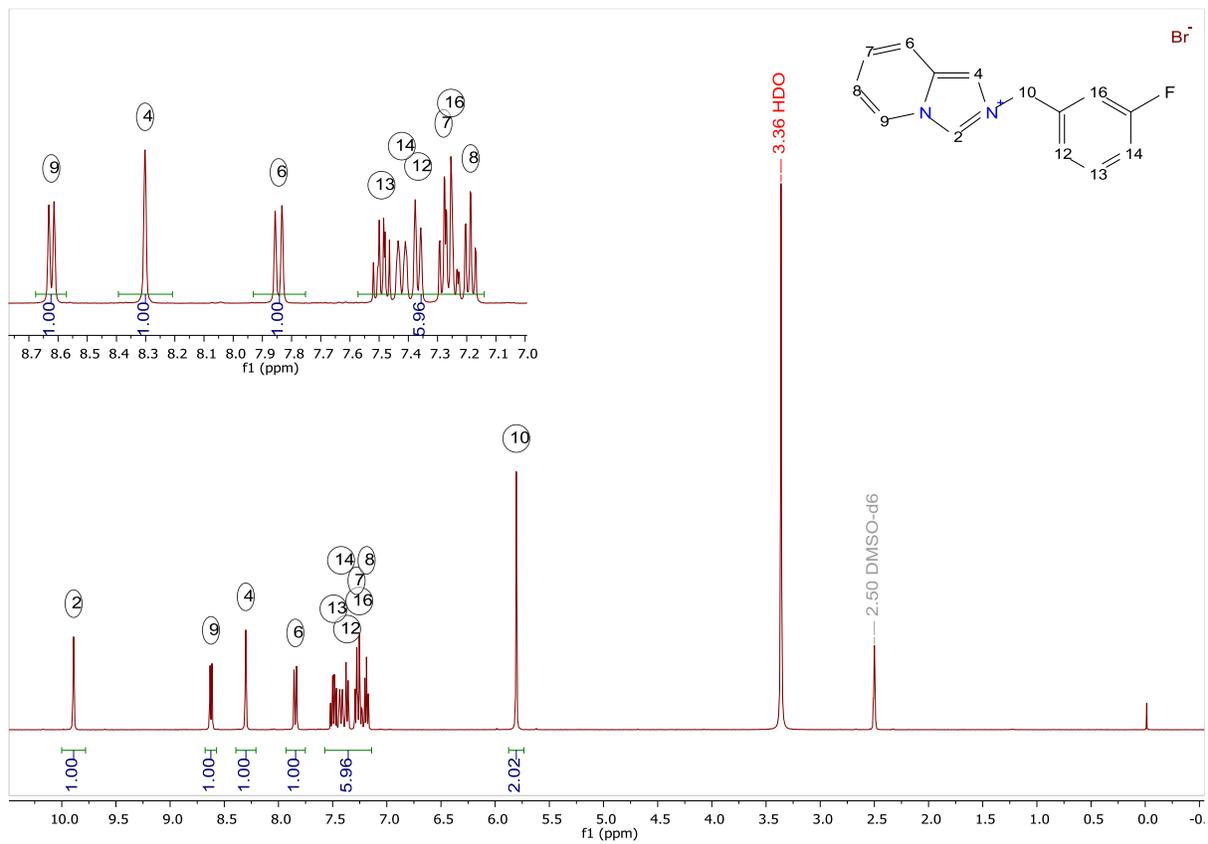
RMN – ^1H (Chloroform-*d*, 400 MHz): δ = 8.96 (dq, 1H, $J=7.7$, 1.0, 1.0, 1.0 Hz), 7.11 (dt, 1H, $J=9.3$, 1.2, 1.2 Hz), 6.95 (s, 1H), 6.76 (ddd, 1H, $J=9.3$, 6.3, 1.0 Hz), 6.48 (ddd, 1H, $J=7.6$, 6.4, 1.3 Hz), 5.93 (d, 2H, $J=17.9$ Hz), 5.60 (d, 2H, $J=63.0$ Hz), 5.32 (s, 2H), 2.99 (hept, 1H, $J=6.9$, 6.9, 6.8, 6.8, 6.8, 6.8 Hz), 2.01 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, $J=13.4$ Hz), 1.25 (d, 3H, $J=18.1$ Hz) ppm **RMN – ^{13}C** (Chloroform-*d*, 101 MHz): δ = 165.57, 148.01 – 136.04 (m), 132.94, 130.49, 123.12, 117.31, 112.16, 111.44, 109.53, 99.71, 86.16 (d, $J=132.9$ Hz), 82.63 (d, $J=140.1$ Hz), 44.94, 30.94, 22.61 (d, $J=288.9$ Hz), 18.83 ppm **m/z**

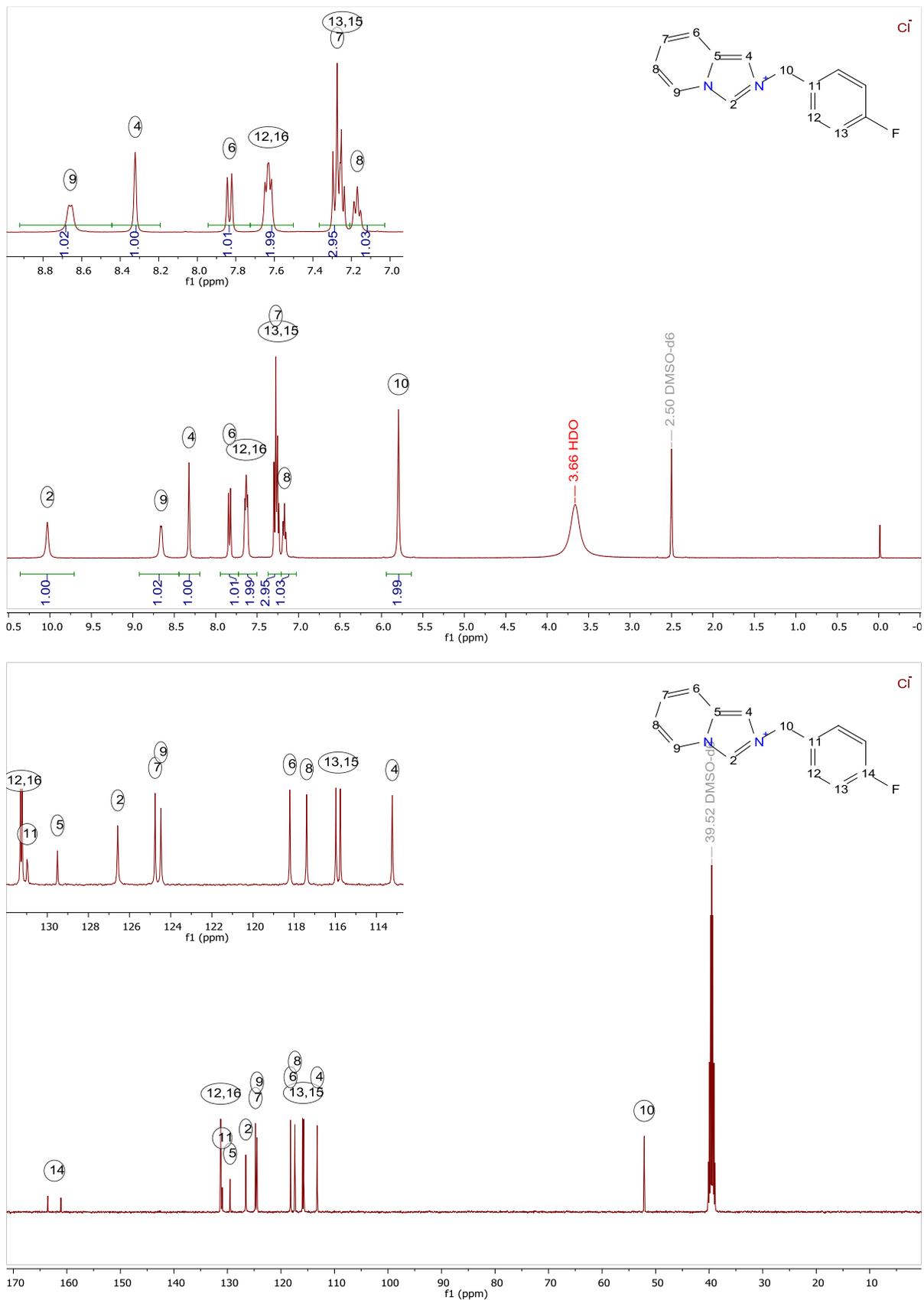
604

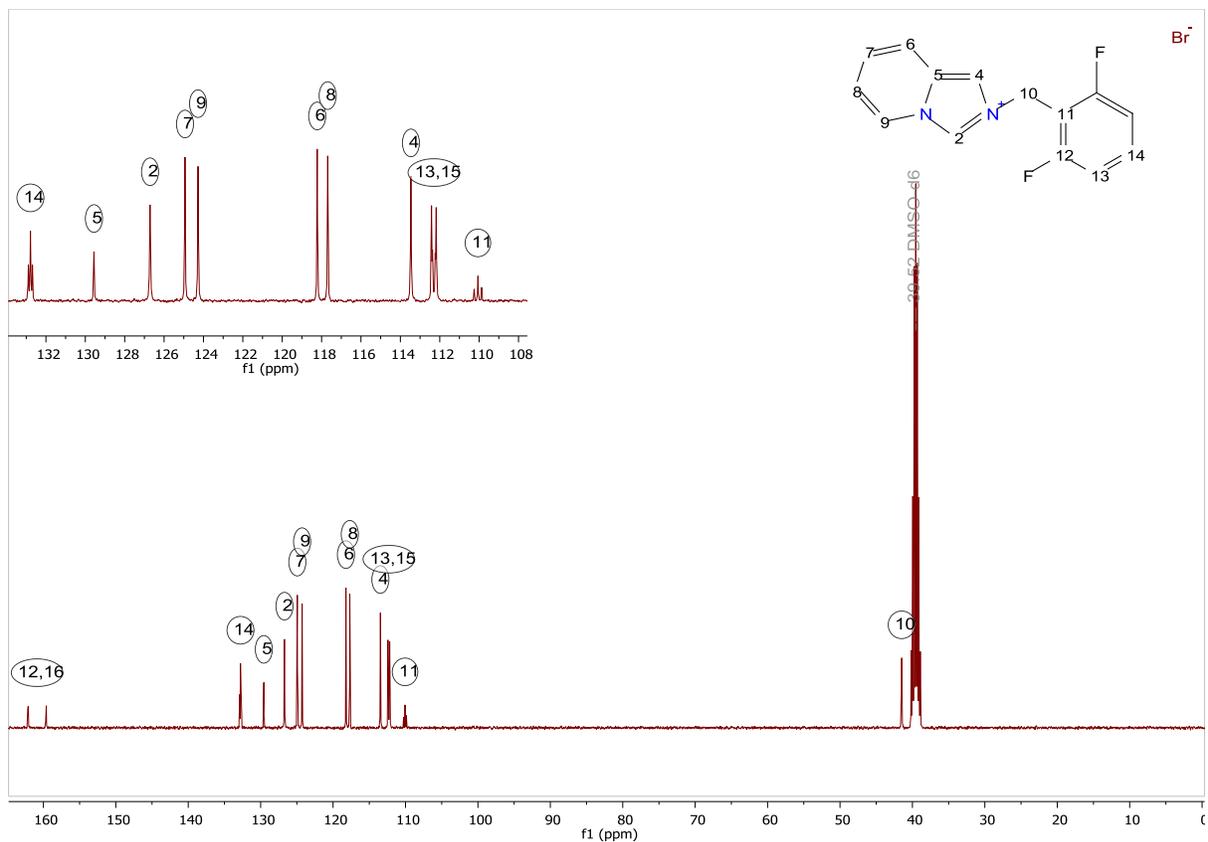
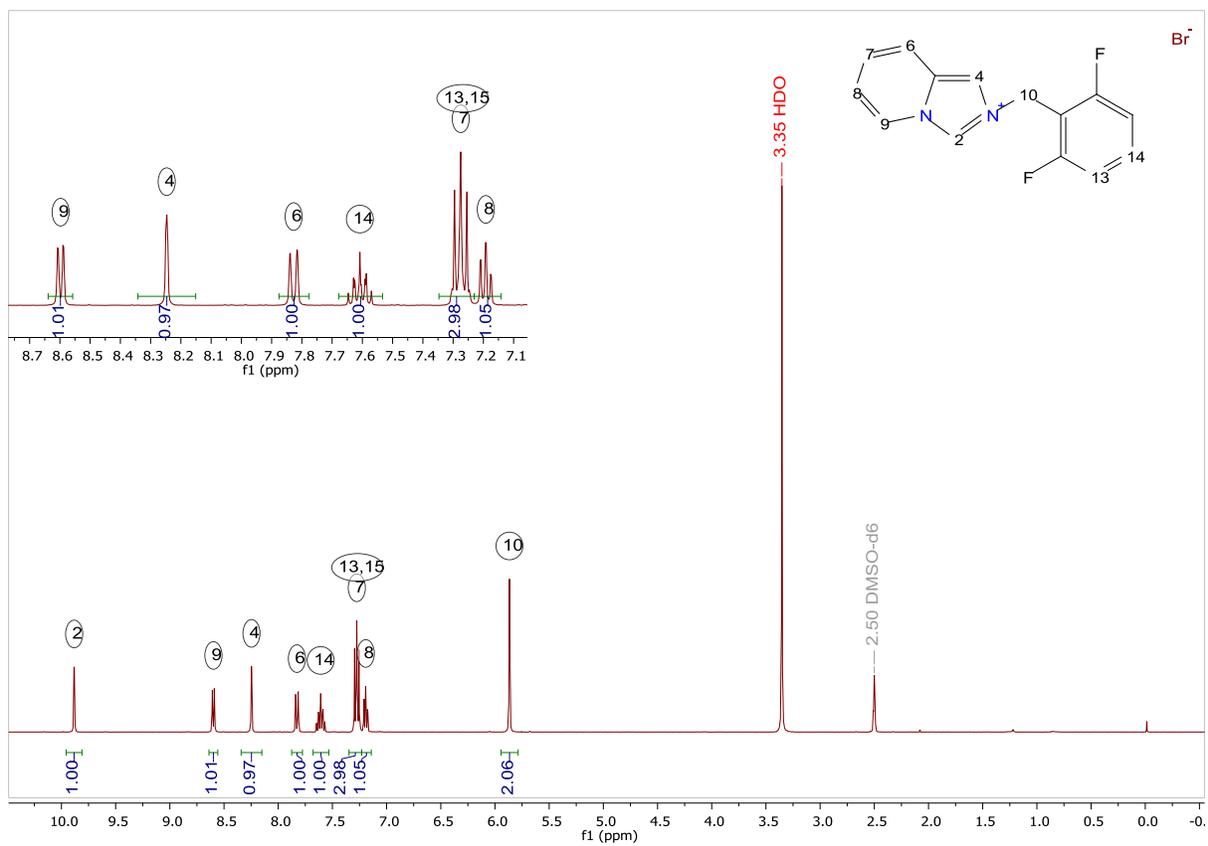
D. Miscelánea de Espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

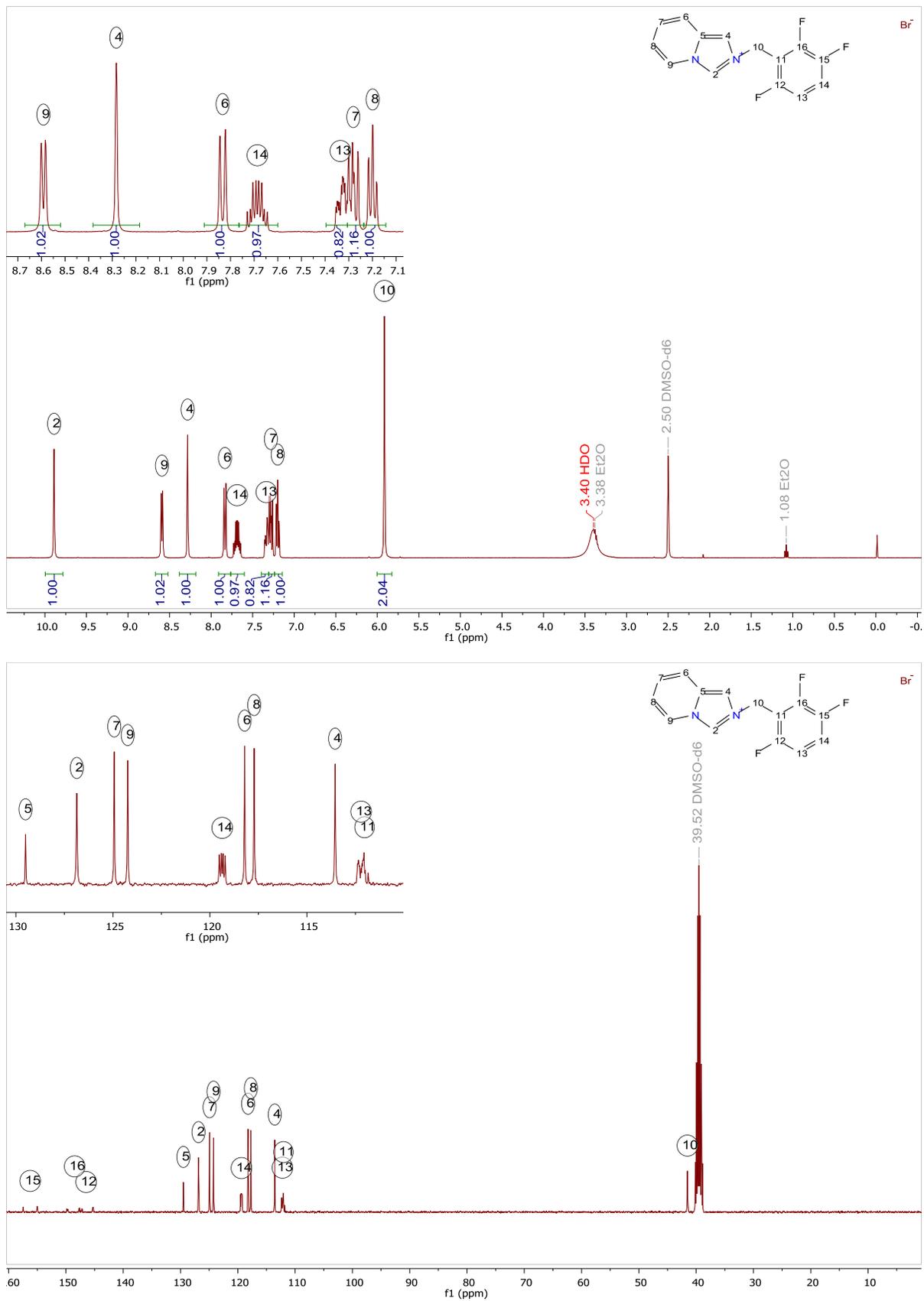
D.1 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de L – 1.

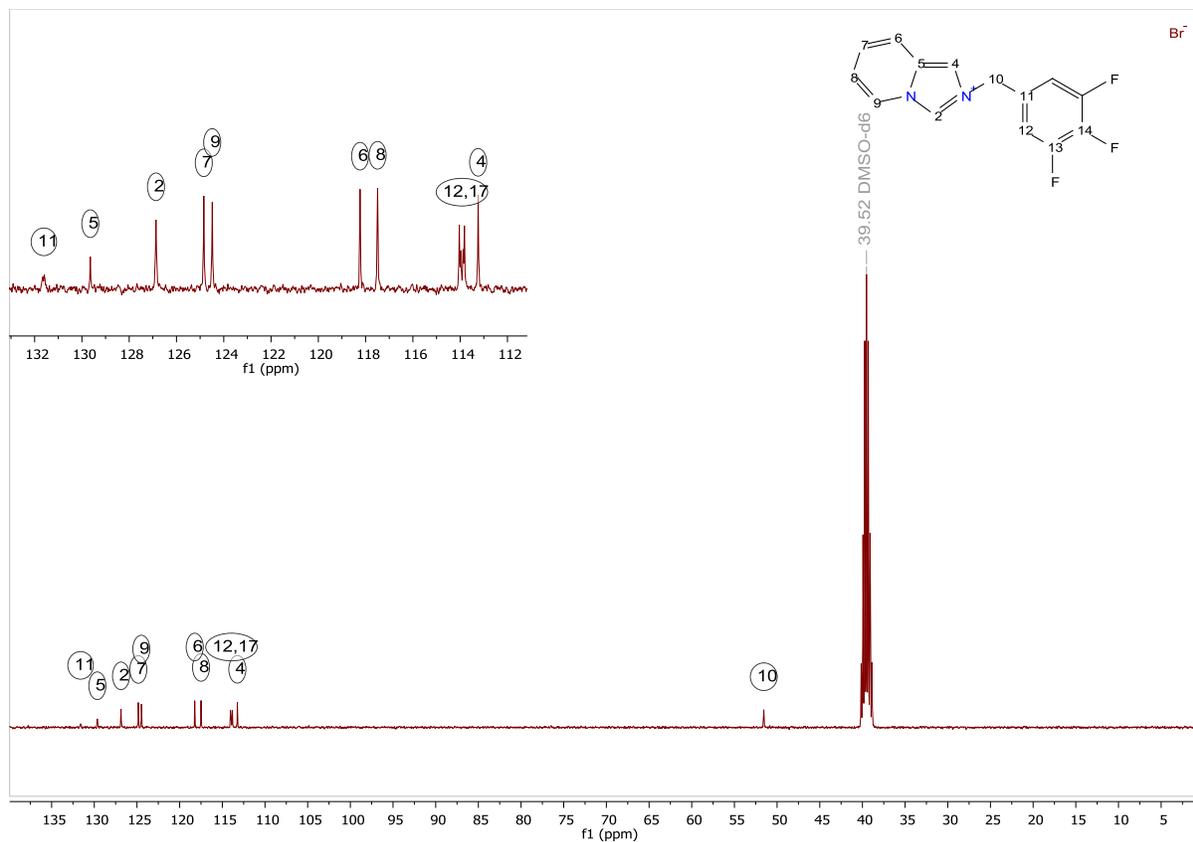
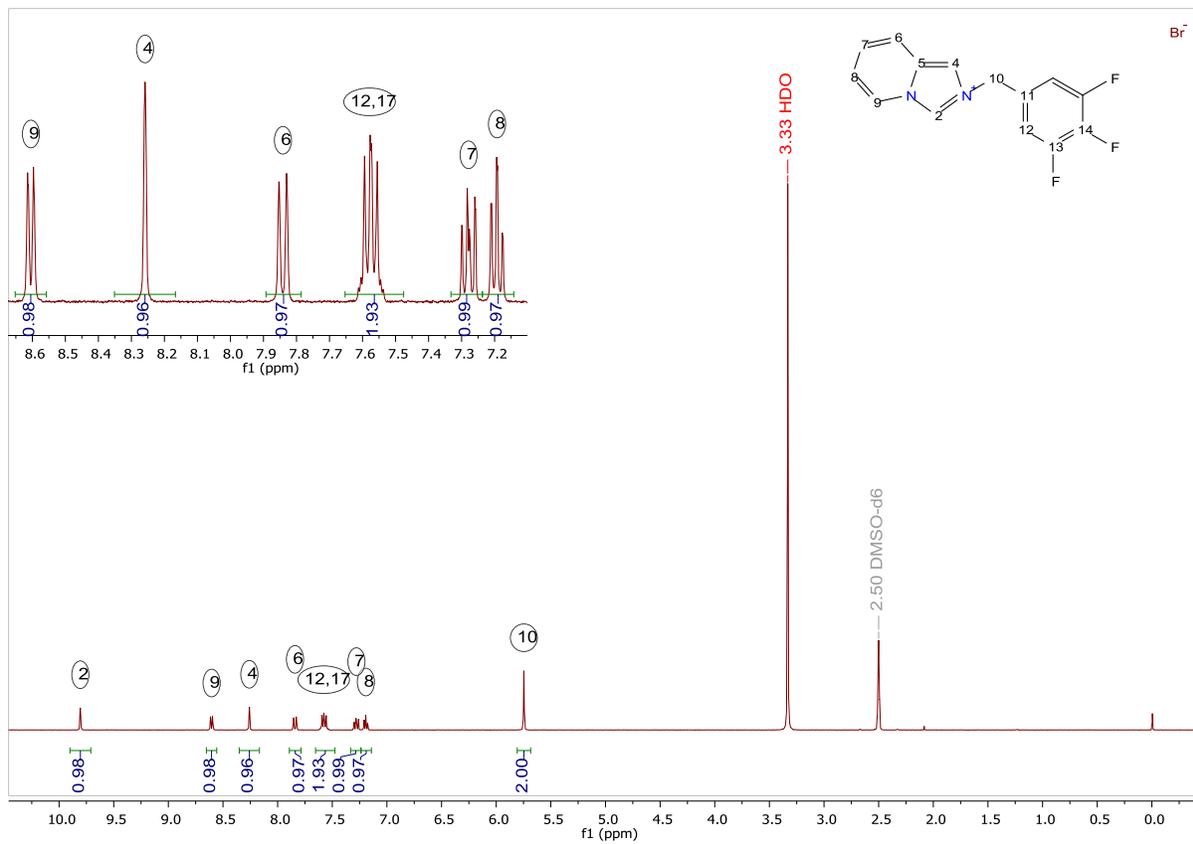
D.2 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de L – 2.

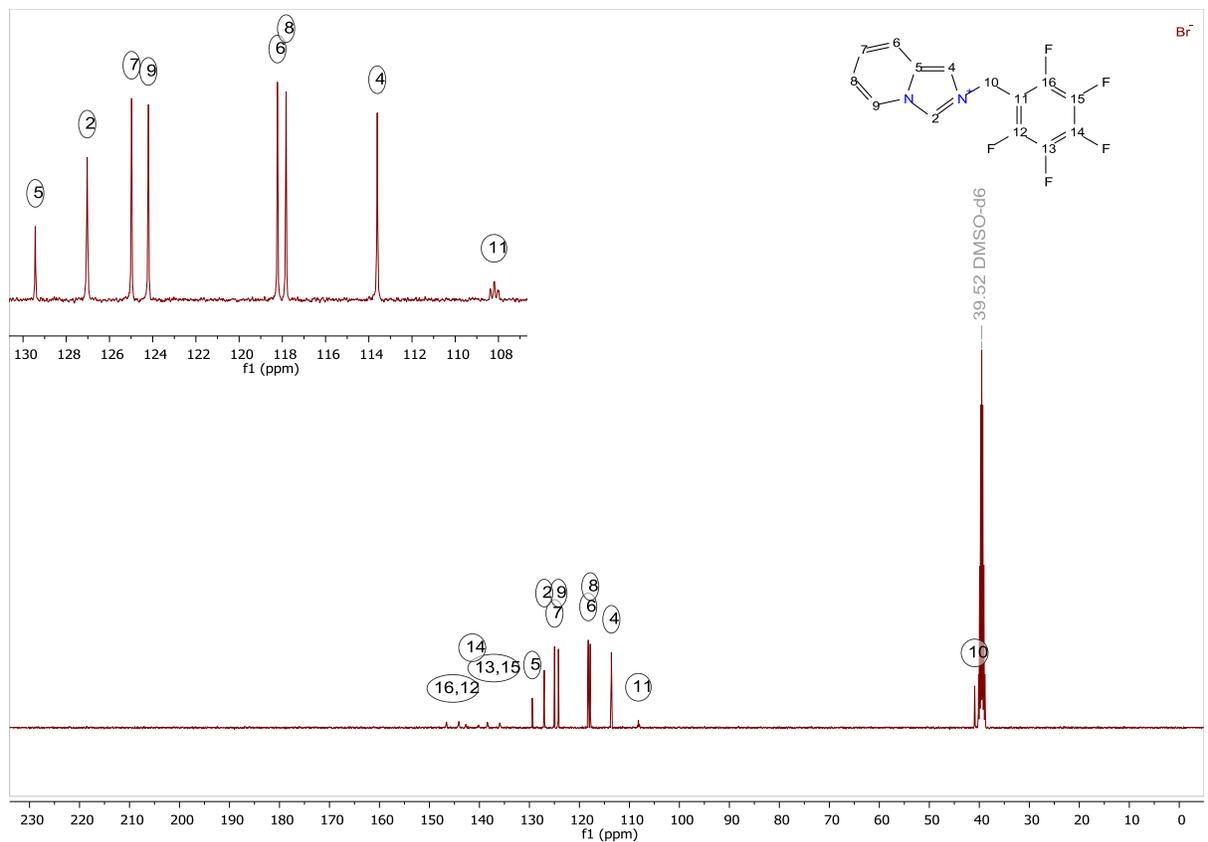
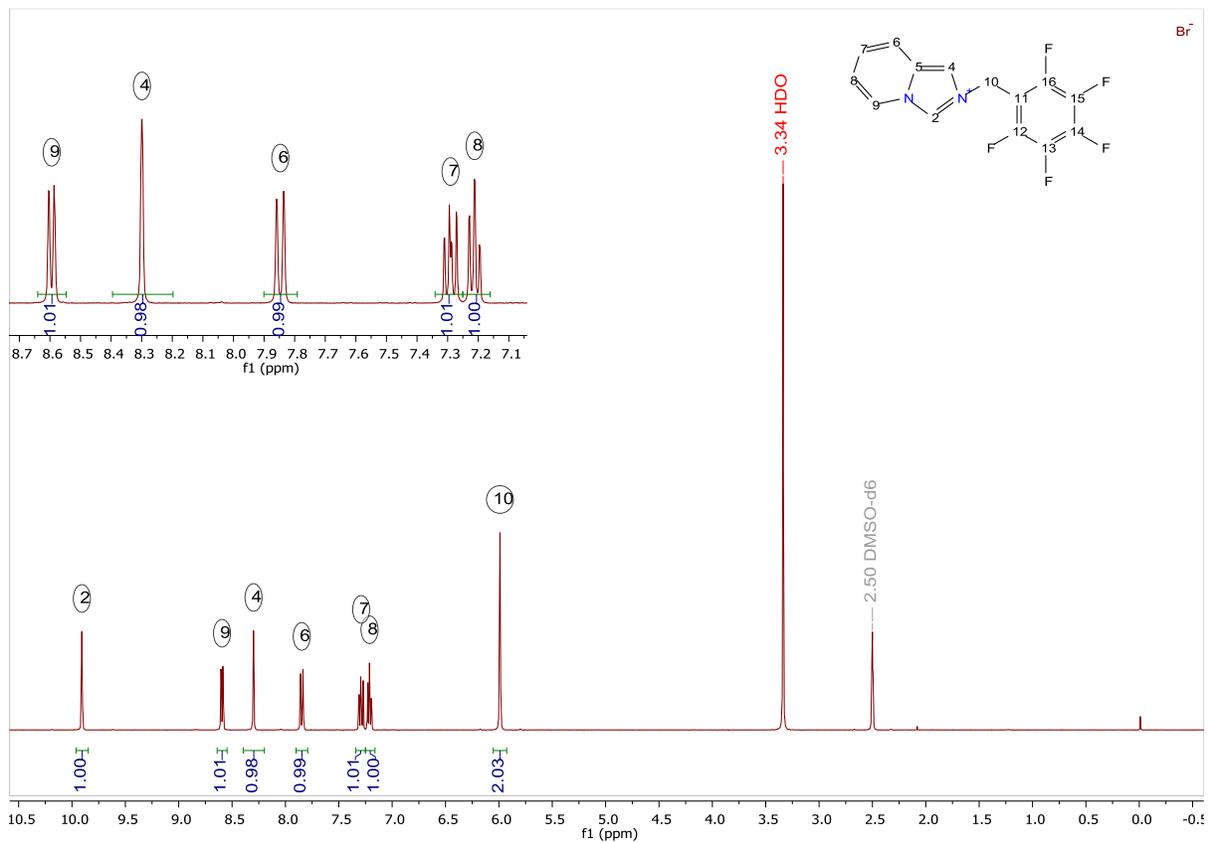
D.3 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de L – 3.

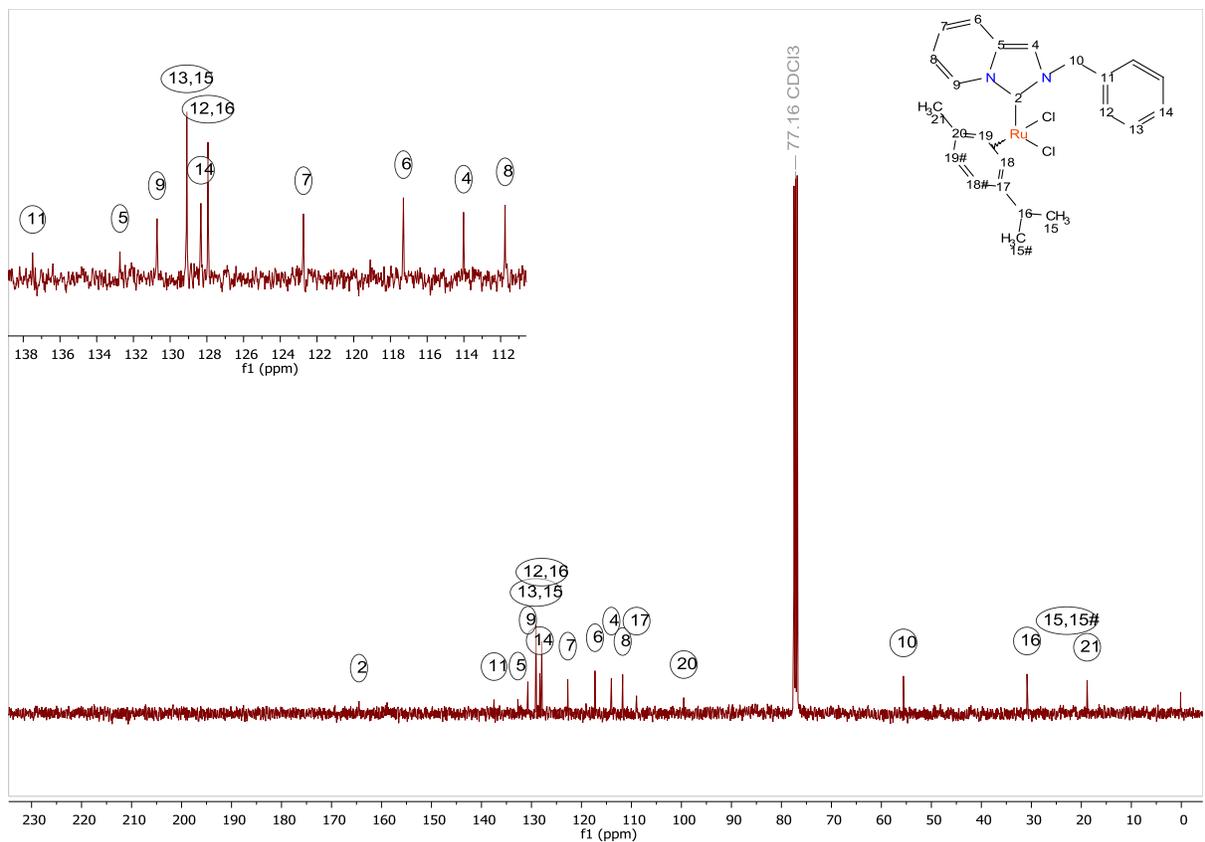
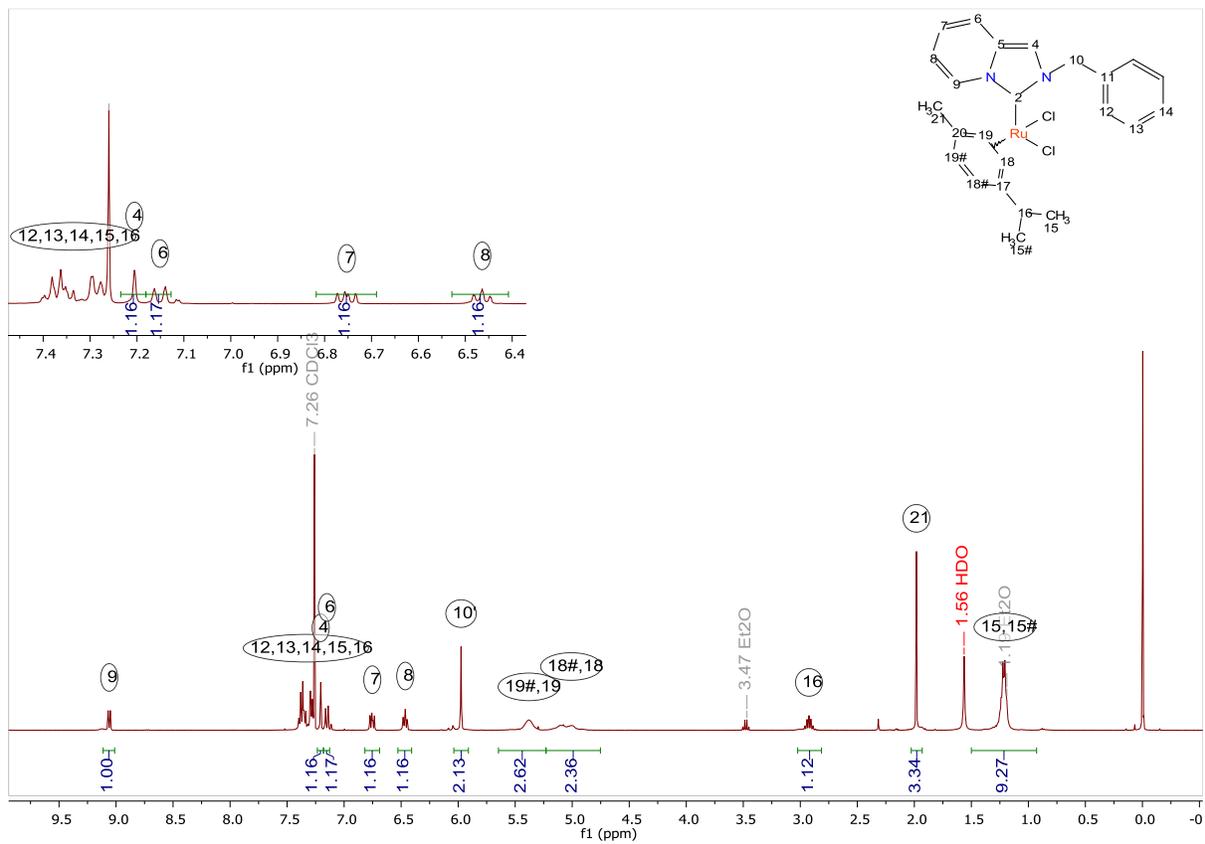
D.4 Espectros de RMN – ^1H (arriba) y RMN – ^{13}C (abajo) de L – 4.

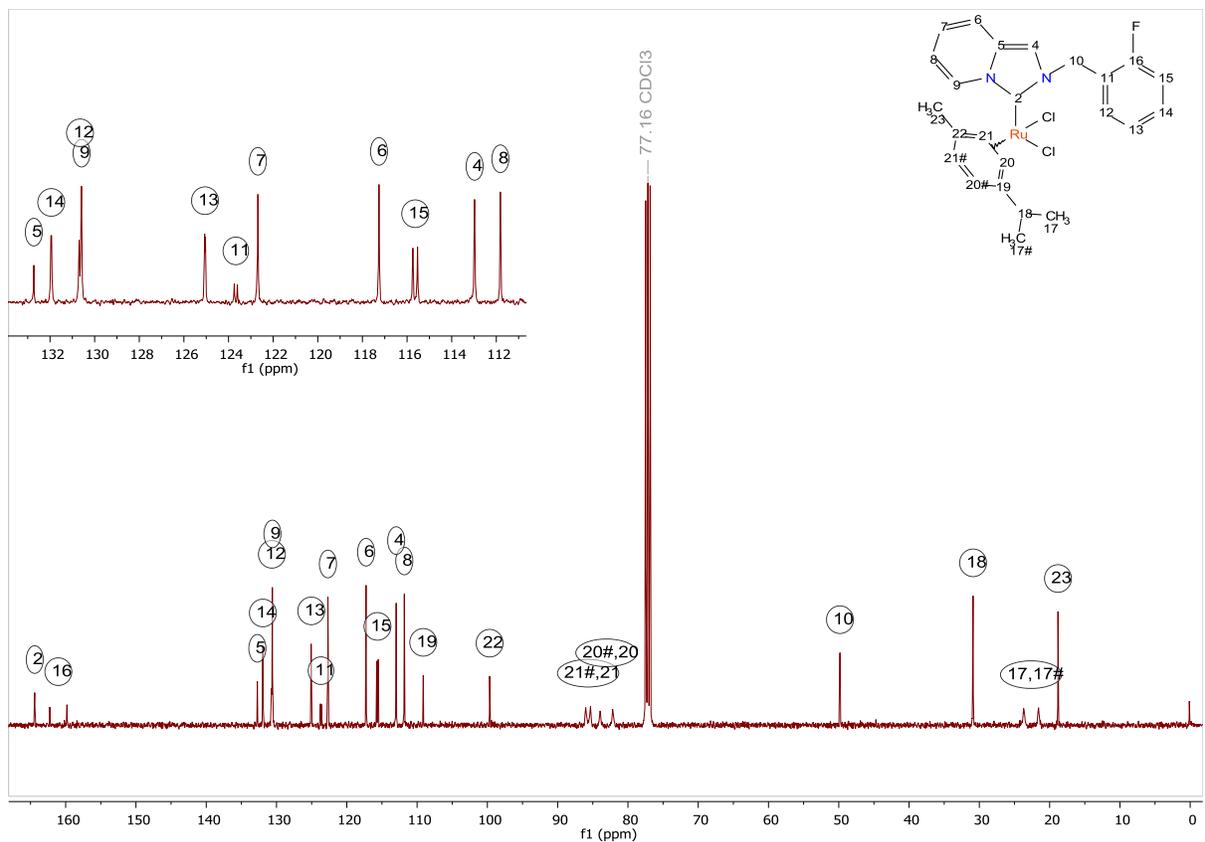
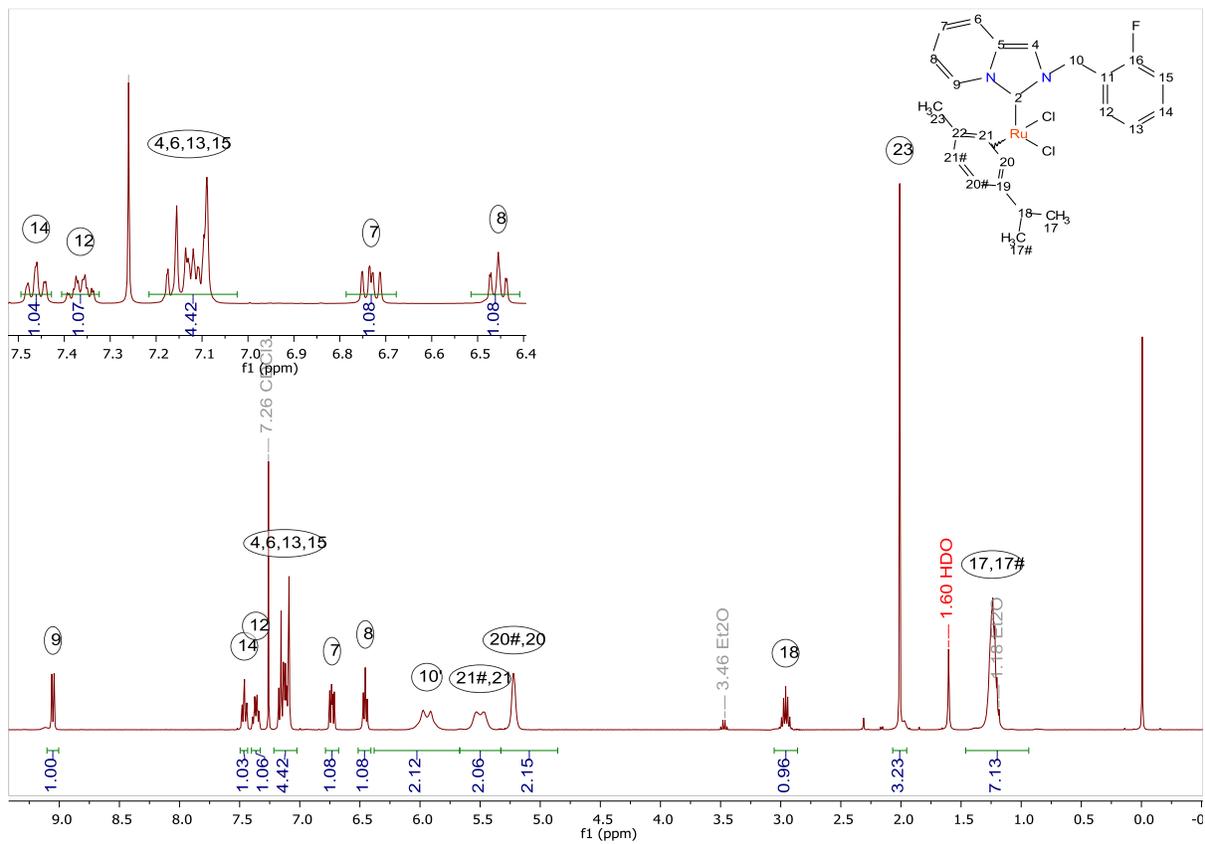
D.5 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de L – 5.

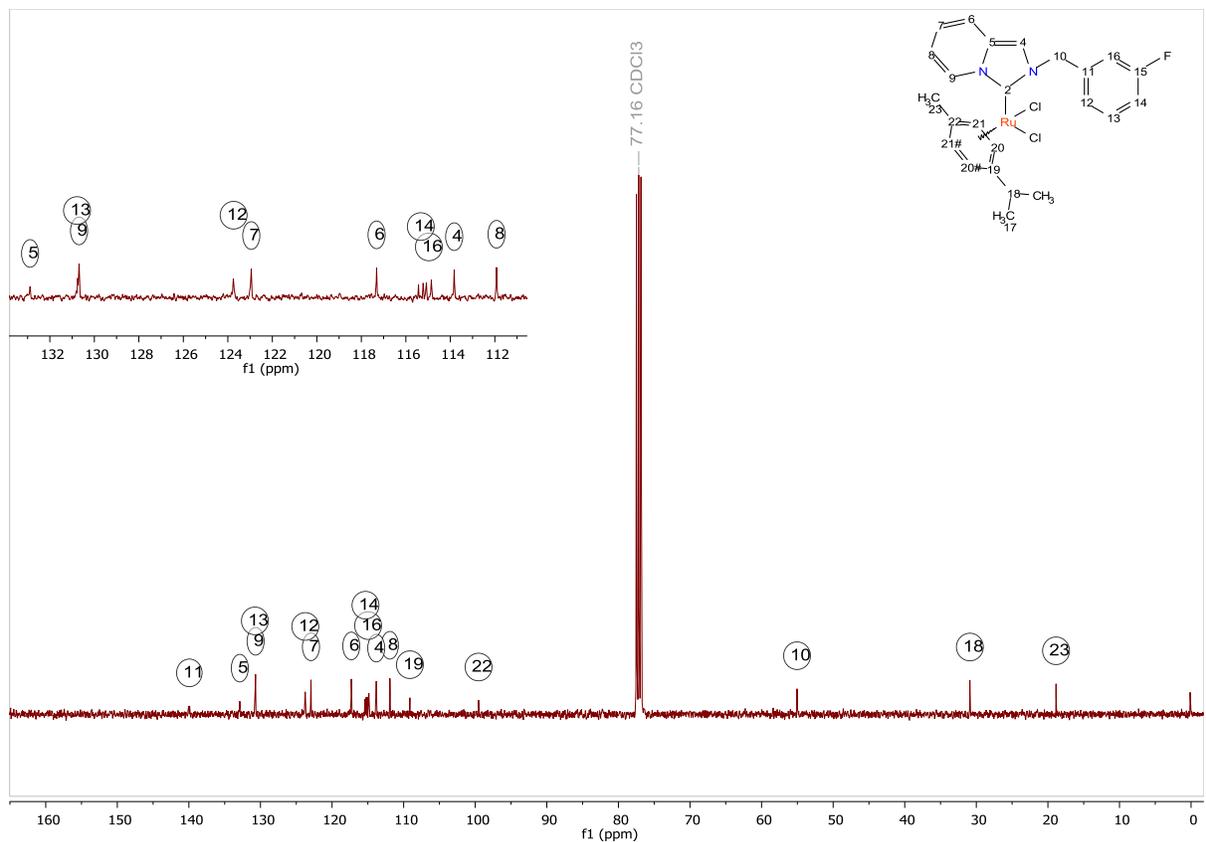
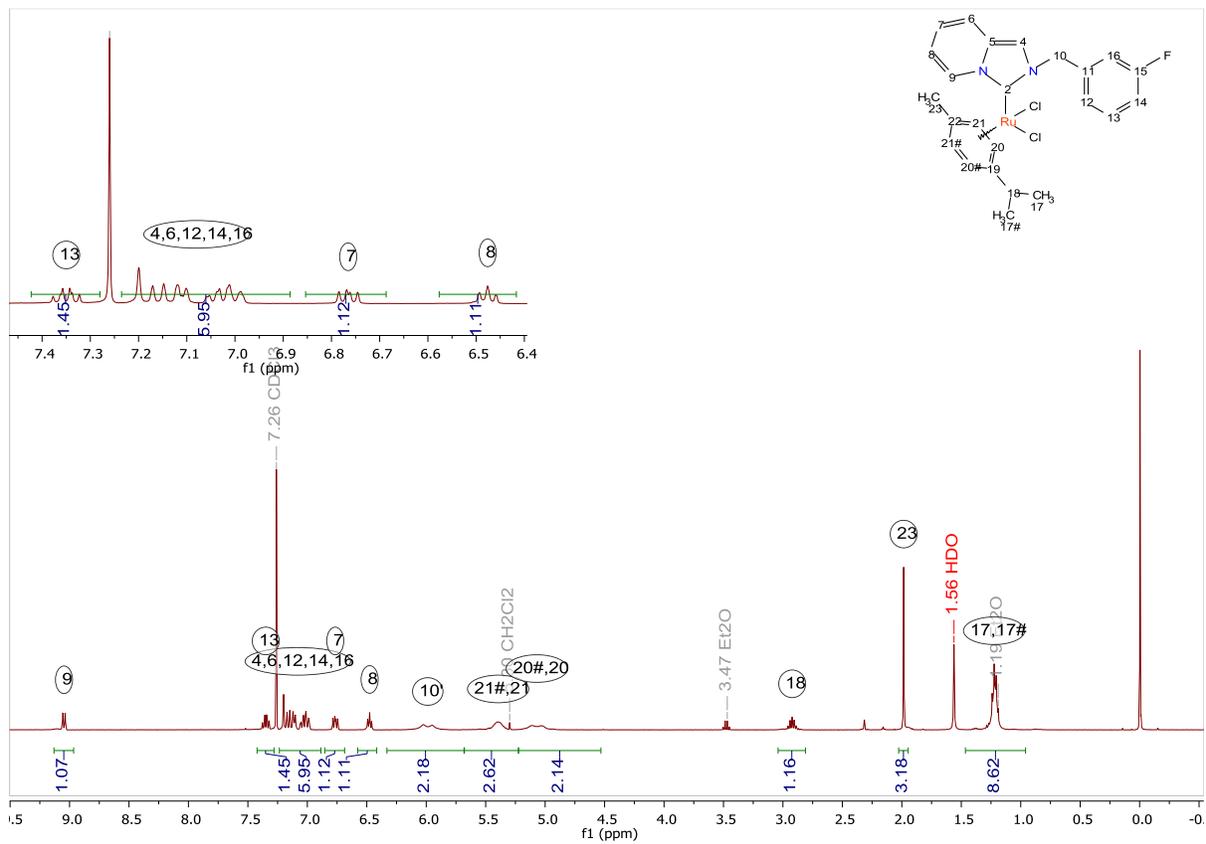
D.6 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de L – 6.

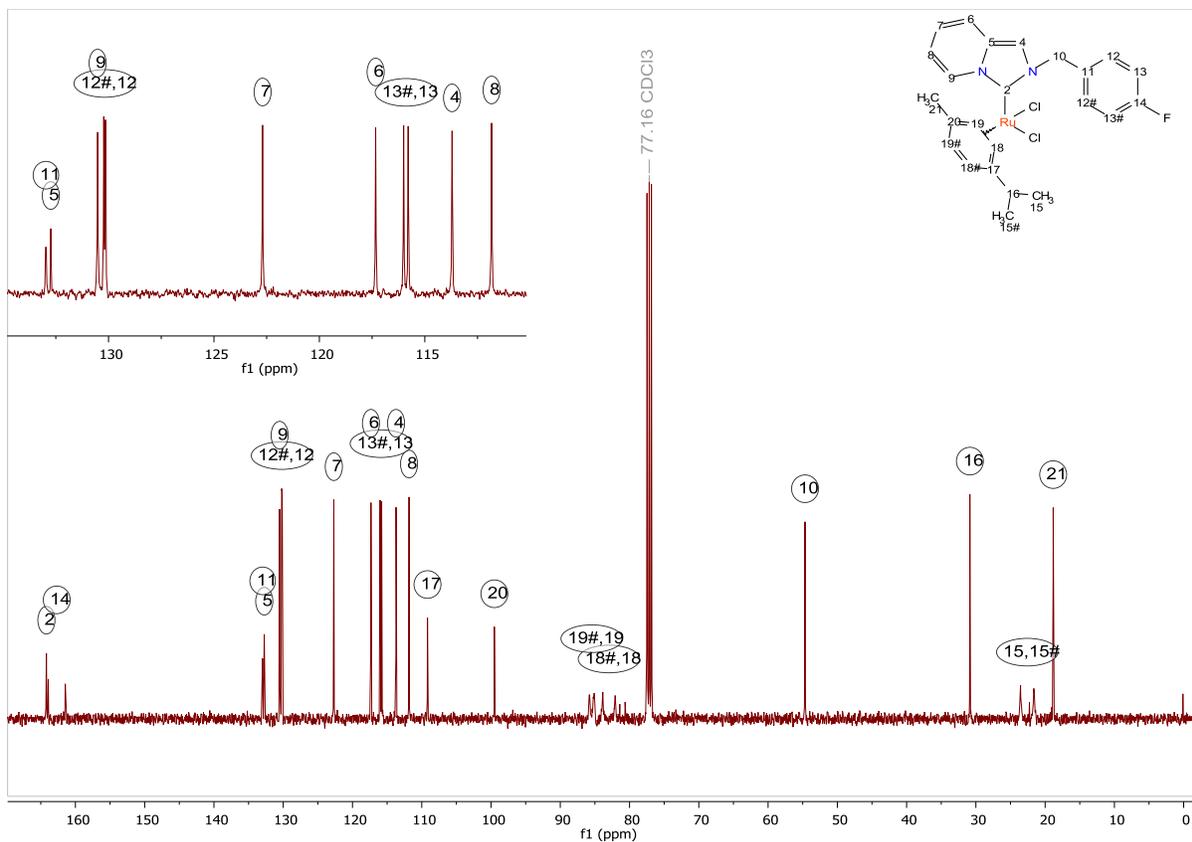
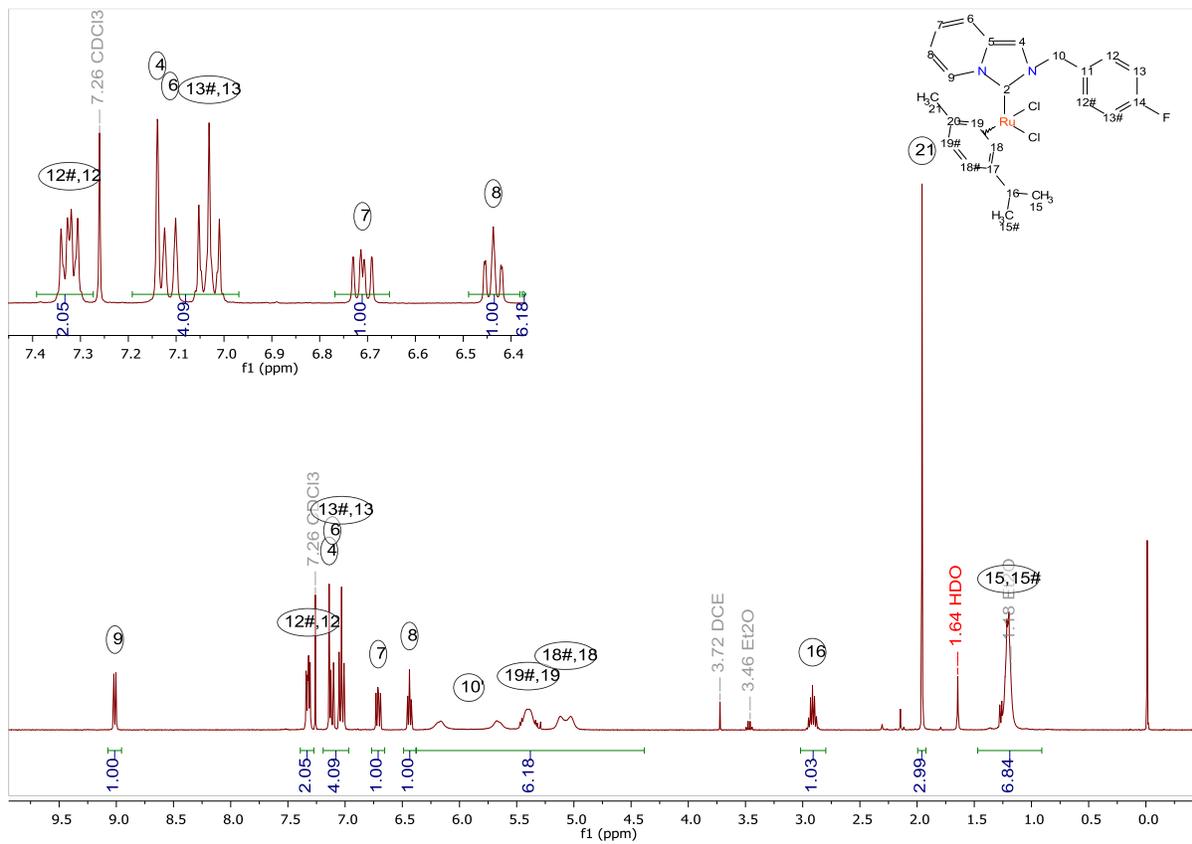
D.7 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de L – 7.

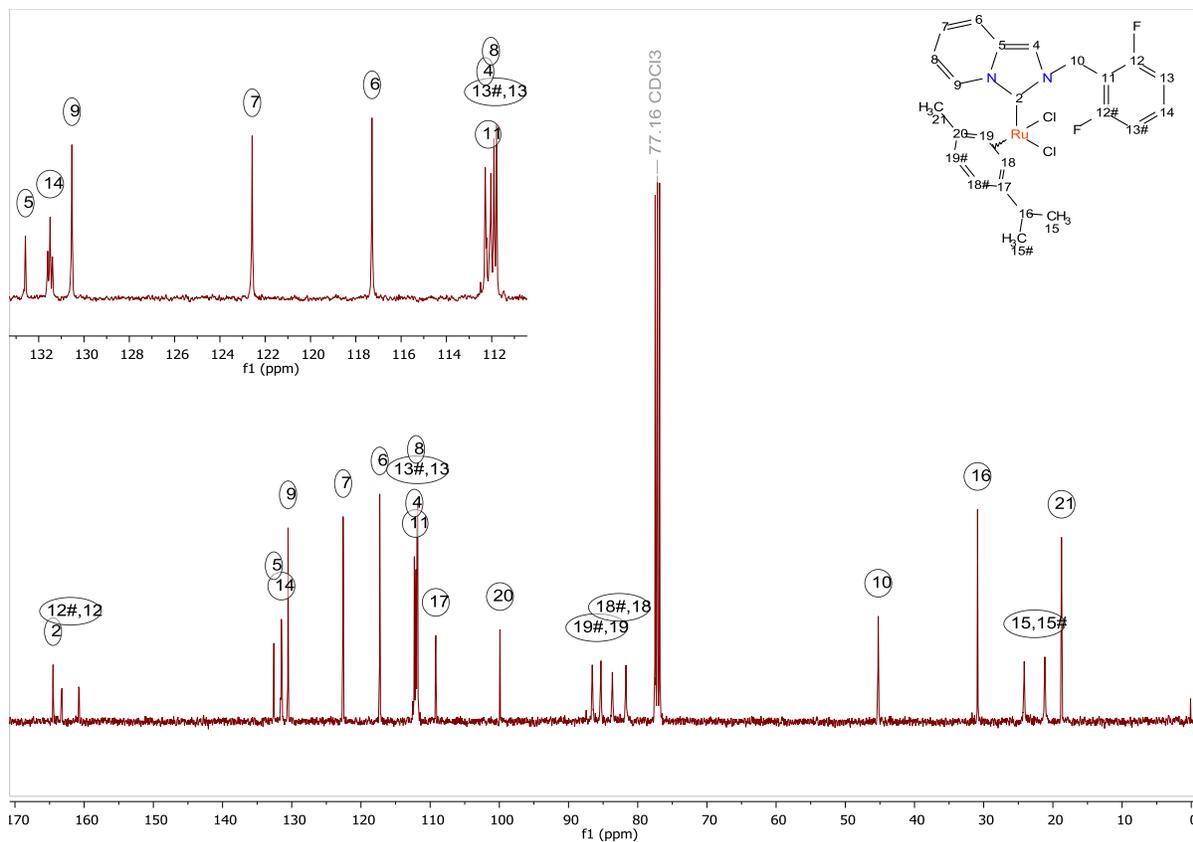
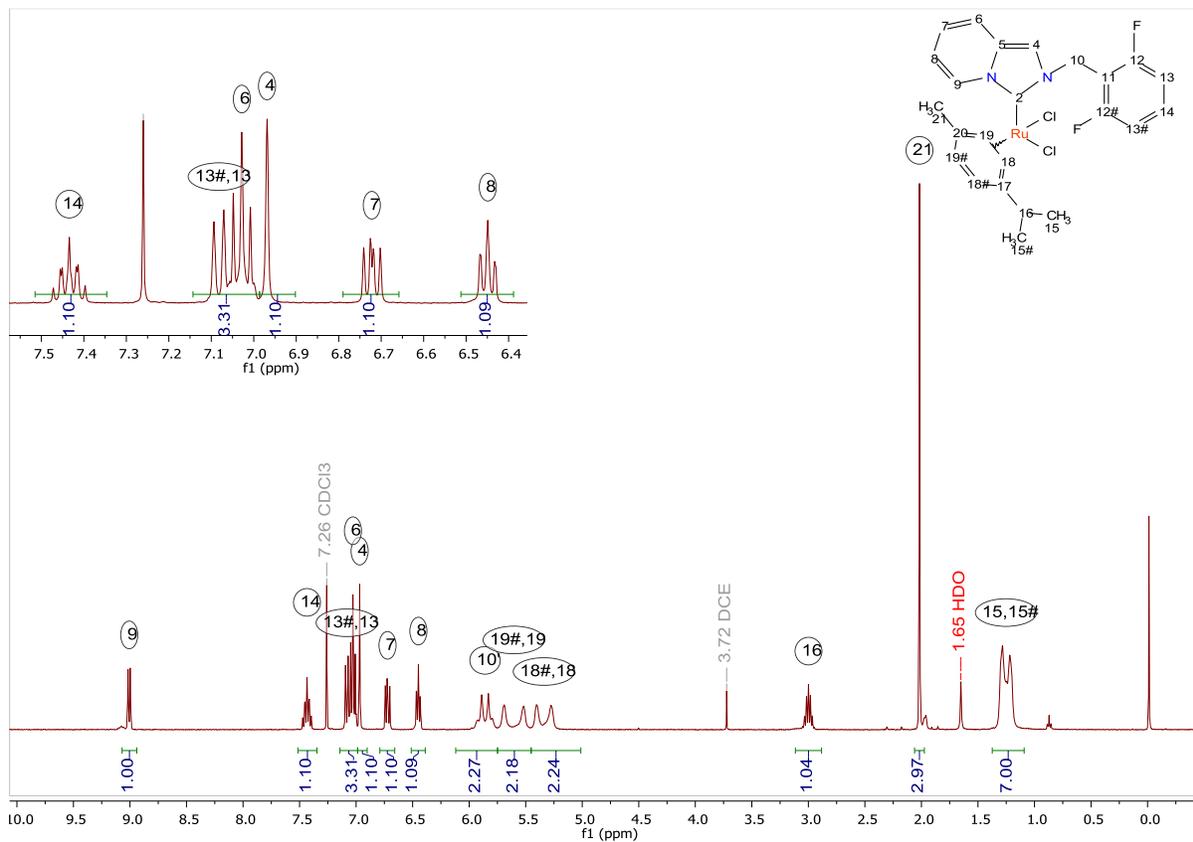
D.8 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de L – 8.

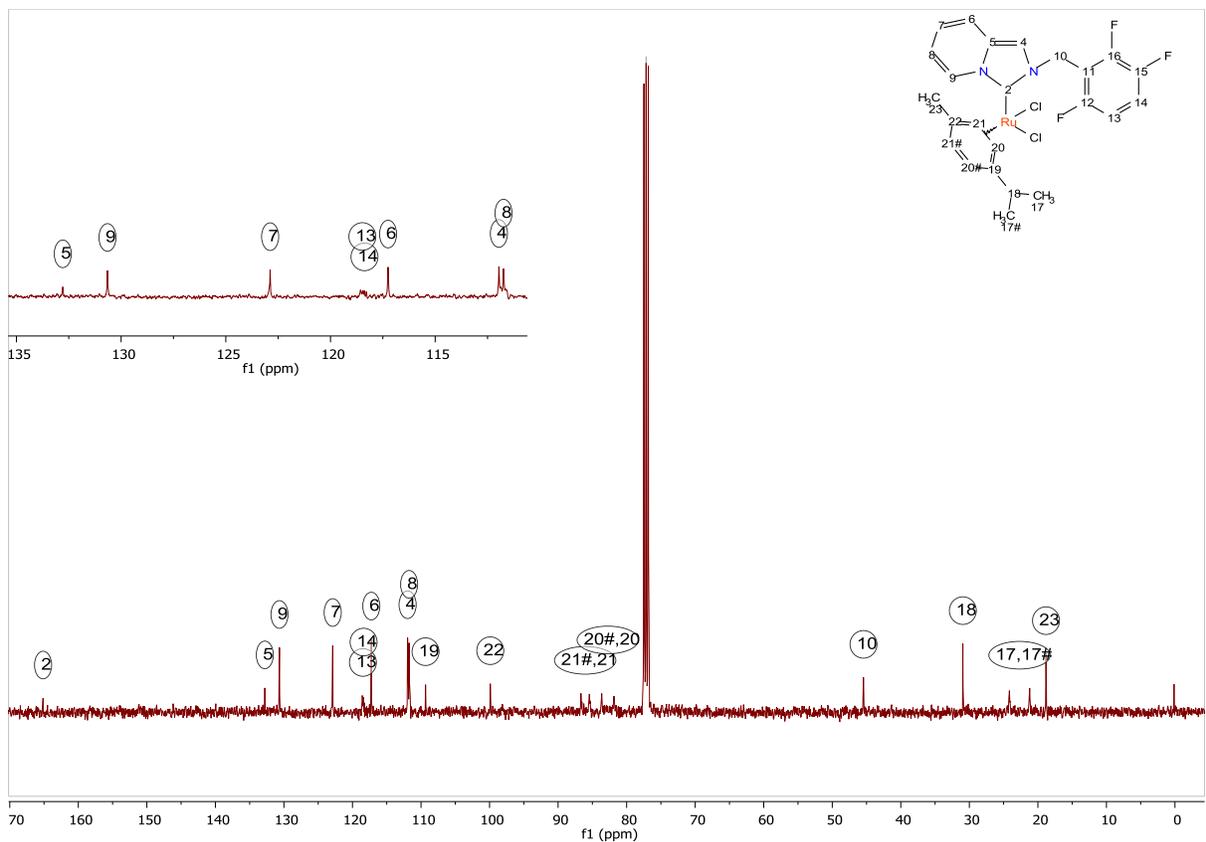
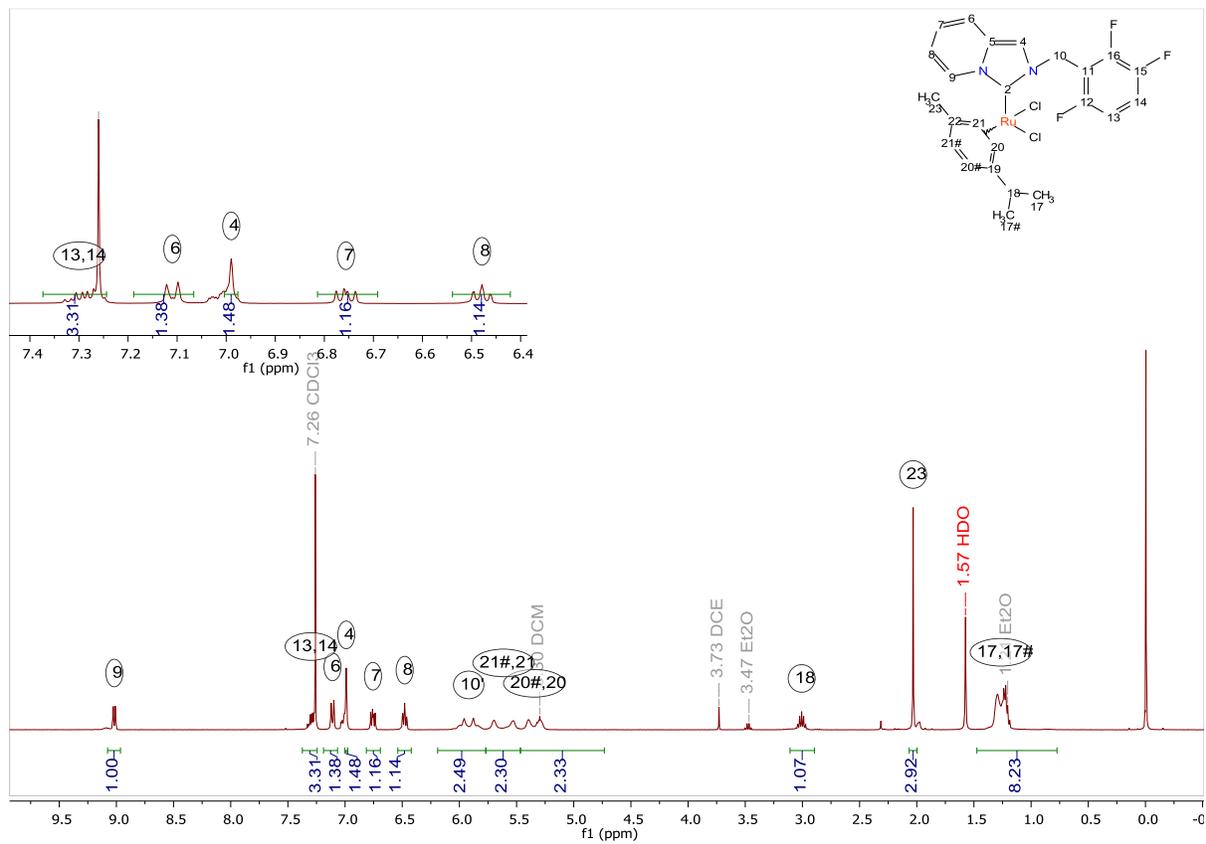
D.9 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de C – 1.

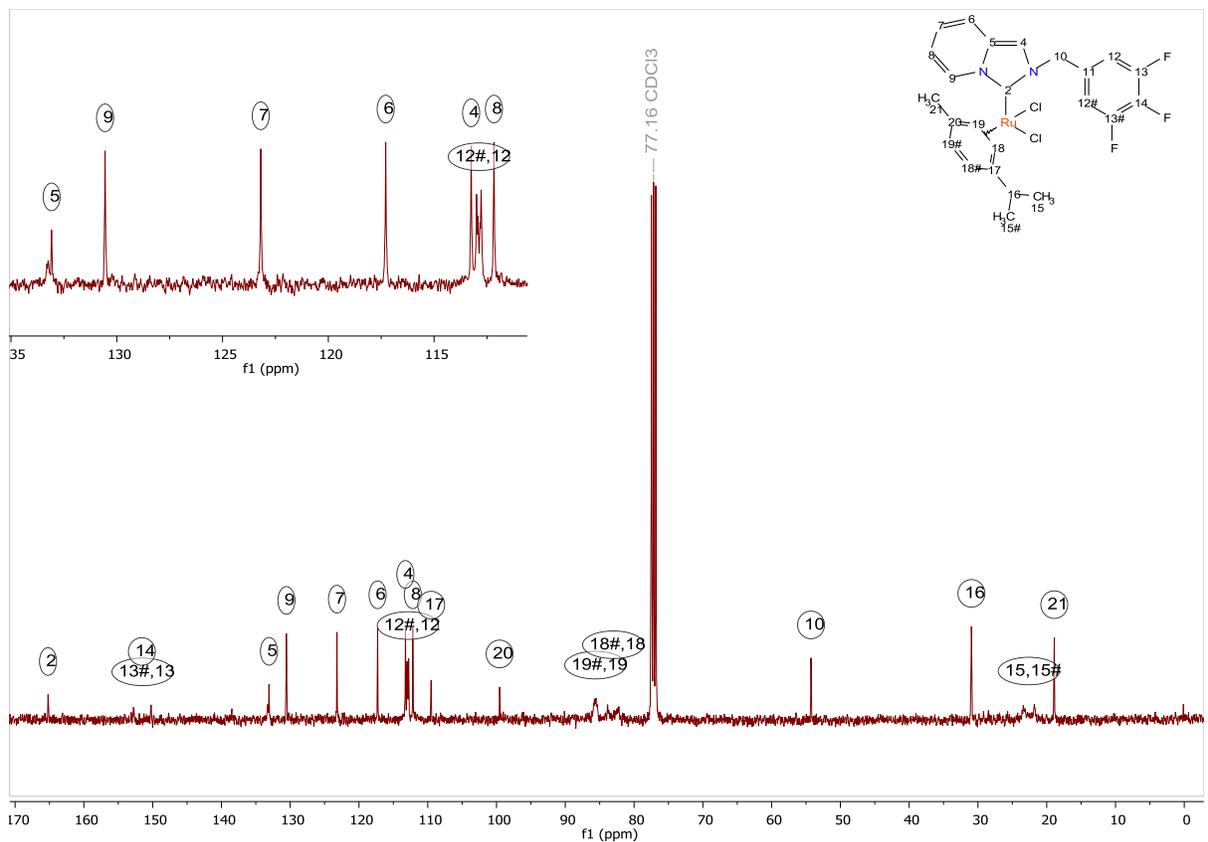
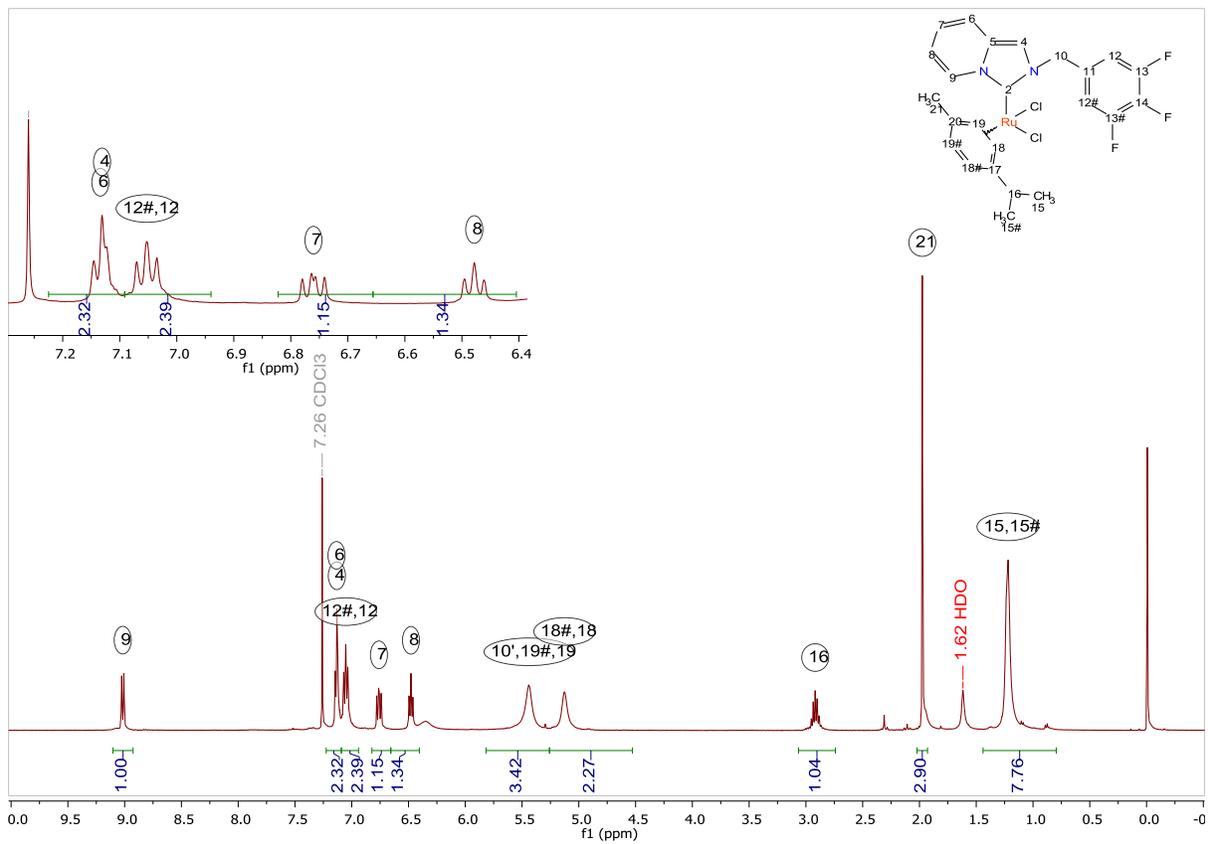
D.10 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de C – 2.

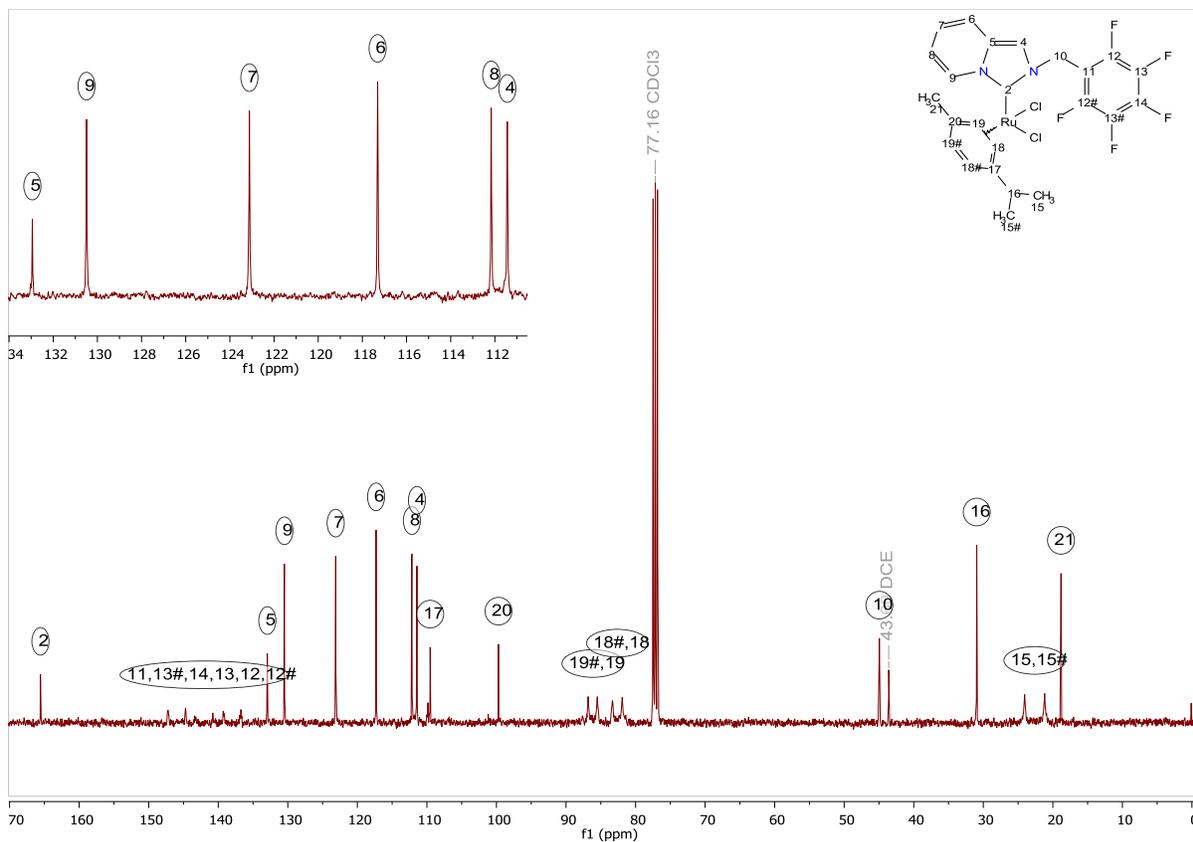
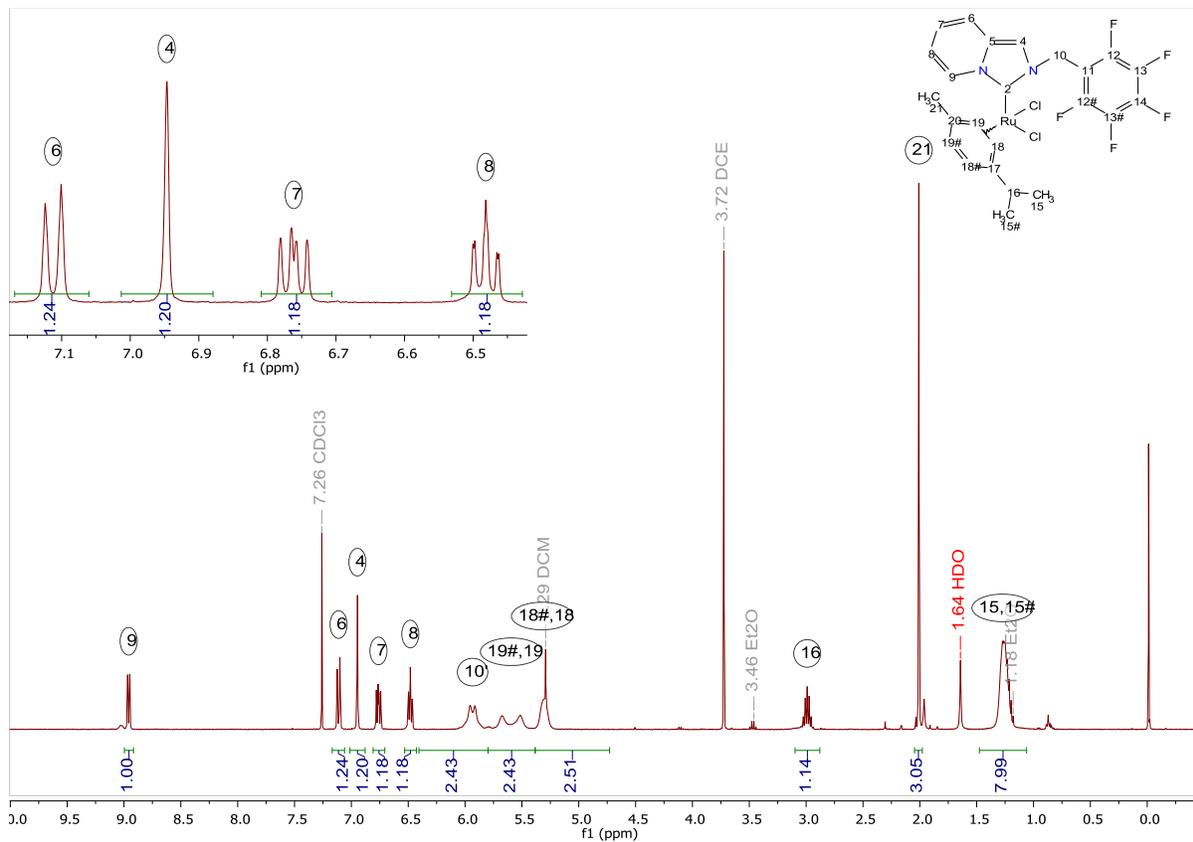
D.11 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de C – 3.

D.12 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de C – 4.

D.13 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de C – 5.

D.14 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de C – 6.

D.15 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de C – 7.

D.16 Espectros de RMN – ¹H (arriba) y RMN – ¹³C (abajo) de C – 8.