



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA  
QUÍMICA – CATÁLISIS E INGENIERÍA DE REACCIONES

**ACTIVIDAD CATALÍTICA Y BIOLÓGICA EN COMPLEJOS DE MANGANESO Y  
RENIO**

**T E S I S**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**MAESTRO EN INGENIERÍA**

**PRESENTA**  
DIEGO ELIZALDE SEGOVIA

TUTOR  
Dr. MANUEL JOSÉ AMÉZQUITA VALENCIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA

Ciudad de México, mayo 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**

**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

|              |                                    |           |
|--------------|------------------------------------|-----------|
| Presidente:  | Dr. Rogelio Cuevas García          | FQ-UNAM   |
| Secretario:  | Dr. Rodolfo Zanella Specia         | ICAT-UNAM |
| 1 er. Vocal: | Dr. Manuel José Amézquita Valencia | IQ-UNAM   |
| 2 do. Vocal: | Dra. Aída Gutiérrez Alejandre      | FQ-UNAM   |
| 3 er. Vocal: | Dr. Pedro Roquero Tejeda           | FQ-UNAM   |

Lugar o lugares donde se realizó la tesis: Laboratorio 2-12, departamento de química inorgánica, Instituto de Química, UNAM.

**TUTOR DE TESIS:**

Dr. MANUEL JOSÉ AMÉZQUITA VALENCIA



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA**

**ACTIVIDAD CATALÍTICA Y BIOLÓGICA DE COMPLEJOS DE  
MANGANESO Y RENIO**

**PRESENTA**

**DIEGO ELIZALDE SEGOVIA**

**T E S I S**

**PARA EL GRADO DE  
MAESTRO EN INGENIERÍA**

Ciudad de México, 2024

El presente trabajo de investigación se realizó en el Instituto de Química Departamento de Química Inorgánica laboratorio 2-12, Ciudad Universitaria Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la tutoría del Dr. Manuel José Amézquita Valencia y el apoyo económico de beca para maestría otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías, CONAHCYT. Número de becario CVU 1140383.

Previamente los avances de este trabajo se han presentado en los siguientes eventos académicos:

1. Simposio interno del Instituto de Química 2022, el día 13 de diciembre de 2022 en Ciudad Universitaria. Presentado en la modalidad de cartel con el nombre: “Hidrogenación de cetonas por medio de catalizadores quirales de manganeso y renio”.
2. *Catalysis Summer School* 2023, que se llevó a cabo del 5 al 9 de junio de 2023 por el Instituto de Química e Instituto de Ciencias Nucleares, Ciudad Universitaria. Presentación modalidad de cartel con el título: “*Hydrogenation of ketones by chiral manganese and rhenium complexes*”.
3. 2° Congreso Estatal de Estudiantes de Ciencia e Ingeniería de Materiales (CEECIM 2023) realizado el día 8 de junio del 2023 en Instituto de Investigaciones en Materiales, Ciudad Universitaria. Expuesto en la modalidad de cartel con el nombre: “*Hydrogenation of ketones by chiral manganese and rhenium complexes*”.
4. Congreso Internacional 23<sup>rd</sup> *Tetrahedron* de Elsevier realizado del 27 al 30 de junio 2023 en la ciudad de Gotemburgo, Suecia. Presentado en la modalidad de cartel con el nombre: “*Hydrogenation of ketones by chiral manganese and rhenium complexes*”.
5. Simposio interno del Instituto de Química 2023 que se llevó a cabo el día 5 de diciembre del 2023 en Ciudad Universitaria. Presentado en la modalidad de cartel con el título: “Estudios Citotóxicos de complejos quirales de *fac*-tricarbonil (iminopiridina) renio”.

## Agradecimientos

A mi querida Universidad Nacional Autónoma de México que me acuñó como su alumno desde el año de 2013, al Programa de Maestría y Doctorado en Ingeniería y al Instituto de Química por todos los recursos e instalaciones brindados para el desarrollo y culminación de este trabajo, además de mi formación académica.

Al CONAHCYT por la beca otorgado para mis estudios de Maestría (CVU 1140383).

Al proyecto DGAPA-UNAM (PAPIIT IN211324).

Al Dr. Manuel José Amézquita Valencia por su magnánima ayuda durante todo este proceso, esfuerzo, tiempo y dedicación para la culminación de este trabajo, además de mi formación como Maestro en Ingeniería Química.

Al honorable jurado, por su revisión y retroalimentación para este trabajo escrito.

A todos los técnicos y académicos del Instituto de Química, por su esfuerzo, trabajo y disposición para el desarrollo de este trabajo de investigación: Dra. Ma. Isabel Chávez Uribe, M. en Admon. Gladys Cortés Romero, M. en C. Eréndira García Ríos, Dra. María del Carmen García González, M. en C. Simón Hernández Ortega, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en C. Antonio Nieto Camacho, Quím. María de los Ángeles Peña González, Dra. Beatriz Quiroz García, M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan, M. en C. Lucía del Carmen Márquez, M. en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz, Dra. Adriana Romo Pérez, Dr. Rubén Alfredo Toscano y Dr. Diego Martínez Otero.

A mis compañeros del laboratorio 2-12: Alejandra, Raúl, Julian, Daniel, Isaac, Ángel, Karla, Frida y Miguel.

*A mis padres,*

*Bertha y Antonio*

*Por su infinito amor y apoyo incondicional*

*A mi hermano Rodrigo, mi más grande admiración*

# Índice

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Índice.....                                                                                     | 6  |
| Abreviaturas y fórmulas.....                                                                    | 9  |
| Información General .....                                                                       | 10 |
| Prefacio .....                                                                                  | 12 |
| CAPÍTULO 1 .....                                                                                | 13 |
| 1.0 Resumen.....                                                                                | 14 |
| 1.1 Introducción .....                                                                          | 14 |
| 1.2 Antecedentes.....                                                                           | 15 |
| 1.2.1 La importancia de la quiralidad .....                                                     | 15 |
| 1.2.1.1 Alkoholes Quirales .....                                                                | 16 |
| 1.2.2 Catálisis.....                                                                            | 19 |
| 1.2.2.1 Catálisis homogénea.....                                                                | 19 |
| 1.2.2.2 Catálisis asimétrica .....                                                              | 20 |
| 1.2.3 Hidrogenación.....                                                                        | 20 |
| 1.2.3.1 Hidrogenación asimétrica.....                                                           | 21 |
| 1.2.3.2 Hidrogenación asimétrica de cetonas .....                                               | 24 |
| 1.2.3.3 Mecanismos de reacción .....                                                            | 28 |
| 1.3 Hipótesis.....                                                                              | 30 |
| 1.4 Objetivos .....                                                                             | 30 |
| 1.4.1 Objetivo general.....                                                                     | 30 |
| 1.4.2 Objetivos específicos.....                                                                | 30 |
| 1.5 Sección experimental .....                                                                  | 30 |
| 1.5.1 Síntesis de ligantes quirales iminopiridina (LI1-LI9) .....                               | 30 |
| 1.5.2 Síntesis de ligante iminopiridina (LI10) .....                                            | 31 |
| 1.5.3 Síntesis de ligantes quirales aminopiridina (LA1-LA7).....                                | 31 |
| 1.5.4 Síntesis del ligante aminopiridina (LA8).....                                             | 32 |
| 1.5.5 Síntesis de <i>fac</i> -tricarbonil(aminopiridina)-renio(I) (CRe11).....                  | 32 |
| 1.5.6 Síntesis de los complejos de manganeso(I) .....                                           | 33 |
| 1.5.6.1 Síntesis de <i>fac</i> -tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) quiral (CMn1-CMn7)..... | 33 |
| 1.5.6.2 Síntesis de <i>fac</i> -tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) (CMn8).....             | 34 |

|                  |                                                                                                                      |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.5.7            | Hidrogenación asimétrica (HA) de cetonas <sup>30</sup> .....                                                         | 34 |
| 1.5.8            | Hidrogenación asimétrica de cetonas por transferencia de hidrógeno (HAT) <sup>7</sup> ..                             | 35 |
| 1.6              | Resultados y discusión .....                                                                                         | 35 |
| 1.6.1            | Síntesis y caracterización de los ligantes iminopiridina (LI1-LI10) .....                                            | 35 |
| 1.6.2            | Síntesis y caracterización de los ligantes aminopiridina (LA1-LA8).....                                              | 40 |
| 1.6.3            | Síntesis y caracterización de los complejos <i>fac</i> -tricarbonil(aminopiridina)-<br>manganeso(I) (CMn1-CMn8)..... | 44 |
| 1.6.4            | Pruebas catalíticas .....                                                                                            | 47 |
| 1.6.4.1          | Optimización de reacción .....                                                                                       | 47 |
| 1.6.4.2          | Hidrogenación de cetonas empleando catalizadores de Re(I) .....                                                      | 48 |
| 1.6.4.3          | Influencia del Ligante .....                                                                                         | 50 |
| 1.6.4.4          | Influencia del Metal .....                                                                                           | 52 |
| 1.6.4.5          | Optimización de la Temperatura de Reacción.....                                                                      | 53 |
| 1.6.4.6          | Optimización de la Carga Catalítica .....                                                                            | 54 |
| 1.6.4.7          | Optimización de la Carga y Tipo de Base .....                                                                        | 55 |
| 1.6.4.8          | Optimización del Tiempo de Reacción .....                                                                            | 58 |
| 1.6.4.9          | Influencia del complejo.....                                                                                         | 59 |
| 1.6.4.10         | Reciclado del catalizador .....                                                                                      | 61 |
| 1.6.4.11         | Generalización de la reacción.....                                                                                   | 63 |
| 1.7              | Conclusiones .....                                                                                                   | 64 |
| CAPÍTULO 2 ..... |                                                                                                                      | 65 |
| 2.0              | Resumen.....                                                                                                         | 66 |
| 2.1              | Introducción .....                                                                                                   | 66 |
| 2.2              | Antecedentes .....                                                                                                   | 68 |
| 2.2.1            | Enantiómeros y diastereómeros .....                                                                                  | 68 |
| 2.2.2            | La alternativa de los compuestos de coordinación como fármacos<br>anticancerígenos .....                             | 69 |
| 2.2.2.1          | Complejos de platino (II).....                                                                                       | 69 |
| 2.2.2.2          | Resistencia celular hacia los complejos de platino .....                                                             | 71 |
| 2.2.2.3          | Complejos de rutenio .....                                                                                           | 72 |
| 2.2.2.4          | Complejos de oro .....                                                                                               | 73 |
| 2.2.2.5          | Complejos de cobre .....                                                                                             | 74 |
| 2.2.3            | Actividad citotóxica de los complejos de <i>fac</i> -[Re(CO) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .....                       | 75 |

|         |                                                                                                               |     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.3     | Hipótesis.....                                                                                                | 79  |
| 2.4     | Objetivos .....                                                                                               | 79  |
| 2.4.1   | Objetivo general.....                                                                                         | 79  |
| 2.4.2   | Objetivos específicos.....                                                                                    | 79  |
| 2.5     | Sección experimental .....                                                                                    | 79  |
| 2.5.1   | Síntesis de los complejos de renio(I) .....                                                                   | 79  |
| 2.5.1.1 | Síntesis y caracterización de <i>fac</i> -tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) quirral (CRe1-CRe10) .....      | 79  |
| 2.5.2   | Ensayo sulforodamina B (SRB) <sup>39</sup> .....                                                              | 80  |
| 2.6     | Resultados y discusión .....                                                                                  | 81  |
| 2.6.1   | Caracterización de los complejos quirales <i>fac</i> -tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) (CRe1-CRe11) .....  | 81  |
| 2.6.1.1 | Resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C .....                                        | 81  |
| 2.6.1.2 | Espectroscopía en el infrarrojo .....                                                                         | 87  |
| 2.6.1.3 | Dicroísmo circular y rotación óptica .....                                                                    | 90  |
| 2.6.1.4 | Difracción de rayos X.....                                                                                    | 94  |
| 2.6.2   | Primer Cribado a 25 $\mu$ M.....                                                                              | 97  |
| 2.6.3   | Segundo Cribado a 2.5 $\mu$ M .....                                                                           | 99  |
| 2.6.4   | IC <sub>50</sub> para las líneas celulares K562 y MCF-7 .....                                                 | 101 |
| 2.7     | Conclusiones .....                                                                                            | 101 |
|         | Bibliografía .....                                                                                            | 102 |
|         | Anexos .....                                                                                                  | 108 |
|         | Resumen resultados de dicroísmo circular .....                                                                | 109 |
|         | Lista de Figuras, Esquemas y Gráficas .....                                                                   | 109 |
|         | Lista de Tablas .....                                                                                         | 113 |
|         | Datos espectroscópicos de los ligantes LI1-LI10 y LA1-LA8 sintetizados.....                                   | 114 |
|         | Datos espectroscópicos de los complejos CMn1-CMn8 y CRe1-CRe11 sintetizados.....                              | 119 |
|         | Datos espectroscópicos de los alcoholes A1-A6 y A9 sintetizados .....                                         | 125 |
|         | Espectros de RMN de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C de los ligantes LI1-LI10 y LA1-LA8.....                  | 128 |
|         | Espectros de RMN de <sup>1</sup> H de CMn1-CMn8 y RMN de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C de CRe1-CRe11 ..... | 146 |
|         | Espectros de RMN de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C de alcoholes A1-A6 y A9.....                             | 161 |

## Abreviaturas y fórmulas

|                                     |                                  |       |                                             |
|-------------------------------------|----------------------------------|-------|---------------------------------------------|
| Å                                   | Angstrom                         | RMN   | Resonancia magnética nuclear                |
| MHz                                 | Mega Hertz                       | DC    | Dicroísmo circular                          |
| mL                                  | Mililitro                        | IR    | Espectroscopía en el infrarrojo             |
| mg                                  | Miligramo                        | ATR   | Reflectancia total atenuada                 |
| μ                                   | Micro                            | FT    | Trasformada de Fourier                      |
| v                                   | Volumen                          | DART  | Análisis directo en tiempo real             |
| min                                 | Minuto                           | FAB   | Bombardeo rápido de átomos                  |
| h                                   | Hora                             | EM-AR | Espectrometría de masas de alta resolución  |
| v                                   | Volumen                          | HA    | Hidrogenación asimétrica                    |
| λ                                   | Longitud de onda                 | HAT   | Hidrogenación asimétrica por transferencia  |
| Δε                                  | Elipticidad molar                | SBR   | Sulforodamina B                             |
| [α]                                 | Rotación específica              | ERO   | Especies reactivas de oxígeno               |
| p.f.                                | Punto de fusión                  | CLAR  | Cromatografía líquida de alto rendimiento   |
| °C                                  | Grados Celcius                   | ELISA | Ensayo de Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas |
| Tamb                                | Temperatura ambiente             |       |                                             |
| m/z                                 | Relación masa/carga              |       |                                             |
| ee                                  | Exceso enantiomérico             |       |                                             |
| %                                   | Por ciento                       |       |                                             |
| DCM/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Diclorometano                    | Y     | Ligante                                     |
| MeOH                                | Metanol                          | OMe   | Metoxilo                                    |
| EtOH                                | Etanol                           | Th    | Tiofenil                                    |
| <i>i</i> PrOH                       | Isopropanol                      | Ph    | Fenil                                       |
| THF                                 | Tetrahidrofurano                 | Cy    | Ciclohexil                                  |
| ACN                                 | Acetonitrilo                     | Np    | Naftalin                                    |
| EtOAc                               | Acetato de etilo                 |       |                                             |
| CDCl <sub>3</sub> -d                | Cloroformo deuterado             |       |                                             |
| H <sub>2</sub>                      | Hidrogeno                        |       |                                             |
| Re(CO) <sub>5</sub> Br              | Bromopentacarbonilrenio(I)       |       |                                             |
| Mn(CO) <sub>5</sub> Br              | Bromopentacarbonilmanganeso(I)   |       |                                             |
| NaBH <sub>4</sub>                   | Borohidruro de sodio             |       |                                             |
| NaCl                                | Cloruro de sodio                 |       |                                             |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>     | Sulfato de sodio                 |       |                                             |
| NaOH                                | Hidróxido de sodio               |       |                                             |
| KOH                                 | Hidróxido de potasio             |       |                                             |
| MeONa                               | Metóxido de sodio                |       |                                             |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>      | Carbonato de potasio             |       |                                             |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | Carbonato de sodio               |       |                                             |
| KO <sup>t</sup> Bu                  | Tert-butóxido de potasio         |       |                                             |
| APTS                                | Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico |       |                                             |

## Información General

Reactivos y materias primas: 6-metoxipicolinaldehído, 6-(tiofen-2-il)picolinaldehído, 2-piridincarboxaldehído, benzaldehído, (*R*)-1-feniletan-1-amina, (*S*)-1-feniletan-1-amina, (*S*)-1-ciclohexiletan-1-amina, (*S*)-1-(naftalen-2-il)etan-1-amina, fenilmetanamina,  $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$ ,  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ , acetofenona, 4-fluoroacetofenona, 4-cloroacetofenona, 4-bromoacetofenona, 4-iodoacetofenona, 4-nitroacetofenona, 4-metoxiacetofenona, 2-nitroacetofenona, 4-aminoacetofenona, 4-hidroxiacetofenona, 2,4-dihidroxiacetofenona, 2-bromo-3-nitroacetofenonana, ACN, THF, DCM, Hexano, *i*PrOH, MeOH, EtOAc,  $\text{NaBH}_4$ , NaCl,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , NaOH, KOH, MeONa,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , KO<sup>t</sup>Bu, APTS y ácido acético. Disponibles comercialmente y utilizados con las especificaciones del fabricante.

Los ligantes iminopiridina y aminopiridina (**LI1-LI10** y **LA1-LA8**) fueron caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  (protón) y  $^{13}\text{C}$  (carbono) en un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, espectroscopía en el infrarrojo en un espectrómetro FT-IR Brucker Tensor 27 y espectrometría de masas en un espectrómetro Jeol The AccuTOF JMS-T100LC con la técnica DART.

Los complejos de renio(I) (**CRe1-CRe11**) fueron caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  (protón) y  $^{13}\text{C}$  (carbono) en un espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz, espectrometría de masas en un espectrómetro The Mstation JMS-700 con la técnica  $\text{FAB}^+$ , espectroscopía en el infrarrojo en un espectrómetro FT-IR Brucker Tensor 27, punto de fusión con un tubo capilar abierto en un fusiómetro U MEL-TEMP equipado con un termómetro digital Fluke 51 II Thermometer, difracción de rayos X de monocristal en un difractómetro Bruker Modelo D8Venture, rotación óptica con un polarímetro Perkin Elmer 343 y dicroísmo circular en un espectropolarímetro Jasco J-1500. Estas últimas dos técnicas no se hicieron para **CRe11**. Los complejos (**CRe5-CRe8**) se cristalizaron por la técnica de difusión lenta de hexano en una disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente, logrando bloques de cristales color naranja.

Los complejos de manganeso(I) (**CMn1-CMn8**) fueron caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  (protón) en un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, espectrometría de masas en un espectrómetro The Mstation JMS-700 con la técnica  $\text{FAB}^+$ , espectroscopía en el infrarrojo en un espectrómetro FT-IR Brucker Tensor 27 y punto de fusión con un tubo capilar abierto en un fusiómetro U MELTEMP equipado con termómetro digital Fluke 51 II Thermometer.

Los alcoholes obtenidos (**A1-A6** y **A9**) fueron caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  (protón) y  $^{13}\text{C}$  (carbono) en un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, espectrometría de masas en un espectrómetro Jeol The AccuTOF JMS-T100LC con la técnica DART, espectroscopía en el infrarrojo en un espectrómetro FT-IR Brucker Tensor 27 y CLAR en un cromatógrafo de líquidos Agilent 1260 Infinity II en columna CHIRACEL OJ-H C50 x 4.6 mm 5  $\mu\text{m}$  utilizando como eluyente hexano 97.5 y etanol 2.5.

Las purificaciones de los complejos de renio (I) (**CRe1-CRe10**) y alcoholes (**A1-A6** y **A9**) se realizaron por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria sílice gel con malla de 230-400 y con tamaño de poro promedio de 60 Å y como fase móvil mezclas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano/EtOAc y Hexano/EtOAc respectivamente. Las reacciones a alta presión, se utilizó un reactor Parr de 45 mL, equipado con una celda interna de vidrio, una barra magnética y un manómetro de presión 100-2,000 psi.

Se hicieron pruebas de citotoxicidad utilizando el ensayo de sulforodamina B (SRB) a una concentración de 25 µM y 2.5 µM de los complejos (**CRe1-CRe10**) en las siguientes líneas celulares: U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= adenocarcinoma prostático humano, K562= leucemia mieloide crónica, HCT-15= adenocarcinoma colorrectal humano, MCF-7= adenocarcinoma mamario humano, SKLU= adenocarcinoma pulmonar humano y COS-7= línea celular de riñón de mono (no cancerosa). Estas líneas celulares fueron proporcionadas por el Instituto Nacional de Cáncer (USA). Se mantuvieron a 37 °C en atmósfera húmeda con 5% de CO<sub>2</sub>.

La nomenclatura utilizada para nombrar los compuestos de coordinación se hizo con base en el manual de la IUPAC 2005.<sup>14</sup> Como aclaración un complejo y un compuesto de coordinación tienen el mismo significado.

## Prefacio

En el desarrollo de esta tesis se abordaron principalmente dos temas. El primero trata sobre la hidrogenación asimétrica de cetonas para la producción de alcoholes quirales mediante catalizadores de Mn(I) y Re(I), empleando ligantes iminopiridínicos y aminopiridínicos, presentado en el capítulo 1. El segundo tema se centra en la actividad citotóxica de complejos de Re(I) y Mn(I), mostrado en el capítulo 2.

La motivación para explorar el capítulo 1 surgió por la importancia que tiene la catálisis asimétrica como herramienta para obtener y favorecer un solo enantiómero puro en reacciones químicas. Este enfoque ha marcado un hito en la síntesis química en áreas como la química orgánica, medicinal y productos naturales.

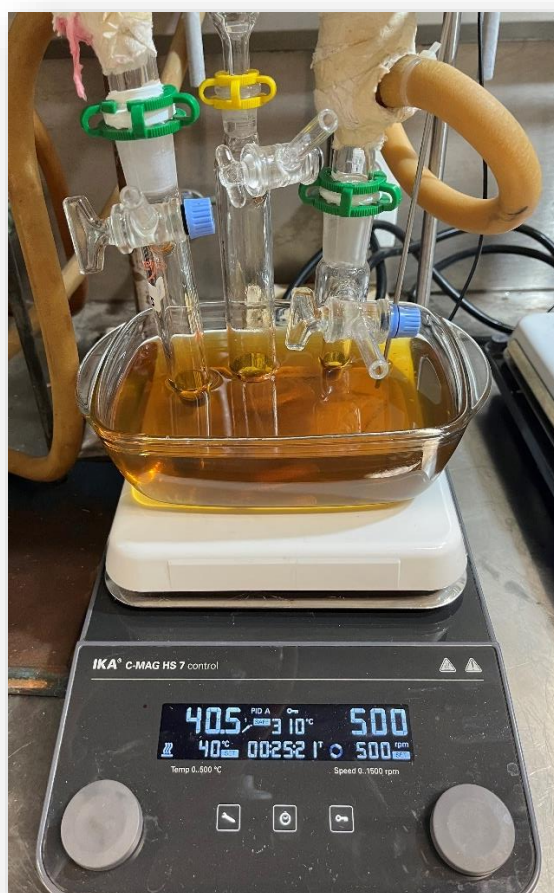
El tema abordado en el capítulo 2 resulta atractivo debido a su relevancia para tratar la problemática del cáncer humano mediante la síntesis de complejos de Re(I). Si bien este tema ha sido previamente investigado por nuestro grupo, los nuevos resultados obtenidos amplían aún más nuestro entendimiento. Es importante reconocer que el camino para que un compuesto de coordinación de esta índole se pueda convertir en un fármaco es extenso, con rigurosas etapas clínicas por aprobar. No obstante, este trabajo representa un primer paso en esta dirección.

Aunque el capítulo 1 era el tema principal de esta tesis, es importante destacar que la decisión de abordar el capítulo 2, ya fue el hallazgo directo de resultados experimentales del capítulo 1. Durante el desarrollo del proceso catalítico descrito en el capítulo 1 se descubrió que los complejos de Re(I) no mostraron actividad en la hidrogenación asimétrica de cetonas, lo que motivó su exploración como agentes citotóxicos en diferentes líneas celulares cancerígenas, estos resultados se compararon con los respectivos complejos de Mn(I).

Diego Elizalde Segovia  
Ciudad de México, mayo 2024

## CAPÍTULO 1

### Hidrogenación de cetonas por medio de catalizadores quirales de manganeso(I) y renio(I)



## 1.0 Resumen

La hidrogenación asimétrica de cetonas a alcoholes secundarios resulta ser una reacción novedosa, atractiva y de química fina, porque durante su proceso de transformación se favorece la formación de un solo enantiómero. Este hecho es importante debido a que un cambio en la configuración de las moléculas provee características distintas tanto físicas y químicas, por lo que resultan ser determinantes en una aplicación específica.

Se han desarrollado diferentes metodologías para mejorar este enriquecimiento enantiomérico en diferentes moléculas de interés, aplicando tecnologías a base de: biocatálisis, organocatálisis y catálisis por complejos metálicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta otros aspectos, como lo son los costos del proceso que se está desarrollando y que tan amigable es esta nueva propuesta con el medio ambiente. Es por ello por lo que en el desarrollo de este trabajo se propone implementar complejos utilizando metales del grupo VII de alta disponibilidad y ligantes bidentados nitrogenados de bajo costo.

Se escogió sintetizar una serie complejos de Re(I) y Mn(I) de tipo *fac*-tricarbonil coordinados a ligantes iminopiridínicos y aminopiridínicos quirales. Con los cuales se evaluó su actividad catalítica en la reacción de hidrogenación asimétrica de cetonas. Se optimizaron las condiciones de reacción: temperatura, carga catalítica, carga de base y tiempo. Para finalmente, escoger el sistema catalítico más eficiente con base en su conversión y enantioselectividad.

El fenómeno catalítico obtenido fue una hidrogenación asimétrica por transferencia y la familia de complejos de aminopiridina Mn(I) tuvo una mayor actividad catalítica. Se evidenció una tendencia por hidrogenar cetonas halogenadas por lograr una mayor conversión, aunque para otro tipo de sustituyente la actividad catalítica disminuyó.

## 1.1 Introducción

La hidrogenación asimétrica de cetonas proquirales representa una de las reacciones más representativas para producir alcoholes quirales, los cuales son intermediarios de gran valor para la industria agroquímica, farmacéutica y de perfumería. Durante las últimas décadas, los catalizadores a base de metales nobles, como el Ru, Rh e Ir han sido ampliamente utilizados en este tipo de procesos, demostrando una alta eficiencia. Sin embargo, para este tipo de reacciones es más llamativo el uso de catalizadores metálicos menos tóxicos y más abundantes en la corteza terrestre.

El manganeso es el tercer metal de transición más abundante en la corteza terrestre, y su bajo costo respecto a Ru, Rh e Ir lo hace atractivo para diversos tipos de aplicaciones catalíticas. Hoy en día existe un considerable interés en el desarrollo de catalizadores quirales de manganeso, por sus ventajas ambientales y de sustentabilidad.

Debido a su amplia gama de estados de oxidación el manganeso puede formar sales y complejos con características únicas. Por lo que en la actualidad los catalizadores de manganeso(I) se han convertido en prometedores candidatos para reacciones de hidrogenación en fase homogénea, estabilizados por ligantes bidentados de manera más eficiente que sus congéneres de hierro y rutenio.

En general los catalizadores quirales son de vital importancia, porque poseen la habilidad de efectuar reacciones enantioselectivas al lograr transferir la información quiral presente en el complejo al producto de reacción, consiguiendo así el enriquecimiento de un enantiómero en el producto de reacción. Por tanto, el uso de catalizadores quirales en comparación con las reacciones orgánicas tradicionales de síntesis asimétrica representa un proceso más limpio y de menor costo, con una mayor versatilidad y simplicidad. Se debe tener en cuenta que, por lo general sólo uno de los enantiómeros presenta un valor agregado o algún otro interés y su contraparte podría ser inactivo o peligroso.

Por lo tanto, una serie de complejos de tipo *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) y *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) han sido sintetizados a partir de ligantes dinitrogenados bidentados quirales y no quirales. Para ser probados como catalizadores en la reacción de hidrogenación de cetonas a alcoholes quirales. A partir de los resultados experimentales se optimizó el proceso catalítico teniendo en cuenta las siguientes condiciones de reacción, naturaleza, ligante, metal, temperatura, carga catalítica, carga de base y tiempo, hasta poder obtener una generalización de la reacción utilizando diferentes reactivos derivados de la acetofenona.

## 1.2 Antecedentes

Esta sección consta de tres apartados, el primero hace referencia a las características generales de la importancia de la quiralidad en las moléculas orgánicas y como ejemplo se referencian alcoholes quirales, debido a que son los productos de la reacción de estudio en este trabajo. En la segunda parte, se mencionan las características más importantes de la catálisis, seguida por la catálisis homogénea y haciendo un mayor énfasis en el fenómeno catalítico asimétrico que es el tema de interés. Finalmente, en la tercera parte, se aborda el tema de hidrogenación, resaltando el proceso de hidrogenación asimétrica de cetonas y los posibles mecanismos de reacción para que el proceso se lleve a cabo.

### 1.2.1 La importancia de la quiralidad

La quiralidad en las moléculas tiene un papel clave en el área científica y tecnológica. De manera concisa, la vida misma depende de la quiralidad, es decir, muchos de los fenómenos fisiológicos suceden por interacciones moleculares, donde estructuras quirales (enzimas y proteínas) son capaces de identificar enantiómeros de diferentes maneras y dar distintas interpretaciones.

Desde el siglo pasado los químicos han desarrollado metodologías para producir sustancias enantioenriquecidas. La diferenciación enantiomérica es de suma importancia para la síntesis de nuevos fármacos, esto se debe a que en ciertos procesos biológicos solo una cierta configuración puede interaccionar con las enzimas o proteínas que son los receptores quirales del cuerpo humano.<sup>1,2</sup>

Se utilizan las letras **R** o **S** para designar la configuración estereoquímica de las moléculas por lo general orgánicas, siguiendo las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog. Esta metodología ha sido ampliamente utilizada para determinar la configuración de ligantes quirales que presentan centros quirales tetraédricos.<sup>3</sup>

Los enantiómeros son aquellas moléculas quirales que son imágenes especulares una de otra y por ende no son superponibles. Es decir, los enantiómeros tienen configuraciones opuestas en todos sus centros quirales.

Es a partir del siguiente ejemplo, que se muestra un punto de inflexión en cuanto al uso de moléculas enantioméricamente puras para la industria farmacéutica. Se tiene el caso de la trágica aplicación de la Talidomida en mujeres embarazadas durante la década de los años 60s. La (**R**)-Talidomida (**Figura 1**) tiene propiedades sedantes, mientras que su enantiómero **S** causa malformaciones en el feto. La errónea comercialización de la mezcla racémica de este medicamento generó mayor atención e investigación referente a la actividad biológica de cada enantiómero en su forma pura, y así evitar más casos como este en un futuro. Por lo tanto, debe ser prioridad evitar estos problemas causados por una errónea interpretación molecular.

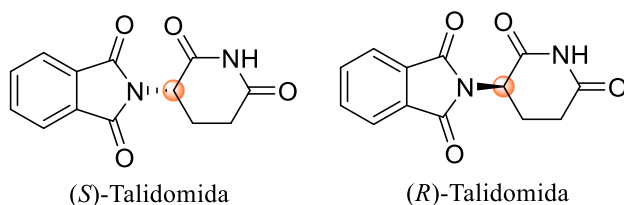


**Figura 1.** (*R-S*) Talidomida

Hasta inicios de los años 90, el 90% de los medicamentos quirales sintetizados aún eran racémicos, esto nos indica la dificultad de obtener solo un enantiómero en su forma pura.<sup>1,2</sup> Se debe tener en cuenta que, por lo general sólo uno de los enantiómeros presenta valor agregado o algún otro interés y su contraparte podría ser inactivo o hasta peligroso.

### 1.2.1.1 Alcoholes Quirales

En la actualidad aproximadamente el 56% de los medicamentos disponibles en el mercado presentan al menos un centro quiral, de este porcentaje, el 86% aún son comercializados como mezclas racémicas. Es por esta razón que dentro de la síntesis orgánica es fundamental el favorecer

un solo enantiómero, esto se ha logrado a través de tres fenómenos asimétricos: biocatálisis, catálisis por complejos metálicos y organocatálisis.<sup>4</sup>

El alcohol (*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etan-1-ol (**Figura 2**) es un intermediario clave para poder obtener la molécula de crizotinib, que es utilizada para el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado.<sup>5,6</sup>

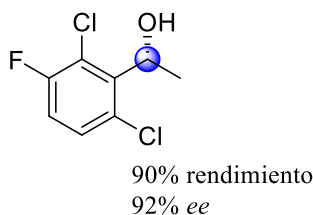


**Figura 2.** (*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol intermediario para crizotinib<sup>7</sup>

Actualmente el crizotinib (**Figura 3**) se encuentra en una fase clínica de tipo III como un selectivo y potente inhibidor del factor de transición epitelial mesenquimal/quinasa del linfoma anaplásico (c-Met/ALK).<sup>8</sup>

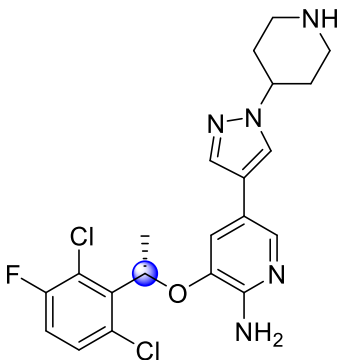


**Figura 3.** Crizotinib

Se encontró que es el enantiómero *R* el que tiene la actividad anticancerígena. A partir del alcohol (*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol existe una ruta sintética optimizada de seis pasos para la molécula de Crizotinib. Esta síntesis incluye una reacción de Mitsunobu, una reducción quimioselectiva del grupo arilnitro, seguida por una reacción de bromación y finalmente, un acoplamiento selectivo Suzuki con boronato de pinacol, seguida por una desprotección Boc.<sup>9</sup>

Otro alcohol quiral relevante es el (*R*)-3,5-bis(trifluorometil)-*sec*-fenetil (**Figura 4**) resulta ser un intermediario clave para poder obtener la molécula NK-1R Aprepitant antagonista, utilizada como tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Actualmente se emplea como fármaco antiemético, es decir, no causa efectos secundarios como: mareo, náuseas y/o vómito.<sup>10</sup>

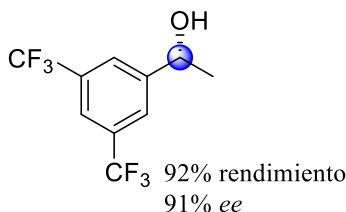


**Figura 4.** (*R*)-3,5-bis(trifluorometil)-*sec*-fenetil<sup>11</sup>

El NK-1R Aprepitant antagonista (**Figura 5**) su enantiómero *R* es el que tiene la actividad anticancerígena. A partir del alcohol (*R*)-3,5-bis(trifluorometil)-*sec*-fenetil existe una ruta sintética la cual consiste en una condensación directa, un acoplamiento entre un ácido de Lewis con el enantiómero *R* puro y finalmente, se añade una cadena lateral de triazolinona al núcleo de la *R*-(fluorofenil)morfolina.<sup>11</sup>

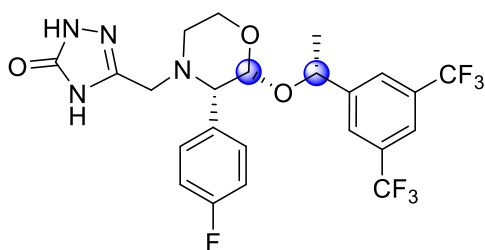


**Figura 5.** NK-1R Aprepitant antagonista<sup>7</sup>

Como tercer ejemplo se tiene al alcohol quiral (*S*)-1-(3-trifluorometilfenil)etanol (**Figura 6**) el cual es un intermediario clave para poder obtener la molécula (*S*)-MA20565, utilizada como un fungicida diseñada específicamente para eliminar, inhibir o prevenir el crecimiento de hongos patógenos en plantas y cultivos.<sup>12</sup>

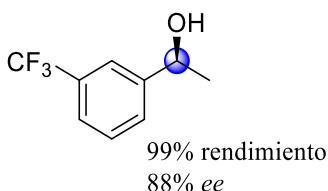


**Figura 6.** (*S*)-1-(3-trifluorometilfenil)etanol

La molécula (*S*)-MA20565 (**Figura 7**) se puede sintetizar al realizar la cloración del alcohol (*S*)-1-(3-trifluorometilfenil)etanol mediante el uso de cloruro de metanosulfonilo y oxiaminación con acetohidroxamato de potasio con un alto nivel de stereocontrol, para finalmente reaccionar con la amida correspondiente que es sintetizada previamente por cinco pasos.<sup>12</sup>

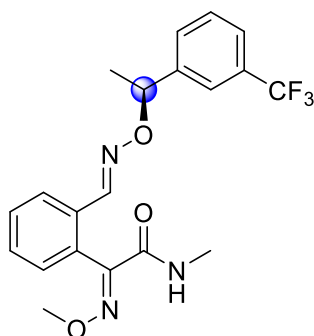


**Figura 7.** (*S*)-MA20565

## 1.2.2 Catálisis

La catálisis es un proceso químico en el cual una sustancia, llamada catalizador, aumenta la rapidez de una reacción química sin ser consumido en la misma. El catalizador actúa proporcionando una ruta de reacción alternativa, lo que facilita la transformación de los reactivos en productos. Un catalizador siempre disminuye la energía de activación de la reacción.<sup>13</sup>

En procesos catalíticos como este caso de estudio, lo que se añade a la reacción es un precursor catalítico, la fase activa aparece durante el ciclo catalítico y se presenta en forma de intermediario. Los catalizadores basados en compuestos de coordinación consisten en un metal coordinado a un ligante por lo general orgánico, el cambio de ligante y/o metal dan características únicas al fenómeno catalítico. Su principal ventaja es que puede favorecer diferentes selectividades en el producto de reacción tal como: quimioselectividad, regioselectividad, diastereoselectividad y enantioselectividad.<sup>13</sup>

Esto puede involucrar una gran variedad de intermediarios y pasos de reacción, a esta secuencia de etapas es lo que comúnmente llamamos mecanismo de reacción, la cual consiste en ser una explicación más detallada para una reacción a nivel molecular.<sup>13</sup>

### 1.2.2.1 Catálisis homogénea

La catálisis homogénea se define como el sistema catalítico en el cual los reactivos y el catalizador están en la misma fase, generalmente líquida. Otra definición más reciente es: todo aquel fenómeno catalítico que involucra complejos de coordinación como catalizadores, aunque existen muchas otras reacciones conocidas que ocupan ácidos, bases, compuestos orgánicos y porfirinas como agentes catalíticos.<sup>13</sup>

Los compuestos de coordinación son aquellos compuestos que contienen un átomo central neutro o iónico, por lo general un metal, el cual está unido con otros átomos o grupo de átomos llamados ligantes.<sup>14,3</sup>

Para la caracterización de los complejos se han utilizado una amplia variedad de técnicas analíticas como: espectroscopía de RMN, espectroscopía IR y Raman, espectroscopía UVvis, difracción de rayos X, espectrometría de masas y el análisis elemental.<sup>13,15</sup>

### 1.2.2.2 Catálisis asimétrica

La catálisis asimétrica se define como aquella transformación química de un sustrato proquiral en un producto enantiomérico. Los catalizadores para este tipo de reacciones pueden ser complejos de coordinación o compuestos orgánicos que poseen una estructura quiral, estos son capaces de promover la formación de productos quirales con una alta selectividad enantiomérica, lo que significa que se obtiene principalmente solo uno de los enantiómeros y se evita o minimiza la formación del otro enantiómero.<sup>16</sup>

La catálisis asimétrica durante sus inicios, en la década de 1960, cambió considerablemente a la síntesis química y resultó sorprendente el nivel de progreso al aproximarse e incluso “superar” los procesos biológicos.<sup>1</sup>

En la **Figura 8** se presenta un diagrama conceptual y general del proceso catalítico asimétrico. Primero se tiene un complejo con un ligante quiral, el cual al entrar en contacto con los reactivos estos se coordinan, después A y B reaccionan en AB, para finalmente ser eliminado como producto. La configuración para este producto esta influenciada por el ligante quiral del complejo. Una pequeña muestra de catalizador quiral puede hacer reaccionar A con B y poder producir en gran cantidad el compuesto quiral AB.

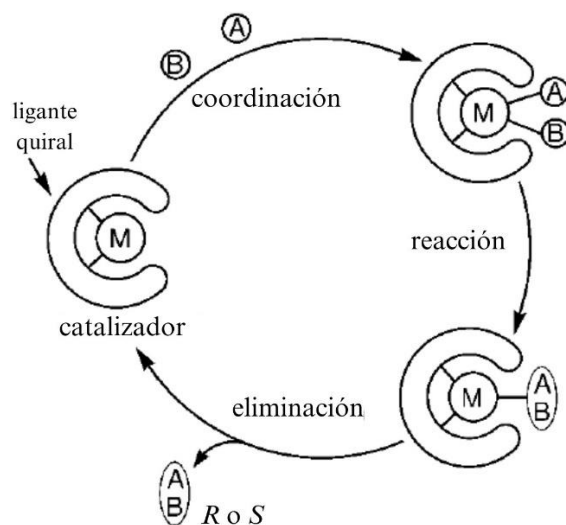


**Figura 8.** Proceso conceptual y general de la catálisis asimétrica<sup>1</sup>

### 1.2.3 Hidrogenación

La hidrogenación es una reacción química donde se adiciona hidrógeno a una molécula, generalmente se pueden hidrogenar enlaces  $C = C$ ,  $C \equiv C$ ,  $C = O$ ,  $C = N$  y  $C \equiv N$  convirtiéndolos

en enlaces dobles o simples. Desde el punto de vista electrónico el proceso de hidrogenación resulta ser una reducción, porque al romper el enlace insaturado del carbono, éste gana electrones provenientes de los átomos de hidrógeno, disminuyendo su estado de oxidación.<sup>17</sup>

Existe una gran variedad de catalizadores homogéneos de metales de transición que son empleados en la hidrogenación de alquenos, dienos y alquinos, algunos de ellos son:  $[(PPh_3)_2IrCl(CO)]$ ,  $[HCo(CO)_4]$ ,  $[(PPh_3)_2(CO)_2RuCl_2]$ .<sup>15</sup>

Se descubrió que el catalizador de Wilkinson's  $[(PPh_3)_3RhCl]$  es capaz de hidrogenar alquenos en la **Figura 9** muestra el mecanismo de reacción.

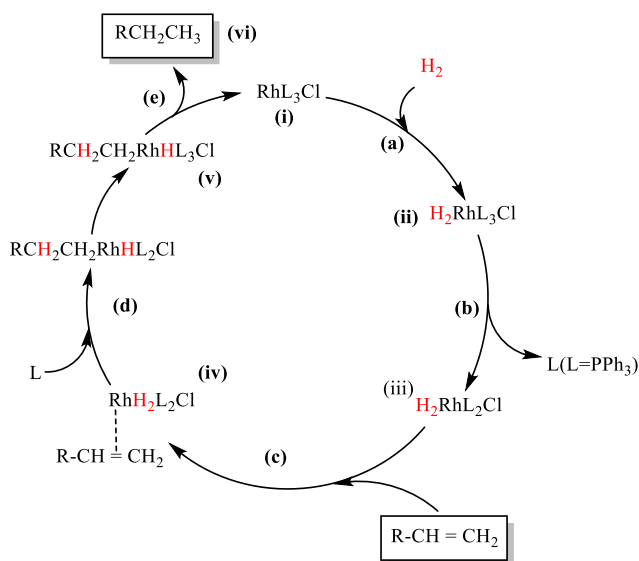


**Figura 9.** Hidrogenación de alquenos empleando catalizador de Wilkinson's.<sup>13,15</sup>

El hidrógeno promueve una adición oxidativa (a) del catalizador (i) para formar el intermediario dihidruro de rodio (III) (ii). Después se disocia un ligante fosfínico (b) generando un sitio vacante de coordinación (iii) para promover que el alqueno se inserte (c) en un enlace rodio-hidruro para formar el intermediario alquil-rodio (iv). La inserción migratoria subsecuente de L (d) produce el complejo rodio alquilhidruro (v), finalmente la eliminación (e) de rodio alquilhidruro regenera el catalizador (i) y produce el alcano correspondiente (vi).

### 1.2.3.1 Hidrogenación asimétrica

La hidrogenación asimétrica es un fenómeno que puede suceder en la reducción de olefinas, iminas y compuestos carbonílicos proquirales (**Figura 10**).

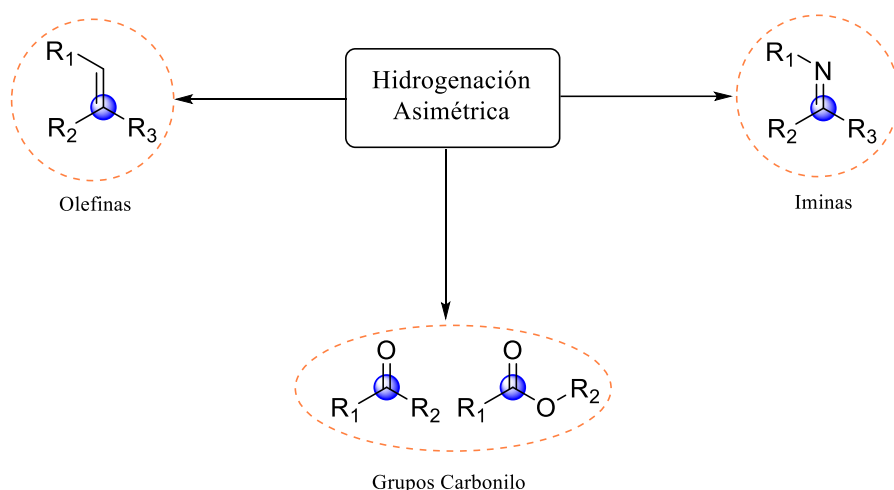


**Figura 10.** Hidrogenación Asimétrica

Además de tener un metal de transición adecuado, los ligantes quirales desempeñan un papel crucial en la hidrogenación asimétrica. Para obtener una buena enantioselectividad y actividad catalítica se diseñan ligantes quirales donadores de electrones bien definidos. El desarrollo continuo de novedosos ligantes resulta ser significativo para una hidrogenación asimétrica eficiente.<sup>18</sup>

Los primeros complejos que se utilizaron fueron a partir de metales de transición como: Pd, Rh, Ru e Ir, coordinados a ligantes fosfínicos de tipo BINAP, DIPAMP, DIOP, JOSIPHOS y BisP.

La molécula 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo mejor conocido como BINAP (**Figura 11**), se utilizó como ligante quiral difosfínico y ha contribuido considerablemente en el desarrollo de la catálisis homogénea.<sup>4,19</sup> El BINAP perteneció a la segunda generación de ligantes para la hidrogenación asimétrica, fue sintetizado por Noyori y utilizado principalmente en la reducción de alquenos proquirales utilizando rutenio como metal.<sup>13</sup>

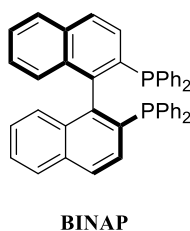


**Figura 11.** Ligantes (R)-BINAP<sup>19,3</sup>

En la **Figura 12** se muestran los sitios de coordinación  en el plano P<sup>1</sup>-M-P<sup>2</sup> que son influenciados estéricamente por los anillos fenilos ecuatoriales, mientras que los sitios  fuera del plano P<sup>1</sup>-M-P<sup>2</sup> son afectados por los anillos fenilos axiales. En donde los sitios axiales están más impedidos estéricamente, por lo que los sitios ecuatoriales están más abiertos para que los reactivos se aproximen. Esta estructura quiral resulta en una excelente molécula para influir en la enantioselectividad de diferentes reacciones asimétricas.

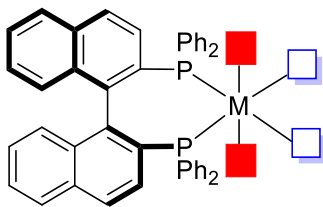


**Figura 12.** Complejo (*R*)-BINAP-metal de transición<sup>19</sup>

El uso del rodio coordinado al BINAP ha ayudado en el desarrollo de diversas reacciones de hidrogenación de olefinas, sin embargo, su mayor éxito ha sido la incorporación de Ru(II). Estos complejos han sido capaces de hidrogenar el ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)acrílico en el (*S*)-Naproxeno (**Figura 13**), antiinflamatorio comercialmente conocido, donde se obtuvo una enantioselectividad del 97%, pero con alta presión (135 bar).<sup>4,3</sup>

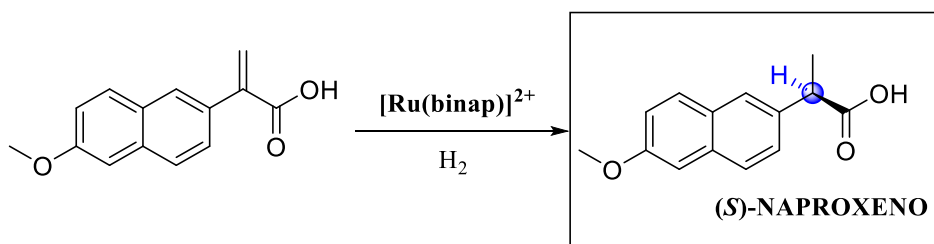


**Figura 13.** Síntesis del medicamento (*S*)-naproxeno<sup>3</sup>

Otro ligante interesante es el compuesto (*R,R*)-1,2-bis[(*o*-metoxifenil)fenilfosfina]etano, mejor conocido como DIPAMP (**Figura 14**). Este ligante marcó una diferencia histórica en el descubrimiento de las reacciones de hidrogenación asimétrica.

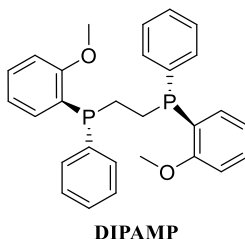


**Figura 14.** Ligante DIPAMP

El DIPAMP ayudó en la síntesis de *L*-DOPA (**Figura 15**) el cual es un medicamento para el tratamiento del Parkinson, este proceso ya se ha desarrollado a nivel industrial.

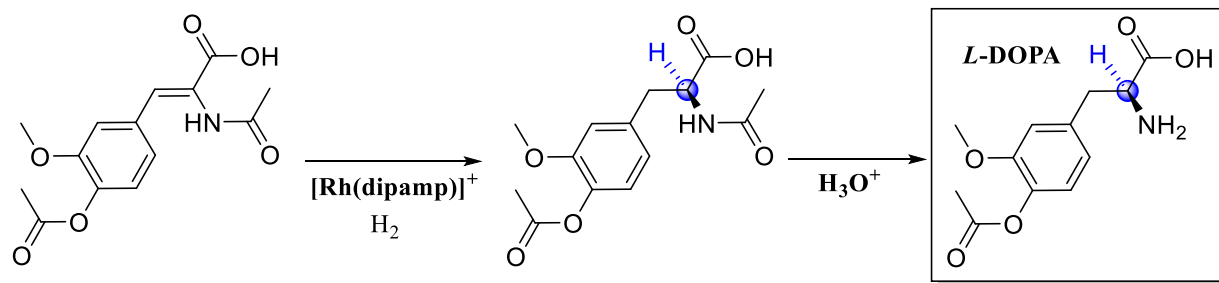


**Figura 15.** Síntesis del medicamento *L*-DOPA<sup>3</sup>

Dentro del fenómeno catalítico de la hidrogenación asimétrica, también se ha estudiado el efecto de hidrogenar iminas en aminas. En sus inicios se presentaron bajas actividades catalíticas, esto es probable debido a la fuerte coordinación de la amina resultante al catalizador, sin embargo, algunos sistemas catalíticos generaron excelentes excesos enantioméricos en la hidrogenación de iminas.<sup>18</sup> El catalizador formado por  $\text{RuCl}_2$ , (*R,R*)-Et-DuPhos y el ligante amínico (*R,R*)-DACH (**Figura 16**), es capaz de hidrogenar la *N*,1-difeniletan-1-imina con una alta conversión del 97% y un 94% de %*ee* (**Figura 17**).

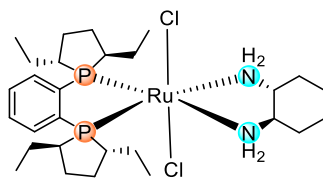


**Figura 16.** Catalizador  $[\text{RuCl}_2((R,R)\text{-Et-DuPhos})][(\text{R,R})\text{-DACH}]$ <sup>20</sup>

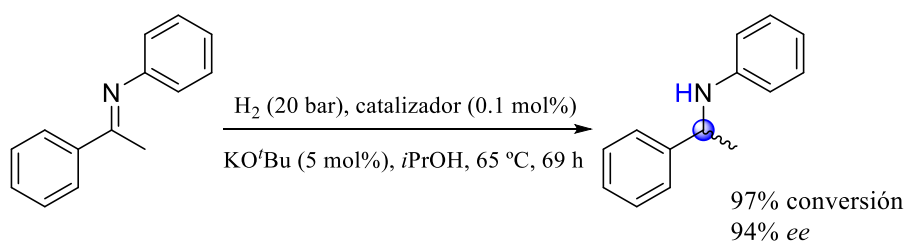


**Figura 17.** Hidrogenación de *N*,1-difeniletan-1-imina<sup>20</sup>

### 1.2.3.2 Hidrogenación asimétrica de cetonas

La hidrogenación asimétrica de cetonas es uno de los métodos más poderosos para producir alcoholes quirales secundarios, este proceso presenta tres ventajas principales. La primera es la eficiencia de la reacción, la cual está asociada cuando un sistema catalítico procede casi cuantitativamente de manera altamente enantioselectiva, sin la formación de subproductos, es decir, la eficiencia atómica de la reacción es del 100%.<sup>21</sup>

Segundo, el agente reductor en la reacción es el hidrógeno molecular  $H_2$ , el cual es un reactivo de bajo costo y fácilmente disponible. Finalmente, la carga catalítica necesaria en la reacción puede ser bastante baja.<sup>21</sup> Estas ventajas convierten a la hidrogenación asimétrica en un método de síntesis económico y amigable con el medio ambiente.<sup>21</sup>

Los compuestos de Ru (II) también han sido utilizados en la hidrogenación asimétrica de diversas cetonas a los correspondientes alcoholes quirales. En la **Figura 18** se muestran algunos casos de la hidrogenación en diferentes cetonas, obteniendo rendimientos y excesos enantioméricos altamente competitivos.

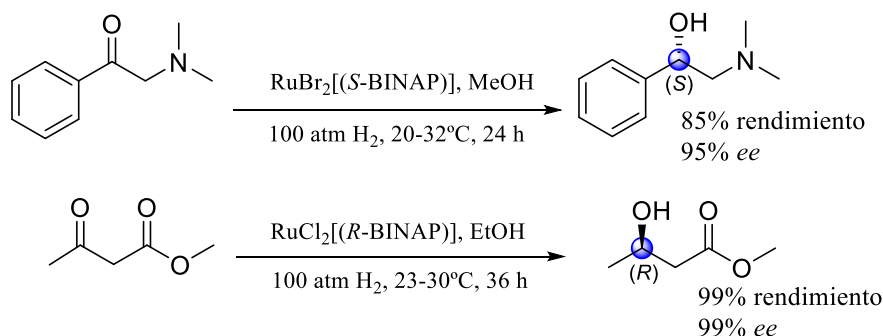


**Figura 18.** Hidrogenación asimétrica de cetonas utilizando Ru<sup>22,23,24</sup>

La hidrogenación asimétrica también se puede llevar a cabo, por transferencia utilizando *i*PrOH o formiato de amonio como fuentes de hidrógeno. Este proceso resulta en una baja enantioselectividad utilizando complejos de rodio o rutenio coordinados con diferentes ligantes quirales.<sup>25,26</sup>

Los complejos de iridio coordinados a ligantes 2-(*N*-alquilimino)-piridinas o piridilmetilaminas (**Figura 19**) resultan ser útiles en la hidrogenación por transferencia de aril-alquil cetonas a alcoholes quirales, obteniendo una conversión entre el 83-99% y un *ee* entre 94-97% (**Figura 20**). Para las cetonas dialquílicas, su selectividad es mucho menor.<sup>25,27</sup>

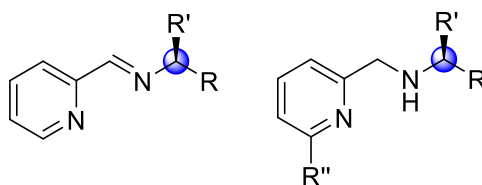


**Figura 19.** Ligantes 2-(*N*-alquilimino)-piridinas y piridilmetilaminas

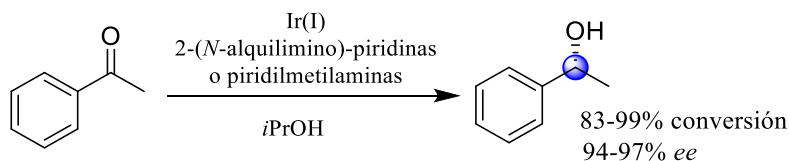


**Figura 20.** Hidrogenación asimétrica por transferencia utilizando complejos de Ir (I)

También se han investigado complejos con metales del grupo VII como el manganeso y el renio, coordinados con ligantes tridentados de tipo pinza PNP (amino bifosfinicos) y que han mostrado una alta actividad para promover reacciones de hidrogenación.<sup>28,29,30</sup> En la **Figura 21** se muestran los resultados obtenidos utilizando este tipo de catalizadores.<sup>28</sup>

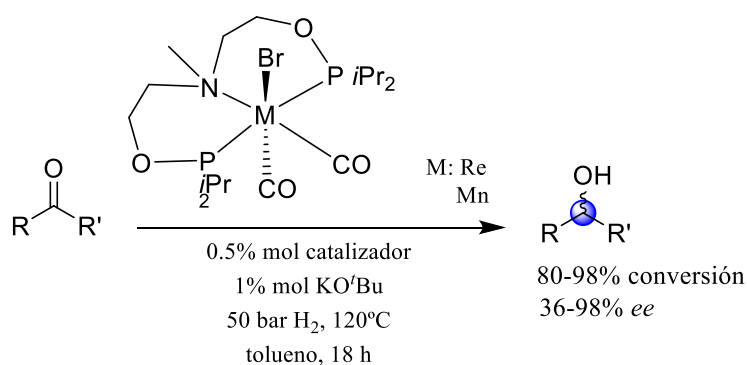


**Figura 21.** Hidrogenación asimétrica de cetonas utilizando complejos Mn(I) o Re(I) con ligantes PNP<sup>28</sup>

Recientemente, el desarrollo de catalizadores de metales no nobles basados en metales de transición abundantes como Fe, Co y Mn ha recibido considerable atención.<sup>31</sup> Para el caso del Mn se han encontrado una gran cantidad de catalizadores activos para la hidrogenación asimétrica por transferencia de cetonas a alcoholes, utilizando ligantes dinitrogenados que resultan ser más viables económicamente que las fosfinas.<sup>32</sup>

En la **Figura 22** se muestran algunos ejemplos de diversos complejos quirales dinitrogenados libres de fosfinas que se utilizan en la hidrogenación asimétrica de cetonas empleando *i*PrOH como fuente de hidrógeno.

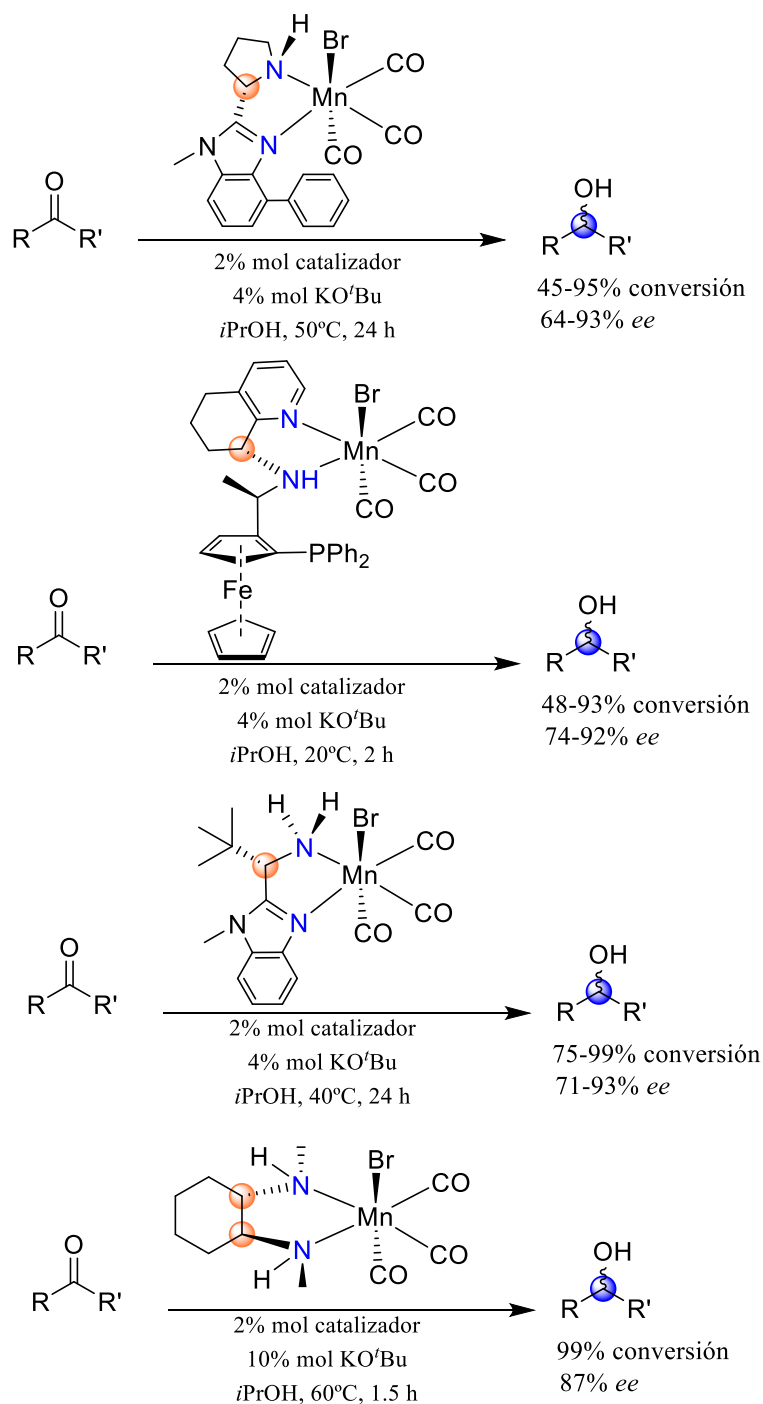


**Figura 22.** Hidrogenación asimétrica por transferencia de cetonas utilizando complejos quirales dinitrogenados Mn(I)<sup>7,33,34</sup>

El uso de *i*PrOH resulta ser ventajoso porque evita el uso de equipos a alta presión de H<sub>2</sub> molecular que son utilizados a gran escala.<sup>35</sup> Por lo tanto, la hidrogenación asimétrica por transferencia de hidrógeno resulta ser conveniente al emplear reactivos seguros donadores de hidrógeno y evitar el uso de equipos especializados.<sup>36</sup>

Estos novedosos complejos de Mn(I) son una alternativa para la síntesis de alcoholes aromáticos quirales. Con base en estudios experimentales y teóricos, se han propuesto posibles mecanismos de reacción.<sup>7</sup>

### 1.2.3.3 Mecanismos de reacción

El primer mecanismo de reacción mostrado en la **Figura 23** es para la hidrogenación asimétrica, utilizando hidrógeno molecular  $H_2$ .<sup>21</sup>

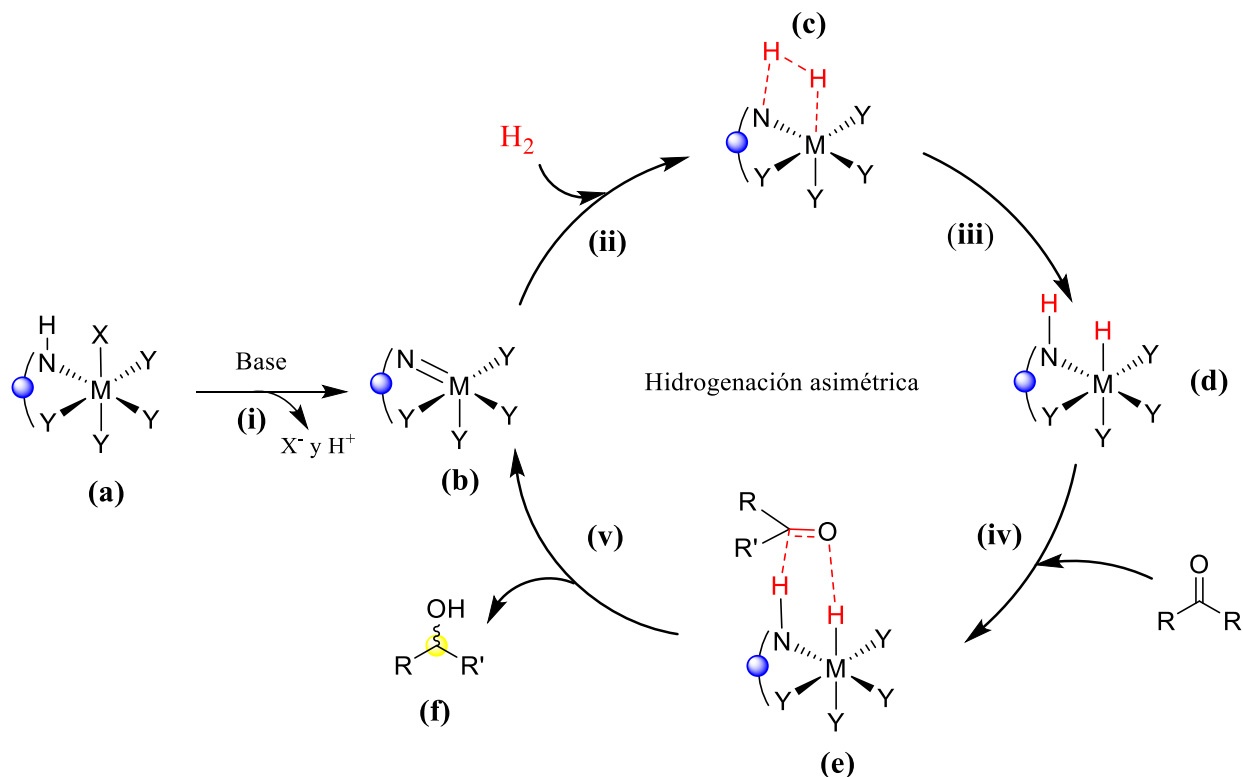


**Figura 23.** Mecanismo de la hidrogenación asimétrica<sup>37</sup>

El precursor catalítico **(a)** reacciona con una base fuerte, eliminando el sustituyente  $X^-$  y  $H^+$  **(i)**, formando un complejo amido **(b)**. Después, el hidrógeno molecular se adiciona **(ii)** al complejo amido generando **(c)**, seguido por la coordinación del hidrógeno **(iii)** para formar el hidruro metálico **(d)**, que es la fase activa del catalizador. A continuación, la cetona proquiral se hidrogena **(iv)** en presencia del hidruro metálico por una eliminación generando **(e)** y produciendo el alcohol secundario quiral **(f)**. Finalmente, el alcohol secundario quiral se libera **(v)** del complejo, regenerando así el catalizador **(b)** y completando el ciclo catalítico.

El segundo mecanismo de reacción mostrado en la **Figura 24** es para la hidrogenación asimétrica por transferencia, utilizando *i*PrOH como fuente de hidrógeno. Este proceso de reducción de compuestos proquirales no requiere presión de hidrógeno, aunque se forma un subproducto deshidrogenado, la acetona.<sup>21,38</sup>

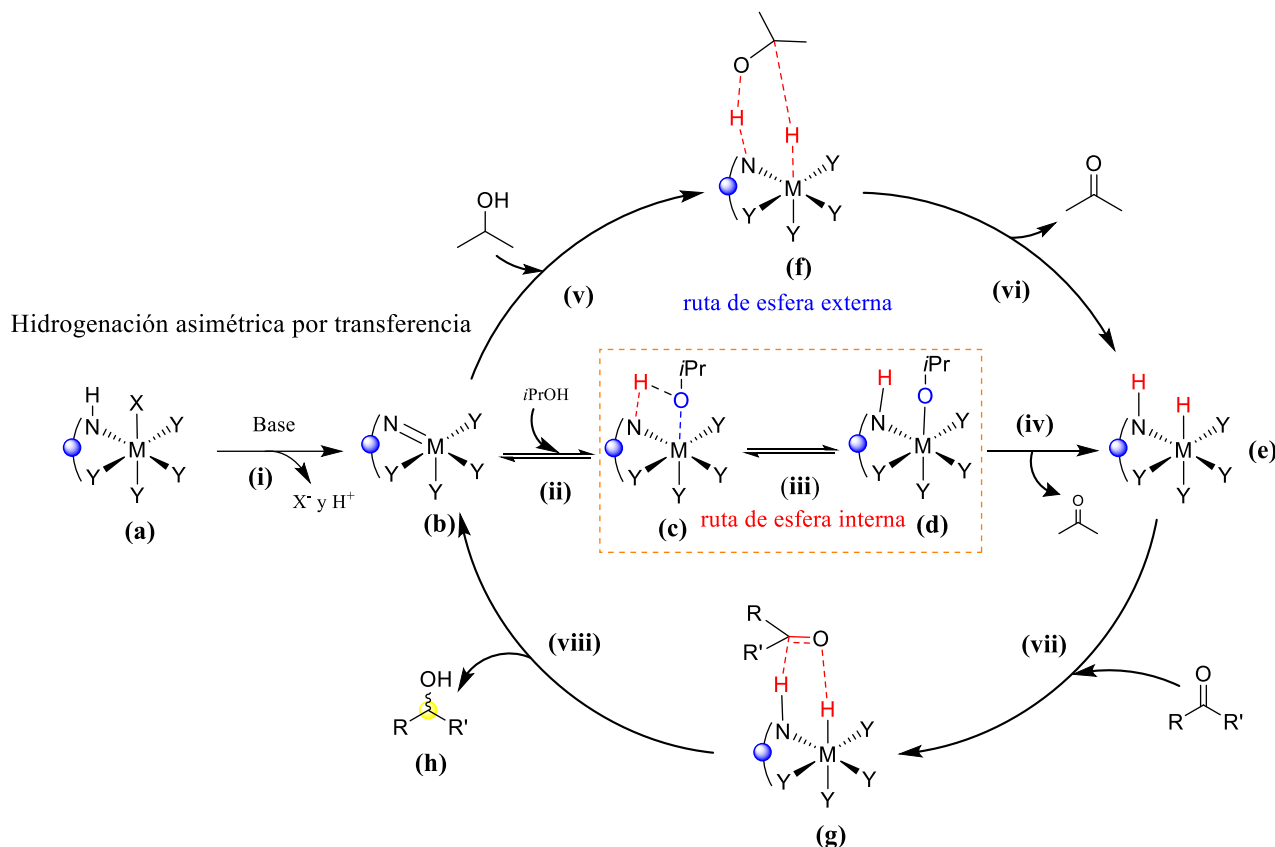


**Figura 24.** Mecanismo de la hidrogenación asimétrica por transferencia<sup>7,33,36</sup>

El precursor catalítico **(a)** reacciona con una base fuerte, eliminando **(i)** el sustituyente  $X^-$  y  $H^+$ , formando un complejo amido **(b)**. La fase activa del catalizador puede obtenerse por dos rutas posibles: esfera interna o externa.

**Ruta de esfera interna:** El *i*PrOH se adiciona **(ii)** al complejo amido, donde el hidrógeno del OH se une al grupo amido y su oxígeno al metal, formando el complejo isopropóxido **(d)**. Posteriormente, mediante una eliminación  $\beta$ -hidruro **(iv)**, se libera una cetona para obtener el hidruro metálico, que es la fase activa del catalizador **(e)**.

**Ruta de esfera externa:** El *i*PrOH se adiciona **(v)** al complejo amido, donde el hidrógeno del OH se une al grupo amido y el hidrógeno del metino al metal **(f)**. Después, se libera **(vi)** una cetona para obtener el hidruro metálico, que es la fase activa del catalizador **(e)**.

A continuación, la cetona proquiral se hidrogena **(vii)** en presencia del hidruro metálico por una eliminación, generando **(g)** y produciendo el alcohol secundario quiral **(h)**.

Finalmente, el alcohol secundario quiral es liberado (**viii**) del complejo, regenerando así el catalizador (**b**) y completando el ciclo catalítico.

### 1.3 Hipótesis

Se tiene conocimiento que la hidrogenación asimétrica de cetonas para producir alcoholes quirales es posible mediante catalizadores de Re(I) y Mn(I), donde la presencia del ligante quiral facilita la enantioselectividad en el producto de reacción. Por lo tanto, se espera que al utilizar complejos de Re(I) y Mn(I) en conjunto con ligantes quirales de tipo iminopiridínicos y/o aminopiridínicos sea posible la hidrogenación asimétrica de cetonas proquirales.

### 1.4 Objetivos

#### 1.4.1 Objetivo general

Sintetizar alcoholes secundarios quirales mediante la reacción de hidrogenación asimétrica de cetonas catalizada por los complejos *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) (**CRe1-CRe11**) o *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) (**CMn1-CMn8**) para generar un exceso enantiomérico.

#### 1.4.2 Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar una variedad de ligantes quirales iminopiridínicos y aminopiridínicos.
- Sintetizar y caracterizar los complejos *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I).
- Realizar la optimización de las condiciones de reacción para obtener el mejor comportamiento catalítico, y así escoger al catalizador más eficiente.
- Concretar una generalización de la reacción para la síntesis de alcoholes secundarios quirales utilizando diferentes derivados de la acetofenona.

### 1.5 Sección experimental

#### 1.5.1 Síntesis de ligantes quirales iminopiridina (LI1-LI9)

La síntesis de los ligantes iminopiridina quirales, se realizó con base en el método reportado en la literatura científica (**Figura 25**).<sup>39</sup> En un matraz bola se disolvieron cantidades equimolares de (*R*)-1-feniletan-1-amina 0.2 mL (1.6 mmol) y 6-metoxipicolinaldehído 0.15 mL (1.6 mmol) en 20 mL de acetonitrilo anhidro (ACN), posteriormente se agregaron 250 mg de tamiz molecular (4 Å) como agente secante. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Al

concluir el período de reacción, la disolución se filtró en diatomita para retirar el tamiz molecular y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15$  mL), después se secó a vacío, aislándose la iminopiridina quiral deseada (**LI1**). Finalmente se determinó un rendimiento del 95%, dividiendo la cantidad del producto aislada experimentalmente entre la cantidad del producto teórica. Las iminas resultantes, también conocidas como bases de Schiff se utilizaron en la síntesis de los complejos de renio al igual que para la síntesis de los ligantes aminopiridina.

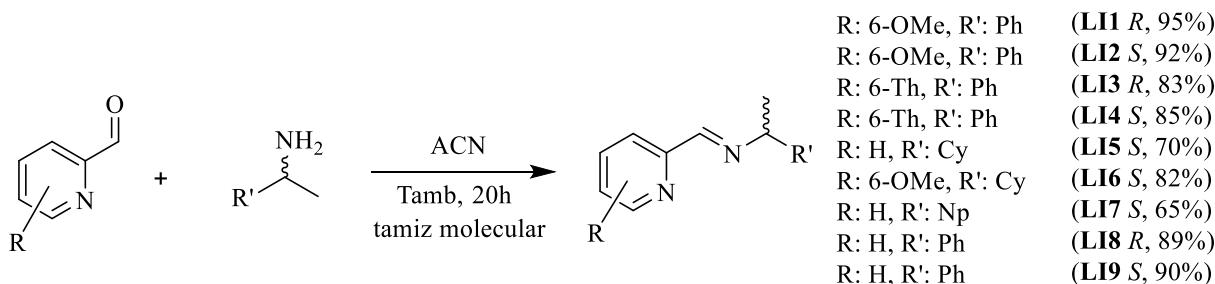


**Figura 25.** Ligantes quirales imínicos sintetizados (**LI1-LI9**)

### 1.5.2 Síntesis de ligante iminopiridina (**LI10**)

Para la síntesis de los ligantes iminopiridina, se realizó con base en el método documentado en la literatura científica (**Figura 26**).<sup>39</sup> En un matraz bola se disolvieron cantidades equimolares de fenilmetanamina 0.287 mL (2.6 mmol) y de 2-piridincarboxaldehído 0.25 mL (2.6 mmol) en 20 mL de ACN anhidro, posteriormente se agregó 250 mg de tamiz molecular (4 Å) como agente secante. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Al concluir el período de reacción, la disolución se filtró en diatomita para retirar el tamiz molecular y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15$  mL), después se secó a vacío, aislándose la iminopiridina deseada (**LI10**). Finalmente se determinó un rendimiento del 92%, dividiendo la cantidad del producto aislada experimentalmente entre la cantidad del producto teórica.

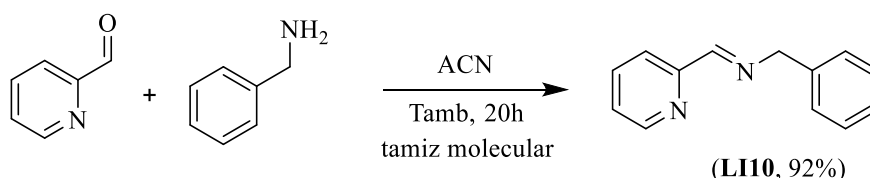


**Figura 26.** Ligante imínico sintetizado (**LI10**)

### 1.5.3 Síntesis de ligantes quirales aminopiridina (**LA1-LA7**)

La síntesis de los ligantes aminopiridina quirales se efectuó con base al método publicado en la literatura científica (**Figura 27**).<sup>40</sup> En un matraz bola se disolvieron 299 mg (1.24 mmol) de (*R*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina (**LI1**) y 70.6 mg (1.86 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  en 10 mL de MeOH a temperatura ambiente. Bajo agitación constante se añadió gota a gota 112 mg (1.86 mmol) de ácido acético durante 5 minutos a baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante

20 h a temperatura ambiente. Al concluir el período de reacción, se removió el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (DCM), después se extrajo con una disolución acuosa saturada de NaCl ( $3 \times 10$  mL). La fase orgánica se colectó y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, posteriormente se concentró a vacío, aislándose la aminopiridina quiral deseada (**LA1**). Finalmente se determinó un rendimiento del 91%, dividiendo la cantidad del producto aislada experimentalmente entre la cantidad del producto teórica. Los ligantes aminopiridina resultantes, se utilizaron en la síntesis de los complejos de manganeso.

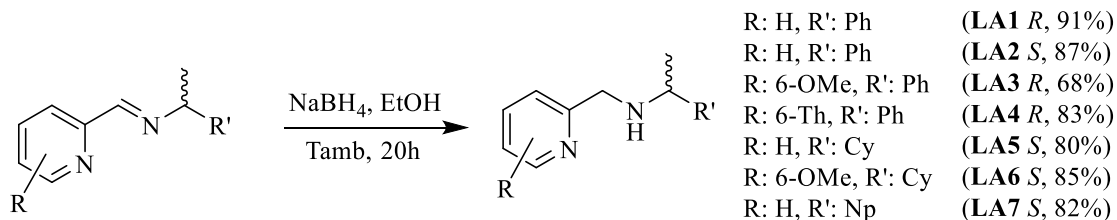


**Figura 27.** Ligantes quirales amínicos sintetizados (**LA1-LA7**)

#### 1.5.4 Síntesis del ligante aminopiridina (**LA8**)

La síntesis de ligantes aminopiridina se efectuó con base al método publicado en la literatura científica (**Figura 28**).<sup>40</sup> En un matraz bola se disolvieron 250 mg (1.27 mmol) de *N*-bencil-1-(piridin-2-il)metanimina (**LI10**) y 72.3 mg (1.9 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  en 10 mL de MeOH a temperatura ambiente. Se mezcló y se añadió gota a gota ácido acético 114.8 mg (1.9 mmol) durante 5 minutos a baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Al concluir el período de reacción, se removió el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en (DCM), después se extrajo con una disolución acuosa de NaCl ( $3 \times 10$  mL). La fase orgánica se colectó y secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, posteriormente se concentró a vacío, sintetizándose la aminopiridina deseada (**LA8**). Finalmente, se determinó un rendimiento del 80%, dividiendo la cantidad del producto aislada experimentalmente entre la cantidad del producto teórica.

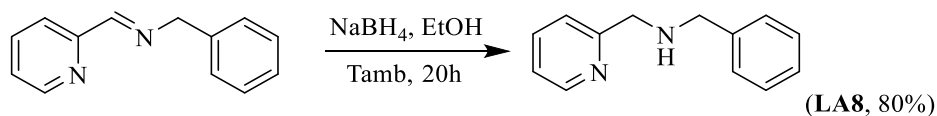


**Figura 28.** Ligante amínico sintetizado (**LA8**)

#### 1.5.5 Síntesis de *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-renio(I) (**CRe11**)

En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron cantidades equimolares de  $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$  (50 mg, 0.123 mmol) y *N*-bencil-1-(piridin-2-il)metanimina (**LA8**) (24.38 mg, 0.123 mmol) en 15

mL de ACN anhidro, la disolución resultante se calentó a reflujo durante 20 h bajo agitación constante. Al concluir el período de reacción, se removió el disolvente a vacío, obteniéndose un sólido de color amarillo. Posteriormente, se lavó con hexano ( $3 \times 10$  mL) y se secó nuevamente a vacío, aislándose el complejo deseado (**CRe11**) (**Figura 29**). Finalmente, se determinó un rendimiento del 79%, dividiendo la cantidad del producto aislada experimentalmente entre la cantidad del producto teórica.

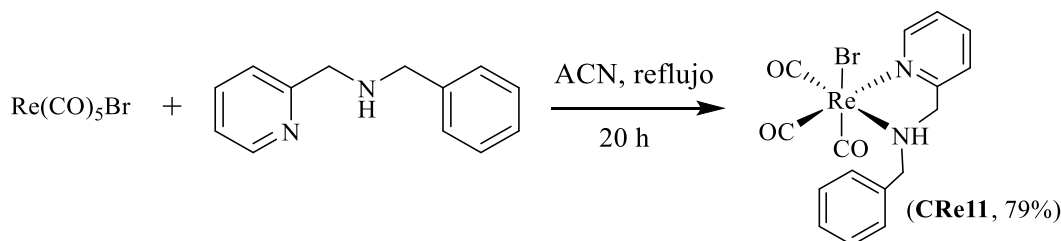


**Figura 29.** Complejo de renio(I) sintetizado (**CRe11**)

### 1.5.6 Síntesis de los complejos de manganeso(I)

Todos los compuestos de Mn(I), fueron sintetizados con base en el método registrado en la literatura científica (**Figura 30**).<sup>7</sup> Todas la reacciones y manipulaciones fueron realizadas bajo atmósfera de nitrógeno al utilizar técnicas de tipo Schlenk.

#### 1.5.6.1 Síntesis de *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) quiral (**CMn1-CMn7**)

En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron cantidades equimolares de  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  100 mg (0.363 mmol) y (*R*)-1-fenil-*N*-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina (**LA1**) 76.5 mg (0.363 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano anhidro (THF), la disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 h bajo agitación constante. Al concluir el período de reacción, el disolvente se removió a vacío, obteniéndose un sólido de color amarillo. Posteriormente, se lavó con hexano ( $3 \times 10$  mL) y se secó nuevamente a vacío, aislándose el complejo deseado (**CMn1**). Finalmente, se determinó un rendimiento del 96%, dividiendo la cantidad del producto aislada experimentalmente entre la cantidad del producto teórica. Estos complejos no fueron caracterizados por RMN de  $^{13}\text{C}$ , debido a su baja solubilidad.

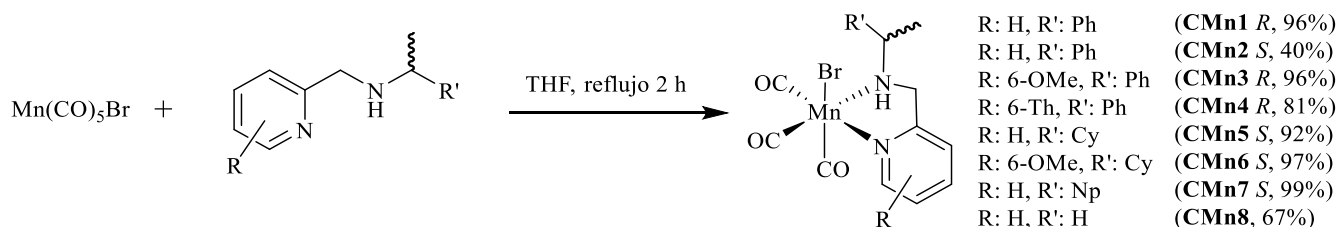


**Figura 30.** Complejos de manganeso(I) sintetizados (**CMn1-CMn7**)

### 1.5.6.2 Síntesis de *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) (CMn8)

En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron cantidades equimolares de  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  60 mg (0.218 mmol) y *N*-bencil-1-(piridin-2-il)metanamina (**LA8**) 43 mg (0.218 mmol) en 15 mL de THF anhidro, la disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 h bajo agitación constante. Al concluir el período de reacción, el disolvente se removió a vacío, obteniéndose un sólido de color amarillo. Posteriormente, se lavó con hexano ( $3 \times 10$  mL) y se secó nuevamente a vacío, aislándose el complejo deseado (**CMn8**) (**Figura 31**). Se obtuvo un rendimiento del 67%, dividiendo la cantidad del producto aislada experimentalmente entre la cantidad del producto teórica.

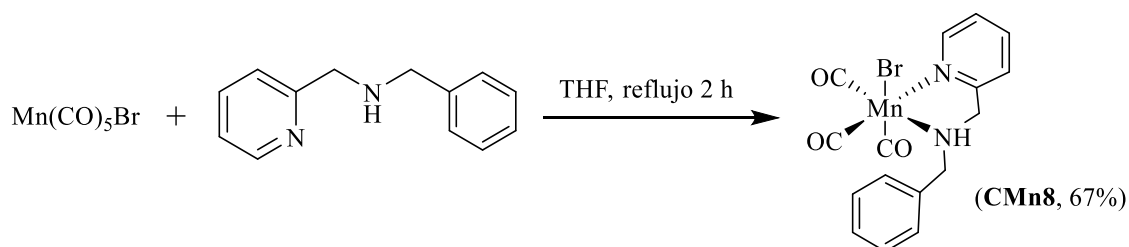


**Figura 31.** Complejo de manganeso(I) sintetizado (**CMn8**)

### 1.5.7 Hidrogenación asimétrica (HA) de cetonas<sup>30</sup>

Dentro de una celda de vidrio se disolvieron 2.25 mg (1 mol%, 0.38 mmol) de *fac*-[(bromuro-(*R*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletíl)metanimina)- $\kappa^2 N$ -(*S*)-tricarbonilrenio(I)] (**CRe1**) y 0.42 mg (1 mol %, 0.38 mmol) de  $\text{KO}^t\text{Bu}$  en 10 mL de tolueno anhidro. Después, se añadieron 45  $\mu\text{L}$  (0.38 mmol) de acetofenona a la mezcla de reacción. La celda se selló herméticamente dentro del reactor Parr y se purgó con  $\text{H}_2$  por 3 ocasiones. Posteriormente, se presurizó a 30 bar con  $\text{H}_2$  y se calentó a 120 °C durante 24 horas bajo agitación constante.

Al concluir el período de reacción, el reactor se enfrió hasta temperatura ambiente para liberar el exceso de gas. El crudo de reacción se filtró en diatomita y se retiró el disolvente a vacío (**Figura 32**). El producto sintetizado se analizó por RMN de  $^1\text{H}$  comparando sus señales con las del reactivo restante, obteniéndose así la conversión en la reacción.

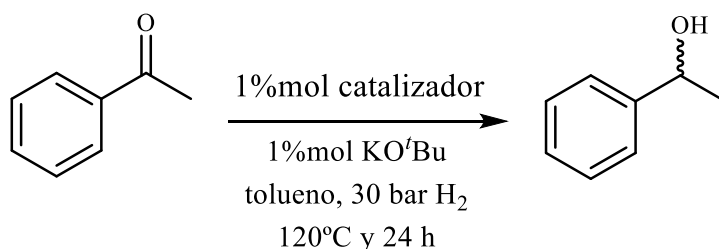


**Figura 32.** Hidrogenación asimétrica de cetonas

### 1.5.8 Hidrogenación asimétrica de cetonas por transferencia de hidrógeno (HAT)<sup>7</sup>

En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 3.27 mg (2 mol%, 0.38 mmol) de *fac*-[(bromuro(*R*)-1-fenil-*N*-(piridin-2-ilmetil-*N*)-etan-1-amina)- $\kappa^2N$ -tricarbonilmanganeso(I)] (**CMn1**) y 1.74 mg (4 mol %, 0.38 mmol) de KO<sup>t</sup>Bu en 2 mL de *i*PrOH anhidro bajo agitación constante. Después, se añadieron 45  $\mu$ L (0.38 mmol) de acetofenona a la mezcla de reacción, posteriormente se calentó a 40°C durante 4 h bajo agitación constante. Al concluir el período de reacción, la disolución se filtró en diatomita y se retiró el disolvente a vacío (**Figura 33**). El crudo de reacción se analizó por RMN de <sup>1</sup>H, comparando sus señales con las del reactivo restante se obtuvo la conversión de la reacción.

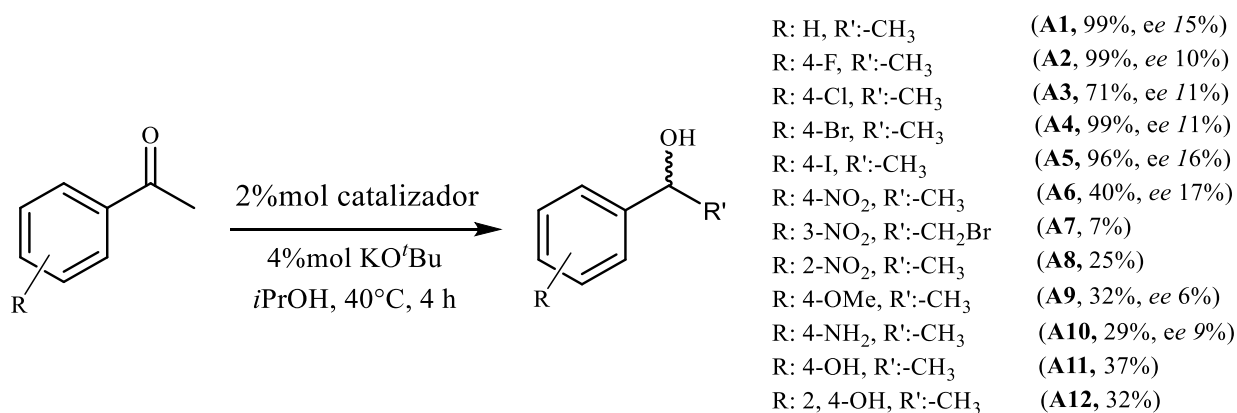


**Figura 33.** Hidrogenación asimétrica de cetonas por transferencia de hidrógeno (**A1-A12**)

El crudo de reacción se purificó por una columna cromatográfica de sílice gel (230–400 *mesh*) utilizando como eluyentes hexano/EtOAc (8:2 *v/v*), para obtener el producto deseado (**A1**). Después, el disolvente se removió a vacío y el producto purificado se analizó por RMN <sup>1</sup>H. Finalmente, el exceso enantiomérico del alcohol obtenido se determinó por CLAR (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento) utilizando una columna quiral OJ-H.

## 1.6 Resultados y discusión

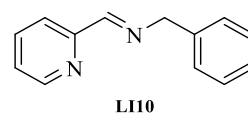
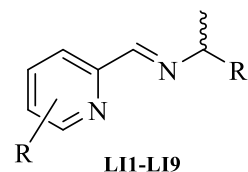
### 1.6.1 Síntesis y caracterización de los ligantes iminopiridina (LI1-LI10)

Los ligantes **LI1-LI10** fueron sintetizados mediante una reacción de condensación entre derivados del 2-piridincarboxaldehído y en la mayoría de los casos con una amina quiral para obtener bases de Schiff. Se lograron rendimientos entre el 65-95% con una apariencia resinosa o sólida entre colores ámbar, amarilla o rojiza. Fueron estables a condiciones atmosféricas y solubles en disolventes orgánicos, sin embargo, se almacenaron evitando el contacto con la humedad debido

a que se podrían hidrolizar. Los ligantes fueron empleados para la síntesis de una variedad de complejos de coordinación y como precursores para la síntesis de ligantes de tipo aminopiridínicos. En la **Tabla 1** se resumen los rendimientos y estereoquímica de los ligantes iminopiridina sintetizados.

**Tabla 1.** Rendimiento y estereoquímica de los ligantes **LI1-LI10**

| Ligante     | Sustituyente |     | Estereoquímica | %Rendimiento<br>aislado |
|-------------|--------------|-----|----------------|-------------------------|
|             | R            | R'  |                |                         |
| <b>LI1</b>  | 6-OMe        | -Ph | <i>R</i>       | 95                      |
| <b>LI2</b>  | 6-OMe        | -Ph | <i>S</i>       | 92                      |
| <b>LI3</b>  | 6-Th         | -Ph | <i>R</i>       | 83                      |
| <b>LI4</b>  | 6-Th         | -Ph | <i>S</i>       | 85                      |
| <b>LI5</b>  | -H           | -Cy | <i>S</i>       | 70                      |
| <b>LI6</b>  | 6-OMe        | -Cy | <i>S</i>       | 82                      |
| <b>LI7</b>  | -H           | -Np | <i>S</i>       | 65                      |
| <b>LI8</b>  | -H           | -Ph | <i>R</i>       | 89                      |
| <b>LI9</b>  | -H           | -Ph | <i>S</i>       | 90                      |
| <b>LI10</b> | X: N         | -   | -              | 92                      |



Los ligantes fueron caracterizados por las técnicas de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (protón) y  $^{13}\text{C}$  (carbono), por espectroscopía en el infrarrojo (IR-ATR) y por espectrometría de masas (EM) utilizando la técnica DART. Se toma como ejemplo el ligante **LI1** para la descripción de las señales características de las técnicas usadas. Los demás ligantes presentan un comportamiento similar.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 34**) se pueden observar las señales correspondientes a los dieciséis hidrógenos presentes en el ligante **LI1**. Las señales son las siguientes: un doblete a 1.52 ppm corresponde al metilo del centro quiral, un singulete a 3.88 ppm corresponde al metilo del metoxilo, un cuadruplete a 4.52 ppm corresponde al metino del carbono quiral, tres señales en 6.67, 7.51 y 7.62 ppm corresponden al anillo piridínico, tres señales en 7.16, 7.26 y 7.35 ppm corresponden al fenilo y un singulete a 8.28 ppm corresponde al metino de la imina.

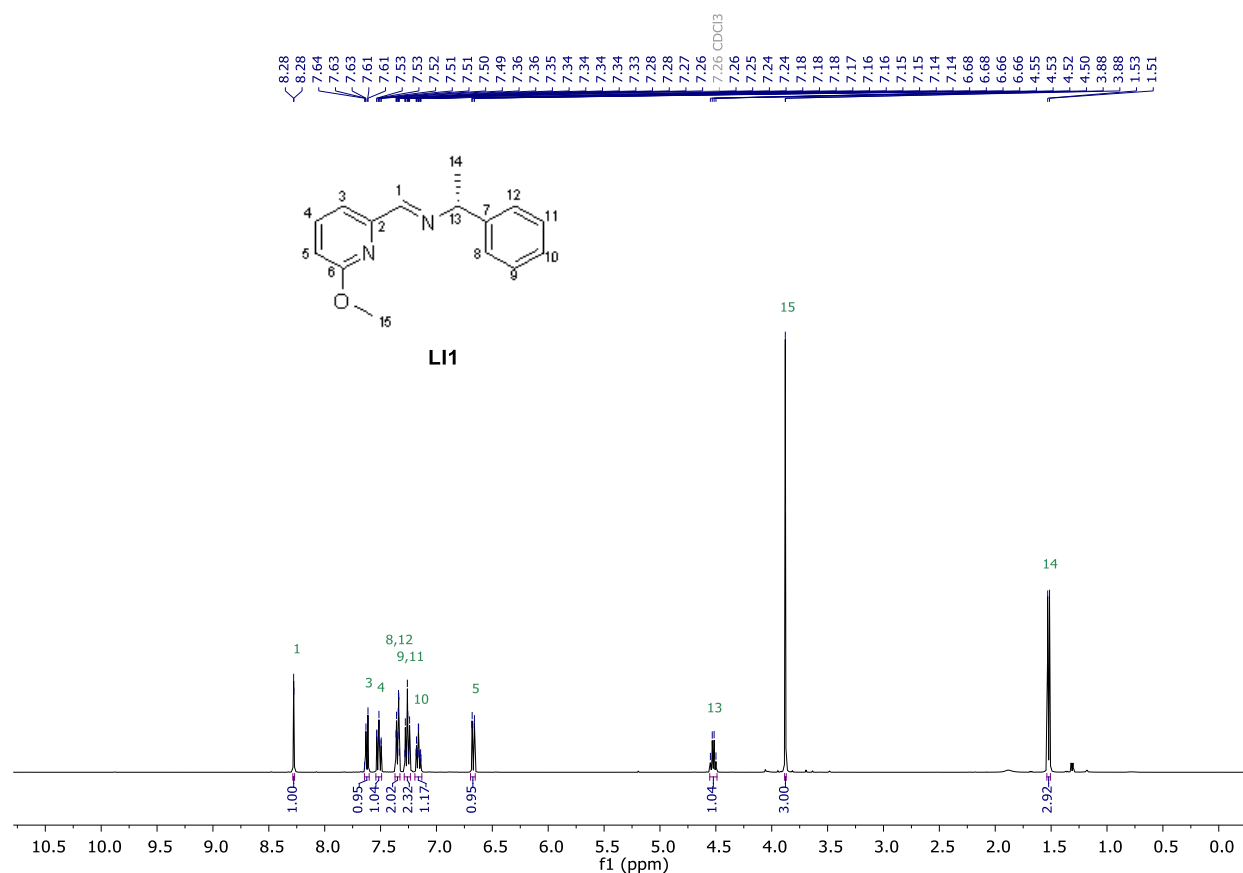


**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante **LI1**

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 35**) se observaron las señales correspondientes a los quince carbonos presentes en el ligante **LI1**. Las señales son las siguientes: una señal a 24.78 ppm corresponde al carbono del metilo, una señal a 53.46 ppm corresponde al carbono del metilo del metoxilo, una señal a 69.68 ppm corresponde al carbono quiral, las señales a 112.07, 114.22, 138.94, 160.70 y 163.97 ppm corresponden a los carbonos de la piridina, las señales a 125.84, 126.93, 128.84 y 144.94 ppm corresponden a las señales del fenilo y la señal a 152.56 ppm corresponde al carbono base del nitrógeno imínico.

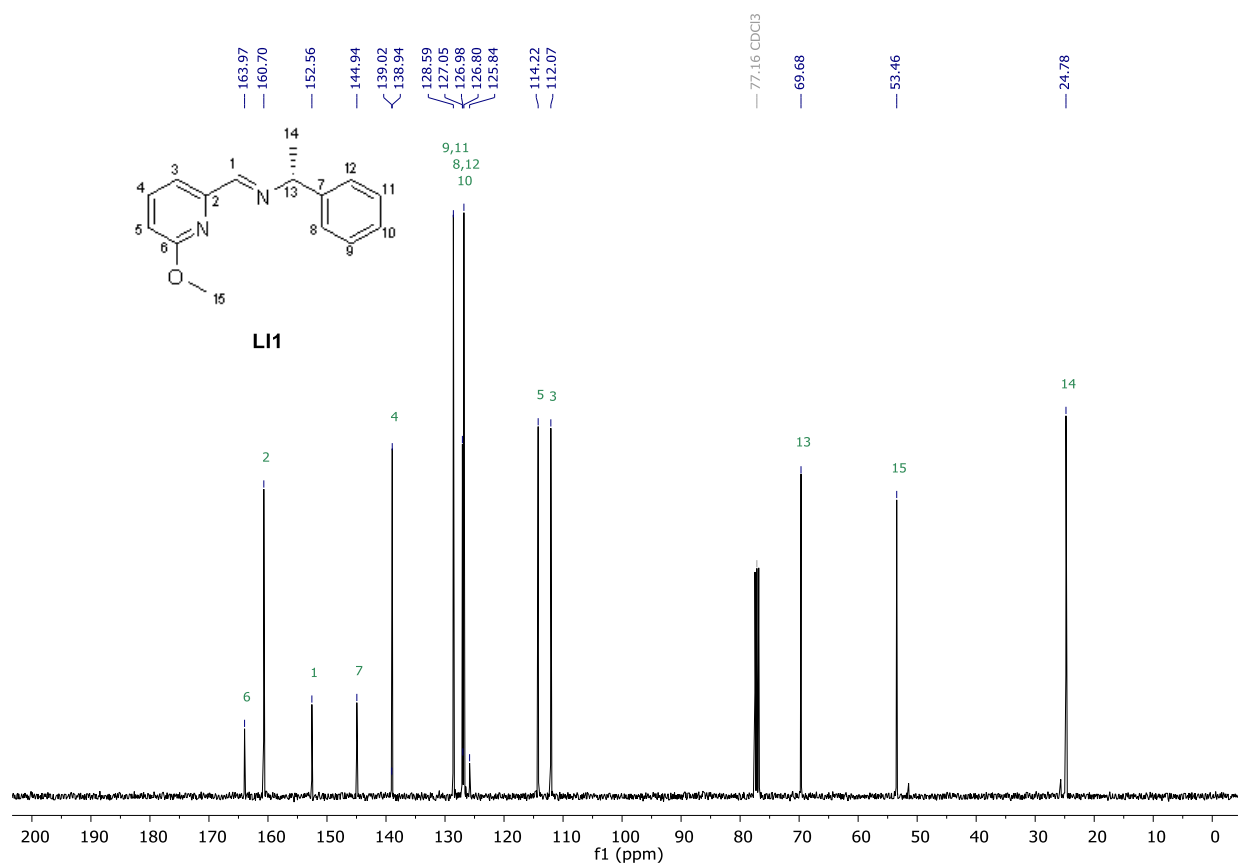


**Figura 35.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del ligante **LI1**

El espectro en el infrarrojo (IR) (**Figura 36**) brindó información sobre los grupos funcionales característicos del ligante **LI1**, las bandas más representativas son las vibraciones de los enlaces: C=N imínico presente en 1646 cm<sup>-1</sup>, la vibración del enlace C=N en la piridina con dos bandas en 1592 y 1571 cm<sup>-1</sup>, la vibración del enlace C–O del metoxilo con dos bandas en 1263 y 1031 cm<sup>-1</sup>.

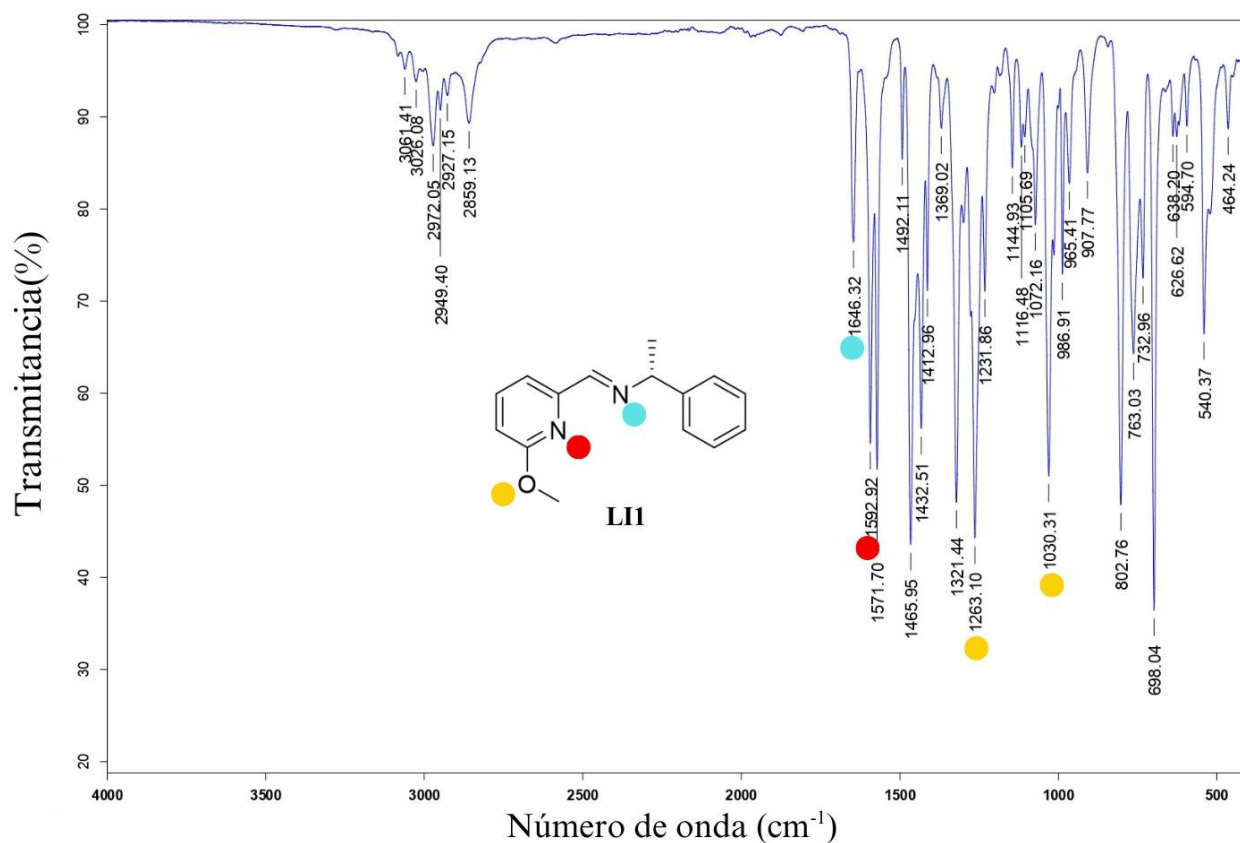


**Figura 36.** Espectro en el infrarrojo del ligante **LI1**

Finalmente, la técnica DART de espectrometría de masas permitió encontrar la relación masa/carga ( $m/z$ ) del ion molecular  $[M+1]^+$ , siendo de 241  $m/z$ , con una masa exacta de 241.13357  $m/z$  que corresponde a la masa del ligante **LI1** sintetizado. En la **Tabla 2** se resumen las señales más importantes de los ligantes **LI1-LI10**.

**Tabla 2.** Resultados de las pruebas de caracterización de los ligantes **LI1-LI10**

| Ligante     | RMN de $^1\text{H}$ (ppm)             |                       | RMN de $^{13}\text{C}$<br>(ppm)       | IR ( $\text{cm}^{-1}$ )           |                                      | Masa Exacta<br>( $m/z$ ) |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
|             | Metino<br>$\text{CH}=\text{N}$ , (1H) | Metino<br>quiral (1H) | Metino<br>$\text{CH}=\text{N}$ , (1C) | $\nu(\text{C}=\text{N})$<br>imina | $\nu(\text{C}=\text{N})$<br>piridina | $[M+1]^+$                |
| <b>LI1</b>  | 8.28                                  | 4.52                  | 152.56                                | 1646                              | 1592 y 1571                          | 241.1344                 |
| <b>LI2</b>  | 8.28                                  | 4.52                  | 152.55                                | 1646                              | 1592 y 1571                          | 241.13357                |
| <b>LI3</b>  | 8.42                                  | 4.56                  | 152.29                                | 1645                              | 1581 y 1563                          | 293.1116                 |
| <b>LI4</b>  | 8.53                                  | 4.67                  | 152.28                                | 1645                              | 1581 y 1563                          | 293.11041                |
| <b>LI5</b>  | 8.62                                  | 3.11                  | 155.05                                | 1645                              | 1586 y 1566                          | 217.16958                |
| <b>LI6</b>  | 8.19                                  | 3.08                  | 152.64                                | 1647                              | 1592 y 1572                          | 247.18077                |
| <b>LI7</b>  | 8.51                                  | 5.46                  | 154.91                                | 1645                              | 1586 y 1566                          | 261.13937                |
| <b>LI8</b>  | 8.65                                  | 4.66                  | 154.92                                | 1644                              | 1585 y 1566                          | 211.12374                |
| <b>LI9</b>  | 8.54                                  | 4.56                  | 154.86                                | 1644                              | 1585 y 1566                          | 211.12260                |
| <b>LI10</b> | 8.54                                  | -                     | 154.59                                | 1645                              | 1585 y 1566                          | 197.10861                |

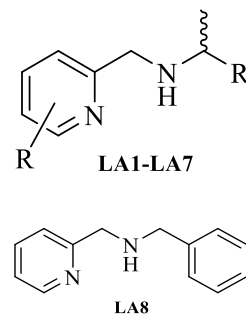
Con los ligantes iminopiridina debidamente caracterizados se procedió a la síntesis de los distintos ligantes amínicos y complejos de renio.

### 1.6.2 Síntesis y caracterización de los ligantes aminopiridina (LA1-LA8)

Los ligantes **LA1-LA8** fueron sintetizados mediante una reacción de reducción de los ligantes iminopiridina sintetizados previamente para obtener ligantes aminopiridina. Con estos ligantes se lograron rendimientos entre el 68-91%. Su apariencia general fue resinosa o sólida entre colores ámbar, amarilla o rojiza. Fueron estables a condiciones atmosféricas, además de ser solubles en disolventes orgánicos. Estos ligantes fueron empleados para sintetizar una serie de complejos de manganeso y renio. En la **Tabla 3** se resumen los rendimientos y estereoquímica de los ligantes aminopiridina sintetizados.

**Tabla 3.** Rendimiento y estereoquímica de los ligantes **LA1-LA8**

| Ligante    | Sustituyente |     | Estereoquímica | %Rendimiento aislado |
|------------|--------------|-----|----------------|----------------------|
|            | R            | R'  |                |                      |
| <b>LA1</b> | -H           | -Ph | <i>R</i>       | 91                   |
| <b>LA2</b> | -H           | -Ph | <i>S</i>       | 87                   |
| <b>LA3</b> | 6-OMe        | -Ph | <i>R</i>       | 68                   |
| <b>LA4</b> | 6-Th         | -Ph | <i>R</i>       | 83                   |
| <b>LA5</b> | -H           | -Cy | <i>S</i>       | 80                   |
| <b>LA6</b> | 6-OMe        | -Cy | <i>S</i>       | 85                   |
| <b>LA7</b> | -H           | -Np | <i>S</i>       | 82                   |
| <b>LA8</b> | -H           | -   | -              | 80                   |



Los ligantes sintetizados fueron caracterizados por las técnicas de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (protón) y  $^{13}\text{C}$  (carbono), por espectroscopía en el infrarrojo (IR-ATR) y por espectrometría de masas (EM) utilizando la técnica DART. Se tomó como ejemplo el ligante **LA3** para la descripción de las señales características de las técnicas utilizadas. Todos los demás ligantes tienen un resultado semejante.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 37**) se observaron las señales correspondientes a los dieciocho hidrógenos presentes en el ligante **LA3**. Las señales son las siguientes: un doblete a 1.31 ppm corresponde al metilo del centro quiral, un doblete a 3.56 ppm corresponde al metileno de la amina, un cuadruplete a 3.72 ppm corresponde al metino del carbono quiral, un singulete a 3.83 ppm corresponde al metilo del metoxilo, un singulete a 4.56 ppm corresponde a la amina, tres señales en 6.49, 6.64 y 7.38 ppm que corresponden al anillo piridínico y dos señales en 7.16 y 7.25 ppm corresponden al fenilo.

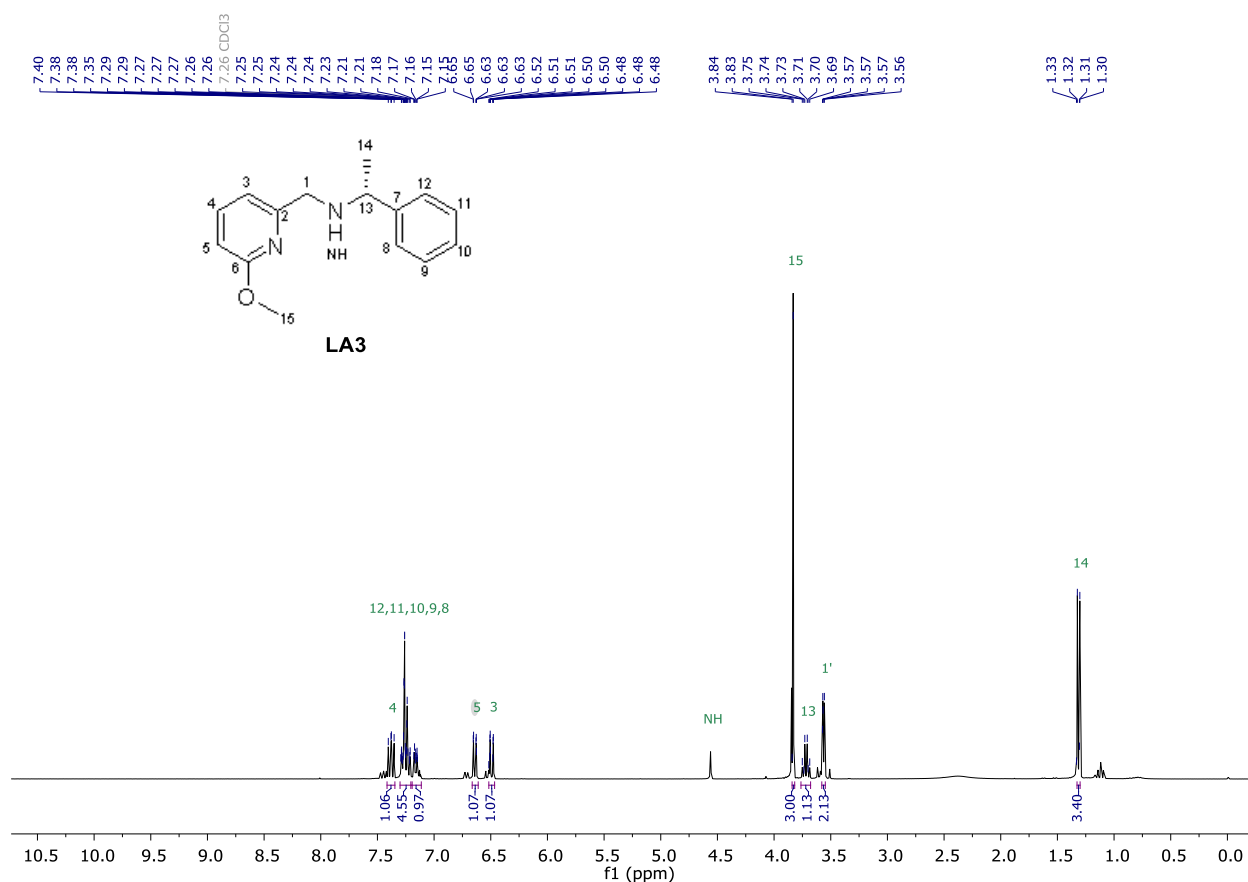


**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante **LA3**

Al compararlo con el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante **LI1** (**Figura 34**), la ausencia de la señal a 8.28 ppm asociada al metino de la imina y la aparición de la señal a 3.56 ppm relacionada con el metileno de la amina indican la reducción del grupo imínico ( $\text{C}=\text{N}$ ) hacia el grupo amínico ( $\text{C}-\text{NH}$ ), lo que indica la obtención del ligante deseado.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 38**) se observaron las señales correspondientes a los quince carbonos presentes en el ligante **LA3**. Las señales son las siguientes: una señal a 24.66 ppm corresponde al carbono del metilo, una señal a 52.48 ppm corresponde al carbono base del nitrógeno amínico, una señal a 53.36 corresponde al carbono del metilo del metoxilo, una señal a 57.71 ppm corresponde al carbono quiral, las cinco señales a 108.7, 114.9, 138.9, 157.48 y 163.98 ppm corresponden a los carbonos de la piridina y las cuatro señales a 126.94, 127.07, 128.56 y 145.45 ppm corresponden a los carbonos del fenilo.

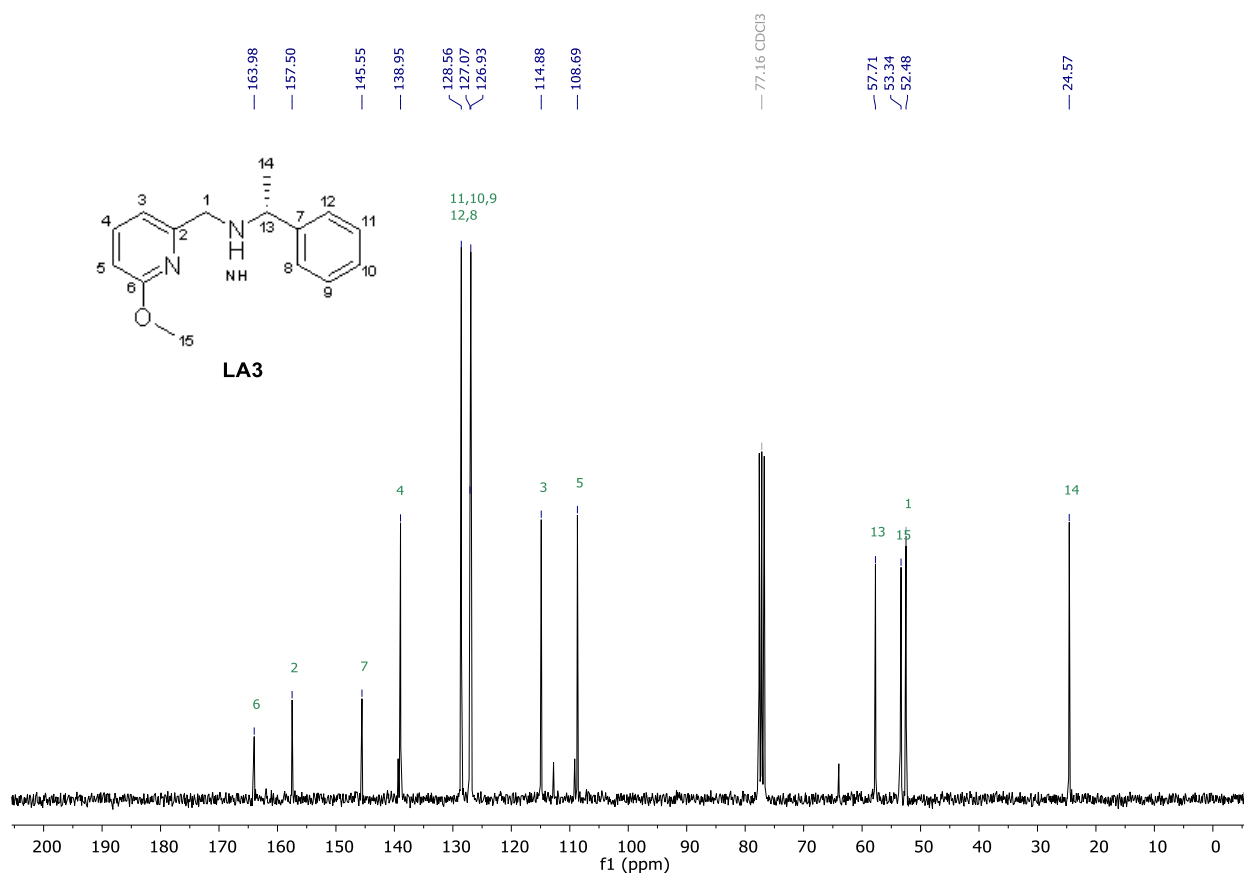


**Figura 38.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del ligante **LA3**

Al contrastarlo con el espectro de RMN de <sup>13</sup>C del ligante **LI1** (**Figura 35**) la falta de la señal a 152.56 ppm asociada al carbono base del nitrógeno imínico y la aparición de la señal a 52.48 ppm asociada al carbono base del nitrógeno de la amínico denota la reducción del grupo imínico (C=N) hacia el grupo amínico (C-NH) y a la debida obtención del ligante deseado.

El espectro en el infrarrojo (IR) (**Figura 39**) brindó información sobre los grupos funcionales característicos del ligante amínico **LA3**, las bandas obtenidas son las vibraciones de los enlaces: C-N amínico con bandas en 3316 y 1577 cm<sup>-1</sup>, C=N piridínico con la banda en 1597 cm<sup>-1</sup> y la vibración del enlace C-O del metoxilo con dos bandas en 1261 y 1030 cm<sup>-1</sup>.

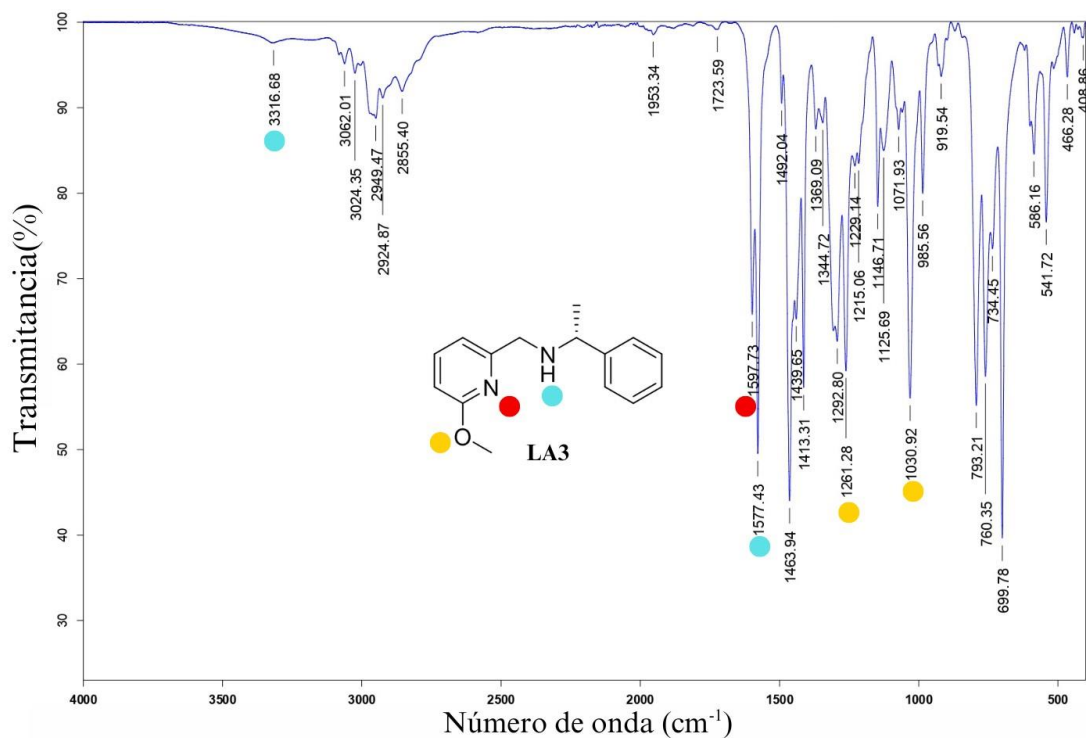


**Figura 39.** Espectro en el infrarrojo del ligante **LA3**

A diferencia del espectro en el infrarrojo del ligante **LI1** (**Figura 36**) la ausencia de la banda en  $1646\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la vibración del enlace imínico  $\text{C}=\text{N}$  y la aparición de las bandas en  $3316$  y  $1577\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la vibración del enlace amínico  $\text{C}-\text{NH}$ , sugiere la reducción del grupo imínico ( $\text{C}=\text{N}$ ) hacia el grupo amínico ( $\text{C}-\text{NH}$ ).

Finalmente, la espectrometría de masas (DART) permitió encontrar la relación masa/carga ( $m/z$ ) del ion molecular  $[\text{M}+1]^+$ , siendo de  $243\text{ }m/z$  y su masa exacta de  $243.14888\text{ }m/z$  que corresponde a la masa del ligante **LA3** sintetizado. En la **Tabla 4** se resumen las señales más importantes de los ligantes **LA1-LA8**.

**Tabla 4.** Resultados de las pruebas de caracterización de los ligantes **LA1-LA8**

| Ligante    | RMN de $^1\text{H}$ (ppm)              |                    | RMN de $^{13}\text{C}$ (ppm)           | IR ( $\text{cm}^{-1}$ )         |                                   | Masa Exacta ( $m/z$ ) |
|------------|----------------------------------------|--------------------|----------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|            | Metileno $\text{CH}_2-\text{N}$ , (2H) | Metino quiral (1H) | Metileno $\text{CH}_2-\text{N}$ , (1C) | $\nu(\text{C}-\text{NH})$ amina | $\nu(\text{C}=\text{N})$ piridina | $[\text{M}+1]^+$      |
| <b>LA1</b> | 3.77                                   | 3.85               | 53.18                                  | 3315 y 1569                     | 1590                              | 213.13813             |
| <b>LA2</b> | 3.65                                   | 3.73               | 53.19                                  | 3318 y 1569                     | 1590                              | 213.13914             |
| <b>LA3</b> | 3.83                                   | 3.72               | 52.48                                  | 3316 y 1577                     | 1597                              | 243.14888             |
| <b>LA4</b> | 3.64                                   | 3.75               | 52.64                                  | 3314 y 1569                     | 1584                              | 295.12650             |
| <b>LA5</b> | 3.60                                   | 3.81               | 53.04                                  | 3320 y 1569                     | 1590                              | 219.18554             |
| <b>LA6</b> | 3.91                                   | 3.78               | 52.45                                  | 3320 y 1578                     | 1597                              | 249.19710             |
| <b>LA7</b> | 3.87                                   | 4.75               | 53.09                                  | 3317 y 1568                     | 1590                              | 263.15319             |
| <b>LA8</b> | 3.86                                   | -                  | 53.60                                  | 3308 y 1569                     | 1590                              | 199.12256             |

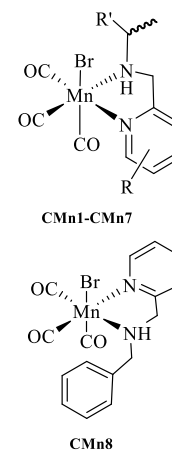
Con los ligantes aminopiridina debidamente caracterizados se procedió a la síntesis de los diferentes complejos de manganeso y renio.

### 1.6.3 Síntesis y caracterización de los complejos *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) (CMn1-CMn8)

Una familia de complejos **CMn1-CMn8** de tipo  $[\text{Mn}(\text{N}-\text{N})(\text{CO})_3\text{Br}]$  donde N-N hace referencia al ligante aminopiridina utilizado, fue sintetizado mediante la reacción del precursor  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  en presencia de cantidades equimolares del ligante dinitrogenado (**LA1-LA8**). Con estos complejos se lograron rendimientos aislados entre el 40-96%. Su apariencia general fue sólida de colores amarillos, son inestables a condiciones del medio ambiente y poco solubles en disolventes orgánicos a temperatura ambiente. Estos complejos fueron empleados en pruebas catalíticas y posteriormente en pruebas biológicas. En la **Tabla 5** se resumen los rendimientos, estereoquímica y punto de fusión de los complejos *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) sintetizados (**CMn1-CMn8**).

**Tabla 5.** Rendimiento, estereoquímica y punto de fusión de los complejos **CMn1-CMn8**

| Complejo    | Sustituyente |     | Estereoquímica | %Rendimiento aislado | Punto de fusión (°C) |
|-------------|--------------|-----|----------------|----------------------|----------------------|
|             | R            | R'  |                |                      |                      |
| <b>CMn1</b> | -H           | -Ph | <i>R</i>       | 96                   | 108-111              |
| <b>CMn2</b> | -H           | -Ph | <i>S</i>       | 40                   | 118-121              |
| <b>CMn3</b> | 6-OMe        | -Ph | <i>R</i>       | 96                   | 175-178              |
| <b>CMn4</b> | 6-Th         | -Ph | <i>R</i>       | 81                   | 118-120              |
| <b>CMn5</b> | -H           | -Cy | <i>S</i>       | 92                   | 133-135              |
| <b>CMn6</b> | 6-OMe        | -Cy | <i>S</i>       | 97                   | 187-190              |
| <b>CMn7</b> | -H           | -Np | <i>S</i>       | 99                   | 186-188              |
| <b>CMn8</b> | -H           | -   | -              | 67                   | 100-104              |



Los complejos fueron caracterizados por las técnicas de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (protón), por espectroscopía en el infrarrojo (IR-ATR) y por espectrometría de masas (EM) utilizando la técnica  $\text{FAB}^+$ . Se tomó como ejemplo el complejo **CMn3** para la descripción de las señales características de las técnicas empleadas. Todos los demás complejos presentan un resultado análogo.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 40**) se pudieron observar las señales correspondientes a los dieciocho hidrógenos presentes en el complejo **CMn3**. Las señales son las siguientes: un doblete a 1.71 ppm corresponde al metilo del centro quiral, una señal a 3.34 ppm corresponde al metilo del metoxilo, una señal a 3.77 ppm corresponde al metino quiral, una señal a 4.07 ppm corresponde al metileno de la amina, una señal a 5.74 ppm corresponde a la amina, tres señales a 6.64, 7.08 y 7.93 ppm corresponden al anillo piridínico y una señal entre 7.28-7.43 ppm corresponde al fenilo.

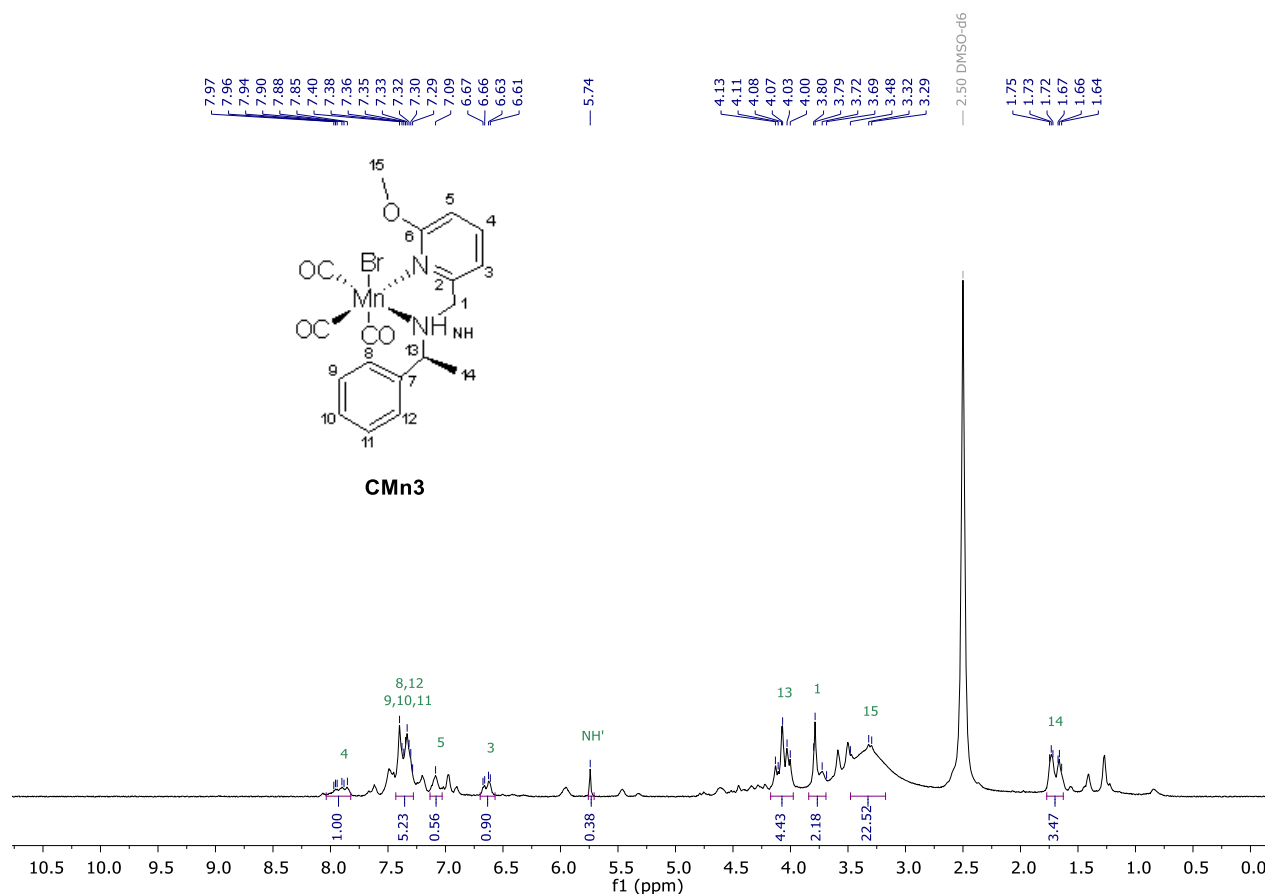


**Figura 40.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo **CMn3**

Al diferenciarlo con el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante **LA3** (**Figura 37**), el desplazamiento de las señales está relacionada al diferente ambiente químico que presenta la molécula causada por la coordinación del ligante al metal, lo que resulta en la formación del complejo de Mn(I).

Las señales obtenidas no presentan una multiplicidad definida, principalmente por la baja solubilidad del complejo y por la formación de un precipitado. Esto genera un desajuste en el *shim*, el cual es un proceso que optimiza la homogeneidad del campo magnético en la técnica de RMN, lo que resulta en un ensanchamiento de las señales.

La precipitación se atribuye a la baja estabilidad que presenta el complejo en disolución, debido a la interacción metal-ligante que existe, en este caso el Mn(I) es un ácido duro y tanto la amina como la piridina son bases blandas, lo que genera una baja estabilización del complejo.

Aunado a lo anterior la acidez del  $\text{CDCl}_3\text{-d}$  (cloroformo deuterado) en un factor que promueve la hidrólisis del centro metálico promocionando la descomposición del complejo.<sup>41</sup> Debido a la baja solubilidad de los complejos de Mn(I) no fue posible la toma de un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

El espectro en el infrarrojo (IR) (**Figura 41**) brindó información más relevante sobre los grupos funcionales característicos del complejo **CMn3**, las bandas obtenidas son las vibraciones de los enlaces: C–NH amínico con bandas en 3191 y 1574  $\text{cm}^{-1}$ , C=N piridínico con la banda en 1607  $\text{cm}^{-1}$  y la vibración del enlace C–O del metoxilo con dos bandas en 1306 y 1080  $\text{cm}^{-1}$ .

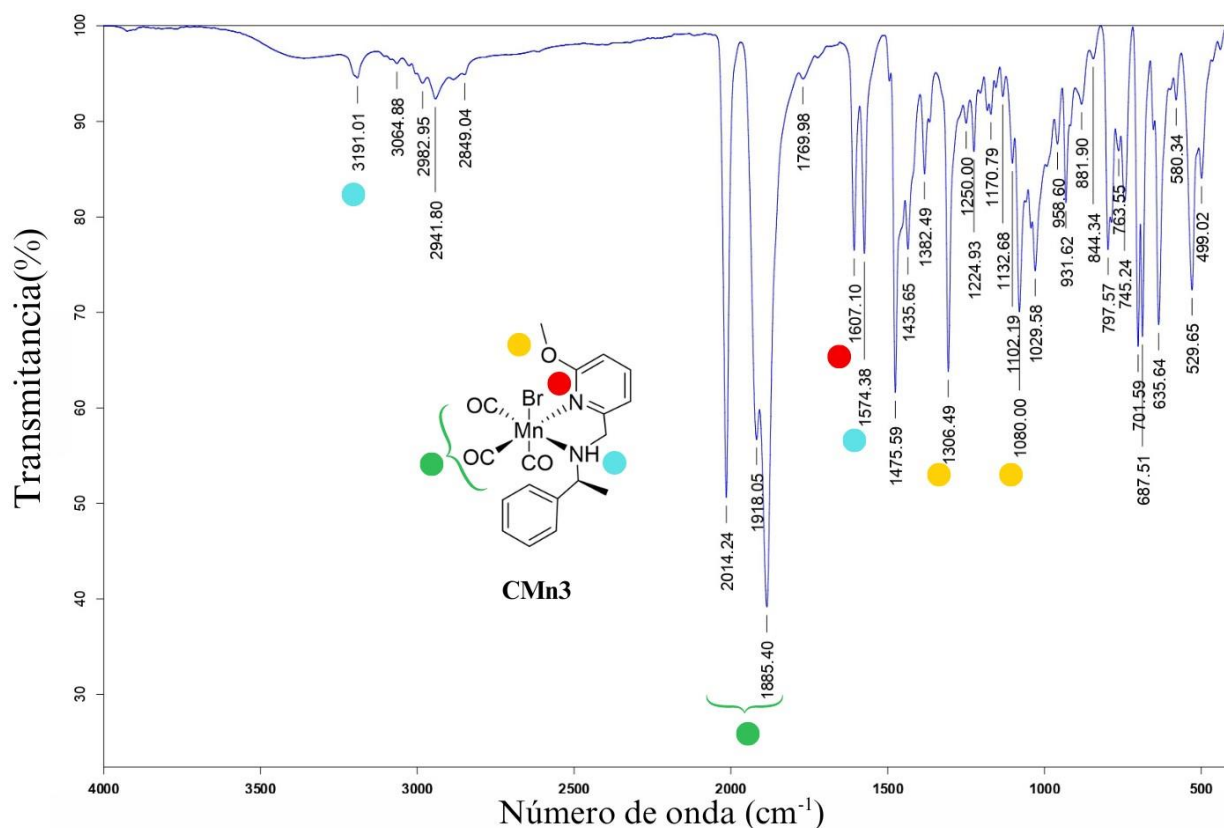


**Figura 41.** Espectro en el infrarrojo del complejo **CMn3**

La aparición de estas bandas indica la existencia del ligante en el sólido obtenido. Además, las señales más representativas en el espectro son los tres carbonilos metálicos (CO), presentes en 2014, 1918, 1885  $\text{cm}^{-1}$ . Sin embargo, la banda a 1918  $\text{cm}^{-1}$  es un hombro de la banda a 1885  $\text{cm}^{-1}$  indicando un traslape entre ellas, siendo estos los carbonilos ecuatoriales en el complejo. Este comportamiento es característico de tres carbonilos en configuración *fac* presentes en una geometría octaédrica.<sup>41</sup>

A diferencia del espectro en el infrarrojo del ligante **LA3** (**Figura 39**) la aparición del conjunto de bandas referente a los carbonilos apunta a la formación del complejo de Mn(I) esperado. Una explicación más profunda sobre estas tres bandas de carbonilos de configuración *fac*, son descritas por los complejos análogos de Re(I) mostradas en la sección 2.6.1.2 del capítulo 2.

Finalmente, la técnica de espectrometría de masas (FAB)<sup>+</sup> permitió encontrar la relación masa/carga (*m/z*) del ion molecular [M-3(CO)]<sup>+</sup>, siendo de 377 *m/z* que corresponde al fragmento relacionado a la pérdida de los tres carbonilos presentes en el complejo **CMn3** sintetizado. En la **Tabla 6** se resumen las señales más importantes de los complejos **CMn1-CMn8**.

**Tabla 6.** Resultados de las pruebas de caracterización de los complejos **CMn1-CMn8**

| Complejo    | RMN de <sup>1</sup> H (ppm)          |                       | IR (cm <sup>-1</sup> ) |                  |                    | Masa ( <i>m/z</i> )<br>[M+1] <sup>+</sup> |
|-------------|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------|--------------------|-------------------------------------------|
|             | Metileno<br>CH <sub>2</sub> -N, (2H) | Metino<br>quiral (1H) | ν(CO)<br>carbonilo     | ν(C-NH)<br>amina | ν(C=N)<br>piridina |                                           |
| <b>CMn1</b> | 3.80                                 | 4.37                  | 2019 y 1898            | 3195 y 1570      | 1605               | 348                                       |
| <b>CMn2</b> | 3.88                                 | 4.23                  | 2016 y 1896            | 3201             | 1609               | 348                                       |
| <b>CMn3</b> | 3.79                                 | 4.11                  | 2016, 1921<br>y 1888   | 3193 y 1574      | 1607               | 378                                       |
| <b>CMn4</b> | 3.62                                 | 4.09                  | 2016, 1923<br>y 1892   | 3192 y 1569      | 1599               | 430                                       |
| <b>CMn5</b> | 4.33                                 | 3.78                  | 2019 y 1900            | 3213 y 1570      | 1609               | 354                                       |
| <b>CMn6</b> | 4.40                                 | 3.15                  | 2015, 1920<br>y 1899   | 3222 y 1575      | 1607               | 382                                       |
| <b>CMn7</b> | 3.59                                 | 5.29                  | 2021 y 1906            | 3203             | 1609               | 560<br>[M+DMSO+H] <sup>+</sup>            |
| <b>CMn8</b> | 3.83                                 | -                     | 2018 y 1892            | 3206 y 1570      | 1607               | 332                                       |

Con los resultados anteriores es posible afirmar que los complejos de *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) fueron obtenidos. Con la serie de complejos sintetizados se procedió a la optimización de las condiciones de reacción para la hidrogenación asimétrica de cetonas a alcoholes.

## 1.6.4 Pruebas catalíticas

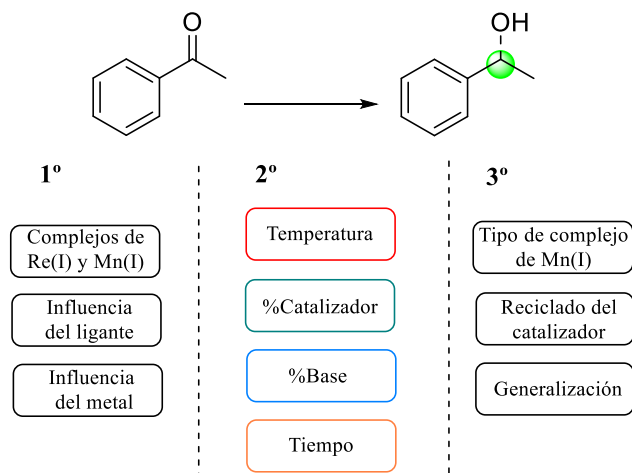
### 1.6.4.1 Optimización de reacción

El objetivo principal de cualquier catalizador es poder *optimizar* la velocidad de reacción durante la transformación de reactivos a productos.<sup>42</sup> Sin embargo, es crucial comprender que la optimización implica un proceso de mejora para alcanzar el máximo desempeño en el sistema estudiado.<sup>43</sup>

Tradicionalmente, la optimización en química se lleva a cabo mediante la observación de la influencia de un solo factor y el análisis de su respuesta experimental. Este proceso, conocido como optimización de *una variable a la vez*, implica mantener constantes las demás variables mientras una cambia.<sup>43</sup> También resulta fundamental tener un buen juicio crítico para seleccionar correctamente las variables a optimizar.<sup>44</sup>

Se escogió utilizar el proceso de optimización de *una variable a la vez* para el desarrollo experimental de este trabajo, porque éste muestra un panorama inicial del sistema catalítico elaborado. Sin embargo, la principal desventaja de esta técnica es que no incluye los diversos efectos interactivos entre las variables, además de requerir un mayor número de experimentos para optimizar las condiciones de reacción.<sup>43</sup>

Para la optimización de la reacción de hidrogenación se escogió a la acetofenona como sustrato modelo<sup>45</sup>, debido a que es una cetona proquiral, esto ocasiona que al momento de ser hidrogenada se obtiene un alcohol secundario quiral. Para poder conocer y después optimizar las condiciones de la reacción, se propuso el diagrama presentado en el **Esquema 1**.



**Esquema 1.** Estrategia para la optimización de reacción

En la **1º** parte se siguió una secuencia de pasos para conocer y entender el comportamiento catalítico. Con la **2º** parte se expuso la influencia de las condiciones de reacción de *una variable a la vez* como lo son: temperatura, carga catalítica, carga de base y el tiempo. Finalmente, en la **3º** parte, se analizaron el efecto de utilizar diferentes precursores catalíticos análogos (**CMn2-CMn8**), el reciclado del catalizador y la generalización de la reacción. Esta estrategia se siguió con base en mejorar la conversión y la enantioselectividad del producto de reacción.

#### 1.6.4.2 Hidrogenación de cetonas empleando catalizadores de Re(I)

Como se ha reportado en la literatura científica, los complejos difosfin-amino tricarbonil Re(I) han sido catalizadores eficientes para la hidrogenación de cetonas a alcoholes utilizando hidrógeno molecular H<sub>2</sub>.<sup>28, 46</sup> Por lo tanto, inicialmente se decidió probar la actividad catalítica del complejo *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) quiral **CRe1**, debido a la estabilidad mostrada por este complejo de renio.<sup>13</sup> Se inició con las primeras pruebas catalíticas utilizando la metodología de hidrogenación asimétrica (HA) detallada anteriormente en la sección experimental 1.5.7. En la **Tabla 7** se muestran los experimentos **1-5** utilizando el complejo **CRe1** como precursor catalítico.

**Tabla 7.** HA utilizando el catalizador **CRe1**

| Experimento | Presión (bar H <sub>2</sub> ) | %mol catalizador | Temperatura (°C) | Tiempo (h) |
|-------------|-------------------------------|------------------|------------------|------------|
| <b>1</b>    | 30                            | 1                | 120              | 24         |
| <b>2</b>    | 50                            | 1                | 120              | 20         |
| <b>3</b>    | 50                            | 5                | 100              | 20         |
| <b>4</b>    | 50                            | 1                | Tamb             | 20         |
| <b>5</b>    | 50                            | 1                | 60               | 20         |

Condiciones de reacción: 15 mL de tolueno y 1% mol KO<sup>t</sup>Bu

Cada uno de los experimentos realizados fueron analizados mediante la técnica de RMN de  $^1\text{H}$ . Se tomó como ejemplo el experimento **1**, los demás tuvieron un comportamiento similar. En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 42**) se obtuvo la señal a  $\delta$  2.40 (s,  $J = 1.1$  Hz, 3H) correspondiente al grupo metilo del sustrato, al comparar los espectros se observa que no se logró la transformación del sustrato, por lo que se puede asegurar que no hubo una influencia del complejo **CRe1** en la reacción de hidrogenación.

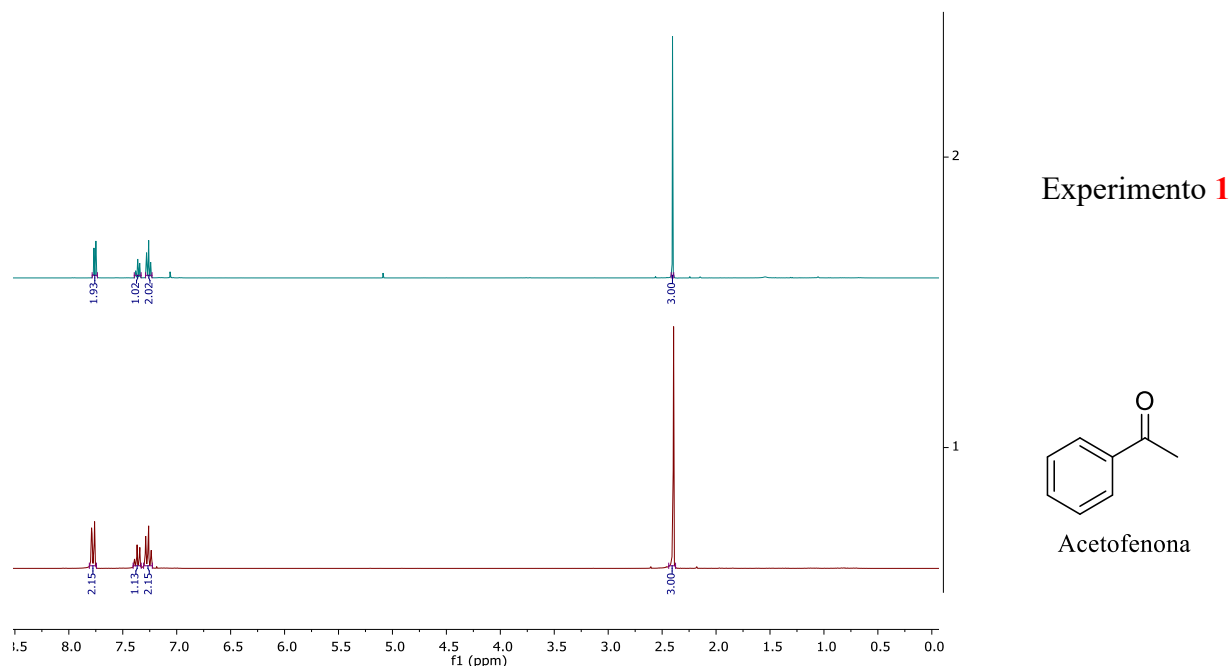


**Figura 42.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del experimento **1** y del sustrato (acetofenona)

Dado que el disolvente es un factor importante para considerar, se pensó que al cambiarlo se podría observar alguna conversión del sustrato. Se realizaron tres experimentos (**6-8**) utilizando 15 mL de DCM, THF y MeOH utilizando las siguientes condiciones de reacción: 50 bar de  $\text{H}_2$ , 1% mol catalizador, 1% mol  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $120^\circ\text{C}$  y 20 h. Sin embargo, no se observó actividad catalítica, ya que se recuperó el sustrato de partida.

Otra alternativa para hidrogenar el grupo carbonilo de la cetona fue utilizar ácido *p*-toluenesulfónico (APTS) como fuente de hidrógeno.<sup>47</sup> En la **Figura 43** se muestran los experimentos **9** y **10** realizados, sin embargo, no se encontró conversión.

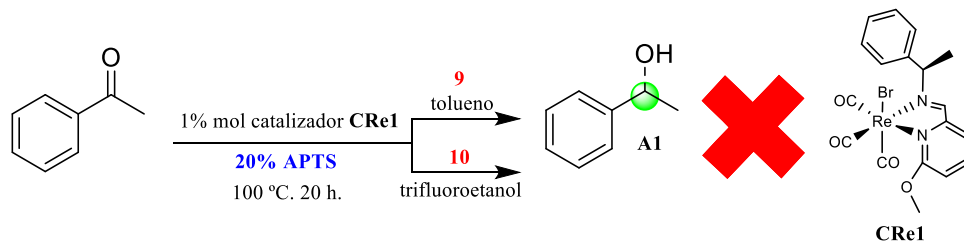


**Figura 43.** Hidrogenación en medio ácido

Por estas razones se optó por cambiar de metodología a una hidrogenación asimétrica por transferencia de hidrógeno (HAT) utilizando *i*PrOH como fuente de hidrógeno (ver procedimiento en la sección experimental 1.5.8). En la **Figura 44** se muestran los experimentos **11-13** realizados, empleando **CRe1** como precursor catalítico, bajo estas condiciones de reacción, se obtuvo una conversión del  $\approx 5\%$  para cada caso.

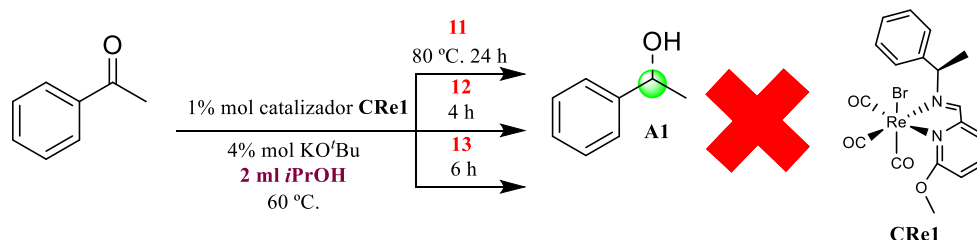


**Figura 44.** HAT utilizando el catalizador **CRe1**

Con este último experimento se obtuvo información primordial del sistema. El fenómeno catalítico es favorecido por la metodología de hidrogenación asimétrica por transferencia (HAT). Resultó ser una ventaja considerable porque este método no emplea hidrógeno molecular ( $H_2$ ), lo que implica un menor costo, además el manejo del alcohol como fuente de hidruros es de menor riesgo y no es necesaria una instalación de líneas de alta presión para el manejo de este gas. Además, en la HAT las condiciones de reacción son más suaves con respecto a las empleadas en la HA.<sup>37</sup>

La nula actividad catalítica para hidrogenar cetonas es posible que se deba a la alta estabilidad del complejo *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) lo que impide alcanzar la fase activa del sistema.

### 1.6.4.3 Influencia del Ligante

El siguiente paso fue incrementar la conversión de la reacción propuesta. El ligante es pieza clave para desarrollar un sistema catalítico eficiente ya que este debe permitir un equilibrio entre la estabilidad y actividad. Como se mencionó en los antecedentes, los complejos de Re(I) con ligantes que presentan el grupo amino han presentado un excelente comportamiento catalítico para la hidrogenación por transferencia de hidrógeno. Por lo que se procedió a realizar la reducción del grupo imino ( $C=N$ ) de los ligantes y así observar la influencia del grupo amino ( $C-NH$ ) en el comportamiento catalítico.<sup>33</sup>

El fragmento amino ( $C-NH$ ) en el ligante proporciona una fuerte donación sigma  $\sigma$ , y es un buen aceptor  $\pi^{13}$ , además desde un punto de vista mecanístico permite la activación del *i*PrOH mediante una adición al complejo, generando de esta manera el hidruro metálico que es la fase activa del sistema catalítico, necesario para hidrogenar la acetofenona en el producto 1-feniletan-1-ol (**A1**).

En la **Figura 45** se presenta el experimento **14** utilizando el complejo *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-renio(I) (**CRe11**) como precursor catalítico en la hidrogenación asimétrica por transferencia, para observar la influencia del ligante en el sistema catalítico.

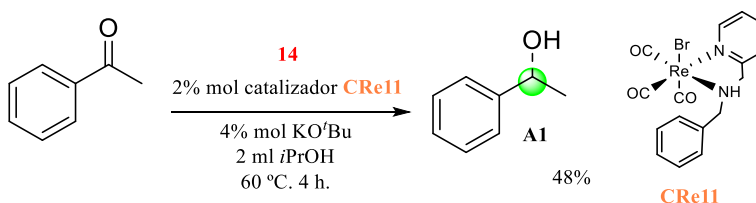


**Figura 45.** HAT utilizando el catalizador **CRe11**

El resultado de este experimento fue del 48% de conversión y esto determinó el uso favorable del ligante aminopiridina coordinado al metal, sin embargo, este resultado no es competitivo comparado con estudios previos documentados en la literatura científica, en donde utilizando complejos de tipo *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) se obtienen conversiones 73-99%.<sup>7,33</sup>

Para calcular la conversión de una sola reacción se comparan los valores de la integral de las señales características del sustrato y producto, la fórmula empleada es la siguiente:

$$\% \text{Conversión} = \left[ 1 - \frac{\text{sustrato}}{\text{sustrato} + \text{producto}} \right] \times 100 = \left[ \frac{\text{producto}}{\text{sustrato} + \text{producto}} \right] \times 100$$

Se tomó como ejemplo el experimento **14**, los otros tienen un resultado semesjante, su espectro de RMN de <sup>1</sup>H (**Figura 46**) presenta la señal singulete del sustrato a δ 2.61 (s, 3H) correspondiente al grupo metilo que integra para 3.00 hidrógenos y la señal doblete del producto a δ 1.51 (d, 3H) correspondiente al grupo metilo que integra para 2.77 hidrógenos, por lo tanto:

$$\% \text{Conversión} = \left[ \frac{2.77}{3 + 2.77} \right] \times 100 = 48\%$$

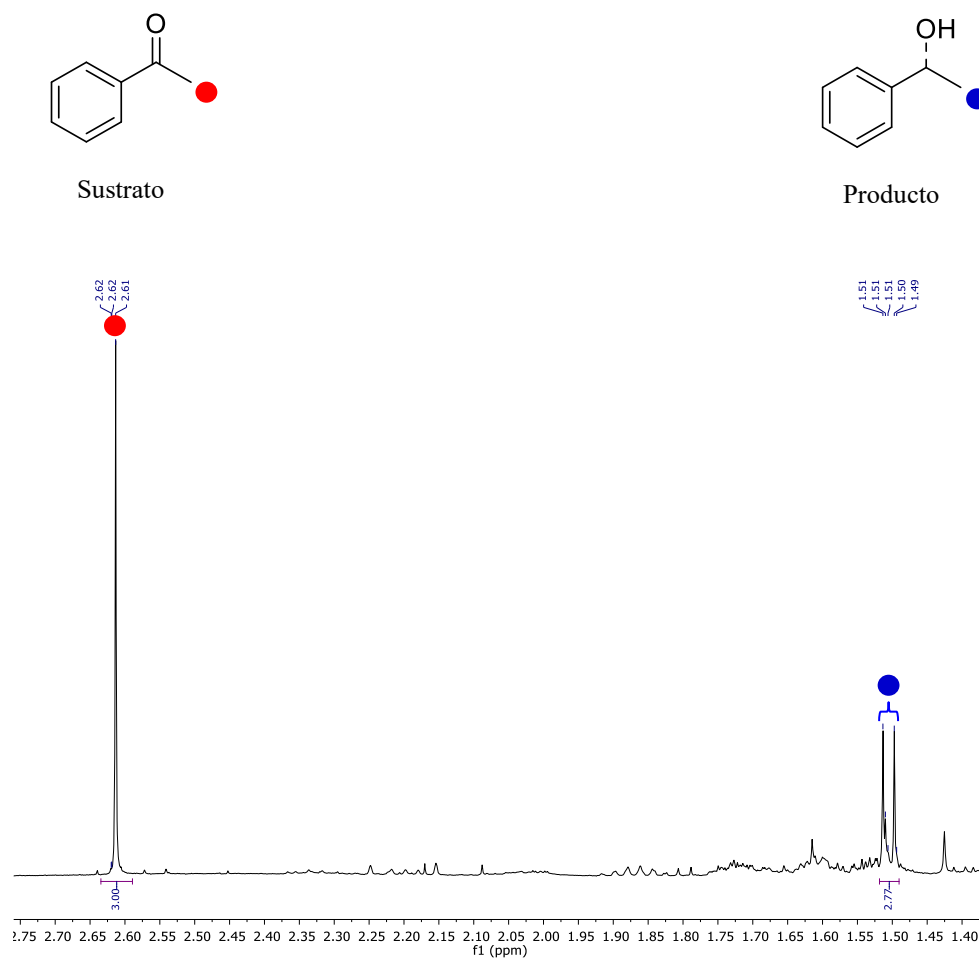


**Figura 46.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del experimento **14**

#### 1.6.4.4 Influencia del Metal

Se analizó la influencia del metal en el sistema, y se decidió cambiar el renio  $[\text{Re}(\text{I})]$  por el manganeso  $[\text{Mn}(\text{I})]$ , principalmente porque es un elemento del mismo grupo periódico (VII) y resulta ventajoso económicamente por ser el tercer metal más abundante sobre la corteza terrestre.<sup>33</sup>

En la **Figura 47** se muestra el experimento **15** utilizando el complejo *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) (**CMn8**) como precursor catalítico en la reacción de hidrogenación de acetofenona por HAT.

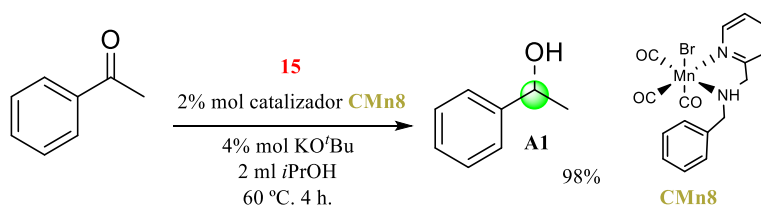


**Figura 47.** HAT utilizando el catalizador **CMn8**

Por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 48**) se observaron las señales correspondientes a los diez hidrógenos presentes en el alcohol **A1**. Las señales son las siguientes: un doblete a 1.40 ppm corresponde al metilo del centro quiral, un singulete a 1.76 ppm que corresponde al OH, un cuadruplete a 4.79 ppm que corresponde al metino del carbono quiral y una señal múltiple de 7.30–7.12 ppm correspondiente al fenilo.

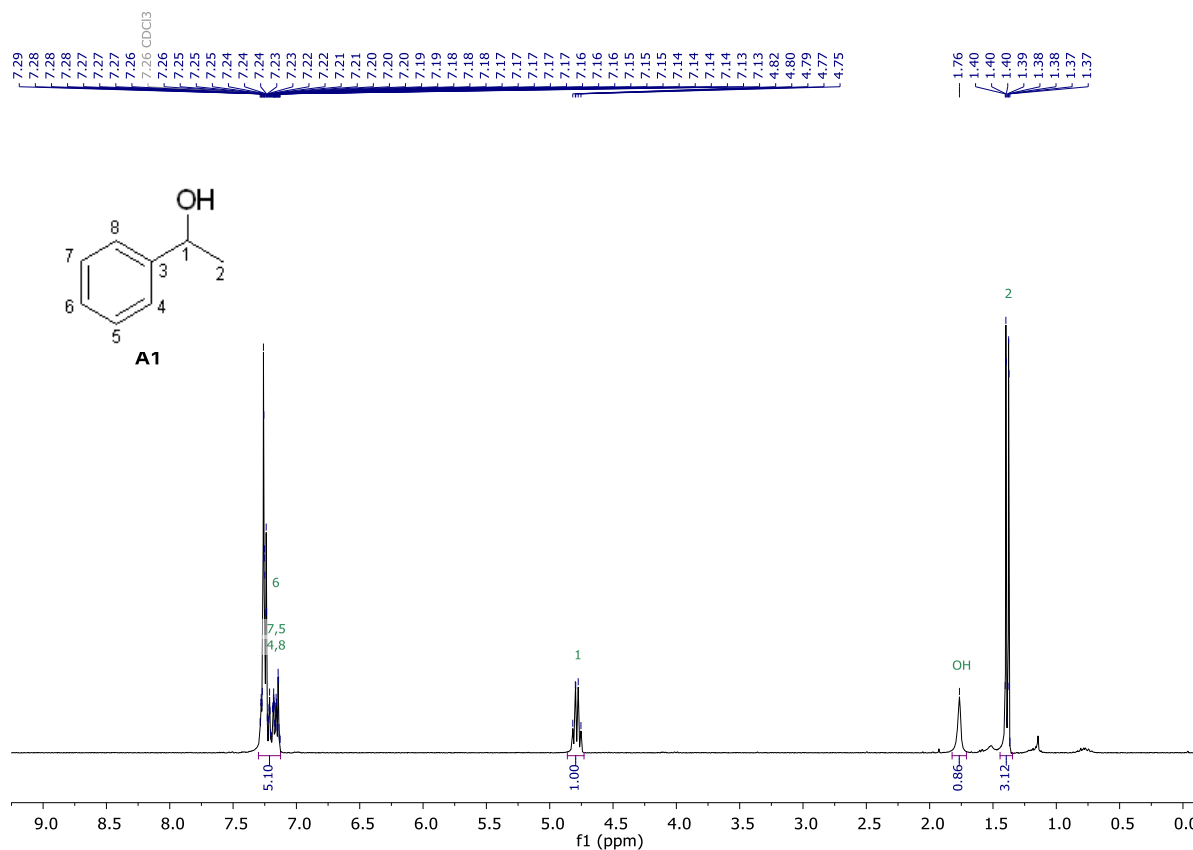


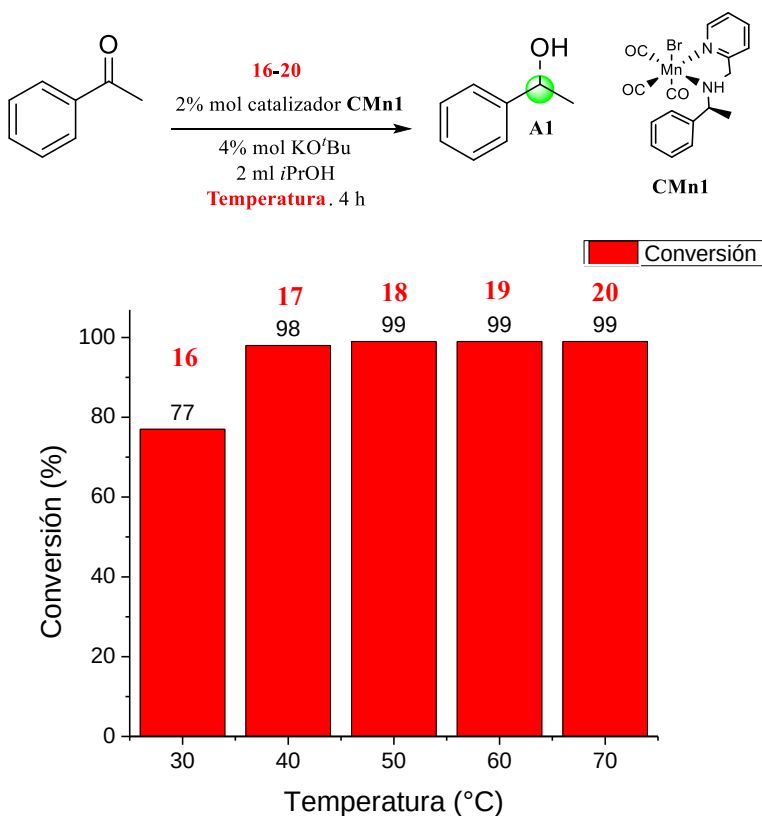
**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del experimento **15**

Bajo estas condiciones se logró una reducción de la doble ligadura del 98%, lo que demostró la ventaja del uso de Mn(I). Este proceso catalítico genera una mezcla racémica debido a la falta de un inductor de quiralidad, en este caso la ausencia de un ligante quiral.

#### 1.6.4.5 Optimización de la Temperatura de Reacción

Para optimizar las condiciones de reacción, se estudió el efecto de la temperatura (**30-70°C**), carga catalítica (**0.5-4%**), carga y tipo de base (**2-6%**) y tiempo de reacción (**1-8 h**) utilizando como respuesta la conversión de la reacción. Una vez obtenido todas las condiciones óptimas de reacción se procedió a determinar el exceso enantiomérico.

Se estableció utilizar el precursor catalítico *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) quiral de configuración *R* (**CMn1**) y la metodología de hidrogenación asimétrica por transferencia (HAT). Se estudió el efecto de la temperatura (**Esquema 2**) mediante los experimentos **16-20**. Se encontró que existe una tendencia directamente proporcional del aumento de la temperatura con la conversión. Este resultado es razonable porque el factor de la temperatura está asociado con la energía de activación que se necesita para superar la barrera energética. Esta energía es necesaria para romper o formar enlaces y facilitar el proceso de reacción.



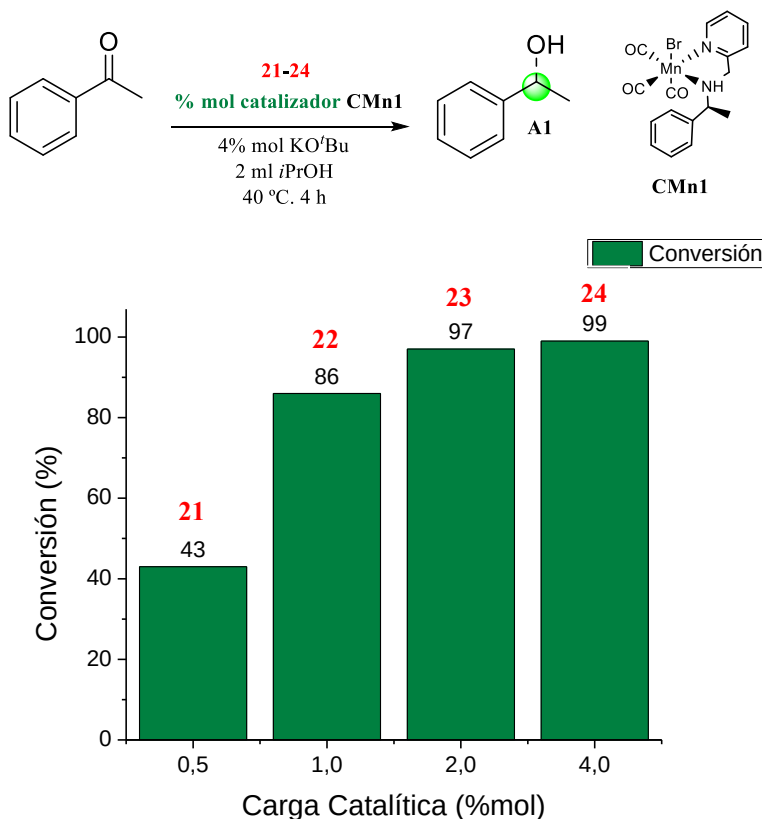
**Esquema 2.** Influencia de la temperatura del sistema en la hidrogenación asimétrica por transferencia de la acetofenona.

Como se puede observar en el **Esquema 2**, a los 30°C se obtuvo una conversión del 77%, al incrementar la temperatura 10°C, se logró una conversión del 98%. Al trabajar entre 50-70°C la conversión permaneció constante, por lo que se decidió emplear 40°C (experimento **17**) para continuar con la optimización del proceso.

#### 1.6.4.6 Optimización de la Carga Catalítica

Con la temperatura óptima se precedió a estudiar el efecto de la carga catalítica, como se observa en el **Esquema 3** con ayuda de los experimentos **21-24**, se obtuvo una tendencia directamente proporcional del aumento de la carga catalítica con la conversión. Una mayor carga de catalizador

favoreció una mayor probabilidad colisión entre moléculas en la reacción y con ello se promovió la transformación hacia los productos.

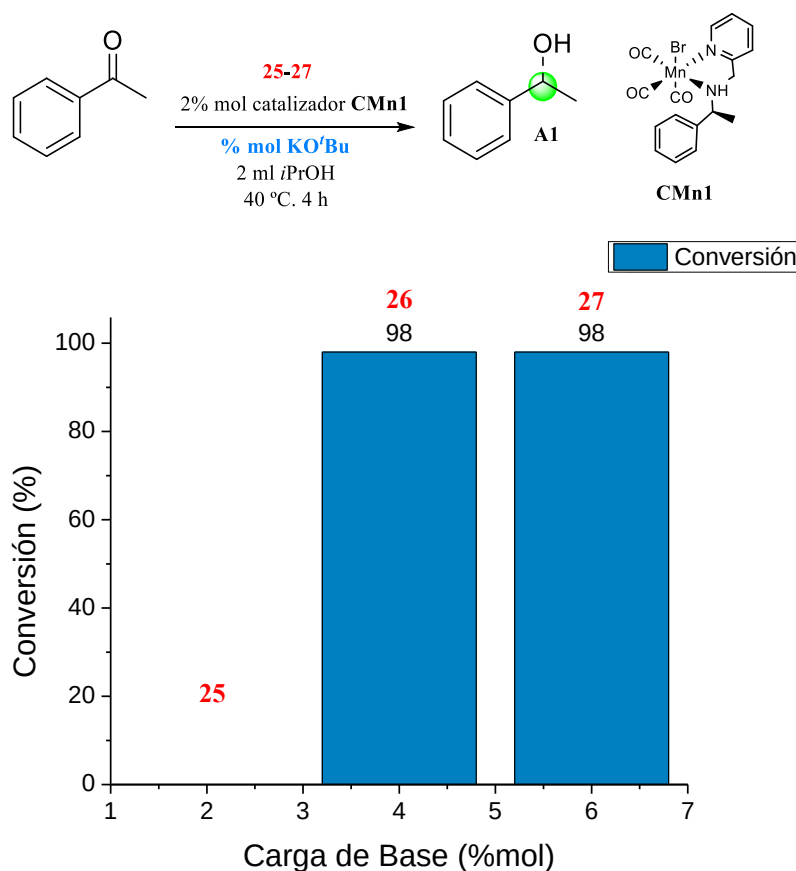


**Esquema 3.** Influencia de la carga catalítica del sistema en la hidrogenación asimétrica por transferencia de la acetofenona.

Al emplear un 0.5% o 1.0% de carga de catalizador la conversión se vio afectada, 43% y 86% respectivamente. Al emplear una carga del 2.0% se obtiene una conversión de alrededor 97%. El aumento de la carga catalítica al 4.0% no presentó una mejora sustancial de la conversión, por tal motivo se decidió para los siguientes experimentos utilizar la carga del **2.0%** mol (experimento **23**). Esto podría indicar que la reacción ha alcanzado un equilibrio cinético, donde la velocidad de formación del producto es igual a la velocidad de formación de reactivo.

#### 1.6.4.7 Optimización de la Carga y Tipo de Base

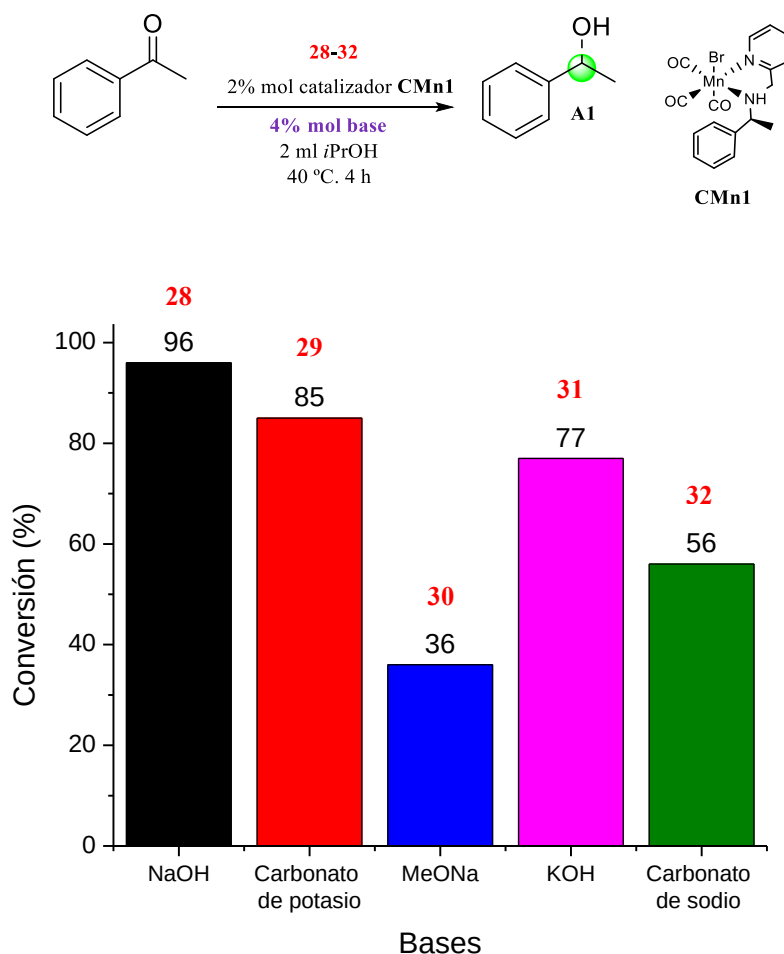
Con la temperatura y carga catalítica optimizadas se procedió a estudiar el efecto de la carga de base por medio de los experimentos **25-27** mostrados en el **Esquema 4** conservando la condición del tiempo constante. Se utilizó KO<sup>t</sup>Bu como base modelo<sup>33</sup> su influencia es promover el precursor catalítico (CMn1) hacia la fase activa. Ya que es una base fuerte retira el bromuro del complejo y así continuar con el ciclo catalítico, mostrado en la **Figura 24** (mecanismo HAT).



**Esquema 4.** Influencia de la carga de base del sistema en la hidrogenación asimétrica por transferencia de la acetofenona.

Al emplear 2% de carga de base no se observó actividad catalítica, esto se debe a que la cantidad de base no es suficiente para promover el ciclo catalítico, sin embargo, al aumentarla al 4% (experimento **26**) se obtiene una conversión óptima del ~100% y con un 6% molar de base la conversión se mantuvo constante.

También se decidió conocer la influencia del cambio de base en el sistema catalítico, utilizando el complejo **CMn1** y las condiciones óptimas de reacción, los experimentos **28-32** son mostrados en el **Esquema 5**.



**Esquema 5.** Influencia del tipo de base del sistema en la hidrogenación asimétrica por transferencia de la acetofenona

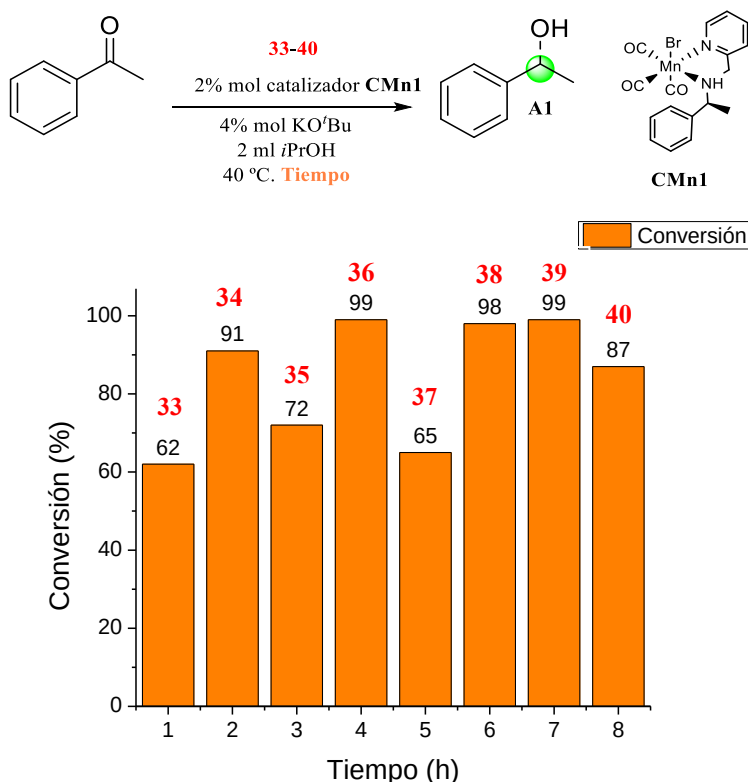
El sistema en presencia de NaOH se comportó adecuadamente, esto se debe a la fortaleza de la base proporcionándole una fuerte naturaleza nucleofílica. En resultados previos esta observación ya ha sido discutida, los resultados obtenidos fueron comparables con la base KO<sup>t</sup>Bu.<sup>34</sup> Por otro lado, al utilizar KOH se obtuvo una conversión del 77%, debido a una menor disociación en *i*PrOH.

A diferencia, los carbonatos que son bases débiles y tienen un menor atributo nucleofílico, no fueron tan eficientes para la transformación y no promovieron el ciclo catalítico de hidrogenación asimétrica por transferencia, obteniéndose una menor conversión del 85% y 56%.

Para el caso del MeONa, la conversión fue de un 36%, lo que indica una menor reactividad en comparación con el KO<sup>t</sup>Bu. Esta diferencia puede explicarse por la variación nucleofílica entre ambas bases. Para el sistema catalítico desarrollado, al utilizar el **KO<sup>t</sup>Bu** se obtuvo la mayor conversión ~100%. Por lo tanto, se escogió como la base óptima.

### 1.6.4.8 Optimización del Tiempo de Reacción

Con las demás condiciones optimizadas se investigó el efecto del tiempo de reacción, el cual es mostrado en el **Esquema 6** para los experimentos **33-40**, en un intervalo de 1 a 8 horas.



**Esquema 6.** Influencia del tiempo en la hidrogenación asimétrica por transferencia de acetofenona en lotes.

Se observó un comportamiento no lineal, por lo general se espera que al ir aumentando el tiempo de reacción la conversión llegue a un máximo y se mantenga constante. Este no fue el caso, para los experimentos **35**, **37** y **40** la conversión disminuyó en comparación con sus respectivos tiempos anteriores, causando así una situación anormal en el sistema.

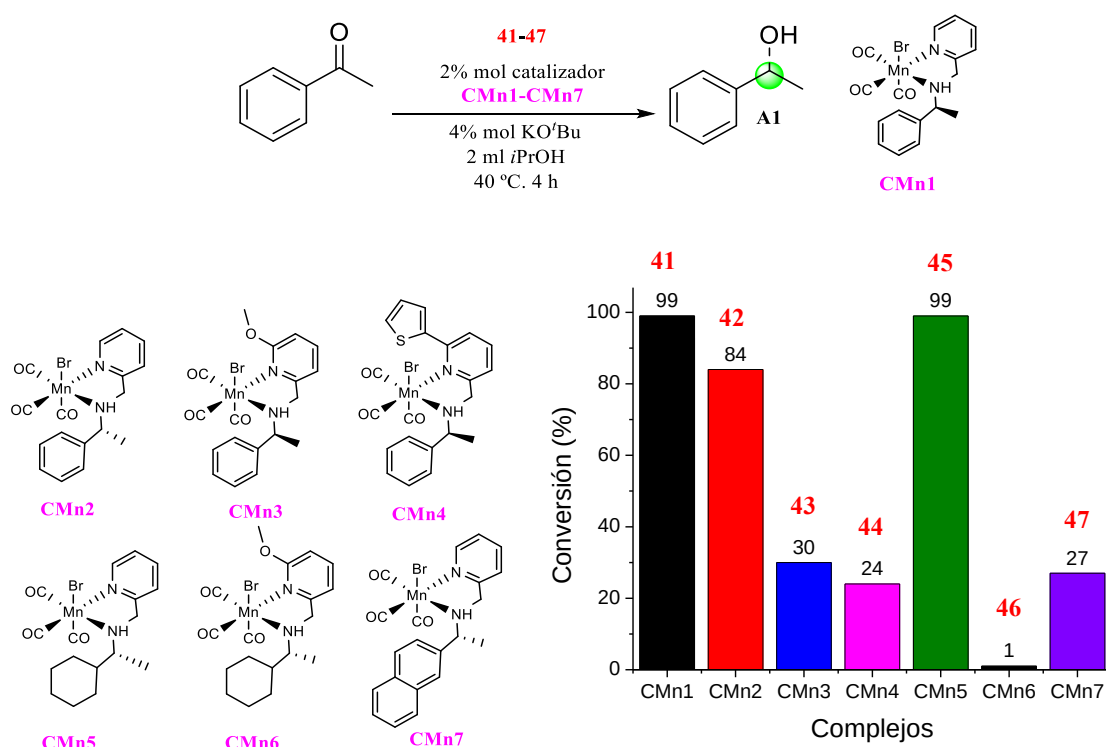
La explicación para este fenómeno es debido a que el complejo utilizado tiene la capacidad de deshidrogenar alcoholes produciendo cetonas<sup>48</sup>, esto se muestra en la **Figura 24** (mecanismo HAT).

El alcohol secundario formado 1-feniletan-1-ol (**A1**), tiene una naturaleza análoga al agente de transferencia de hidrógeno (*i*PrOH), es por este motivo que el producto de reacción también puede actuar como agente de transferencia de hidrógeno y debido a la acción del catalizador éste se deshidrogena para formar la correspondiente acetofenona de partida, disminuyendo así la conversión del sistema. Sin embargo, al estar el *i*PrOH en exceso provoca el desplazamiento del equilibrio de la hidrogenación de la cetona en el alcohol secundario, favoreciendo así este proceso.

A pesar de este fenómeno no lineal, se considera que el tiempo óptimo de la reacción es de **4h** (experimento **36**), ya que se obtiene una conversión del ~100% en el menor tiempo posible.

### 1.6.4.9 Influencia del complejo

Una vez optimizadas las condiciones de reacción: temperatura **40°C**, carga catalítica **2%**, carga y tipo de base **4% KO<sup>t</sup>Bu** y tiempo de reacción **4h** se continuó a probar los diferentes catalizadores sintetizados (**CMn1-CMn7**) y así seleccionar el mejor sistema con base en la conversión. Los experimentos **41-47** son mostrados en el **Esquema 7**. Cada producto de reacción fue purificado por columna cromatográfica de sílice gel (230–400 *mesh*) utilizando como eluyentes hexano/EtOAc (8:2 v/v).



**Esquema 7.** Influencia del cambio del complejo en la hidrogenación asimétrica por transferencia de acetofenona.

Para los complejos piridin-sustituidos con metoxilo o tiofenilo (**CMn3**, **CMn4** y **CMn6**), no se observó una conversión competitiva. Esto quizás se deba a un mayor efecto estérico generado por los sustituyentes, afectando la actividad catalítica del complejo activo.

Por otro lado, el complejo amino-sustituido con naftilo (**CMn7**) arrojó una baja conversión. Nuevamente se observa el efecto estérico en el complejo. Estos experimentos muestran la manera en que la actividad catalítica se ve afectada por el volumen del ligante presente en el complejo. Tampoco mostró una conversión relevante.

Sin embargo, para los complejos **CMn1**, **CMn2** y **CMn5** se obtuvo una excelente conversión, por lo tanto, para elegir al mejor de ellos, se procedió a determinar el exceso enantiomérico (%*ee*) para los experimentos **41**, **42** y **45** utilizando la técnica de CLAR con una columna quiral OJ-H.

El exceso enantiomérico es la cantidad de un enantiómero en relación con el otro enantiómero presentes en una mezcla de ellos. Es una forma de expresar la pureza enantiomérica de un compuesto, para calcularlo se comparan los valores del área de los picos características de los enantiómeros del producto, la fórmula empleada es:

$$\%ee = \left[ \frac{Area_{mayor} - Area_{menor}}{Area_{mayor} + Area_{menor}} \right] \times 100$$

Se tomó como ejemplo el experimento **41**, los demás tienen un comportamiento similar. Su cromatograma (**Figura 49**) presentó un pico a los 18.05 min que presenta un % área de 42.3216, mientras que el pico a los 20.04 min que presenta un % área de 57.6784, por lo tanto:

$$\%ee = \left( \frac{57.6784 - 42.3216}{57.6784 + 42.3216} \right) \times 100 = 15\%$$

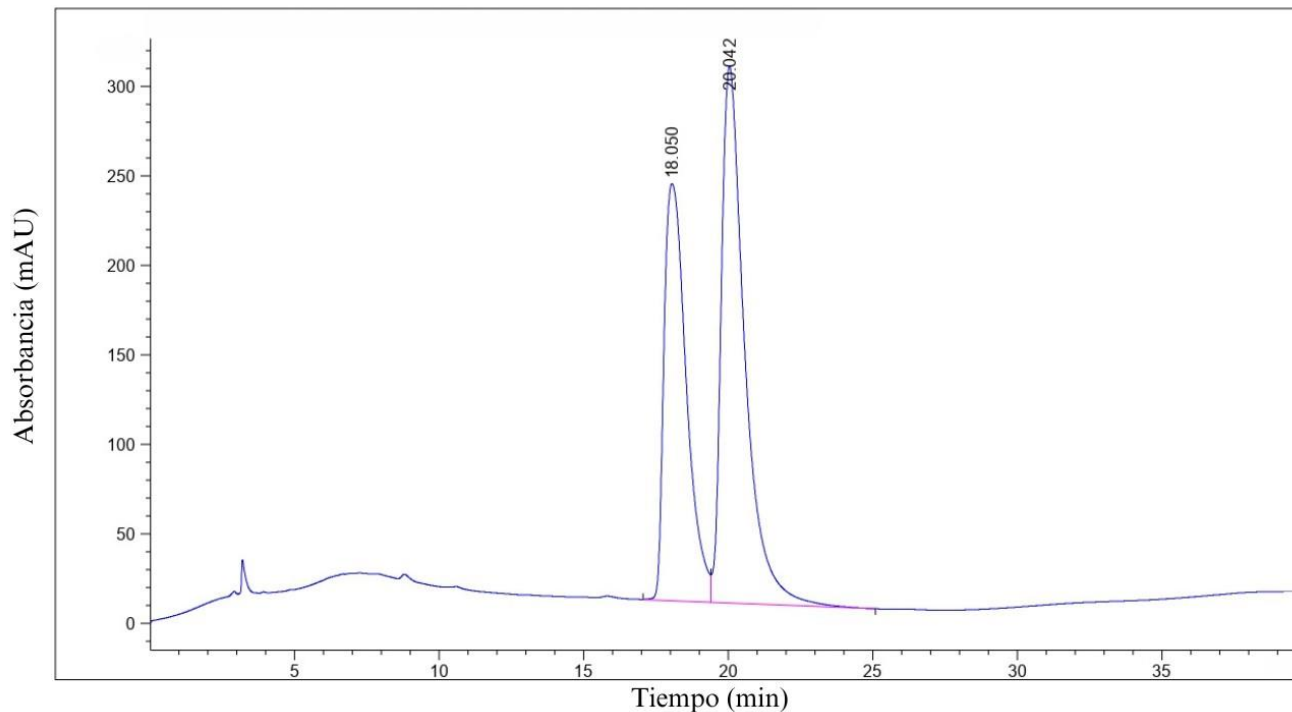


**Figura 49.** Cromatograma de CLAR del experimento **41**

Los resultados de la determinación del exceso enantiomérico en los otros experimentos son mostrados en la **Tabla 8**.

**Tabla 8.** Exceso enantiomérico en la HAT de la acetofenona utilizando **CMn1**, **CMn2** y **CMn5**

| Experimento | Complejo    | <i>ee</i> (%) |
|-------------|-------------|---------------|
| <b>41</b>   | <b>CMn1</b> | 15            |
| <b>42</b>   | <b>CMn2</b> | 8             |
| <b>45</b>   | <b>CMn5</b> | 6             |

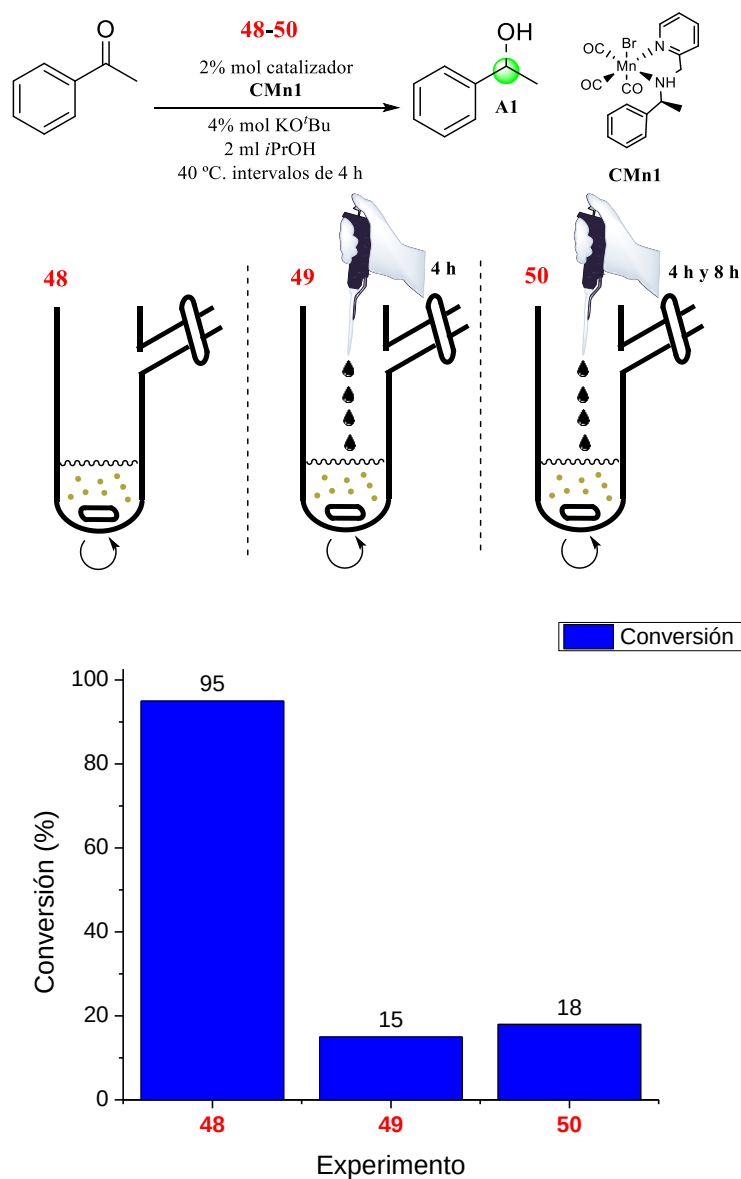
El complejo **CMn1** de configuración *R* con respecto al ligante es el catalizador que promueve un mayor exceso enantiomérico, posiblemente existe una mayor afinidad a esta configuración que su contraparte *S* (**CMn2**), esto se refleja por una mayor conversión y %*ee*.

En el caso del complejo amino-sustituido **CMn5**, al tener un sustituyente ciclohexil, no existe un apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre el ligante del complejo y el sustrato, lo que ayudaría en un mejor exceso enantiomérico %*ee*.<sup>7,33</sup>

#### 1.6.4.10 Reciclado del catalizador

Se realizaron tres pruebas para conocer si el catalizador **CMn1** se puede reciclar. Esto consistió en tres reactores *batch* de la misma reacción de HAT de la acetofenona en las mismas condiciones, donde se quiso probar si al añadir una cantidad de sustrato extra a la reacción, después de cierto intervalo de tiempo, el sistema catalítico es capaz de convertirlo en más producto.

El experimento **48** fue el punto de comparación, seguido por el experimento **49** que después de un intervalo de 4 h se perturbó adicionando la misma cantidad de sustrato inicial, finalmente en el experimento **50** este procedimiento se aplicó para los intervalos de 4 h y 8 h, como se presenta en el **Esquema 8**. Los experimentos **48**, **49** y **50** fueron evaluados por RMN de <sup>1</sup>H después de 4 h, 8 h y 12 h respectivamente para determinar sus conversiones.



**Esquema 8. Reciclado del catalizador **CMn1****

La conversión disminuyó a medida que transcurría el tiempo a intervalos de 4 horas. Sin embargo, permaneció prácticamente constante en los experimentos **49** y **50**. Es probable que el precursor catalítico **CMn1** se descomponga, lo que impidió su activación para llevar a cabo la hidrogenación de la cetona a alcohol. Al finalizar cada reacción de HAT, no fue posible recuperar el catalizador utilizado previamente.

### 1.6.4.11 Generalización de la reacción

Por último, una vez seleccionado el mejor catalizador y las condiciones óptimas de reacción, se generalizó empleando diferentes sustratos análogos a la acetofenona. Se observó la influencia de distintos sustituyentes en la molécula sobre la actividad catalítica del sistema. Los resultados de los experimentos **51-62** realizados son presentados en el **Figura 50**. Cada producto se purificó por una columna cromatográfica utilizando sílice gel (230–400 *mesh*) como fase estacionaria y como fase móvil los eluyentes hexano/EtOAc (8:2 *v/v*). Se determinó el exceso enantiomérico (%*ee*) aplicando la técnica de CLAR con una columna quiral OJ–H.

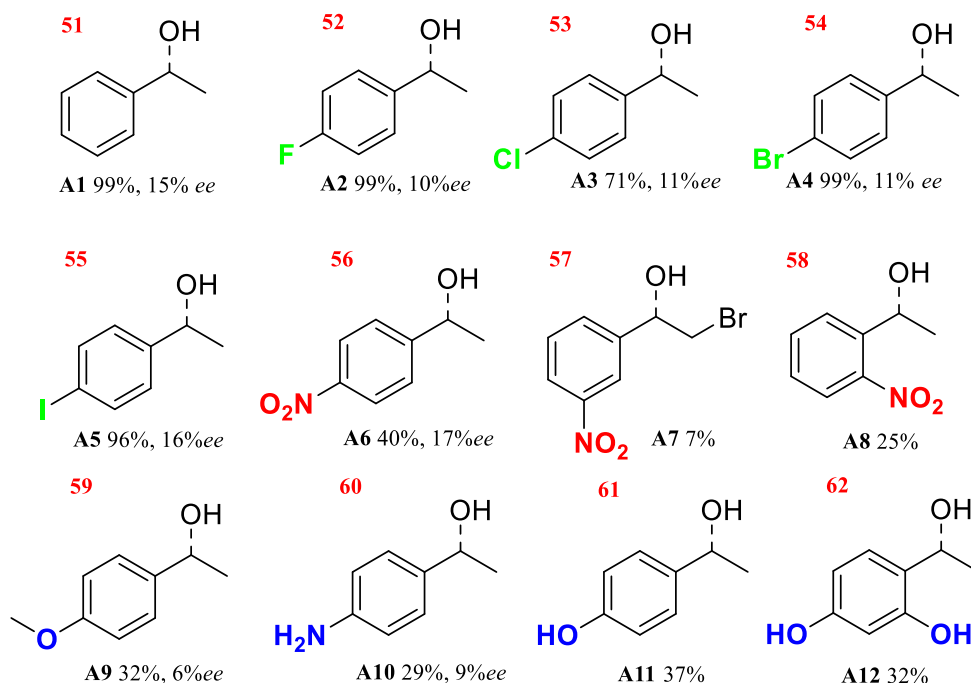


**Figura 50.** Generalización de la reacción

Para los sustratos que presentaron sustituyentes halogenados en posición *para*, se observó una conversión hasta del 99% (**A2-A5**) debido al carácter electronegativo de estos elementos, éstos aplican un fuerte efecto inductivo que reduce la densidad electrónica del anillo fenílico y mejora su reactividad en el sistema catalítico estudiado. Estos resultados concuerdan con otros estudios registrados en la literatura científica.<sup>7,35</sup>

Para el caso del grupo nitro como sustituyente en posición *para* y *orto*, se observó una conversión moderada, al obtener el alcohol **A6** en un 40% y **A8** en un 25% respectivamente. Este comportamiento puede estar asociado al fuerte carácter retirador de densidad electrónica, desactivando la doble ligadura generando una interacción más débil entre el catalizador y el sustrato.

Con **A7** se pudo observar la influencia de otro tipo de sustituyente en la cetona, se cambió de un alifático por un halógeno, conservando el anillo aromático sustituido. Como resultado se obtuvo la menor conversión de reacción, debido a que los dos grupos presentes desactivan la doble ligadura, haciendo que sea más difícil la interacción con el centro metálico imposibilitando la hidrogenación.

Para el caso de los grupos electrodonadores (metoxilo, amino e hidroxilo) como sustituyente en posición *para* en **A9**, **A10** y **A11**, *para* y *orto* en **A12**, se observaron conversiones moderadas. Se lograron los siguientes resultados: para el alcohol **A9** en un 32%, **A10** en un 29%, **A11** en un 37% y **A12** en un 32%. Este comportamiento puede estar asociado al carácter donador de densidad electrónica, causando un efecto resonante poco estable para la interacción entre el catalizador y el sustrato.

En general se obtuvieron porcentajes bajos de excesos enantioméricos (%*ee*), fluctuando entre 9-17%. En la literatura científica se ha registrado que esta enantioselectividad es debida al apilamiento de tipo  $\pi$ - $\pi$  entre el ligante del complejo y el sustrato, en este caso derivados de la acetofenona.<sup>33,38</sup> Es posible que este apilamiento no se esté favoreciendo en el sistema catalítico aquí desarrollado o que el bajo volumen del fragmento quiral no genera un estado de transición adecuado para promover la enantiodiscriminación, lo que se ve reflejado en los bajos excesos enantioméricos.

## 1.7 Conclusiones

- Se sintetizaron 8 complejos quirales de fórmula *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) (**CMn1-CMn8**), utilizando ligantes aminopiridina quirales no centro simétricos, con un rendimiento entre 40-99%.
- Para el complejo quiral de fórmula *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) (**CRe1**), se evidenció que no resulta catalíticamente activo para la hidrogenación asimétrica de cetonas y se comprobó que para estas reacciones el tipo de ligante, metal y fuente de hidrógeno tienen un efecto primordial en la actividad catalítica.
- Con esta premisa se determinó que el mejor sistema catalítico es el sistema *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) (**CMn1**, **CMn2**, **CMn5** y **CMn8**) utilizando *i*PrOH como fuente de hidrógeno, su conversión está determinada por condiciones de reacción: temperatura, carga catalítica, carga de base, tipo de base, tiempo y su enantioselectividad depende de la quiralidad del ligante. El sistema catalítico sin sustituyentes en el ligante (**CMn1**) logró tener la mayor enantioselectividad.
- Se sintetizaron y caracterizaron 7 alcoholes quirales secundarios (**A1-A6** y **A9**) a partir de derivados de la acetofenona. Con una alta conversión para los alcoholes correspondientes a sustituyentes halogenados (**A2-A5**) y una baja conversión para con sustituyentes nitro y metoxilo (**A6** y **A9**). La enantioselectividad encontrada fue baja.

## CAPÍTULO 2

Estudios citotóxicos de complejos quirales *fac*-tricarbonil(iminopiridina)renio (I)



## 2.0 Resumen

La síntesis de nuevos compuestos de coordinación resulta atractiva porque pueden poseer actividad citotóxica para ciertas líneas celulares cancerosas. Desde la aparición y uso del *cis*platino como fármaco anticancerígeno se han desarrollado nuevos complejos de metales de transición a base de platino, rutenio, oro, cobre y renio entre otros.

En muchos casos para estos complejos su mecanismo de acción implica la inhibición de la replicación del ADN en las células cancerosas, lo que detiene su crecimiento. En este trabajo se propone implementar complejos de renio que contengan el núcleo *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> e investigar su actividad anticancerígena asociada a interacciones con el ADN. Es de suma importancia poder obtener complejos selectivos hacia células cancerígenas y no hacia células sanas, esto es determinante para poder utilizarlos, sin tener efectos secundarios.

Para lograr esto, se sintetizó una familia de complejos de renio conteniendo el núcleo *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> coordinados a ligantes dinitrogenados, no centrosimétricos quirales. La naturaleza quiral del centro metálico está en función del modo de coordinación del ligante no centrosimétrico, generando un fenómeno de estereoisimetría en el complejo.

Lo que genera la presencia de dos centros quirales en el complejo sintetizado, provocando una mezcla diastereomérica, la cual se pudo separar y caracterizar en su forma pura. La naturaleza quiral de cada diastereómero fue asignada con base en las técnicas de RMN de <sup>1</sup>H, dicroísmo circular, rotación óptica y cristalografía de rayos x.

Con esta familia de complejos se probó como la quiralidad asociada tanto al centro metálico y al ligante influyen en la actividad citotóxica para las siguientes líneas celulares: U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= adenocarcinoma prostático humano, K562= leucemia mieloide crónica, HCT-15= adenocarcinoma colorrectal humano, MCF-7= adenocarcinoma mamario humano, SKLU= adenocarcinoma pulmonar humano y COS-7= línea celular de riñón de mono sana (no cancerosa).

Se evidenció que la actividad citotóxica está fuertemente vinculada al sustituyente tiofenil en el complejo, además que la quiralidad asociada al ligante y al metal sí influye en la selectividad para ciertas líneas celulares cancerígenas.

## 2.1 Introducción

Actualmente el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Se han realizado trabajos de investigación en la búsqueda de compuestos con actividad antiproliferativa, muchos de ellos son moléculas organometálicas e inorgánicas que han tenido aplicación en el tratamiento del cáncer.

Desde el descubrimiento del *cis*platino en 1965, se han diseñado, sintetizado y probado numerosos complejos de metales de transición como platino, rutenio, oro, cobre y renio con el objetivo de desarrollar fármacos clínicamente efectivos y seguros. En la actualidad, existe una amplia

búsqueda de aplicar complejos metálicos con actividad citotóxica en líneas celulares tumorales, evitando el ataque a células sanas y así poder incorporarlos a ensayos preclínicos y clínicos, para finalmente obtener un fármaco efectivo contra el cáncer.<sup>49</sup>

En la **Figura 51** se muestra una línea del tiempo del desarrollo novedoso de algunos complejos metálicos utilizados como fármacos anticancerígenos.<sup>49</sup>

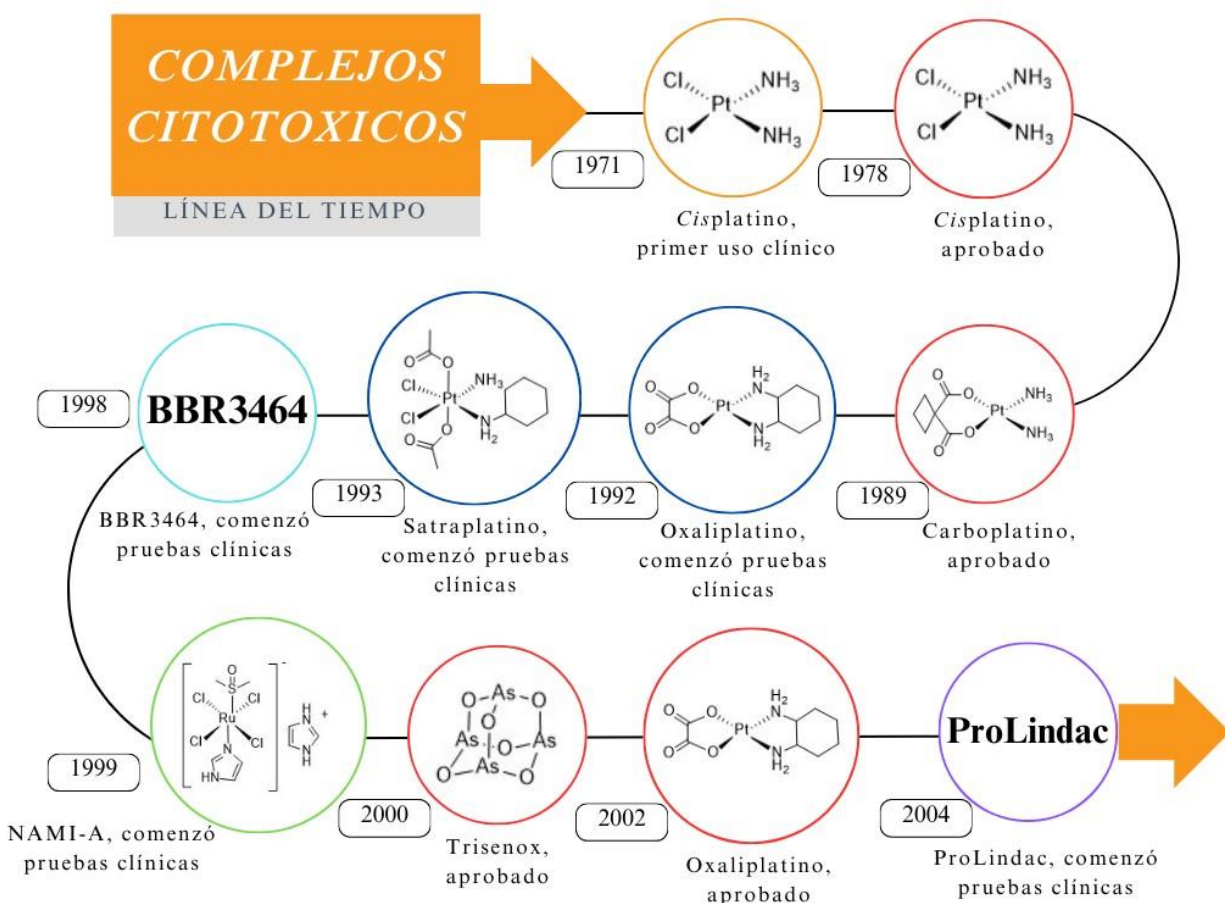


**Figura 51.** Línea del tiempo del uso de complejos como fármacos anticancerígenos<sup>49</sup>

Hoy en día los complejos de renio han surgido como posibles nuevos candidatos a fármacos para distintas líneas celulares cancerígenas. Los complejos de renio de tipo  $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$  poseen varias ventajas sobre los fármacos orgánicos convencionales y basados en platino porque tienen propiedades espectroscópicas que pueden facilitar su imagen directa *in vitro* e *in vivo* en sistemas biológicos relevantes.

Además, estos compuestos tienden a operar a través de mecanismos de acción únicos, lo que resulta en una falta de resistencia cruzada con los fármacos basados en platino.

Se ha observado que los complejos quirales de  $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$  aparentemente muestran una actividad farmacológica favorecida según la configuración del complejo, lo cual es atractivo para

comprender la importancia del reconocimiento de enantiómeros o diastereómeros en el estudio citotóxico aplicado a diversas líneas celulares cancerosas.

## 2.2 Antecedentes

### 2.2.1 Enantiómeros y diastereómeros

La configuración absoluta de una molécula es la descripción precisa de su estructura geométrica, es decir, la explicación inequívoca de la posición espacial de cada átomo en la molécula. Por otro lado, una designación imprecisa, se le denomina configuración relativa para los elementos quirales presentes en la molécula.<sup>50</sup>

Cuando una molécula tiene  $n$  centros quirales posee hasta  $2^n$  estereoisómeros, estos son divididos en dos grupos, enantiómeros y diastereómeros.

Los enantiómeros son aquellas moléculas quirales que son imágenes especulares una de otra y por ende no son superponibles. Es decir, los enantiómeros tienen configuraciones opuestas en todos sus centros quirales. Un par de enantiómeros puede existir en cualquier proporción, sin embargo, si es equivalente, es decir, una relación de 1:1 se le conoce como mezcla racémica.<sup>3</sup> Algunas de las características generales de los enantiómeros son las siguientes:

- (i) En un ambiente no quiral los enantiómeros se comportan de la misma manera.
- (ii) En un ambiente quiral no racémico los enantiómeros se comportan de diferente forma.
- (iii) En un ambiente quiral los enantiómeros se comportan de manera opuesta para ciertos fenómenos.
- (iv) En un ambiente quiral, un par de enantiómeros se pueden y deben considerarse dos moléculas diferentes.

Los enantiómeros también son conocidos como isómeros ópticos, debido a su habilidad de poder desviar la luz polarizada. Esta es la única propiedad física diferente entre un par de enantiómeros, todas las demás son iguales, esto ocasiona que su separación sea difícil.<sup>3</sup>

La configuración absoluta de un enantiómero permite designar de manera inequívoca la disposición espacial que es la causa de la quiralidad. Dos enantiómeros tendrán configuraciones absolutas opuestas.<sup>50</sup>

Los diastereómeros son aquellas moléculas quirales que no son imágenes especulares una de otra y por ende no son superponibles entre sí. Es decir, los diastereómeros solo tienen configuraciones opuestas en algunos de sus centros quirales, pero la misma configuración en los restantes.<sup>17</sup> La principal ventaja de tener este tipo de estereoisómeros es que se pueden llegar a separar debido a que presentan propiedades físicas y químicas diferentes.<sup>50</sup>

Para diferenciar enantiómeros y diastereómeros se toma como ejemplo los cuatro estereoisómeros del ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico (**Figura 52**). El estereoisómero **2R, 3R** es la imagen especular de **2S, 3S** y el estereoisómero **2R, 3S** es la imagen especular de **2S, 3R** por lo tanto, pueden ser agrupados en pares enantioméricos. Sin embargo, para el estereoisómero **2R, 3R** sus

diastereómeros son **2R, 3S** y **2S, 3R** porque solo uno de sus centros quirales es opuesto, la relación de los cuatro estereoisómeros es mostrada en la **Tabla 9**.<sup>17</sup>

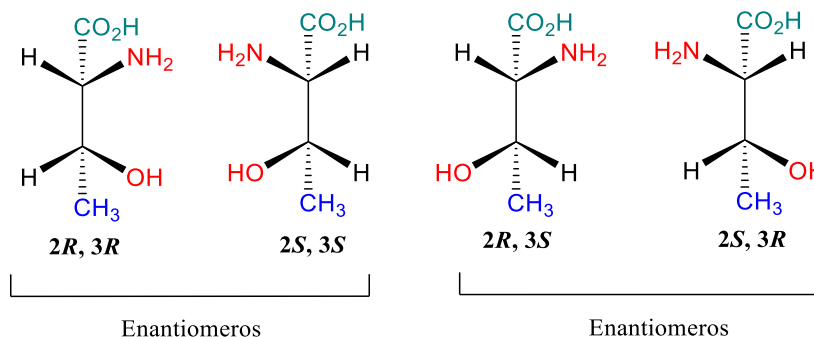


**Figura 52.** Los cuatro estereoisómeros del ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico<sup>17</sup>

**Tabla 9.** Relación entre los cuatro estereoisómeros del ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico

| Estereoisómero | Enantiómero | Diastereómeros  |
|----------------|-------------|-----------------|
| 2R, 3R         | 2S, 3S      | 2R, 3S y 2S, 3R |
| 2S, 3S         | 2R, 3R      | 2R, 3S y 2S, 3R |
| 2R, 3S         | 2S, 3R      | 2R, 3R y 2S, 3S |
| 2S, 3R         | 2R, 3S      | 2R, 3R y 2S, 3S |

Finalmente, los enantiómeros son estereoisómeros con la configuración opuesta en todos los centros quirales de la molécula, mientras que los diastereómeros son estereoisómeros con configuración opuesta en al menos uno o más centros quirales, pero la misma en los demás.

## 2.2.2 La alternativa de los compuestos de coordinación como fármacos anticancerígenos

### 2.2.2.1 Complejos de platino (II)

En 1965 se descubrió el primer compuesto metálico con actividad citotóxica, el *cis*platino (diaminodicloroplatino (II)) (**Figura 52**), esto fue un parteaguas en la búsqueda de complejos metálicos para tratar el cáncer. En los últimos 15 años se han investigado y desarrollado fármacos más activos y menos tóxicos como lo son algunos complejos de platino(IV) y *trans*-platino (II) (**Figura 53**) que han llegado a una etapa clínica.

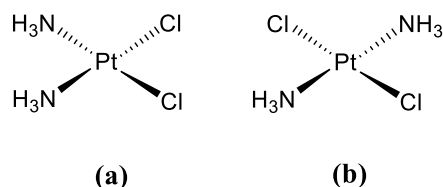


**Figura 53.** (a) *cis*platino y (b) *trans*platino ambos Pt(II)

La actividad del *cis*platino en el tejido tumoral difiere en diferentes tipos de cáncer, hoy en día es utilizado junto con otros compuestos como tratamiento en el cáncer de testículo, ovario, vejiga y leucemia. Debido a su baja estabilidad química, el *cis*platino se administra de forma intravenosa y

entra en contacto con la sangre, este interacciona con proteínas plasmáticas como la albúmina sérica humana (ASH), la hemoglobina (Hb) o la transferrina (Tf).<sup>51</sup>

En la **Figura 54** se muestra la interacción que tiene el *cis*platino con el ADN: una vez que el *cis*platino **(a)** entra a la célula, el citoplasma lo hidroliza **(i)** y uno de los dos cloros es sustituido por una molécula de agua formando la especie  $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^+$  **(b)**, permitiendo así el enlace entre el ion de platino y las bases del ADN **(ii)**. Generalmente se enlaza al nitrógeno en posición 7 de la guanina y al nitrógeno en posición 3 de la citosina para formar el aducto monofuncional  $[\text{PtCl}(\text{ADN})(\text{NH}_3)_2]^+$  **(c)**, el segundo cloro es removido por una molécula de agua **(iii)**, para formar el aducto hidratado  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})(\text{ADN})(\text{NH}_3)_2]^{2+}$  **(d)**. Ambos aductos el **(c)** y **(d)** se vuelven a enlazar a las bases del ADN **(iv)** y **(v)** para formar el aducto bifuncional  $[\text{Pt}(\text{ADN})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$  **(e)** y causar la muerte celular al inhibir su transcripción.<sup>52</sup>

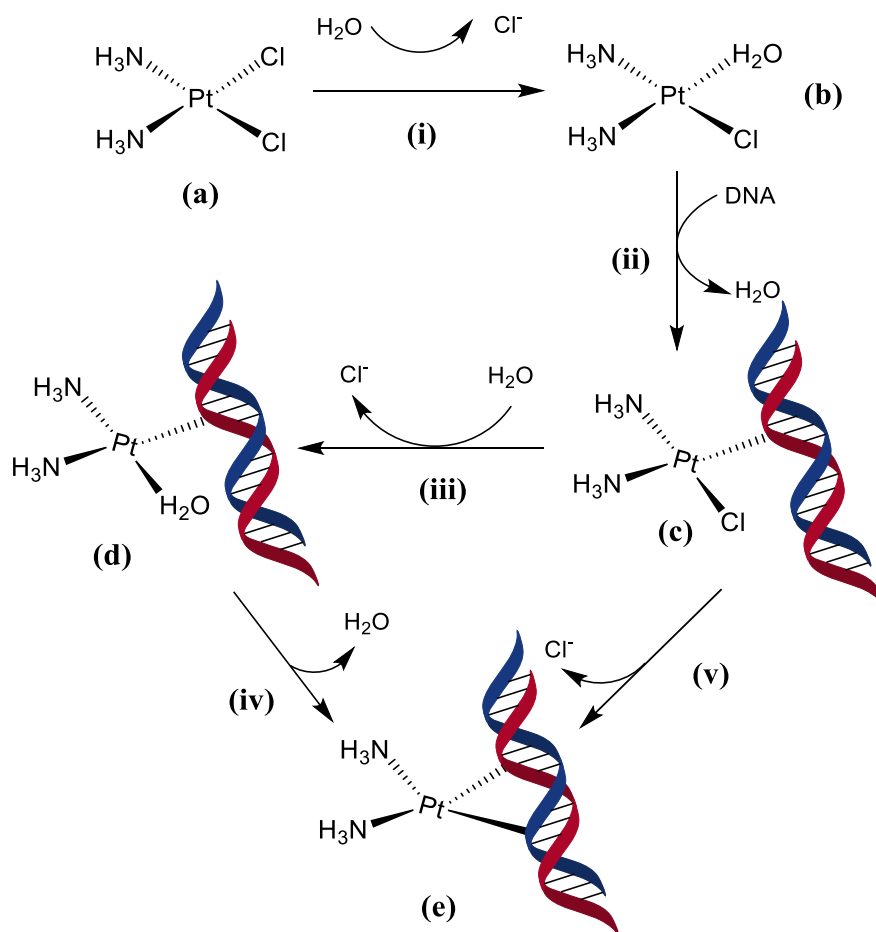


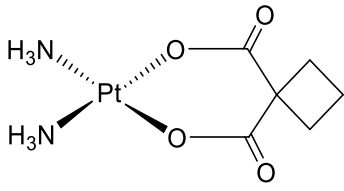
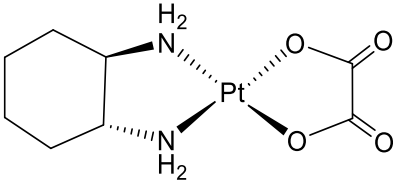
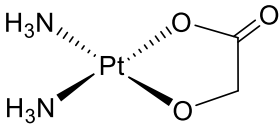
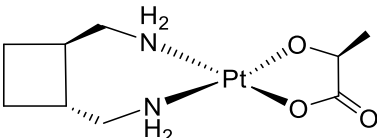
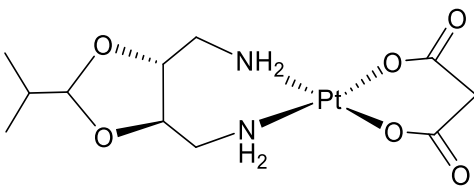
**Figura 54.** Ruta de reacción para la formación de aductos *cis*platino-ADN

Los aductos con el ADN forman el enlace 1,2 intra-hebra con las dos guaninas adyacentes (**1,2-d(GpG)**) y el enlace 1,2 intra-hebra de una adenina y una guanina adyacente (**1,2-d(ApG)**). El aducto (**1,2-d(GpG)**) es el responsable de la actividad citotóxica del fármaco.<sup>53,54</sup>

En contraste con el *cis*platino, el isómero *trans* presenta baja actividad citotóxica. Esto puede ser explicado porque al momento de formar aductos de ADN, se ha observado que para ambos isómeros (*cis* y *trans*) se forma el aducto (1,2-d(ApG)), mientras que para el *cis*platino está presente el aducto (1,2-d(GpG)).<sup>55</sup>

A continuación, se describen en la **Tabla 10** complejos Pt(II), utilizados como fármacos clínicamente aprobados.

**Tabla 10.** Complejos Pt(II) utilizados como fármacos<sup>56-61</sup>

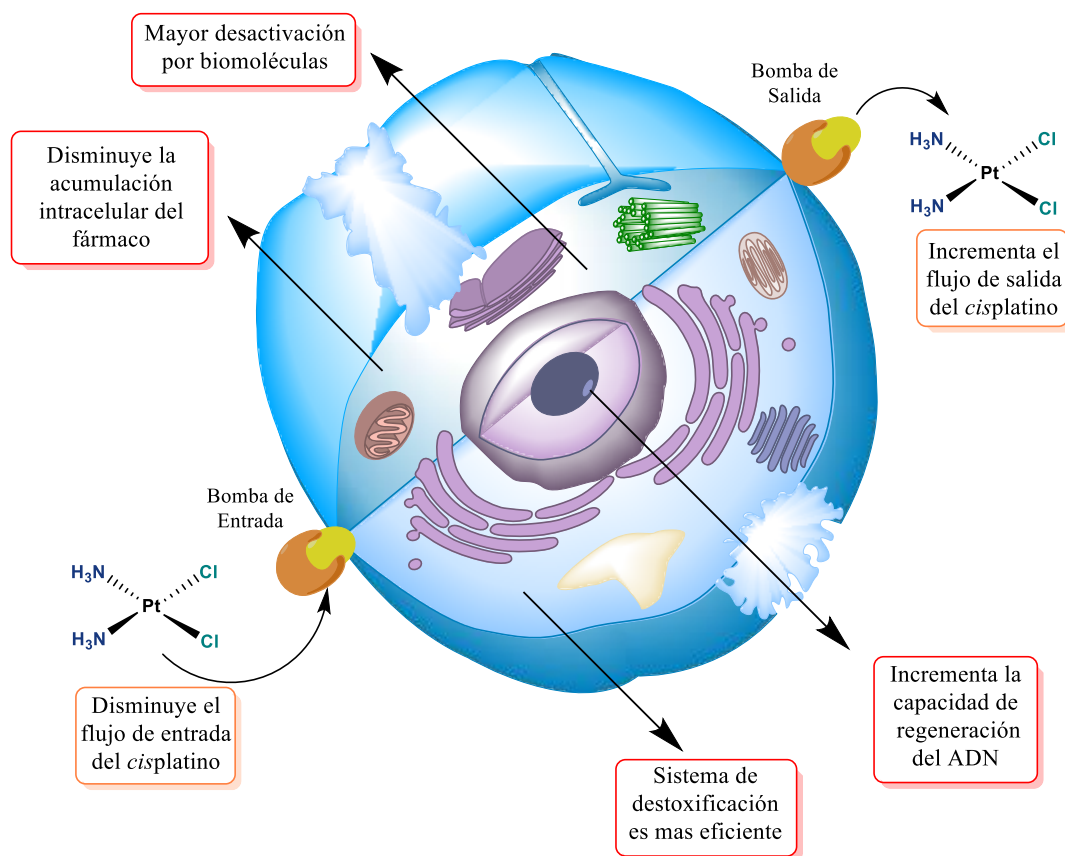
| Nombre                                                                                                    | Estructura                                                                          | Descripción                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Carboplatino</b><br>( <i>cis</i> -diamina(1,1-ciclobutandicarboxilato)-Pt(II))                         |    | Es más estable que el <i>cis</i> platino, reduciendo su toxicidad gastrointestinal y urinaria, permitiendo tratamientos prolongados a mayores dosis. <sup>56,57</sup>                    |
| <b>Oxaliplatino</b><br>(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> -diaminociclohexano-oxalato Pt(II))                        |    | Ejerce actividad citotóxica en células cancerosas mediante la formación de aductos de ADN, impidiendo su replicación y transcripción, lo que resulta en la muerte celular. <sup>58</sup> |
| <b>Nedaplatino</b><br>(diamino(1,2-(O,O')-2-hidroxiacetato)-Pt(II))                                       |  | La presencia de dos grupos amonio y ligantes glicolato forma un anillo de cinco miembros, lo que aumenta su solubilidad en agua diez veces más que el <i>cis</i> platino. <sup>59</sup>  |
| <b>Lobaplatino</b><br>(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> -diaminometil-ciclobutano-lactato-Pt(II))                   |  | Se enlaza principalmente al ADN en la guanina, formando enlaces cruzados intrahebrales y posiblemente inhibiendo las polimerasas de ADN y ARN. <sup>60</sup>                             |
| <b>Heptaplatino</b><br>(2-(1-metiletil)-1,3-dioxolano-4,5-dimetilamino-[N,N'][propanodioato-O,O']-Pt(II)) |  | Es utilizado para el tratamiento del cáncer gástrico, presenta una mayor actividad antitumoral y una menor toxicidad comparado con el <i>cis</i> platino. <sup>61</sup>                  |

### 2.2.2.2 Resistencia celular hacia los complejos de platino

En el tratamiento para reducir la masa tumoral, se provoca una inhibición selectiva sobre las células cancerosas en proliferación. Las células que sobreviven son de ciclo celular lento, quiescentes o aquellas que adquirieron resistencia al fármaco. Generalmente, los complejos como el *cis*platino,

inducen la muerte celular programada mediante daño al ADN. Sin embargo, la respuesta celular desencadenada por compuestos citotóxicos depende en gran medida del tipo de cáncer y su contexto genético.

Los genes que afectan la efectividad terapéutica son notablemente diversos, pueden codificar los transportadores en la membrana, reparar en respuesta al daño del ADN, generar enzimas de desintoxicación, lo que afecta significativamente en los resultados de la terapia anticancerígena. En el **Esquema 9** se ejemplifica este proceso contra el *cisplatino*.<sup>49</sup>



**Esquema 9.** Resistencia celular cancerígena para el *cisplatino*<sup>49</sup>

### 2.2.2.3 Complejos de rutenio

El Ru(II) puede formar complejos penta- o hexa- coordinados, mientras que el Ru(III) solamente hexa- coordinados. Ambos presentan actividad antitumoral, sin embargo Ru(III) probablemente se reduzca hacia Ru(II) actuando así como profármaco.<sup>49</sup>

Por lo general los complejos de Ru(II) presentan una menor actividad citotóxica comparados con los de platino, sin embargo, tienen la propiedad de enlazarse al hierro presente en las proteínas como la transferrina y albumina, causando una acumulación de Ru(II) en las células cancerosas por medio de un mecanismo selectivo de transporte de hierro.<sup>62</sup>

La actividad citotóxica de los complejos de rutenio es causada por la interacción con el ADN, éstos pueden formar aductos monofuncionales y bifuncionales al enlazarse con la nucleobase, guanina.<sup>49</sup>

Un caso interesante es el complejo tridentado tipo pinza de Ru (II) [ $((R,R)$ -bis(3-metilbutil)-NNN)RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)] (**Figura 55**) debido a su ligante diimínico quiral.<sup>63</sup>

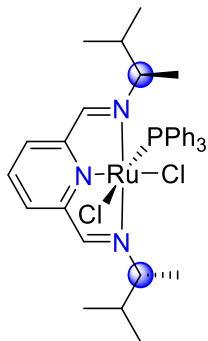


**Figura 55.** [ $((R,R)$ -bis(3-metilbutil)-NNN)RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)]

Se conoce que las especies reactivas de oxígeno (ERO) son producidas por las células cancerosas y son de vital importancia para su supervivencia, proliferación, migración y metástasis.<sup>64</sup> Resulta que el complejo [ $((R,R)$ -bis(3-metilbutil)-NNN)RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)] ocasiona una mayor producción de especies ERO, causando un desequilibrio redox desencadenando así cambios morfológicos y la desintegración de la membrana celular principalmente de las células cancerosas SAS (lengua), lo que causa la muerte celular sin la degradación del ADN.<sup>63</sup>

#### 2.2.2.4 Complejos de oro

Los complejos Au(III) han sido estudiados debido a sus propiedades química parecidos al Pt(II). Muestran una geometría plana cuadrada, sin embargo, bajo condiciones fisiológicas los complejos de Au(III) se reducen a Au(I).<sup>65</sup>

En la **Figura 56** se muestran los enantiómeros del complejo tricloruro de Au(III)-isotionourea, en donde el complejo de configuración *S* es activo en líneas celulares de cáncer cervical y de mama. Curiosamente, su enantiómero *R* no es biológicamente activo. Otras pruebas para inhibir diferentes enzimas han mostrado una actividad específica del enantiómero *S* con la  $\beta$ -glucoronidasa encontrada en los lisosomas celulares.<sup>66</sup>

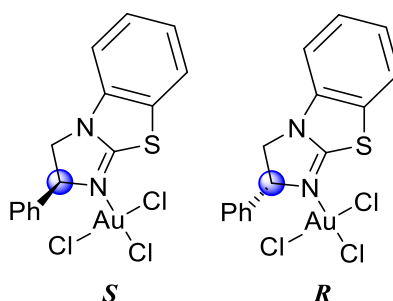
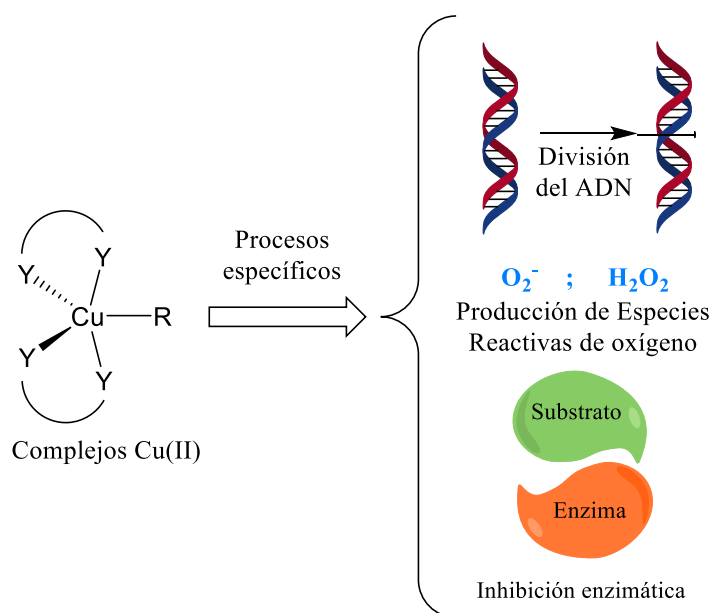


**Figura 56.** Enantiómeros del complejo tricloruro de Au(III)-isotiourea

### 2.2.2.5 Complejos de cobre

Se han diseñado, sintetizado y probado diferentes complejos de Cu(II) con una variedad de ligantes de N, S u O como agentes antitumorales. La diferente actividad biológica de estos complejos, en comparación con el *cisplatino*, se debe a que están involucrados otros mecanismos de actividad antitumoral mostrados en la **Esquema 10**.<sup>67</sup>



**Esquema 10.** Procesos biológicos específicos de complejos de Cu(II) con actividad antitumoral<sup>49</sup>

En la **Figura 57** se muestran los enantiómeros del complejo *bis*[(*S/R*)-2-(2-hidroxi-1-feniletilaminometil)oxo] Cu(II). Se conoce que el enantiómero *S,S* presenta una mayor interacción con el ADN comparada con su contraparte *R,R*, esta selectividad es clave para entender cómo influye la stereoquímica en los agentes quimioterapéuticos. Resulta que el enantiómero *S,S* muestra una selectividad para ciertas líneas celulares de cáncer humano, como: T24 (vejiga urinaria), DU145 (próstata), HCT15, SW620 (colon) y U373MG (astrocitoma).<sup>68</sup>

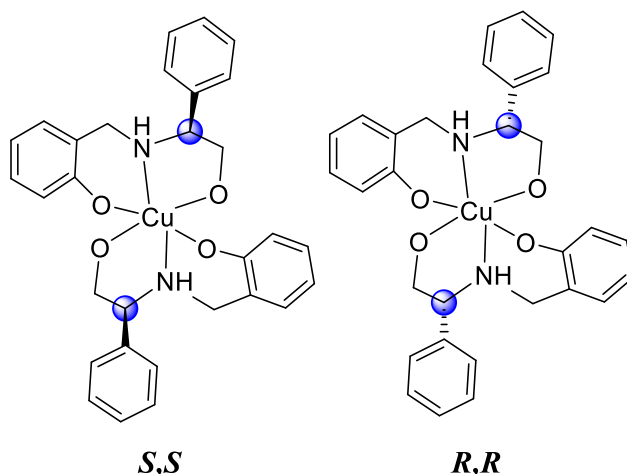


**Figura 57.** Enantiómeros *bis*[(*S/R*)-2-(2-hidroxi-1-feniletilaminometil)oxo] Cu(II)

### 2.2.3 Actividad citotóxica de los complejos de *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

Los complejos *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, en particular, resultan atractivos debido a su relativa facilidad de preparación, estabilidad y propiedades luminiscentes únicas que permiten mediante la combinación de ensayos diagnósticos y terapéuticos, el seguimiento de los complejos dentro de las células.<sup>69</sup>

Varios complejos *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> han mostrado citotoxicidad igual o superior a la del bien establecido fármaco anticancerígeno *cis*platino, presentando una actividad anti-proliferativa en diferentes líneas celulares.<sup>70</sup>

Se sabe que la familia de complejos catiónicos *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>(N–N)(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup> (**Figura 58**) han sido utilizados para pruebas citotóxicas *in vitro*, donde N–N significan ligantes de tipo bipyridina o fenantrolina. Todos ellos con excepción de **Re3** mostraron un valor de IC<sub>50</sub> menor a 20 μM para la línea celular cancerosa HeLa (cáncer cervical).<sup>71</sup> La prueba IC<sub>50</sub>, es el estudio que determina la concentración mínima, en la cual el complejo puede inhibir el crecimiento celular en un 50%.<sup>72</sup>

Comparándolo con las células resistentes al *cis*platino, el complejo **Re5** mostró ser efectivo, su mecanismo de acción ha sido examinado mediante sus propiedades luminiscentes para determinar su localización intracelular. Este complejo en pruebas *in vitro* reveló que induce la muerte celular sin aumentar las especies reactivas de oxígeno (ERO) intracelulares o la desintegración de la membrana mitocondrial.<sup>71</sup>

Por lo tanto, su modo de muerte celular no se ajusta a una de las categorías conocidas como apoptosis, necrosis, paraptosis y autofagia, lo que sugiere que es un modo de acción novedoso que puede estar activo para esta clase de compuestos de renio.<sup>71</sup>

Este mismo complejo **Re5** también ha sido utilizado en pruebas antitumorales *in vivo* para ratones, lo que provoca una disminución del tamaño del tumor debido a cambios morfológicos. Además,

**Re5** no causa cambios morfológicos significativos en los principales órganos de los ratones, indicando una baja citotoxicidad de células sanas.<sup>73</sup>

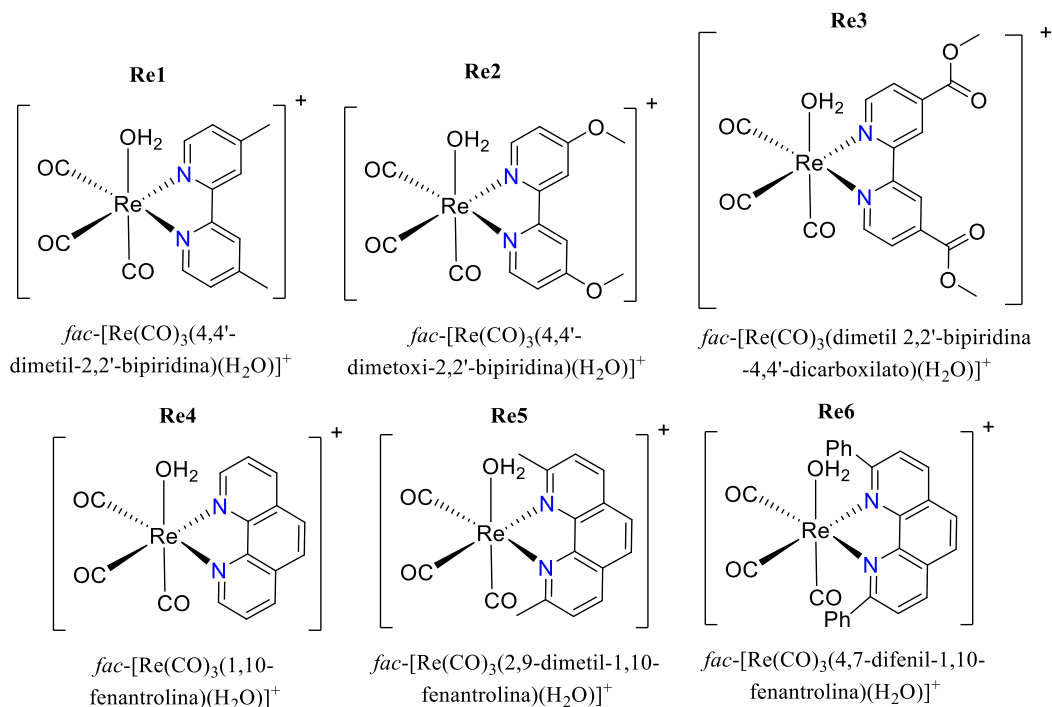


**Figura 58.** Familia de complejos *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>(N,N')(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup>

Existen otros tipos de complejos *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> con ligantes *bis*-imidazolidideno junto con diferentes *N*-acetil aminoácidos (*L*-isoleucina y *L*-prolina) (**Figura 59**). La importancia de estos complejos como agentes anticancerígenos, recae en el grupo carboxilato, éste puede intercambiarse con agua dando lugar a complejos catiónicos citotóxicos.<sup>74</sup>

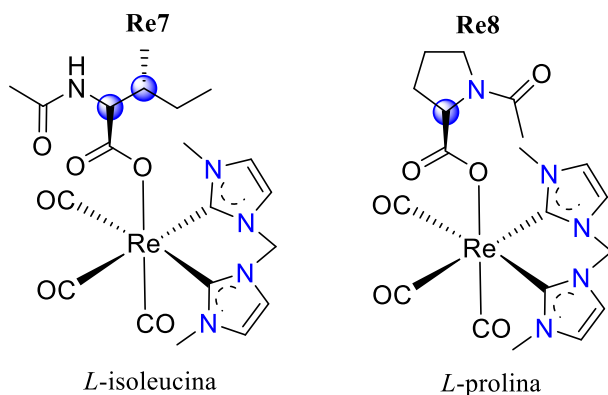


**Figura 59.** Complejos *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> *bis*-imidazolidideno (isoleucina y prolina)

Los complejos **Re7** y **Re8** fueron probados en las siguientes líneas celulares de cáncer humano: MDA-MB-231 (mama), PC-3 (próstata) y HEPG-2 (hígado), también en células humanas no cancerosas AHDF. Ambos mostraron un  $IC_{50}$  para PC-3 aproximadamente de  $7 \mu M$ , mientras que para AHDF fue entre  $11-16 \mu M$ .<sup>74</sup>

Con la generación del complejo catiónico, se evidencia la unión de bases nitrogenadas al complejo de renio, su mecanismo propuesto coincide con el de *cisplatin*, en donde se forman múltiples aductos bifuncionales con el ADN.<sup>74,75</sup>

También se conocen los complejos dinucleares metalaciclofanos del tipo *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, su síntesis se basa en la reacción del precursor Re(CO)<sub>5</sub>Br con ligantes tipo azina que contienen ésteres flexibles bajo calentamiento moderado, un ejemplo de ellos es mostrado en la **Figura 60**.<sup>76</sup>

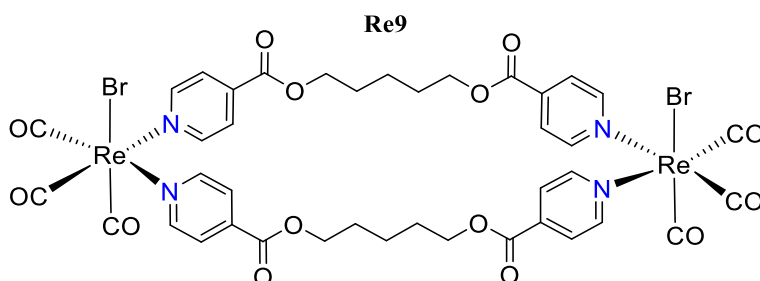


**Figura 60.** Complejo [Re(CO)<sub>3</sub>Br(μ-1,6-hexanedil di-4-piridina carboxilato)]<sub>2</sub>

El complejo **Re9** mostró actividades inhibitorias para tres líneas celulares cancerosas A549 (pulmón), K562 (leucemia) y HEPG-2 (hígado) con valores de  $IC_{50}$   $12.3 \pm 3.8$ ,  $8.3 \pm 3.4$ ,  $8.9 \pm 3.5 \mu M$  respectivamente, los cuales resultan bajos comparándolos con el *cisplatin*. La actividad anticancerígena del compuesto **Re9** se atribuye a la inducción de apoptosis celular temprana.<sup>76</sup>

Existe un caso particular de los complejos de tipo *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (**Figura 61**), cuando el precursor Re(CO)<sub>5</sub>Cl reacciona con ligantes amino-ésteres quirales, se promueve la formación de diastereómeros debido a la consideración del centro metálico como un centro estereogénico.<sup>77</sup>

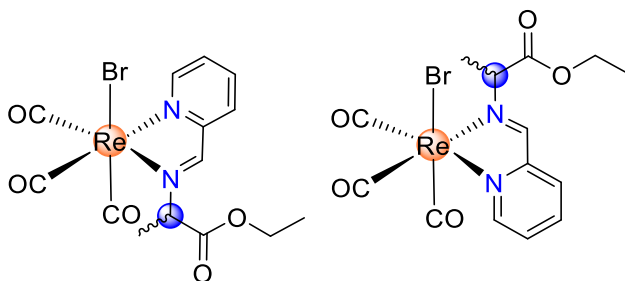


**Figura 61.** Diastereómeros de Re(CO)<sub>3</sub>Cl(piridin-2-carbaldehído imina-CH(CH<sub>3</sub>)CO-OEt)

Resulta importante el reconocimiento quiral de los complejos de renio, ya que los compuestos que exhiben una alta actividad farmacológica presentan uno o más átomos de carbono quirales. Además, en algunos casos, solo uno de los posibles enantiómeros o diastereómeros ha mostrado una actividad biológica relevante.<sup>78</sup>

Los novedosos complejos diastereoméricos de tipo *fac*-tricarbonil(iminopiridina) Re(I) (**Figura 62**), reportados por nuestro grupo de investigación, resultan atractivos debido a que se hace evidente que solo un estereoisómero presenta una actividad citotóxica considerable.

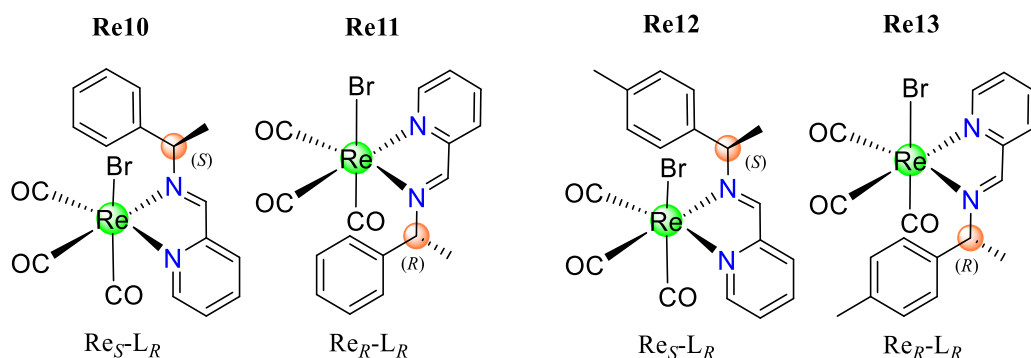


**Figura 62.** Diastereómeros de complejos quirales *fac*-tricarbonil(iminopiridina) Re(I)

Con base en la prueba preliminar conocida como cribado primario se escogieron los complejos más activos entre **Re10-Re13**, resultando que los complejos **Re11** y **Re12** presentaron una mayor actividad citotóxica, demostrando una relación directa entre quiralidad y citotoxicidad. Estos dos complejos fueron utilizados en la prueba IC<sub>50</sub> para las siguientes líneas celulares de cáncer humano: U251 (sistema nervioso central) y LN299 (cerebro), además fueron probados para células no cancerosas de riñón de mono COS-7. Los resultados son mostrados en la **Tabla 11**.<sup>39</sup>

**Tabla 11.** Resultados prueba IC<sub>50</sub> de **Re11** y **Re12**<sup>39</sup>

| Complejos   | U251 (μM)  | LN299 (μM) | COS-7 (μM) |
|-------------|------------|------------|------------|
| <b>Re11</b> | 12.4 ± 1.3 | 9.79 ± 5.9 | 273 ± 1.9  |
| <b>Re12</b> | 11.2 ± 0.9 | 6.19 ± 6.7 | 160 ± 1.9  |

Estos resultados indican que existe una selectividad para ciertas líneas celulares cancerosas y una baja afinidad para las no cancerosas, esto depende inequívocamente a la stereoquímica del complejo. Otros experimentos revelan **Re11** y **Re12** muestran citotoxicidad debido a la interacción con el ADN, al reducir la migración y proliferación celular provocando la muerte por una vía apoptótica.<sup>39</sup>

## 2.3 Hipótesis

Se conoce que los complejos metálicos de tipo *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> presentan una notable actividad citotóxica en diferentes líneas celulares, por lo que se pretende investigar si el uso de estereoisómeros del complejo *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) pueden ser activos ante células cancerosas y si existe algún efecto asociado a la quiralidad de los mismos.

## 2.4 Objetivos

### 2.4.1 Objetivo general

Sintetizar la mezcla diastereomérica de los complejos quirales *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) (**CRe1-CRe10**), y separar cada diastereómero formado para así llevar a cabo el estudio citotóxico de cada complejo en las siguientes líneas celulares U-251, PC-3, K562, HCT-15, MCF-7, SKLU y COS-7, con la finalidad de estudiar como la quiralidad presente en cada complejo afecta la actividad citotóxica.

### 2.4.2 Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar una variedad de ligantes quirales iminopiridinicos.
- Sintetizar la mezcla diastereomérica de los complejos *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) y llevar a cabo la separación de cada diastereómero.
- Mediante técnicas espectroscópicas caracterizar y determinar la configuración absoluta de cada centro quiral en el complejo.
- Determinar la actividad citotóxica de los complejos quirales de renio sintetizados y determinar la concentración inhibitoria (IC<sub>50</sub>) para los sistemas con mayor actividad.

## 2.5 Sección experimental

### 2.5.1 Síntesis de los complejos de renio(I)

Todos los compuestos de Re(I), fueron sintetizados y separados con base en el método reportado en la literatura científica (**Figura 63**).<sup>39</sup> Todas las reacciones y manipulaciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno utilizando técnicas Schlenk.

#### 2.5.1.1 Síntesis y caracterización de *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) quiral (**CRe1-CRe10**)

En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron cantidades equimolares de Re(CO)<sub>5</sub>Br 50 mg (0.123 mmol) y (*R*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina (**L11**) 29.5 mg (0.123 mmol) en 15 mL de acetonitrilo anhidro (ACN), la disolución resultante se calentó a reflujo durante 24 h bajo agitación constante. Al concluir el período de reacción, se removió el disolvente a vacío, obteniéndose un sólido de color naranja. Posteriormente, se lavó con hexano (3 × 10 mL)

y se secó nuevamente a vacío, aislándose el complejo deseado. Finalmente, se determinó un rendimiento del 98% de la mezcla diastereomérica.

La separación de la mezcla diastereomérica generada en la reacción, se realizó mediante una columna cromatográfica de sílice gel (230–400 *mesh*) utilizando como eluyentes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano/EtOAc (4:1:0.5 v/v/v). Dos franjas de color naranja fueron visibles en la columna, lo que facilitó la separación. Al finalizar la separación el disolvente se removió a vacío para cada fracción, aislándose cada diastereómero (**CRe1** y **CRe2**). El rendimiento aislado de cada complejo fue bajo, debido a la alta retención que estos presentan en la columna cromatográfica.

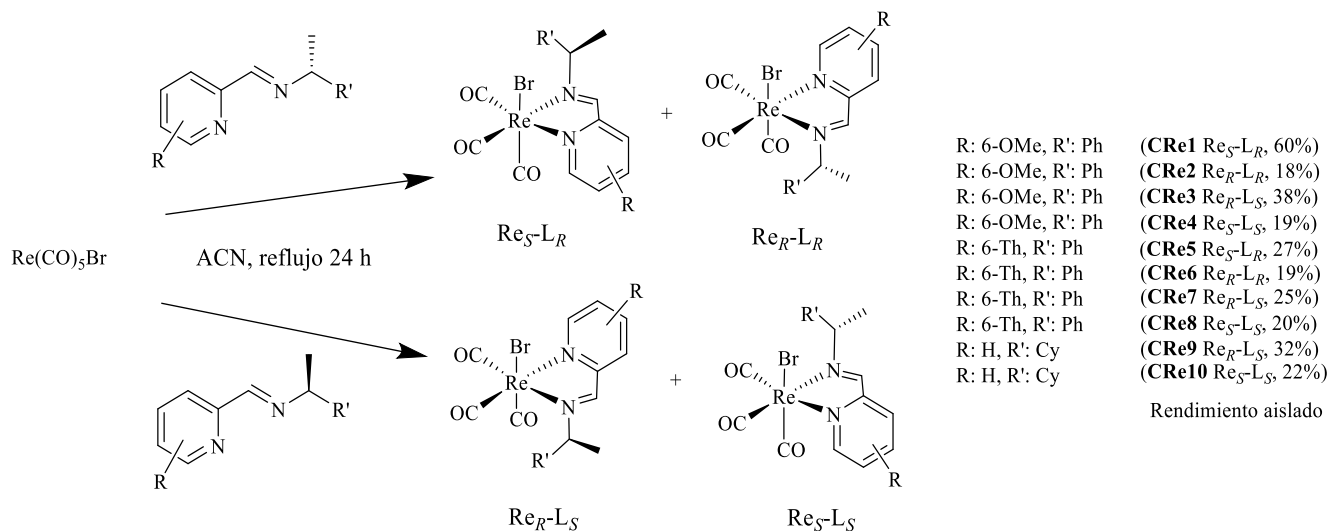


**Figura 63.** Complejos de renio(I) sintetizados (**CRe1-CRe10**)

## 2.5.2 Ensayo sulforodamina B (SRB)<sup>39</sup>

Se utilizó el tinte sulforodamina B (SRB) para el estudio citotóxico de líneas celulares. En primer lugar, las células se retiraron de su medio de cultivo mediante tripsina y se pipetearon entre 5,000 y 10,000 células de una suspensión de 100  $\mu$ L en cada uno de los 96 pozos de una placa de microtitulación (Costar), se incubaron durante 24 horas. Luego, se agregaron 100  $\mu$ L de una disolución del complejo sintetizado a cada pozo, y estos cultivos se expusieron al complejo durante 48 horas a una concentración de 2.5  $\mu$ M.

Tras el período de incubación, las células se fijaron al sustrato de plástico mediante la adición de 50  $\mu$ L de ácido tricloroacético acuoso al 50%. Además, las placas se incubaron a 4 °C durante 1 hora, se lavaron con agua y se secaron al aire. Las células fijadas con ácido tricloroacético se tiñeron mediante la adición de SRB al 0.4%. Se eliminó la disolución sobrante de SRB con lavados de ácido acético. Posteriormente, las placas se dejaron secar al aire, y el tinte fijado se solubilizó mediante la adición de 10 mM de tris base sin amortiguador. Finalmente, las placas se agitaron durante 10 minutos, y se midió la absorción a 515 nm utilizando un lector de placas ELISA.

## 2.6 Resultados y discusión

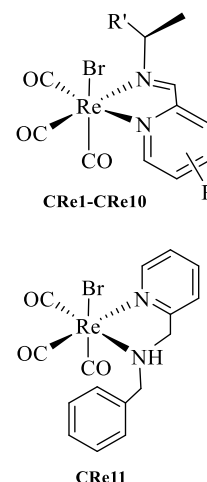
### 2.6.1 Caracterización de los complejos quirales *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) (CRe1-CRe11)

Una familia de complejos **CRe1-CRe10** de tipo  $[\text{Re}(\text{N}-\text{N})(\text{CO})_3\text{Br}]$ , donde N–N hace referencia al ligante quiral iminopiridina utilizado, fue sintetizado mediante la reacción del precursor  $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$  en presencia de cantidades equimolares del ligante dinitrogenado (**LI1-LI5**). Se lograron rendimientos aislados entre el 11-60% asociado por la descomposición del complejo en la fase de purificación. En general, fueron sólidos de tonalidades naranjas, estables a condiciones ambientales y solubles en disolventes orgánicos de alta polaridad.

Estos complejos fueron empleados para las primeras pruebas catalíticas y posteriormente en pruebas biológicas. En la **Tabla 12** se resumen los rendimientos, estereoquímica y punto de fusión de los complejos *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) sintetizados.

**Tabla 12.** Rendimiento, estereoquímica y punto de fusión de los complejos **CRe1-CRe11**

| Complejo     | Sustituyente |     | Estereoquímica | %Rendimiento aislado | Punto de fusión (°C) |
|--------------|--------------|-----|----------------|----------------------|----------------------|
|              | R            | R'  |                |                      |                      |
| <b>CRe1</b>  | 6-OMe        | -Ph | Re- $L_R$      | 60                   | 243-245              |
| <b>CRe2</b>  | 6-OMe        | -Ph | Re- $L_R$      | 18                   | 237-239              |
| <b>CRe3</b>  | 6-OMe        | -Ph | Re- $L_S$      | 38                   | 232-234              |
| <b>CRe4</b>  | 6-OMe        | -Ph | Re- $L_S$      | 19                   | 236-237              |
| <b>CRe5</b>  | 6-Th         | -Ph | Re- $L_R$      | 27                   | 120-122              |
| <b>CRe6</b>  | 6-Th         | -Ph | Re- $L_R$      | 19                   | 198-200              |
| <b>CRe7</b>  | 6-Th         | -Ph | Re- $L_S$      | 25                   | 162-172              |
| <b>CRe8</b>  | 6-Th         | -Ph | Re- $L_S$      | 20                   | 205-207              |
| <b>CRe9</b>  | -H           | -Cy | Re- $L_S$      | 32                   | 165-168              |
| <b>CRe10</b> | -H           | -Cy | Re- $L_S$      | 22                   | 125-128              |
| <b>CRe11</b> | -H           | -   | -              | 79                   | 196-200              |



#### 2.6.1.1 Resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

Los diastereómeros puros fueron caracterizados en un inicio por las técnicas de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (protón) y  $^{13}\text{C}$  (carbono), por espectroscopía en el infrarrojo (IR-ATR) y por espectrometría de masas (EM) utilizando la técnica FAB<sup>+</sup>.<sup>79</sup> Mediante las técnicas de RMN de  $^1\text{H}$ , dicroísmo circular y rotación óptica se les asignó una configuración relativa a los complejos sintetizados y finalmente, con la estructura de rayos X se determinó la configuración absoluta.<sup>79</sup>

Para la asignación teórica de la estereoquímica del complejo octaédrico *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I), se utilizaron las consideraciones análogas descritas por Tirouflet, Stanley y Baird.<sup>79,80</sup>

Primero se estableció una quiralidad asociada al centro estereogénico metálico del complejo, esto se debe a que los carbonilos del octaedro están en configuración *fac* y se pueden asimilar como si fuesen un solo sustituyente ya que están en una misma cara,<sup>77</sup> para así poder visualizarlo como un complejo *pseudotetraédrico* (**Figura 64**). Al hacer esta reducción de la estructura, los tres carbonilos se consideran un promedio de ellos mismos y a partir de aquí, la jerarquía de los sustituyentes sigue la secuencia de Cahn, Ingold y Prelog. Para el caso de este estudio, la jerarquía es la siguiente: bromo (1) > nitrógeno (piridina) (2) > nitrógeno (imina) (3) > carbono (carbonilo) (4).

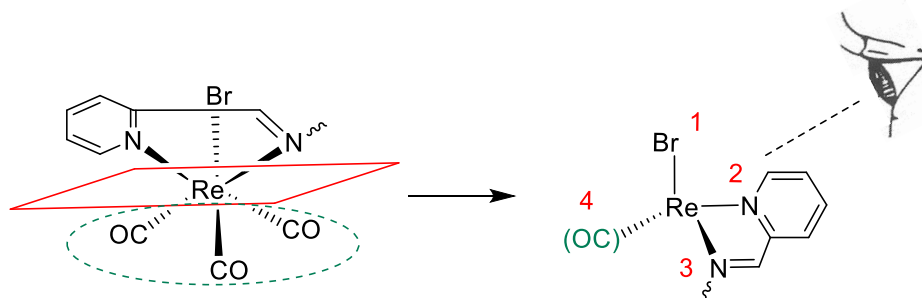


**Figura 64.** Visualización del complejo octaédrico como *pseudotetraédrico*

Tomando en cuenta este hecho, la coordinación de un ligante iminopiridina quiral no centro simétrico al precursor metálico  $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$ , promueve la obtención de dos centros quirales (metal y ligante) y es por esta razón que se generó una mezcla diastereomérica. También se producen complejos altamente estables, debido a que el  $\text{Re}(\text{I})$  es un ácido blando y se coordina al ligante imínico que es una base blanda, a diferencia de sus análogos de  $\text{Mn}(\text{I})$  del capítulo 1.

La mezcla diastereomérica se pudo verificar tomando un espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 65**) antes de ser separada y purificada por la columna cromatográfica. Se pueden notar señales duplicadas como lo son: los dos dobletes que aparecen en 1.89 y 2.02 ppm corresponden al hidrógeno del metilo, los dos cuadrupletes que aparecen en 5.53 y 5.66 ppm corresponden al hidrógeno del metino del carbono quiral y los dos singuletes que aparecen en 8.27 y 8.68 ppm corresponden hidrógeno del metino de la imina.

Se debe recordar que los diastereómeros son isómeros que tiene propiedades físicas y químicas diferentes, es por esta razón que pueden ser diferenciados mediante la técnica de RMN de  $^1\text{H}$ , esto representa la primera evidencia experimental de la mezcla diastereomérica sintetizada, donde se obtuvo una proporción  $\cong 1$ .

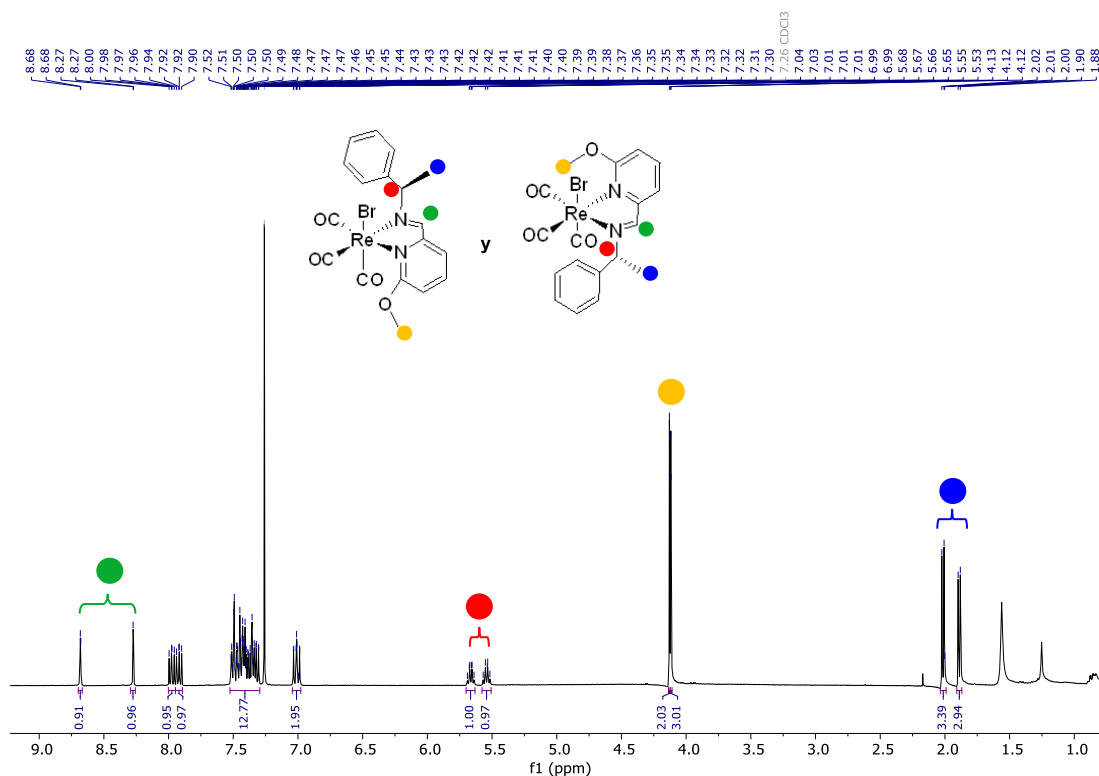


**Figura 65.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla diastereomérica (**CRe1** y **CRe2**)

Las señales duplicadas están asociadas a los dos modos en los que el ligante se puede coordinar al centro metálico, es decir, el ligante iminopiridina quiral no centro simétrico puede coordinarse al precursor metálico sobre su plano horizontal y generar un efecto quelato o bien rotar  $180^\circ$  y coordinarse sobre el mismo plano, también generando un efecto quelato (**Figura 66**).

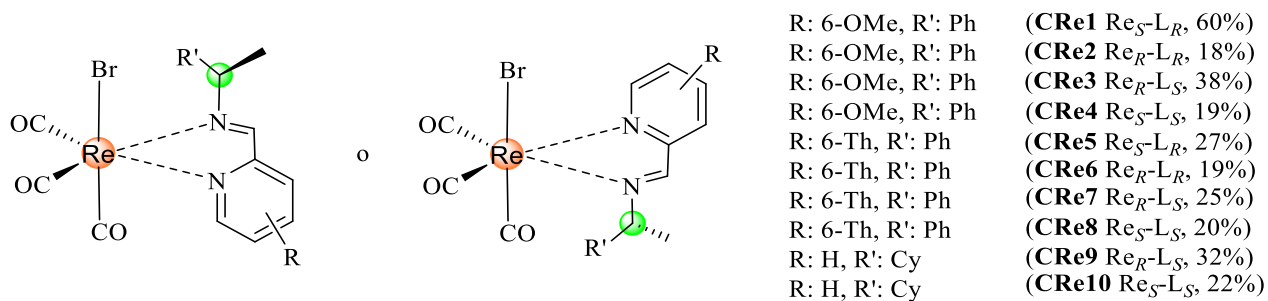


**Figura 66.** Coordinación del ligante quiral dinitrogenado no centrosimétrico a  $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$

Esto produce un ambiente químico diferente en los átomos presentes en el ligante provocando las señales dobles mencionadas anteriormente, ocasionando un desplazamiento diferente entre ellas, con esto se asegura que la quiralidad de cada diastereómero difiere solamente de la configuración del centro metálico y no del ligante.<sup>83</sup>

Una vez que la mezcla de diastereómeros fue separada, se analizó cada compuesto puro por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$ , como se muestra en las **Figuras 67-69**.



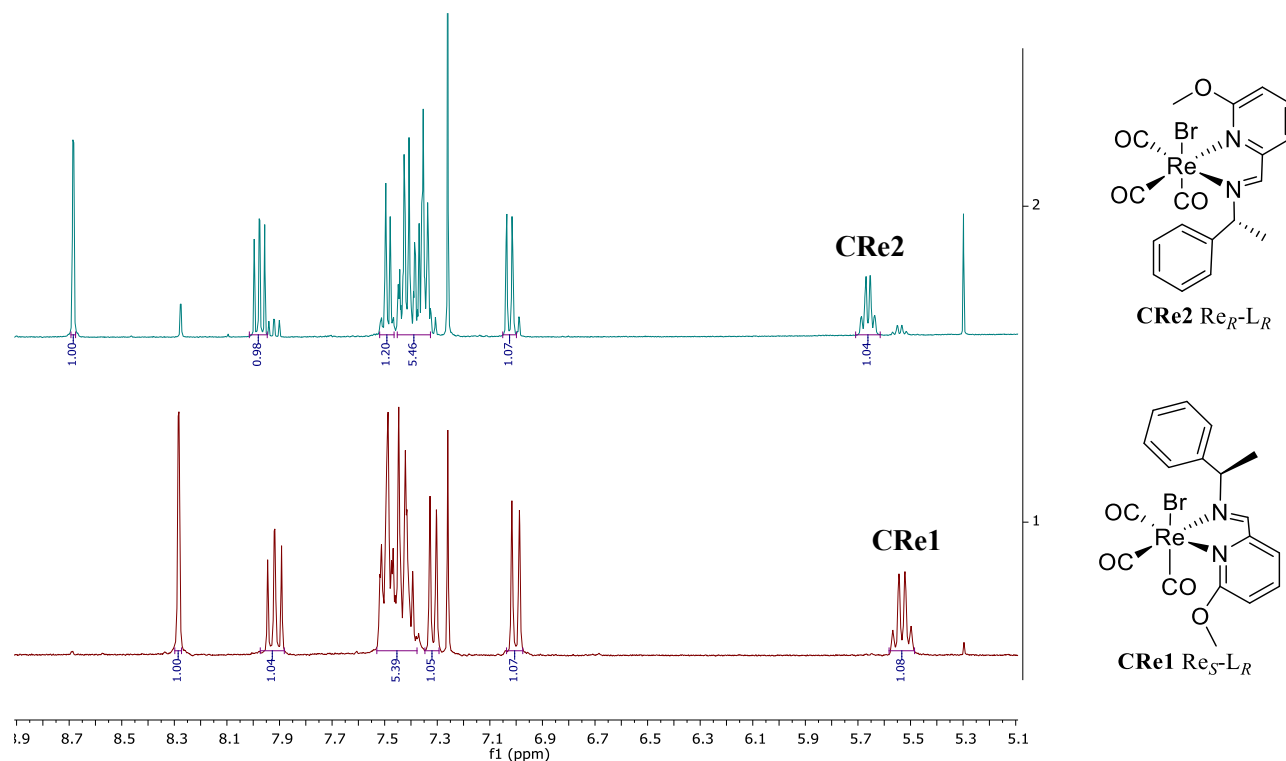


**Figura 69.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H de los complejos **CRe1** y **CRe2** separados

Se tomó como ejemplo el complejo **CRe1** (**Figura 67**) para la descripción de las señales características de las técnicas empleadas. Todos los demás complejos tienen un resultado semejante. Con el espectro de RMN de <sup>1</sup>H se pudieron observar las señales correspondientes a los dieciséis hidrógenos presentes en el complejo **CRe1**.

Las señales son las siguientes: un doblete a 2.01 ppm corresponde al metilo del centro quiral, un singlete a 4.12 ppm corresponde al metilo del metoxilo, un cuadruplete a 5.53 ppm corresponde al metino del centro quiral, tres señales a 7.01, 7.32 y 7.93 ppm corresponden a la piridina, una señal múltiple a 7.45 ppm corresponde al fenilo y un singlete a 8.28 ppm corresponde al metino de la imina.

Comparándolo con el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del ligante **LI1** (**Figura 34**) el desplazamiento de las señales está relacionada al diferente ambiente químico que presenta la molécula, causada por la coordinación del ligante al metal y consecuentemente en la formación del complejo de Re(I) esperado.

Se evidenció la ausencia de señales duplicadas como si se encontró en la **Figura 65**, esto demuestra que el método de separación fue efectivo para la obtención de cada diastereómero aislado. Por analogía del trabajo publicado anteriormente (**Figura 70**)<sup>39</sup>, se le puede asignar una configuración relativa según el desplazamiento de las señales de cada diastereómero aislado.

La señal (**Figura 68**) del metino quiral menos desplazada (5.53 ppm) corresponde a la configuración relativa **Re<sub>S</sub>L<sub>R</sub>** y para la señal más desplazada (5.66 ppm) corresponde a la configuración relativa **Re<sub>R</sub>L<sub>R</sub>**.

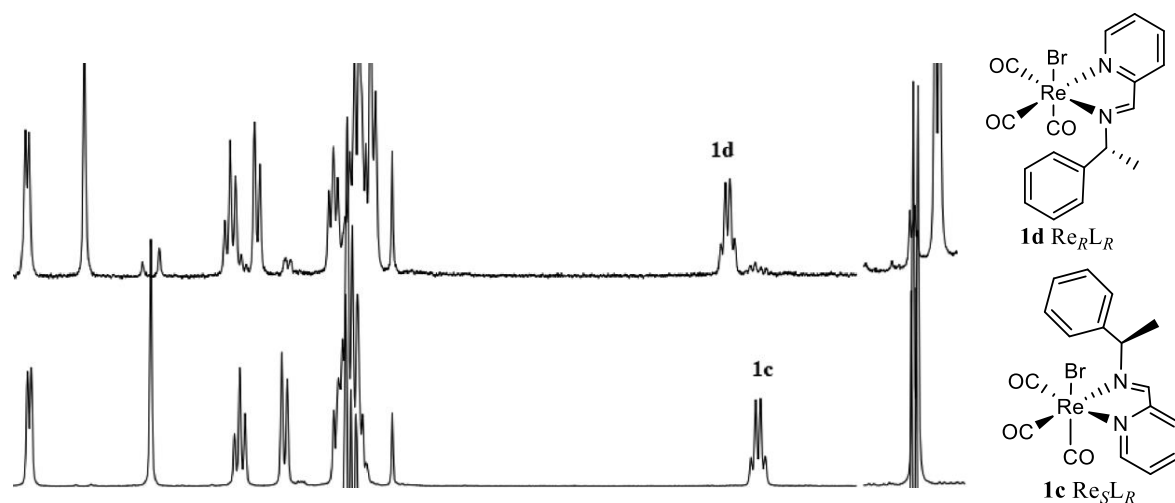


**Figura 70.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  que corrobora la configuración relativa asignada<sup>39</sup>

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se pudieron observar las señales correspondientes a los dieciocho carbonos presentes en el complejo **CRe1** (Figura 71). Las señales son las siguientes: una señal a 20.12 ppm corresponde al metilo, una señal a 57.31 ppm corresponde al metilo del metoxilo, una señal a 71.90 ppm corresponde al metino quiral, las señales a 109.17, 121.41, 137.70, 154.82 y 165.62 ppm corresponden a los carbonos de la piridina, las señales a 128.98, 129.16, 129.26 y 141.78 ppm corresponden al fenilo, la señal a 165.53 ppm corresponde al carbono imínico, la señal a 186.37 corresponde al carbonilo axial y las señales a 196.37 y 196.70 corresponden a los carbonilos ecuatoriales presentes en el complejo.

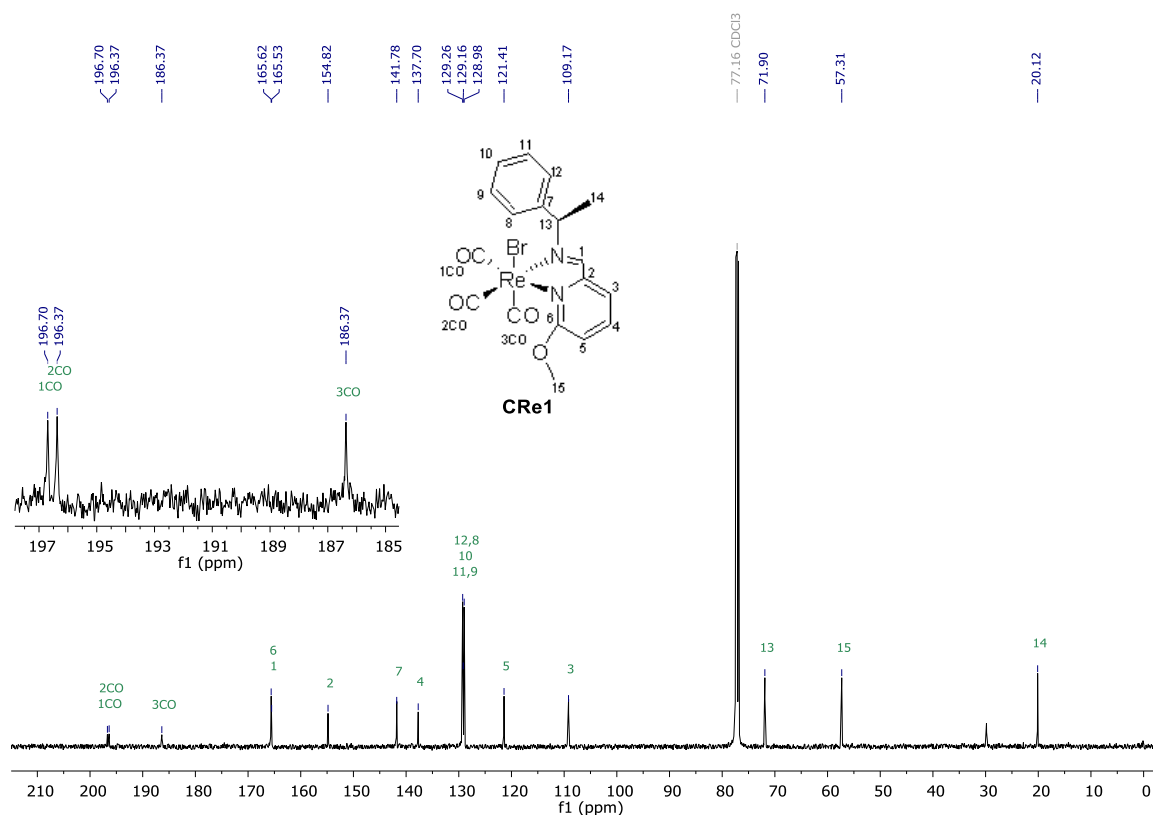


**Figura 71.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del complejo **CRe1**

Cabe destacar que a diferencia del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del ligante **LI1** (Figura 35) la aparición de las tres señales correspondientes a los carbonilos indica la formación del complejo de Re(I) esperado acompañado por el desplazamiento de las señales del ligante, asociado nuevamente a la coordinación metal-ligante.

### 2.6.1.2 Espectroscopía en el infrarrojo

El espectro en el infrarrojo (IR) (Figura 72) brindó información sobre los grupos funcionales esperados en el complejo **CRe1**, las bandas obtenidas son las vibraciones de los enlaces: C=N imínico a  $1620\text{ cm}^{-1}$ , C=N piridínico con las bandas en  $1592$  y  $1566\text{ cm}^{-1}$ , y la vibración del enlace C–O del metoxilo con dos bandas en  $1228$  y  $1083\text{ cm}^{-1}$ .

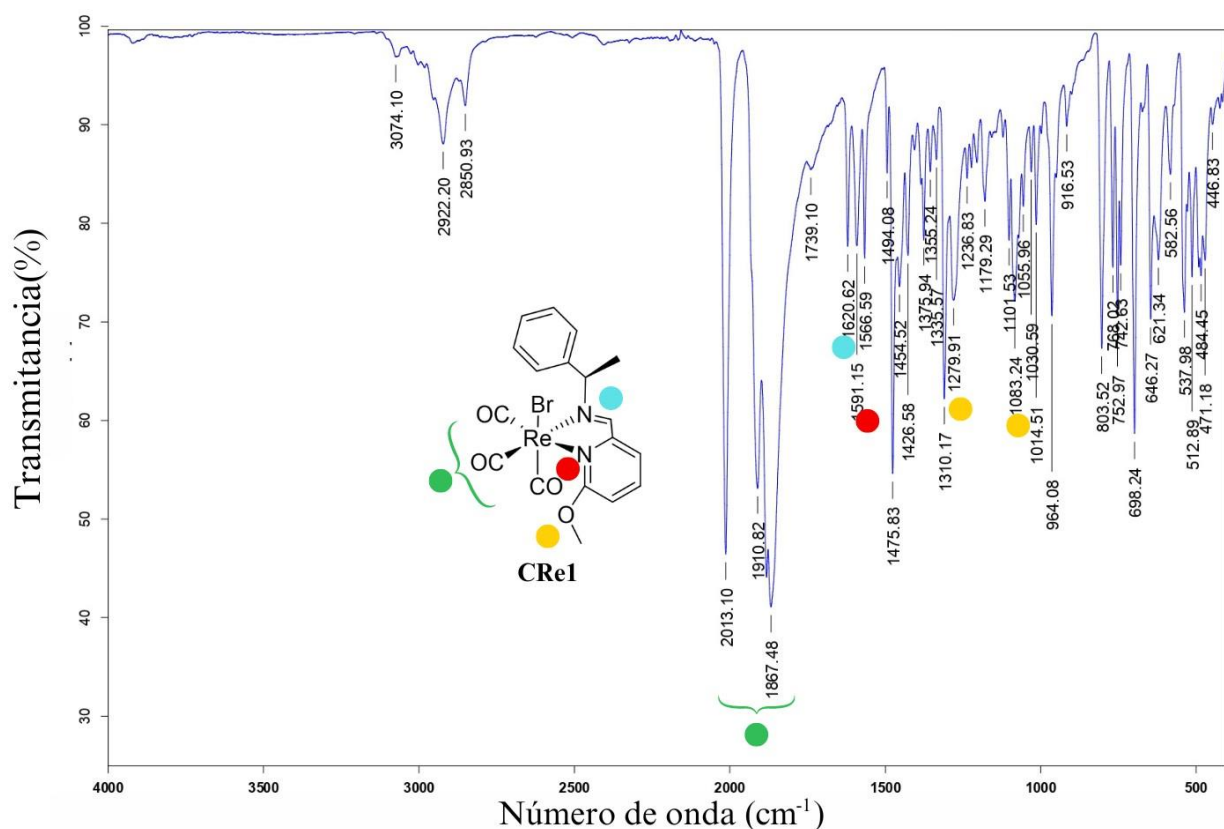


**Figura 72.** Espectro en el infrarrojo del complejo **CRe1**

La aparición de estas bandas indica la existencia del ligante en el sólido obtenido. Además, las señales más representativas en el espectro son los tres carbonilos metálicos (CO), presentes a  $2013$ ,  $1910$  y  $1862\text{ cm}^{-1}$ . El desplazamiento observado corresponde a carbonilos terminales.

Sin embargo, la banda a  $1910\text{ cm}^{-1}$  es un hombro de la banda a  $1862\text{ cm}^{-1}$  indicando un traslape entre ellas, siendo estos los carbonilos ecuatoriales en el complejo. Este comportamiento es característico de tres carbonilos en configuración *fac* presentes en una geometría octaédrica.<sup>41</sup> Esto

puede ser verificado mediante la obtención de la representación irreducible de los modos normales de vibración.

Partiendo del complejo **CRe1**, al estar los carbonilos en configuración *fac* se puede tomar este fragmento y asignar un grupo puntual  $C_{3v}$  (**Figura 73**).

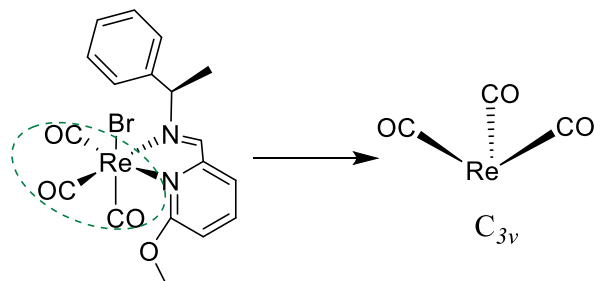


**Figura 73.** Simetría  $C_{3v}$  para el complejo **CRe1**

Mediante el método de coordenadas internas se determinaron los modos normales de vibración, el cual consiste en el siguiente procedimiento: Primero se parte de la tabla de caracteres (**Tabla 13**), después mediante operaciones de simetría se determina la representación reducible (**Tabla 14**), ambos para el grupo puntual  $C_{3v}$ .

**Tabla 13.** Tabla de caracteres para el grupo puntual  $C_{3v}$

| $C_{3v}$ | E  | $2 C_3 (z)$ | $3 \sigma_v$ | Función lineal      | Función cuadrática       |
|----------|----|-------------|--------------|---------------------|--------------------------|
| $A_1$    | +1 | +1          | +1           | $z$                 | $x^2+y^2, z^2$           |
| $A_2$    | +1 | +1          | -1           | $R_z$               | -                        |
| E        | +2 | -1          | 0            | $(x, y) (R_x, R_y)$ | $(x^2-y^2, xy) (xz, yz)$ |

**Tabla 14.** Representación reducible para el grupo puntual  $C_{3v}$

| $C_{3v}$          | E | $2 C_3 (z)$ | $3 \sigma_v$ |
|-------------------|---|-------------|--------------|
| $\Gamma_{3v(CO)}$ | 3 | 0           | 1            |

Con estos datos se calculan los modos de vibración mediante la siguiente fórmula:

$$a_i = \frac{1}{h} \sum (g)(x_{red})(x)$$

En donde:

$h$  = es la suma de los coeficientes de las operaciones de simetría, es decir, 6

$g$  = son los coeficientes de las operaciones de simetría, es decir, 1, 2, 3

$x_{red}$  = son los valores de la representación reducible de  $C_{3v}$

$x$  = son los valores de la tabla de caracteres de  $C_{3v}$

De esta manera, se obtuvieron los siguientes resultados:

$$aA_1 = 1 \quad aA_2 = 0 \quad aE = 1$$

Por lo tanto, la representación irreducible de los modos normales de vibración es:

$$\Gamma_{3\nu(CO)} = A_1 + E$$

En donde  $A_1$  y  $E$  son las representaciones irreducibles utilizando la nomenclatura de Mulliken. Por lo tanto,  $A_1$  corresponde a una sola banda simétrica de estiramiento, mientras que  $E$  corresponde a la banda antisimétrica doblemente degenerada que causa un traslape entre ellas.<sup>84</sup> Este resultado teórico fue verificado con un trabajo publicado anteriormente.<sup>85</sup>

Cuando se contrasta con el espectro en el infrarrojo del ligante **LI1** (**Figura 36**), la detección de las bandas correspondientes a los tres carbonilos en la **Figura 71** demuestra la formación del complejo de Re(I).

Finalmente, la técnica de  $FAB^+$  de espectrometría de masas permitió encontrar la relación masa/carga ( $m/z$ ) del ion molecular  $[M+1]^+$ , siendo de 590  $m/z$  y su masa exacta de 589.9861  $m/z$  que corresponde a la masa del complejo **CRe1** sintetizado. En la **Tabla 15** se resumen las señales más importantes de los complejos **CRe1-CRe11**.

**Tabla 15.** Resultados de las pruebas de caracterización de los complejos **CRe1-CRe11**

| Complejo     | RMN de $^1H$ (ppm)   |                       | RMN de $^{13}C$<br>(ppm) | IR ( $cm^{-1}$ )       |                     |                        | Masa<br>Exacta ( $m/z$ ) |
|--------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|---------------------|------------------------|--------------------------|
|              | Metino<br>CH=N, (1H) | Metino<br>quiral (1H) | Metino<br>CH=N, (1C)     | $\nu(CO)$<br>carbonilo | $\nu(C=N)$<br>imina | $\nu(C=N)$<br>piridina | $[M+1]^+$                |
| <b>CRe1</b>  | 8.28                 | 5.53                  | 165.53                   | 2013, 1915<br>y 1862   | 1622                | 1592 y 1566            | 589.9861                 |
| <b>CRe2</b>  | 8.68                 | 5.56                  | 164.42                   | 2013, 1910<br>y 1867   | 1620                | 1591 y 1566            | 589.9861                 |
| <b>CRe3</b>  | 8.28                 | 5.54                  | 165.58                   | 2014, 1917<br>y 1863   | 1622                | 1592 y 1566            | 589.9862                 |
| <b>CRe4</b>  | 8.68                 | 5.67                  | 164.43                   | 2015, 1915<br>y 1858   | 1621                | 1594 y 1566            | 589.9862                 |
| <b>CRe5</b>  | 7.96                 | 5.59                  | 166.57                   | 2014 y<br>1889         | 1624                | 1592 y 1561            | 641.9623                 |
| <b>CRe6</b>  | 8.94                 | 5.71                  | 165.59                   | 2015 y<br>1910         | 1632                | 1596 y 1559            | 641.9618                 |
| <b>CRe7</b>  | 8.53                 | 5.59                  | 166.56                   | 2017 y<br>1878         | 1626                | 1594 y 1562            | 641.9634                 |
| <b>CRe8</b>  | 8.93                 | 5.71                  | 165.58                   | 2013, 1908<br>y 1876   | 1631                | 1595 y 1558            | 641.9609                 |
| <b>CRe9</b>  | 9.04                 | 3.93                  | 164.01                   | 2009, 1906<br>y 1871   | 1624                | 1596 y 1564            | 566.0196                 |
| <b>CRe10</b> | 9.04                 | 3.53                  | 164.00                   | 2015, 1887<br>y        | 1620                | 1593 y 1561            | 566.0220                 |
| <b>CRe11</b> | 8.84                 | -                     | -                        | 2015, 1918<br>y 1864   | -                   | 1609                   | 547.97334                |

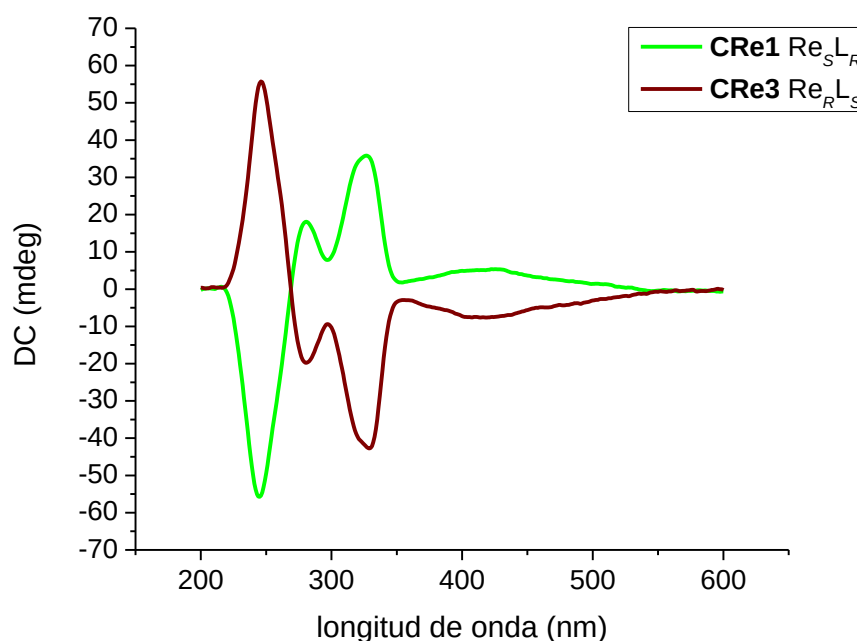
### 2.6.1.3 Dicroísmo circular y rotación óptica

El dicroísmo circular se define como la diferencia de absorción de la luz circularmente polarizada entre la dirección izquierda y derecha. Este efecto se observa comúnmente en moléculas quirales manifestando bandas de absorción ópticamente activas.<sup>86</sup>

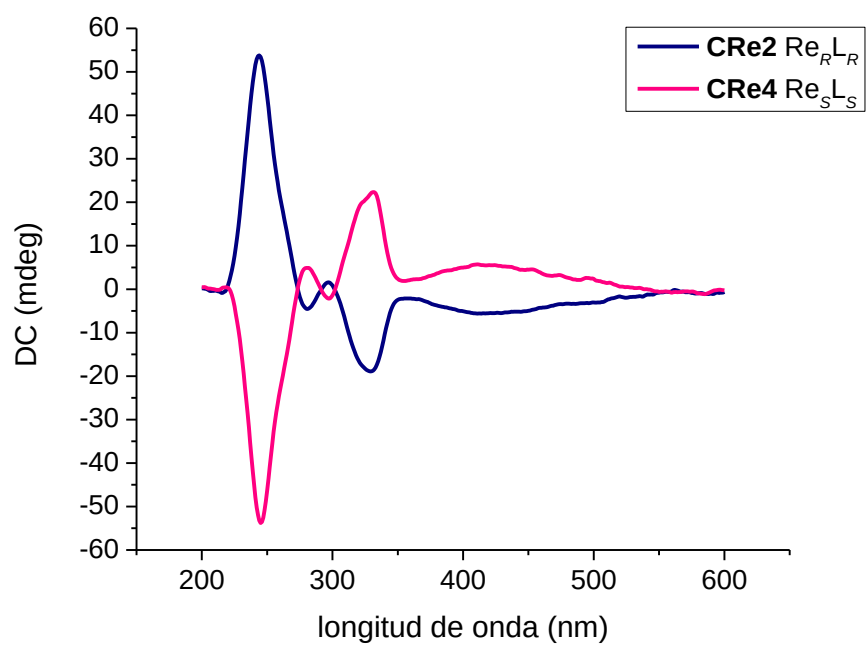
La rotación óptica es el ángulo  $\alpha$  por el cual se rota el eje del analizador para encontrar el punto nulo. Cuando  $\alpha$  es positivo la rotación es en sentido horario y si es negativo la rotación es en sentido antihorario con respecto a la dirección de la luz entrante.<sup>87</sup>

Los complejos con configuraciones opuestas tanto en el metal como en el ligante son llamados enantiómeros. Teniendo esto presente, en las técnicas de dicroísmo circular y rotación óptica, los complejos **CRe1-CRe8** se agruparon en cuatro pares enantioméricos: **CRe1** y **CRe3**, **CRe2** y **CRe4**, **CRe5** y **CRe7**, **CRe6** y **CRe8**, para confirmar la configuración relativa obtenida previamente mediante la técnica de RMN de  $^1\text{H}$ .

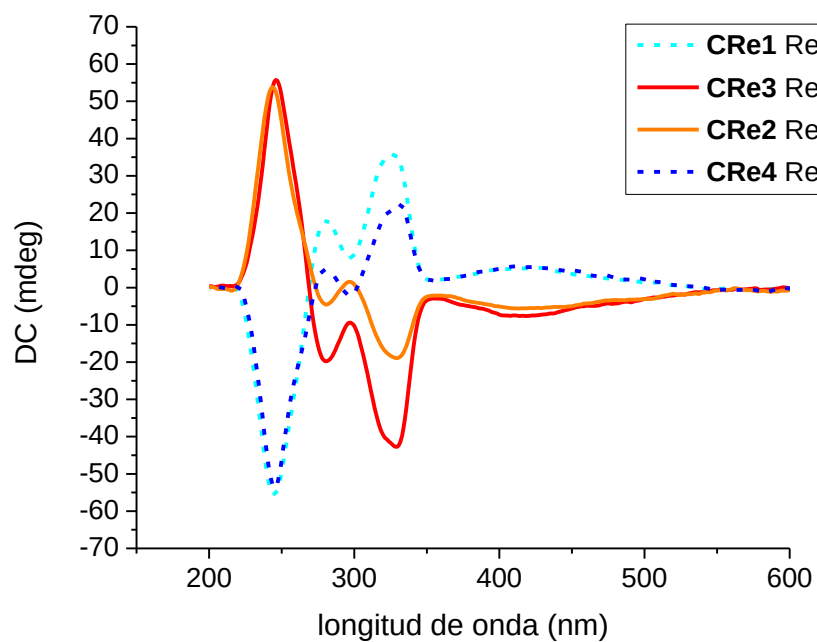
En las **Gráficas 1-6** se muestran los dicroísmos circulares de los complejos **CRe1-CRe8** agrupados en pares enantioméricos.



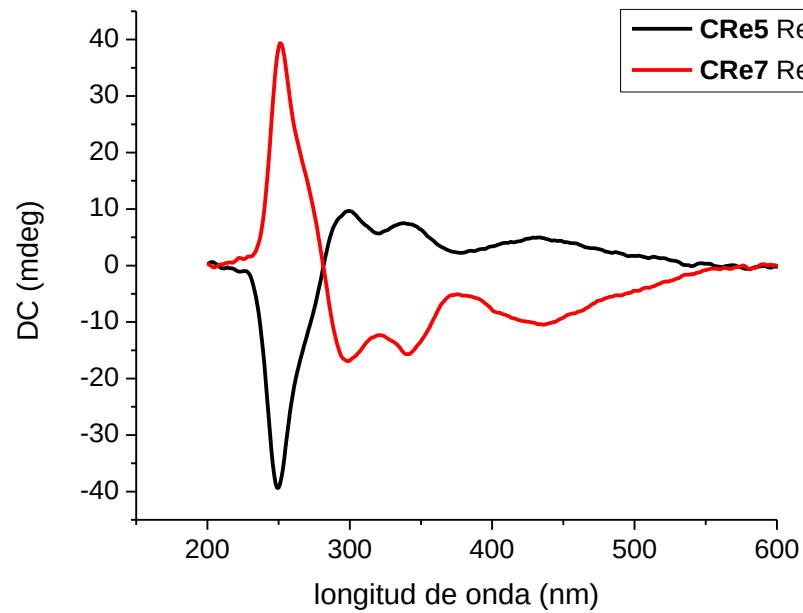
**Gráfica 1.** Dicroísmo Circular de (**CRe1** y **CRe3**)



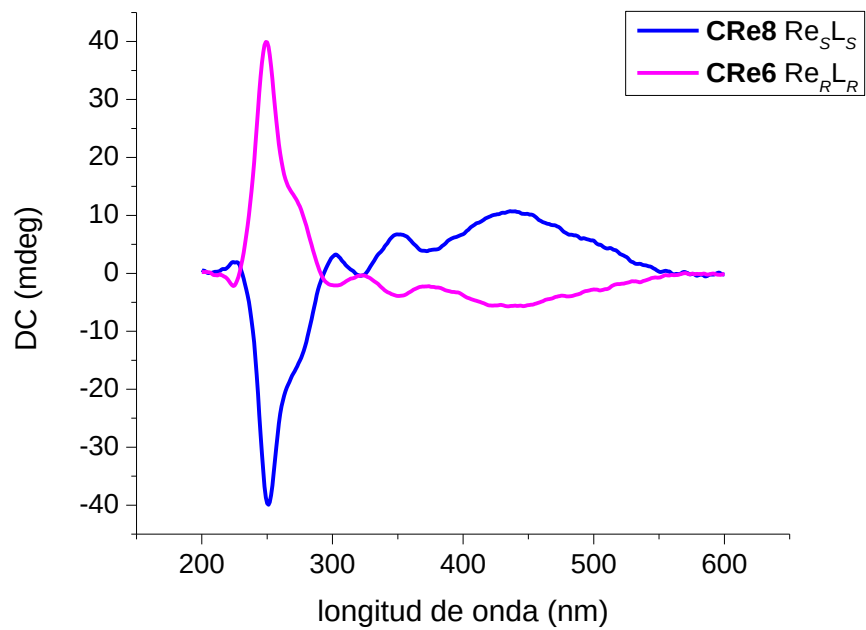
**Gráfica 2.** Dicroísmo Circular de (CRe2 y CRe4)



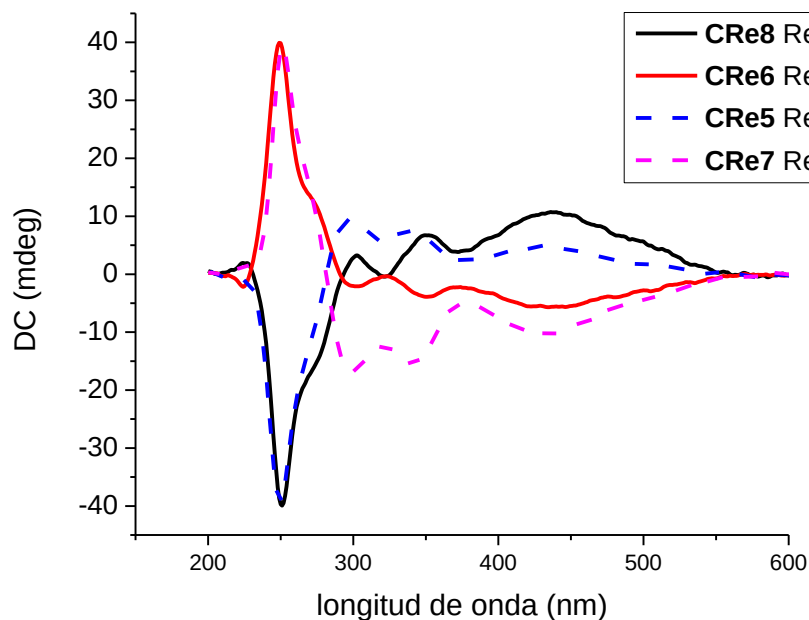
**Gráfica 3.** Dicroísmo Circular de (CRe1-CRe4)



**Gráfica 4.** Dicroísmo Circular de (CRe5 y CRe7)



**Gráfica 5.** Dicroísmo Circular de (CRe6 y CRe8)



**Gráfica 6.** Dicroísmo Circular de (CRe5-CRe8)

En las **Gráficas 1-6** se obtuvo información de como la absorbancia del complejo varía con respecto a la longitud de onda en las dos direcciones de la luz circularmente polarizada. Para cada uno de los complejos se obtuvieron señales con una forma característica de máximos y mínimos, este comportamiento es específico para cada complejo y varía según la configuración de cada centro quiral de la molécula.

Se tomó como ejemplo la descripción de las señales resultantes del par de enantiómeros **CRe1** y **CRe3** (**Gráfica 1**), los demás complejos tienen un comportamiento análogo. El complejo **CRe1** presentó un mínimo negativo a 245 nm, y tres máximos positivos a 281, 327, 446 nm, mientras que el complejo **CRe3** presentó un máximo positivo a 245 nm, y tres mínimos negativos a 281, 327, 446 nm.

Claramente se evidenció una simetría entre las señales, como si fuese el reflejo uno del otro. Este comportamiento es característico de un par enantiomérico, por lo tanto, se confirma la relación enantiomérica entre **CRe1** y **CRe3**, es decir, que las configuraciones de ambos complejos son opuestas en todos sus centros quirales y además se corrobora la configuración relativa asignada previamente por la caracterización de RMN de  $^1\text{H}$  descrita en la sección 2.6.1.1.

En la **Tabla 16** se muestran los resultados de la técnica de rotación óptica, de los complejos **CRe1-CRe8** ordenados por pares enantioméricos.

**Tabla 16.** Rotación óptica de los complejos **CRe1-CRe8**

| Par enantiomérico | Complejo                                      | Concentración (M)     | $[\alpha]_D^{20}$ |
|-------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-------------------|
| <b>1</b>          | <b>CRe1</b> (Re <sub>S</sub> L <sub>R</sub> ) | $8.47 \times 10^{-4}$ | +0.137            |
|                   | <b>CRe3</b> (Re <sub>R</sub> L <sub>S</sub> ) | $1.01 \times 10^{-3}$ | -0.206            |
| <b>2</b>          | <b>CRe2</b> (Re <sub>R</sub> L <sub>R</sub> ) | $8.47 \times 10^{-4}$ | -0.077            |
|                   | <b>CRe4</b> (Re <sub>S</sub> L <sub>S</sub> ) | $9.32 \times 10^{-4}$ | +0.126            |
| <b>3</b>          | <b>CRe5</b> (Re <sub>S</sub> L <sub>R</sub> ) | $9.32 \times 10^{-4}$ | +0.107            |
|                   | <b>CRe7</b> (Re <sub>R</sub> L <sub>S</sub> ) | $7.78 \times 10^{-4}$ | -0.273            |
| <b>4</b>          | <b>CRe6</b> (Re <sub>R</sub> L <sub>R</sub> ) | $7.78 \times 10^{-4}$ | -0.126            |
|                   | <b>CRe8</b> (Re <sub>S</sub> L <sub>S</sub> ) | $9.34 \times 10^{-4}$ | +0.219            |

Se obtuvo un cambio de signo dependiendo de la configuración relativa asignada al complejo, para Re<sub>S</sub>L<sub>R</sub> y Re<sub>S</sub>L<sub>S</sub> hay una tendencia hacia un valor positivo, mientras que para Re<sub>R</sub>L<sub>R</sub> y Re<sub>R</sub>L<sub>S</sub> hay una tendencia hacia un valor negativo.

Este resultado indicó que el cambio de signo de la luz polarizada está asociada a la estereoquímica del complejo. Con al menos una configuración diferente en algún centro quiral del complejo se demostró un cambio de signo, es decir, este comportamiento sucede para diastereómeros y enantiómeros, por lo que se confirma su relación estereométrica entre los complejos **CRe1-CRe8**.

#### 2.6.1.4 Difracción de rayos X

Para confirmar la identidad quiral de los complejos sintetizados se decidió recrystalizar la serie de estereoisómeros **CRe5-CRe8**. La técnica de recrystalización se utiliza para la purificación del complejo y la formación de cristales, ésta se realizó mediante la técnica de difusión lenta de hexano al complejo disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente.

Se obtuvieron bloques cristalinos de color naranja adecuados para ser analizados por la técnica de difracción de rayos X, las estructuras obtenidas son mostradas en las **Figuras 74-77**, en conjunto con la asignación de la configuración absoluta del centro quiral metálico utilizando las reglas de Cahn-Ingold-Prelog mediante la aproximación *pseudotetraédrica* previamente discutida en la sección 2.6.1.1.

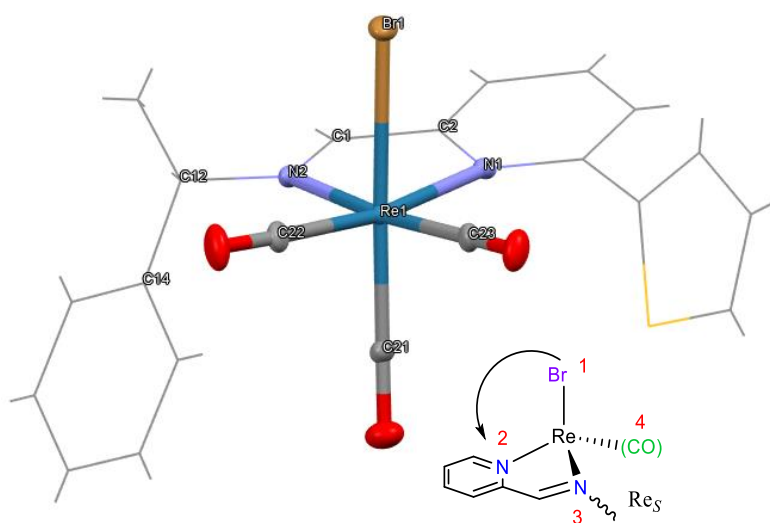


**Figura 74.** Estructura rayos X (CRe5, ReSLR)

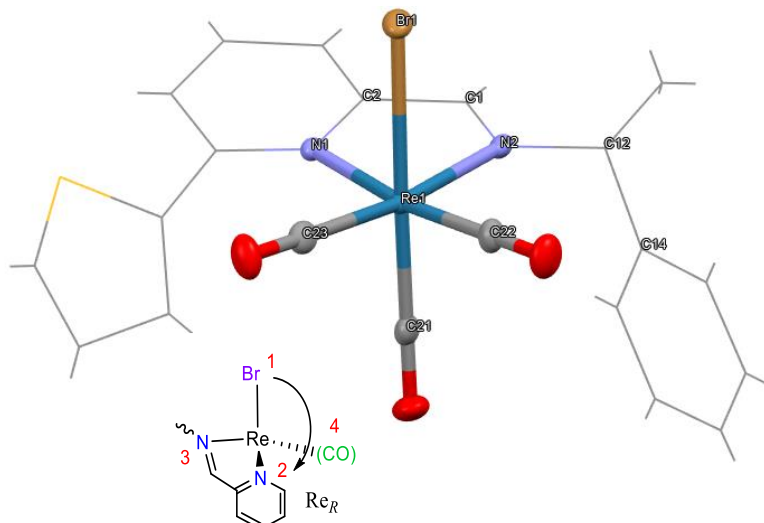


**Figura 75.** Estructura rayos X (CRe6, ReRLR)

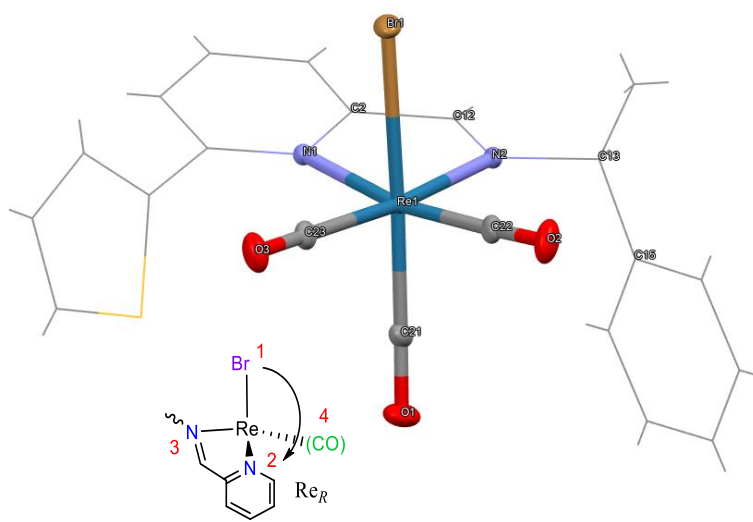


**Figura 76.** Estructura rayos X (CRe7, ReRLS)

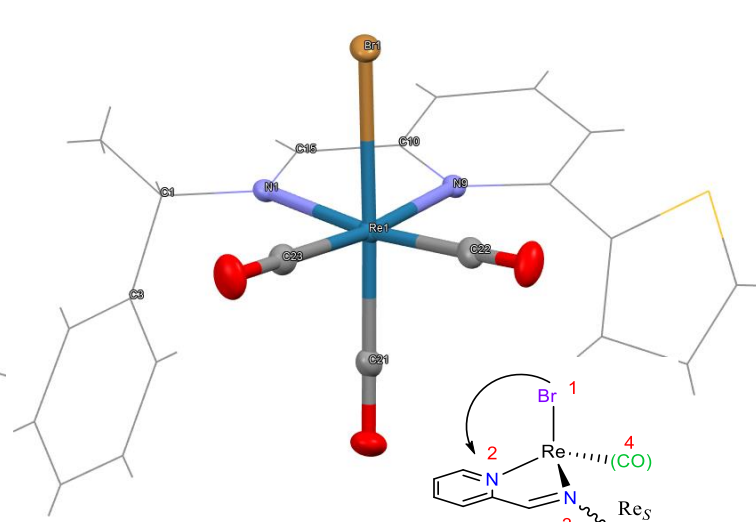


**Figura 77.** Estructura rayos X (CRe8, ReSLS)

Las **Figuras 74-77** muestran la distribución precisa de cada átomo en la estructura. En la **Tabla 17** se muestran los datos cristalográficos de **CRe5-CRe8**, mientras que en las **Tablas 18 y 19** se resumen las longitudes de enlace y ángulos respectivamente.

**Tabla 17.** Datos cristalográficos (**CRe5-CRe8**)

| Complejos                                    | CRe5                                                                                                    | CRe6                                                                                                   | CRe7                                                                                                   | CRe8                                                                                                  |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fórmula empírica                             | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ReS                                     | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ReS                                    | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ReS                                    | C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ReS                                   |
| Peso molecular (g/mol)                       | 642. 53                                                                                                 | 642. 53                                                                                                | 642. 53                                                                                                | 642. 53                                                                                               |
| Temperatura (K)                              | 100                                                                                                     | 100                                                                                                    | 100                                                                                                    | 100                                                                                                   |
| Longitud de onda (Å)                         | 0.71073                                                                                                 | 0.71073                                                                                                | 0.71073                                                                                                | 0.71073                                                                                               |
| Sistema cristalino                           | Monoclínico                                                                                             | Monoclínico                                                                                            | Monoclínico                                                                                            | Monoclínico                                                                                           |
| Grupo espacial                               | P 2 <sub>1</sub>                                                                                        | P 2 <sub>1</sub>                                                                                       | P 2 <sub>1</sub>                                                                                       | P 2 <sub>1</sub>                                                                                      |
| Dimensiones de celda unitaria                | a= 8.6113 (4)<br>b= 13.04996 (6)<br>c= 19.3176 (9)<br>$\alpha$ = 90°<br>$\beta$ = 90°<br>$\gamma$ = 90° | a= 7.5803 (3)<br>b= 12.8637 (5)<br>c= 21.5845 (8)<br>$\alpha$ = 90°<br>$\beta$ = 90°<br>$\gamma$ = 90° | a= 8.6151 (4)<br>b= 13.0462 (6)<br>c= 19.3116 (8)<br>$\alpha$ = 90°<br>$\beta$ = 90°<br>$\gamma$ = 90° | a= 7.5790 (4)<br>b= 12.8853 (6)<br>c= 21.566 (1)<br>$\alpha$ = 90°<br>$\beta$ = 90°<br>$\gamma$ = 90° |
| Volumen                                      | 2170.80 (17)                                                                                            | 2104.72 (14)                                                                                           | 2170.51 (17)                                                                                           | 2106.09 (18)                                                                                          |
| Z                                            | 4                                                                                                       | 4                                                                                                      | 4                                                                                                      | 4                                                                                                     |
| Densidad calculada (g/mL)                    | 1.966                                                                                                   | 2.028                                                                                                  | 1.966                                                                                                  | 2.026                                                                                                 |
| Coeficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> ) | 7.559                                                                                                   | 7.796                                                                                                  | 7.560                                                                                                  | 7.791                                                                                                 |
| Reflexiones recopiladas                      | 14277                                                                                                   | 13261                                                                                                  | 14276                                                                                                  | 13176                                                                                                 |
| Reflexiones independientes                   | 7071                                                                                                    | 6582                                                                                                   | 7057                                                                                                   | 6489                                                                                                  |
| Datos/restricciones/parámetros               | 1.78/1.00/309                                                                                           | 1.77/1.00/309                                                                                          | 1.78/1.00/276                                                                                          | 1.77/1.00/282                                                                                         |
| Buen ajuste en F <sup>2</sup>                | 1.055                                                                                                   | 1.045                                                                                                  | 1.047                                                                                                  | 1.023                                                                                                 |
| Índice de R finales<br>[I>2 $\sigma$ (I)]    | R1=0.0201<br>wR2=0.0488                                                                                 | R1=0.0156<br>wR2=0.0359                                                                                | R1=0.0198<br>wR2=0.0456                                                                                | R1=0.0173<br>wR2=0.0377                                                                               |
| Parámetro de Flack                           | <b>0.007(5)</b>                                                                                         | 0.015(4)                                                                                               | <b>0.006(4)</b>                                                                                        | <b>0.013(4)</b>                                                                                       |

**Tabla 18.** Longitud de enlace [Å] de (**CRe5-CRe8**)

| Enlaces     | CRe5  | CRe6  | CRe7  | CRe8  |
|-------------|-------|-------|-------|-------|
| Re(1)-C(21) | 1.938 | 1.936 | 1.938 | 1.939 |
| Re(1)-C(22) | 1.906 | 1.911 | 1.906 | 1.909 |
| Re(1)-C(23) | 1.909 | 1.906 | 1.915 | 1.905 |
| Re(1)-N(1)  | 2.229 | 2.224 | 2.228 | 2.224 |
| Re(1)-N(2)  | 2.175 | 2.158 | 2.177 | 2.157 |
| Re(1)-Br(1) | 2.624 | 2.633 | 2.623 | 2.632 |
| N(2)-C(1)   | 1.279 | 1.284 | 1.276 | 1.282 |
| N(2)-C(12)  | 1.493 | 1.485 | 1.497 | 1.485 |

**Tabla 19.** Ángulos de enlace [°] de (**CRe5-CRe8**)

| Ángulos           | CRe5   | CRe6   | CRe7   | CRe8   |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|
| C(23)-Re(1)-C(22) | 86.21  | 87.21  | 86.26  | 87.06  |
| C(23)-Re(1)-N(1)  | 100.79 | 100.07 | 100.90 | 99.92  |
| C(22)-Re(1)-N(2)  | 97.57  | 97.42  | 97.52  | 97.60  |
| N(1)-Re(1)-N(2)   | 75.00  | 74.97  | 74.89  | 75.09  |
| C(21)-Re(1)-Br(1) | 177.66 | 178.13 | 177.78 | 178.02 |
| N(2)-C(12)-C(14)  | 110.72 | 110.15 | 110.64 | 109.98 |

En la **Tabla 17** el valor del **Parámetro de Flack** indica si la configuración asignada es la correcta, es decir, si su valor es cercano a 0 significa que la asignación propuesta coincide con la estructura encontrada, cuando tiene un valor de 0.5 se trata de una mezcla racémica y a un valor cercano a 1 la asignación propuesta es errónea por lo que necesita ser invertida.<sup>88,89</sup> Para los complejos **CRe5-CRe8** se obtuvieron valores del parámetro de Flack cercanos a 0 por lo que se confirmó que la configuración asignada es la absoluta.<sup>50</sup>

Se tomó como ejemplo la descripción de las longitudes y ángulos de enlace para el complejo **CRe5**. En la **Tabla 18** resalta que la longitud del enlace Re(1)-N(1) (2.229 Å) referente la piridina es mayor comparado con la imina Re(1)-N(2) (2.175 Å), esto quiere decir que su enlace es más lábil causado por el impedimento estérico que presenta el sustituyente tiofenil en la piridina.

En cuanto a los carbonilos, los que ocupan posiciones en el plano ecuatorial, Re(1)-C(22) (1.906 Å) y Re(1)-C(23) (1.909 Å), presentaron una longitud de enlace similar entre ellos. Por el contrario, el tercer carbonilo axial, Re(1)-C(21), indicó una longitud de enlace (1.938 Å) mayor. Esta diferencia puede atribuirse al efecto *trans*, el cual sugiere una preferencia de los ligantes carbonilos por ocupar posiciones en el plano ecuatorial en lugar del plano axial.<sup>41</sup>

Se comprobó también la existencia del doble enlace de la imina con hibridación  $sp^2$  por tener una menor longitud de enlace en N(2)-C(1) (1.279 Å) con respecto a N(2)-C(12) (1.493 Å) que es un enlace simple con hibridación  $sp^3$ .

En la tabla de ángulos de enlace (**Tabla 19**) se obtuvo un ángulo menor de 90° para N(1)-Re(1)-N(2) (75.00°) esto indica la distorsión octaédrica del complejo causada por el efecto quelato que genera el ligante dinitrogenado al centro metálico.

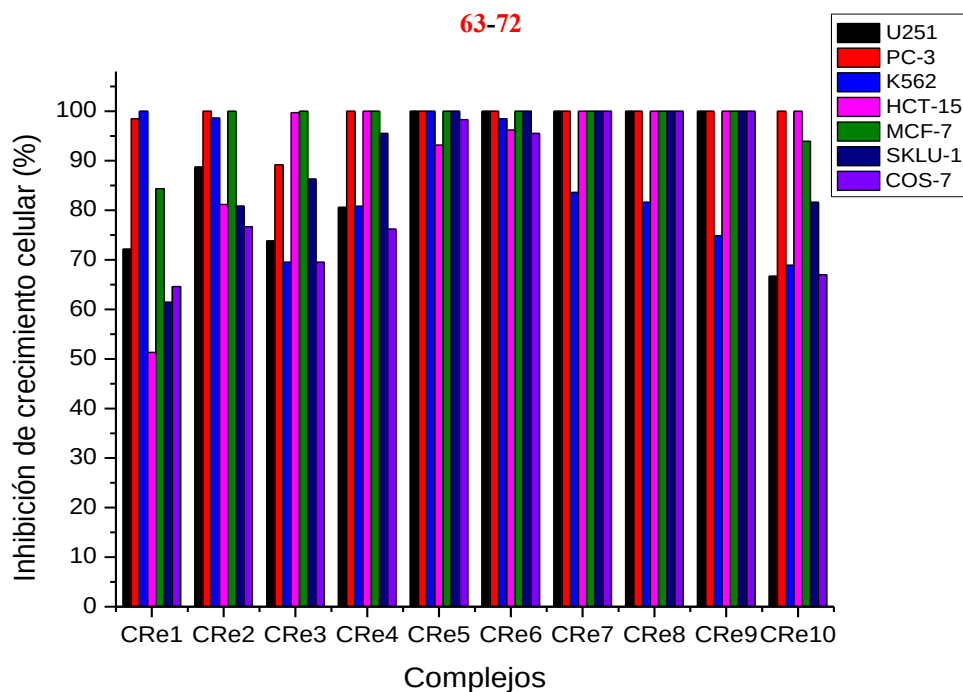
La importancia de esta última prueba experimental fue demostrar definitivamente la existencia de los estereoisómeros para los complejos *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) quiral y por ende su configuración absoluta.

Con los resultados anteriores de caracterización es posible afirmar que se pudieron sintetizar y aislar cada estereoisómero *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I), además de determinar la configuración absoluta de sus centros quirales. Con la serie de complejos sintetizados se procedió a evaluar su actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares cancerosas.

## 2.6.2 Primer Cribado a 25 $\mu$ M

Finalmente, con la caracterización y la determinación de la identidad quiral del metal y del ligante para cada complejo, se inició con el estudio citotóxico utilizando células cancerígenas humanas. En esta primera prueba preliminar (**Gráfica 7**) se realizaron los experimentos **63-72** utilizando los complejos **CRe1-CRe10** a una concentración de 25  $\mu$ M en diferentes líneas celulares: U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= adenocarcinoma prostático humano, K562= leucemia mielóide crónica, HCT-15= adenocarcinoma colorrectal humano, MCF-7= adenocarcinoma mamario

humano, SKLU= adenocarcinoma pulmonar humano y COS-7= línea celular de riñón de mono (no cancerosa), para conocer su actividad citotóxica.



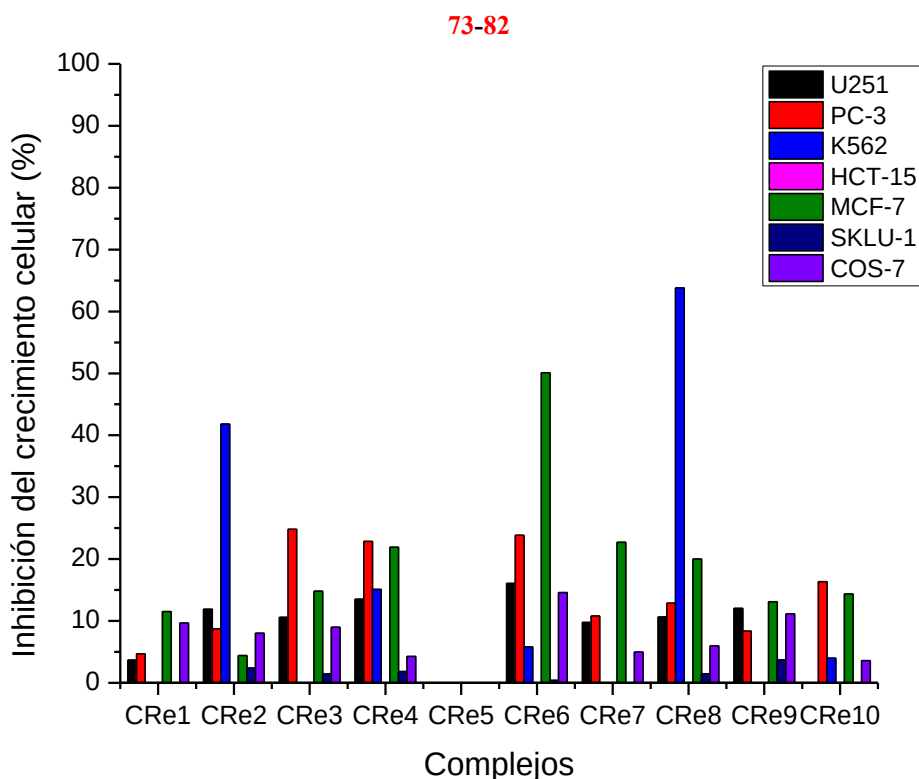
**Gráfica 7.** Cribado primario a 25  $\mu$ M (CRe1-CRe10)

Lo primero que resalta de estos experimentos es el alto porcentaje de inhibición de crecimiento celular (mayor al 50%) para todas las líneas celulares empleando todos los complejos *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I). Para los primeros cuatro estereoisómeros con sustituyente metoxilo (CRe1-CRe4) se nota una tendencia hacia las líneas celulares, U251, PC-3, K562 y MCF-7. Los siguientes cuatro estereoisómeros con sustituyente tiofenil (CRe5-CRe8) presentaron una mayor actividad, con una respuesta en todas las líneas celulares, finalmente los dos diastereómeros (CRe9-CRe10) los cuales contienen el sustituyente ciclohexilo se presentó una mayor actividad para CRe9 en comparación con CRe10.

Todos los complejos tuvieron un valor de inhibición del crecimiento en la línea celular sana (COS-7) mayor al 50%. En este primer cribado los altos valores de citotoxicidad frente a la línea COS-7 resultan contraproducente porque se inhibe el crecimiento de células sanas. Estos resultados no fueron concluyentes para conocer de manera más precisa la influencia citotóxica de cada estereoisómero, es por esta razón que se optó por realizar otro cribado a una menor concentración.

### 2.6.3 Segundo Cribado a 2.5 $\mu\text{M}$

En esta segunda prueba preliminar (**Gráfica 8**) se realizaron los experimentos **73-82** utilizando los complejos **CRe1-CRe10** a una concentración de 2.5  $\mu\text{M}$  en las 7 líneas celulares mencionadas anteriormente, para así conocer la actividad citotóxica y determinar si existe alguna influencia con respecto a la configuración quiral existente en el complejo.



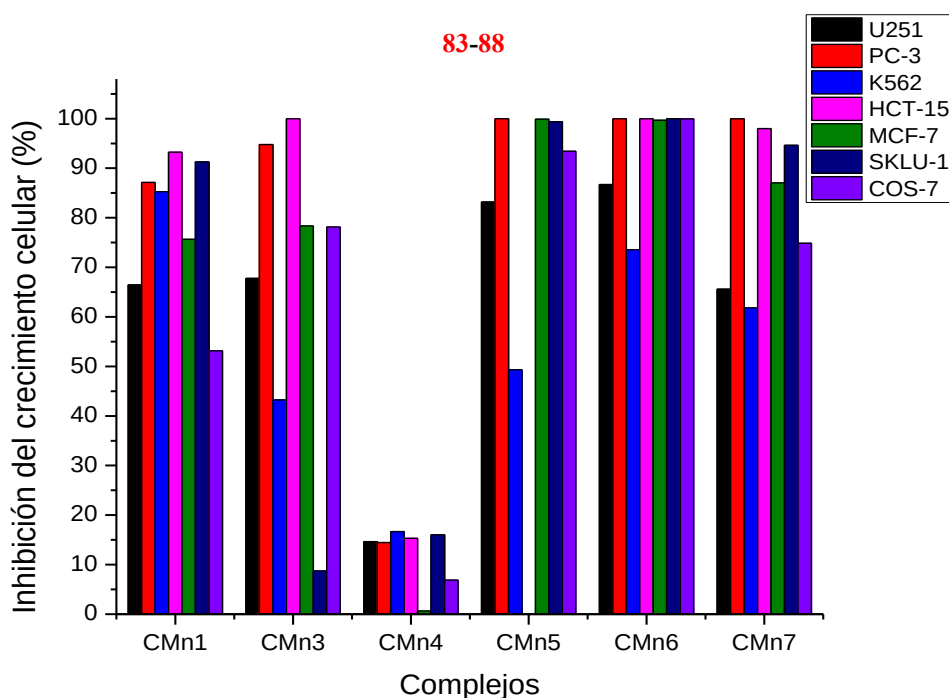
**Gráfica 8.** Cribado primario a 2.5  $\mu\text{M}$  (CRe1-CRe10)

En los primeros cuatro estereoisómeros con sustituyente metoxilo (**CRe1-CRe4**) se observó para **CRe2** ( $\text{Re}_R\text{L}_R$ ) una selectividad hacia K562. En cuanto a los otros cuatro estereoisómeros con sustituyente tiofenil (**CRe5-CRe8**), se registró una selectividad hacia MCF-7 para **CRe6** ( $\text{Re}_R\text{L}_R$ ), una selectividad hacia K562 para **CRe8** ( $\text{Re}_S\text{L}_S$ ), y una nula actividad para **CRe5** ( $\text{Re}_S\text{L}_R$ ). Los complejos (**CRe9-CRe10**) presentaron una baja actividad y selectividad.

La importancia de estos resultados fue obtener una inhibición del crecimiento celular cercana al 50% a una baja concentración y se evidenció la influencia de la estereoquímica del complejo en la

actividad citotóxica para diferentes líneas celulares. Todos estos complejos con selectividad hacia ciertas líneas celulares tienen en común el sustituyente **tiofenil**, con excepción de **CRe2**. Se escogieron los complejos **CRe2**, **CRe6** y **CRe8** para la prueba IC<sub>50</sub> que es un estudio más profundo.

También se realizó un cribado primario a 10  $\mu$ M (**Gráfica 9**), para los complejos **CMn1**, **CMn3-CMn7** (experimentos **83-88**) que fueron descritos en la sección experimental 1.5.6 del capítulo 1. El resultado que resalta es la baja actividad de **CMn4** correspondiente al complejo con sustituyente tiofenil. Para los complejos **CMn1** y **CMn3** hay una ligera tendencia para las líneas celulares PC-3 y HCT-15. El complejo **CMn5** presenta una menor actividad en K562 y una nula en SKLU-1. El complejo **CMn6** presenta una alta actividad en todas las líneas celulares y **CMn7** tiene una baja actividad en U251 y K562.



**Gráfica 9.** Cribado primario a 10  $\mu$ M (**CMn1** y **CMn3-CMn7**)

Los complejos activos tuvieron un valor de COS-7 mayor al 50%, este porcentaje resulta contraproducente al inhibir el crecimiento de células sanas. No se continuó con una exploración más profunda, debido a que no se observó el fenómeno de diastereomería en los complejos de Mn(I) por su baja estabilidad, esto se explica en la sección 1.6.3 del capítulo 1. Sin embargo, estos resultados podrían resaltar la importancia en continuar investigando más a fondo la actividad citotóxica de los complejos *fac*-tricarbonil(aminopiridina)-manganeso(I) quirales.

## 2.6.4 IC<sub>50</sub> para las líneas celulares K562 y MCF-7

Se debe recordar que la prueba IC<sub>50</sub>, es un estudio que determina la concentración mínima, en la cual el complejo puede inhibir el crecimiento celular en un 50%.<sup>71</sup> Con base en el análisis realizado del cribado primario a 2.5  $\mu$ M de la **Gráfica 8**, en la **Tabla 20** se muestran los resultados de los experimentos **89-91** de la prueba IC<sub>50</sub> ( $\mu$ M) realizadas para K562 se utilizaron los complejos **CRe2**, **CRe6** y **CRe8**, para MCF-7 se utilizaron los complejos **CRe2** y **CRe8**, con su respectivo valor de COS-7, todos ellos fueron comparados con el *cisplatino*.

**Tabla 20.** Resultados de la prueba IC<sub>50</sub>

| Experimento | Complejos                                     | Líneas celulares |           |       |
|-------------|-----------------------------------------------|------------------|-----------|-------|
|             |                                               | K562             | MCF-7     | COS-7 |
| <b>89</b>   | <b>CRe2</b> (Re <sub>R</sub> L <sub>R</sub> ) | 3.48±0.1         | -         | 13.4  |
| <b>90</b>   | <b>CRe6</b> (Re <sub>R</sub> L <sub>R</sub> ) | 4.16±0.08        | 3.53±0.09 | 36.3  |
| <b>91</b>   | <b>CRe8</b> (Re <sub>S</sub> L <sub>S</sub> ) | 3.12±0.06        | 3.43±0.09 | 100   |
| -           | <b>Cisplatino</b> <sup>90-93</sup>            | 11.9±0.01        | 10±0.01   | 32.4  |

El complejo **CRe2** pudo inhibir el crecimiento celular de la línea K562 a una concentración menor comparada con el *cisplatino* y resulta desfavorable porque inhibe el crecimiento de COS-7 (células sanas) a una menor concentración.

Los complejos **CRe6** y **CRe8** pudieron inhibir el crecimiento celular de las líneas K562 y MCF-7 a una concentración menor que el *cisplatino* y para **CRe8**, resulta de gran ventaja contra la línea celular COS-7 (células sanas) debido a que se necesita una mayor concentración para inhibir su crecimiento.

## 2.7 Conclusiones

- Se sintetizaron y aislaron 10 estereoisómeros *fac*-tricarbonil(iminopiridina)-renio(I) (**CRe1-CRe10**), utilizando ligantes iminopiridina quirales no centro simétricos, obteniéndose un rendimiento entre 18-60%. Con ello se comprobó que la coordinación de estos ligantes al precursor Re(CO)<sub>5</sub>Br genera un par diastereomérico, verificado mediante técnicas de caracterización para asignar su configuración absoluta del complejo.
- Con los resultados obtenidos se confirmó que la quiralidad de los complejos asociada tanto al metal como al ligante tiene una influencia citotóxica selectiva para ciertas líneas celulares. Por ejemplo, los complejos **CRe2**, **CRe6** y **CRe8** para K562 y **CRe6** y **CRe8** para MCF-7, el sustituyente tiofenil desempeña una función importante en la actividad citotóxica.
- El estudio IC<sub>50</sub> demostró que el estereoisómero **CRe8** comparado con el *cisplatino*, presentó una mejor actividad citotóxica para las líneas celulares K562 y MCF-7 y una concentración favorable para COS-7.

## Bibliografía

1. R. Noyori, Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture 2001), *Adv. Synth. Catal.*, (2003), **345**, 15-32.
2. Jacqueline Seyden-Penne, Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis, (1995), *Wiley-VCH*.
3. Ribas Gispert, J. Coordination Chemistry. Frankfurt, Hesse, (2008), *Wiley-VCH*.
4. Guevara-Pulido, J. O., Caicedo, J., David, F., Vela, M. & González, J. Catálisis asimétrica, una nueva era en la síntesis de fármacos: historia y evolución. *Rev. Fac. Ciencias Básicas*, (2017), **13**, 105–116.
5. Cui, J. J., Tran-Dubé M., Shen H., Nambu M., Kung P., Pairish M., Jia L., Meng J., Funk L., Botrous I., McTigue M., Grodsky N., Ryan K., Padrique E., Alton G., Timofeevski S., Yamazaki S., Li Q., Zou H., Christensen J., Mroczkowski B., Bender S., Kania R. S, y Edwards M. P., Structure Based Drug Design of Crizotinib (PF-02341066), a Potent and Selective Dual Inhibitor of Mesenchymal A Epithelial Transition Factor (c-MET) Kinase and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)<sup>+</sup>, *Journal of Medicinal Chemistry*, (2011), **54**, 6342–6363.
6. Utsumi, N. Arai N., Kawaguchi K., Katayama T., Yasuda T., Murata K., y Ohkuma T., Asymmetric Hydrogenation of Polysubstituted Aromatic Ketones Catalyzed by the DIPSkewphos/PICA Derivative–Ruthenium (II) Complexes, *ChemCatChem Communications*, (2018), **10**, 3955–3959.
7. Wang, L., Lin, J., Sun, Q., Xia, C. y Sun, W. Amino Acid Derived Chiral Aminobenzimidazole Manganese Catalysts for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. *ACS Catal.*, (2021), **11**, 8033–8041.
8. Zou H. Y., Li Q., Lee J. H., Arango M. E., McDonnell S. R., Yamazaki S., Koudriakova T. B., Alton G., Cui J. J., Kung P.-P., Nambu M. D., Los G., Bender S. L., Mroczkowski B. y Christensen J. G., An Orally Available Small-Molecule Inhibitor of c-Met, PF-2341066, Exhibits Cytoreductive Antitumor Efficacy through Antiproliferative and Antiangiogenic Mechanisms, *Cancer Res.*, (2007), **67**, (9).
9. Koning, P. D., McAndrew D., Moore R., y Moses I. B., Fit-for-Purpose Development of the Enabling Route to Crizotinib. *Org. Process Res. Dev.*, (2011), **15**, 1018–1026.
10. Muñoz M. y Coveñas R. The Neurokinin-1 Receptor Antagonist Aprepitant : An Intelligent Bullet against Cancer? *Cancers*, (2020), **12**, 2682.
11. Brands K. M. J., Payack J. F., Rosen J. D., Nelson T. D., Candelario A., Huffman M. A., Zhao M. M, Li J., Craig B., Song Z. J., Tschaen D. M, Hansen K., Devine P. N., Pye P. J., Rossen K., Dormer P. G., Reamer R. A., Welch C. J., Mathre D. J., Tsou N. N, McNamara J. M., y Reide P. J., Efficient Synthesis of NK 1 Receptor Antagonist Aprepitant Using a Crystallization-Induced Diastereoselective. *J. Am. Chem. Soc.*, (2003), **125**, 2129-2135.
12. Tanaka, K., Katsurada, M., Ohno, F., Shiga, Y. y Oda, M. Practical Asymmetric Synthesis of (S) - MA20565, a Wide-Spectrum Agricultural Fungicide. *J. Org. Chem.*, (2000), **65**, 432-437.
13. Piet W.N.M. van Leeuwen, Homogeneous Catalysis Understanding the Art, (2008), *Springer*.
14. NOMENCLATURE OF INORGANIC CHEMISTRY IUPAC., *Recommendations*, (2005) IUPAC Periodic Table of the Elements Fm No.
15. Dakeshwar Kumar Verma y Jeenat Aslam, Organometallic Compounds Synthesis, Reactions, and

Applications: (2008), *Wiley-VCH*.

16. Bosnich, Brice, ed. Asymmetric catalysis: (2012), Vol. 103. *Springer Science & Business Media*.
17. McMurry J., Organic Chemistry: (2008), *Tomson Learning*.
18. Iwao Ojima, Catalytic Asymmetric Synthesis: (2010), *Wiley-VCH*.
19. Qi-Lin Zhou, Privileged Chiral Ligands and Catalysts: (2011), *Wiley-VCH*.
20. Cobley, C. J. & Henschke, J. P. Enantioselective Hydrogenation of Imines Using a Diverse Library of Ruthenium Dichloride(diphosphine)(diamine) Precatalysts. *Adv. Synth. Catal.*, (2003), **345**, 195–201.
21. Ratovelomanana-Vidal, V. y Phansavath, P. Asymmetric Hydrogenation and Transfer Hydrogenation., (2021), *Wiley-VCH*.
22. Kitamura, M., Ohkuma, T., Takaya, H. & Noyori, R. A practical asymmetric synthesis of carnitine. *Tetrahedron Lett.*, (1988), **29**, 1555–1556.
23. R. Noyori, T. Ohkuma, y y M. Kitamura, Asymmetric Hydrogenation of  $\beta$ -Keto Carboxylic Esters. A Practical, Purely Chemical Access to  $\beta$  -Hydroxy Esters in High Enantiomeric Purity. *ACS.*, (1987), 5856–5858.
24. Kitamura, M. *et al.* Homogeneous Asymmetric Hydrogenation of 1988 American Chemical Society. *J. Am. Chem. Soc.*, (1988), **110**, 629–631.
25. Zassinovich, G., Mestroni, G. y Gladiali S., Asymmetric Hydrogen Transfer Reactions Promoted by Homogeneous Transition Metal Catalysts., *Chem. Rev.*, (1992), **92**, 1051–1069.
26. Game, P., Fachea, F., Mangeneyb, P. y Lemairea, M. Enantioselective Catalytic Reduction of Ketones using C2- Symmetric Diamines as Chiral., *Tetrahedron Letters*, (1993), **34**, 6897–6898.
27. Müller D., Umbricht, G. y Weber B., A., C2-Symmetric 4,4',5,5'-Tetrahydrobi(oxazoles) and 4,4',5,5'-Tetrahydro- 2,2'-methylenebis[oxazoles] as Chiral Ligands for Enantioselective Catalysis. *Helvetica Chimica Act.*, (1991), **74**, 232–240.
28. Li, H., Wei, D., Bruneau-voisine, A., Ducamp, M. & Henrion, M. Rhenium and Manganese Complexes Bearing Amino- *Bis*(phosphinite) Ligands: Synthesis, Characterization, and Catalytic Activity in Hydrogenation of Ketones. *Organometallics*, (2018), **37**, 1271–1279.
29. Zeng, L., Yang H., Zhao M., Wen J., Tucker H. R., Zhang X., *C1*-Symmetric PNP Ligands for Manganese-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Ketones: Reaction Scope and Enantioinduction Model. *ACSCatal.*, (2020), **10**, 13794–13799
30. Garbe, M. Junge K., Wlaker S., Wei Z., Jiao H., Spannenberg A., Bachman S., Scalone M., Beller M., Manganese(I)-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Ketones Using a Defined Chiral PNP Pincer Ligand. *Angew. Chemie - Int. Ed.*, (2017), **129**, 11389–11393.
31. Filonenko, G. A., Putten, R. Van, Emiel J. M., Pidko, E. A., Catalytic (de)hydrogenation promotedby non-preciousmetals–Co,Fe and Mn: recent advances in an emerging field. *Chem.Soc.Rev.*, (2018), **47**, 1459-1483.
32. Benschop, J., Weber, M., Filonenko, G. A. y Pidko, E. A. Efficient and Practical Transfer Hydrogenation of Ketones Catalyzed by a Simple Bidentate Mn-NHC, *Complex. ChemCatChem.*, (2019), **11**, 5232–5235.

33. Yang J., Yao L., Wang Z., Zuo Z., Liu S., Gao P., Han M., Liu Q., Solan G. A., Sun W.-H., Manganese (I)-catalyzed asymmetric (transfer) hydrogenation of ketones: An insight into the effect of chiral *PNN* and *NN* ligands. *J. Catal.*, (2023), **418**, 40–50.
34. R. van Putten, G. A. Filonenko, A. Gonzalez de Castro, C. Liu, M. Weber, C. Muller, L. Lefort y E. Pidko, *Organometallics*, (2019), **38**, 3187–3196.
35. D. Baidilov, D. Hayrapetyan y A. Y. Khalimon, Recent advances in homogeneous base-metal-catalyzed transfer hydrogenation reactions. *Tetrahedron*, (2021), **98**, 132435.
36. Kuhali Das, Satyadeep Waiba, Akash Jana y Biplab Maji. Manganese-catalyzed hydrogenation, dehydrogenation, and hydroelementation reactions. *Chem. Soc. Rev.*, (2022), **51**, 4386–4464.
37. Agbossou-niedercorn, F. y Michon, C. Bifunctional homogeneous catalysts based on first row transition metals in asymmetric hydrogenation. *Coord. Chem. Rev.*, (2020), **425**, 213523.
38. Wang, C., Wu, X. y Xiao, J. Broader, Greener, and More Efficient : Recent Advances in Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Chem. Asian J.* (2008), **3**, 1750–1770.
39. Suárez A., Hernández R., Morales M. D., Toscano R. A., Ramírez M. T., Hernández A. Amézquita M., Diastereomeric Separation of Chiral *fac*-Tricarbonyl(iminopyridine) Rhenium(I) Complexes and Their Cytotoxicity Studies: Approach toward an Action Mechanism against Glioblastoma. *J. Med. Chem.*, (2022), **65**, 9281–9294.
40. Tang, Y., Xu, X., Li, J., Deng, L. y Mu, S. Synthesis and Antileukemia Activity Evaluation of Benzophenanthridine Alkaloid Derivatives. *Molecules*, (2022), **27**, 3934.
41. Crabtree R. H. The Organometallic chemistry of the transition metals, (2005), *Wiley-Interscience*.
42. Welborn, V.V., Ruiz Pestana, L. & Head-Gordon, T. Computational optimization of electric fields for better catalysis design. *Nat. Catal.* (2018), **1**, 649–655.
43. Marcos Almeida Bezerra, Ricardo Erthal Santelli, Eliane Padua Oliveira, Leonardo Silveira Villar, Luciane Amélia Escaleira, Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry, *Talanta*, (2008), **76**, 965-977.
44. Sergio L.C. Ferreira, Valfredo A. Lemos, Vanessa S. de Carvalho, Erik G.P. da Silva, Antonio F.S. Queiroz, Caio S.A. Felix, Daniel L.F. da Silva, Gilson B. Dourado, Rafael V. Oliveira, Multivariate optimization techniques in analytical chemistry - an overview, *Microchemical Journal*, (2018), **140**, 176–182.
45. Noyori, R. y Ohkuma, T. Asymmetric Catalysis by Architectural and Functional Molecular Engineering : Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2001), **40**, 40-73.
46. Wei D., Roisnel T., Darcel C., Clot E., Sortais, J. Hydrogenation of Carbonyl Derivatives with Well-Defined RheniumPrecatalyst, *Chem. Cat. Chem.*, (2017), **9**, 80–83.
47. Vavasori, A., Toniolo, L. y Cavinato, G. Hydroesterification of cyclohexene using the complex Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(TsO)<sub>2</sub> as catalyst precursor: Effect of a hydrogen source (TsOH, H<sub>2</sub>O) on the TOF and a kinetic study (TsOH: *p*-toluenesulfonic acid). *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, (2003), **191**, 9–21.
48. Das, K., Waiba, S., Jana, A. y Maji, B. Manganese-catalyzed hydrogenation, dehydrogenation, and hydroelementation reactions. *Chem. Soc. Rev.*, (2022), **51**, 4386–4464.

49. Trudu F., Amato F., Vanhara P., Pivetta T., Peña-Méndez E. M., Havel J. Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives. *J. Appl. Biomed.*, (2015), **13**, 79–103.
50. Amouri H., Gruselle M., Chirality in Transition Metal Chemistry. (2008), *John Wiley & Sons*.
51. Aleksenko, S. S., Timerbaev, A. R. y Keppler, B. K. Determination of binding constants and stoichiometries for platinum anticancer drugs and serum transport proteins by capillary electrophoresis using the Hummel-Dreyer method. *J. Sep. Sci.*, (2005), **28**, 121–127.
52. Alderden, R. A., Hall, M. D. y Hambley, T. W. The Discovery and Development of Cisplatin. *J. Chem. Educ.*, (2006), **83**, 5, 728.
53. Todd R. C. y Lippard S. J., Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Metallomics*, (2009), **1**, 280–291.
54. Jamieson, E. R. y Lippard, S. J. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin–DNA Adducts. *Chem. Rev.*, (1999), **99**, 2467–2498.
55. Bernal-Méndez E., Boudvillain M., González-Vílchez F., y Leng M. Chemical Versatility of Transplatin Monofunctional Adducts within Multiple. *Biochemistry*, (1997), **36**, 7281–7297.
56. Lebwohl, D. y Canetta, R. Clinical Oncology Update Clinical Development of Platinum Complexes in Cancer Therapy : an Historical Perspective and an Update. *Eur. J. Cancer*. (1998), **34**, 1522–1534.
57. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy cancer chemotherapy. *Nature Reviews*, (2007), **7**, 573–584.
58. Graham J., Muhsin M. y Kirkpatrick, P., Oxaliplatin. *Nat. Rev. Drug Discov.*, (2004), **3**, 11–12.
59. Alberto M. E., Lucas M. F. A. y Russo N. The Second-Generation Anticancer Drug Nedaplatin : A Theoretical Investigation on the Hydrolysis Mechanism. *J. Phys. Chem. B*, (2009), **113**, 14473–14479.
60. Mckeage, M. J., Lobaplatin: a new antitumour platinum drug. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, (2001), **10**, 119–128.
61. Choi C.-H., Cha Y.-J., An C.-S., Kim K.-J., Kim K.-C., Moon S.-P., Lee Z.H. y Min, Y.-D., Molecular mechanisms of heptaplatin effective against cisplatin-resistant cancer cell lines: less involvement of metallothionein. *Cancer Cell Int.*, (2004), 4–6.
62. Allardyce, C.S., Dorcier, A., Scolaro, C., Dyson, P.J., Development of organometallic (organo-transition metal) pharmaceuticals. *Adv. Organomet. Chem.*, (2005). **19**, 1–10.
63. Pran Gobinda Nandi, Praveen Kumar Jadi, Kanu Das, Siriyara Jagannatha Prathapa, Biman B. Mandal, y Akshai Kumar., Synthesis of NNN Chiral Ruthenium Complexes and Their Cytotoxicity Studies. *Inorg. Chem.*, (2021), **60**, **10**, 7422–7432.
64. Kumari, S.; Badana, A. K.; Mohan G, M.; G, S; Malla, R. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Biomarker Insights.*, (2018), **13**, 1–9.
65. Wang X. y Guo Z., Towards the rational design of platinum (II) and gold(III) complexes as antitumour agents. *Dalton Trans.*, (2008) 1521–1532.
66. D. Gasperini, M. D. Greenhalgh, R. Imad, S. Siddiqui, A. Malik, F. Arshad, M. I. Choudhary, A. M. Al-Majid, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, A. D. Smith, Chiral Au(I)- and Au(III)-Isothiourea Complexes: Synthesis, Characterization and Application. *Chem. Eur. J.*, (2019), **25**,

1064–1075.

67. Santini C., Pellei M., Gandin V., Porchia M., Tisato F. Y Marzano, C., Advances in copper complexes as anticancer agents. *Chem. Rev.*, (2013), **114**, 815–862.
68. Farukh Arjmand, Mohd. Muddassir, Imtiyaz Yousuf, Design and synthesis of enantiomeric (*R*)- and (*S*)-copper(II) and diorganotin(IV)-based antitumor agents: Their *in vitro* DNA binding profile, cleavage efficiency and cytotoxicity studies. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, (2014), **136**, 62–71.
69. Schindler, K. y Zobi, F., Anticancer and Antibiotic Rhenium Tri- and Dicarbonyl Complexes: Current Research and Future Perspectives. *Molecules*, (2022), **27**(2), 539.
70. Leonidova, A. y Gasser, G. Underestimated Potential of Organometallic Rhenium Complexes as Anticancer Agents. *ACS Chem. Biol.*, (2014), **9**, 10, 2180–2193.
71. Knopf, K., Murphy, B., MacMillan, S., Baskin, J., Barr, M., Boros, E. y Wilson, J. *Journal of The American Chemical Society*, (2017), **139**(40), 14302–14314.
72. Sebaugh J. L. Guidelines for accurate EC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub> estimation. *Pharmaceut. Statist.*, (2011), **10**, 128–134.
73. Chilaluck C. Konkankit, A. Paden King, Kevin M. Knopf, Teresa L. Southard, y Justin J. Wilson. In Vivo Anticancer Activity of a Rhenium(I) Tricarbonyl Complex. *ACS Med. Chem. Lett.*, (2019), **10**, 822–827.
74. Nuchareenat Wiratpruk, Guneet K. Bindra, Alex Hamilton, Mark D. Hulett y Peter J. Barnard. Cytotoxic properties of rhenium(I) tricarbonyl complexes of *N*-heterocyclic carbene ligands. *Dalton Trans.*, (2022), **51**, 7630–7643.
75. Zobi F., Blacque O., Schmalle H. W., Spingler B. y Alberto, R. Head-to-Head (HH) and Head-to-Tail (HT) Conformers of *Cis-Bis* Guanine Ligands Bound to the [Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> Core. *Inorganic Chemistry*, (2004), **43**, 9133–9142.
76. Chowan Ashok Kumar, S. Karthikeyan, Babu Varghese, V. Veena, N. Sakthivel, Bala. Manimaran. Synthesis, characterisation and cytotoxicity evaluation of rhenium(I) based ester functionalised dinuclear metallacyclophanes., *Journal of Organometallic Chemistry*, (2014), **766**, 86–94.
77. Herrick, R. S., Wrona, I., McMicken, N., Jones, G., Ziegler, C. J., Shaw, J. Preparation and characterization of rhenium(I) compounds with amino ester derivatized diimine ligands. Investigations of luminescence. Crystal structures of Re(CO)<sub>3</sub>Cl(pyca-β-Ala-OEt) and Re(CO)<sub>3</sub>Cl(pyca-l-Asp(OMe)-OMe). *J. Organomet. Chem.*, (2004), **689**, 4848–4855.
78. Leonidova, A. y Gasser, G. Underestimated Potential of Organometallic Rhenium Complexes as Anticancer Agents. *ACS Chem. Biol.*, (2014). **9**, 2180–2193
79. Habarurema, G. Mukiza J, Gerber T. I. A., Mukabagorora T., Hosten E. C. y Betz R. Imidazolidine ligands and their coordination behaviour towards the *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> core: Unusual synthetic route, spectroscopic and X-Ray crystallographic characterization. *J. Organomet. Chem.*, (2020), **906**, 121033.
80. Flack, H. D., y Bernardinelli, G., The use of X-ray crystallography to determine absolute configuration. *Chirality: The Pharmacological, Biological, and Chemical Consequences of Molecular Asymmetry*, (2008), **20**(5), 681–690.
81. Stanley K. y Baird M. C. A Demonstration of Controlled Asymmetric Induction in Organoiron

- Chemistry. Suggestions Concerning the Specification of Chirality in Pseudotetrahedral Metal Complexes Containing Polyhapto Ligands. *J. Am. Chem. Soc.*, (1975), **97**, 6598–6599.
82. Lecomte, C., Dusausoy Y., Protas J., Tirouflet J. y Dormond A. Structure cristalline et configuration relative d'un complexe du titanocene presentant une chiralite plane et une chiralite centree sur l'atome de titane. *Journal of Organometallic Chemistry*, (1974), **73**, 67–76.
  83. Bergman S. D. y Kol M.  $\pi$ -Stacking induced NMR spectrum splitting in enantiomerically enriched Ru(II) complexes: Evaluation of enantiomeric excess. *Inorg. Chem.*, (2005), **44**, 1647–1654.
  84. F. Albert Cotton, Chemical Applications of Groups Theory, (1989), *Wiley-VCH*.
  85. Ault B. S., Becker T. M., Li G. Q. y Orchin, M. The infrared spectra and theoretical calculations of frequencies of *fac*-tricarbonyl octahedral complexes of manganese(I). *Spectrochimica Acta Part A*, (2004), **60**, 2567–2572.
  86. Wilhite, Stephen C., y David S. Rodgers, Circular Dichroism: Theory and Spectroscopy. (2011), Nova Science Publishers.
  87. Prasad L. Polavarapu, Optical Rotation: Recent Advances in Determining the Absolute Configuration, Chirality, (2002), **14**, 768–781.
  88. Eliel E. L., Wilen S. H. y Doyle M.P. Basic organic stereochemistry. (2001), New York: John Wiley & Sons.
  89. Watkin D. J. y Cooper R. I., Howard Flack and the Flack Parameter. *Chemistry*, (2020), **2**, 796–804.
  90. Girolami, G. S. X-ray Crystallography. (2016), *University Science Books*.
  91. Jeon, J. H. Kim S. K., Kim H. J., Chang J., Ahn C. M. y Chang Y. S. Insulin-like growth factor-1 attenuates cisplatin-induced  $\gamma$ H2AX formation and DNA double-strand breaks repair pathway in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett.*, (2008), **272**, 232–241.
  92. Leon-Galicia I., Diaz-Chavez J., Albino-Sanchez M. E., Garcia-Villa E., Bermudez-Cruz R., Garcia-Mena J., Herrera L. A., García-Carrancá A. y Gariglio P. Resveratrol decreases Rad51 expression and sensitizes cisplatin-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Oncol. Rep.*, (2018), **39**, 3025–3033.
  93. Jahanian-Najafabadi A., Mirian M., Rohani F., Karami K., Kharat M. H. y Sadeghi-Aliabadi H. Novel palladium complex: Cytotoxicity against cisplatin-resistant K562 cells. *Iran. J. Pharm. Res.*, (2019), **18**, 1323–1331.

## Anexos



## Resumen resultados de dicroísmo circular

**Tabla 21.** Resumen de los resultados de dicroísmo circular

| Par enantiomérico | Complejos                                     | Coeficiente de absorción (mdeg) |            |            |            |
|-------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|------------|------------|------------|
|                   | Longitud de onda (nm)                         | <b>245</b>                      | <b>281</b> | <b>327</b> | <b>446</b> |
| <b>1</b>          | <b>CRe1</b> (Re <sub>S</sub> L <sub>R</sub> ) | -55.74                          | 18.09      | 35.83      | 5.36       |
|                   | <b>CRe3</b> (Re <sub>R</sub> L <sub>S</sub> ) | 55.74                           | -19.77     | -42.75     | -7.63      |
|                   | Longitud de onda (nm)                         | <b>244</b>                      | <b>281</b> | <b>329</b> | <b>414</b> |
| <b>2</b>          | <b>CRe2</b> (Re <sub>R</sub> L <sub>R</sub> ) | 53.80                           | -4.56      | -18.92     | -5.62      |
|                   | <b>CRe4</b> (Re <sub>S</sub> L <sub>S</sub> ) | -53.80                          | 4.90       | 22.34      | 5.70       |
|                   | Longitud de onda (nm)                         | <b>250</b>                      | <b>299</b> | <b>339</b> | <b>434</b> |
| <b>3</b>          | <b>CRe5</b> (Re <sub>S</sub> L <sub>R</sub> ) | -39.36                          | 9.68       | 7.49       | 4.97       |
|                   | <b>CRe7</b> (Re <sub>R</sub> L <sub>S</sub> ) | 39.36                           | -16.94     | -15.68     | -10.46     |
|                   | Longitud de onda (nm)                         | <b>250</b>                      | <b>303</b> | <b>350</b> | <b>335</b> |
| <b>4</b>          | <b>CRe6</b> (Re <sub>R</sub> L <sub>R</sub> ) | 39.93                           | -2.08      | -3.90      | -5.69      |
|                   | <b>CRe8</b> (Re <sub>S</sub> L <sub>S</sub> ) | -39.93                          | 3.23       | 6.71       | 10.71      |

## Lista de Figuras, Esquemas y Gráficas

**Figura 1.** (*R*-*S*) Talidomida

**Figura 2.** (*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol intermedio para crizotinib<sup>7</sup>

**Figura 3.** Crizotinib

**Figura 4.** (*R*)-3,5-*bis*(trifluorometil)-*sec*-fenetil<sup>11</sup>

**Figura 5.** NK-1R Aprepitant antagonista<sup>7</sup>

**Figura 6.** (*S*)-1-(3-trifluorometilfenil)etanol

**Figura 7.** (*S*)-MA20565

**Figura 8.** Proceso conceptual y general de la catálisis asimétrica<sup>1</sup>

**Figura 9.** Hidrogenación de alquenos empleando catalizador de Wilkinson's.<sup>13,15</sup>

**Figura 10.** Hidrogenación Asimétrica

**Figura 11.** Ligantes (*R*)-BINAP<sup>19,3</sup>

**Figura 12.** Complejo (*R*)-BINAP-metal de transición<sup>19</sup>

**Figura 13.** Síntesis del medicamento (*S*)-Naproxeno<sup>3</sup>

**Figura 14.** Ligante DIPAMP

**Figura 15.** Síntesis del medicamento *L*-DOPA<sup>3</sup>

**Figura 16.** Catalizador  $[\text{RuCl}_2((R,R)\text{-Et-DuPhos})][(R,R)\text{-DACH}]^{20}$

**Figura 17.** Hidrogenación de *N*,1-difeniletan-1-imina<sup>20</sup>

**Figura 18.** Hidrogenación asimétrica de cetonas utilizando Ru<sup>22,23,24</sup>

**Figura 19.** Ligantes 2-(*N*-alquilimino)-piridinas y piridilmetilaminas

**Figura 20.** Hidrogenación asimétrica por transferencia utilizando complejos de Ir (I)

**Figura 21.** Hidrogenación asimétrica de cetonas utilizando complejos Mn(I) o Re(I) con ligantes PNP<sup>28</sup>

**Figura 22.** Hidrogenación asimétrica por transferencia de cetonas utilizando complejos quirales dinitrogenados Mn(I)<sup>7,33,34</sup>

**Figura 23.** Mecanismo de la hidrogenación asimétrica<sup>37</sup>

**Figura 24.** Mecanismo de la hidrogenación asimétrica por transferencia<sup>7,33,36</sup>

**Figura 25.** Ligantes quirales imínicos sintetizados (LI1-LI9)

**Figura 26.** Ligante imínico sintetizado (LI10)

**Figura 27.** Ligantes quirales amínicos sintetizados (LA1-LA7)

**Figura 28.** Ligante amínico sintetizado (LA8)

**Figura 29.** Complejo de renio(I) sintetizado (CRe11)

**Figura 30.** Complejos de manganeso(I) sintetizados (CMn1-CMn7)

**Figura 31.** Complejo de manganeso(I) sintetizado (CMn8)

**Figura 32.** Hidrogenación asimétrica de cetonas

**Figura 33.** Hidrogenación asimétrica de cetonas por transferencia de hidrógeno (A1-A12)

**Figura 34.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del ligante LI1

**Figura 35.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del ligante LI1

**Figura 36.** Espectro en el infrarrojo del ligante LI1

**Figura 37.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del ligante LA3

**Figura 38.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C del ligante LA3

**Figura 39.** Espectro en el infrarrojo del ligante LA3

**Figura 40.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del complejo CMn3

**Figura 41.** Espectro en el infrarrojo del complejo CMn3

**Figura 42.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H del experimento **1** y del sustrato (acetofenona)

**Figura 43.** Hidrogenación en medio ácido

**Figura 44.** HAT utilizando catalizador (CRe1)

**Figura 45.** HAT utilizando catalizador (**CRe11**)

**Figura 46.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del experimento **14**

**Figura 47.** HAT utilizando catalizador (**CMn8**)

**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del experimento **15**

**Figura 49.** Cromatograma de CLAR del experimento **41**

**Figura 50.** Generalización de la reacción

**Figura 51.** Línea del tiempo del uso de complejos como fármacos anticancerígenos<sup>49</sup>

**Figura 52.** Los cuatro estereoisómeros del ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico<sup>17</sup>

**Figura 53.** (a) *cis*platino y (b) *trans*platino ambos Pt(II)

**Figura 54.** Ruta de reacción para la formación de aductos *cis*platino-ADN

**Figura 55.**  $[(R,R)\text{-bis(3-metilbutil)-NNN}]\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)$

**Figura 56.** Enantiómeros del complejo tricloruro de Au(III)-isotionourea

**Figura 57.** Enantiómeros *bis*[(*S/R*)-2-(2-hidroxi-1-feniletilaminometil)oxo] Cu(II)

**Figura 58.** Familia de complejos *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{N},\text{N}')(\text{H}_2\text{O})]^+$

**Figura 59.** Complejos *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$  *bis*-imidazolilideno (isoleucina y prolina)

**Figura 60.** Complejo  $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}(\mu\text{-1,6-hexanedil di-4-piridina carboxilato})_2]$

**Figura 61.** Diastereómeros de  $\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\text{piridin-2-carbaldehido imina-CH}(\text{CH}_3)\text{CO-OEt})$

**Figura 62.** Diastereómeros de complejos quirales *fac*-tricarbonil(iminopiridina) Re(I)

**Figura 63.** Complejos de renio(I) sintetizados (**CRe1-CRe10**)

**Figura 64.** Visualización del complejo octaédrico como *pseudotetraédrico*

**Figura 65.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla diastereomérica (**CRe1** y **CRe2**)

**Figura 66.** Coordinación del ligante quiral dinitrogenado no centrosimétrico a  $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$

**Figura 67.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo **CRe1**

**Figura 68.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo **CRe2**

**Figura 69.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los complejos **CRe1** y **CRe2** separados

**Figura 70.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  corrobora la configuración relativa asignada<sup>39</sup>

**Figura 71.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del complejo **CRe1**

**Figura 72.** Espectro en el infrarrojo del complejo **CRe1**

**Figura 73.** Simetría  $\text{C}_{3v}$  para el complejo **CRe1**

**Figura 74.** Estructura rayos X (**CRe5**, **Re<sub>5</sub>L<sub>R</sub>**)

**Figura 75.** Estructura rayos X (**CRe6**, **Re<sub>R</sub>L<sub>R</sub>**)

**Figura 76.** Estructura rayos X (**CRe7**, **Re<sub>R</sub>L<sub>S</sub>**)

**Figura 77.** Estructura rayos X (**CRe8**, **Re<sub>S</sub>L<sub>S</sub>**)

**Esquema 1.** Estrategia para la optimización de reacción

**Esquema 2.** Influencia de la temperatura del sistema en la hidrogenación asimétrica por transferencia de la acetofenona

**Esquema 3.** Influencia de la carga catalítica del sistema en la hidrogenación asimétrica por transferencia de la acetofenona

**Esquema 4.** Influencia de la carga de base del sistema en la hidrogenación asimétrica por transferencia de la acetofenona

**Esquema 5.** Influencia del tipo de base del sistema en la hidrogenación asimétrica por transferencia de la acetofenona

**Esquema 6.** Influencia del tiempo del sistema en la hidrogenación asimétrica por transferencia de acetofenona diferentes reactores *batch*

**Esquema 7.** Influencia del cambio del complejo en la hidrogenación asimétrica por transferencia de acetofenona

**Esquema 8.** Reciclado del catalizador (**CMn1**)

**Esquema 9.** Resistencia celular cancerígena para el *cisplatino*<sup>49</sup>

**Esquema 10.** Procesos biológicos específicos de complejos de Cu(II) con actividad antitumoral<sup>49</sup>

**Gráfica 1.** Dicroísmo Circular de (**CRe1** y **CRe3**)

**Gráfica 2.** Dicroísmo Circular de (**CRe2** y **CRe4**)

**Gráfica 3.** Dicroísmo Circular de (**CRe1-CRe4**)

**Gráfica 4.** Dicroísmo Circular de (**CRe5** y **CRe7**)

**Gráfica 5.** Dicroísmo Circular de (**CRe6** y **CRe8**)

**Gráfica 6.** Dicroísmo Circular de (**CRe5-CRe8**)

**Gráfica 7.** Cribado primario a 25  $\mu$ M (**CRe1-CRe10**)

**Gráfica 8.** Cribado primario a 2.5  $\mu$ M (**CRe1-CRe10**)

**Gráfica 9.** Cribado primario a 10  $\mu$ M (**CMn1** y **CMn3-CMn7**)

## Lista de Tablas

**Tabla 1.** Rendimiento y estereoquímica de los ligantes **LI1-LI10**

**Tabla 2.** Resultados de las pruebas de caracterización de los ligantes **LI1-LI10**

**Tabla 3.** Rendimiento y estereoquímica de los ligantes **LA1-LA8**

**Tabla 4.** Resultados de las pruebas de caracterización de los ligantes **LA1-LA8**

**Tabla 5.** Rendimiento, estereoquímica y punto de fusión de los complejos **CMn1-CMn8**

**Tabla 6.** Resultados de las pruebas de caracterización de los complejos **CMn1-CMn8**

**Tabla 7.** HA utilizando catalizador (**CRe1**)

**Tabla 8.** Exceso enantiomérico en la HAT de la acetofenona utilizando **CMn1**, **CMn2** y **CMn5**

**Tabla 9.** Relación entre los cuatro estereoisómeros del ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico

**Tabla 10.** Complejos Pt(II) utilizados como fármacos<sup>56-61</sup>

**Tabla 11.** Resultados prueba IC<sub>50</sub> de **Re11** y **Re12**<sup>39</sup>

**Tabla 12.** Rendimiento, estereoquímica y punto de fusión de los complejos **CRe1-CRe11**

**Tabla 13.** Tabla de caracteres para el grupo puntual C<sub>3v</sub>

**Tabla 14.** Representación reducible para el grupo puntual C<sub>3v</sub>

**Tabla 15.** Resultados de las pruebas de caracterización de los complejos **CRe1-CRe11**

**Tabla 16.** Rotación óptica de los complejos **CRe1-CRe8**

**Tabla 17.** Datos cristalográficos (**CRe5-CRe8**)

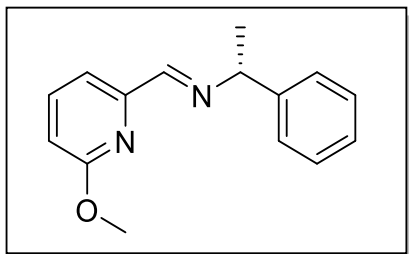
**Tabla 18.** Longitud de enlace [Å] de (**CRe5-CRe8**)

**Tabla 19.** Ángulos de enlace [°] de (**CRe5-CRe8**)

**Tabla 20.** Resultados de la prueba IC<sub>50</sub>

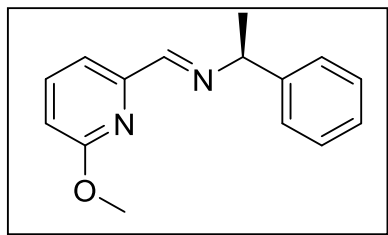
**Tabla 21.** Resumen de los resultados de dicroísmo circular

## Datos espectroscópicos de los ligantes LI1-LI10 y LA1-LA8 sintetizados



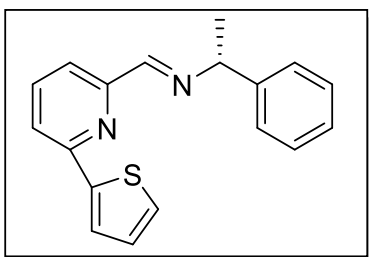
### (*R*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina (LI1)

Aceite ámbar (95%), C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 8.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0, 7.3, 0.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (d, 2H), 7.26 (t, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 7.16 (m, J = 8.5, 6.5, 1.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 163.97, 160.70, 152.56, 144.94, 138.94, 128.59, 126.93, 125.84, 114.22, 112.07, 69.68, 53.46, 24.78. IR (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>) v: 1646 C=N (Imina), 1592-1571 C=N (Piridina) y 1263-1031 C–O (Metoxilo). EM (FAB<sup>+</sup>, m/z): 241 [M+1]<sup>+</sup>. EM-AR (FAB<sup>+</sup>, m/z): [M+1]<sup>+</sup> calculada para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> 241.134; encontrada 241.1344.



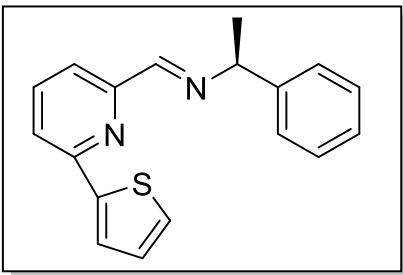
### (*S*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina (LI2)

Aceite ámbar (92%), C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 8.28 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 6.70 – 6.65 (d, 1H), 4.52 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 163.96, 160.72, 152.55, 144.94, 138.96, 128.60, 127.07, 126.81, 114.23, 112.08, 69.70, 53.49, 24.79. IR (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>) v: 1646 C=N (Imina), 1592-1571 C=N (Piridina) y 1263-1031 C–O (Metoxilo). EM (DART, m/z): 241 [M+1]<sup>+</sup>. EM-AR (DART, m/z): [M+1]<sup>+</sup> calculada para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> 241.13409; encontrada 241.13357.



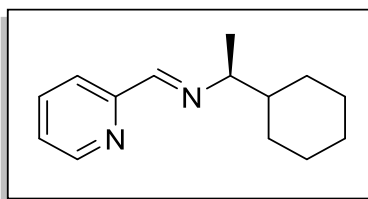
### (*R*)-*N*-(1-feniletil)-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metanimina (LI3)

Aceite ámbar (83%), C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 8.42 (s, J = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 160.87, 154.80, 152.29, 144.80, 144.59, 137.22, 128.61, 128.18, 127.78, 127.10, 126.82, 124.93, 119.79, 119.38, 69.68, 24.72. IR (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>) v: 1645 C=N (Imina), 1581-1563 C=N (Piridina) y 697 C–S–C (Tiofeno). EM (FAB<sup>+</sup>, m/z): 293 [M+1]<sup>+</sup>. EM-AR (FAB<sup>+</sup>, m/z): [M+1]<sup>+</sup> calculada para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup> 293.1112; encontrada 293.1116.



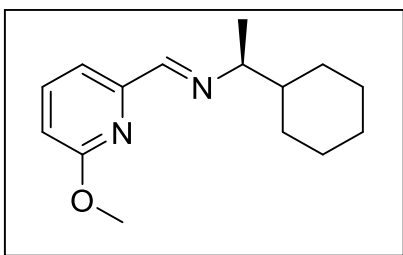
**(S)-N-(1-feniletil)-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metanimina (LI4)**

Aceite amarillo (85%),  $C_{18}H_{16}N_2S$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.53 (s, 1H), 8.00 (dd,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J = 7.8, 0.7$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 3.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.36 (m,  $J = 8.4, 6.8$  Hz, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.12 (dd,  $J = 5.1, 3.7$  Hz, 1H), 4.67 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.63 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 160.85, 154.80, 152.28, 144.81, 144.60, 137.20, 128.60, 128.17, 127.77, 127.09, 126.81, 124.92, 119.77, 119.37, 69.67, 24.72. IR (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ) v: 1645 C=N (Imina), 1581-1563 C=N (Piridina) y 696 C-S-C (Tiofeno). EM (DART,  $m/z$ ): 293  $[M+1]^+$ . EM-AR (DART,  $m/z$ ): calculada para  $C_{18}H_{16}N_2S^+$  293.11124; encontrada 293.11041.



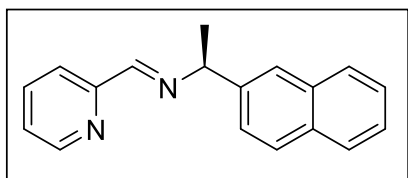
**(S)-N-(1-ciclohexiletil)-1-(piridin-2-il)metanimina (LI5)**

Aceite ámbar (70%),  $C_{14}H_{20}N_2$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.62 (m,  $J = 4.9, 1.7, 0.8$  Hz, 1H), 8.30 (s,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 7.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 3.17 – 3.06 (q, 1H), 1.87 – 1.58 (m, 6H), 1.49 (m,  $J = 13.2, 6.4, 3.0$  Hz, 1H), 1.23 (d,  $J = 6.4, 0.6$  Hz, 4H), 1.19 – 0.84 (m, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 159.81, 155.05, 149.48, 136.59, 124.57, 121.43, 71.83, 43.75, 30.05, 29.86, 26.69, 26.51, 26.36, 19.89. IR (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ) v: 1645 C=N (Imina) y 1586-1566 C=N (Piridina). EM (DART,  $m/z$ ): 217  $[M+1]^+$ . EM-AR (DART,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  calculada para  $C_{14}H_{20}N_2^+$  217.17047; encontrada 217.16958.



**(S)-N-(1-ciclohexiletil)-1-(6-metoxipiridin-2-il)metanimina (LI6)**

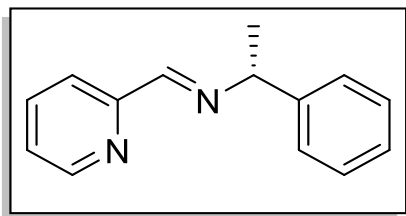
Aceite amarillo (82%),  $C_{15}H_{22}N_2O$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.19 (s,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.62 – 7.60 (m, 1H), 6.75 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.95 (s,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 3.13 – 3.03 (q, 1H), 1.86 – 1.60 (m, 6H), 1.55 – 1.41 (m, 1H), 1.22 (d,  $J = 6.4, 1.2$  Hz, 4H), 1.17 – 0.83 (m, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 163.92, 159.91, 152.64, 138.87, 113.86, 111.73, 71.74, 53.37, 43.76, 30.01, 29.87, 26.67, 26.49, 26.34, 19.87. IR (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ) v: 1647 C=N (Imina), 1592-1572 C=N (Piridina) y 1263-1031 C-O (Metoxilo). EM (DART,  $m/z$ ): 247  $[M+1]^+$ . EM-AR (DART,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  calculada para  $C_{15}H_{22}N_2O^+$  247.18104; encontrada 247.18077.



**(S)-N-(1-(naftalen-2-il)etil)-1-(piridin-2-il)metanimina (LI7)**

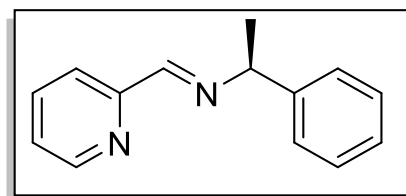
Aceite ámbar (65%),  $C_{18}H_{16}N_2$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.64 – 8.57 (m, 1H), 8.51 (s,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.5, 1.4$  Hz, 1H), 8.13 (m,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.89 – 7.66 (m, 4H), 7.49 (m,  $J = 14.6, 8.1, 6.8, 4.9, 1.5$  Hz, 3H), 7.26 (m,  $J$

= 9.1, 4.5, 1.6 Hz, 1H), 5.46 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 1.76 (d,  $J = 6.7, 1.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ ,  $\delta$  ppm): 160.79, 154.91, 149.43, 140.47, 136.60, 134.11, 130.80, 129.05, 127.65, 126.02, 125.72, 125.49, 124.81, 124.14, 123.63, 121.55, 65.28, 24.26. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1645  $\text{C}=\text{N}$  (Imina) y 1586-1566  $\text{C}=\text{N}$  (Piridina). **EM** (DART,  $m/z$ ): 261  $[\text{M}+1]^+$ . **EM-AR** (DART,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2^+$  261.13917 encontrada 261.13937.



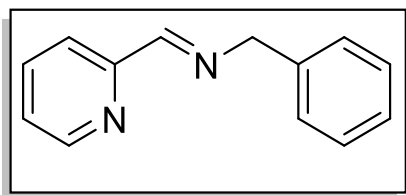
**(R)-N-(1-pheniletil)-1-(piridin-2-il)metanimina (LI8)**

Aceite ámbar oscuro (89%),  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ ,  $\delta$  ppm): 8.65 (m,  $J = 4.9, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 8.48 (s,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 8.11 (m,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 2H), 7.43 – 7.22 (m, 4H), 4.66 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.63 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ ,  $\delta$  ppm): 160.56, 154.92, 149.45, 144.69, 136.58, 128.60, 127.11, 126.82, 124.79, 121.56, 69.66, 24.67. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1644  $\text{C}=\text{N}$  (Imina) y 1585-1566  $\text{C}=\text{N}$  (Piridina). **EM** (DART,  $m/z$ ): 211  $[\text{M}+1]^+$ . **EM-AR** (DART,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2^+$  211.12352 encontrada 211.12374.



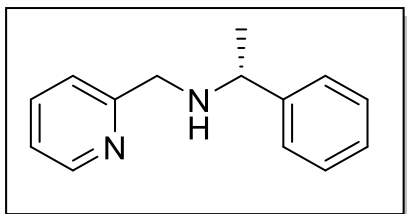
**(S)-N-(1-pheniletil)-1-(piridin-2-il)metanimina (LI9)**

Aceite ámbar (90%),  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ ,  $\delta$  ppm): 8.54 (m,  $J = 4.8, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 8.38 (s,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.01 (dt,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 4.56 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.53 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ ,  $\delta$  ppm): 160.53, 154.86, 149.42, 144.65, 136.57, 128.57, 127.09, 126.79, 124.78, 121.54, 69.65, 24.66. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1644  $\text{C}=\text{N}$  (Imina) y 1585-1566  $\text{C}=\text{N}$  (Piridina). **EM** (DART,  $m/z$ ): 211  $[\text{M}+1]^+$ . **EM-AR** (DART,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2^+$  211.12352 encontrada 211.12260.



**N-bencil-1-(piridin-2-il)metanimina (LI10)**

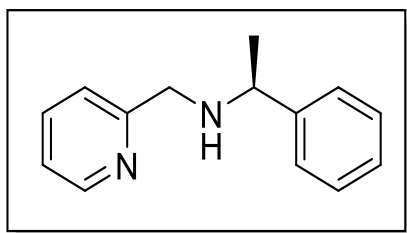
Aceite rojizo (92%),  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ ,  $\delta$  ppm): 8.54 (d,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 8.41 (s,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 4H), 7.18 (m,  $J = 5.6, 2.6, 1.2$  Hz, 2H), 4.77 (s,  $J = 1.5$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ ,  $\delta$  ppm): 162.90, 154.59, 149.48, 138.75, 136.63, 128.64, 128.25, 127.24, 124.91, 121.43, 65.00. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1645  $\text{C}=\text{N}$  (Imina) y 1585-1566  $\text{C}=\text{N}$  (Piridina). **EM** (DART,  $m/z$ ): 197  $[\text{M}+1]^+$ . **EM-AR** (DART,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2^+$  197.10787 encontrada 197.10861.



**(R)-1-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina (LA1)**

Aceite rojizo (91%),  $C_{14}H_{16}N_2$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.57 (d,  $J = 4.9, 1.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.61 (t,  $J = 7.6, 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 3.85 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.44 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

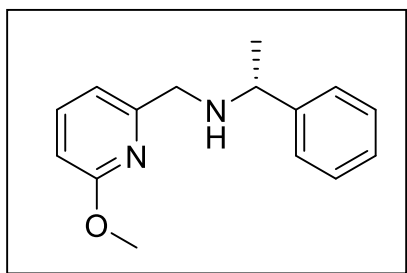
$^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 159.89, 149.39, 145.48, 136.44, 128.57, 127.07, 126.88, 122.54, 121.96, 58.13, 53.18, 24.57. IR (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3315, 1569 C–N (Amina) y 1590 C=N (Piridina). EM (DART,  $m/z$ ): 213  $[M+1]^+$ . EM-AR (DART,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  calculada para  $C_{14}H_{16}N_2^+$  213.13917 encontrada 213.13813.



**(S)-1-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina (LA2)**

Aceite ámbar (87%),  $C_{14}H_{16}N_2$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.46 (d,  $J = 4.9, 1.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 4H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 3.73 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 1.32 (d,  $J = 6.6, 0.9$  Hz, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 159.89, 149.41, 145.47, 136.48, 128.59, 127.10, 126.91, 122.58,

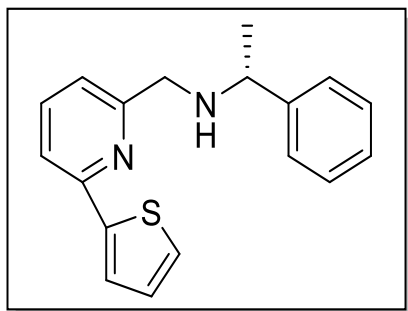
121.99, 58.15, 53.19, 24.57. IR (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3318, 1569 C–N (Amina) y 1590 C=N (Piridina). EM (DART,  $m/z$ ): 213  $[M+1]^+$ . EM-AR (DART,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  calculada para  $C_{14}H_{16}N_2^+$  213.13917 encontrada 213.13914.



**(R)-N-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1-feniletan-1-amina (LA3)**

Aceite amarillo (68%),  $C_{15}H_{18}N_2O$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 7.38 (dd,  $J = 8.3, 7.2$  Hz, 1H), 7.30 – 7.11 (m, 6H), 6.64 (d,  $J = 7.2, 0.8$  Hz, 1H), 6.52 – 6.47 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.58 – 3.55 (d, 2H), 1.31 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -d,

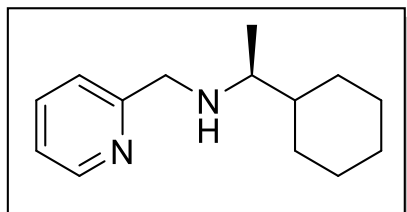
$\delta$  ppm): 163.98, 157.50, 145.55, 138.95, 128.56, 127.07, 126.93, 114.88, 108.69, 57.71, 53.34, 52.48, 24.57. IR (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3316, 1577 C–N (Amina), 1597 C=N (Piridina) y 1261-1030 C–O (Metoxilo). EM (DART,  $m/z$ ): 243  $[M+1]^+$ . EM-AR (DART,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  calculada para  $C_{15}H_{16}N_2O^+$  243.14974 encontrada 243.14888.



**(R)-1-fenil-N-((6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metil)etan-1-amina (LA4)**

Aceite amarillo (83%),  $C_{18}H_{18}N_2S$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 5H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.98 (dd,  $J = 5.1, 3.7$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 3.75 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J = 3.4$  Hz, 2H), 1.31 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 159.68, 152.05, 145.61, 145.35, 137.07, 128.57, 128.06, 127.53, 127.05, 127.00, 124.51, 120.57,

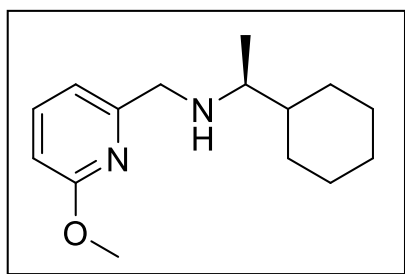
116.91, 57.84, 52.64, 24.67. **IR** (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3314, 1569 C–N (Amina), 1584 C=N (Piridina) y 698 C–S–C (Tiofeno). **EM** (DART,  $m/z$ ): 295  $[M+1]^+$ . **EM-AR** (DART,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  calculada para  $C_{18}H_{18}N_2S^+$  295.12689 encontrada 295.12650.



**(S)-1-ciclohexil-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina (LA5)**

Aceite ámbar (80%),  $C_{14}H_{22}N_2$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.47 (d,  $J = 4.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.07 (t,  $J = 7.4, 4.9$  Hz, 1H), 3.91 – 3.74 (q, 2H), 3.60 (m,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.19 (s, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 5H), 1.39 – 1.26 (m, 1H), 1.23 – 1.02

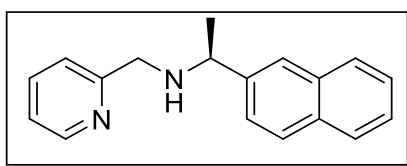
(m, 4H), 0.98 (d,  $J = 6.5, 1.4$  Hz, 4H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 160.37, 149.21, 136.44, 122.46, 121.86, 57.62, 53.02, 43.03, 29.98, 28.04, 26.83, 26.73, 26.58, 18.49, 16.72. **IR** (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3320, 1569 C–N (Amina) y 1590 C=N (Piridina). **EM** (DART,  $m/z$ ): 219  $[M+1]^+$ . **EM-AR** (DART,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  calculada para  $C_{14}H_{22}N_2^+$  219.18612 encontrada 219.18554.



**(S)-1-ciclohexil-N-((6-metoxipiridin-2-il)metil)etan-1-amina (LA6)**

Aceite amarillo (85%),  $C_{15}H_{24}N_2O$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 7.47 (t,  $J = 8.2, 7.0, 1.2$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 7.2, 1.0$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 8.2, 0.9$  Hz, 1H), 3.91 (s,  $J = 1.1$  Hz, 3H), 3.88 – 3.67 (q, 2H), 2.46 (m,  $J = 6.4, 5.2$  Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.80 – 1.59 (m, 5H), 1.44 – 1.27 (m, 1H), 1.26 – 1.06 (m, 2H), 1.02 (d,  $J = 6.4, 1.0$  Hz, 4H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -

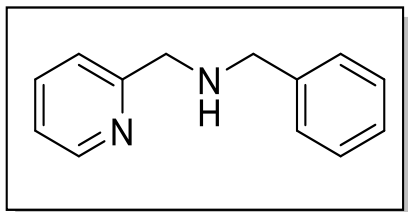
d,  $\delta$  ppm): 163.86, 157.98, 138.87, 114.77, 108.59, 57.33, 53.25, 52.45, 43.18, 29.93, 28.31, 26.89, 26.78, 26.65, 16.91. **IR** (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3320, 1578 C–N (Amina), 1597 C=N (Piridina) y 1261-1033 C–O (Metoxilo). **EM** (DART,  $m/z$ ): 249  $[M+1]^+$ . **EM-AR** (DART,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  calculada para  $C_{15}H_{24}N_2O^+$  249.19669 encontrada 249.19710.



**(S)-1-(naftalen-2-il)-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina (LA7)**

Aceite ámbar (82%),  $C_{18}H_{18}N_2$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.58 (m,  $J = 4.9, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 1H), 7.91 – 7.86 (t, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.59 (m,  $J = 7.6, 1.8$  Hz,

1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 4.75 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 159.59, 149.39, 140.66, 136.53, 134.12, 131.49, 129.08, 127.44, 125.90, 125.44, 123.19, 123.07, 122.64, 122.09, 53.50, 53.09, 23.80. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3317, 1568 C–N (Amina) y 1590 C=N (Piridina). **EM** (DART,  $m/z$ ): 263  $[\text{M}+1]^+$ . **EM-AR** (DART,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2^+$  263.15482 encontrada 263.15319.

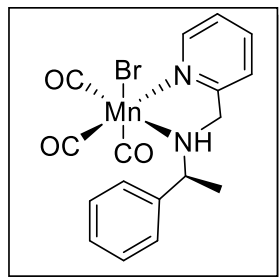


#### **N-bencil-1-(piridin-2-il)metanamina (LA8)**

Aceite ámbar (80%),  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.49 (d, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (m, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 5H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.09 (m, J = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.19 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 159.82, 149.40, 140.21, 136.52, 128.49, 128.35, 127.07, 122.45, 122.03, 54.60, 53.60. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3308, 1569 C–N (Amina) y 1590 C=N (Piridina). **EM** (DART,  $m/z$ ): 199  $[\text{M}+1]^+$ . **EM-AR** (DART,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2^+$  199.12352 encontrada 199.12256.

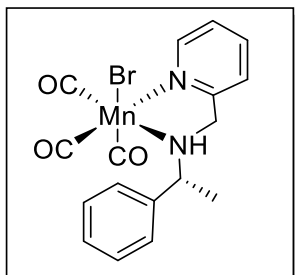
### **Datos espectroscópicos de los complejos CMn1-CMn8 y CRe1-CRe11 sintetizados**

La nomenclatura utilizada para nombrar los compuestos de coordinación se hizo con base en el manual de la IUPAC 2005.<sup>14</sup>



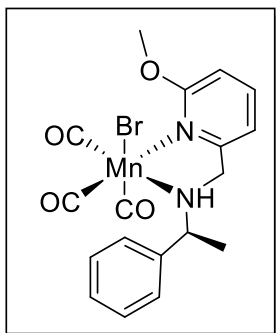
#### ***Fac*–[(bromuro(*R*)-1-fenil-*N*-(piridin-2-ilmetil-*N*)-etan-1-amina)- $\kappa^2\text{N}$ -tricarbonilmanganeso(I)] (CMn1)**

Sólido amarillo (96%), p.f. 108-111°C,  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrMnN}_2\text{O}_3$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 9.00 (s, J = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (d, J = 29.7, 8.1 Hz, 6H), 4.86 – 4.53 (m, 1H), 4.33 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 4.21 – 3.32 (m, 3H), 1.91 (d, J = 7.4 Hz, 3H). **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2019 (CO), 1898 (CO), 3195, 1570 C–N (Amina) y 1605 C=N (Piridina). **EM** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 348  $[\text{M}-3\text{CO}]^+$ .



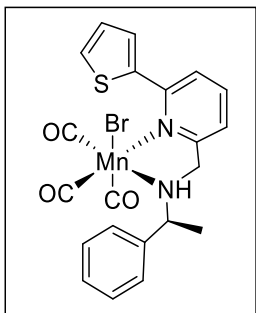
#### ***Fac*–[(bromuro(*S*)-1-fenil-*N*-(piridin-2-ilmetil-*N*)-etan-1-amina)- $\kappa^2\text{N}$ -tricarbonilmanganeso(I)] (CMn2)**

Sólido amarillo oscuro (40%), p.f. 118-121°C,  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrMnN}_2\text{O}_3$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO-*d*,  $\delta$  ppm):  $\delta$  9.00 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 7.40 (m, J = 22.6, 7.7 Hz, 5H), 4.77 (s, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 4.07 – 3.57 (m, 1H), 1.93 – 1.88 (m, 3H). **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2016 (CO), 1896 (CO), 3201 C–N (Amina) y 1609 C=N (Piridina). **EM** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 348  $[\text{M}-3\text{CO}]^+$ .



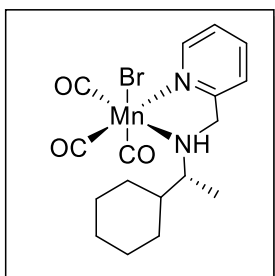
***Fac*-[*(bromuro(R)-N-((6-metoxipiridin-2-il-N-)metil)-1-feniletan-1-amina)-κ<sup>2</sup>N*-tricarbonilmanganeso(I)] (CMn3)**

Sólido amarillo claro (96%), p.f. 175-178°C, C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrMnN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 8.04 – 7.82 (m, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.70 – 6.57 (m, 1H), 4.07 (m, J = 33.4, 30.0, 13.0 Hz, 4H), 3.84 – 3.69 (m, 2H), 1.70 (d, J = 38.0, 8.6 Hz, 3H). IR (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>): 2016 (CO), 1921 (CO), 1888 (CO), 3193, 1574 C–N (Amina), 1607 C=N (Piridina) y 1306-1080 C–O (Metoxilo). EM (FAB<sup>+</sup>, m/z): 378 [M-3CO]<sup>+</sup>.



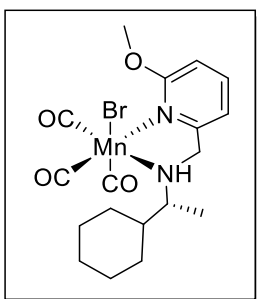
***Fac*-[*(bromuro(R)-N-1-fenil-N-((6-(tiofen-2-il)piridin-2-il-N-)metil)etan-1-amina)-κ<sup>2</sup>N*-tricarbonilmanganeso(I)] (CMn4)**

Sólido amarillo oscuro (81%), p.f. 118-120°C, C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrMnN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 7.59 (s, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 6H), 6.98 (s, 2H), 4.07 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 3.73 – 3.52 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.9, 6.3 Hz, 3H). IR (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>): 2016 (CO), 1923 (CO), 1892 (CO), 3192, 1569 C–N (Amina), 1599 C=N (Piridina) y 699 C–S–C (Tiofeno). EM (FAB<sup>+</sup>, m/z): 430 [M-3CO]<sup>+</sup>.



***Fac*-[*(bromuro(S)-1-ciclohexil-N-(piridin-2-ilmetil-N-)etan-1-amina)-κ<sup>2</sup>N*-tricarbonilmanganeso(I)] (CMn5)**

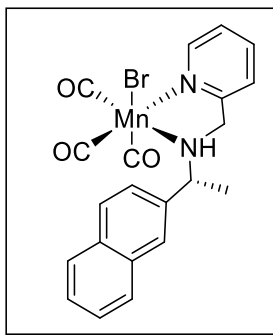
Sólido amarillo (92%), p.f. 133-135°C, C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrMnN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d, δ ppm): 8.88 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 1.73 (s, 5H), 1.48 – 0.73 (m, 11H). IR (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>): 2019 (CO), 1900 (CO), 3213, 1570 C–N (Amina) y 1609 C=N (Piridina). EM (FAB<sup>+</sup>, m/z): 354 [M-3CO]<sup>+</sup>.



***Fac*-[*(bromuro(S)-1-ciclohexil-N-((6-metoxipiridin-2-il-N-)metil)etan-1-amina)-κ<sup>2</sup>N*-tricarbonilmanganeso(I)] (CMn6)**

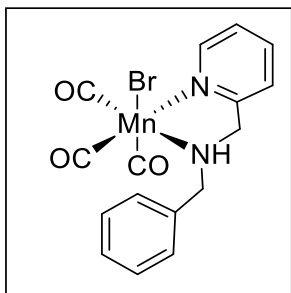
Sólido amarillo (97%), p.f. 187-190°C, C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>BrMnN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 7.75 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.07 (m, J = 9.8 Hz, 4H), 3.15 (s, 1H), 1.98 – 1.60 (m, 12H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.31 – 1.17 (m, 2H). IR (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>): 2015 (CO), 1920 (CO), 1899 (CO), 3222, 1575 C–N (Amina), 1607 C=N (Piridina) y 1306-1082 C–O (Metoxilo). EM (FAB<sup>+</sup>, m/z):

382 [M-3CO]<sup>+</sup>.



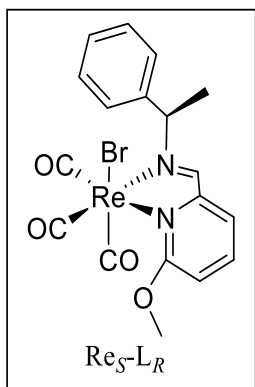
***Fac*-[(bromuro(*S*)-1-(naftalen-2-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil-*N*)-etan-1-amina)- $\kappa^2$ *N*-tricarbonilmanganeso(I)] (CMn7)**

Sólido amarillo (99%), p.f. 186-188°C, C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrMnN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d,  $\delta$  ppm): 8.86 (s, 1H), 7.94 (s, 6H), 7.47 (m, J = 85.0 Hz, 10H), 5.32 (s, 1H), 3.57 (s, 5H), 2.14 – 1.59 (m, 3H). IR (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>): 2021 (CO), 1906 (CO), 3203 C–N (Amina) y 1609 C=N (Piridina). EM (ESI, *m/z*): 560.7 [M+DMSO+H]<sup>+</sup>.



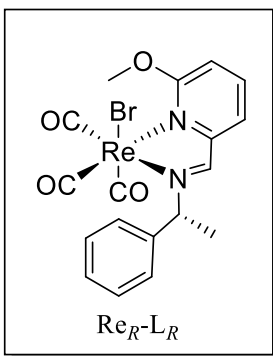
***Fac*-[(bromuro-*N*-bencil-1-(piridin-2-il-*N*)-metanamina)- $\kappa^2$ *N*-tricarbonilmanganeso(I)] (CMn8)**

Sólido café (95%), p.f. 100-104°C, C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrMnN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d,  $\delta$  ppm): 8.86 (s, J = 14.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.23 (s, 7H), 7.13 – 6.93 (m, 1H), 4.78 – 4.12 (m, 1H), 3.80 (s, J = 15.8 Hz, 3H). IR (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>): 2018 (CO), 1892 (CO), 3206, 1570 C–N (Amina) y 1607 C=N (Piridina). EM (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): 332 [M-3CO]<sup>+</sup>.



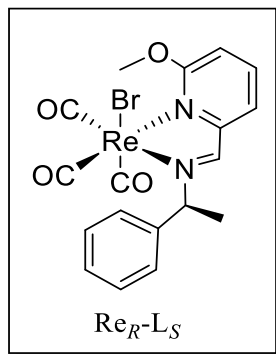
***Fac*-[(bromuro-(*R*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*S*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe1)**

Sólido naranja claro (60%), p.f. 243-245 °C. DC (*c* 8.47 × 10<sup>-4</sup> M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{\max}$  ( $\Delta\epsilon$ ) 245 (-55.74), 281 (18.09), 327 (35.83), 426 (5.36). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +0.137 (*c* 8.47 × 10<sup>-4</sup> M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d,  $\delta$  ppm): 8.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 5H), 7.32 (d, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 5.58 – 5.48 (q, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d,  $\delta$  ppm): 196.70, 196.37, 186.37, 165.62, 165.53, 154.82, 141.78, 137.70, 129.26, 129.16, 128.98, 121.41, 109.17, 71.90, 57.31, 20.12. IR (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 2013 (CO), 1915 (CO), 1862 (CO), 1622 C=N (Imina), 1592-1566 C=N (Piridina) y 1284-1084 C–O (Metoxilo). EM (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): 590 [M+1]<sup>+</sup>. EM-AR (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+1]<sup>+</sup> calculada para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Re<sup>+</sup> 589.9851; encontrada 589.9861.



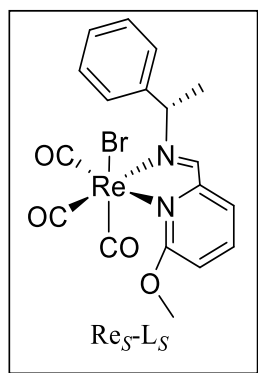
***Fac*-[ (bromuro-*(R)*-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina)- $\kappa^2 N$ -(*R*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe2)**

Sólido naranja (18%), p.f. 237-239 °C. **DC** ( $c$   $1.01 \times 10^{-3}$  M,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\Delta\epsilon$ ) 244 (53.801), 281 (-4.56), 329 (-18.92), 414 (-5.62).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -0.077 ( $c$   $1.01 \times 10^{-3}$  M,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  **$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.68 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (t,  $J$  = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 5H), 7.03 (d,  $J$  = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 5.66 (q,  $J$  = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.89 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).  **$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 196.61, 196.54, 186.13, 165.56, 164.42, 155.08, 141.75, 139.71, 129.24, 128.78, 127.74, 121.44, 109.19, 71.92, 57.30, 21.83. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2013 (CO), 1910 (CO), 1867 (CO), 1620 C=N (Imina), 1591-1566 C=N (Piridina) y 1279-1083 C–O (Metoxilo). **EM** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 590  $[\text{M}+1]^+$ . **EM-AR** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{Re}^+$  589.9851; encontrada 589.9861.



***Fac*-[ (bromuro(*S*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina)- $\kappa^2 N$ -(*R*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe3)**

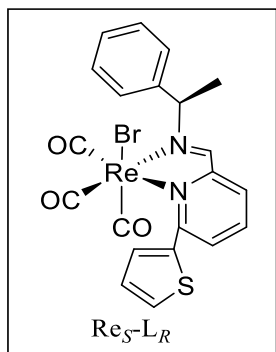
Sólido naranja claro (38%), p.f. 232-234 °C. **DC** ( $c$   $8.47 \times 10^{-4}$  M,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\Delta\epsilon$ ) 246 (55.74), 281 (-19.77), 329 (-42.75), 418 (-7.63).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -0.206 ( $c$   $8.47 \times 10^{-4}$  M,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  **$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.28 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (t,  $J$  = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 5H), 7.32 (d,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 5.53 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.01 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  **$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 196.68, 196.35, 186.39, 165.58, 154.87, 141.73, 137.72, 129.27, 129.17, 129.00, 121.38, 109.13, 71.91, 57.30, 20.14. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2014 (CO), 1917 (CO), 1863 (CO), 1622 C=N (Imina), 1592-1566 C=N (Piridina) y 1283-1084 C–O (Metoxilo). **EM** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 590  $[\text{M}+1]^+$ . **EM-AR** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{Re}^+$  589.9851; encontrada 589.9862.



***Fac*-[ (bromuro(*S*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina)- $\kappa^2 N$ -(*S*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe3)**

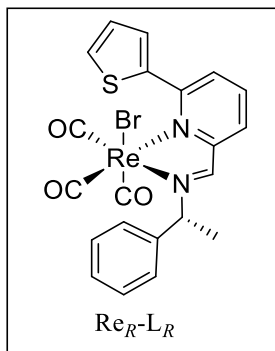
Sólido naranja (19%), p.f. 236-237 °C. **DC** ( $c$   $9.32 \times 10^{-4}$  M,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\Delta\epsilon$ ) 245 (-53.80), 281 (4.90), 331 (22.34), 411 (5.70).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +0.126 ( $c$   $9.32 \times 10^{-4}$  M,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  **$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.68 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.97 (t,  $J$  = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 5H), 7.02 (d,  $J$  = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 5.66 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.89 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).  **$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 196.59, 186.13, 165.57, 164.43, 155.09, 141.75, 139.72, 129.25, 128.79, 127.76, 121.44, 109.19, 71.93, 57.30, 21.83. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2015 (CO), 1915 (CO), 1858 (CO), 1621 C=N (Imina), 1594-1566 C=N (Piridina)

y 1310-1081 C–O (Metoxilo). **EM** (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): 590 [M+1]<sup>+</sup>. **EM-AR** (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+1]<sup>+</sup> calculada para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Re<sup>+</sup> 589.9851; encontrada 589.9862.



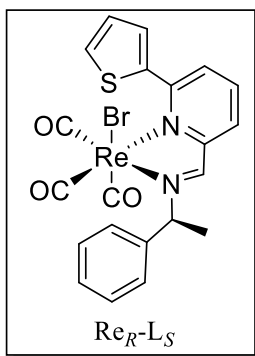
***Fac*–[(bromuro(*R*)-*N*-(1-feniletil)-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)-*N*-metanimina)-κ<sup>2</sup>*N*-(*S*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe5)**

Sólido naranja (27%), p.f. 120-122 °C. **DC** (*c* 9.34 × 10<sup>−4</sup> M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) λ<sub>max</sub> (Δε) 249 (−39.36), 299 (9.68), 338 (7.49), 433 (4.97). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +0.107 (*c* 9.32 × 10<sup>−4</sup> M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 8.53 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (m, *J* = 7.8, 5.5, 1.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 3H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 5.62 – 5.56 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 196.16, 192.99, 187.83, 166.57, 158.30, 156.13, 141.13, 138.21, 137.67, 131.55, 129.99, 129.45, 129.36, 129.28, 129.06, 128.03, 127.66, 72.11, 20.34. **IR** (ATR-FTIR, cm<sup>−1</sup>) ν: 2014 (CO), 1889 (CO), 1624 C=N (Imina), 1592-1561 C=N (Piridina) y 697 C–S–C (Tiofeno). **EM** (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): 642 [M+1]<sup>+</sup>. **EM-AR** (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+1]<sup>+</sup> calculada para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>ReS<sup>+</sup> 641.9623; encontrada 641.9623.



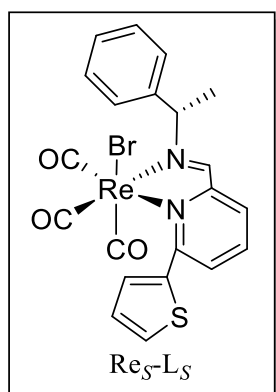
***Fac*–[(bromuro(*R*)-*N*-(1-feniletil)-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)-*N*-metanimina)-κ<sup>2</sup>*N*-(*R*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe6)**

Sólido naranja (19%), p.f. 198-200 °C. **DC** (*c* 7.78 × 10<sup>−4</sup> M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) λ<sub>max</sub> (Δε) 249 (−39.93), 303 (−2.08), 350 (−3.90), 435 (−5.69). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> −0.126 (*c* 7.78 × 10<sup>−4</sup> M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 8.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.18 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 5.71 (q, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 1.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d, δ ppm): 196.19, 193.21, 187.57, 165.59, 158.22, 156.39, 141.20, 139.72, 138.28, 131.34, 130.01, 129.48, 129.33, 128.90, 127.99, 127.79, 127.68, 72.06, 21.70. **IR** (ATR-FTIR, cm<sup>−1</sup>) ν: 2015 (CO), 1910 (CO), 1632 C=N (Imina), 1596-1559 C=N (Piridina) y 700 C–S–C (Tiofeno). **EM** (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): 642 [M+1]<sup>+</sup>. **EM-AR** (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+1]<sup>+</sup> calculada para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>ReS<sup>+</sup> 641.9623; encontrada 641.9618.



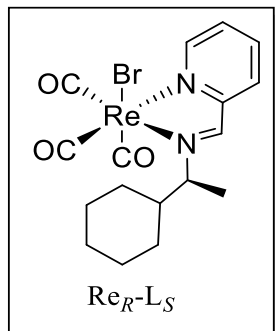
***Fac*–[(bromuro(*S*)-*N*-(1-feniletil)-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)-*N*-metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*R*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe6)**

Sólido naranja (25%), p.f. 162-172 °C. **DC** ( $c$   $7.78 \times 10^{-4}$  M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{\max}$  ( $\Delta\epsilon$ ) 251 (39.36), 299 (-16.94), 340 (-15.68), 436 (-10.46).  $[\alpha]_D^{20}$  -0.273 ( $c$   $7.78 \times 10^{-4}$  M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d,  $\delta$  ppm): 8.53 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 7.96 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (m,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.69 (m,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 6H), 7.20 (dd,  $J$  = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 5.65 – 5.54 (q, 1H), 2.04 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d,  $\delta$  ppm): 196.16, 192.99, 187.83, 166.56, 158.32, 156.15, 141.14, 138.20, 137.68, 131.56, 129.99, 129.44, 129.37, 129.28, 129.06, 128.03, 127.65, 72.12, 20.35. **IR** (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>) v: 2017 (CO), 1878 (CO), 1626 C=N (Imina), 1594-1562 C=N (Piridina) y 711-693 C–S–C (Tiofeno). **EM** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 642 [M+1]<sup>+</sup>. **EM-AR** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M+1]<sup>+</sup> calculada para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>ReS<sup>+</sup> 641. 9623; encontrada 641.9634.



***Fac*–[(bromuro(*S*)-*N*-(1-feniletil)-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)-*N*-metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*S*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe8)**

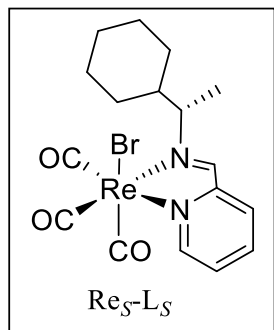
Sólido naranja (20%), p.f. 205-207 °C. **DC** ( $c$   $9.34 \times 10^{-4}$  M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{\max}$  ( $\Delta\epsilon$ ) 251 (-39.93), 302 (3.23), 350 (6.71), 440 (10.71).  $[\alpha]_D^{20}$  +0.219 ( $c$   $9.34 \times 10^{-4}$  M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d,  $\delta$  ppm): 8.93 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 8.01 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J$  = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.35 (m, 6H), 7.18 (dd,  $J$  = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 5.71 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 1.93 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d,  $\delta$  ppm): 196.18, 193.20, 187.57, 165.58, 158.25, 156.41, 141.20, 139.73, 138.25, 131.35, 130.00, 129.48, 129.33, 128.91, 128.00, 127.80, 127.65, 72.08, 21.69. **IR** (ATR-FTIR, cm<sup>-1</sup>) v: 2013 (CO), 1908 (CO), 1876 (CO), 1631 C=N (Imina), 1595-1558 C=N (Piridina) y 699 C–S–C (Tiofeno). **EM** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 642 [M+1]<sup>+</sup>. **EM-AR** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M+1]<sup>+</sup> calculada para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>ReS<sup>+</sup> 641. 9623; encontrada 641.9609.



***Fac*–[(bromuro(*S*)-*N*-(1-ciclohexiletil)-1-(piridin-2-il)-*N*-metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*R*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe9)**

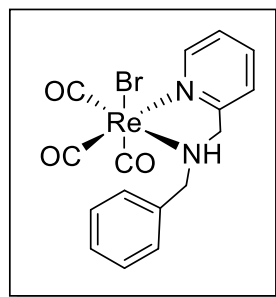
Sólido naranja claro (32%), p.f. 165-168 °C. **DC** ( $c$   $1.14 \times 10^{-3}$  M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{\max}$  ( $\Delta\epsilon$ ) 245 (-60.91), 294 (40.53), 356 (1.16), 415 (3.39).  $[\alpha]_D^{20}$  +0.096 ( $c$   $1.14 \times 10^{-3}$  M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d,  $\delta$  ppm): 9.08 – 9.01 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.05 (m,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 7.8, 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (m,  $J$  = 7.8, 5.4, 1.4 Hz, 1H), 3.93 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 2.20 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.85 – 1.55 (m, 2H), 1.52 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.45 – 0.78 (m, 4H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d,  $\delta$  ppm): 196.46, 186.56, 164.01, 155.22, 153.31, 139.08, 128.31, 128.16, 41.86,

31.56, 27.55, 26.26, 26.11, 25.88, 18.48. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2009 (CO), 1906 (CO), 1871 (CO), 1624 C=N (Imina) y 1596-1564 C=N (Piridina). **EM** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 566 [M+1]<sup>+</sup>. **EM-AR** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M+1]<sup>+</sup> calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Re}^+$  566.0215; encontrada 566.0196.



***Fac*-[ (bromuro(*S*)-*N*-(1-ciclohexiletil)-1-(piridin-2-il)-*N*-metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*S*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe10)**

Sólido naranja claro (22%), p.f. 125-128 °C. **DC** ( $c$   $1.06 \times 10^{-3}$  M,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\Delta\epsilon$ ) 246 (45.09), 296 (-19.12), 353 (-0.82), 419 (-2.66).  $[\alpha]_D^{20}$  -0.033 ( $c$   $1.06 \times 10^{-3}$  M,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 9.08 – 9.01 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.05 (td,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (m,  $J$  = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 8.3, 4.3, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 2.07 – 1.89 (m, 2H), 1.87 – 1.63 (m, 1H), 1.61 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 5H), 1.56 – 0.70 (m, 4H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 196.46, 196.15, 186.30, 164.79, 164.00, 154.80, 153.29, 139.14, 128.41, 128.31, 128.15, 42.68, 31.32, 28.80, 26.19, 26.09, 25.27, 19.77. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 2015 (CO), 1887 (CO), 1620 C=N (Imina) y 1593-1561 C=N (Piridina). **EM** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 566 [M+1]<sup>+</sup>. **EM-AR** (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M+1]<sup>+</sup> calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Re}^+$  566.0215; encontrada 566.0220.

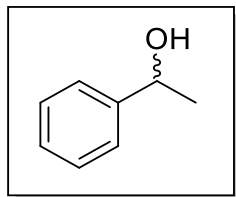


***Fac*-[ (bromuro-*N*-bencil-1-(piridin-2-il)-*N*-metanamina)- $\kappa^2$ *N*tricarbonilrenio(I)] (CRe11)**

Sólido amarillo (79%), p.f. 196-200°C. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.84 (d,  $J$  = 5.7, 1.8 Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.45 (m,  $J$  = 4.5, 2.2 Hz, 3H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 4.88 – 4.68 (m, 1H), 4.33 (d,  $J$  = 15.0, 3.2 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 1.57 (s, 1H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 196.17, 195.82, 191.94, 158.55, 153.57, 139.09, 135.47, 129.61, 129.35, 129.10, 125.50, 122.22, 61.86, 58.62. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2015 (CO), 1918 (CO), 1864 (CO), 3183, 1569 C–N (Amina) y 1609 C=N (Piridina). **EM** (IE<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 548 [M+1]<sup>+</sup>. **EM-AR** (IE<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M+1]<sup>+</sup> calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Re}^+$  547.97453; encontrada 547.97334.

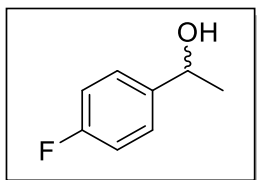
## Datos espectroscópicos de los alcoholes A1-A6 y A9 sintetizados

### 1-feniletan-1-ol (A1)



Aceite blanco (99%),  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$ . **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 7.30 – 7.13 (m, 5H), 4.86 – 4.73 (q, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.39 (d,  $J$  = 6.5, 0.9 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d,  $\delta$  ppm): 145.96, 128.67, 127.65, 125.53, 70.60, 25.29. **IR** (ATR-FTIR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3344 O–H (Hidroxilo) y 1260 C–O. **EM** (DART,  $m/z$ ): 122 [M+1]<sup>+</sup>. **EM-AR** (DART,  $m/z$ ): [M+1]<sup>+</sup> calculada para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}^+$  122.07316 encontrada

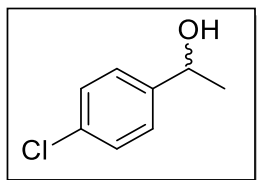
122.07329.  $t_R$ =18.05 min para el isómero minoritario y  $t_R$ =20.042 min para el isómero mayoritario, 15% *ee*.



### 1-(4-fluorofenil)etan-1-ol (A2)

Aceite amarillo (99%),  $C_8H_9FO$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 7.71 (dd,  $J$  = 5.7, 3.3 Hz, 2H), 7.53 (dd,  $J$  = 5.7, 3.4 Hz, 2H), 4.22 (q,  $J$  = 5.9, 3.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H). IR (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3345 O–H (Hidroxilo), 1269 C–O y 1120-1071 C–F. EM (DART,  $m/z$ ): 140  $[M+1]^+$ .  $t_R$ =19.5 min para el isómero minoritario y  $t_R$ =20.42 min para el

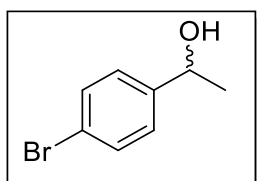
isómero mayoritario, 10% *ee*.



### 1-(4-clorofenil)etan-1-ol (A3)

Aceite amarillo (71%),  $C_8H_9ClO$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 7.26 (m,  $J$  = 0.6 Hz, 4H), 4.83 (q,  $J$  = 6.4, 0.8 Hz, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.42 (d,  $J$  = 6.4, 0.7 Hz, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 144.37, 133.20, 128.73, 126.93, 69.88, 25.41. IR (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3344 O–H (Hidroxilo), 1259 C–O y 539 C–Cl. EM (DART,

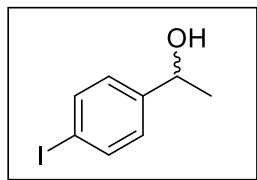
$m/z$ ): 157  $[M+1]^+$ . EM-AR (DART,  $m/z$ ): 156  $[M+1]^+$  calculada para  $C_8H_9ClO^+$  157.04202 encontrada 157.04121.  $t_R$ =19.68 min para el isómero minoritario y  $t_R$ =21.34 min para el isómero mayoritario, 11% *ee*.



### 1-(4-bromofenil)etan-1-ol (A4)

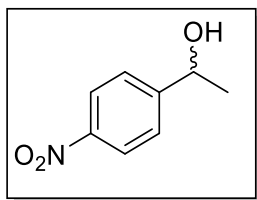
Aceite ámbar (99%),  $C_8H_9BrO$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 4.86 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.47 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 144.90, 131.68, 127.28, 121.29, 69.91, 25.38. IR (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3338 O–H (Hidroxilo), 1258 C–O y 534 C–Br. EM (DART,  $m/z$ ):

200  $[M+1]^+$ . EM-AR (DART,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  calculada para  $C_8H_9BrO^+$  200.99150 encontrada 200.99082.  $t_R$ =16.506 min para el isómero minoritario y  $t_R$ =17.486 min para el isómero mayoritario, 11% *ee*.



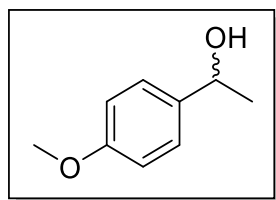
### 1-(4-iodofenil)etan-1-ol (A5)

Aceite ámbar (96%),  $C_8H_9IO$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 4.80 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.43 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): IR (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3335 O–H (Hidroxilo), 1259 C–O y 534 C–I. EM (DART,  $m/z$ ): 248  $[M+1]^+$ .  $t_R$ =11.97 min para el isómero mayoritario y  $t_R$ =13.3 min para el isómero minoritario, 16% *ee*.



### 1-(4-nitrofenil)etan-1-ol (A6)

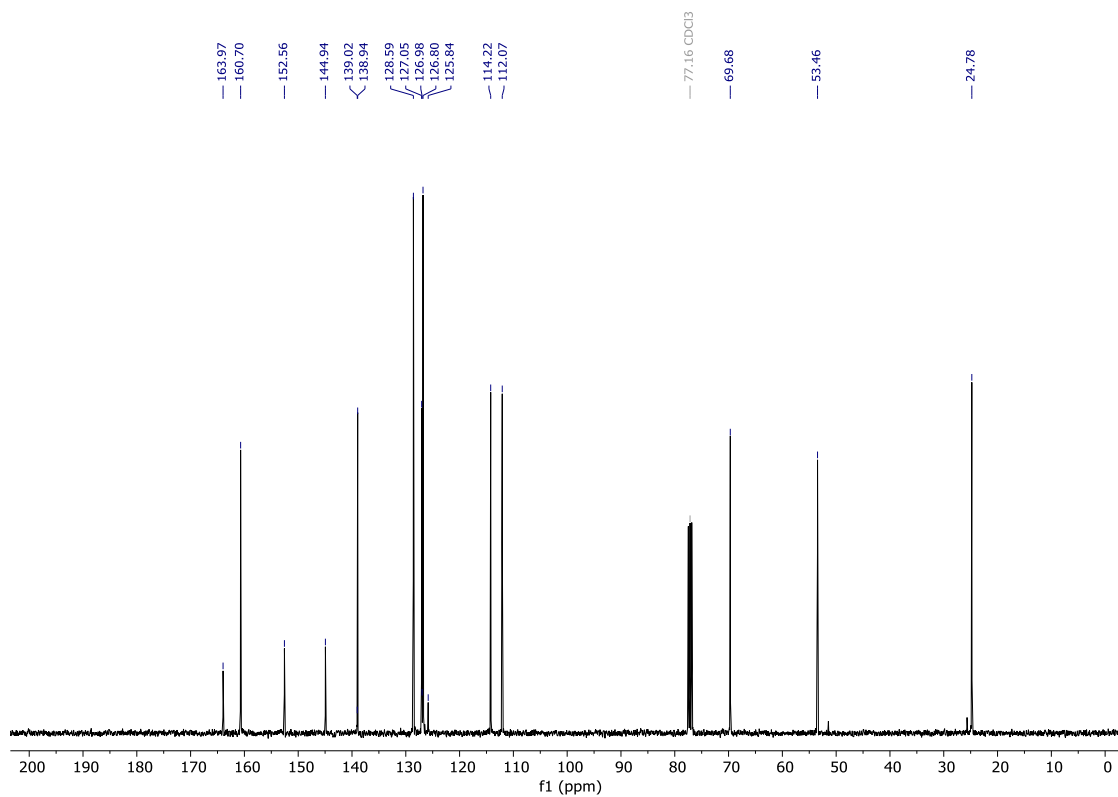
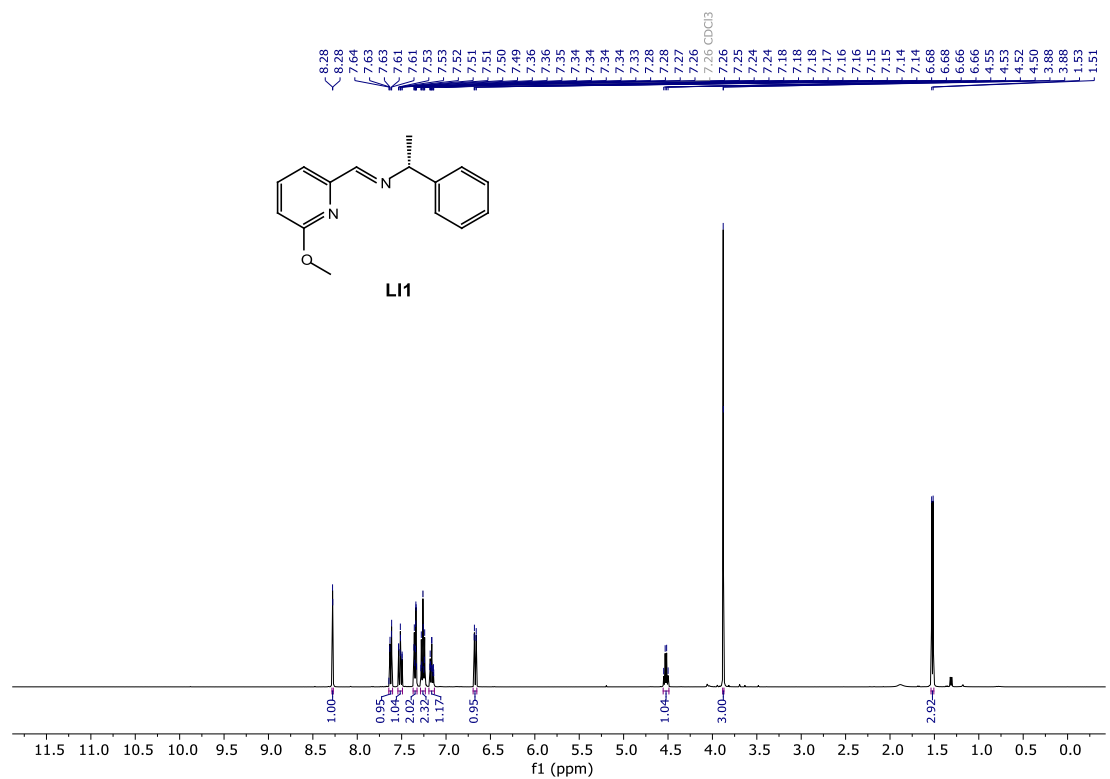
Aceite negro (40%),  $C_8H_9NO_3$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 8.23 – 8.17 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 5.02 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 1.52 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.25 (s, 1H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 153.23, 147.31, 126.26, 123.90, 69.63, 25.66. **IR** (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3372 O–H (Alcohol), 1266 C–O y 1513, 1341  $NO_2$  (Nitro). **EM** (DART,  $m/z$ ): 168  $[M+1]^+$ .  $t_R=33.7$  min para el isómero minoritario y  $t_R=36.11$  min para el isómero mayoritario, 17% *ee*.



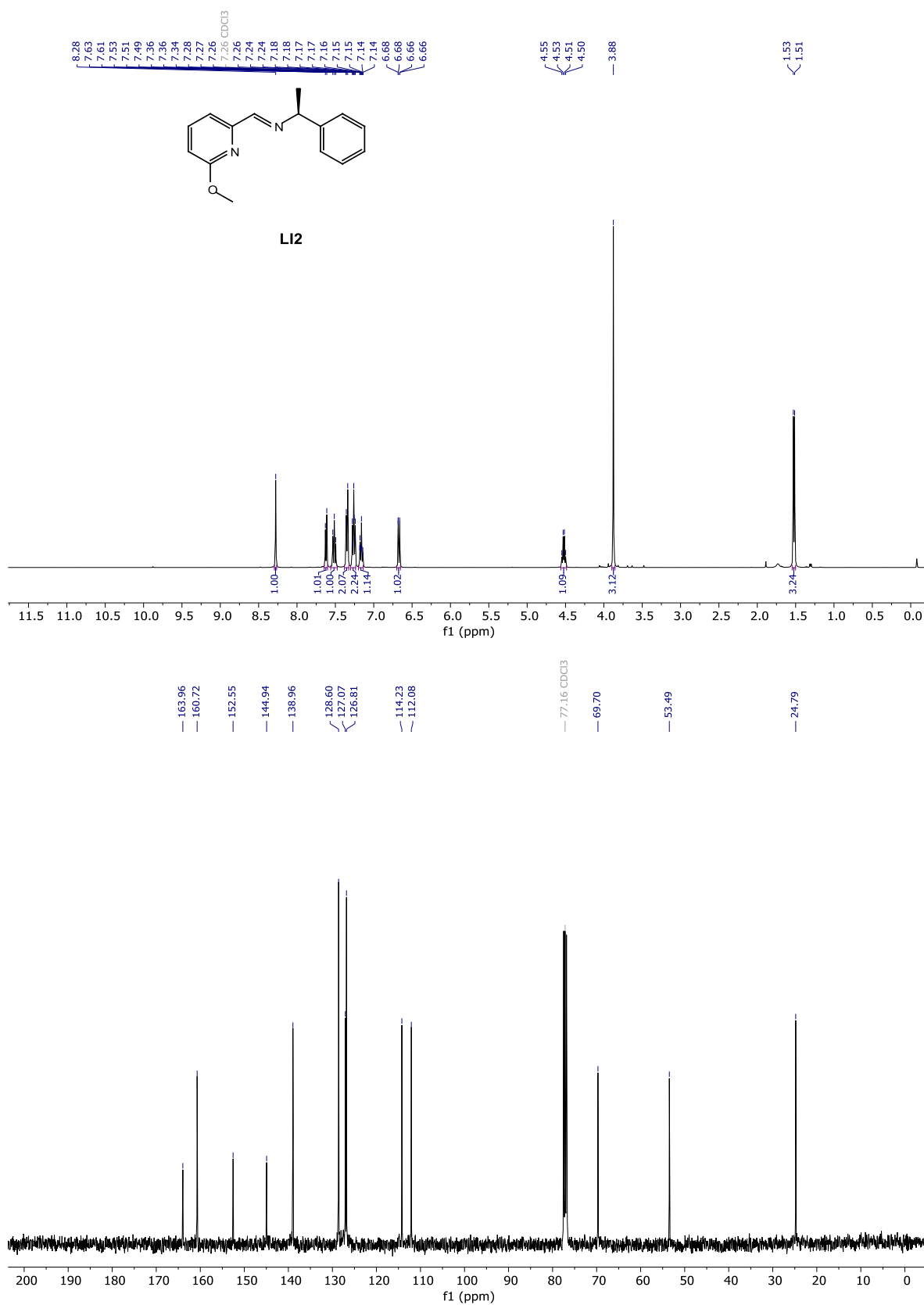
### 1-(4-metoxifenil)etan-1-ol (A9)

Aceite ámbar (32%),  $C_9H_{12}O_2$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 7.32 – 7.28 (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 4.85 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 1.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ -d,  $\delta$  ppm): 159.04, 138.14, 127.60, 126.81, 113.98, 113.74, 70.14, 55.39, 22.90. **IR** (ATR-FTIR,  $cm^{-1}$ ): 3425 O–H (Hidroxilo) y 1240-1033 C–O (Metoxilo). **EM** (DART,  $m/z$ ): 153  $[M+1]^+$ .  $t_R=29.42$  min para el isómero minoritario y  $t_R=30.74$  min para el isómero mayoritario, 6% *ee*.

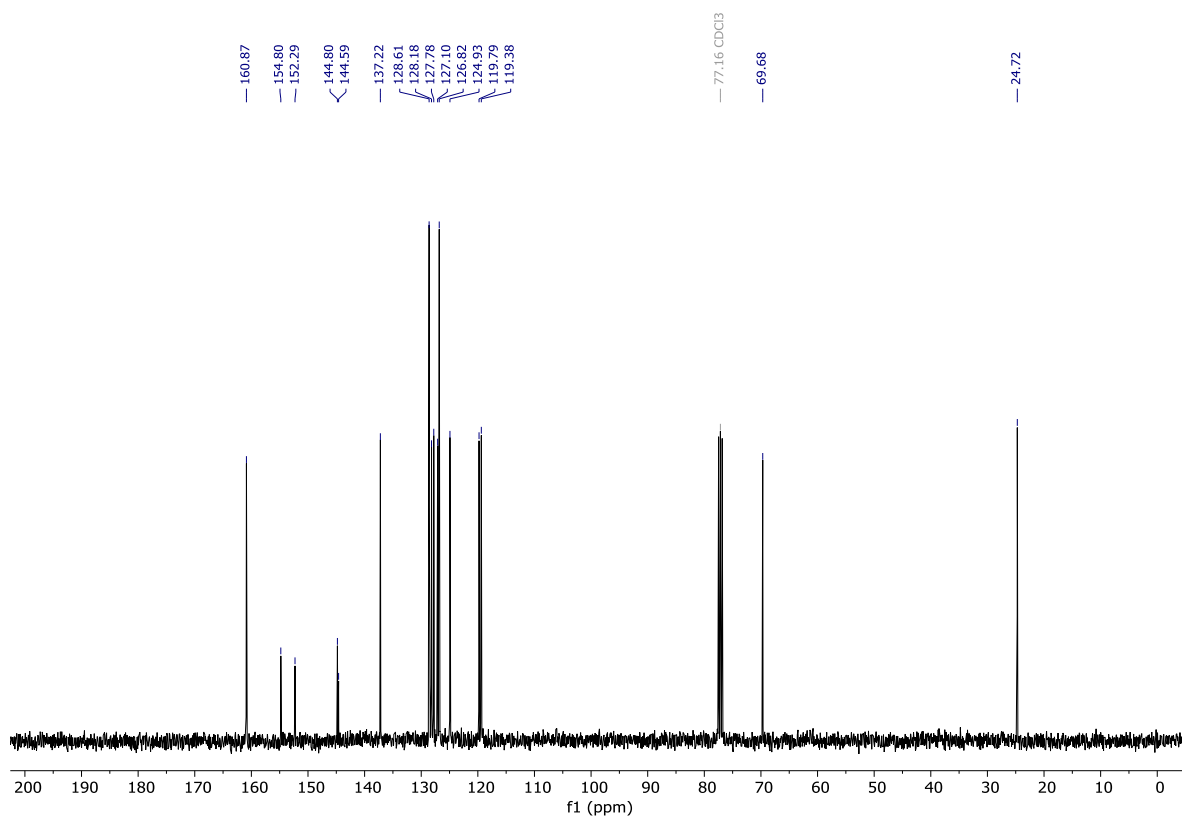
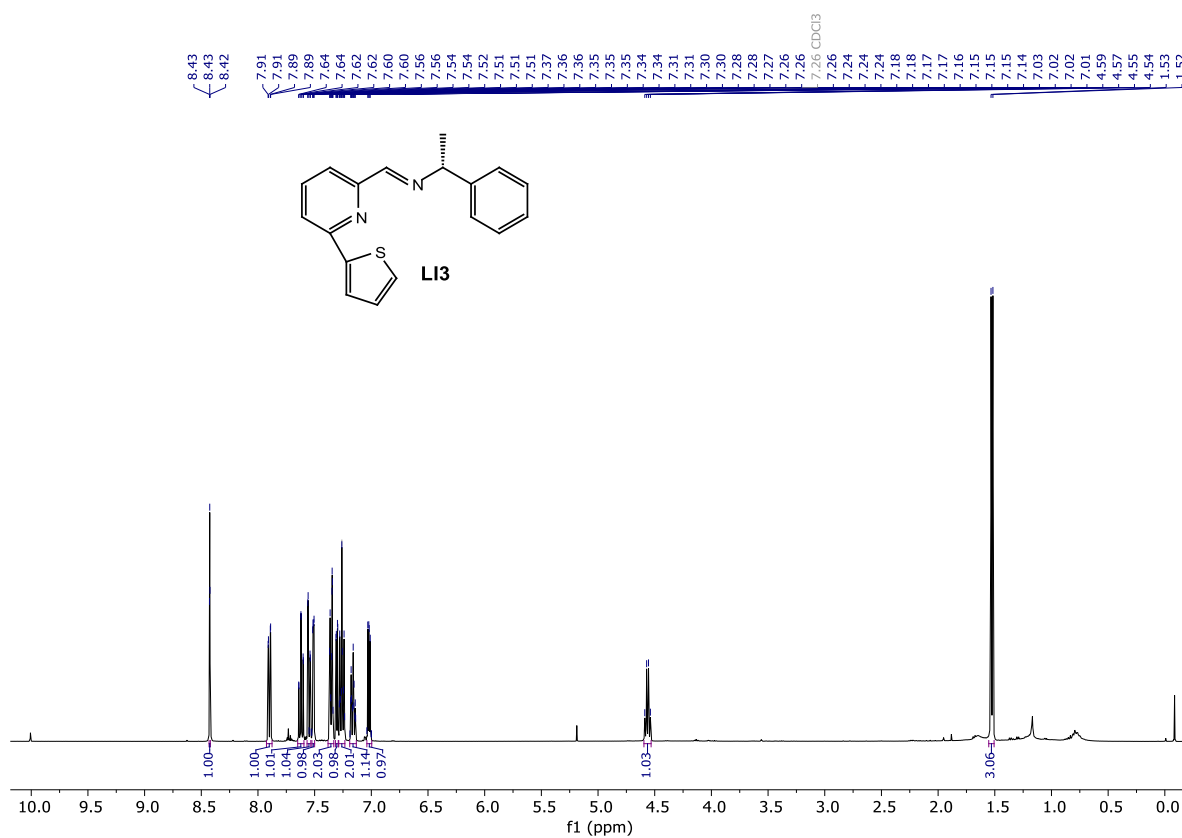
**Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los ligandos LI1-LI10 y LA1-LA8**  
**(*R*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina (LI1):**



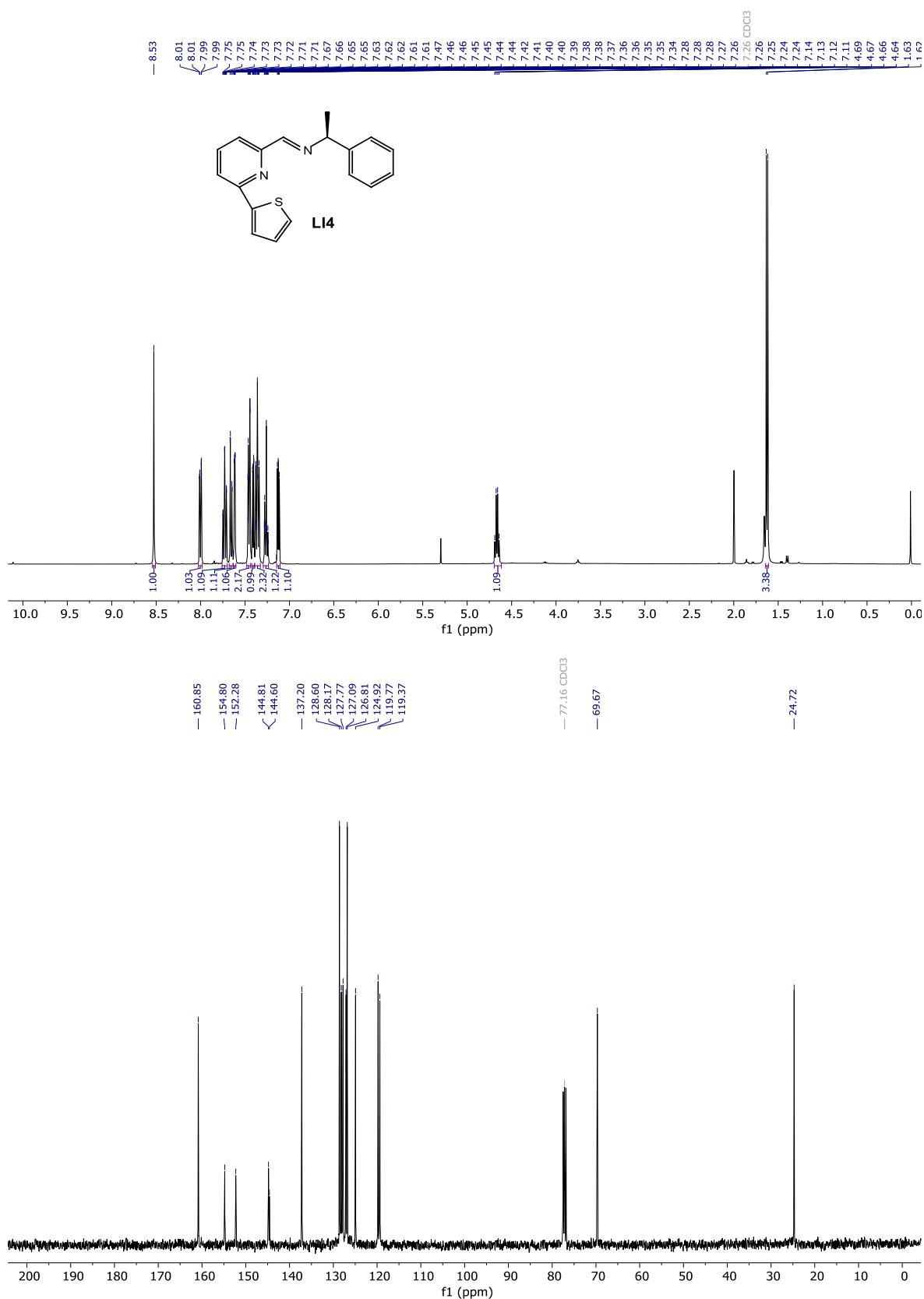
**(S)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-N-(1-feniletil)metanimina (LI2):**



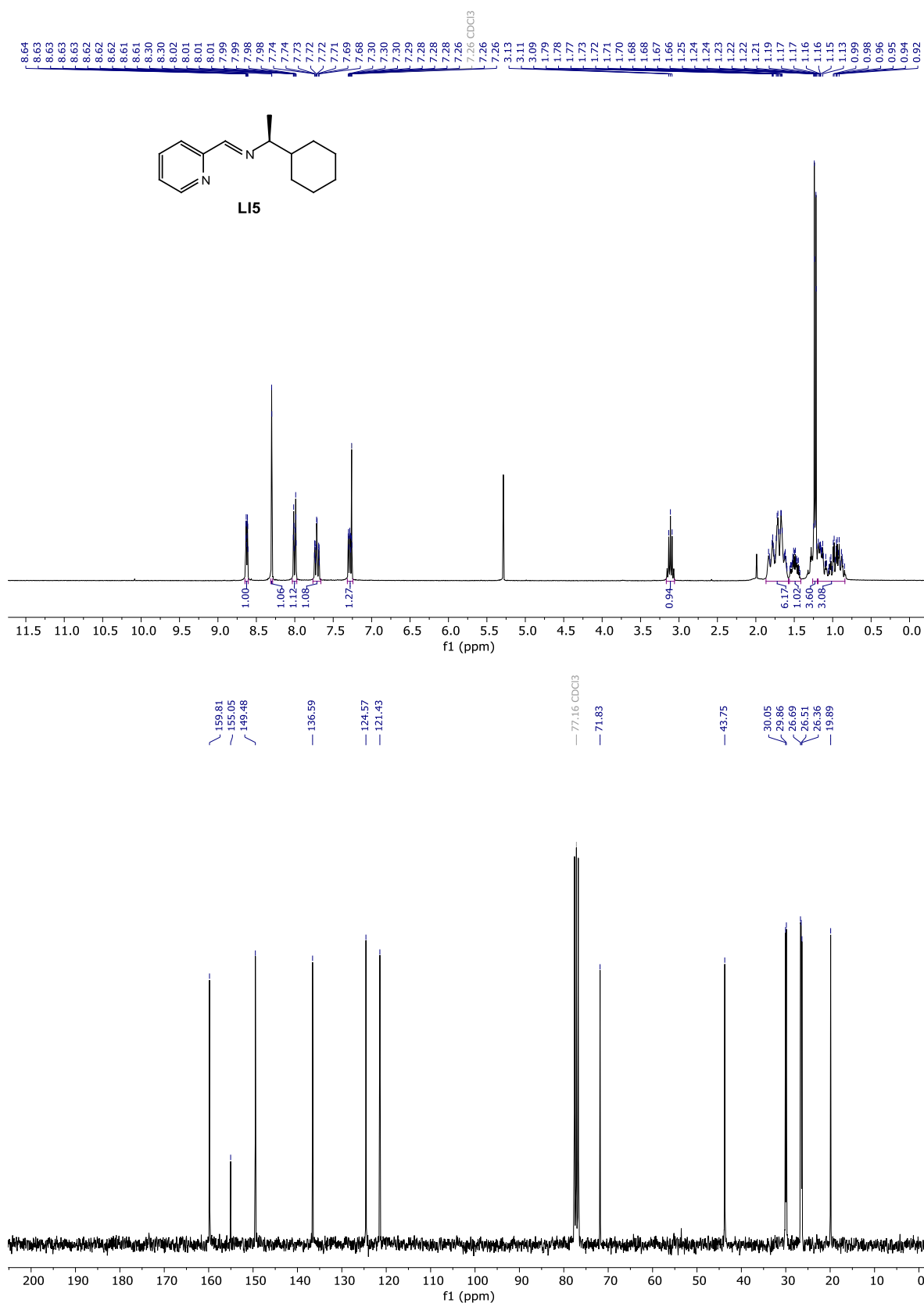
**(*R*)-*N*-(1-phenyletil)-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metanimina (LI3):**



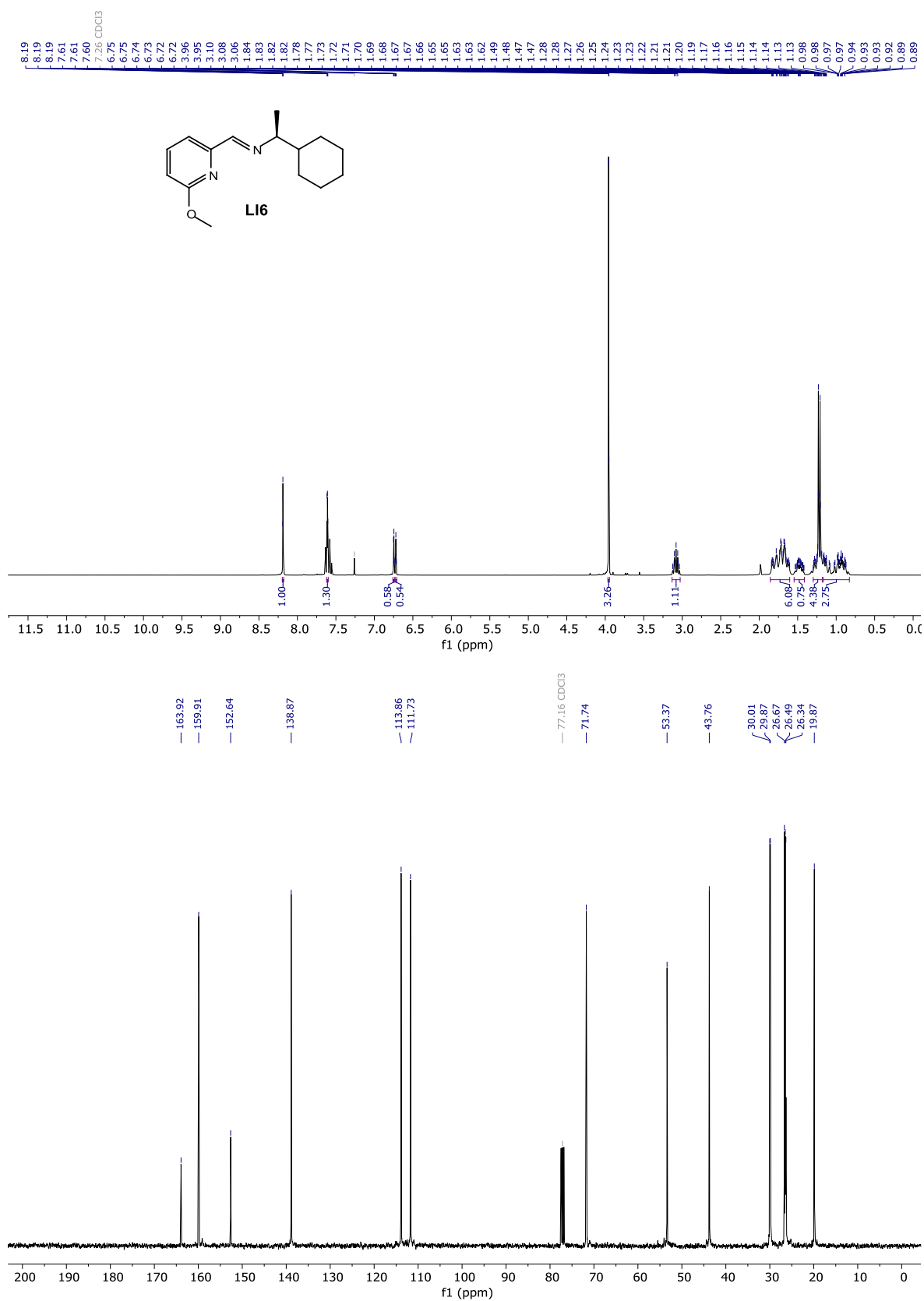
**(S)-N-(1-phenyletil)-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metanimina (LI4):**



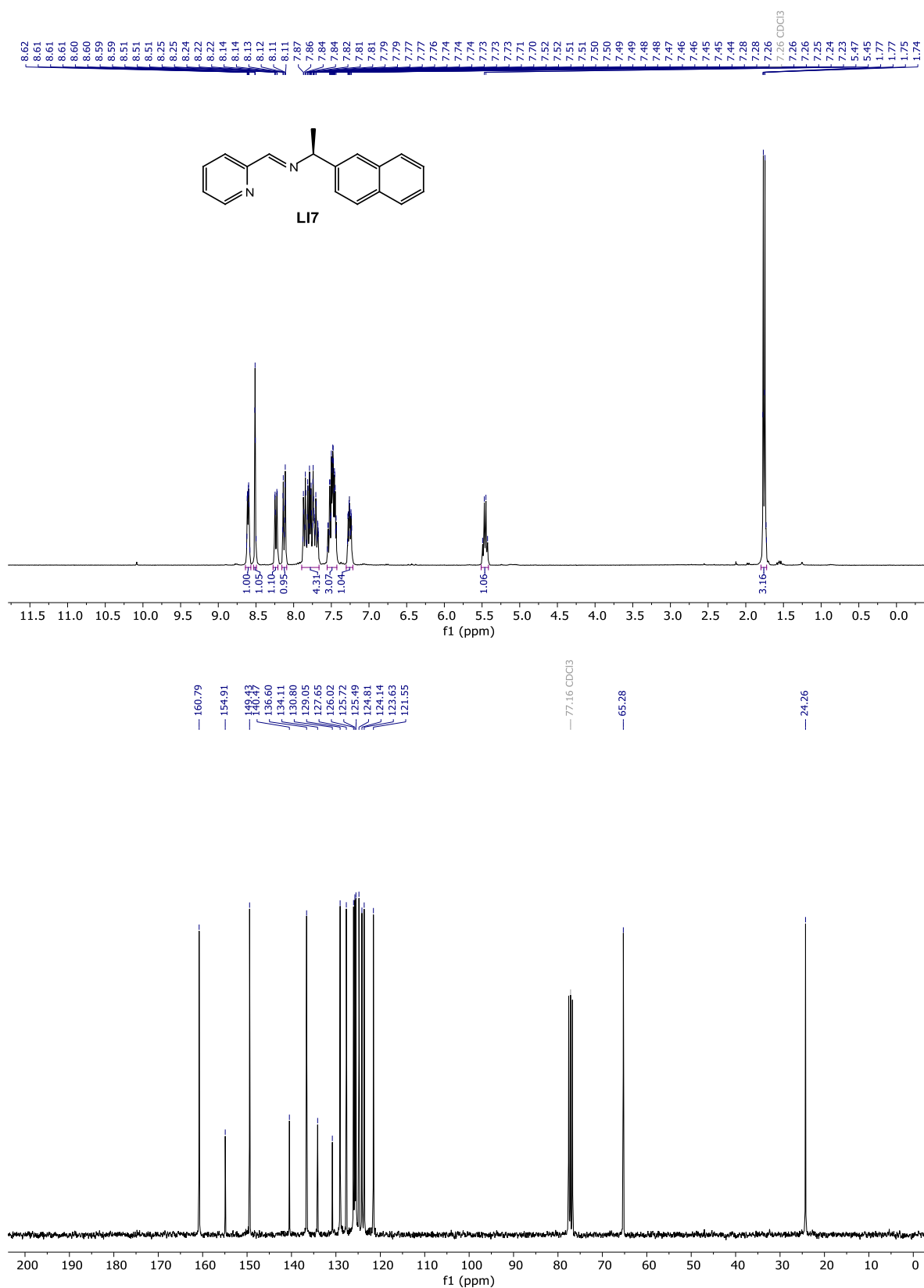
**(S)-N-(1-ciclohexiletil)-1-(piridin-2-il)metanimina (LI5):**



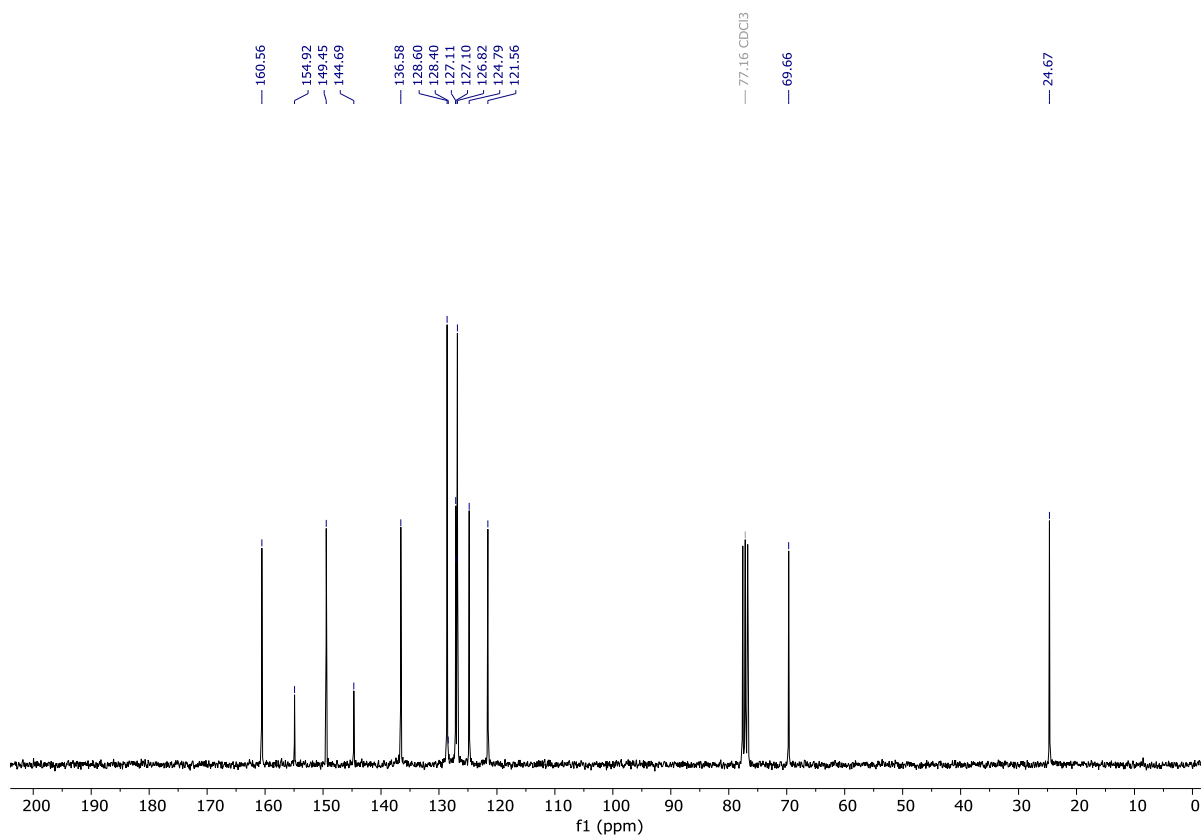
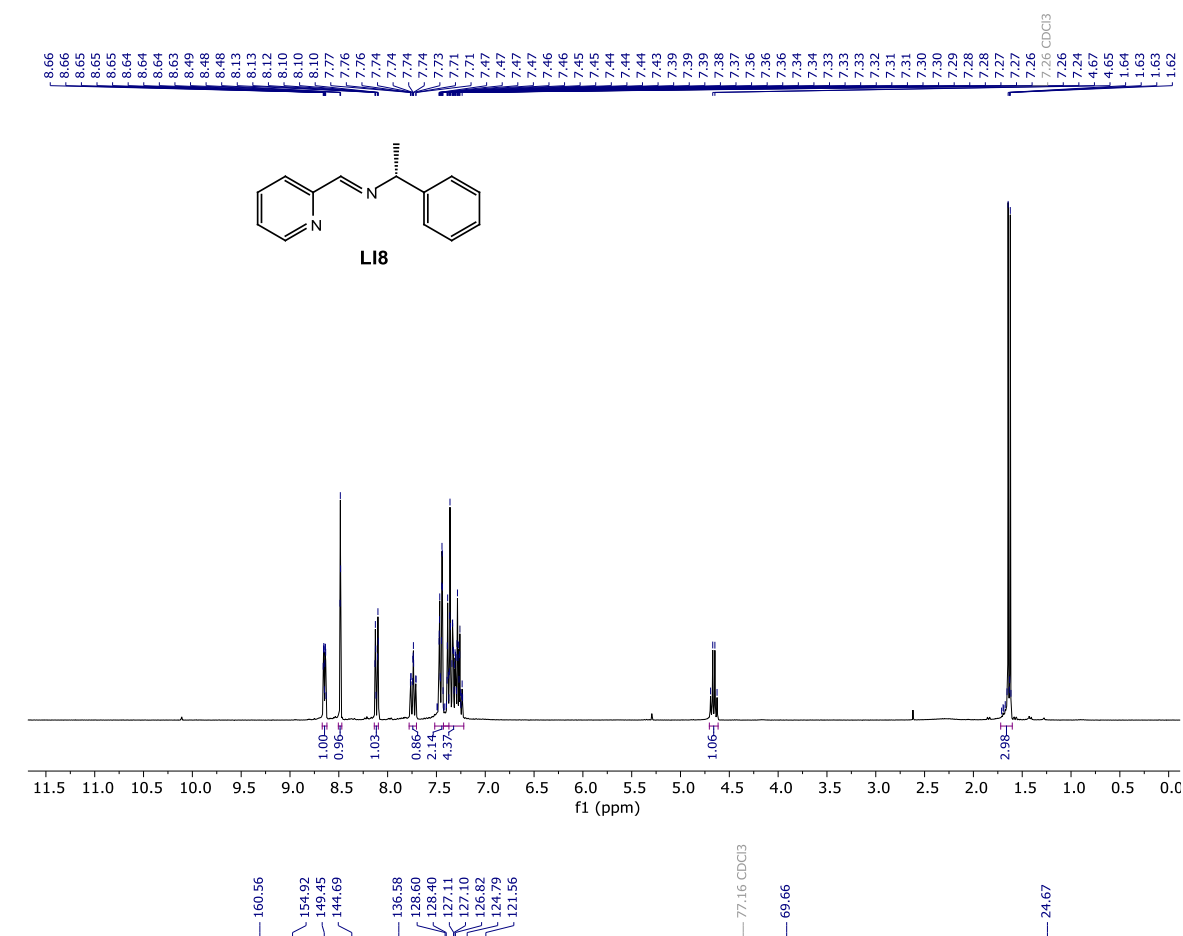
**(S)-N-(1-ciclohexiletil)-1-(6-metoxipiridin-2-il)metanimina (LI6):**



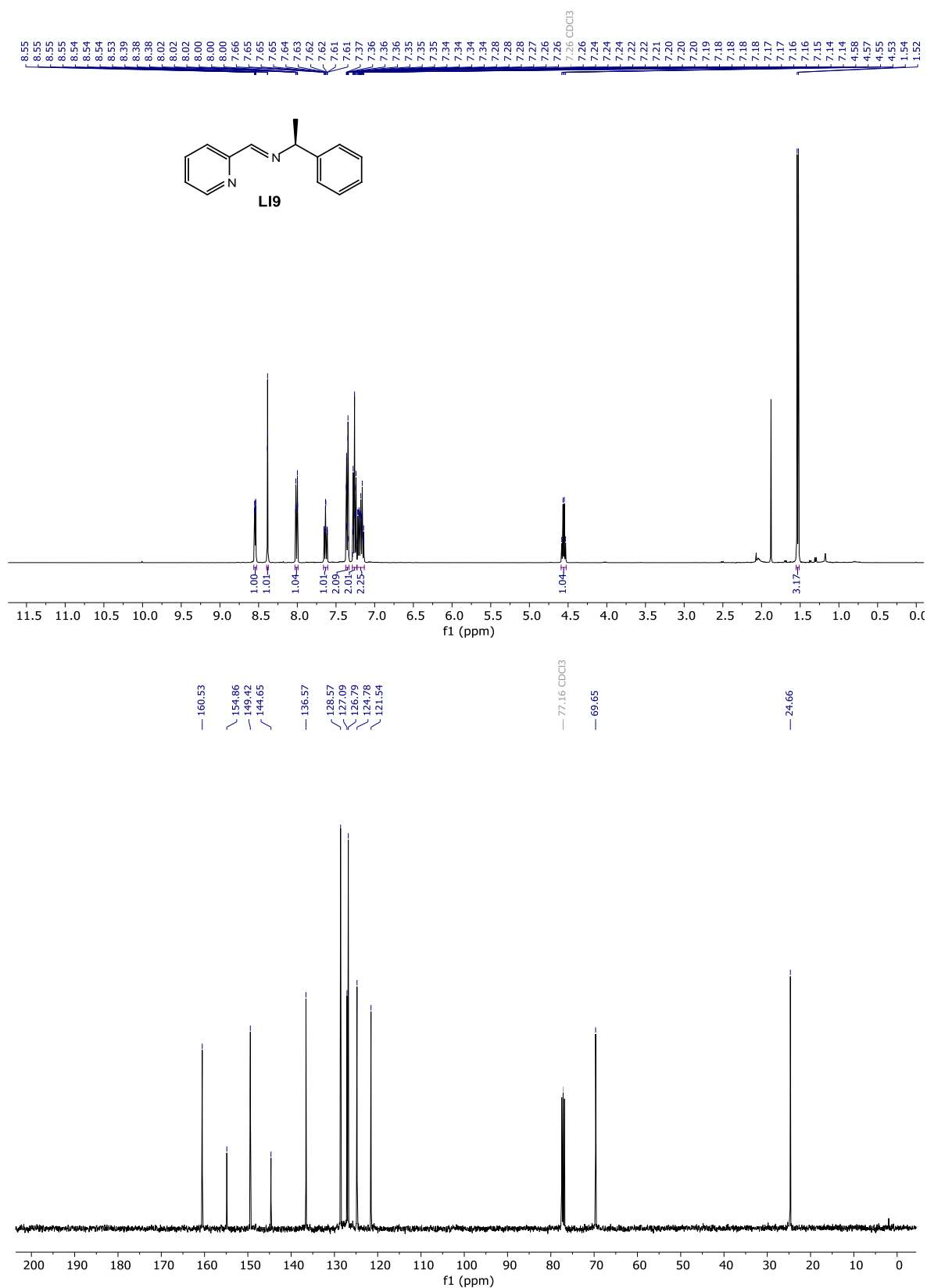
**(S)-N-(1-(naftalen-2-il)etil)-1-(piridin-2-il)metanimina (LI7):**



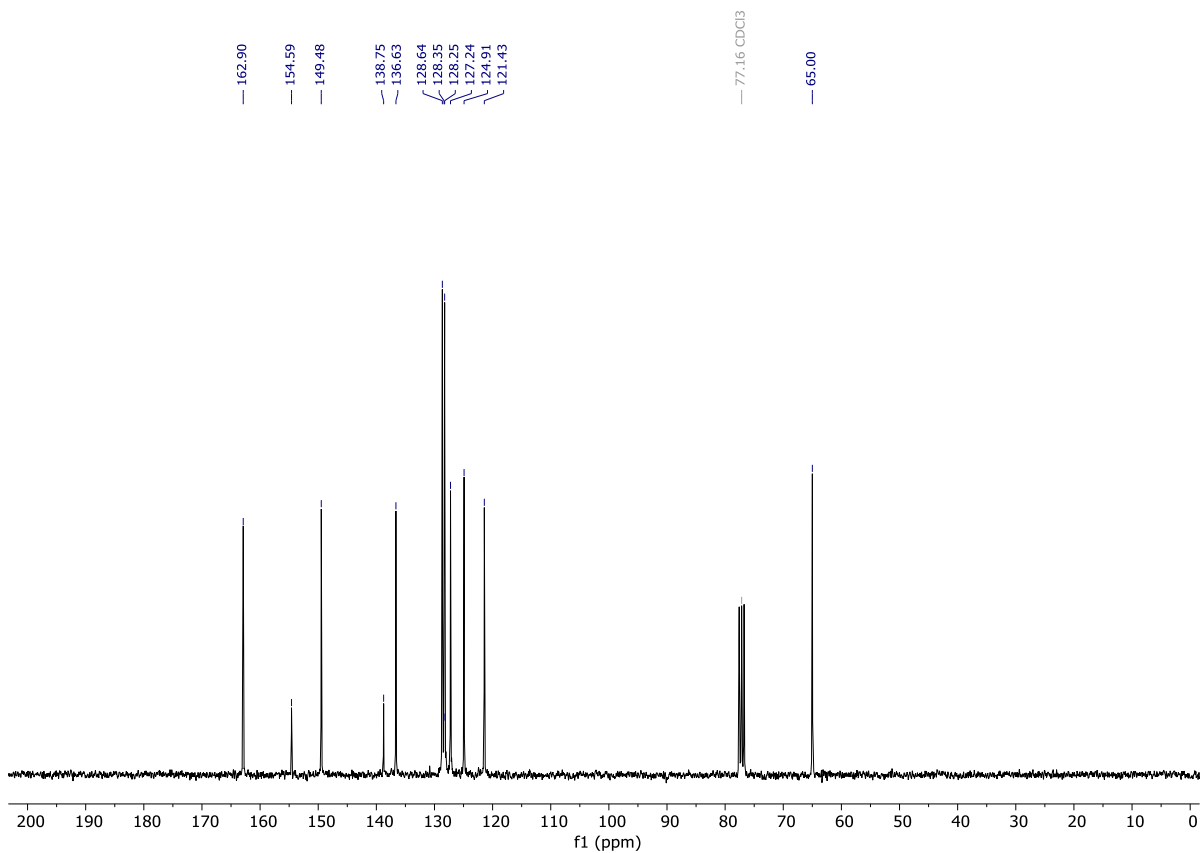
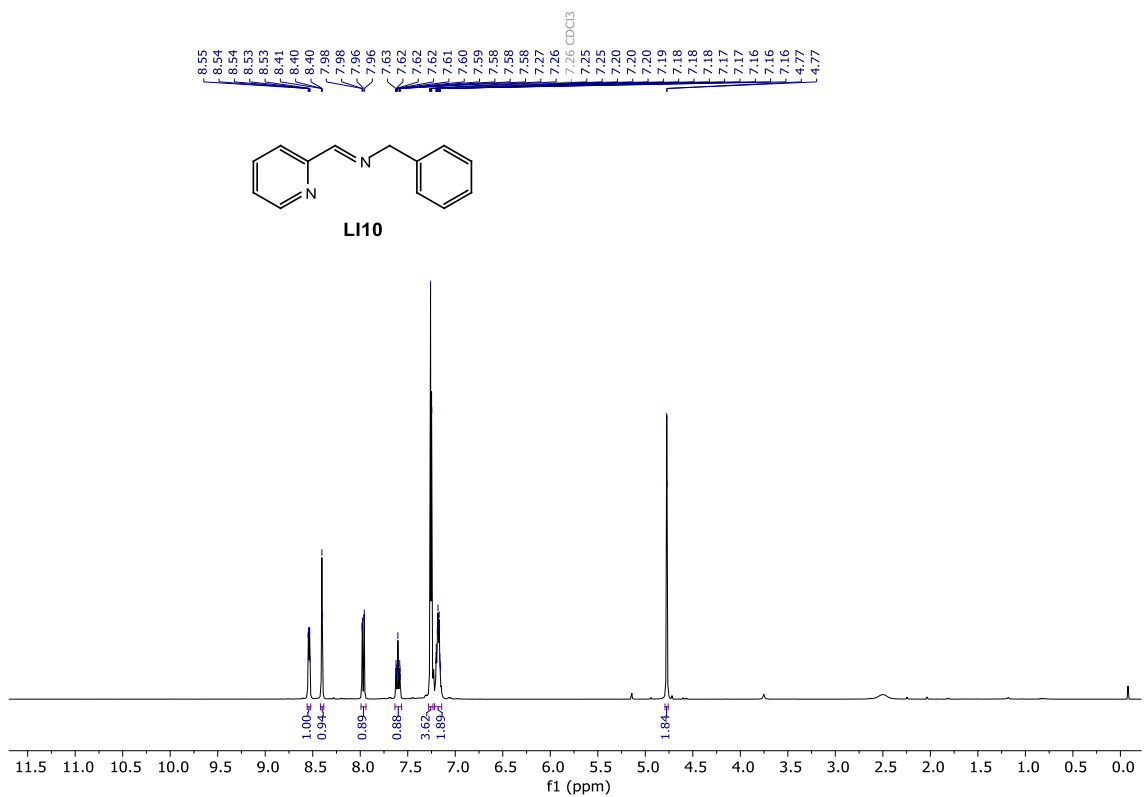
**(R)-N-(1-phenyletil)-1-(piridin-2-il)metanimina (LI8):**



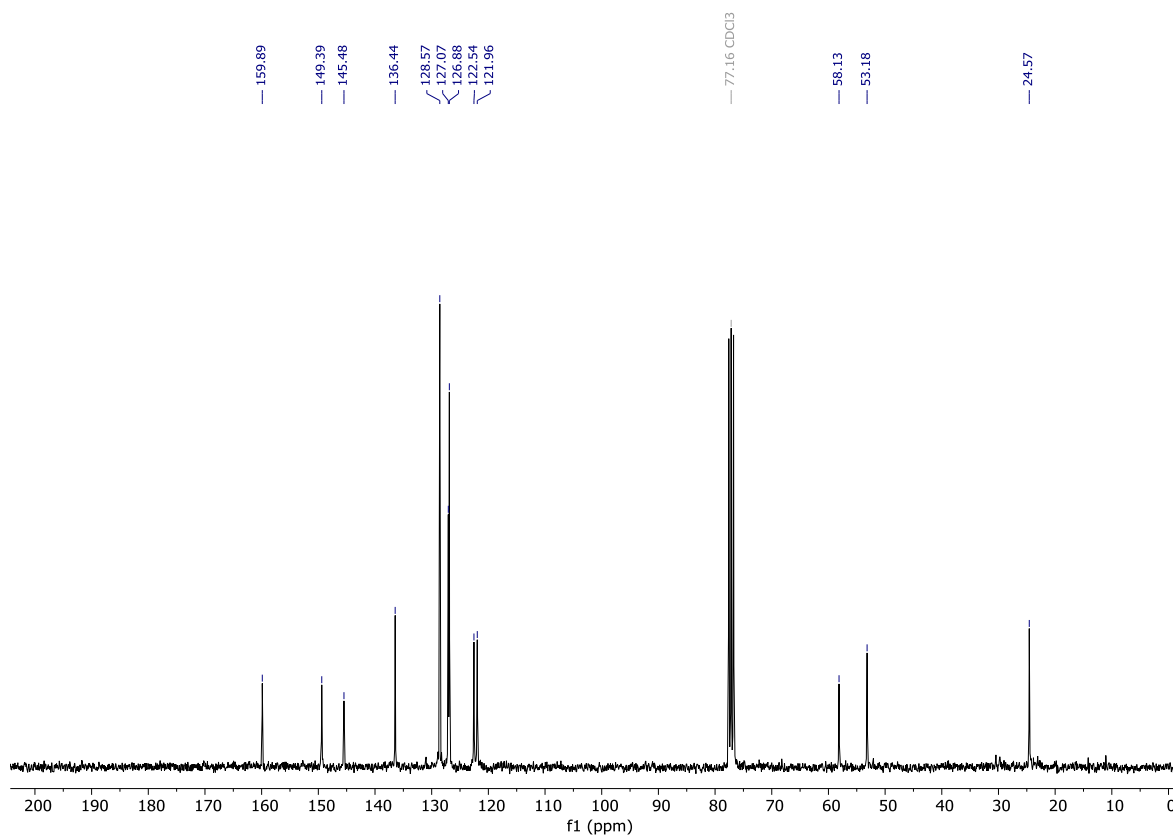
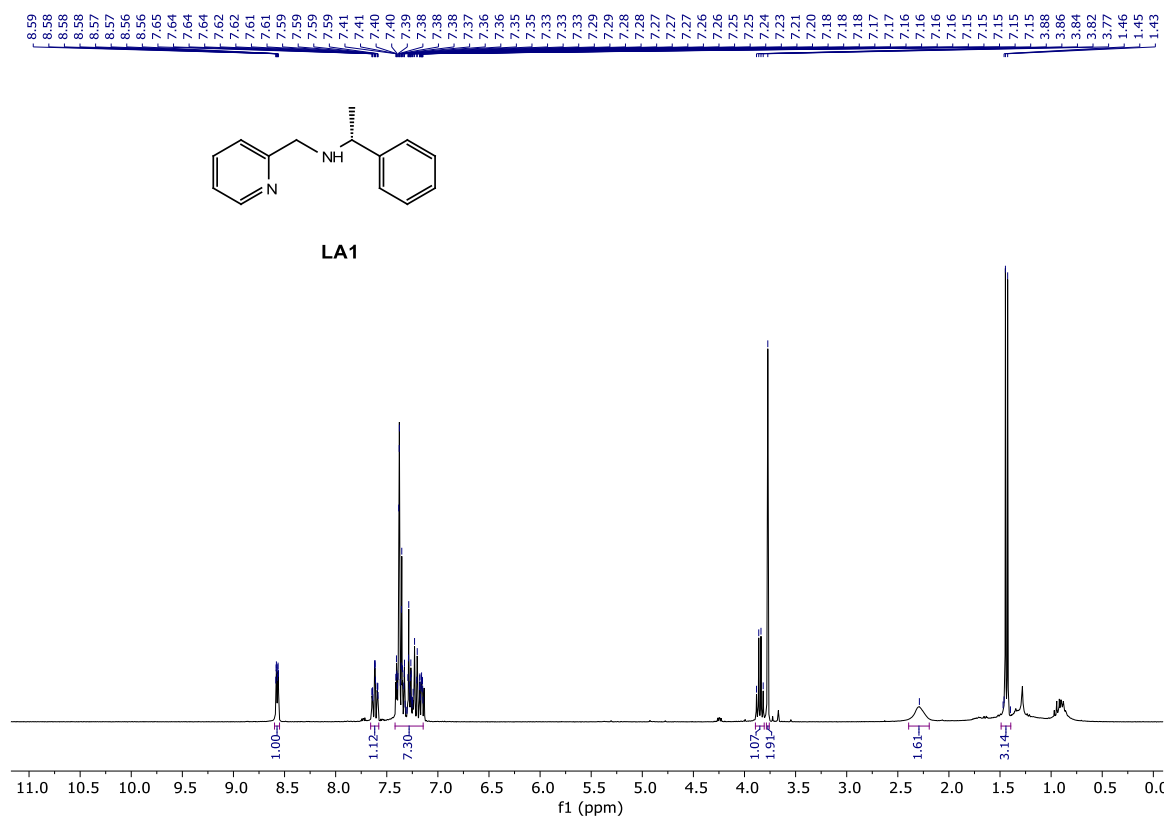
**(S)-N-(1-phenyletil)-1-(piridin-2-il)metanimina (LI9):**



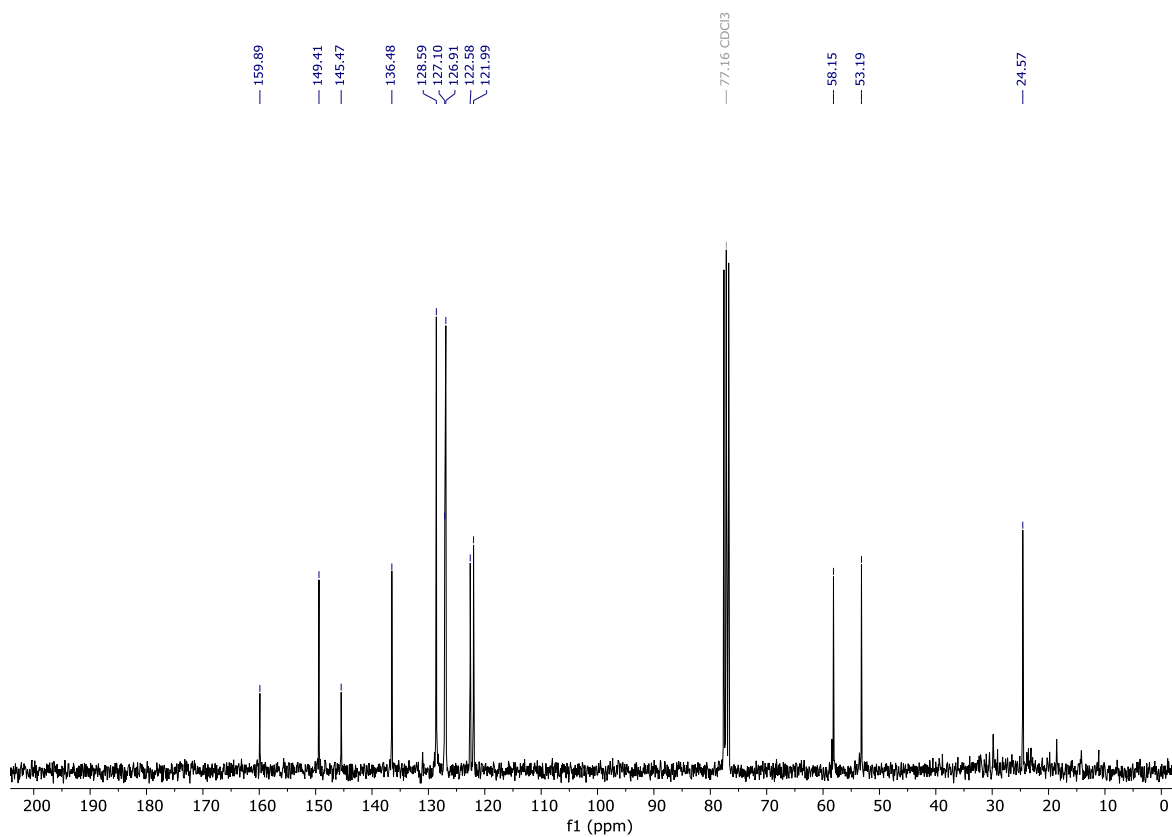
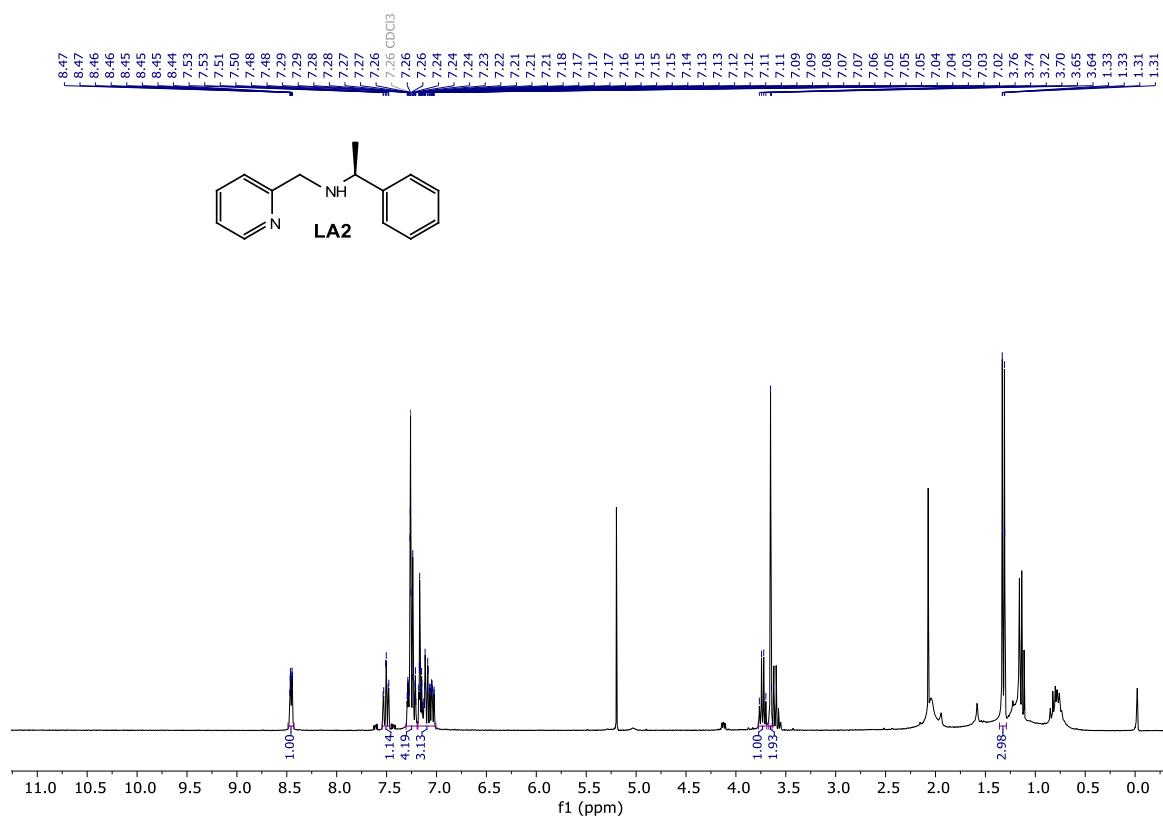
***N*-bencil-1-(piridin-2-il)metanimina (LI10):**



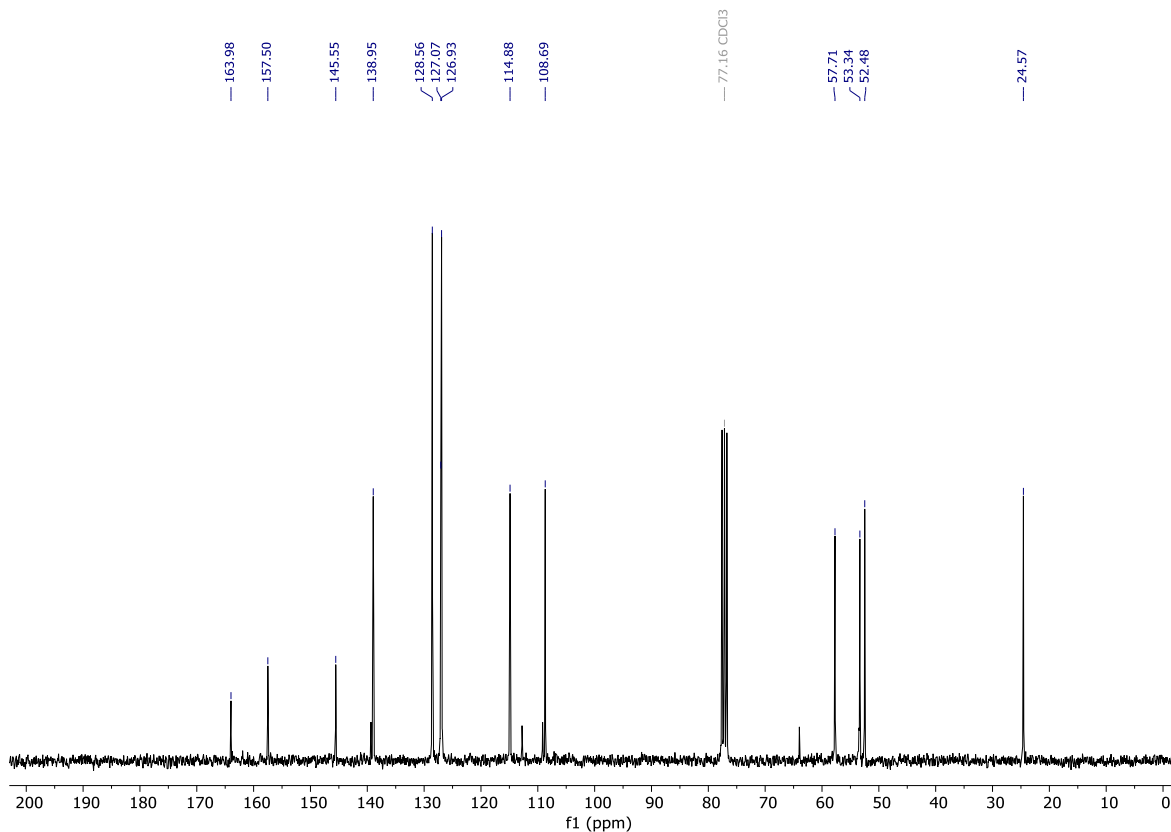
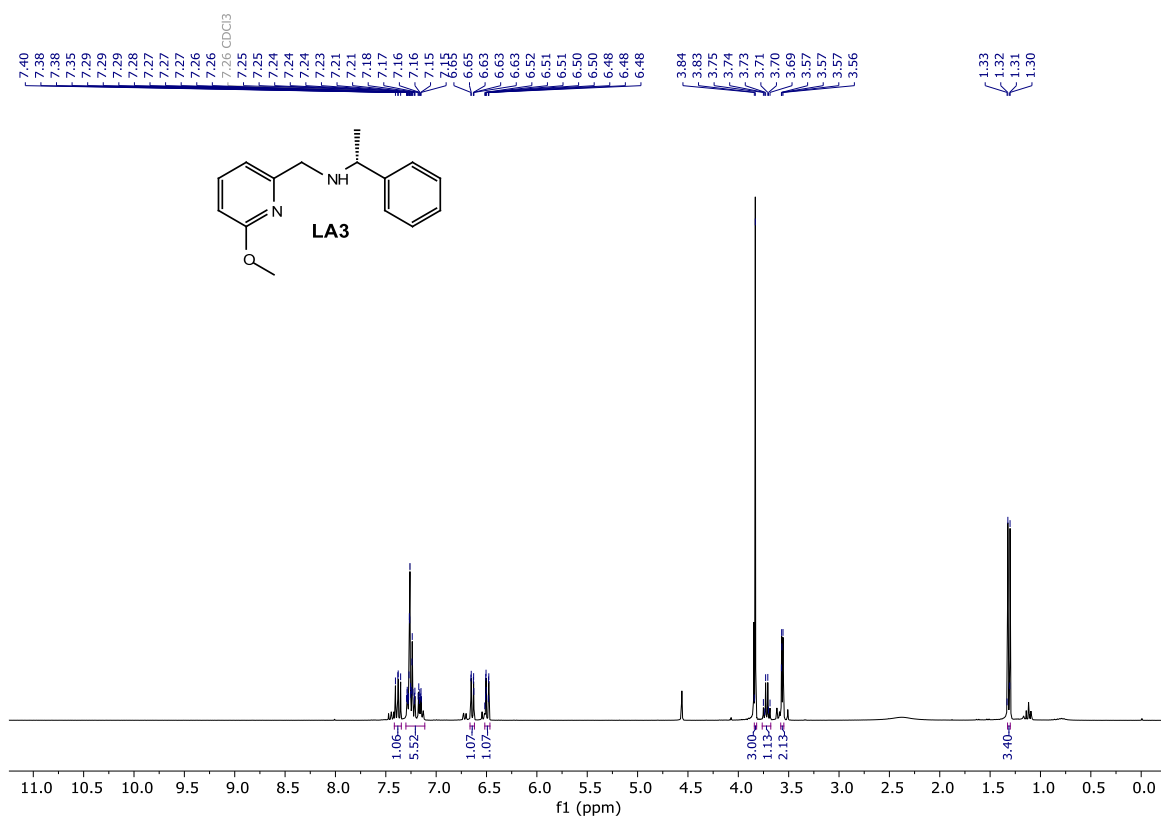
**(*R*)-1-fenil-*N*-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina (LA1):**



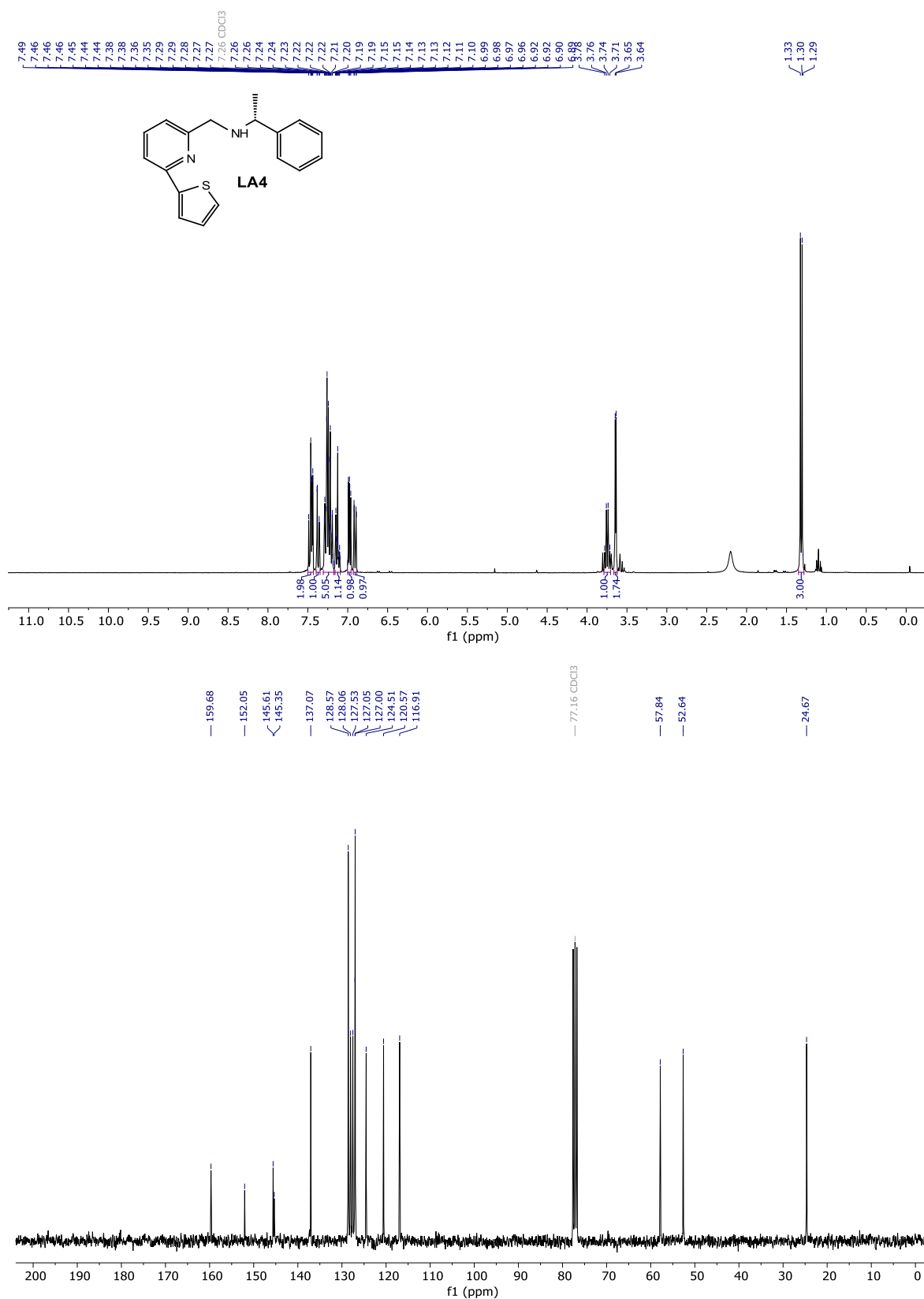
**(S)-1-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina (LA2):**



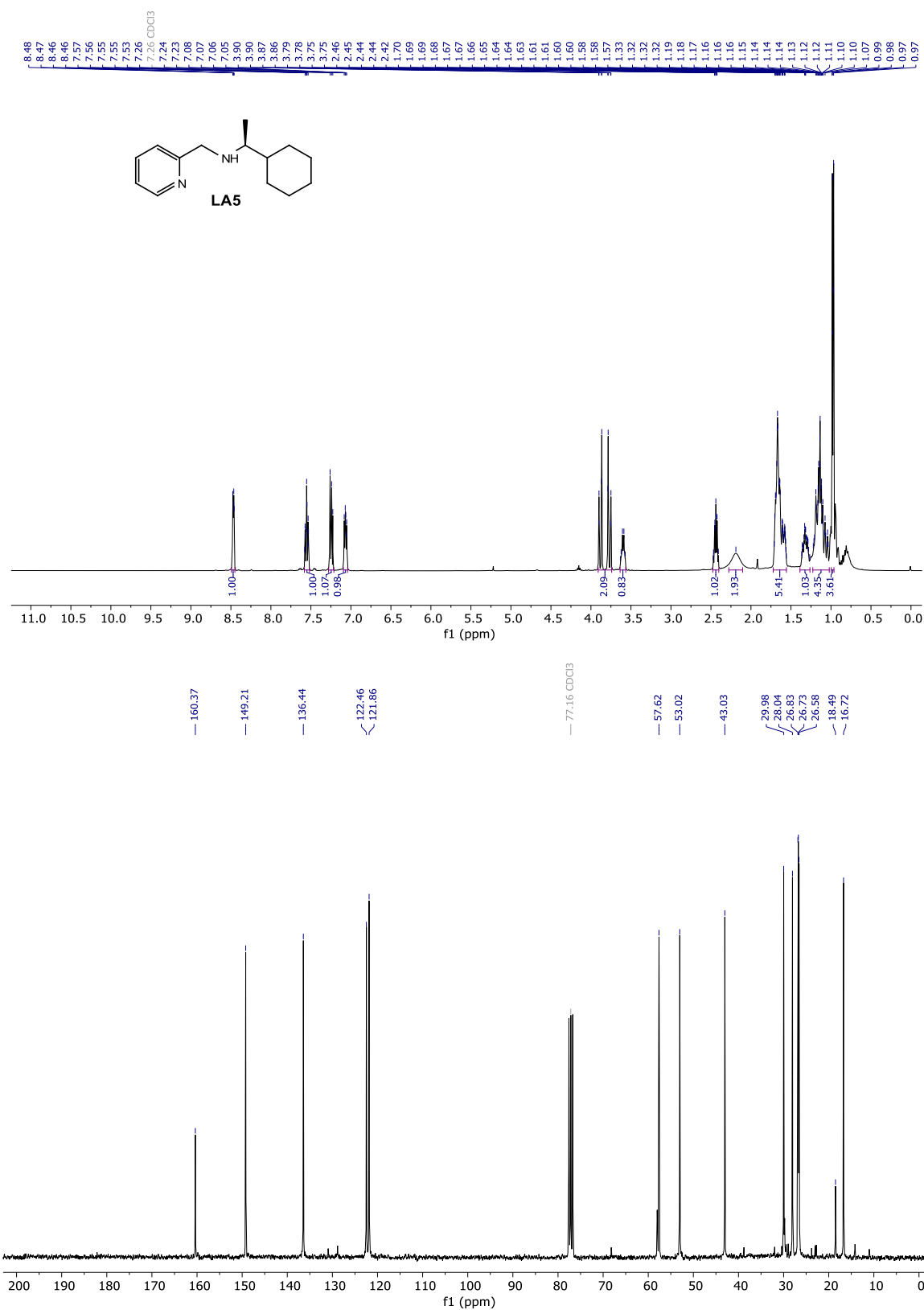
**(R)-N-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1-feniletan-1-amina (LA3):**



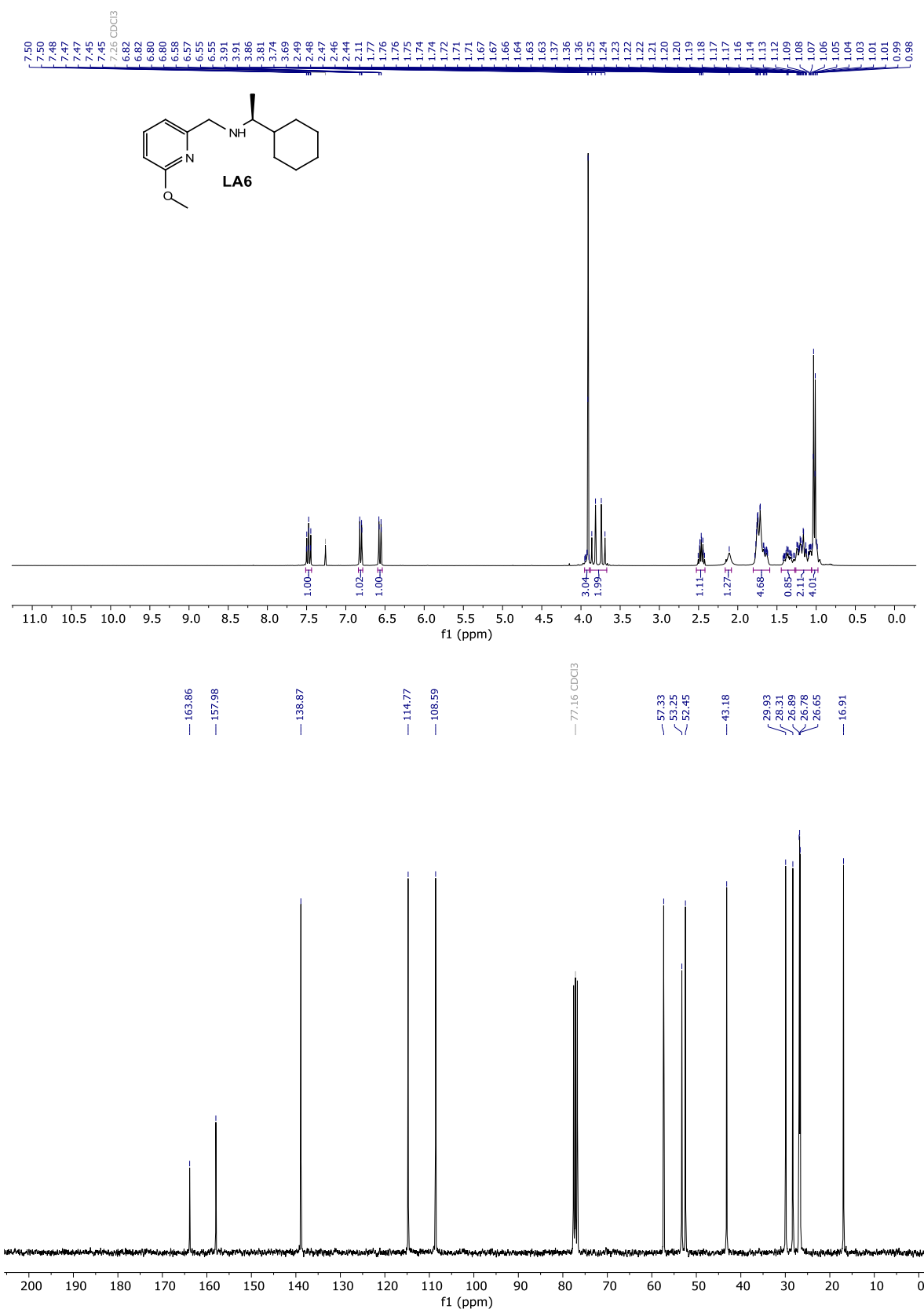
**(R)-1-fenil-N-((6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metil)etan-1-amina (LA4):**



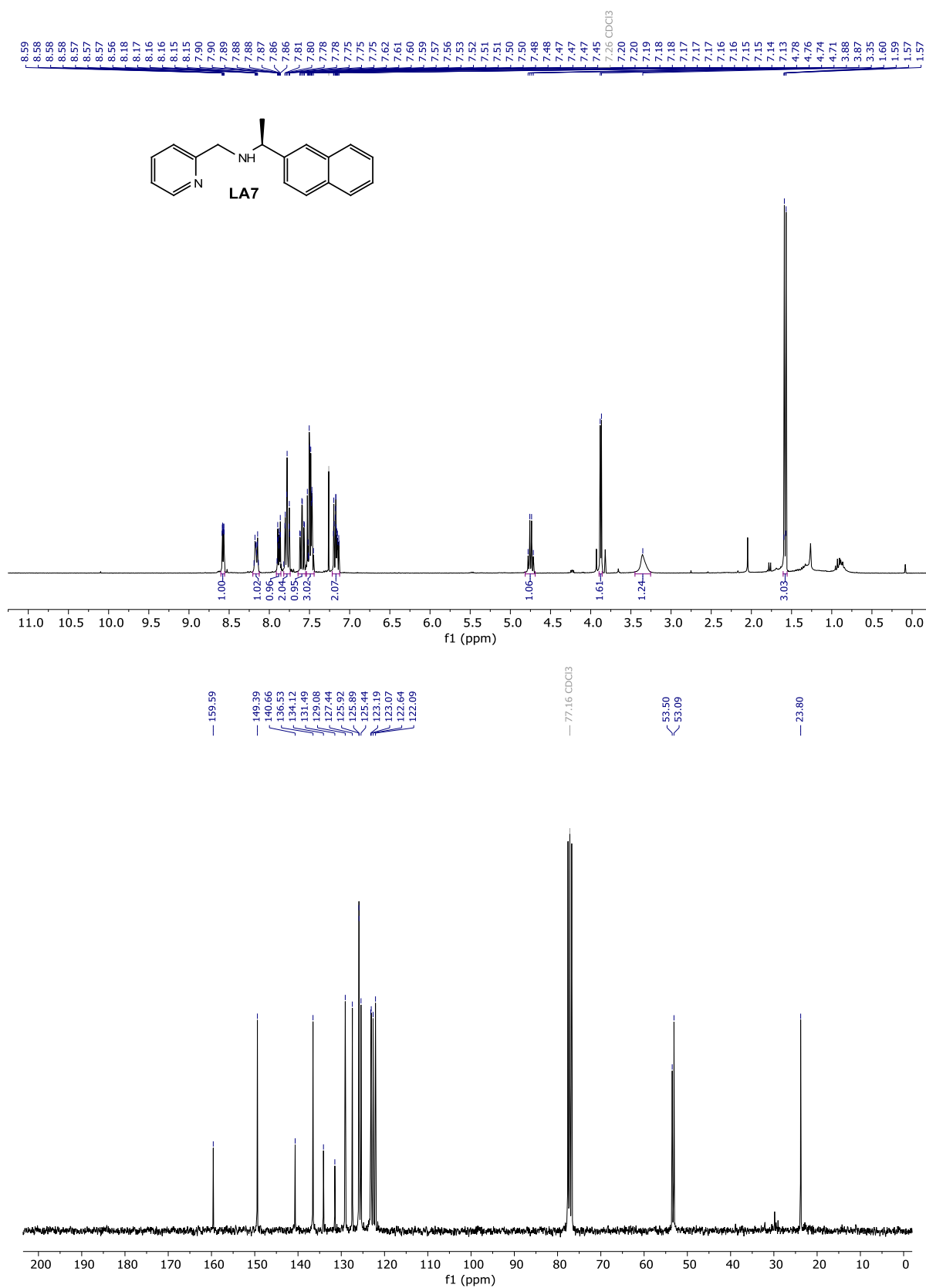
**(S)-1-ciclohexil-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina (LA5):**



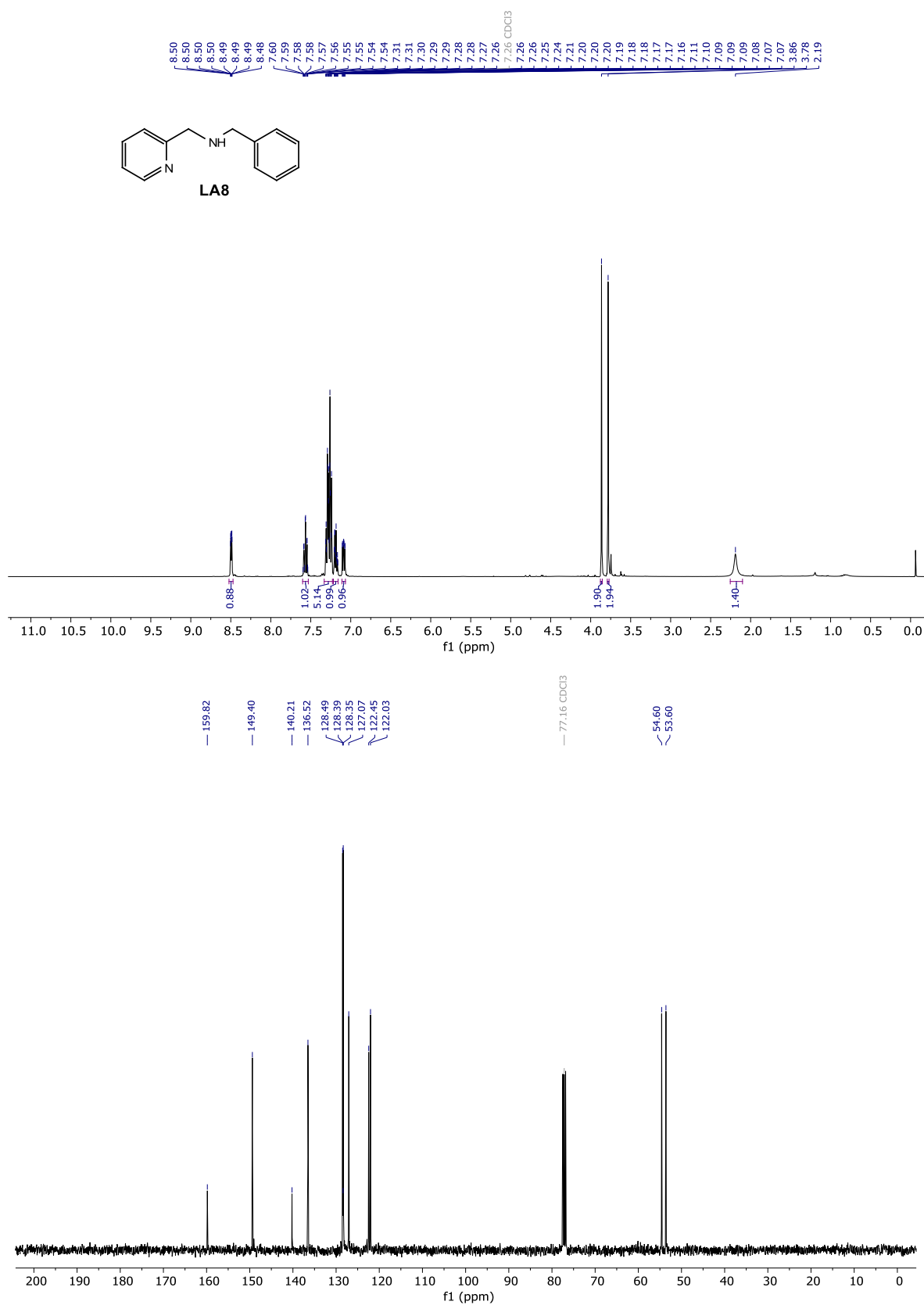
**(S)-1-ciclohexil-N-((6-metoxipiridin-2-il)metil)etan-1-amina (LA6):**



**(S)-1-(naftalen-2-il)-N-(piridin-2-ilmetil)etan-1-amina (LA7):**

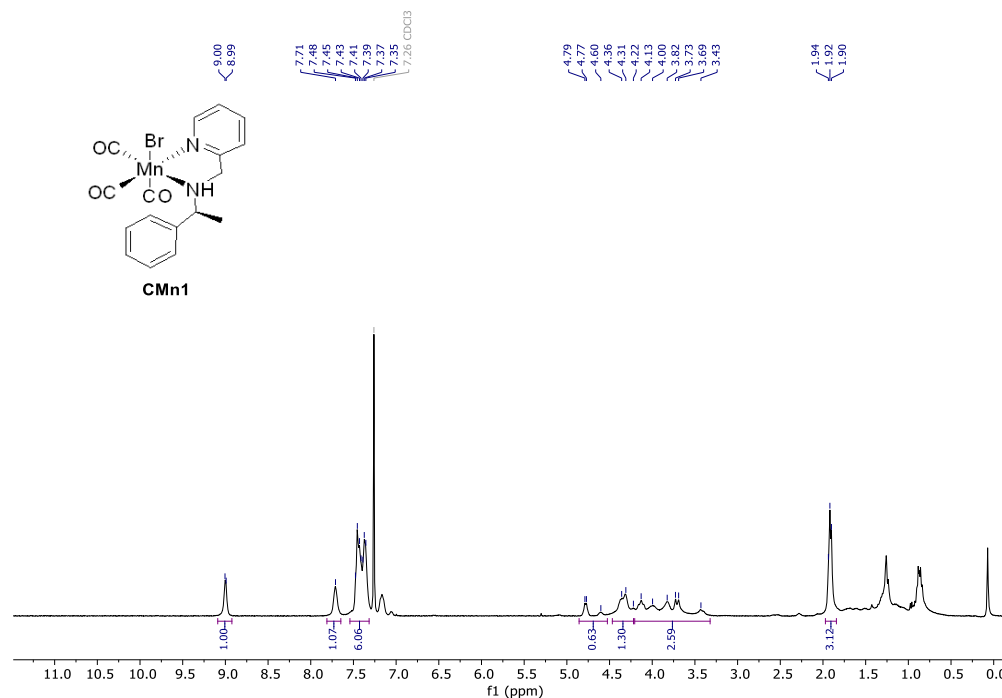


***N*-bencil-1-(piridin-2-il)metanamina (LA8):**

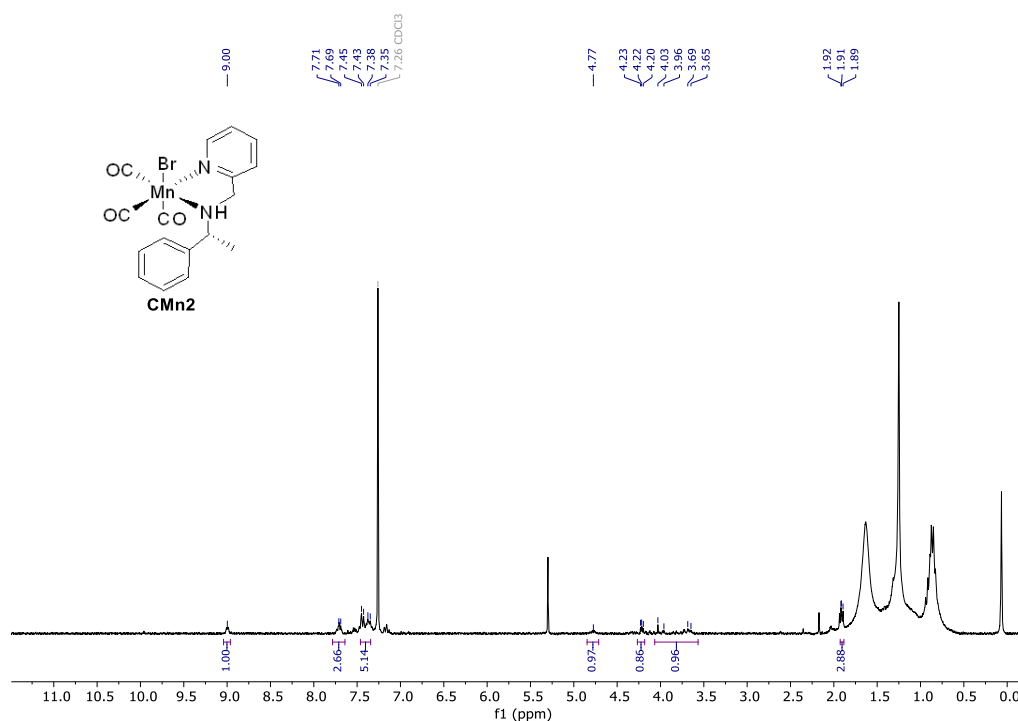


## Espectros de RMN de $^1\text{H}$ de CMn1-CMn8 y RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ de CRe1-CRe11

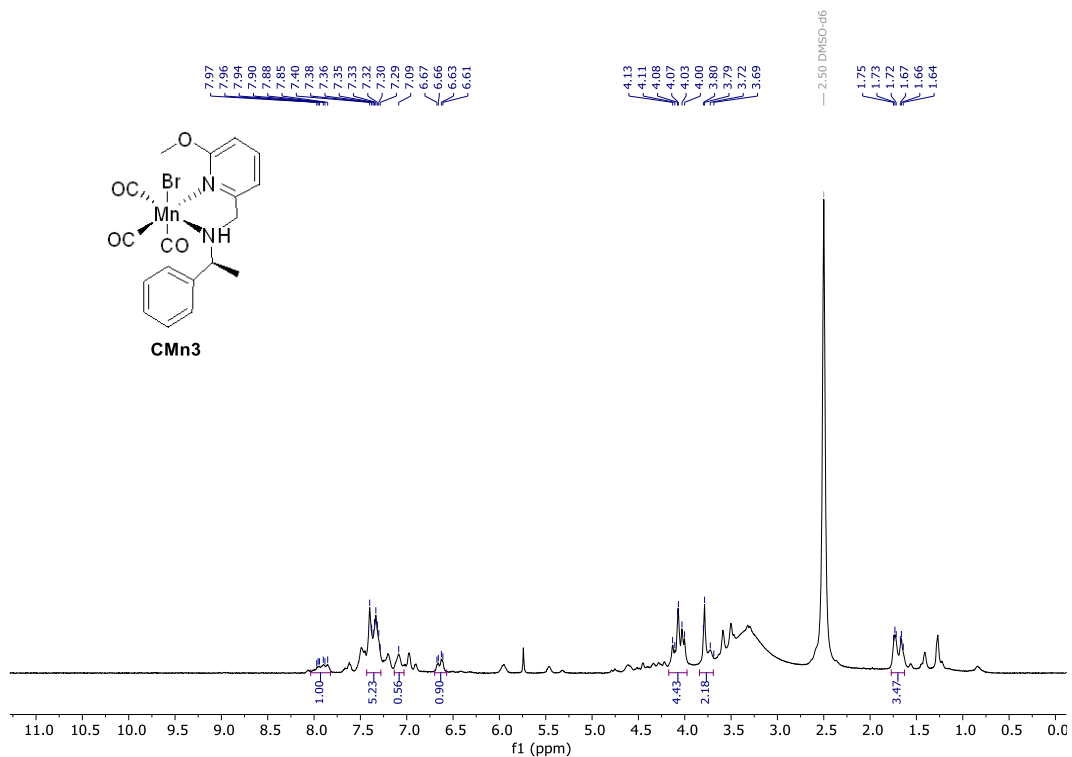
***Fac*-[ (bromuro(*R*)-1-fenil-*N*-(piridin-2-ilmetil-*N*)-etan-1-amina)- $\kappa^2 N$ -tricarbonilmanganeso(I)] (CMn1):**



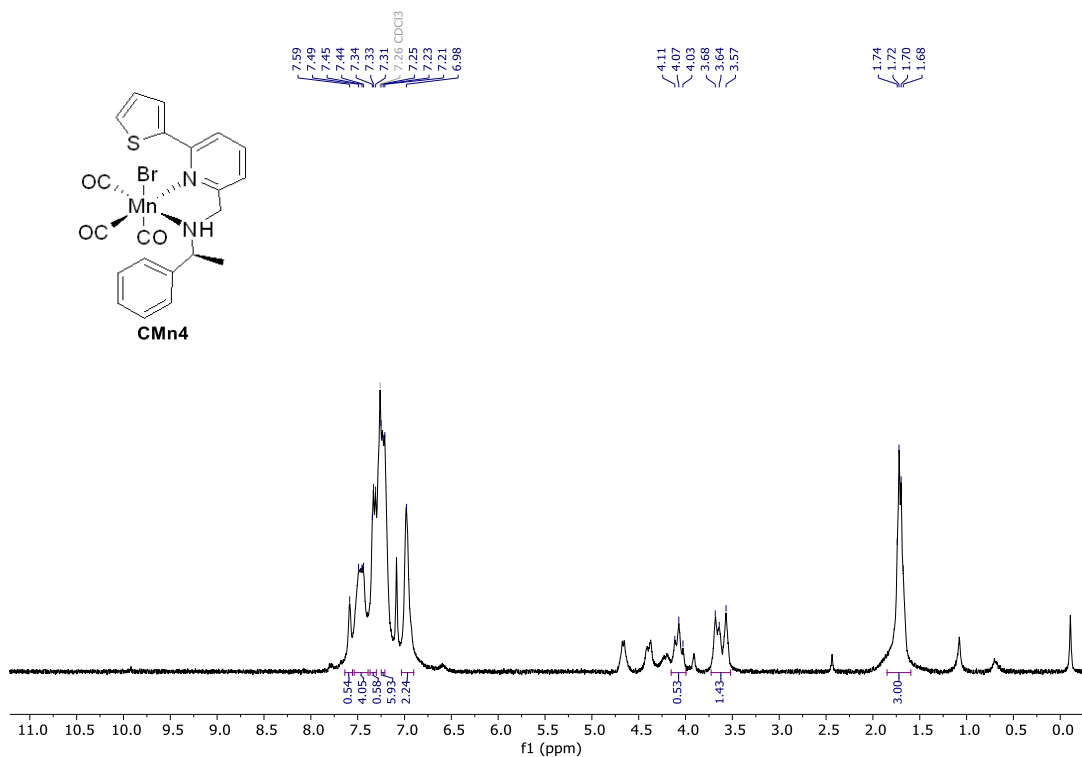
***Fac*-[ (bromuro(*S*)-1-fenil-*N*-(piridin-2-ilmetil-*N*)-etan-1-amina)- $\kappa^2 N$ -tricarbonilmanganeso(I)] (CMn2):**



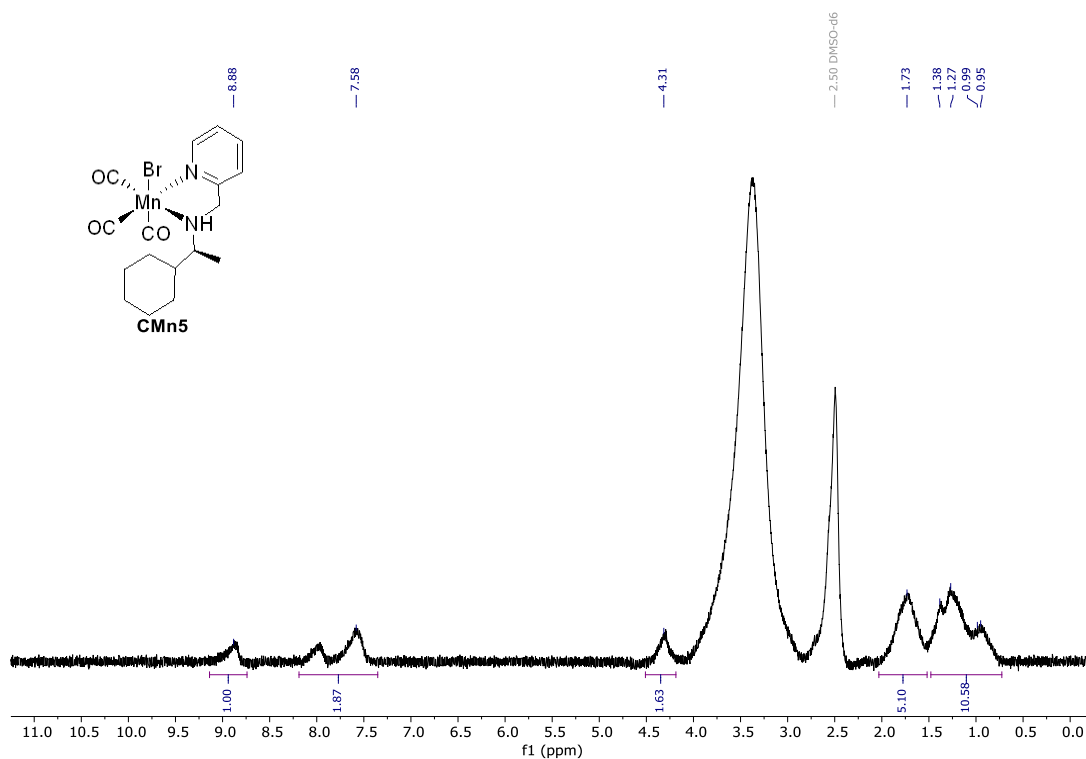
***Fac*-[(bromuro(*R*)-*N*-((6-metoxipiridin-2-il-*N*)-metil)-1-feniletan-1-amina)- $\kappa^2N$ -tricarbonilmanganeso(I)] (CMn3):**



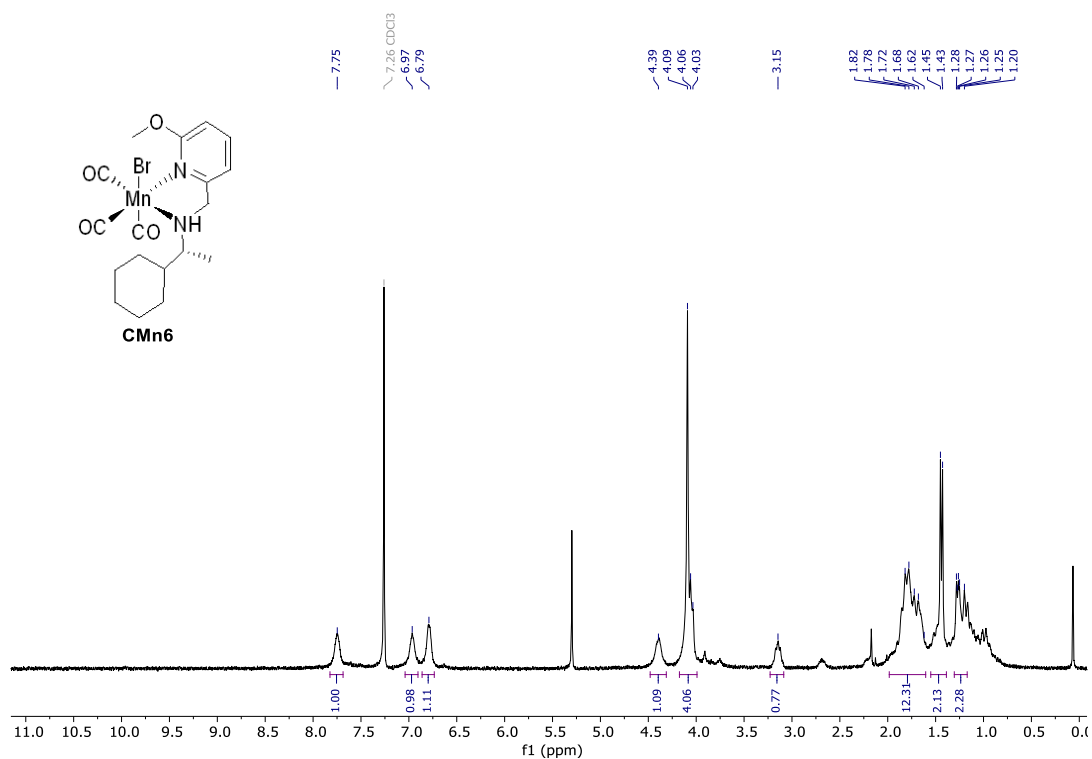
***Fac*-[(bromuro(*R*)-*N*-1-fenil-*N*-((6-(tiofen-2-il)piridin-2-il-*N*)-metil)etan-1-amina)- $\kappa^2$ *N*-tricarbonilmanganeso(I)] (CMn4):**



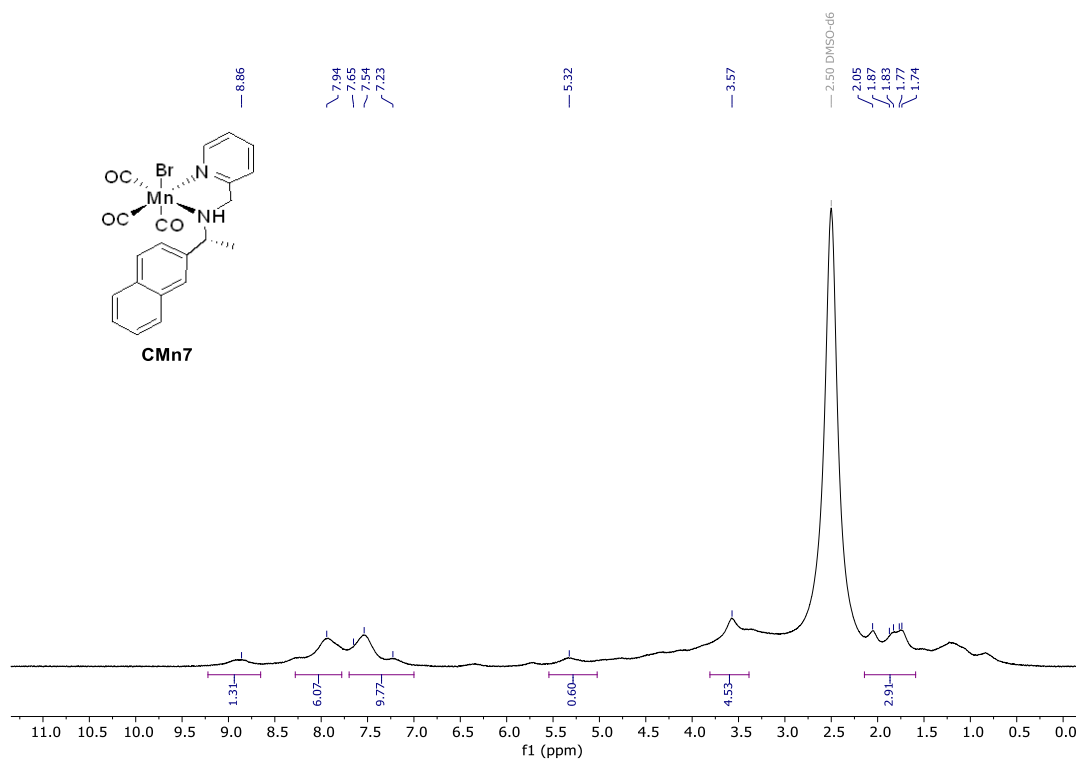
***Fac*-[ (bromuro(*S*)-1-ciclohexil-*N*-(piridin-2-ilmetil-*N*)-etan-1-amina)- $\kappa^2N$ -tricarbonilmanganeso(I)] (CMn5):**



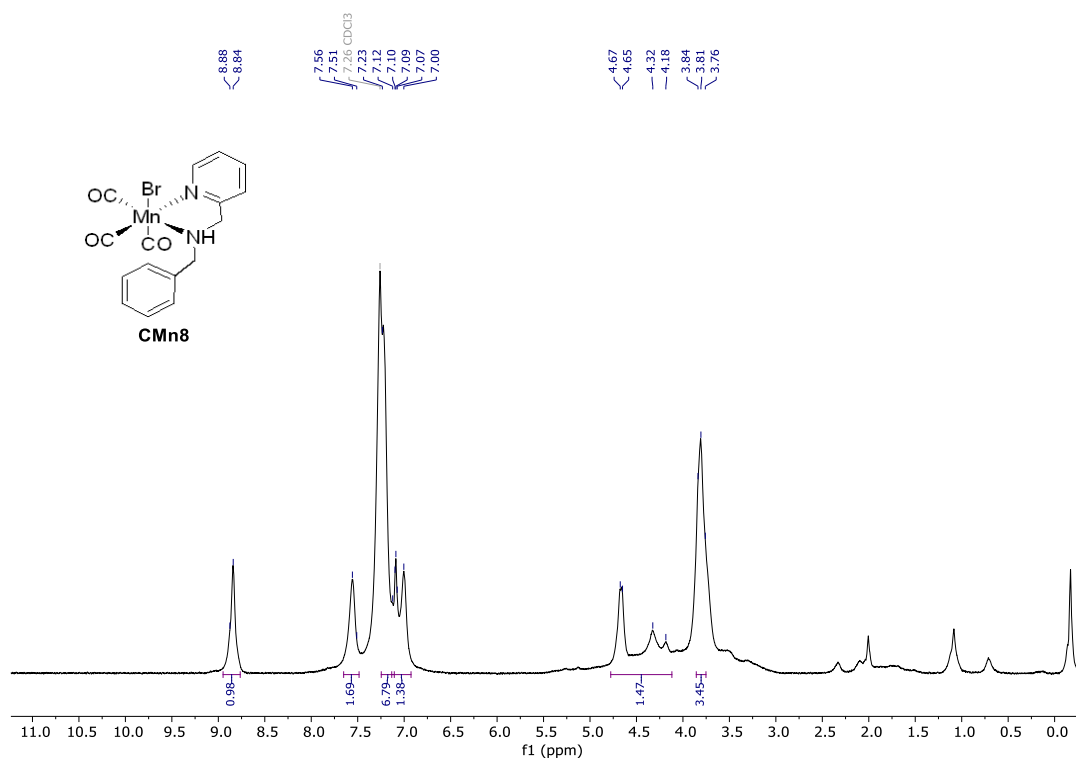
***Fac*-[ (bromuro(*S*)-1-ciclohexil-*N*-((6-metoxipiridin-2-il-*N*)-metil)etan-1-amina)- $\kappa^2N$ -tricarbonilmanganeso(I)] (CMn6):**



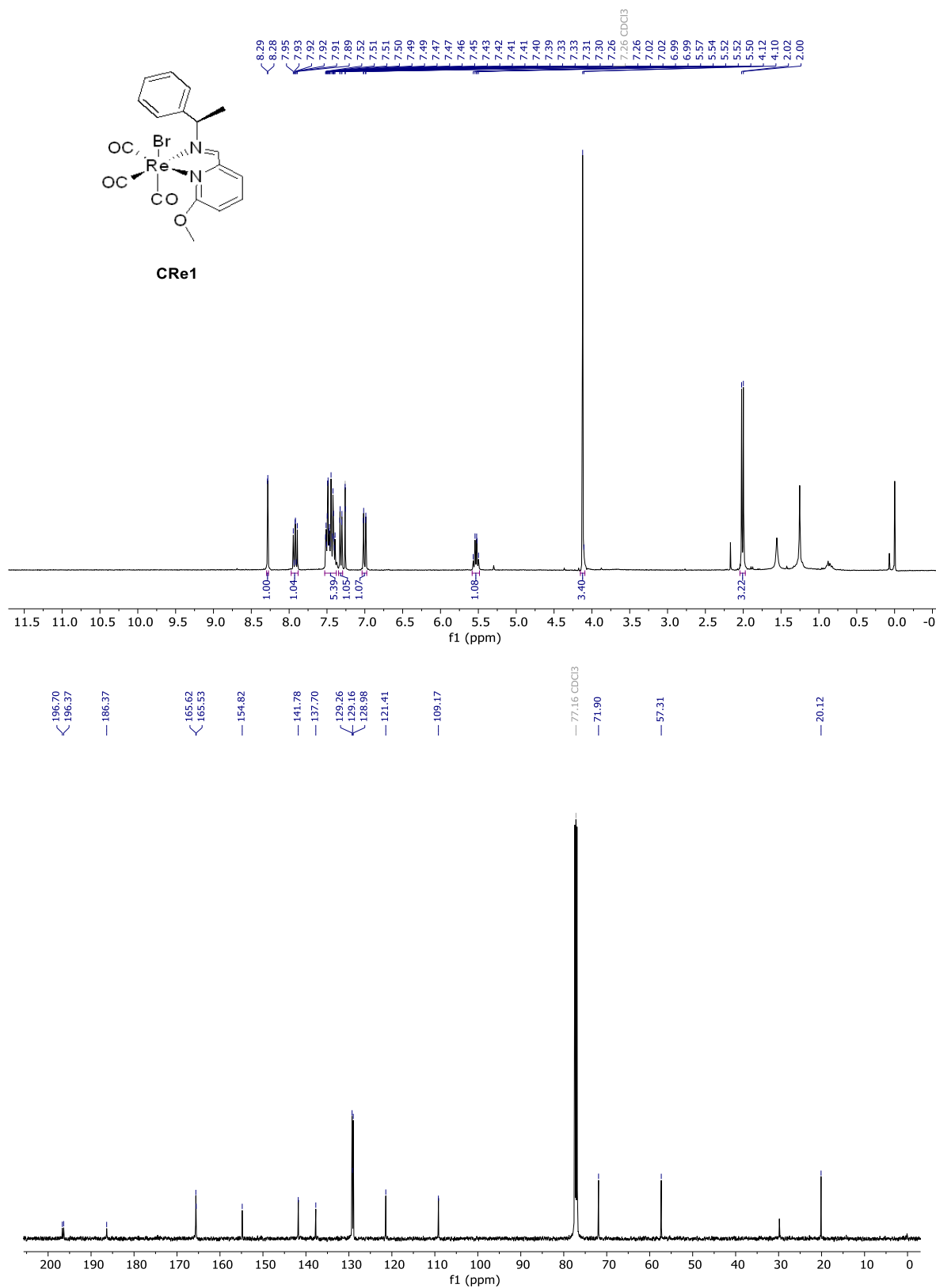
***Fac*-[*(bromuro(S)-1-(naftalen-2-il)-N-(piridin-2-ilmetil-N-)etan-1-amina)-κ<sup>2</sup>N*-tricarbonilmanganeso(I)] (CMn7):**



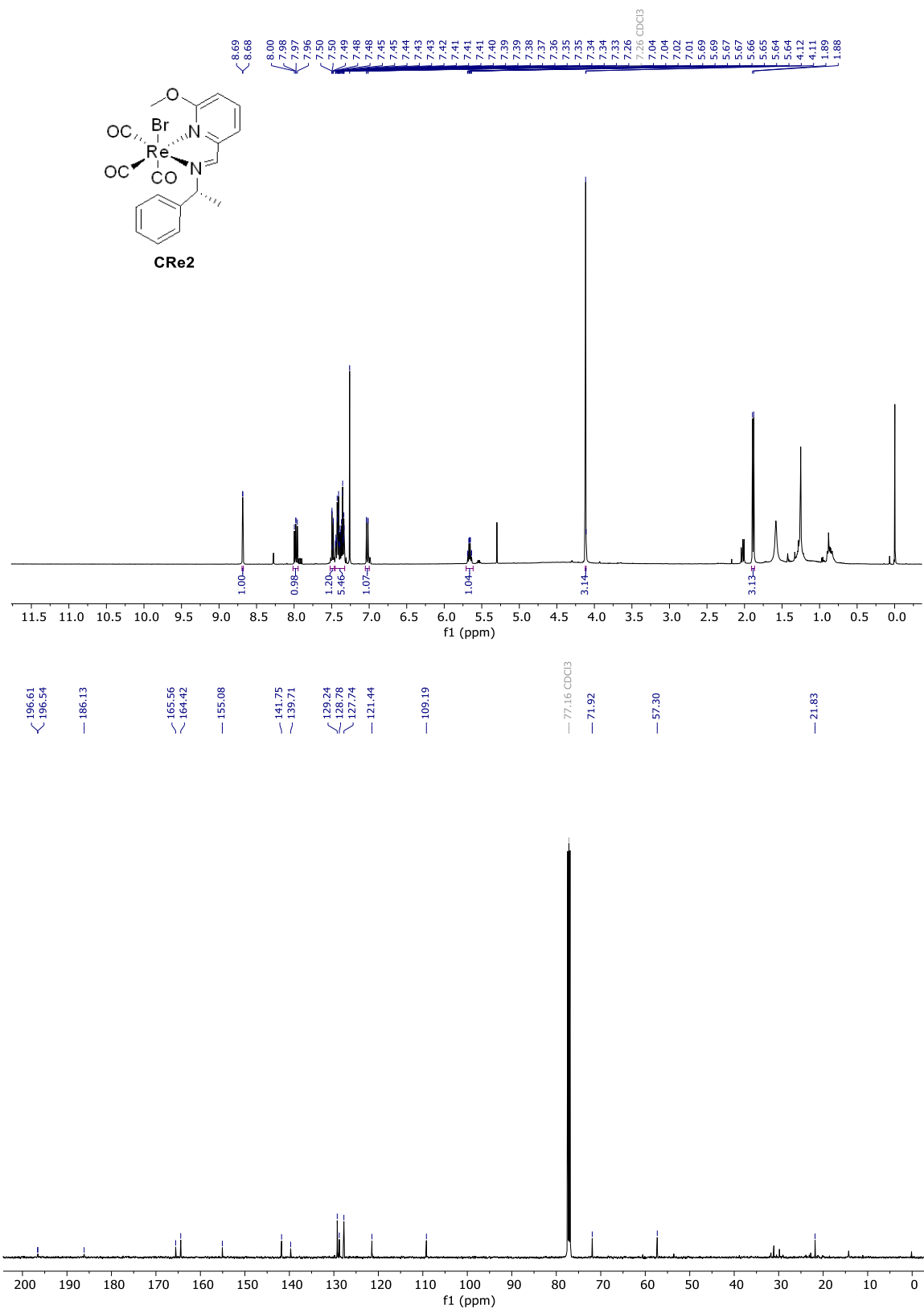
***Fac*-[*(bromuro-N-bencil-1-(piridin-2-il-N-)metanamina)-κ<sup>2</sup>N*-tricarbonilmanganeso(I)] (CMn8):**



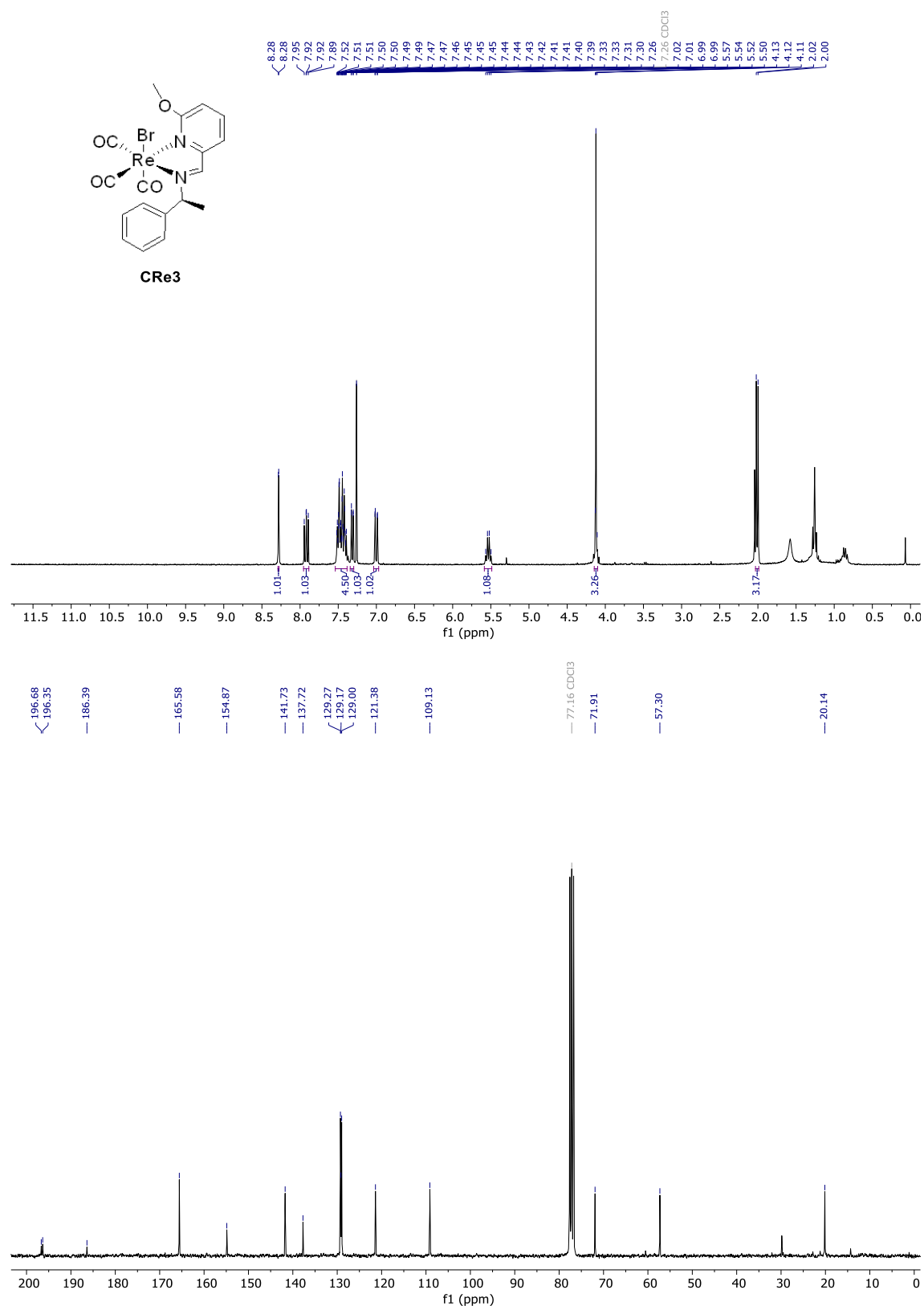
***Fac*-[(bromuro-(*R*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*S*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe1):**



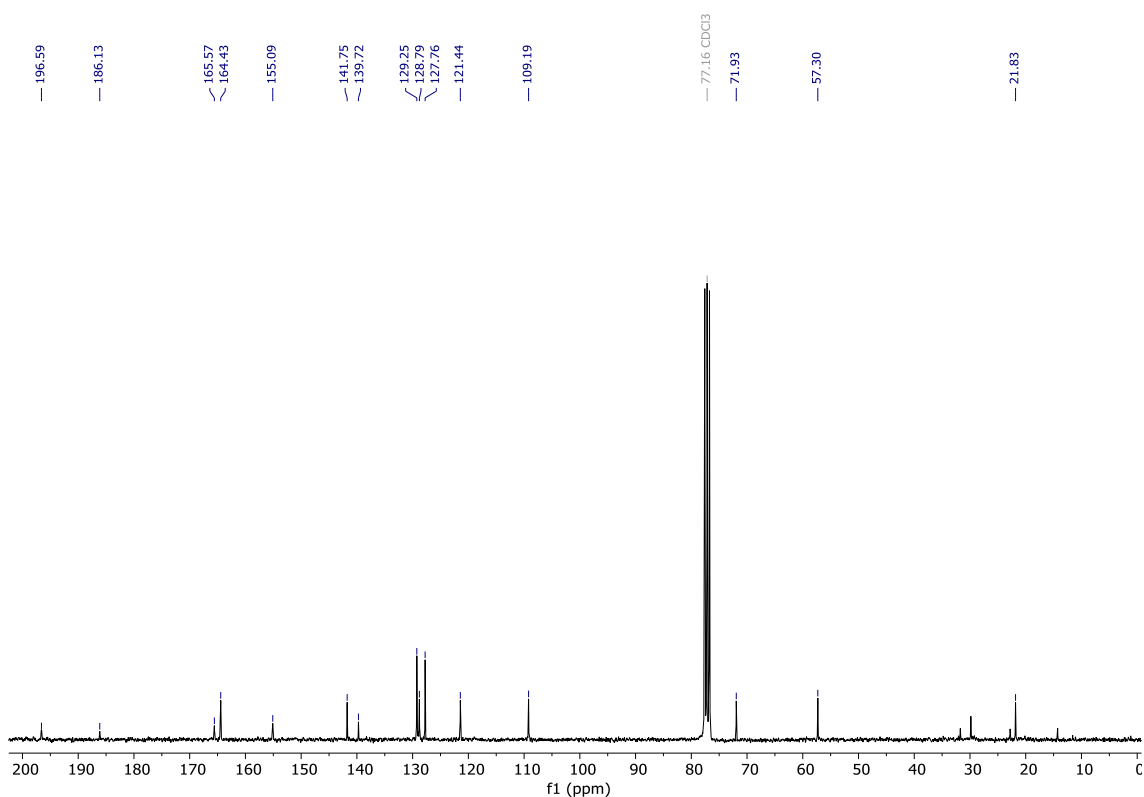
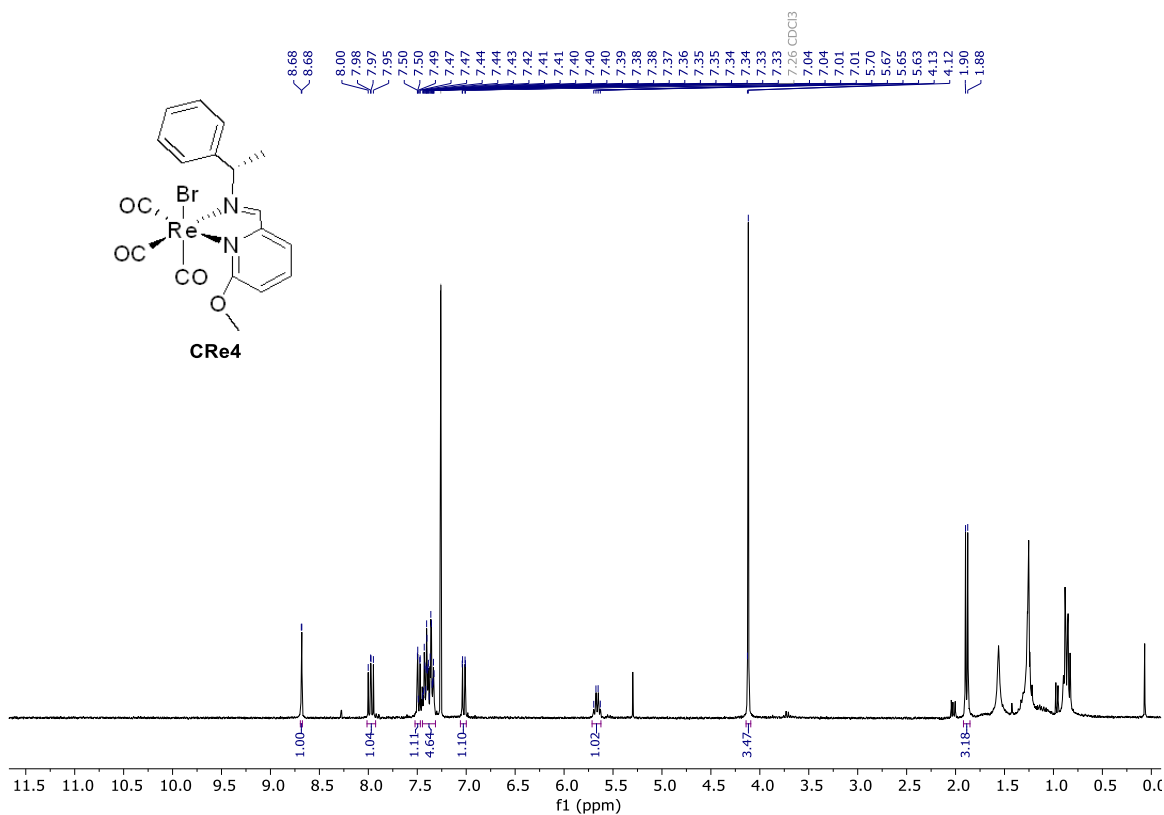
***Fac*-(bromuro-(*R*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*R*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe2):**



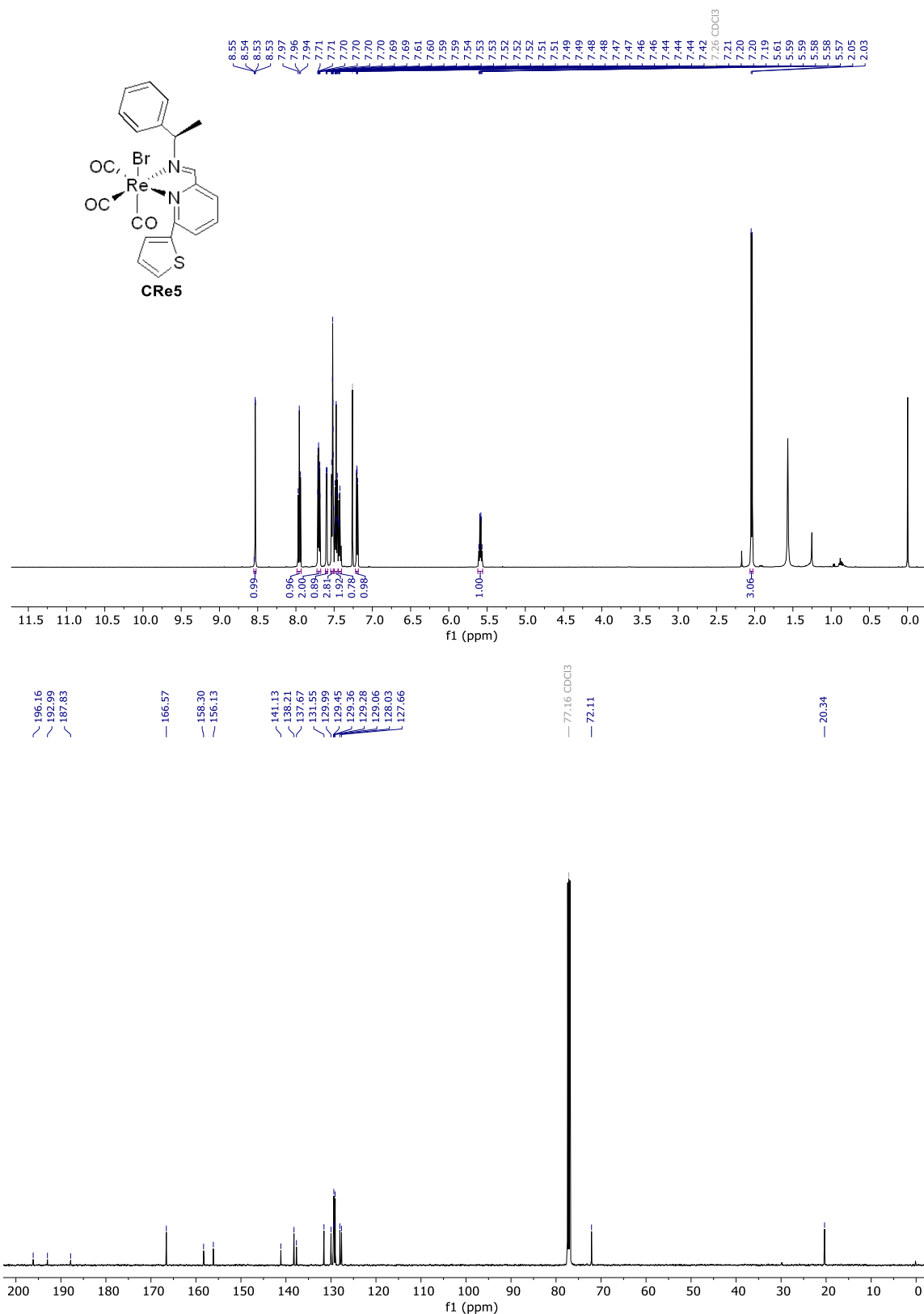
***Fac*-(bromuro(*S*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*R*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe3):**



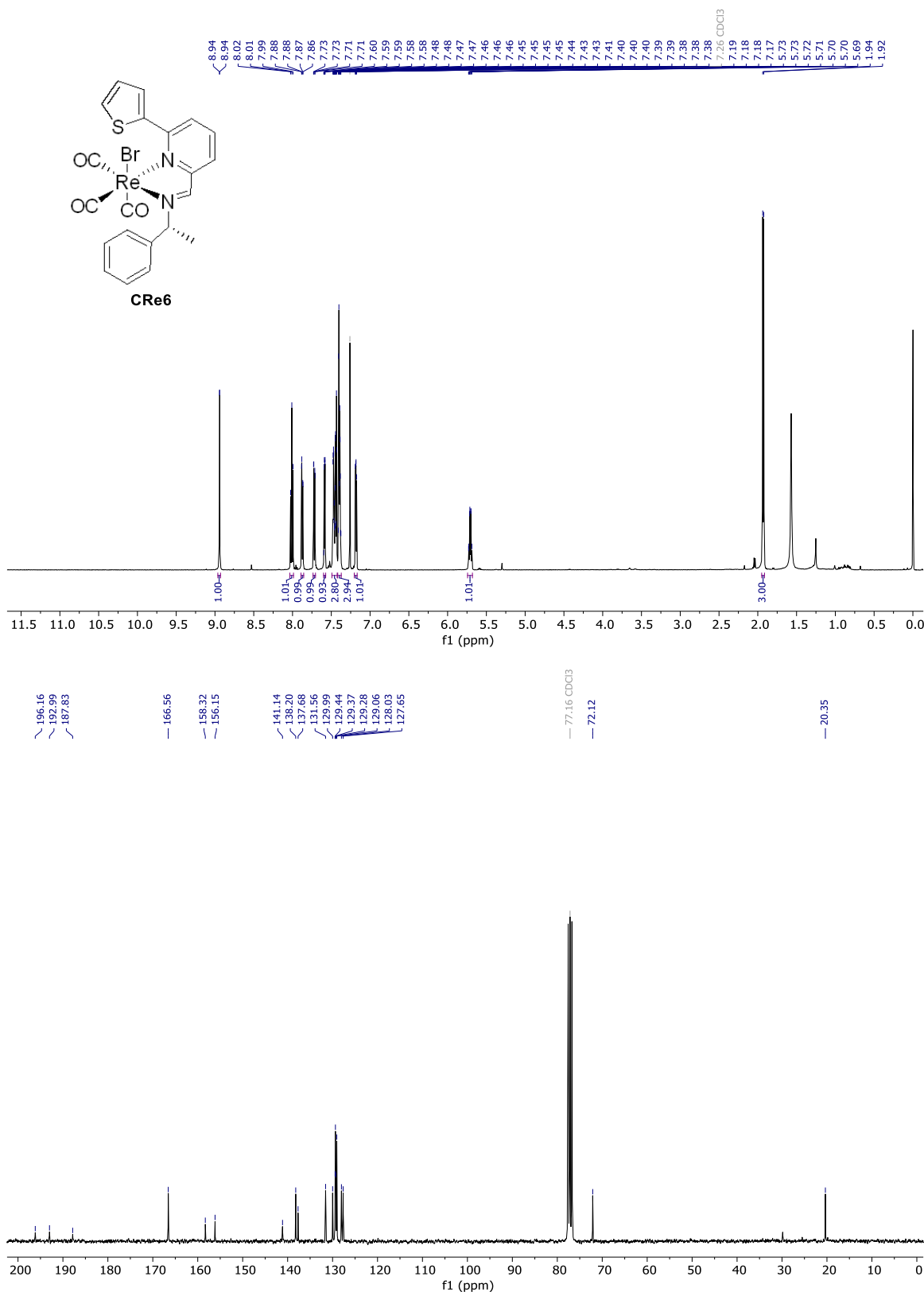
***Fac*-(bromuro(*S*)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*S*)-tricarbonilrenio(I) (CRe4):**



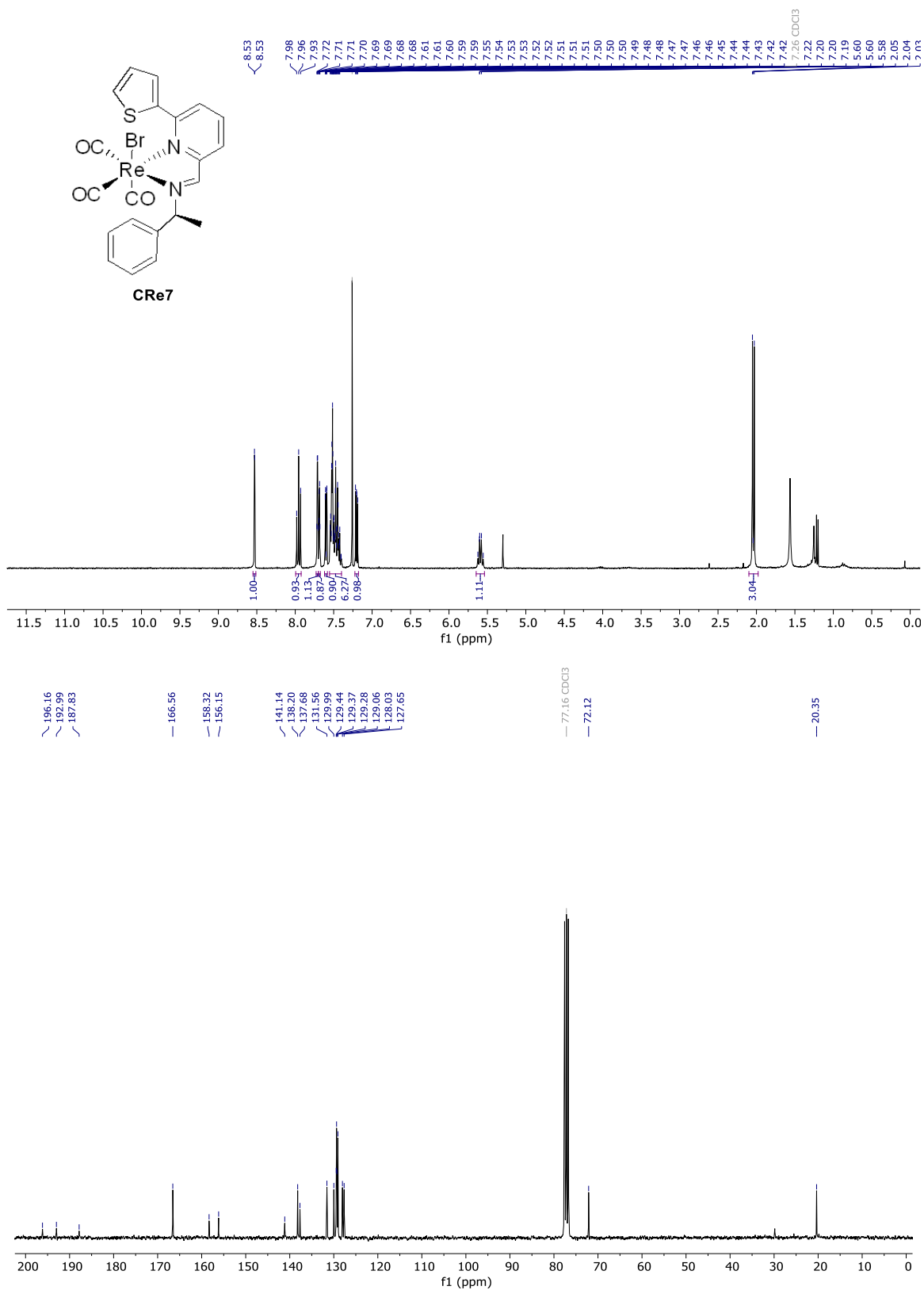
***Fac*-[*(bromuro(R)-N*-(1-*feniletil*)-1-(6-(*tiofen*-2-*il*)*piridin*-2-*il*)-*N*-metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*S*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe5):**



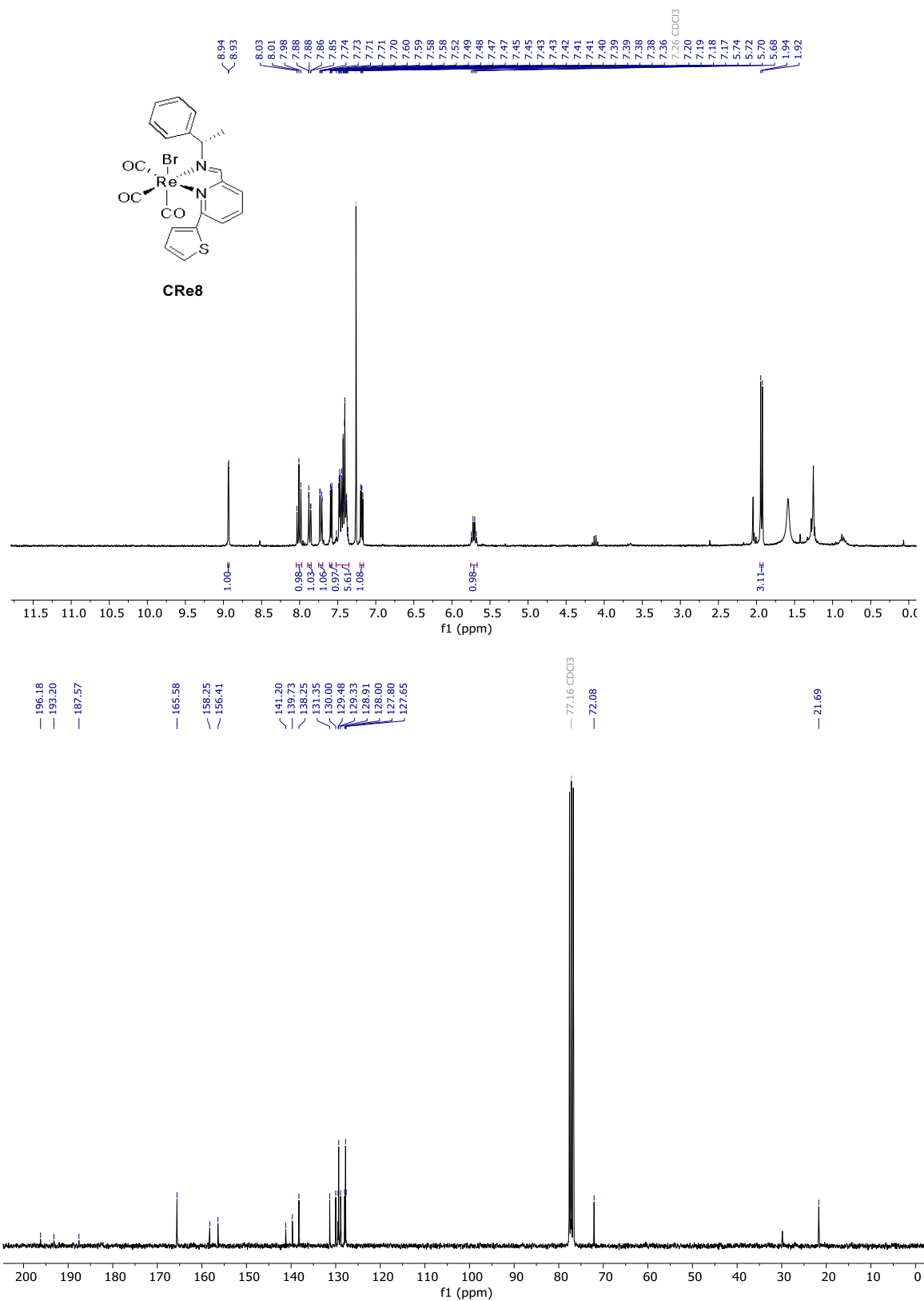
***Fac*-(bromuro(*R*)-*N*-(1-phenylethyl)-1-(6-(thiophen-2-yl)piridin-2-yl)-*N*-metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*R*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe6):**



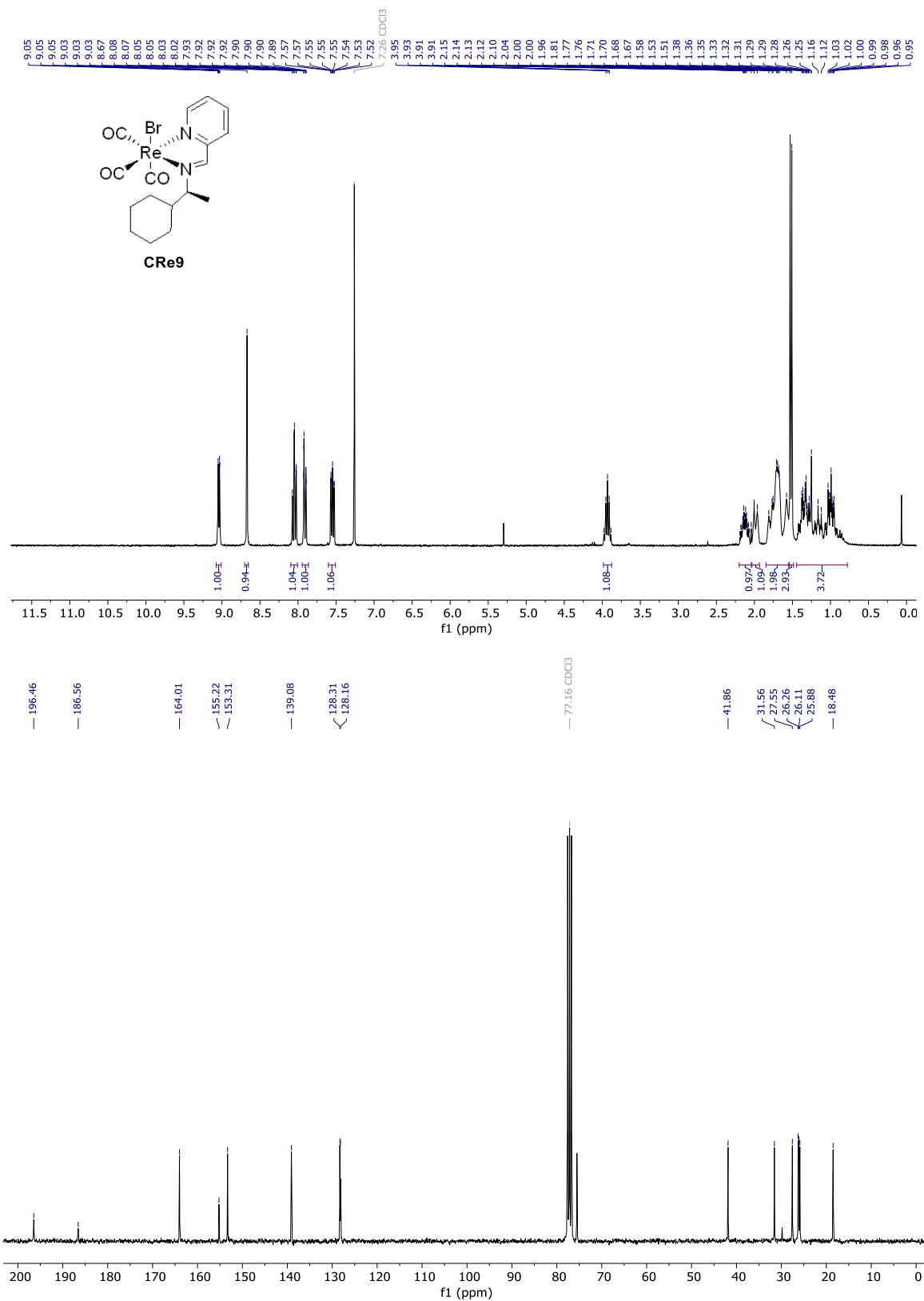
***Fac*-(bromuro(*S*)-*N*-(1-*fenilet*il)-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)-*N*-metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*R*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe7):**



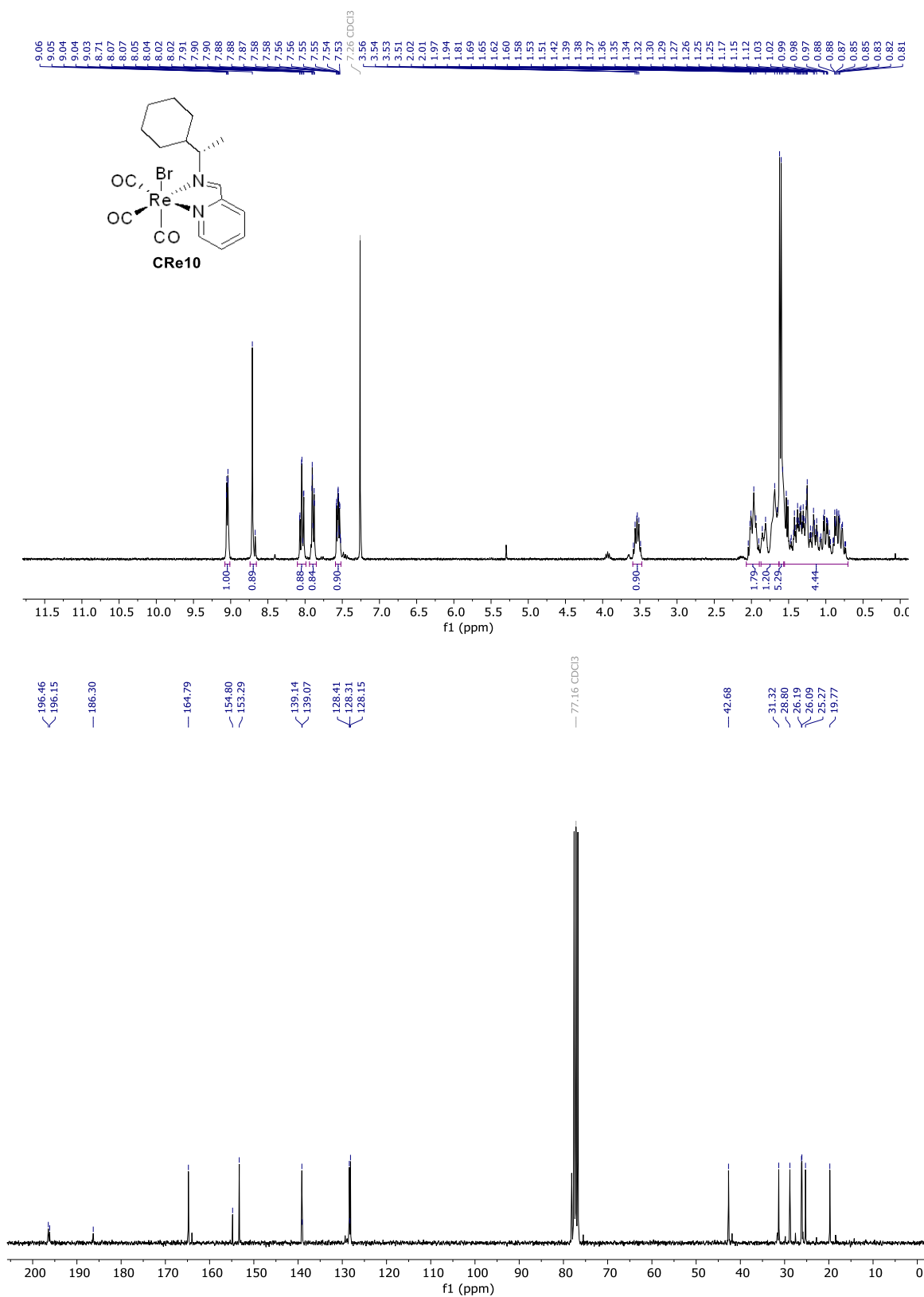
***Fac*-[*(bromuro(S)-N*-(1-*feniletil*)-1-(6-(*tiofen*-2-*il*)*piridin*-2-*il*)-N-metanimina)-κ<sup>2</sup>N-(*S*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe8):**



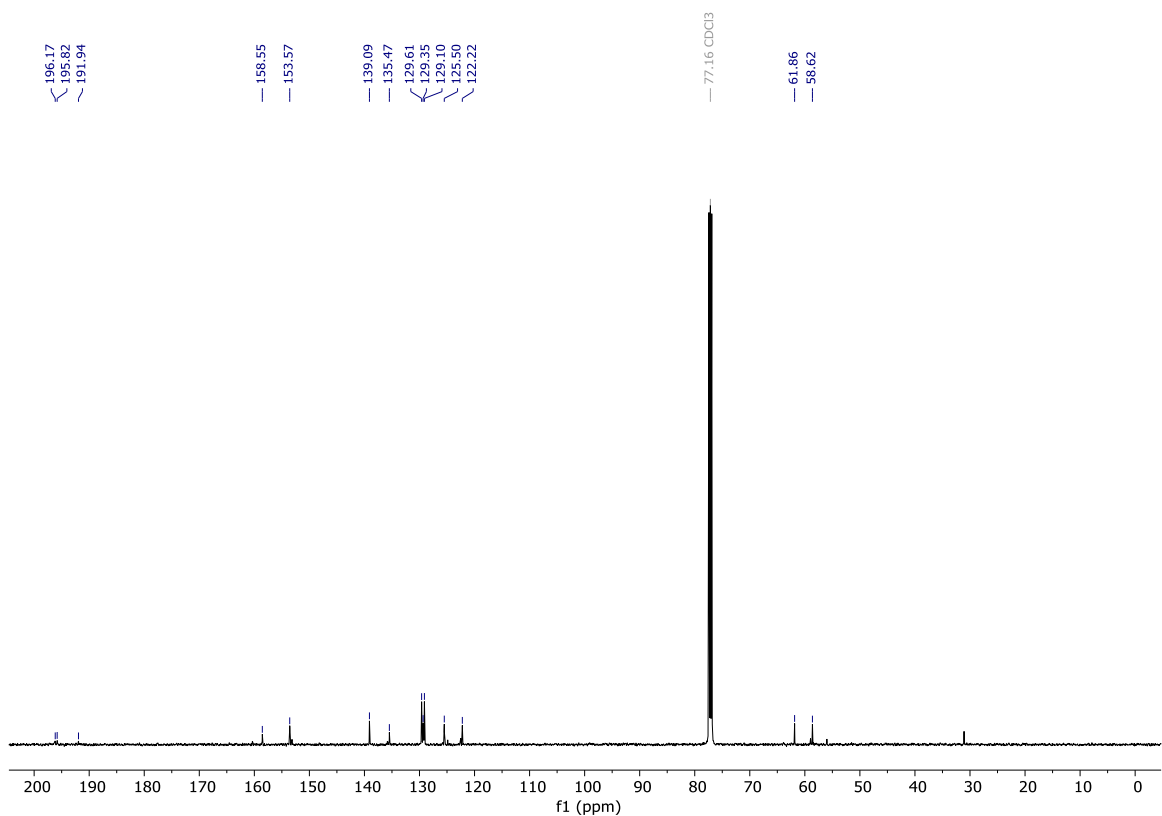
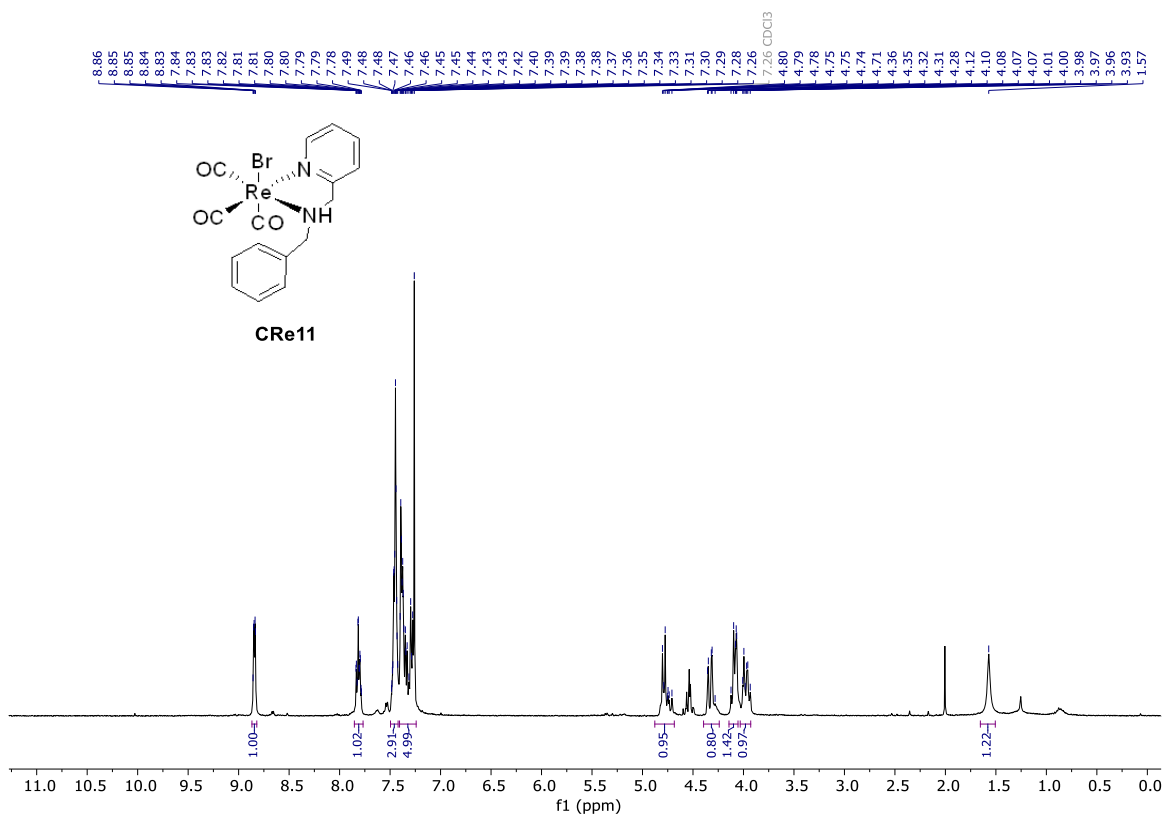
***Fac*-(bromuro(*S*)-*N*-(1-ciclohexiletil)-1-(piridin-2-il)-*N*-metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(*R*)-tricarbonilrenio(I)] (CRe9):**



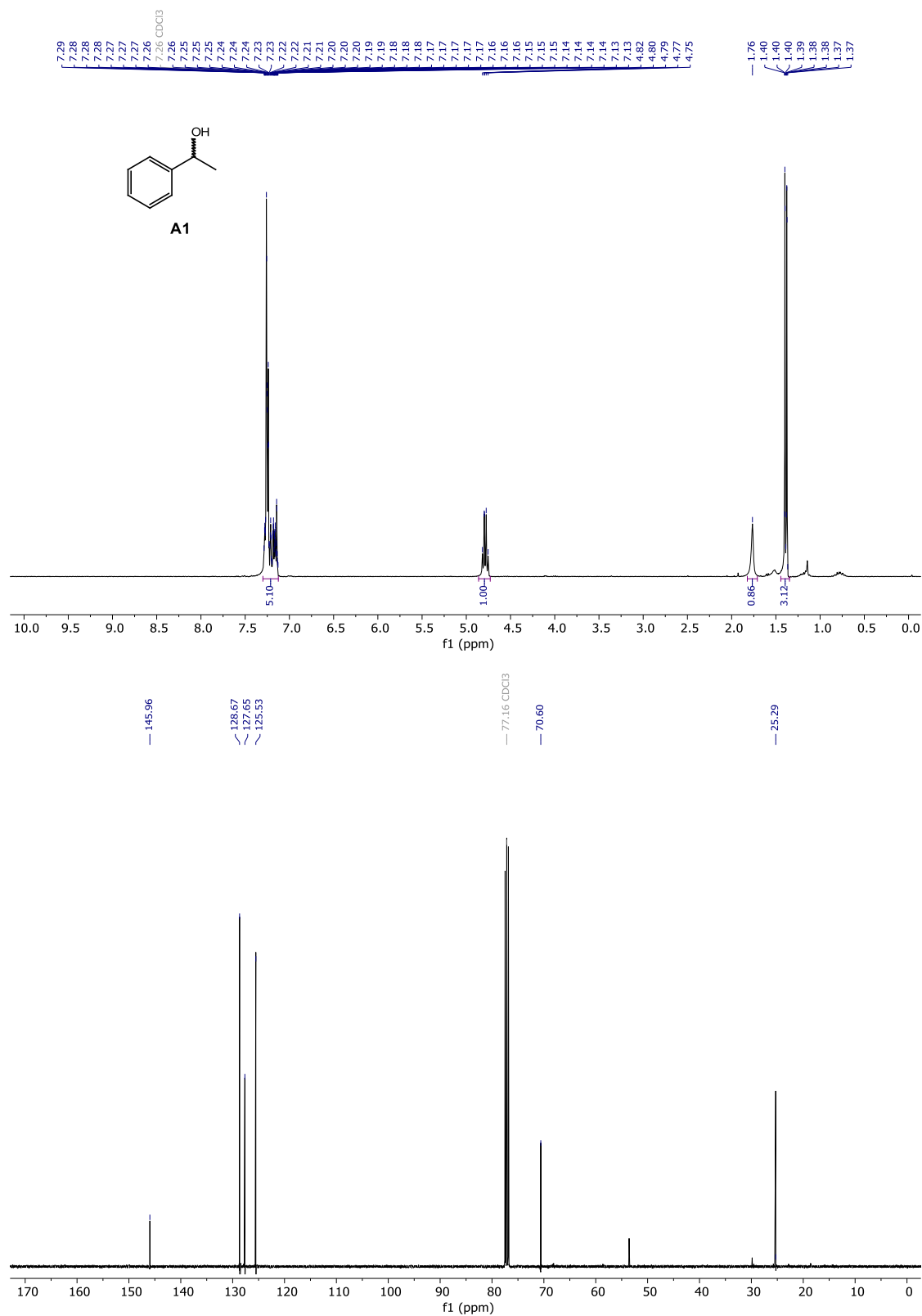
***Fac*-[*(bromuro(S)-N*-(1-ciclohexiletil)-1-(piridin-2-il)-*N*-metanimina)- $\kappa^2$ *N*-(S)-tricarbonilrenio(I)] (CRe10):**



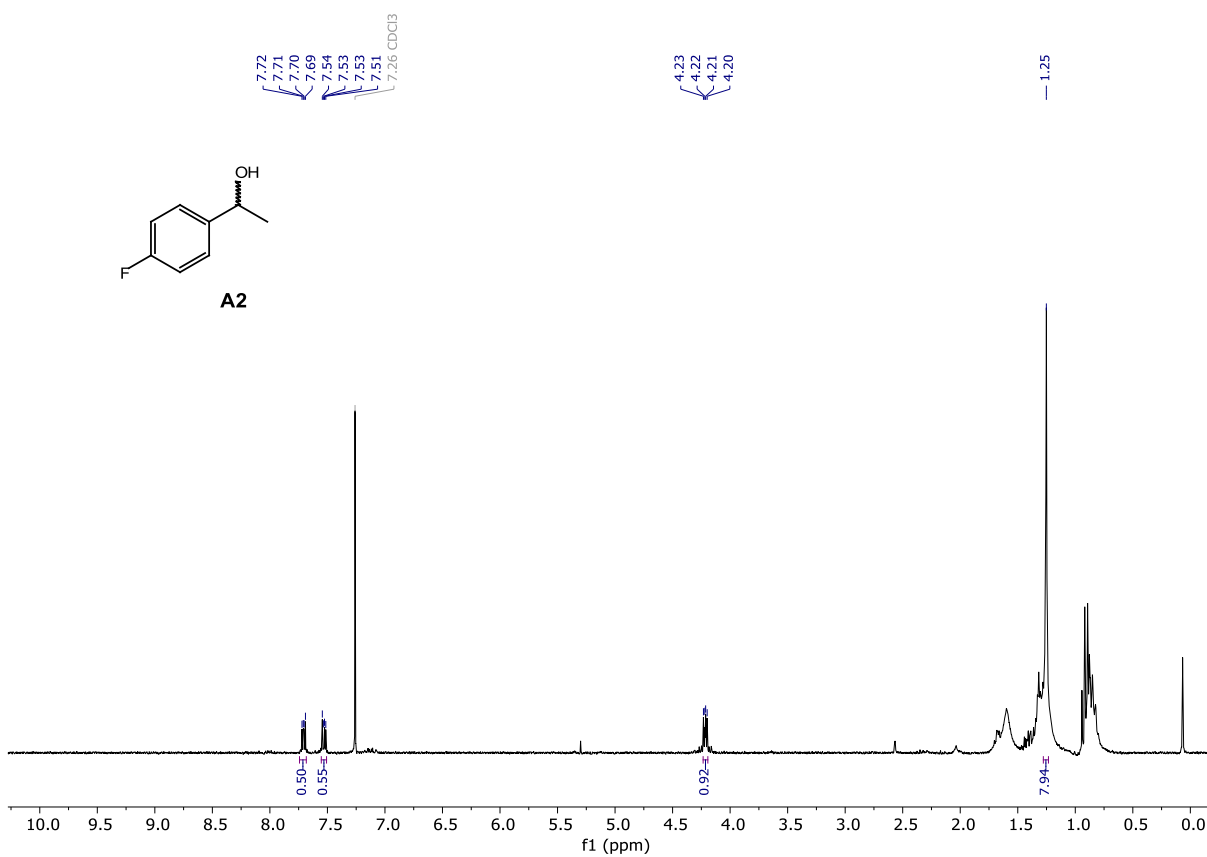
***Fac*-(bromuro-*N*-bencil-1-(piridin-2-il)-*N*-metanamina)- $\kappa^2N$ -tricarbonilrenio(I)] (CRe11):**



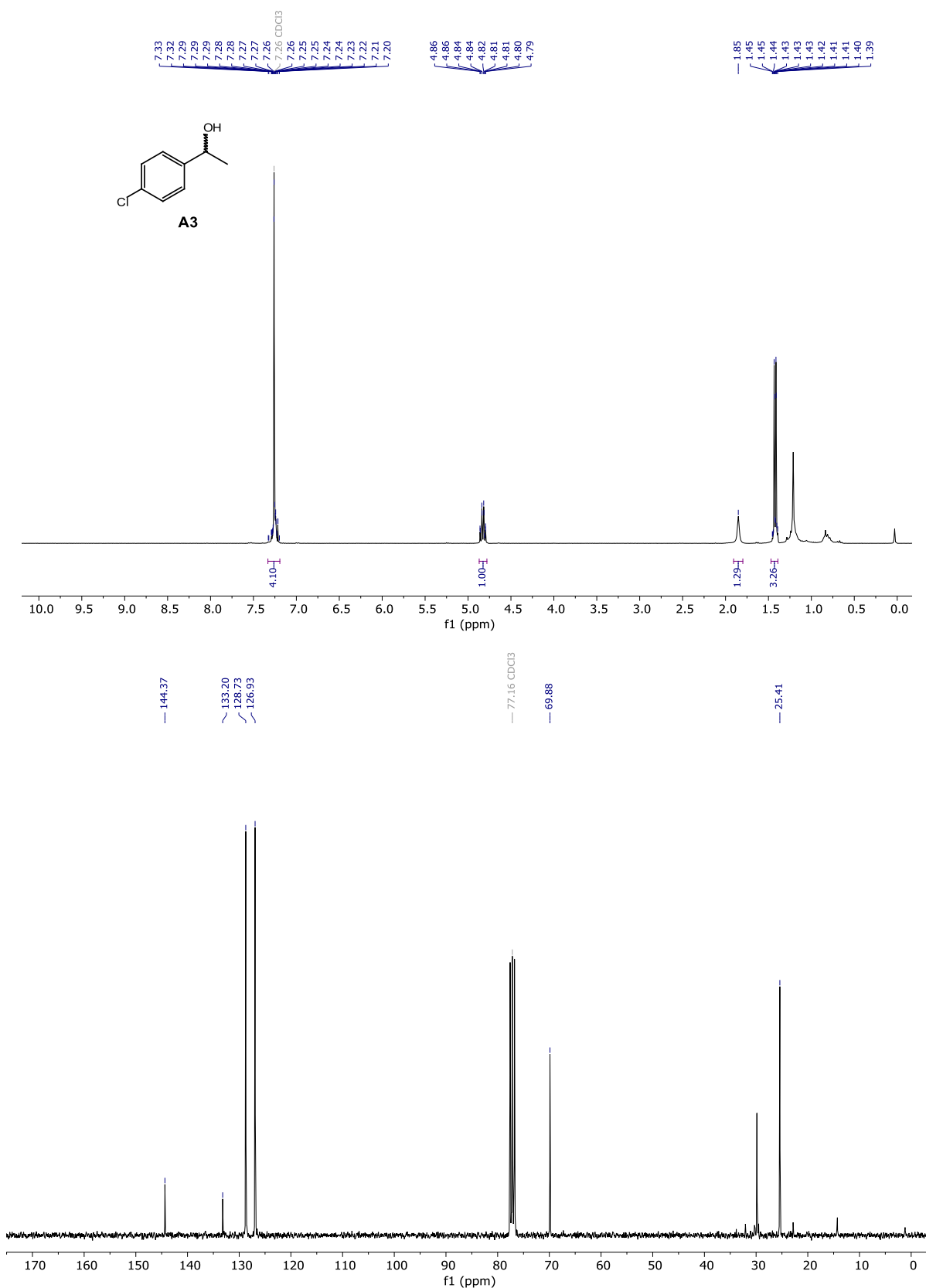
# **Espectros de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ de alcoholes A1-A6 y A9** **1-feniletan-1-ol (A1):**



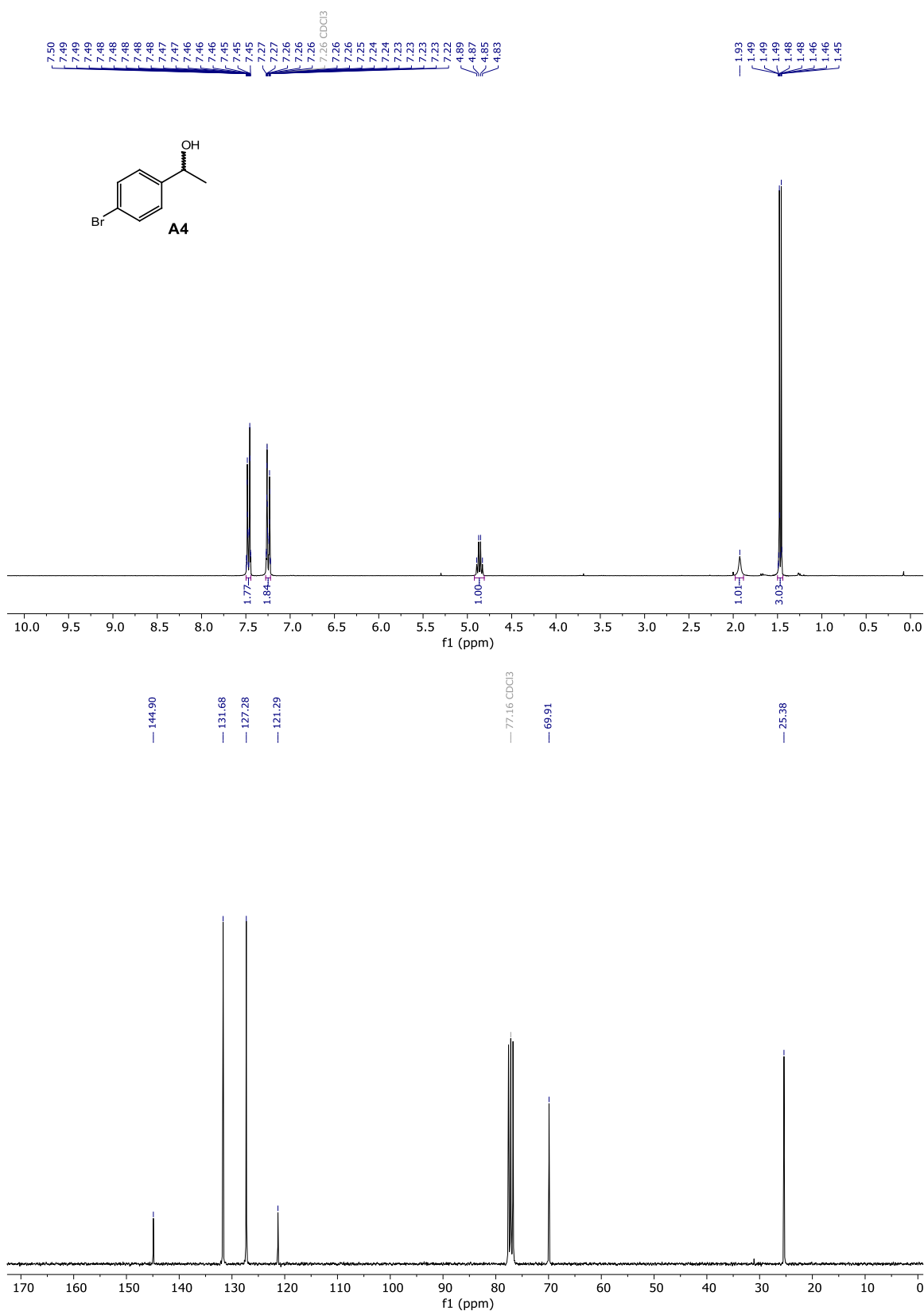
**1-(4-fluorofenil)etan-1-ol (A2):**



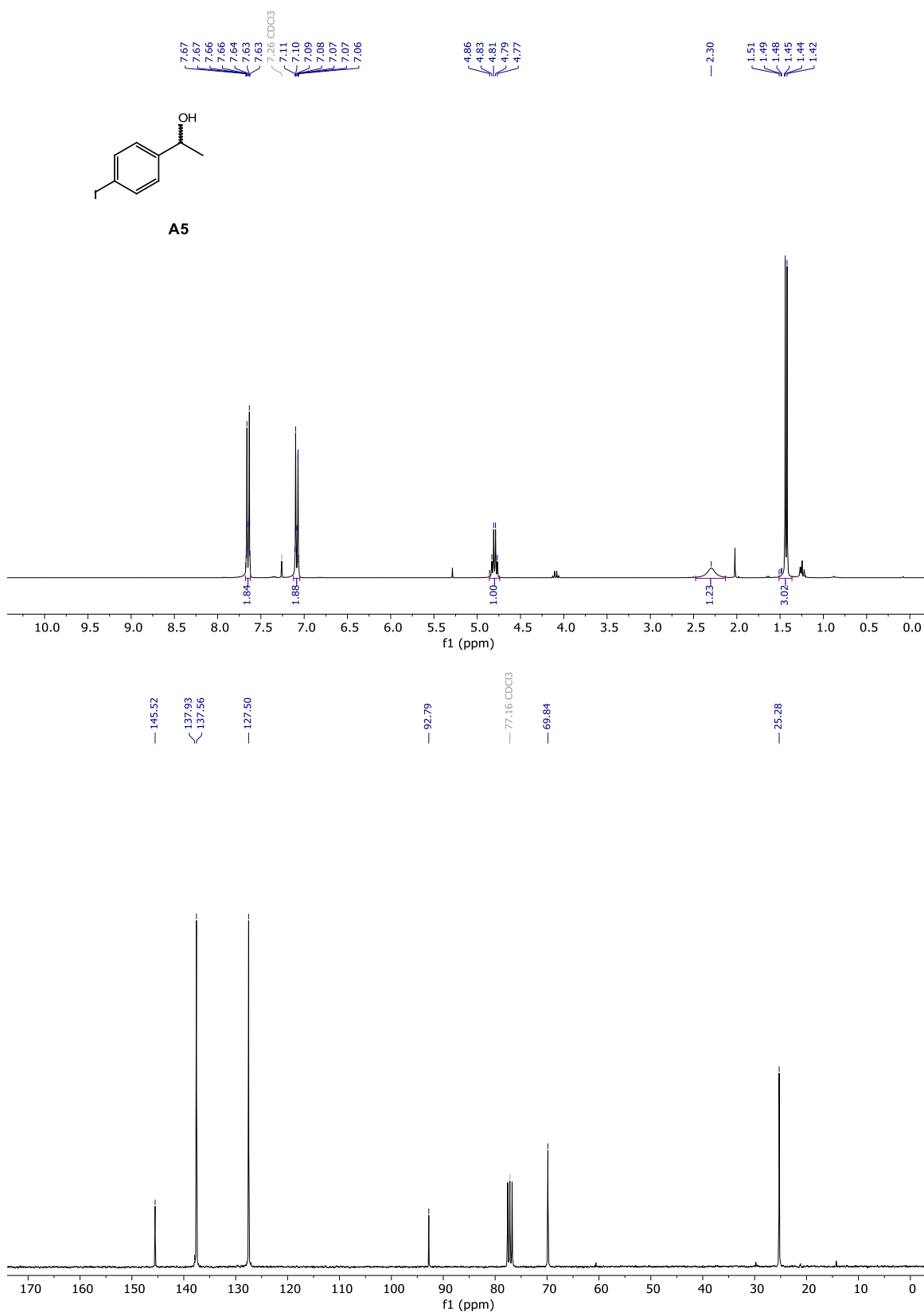
# 1-(4-clorofenil)etan-1-ol (A3):



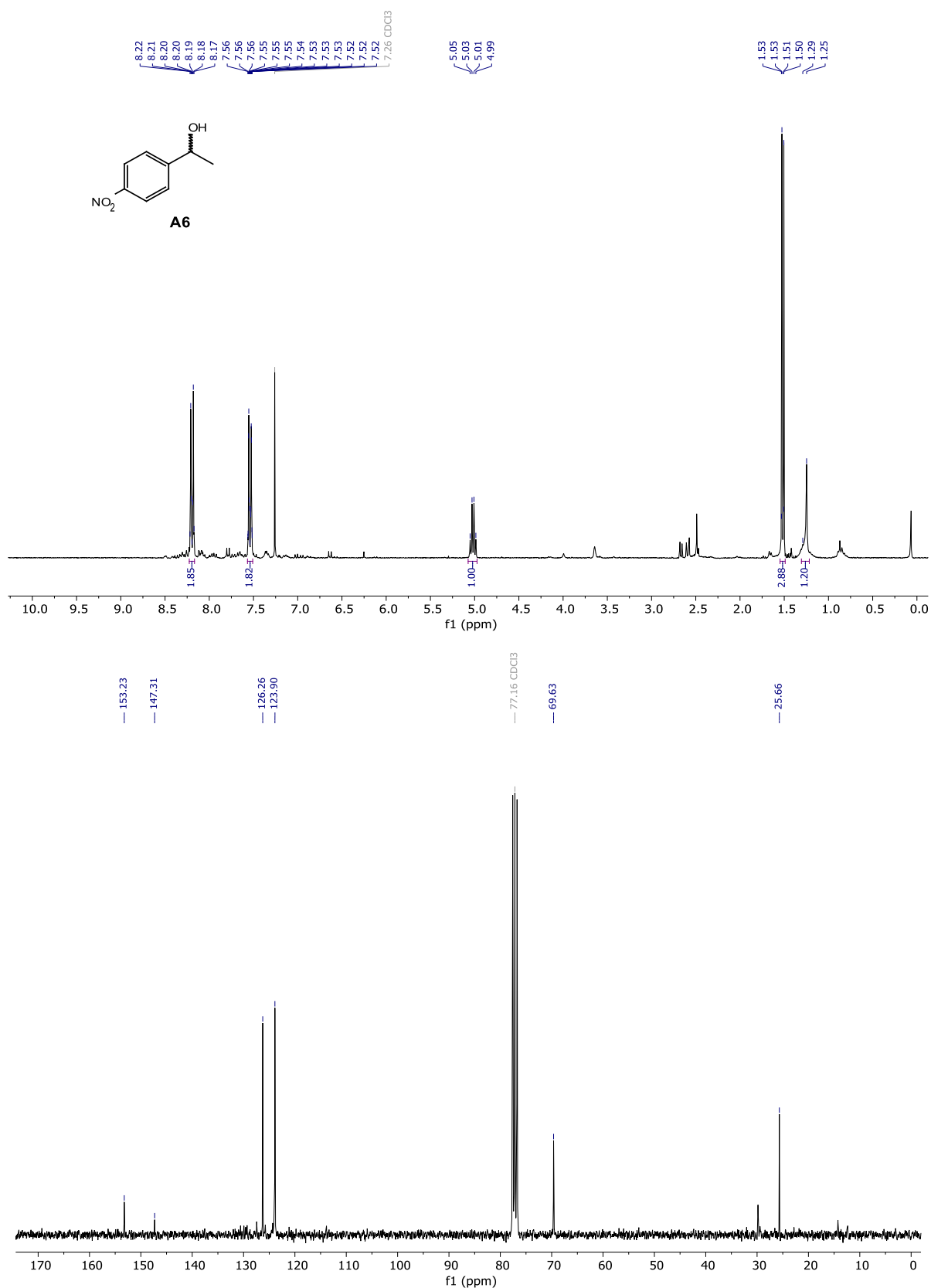
# 1-(4-bromophenyl)etan-1-ol (A4):



# 1-(4-iodofenil)etan-1-ol (A5):



# 1-(4-nitrophenil)etan-1-ol (A6):



# 1-(4-metoxifenil)etan-1-ol (A9):

