

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
División de ciencias naturales y exactas



Campus Guanajuato

Departamento de Química

“Complejos de Ir (I) y (III) con ligantes SacNac. Síntesis, Caracterización y reactividad”

**Tesis**

Que para obtener grado de:  
**Maestro en Ciencias Químicas**

Presenta:  
Jesús Rangel García

Dr. Jorge Albino López Jiménez  
Dra. Verónica Salazar Pereda

Guanajuato, Gto., Julio 2018

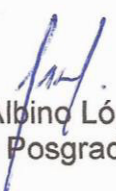
Guanajuato, Gto. 4 de julio de 2018

**Dr. AGUSTÍN RAMÓN URIBE RAMÍREZ**  
**DIRECTOR**  
**DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS**  
**UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente, el abajo firmante profesor del Posgrado en Química, hace constar que el trabajo desarrollado por el estudiante del Posgrado Jesús Rangel García, con título "Complejos de Ir (I) y (III) con ligantes SacNac. Síntesis, caracterización y reactividad" para obtener el título de Maestría en Ciencias Químicas, es original, llevado a cabo con rigor científico y fue desarrollado en el laboratorio de QACSB del edificio antiguo CIQI, del Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas.

Sin más por el momento, agradezco de antemano sus amables atenciones.

Atentamente

  
Dr. Jorge Albino López Jiménez  
Profesor del Posgrado en Química

## Agradecimientos

A los Dres. Jorge A. López Jiménez y Verónica Salazar Pereda por su dirección, supervisión y apoyo durante todo el proceso de elaboración de esta tesis.

A Dr. Crispín S. Cristóbal Gasga y M.C. J. Carlos Alvarado Monzón por los consejos brindados en el laboratorio.

Al resto de miembros del grupo de investigación.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo otorgado a través de la beca.

A mis padres Bernardo y Araceli y a mis hermanos por todo el apoyo que me han brindado a lo largo de mi vida.

A mis familiares y amigos.



# Índice

Abreviaturas	
Resumen.....	1
Capítulo I. Introducción.....	2
I.1. Química Organometálica de Iridio.....	2
I.2. Diseño de Ligantes.....	5
I.3. Antecedentes.....	7
I.3.1 Ligantes AcAc, AcNac NacNac.....	7
I.3.2. Ligantes AcPac, SacNac.....	11
I.4. Activaciones de enlace.....	14
I.5. Hidroboración.....	17
I.6. Borilación.....	19
I.7 Complejos de iridio como agentes anticancerígenos.....	20
I.8. Hipótesis.....	23
I.9. Objetivo general.....	23
I.10. Objetivos específicos.....	23
Capítulo II. Parte Experimental.....	24
II.1. Materiales y Reactivos.....	24
II.2. Síntesis de ligantes L <sub>1</sub> H-L <sub>4</sub> H.....	25
II.3. Síntesis de complejos 1-4.....	27
II.3.1. Síntesis de [Ir(L <sub>1</sub> )(cod)], 1.....	27
II.3.2. Síntesis de [Ir(L <sub>2</sub> )(cod)], 2.....	28
II.3.3. Síntesis de [Ir(L <sub>3</sub> )(cod)], 3.....	29
II.3.4. Síntesis de [Ir(L <sub>4</sub> )(cod)], 4.....	30
II.4. Hdroboraciones.....	31
II.5. Capacidad antitumoral.....	31
II.5.1. Líneas celulares y condiciones de cultivo.....	31
II.5.2. Animales.....	32
II.6. Síntesis de [Ir(H)(L <sub>4</sub> )(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] 6.....	32

II.7. Síntesis de los isómeros $[\text{IrCl}(\text{H})(\text{C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2)(\text{PPh}_3)_2]$ , 7 y 8 .....	33
II.8. Síntesis de complejos con $\text{PMe}_3$ .....	34
II.8.1. Síntesis de $[\text{Ir}(\text{L}_3)(\text{PMe}_3)(\text{cod})]$ , 9 .....	34
II.8.2. Síntesis de $[\text{Ir}(\text{L}_4)(\text{PMe}_3)(\text{cod})]$ , 10 .....	35
II.9. Síntesis de complejos bisetileno .....	36
II.9.1. Síntesis de $[\text{Ir}(\text{L}_3)(\text{H}_2\text{CCH}_2)]$ , 11 .....	36
II.9.2. Síntesis de $[\text{Ir}(\text{L}_4)(\text{H}_2\text{CCH}_2)]$ , 12 .....	37
Capítulo III. Discusión de resultados .....	38
III.1. Síntesis de ligantes .....	38
III.2. Síntesis de compuestos organometálicos de Ir(I) .....	38
III.3. Hidroboración .....	39
III.4. Capacidad antitumoral .....	39
III.5. Compuestos con fosfinas ( $\text{PPh}_3$ y $\text{PMe}_3$ ) como coligantes .....	44
III.6. Síntesis de compuestos con bisetileno .....	45
Capítulo IV. Conclusiones .....	62
Bibliografía .....	64
Perspectivas .....	68
Apéndice .....	69

## Abreviaturas

AcAc	Acetilacetatos
AcNac	N-acetilacetatos
AcPac	$\beta$ -cetofosfonatos
BINAP	( $\pm$ )-2,2'-Bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno
btp	2,6-bis(1,2,3-triazol-4-yl)piridina
Bz	Benzoilo
C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	Benceno deuterado
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
cod	1,5-Ciclooctadieno
Coe	Cis-ciclocteno
COSY	Correlated Spectroscopy
Cp	Ciclopentadienilo
Cy	Ciclohexil
d	Doblete
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
dppm	Bis(difenilfosfino)metano
dtbpy	4,4'-di-tert-butil-2,2'-bipiridina
et al.	Colaboradores
Et	Etilo
h	Heptuplete
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertzio
IR	Infrarrojo
KOH(ac)	Solución acuosa de KOH
L	Ligante o átomo donador en un ligante
M	Metal
m	Multiplete
m-	Posición meta en un grupo arilo
Me	Metilo
mg	Miligramo
mL	Mililitro
NacNac	$\beta$ -dicetoiminatos
NBD	Norbornadieno
Np	Nitro-pentaeritritol
o-	Posición orto en un grupo arilo
p-	Posición para en un grupo arilo
PCy	Triciclohexilfosfina
Ph	Fenilo
PM	Peso molecular

ppm	Partes por millón
Py	piridina
RMN de $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ }	Resonancia magnética nuclear de $^{13}\text{C}$ desacoplado de protón
RMN de $^{13}\text{C}$	Resonancia magnética nuclear de $^{13}\text{C}$
RMN de $^1\text{H}$	Resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$
RMN de $^{31}\text{P}$ { $^1\text{H}$ }	Resonancia magnética nuclear de $^{31}\text{P}$ desacoplado de protón
RMN de $^{31}\text{P}$	Resonancia magnética nuclear de $^{31}\text{P}$
s	Singulete
sa	Singulete ancho
SacNac	N-acetilacetotionatos
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
$\delta$	Desplazamiento químico en ppm (RMN)



## Resumen

Durante el desarrollo de mi tesis de licenciatura trabajé en la formación de complejos de iridio con ligantes *N,S*-donadores, **SacNac** (*N*-acetiltiocetonatos). Así, logré obtener compuestos de Ir(I) del tipo  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{cod})]$  (donde cod = ciclooctadieno; **SacNac** =  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{S})\text{CH}_2\text{C}(=\text{NR})\text{CH}_3$ , R = 2,6-di<sup>i</sup>PrC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R = 2,4,6-MeC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>) y el complejo de Ir(III),  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{Cl})(\text{H})(\text{PMe}_3)_2]$ . En el presente trabajo se continúa con el desarrollo de una línea de investigación sobre el diseño y la reactividad de nuevos compuestos de Iridio con los ligantes mencionados.

Se comenzó realizando pruebas de estabilidad de los compuestos  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{cod})]$ , los cuales resultaron ser estables a altas temperaturas y bajo radiación UV ( $\lambda =$ ). En suma, se demostró su actividad catalítica en reacciones de hidrobromación en las cuales mostraron buenos resultados y además se probaron frente a líneas celulares humanas tumorales y no tumorales en ratones. Midiendo el parámetro IC<sub>50</sub> se encontró que estos compuestos no son buenos candidatos.

No se logró estabilizar los compuestos de Ir(I) con coligantes PPh<sub>3</sub>, en su lugar se obtuvieron 2 isómeros del tipo  $[\text{IrCl}(\text{H})(\text{C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2)(\text{PPh}_3)_2]$ , productos de una activación de enlace C—H de un arilo de una trifenilfosfina. Uno de estos isómeros ya se encuentra reportado en bibliografía.

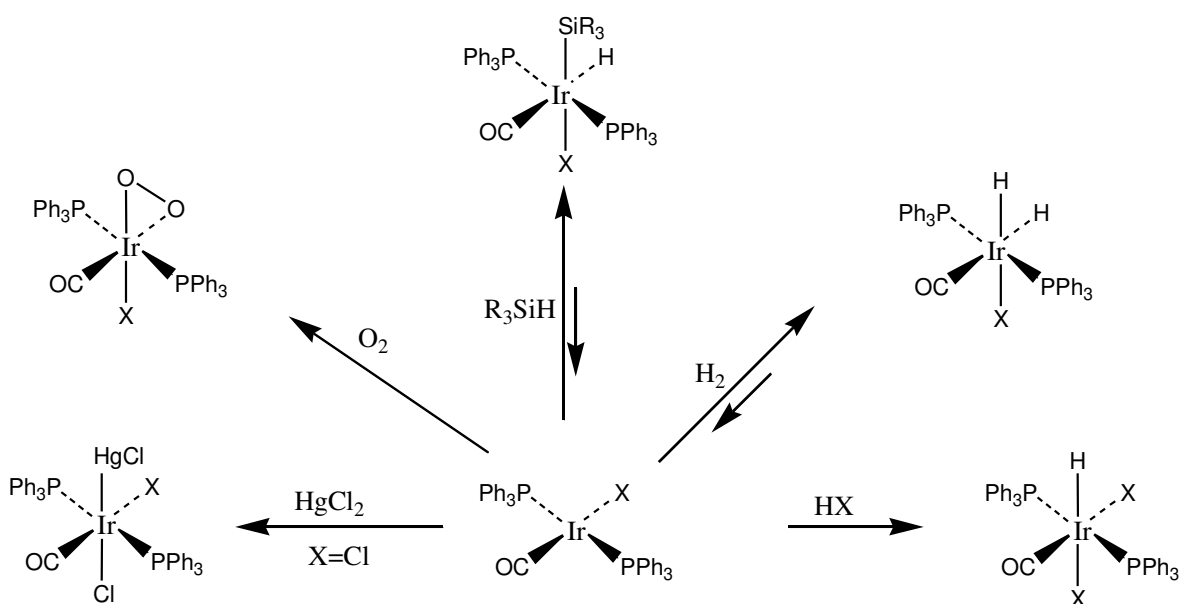
Partiendo de  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{cod})]$ , se obtuvieron compuestos con fórmula  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{cod})(\text{PMe}_3)]$ , en los cuales el ligante **SacNac** se encuentra coordinado de manera monodentada, formando un ambiente bipirámide trigonal.

Finalmente, se sintetizaron 2 nuevos compuestos organometálicos de Ir(I) conteniendo ligantes **SacNac**, y como coligante el bisetileno, su caracterización se realizó por medio de RMN y cálculos teóricos.

# Capítulo I. Introducción

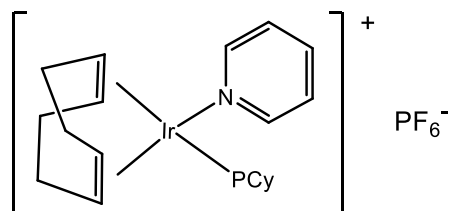
## I.1. Química Organometálica de Iridio

La química Organometálica del Iridio es muy amplia. Son muchos los compuestos que han sido utilizados como catalizadores en una gran variedad de reacciones, en especial compuestos de Ir(I) con geometría plano-cuadrada. como ejemplo, el complejo de Vaska  $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{Ph}_3\text{P})_2]$ , descubierto en 1961 por Lauri Vaska<sup>1</sup>. Este complejo muestra actividad catalítica hacia moléculas como  $\text{H}_2$ ,  $\text{RX}$ ,  $\text{R}_3\text{SiH}$  y especialmente  $\text{O}_2$ , formando, mediante adición oxidante, una especie de Ir(III) (Esquema I.1<sup>2</sup>).



**Esquema I.1.** Reactividad del complejo de Vaska.

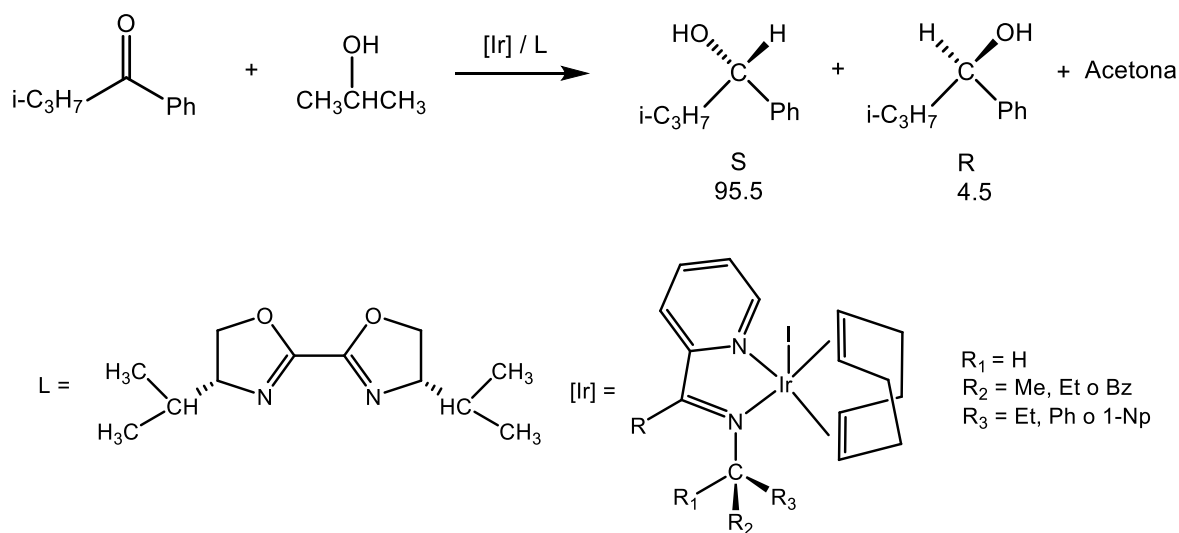
Otro ejemplo es el Catalizador de Crabtree<sup>3</sup>  $[(\text{cod})\text{Ir}(\text{PCy}_3)(\text{Py})]^+\text{PF}_6^-$ , descubierto por Robert H. Crabtree, caracterizado por ser uno de los mejores catalizadores homogéneos para la hidrogenación de alquenos.



**Figura I.1.** Catalizador de Crabtree.

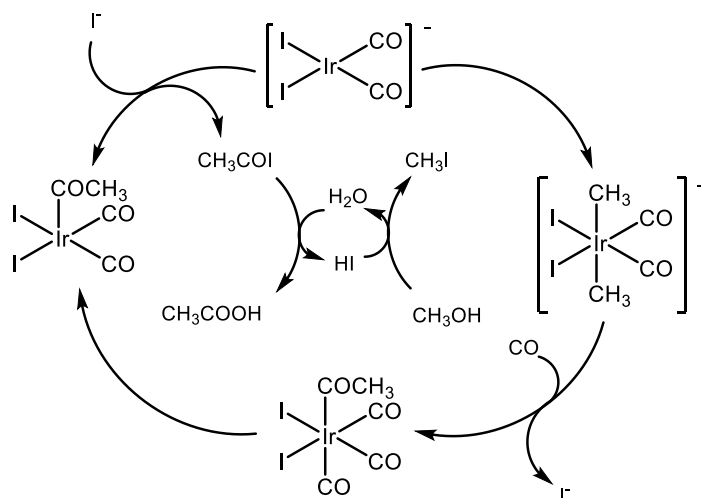
Actualmente, el Iridio muestra una gran variedad de aplicaciones, gracias a que sus compuestos de coordinación y organometálicos son de los catalizadores más activos. A continuación, muestro algunas de las reacciones más importantes en las que participan.

- Hidrogenación.** Un ejemplo claro es el ya mencionado complejo de Vaska, el cual es capaz de llevar a cabo la hidrogenación de compuestos insaturados. El Derivado más reactivo es el  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{LL}']$  donde L es una fosfina voluminosa y  $\text{L}' = \text{piridina}$ , este es capaz de hidrogenar incluso olefinas estéricamente impedidas<sup>4</sup>. Existen también compuestos de iridio capaces de llevar a cabo hidrogenación asimétrica, utilizando ligantes quirales bis-fosfina<sup>5</sup> (Esquema I.2).



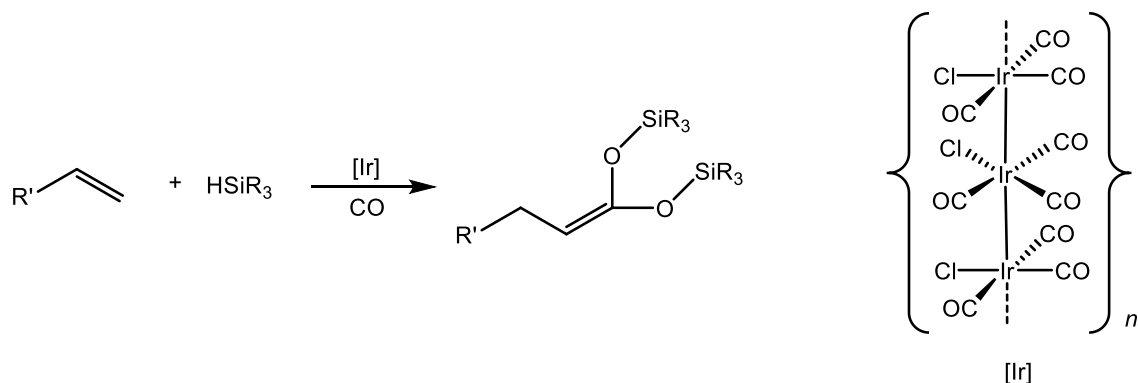
**Esquema I. 2.** Reducción de isopropil fenil cetona con 2-propanol (exceso enantiomérico del 91%).

- Hidroformilación.** Los catalizadores de Iridio suelen ser mucho menos reactivos en hidroformilación que sus análogos de rodio, sin embargo, esta baja actividad nos permite estudiar el mecanismo de esta reacción mediante el estudio de los intermediarios de Iridio<sup>6</sup>. Una aplicación donde el iridio es comercialmente viable es la carbonilación de metanol<sup>7</sup>. Este es el conocido proceso Cativa. A continuación, muestro el ciclo catalítico.



Esquema I.3. Proceso Cativa.

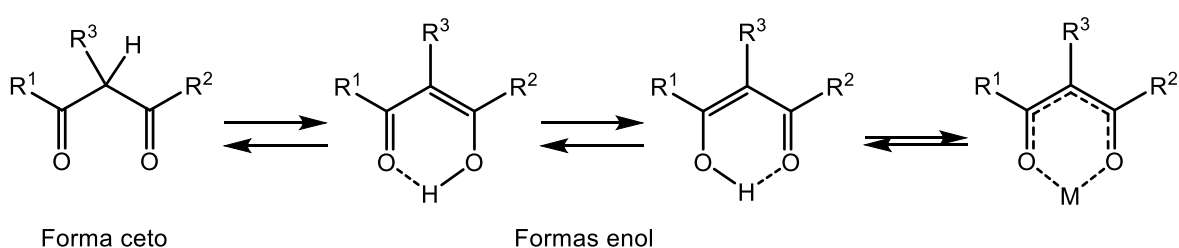
- **Hidroboración.** Este tipo de reacciones se pueden llevar a cabo sin el uso de un catalizador, sin embargo, el uso de uno puede aumentar la velocidad o la selectividad de la reacción. Mas adelante se abordará más a detalle este tipo de reacciones.
- **Hidrosililación.** La adición de enlaces Si—H a compuestos insaturados puede ser llevada utilizando complejos de iridio como catalizadores. Al igual que la hidroformilación, los compuestos de iridio no han demostrado ser los más efectivos. Sin embargo, nos proveen información sobre los pasos en el proceso catalítico<sup>8</sup>. Esta reacción también se puede combinar con carbonilación, dando a la formación de silil ésteres utilizando el catalizador de Ir<sup>9</sup> (Esquema I.4).



Esquema I.4: Catálisis de formación de silil éteres.

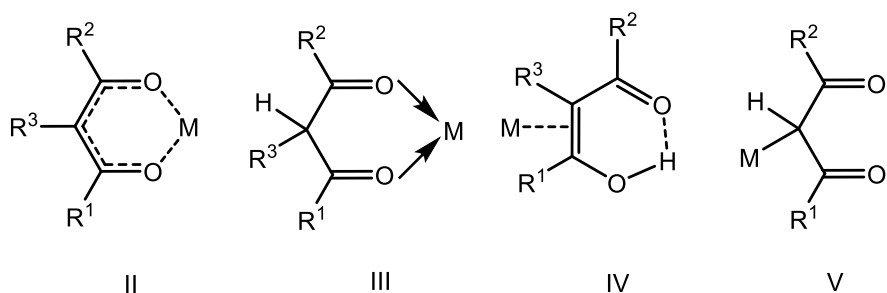
## I.2. Diseño de Ligantes

El diseño de ligantes es un área de gran desarrollo dentro de la química, ya que éstos les confieren a los metales propiedades y reactividades específicas. De los ligantes más antiguos en ser estudiados, se encuentran los acetilacetatos,  $\beta$ -dicetonas o por su abreviatura **AcAc**. Son compuestos orgánicos que se encuentran en 2 formas tautoméricas, la forma ceto y enol. El modo de coordinación más habitual es en el cual ambos oxígenos se unen a un metal formando un anillo quelato de 6 miembros, el cual ha demostrado tener un carácter aromático<sup>10</sup> (Esquema I.5).



**Esquema I.5.** Tautomería ceto-enol de los ligantes **AcAc** y aromaticidad.

Otros modos de coordinación de estos ligantes incluyen los mono-, bi-, y polidentados<sup>11</sup>. De esta forma el metal puede enlazarse en muchas formas diferentes. Por ejemplo, complejos con ion acetilacetato (II), complejos neutros (III), complejos olefinicos (IV) y complejos enlazados al carbono (V) (Figura I.2).



**Figura I.2.** Distintos modos de coordinación de los ligantes **AcAc**.

Una manera de obtener una mayor variedad de ligantes acetilacetatos es a través del cambio de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  por otros grupos, en particular por fenilos o por

fluorometilos. Este cambio contribuye a modificar las características tanto estéricas como electrónicas sobre los metales.

Otra modificación aún más importante sobre estos ligantes es el cambiar uno o ambos átomos de oxígeno por nitrógeno, esto nos lleva a la síntesis de los ligantes *N*-acetilacetatos o  $\beta$ -cetoiminatos (**AcNac**) y los *N,N'*-acetilacetatos o  $\beta$ -dicetoiminatos (**NacNac**) (Figura I.4). Los ligantes **AcNac** y **NacNac** tienen ventaja frente a los **AcAc** debido a la posibilidad de modificar los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno variando así especialmente las propiedades estéricas, y así, conferir estabilidad al ion metálico. Cuando se tienen grupos voluminosos como arilos, se obtienen ligantes en cierta manera similares a los ciclopentadienilos (**Cp**) y trispirazolilboratos (**Tp**) (Figura I.3), los cuales son ligantes auxiliares muy importantes debido a su habilidad para estabilizar y soportar compuestos organometálicos capaces de llevar a cabo procesos catalíticos.

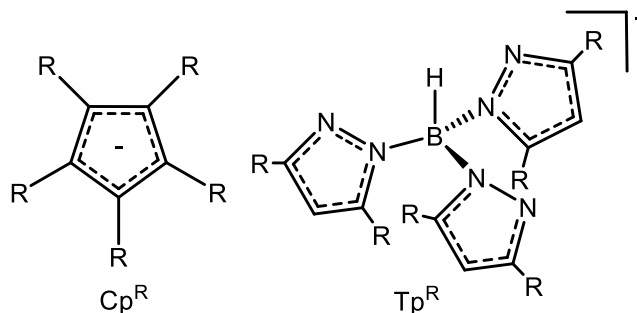
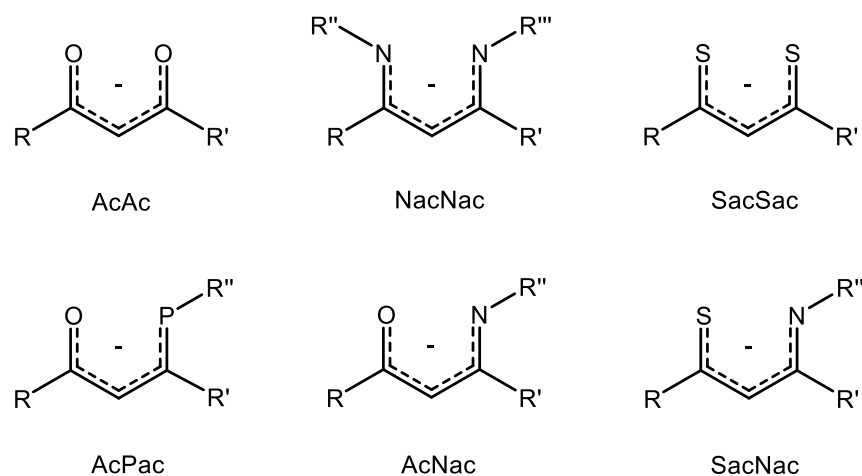


Figura I.3. Ligantes **Cp<sup>R</sup>** y **Tp<sup>R</sup>**.

Otro cambio fue el de sustituir los átomos de oxígeno y/o nitrógeno, por un heteroátomo de naturaleza blanda, azufre y/o fósforo. De esta manera obtener dos átomos de distinta naturaleza (duro y blando), los cuales proporcionan a los ligantes la posibilidad de estabilizar iones metálicos en diferentes estados de oxidación. De esta manera surgen los ligantes  $\beta$ -ditiionatos (**SacSac**), los  $\beta$ -cetofosfonatos (**AcPac**) y los  $\beta$ -tioacetoinatos o (**SacNac**) (Figura I.4).



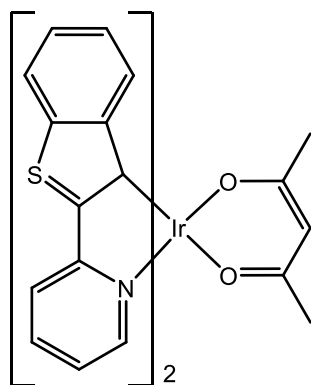
**Figura I.4.** Ligantes  $\beta$ -dicetonatos o **AcAc**,  $\beta$ -dicetoiminatos o **NacNac**,  $\beta$ -dicionatos o **SacSac**,  $\beta$ -cetofosfonatos o **AcPac**,  $\beta$ -cetoiminatos o **AcNac** y  $\beta$ -tiocetoiminatos o **SacNac**.

### I.3. Antecedentes

#### I.3.1 Ligantes **AcAc**, **AcNac** y **NacNac**.

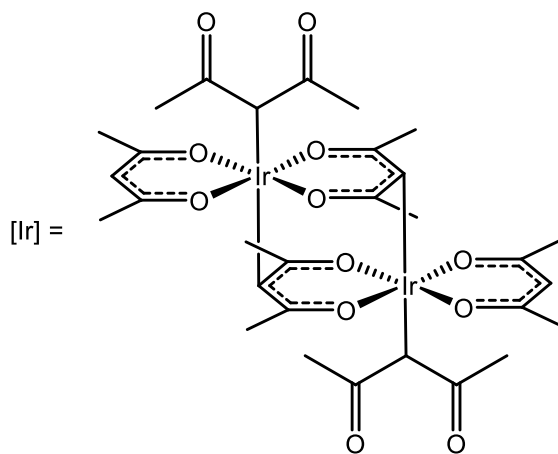
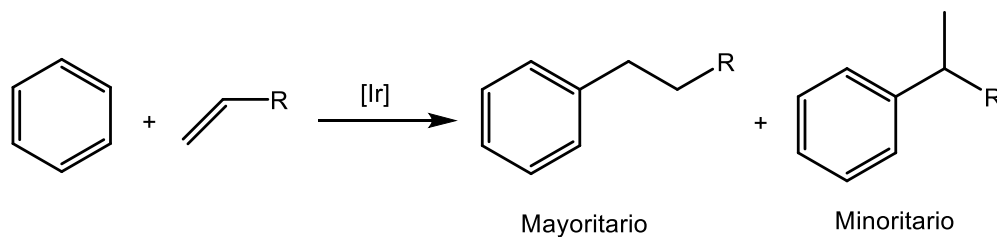
La historia de los ligantes **AcAc** se remonta a más de 100 años, inicialmente se comenzó su estudio con los metales de transición, posteriormente se extendió a prácticamente todos los elementos estables de la tabla periódica. Iridio no es la excepción, se han desarrollado una variedad de complejos de este metal con ligantes **AcAc** con diversas aplicaciones.

En el área electroquímica Zhao y colaboradores<sup>12</sup> desarrollaron un quimiosensor de Ir(III) el  $[\text{Ir}(\mathbf{AcAc})(\text{btp})_2]$  (Figura I.5) el cual es altamente selectivo para la detección de  $\text{Hg}^{2+}$ . El compuesto es muy poco soluble en agua por lo que no es viable su uso en campo, sin embargo, se cree que modificaciones en su estructura pueden solucionar este problema.



**Figura I.5.** Quimiosensor de Ir(III).

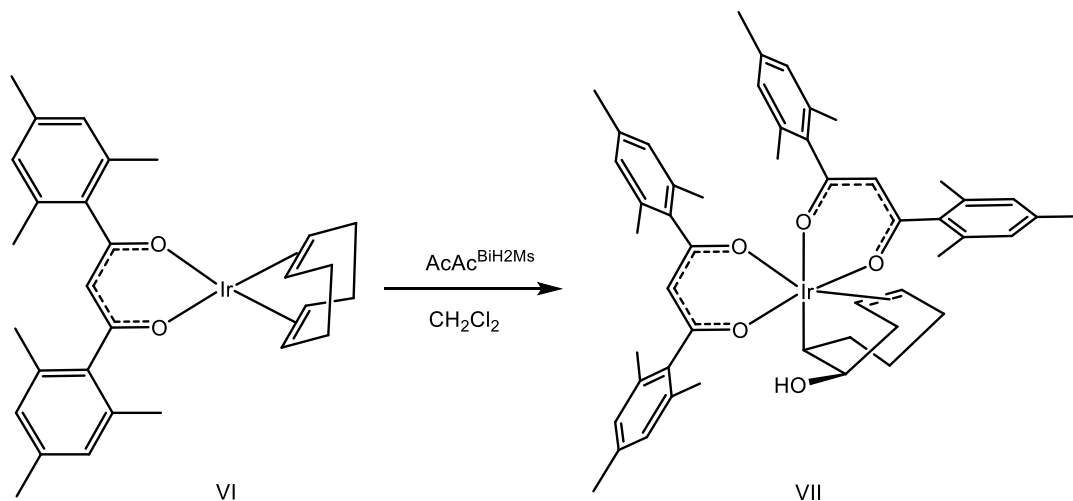
Matsumoto y colaboradores reportaron un complejo de iridio(III) y ligante **AcAc**, el cual es capaz de llevar a cabo la arilación anti-Markovnikov de olefinas inactivas con arenos no activos<sup>13</sup> (Esquema I.6). Esta catálisis forma parte de un grupo de reacciones denominadas como activaciones C—H, que serán tratadas en un tema posterior y que son de las catálisis más importantes llevadas a cabo por compuestos de coordinación y organometálicos de iridio.



**Esquema I.6.** Borilación Anti-Markovnikov.



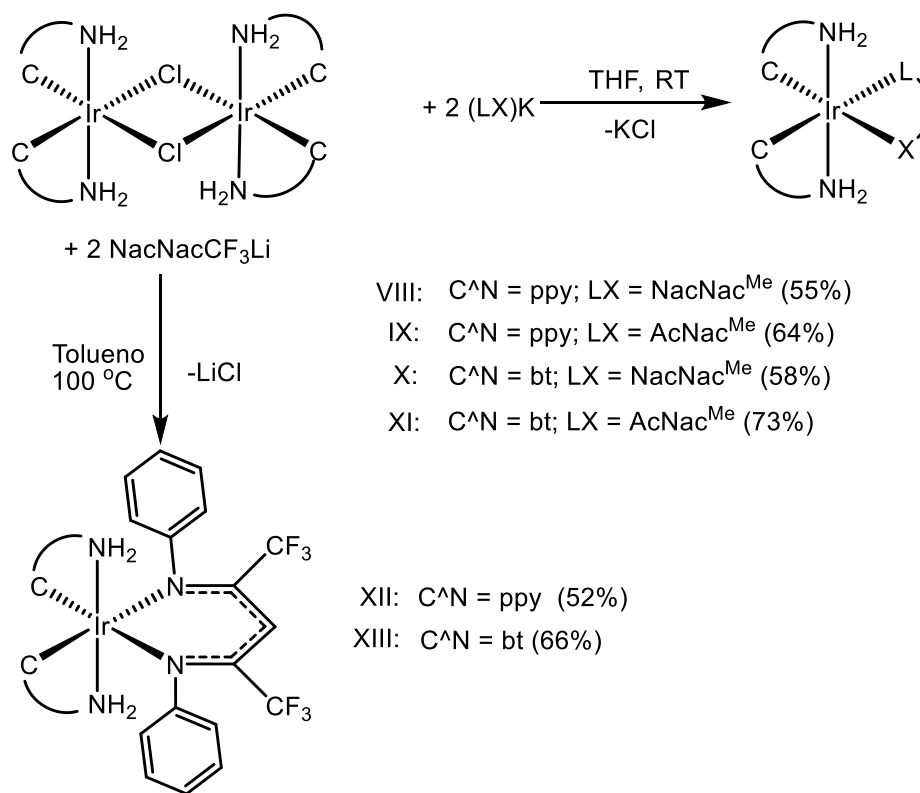
Recientemente en el grupo de investigación partiendo de un complejo de iridio(I)  $[\text{Ir}(\mathbf{AcAc})(\text{cod})]$  plano cuadrado, obtuvieron uno de Iridio(III)  $[\text{cis-Ir}(\mathbf{AcAc}^{\text{BiMs}})_2(\text{coe-OH})]$ , ( $\text{coe-OH} = \sigma, \pi$ -hidroxienedilo) mediante la inserción de un grupo hidroxilo sobre el doble enlace carbono-carbono del ciclooctadieno<sup>14</sup> (Esquema I.7). El compuesto VII es de importancia debido a que es el primer compuesto de Ir(III) con un arreglo del tipo  $[\text{cis-R-Ir-L}(\mathbf{AcAc}^{\text{BiMs}})_2]$ .



**Esquema I.7.** Síntesis de  $[\text{cis-Ir}(\mathbf{AcAc}^{\text{BiMs}})_2(\text{coe-OH})]$ .

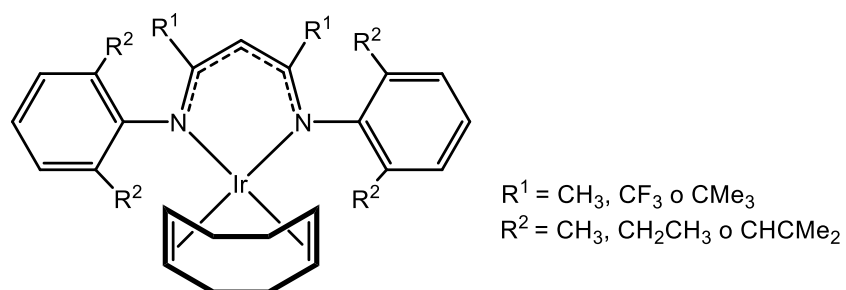
Como se mencionó en la sección de introducción, un cambio importante de los ligantes **AcAc**, fue el cambiar uno o ambos átomos de oxígeno por nitrógeno, obteniéndose los ligantes tipo **AcNac** y **NacNac** respectivamente. Esto es de importancia debido a que se pueden modificar los parámetros estéricos y electrónicos de un ion coordinado a través de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno, cambiando así las propiedades del compuesto.

Yousf K. y colaboradores<sup>15</sup> llevaron a cabo la síntesis de una serie de metalaciclos de Ir(III) con ligantes **AcNac** y **NacNac** (Esquema I.8). Mediante los espectros de absorción y emisión UV-VIS encontraron que los compuestos VIII y IX resultaron ser débilmente luminiscentes, mientras X y XI son fuertemente luminiscentes, incluso a la temperatura ambiente. Este fenómeno de luminiscencia puede ser utilizado en múltiples aplicaciones, dentro de las que destacan la catálisis fotoredox y los OLEDs (diodo orgánico de emisión de luz).



**Esquema I.8.** Síntesis de los complejos VIII-XIII.

Wesley H y colaboradores<sup>16</sup>, desarrollaron una serie de β-dicetoiminatos (Figura I.6), los cuales son capaces de llevar a cabo reacciones de hidrogenación/deshidrogenación sobre el cod/coe (hidrogenación/deshidrogenación y deshidrogenación respectivamente) mediante una activación de enlace C—H.



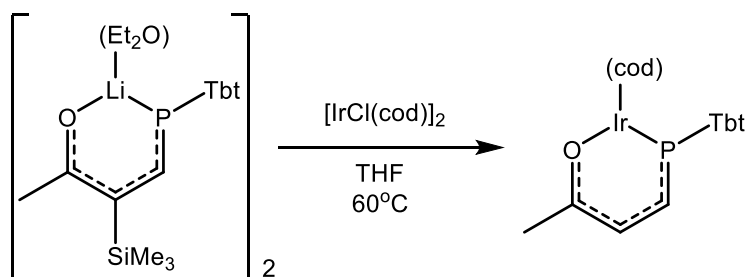
**Figura I.6.** Ligantes *NacNac* sintetizados.

Encontraron que la sustitución en el grupo arilo desempeña un papel importante sobre la reactividad de los complejos de Iridio  $\beta$ -diiminato; Así, incrementando el tamaño de los sustituyentes desde metilo a etilo o isopropilo, se puede cambiar el sustrato de la deshidrogenación. Además, la hidrogenación también está sujeta al tamaño y efecto de los sustituyentes, así como la presión de  $H_2$  a la que está sometida la reacción.

### 1.3.2. Ligantes *AcPac*, *SacNac*.

Los ligantes *AcPac* al igual los *SacNac* han sido poco estudiados. Tokitoh y colaboradores reportaron la síntesis del primer compuesto estable de rodio, con ligantes del tipo *AcPac*<sup>17</sup>. En cuando a ligantes tipo *SacNac*, el más antiguo de ellos fue publicado por Jame L. Corbin<sup>18</sup>, trata sobre la síntesis y caracterización de compuestos homoléticos de Ni(II), Cu(II), Pd(II), Co(II) con ligantes N-Aril(*o*-ciclopropil)-4-amino-3-penten-2-tiona (*SacNac*). Otro, escrito por Zharkova y colaboradores<sup>19</sup>, describe la síntesis y caracterización de metil compuestos de Au(III). De los últimos ejemplos encontrados en la literatura corresponde a complejos de circonio utilizados para la oligomerización de etileno y para determinar el papel que desempeñan los ligantes y cocatalizadores ácidos de Lewis en la generación de una especie activa<sup>20</sup>.

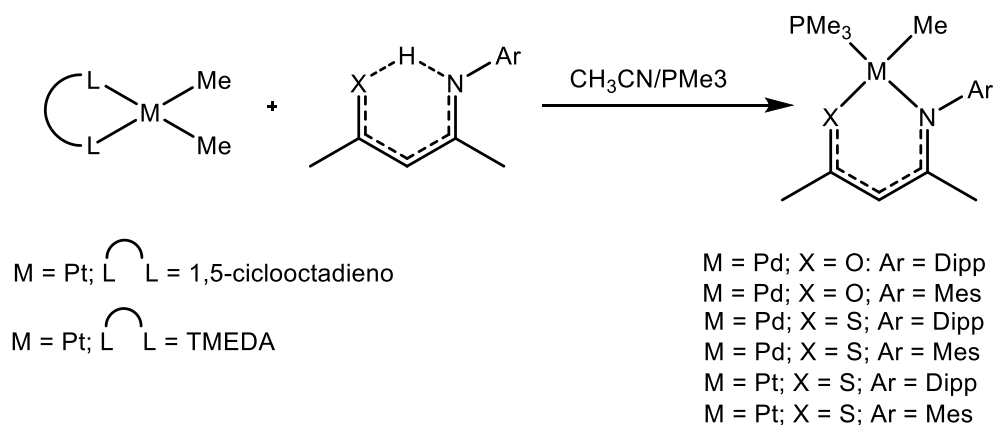
Existen un par de reportes de estos ligantes con el metal de interés del presente trabajo. El grupo de investigación de Tokitoh, continuando con su trabajo sobre ligantes *AcPac*, desarrollaron la síntesis del compuesto  $[Ir(\mathbf{AcPac})(cod)]$ , conteniendo un sustituyente voluminoso en el átomo de fosforo, el Tbt (2,4,6-tris[bis(trimetilsilil) metil]phenil) (Esquema 1.9).



**Esquema 1.9.** Síntesis de complejo de Iridio con ligante *AcPac*.

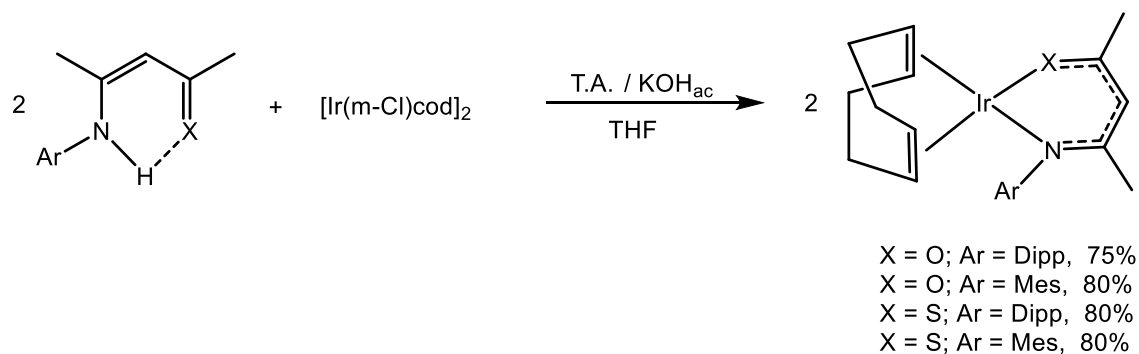
Finalmente, en el grupo de investigación con el trabajo de tesis doctoral del estudiante Daniel Antonio Ruiz Plaza<sup>21</sup>, se comenzó a estudiar el comportamiento de ligantes *N,S*-donadores **SacNac**, hacia metales de transición del grupo del platino, para la formación de compuestos de coordinación y organometálicos.

Así, se realizó la síntesis y la caracterización de complejos de Pd(II) y de Pt(II) con ligantes **AcNac** y **SacNac**. Hasta el momento, se tienen sintetizados y caracterizados los complejos  $[M(\mathbf{AcNac})\text{MePMe}_3]$  {(donde M= Pd, Pt; y **AcNac** = Me(NAr')CCHC(O)Me (Ar' = 2,6-diip-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> y 2,4,6-Me-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)} y  $[M(\mathbf{SacNac})\text{MePMe}_3]$  {(donde M= Pd, Pt; y **SacNac** = Me(NAr')CCHC(S)Me (Ar' = 2,6-diip-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> y 2,4,6-Me-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)} (Esquema I.10).



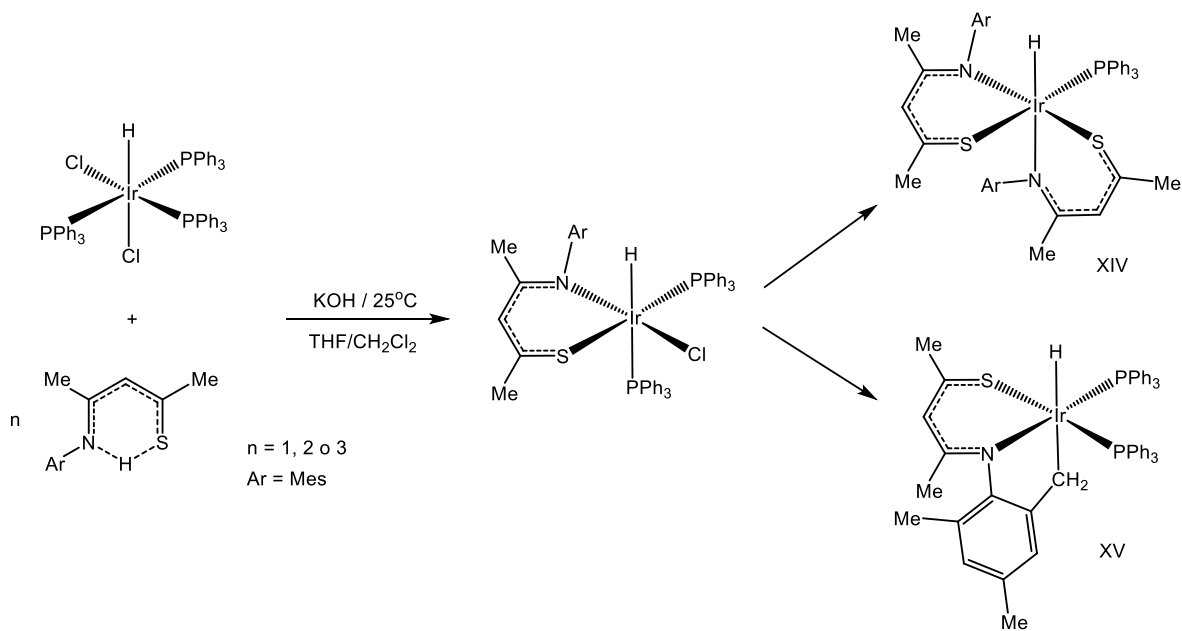
**Esquema I.10.** Compuestos de Pd(II) y Pt(II) con ligantes **SacNac** preparados en nuestro grupo de trabajo.

Posteriormente, en mi tesis de licenciatura<sup>22</sup>, se prepararon con buenos rendimientos los complejos de Ir(I) soportados por ligantes de tipo **AcNac** y **SacNac**, bajo la metodología descrita en el Esquema I.11. Se utilizó como coligante el ciclooctadieno, observándose que este no es un ligante lábil.



**Esquema I.11.** Compuestos de Ir(I) con ligantes **AcNac** y **SacNac**.

Se probó la reactividad de los dos tipos de ligantes frente al complejo de Ir(III),  $[\text{IrH}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_3]$ . Mientras que los ligantes **AcNac** no reaccionan, bajo las condiciones de estudio, con el material de partida de Ir(III), sí lo hacen los ligantes **SacNac**, de lo cual se obtuvieron los complejos XIV y XV descritos en el Esquema I.12. Estos complejos resultaron ser inestables, descomponiéndose en disolución, por lo que no se pudieron caracterizar de manera adecuada. Por ahora no se han encontrado las condiciones para sintetizar los análogos con ligantes **AcNac**.



**Esquema I.12.** Síntesis de compuestos XIV y XV.

#### I.4. Activaciones de enlace

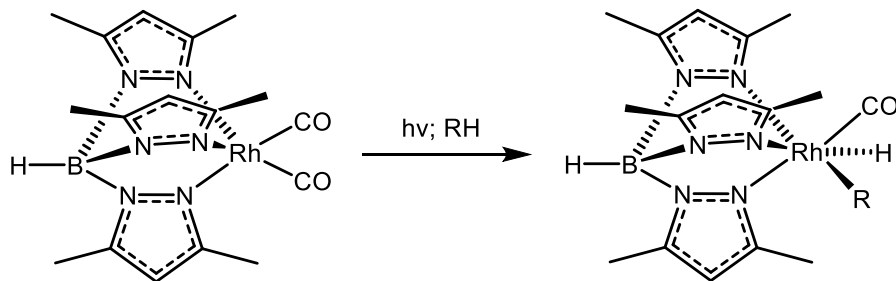
Una de las reacciones más importantes en química organometálica, es la activación selectiva del enlace C—H en compuestos orgánicos, en forma estequiométrica o catalítica, mediante el uso de complejos de metales de transición<sup>23</sup>. Su importancia radica en que un grupo funcional puede ser introducido a compuestos tales como alcanos o aromáticos, es decir la conversión a compuestos orgánicos funcionalizados<sup>24</sup>. Una de las propiedades más importantes de los compuestos organometálicos de iridio es precisamente su capacidad de llevar a cabo este tipo reacciones de activación de enlace C—H.

La activación de enlace C—H consiste en tratar el enlace C—H de una forma tal que permita a una especie externa reaccionar rápidamente con el átomo de C generando un producto en el que el enlace C—H ha sido reemplazado por un nuevo enlace C—X donde X suele ser un átomo de C de otra molécula, nitrógeno u oxígeno<sup>25</sup>.

Unos de los ligantes más utilizados para la activación de enlace C—H son los tris(pirazolil)boratos (**Tp**), los cuales fueron descubiertos por Trofimenko<sup>26</sup>.

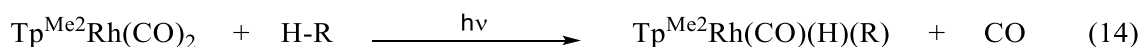
Son ligantes monoaniónicos que actúan como ligantes auxiliares en una gran variedad de aplicaciones gracias a su habilidad de estabilizar una gran variedad de compuestos de coordinación y organometálicos con distintos metales de transición.

Graham y colaboradores en 1987<sup>27</sup>, fueron de los primeros en reportar una activación de enlace de manera eficiente utilizando ligantes **Tp**. El compuesto  $\text{RhTp}^{\text{Me}_2}(\text{CO})_2$  fue irradiado en benceno o ciclohexano dando como resultado compuestos de Rh(III)  $\text{RhTp}^{\text{Me}_2}(\text{ph})\text{H}(\text{CO})$  y  $\text{RhTp}^{\text{Me}_2}(\text{ciclohexil})\text{H}(\text{CO})$  respectivamente (Esquema I.13).

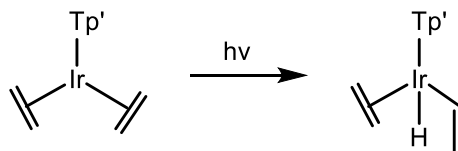


Esquema I.13. Activación de enlace con ligantes **Tp**.

En general, esta reacción se lleva a cabo mediante la activación fotoquímica del sustrato  $\text{RhTp}^{\text{Me}_2}(\text{CO})_2$ , resultando en la pérdida de una molécula de CO y la adición oxidante del grupo H—R, dando lugar al compuesto  $\text{TpMe}_2\text{Rh}(\text{CO})(\text{H})(\text{R})$   $\text{RhTp}^{\text{Me}_2}(\text{R})\text{H}(\text{CO})$  (Esquema I.14).

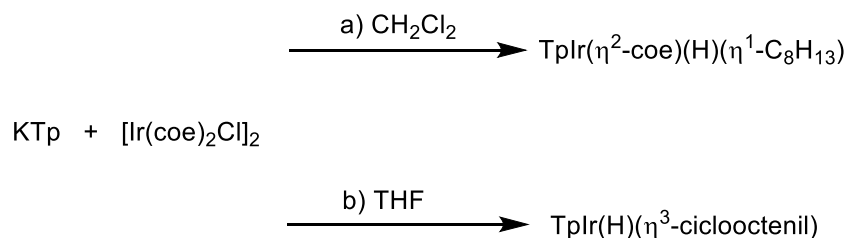


Numerosos estudios han demostrado que complejos de metales de transición con 1-3 dienos llevan a cabo diversos procesos catalíticos. Dado a la estabilidad que proporcionan los ligantes **Tp** hacia compuestos de coordinación y organometálicos, Crabtree y colaboradores<sup>28</sup> describieron que la irradiación fotoquímica del compuesto  $[\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Tp}]$  da lugar a la especie vinil-hidruro  $[\text{Ir}(\eta^2\text{-C}_2\text{H}_4)(\text{H})(\eta^1\text{-CH=CH}_2)\text{Tp}]$  (Esquema I.15). Este proceso de isomerización suele ser termodinámicamente desfavorable. Este comportamiento inusual puede ser atribuido tanto a la naturaleza dura del ligando **Tp'**, la cual permite interaccionar favorablemente con especies de Ir(III), así como a la geometría octaédrica inducida por el mismo **Tp'**.



**Esquema I.15.** Formación de especie vinil-hidruro.

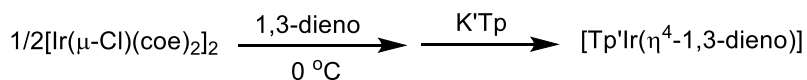
Por otra parte, Luis Oro y colaboradores<sup>29</sup>, estudiaron la reacción del compuesto  $[\text{Ir}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$  con la sal **KTp**. La reacción fue llevada a cabo en 2 diferentes disolventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y THF. Cuando se utiliza  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  el complejo formado es el  $[\text{Ir}(\eta^2\text{-coe})(\text{H})(\eta^1\text{-C}_8\text{H}_{13})\text{Tp}]$ , mientras que si el disolvente es THF se obtiene el producto alilo  $[\text{Ir}(\text{H})(\eta^3\text{-ciclooctenil})\text{Tp}]$  (Esquema I.16). Este estudio nos resalta la importancia de la selección de condiciones para obtener el producto deseado.


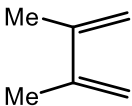

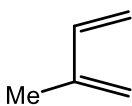
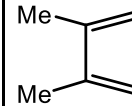
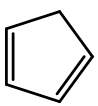
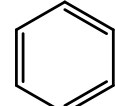


**Esquema I.16.** Productos obtenidos variando el disolvente.

Ernesto y colaboradores realizaron la síntesis de una serie de compuestos de Ir(I) y ligante **Tp'** con una gran variedad de dienos conjugados<sup>30</sup>. Estos tienen la fórmula general [**Tp'**Ir(dieno)], donde **Tp'** = hidrottris(1-pirazolil)borato, **Tp** o hidrottris(3,5-dimetil-1-pirazolil)borato, **Tp\*** y dieno = dieno conjugado. Utilizaron la metodología mencionada en el párrafo anterior por Luis Oro y colaboradores para complejos con bisetileno<sup>29</sup>.

Ya sintetizados se probaron en la activación fotoquímica del enlace C—H obteniendo con buenos resultados una serie de compuestos [**Tp'**Ir( $\eta^4$ -1,3-dieno)] (Esquema I.17).



Ligante Tp'	Tp	Tp	Tp*	Tp*	Tp*	Tp*	Tp*
Dieno							
Compuesto	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII

**Esquema I.17.** Obtención de  $\eta^4$ -1,3-dienos.

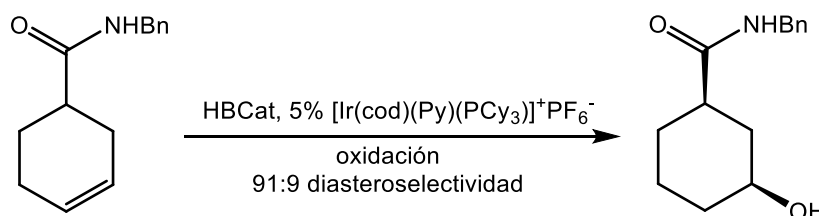


## I.5. Hidroboración

Dentro de las activaciones de enlace catalizadas por iridio, existe un grupo de reacciones de importancia debido a su aplicación sintética conocidas como borilación e hidroboración. La hidroboración consiste en la adición de un borano sobre un enlace múltiple C—C para dar compuestos alquil- y 1-alquencilboro, los cuales a su vez pueden ser sustituidos por diferentes grupos funcionales para obtener así una amplia variedad de alquenos funcionalizados<sup>31-32</sup>.

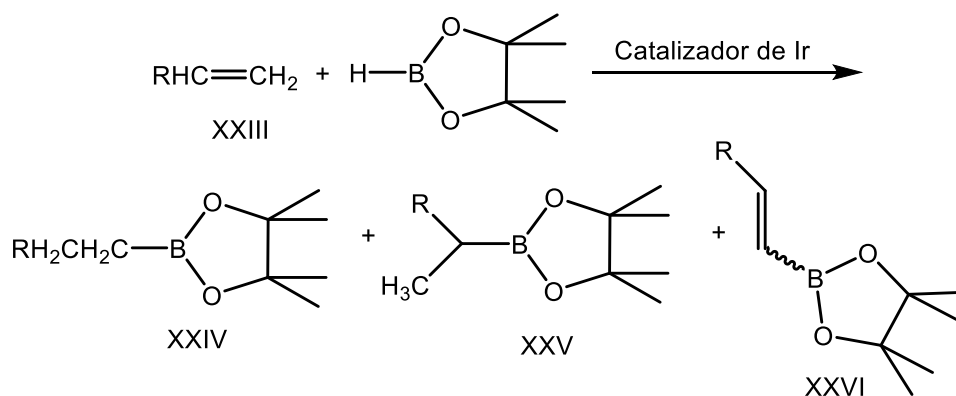
Una característica importante de la hidroboración es su enantioselectividad<sup>33</sup>, lo cual permite su aplicación en la fabricación de fármacos y productos naturales<sup>34</sup>.

Fue descubierta por Brown en 1956<sup>35</sup>, no requiere catalizador cuando el agente de boro es un borano, sin embargo, cuando se utiliza un agente en el cual el boro está unido a un heteroátomo se requieren altas temperaturas o el uso de un catalizador<sup>36</sup>. El catalizador más utilizado es rodio seguido por iridio. Como ejemplo de este último el catalizador de Crabtree  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{PCy}_3(\text{py})]^+\text{PF}_6^-$ , Evans y colaboradores encontraron que este es muy efectivo para la hidroboración de amidas<sup>37</sup> (Esquema I.18).



**Esquema I.18.** Hidroboración con el complejo de Crabtree.

En determinados catalizadores es necesario la presencia de ligandos externos al complejo que estabilicen los intermediarios durante el proceso catalítico de la hidroboración, en este sentido Yamamoto y colaboradores evaluaron una serie de catalizadores de Ir(I) y Rh(I) variando los ligandos externos o en ausencia de estos<sup>38</sup>. El sustrato utilizado fue el estireno y el reactivo de boro el pinacol borano. Ellos obtienen 3 productos, dos de ellos (XXIV y XXV) productos de hidroboración y un tercero (minoritario) producto de una borilación (Esquema I.19).



**Esquema I. 19.** Hidroboración con picanolborano.

En la siguiente tabla se muestran los rendimientos de algunas de las reacciones, así como la relación en porcentaje de los 3 productos obtenidos. Se obtienen rendimientos de moderados a buenos y notoriamente el producto de mayor relación es el 2, como era de esperarse pues es el menos impedido estéricamente.

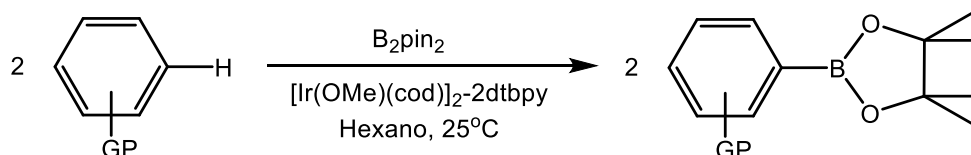
**Tabla I.1.** Hidroboración de estireno, rendimiento y relación de productos

Catalizador	Rendimiento	XXIV	XXV	XXVI
[RhCl(cod)] <sub>2</sub>	48	75	2	23
[IrCl(cod)] <sub>2</sub>	80	62	8	30
1/2[IrCl(cod)] <sub>2</sub> /dppe	93	100	0	0
1/2[IrCl(cod)] <sub>2</sub> /dppm	73	38	42	20
1/2[IrCl(cod)] <sub>2</sub> /dppp	97	100	0	0
1/2[IrCl(cod)] <sub>2</sub> /dppb	94	98	0	2
[IrCl(cod) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	19	67	11	22
[IrCl(cod)]PF <sub>6</sub> /dppm	63	96	0	4
[IrCl(cod) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> /dppp	26	60	13	27

## I.6. Borilación

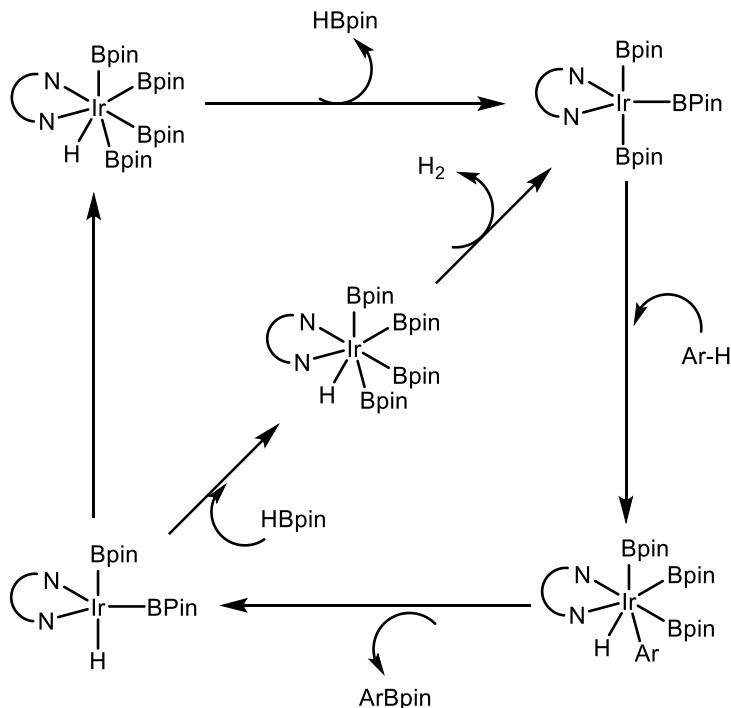
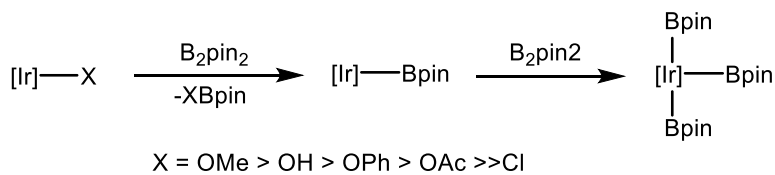
A diferencia de la hidroboración, las reacciones de borilación consisten en reacciones de sustitución, de un enlace C—H se obtiene a uno C—B mediante activación de enlace. Su importancia radica en la alta selectividad y altos rendimientos para la obtención de ésteres alquil-, arilboronato<sup>39</sup>. Estos al igual que otros compuestos de organoboro son útiles principalmente como intermediarios sintéticos.

Al igual que en las reacciones de hidroboración unos de los catalizadores más utilizados son de Iridio. Ishiyama y Miyaura utilizaron catalizadores de este metal con ligantes 2,2-bipiridina<sup>40</sup>. Catalizaron con buenos rendimientos una serie de arenos (Benceno mono- y di-sustituido) y heteroareños (tiofeno, furano y pirrol) utilizando como fuente de boro pinacol borano y/o bis(pinacolato)diboro (Esquema I.20).



**Esquema I.20.** Borilación de arenos con  $B_2pin_2$ .

Estudiaron además el ciclo catalítico de la reacción, encontrando que en el ciclo se da la formación de especies tipo tris(boril)iridio(III), las cuales pasan mediante adición oxidante y eliminación reductora por especies de iridio en estado de oxidación de (III)/(V) (Esquema I.21). El ciclo catalítico es análogo al publicado por Huiyuan Chen y colaboradores<sup>41</sup> el cual ha sido corroborado por Tamura y colaboradores mediante cálculos teóricos<sup>42</sup>.



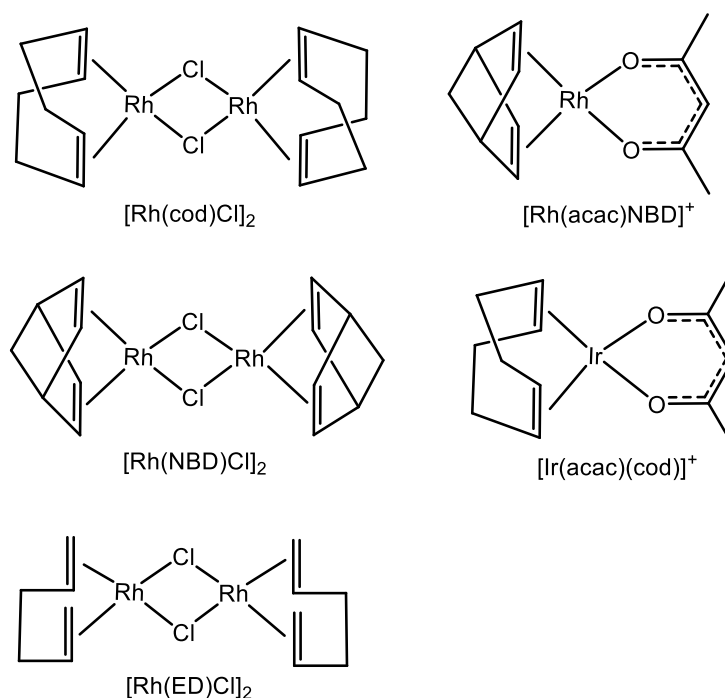
**Esquema I.21.** Ciclo catalítico de la borilación.

Recientemente en 2013 el grupo de Preshlock y colaboradores publicaron un review en el cual se evaluó la eficiencia de las borilaciones C—H catalizadas por Ir en función del catalizador, el reactivo de boro, ligantes, orden de adición, temperatura, disolvente y sustrato<sup>43</sup>. Este trabajo resulta útil para diseñar las condiciones de reacción para la borilación de distintos sustratos, especialmente aquellos más difíciles de borilar.

### I.7. Complejos de iridio como agentes anticancerígenos

Desde la aparición de compuestos de platino como agentes anticancerígenos (principalmente cisplatino) se han buscado otros basados en diferentes metales que cumplan la misma función. Los metales más reportados al 2013 son en orden decreciente platino, rodio, rutenio e iridio<sup>44</sup>.

Inicialmente se buscaron complejos de Ir(I), los cuales suelen tener una geometría plano-cuadrada tal como el cisplatino. Uno de los primeros ejemplos es de Girdali y colaboradores, quienes, en 1978, sintetizaron una serie de complejos de Ir(I) y Rh(I) con capacidad antitumoral<sup>45</sup> (Figura I.7).



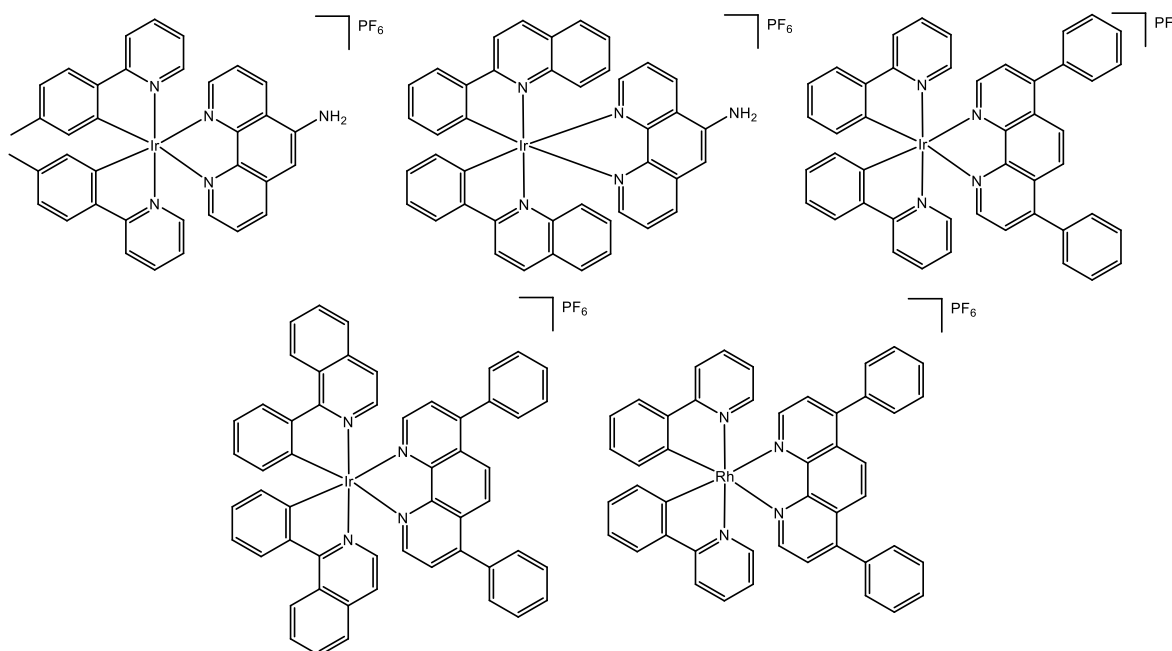
**Figura I.7.** Compuestos de Ir(I) y Rh(I) con capacidad antitumoral

Centrándonos en el complejo de  $[Ir(\mathbf{AcAc})(cod)]$ , dio un alto porcentaje de curación en ratones con ascitis de Ehrlich, además que inhibió el crecimiento de carcinoma subcutáneo de pulmón de Lewis en ratones.

Recientemente, los estudios sobre compuestos anticancerígenos de Iridio se han centrado más en el estado de oxidación (III), esto se debe a que han demostrado tener alta actividad antiproliferativa frente a células cancerígenas<sup>46 y 47</sup>. Este comportamiento se cree que es debido a la geometría que presentan sus complejos, a su capacidad de llevar a cabo

intercambios con biomoléculas y a factores estéricos y electrónicos. Esto en general para el grupo 9 de los metales de transición.

Un ejemplo importante fue publicado por L. Lu y colaboradores en la revista *nature* en 2015<sup>48</sup>. En este trabajo estudian la capacidad antimicrobiana y antiproliferativa de una serie de complejos ciclometalados de Ir(III) con estructura general  $[M(C^{\wedge}N)_2(N^{\wedge}N)]^+$  (M = Ir o Rh) (Figura I.8).



**Figura I.8.** Compuestos ciclometalados de Ir(III)

El complejo de mayor actividad resulto ser (M = Ir, N^wedge N = 5-amino-1, 10-fenantrolina y C^wedge N = 2-(p-tolil)piridina) el cual muestra una inhibición importante del crecimiento de *Staphylococcus aureus*, además, mostró citotoxicidad frente a un numero de células cancerígenas, especialmente células de ovario, cervicales y melanoma. Reportan que de su conocimiento este es el primer ejemplo de un compuesto organometálico del grupo 9 sustitucionalmente inerte capaz de inhibir *S. aureus*.

## I.8. Hipótesis

Los complejos de Ir(I) previamente sintetizados ( $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{cod})]$ ) mostrarán actividad catalítica en la activación de enlace C—H. Se podrán estabilizar los complejos de Ir(I) conteniendo como ligantes **SacNac** y como coligantes fosfinas y etileno, los cuales son lábiles. Además, presentarán las características electrónicas y estéricas adecuadas para su uso potencial en la activación de moléculas pequeñas y de enlaces C—H y C—X. Por otro lado, la utilización de los ligantes **SacNac** de manera protonada o como sales, conducirá a compuestos con diferentes modos de coordinación del ligante.

## I.9. Objetivo general

Continuar con el desarrollo de la línea de investigación sobre la síntesis de nuevos compuestos de Iridio con ligantes tipo **SacNac**, así como realizar las pruebas de reactividad de dichos compuestos.

## I.10. Objetivos específicos

1. Preparar los ligantes **SacNac**.
2. Sintetizar los compuestos  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{cod})]$ .
3. Realizar pruebas de estabilidad de estos compuestos.
4. Probar su actividad catalítica.
5. Sintetizar y caracterizar compuestos de Ir(III),  $[\text{Ir}(\text{Cl})_2\text{H}(\text{SacNacH})_2(\text{PR}_3)]$ .
6. Sintetizar y caracterizar compuestos del tipo  $[\text{IrL}_2(\text{SacNac})]$  (donde L=  $\text{PR}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).
7. Estudiar la reactividad de estos complejos hacia moléculas pequeñas como el  $\text{H}_2$ .

## Capítulo II. Parte Experimental

### II.1. Consideraciones generales.

En este capítulo se describe la metodología llevada a cabo para la síntesis y la caracterización de los ligantes y de los complejos que se obtuvieron en este trabajo, así como las especificaciones de los reactivos y de los aparatos empleados para la caracterización.

Los reactivos y disolventes utilizados para la presente investigación fueron de la marca Sigma-Aldrich y KEM, los cuales se usaron sin previa purificación. Los disolventes Et<sub>2</sub>O, THF, éter de petróleo, y tolueno se secaron con sodio metálico y se empleó benzofenona como indicador en los dos primeros. El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó con hidruro de calcio. Las reacciones se llevaron a cabo bajo nitrógeno utilizando la técnica Schlenk.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H, de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, <sup>31</sup>P, así como los espectros bidimensionales COSY, NOESY, HMBC y HSQC, se registraron en un equipo Bruker de 500 MHz empleando CDCl<sub>3</sub> o C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> como disolvente con tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Las señales son abreviadas de la siguiente manera: s = singulete; d = doblete; t = triplete; h = heptuplete; m = multiplete.

Las pruebas de estabilidad fotoquímica se realizaron en un reactor fotoquímico modelo RF-180 marca EVEL

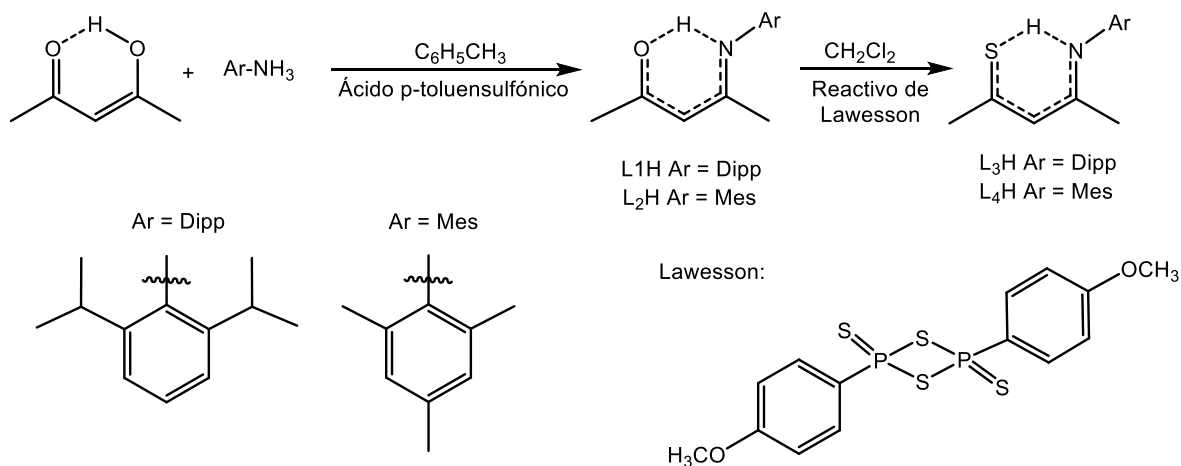
Los cálculos de optimización fueron realizados utilizando el funcional a un nivel de *m06l* en el programa Gaussian09 con un conjunto base 6-31G(d) y pseudopotencial *modified LANL2DZ*.

La síntesis y caracterización de los ligantes **L<sub>1</sub>H-L<sub>4</sub>H**, así como de los compuestos **1**, **2**, **3**, **4** y **6** ya se encuentra reportada en mi tesis de licenciatura, sin embargo, se coloca su caracterización a modo de comparación con los nuevos compuestos que aquí se reportan.



## II.2. Síntesis de ligantes L<sub>1</sub>H-L<sub>4</sub>H

Se sintetizaron los ligantes **AcNac** (L<sub>1</sub>H y L<sub>2</sub>H) y **SacNac** (L<sub>3</sub>H y L<sub>4</sub>H) bajo la metodología reportada por el grupo de investigación<sup>21</sup>, la cual se resume en el siguiente esquema:



### Datos espectroscópicos y analíticos de L<sub>1</sub>H

Peso Molecular: 259.387 g/mol.

IR (KBr cm<sup>-1</sup>):  $\nu(\text{CO})$  1610,  $\nu(\text{CN})$  1570 cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 1.15, 1.22 (d, 1:1, 12 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.94 Hz, 2 CHMe<sub>2</sub>), 1.64 (s, 3 H, (CN)Me), 2.12 (s, 3 H, (CO)Me), 3.04 (h, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.94 Hz, 2 CHMe<sub>2</sub>), 5.21 (s, 1 H, CH), 7.17, 7.29 (t, d, 1:2, 3 H, 3 CH<sub>Ar</sub>), 12.06 (s, 1 H, O-H-N) ppm.

RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 18.8 ((CN)Me), 22.3, 24.2 (CHMe<sub>2</sub>), 28.2 (CHMe<sub>2</sub>), 28.7 ((CO)Me), 95.32 (CH), 123.2, 127.9 (*m*-, *p*-CH<sub>Ar</sub>), 146.0 (C<sub>q</sub>CHMe<sub>2</sub>), 146.0 (C<sub>q</sub>), 162.8 (CN), 195.5 (CO) ppm.

### Datos espectroscópicos y analíticos de L<sub>2</sub>H

Peso molecular: 217.307 g/mol.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu(\text{CO})$  1613,  $\nu(\text{CN})$  1572 cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 1.63 (s, 3 H, (CN)Me), 2.10 (s, 3 H, (CO)Me), 2.16 (s, 6 H, 2 *o*-CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3 H, (*p*-CH<sub>3</sub>)), 5.20 (s, 1 H, CH), 6.90 (s, 2 H, 2 CH<sub>Ar</sub>), 11.85 (s, 1 H, O-H-N) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125.7 MHz, 25 °C):**  $\delta$  = 17.9 (*o*- $\text{CH}_3$ ), 18.6 ((*CN*)*Me*), 20.7 (*p*- $\text{CH}_3$ ), 28.8 ((*CO*)*Me*), 95.5 (CH), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{q-orto}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{q-para}}$ ), 136.8 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 162.8 (CN), 195.5 (CO) ppm.

#### Datos espectroscópicos y analíticos de $\text{L}_3\text{H}$

Peso molecular: 275.450 g/mol.

Anal Calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NS}$ : C, 74.13; H, 9.15; N, 5.08; S, 11.64. Encontrado: C, 74.11; H, 9.10; N, 5.10; S, 11.60.

**IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\nu(\text{CN})$  1570,  $\nu(\text{CS})$  1100  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 25 °C):**  $\delta$  = 1.18, 1.23 (d, 12 H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.94$  Hz, 2  $\text{CHMe}_2$ ), 1.81 (s, 3 H, (*CN*)*Me*), 2.65 (s, 3 H, (*CS*)*Me*), 2.94 (h, 2 H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.75$  Hz, 2  $\text{CHMe}_2$ ), 6.31 (s, 1 H, CH), 7.22, 7.34 (d, t, 2:1, 3 H, 3  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 15.28 (s, 1 H, S-H-N) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125.7 MHz, 25 °C):**  $\delta$  = 20.8 ((*CN*)*Me*), 22.5, 24.9 ( $\text{CHMe}_2$ ), 28.6 ( $\text{CHMe}_2$ ), 38.8 ((*CS*)*Me*), 112.7 (CH), 123.7, 128.7 (*m*-, *p*- $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.4, 140.3 ( $\text{C}_{\text{qCHMe}_2}$ ), 145.1 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 166.3 (CN), 206.9 (CS) ppm.

#### Datos espectroscópicos y analíticos de $\text{L}_4\text{H}$

Peso molecular: 233.372 g/mol

Anal Calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NS}$ : C, 72.05; H, 8.21; N, 6.00; S, 13.74. Encontrado: C, 72.03; H, 8.15; N, 6.03; S, 13.65.

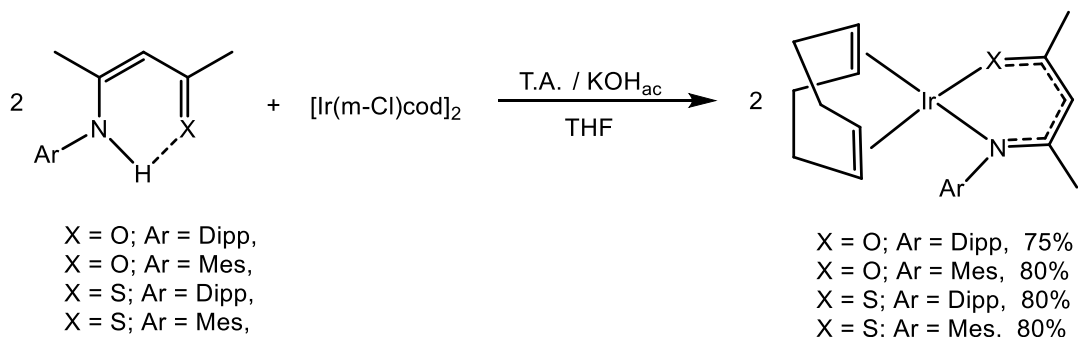
**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\nu(\text{CN})$  1570,  $\nu(\text{CS})$  1100  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 25 °C):**  $\delta$  = 1.81 (s, 3 H, (*CN*)*Me*), 2.17 (s, 6 H, 2 *o*- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (s, 3 H, *p*- $\text{CH}_3$ ), 2.63 (s, 3 H, (*CS*)*Me*), 6.31 (s, 1 H, CH), 6.94 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 15.12 (s, 1 H, S-H-N) ppm.

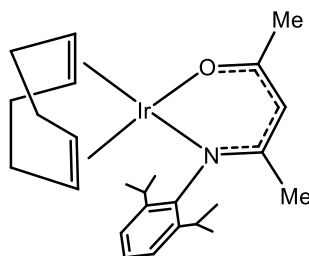
**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125.7 MHz, 25 °C):**  $\delta$  = 18.2 (*o*- $\text{CH}_3$ ), 20.5 (*p*- $\text{CH}_3$ ), 20.9 ((*CN*)*Me*), 38.8 ((*CS*)*Me*), 112.9 (CH), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.9 ( $\text{C}_{\text{q-orto}}$ ), 134.4 ( $\text{C}_{\text{q-para}}$ ), 137.6 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 166.2 (CN), 206.6 (CS) ppm.

### II.3. Síntesis de complejos 1-4

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos **1-4**:



#### II.3.1. Síntesis de $[\text{Ir}(\text{L}_1)(\text{cod})]$ , **1**.



A un tubo Schlenk se añadió 0.25 mmol (64.80 mg) de 4-(2,6-diisopropilfenil)amin-3-penten-2-ona (**L<sub>1</sub>H**), 0.125 mmol (83.90 mg) de  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  y 0.3 mmol (16.82 mg) de KOH en una mezcla de disolventes de 15 mL de THF y 0.6 mL de agua previamente desoxigenados. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas, después se llevó a sequedad hasta obtener un sólido de color amarillo del cual se hicieron tres extracciones con 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El compuesto se obtuvo por cristalización en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexanos, como cristales de color amarillo con un rendimiento del 75%.

#### Datos espectroscópicos y analíticos de **1**

Peso molecular: 559.785 g/mol

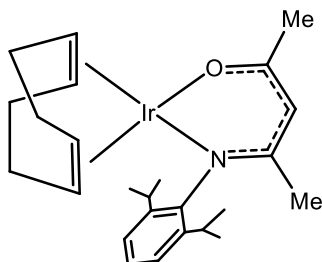
IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{CN})$  1568,  $\nu(\text{CO})$  1516  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 1.06, 1.36 (d, 1:1, 12 H,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6.79 Hz, 2  $\text{CHMe}_2$ ), 1.48-1.62, 2.05-2.17 (m, 1:1, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ , de cod), 1.68 (s, 3 H, (CN)Me), 2.11 (s, 3

H, (CO)Me), 2.61, 4.11 (m, 1:1, 4 H, 4 =CH, de cod), 3.21 (h, 2 H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.79$  Hz, CHMe<sub>2</sub>), 5.32 (s, 1 H, CH), 7.12, 7.17 (m, 1:2, 3 H, 3 CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25 °C):**  $\delta = 24.1, 25.1$  (CHMe<sub>2</sub>), 25.8 ((CN)Me), 26.6 ((CO)Me), 27.9 (CHMe<sub>2</sub>), 29.5, 32.3 (CH<sub>2</sub> de cod), 58.8, 65.4 (=CH de cod), 100.3 (CH), 123.7, 126.4 (*m*-, *p*-CH<sub>Ar</sub>), 141.3 (C<sub>q</sub>CHMe<sub>2</sub>), 144.4 (C<sub>q</sub>), 165.3 (CN), 177.5 (CO) ppm.

### II.3.2. Síntesis de [Ir(L<sub>2</sub>)(cod)], 2.



En un tubo Schlenk se adicionaron 0.3 mmol (65.2 mg) de 4-(2,4,6-trimetilfenil)amin-3-penten-2-ona (L<sub>2</sub>H), 0.15 mmol (100.70 mg) de [Ir(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub> y 0.3 mmol (16.82 mg) de KOH en una mezcla de 15 mL de THF y 0.5 mL de agua previamente desoxigenados. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se llevó a sequedad hasta obtener un sólido amarillo del cual se hicieron dos extracciones con 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El compuesto se obtuvo como cristales de color amarillo, por cristalización en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos, con un rendimiento del 80%.

#### Datos espectroscópicos y analíticos de 2

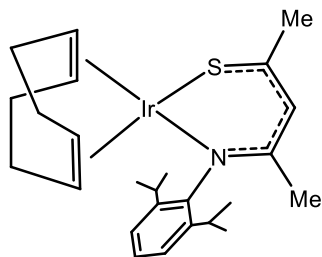
Peso molecular: 517.77 g/mol

**IR (KBr cm<sup>-1</sup>):**  $\nu(\text{CN})$  1562,  $\nu(\text{CO})$  1516 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25 °C):**  $\delta = 1.50$ -1.63, 2.08-2.18 (m, 1:1, 8 H, 4 CH<sub>2</sub> de cod), 1.52 (s, 3 H, (CN)Me), 2.10 (s, 3 H, (CO)Me), 2.15 (s, 6 H, 2 *p*-CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3 H, (*o*-CH<sub>3</sub>)), 2.51, 4.10 (m, 1:1, 4 H, 4 =CH de cod), 5.33 (s, 1 H, CH), 6.88, (s, 2 H, 2 CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (CDCl<sub>3</sub>, 125.7 MHz, 25 °C):**  $\delta = 18.6$  (*o*-CH<sub>3</sub>), 20.9 (*p*-CH<sub>3</sub>), 24.2 ((CN)Me), 26.6 ((CO)Me), 29.5, 32.7 (CH<sub>2</sub> de cod), 58.7, 65.2 (=CH de cod), 100.5 (CH), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 130.7 (C<sub>q-orto</sub>), 134.7 (C<sub>q-para</sub>), 144.6 (C<sub>q</sub>), 164.6 (CN), 178.1 (CO) ppm.

### II.3.3. Síntesis de $[Ir(L_3)(cod)]$ , 3.



En un tubo Schlenk se adicionaron 0.5 mmol (137.70 mg) de 4-(2,6-diisopropilfenil)amin-3-penten-2-tiona (**L<sub>3</sub>H**), 0.25 mmol (167.90 mg) de  $[Ir(\mu-Cl)(cod)]_2$  y 0.6 mmol (33.60 mg) de KOH en una mezcla de 15 mL de THF y 0.6 mL de agua previamente desoxigenados. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se llevó a sequedad hasta obtener un sólido naranja del cual se hicieron tres extracciones con 10 mL de  $CH_2Cl_2$ . El compuesto final se obtuvo como un sólido cristalino de color amarillo-naranja, por cristalización en una mezcla de  $CH_2Cl_2$ /hexanos, con un rendimiento del 80%.

#### Datos espectroscópicos y analíticos de 3.

Peso molecular: 575.850 g/mol

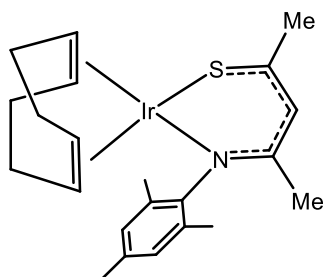
Anal. Calcd. (%) para  $C_{25}H_{36}NSIr$ : C, 52.23; H, 6.31; N, 2.44 Experimental: C, 52.07; H, 7.09, N, 2.44.

IR (KBr  $cm^{-1}$ ):  $\nu(CN)$  1558,  $\nu(CS)$  822  $cm^{-1}$ .

RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 500 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 1.05, 1.33 (d, 12 H,  $^3J_{HH}$  = 6.75 Hz, 2  $CHMe_2$ ), 1.69, 1.79, 2.08 (m, 1:1:2, 8 H,  $CH_2$  de cod), 1.81 (s, 3 H, (CN)Me), 2.53 (s, 3 H, (CS)Me), 3.02, 4.03 (s, 1:1, 4 H, 4 =CH de cod), 3.05 (h, 2 H,  $^3J_{HH}$  = 6.75 Hz,  $CHMe_2$ ), 6.60 (s, 1 H, CH), 7.17, 7.22 (t, d, 1:2, 3 H, 3  $CH_{Ar}$ ) ppm.

RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ , 125.7 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 24.1, 25.0 ( $CHMe_2$ ), 28.0 ( $CHMe_2$ ), 29.5 ((CN)Me), 30.2, 31.3 ( $CH_2$  de cod), 31.4 ((CS)Me), 58.2, 73.2 (=CH de cod), 121.6 (CH), 123.9, 126.7 (*m*-, *p*- $CH_{Ar}$ ), 140.3 ( $C_qCHMe_2$ ), 146.9, ( $C_q$ ), 164.5 (CN), 165.5 (CS) ppm.

### II.3.4. Síntesis de $[Ir(L_4)(cod)], 4$ .



En un tubo Schlenk se adicionaron 0.25 mmol (58.30 mg) de 4-(2,4,6-trimetilfenil)amin-3-penten-2-tiona ( $L_4H$ ), 0.125 mmol (83.9 mg) de  $[Ir(\mu-Cl)(cod)]_2$  y 0.3 mmol (16.82 mg) de KOH en una mezcla de 10 mL de THF y 0.5 mL de agua previamente desoxigenados. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se llevó a sequedad hasta obtener un sólido naranja del cual se hicieron dos extracciones con 10 mL de  $CH_2Cl_2$ . El compuesto final se obtuvo por cristalización en una mezcla de  $CH_2Cl_2$ /hexanos, como un sólido cristalino de color amarillo-naranja con un rendimiento del 80%.

#### Datos espectroscópicos y analíticos de 4

Peso molecular: 533.770 g/mol

Anal. Calcd para  $C_{22}H_{30}NSIr$ : C, 49.60; H, 5.68; N, 2.63. Encontrado: C, 49.96; H, 5.48, N, 2.58.

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ):  $\nu(CN)$  1547,  $\nu(CS)$  815  $cm^{-1}$ .

RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 500 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 1.65 (s, 3 H, (CN)Me), 1.70-1.75, 1.78-1.83, 2.03-2.16 (m, 1:1:2, 8 H, 4  $CH_2$  de cod), 2.10 (s, 6 H, *o*- $CH_3$ ), 2.34 (s, 3 H, *p*- $CH_3$ ), 2.52 (s, 3 H, (CS)Me), 2.95, 4.04 (m, 1:1, 4 H, 4 =CH de cod), 6.63 (s, 1 H, CH), 6.93 (s, 2 H, 2  $CH_{Ar}$ ) ppm.

RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ , 125.7 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 18.7 (*o*- $CH_3$ ), 20.9 (*p*- $CH_3$ ), 27.7 ((CN)Me), 31.4 ((CS)Me), 30.2, 31.7 ( $CH_2$  de cod), 58.1, 73.1 (=CH de cod), 122.0 (CH), 129.2 ( $CH_{Ar}$ ), 129.8 ( $C_{q-orto}$ ), 135.1 ( $C_{q-para}$ ), 147.0 ( $C_q$ ), 164.6 (CN), 165.5 (CS) ppm.

## II.4. Hidroboraciones

En diferentes ampollas se colocaron los compuestos **1**, **2**, **3** y **4** (0.0075 mmol, 1.5 % mol). El sistema se desoxigenó y se adicionaron 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.6 mmol de pinacol borano, y 0.5 mmol de estireno. Posteriormente, la mezcla se llevó a reflujo (60 °C) durante 24 h. Sin previa purificación, se obtuvieron alícuotas para su análisis por RMN.

## II.5. Capacidad antitumoral (Realizadas por el Dr. Ángel Josabad Alonso Castro)

### II.5.1. Líneas celulares y condiciones de cultivo

Las líneas celulares de adenocarcinoma colorrectal (SW-620), carcinoma de mama (MDA-MB231), adenocarcinoma de pulmón (SKLU1), carcinoma cervical (SiHa) y glioblastoma (U87), así como los queratinocitos humanos inmortalizados (HaCaT) se mantuvieron en RPMI suplementado con un 8% de suero bovino fetal y antibióticos (100 U / ml de penicilina y 100 pg / ml de estreptomina). Todas las líneas celulares se obtuvieron de ATCC (Manassas, VA, EE. UU.) Y se cultivaron a 37 ° C, en una atmósfera humidificada de 5% de CO<sub>2</sub>.

Las líneas celulares de cáncer humano se sembraron en microplacas de 96 pocillos a una densidad de 5000 células / pocillo. Después de 24 h de incubación, se añadieron a las células los compuestos a concentraciones que varían de 1 a 350 μM. Posteriormente, el ensayo se llevó a cabo con la metodología de Jacobo-Salcedo y colaboradores<sup>49</sup> y se midió la densidad óptica (O.D.) a 590 nm utilizando un lector de ELISA (Biorad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU.). Los pozos sin células se consideraron como blanco. La viabilidad de las células tratadas se estimó a partir del crecimiento relativo de acuerdo a la siguiente formula:

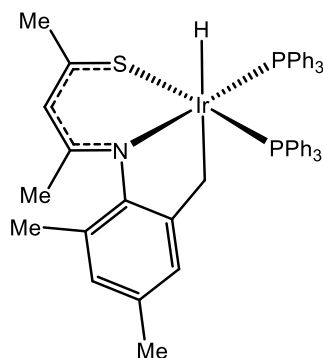
$$\text{relative viability} = \frac{\text{control O. D.} - \text{sample O. D.}}{\text{control O. D.}} \times 100$$

La concentración que conduce al 50% de inhibición de la viabilidad (IC<sub>50</sub>) también se calculó por análisis de regresión (porcentaje de supervivencia frente a concentración logarítmica).

## II.5.2. Animales

Los ratones macho Balb/c con un peso de 25 a 30 g, de la instalación animal de la Universidad de Guanajuato, se alojaron en jaulas aisladas a 24 ° C bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12:12. Se les suministró comida y agua ad libitum. Los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM 062-ZOO-1999 (Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio).

## II.6. Síntesis de $[Ir(H)(L_4)(PPh_3)_2]$ 6.



En un tubo Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 0.44 mmol (102.68 mg) de 4-(2,4,6-trimetilfenil)amin-3-penten-2-tiona (**L<sub>4</sub>H**) y 0.50 mmol (28 mg de KOH) en una mezcla de 10 mL de THF y 0.6 mL de agua desoxygenados. Se adicionaron gota a gota una solución del complejo de Ir(III),  $[Ir(H)(Cl)_2(PPh_3)_3]$ , (0.2 mmol (210.198 mg) disueltos en 4 mL de  $CH_2Cl_2$  desoxygenado). La reacción se mantuvo en agitación durante 16 h a temperatura ambiente, tornándose la disolución de color rojo; después se llevó a sequedad hasta obtener un precipitado viscoso que se lava tres veces con 5 mL de hexanos frío. A partir del sólido aceitoso de color rojo, se realizaron tres extracciones con 10 mL de éter etílico cada una, y la solución se llevó a sequedad. Posterior a este pretratamiento, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla éter etílico/hexano (13:1). Se obtuvo un sólido de color rojo oscuro con un rendimiento del 30%

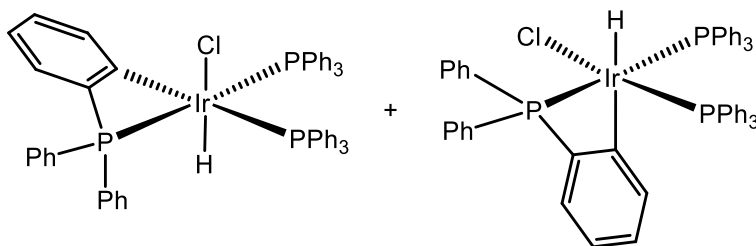


**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz, 25 °C):**  $\delta = -20.04$  (dd,  $^2J_{\text{HP}} = 21.1, 16.8$  Hz, 1 H, Ir—H), 1.19 (s, 3 H, (CN)Me), 1.97 (s, 3 H, (CS)Me), 1.56, 2.07 (s, 1:1, 6 H, *o*-, *p*-Me<sub>Ar</sub>), 2.07, 3.38 (m, ddd, 1:1,  $^2J_{\text{HH}} = 16.8$  Hz,  $^3J_{\text{HP}} = 6.8$  Hz, Ir—CH<sub>2</sub>), 5.58 (s, 1 H, CH), 6.37 (s, 1 H, H<sub>b</sub>), 6.52 (s, 1 H, H<sub>a</sub>), 7.00, 7.68 (d, 1:1, 12 H, *o*-CH de PPh<sub>3</sub>), 7.79 (m, 18 H, *m*-, *p*-CH de PPh<sub>3</sub>) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 125.7 MHz, 25 °C):**  $\delta = 5.5$  (Ir—CH<sub>2</sub>), 19.9, 20.6 (*o*-, *p*-Me<sub>Ar</sub>), 26.2((CN)Me), 31.4 ((CS)Me), 125.1 (CH), 126.9 (H<sub>b</sub>), 127.7 (*o*-C<sub>q</sub>Me<sub>Ar</sub>), 127.9, 129.2, 135.0 (*m*-, *p*-, *o*-CH de PPh<sub>3</sub>), 130.3 (H<sub>a</sub>), 132.3, (*p*-C<sub>q</sub>Me<sub>Ar</sub>), 134.6, (C<sub>q</sub> de PPh<sub>3</sub>) 148.1 (*o*-C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>), 156.1 (C<sub>q</sub>), 165.2 (CN), 165.7(CS) ppm.

**RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 202 MHz, 25 °C):**  $\delta = 15.94, 13.96$  (d, 1:1,  $^2J_{\text{PP}} = 19.6$  Hz) ppm.

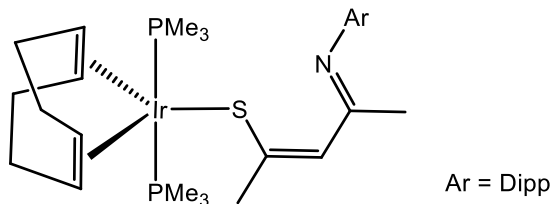
## II.7. Síntesis de los isómeros $[\text{IrCl}(\text{H})(\text{C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2)(\text{PPh}_3)_2]$ , 7 y 8.



En un tubo Schlenk se colocaron 50 mg ( $4.92 \times 10^{-5}$  mol) del complejo  $[\text{IrCl}(\text{PPh}_3)_3]$  y 11 mg ( $4.92 \times 10^{-5}$  mol) del ligante **L**<sub>4</sub>. El sistema se desoxigenó y se adicionaron 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  previamente desoxigenados y una solución con 10  $\mu\text{L}$  de trietilamina. Se dejó en agitación durante 6 h a la temperatura ambiente, tiempo en el cual la solución se tornó de un color rojizo.

## II.8. Síntesis de complejos con $\text{PMe}_3$

### II.8.1. Síntesis de $[\text{Ir}(\text{L}_3)(\text{PMe}_3)(\text{cod})]$ , 9.



En un tubo Schlenk se añadieron 40 mg ( $6.95 \times 10^{-5}$  mol) del complejo  $[\text{Ir}(\text{L}_3)(\text{cod})]$  y 5 mL de THF seco y desoxigenado. Una vez disuelto el complejo se adicionaron 0.21 mL (3 equivalentes) de una solución 1 M de trimetilfosfina en tolueno. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se llevó a sequedad hasta la obtención de un sólido de color amarillo, el cual descompone relativamente rápido en disolución.

Peso molecular: 650.92 g/mol.

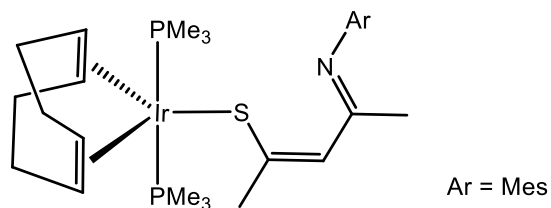
**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 25 °C):**  $\delta$  = 1.12, 1.14 (d, 1:1, 12 H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.79$  Hz, 2  $\text{CHMe}_2$ ), 1.50 (s, 18 H,  $\text{PMe}_3$ ), 1.77 (s, 3 H, (CN)Me), 2.40 (m, 1:1, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ , de cod), 2.55 (s, 3 H, (CO)Me), 3.12 (m, 4 H, 4 =CH, de cod), 2.85 (h, 2 H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.79$  Hz,  $\text{CHMe}_2$ ), 6.80 (s, 1 H, CH), 6.95, 7.07 (m, 1:2, 3 H, 3  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz, 25 °C):**  $\delta$  = 1.50 (d, 18 H,  $\text{PMe}_3$ ), 1.26, 1.28 (d, 1:1, 12 H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.79$  Hz, 2  $\text{CHMe}_2$ ), 1.94 (s, 3 H, (CN)Me), 2.09-2.13, 2.36-2.38 (m, 1:1, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ , de cod), 2.95 (s, 3 H, (CS)Me), 3.13-3.18 (m, 4 H, 4 =CH, de cod), 3.15 (h, 2 H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.79$  Hz,  $\text{CHMe}_2$ ), 7.05 (s, 1 H, CH), 7.25, 7.15 (m, 1:2, 3 H, 3  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 125.7 MHz, 25 °C):**  $\delta$  = 17.56 (dd, 17.56), 23.1, 23.8 ( $\text{CHMe}_2$ ), 28.79 ( $\text{CHMe}_2$ ), 22.1 ((CN)Me), 35.0, 35.1 ( $\text{CH}_2$  de cod), 25.79 ((CS)Me), 63.3, 63.4 (=CH de cod), 123.7 (CH), 123.2, 122.6 (*m*-, *p*- $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.3 ( $\text{C}_q\text{CHMe}_2$ ), 149.1, ( $\text{C}_q$ ), 158.5 (t, CN), 163.3 (CS) ppm.

**RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 202 MHz, 25 °C):**  $\delta$  = 54.95 ppm.

## II.8.2. Síntesis de $[\text{Ir}(\text{L}_4)(\text{PMe}_3)(\text{cod})]$ , 10.



En un tubo Schlenk se añadieron 40 mg ( $7.5 \times 10^{-5}$  mol) del complejo  $[\text{Ir}(\text{L}_4)(\text{cod})]$  y 5 mL de THF seco y desoxigenado. Una vez disuelto el complejo se adicionaron 0.22 mL (3 equivalentes) de una solución 1 M de trimetilfosfina en tolueno. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se llevó a sequedad hasta la obtención de un sólido de color amarillo, el cual descompone rápidamente en disolución.

Peso molecular: 608.84 g/mol.

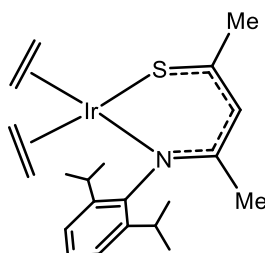
**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz, 25 °C):**  $\delta = 1.20$  (d, 18 H,  $\text{PMe}_3$ ), 1.89 (s, 3 H, (CN)Me), 2.10-2.14, 2.37-2.39 (m, 1:1, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ , de cod), 2.21 (s, 6 H, *o*- $\text{CH}_3$ ), 2.28 (s, 3 H, *p*- $\text{CH}_3$ ), 2.97 (s, 3 H, (CS)Me), 3.13-3.17 (m, 4 H, 4 =CH, de cod), 6.94 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.04 (s, 1 H, CH) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 125.7 MHz, 25 °C):**  $\delta = 17.56$  (dd,  $\text{PMe}_3$ ), 23.1, 23.8 ( $\text{CHMe}_2$ ), 28.79 ( $\text{CHMe}_2$ ), 22.1 ((CN)Me), 35.0, 35.1 ( $\text{CH}_2$  de cod), 25.79 ((CS)Me), 63.3, 63.4 (=CH de cod), 123.7 (CH), 123.2, 122.6 (*m*-, *p*- $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.3 ( $\text{C}_q\text{CHMe}_2$ ), 149.1, ( $\text{C}_q$ ), 158.5 (t, CN), 163.3 (CS) ppm.

**RMN de  $^{31}\text{P}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 202 MHz, 25 °C):**  $\delta = 54.95$  ppm.

## II.9. Síntesis de complejos bis-etileno

### II.9.1. Síntesis de $[\text{Ir}(\text{L}_3)(\text{H}_2\text{CCH}_2)]$ , 11.



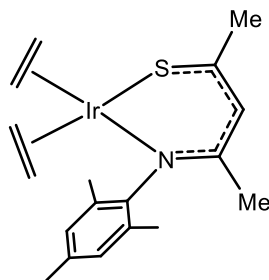
En un tubo Schlenk se colocaron 100 mg (0.1116 mmol) del complejo  $[\text{IrCl}(\text{coe})_2]_2$  y 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y desoxigenado. Se llevó la solución a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  en un baño de acetona y se burbujó etileno ( $\text{C}_2\text{H}_2$ ) durante 2 minutos, tiempo en el cual la solución se vuelve incolora. En un segundo tubo se preparó la sal del ligante  $\text{L}_3$ . Para esto, se colocaron 61.5 mg (2 equivalentes) de  $\text{L}_3$  y 5 mL de éter etílico. Se llevó la solución a  $-55\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregaron 0.6 mL de la solución 0.5 M de MeLi en éter etílico, se agitó hasta obtener una solución de color amarillo pálido. La solución resultante se adicionó al tubo que contiene el dímero  $[\text{IrCl}(\text{coe})_2]_2$  en THF. La reacción se mantuvo a  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 horas y posteriormente se llevó a sequedad.

Peso molecular: 522.773 g/mol.

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ):**  $\delta = 0.91, 1.26$  (d, 12 H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.75\text{ Hz}$ , 2  $\text{CHMe}_2$ ), 1.61 (s, 3 H, (CN)Me), 1.64, 1.99, 2.42, 3.51 (m, 2:2:2:2, 8 H, 4  $\text{CH}_2$  de etileno), 2.43 (s, 3 H, (CS)Me), 3.00 (h, 2 H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.75\text{ Hz}$ ,  $\text{CHMe}_2$ ), 6.41 (s, 1 H, CH), 7.04, 7.08 (t, d, 1:2, 3 H, 3  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 125.7 MHz,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ):**  $\delta = 24.2, 24.9$  ( $\text{CHMe}_2$ ), 28.4 ( $\text{CHMe}_2$ ), 29.7 ((CN)Me), 30.9 ((CS)Me), 37.5, 54.3 ( $\text{CH}_2$  de etileno) 120.7 (CH), 123.9, 127.1 (*m*-, *p*- $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_q\text{CHMe}_2$ ), 146.7, ( $\text{C}_q$ ), 165.3 (CN), 165.3 (CS) ppm.

## II.9.2. Síntesis de $[\text{Ir}(\text{L}_4)(\text{H}_2\text{CCH}_2)]$ , 12.



En un tubo Schlenk se colocaron 100 mg (0.1116 mmol) del complejo  $[\text{IrCl}(\text{coe})_2]_2$  y 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y desoxigenado. Se llevó la solución a  $-20^\circ\text{C}$  en un baño de acetona y se burbujó etileno ( $\text{C}_2\text{H}_2$ ) durante 2 minutos, tiempo en el cual la solución se vuelve incolora. En un segundo tubo se preparó la sal del ligante  $\text{L}_4$ . Para esto se colocan 57 mg (2 equivalentes) de  $\text{L}_4$  y 5 mL de éter etílico. Se bajó la temperatura de la solución a  $-55^\circ\text{C}$  y se agregaron 0.6 mL de la solución 0.5 M de MeLi en éter etílico, se agitó hasta obtener una solución de color amarilla pálida. La solución resultante se adicionó al tubo que contenía al dímero  $[\text{IrCl}(\text{coe})_2]_2$  en THF. La reacción se mantuvo a  $-45^\circ\text{C}$  durante 2 horas y posteriormente se llevó a sequedad.

Peso molecular: 480.69 g/mol

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):**  $\delta = 1.42$  (s, 3 H, (CN)Me), 1.65, 2.02, 2.41, 3.56 (m, 2:2:2:2, 8 H, 4  $\text{CH}_2$  de etileno), 2.03 (s, 6 H, *o*- $\text{CH}_3$ ), 2.14 (s, 3 H, *p*- $\text{CH}_3$ ), 2.42 (s, 3 H, (CS)Me), 6.43 (s, 1 H, CH), 6.75 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 125.7 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):**  $\delta = 18.3$  (*o*- $\text{CH}_3$ ), 20.7 (*p*- $\text{CH}_3$ ), 27.8 ((CN)Me), 31.0 ((CS)Me), 37.5, 53.9 ( $\text{CH}_2$  de etileno), 121.4 (CH), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.2 ( $\text{C}_{\text{q-orto}}$ ), 135.3 ( $\text{C}_{\text{q-para}}$ ), 146.4 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 164.5 (CN), 166.1 (CS) ppm.

## Capítulo III. Discusión de resultados

### III.1. Síntesis de ligantes

Se comenzó realizando la síntesis de los ligantes. La reacción de condensación 1:1 entre la 2,6-diisopropilanilina y la 2,4,6-trimetilanilina con la acetilacetona (**AcAc**) en tolueno a reflujo y utilizando como catalizador ácido *p*-toluensulfónico, conduce con buenos rendimientos a la formación de los ligantes *N*-acetilacetatos **L<sub>1</sub>H** y **L<sub>2</sub>H**, respectivamente. Ambos compuestos son cristalinos y solubles en disolventes orgánicos comunes.

La sustitución del átomo de oxígeno por el de azufre, se realizó mediante la reacción del ligante **L<sub>1</sub>H** o **L<sub>2</sub>H** con un exceso del reactivo de Lawesson, lo cual genera los ligantes **L<sub>3</sub>H** y **L<sub>4</sub>H**, respectivamente, con buenos rendimientos. La caracterización de estos ligantes, así como de **L<sub>1</sub>H** y **L<sub>2</sub>H**, se llevó a cabo por la comparación de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} con los descritos anteriormente por nuestro grupo de investigación<sup>21</sup>. Los datos de espectroscópicos se encuentran en el capítulo 2.

### III.2. Síntesis de compuestos organometálicos de Ir(I)

La reacción estequiométrica 2:1 de los ligantes **AcNac** y **SacNac**; **L<sub>1</sub>H** a **L<sub>4</sub>H**, con el dímero de Ir(I), [Ir(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub>, conduce con buenos rendimientos a la formación de los compuestos cristalinos, **1-4**. La caracterización de estos compuestos se realizó mediante las técnicas espectroscópicas y analíticas comunes, como IR, RMN, análisis elemental, y en el caso de tres de ellos se confirmó la estructura por difracción de rayos X de monocristal. No se discutirá su caracterización debido a que fue realizada en mi tesis de licenciatura<sup>22</sup>. Sin embargo, en el apéndice se encuentran los espectros representativos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.

### III.3. Estabilidad Térmica y fotoquímica de los complejos 1-4.

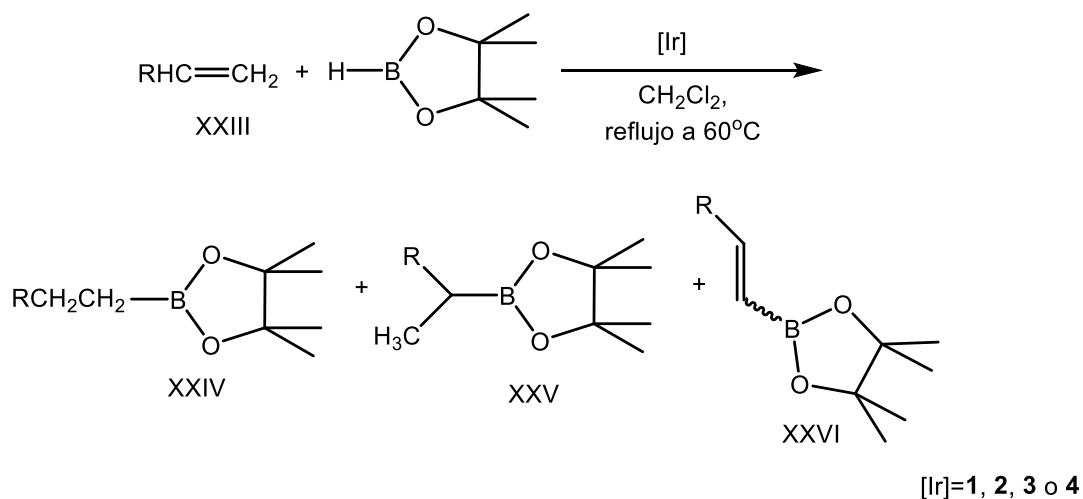
Es bien conocido la importancia de considerar los factores termodinámicos (estabilidad) y los cinéticos (labilidad), particularmente en los compuestos organometálicos. En este sentido, nuestros estudios preliminares fueron enfocados a conocer la estabilidad de los compuestos **1-4**. Anteriormente, habíamos observado que estos compuestos organometálicos son estables tanto en disolución como en estado sólido a la temperatura ambiente, incluso que se pueden manejar al aire sin sufrir cambios significativos.

Por lo anterior, se decidió comprobar su estabilidad bajo condiciones más drásticas. Así, los complejos **3** y **4** se cargaron en un tubo de RMN con C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, y la disolución se calentó a 100 °C durante una semana. Después de este tiempo, se registraron los espectros de RMN de <sup>1</sup>H, encontrándose que no existe ningún cambio en los complejos, lo que muestra su estabilidad. También se probó la estabilidad de estos compuestos en THF, a una temperatura de 60 °C durante 3 días, observándose también una gran estabilidad.

Posteriormente, se colocaron disoluciones en benceno durante 3 horas, en un reactor de fotoquímica modelo RF-180 (ver parte experimental); tampoco hubo reactividad. Por estas pruebas pudimos corroborar que **3** y **4** son bastante estables bajo las condiciones probadas y además que el ciclooctadieno no es un ligante lábil.

### III.4. Hidroboración

En la bibliografía se ha descrito que el complejo [Ir(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub>, así como su análogo de rodio y una variedad de derivados, son capaces de llevar a cabo reacciones de hidroboración sobre estireno y una variedad de sustratos insaturados con buenos rendimientos y en algunos casos con una alta o incluso completa selectividad. Con este antecedente, se decidió probar si los complejos **1** al **4** eran capaces de llevar a cabo esta reacción catalítica. Las condiciones elegidas fueron: como disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; tiempo de reacción 24 h; la temperatura de reflujo del disolvente; como agente borilante el pinacolborano (HBpin) y de sustrato el estireno, Esquema III.1. La reacción se monitoreó mediante RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz); y de la misma manera se determinó el rendimiento de los productos de conversión.



**Esquema III.1.** Hidroboración de estireno utilizando como catalizadores los compuestos 1-4.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla III.1, así como un par de ejemplos extraídos del trabajo de Yamamoto y colaboradores en los que se realizó la hidroboración sobre estireno.

**Tabla III.1.** Porcentaje de productos en la hidroboración de estireno.

Entrada	Catalizador	Rendimiento	XXIV (%)	XXV (%)	XXVI (%)
1	<b>1</b>	60	33	58	9
2	<b>2</b>	68	27	63	10
3	<b>3</b>	10	27	62	11
4	<b>4</b>	11	24	65	11
5*	[RhCl(cod)] <sub>2</sub>	48	75	2	23
6*	[IrCl(cod)] <sub>2</sub>	80	62	8	30
7*	1/2[IrCl(cod)] <sub>2</sub> /dppe	93	100	0	0
8*	1/2[IrCl(cod)] <sub>2</sub> /dppm	73	38	42	20

\*Yamamoto *et al*<sup>38</sup>.

Como se puede observar, los 4 complejos organometálicos catalizan la reacción, dando como resultado los compuestos de hidroboración XXIV y XXV, así como el producto



de la borilación XXVI. Su caracterización se realizó por comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  con los previamente reportados en bibliografía.

En los 4 casos, el compuesto mayoritario es XXV, estando entre 58 y 65% de relación entre los productos. Estas relaciones se obtuvieron mediante RMN de  $^1\text{H}$ , se analizó 1 señal representativa de cada compuesto, las cuales están aisladas en el espectro y pueden ser integradas con un error mínimo. Las señales son: un doblete (1H) a 6.17 ppm para el compuesto XXVI, un triplete (2H) a 2.75 ppm para XXIV y un cuadruplete (1H) a 2.43 ppm para XXV. (Figuras III. 1 y 2 – crudo de reacción de entradas 1 y 3) Estas señales fueron integradas y se encontraron las relaciones mostradas en la tabla III.1.

No fue posible el cálculo del rendimiento exacto de las reacciones, debido al alto error que supondría el pesar las masas muy pequeñas que fueron utilizadas en la reacción. Se propuso el utilizar un compuesto como estándar con la finalidad de poder obtener el rendimiento mediante RMN. El compuesto que se utilizó fue el ferroceno, el cual muestra una única señal a 4.16 ppm. Sin embargo, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , cercana a esta señal a campo bajo, encontramos otra señalada con un asterisco (Figuras III. 1 y 2). Dicha señal se cree que corresponde a una especie derivada del ferroceno. Al desconocer la naturaleza de esta especie, no es posible el cálculo del rendimiento de la reacción utilizando este complejo. En su lugar, basandonos en el exceso de HBpin, calculamos de forma poco precisa los rendimientos de las 4 reacciones mediante RMN, los cuales se muestran en la tabla III.1.

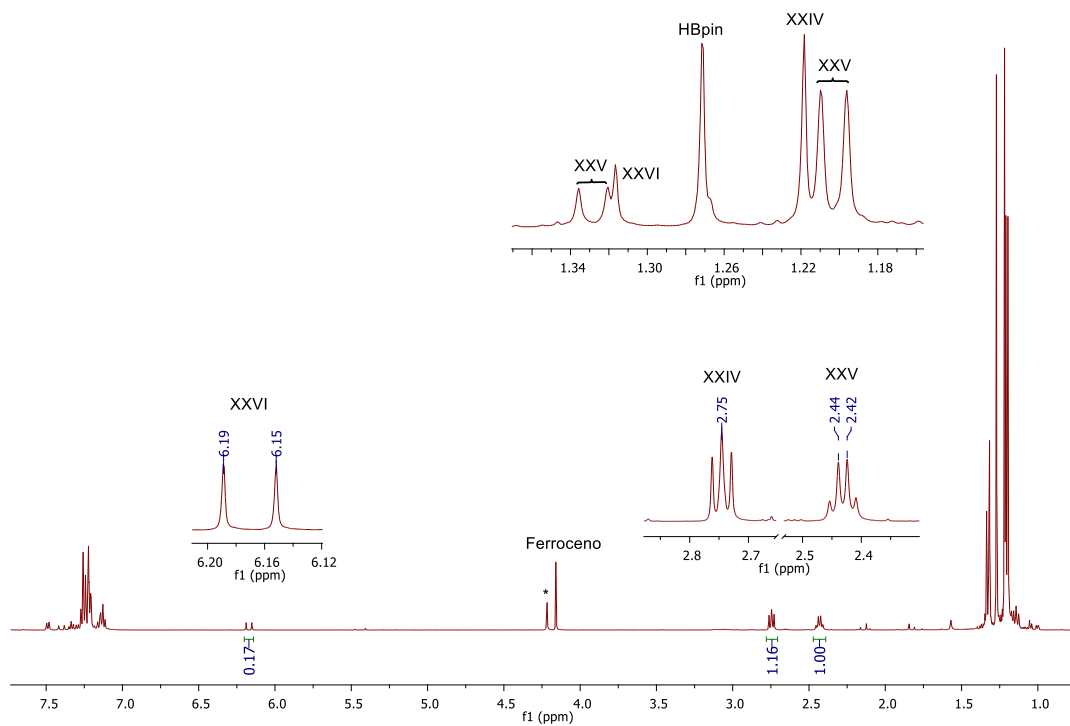


Figura III.1. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del crudo de reacción de entrada 1 (Ligante *AcNac*)

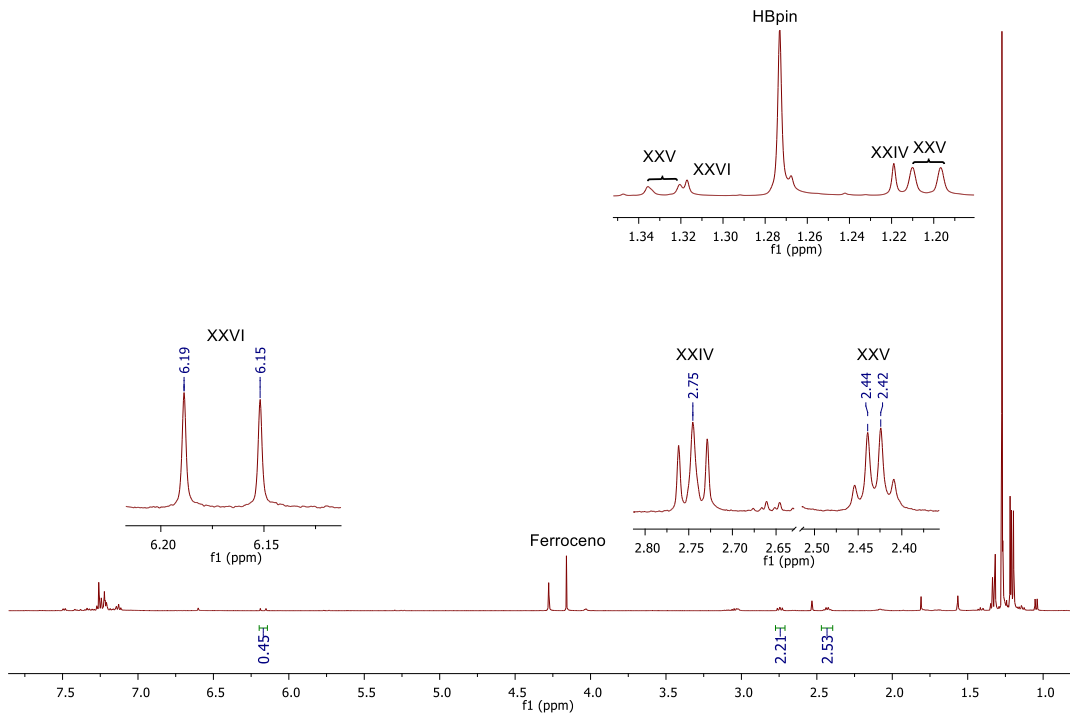


Figura III.2. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del crudo de reacción de la entrada 3 (Ligante *SacNac*)

Para destacar, los rendimientos de las reacciones son mayores para los compuestos **1** y **2** comparados frente a los compuestos **3** y **4** (ver tabla III.1). A simple vista, lo podemos observar comparando las Figuras III. 1 y 2. En la reacción con **AcNac** la intensidad de la señal de HBpin (1.27 ppm) que no ha reaccionado es similar a la de los productos a campo alto respecto a esta. Mientras que para el compuesto con **SacNac** la intensidad de la señal del HBPin es muy superior al resto. Se aplica el mismo análisis para las 2 reacciones restantes (ver apéndice).

En contraste, los catalizadores con ligantes **AcNac** descomponen bajo las condiciones utilizadas por lo que resultan menos útiles para esta catálisis. Esto se pudo observar debido a la desaparición de las señales propias del catalizador en RMN de  $^1\text{H}$ , además de la aparición de un precipitado negro en el crudo de reacción, que, presumiblemente se trata de iridio metálico. Mientras que los que contienen ligantes **SacNac** son muy estables de acuerdo con los estudios previos de estabilidad, por lo que pueden seguir siendo reutilizados.

Para probar esto, al mismo sistema de reacción se añadieron más equivalentes, tanto de pinacolborano como de estireno. Como resultado el catalizador permanece intacto y la cantidad de los tres productos aumenta. Por lo que se concluye que los catalizadores con ligantes **SacNac** son más viables a pesar de su menor rendimiento debido a que tienen una relación TON (Turn Over Number) más alta, la cual nos relaciona la cantidad de producto obtenido con relación a la cantidad de catalizador utilizada.

En cuanto a selectividad, es baja para las 4 reacciones pues se obtuvieron 3 productos, 2 de los cuales arriba del 20% cada uno. En la entrada 6, en la cual se utiliza  $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{cod})]_2$  como catalizador se obtiene igualmente una selectividad baja, mientras que, si se añade un ligante externo, en ese caso el dppe, la selectividad se vuelve del 100%. Por lo que se plantea el uso de ligantes externos en estudios posteriores para obtener una mayor selectividad.

Para corroborar que realmente los compuestos **1**, **2**, **3** y **4** están actuando como catalizadores, se realizó la reacción bajo las mismas condiciones sin el uso de estos. Por RMN de  $^1\text{H}$  se puede observar que no hay cambio en los productos de partida.

Al momento de redacción de esta tesis, nos encontramos aislando y purificando los 3 compuestos obtenidos en la reacción de hidroboración, con la finalidad de obtener el rendimiento mas preciso de estas reacciones por HPLC.

### III.5. Capacidad antitumoral

Como se mencionó en el capítulo de introducción, diversos compuestos de Ir(I) e Ir(III) han probado tener capacidad antitumoral, a resaltar por la similitud estructural el [Ir(**AcAc**)(cod)]. En consecuencia, se decidió probar los compuestos **3** y **4** frente a diversas líneas celulares tumorales en ratones. El blanco utilizado es el cisplatino (CDDP), el cual generó efectos tóxicos sobre todas las líneas de células cancerosas humanas con valores de IC<sub>50</sub> (mitad de la concentración inhibidora máxima) que oscilaron entre 3.8 y 6.3 μM (Tabla III.2). En células no tumorales (HaCaT), CDDP mostró también efectos citotóxicos considerablemente altos (IC<sub>50</sub> = 6.9 ± 0.8 μM).

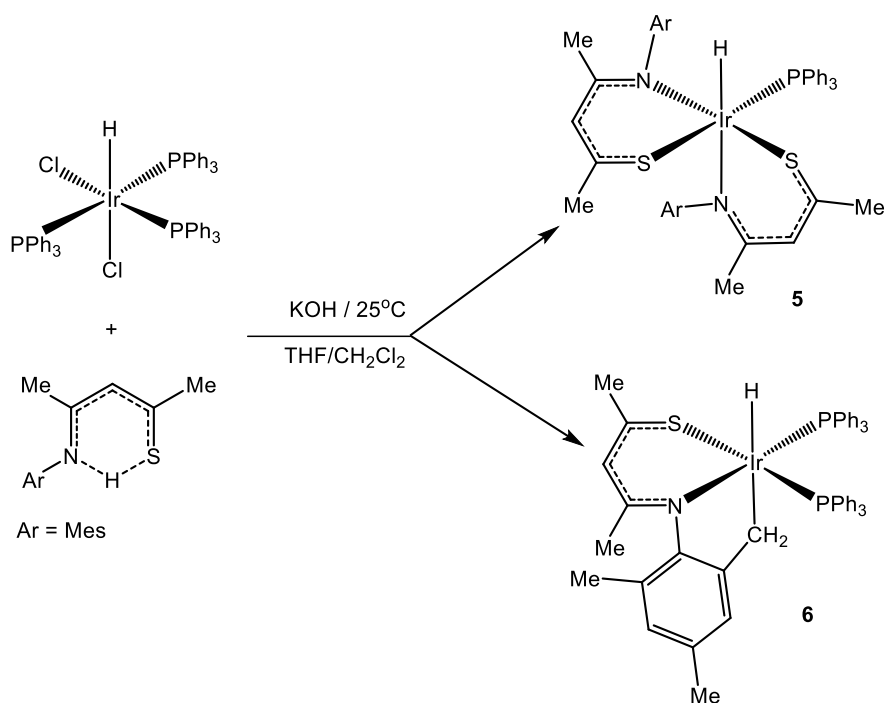
**Tabla III.2.** Actividad citotóxica de **3** y **4** frente a células tumorales y no tumorales (HaCaT).

Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)					
	SiHa	SW620	MDA-MB231	U87	SKLU-1	HaCaT
<b>3</b>	> 150	> 150	> 150	> 150	> 150	167.5 ± 9.7
<b>4</b>	> 150	> 150	> 150	> 150	> 150	178 ± 8.4
CDDP	3.8 ± 0.5	6.1 ± 0.7	5.9 ± 0.9	6.3 ± 0.8	5.4 ± 0.6	6.9 ± 0.8

Los compuestos de interés **3** y **4**, mostraron una baja actividad frente a todas las líneas celulares tumorales, con valores de IC<sub>50</sub> por encima de 150 μM. En cuando a las células HaCaT valores de 167 y 178 μM. De estos datos podemos concluir que estos compuestos organometálicos no son buenos candidatos frente a células tumorales, al menos en las líneas celulares analizadas. Como ventaja tampoco lo son frente a células no tumorales (HaCaT).

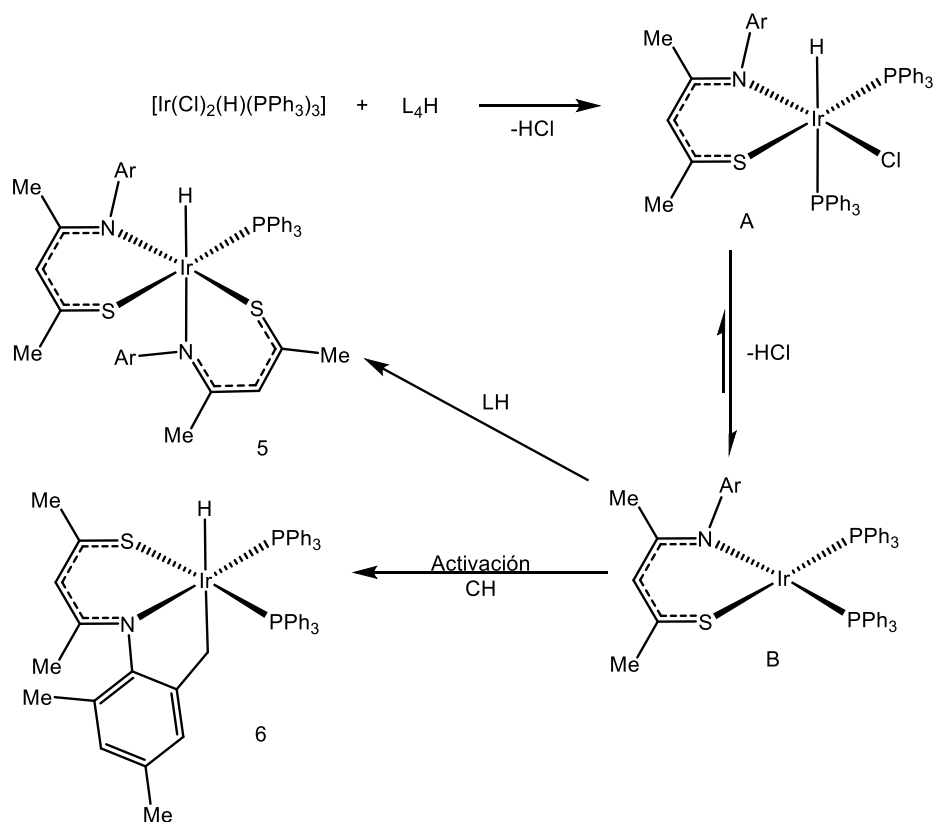
### III.6. Compuestos de Ir con fosfinas (PPh<sub>3</sub> y PMe<sub>3</sub>) como coligantes.

Como se señaló en la introducción, en el desarrollo de mi tesis de licenciatura llevé a cabo la reacción del ligante **SacNac L<sub>4</sub>H**, con el compuesto de Ir(III) [IrH(Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], encontrando la formación de una mezcla de compuestos **5** y **6**, que no fue posible caracterizar (Esquema III.2).



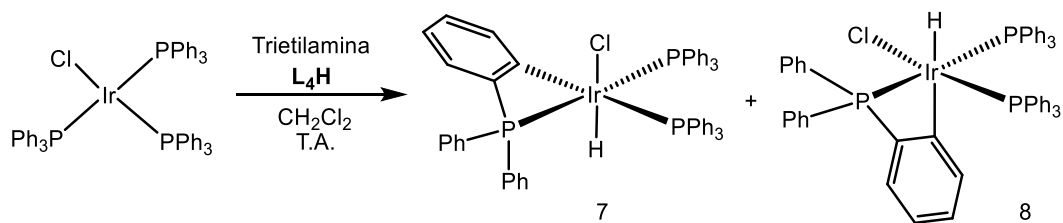
Esquema III.2. Síntesis de los complejos de Iridio **5** y **6**.

Una de las hipótesis para sobre la posible ruta de síntesis de estos compuestos, es la que se muestra en el Esquema III.2. Es decir, Inicialmente se forma el complejo de Ir(III) **A**, el cual evoluciona para dar **B** mediante la eliminación reductora de Ir(III) a Ir(I) con la respectiva formación de HCl. A partir de **B** se puede formar **5** y **6**, a través de una reacción que posiblemente procede en competencia, de la reacción de adición oxidante de L<sub>4</sub>H a **B** para dar **5**; o bien, de la activación del enlace C-H de un metilo en posición orto de L<sub>4</sub>H para dar el producto cinético **6**.



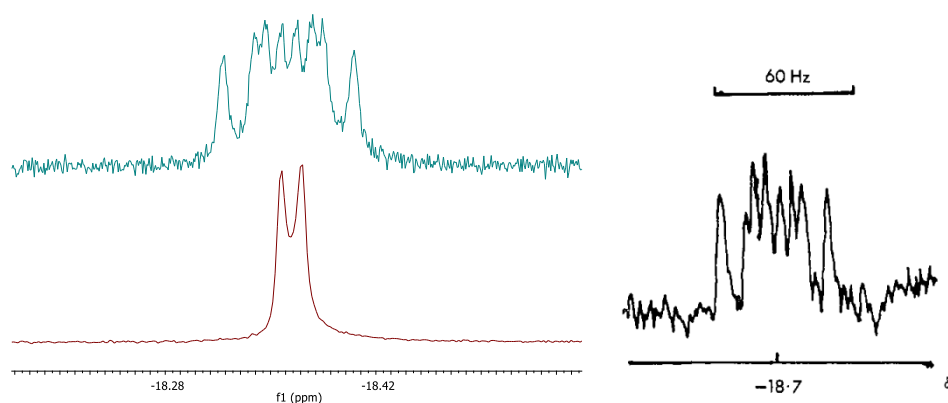
**Esquema III.3.** Propuesta de formación de los complejos de Iridio 5 y 6.

Para comprobar que esta hipótesis es correcta o no, nos dimos a la tarea de sintetizar el compuesto de Ir(I),  $[\text{IrCl}(\text{PPh}_3)_3]$ , bajo la metodología ya reportada,<sup>50</sup> como material de partida para preparar  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{PPh}_3)_2]$ , **B**. Sin embargo, durante la reacción con el ligante  $\text{L}_4\text{H}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtuvieron otros dos compuestos, provenientes de la activación de un enlace C—H en posición orto de un anillo aromático de una de las  $\text{PPh}_3$ , los isómeros de Ir(III) **7** y **8**, Esquema III.4. El ligante  $\text{L}_4\text{H}$ , permanece sin reaccionar. Cabe señalar, que los mismos productos se consiguieron, en la misma proporción, en ausencia de  $\text{L}_4\text{H}$ .



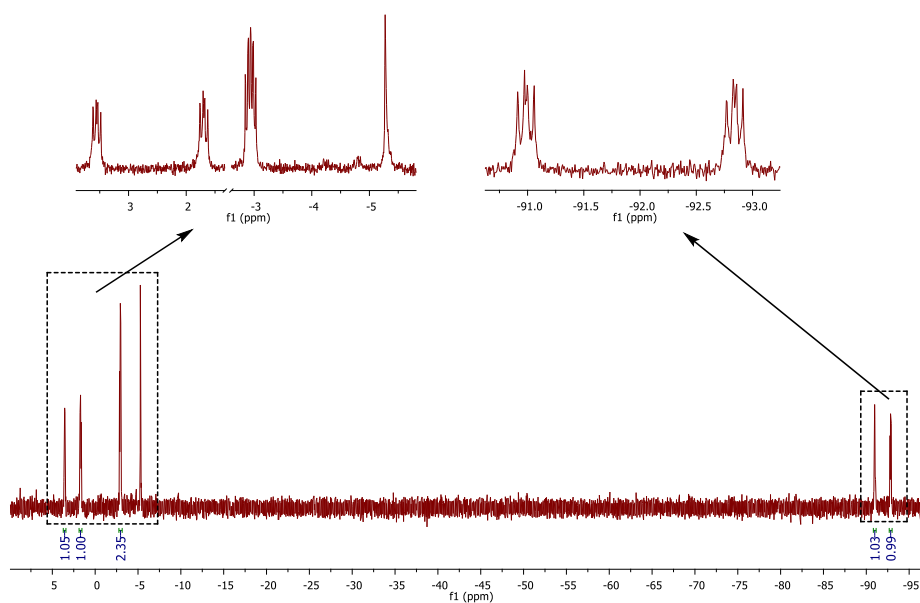
**Esquema III.4.** Síntesis de metalaciclos de Ir(III).

En la Figura III.3a se muestran dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz) en la región de los hidruros. El espectro en la parte superior es del protón acoplado a  $^{31}\text{P}$ , y el inferior corresponde al desacoplado de  $^{31}\text{P}$ . Del espectro desacoplado se desprende la formación de dos hidruro compuestos, isómeros, en relación 1:1.



**Figura III.3.** a) Hidruro encontrado. b) Hidruro obtenido por Bennett y Milner.

Lo anterior se confirma en el espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz) Figura III.4, donde se observan 5 multipletes con desplazamientos a  $\delta$  3.6 (dd, 1P), 1.7 (dd, 1P), -2.9 (dt, 2P), -91.0 (dd, 1P) y -92.9 (dd, 1P) ppm, que está de acuerdo para seis núcleos de fósforo, tres para cada isómero.



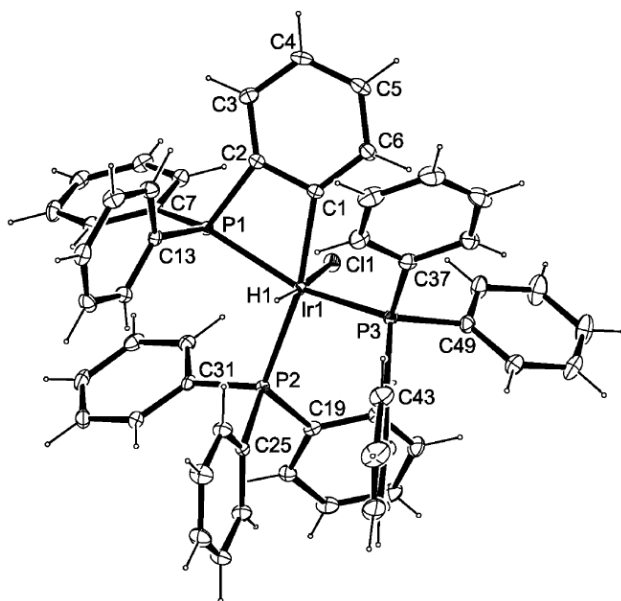
**Figura III.4.** RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la mezcla de isómeros ciclometalados.

Bennet y Milner reportaron en 1966<sup>50</sup> que el complejo de Iridio  $[\text{IrCl}(\text{PPh}_3)_3]$  produce la ciclometalación bajo condiciones drásticas de reacción, en etanol a reflujo, mediante la activación de un enlace C—H en orto del anillo aromático, produciendo la formación del compuesto  $[\text{IrCl}(\text{H})(\text{C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2(\text{PPh}_3)_2)]$ , en la figura III.3b se muestra el hidruro que ellos reportan, donde se observa una gran coincidencia entre este espectro con el reportado por nosotros. Sin embargo, ellos describen que se trata de solo un isómero. Han existido reportes posteriores refiriendo metodologías alterna para su preparación.

Así, recientemente Botcher y colaboradores<sup>51</sup> describieron la síntesis y la caracterización del isómero **7** mediante el tratamiento del dímero de iridio  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{coe})_2]_2$  con trifelnilfosfina en una relación molar de Ir:P de 3:1, en diclorometano a la temperatura ambiente y posterior adición de hexano. Ellos, también hacen referencia a dicho isómero, y además confirmaron su estructura por difracción de rayos X de monocristal, Figura III.5. De la estructura obtenida queda evidente que se trata del isómero donde los ligantes hidruro y cloro quedan en posición mutuamente trans.



Por lo anteriormente señalado, el isómero **8**, donde el hidruro queda en posición cis al cloro y cis a los tres átomos de fósforo, no ha sido descrito en la literatura. Nosotros creemos, que Botcher y colaboradores únicamente cristalizaron uno de ellos, y que inicialmente en la reacción se generan los dos.

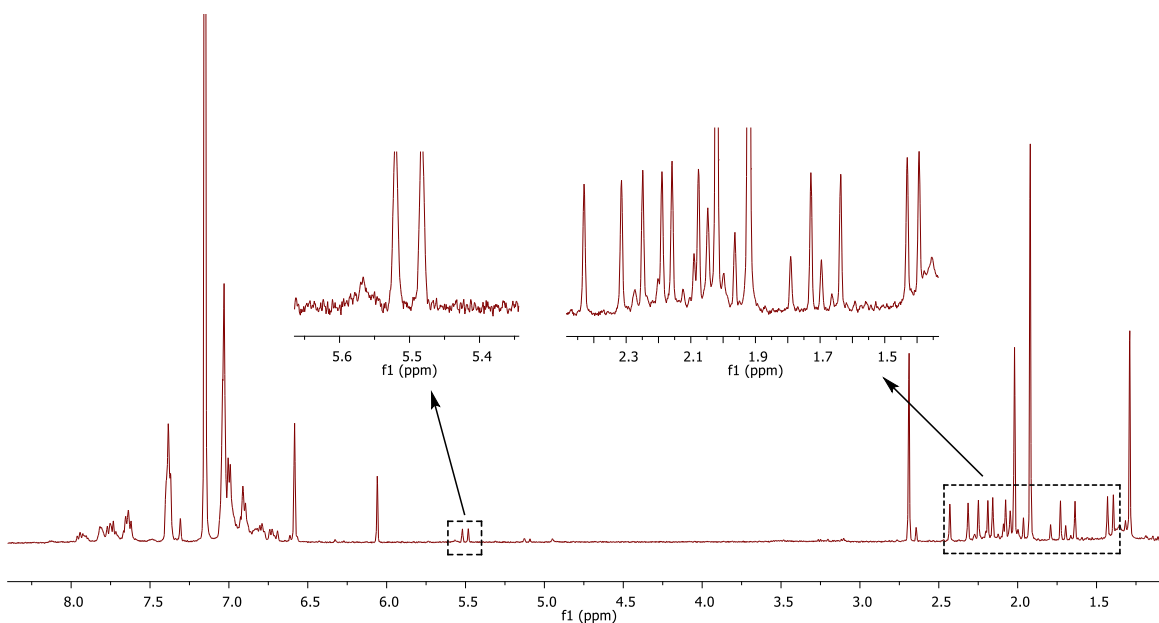


**Figura III.5.** Diagrama ORTEP del complejo ciclometalado.

Continuando con la idea inicial sobre la comprobación de la hipótesis, realizamos diferentes reacciones del complejo de iridio  $[\text{IrCl}(\text{PPh}_3)_3]$  con el Ligante **L<sub>4</sub>H**, pero utilizando THF como disolvente, ya que en éste el complejo de iridio no lleva a cabo la ciclometalación, por lo menos en los tiempos de reacción llevados a cabo. Cabe destacar, que en ninguna de las reacciones observamos la formación del complejo  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{PPh}_3)_2]$ , lo cual muestra la reactividad de éste.

Las reacciones implicadas fueron: el tratamiento de  $[\text{IrCl}(\text{PPh}_3)_3]$  con **L<sub>4</sub>H** con MeONa, con **L<sub>4</sub>H** y n-BuLi, con **L<sub>4</sub>H** y n-BuLi. Las dos últimas varían en la temperatura. Es importante aclarar, que en todos los casos y después de 6 horas de reacción se observó cantidad variable del ligante protonado.

En la Figura III.6 se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  correspondiente a la reacción de **L<sub>4</sub>H** con NaOMe y posterior tratamiento con  $[\text{IrCl}(\text{PPh}_3)_3]$ . Como puede observarse, se aprecia la formación del complejo 2:1  $[\text{IrH}(\text{SacNac})\text{PPh}_3]$ , **5**, además de ligante libre, de lo cual se concluye que no se formó la sal del ligante **L<sub>4</sub>Na**, con metóxido de sodio; posiblemente por que el THF no estaba completamente seco. Sin embargo, y aunque el complejo  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{PPh}_3)_2]$  no pudo ser aislado ni detectado, es probable que la hipótesis sea la correcta, pero se tienen que hacer más experimentos para comprobarla.



**Figura III.6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) del crudo de reacción.

Prosiguiendo con los estudios, nos dimos a la tarea de aislar al menos uno de los complejos **5** o **6**. Para ello, llevamos a cabo la reacción entre el ligante **L<sub>4</sub>H** con medio equivalente de  $[\text{IrHCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ , y el crudo de la reacción fue pasado por cromatografía en columna con una mezcla 50:2 de hexanos/ $\text{Et}_2\text{O}$ . De esta manera, se pudo separar el complejo **6**, producto de la activación de un enlace C—H en posición orto del mesitilo, y el

cual resultó ser más estable. En la Figura III.6 se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del metalaciclo **6**, donde se observan, entre otras, una señal a campo alto  $\delta = 19.93$  (1H, dd,  $^2J_{\text{HP}} = 20.04$ ) ppm, propia de un hidruro que se acopla a dos núcleos de fósforo no equivalentes en posición cis. Es importante destacar, que cuando el iridio activa el enlace C—H del metilo en posición orto del anillo aromático, los dos protones del carbono que queda enlazado al iridio se vuelven magnéticamente no equivalentes, dando un par de multipletes a  $\delta = 2.07$  (ddd, 1H) y  $3.38$  (ddd, 1H) ppm por su acoplamiento entre ellos y con los dos núcleos de fósforo. Es importante mencionar, que por dicha activación solo hay cuatro metilos, dos del fragmento **SacNac**,  $\delta = 1.19$  (s, 3H) y  $1.97$  (s, 3H) ppm y otros dos del fragmento del mesitilo  $\delta = 1.56$  (s, 3H) y  $2.07$  (s, 3H) ppm. De igual manera, los protones aromáticos del mesitilo son magnéticamente diferentes y se muestran como singuletes a campo bajo,  $\delta = 6.37$  (s, 1H) y  $6.52$  (s, 1H) ppm. Finalmente, además de los protones aromáticos de la  $\text{PPh}_3$  entre  $7.0$  y  $8.0$  ppm, se halla el protón metínico del fragmento **SacNac** a  $\delta = 5.58$  (s, 1H).

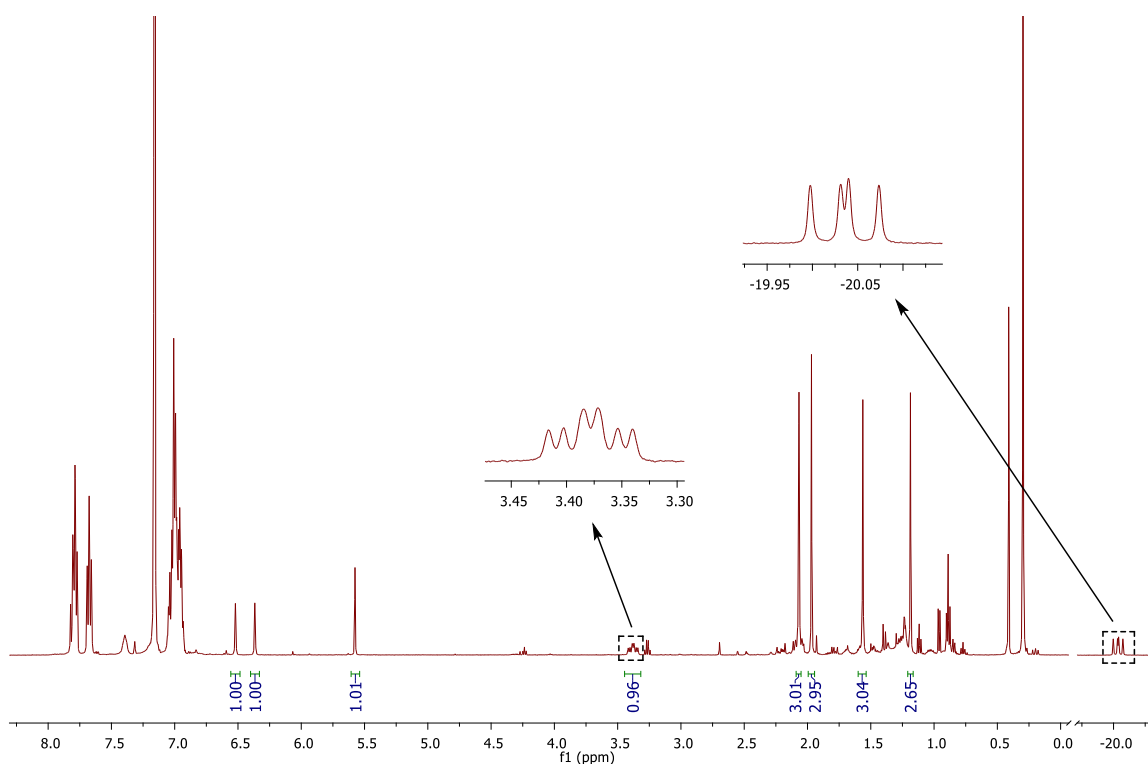
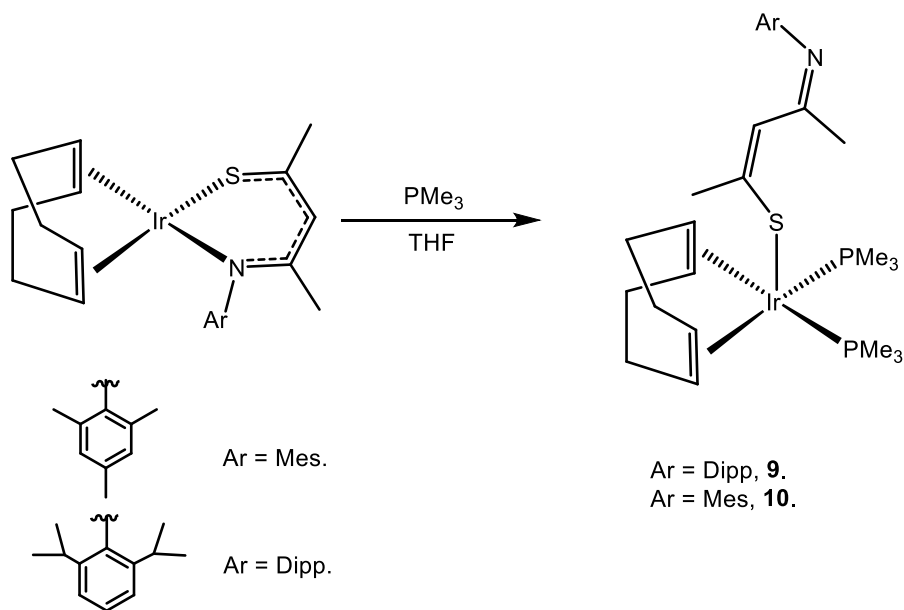


Figura III.6. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de  $[\text{IrH}(\text{PPh}_3)_2(\text{k}^3\text{-S,N-o-C}_6\text{H}_2\text{Me}_2\text{CH}_2)]$  **6**.

En RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125.7 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **6**, además de los carbonos correspondientes a las señales que discutimos en protón, se encuentran las resonancias de los carbonos cuaternarios de CN y CS a  $\delta = 164.30$  y  $164.27$  ppm, respectivamente.

Después de estudiar la reactividad de **L4H** con el compuesto de iridio  $[\text{IrCl}(\text{PPh}_3)_3]$ , se decidió extender el estudio con la  $\text{PMe}_3$ , ya que esta fosfina es más lábil y menos básica que el  $\text{PPh}_3$ .

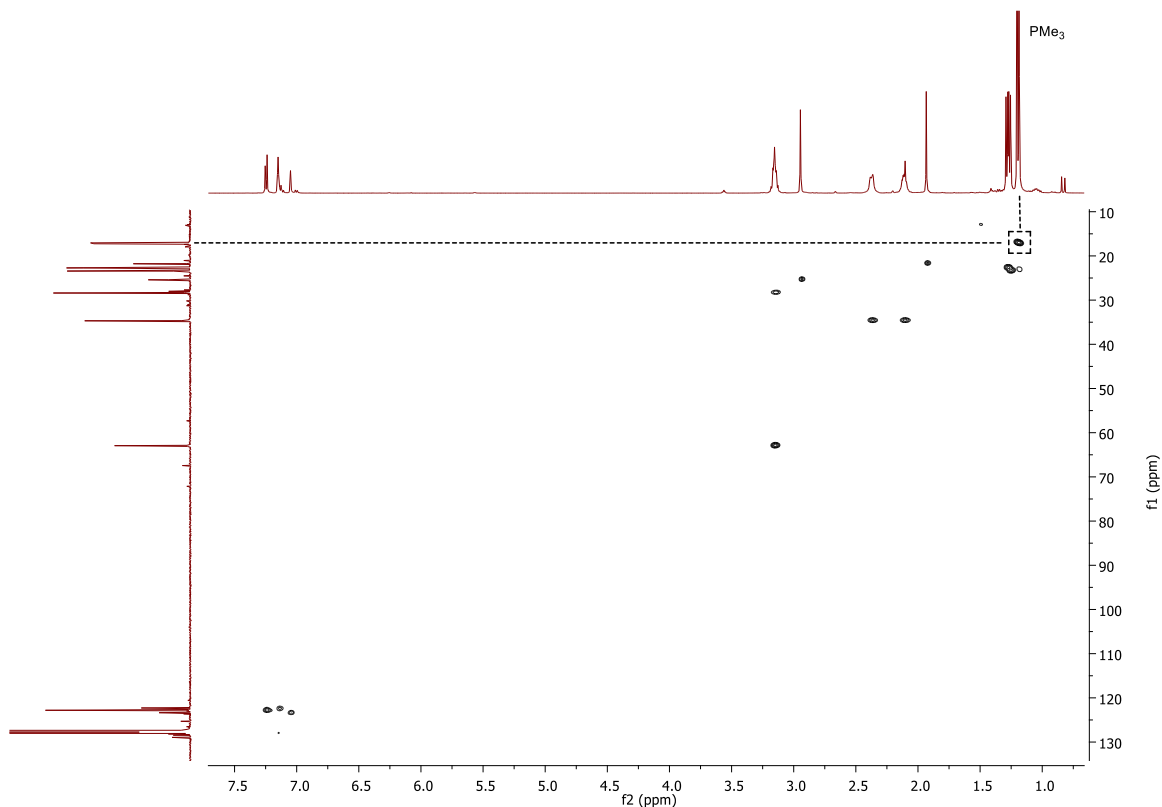
Así, se comenzó por probar la reactividad de los compuestos de fórmula general  $[\text{Ir}(\text{SacNac})\text{cod}]$  **3** y **4** mediante la adición de dos equivalentes de la  $\text{PMe}_3$  en THF con la finalidad de desplazar al ligante cod y obtener los complejos  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{PMe}_3)_2]$ . De manera inesperada, encontramos que tanto las dos fosfinas como el cod se mantienen enlazados al iridio, dando los compuestos de fórmula general  $[\text{Ir}(\kappa^1\text{-L}_n)(\text{cod})(\text{PMe}_3)_2]$  (donde  $n=3$ , **9** y  $n=4$ , **10**) Esquema III.5. Ambos compuestos se caracterizaron por RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ , COSY,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , HSQC y HMBC). Dada las características similares y su comportamiento análogo, solamente discutiremos uno de ellos.



**Esquema III.5.** Síntesis de compuestos penta-coordinados de Ir(III).

En la Figura III.7 se muestra el espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del complejo [Ir( $\kappa^1$ -L<sub>3</sub>)(cod)(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], **9**. Como puede observarse, existe un doblete desplazado a campo alto  $\delta = 1.20$  (d, 18H,  $^3J_{HP} = 7.76$ ) ppm debido al acoplamiento de los protones de los metilos de las fosfinas con el núcleo de fósforo, indicando que se encuentran en posición mutuamente cis y que ambas son magnéticamente equivalentes. Las señales propias de los protones metílicos y metínicos del fragmento 2,6-diisopropilfenilo se hallan a  $\delta = 1.27$  (d, 6H)  $\delta = 1.29$  (d, 6H) y a  $\delta = 3.16$  (h, 2H) ppm, respectivamente; mientras que los protones aromáticos se muestran a  $\delta = 7.16$  (d, 2H) 7.26 (t, 1H) ppm. Es importante mencionar, que los protones metínicos del ligante **cod** se encuentran por coincidencia en el mismo desplazamiento que los protones metínicos del diisopropilo,  $\delta = 3.16$  (m, 4H), mientras que los protones metilénicos del mismo ligantes están en  $\delta = 2.12$  (m, 4H) y  $\delta = 2.38$  (m, 4H) ppm, lo cual indica una gran simetría del complejo.

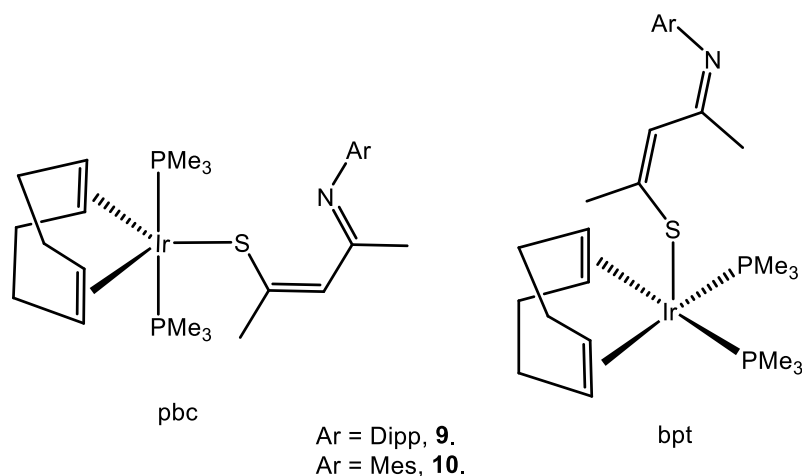
En RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  (125.7 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) existen algunas señales importantes por discutir. Un par de doble de dobles a  $\delta = 17.56$  (dd,  $^1J_{CP} = 25.96$ ,  $^3J_{CP} = 4.21$ ) que están de acuerdo para dos fosfinas en posición mutuamente cis. Solamente se observan dos carbonos metínicos  $\delta = 63.33$ , 63.42 y dos carbonos metilénicos  $\delta = 35.07$  y 35.11 ppm del ligante cod, de acuerdo también a su gran simetría. Las dos señales a campo más bajo son un singulete a  $\delta = 163.30$  (s) ppm propio del enlace C=N y un triplete a  $\delta = 158.50$  ppm (t,  $J_{CP} = 25.9$ ) debido al carbono C=S que se encuentra enlazado al iridio y se acopla a los núcleos de fósforo en posición cis.



**Figura III.7.** Espectro de RMN HSQC ( $\text{CDCl}_3$ ) del complejo  $[\text{Ir}(\kappa^1\text{-L}_3)(\text{cod})(\text{PMe}_3)_2]$ , **9**.

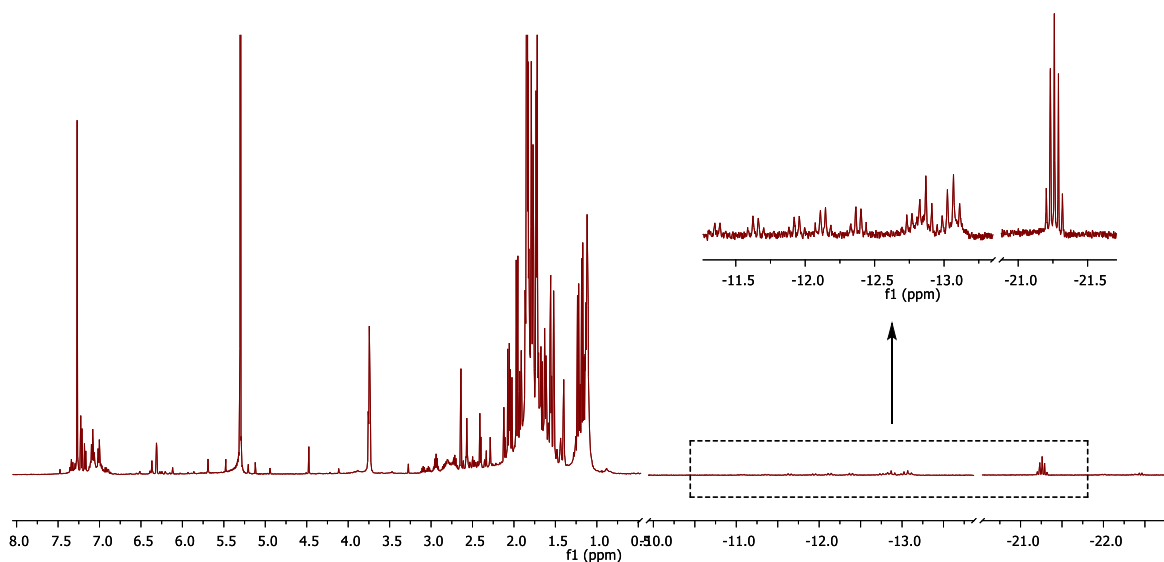
Finalmente, en RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) se observa un singulete a  $\delta = -54.95(\text{s})$ , confirmando la equivalencia magnética de las dos fosfinas. Es conveniente destacar, que los espectros muestran una estructura rígida a esta temperatura, por lo que no consideramos un proceso dinámico en disolución.

Por los datos discutidos anteriormente, es posible considerar dos posibles estructuras, ya que el ligante actúa de manera monodentada enlazando al iridio a través del átomo de azufre. Una de tipo bipirámide trigonal (bpt) y otra de tipo pirámide de base cuadrada (pbc), Figura III.8, ambas cumplen la regla del número atómico efectivo. Por el momento, no nos ha sido posible diferenciar entre ambas propuestas, ni aún utilizando el NOESY. Cabe señalar, que, aunque son pocos los ejemplos descritos en la bibliografía de compuestos pentacoordinados de Ir(I) en comparación con los tetracoordinados, en la mayoría de ellos el iridio prefiere un ambiente de bipirámide trigonal.



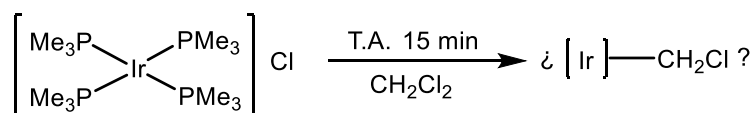
**Figura III.8.** Posible estructura de los complejos pentacoordinados de Ir(I), **9** y **10**.

Como continuación de los estudios, se sintetizó el compuesto de iridio(I), el  $[\text{Ir}(\text{PMe}_3)_4]\text{Cl}$  por una ruta de síntesis de reportada en la bibliografía<sup>52</sup>, y se hizo reaccionar con un equivalente del ligante **L<sub>3</sub>H**, en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a la temperatura ambiente. En la Figura III.9 el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción (Figura III.11) en el que se observa una gran reactividad, hasta el momento no se ha podido aislar ni caracterizar ningún compuesto. Algo interesante es la aparición del patrón de hidruros entre -21.5 y -11.5 ppm.



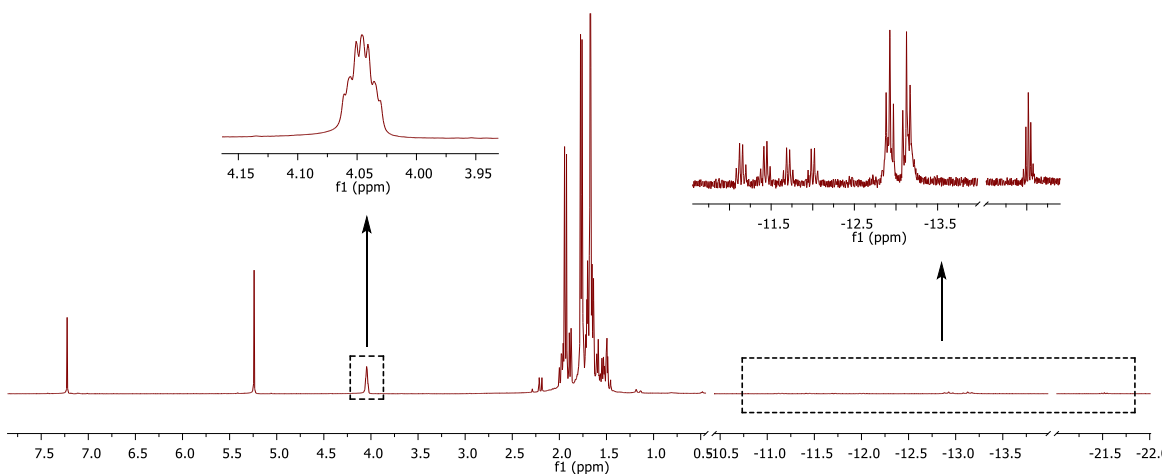
**Figura III.9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del crudo de la reacción de  $[\text{Ir}(\text{PMe}_3)_4]\text{Cl}$  con **L<sub>3</sub>H**.

Revisando bibliografía, Marder y colaboradores<sup>53</sup> encontraron que este complejo de iridio es sumamente reactivo. Reacciona con agua, con oxígeno e incluso con distintos disolventes, dentro de los que se encuentran el acetonitrilo y el cloroformo, en este último se da una activación de enlace C—Cl, formándose el fragmento [Ir]—CHCl<sub>2</sub>. No se encontró reportes sobre su reactividad con diclorometano, que fue el disolvente utilizado aquí. Por lo que se optó por hacer la reacción únicamente entre el material de partida y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Esquema III.6).



**Esquema III.6.** Reacción entre [Ir(PMe<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]Cl y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Como resultado, en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura III.10) se observa la formación del patrón de hidruros, aunque no se encuentran en el mismo desplazamiento y varían en relación de intensidades. Algo inusual es la aparición de una señal alrededor de 4 ppm, la cual creemos que corresponde al fragmento del diclorometano (-CHCl<sub>2</sub>) coordinado al iridio, sin embargo, no queda claro los ligantes y estructura del complejo formado.



**Figura III.10.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del crudo de reacción de [Ir(PMe<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]Cl en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



Se intentaron distintas condiciones de reacción; utilizando la sal del ligante preparada *in situ*, en distintos disolventes como acetona y tetrahidrofurano y no se obtuvieron los resultados esperados.

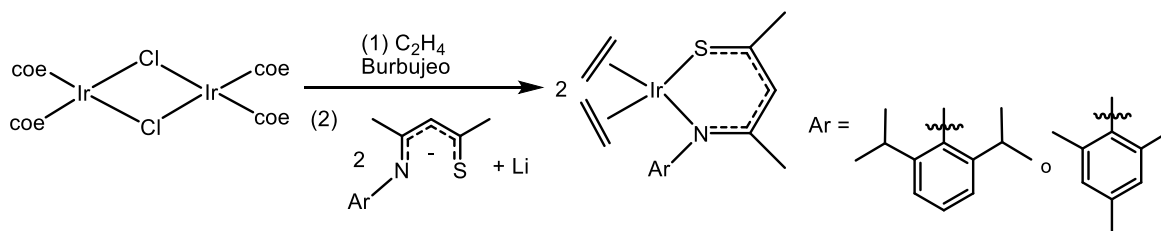
### III.7. Síntesis de compuestos con bisetileno

En el capítulo de introducción se mencionó la importancia de los compuestos 1,3-dieno con los ligantes **Tp**, los cuales, mediante una activación de enlace C—H, dan lugar a la formación de vinil hidruros. El etileno no es propiamente un dieno, sin embargo, es similar en actividad (como bisetileno).

Se sintetizó el dímero de Ir(I) el  $[\text{IrCl}(\text{coe})_2]_2$ , bajo la metodología ya reportada<sup>54</sup>. La propuesta inicial fue sintetizar los compuestos con  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{coe})_2]$  para posteriormente hacer el intercambio de coe por etileno y de esta forma aislar el compuesto bisetileno  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{H}_2\text{CCH}_2)_2]$ . Se probaron distintas condiciones con ambos ligantes **SacNac** (**L<sub>3</sub>H** y **L<sub>4</sub>H**) y no se encontraron resultados alentadores.

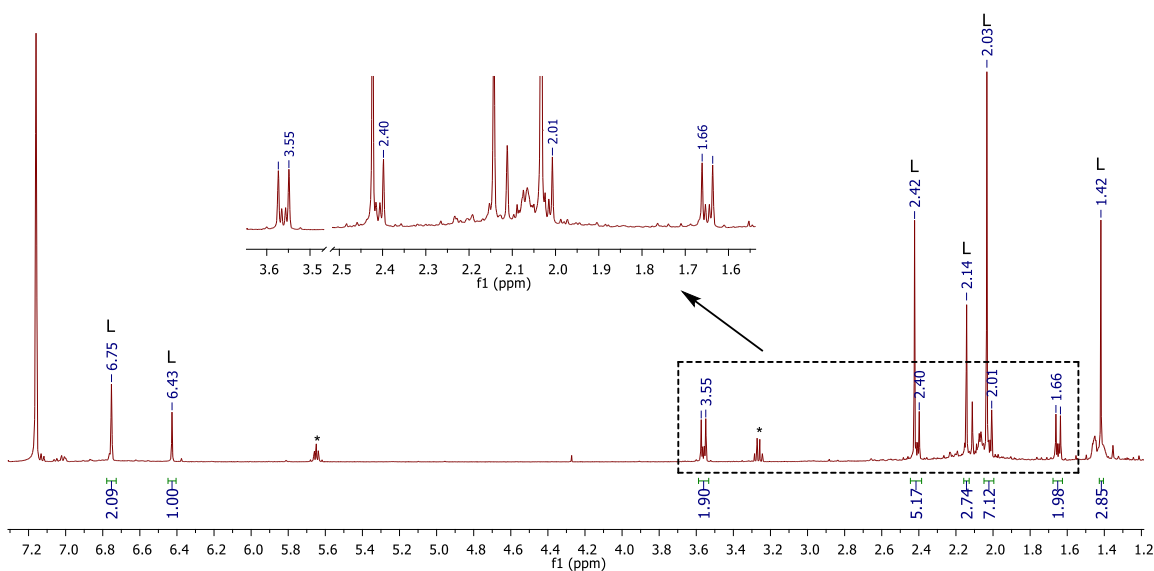
Debido a que no se logró aislar los compuestos  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{coe})_2]$ , se optó por utilizar una metodología ya reportada para la síntesis de compuestos con Iridio, conteniendo ligantes **Tp** y bisetileno.

Así, la reacción del dímero de iridio  $[\text{IrCl}(\text{coe})_2]_2$  con etileno en diclorometano y a -20 °C, durante aproximadamente un minuto y posteriormente adición de la sal de litio del ligante (**L<sub>3</sub>H**, **L<sub>4</sub>H**), preparada *in situ*, conduce con buenos resultados a los compuestos con fórmula general  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{H}_2\text{CCH}_2)]$  (donde **SacNac** = **L<sub>3</sub>H**, **L<sub>4</sub>H**, **11** y **12** respectivamente).



Esquema III.10. Síntesis de  $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{H}_2\text{CCH}_2)]$ .

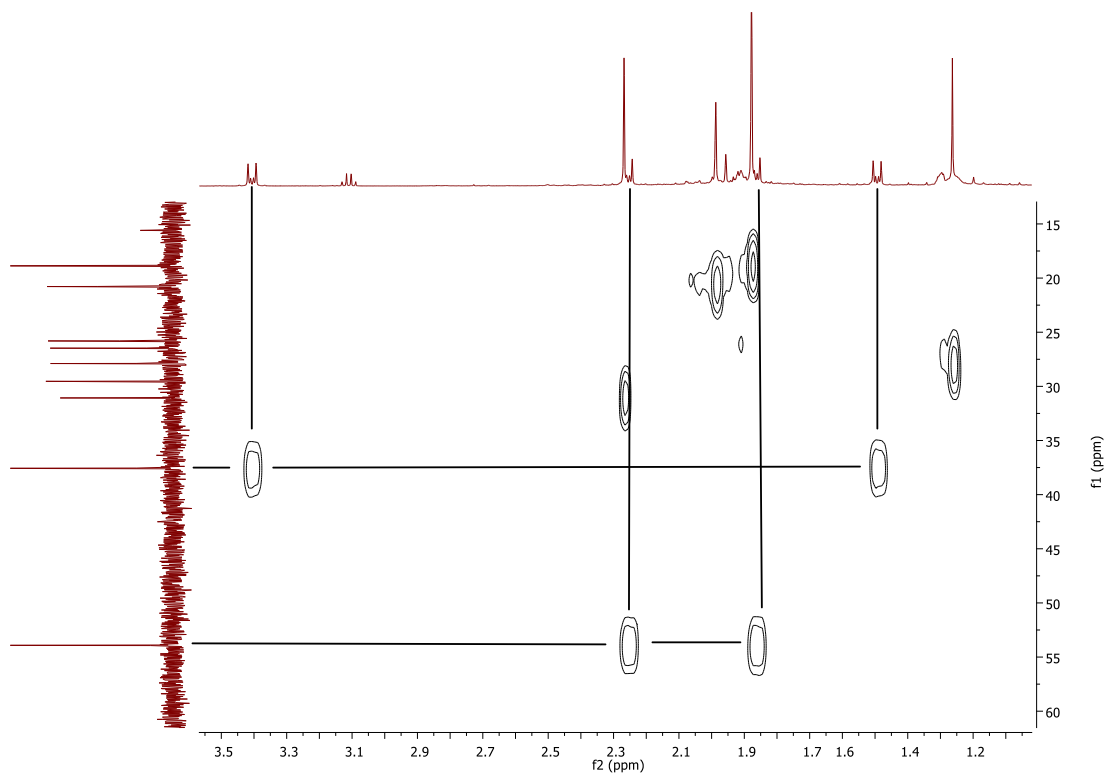
Los compuestos son relativamente estables y no descomponen en benceno en una semana. Por lo anterior, fueron caracterizados por RMN. En la figura III.11 se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del complejo  $[\text{Ir}(\text{L}_4)(\text{H}_2\text{CCH}_2)]$ . En la ampliación, se observan las señales correspondientes a los protones metilénicos de los ligantes etileno ( $\text{C}_2\text{H}_4$ ), que resuenan como multipletes a  $\delta = 3.56$  (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.02 (m, 2H) y 1.65 (m, 2H) ppm, cada uno integra para 2 protones. Es bien conocido, que los ligantes etileno, en un complejo plano-cuadrado, se orientan de manera perpendicular al plano; debido a lo anterior, y al hecho de que la esfera de coordinación del iridio la completan los átomos de nitrógeno y azufre del ligante **SacNac**, se tienen cuatro tipos de hidrógenos, dos externos y dos internos.



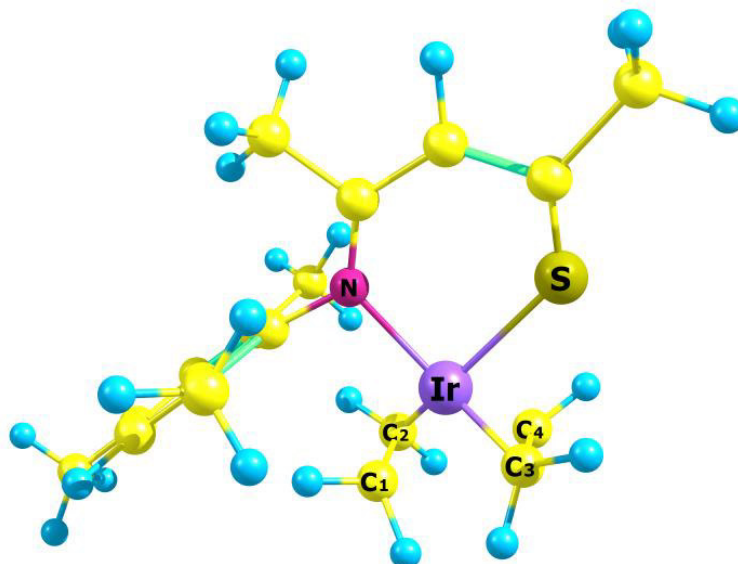
**Figura III.11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de  $[\text{Ir}(\text{L}_4)(\text{H}_2\text{CCH}_2)]$ . \*coe y éter etílico (de izquierda a derecha).

En el experimento HSQC, cuyo espectro se muestran en la Figura III.12, podemos observar que los protones metilenos a  $\delta = 1.65$  y  $3.56$  ppm, así como el par  $\delta = 2.02$  y  $2.41$  ppm comparten cada par un átomo de carbono.

Se optimizó la estructura propuesta del compuesto **12**, mediante cálculos teóricos (ver parte experimental), y en la Figura III.13 se muestran los resultados obtenidos. Se puede observar que es análoga a la obtenida experimentalmente para **4** ( $[\text{Ir}(\text{L}_4)(\text{cod})]$ ), es decir, el iridio presenta una geometría plano-cuadrada y el grupo arilo se encuentra perpendicular al plano. En la molécula optimizada se observa que los ligantes etileno se enlazan al átomo de iridio a través del par electrónico  $\pi$ , quedando de forma perpendicular al plano. Esto provoca, que los átomos de carbono  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_2$  y los átomos  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ , de acuerdo con los multipletes obtenidos en RMN de  $^1\text{H}$  correspondientes a los protones por cada par de carbonos simétricos.

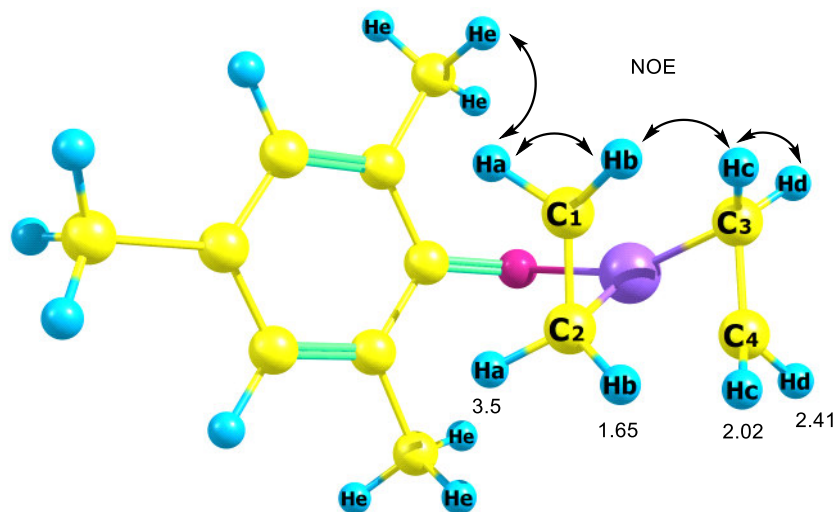


**Figura III. 12.** Experimento HSQC de **12**.



**Figura III. 13.** Estructura optimizada de **12**.

En la figura III.14 se colocan los hidrógenos equivalentes (**Ha**, **Hb**, **Hc** y **Hd**) y sus respectivos desplazamientos en RMN de  $^1\text{H}$ . Estos fueron asignados mediante el experimento NOESY de la siguiente manera; en dicho espectro podemos observar que los protones **Ha** y los protones en posición orto del anillo aromático **He**, tienen correlación espacial; así mismo, **Ha** tiene correlación espacial con **Hb**, **Hb** con **Hc** y finalmente **Hc** con **Hd**. Lo anterior, está de acuerdo con el desplazamiento de la señal de **Ha** hacia campo bajo (3.5 ppm,) pues estos protones se encuentran desprotegidos por la influencia de la nube  $\pi$  del anillo aromático.



**Figura III.14.** Correlaciones espaciales de **12** y sus desplazamientos, obtenidos por el experimento NOESY. Algunos átomos fueron eliminados para una mejor visualización.

Estos nuevos compuestos tienen potencialmente una gran variedad de aplicaciones. En estudios posteriores se realizarán distintas pruebas con la finalidad de demostrar su actividad catalítica.

## Capítulo IV. Conclusiones

Se comprobó que los complejos de iridio(I) conteniendo ligantes **SacNac**,  $[\text{Ir}(\mathbf{L}_3)(\text{cod})]$  y  $[\text{Ir}(\mathbf{L}_4)(\text{cod})]$ , son estables en disolución a temperaturas altas, y también bajo irradiación de luz UV.

Se encontró que los complejos  $[\text{Ir}(\mathbf{AcNac})(\text{cod})]$  e  $[\text{Ir}(\mathbf{SacNac})(\text{cod})]$  catalizan las reacciones de hidroboração con HBpin sobre estireno. Los complejos  $[\text{Ir}(\mathbf{AcNac})(\text{cod})]$  dan mejores rendimientos, y mayores TOFs que los compuestos  $[\text{Ir}(\mathbf{SacNac})(\text{cod})]$ . Sin embargo, los complejos  $[\text{Ir}(\mathbf{AcNac})(\text{cod})]$  descomponen más rápidamente que los  $[\text{Ir}(\mathbf{SacNac})(\text{cod})]$ .

Se probaron los complejos de  $[\text{Ir}(\mathbf{SacNac})(\text{cod})]$  frente a líneas celulares humanas tumorales y no tumorales en ratones. Midiendo el parámetro  $\text{IC}_{50}$  (mitad de la concentración inhibidora máxima), se encontró que se requieren altas concentraciones para inhibir su crecimiento en comparación con el Cisplatino.

Se encontró que el complejo de iridio  $[\text{IrCl}(\text{PPh}_3)_3]$ , forma en diclorometano a la temperatura ambiente dos isómeros ciclometalados, debido a la activación del enlace en orto de uno de los anillos aromáticos. Solo uno de ellos se encuentra descrito en la bibliografía.

Se estudió la reactividad del ligante **L<sub>4</sub>H** con el complejo  $[\text{IrCl}(\text{PPh}_3)_3]$  con objeto de obtener el compuesto  $[\text{Ir}(\text{PPh}_3)_2(\mathbf{L}_4)]$  como posible intermediario en la formación de los compuestos  $[\text{IrH}(\mathbf{SacNac})_2(\text{PPh}_3)]$  **5** y  $[\text{IrH}(\text{PPh}_3)_2(\kappa^3\text{-S,N-o-C}_6\text{H}_2\text{Me}_2\text{CH}_2)]$  **6**, no pudiéndose aislar.

Se obtuvieron complejos penta-coordinados de iridio(I) de 18 electrones, de fórmula general  $[\text{Ir}(\kappa^1\text{S-L})(\text{cod})(\text{PMe}_3)]$ , los cuales fueron caracterizados por RMN. Se propone que presentan estructura no rígida, donde el ligante **SacNac** actúa de manera monodentada, a través del átomo de azufre.

La reactividad de los complejos de iridio  $[\text{Ir}(\text{PMe}_3)_4]\text{Cl}$  y  $[\text{IrCl}(\text{coe})_2]_2$  es muy alta, de tal manera que incluso los ligantes **SacNac** no los estabilizan, y se obtienen solamente productos de descomposición.

Se sintetizaron dos nuevos compuestos organometálicos de Ir(I) con ligantes **SacNac**, conteniendo como coligantes el etileno,  $[\text{Ir}(\mathbf{L}_3)(\text{H}_2\text{CCH}_2)_2]$  y  $[\text{Ir}(\mathbf{L}_4)(\text{H}_2\text{CCH}_2)_2]$ , los cuales fueron caracterizados por RMN. Los datos arrojan que los ligantes etileno se unen al metal mediante la coordinación de sus electrones  $\pi$ , y se encuentran de manera perpendicular al plano formado por el metal y los átomos donadores.

## Bibliografía

- [1] L. Vaska y J. W. DiLuzio. *Journal of the American Chemical Society*, **1961**, 83(12), 2784–2785.
- [2] Química Organometálica Didier Astruc “Collection Grenoble Sciences, Editorial Revesté”, **2003**, página 98.
- [3] R. Crabtree. *Accounts of Chemical Research*, **1979**, 12(9), 331–337.
- [4] R. H. Crabtree y M. W. Davis, *Journal of Organic Chemistry*, **1986**, 51(14), 2655.
- [5] G. Zassinovich, G. Mestroni, y S. Giadiali. *Chemical Reviews*, **1992**, 92(5), 1051–1069.
- [6] J. S. Merola. Iridium: Organometallic Chemistry. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, **2006**.
- [7] C. M. Thomas y G. Suss-Fink, *Coordination Chemistry Reviews*, **2003**, 243(1–2), 125.
- [8] G. Zassinovich, G. Mestroni, S y Giadiali. *Chemical Reviews*, **1992**, 92(5), 1051–1069.
- [9] Naoto Chatani, Shin-ichi Ikeda, Kouichi Ohe y Shinji Mirai. *Journal of American Chemical Society*, **1992**, 114, 9710-9711.
- [10] R. K. Sodhi, y S. Paul. *Catalysis Surveys from Asia*, Springer Us, **2018** (Vol. 22).
- [11] F. Marchetti, C. Pettinari, Drozdov, A. “ $\beta$ -Diketones and Related Ligands”. *Comprehensive Coordination Chemistry II*. 2ª ed, volume I (pp. 97-102), (J.A.McCleverty, T.J. Meter, Eds.), Elsevier Pergamon, New York, **2004**.
- [12] Q. Zhao, T Cao. F. Li, X. Li, H. Jing, T. Yi y C. Huang. *Organometallics*, **2007**, 26(8), 2077–2081.
- [13] T. Matsumoto, D. J. Taube, y R. A. Periana. *Journal of American Chemical Society*, **2000**, 122, 30, 7414-7415.
- [14] O. Serrano, J. Nicasio-Collazo, Guadalupe Morales, J. Carlos Alvarado-Monzón, A. Torres-Huerta, H. Höpfl, J. A. López, y A. C. Esqueda. *Organometallics*, **2014**, 33, 2561-2564.



- [15] K. Yousf, Radwan, A. Maity, y S. Thomas. *Inorganic Chemistry*, **2015**, 54, 7122–7131.
- [16] W. H. Bernskoetter, E. Lobkovsk y P. J. Chirik. *Organometallics*, **2005**, 24, 6250-6259.
- [17] T. Sasamori, T. Matsumoto, N. Takeda y N. Tokitoh. *Organometallics*, **2007**, 26(15), 3621–3623.
- [18] J. L. Corbin, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*. **1974**, 4(4), 347-354.
- [19] G. I. Zharkova y I. A. Baidina. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, **2009**, Vol. 35, No. 1, 36-41.
- [20] D. Jones, K. Cavell y W. Keim, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **1999**, 138, 37–52.
- [21] Daniel Ruiz Plaza, Jose C. Alvarado-Monzon, Gabriel A. Andreu de Riquer, Gerardo Gonzalez-Garcia, Herbert Hopfl, Luis Manuel de Leon-Rodriguez, y Jorge A. Lopez. *European Journal of Inorganic Chemistry*. **2016**, 874-879.
- [22] “Reactividad de Ligantes SacNac y Acnac Hacia Especies de Ir(I) e Ir(III)”, Tesis de Licenciatura Jesús Rangel García, Universidad de Guanajuato, Julio **2016**.
- [23] A. E. Shilov, G. B. Shul’pin, *Activation and Catalytic Reactions of Saturated Hydrocarbons in the Presence of Metal Complexes*; Kluwer: Dordrecht, **2000**.
- [24] S. Sakaki. *Topics in Organometallic Chemistry*, **2005**, 12, 31–78.
- [25] R. G. Bergman. *Nature*, **2007**, 446(7134), 391–393.
- [26] S. Trofimenko, *Journal of American Chemical Society*, **1966**, 88 1842.
- [27] C.K. Ghosh, W.A.G. Graham. *Journal of American Chemical Society*, **1987**, 109 4726.
- [28] R. S. Tanke, R. H. Crabtree, *Inorganic Chemistry*. **1989**, 28, 3444.
- [29] M. J. Fernandez, M. J Rodriguez, L. A. Oro y F. J. Lahoz. *Dalton Transactions*, **1989** 4(1), 2073–2076.

- [30] O. Boutry, M. L. Poveda, y E. Carmona. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1997**, 528, 143- 150.
- [31] H. C. Brown. Boranes in Organic Chemistry; Cornell University Press: Ithaca, New York, **1972**.
- [32] A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown. Borane Reagents; Academic Press Ltd.: San Diego, **1988**.
- [33] A. M. Carroll, T. P. O'Sullivan y P. J. Guiry. *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2005**, 347(5), 609–631.
- [34] C. M. Crudden y D. Edwards. *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 24, 4695–4712.
- [35] H. C. Brown, B. C. Subba Rao. *Journal of American Chemical Society*, **1956**, 78, 2582.
- [36] I. Beletskaya y A. Pelter. *Tetrahedron*, **1997**, 53(14), 4957–5026.
- [37] C. M. Crudden y D. Edwards. *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 24, 4695–4712.
- [38] Y. Yamamoto, R. Fujikawa, T. Umemoto y N. Miyaura. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10695–10700.
- [39] I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy y J. F. Hartwig. *Chemical Reviews*, **2010**, 110(2), 890–931.
- [40] T. Ishiyama y N. Miyaura. *Pure and Applied Chemistry*, **2006**, 78(7), 1369–1375.
- [41] H.Chen, S. Schlecht, T. C. Semple y J. F. Hartwig. *Science*, **2000**, 287, 1995–1998.
- [42] H. Tamura, H. Yamazaki, H. Sato y S. Sakaki. *Journal of American Chemical Society*, **2003**, 125, 51, 16114-16126.
- [43] S. M. Preshlock, B. Gha, P. E. Maligres, S. W. Krska, R. E. Maleczka y M. R. Smith. *Journal of American Chemical Society*, **2013**, 135, 7572–7582.
- [44] Z. Liu y P. J. Sadler. *Accounts of Chemical Research*, **2014**, 47 (4), 1174–1185.

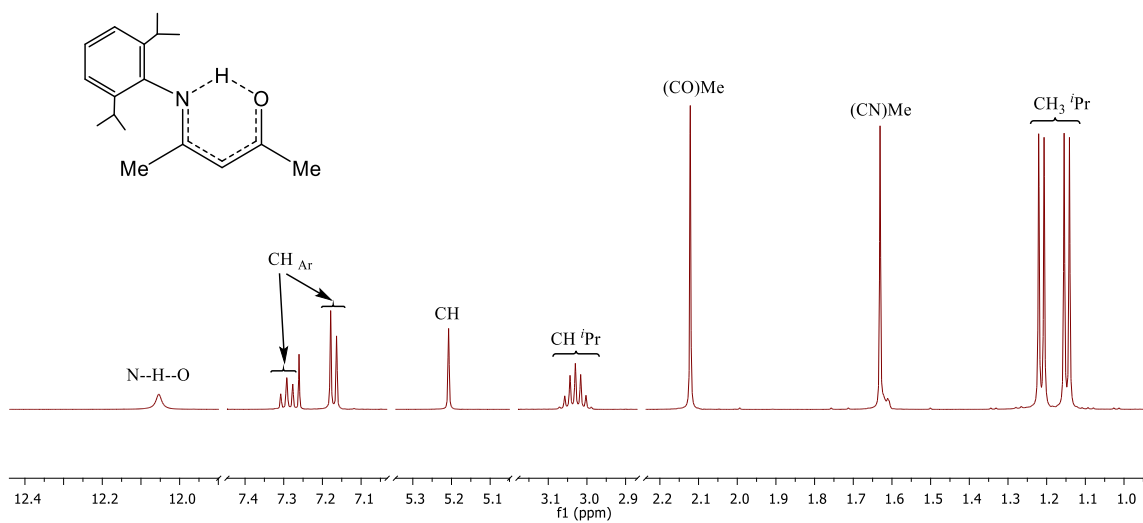
- [45] T. Giraldi, G. Sava, G. Mestroni, G. Zassinovich y D. Stolfa. *Chemico-Biological Interactions*, **1978**, 22, 231-238.
- [46] J. Li, L. Guo, Z. Tian, M. Tian, S. Zhang K. Xu, Z. Liu. *Dalton Transactions*, **2017**, 46, 15520–15534.
- [47] A. J. Millett, A. Habtemariam, I. Romero-canelo, G. J. Clarkson, y P. J. Sadler. *Organometallics*, **2015**, 34, 11, 2683-2694.
- [48] L. Lu, L. Liu, W. Chao, H. Zhong, M. Wang, X. Chen, ... C. Leung. *Nature*, **2015** (*lji*), 1–9.
- [49] MdR. Jacobo-Salcedo, LA. Gonzalez-Espindola, AJ. Alonso-Castro, et al. *Natural Product Communications*, **2011**, 6, 1121-1124.
- [50] M.A. Bennett y D.L. Milner. *Journal of American Chemical Society*, **1966**, 2784(2), 6983–6994.
- [51] H. A. Böttcher y P. Mayer. *Z. Naturforsch.* **2019**, 69b, 1237 – 1240.
- [52] B. L. Shaw, C. T. Sears, L. Shaw, P. Collman, J. W. Kang, H. D. Kaesz, y L. Angeles. *Inorganic synthesis*, **1978**, 1787(2942), 99–103.
- [53] M. G. Crestani, A. Steffen, A. M. Kenwright, A. S. Batsanov, J. K. Howard y T. B. Marder. *Organometallics*, **2009**, 28(9), 2904–2914.
- [54] A. van der Ent y A. L. Onderdelinden. *Inorganic Synthesis*, **1973**. 14, 92-95.

## Perspectivas

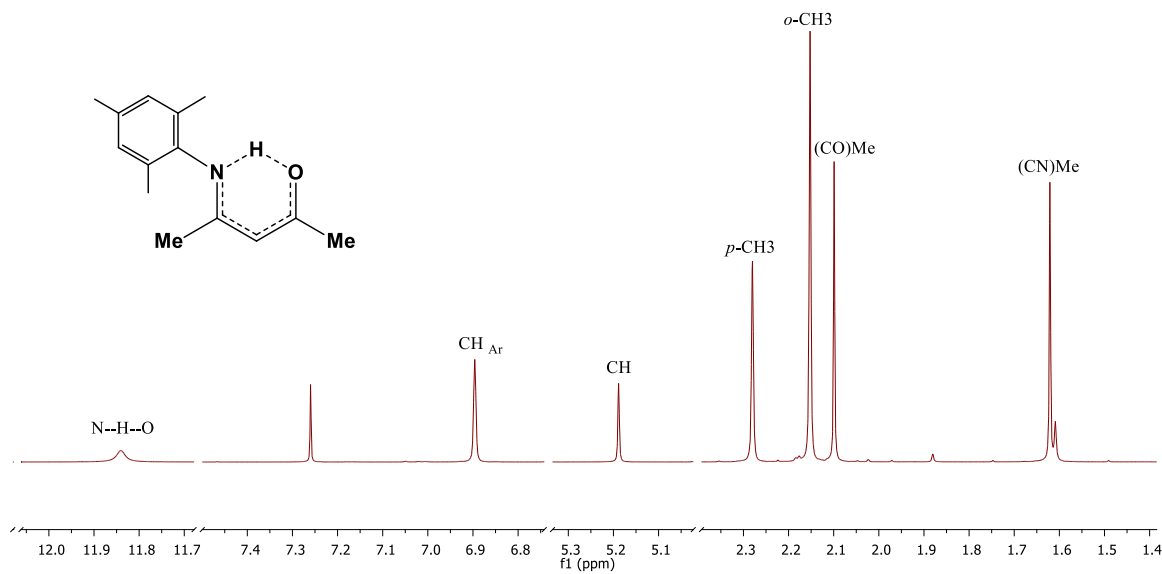
- Utilizar ligantes externos en las reacciones de hidrobtoración de estireno con la finalidad de mejorar la selectividad de la reacción
- Aislar los productos de la hidrobtoración de estireno y determinar el rendimiento de la reacción mediante HPLC.
- Aislar el complejo ciclometalado **8**.
- Realizar un estudio a bajo temperatura de los compuestos **9** y **10**.
- Encontrar las condiciones para la obtención de los complejos [Ir(**SacNac**)(cod)]
- Purificar los compuestos bisetileno y probarlos en su actividad catalítica.

## Apéndice

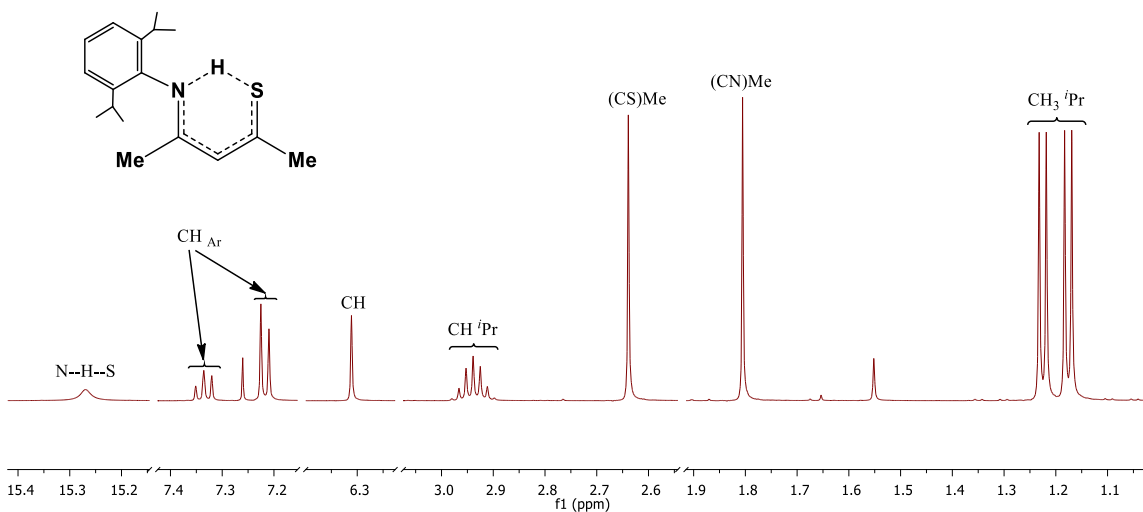
### Espectros seleccionados de Resonancia Magnética nuclear



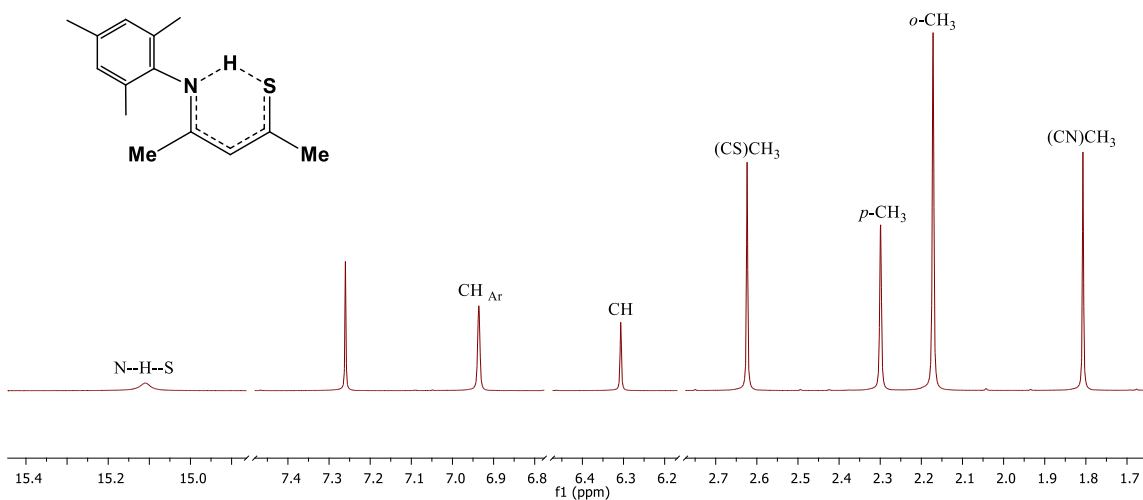
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) de **L<sub>1</sub>H** en CDCl<sub>3</sub>.



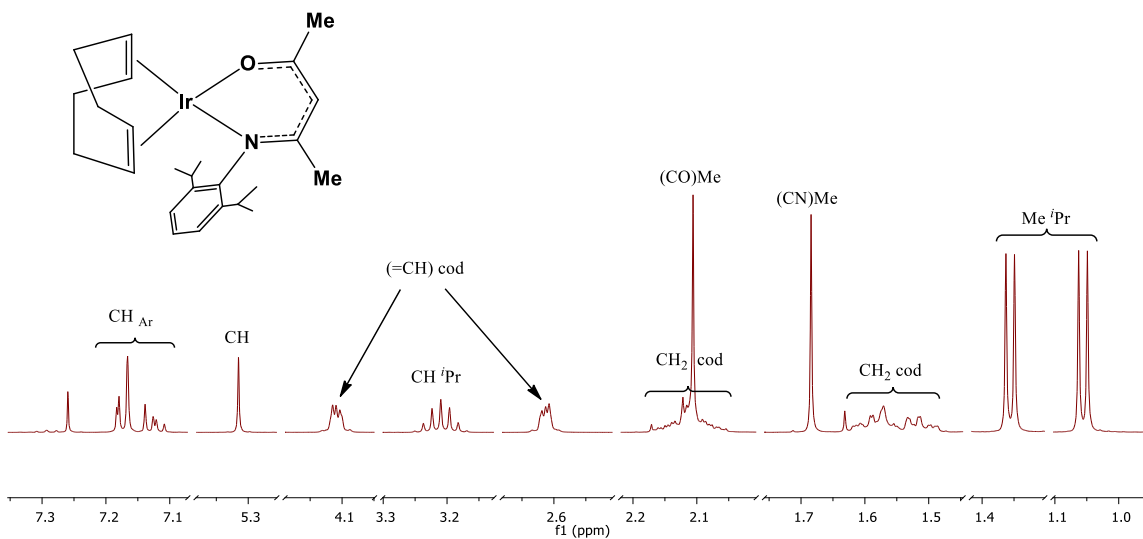
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) de **L<sub>2</sub>H** en CDCl<sub>3</sub>.



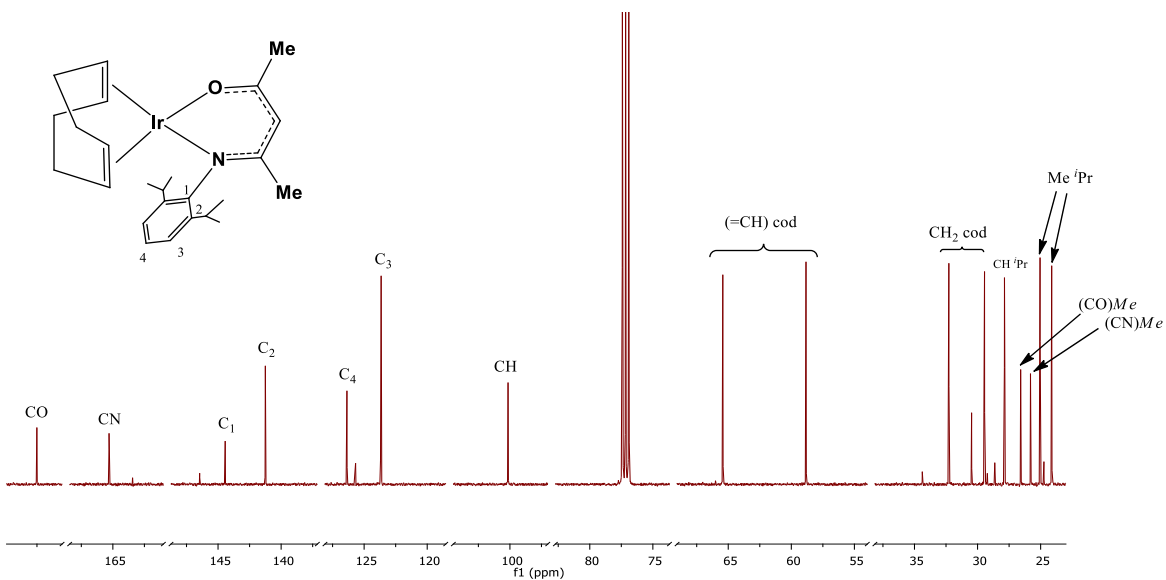
Espetr de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de **L<sub>3</sub>H** en  $\text{CDCl}_3$ .



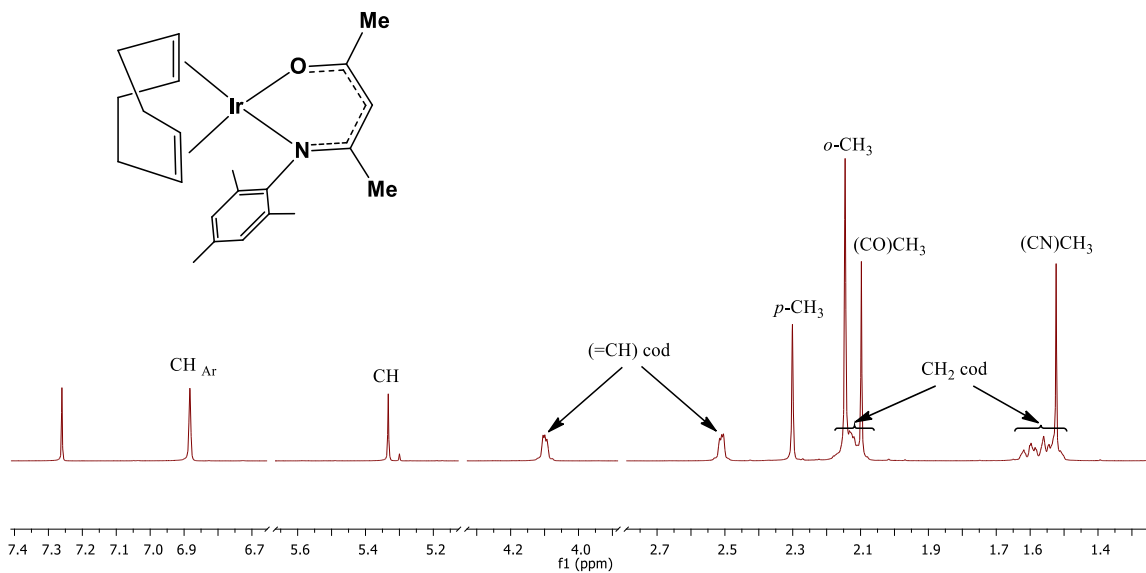
Espetro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de **L<sub>4</sub>H** en  $\text{CDCl}_3$ .



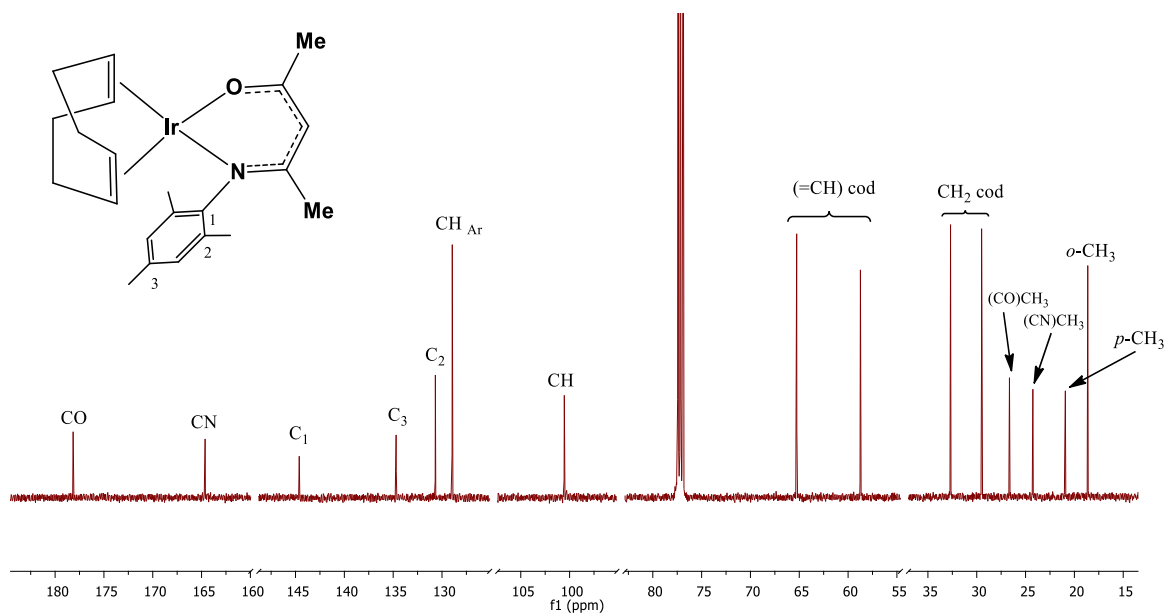
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de **1** en  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz) de **1** en  $\text{CDCl}_3$ .

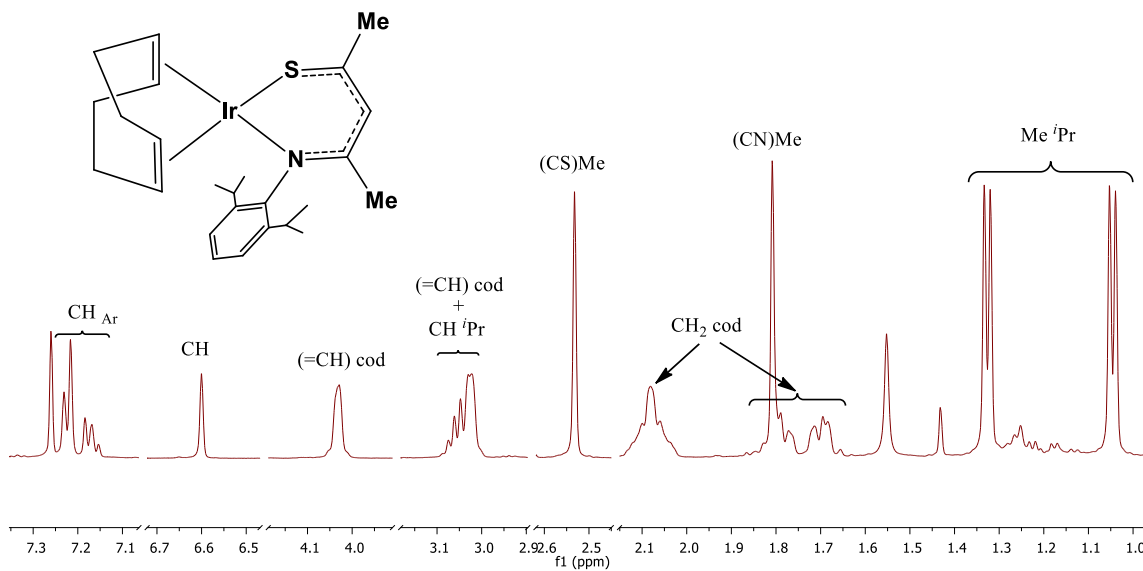


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) de **2** en CDCl<sub>3</sub>.

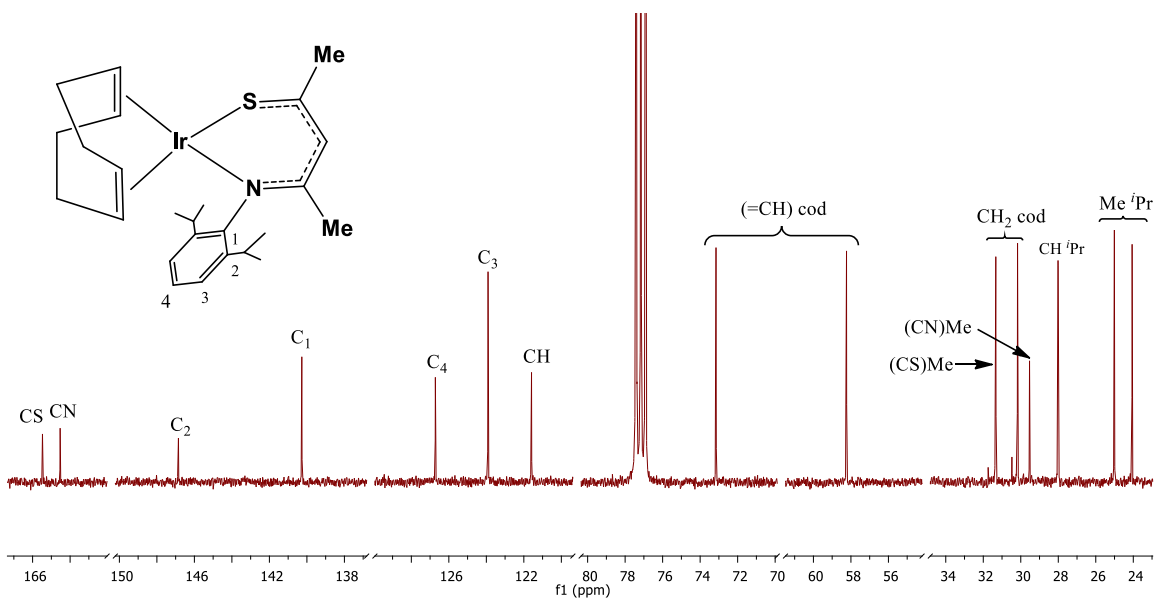


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125.7 MHz) de **2** en CDCl<sub>3</sub>.

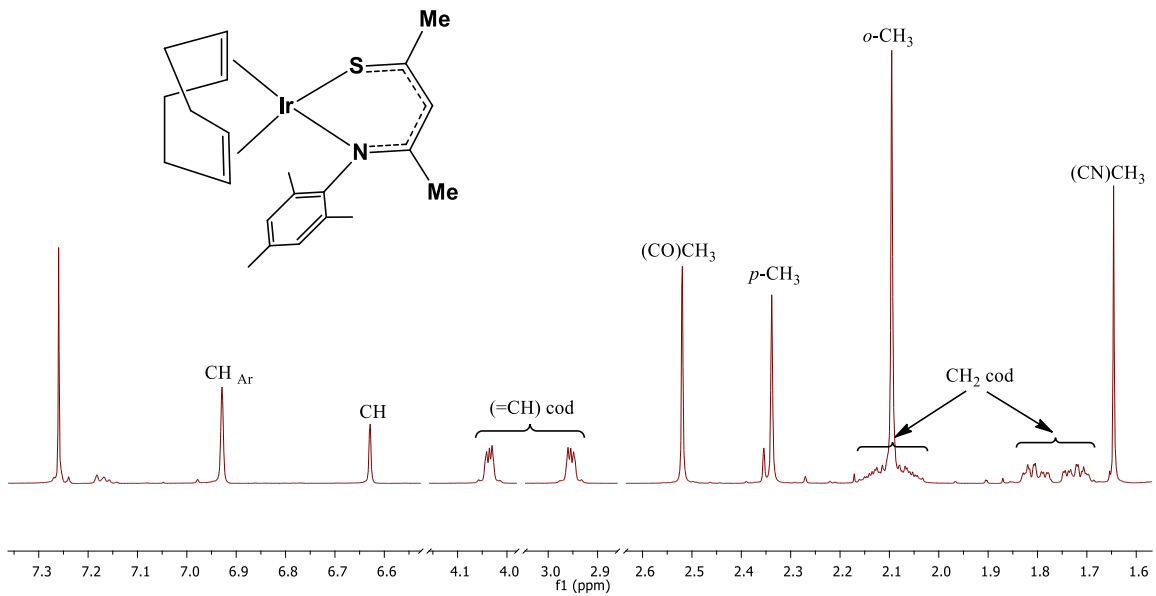




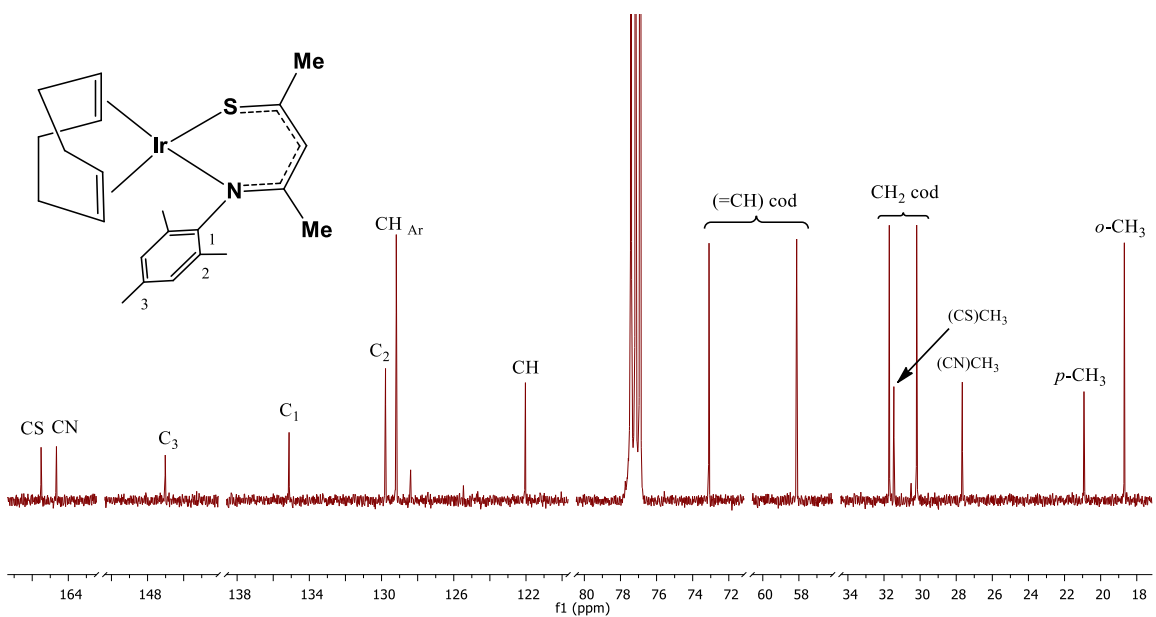
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de **3** en  $\text{CDCl}_3$ .



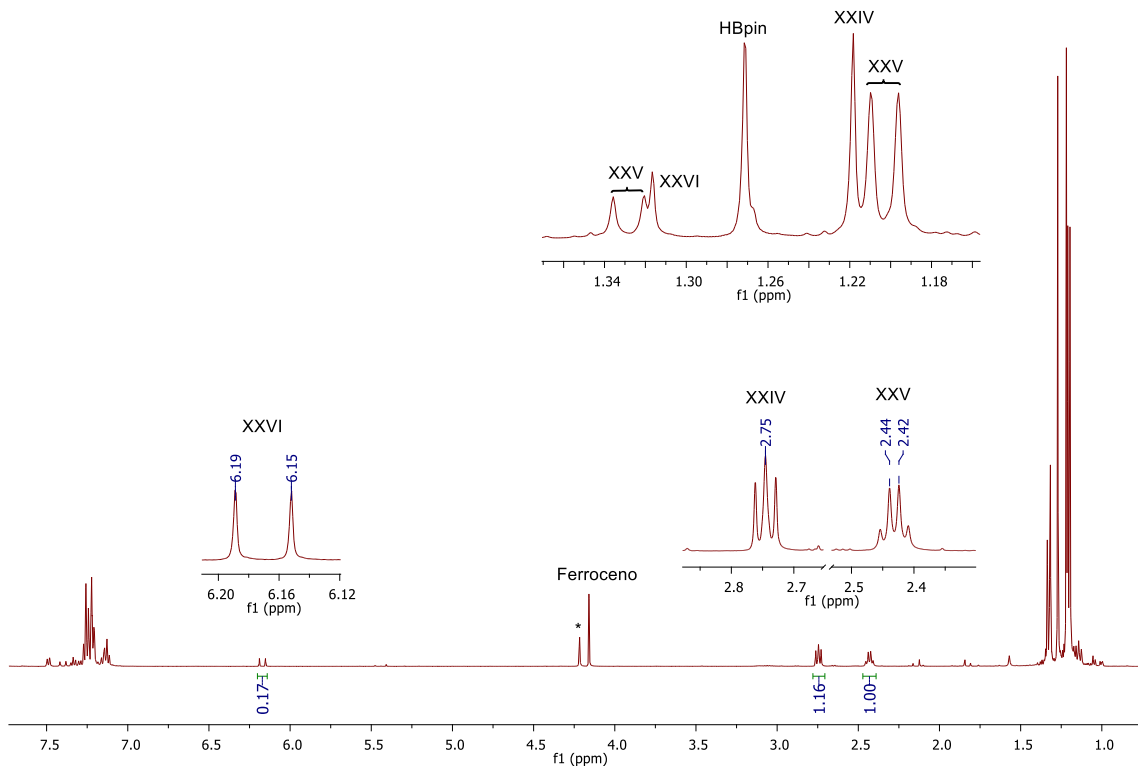
Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz) de **3** en  $\text{CDCl}_3$ .



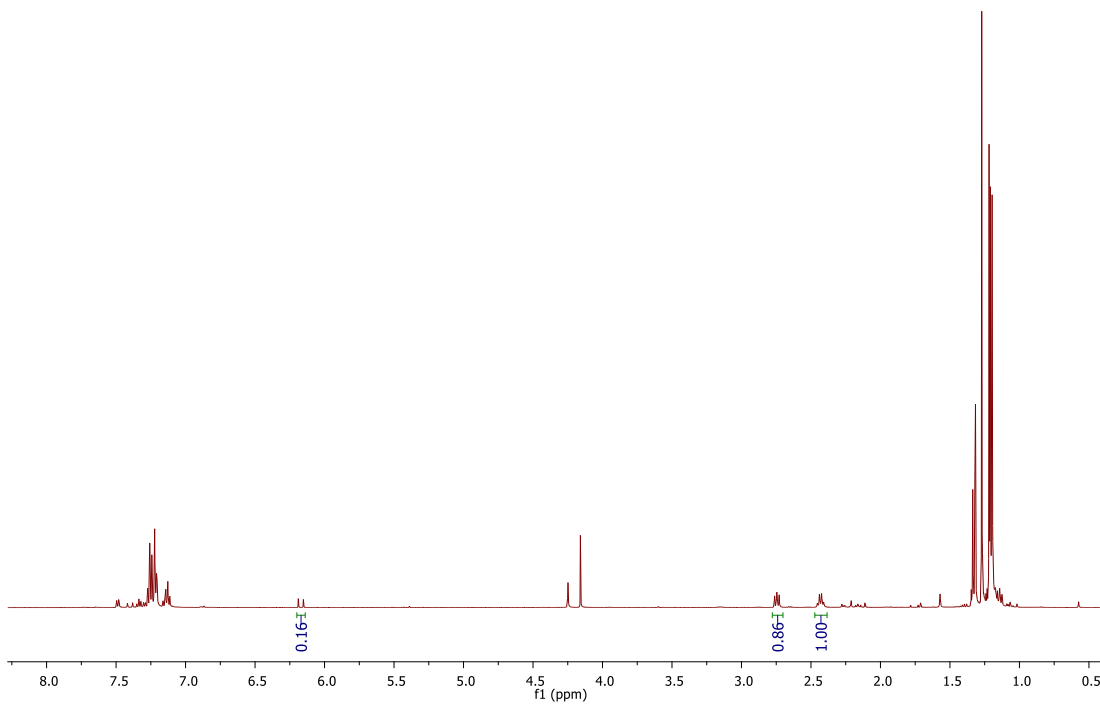
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de **4** en  $\text{CDCl}_3$ .



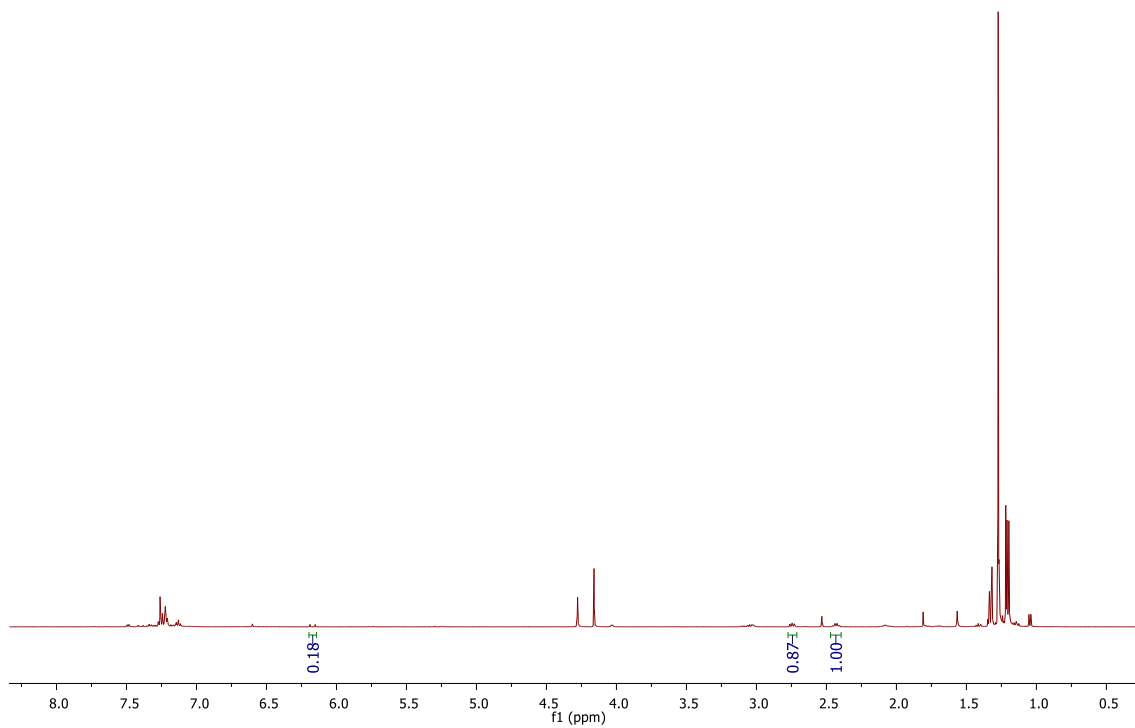
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz) de **4** en  $\text{CDCl}_3$ .



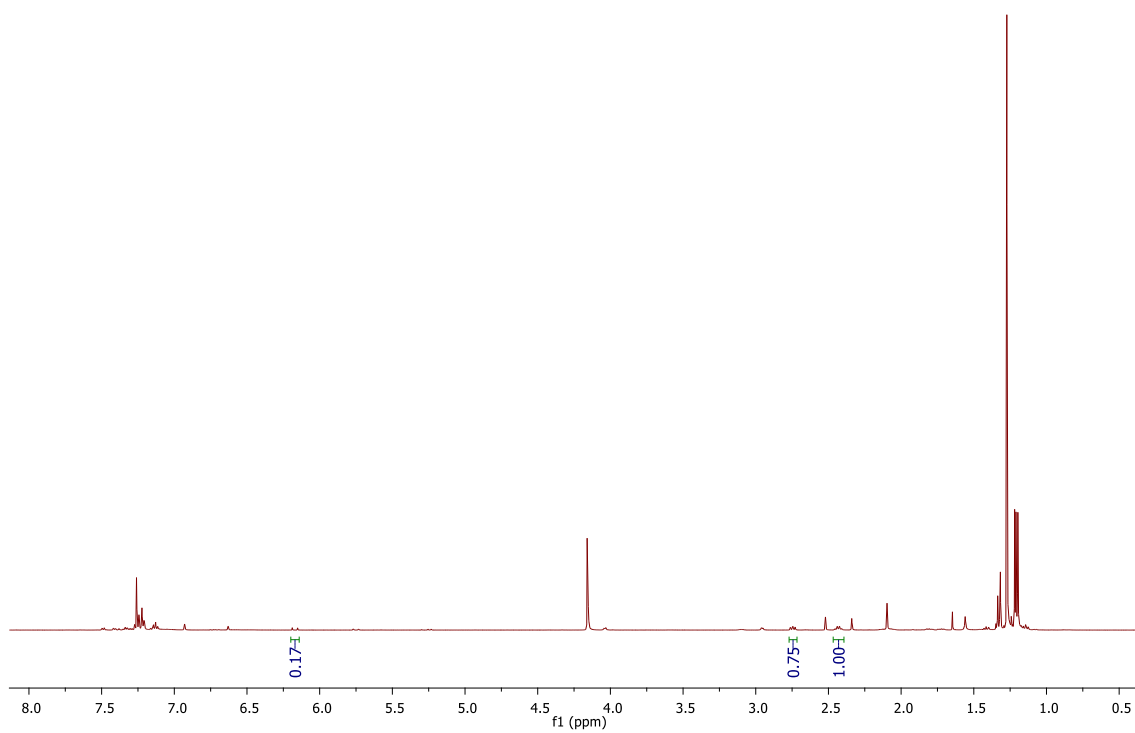
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de entrada 1, Tabla III.1 en  $\text{CDCl}_3$ .



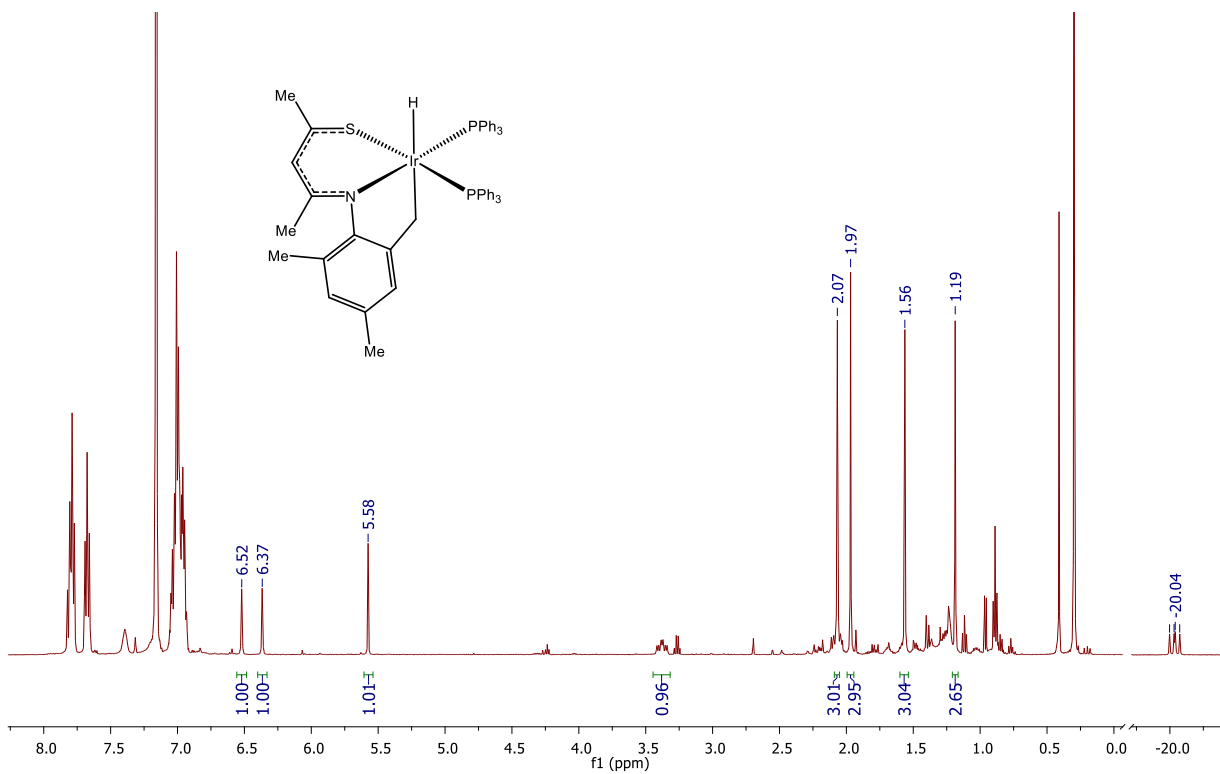
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de entrada 2, Tabla III.1 en  $\text{CDCl}_3$ .



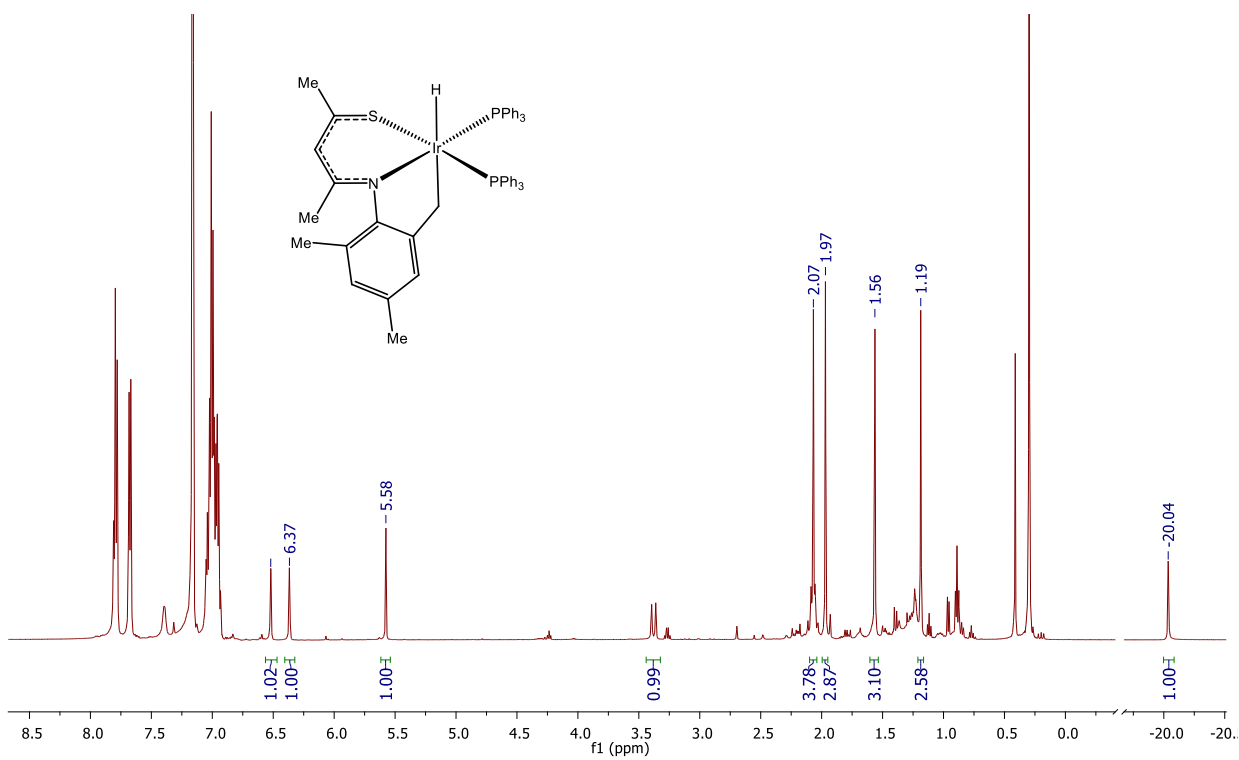
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de entrada 3, Tabla III.1 en  $\text{CDCl}_3$ .



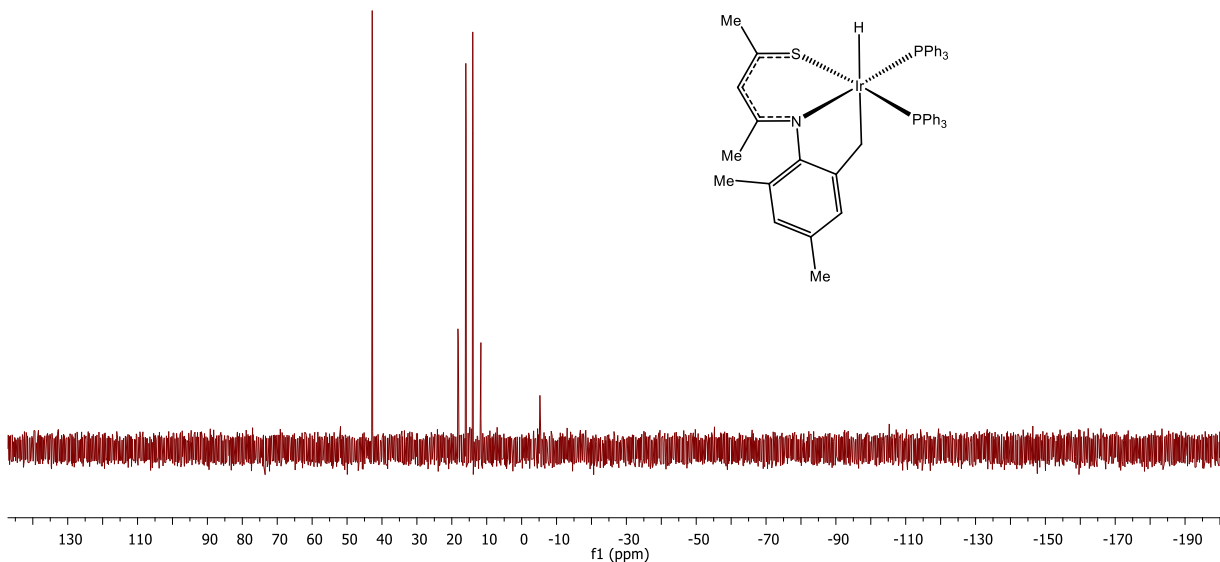
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de entrada 4, Tabla III.1 en  $\text{CDCl}_3$ .



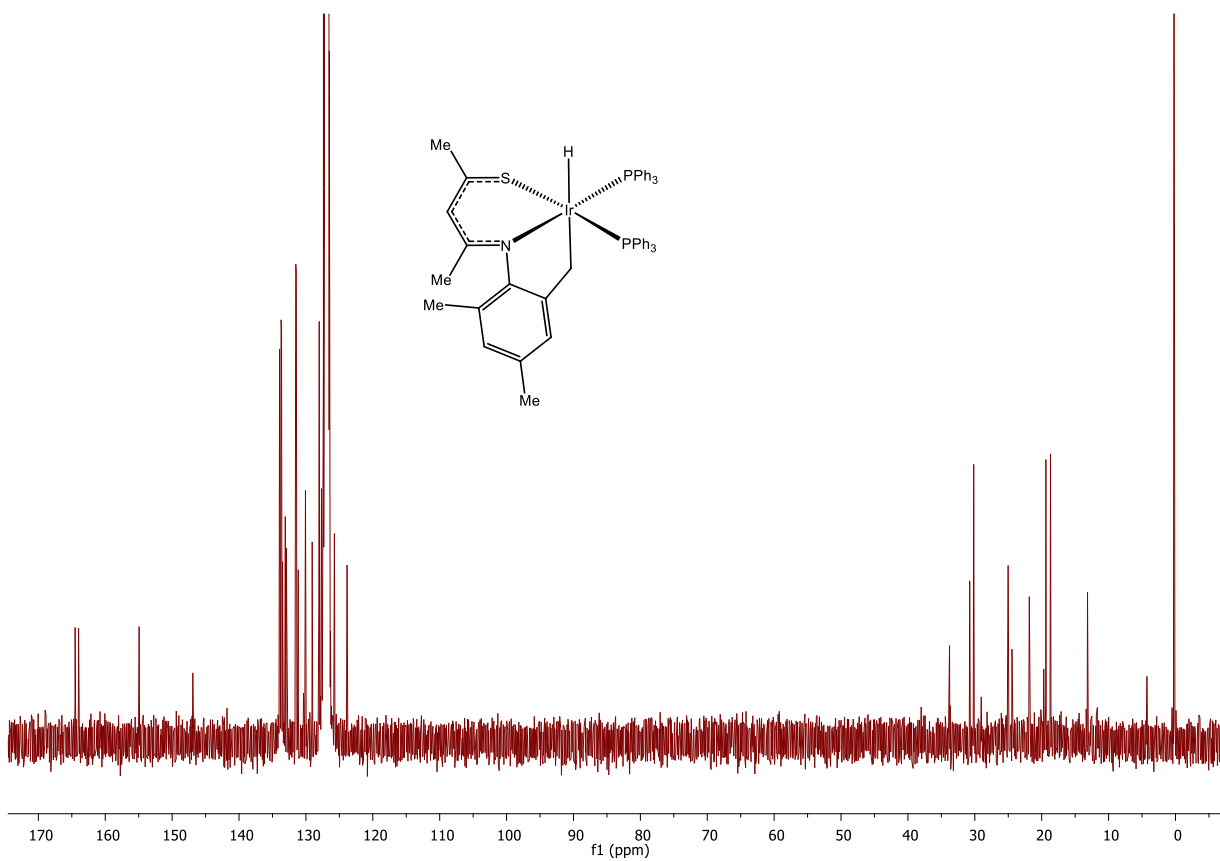
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **6**.



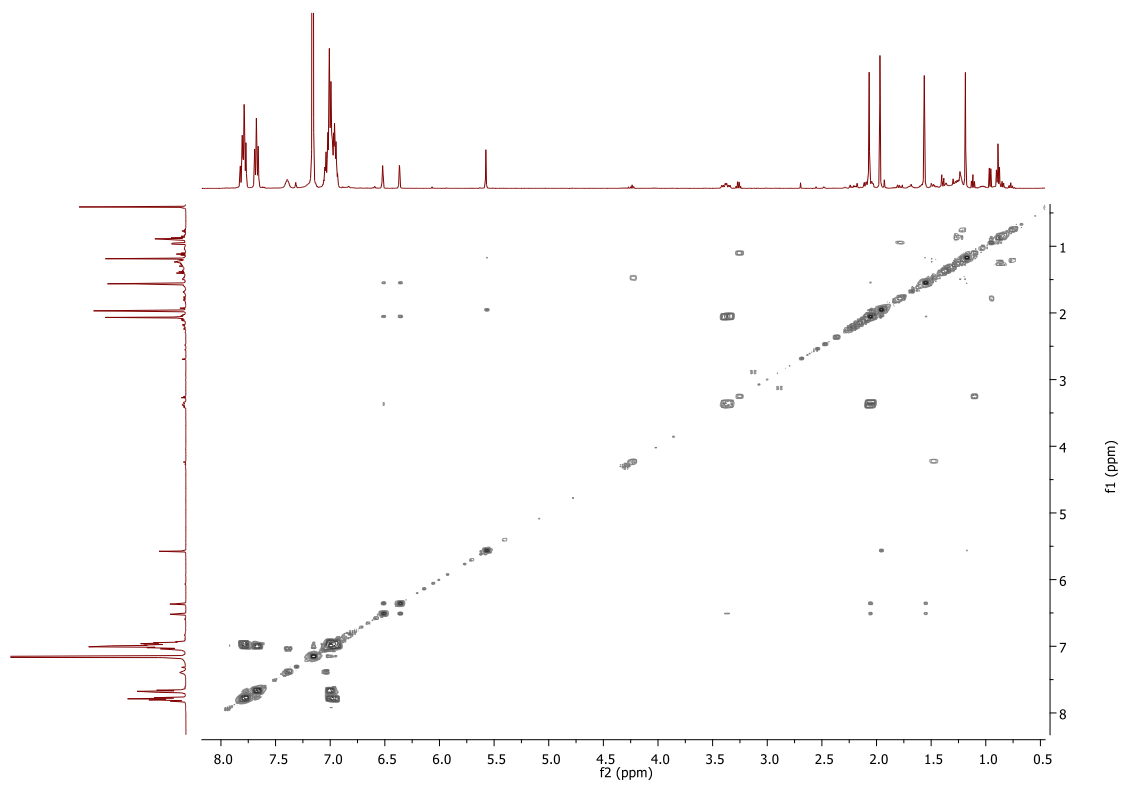
Espectro de RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **6**.



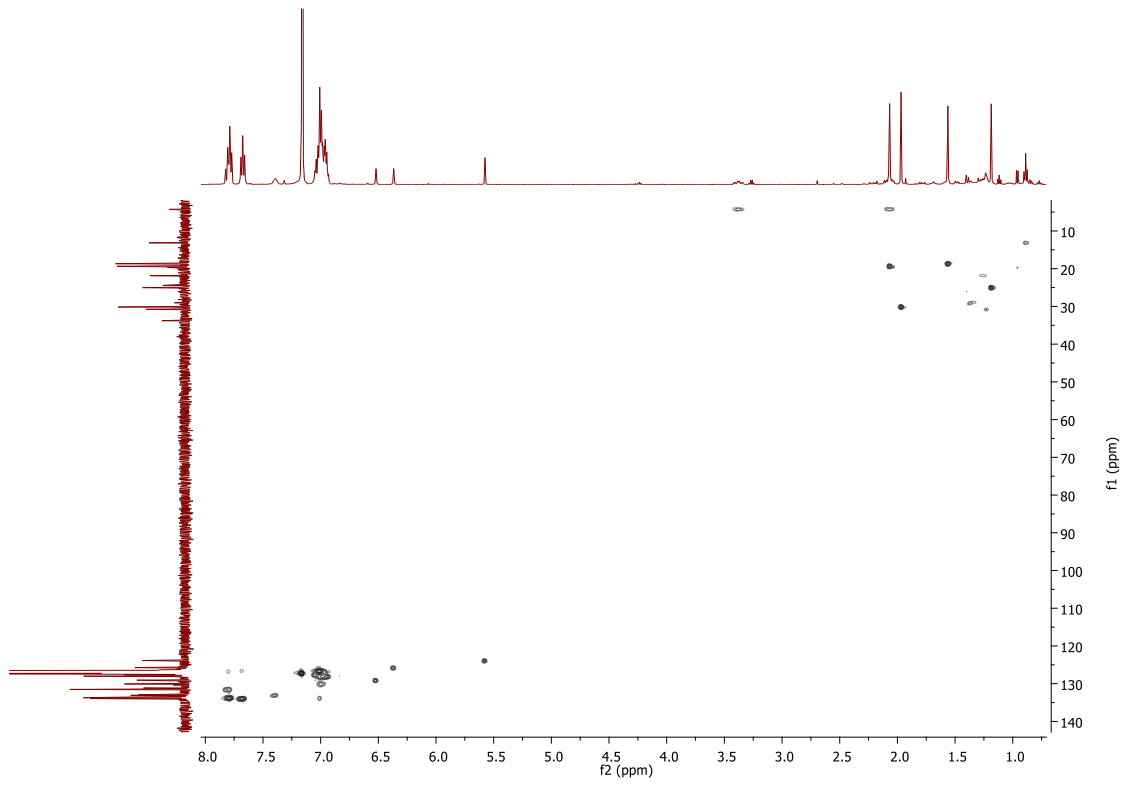
Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **6**.



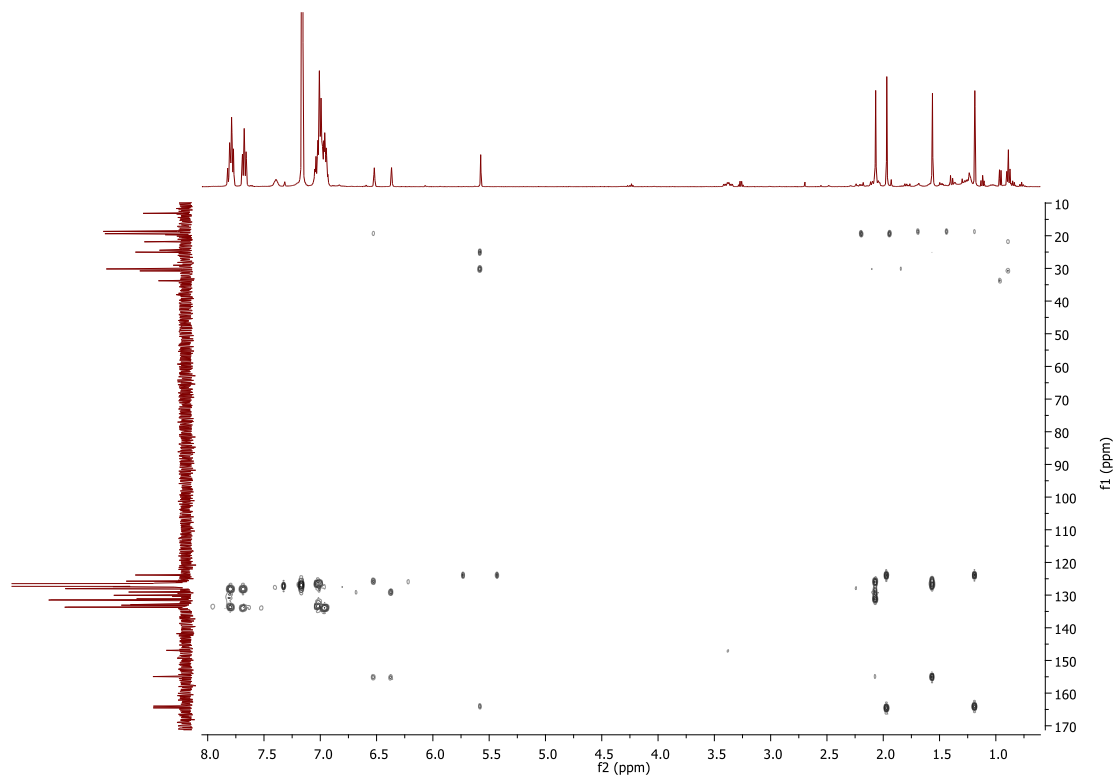
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **6**.



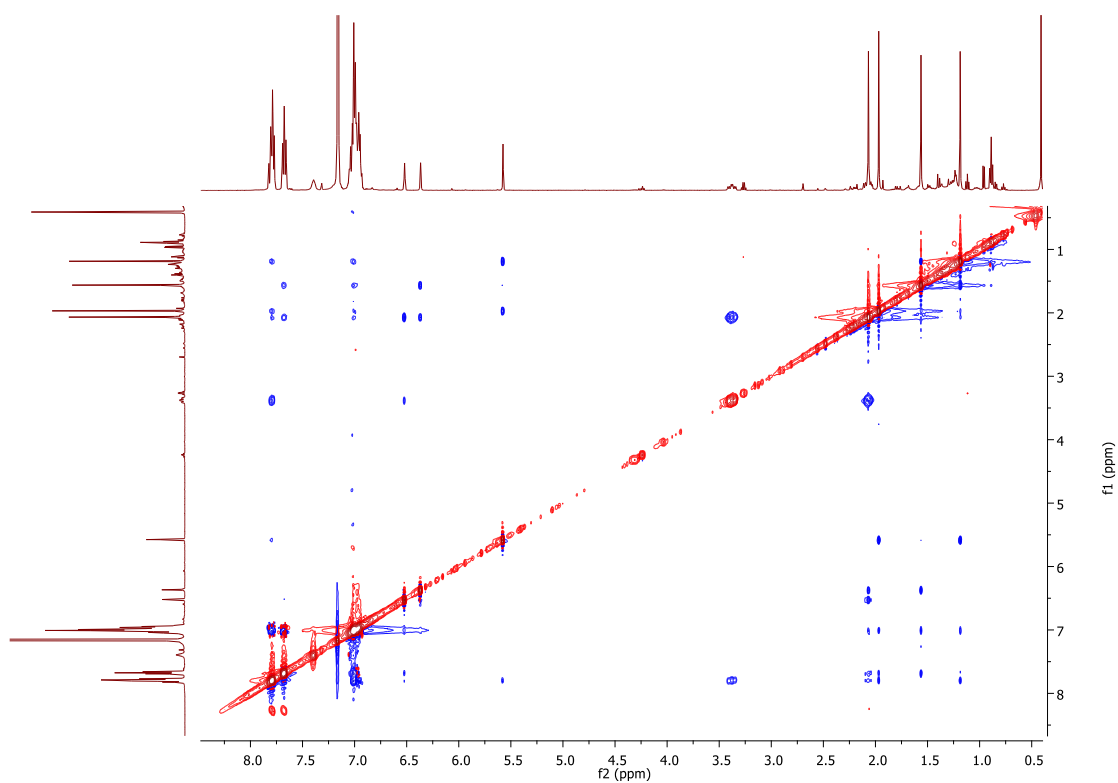
Experimento COSY para **6** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.



Experimento HSQC para **6** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.

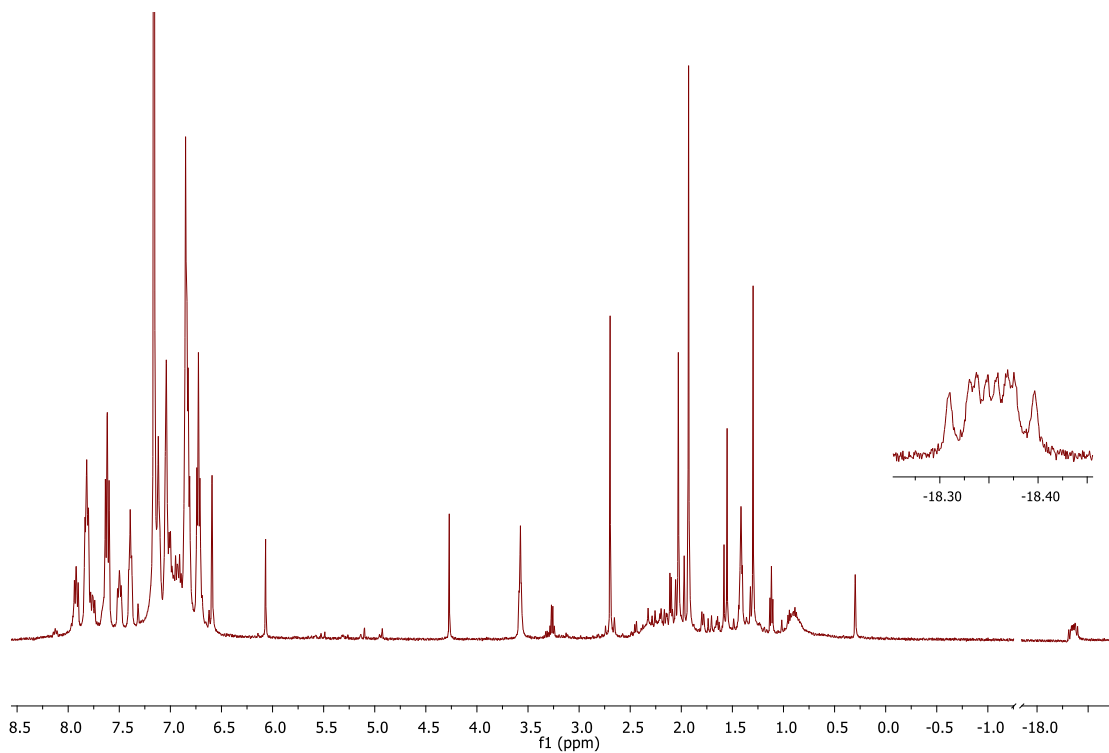


Experimento HMBC para **6** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.

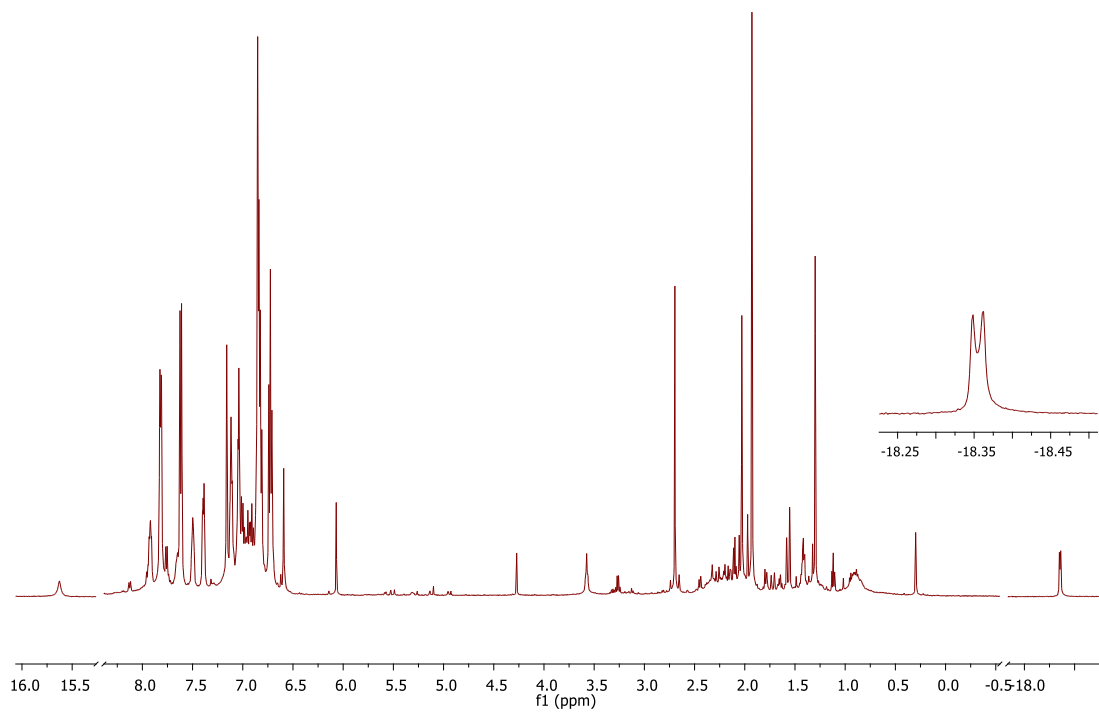


Experimento NOESY para **6** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.

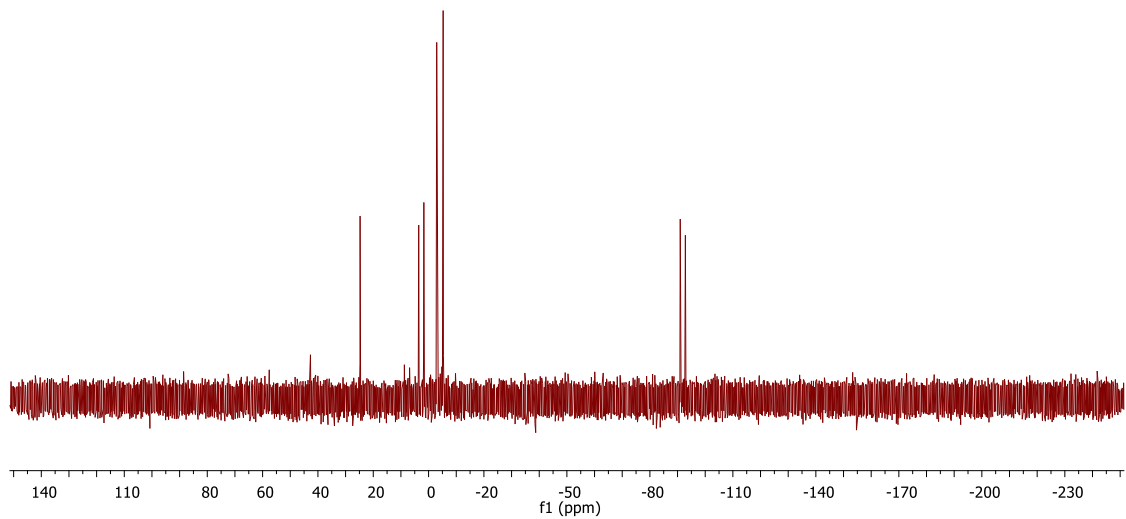




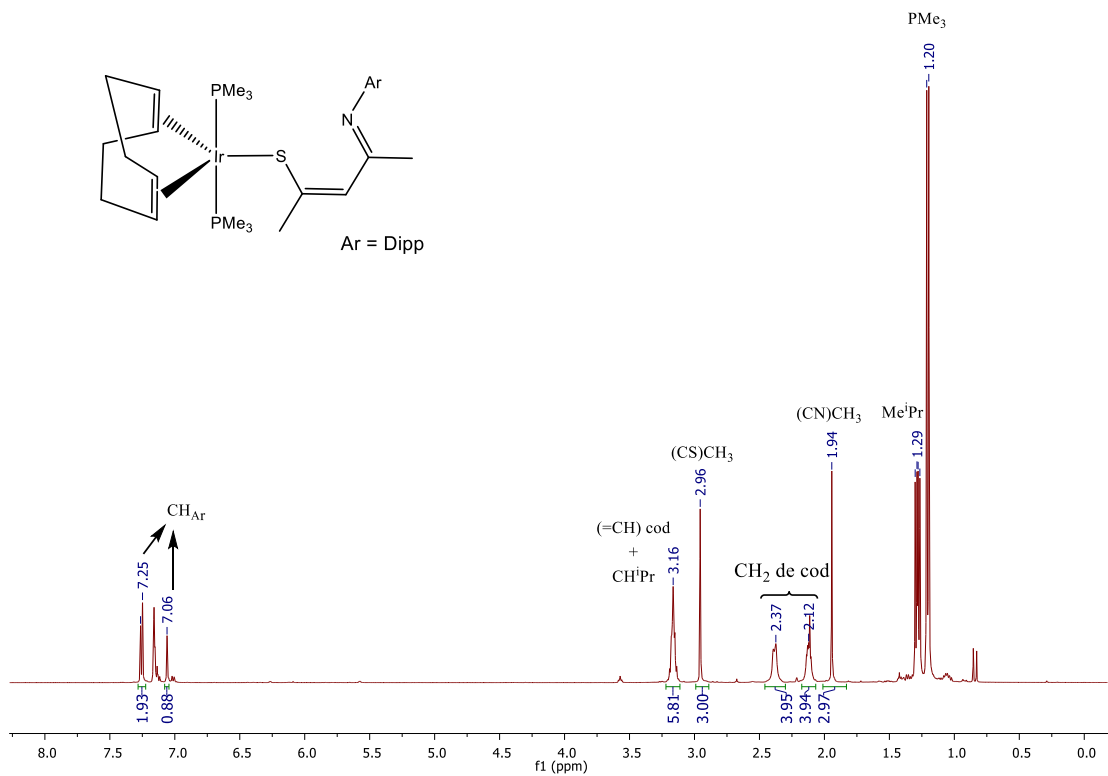
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **7** y **8** (crudo de reacción).



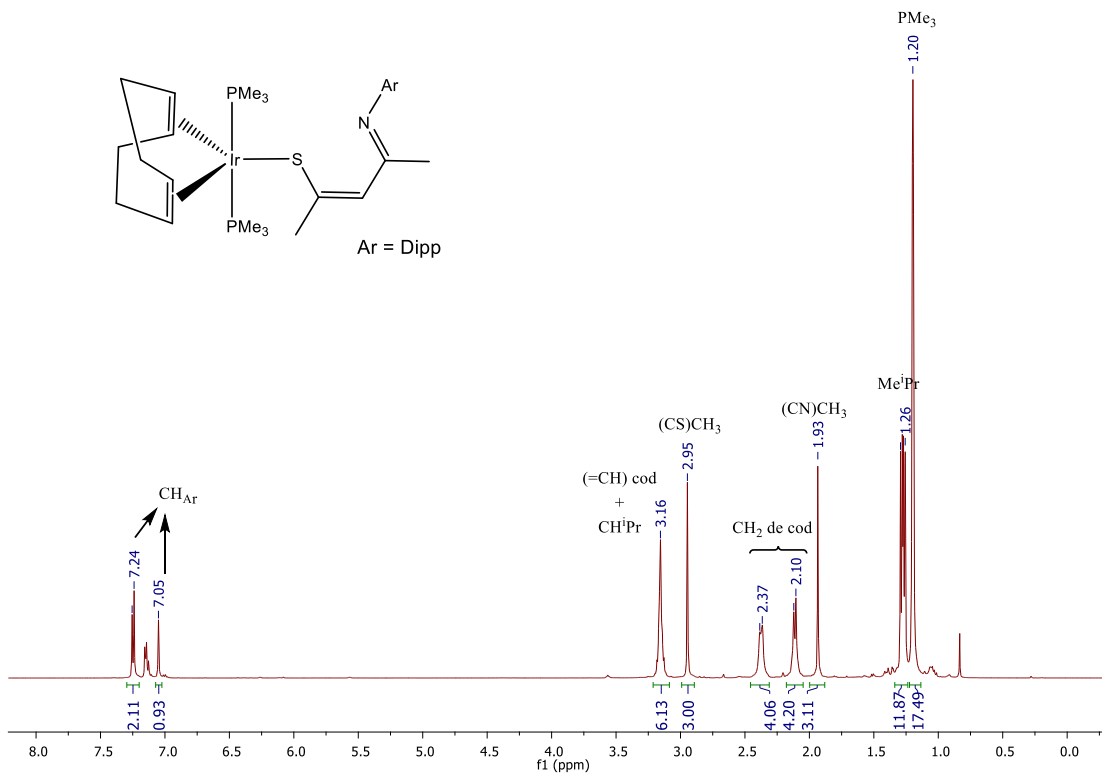
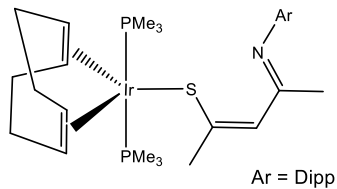
Espectro de RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **7** y **8** (crudo de reacción).



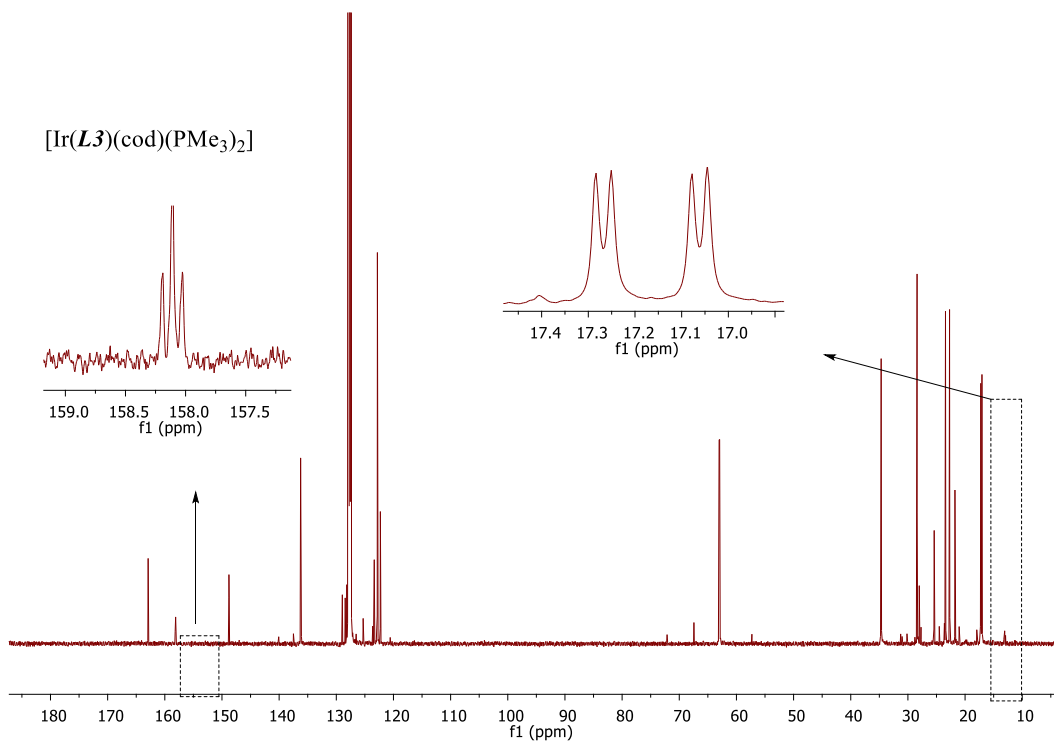
Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **7** y **8** (crudo de reacción)



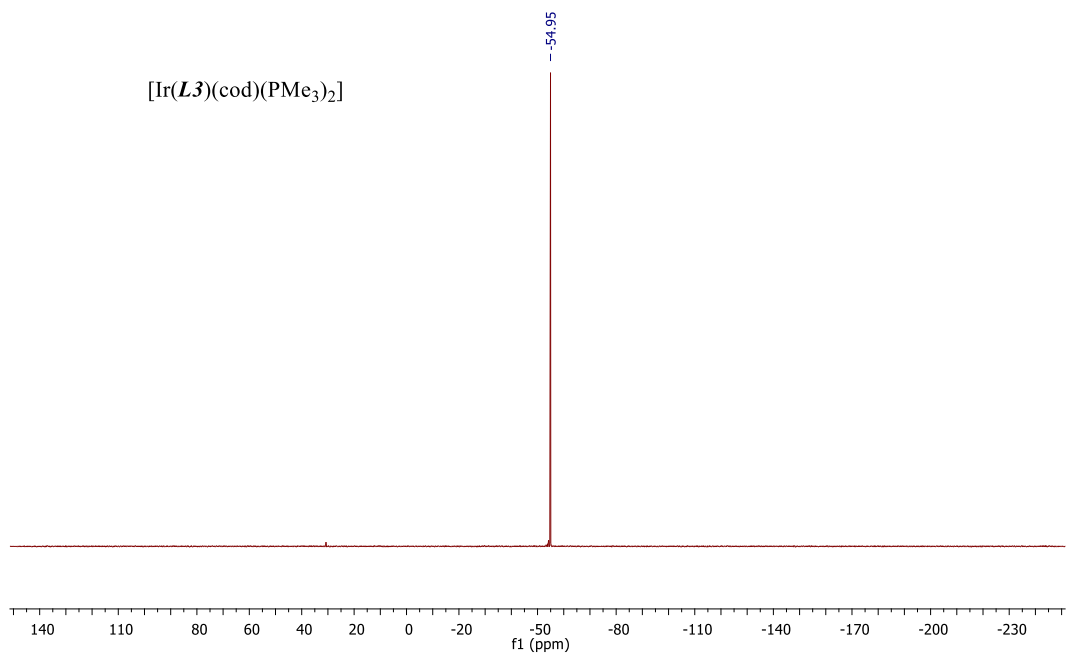
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **9**.



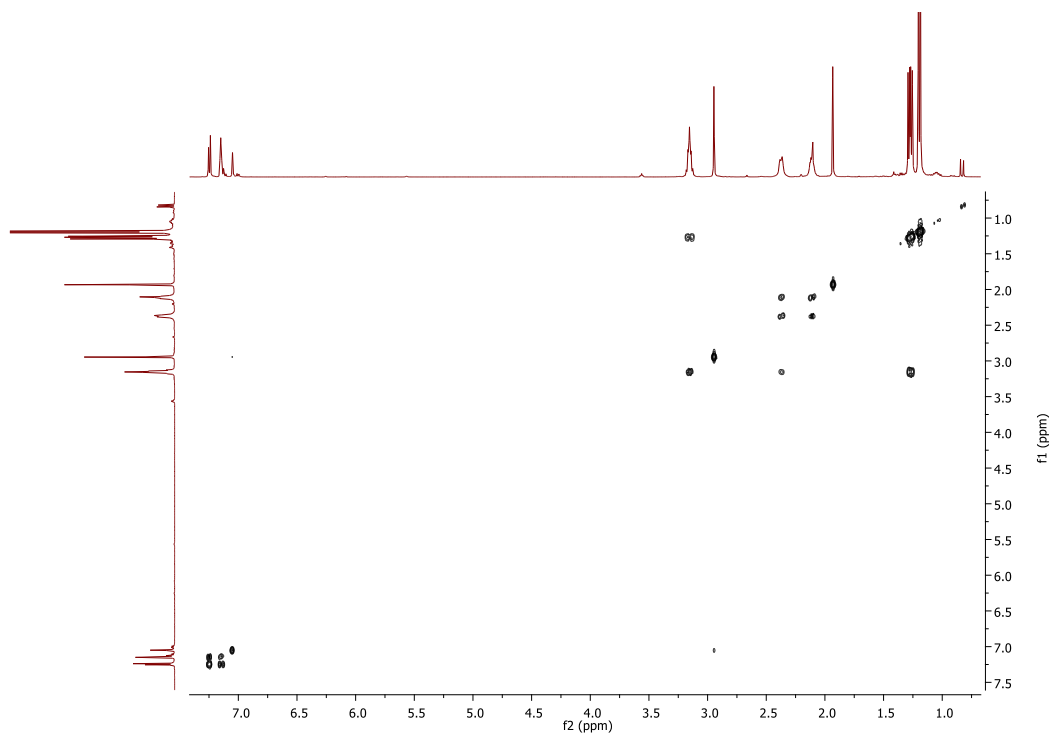
Espectro de RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **9**.



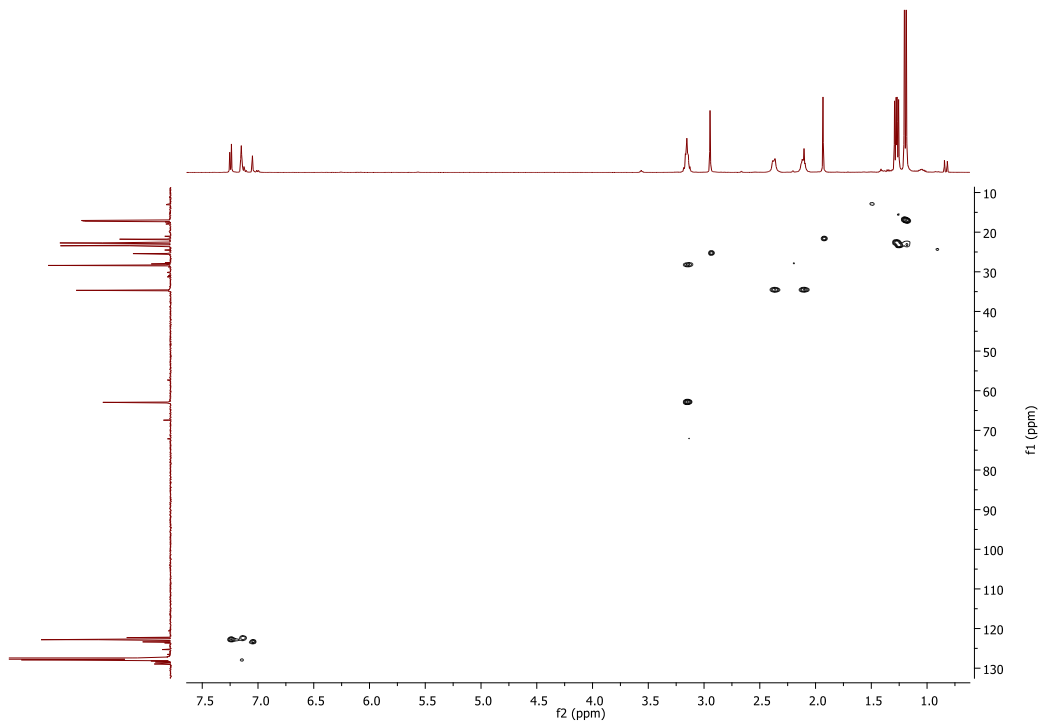
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **9**.



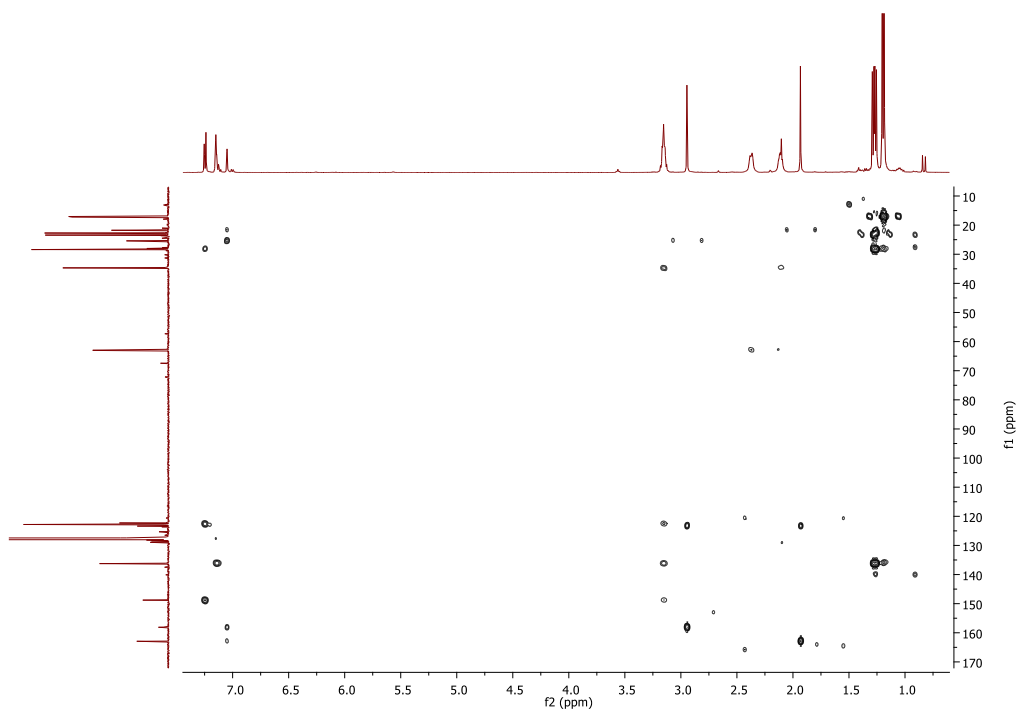
Espectro de RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (202 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) de **9**.



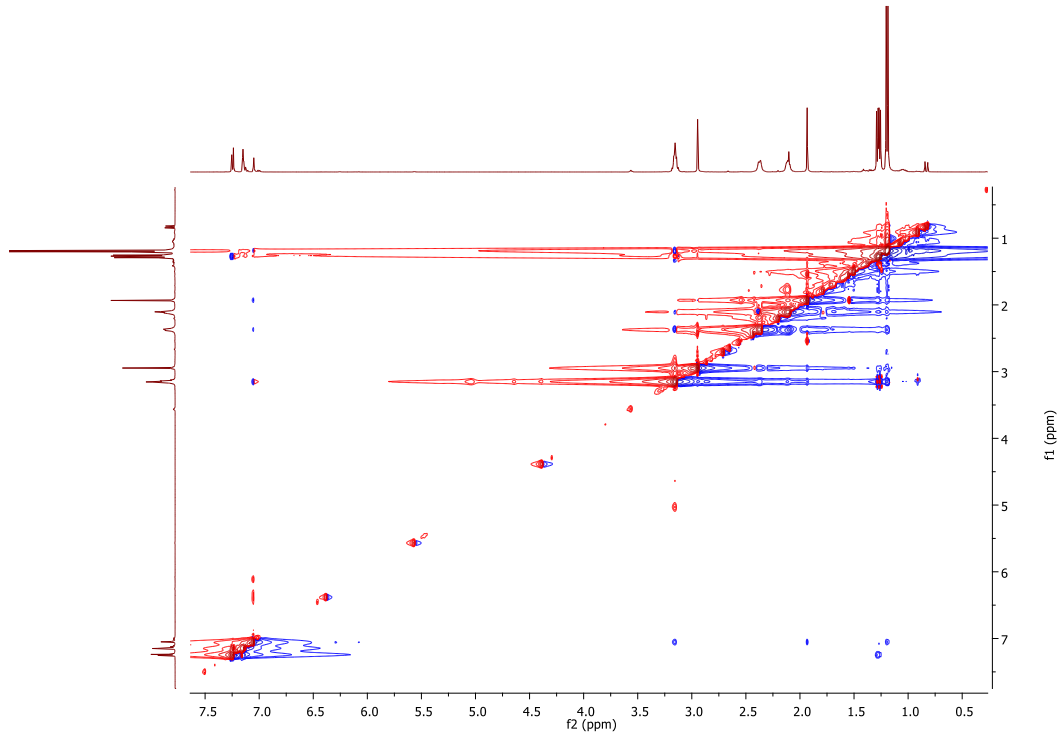
Experimento COSY para **9** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.



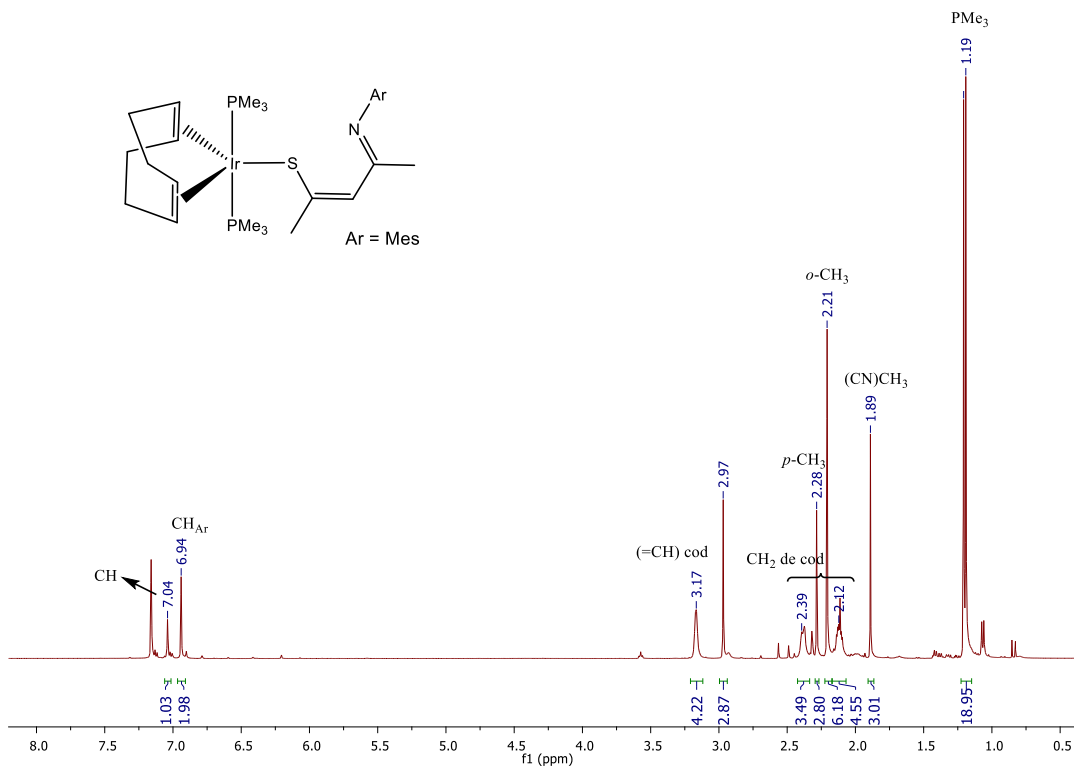
Experimento HSQC para **9** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.



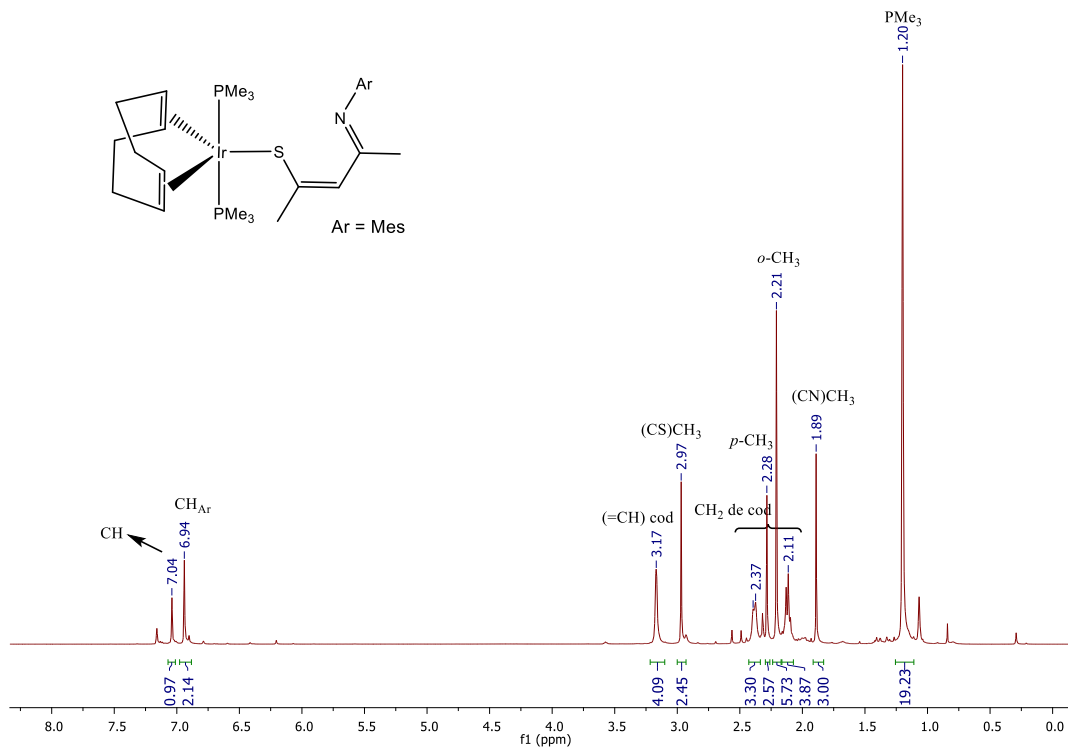
Experimento HMBC para **9** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.



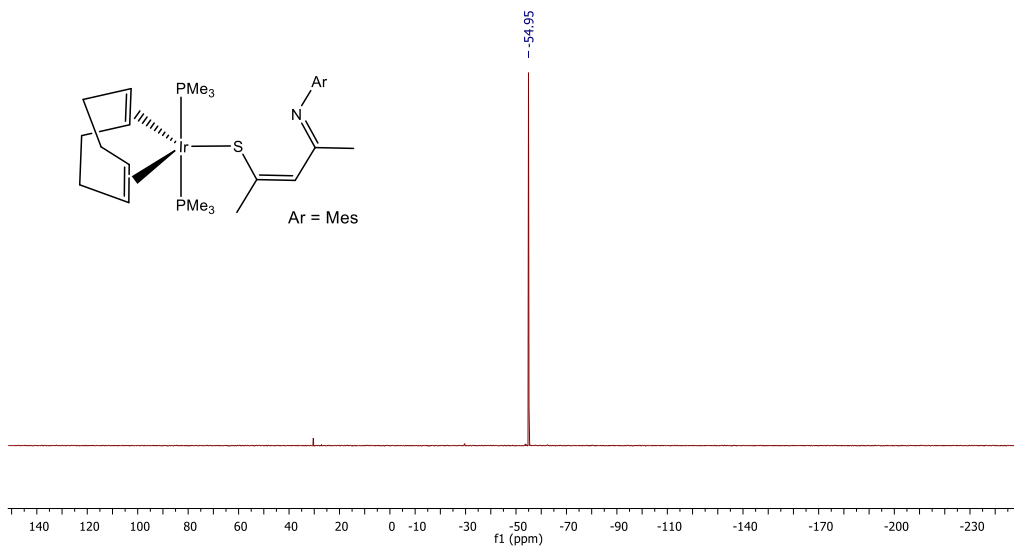
Experimento NOESY para **9** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.



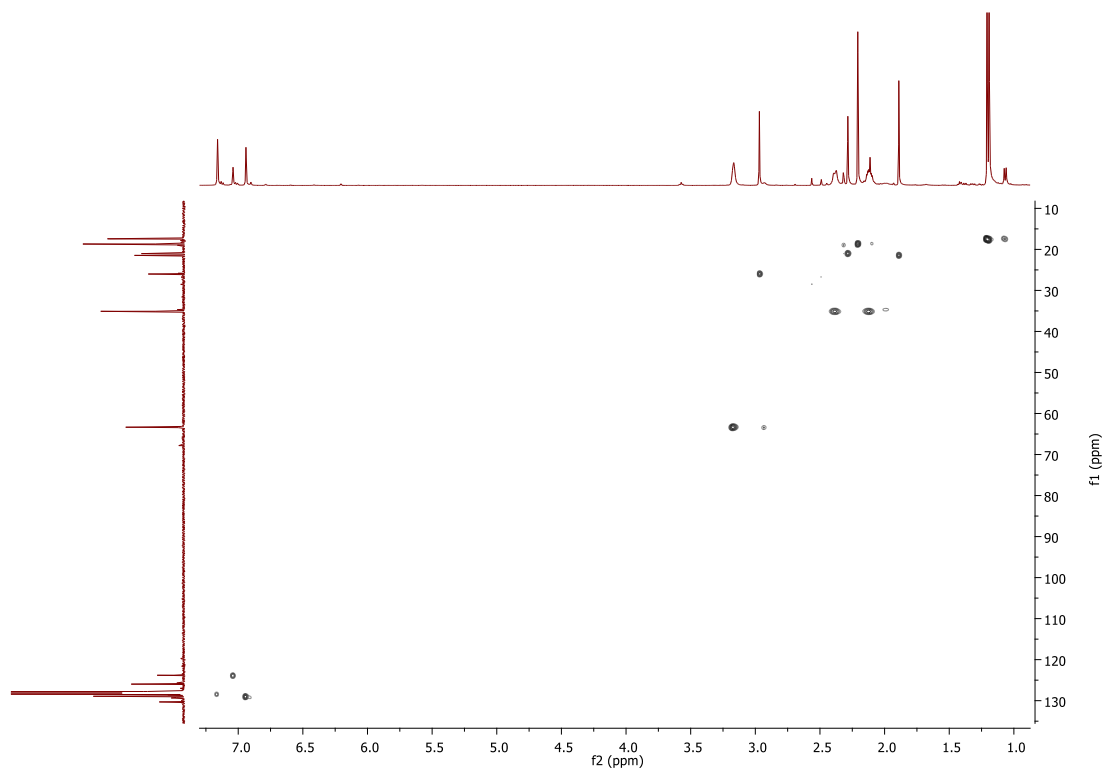
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) de **10**.



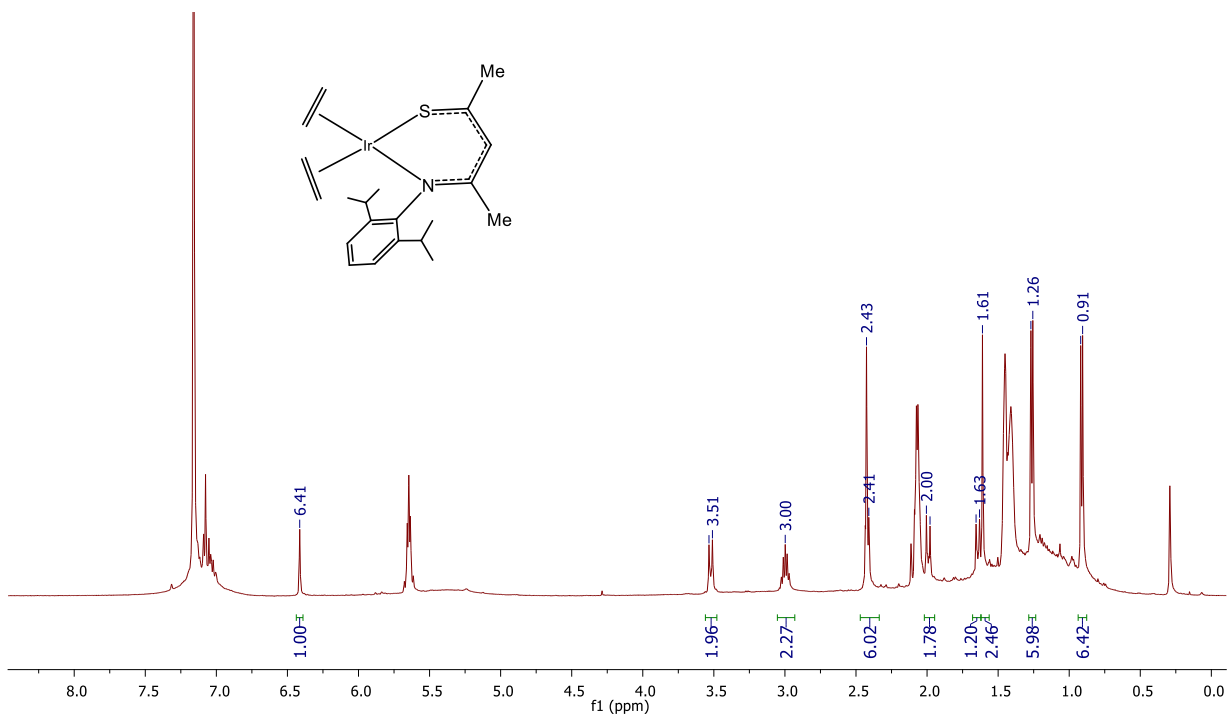
Espectro de RMN de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **10**.



Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **10**.

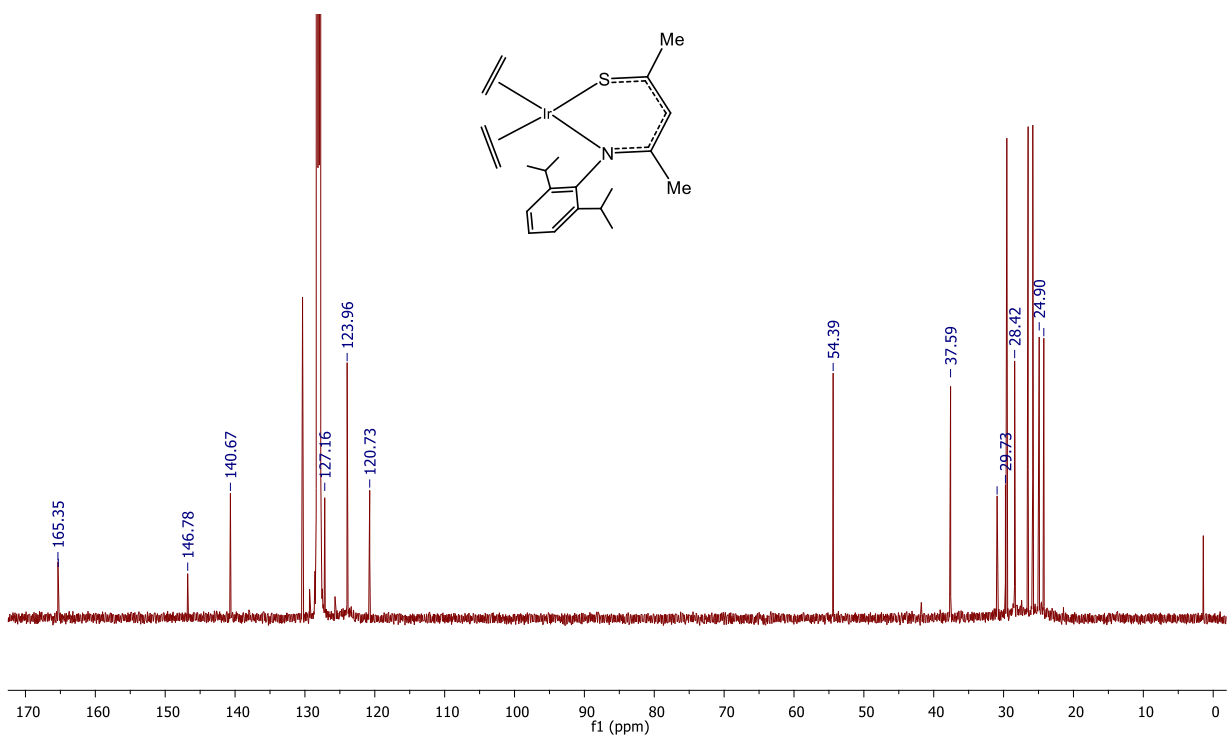


Experimento HSQC para **10** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.

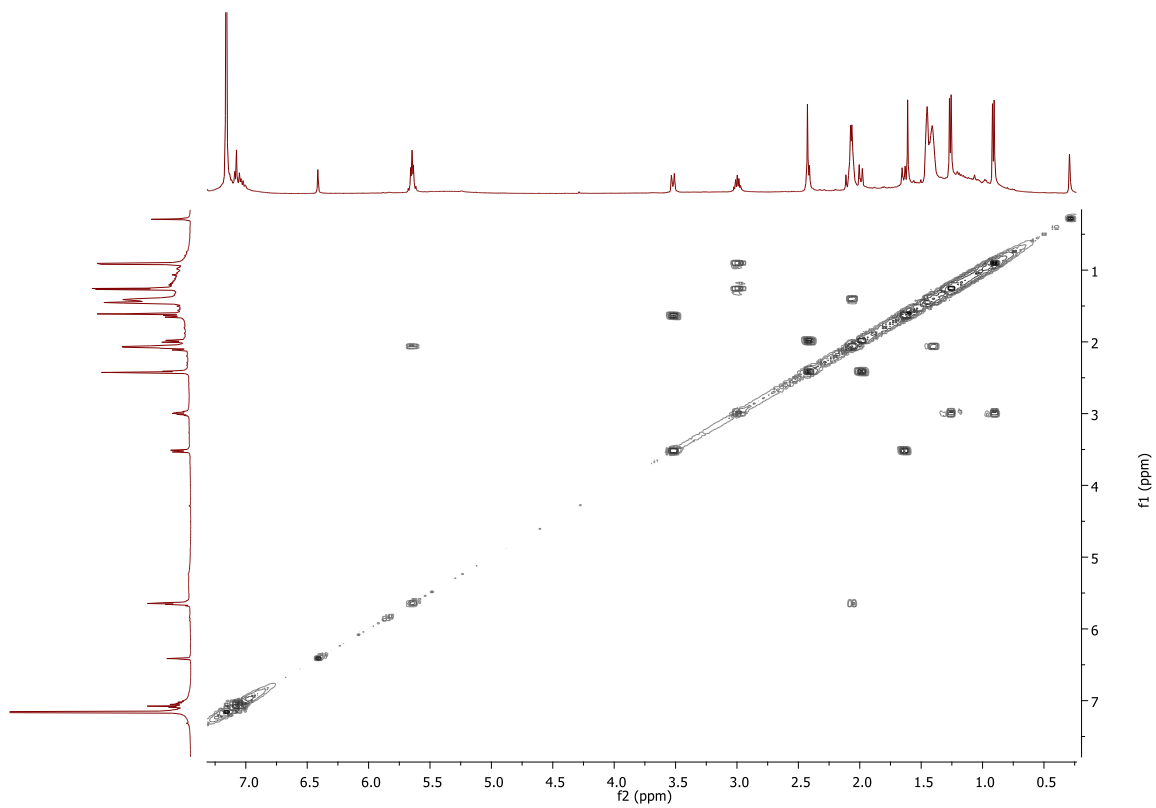


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) de **11**.

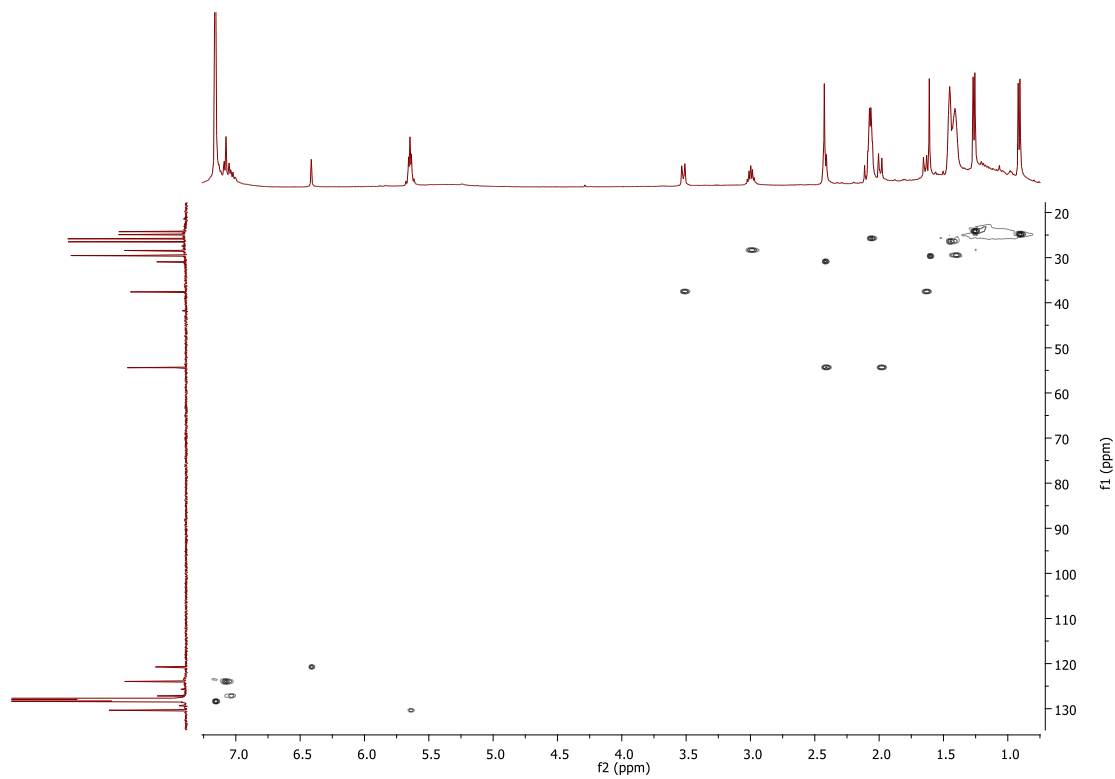




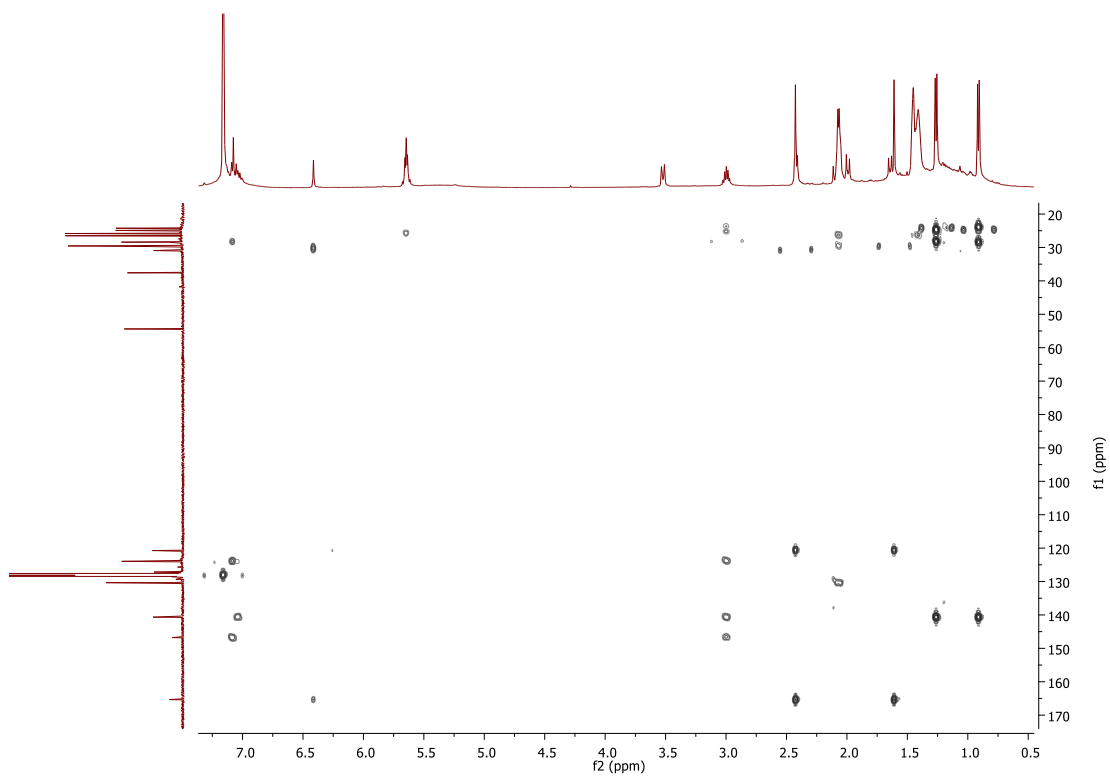
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **11**.



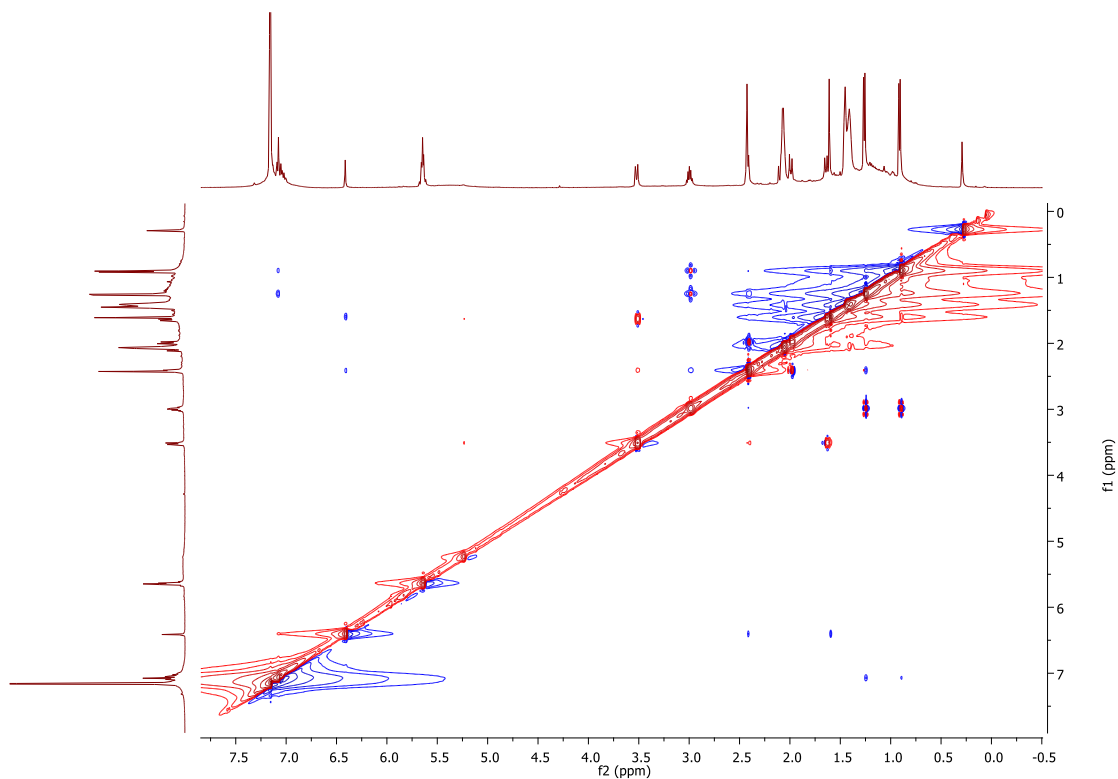
Experimento NOESY para **11** en  $\text{C}_6\text{D}_6$ .



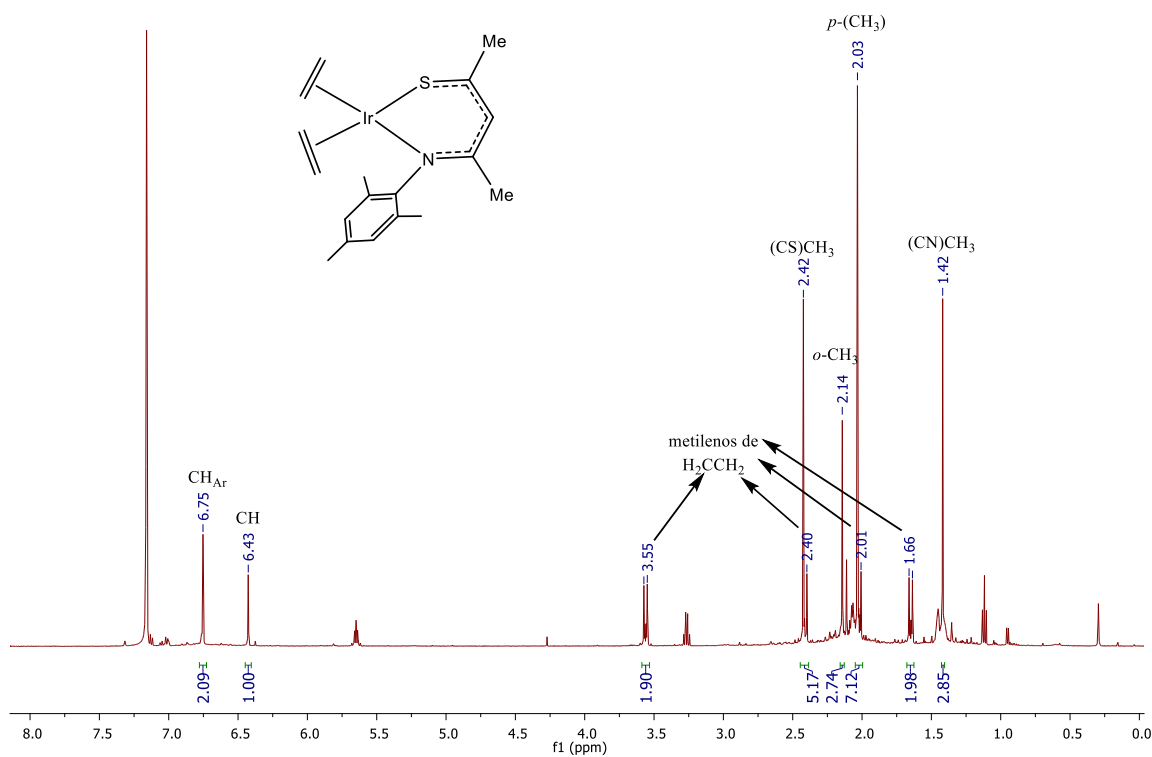
Experimento HSQC para **11** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.



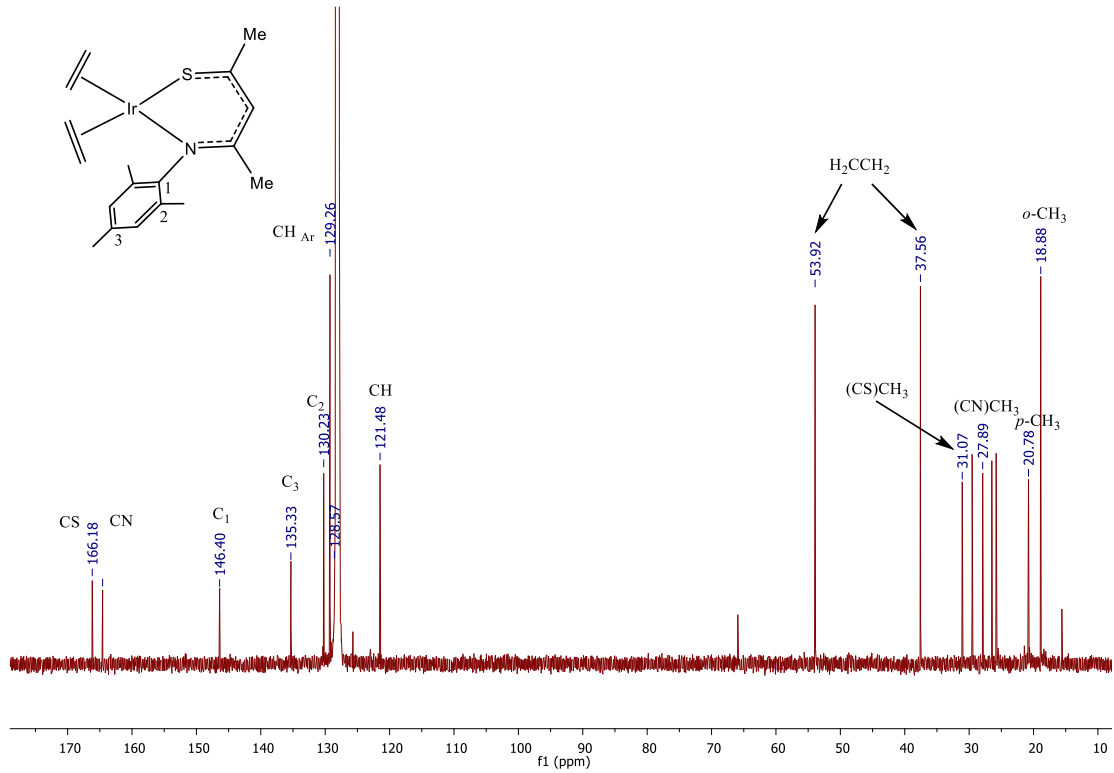
Experimento HMBC para **11** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.



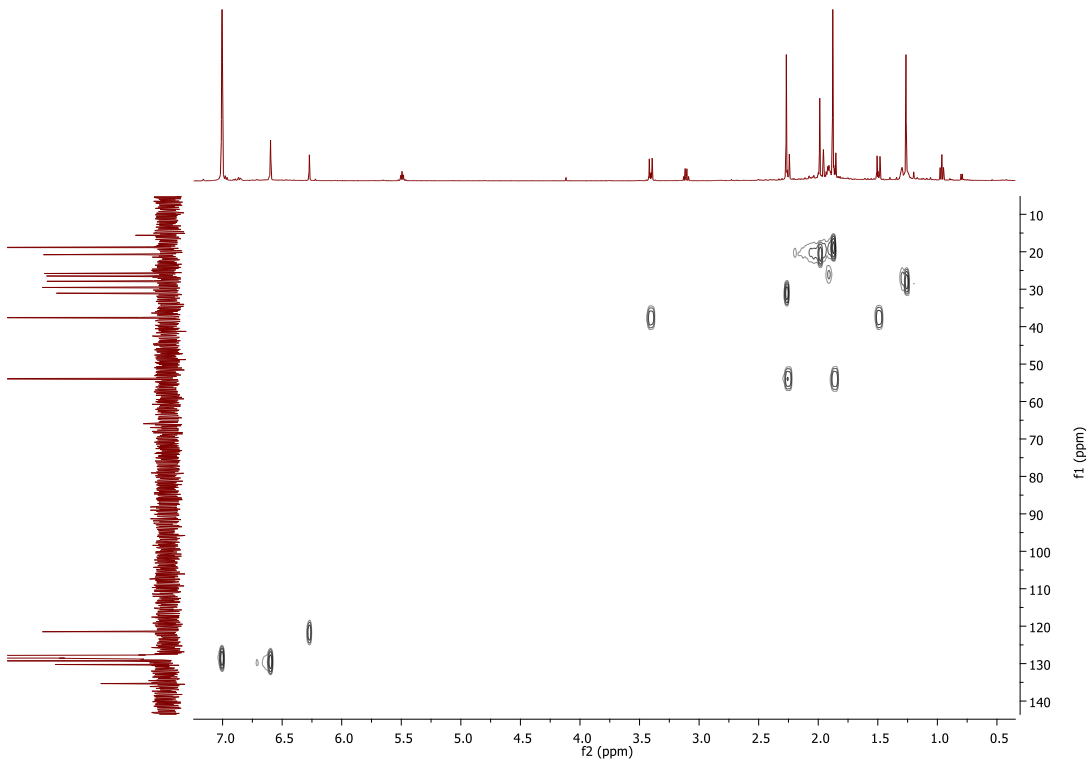
Experimento NOESY para **11** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.



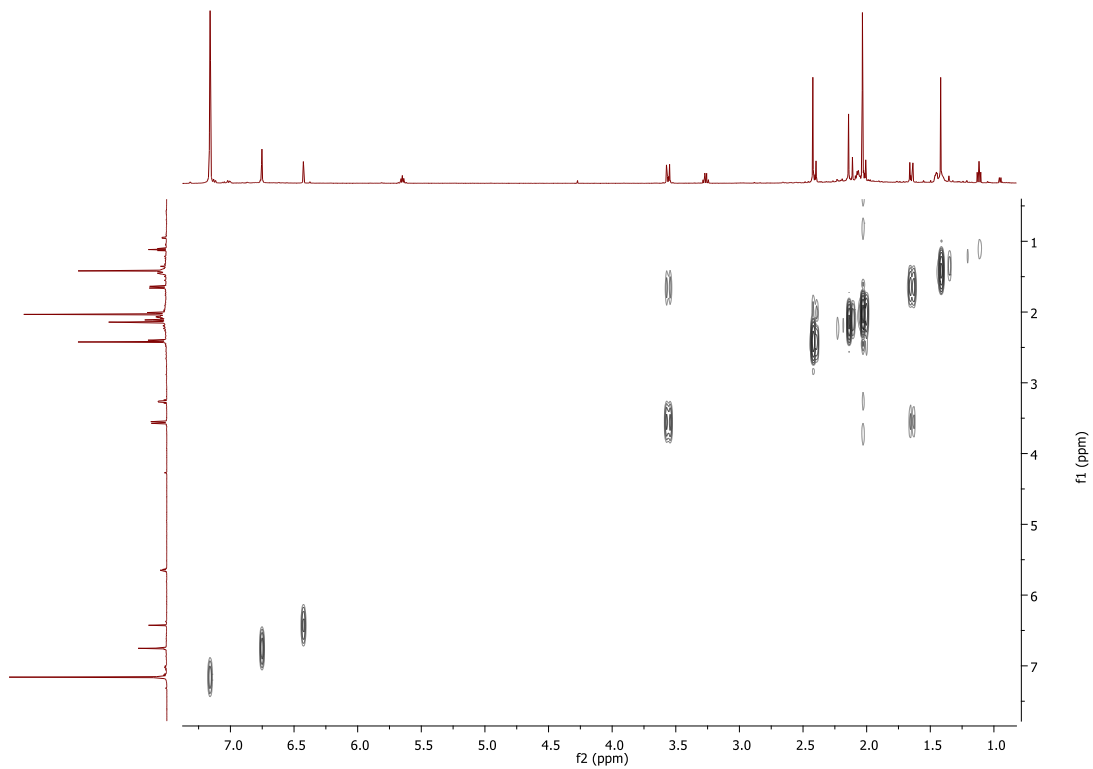
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) de **12**.



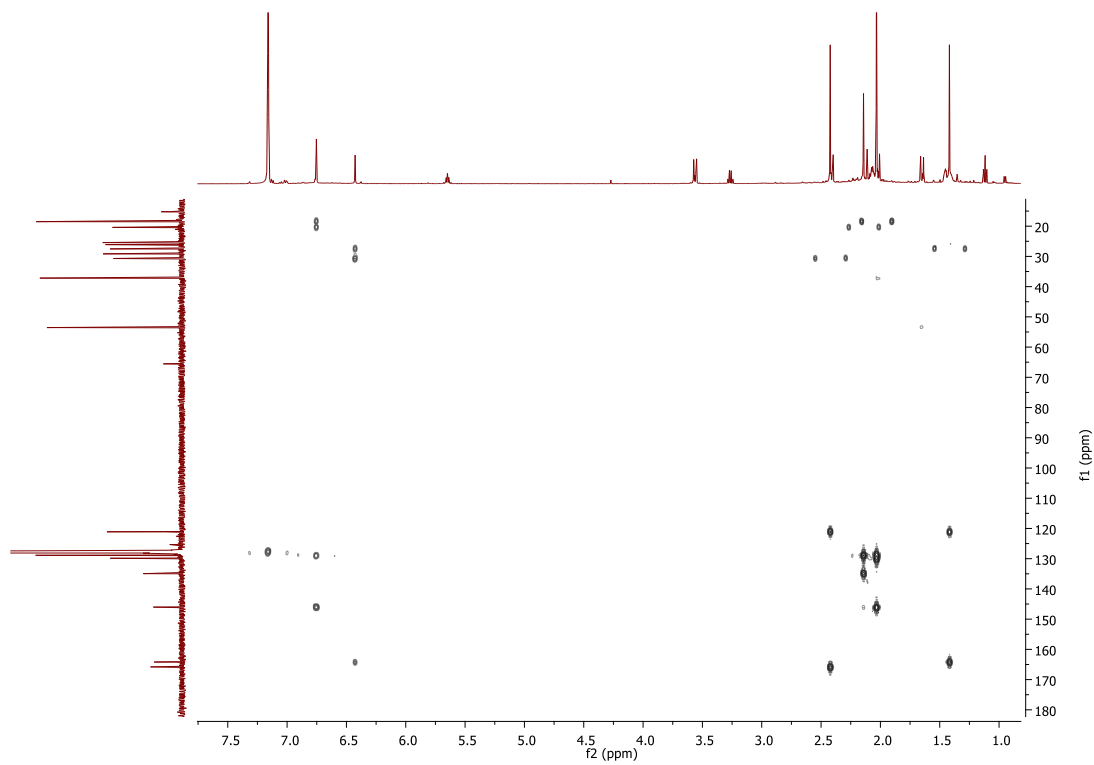
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **12**.



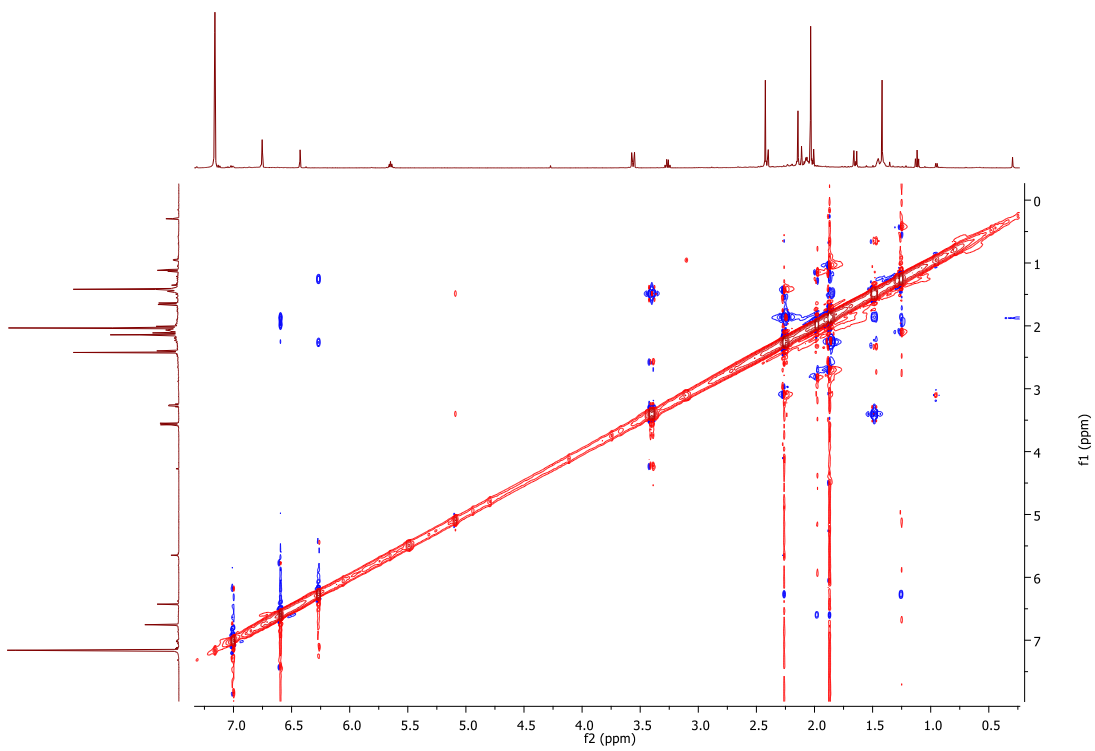
Experimento HSQC para **12** en  $\text{C}_6\text{D}_6$ .



Experimento COSY para **12** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.



Experimento HMBC para **12** en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.



Experimento NOESY para **12** en  $C_6D_6$ .